

## بررسی مقایسه‌ای پره امپتیبو تأثیر پاراستامول (آپوتل®) و کتورولاک وریدی بر درد پس از جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی تحت بیهوشی عمومی: کار آزمایه بالینی سه سوکور

سید محمدرضا صفوی<sup>۱</sup>، عظیم هنرمند<sup>۱</sup>، فائزه آزاد شهرکی<sup>۲</sup>، زهرا مقیمی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** مطالعات محدودی در زمینه تأثیر مسکن‌ها بر درد ناشی از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی و کنترل درد پس از عمل بیماران با داروهایی که حداقل عوارض ممکن را داشته باشند انجام شده و همین موضوع باعث طراحی مطالعه‌ی کنونی به منظور مقایسه‌ی اثر پره امپتیبو آپوتل و کتورولاک برای اولین بار در بیماران تحت عمل کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی بوده است.

**روش‌ها:** این کار آزمایه بالینی سه سوکور، بر روی ۹۰ بیمار که تحت بیهوشی عمومی جهت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی قرار گرفتند انجام شد. گروه A کتورولاک وریدی، گروه B، آپوتل و گروه C به عنوان شاهد، نرمال سالین را پیش از بیهوشی عمومی و ۳۰ دقیقه قبل از برش جراحی دریافت کردند.

**یافته‌ها:** در مجموع و پس از گذشت ۲۴ ساعت، نیاز به مخدر پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی در بیماران تحت بیهوشی همراه با کتورولاک ( $0/93 \pm 2/10$ ) کمتر از آپوتل ( $2/72 \pm 0/97$ ) و گروه شاهد ( $2/85 \pm 1/02$ ) بود. این یافته‌ها برای شدت درد و رضایت بیماران نیز مورد تأیید قرار گرفت. رضایت بیماران در گروه کتورولاک و سپس آپوتل در مقایسه با گروه شاهد از سطح بالاتری برخوردار بود.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد نیاز به مخدر در گروه کتورولاک کمتر از آپوتل و در آپوتل کمتر از شاهد بود. همچنین با لحاظ کردن فاکتور زمان و نیمه‌ی عمر مؤثر هر یک از داروها، پیشنهاد می‌شود که هر دو داروی آپوتل و کتورولاک می‌توانند در کاهش نیاز به مخدر در بیماران تحت کله سیستکتومی مؤثر واقع شوند.

**واژگان کلیدی:** پاراستامول (آپوتل®)، کتورولاک؛ کوله سیستکتومی؛ کار آزمایه بالینی

**ارجاع:** صفوی سید محمدرضا، هنرمند عظیم، آزاد شهرکی فائزه، مقیمی زهرا. بررسی مقایسه‌ای پره امپتیبو تأثیر پاراستامول (آپوتل®) و کتورولاک وریدی بر درد پس از جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی تحت بیهوشی عمومی: کار آزمایه بالینی سه سوکور. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۵۴): ۴۳-۴۹

### مقدمه

هنگام آسیب بافتی، درد به عنوان یک مکانیسم دفاعی بروز پیدا می‌کند. به دنبال ایجاد درد، مجموعه‌ای از عوارض فیزیولوژیکال و پاتوفیزیولوژیک سبب افزایش زمان بستری در بیمارستان پس از عمل‌های جراحی خواهند بود.

طیف وسیعی از انواع مسکن‌های مخدر و غیرمخدر جهت کاهش تسکین درد بیماران بخش جراحی استفاده می‌شود. مخدرها، پرکاربردترین دسته‌ی مسکن‌ها هستند. ولی عوارض متعددی از جمله سرکوب سیستم تنفسی، تهوع، استفراغ، خستگی و گیجی به دنبال دارند (۱).

کوله سیستیت حاد، با یک حمله‌ی صفاوی کولیک شروع شده و به دنبال آن درد مزمنی ایجاد می‌گردد. بیمارانی با تابلوی کوله سیستیت حاد، نیازمند دریافت مایعات وریدی، آنتی‌بیوتیک و آنالژزی هستند؛ اما در نهایت درمان قطعی آن کوله سیستکتومی است.

تا به امروز، مهم‌ترین دلیل برای انجام کوله سیستکتومی، وجود سنگ‌های صفاوی در کیسه صفرا است. کوله سیستکتومی به طور کلی به دو صورت لاپاروسکوپی و یا کوله سیستکتومی باز (Abdominal)، انجام می‌گردد (۲).

در جراحی کوله سیستکتومی باز، برشی در حدود ۶ اینچ در

۱- استاد، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: عظیم هنرمند؛ استاد، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: honarmand@med.mui.ac.ir

می‌کند. در حال حاضر در ایالات متحده و اروپا، کتورولاک در طیف وسیعی به عنوان یک ضد درد سریع و عمومی به صورت تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرد. از جمله برتری‌های حائز اهمیت آن می‌توان به نداشتن عارضه دپرسیون تنفسی، عدم بروز وابستگی و طولانی بودن اثر تسکینی آن، اشاره کرد. از سوی دیگر اثر سینرژیک آپوتل و کتورولاک در همراهی با اپیوئیدهای تزریقی، می‌تواند دوز داروهای مخدر مورد نیاز پس از عمل را کاهش دهد (۸، ۹).

آپوتل، دیگر داروی تزریقی است که یک استامینوفن می‌باشد و در دسته دارویی مشتقات پارآمینوفنل و دسته درمانی مسکن غیر مخدر و ضد تب قرار می‌گیرد. ترکیب فعال آن با نام پاراستامول شناخته می‌شود. اغلب کاربرد آپوتل برای درمان کوتاه‌مدت درد با شدت متوسط پس از عمل‌های سبک و همچنین درمان کوتاه‌مدت تب می‌باشد (۱۰).

هنگامی که کتورولاک به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود، پاسخ ضد درد اولیه در عرض ۳۰ دقیقه اتفاق می‌افتد و فاصله‌ی زمانی قبل از رسیدن به اوج غلظت ۱ تا ۲ ساعت است. مطالعات قبلی، تجویز کتورولاک در درمان درد بعد از عمل را در انواع روش‌های جراحی بررسی کردند. مصرف اپیوئید را ۲۵ تا ۴۵ درصد کاهش داده و در نتیجه عوارض جانبی مربوط به اپیوئید مانند ایلئوس، حالت تهوع، استفراغ و اقامت در بیمارستان را کاهش می‌دهد (۱۱).

در مطالعاتی که تاکنون در زمینه‌ی مقایسه‌ی کتورولاک، مورفین و آپوتل صورت گرفته است، نشان داده شده که کتورولاک در دوزهای ۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم اثری برابر مورفین دارد و این در حالی است که عوارض ناشی از آن به طرز چشمگیری کمتر از مورفین می‌باشد (۱۲).

همچنین در مطالعه‌ای در مقایسه‌ی اثر کتورولاک و مورفین در جهت کاهش درد پس از عمل کله سیستکتومی، دریافتند که در روز اول پس از جراحی، اثر مورفین بیش از کتورولاک است در حالی که از روز اول به بعد، اثرات مشابه و برابری در کنترل درد نشان دادند. از سوی دیگر در مطالعه‌ی دیگری اثر مقایسه‌ی پاراستامول و کتورولاک در ترکیب با مورفین جهت کنترل درد پس از جراحی بررسی شد که نشان داد افزودن پاراستامول به کتورولاک باعث افزایش اثر بی‌دردی در مقایسه با مصرف ترکیبات ضد التهابی غیر استروئیدی به تنهایی می‌شود (۱۳).

با توجه به نیاز بیماران به کنترل درد پس از عمل با داروهایی که حداقل عوارض ممکن را داشته باشند و همچنین بررسی‌های محدود در زمینه‌ی تأثیر مسکن‌ها بر درد ناشی از کوله سیستکتومی لاپراسکوپیک، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی اثر پره امپتیبو در دو داروی آپوتل و کتورولاک برای اولین بار در بیماران تحت عمل کوله سیستکتومی لاپراسکوپیک بوده است.

بخش فوقانی و راست شکم ایجاد می‌گردد و در نهایت کیسه صفرا خارج شده و محل جراحی بسته می‌شود. برای تخلیه ترشحات، لوله کوچکی از داخل به بیرون شکم قرار داده می‌شود. این درن معمولاً در بیمارستان درآورده می‌شود. انجام کوله سیستکتومی به شیوه‌ی باز نیز حدود ۱ تا ۲ ساعت به طول می‌انجامد (۳).

در کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک، جراح برش‌های کوچکی را روی شکم ایجاد می‌کند. ابزارهای جراحی و دوربینی که با استفاده از آن ارگان‌های داخلی مشاهده می‌گردد با استفاده از همین برش‌ها وارد بدن خواهد شد. برای آن که جراح دید واضح‌تری از داخل شکم به دست بیاورد از گاز کربن دی‌اکسید استفاده می‌شود. در نهایت کیسه صفرا خارج شده و برش‌های ایجاد شده با استفاده از چسب یا گیره جراحی و بخیه، مسدود می‌گردد. انجام کوله سیستکتومی با رویکرد لاپاروسکوپیک معمولاً ۱ تا ۲ ساعت به طول می‌انجامد (۴).

کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک، روش درمانی ایمن و با مزیت‌های فراوان است. ولی درد گاهاً بسیار شدید از عوارض شایع پس از آن می‌باشد که منشأ آن مجموعه‌ای از علل مختلف از جمله، دردهای کولیک یا دردهای حاد شکمی، درد ناشی از نشت مایع صفراوی و درد ناشی از عمل جراحی است (۵).

درد بعد از این عمل، اثرات نامطلوب فیزیولوژیک حاد را با تظاهراتی بر روی اعضای مختلف، ایجاد می‌کند که در این زمینه می‌توان به عدم تخلیه‌ی ترشحات تنفسی، آتلکتازی، تاکیکاردی، ایسکمی میوکارد، ترومبوز ورید عمقی، ایلئوس، احتباس ادراری و طولانی شدن زمان استراحت در بستر اشاره کرد (۶).

کنترل نامناسب درد، یکی از عوامل کاهش‌دهنده‌ی کیفیت ریکاوری و همچنین افزایش هزینه‌های متحمل شده بر جامعه می‌باشد. امروزه با وجود شناخت جامع از مکانیسم‌های ایجاد درد، روش‌های کنترلی مؤثری به ویژه بلافاصله پس از عمل و یا در بخش ریکاوری پس از عمل، وجود ندارد. به دنبال این مسأله، عدم رضایت بیمار از مراقبت‌های بیمارستانی، تأخیر در زمان ترخیص، افزایش طول مدت ریکاوری و افزایش هزینه‌های بهبودی را شاهد هستیم (۵، ۴).

بی‌دردی تحت کنترل بیمار (Patient-controlled analgesia) PCA به صورت انفوزیون داخل وریدی (PCIA) و اپیدورال PCEA (Epidural) دو نمونه از روش‌های پیشرفته جهت کنترل درد بعد از جراحی‌ها به شمار می‌روند (۴، ۷).

کتورولاک با نام ژنریک کتورولاک ترومتامول، یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است (NSAIDs) است که باعث بلاک شدن سیکلواکسیژناز در آبشار اسید آراشیدونیک می‌شود و از طریق مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها شرایط ضد درد و التهابی قوی را فراهم

## روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی سه‌سوکور بر روی ۹۰ بیمار ۱۸ تا ۶۸ سال، با کلاس ASA یک و دو که جهت عمل کوله سیستکتومی تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند، انجام شد. بیماران با استفاده از نرم‌افزار Random Allocation به ۳ گروه تقسیم شدند. (گروه A کتورولاک وریدی، گروه B آپوتل و گروه C گروه شاهد)، نرمال‌سالین را پیش از بیهوشی عمومی و ۳۰ دقیقه قبل از برش جراحی دریافت کردند. پیش از مرحله‌ی فوق؛ از تمامی بیماران پس از توضیحات کامل در مورد عوارض التهابی داروها و روش انجام بی‌دردی، رضایت کتبی اخذ شد. همچنین مفاد معاهده‌ی هلسینکی در این مطالعه رعایت گردید. در مرحله‌ی بعد، با استفاده از فرم‌های از پیش تهیه شده، اطلاعات دموگرافیک و فیزیولوژیک بیماران ثبت شد.

تمام بیماران با اعتیاد به مواد مخدر یا هر داروی روان‌گردان دیگر، بیماران با منع بیهوشی عمومی، بیماران با اختلال انعقادی و یا پلاکت کمتر از صد هزار در میکرولیتر، بیماران با سابقه‌ی نارسایی کلیه و کراتینین سرم بیش‌تر از ۱/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، بیماران کاندید جراحی همزمان دیگر، بیماران با شکستگی در نقطه‌ای از بدن، اختلالات سایکوتیک، معیار هوشیاری گلاسکو کمتر از ۱۵، شکستگی باز، سندرم کمپارتمان، بیماران با تست مثبت HIV و یا هپاتیت B از مطالعه حذف شدند.

در هر سه گروه، در اتاق عمل برای بیمار رگ محیطی گرفته شده و پایش روتین اتاق عمل شامل  $SPO_2$ ، BIS،  $EtCO_2$  و ECG و NIBP انجام شد. همچنین ضربان قلب، فشارخون و میزان اکسیژن خون شریانی ثبت گردید. بیماران پیش از القاء بیهوشی، ۵ سی‌سی به ازاء هر کیلوگرم از وزن بدن، نرمال‌سالین دریافت کردند. پیش از آغاز بیهوشی، بیماران گروه A، ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتورولاک به صورت (محلول در ۵۰ سی‌سی نرمال‌سالین)، بیماران گروه B، ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آپوتل (در ۵۰ سی‌سی نرمال‌سالین) و بیماران گروه C فقط ۵۰ سی‌سی نرمال‌سالین در مدت ۳۰ دقیقه پیش از برش جراحی دریافت کردند. هر سه گروه جهت پره مدیکیشن داروی میدازولام با دوز ۲۵ میکروگرم بر هر کیلوگرم و فنتانیل با دوز ۳ میکروگرم بر هر کیلوگرم دریافت نمودند. القاء بیهوشی با پروپوفول ۲ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم و آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم انجام گرفت. لوله‌گذاری تراشه در هر دو گروه با لارنگوسکوپ مستقیم و تیغ‌ی مکتبشاش و لوله‌ی شماره‌ی ۷/۵ یا ۸ انجام شد. نگهداری بیهوشی با داروهای پروپوفول ۱۰۰-۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم در هر دقیقه و آتراکوریوم ۱۰ میکروگرم بر هر کیلوگرم در هر ۳۰ دقیقه برای حفظ عمق بیهوشی ۴۰ تا ۶۰ انجام شد.

پس از پایان جراحی و هوشیاری کامل بیمار میزان درد بر اساس شاخص دیداری شدت درد (Visual analogue scale) VAS در ساعت‌های ۱، ۲، ۳، ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی ارزیابی شد. همچنین VAS شاخصی برای اندازه‌گیری رضایتمندی است که در بازه‌ی بین ۰-۱۰ ارزیابی می‌شود به این صورت که اسکور ۰-۳ خوب، ۴-۶ متوسط و ۷-۱۰ بد در نظر گرفته می‌شود و عدد صفر بیانگر بدون درد و عدد ۱۰ بیانگر درد غیر قابل تحمل می‌باشد. در صورتی که VAS بیشتر از ۳ بود و بیماران مسکن اضافه درخواست کردند، ۵ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن، پتیدین تجویز می‌شود. علاوه بر درد، فشارخون و ضربان قلب و  $O_2Sat$  نیز در ساعت‌های ۱، ۲، ۳، ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل اندازه‌گیری و در برگه‌های مربوطه ثبت شدند. همچنین اسکور رضایتمندی که شامل بد، متوسط و خوب بود نیز ثبت گردیدند.

**آنالیز آماری:** تمامی متغیرهای کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شدند. نرمال بودن متغیرهای کمی، به وسیله‌ی آزمون Kolmogorov-Smirnov و نمودارهای جعبه‌ای مورد بررسی قرار گرفت. تمامی آنالیزها با رویکرد intention to treat صورت گرفت. برای مقایسه‌ی متغیرهای پارامتریک از آزمون T-test و برای مقایسه‌ی متغیرهای غیرپارامتریک ANOVA استفاده شد. به منظور مقایسه‌ی متغیرهای غیرپارامتریک در سه گروه، از آزمون‌های Mann-Whitney U و Chi-Square در صورت لزوم آزمون Fisher's exact test استفاده گردید. داده‌های به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) به کمک آزمون‌های آماری مورد نیاز تجزیه و تحلیل شده و ارزش‌های  $P < 0/05$  معنی‌دار تلقی گردید.

این مطالعه با کد مصوبه اخلاق: IR.MUI.MED.REC.1400.749 و کد مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران: IRCTID: IRCT20101211005362N30 در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

## یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد ۹۰ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند. تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر جنس، سن، شاخص توده‌ی بدنی، درجه‌ی بیهوشی بر اساس ASA، مدت زمان بیهوشی، مدت زمان جراحی و مدت زمان اقامت در ریکاوری وجود نداشت ( $P > 0/05$ ) (جدول ۱).

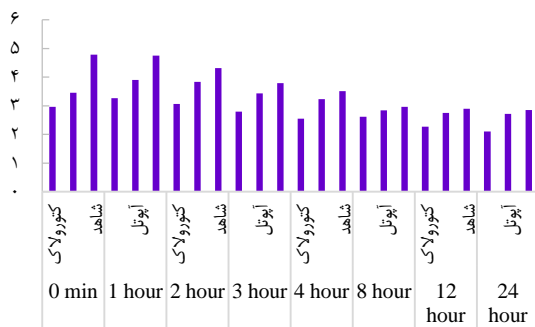
داده‌های همودینامیک شامل  $O_2Sat$ ، MABP، SBP، DBP و Heart rate در همه‌ی زمان‌های مطالعه بین گروه‌های مختلف همگی فاقد ارتباط معنی‌دار بودند ( $P > 0/05$ ).

جدول ۱. مقایسه‌ی اطلاعات دموگرافیک بین سه گروه مطالعه

P	گروه شاهد (n = ۳۰)	گروه کتورولاک N = ۳۰	گروه آپوتل N = ۳۰	
۰/۸۱	۱۷/۱۳	۲۱/۸	۱۹/۱۱	جنس (زن/مرد)
۰/۰۹	۲۰/۱۶ ± ۴۶/۷۱ (V)	۱۹/۶۲ ± ۳۶/۷۸	۹/۹۵ ± ۳۷/۵۱	سن (سال)
۰/۲۳	۲/۷۹ ± ۲۵/۵۸	۸/۲۷ ± ۲۷/۶۹	۷/۰۹ ± ۲۷/۷۱	شاخص توده بدنی (BMI)
۰/۳۹	۲۰/۸	۱۱/۱۷	۱۷/۸	ASA(I/II)

مقادیر داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. برای P مقادیر ( $P > ۰/۰۵$ ). معنی‌دار در نظر گرفته شد و از آزمون آماری ANOVA استفاده گردید.

در گروه شاهد، نیاز پیدا کرد.



شکل ۱. مقایسه‌ی اثرات داروها بر شدت درد در گروه‌های مطالعه

مقادیر داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. برای P مقادیر ( $P > ۰/۰۵$ ). معنی‌دار در نظر گرفته شد و از آزمون آماری ANOVA استفاده گردید.

در نهایت میزان رضایتمندی بیماران از داروی دریافتی در زمان پایان مداخله مورد ارزیابی قرار گرفت که در این بررسی رضایتمندی بیماران نشان داده شد که، در هر سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود دارد ( $P > ۰/۰۵$ ) و رضایتمندی در گروه دریافت‌کننده کتورولاک، بیش از آپوتل و آپوتل بیش از نرمال‌سالین است ( $P > ۰/۰۰۱$ ).

با این وجود، از بررسی میانگین و میانه اسکور VAS ریکاوری و سپس ۱، ۲، ۳، ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی در ۳ گروه، اینطور مشاهده شد که در تمامی زمان‌های بررسی این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین شدت درد در گروه‌های مختلف مطالعه وجود دارد (جدول ۲). بررسی بر روی روند تغییرات میانگین شدت درد نشان داد که این ارتباط معنی‌دار از دقیقه‌ی صفر پس از خروج از ریکاوری تا ۴ ساعت بعد از عمل باقی می‌ماند. این روند از ۴ ساعت بعد از ریکاوری تا ۲۴ ساعت پس از عمل نیز همچنان باقی می‌ماند (شکل ۱).

همچنین نشان داده شد که، میانگین دوز مخدر اضافی استفاده شده پس از اتمام عمل جراحی در ۳ گروه به طرز معنی‌داری متفاوت است ( $P > ۰/۰۰۱$ ) و میانگین اولین زمان مصرف مواد مخدر پس از عمل جراحی در ۳ گروه بیش از سایر زمان‌ها متفاوت است ( $\beta_1 < \beta_2$ ). میزان نیاز به مخدر در ساعات اولیه به طرز چشمگیری در گروه کتورولاک کمتر از آپوتل و گروه شاهد بود ( $P > ۰/۰۵$ ); همچنین این وضعیت در مورد گروه دریافت‌کننده آپوتل در مقایسه با گروه شاهد نشان داده شد اما با گذر زمان، اثر داروی آپوتل زودتر از کتورولاک از بین رفته و بیمار به مخدری برابر با میزان مورد استفاده

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین شدت درد بین گروه‌های مختلف مطالعه

زمان	گروه کتورولاک N = ۳۰	گروه آپوتل N = ۳۰	گروه شاهد N = ۳۰	P
۰ دقیقه	۲/۹۶ ± ۰/۵۶	۳/۴۶ ± ۰/۸۹	۴/۷۸ ± ۱/۳۴	$> ۰/۰۰۱$
۱ ساعت	۳/۲۷ ± ۱/۱۳	۳/۹ ± ۰/۸۳	۴/۷۵ ± ۱/۰۵	$> ۰/۰۰۱$
۲ ساعت	۳/۰۶ ± ۱/۱۶	۳/۸۳ ± ۰/۷۴	۴/۳۱ ± ۱/۱۹	$> ۰/۰۰۱$
۳ ساعت	۲/۷۹ ± ۰/۹۴	۳/۴۳ ± ۱/۰۷	۳/۷۹ ± ۰/۹۴	۰/۰۱
۴ ساعت	۲/۵۵ ± ۱/۰۵	۳/۲۳ ± ۰/۹۳	۳/۵۱ ± ۱/۱۲	۰/۰۰۲
۸ ساعت	۲/۶۲ ± ۰/۹۷	۲/۸۴ ± ۰/۹۶	۲/۹۶ ± ۰/۹۸	۰/۰۰۸
۱۲ ساعت	۲/۲۷ ± ۰/۹۵	۲/۷۵ ± ۰/۹۲	۲/۹۰ ± ۰/۹۸	۰/۰۳۷
۲۴ ساعت	۲/۱۰ ± ۰/۹۳	۲/۷۲ ± ۰/۹۷	۲/۸۵ ± ۱/۰۲	۰/۰۱۵

مقادیر داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. برای P مقادیر ( $P > ۰/۰۵$ ). معنی‌دار در نظر گرفته شد و از آزمون آماری ANOVA استفاده گردید.

## بحث

یافته‌های این مطالعه، نشان می‌دهد به طور کلی نیاز به مخدر پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی در بیماران تحت بیهوشی همراه با کتورولاک کمتر از آپوتل و گروه شاهد بوده است. این یافته‌ها در شدت درد بیماران و رضایت بیماران نیز مورد تأیید قرار گرفت به طوری که رضایت بیماران در گروه کتورولاک و سپس آپوتل در مقایسه با گروه شاهد از سطح بالاتری برخوردار بود که این یافته در راستای مطالعات پیشین در این زمینه است (۱۴).

با این حال، با توجه به احتمال بروز دردهای شدید پس از عمل کوله سیستکتومی، داروهای متفاوتی از جمله انواع مخدرها همواره در انتخاب بیماران و پزشکان قرار داشته است، اما در صورتی که بتوانیم این مصرف را به حداقل برسانیم، در ادامه با عوارض کمتری در بیماران روبه رو خواهیم شد (۱۵).

در یک مطالعه تصادفی دوسوکور که با گروه دارونما بر روی ۶۰ بیمار تحت کوله سیستکتومی کنترل شده بود، دریافتند که دیکلوفناک در مقایسه با کتورولاک، اثربخشی چشمگیرتری دارد با این حال پس از ۴ ساعت از عمل، نیازهای مورفین بعد از عمل در هر دو گروه کتورولاک و دیکلوفناک هر دو شبیه هم بودند، اگرچه این مطالعه یافته‌هایی از نظر میزان و مدت اثربخشی کتورولاک در راستای مطالعه‌ی ما ارائه کرده است اما به بررسی اثربخشی آپوتل در کاهش دوز نیاز به مخدر نپرداخته‌اند (۱۶).

یافته‌ی قابل توجه دیگر این مطالعه نشان داد که کتورولاک و دیکلوفناک هر دو داروهای ضددرد مؤثر پس از عمل هستند؛ با این حال، ملاحظات اقتصادی ممکن است به نفع تجویز دیکلوفناک باشد. این نکته در نظام اقتصاد سلامت دنیا حائز اهمیت است و می‌تواند جهت‌دهی مطالعات آینده را در جهت توسعه‌ی اقتصاد سلامت برعهده بگیرد (۱۶).

مطالعه‌ی ما در راستای مطالعاتی بود که کتورولاک را مؤثرتر از آپوتل در افزایش رضایت بیماران، کاهش درد و کاهش نیاز به مخدر می‌دانستند (۱۷).

همچنین در مطالعه‌ی حاضر، میزان نیاز به مخدر در ساعات اولیه

به طرز چشمگیری در گروه کتورولاک کمتر از آپوتل و گروه شاهد بود؛ به علاوه این وضعیت در مورد گروه دریافت‌کننده‌ی آپوتل در مقایسه با گروه شاهد نشان داده شد اما با گذر زمان، اثر داروی آپوتل زودتر از کتورولاک از بین رفته و بیمار به مخدری برابر با میزان مورد استفاده در گروه شاهد، نیاز پیدا کرد.

## نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که به صورت تجمیعی نیاز به مخدر در گروه کتورولاک کمتر از آپوتل و در آپوتل کمتر از شاهد بود، همچنین با در نظر گرفتن فاکتور زمان و نیمه عمر اثربخشی هر یک از داروها، پی می‌بریم که هر دو داروی آپوتل و کتورولاک می‌توانند در کاهش نیاز به مخدر در بیماران تحت کله سیستکتومی مؤثر واقع شوند. البته مطالعه‌ی حاضر اولین مطالعه در این راستا بوده و این ادعا مستلزم بررسی‌های متعدد و در نظر گرفتن سایر ابعاد نیز می‌باشد.

از محدودیت‌های مطالعه‌ی کنونی، عدم پیگیری بیماران از جهت بروز درد مزمن در طولانی مدت می‌توان اشاره کرد، البته مطالعه‌ی ما از جهت بررسی داروها در کنترل درد حاد طراحی شده بود، ولی احتمال به وجود آمدن درد مزمن در بعضی گروه‌ها وجود داشت. همچنین بررسی عوارض و علائم هر یک از گروه‌های مورد مطالعه، از جمله حالت تهوع، استفراغ، سرگیجه و سایر علائم بالینی از این دست در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت.

برای مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود که ترکیبی از آپوتل و کتورولاک مورد بررسی قرار گیرد و همچنین بررسی بر جمعیت‌های بیشتر و سایر جراحی‌ها صورت گیرد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری عمومی رشته‌ی پزشکی با کد IR.MUI.MED.REC.1400.749 می‌باشد که با حمایت مالی دانشکده‌ی پزشکی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات مسؤولین و همکاران مربوطه در این طرح تقدیر و تشکر می‌شود.

## References

1. Sorri F, Hashemian F, Hajialikhani S, Bakhshaei MH. Preliminary study of pre-hospital pain management and comparison of pain management methods in emergency patients. Arch Anesth Crit Care 2021; 7(1): 19-24.
2. Gupta V, Jain G. Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy. World J Gastrointest Surg 2019; 11(2): 62-84.
3. Sanford DE. An update on technical aspects of cholecystectomy. Surg Clin North Am 2019; 99(2): 245-58.
4. Cianci P, Tartaglia N, Fersini A. Pain control after laparoscopic cholecystectomy. A prospective study. Ann Ital Chir 2020; 91: 611-6.
5. Barazanchi AWH, MacFater WS, Rahiri JL, Tutone S, Hill AG, Joshi GP; PROSPECT collaboration. Evidence-based management of pain after

- laparoscopic cholecystectomy: a PROSPECT review update. *Br J Anaesth* 2018; 121(4): 787-803.
6. Majumder A, Altieri MS, Brunt LMJAoL, Surgery E. How do I do it: laparoscopic cholecystectomy. [online 2020]. Available from: URL: <https://ales.amegroups.org/article/view/5766/html> 5.
  7. Damirchi AN, Kamali A, Azami M, Monfared ME. Comparison of the effect of apotel and pregabalin on postoperative pain among patients undergoing lower limb orthopedic surgeries. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(7): 2405-8.
  8. Ying Y, Fei S, Zeng Z, Qu X, Cao Z. Comparative Study of Dezocine and Ketorolac Tromethamine in Patient-Controlled Intravenous Analgesia in Laparoscopic Cholecystectomy. *Front Surg* 2022; 9: 881006.
  9. Akhavan Akbari G, Entezari Asl M, Ghazi A, Mirza Rahimy T, Mirzaei M. Comparative study of the infusion of ketorolac and acetaminophen in reducing postoperative pain and opioid consumption in patients undergoing orthopedic surgery of the lower limbs [in Persian]. *J Anesthesiol Pain* 2018; 8(3): 31-43.
  10. Kamali AR, Vakilian K, Mortazavi L, Shokrpour M. The effects of apotel and remifentanyl on postoperative pain. *Altern Ther Health Med* 2019; 25(3): 8-12.
  11. Mottaghi K, Nashibi M, Safari F, Asgari S, Sezari P. Comparing the effects of oral oxycodone and intravenous ketorolac on postoperative pain of laparoscopic cholecystectomy [in Persian]. *J Iranian Society Anaesthesiol Intensive Care* 2019; 41 (1): 21-8.
  12. Qureshi R, Kaleem HM, Toosy WJ, Imtiaz M, Farooq MJPJoM, Sciences H. A clinical trial of patient reported alterations in pain and opioid intake following paracetamol and magnesium sulfate after orthognathic surgery. *Pak J Med Health Sci* 2023; 17(03): 425-.
  13. Dastan F, Langari ZM, Salamzadeh J, Khalili A, Aqajani S, Jahangirifard A. A comparative study of the analgesic effects of intravenous ketorolac, paracetamol, and morphine in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A double-blind, active-controlled, randomized clinical trial. *Ann Card Anaesth* 2020; 23(2): 177-82.
  14. Salehi Aliabad M, Sheybani S, Mehrad-Majd H, Sharifian Attar AR. Comparison of analgesic effects of ketorolac plus apotel to meperidine in patients undergoing right thoracotomy: a double-blind randomized clinical trial. *Anesth Pain Med* 2023; 13(4): e136822.
  15. Medina-Vera AJ, Novoa LM. Reduced anesthetic requirements and postoperative analgesics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: premedication with intravenous paracetamol versus ketorolac, a double-blind and randomized clinical trial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2017; 64(2): 64-70.
  16. Eftekhariyazdi M, Ansari M, Darvishi-Khezri H, Zardosht RJSLE, Techniques P. Pharmacological methods of postoperative pain management after laparoscopic cholecystectomy: a review of meta-analyses. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020; 30(6): 534-41.
  17. Javaherforooshzadeh F, Abdalbeygi H, Janatmakan F, Gholizadeh B. Comparing the effects of ketorolac and Paracetamol on postoperative pain relief after coronary artery bypass graft surgery. A randomized clinical trial. *J Cardiothorac Surg* 2020; 15(1): 80.

## Pre-Emptive Comparative Study of the Effect of Intravenous Apotel® and Ketorolac on Pain after Laparoscopic Cholecystectomy Surgery under General Anesthesia: Triple-Blinded Clinical Trial

Mohammad Reza Safavi<sup>1</sup>, Azim Honarmand<sup>1</sup>, Faeze Azad Shahraki<sup>2</sup>, Zahra Moghimii<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Laparoscopic cholecystectomy has been accepted as a safe and gold-standard procedure in the world and has many advantages. However, one of the common complications after laparoscopic cholecystectomy is chronic and sometimes very severe pain. Considering the patients' need to control postoperative pain with drugs that have the least possible side effects, as well as limited studies on the effect of painkillers on pain caused by laparoscopic cholecystectomy, the purpose of this study is to compare the preemptive effect of two drugs. Apotel and ketorolac were used for the first time in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

**Methods:** This study was conducted as a three-blind randomized clinical trial on 90 patients aged 18 to 68 years, with ASA class one and two, who underwent general anesthesia for cholecystectomy.

**Findings:** The findings of this study show generally, the need for narcotics after cholecystectomy surgery in patients under anesthesia with ketorolac was less than in Apotel and the control group. These findings were also confirmed in patients' pain intensity and patients' satisfaction, so patients' satisfaction in Ketorolac and then Apotel group was higher compared to the control group, which is in line with previous studies in this field.

**Conclusion:** Therefore, it seems that the overall need for narcotics was lower in the ketorolac group than in Apotel and lower in Apotel than in control.

**Keywords:** Paracetamol(apotel®); Ketorolac; Cholecystectomy; clinical trial

**Citation:** Safavi MR, Honarmand A, Azad Shahraki F, Moghimii Z. **Pre-Emptive Comparative Study of the Effect of Intravenous Apotel® and Ketorolac on Pain after Laparoscopic Cholecystectomy Surgery under General Anesthesia: Triple-Blinded Clinical Trial.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(754): 43-9.

1- Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Medical Student, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Azim Honarmand, Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: honarmand@med.mui.ac.ir