

## مقایسه اثر شیاف ایندومتاسین و پتیدین عضلانی در کنترل درد پس از سزارین

دکتر لادن آجری، دکتر فرزانه عربی، دکتر الهام نیسانی سامانی، اذن... آذرگشپ، کبری ناخدا\*

\* گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** کنترل درد پس از جراحی اگرچه با روشهای موجود کنونی امکان پذیر شده است، لیکن بیماران همچنان از درد متعاقب اعمال جراحی رنج می‌برند. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر شیاف رکتال ایندومتاسین به عنوان یک آنالژزیک بعد از سزارین و مقایسه آن با پتیدین و پلاسبو انجام شده است.

**روش بررسی:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار بر روی ۲۰۴ بیمار ۴۵-۱۵ ساله انجام شد که متعاقب سزارین الکتیو یا اورژانس با ۲۰۰ میلی‌گرم شیاف رکتال ایندومتاسین (۶۸ بیمار) یا پلاسبو (۶۸ بیمار) و یا ۵۰ میلی‌گرم پتیدین داخل عضلانی (۶۸ بیمار) درمان شدند. پاسخ آنها به درمان در طی ساعت اول و ۸ ساعت بعد از مصرف دوزهای اول و دوم با Visual Analog Scale (VAS) بررسی گردید.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که مصرف دوزهای اول و دوم شیاف ایندومتاسین نسبت به گروه پلاسبو و پتیدین کاهش قابل ملاحظه‌ای در میانگین VAS ایجاد کرد ( $P < 0.05$ ). کاهش در میانگین VAS در ۴ ساعت اول بعد از مصرف دوز اول و دوم پتیدین نسبت به پلاسبو بارزتر بود، اما ۸ ساعت بعد از مصرف دوز اول و دوم پتیدین، کاهش بیشتری در میانگین VAS نسبت به پلاسبو مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** مصرف شیاف رکتال ایندومتاسین منجر به کنترل قابل ملاحظه درد در ۲۴ ساعت اول بعد از سزارین، در مقایسه با پتیدین و پلاسبو شد.

**واژگان کلیدی:** شیاف ایندومتاسین، سزارین، پتیدین.

### مقدمه

آگاهی ندارند. به طوری که ۷۰٪ بیماران، شدت درد پس از عمل را در حد انتظار می‌دانند، دوم آنکه پزشکان در مورد کنترل دردهای پس از عمل جراحی و نحوه استفاده از ضددردها آموزش رسمی نمی‌بینند. سوم آنکه به دلیل وجود سوء تفاهات شایع این تفکر که استفاده از ضد درد و مخدرها سبب وابستگی به این مواد و اعتیاد می‌شود، پابرجا مانده است (۱،۴).

دو گروه ضد درد اصلی اپیوئیدی و غیر اپیوئیدی شناخته شده‌اند. در گروه اپیوئیدی مورفین و در گروه غیر اپیوئیدها داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) نظیر کتورولاک به طور فزاینده‌ای جهت درمان دردهای بعد از جراحی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مزیت NSAIDها بر اپیوئیدها عبارت است از: عدم ایجاد ضعف تنفسی، عدم وجود پتانسیل سوء

کنترل درد پس از جراحی اگرچه با روشهای موجود کنونی امکان پذیر شده است، لیکن بیماران همچنان از درد متعاقب اعمال جراحی رنج می‌برند. سزارین، یکی از شایعترین اعمال جراحی می‌باشد که کنترل درد پس از آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که ۳۰-۴۰٪ بیماران در دوره بعد از عمل از درد متوسط تا شدید رنج می‌برند (۱-۳). دلایل متعددی برای عدم کفایت داروهای موجود در زمینه کنترل درد وجود دارد. نخست آنکه انتظارات بیماران از تسکین درد کم است و به طور عمده درباره میزان تسکین درد

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه زنان و زایمان، دکتر الهام نیسانی

سامانی (email: eneisani@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۱۰/۲۸

ایندومتاسین، گروه دوم پتیدین داخل عضلانی و گروه سوم دارونما.

برای کلیه بیمارانی که به بیمارستان شهدای تجریش مراجعه می‌کردند و کاندید عمل جراحی سزارین (چه به صورت انتخابی و چه به صورت اورژانس) بودند، پرونده پزشکی و فرم رضایت اخلاقی تکمیل شد. معاینات بالینی شامل معاینات ژنیکولوژیک و سایر معاینات از نظر بیماریهای سیستمیک انجام و نتایج حاصله در فرم مخصوص ثبت شد. روش بیهوشی برای عمل جراحی سزارین در بیمارستان به صورت روتین زیر برای تمام بیماران انجام شد:

روش بیهوشی عمومی:

Premedication: بیماران هیچ‌گونه پیش‌دارویی دریافت نکردند (کولین ۱ mg/kg)

Induction: تیوپنتال ۵-۶ mg/kg، سوکسینیل‌کولین ۱/۵ و آتروکوریوم

Maintenance: هالوتان و مخلوط گاز  $\text{N}_2\text{O}$  و اکسیژن

روش بیهوشی/اسپینال:

استفاده از محلول مارکایین ۰/۵٪ به میزان ۱۲/۵ mg در ریکاوری از هیچ‌گونه داروی ضد درد استفاده نشد.

قبل از جراحی سزارین مقیاس (VAS) visual analog scale (VAS) ده قسمتی که از صفر تا ۱۰ می‌باشد به بیماران آموزش داده می‌شد. در این مقیاس ۱۰ شدیدترین درد و صفر بیانگر فقدان درد می‌باشد. ۲۰۴ پاکت از شماره ۲۰۴-۱ کدگذاری شده و به طور تصادفی به سه گروه ۶۸ تایی تقسیم شدند. در داخل پاکتها بر حسب گروه ۳ عدد شیاف ۱۰۰ میلی‌گرم ایندومتاسین، ۳ عدد شیاف پلاسبو و یک برگه که روی آن پتیدین نوشته شده بود، قرار داده شد. بعد از اتمام جراحی سزارین و پس از انتقال بیمار به بخش طبق پاکت مربوطه روشهای زیر در مورد هر گروه اعمال می‌شد:

گروه ایندومتاسین: به محض ورود به بخش دو عدد شیاف ۱۰۰ میلی‌گرم ایندومتاسین رکتال تجویز می‌شد و ۴ و ۸ ساعت بعد مقیاس درجه‌بندی VAS اندازه‌گیری می‌شد. ۱۲ ساعت بعد از دوز اول یک شیاف ۱۰۰ میلی‌گرمی دیگر استفاده می‌شد و سپس در ۴ و ۸ ساعت بعد از دوز دوم مقیاس درجه‌بندی VAS اندازه‌گیری می‌شد.

گروه پلاسبو: به محض ورود به بخش دو عدد شیاف پلاسبو رکتال دریافت می‌کردند. ۴ و ۸ ساعت بعد مقیاس درجه‌بندی VAS اندازه‌گیری می‌شد. ۱۲ ساعت بعد از دوز اول یک شیاف پلاسبو دریافت می‌کردند و سپس در ۴ و ۸ ساعت بعد از دوز دوم مقیاس درجه‌بندی VAS اندازه‌گیری می‌شد.

مصرف دارویی، کم بودن اثرات تخدیری، تهوع کمتر، بازگشت زودرس عملکرد روده و ریکاوری سریع‌تر. به دلیل این امتیازات بالقوه، بسیاری از پزشکان NSAIDها را به اپیوئیدها ترجیح می‌دهند (۵،۶). در مطالعه‌ای که توسط Ambrose و همکاران در ۲۰۰۱ به صورت گذشته‌نگر با هدف بررسی اثر نیاز به شیاف رکتال ایندومتاسین علاوه بر ناکوتیک پس از سزارین بر روی ۲۹۷ بیمار انجام شد، مصرف ناکوتیک به میزان قابل توجهی در گروه دریافت‌کننده ایندومتاسین کاهش یافت. در این مطالعه، ایندومتاسین در طی ۶۰ دقیقه بعد از دریافت مورفین به صورت شیاف ۵۰ میلی‌گرمی هر ۶ ساعت یا طبق دلخواه بیمار تجویز شد. در این کارآزمایی بالینی غیرکنترل شده، شیاف رکتال ایندومتاسین منجر به کاهش معنی‌دار در مصرف ناکوتیک پس از عمل جراحی سزارین شد (۷). مطالعه Alwaili و همکاران در سال ۲۰۰۰ به صورت دوسوکور به منظور بررسی کارایی و ایمنی تجویز مکرر دیکلوفناک سدیم در درمان درد پس از عمل سزارین در امارات متحده عربی انجام شد. در این مطالعه، دیکلوفناک سدیم به میزان ۷۵ mg بلافاصله بعد از عمل جراحی سزارین به ۶۰ بیمار داده شد و با ۶۰ بیمار دریافت‌کننده پلاسبو، مقایسه گردید. شدت درد بر اساس ۱۰ cm analog scale تعیین شد. یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که تزریقات عضلانی مکرر ۷۵ میلی‌گرم دیکلوفناک سدیم (حداکثر ۲ تزریق در روز) می‌تواند درد بعد از سزارین را کاهش دهد و به طور معنی‌داری باعث کاهش نیاز به دریافت اپیوئید شود.

این مطالعه، به منظور مقایسه اثر شیاف ایندومتاسین، پتیدین و دارونما در کاهش درد بعد از عمل جراحی سزارین در مراجعه‌کنندگان به مرکز آموزشی پزشکی - درمانی شهدای تجریش در سال ۸۶-۱۳۸۴ انجام شد.

## مواد و روشها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی شاهددار است که روی ۲۰۴ بیماری که تحت عمل جراحی سزارین قرار گرفتند، انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: اعتیاد به اپیوئیدها، ابتلا به پروکتیت یا هموروئید، bleeding tendency، آتویی و آسم برونکیال، دیابت، بیماری کلیوی یا کبدی، سوء مصرف دارو یا الکل، هیپرتانسیون حاملگی یا پره‌اکلاپسی و بیماری زخم پپتیک.

بیماران در سه گروه ۶۸ نفری به صورت تصادفی و به شرح زیر تقسیم شدند: گروه اول تحت درمان با شیاف

نیاز به آنالژی کمی در گروه پلاسبو (۶۳ نفر، ۹۲/۶٪) بیشتر از گروه ایندومتاسین (۸ نفر، ۱۱/۸٪) و پتیدین (۴ نفر، ۵/۹٪) بود ( $p < 0.05$ ) ولی بین دو گروه ایندومتاسین و پتیدین تفاوت آماری معنی دار وجود نداشت.

در ۴ ساعت بعد از دریافت اولین دوز آنالژیکها میانگین VAS در گروه ایندومتاسین کمتر از گروه پتیدین و در گروه ایندومتاسین و پتیدین کمتر از گروه پلاسبو بود که این تفاوتها از نظر آماری معنی دار بودند ( $P < 0.05$ ).

در ۸ ساعت بعد از دریافت اولین دوز آنالژیک میانگین VAS در گروه ایندومتاسین کمتر از پتیدین و پلاسبو بود که از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0.05$ ) و در گروه پلاسبو و پتیدین تفاوت آماری معنی دار وجود نداشت (NS).

در ۴ ساعت بعد از دریافت دومین دوز آنالژیکها میانگین VAS در گروه ایندومتاسین کمتر از گروه پتیدین و پلاسبو و در گروه پتیدین کمتر از گروه پلاسبو بود. این تفاوتها از نظر آماری معنی دار بودند ( $p < 0.05$ ).

VAS در ۸ ساعت بعد از دریافت دومین دوز آنالژیک در گروه ایندومتاسین کمتر از گروه پتیدین و گروه پلاسبو بود که از نظر آماری معنی دار است ( $p < 0.05$ ) ولی در گروه پلاسبو و پتیدین این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (NS).

## بحث

این مطالعه نشان داد که مصرف شیاف رکتال ایندومتاسین منجر به کنترل قابل ملاحظه درد در ۲۴ ساعت اول بعد از سزارین، در مقایسه با پتیدین و پلاسبو می شود. ایندومتاسین برای آرتریتر روماتوئید متوسط تا شدید، استئوآرتریتر و حالات مشابه مؤثر است. در دهه اخیر، گزارشاتی مثبت از مصرف آن به عنوان ضد درد بعد از عمل، هم در جراحی عمومی و هم در جراحی های زنان و زایمان ارائه شده است. علیرغم این یافته ها، ایندومتاسین با استقبال عمومی مواجهه نشده است (۷-۳).

در این مطالعه، قصد ما تمرکز روی عوارض جانبی ایندومتاسین نبود (اگر چه در هر سه گروه عارضه جانبی دیده نشد) اما عدم وجود هرگونه عوارض دارویی در طی مدت اقامت در بیمارستان در گروه تحت درمان با ایندومتاسین در این مطالعه، خود باعث اطمینان است. در جستجو در مقالات پزشکی نیز فقط یک مقاله به صورت اختصاصی عوارض ایندومتاسین را روی مادر و نوزاد در مادری که تحت جراحی سزارین قرار می گیرد، بررسی کرده بود. در این مقاله عارضه ای

گروه پتیدین: در این گروه به محض ورود به بخش ۵۰ mg پتیدین به صورت داخل عضلانی تزریق شد و سپس ۴ و ۸ ساعت بعد مقیاس درجه بندی VAS اندازه گیری می شد. ۸ ساعت بعد از دریافت دوز اول، دوز دوم به میزان دوز قبلی تجویز می شد و دوباره ۴ و ۸ ساعت بعد از دریافت دوزها مقیاس درجه بندی VAS اندازه گیری شد. در هر کدام از سه گروه در صورتی که درد بیمار بر اساس VAS بیشتر از ۵ می شد، یکی دوز ۵۰ mg پتیدین تزریق عضلانی می شد. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه متغیرهای کمی از آزمون t و جهت مقایسه متغیرهای کیفی از کای دو استفاده شد.

## یافته ها

میانگین سنی بیماران  $26/4 \pm 5/1$  سال و میانگین وزنی آنها  $57/2 \pm 5/4$  kg بود. سن و وزن بیماران در سه گروه با هم تفاوت آماری معنی دار نداشت. در سه گروه از نظر پاریتی، سابقه قبلی سزارین، نوع سزارین، نوع برش سزارین، طول عمل جراحی و نوع بیهوشی اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت (NS) (جدول ۱).

جدول ۱- خصوصیات سنی، وزن، پاریتی(٪)، سابقه قبلی سزارین(٪)، مدت عمل جراحی(٪)، نوع بیهوشی(٪) و نیاز به آنالژی کمی(٪)

	گروه		
	پتیدین	ایندومتاسین	پلاسبو
سن (سال)	$27/15 \pm 5/27$	$26/63 \pm 5/73$	$25/29 \pm 4/186$
	(۱۸-۳۸)	(۱۵-۴۲)	(۱۹-۳۶)
وزن (kg)	$57/109 \pm 5/66$	$57/75 \pm 5/92$	$56/81 \pm 4/55$
پاریتی	پرمی پار	۳۸/۳	۲۷/۵
	مولتی پار	۲۶/۲	۴۱/۷
سابقه قبلی سزارین	بله	۳۴/۹	۴۱/۹
	خیر	۳۲/۹	۳۱/۱
نوع سزارین	انتخابی	۳۲/۹	۳۸/۶
	اورژانس	۳۳/۶	۳۰/۶
نوع برش سزارین	عمودی	۳۵/۱	۴۵/۹
	فان اشتیل	۳۲/۹	۳۰/۵
طول عمل جراحی (ساعت)	< ۱	۳۸/۷	۲۶/۹
	> ۱	۲۸/۸	۲۶/۹
نوع بیهوشی	اسپینال	۳۷/۹	۲۸/۷
	جنرال	۲۹/۹	۳۶/۸
نیاز به آنالژی کمی	بله	۱۱/۷	۸۴
	خیر	۴۶/۵	۳۱/۹

دیده نشد، در یک بررسی بر روی بیمارانی که هر ۴ ساعت مپریدین هیدروکلراید (Demerol) عضلانی دریافت کرده بودند، نشان داده شد که حداکثر غلظت داروی مخدر و نیز زمان رسیدن به این حداکثر، در هر بیمار و همچنین در میان بیماران مختلف، متغیر بوده است. در نتیجه به طور متوسط تنها در ۳۵٪ موارد، در هر تزریق که به فواصل ۴ ساعته انجام شده بود، غلظت سرمی دارو به بیش از حداقل غلظت مؤثر داروی ضد درد رسیده است (۱۱). حداقل غلظت مؤثر داروی ضد درد Minimal effective analgesic concentration (MEZC) عبارت است از غلظت سرمی که اثر ضد درد در غلظت پایین تر از آن بسیار کم خواهد بود (۱،۲).

در این مطالعه، وزن بیماران در سه گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت و همه بیماران در هر سه گروه دوز ثابت و یکسانی از داروها، دریافت می کردند، لذا وزن بیمار نمی توانست روی نتایج اثرات بی دردی داروها تأثیرگذار باشد. نقطه قوت مطالعه حاضر نسبت به مطالعات دیگر این است که در مطالعات دیگر جهت کنترل درد بعد از جراحی سزارین از داروهای مخدر به عنوان baseline استفاده شده و مصرف NSAID را جهت کاهش نیاز به داروی مخدر مورد بررسی قرار داده اند ولی در این مطالعه ایندومتاسین به عنوان داروی آنالژزیک خط اول جهت کنترل درد بعد از عمل جراحی سزارین با پتیدین و پلاسیبو مقایسه شده است.

با توجه با اینکه مصرف شیاف رکتال ایندومتاسین می تواند منجر به کنترل قابل ملاحظه درد در ۲۴ ساعت اول بعد از سزارین، در مقایسه با پتیدین و پلاسیبو شود و نیاز به ضددردهای اپیوئیدی را کاهش دهد، لذا با تکیه بر نتایج حاصل از این مطالعه، می توان NSAIDهایی نظیر ایندومتاسین را با طیب خاطر پیشنهاد نمود.

برای مادر و نوزاد ایجاد نشده بود (۹). در مطالعاتی که از ایندومتاسین در حیطه جراحی عمومی و زنان استفاده شده است، تفاوت معنی دار آماری در عوارض جانبی بالقوه به جز تمایل به عوارض خونریزی دهنده، سوءهاضمه، سردرد و اسهال یافت نشده بود (۱۰،۱۱). همچنین در مطالعه Ambrose و همکارانش عوارض جانبی ناشی از مصرف ایندومتاسین در ۱۷۹ بیمار در طی اقامت در بیمارستان مشاهده نشده است (۷). شیر زنانی که با NSAID درمان شده اند، تنها حاوی مقادیر اندکی از داروها بوده است و احتمال اینکه آسیب برای نوزادان داشته باشد، کم است (۸). به نظر می رسد تاثیر ایندومتاسین در کاهش نمرات درد بعد از سزارین در بی حسی اسپانیال معنی دارتر از بی حسی اپیدورال است (۷). در مطالعه حاضر، در هر سه گروه هیچ کدام از بیماران بی حسی اپیدورال دریافت نکرده بودند و از نظر دریافت بی حسی اسپانیال یا عمومی تفاوت معنی دار آماری نداشتند.

مصرف NSAID قبل از زایمان می تواند باعث بسته شدن زودرس Patent ductus arteriosus شود اما مصرف قبل از جراحی آن باعث می شود که تسکین درد در طی دوره ریکاوری زودتر ایجاد شود (۸). بنابراین در مطالعه حاضر، ایندومتاسین بعد از جراحی استفاده شد تا از ایجاد عوارض جانبی احتمالی جلوگیری شود.

به طور روتین، جهت کنترل درد بعد از جراحی، تمایل به استفاده از داروهای نارکوتیک وجود دارد. این داروها عوارض جانبی نامطلوب، به خصوص تهوع، استفراغ، سرگیجه، خستگی و دپرسیون تنفسی، اعتیاد، خارش، تأخیر در ترانزیت روده ای، افزایش نفخ روده ها و اختلال عملکرد مثانه دارند. اگر چه در مطالعه حاضر در هیچ کدام از گروهها، عارضه جانبی معنی دار

## REFERENCES

- Sridhar G. Post caesarean delivery pain management. *Int J Obstet Anesth* 2007;16(2):186-89.
- Faboya A, Uncles D. Post caesarean delivery pain management: multimodal approach. *Int J Obstet Anesth* 2007;16(2):185-6.
- Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-caesarean delivery analgesia. *Anesth Analg* 2005;101(5 Suppl):S62-9.
- Halpern SH, Walsh VL. Multimodal therapy for post-caesarean delivery pain. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26(4):298-300.
- Ribeiro I, Nunes F, Ghira M. Evaluation of analgesia after caesarean section. *Acta Med Port* 2001;14(4):395-8.
- Rashid M, Jaruidi HM. The use of rectal diclofenac for post-caesarean analgesia. *Saudi Med J* 2000;21(2):145-9.
- Ambrose FP. A retrospective study of the effect of postoperative administration rectal suppositories on the need for narcotic analgesia in patients who had a caesarean delivery while they were under regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(7):1544-7.

8. Al-Waili NS. Efficacy and safety of repeated postoperative administration of intramuscular diclofenac sodium in the treatment of post caesarean section pain: a double-blind study. *Arch Med Res* 2001;32(2):148-54.
9. Hua Lim NLS, Lo WK, Chong JL, Pan AX. Single dose diclofenac suppository reduces post-caesarean PCEA requirements. *Can J Anesth* 2001;48(4):383-6.
10. Murrell GC, Leake T, Hughes PJ. A comparison of the efficacy of ketorolac and indomethacin for postoperative analgesia following laparoscopic surgery in day patients. *Anaesth Intensive Care* 1996;24(2):237-40.
11. Sahar MS, Aouad MT, Jalbout MI. Diclofenac and / or proacetamol for postoperative pain management after analgesia morphine. *Regional Anaesth Pain Med* 2001;26(4):310-15.