

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

دکتر لادن آجری، دکتر فرزانه عربی، دکتر الهام نیسانی سامانی، اذن ... آذرگش، 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 امکان‌پذیر شده است، لیکن بیماران همچنان از درد متعاقب اعمال جراحی رنج می‌برند. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر شیاف رکتال ایندومتاسین به عنوان یک آنالجزیک 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 ۱۵-۴۵ ساله انجام شد که متعاقب سزارین الکتیو یا اورثانس با ۲۰۰ میلی‌گرم شیاف رکتال ایندومتاسین (۶۱ بیمار) یا پلاسبو (۶۱ بیمار) یا ۵۰ میلی‌گرم پتیدین داخل عضلانی (۶۱ بیمار) درمان شدند. پاسخ آنها به درمان در طی ساعت اول و ۱ 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 بازتر بود، اما ۱ 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.

**وازگان 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 تفاهمات شایع این تفکر که استفاده از ضددرد و مخدراها سبب وابستگی به این مواد و اعتیاد می‌شود، پارچا مانده است (۱،۴).

دو گروه ضددرد اصلی آپیوئیدی و غیرآپیوئیدی شناخته شده‌اند. در گروه آپیوئیدی مورفين و در گروه غیر آپیوئیدها داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) نظری کتورولاک به طور فرابنده‌ای جهت درمان دردهای بعد از جراحی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مزیت NSAID‌ها بر آپیوئیدها عبارت است از: عدم ایجاد ضعف تنفسی، عدم وجود پتانسیل سوء

کنترل درد پس از جراحی اگرچه با روش‌های موجود کنونی امکان‌پذیر 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 ۴۰-۳۰٪ بیماران در دوره بعد از عمل از درد متوسط تا شدید رنج می‌برند (۳-۱). 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: eneisanis@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۶/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱۰/۲۸

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

برای کلیه بیمارانی که به بیمارستان شهدای تجریش مراجعه می‌کردنده 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 پیش دارویی دریافت نکرده‌اند (کولین  $1\text{ mg/kg}$ )

Induction: تیوبنتال  $6\text{ mg/kg}$ - $5\text{ mg/kg}$ ، سوکسینیل‌کولین  $1/5$  و آتروکوریوم

Maintenance: هالوتان و مخلوط گاز  $\text{NO}_2$  و اکسیژن روش بیهوشی اسپاینان:

استفاده از محلول مارکایین  $5/0\%$  به میزان  $5/0\text{ mg}$ . در ریکاوری از هیچ‌گونه دارویی ضد درد استفاده نشد.

قبل از جراحی سزارین مقیاس VAS (visual analog scale) (VAS) می‌گیرند که از صفر تا  $10\text{ cm}$  می‌باشد به بیماران آموزش داده می‌شوند. در این مقیاس  $10$  شدیدترین درد و صفر بیانگر فقدان درد می‌باشد.  $20/4$  پاکت از شماره  $4-20$  کدگذاری شده و به طور تصادفی به سه گروه  $68$  تابی تقسیم شدند. در داخل پاکتها بر حسب گروه  $3$  عدد شیاف  $100\text{ میلی‌گرم}$  ایندومتاسین،  $3$  عدد شیاف پلاسیو 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  $100\text{ میلی‌گرم}$  ایندومتاسین رکتال تجویز می‌شد و  $4$  ساعت بعد مقیاس درجه‌بندی VAS اندازه‌گیری می‌شد.  $12$  ساعت بعد از دوز اول یک شیاف  $100\text{ میلی‌گرم}$  دیگر استفاده می‌شد و سپس در  $4$  و  $8$  ساعت بعد از دوز دوم مقیاس درجه‌بندی VAS اندازه‌گیری می‌شد.

گروه پلاسیو: به محض ورود به بخش دو عدد شیاف پلاسیو رکتال دریافت می‌کردنده.  $4$  و  $8$  ساعت بعد مقیاس درجه‌بندی VAS اندازه‌گیری می‌شد.  $12$  ساعت بعد از دوز اول یک شیاف پلاسیو دریافت می‌کردنده و سپس در  $4$  و  $8$  ساعت بعد از دوز دوم مقیاس درجه‌بندی VAS اندازه‌گیری می‌شد.

صرف 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 ( $5,6$ ). در مطالعه‌ای که توسط Ambrose و همکاران در  $2001$  به صورت گذشته‌نگر با هدف بررسی اثر نیاز به شیاف رکتال ایندومتاسین علاوه بر نارکوتیک پس از سزارین بر روی  $297$  بیمار انجام شد، مصرف نارکوتیک به میزان قابل توجهی در گروه دریافت‌کننده ایندومتاسین کاهش یافت. در این مطالعه، ایندومتاسین در طی  $60$  دقیقه بعد از دریافت مورفین به صورت شیاف  $50\text{ میلی‌گرم}$  هر  $6$  ساعت یا طبق دلخواه بیمار تجویز شد. در این کارآزمایی بالینی غیرکنترل شده، شیاف رکتال ایندومتاسین منجر به کاهش معنی‌دار در مصرف نارکوتیک پس از عمل جراحی سزارین شد ( $7$ ). مطالعه Alwaili و همکاران در سال  $2000$  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  $75\text{ mg}$  بلافضله بعد از عمل جراحی سزارین به  $60$  بیمار داده شد و با  $60\text{ mg}$  بیمار دریافت کننده پلاسیبو، مقایسه گردید. شدت درد بر اساس  $10\text{ cm}$  analog scale تعیین شد. یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که ترددیات عضلانی مکرر  $75\text{ میلی‌گرم}$  دیکلوفناک سدیم (حداکثر  $2$  تزریق در روز) می‌تواند در 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  $1384-86$  انجام شد.

## مواد و روشها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی شاهددار است که روی  $204$  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، آتوپی و آسم برونوکیال، دیابت، بیماری کلیوی یا کبدی، سوء مصرف داروها یا الکل، هیپرتانسیون حاملگی یا پرهاکلایپسی و بیماری زخم پیتیک.

بیماران در سه گروه  $68$  نفری به صورت تصادفی و به شرح زیر تقسیم شدند: گروه اول تحت درمان با شیاف

نیاز به آنالژی کمکی در گروه پلاسیو (۶۳ نفر، ۹۲/۶٪) بیشتر از گروه ایندوماتاسین (۸ نفر، ۱۱/۸٪) و پتیدین (۴ نفر، ۵/۹٪) بود (P < ۰/۰۵) ولی بین دو گروه ایندوماتاسین و پتیدین تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت.

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

در ۸ ساعت بعد از دریافت اولین دوز آنالژیک میانگین VAS در گروه آیندوموتاسین 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 آنالژزیک‌ها میانگین VAS در گروه ایندوموتاسین 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 ییندوماتسین کمتر از گروه پتیدین و گروه پلاسیو بود که از نظر آماری معنی دار است ( $p < 0.05$ ) ولی در گروه پلاسیو 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 سرارین، در مقایسه با پتیدین و پلاسبو می‌شود. ایندومتاسین برای آرتربیت روماتوئید متوسط تا شدید، استئواًرتربیت 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 جراحی‌های زنان و زایمان ارائه شده است. علیرغم این یافته‌ها، ایندومتاسین با استقبال عمده مواجه نشده است (۷-۸).

در این مطالعه، قصد ما تمرکز روی عوارض جانبی یندومتاسین نبود (اگر چه در هر سه گروه عارضه جانبی دیده شد) 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 پژوهشکی نیز فقط یک مقاله به صورت اختصاصی عوارض یندومتاسین را روی مادر و نوزاد در مادری که تحت جراحی سیزارین قرار می‌گیرد، بررسی کرده بود. در این مقاله عارضه‌ای

گروه پتیدین: در این گروه به محض ورود به بخش  $50\text{ mg}$  پتیدین به صورت داخل عضلانی تزریق شد و سپس  $4$  و  $8$  ساعت بعد مقایسه درجه‌بندی VAS اندازه‌گیری می‌شد.  $8$  ساعت بعد از دریافت دوز اول، دوز دوم به میزان دوز قبلی تجویز می‌شد و دوباره  $4$  و  $8$  ساعت بعد از دریافت دوزها مقایسه درجه‌بندی VAS اندازه‌گیری شد. در هر کدام از سه گروه در صورتی که درد بیمار بر اساس VAS بیشتر از  $5$  می‌شد، یکی دوز  $50\text{ mg}$  پتیدین تزریق عضلانی می‌شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه متغیرهای کمی از آزمون  $\alpha$  و جهت مقایسه متغیرهای کیفی، از کای دو استفاده شد.

## مافته‌ها

میانگین سنی بیماران  $26.4 \pm 5$  سال و میانگین وزنی آنها  $57.2 \pm 5$  kg بود. سن و وزن بیماران در سه گروه با هم تفاوت آماری معنی دار نداشت. در سه گروه از نظر پاریتی، سابقه قبلي سازارین، نوع سازارین، نوع برش سازارین، طول عمل جراحی و نوع بیهوشی اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت (NS) (جدوا، ۱).

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

گروه		ایندو متاسین		پیتیدین		دارونما	
۲۵/۹۰±۴/۱۸۶	۲۷/۱۵±۵/۲۷	۲۶/۶۳±۵/۷۳					سن (سال)
(۱۹-۳۶)	(۱۸-۳۸)	(۱۵-۴۲)					
۵۷/۰۹±۵/۶۶	۵۷/۷۵±۵/۹۲	۵۶/۸۱±۴/۵۵					وزن (kg)
۲۷/۵	۳۴/۲	۳۸/۳	پریمی پار				پاریتی
۴۱/۷	۳۳/۱	۲۶/۲	مواتی پار				سابقه قبلي سزارين
۴۱/۹	۲۳/۳	۳۴/۹	بله				سزارين
۳۱/۱	۳۶	۳۲/۹	خير				نوع سزارين
۳۸/۶	۲۸/۶	۳۲/۹	انتخابي				
۳۰/۶	۳۵/۸	۳۳/۶	اورزانس				
۴۵/۹	۱۸/۹	۳۵/۱	عمودي				نوع برش سزارين
۳۰/۵	۳۶/۵	۳۲/۹	فان اشتيل				
۲۶/۹	۳۴/۴	۳۸/۷	< ۱	طول عمل جراحى			
۲۶/۹	۳۲/۴	۲۸/۸	> ۱				(ساعت)
۲۸/۷	۳۳/۳	۳۷/۹	اسپايانال				نوع بيهوشى
۳۶/۸	۳۳/۳	۲۹/۹	جنزال				
۸۴	۵/۳	۱۱/۷	بله				نياز به آفالرژي كمكى
۳/۹	۴۹/۶	۴۶/۵	خير				

دیده نشد، در یک بررسی بر روی بیمارانی که هر ۴ ساعت مپریدین هیدروکلرايد (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 خد در رسیده است (۱۱). حداقل غلظت مؤثر داروی Minimal effective analgesic concentration (MEZC) عبارت است از غلظت سرمی که اثر خد در غلظت پایین‌تر 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 می‌کردند، لذا وزن بیمار نمی‌توانست روی نتایج اثرات بی‌دردی 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 داده‌اند ولی در این مطالعه ایندومتاسین به عنوان داروی آنالژیک خط اول جهت کنترل درد بعد از عمل جراحی سزارین با پتیدین و پلاسبو مقایسه شده است.

با توجه با اینکه مصرف شیاف رکتال ایندومتاسین می‌تواند منجر به کنترل قابل ملاحظه درد در ۲۴ ساعت اول بعد از سزارین، در مقایسه با پتیدین و پلاسبو شود و نیاز به ضددردهای اپیوئیدی را کاهش دهد، لذا با تکیه بر نتایج حاصل از این مطالعه، می‌توان NSAID‌هایی نظریر 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 شده‌اند، تنها حاوی مقادیر اندکی از داروها بوده است و احتمال اینکه آسیب برای نوزادان داشته باشد، کم است (۸).

به نظر می‌رسد تاثیر ایندومتاسین در کاهش نمرات درد بعد از سزارین در بی‌حسی اسپانیال معنی دارتر از بی‌حسی اپیدورال است (۷). در مطالعه حاضر، در هر سه گروه هیچ‌کدام از بیماران بی‌حسی اپیدورال دریافت نکرده بودند و از نظر دریافت بی‌حسی اسپانیال یا عمومی تفاوت معنی دار آماری نداشتند.

صرف NSAID قبل از زایمان می‌تواند باعث بسته شدن زودرس Patent ductus arteiosus شود اما مصرف قبل از جراحی آن باعث می‌شود 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 روده‌ای، افزایش نفخ روده‌ها و اختلال عملکرد مثانه دارند. اگر چه در مطالعه حاضر در هیچ‌کدام از گروهها، عارضه جانبی معنی دار

## REFERENCES

1. Sridhar G. Post caesarean delivery pain management. Int J Obstet Anesth 2007;16(2):186-89.
2. Faboya A, Uncles D. Post caesarean delivery pain management: multimodal approach. Int J Obstet Anesth 2007;16(2):185-6.
3. Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-caesarean delivery analgesia. Anesth Analg 2005;101(5 Suppl):S62-9.
4. Halpern SH, Walsh VL. Multimodal therapy for post-caesarean delivery pain. Reg Anesth Pain Med 2001;26(4):298-300.
5. Ribeiro I, Nunes F, Ghira M. Evaluation of analgesia after caesarean section. Acta Med Port 2001;14(4):395-8.
6. Rashid M, Jaruidi HM. The use of rectal diclofenac for post-caesarean analgesia. Saudi Med J 2000;21(2):145-9.
7. 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 ketorloac 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.