

مقایسه تأثیر اکسی کودون خوراکی و کتورولاک وریدی بر درد پس از جراحی

کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی

دکتر کامران متقی

آنستزیولوژیست، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر مسعود نشیبی

آنستزیولوژیست، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر فرهاد صفری

آنستزیولوژیست، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر سوجل عسگری

دستیار آنستزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر پریسا سزاری^۱

آنستزیولوژیست، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



Comparing the Effects of Oral Oxycodone and Intravenous Ketorolac on Postoperative Pain of Laparoscopic Cholecystectomy

Kamran Mottaghi, MD

Masoud Nashibi, MD

Farhad Safari, MD

Sogol Asgari, MD

Parisa Sezari, MD

ABSTRACT

Background and Aim: Oxycodone is a μ -opioid receptor agonist and is generally indicated for the relief of moderate to severe pain. The aim of this study was to compare the analgesic efficacy of oral oxycodone and intravenous ketorolac for postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

Materials and methods: In this double blinded study 60 patients underwent laparoscopic cholecystectomy classified into 2 groups Ketorolac (n=30) and Oxycodone (n=30) randomly. Anesthesia induction and intubation was the same in both groups. Postoperative pain, blood pressure and heart rate was measured 1, 2, 4, 6 and 12 hours after surgery in both groups. Post-operative nausea and vomiting and shivering also was compared between two groups.

Results: there was no significant differences between two groups considering age, gender and ASA class. Also, no significant difference between two groups comparing systolic and diastolic blood pressure and heart rate in mentioned hours ($P>0.05$). Mean NRS was significantly lower in Oxycodone in compare with Ketorolac group, except in sixth hour ($p<0.05$). Need for morphine consumption in ketorolac group was meaningfully higher than the other group ($p<0.001$). Incidence of postoperative nausea and vomiting was a little higher in oxycodone group.

^۱. نویسنده مسؤول: psezari@sbmu.ac.ir

Conclusion: oral oxycodone is a good choice in controlling postoperative pain considering efficacy, easily consumption and low incidence of adverse effect.

Keywords: oxycodone; ketorolac; postoperative pain; laparoscopy.

چکیده

مقدمه و هدف: اکسی‌کودون یک آگونیست گیرنده μ -opioid است و به طور کلی برای تسکین دردهای متوسط تا شدید کاربرد دارد. هدف از این مطالعه، مقایسه تأثیر اکسی‌کودون خوراکی و کتورولاک وریدی بر درد پس از جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی بود.

روش انجام پژوهش: در این مطالعه دوسو کور اطلاعات مربوط به ۶۰ بیمار که تحت عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی، که به صورت رندوم در دو گروه دریافت کننده اکسی‌کودون (تعداد = ۳۰) و کتورولاک (تعداد = ۳۰) بعد از عمل جراحی تقسیم شده بودند، مورد مطالعه و مقایسه قرار گرفت. القاء بیهوشی و لوله‌گذاری در هر دو گروه به صورت یکسان انجام شد. درد بیماران در ساعات ۱، ۲، ۴، ۶ و ۱۲ پس از عمل اندازه‌گیری شد همچنین در زمان‌های یاد شده، فشار خون و تعداد ضربان قلب اندازه‌گیری و بروز تهوع و استفراغ و لرز بعد از عمل نیز ثبت شد.

یافته‌ها: دو گروه تفاوت معناداری از نظر سن، جنس و کلاس ASA نداشتند. همچنین مقادیر فشار سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب در زمان‌های ذکر شده تفاوت معناداری نشان نداد ($P > 0.05$). میانگین نمره NRS در گروه اکسی‌کودون جز در ساعت ششم، به طور معناداری کمتر از گروه کتورولاک بود ($P < 0.05$). همچنین در گروه بیماران مصرف کننده کتورولاک میزان نیاز به استفاده از مورفین وریدی به طور معناداری بالاتر از گروه دیگر بود ($P < 0.001$). تهوع و استفراغ اندکی در گروه اکسی‌کودون بیشتر مشاهده شد اما تفاوت معنادار نبود.

نتیجه‌گیری: اکسی‌کودون خوراکی با توجه به اثربخشی مناسب، سهولت مصرف و عوارض جانبی محدود می‌تواند گزینه مناسبی در کنترل درد بعد از جراحی باشد و نیاز به مخدر را به حداقل برساند.

کلواژگان: اکسی‌کودون، کتورولاک، درد بعد از عمل، لاپاراسکوپی

مقدمه

دریافت مایعات وریدی، آنتی‌بیوتیک و آنالژزی هستند و درمان قطعی آنها کوله‌سیستکتومی است. درد حاد به دلیل آسیب بافتی چه به علت تروما یا حادثه و چه به علت جراحی بروز می‌کند. درد حاد و شدید پس از جراحی تظاهراتی از التهاب به دلیل

کوله‌سیستیت حاد با یک حمله صفراوی کولیک شروع می‌شود، اما درد آن برطرف نمی‌شود و ممکن است چندین روز ادامه داشته باشد. بیمارانی که با تابلوی کوله‌سیستیت حاد مراجعه می‌کنند نیازمند

آسیب بافت است. درد پس از عمل ممکن است موجب عوارضی نظیر اتلکتازی، هایپرتانسیون، دلیریوم، افزایش طول مدت بستری و کاهش چشمگیر رضایت بیماران شود. مدیریت درد پس از عمل یکی از اجزاء حیاتی مراقبت از بیمار کاندیدای جراحی است (۱). مخدرها مکرراً برای کاهش درد بیماران مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اکسی‌کودون، دارویی است که در اوایل قرن بیستم کشف شد و از لحاظ شیمیایی شبیه کدئین است. این دارو یک مخدر نیمه صنعتی است که آگونیست گیرنده μ و گیرنده K است (۲) و به همین دلیل اکسی‌کودون به خصوص برای دردهای سوماتیک و احشایی مناسب است (۳). اثربخشی اکسی‌کودون با مورفین قابل مقایسه است و به جز توهم، سایر عوارض جانبی آنها نیز مشابه یکدیگر است. همانند مورفین این دارو نیز می‌تواند از راه‌های مختلف نظیر خوراکی، رکتال، عضلانی و وریدی تجویز شود. قدرت بالای اکسی‌کودون این دارو را در کاهش دردهای شدید توانمند ساخته است. کتورولاک یک داروی ضد التهابی غیر استروئیدی است که برای کنترل درد و اختلالات التهابی استفاده می‌شود. اصلی‌ترین فایده استفاده از کتورولاک این است که این دارو دارای ویژگی‌های ضد درد بدون دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی است که در استفاده از مخدرها دیده می‌شود. عمده‌ترین مزیت استفاده از کتورولاک اثرات ضد دردی آن بدون کاهش عملکرد سیستم عصبی مرکزی که در مخدرها دیده می‌شود، است. به دلیل سهولت در تجویز، شروع سریع و مدت زمان اثر کتورولاک، گزینه‌ای مناسب برای تسکین درد در بخش اورژانس است (۴). با توجه به موارد مطرح شده در بالا هدف از انجام مطالعه حاضر مقایسه تزریق وریدی دو

داروی اکسی‌کودون و کتورولاک بر درد پس از جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه کار آزمایشی بالینی دو سو کور تعداد ۶۰ نفر از بیماران جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک با ASA I-II مراجعه کننده به بیمارستان لقمان - تهران بر اساس معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت نمونه گیری دنباله‌ای انتخاب شده و سپس به دو گروه دریافت کننده داروی اکسی‌کودون و کتورولاک تقسیم شدند. جهت کورسازی و پنهان‌سازی نمونه‌ها برای هر یک از بیماران کد مخصوصی در داخل پاکت سر بسته نوشته شد که فقط قبل از اقدام به بیهوش کردن بیمار و تنها توسط فرد محقق و به طور کاملاً محرمانه اقدام به باز کردن پاکت شده و از گروه بیمار اطلاع حاصل شد. نتایج بررسی درد بیمار و سایر مؤلفه‌های این طرح توسط فردی غیر مطلع از این تغییرات ثبت گردید. این مطالعه قبل از اجرا به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رسید.

در هر دو گروه در اتاق عمل برای بیمار رگ محیطی گرفته شده و پایش روتین اتاق عمل شامل NIBP، ECG، ETCO₂، BIS و SPO₂ انجام شد و ضربان قلب، فشار خون و میزان اکسیژن خون شریانی ثبت شد. بیماران پیش از القاء بیهوشی، ۵ سی‌سی به ازاء هر کیلوگرم از وزن بدن نرمال سالین دریافت کردند پیش از آغاز بیهوشی، در گروه نخست، بیماران داروی اکسی‌کودون را با دوز ۳۰ میلی‌گرم خوراکی و در گروه دوم نیز بیماران ۳۰ میلی‌گرم کتورولاک (۵) را به صورت محلول در ۱۰۰

سی سی نرمال سالین در مدت ۳۰ دقیقه دریافت کردند. جهت پره‌مدیکیشن داروی میدازولام با دوز ۲۵ میکروگرم / کیلوگرم و فنتانیل با دوز ۳ میکروگرم / کیلوگرم دریافت کردند. القاء بیهوشی با پروپوفول ۲ میلی‌گرم / کیلوگرم و آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم انجام گرفت. لوله گذاری تراشه در هر دو گروه با لارنگوسکوپ مستقیم و تیغه مکینتاش و لوله شماره ۷/۵ یا ۸ انجام شد. نگهداری بیهوشی با داروهای پروپوفول ۲۰۰-۱۰۰ میکروگرم / کیلوگرم در هر دقیقه و آتراکوریوم ۱۰ میکروگرم / کیلوگرم در هر ۳۰ دقیقه برای حفظ عمق بیهوشی ۴۰ تا ۶۰ انجام شد.

پس از پایان جراحی و هوشیار شدن بیمار، میزان درد بر اساس معیار NRS^۲ که شامل یک خط کش ۱۰ سانتی‌متری که به صورت طولی بین عدد صفر و ۱۰ گسترده شده بود، اندازه‌گیری گردید. در این خط کش عدد صفر بیانگر بدون درد و عدد ۱۰ بیانگر درد غیرقابل تحمل بود. از بیماران خواسته شد که میزان درد خود را در این خط کش علامت بزنند، فاصله علامت‌گذاری بیمار از نقطه صفر، میزان درد بیمار را بیان می‌کرد. درد بیماران ساعات ۱، ۲، ۴، ۶ و ۱۲ پس از عمل اندازه‌گیری و در برگه مربوط به بیمار ثبت شد. در صورت بروز نمره درد بالاتر از ۳، برای بیمار مورفین وریدی تزریق شد تا نمره درد به زیر ۳ برسد. میزان مورفین وریدی مورد استفاده در دو گروه نیز در فواصل زمانی پیش گفته، ثبت خواهد گردید.

در این مطالعه در زمان‌های یاد شده، فشار خون و تعداد ضربان قلب بیماران نیز ثبت شد و بروز تهوع و استفراغ و لرز بعد از عمل نیز ثبت شد.

با استفاده از فرم‌های اطلاعاتی از پیش آماده شده که توسط رزیدنت بیهوشی تکمیل شد اطلاعات دموگرافیک و فیزیولوژیک بیماران ثبت شد. تمامی متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) بیان شده است. نرمال بودن متغیرهای کمی، به وسیله آزمون کولموگروف اسمیرنوف و نمودارهای جعبه‌ای مورد بررسی قرار گرفتند. برای مقایسه متغیرهای پارامتریک از آزمون تست تی استفاده شد. به منظور مقایسه متغیرهای غیر پارامتریک در دو گروه، از آزمون‌های تست ویتنی-مان یو و کای دو و در صورت لزوم آزمون دقیق فیشر استفاده شد. کلیه آزمون‌های آماری به صورت دو دامنه و در سطح معنی‌داری ۰/۵ انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کمی در چند زمان مختلف بین دو گروه از مدل‌های آمیخته^۳ استفاده گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه اطلاعات مربوط به ۶۰ بیمار که تحت عمل جراحی کوله‌سیستکتومی که به صورت رندوم در دو گروه دریافت کننده اکسی‌کودون (تعداد = ۳۰) و کتورولاک (تعداد = ۳۰) بعد از عمل جراحی تقسیم شده بودند، مورد مطالعه و مقایسه قرار گرفت.

جهت بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها از آزمون‌های کولموگروف-اسمیرنوف و شاپیرو-ویک استفاده گردید. نتایج حاصل از این آزمون‌ها نشان دادند که همه متغیرها جز متغیر سن ($p=0.08$)، توزیع غیر نرمال دارند. در نتیجه از آزمون‌های غیر

³. Mixed Models

². Numerical Rating Scale

پارامتریک و پارامتریک جهت مقایسه بین گروه‌ها استفاده شد.

در این مطالعه به منظور بررسی یکسان بودن ویژگی‌های دموگرافیک، متغیرهای از قبیل سن، جنس، ASA اطلاعات دموگرافیک مربوط به دو گروه در جدول شماره ۱ آورده شده است. هیچ اختلاف معناداری میان ویژگی‌های دموگرافیک بیماران در دو گروه وجود نداشت.

در این مطالعه همچنین اطلاعاتی از جمله اطلاعات مربوط به وضعیت همودینامیکی شامل فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و همچنین تعداد ضربان قلب بیماران در ساعت‌های اول، دوم، چهارم، ششم و دوازدهم بعد از عمل جراحی اندازه‌گیری شد که نتایج آن به ترتیب در جداول شماره ۲ و ۳ و ۴ آورده شده است.

همان‌طور که در جداول شماره ۲ تا ۴ نشان داده شده است میانگین فشار خون سیستولیک،

دیاستولیک و همچنین تعداد ضربان قلب بیماران دو گروه در ساعت‌های ۱ تا ۱۲ بعد از عمل جراحی اختلاف معناداری با یکدیگر نداشتند ($P > 0.05$). در این مطالعه پس از پایان جراحی و هوشیار شدن بیماران، میزان درد بر اساس معیار NRS که شامل یک خط‌کش ۱۰ سانتی‌متری که به صورت طولی بین عدد صفر و ۱۰ گسترده شده اندازه‌گیری گردید. در این خط‌کش عدد صفر بیانگر بدون درد و عدد ۱۰ بیانگر درد غیرقابل تحمل است و از بیماران خواسته شد که میزان درد خود را روی این خط‌کش علامت بزنند که فاصله علامت‌گذاری بیمار از نقطه صفر، میزان درد بیمار را بیان می‌کند. در بیماران ساعات ۱، ۲، ۴، ۶ و ۱۲ پس از عمل اندازه‌گیری گردید که نتایج مقایسه میزان درد در دو گروه اکسی‌کودون و کتورولاک در جدول شماره ۵ آورده شده است.

جدول شماره ۱: مقایسه اطلاعات دموگرافیک گروه شاهد و آزمودنی

نام متغیر	اکسی‌کودون		کتورولاک		P
سن، میانگین \pm انحراف معیار	۴۷,۰۰ \pm ۱۳,۶		۴۶,۸۳ \pm ۱۲,۷		۰,۸۰
ASA I/II	-		-		-
جنسیت	مؤنث	مذکر	مؤنث	مذکر	۰,۵۰
	۲۵	۵	۲۴	۶	

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین فشار خون سیستولیک بیماران دو گروه اکسی‌کودون و کتورولاک

P*	گروه کتورولاک	گروه اکسی‌کودون	میانگین فشار سیستولی (mmHg) (hr)
۰,۳۶	۴,۳ \pm ۱۱۸,۷۳	۱۱۷,۵ \pm ۴,۷	۱
۰,۷۰	۴,۵ \pm ۱۱۷,۶۰	۱۱۸,۱۷ \pm ۴,۳	۲
۰,۵۵	۴,۶ \pm ۱۱۸,۱۰	۱۱۷,۴۰ \pm ۴,۳۰	۴
۰,۱۱	۴,۲ \pm ۱۱۹,۸۳	۱۱۷,۷۷ \pm ۹,۴	۶
۰,۴۷	۴,۶ \pm ۱۱۸,۲۷	۱۱۷,۳۷ \pm ۴,۳	۱۲

*Mann whitney test



جدول شماره ۳: مقایسه میانگین فشار خون دیاستولیک بیماران دو گروه اکسی کودون و کتورولاک

(mmHg) (hr)	میانگین فشار دیاستولی	گروه اکسی کودون	گروه کتورولاک	P*
۱		۷۸,۷۳±۱۲,۴	۱۸۱,۰۰±۱۲,۱	۰,۴۳
۲		۸۰,۸۷±۱۴,۱	۸۳,۲۰±۱۲,۰	۰,۵۲
۴		۷۸,۸۰±۱۲,۹	۷۷,۵۷±۱۰,۷	۰,۸۵
۶		۷۸,۳۳±۱۱,۱	۸۲,۴۷±۱۲,۴	۰,۱۶
۱۲		۸۱,۰۰±۱۱,۹۳	۷۹,۶۷±۱۰,۶	۰,۷۱

*Mann whitney test

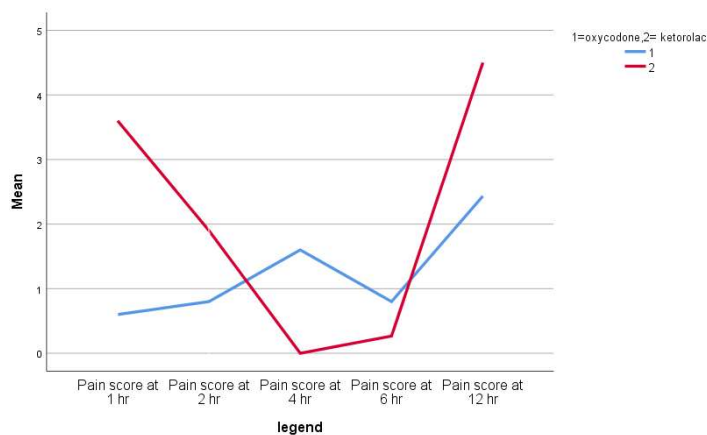
جدول شماره ۴: مقایسه میانگین تعداد ضربان قلب بیماران دو گروه اکسی کودون و کتورولاک

(n/min) (hr)	میانگین ضربان قلب	گروه اکسی کودون	گروه کتورولاک	P*
۱		۷۹,۹۷±۱,۴	۸۰,۰۷±۱,۴	۰,۷۷
۲		۷۹,۹۳±۱,۲	۷۹,۶۷±۱,۲	۰,۴۲
۴		۷۹,۸۷±۱,۵	۸۰,۱۰±۱,۲	۰,۵۲
۶		۸۰,۲۳±۱,۲	۸۰,۱۳±۱,۲	۰,۷۵
۱۲		۸۰,۰۷±۱,۲	۸۰,۳۳±۱,۳	۰,۳۷

*Mann whitney test

جدول شماره ۵: مقایسه معیار NRS در دو گروه اکسی کودون و کتورولاک

معیار NRS	گروه اکسی کودون	گروه کتورولاک	P*
۱	۰,۶۰±۱,۵	۳,۶۰±۳,۳	<0.001
۲	۰,۸۰±۱,۸	۱,۹۰±۲,۴	0.047
۴	۱,۶۰±۲,۳	۰,۰۰±۰,۰۰	0.001
۶	۰,۸۰±۲,۱	۰,۲۷±۱,۴	0.180
۱۲	۲,۴۳±۳,۱	۴,۵۰±۲,۳	0.019



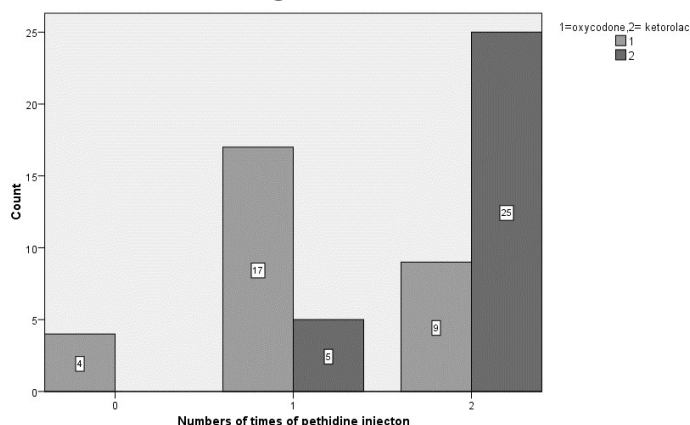
نمودار شماره ۱- نمودار خطی تغییرات NRS در دو گروه بیماران در زمان‌های مختلف

که در گروه بیماران مصرف کننده کتورولاک میزان نیاز به استفاده از مورفین وریدی به طور معناداری بالاتر از گروه دیگر بود ($P < 0.001$).

همچنین در این مطالعه بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی نیز میان دو گروه بیماران مقایسه گردید که نتایج نشان دهنده عدم تفاوت معنادار میان دو گروه بود (۳ بیمار در گروه اکسی کودون و ۲ بیمار در گروه کتورولاک، $P = 0.5$).

همان طور که در جدول شماره ۵ و نمودار شماره ۱ نشان داده شده است میانگین نمره NRS در گروه بیماران استفاده کننده از اکسی کودون به جز در ساعت ششم، به طور معناداری کمتر از گروه مصرف کننده کتورولاک بود ($P < 0.05$).

در این مطالعه در صورت بروز نمره درد بالاتر از ۳، برای بیمار مورفین وریدی تزریق گردید تا نمره درد به زیر ۳ برسد. میزان مورفین وریدی مورد استفاده در دو گروه نیز در فواصل زمانی پیش گفته، ثبت و بین دو گروه مقایسه گردید. نتایج نشان داد



نمودار شماره ۲- فراوانی مصرف مورفین در دو گروه بیماران مصرف کننده کتورولاک و اکسی کودون

اکسی کودون در ساعات اولیه پس از عمل جراحی کله سیستکتومی بی دردی کافی نشان داد در حالی که اغلب بیماران گروه کتورولاک در ساعات اولیه نیاز به مسکن دیگری جهت کنترل درد پیدا کردند.

همه بیماران گروه کتورولاک نیاز به مسکن اضافه تا ۱۲ ساعت پس از عمل پیدا کردند. تهوع و استفراغ در گروه اکسی کودون اندکی بیشتر مشاهده شد. لرز در هیچ یک از بیماران

بحث و نتیجه گیری

به طور کلی نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده این موضوع بود که گروه بیماران دریافت کننده اکسی کودون در مقایسه با دیگر گروه بیماران دریافت کننده کتورولاک در کنار عدم وجود اختلاف معنادار بودن میانگین فشار خون و ضربان قلب حین عمل و میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل، میزان درد کمتری را بعد از عمل جراحی تجربه کردند و نیاز به استفاده از مورفین در این بیماران به طور معناداری کمتر از گروه دیگر بود.

گزارش نشد. دو گروه تفاوت معنی‌داری در علائم
همودینامیک طی ساعات مورد ارزیابی نشان ندادند.

REFERENCES

- 1 - Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD002763. Epub 2009/07/10.
- 2 - Cavalcanti IL, Carvalho AC, Musauer MG, Rodrigues VS, Migon RN, Figueiredo NV, et al. Safety and tolerability of controlled-release oxycodone on postoperative pain in patients submitted to the oncologic head and neck surgery. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes.* 2014;41(6):393-9. Epub 2015/03/06.
- 3 - Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain.* 2006;123(1-2):28-36. Epub 2006/04/08.
- 4 - Dula DJ, Anderson R, Wood GC. A prospective study comparing i.m. ketorolac with i.m. meperidine in the treatment of acute biliary colic. *The Journal of emergency medicine.* 2001;20(2):121-4. Epub 2001/02/24.
- 5 - Olsen JC, McGrath NA, Schwarz DG, Cutcliffe BJ, Stern JL. A double-blind randomized clinical trial evaluating the analgesic efficacy of ketorolac versus butorphanol for patients with suspected biliary colic in the emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.* 2008;15(8):718-22. Epub 2008/07/19.