

Original Article

Effect of combined Ondansetron and Apotel on control of the post-operative pain after surgery of upper limb fractures: A clinical trial study

Salehe Akhondi (M.D), Resident of Anesthesiology, Clinical Research Development Unit (CRDU), 5Azar Hospital, Faculty of Medicin, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5729-1836

Fatemeh Mehravar (M.Sc), Ph.D Candidate in Epidemiology, Health Management and Social Development Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ORCID ID: 0000-0002-4732-8519

Faranak Rokhtabnak (M.D), Assistant Professor of Anesthesiology, Faculty of Medicin, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6368-9931

Omid Momen (M.D), Assistant Professor of Orthopaedics, Faculty of Medicin, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ORCID ID: 0000-0003-1872-2338

***Seyed Babak Mojaveraghili (M.D)**, **Corresponding Author**, Assistant Professor of Anesthesiology, Faculty of Medicin, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. **E-mail: drbabaka35@gmail.com** ORCID ID: 0000-0002-3624-2031

Abstract

Background and Objective: Control of postoperative pain is one of the most important stages in the recovery of patients after surgery. This study was done to compare the effectiveness of combined Ondansetron and Apotel on the post-operative pain after surgery of upper limb fractures.

Methods: This double blind clinical trial study was done on 50 individual (41 male and 9 female) with upper limb fractures referring to 5 Azar hospital in Gorgan northern Iran during 2017. Patients were assigned (block randomization) into control and intervention groups. After the end of operation in the recovery phase, both groups received pain PCA (Patient Controlled Analgesia). In control group, the pain pump consisted of 2 grams of Apotel and in the intervention group; the pain pump consisted of 2 grams Apotel and 8 mg of ondansetron. Visual Analogue Score (VAS) was evaluated in both groups after surgery for 24 hours. Pain score of patients compared in the 2 groups during the 3 time intervals after surgery.

Results: 4 hours after upper limb fracture surgery, the mean pain was significantly decreased in the intervention group (3.20 ± 0.707) compared to control group (3.64 ± 0.569) ($P<0.05$). 12 hours after upper limb fracture surgery The Mean pain, in the intervention group (1.88 ± 0.927) was significantly reduced in compare to control group (2.64 ± 1.186) ($P<0.05$). 24 hours after upper limb fracture surgery, The Mean pain was significantly reduced in the intervention group (1.40 ± 0.645) in compare to control group (2.08 ± 0.997) ($P<0.05$).

Conclusion: This study showed that administration of compination of Apotele and Ondansetron in post-operative pain of upper limb fractures is effective than apotele alone.

Keywords: Surgery, Upper limb fractures, Ondansetron, Apotel, Acetaminophen, Pain, General anaesthesia

Received 4 Aug 2018

Revised 26 Nov 2018

Accepted 12 Dec 2018

Cite this article as: Salehe Akhondi, Fatemeh Mehravar, Faranak Rokhtabnak, Omid Momen, Seyed Babak Mojaveraghili. [Effect of combined Ondansetron and Apotel on control of the post-operative pain after surgery of upper limb fractures: A clinical trial study]. J Gorgan Univ Med Sci. 2019 Autumn; 21(3): 34-40. [Article in Persian]

اثر ترکیب اندانسترون با آپوتل در کنترل درد بعد از عمل جراحی شکستگی اندام فوقانی تحت بیهوشی عمومی: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

دکتر صالحه آخوندی، رزیدنت بیهوشی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

ORCID ID: 0000-0002-5729-1836

ORCID ID: 0000-0002-4732-8519

ORCID ID: 0000-0001-6368-9931

ORCID ID: 0000-0003-1872-2338

ORCID ID: 0000-0002-3624-2031

فاطمه مهر آور، دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات مدیریت و توسعه اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

دکتر فرانک رختابناک، متخصص بیهوشی، استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

دکتر امید مومن، متخصص ارتوپدی، استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

* دکتر سید بابک مجاور عقیلی، متخصص بیهوشی، استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: کنترل درد بعد از جراحی یکی از مهم‌ترین مراحل ریکاوری بیماران پس از جراحی است. این مطالعه به منظور تعیین اثر ترکیب اندانسترون با آپوتل در کنترل درد بعد از عمل جراحی شکستگی اندام فوقانی تحت بیهوشی عمومی انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور روی ۵۰ بیمار (۴۱ مرد و ۹ زن) مراجعه کننده به دلیل شکستگی اندام فوقانی به مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان که تحت بیهوشی عمومی مورد عمل جراحی ارتوپدی قرار گرفتند؛ طی سال ۱۳۹۶ انجام گردید. بیماران به روش بلوک‌سازی تصادفی در دو گروه ۲۵ نفری قرار گرفتند. بعد از پایان عمل جراحی و در مرحله ریکاوری برای هر دو گروه پمپ درد (Patient Controlled Analgesia) تعبیه شد. در گروه کنترل، پمپ درد شامل ۲ گرم آپوتل و در گروه مداخله، پمپ درد شامل ۲ گرم آپوتل به همراه ۸ میلی‌گرم اندانسترون بود. مقیاس دیداری درد (VAS) برای هر دو گروه طی ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی ارزیابی گردید. متغیر نمره درد بیماران در دو گروه طی سه مقطع زمانی پس از اعمال جراحی مقایسه گردید.

یافته‌ها: میانگین درد ۴ ساعت پس از عمل جراحی شکستگی اندام فوقانی گروه مداخله ($3/20 \pm 0/707$) در مقایسه با گروه کنترل ($3/64 \pm 0/569$) کاهش آماری معنی‌داری یافت ($P < 0/05$). میانگین درد ۱۲ ساعت پس از عمل جراحی شکستگی اندام فوقانی گروه مداخله ($1/88 \pm 0/927$) در مقایسه با گروه کنترل ($2/64 \pm 1/186$) کاهش آماری معنی‌داری نشان داد ($P < 0/05$). میانگین درد ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی شکستگی اندام فوقانی گروه مداخله ($1/4 \pm 0/645$) در مقایسه با گروه کنترل ($2/08 \pm 0/997$) کاهش آماری معنی‌داری یافت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تجویز آپوتل و اندانسترون در کنترل درد پس از اعمال جراحی شکستگی‌های اندام فوقانی موثرتر از تجویز آپوتل به تنهایی است.

کلید واژه‌ها: جراحی، اندانسترون، آپوتل، استامینوفن، درد، بیهوشی عمومی

* نویسنده مسؤول: دکتر سید بابک مجاور عقیلی، پست الکترونیکی drbabaka35@gmail.com

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده پزشکی، تلفن ۰۱۷-۳۲۲۲۰۵۶۱

وصول مقاله: ۱۳۹۷/۵/۱۳، اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۹/۵، پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۹/۲۱

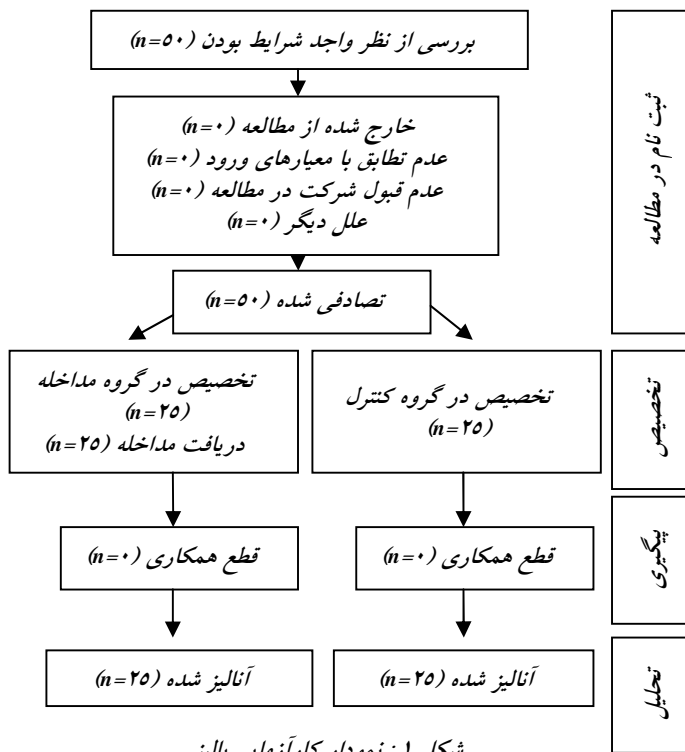
مقدمه

عمل همراه با مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها است (۴). استامینوفن به صورت خوراکی و رکتال و اخیراً به صورت تزریقی مورد استفاده قرار گرفته است (۳ و ۴). استفاده از ضددردهای مخدری مانند مورفین به عنوان پیش دارو در بیهوشی عمومی رایج است و نیز در طول عمل به خاطر کنترل درد و نیز جزییات همودینامیک بیمار به طور معمول استفاده می‌شود (۵)؛ اما به خاطر عوارض جانبی این ترکیبات از جمله تهوع و استفراغ، ایجاد تحمل، خارش، احتباس ادراری و تضعیف تنفس (۴ و ۵) و با هدف کاهش مصرف مخدر می‌توان از استامینوفن به عنوان داروی جایگزین در این زمینه استفاده نمود (۵). استامینوفن داروی نسبتاً ایمن و مطمئنی است و عوارض

درد یکی از شایع‌ترین مشکلات بیماران پس از اعمال جراحی است. درد به عنوان علامت حیاتی پنجم، به خاطر اهمیت و لزوم کنترل آن در پیشگیری از مرگ و میر و عوارض بعد از اعمال جراحی در نظر گرفته می‌شود (۱ و ۲). اعمال جراحی ارتوپدی، یکی از اعمال جراحی است که نسبتاً با درد شدیدی حین جراحی و بعد از آن همراه است (۲ و ۳). کنترل درد بعد از اعمال جراحی یکی از مهم‌ترین مسایل در ریکاوری بیماران است. یکی از مسکن‌های مورد استفاده در کاهش درد بیماران استامینوفن است که به عنوان ضد درد و ضد تب و نیز خواص ضدالتهابی خفیفی دارد. مکانیسم

مداخله و کنترل سعی در یکسان سازی انجام شد. میزان درد بیماران با مقیاس بصری درد (Visual Analogue Scale: VAS) در ۴ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از ورود به بخش اندازه گیری و ثبت گردید.

از بیماران رضایت نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه اخذ شد. سپس بیماران به روش بلوک سازی تصادفی در دو گروه ۲۵ نفری شامل گروه کنترل (دریافت کننده آپوتل و نرمال سالین) و گروه مداخله (دریافت کننده آپوتل و اندانسترون) قرار گرفتند (شکل یک). سپس تمامی بیماران به عنوان مایع درمانی جیرانی ۵-۳ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن مایع کریستالوئید دریافت نمودند و پس از اتصال پایش های لازم شامل الکترو کاردیو گرام، ضربان قلب، فشارخون و اشباع اکسیژن آماده بیهوشی عمومی شدند.



شکل ۱: نمودار کارآزمایی بالینی

هر دو گروه مداخله و کنترل، یک گرم آپوتل در ۲۰۰ میلی لیتر نرمال سالین به مدت ۲۰ دقیقه قبل از عمل جراحی دریافت کردند. همچنین پیش داروی روتین شامل ۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن فنتانیل و ۰/۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن میدازولام را قبل از عمل جراحی دریافت کردند. القای بیهوشی با ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن پروپوفول و ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن آتراکوریوم انجام گردید. بیماران بر اساس سن و جنس لوله گذاری شده و لوله تراشه برای آنها فیکس شد. بیماران به عنوان داروی نگهدارنده ایزوفلوران MAC یک، اکسیژن و N2O با نسبت

جانبی بسیار کمی دارد و نیز موارد کنترااندیکاسیون محدودی دارد. همچنین این دارو تداخلات واضحی با سایر داروها ندارد (۱).

مطالعات مختلفی نشان داده اند که استفاده از مسکن های اپیوئیدی به علت عوارض ناخواسته آنها (دپرفشن تنفسی، سدیشن، تهوع، استفراغ، کاهش حرکات معدی روده ای) و در نتیجه طولانی شدن ریکاوری بیمار، افزایش طول مدت بستری بیماران کمتر استفاده می شود (۷و۶). اندانسترون نیز برای کنترل تهوع و استفراغ بعد از عمل استفاده می شود. یکی از مکانیسم های عمل آپوتل تاثیر غیرمستقیم روی گیرنده سروتونین است. اندانسترون نیز یک سروتونین آنتاگونیست (۵-هیدروکسی تریپتامین - ۳) است و احتمال تداخل اثر این دو دارو وجود دارد (۵). مطالعات مختلفی روی اثر اندانسترون بر عمل ضد درد پاراستامول انجام شده و نتایج ضد و نقیضی را نشان داده اند (۸-۱۰). این مطالعه به منظور تعیین اثر ترکیب اندانسترون با آپوتل در کنترل درد بعد از عمل جراحی شکستگی اندام فوقانی تحت بیهوشی عمومی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور روی ۵۰ بیمار (۴۱ مرد و ۹ زن) مراجعه کننده به دلیل شکستگی اندام فوقانی به مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان که تحت بیهوشی عمومی مورد عمل جراحی ارتوپدی قرار گرفتند؛ طی سال ۱۳۹۶ انجام گردید. مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان (IR.GOUMS.REC.1396.127) قرار گرفت.

مطالعه کد ثبت را از مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران به شماره IRCT۲۰۱۷۰۶۲۱۳۳۵۶۶N۱ دریافت نمود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل خطر بیهوشی ASA درجه ۱ و ۲، شکستگی اندام فوقانی، بیماران تحت بیهوشی با داروی پروپوفول به عنوان القا و نگهدارنده بیهوشی و گروه سنی ۱۵ سال و بالاتر بودند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل بیماران با دیابت کنترل نشده، بیماران با سابقه بیماری ایسکمیک قلبی، بیماران با سابقه سکتة مغزی، بیماران مبتلا به بدخیمی ها، بیماران مبتلا به مشکلات اعصاب و روان، زنان باردار، بیماران با سابقه سوء مصرف مواد یا دارو، بیماران مصرف کننده الکل، بیماران دارای سابقه مشکلات کبدی و بیماران با سابقه حساسیت به آپوتل (استامینوفن) بودند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران با مدت زمان جراحی بیش از ۱۲۰ دقیقه، بیماران دارای تهوع و استفراغ غیرقابل کنترل بعد از عمل جراحی و بیماران با Q-T interval طولانی بودند.

متغیر پیامد اصلی در این مطالعه «درد» و متغیر اصلی اثر گذار شامل نوع گروه درمانی (گروه مداخله و گروه کنترل) است. متغیرهای جنسیت، سن و مصرف سیگار به عنوان متغیرهای مخدوشگر هستند و با تصادفی سازی توزیع آنها بین دو گروه

۵۰ درصد دریافت کردند.

برای همه بیماران پایش همودینامیک شامل فشارخون برحسب میلی متر جیوه و ضربان قلب براساس تعداد در دقیقه قبل از القای بیهوشی و همچنین در ۵ دقیقه به روش غیرتهاجمی اندازه گیری و ثبت گردید.

مانیتورینگ عمق بیهوشی برای بیماران بر اساس BIS (Bispectral Index) به میزان ۶۰ حفظ شد و در صورت افزایش BIS یا تاقیکاردی یا افزایش فشارخون به بیش از ۱۵ تا ۲۰ درصد از سطح، باید برای آن بیمار، از فتانیل به میزان ۵۰ میکروگرم استفاده شود. کنترل تغییرات همودینامیک زیر نظر مستقیم متخصص بیهوشی انجام شد.

برای هر دو گروه پمپ درد (Patient Controlled Analgesia: PCA) توسط کارشناس بیهوشی طبق دستور متخصص بیهوشی، ۱۵ دقیقه قبل از اتمام عمل جراحی به بیماران وصل شد. برای گروه مداخله پمپ PCA شامل ۲ گرم آپوتل و ۸ میلی گرم اندانسترون بود که با نرمال سالین به ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد و با سرعت ۴ میلی لیتر در ساعت گذاشته شد. برای گروه کنترل پمپ PCA شامل ۲ گرم آپوتل بود که با نرمال سالین به ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد و با سرعت ۴ میلی لیتر در ساعت گذاشته شد.

کورسازی در این مطالعه دوسوکور بود. به طوری که بیمار نمی دانست در کدام گروه درمانی قرار دارد و ارزیابی کننده درد نیز از نوع گروه درمانی بیمار مطلع نبود. روش کورسازی بدین نحو بود که استاد راهنمای مطالعه، محتویات داخل پمپ را پر نموده بود و پمپها به صورت پر شده در اختیار رزیدنت بیهوشی که مسؤول پایان نامه بود؛ قرار داده شد. ارزیابی کننده درد (رزیدنت بیهوشی) اطلاعاتی از محتویات پمپ درد نداشت.

بعد از کسب معیارهای خروج از ریکاوری، هر دو گروه به بخش منتقل شدند. میانگین دوز مخدر مصرفی طی ۲۴ ساعت و نیز میانگین مدت زمان درخواست اولین مسکن بعد از عمل توسط پرستاران بخش ارتوپدی ثبت شد. پرستاران بخش ارتوپدی از محتویات پمپهای درد گروههای مطالعه اطلاعی نداشتند. مسکن مصرف شده طی ۲۴ ساعت پتدین بود و برای بیماران با VAS بیش از ۴، به صورت دوزهای ۲۵ میلی گرم پتدین تا حداکثر دوز یک میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن طی ۲۴ ساعت تزریق شد. در صورتی که بیماران با دریافت حداکثر دوز پتدین همچنان درد داشتند؛ با هماهنگی جراح ارتوپد شیاف دیکلوفناک برای بیماران گذاشته شد.

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-18 تجزیه و تحلیل شدند. برای مقایسه اختلاف متغیرهای کمی و کیفی در دو گروه مطالعه به ترتیب از آزمون تی مستقل و کای اسکوئر استفاده گردید.

با توجه به هدف اصلی مطالعه که مقایسه متغیر نمره درد بیماران در دو گروه مداخله و کنترل طی سه مقطع زمانی ۴ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از اعمال جراحی شکستگی اندام فوقانی بود؛ از آنالیز واریانس بر روی اندازه گیری های متواتر (Repeated measures ANOVA) استفاده شد. سطح معنی داری آزمونها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سنی کل بیماران $35/56 \pm 13/93$ سال بود. میانگین سنی در گروه های کنترل و مداخله به ترتیب $32/04 \pm 12/17$ سال و $39/08 \pm 14/91$ سال تعیین شد. به طور کلی میانگین طول مدت زمان عمل جراحی $1/88 \pm 0/75$ ساعت تعیین شد. میانگین طول مدت زمان عمل جراحی در گروه کنترل $2/02 \pm 0/75$ ساعت و در گروه مداخله $1/74 \pm 0/73$ ساعت تعیین شد و این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.

اکثر بیماران گروه کنترل و مداخله را مردان (به ترتیب ۷۶ درصد و ۸۸ درصد) تشکیل داده بودند و مصرف کنندگان سیگار در گروه های کنترل و مداخله به ترتیب ۲۸ درصد و ۵۲ درصد بودند (جدول یک).

اختلاف میانگین درد در گروه مداخله و کنترل ۴ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی شکستگی اندام فوقانی از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/0001$). تزریق توام آپوتل و اندانسترون نسبت به تزریق آپوتل به تنهایی، میزان درد را ۴ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی در بیماران تحت اعمال جراحی شکستگی اندام فوقانی که تحت بیهوشی عمومی قرار گرفته بودند؛ بیشتر کاهش داد (جدول ۲).

نیاز به مصرف پتدین در گروه کنترل و مداخله به ترتیب ۶۴ درصد و ۲۸ درصد تعیین شد و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/01$).

اختلاف میانگین درد، ۴ ساعت پس از عمل جراحی در مردان نسبت به زنان از نظر آماری کاهش نشان داد ($P < 0/006$)؛ اما درد ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی در مردان و زنان اختلاف آماری معنی داری نشان نداد.

اثر تزریق توام اندانسترون و آپوتل بر میانگین درد ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی در گروه های سنی کمتر مساوی ۳۵ سال در مقایسه با گروه سنی بیشتر از ۳۵ سال کاهش آماری معنی داری نشان داد ($P < 0/01$). در حالی که در میانگین درد ۴ ساعت و ۱۲ ساعت پس از عمل جراحی بین گروه های سنی مختلف تفاوت آماری معنی داری یافت نشد.

تاثیر مداخله (تزریق توام آپوتل و اندانسترون) بر میانگین درد ۴ ساعت پس از عمل جراحی در بیماران مصرف کننده سیگار در

جدول ۱: فراوانی بیماران گروه‌های کنترل و مداخله با شکستگی اندام فوقانی تحت عمل جراحی ارتوپدی با بیهوشی عمومی برای کنترل درد بر حسب جنسیت و مصرف سیگار در مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان طی سال ۱۳۹۶

p-value	گروه مداخله (n=۲۵) تعداد (درصد)		گروه کنترل (n=۲۵) تعداد (درصد)		کل بیماران (n=۵۰) تعداد (درصد)		متغیرها
۰/۲۶	۱۹ (۷۶)	۲۲ (۸۸)	۴۱ (۸۱)	مرد	جنسیت		
	۶ (۲۴)	۳ (۱۲)	۹ (۱۸)	زن			
۰/۰۸	۷ (۲۸)	۱۳ (۵۲)	۲۰ (۴۰)	بدلی	مصرف سیگار		
	۱۸ (۷۲)	۱۲ (۴۸)	۳۰ (۶۰)	خیر			

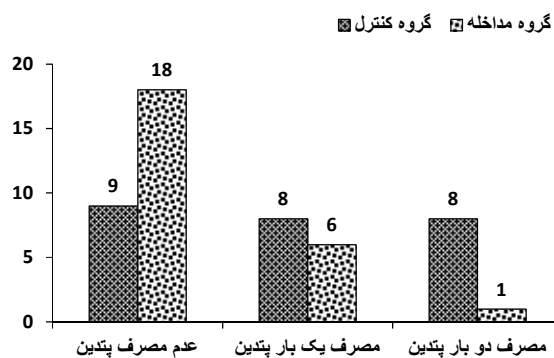
گروه کنترل: دریافت کننده آپوتل؛ گروه مداخله: دریافت کننده آپوتل توام با اندانسترون

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار ارزیابی درد ۴ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی بیماران گروه‌های کنترل و مداخله با شکستگی اندام فوقانی تحت بیهوشی عمومی در مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان طی سال ۱۳۹۶

p-value	میانگین و انحراف معیار		میزان درد
	گروه مداخله (n=۲۵)	گروه کنترل (n=۲۵)	
۰/۰۰۰۱	۳/۲۰±۰/۷۰۷	۳/۶۴±۰/۵۶۹	۴ ساعت پس از عمل
۰/۰۰۰۱	۱/۸۸±۰/۹۲۷	۲/۶۴±۱/۱۸۶	۱۲ ساعت پس از عمل
۰/۰۰۰۱	۱/۴۰±۰/۶۴۵	۲/۰۸±۰/۹۹۷	۲۴ ساعت پس از عمل

جدول ۳: فراوانی نیاز به تجویز ضد درد پتدین در ۴ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی بیماران گروه‌های کنترل و مداخله با شکستگی اندام فوقانی تحت بیهوشی عمومی در مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان طی سال ۱۳۹۶

p-value	گروه مداخله (n=۲۵) تعداد (درصد)		گروه کنترل (n=۲۵) تعداد (درصد)		کل بیماران (n=۵۰) تعداد (درصد)		مصرف پتدین
۰/۰۸	۲۰ (۸۰)	۹ (۳۶)	۲۹ (۵۸)	خیر	۴ ساعت پس از عمل جراحی		
	۴ (۱۶)	۱۶ (۶۴)	۲۰ (۴۰)	یک بار			
	۱ (۴)	۰ (۰)	۱ (۲)	دو بار			
۰/۱۱۰	۲۵ (۱۰۰)	۲۱ (۸۴)	۴۶ (۹۲)	خیر	۱۲ ساعت پس از عمل جراحی		
	۰ (۰)	۴ (۱۶)	۴ (۸)	یک بار			
-	۲۵ (۱۰۰)	۲۵ (۱۰۰)	۵۰ (۱۰۰)	خیر	۲۴ ساعت پس از عمل جراحی		
۰/۰۱	۷ (۲۸)	۱۶ (۶۴)	۲۳ (۴۶)	بدلی	مصرف پتدین		
	۱۸ (۷۲)	۹ (۳۶)	۲۷ (۵۴)	خیر			



نمودار ۱: درصد نیاز به تجویز ضد درد پتدین طی ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی بیماران گروه‌های کنترل (دریافت کننده آپوتل) و مداخله (دریافت کننده آپوتل توام با اندانسترون) با شکستگی اندام فوقانی تحت بیهوشی عمومی در مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان طی سال ۱۳۹۶

مقایسه با بیماران غیرسیگاری کمتر بود ($P < 0/002$). در حالی که مصرف سیگار بر میانگین درد ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی بی‌تاثیر بود. تزریق توام آپوتل و اندانسترون نسبت به آپوتل به تنهایی، در گروه‌های مصرف کننده سیگار، اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد.

میزان دوز مصرفی پتدین در کل بیماران $16 \pm 19/45$ میلی‌گرم و در گروه‌های کنترل و مداخله به ترتیب $21 \pm 19/01$ میلی‌گرم و $15 \pm 14/9$ میلی‌گرم تعیین شد که اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد. وضعیت تجویز داروی مخدر پتدین در بیماران به تفکیک ۴ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی در جدول ۳ آمده است. همچنین درصد نیاز به تجویز ضد درد پتدین طی ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی نیز در نمودار یک نشان داده شده است.

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، میانگین نمره درد بین گروه مداخله (دریافت کننده توام اندانسترون و آپوتل) و گروه کنترل (آپوتل به تنهایی) در بیماران در زمان‌های ۴ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از اعمال جراحی شکستگی‌های اندام فوقانی باعث کاهش آماری معنی‌دار درد شدند.

با جستجویی که توسط محققین صورت گرفت؛ مطالعه‌ای مشابه مطالعه حاضر بر روی شکستگی اندام فوقانی در ایران انجام نشده بود.

در مطالعه عبدالله زاده بقائی با هدف تعیین بروز و شدت درد بعد از تزریق اندانسترون به‌عنوان پیش‌درمان در عمل جراحی آپاندکتومی؛ درد بر اساس VAS به‌طور معنی‌داری در گروه اندانسترون دو ساعت بعد از عمل جراحی نسبت به گروه کنترل کمتر بود؛ اما میانگین درد در ۴ ساعت و ۱۲ ساعت پس از عمل جراحی بین گروه مداخله و کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتایج نشان داد که استفاده از اندانسترون قبل از عمل جراحی آپاندکتومی به‌طرز معنی‌داری شدت درد و بروز تهوع را در ساعات اولیه بعد از عمل جراحی کاهش می‌دهد (۱۱).

در مطالعه Jokela و همکاران در سال ۲۰۱۰ تجویز دوزهای دوره‌ای استامینوفن وریدی یا آپوتل (در مقایسه با دارونما) با شروع القای بیهوشی در زنان به منظور هیستراکتومی به روش لاپاروسکوپی، مقدار کل دوز اکسی‌کدون و دوز همزمان آنتاگونیست ۵-HT₃ کاهش یافت و مانند اندانسترون در پایان عمل جراحی، اثر ضد درد آپوتل را مسدود نمود (۹).

در مطالعه موسوی میزان درد پس از عمل جراحی ابدومینوپلاستی در بیماران دریافت کننده استامینوفن تزریقی (آپوتل) نسبت به گروه پلاسبو از نظر آماری تفاوت داشت و آپوتل در کاهش درد پس از عمل ابدومینوپلاستی و کاهش مصرف داروهای مخدر موثر بود و نتیجه‌گیری شد که می‌تواند جایگزین مناسب و قابل دسترس مخدرها در تسکین درد پس از عمل جراحی شود (۱۲). یافته‌های مطالعه Bhosale و همکاران نشان داد که ترکیب پاراستامول و اندانسترون نه تنها باعث کاهش اثرات ضد درد پاراستامول نمی‌شود؛ بلکه به صورت معنی‌داری باعث افزایش این اثر در طی سه ساعت اول بعد از عمل می‌گردد. در نتیجه میزان رضایت بعد از جراحی افزایش و نیاز به مسکن کاهش می‌یابد (۱۳). در مطالعه دیگری دوز یکجای میدازولام نسبت به اندانسترون (۴ میلی‌گرم) و میدازولام در ترکیب با اندانسترون در زنان باردار تحت جراحی سزارین با بی‌حسی نخاع، در پیشگیری از تهوع و استفراغ حین و بعد از جراحی در اتاق ریکاوری موثرتر نبود (۱۴). در مطالعه شاکری و همکاران میانگین درد بین دو گروه دارویی

مورفین-آپوتل یا کتورولاک مقایسه شد. میانگین درد در ساعات صفر، شش و دوازده پس از عمل جراحی بر حسب نحوه ایجاد بی‌دردی، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه نشان نداد (۱۵). از طرفی Koyuncu و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند که اندانسترون به‌طور قابل توجهی اثر ضد درد استامینوفن را در زمان‌های اولیه پس از عمل جراحی کاهش داده است (۱۶).

در مطالعه حاضر اختلاف میانگین درد ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت دو گروه پس از عمل جراحی در بیماران مرد نسبت به زنان متفاوت بود. به عبارت دیگر تاثیر تزریق توام آپوتل و اندانسترون در مردان باعث کاهش درد شده بود. در حالی که این اثر در زنان معنی‌دار نبود. این اختلاف در مطالعه Jokela و همکاران نیز دیده شد (۹)؛ اما در سایر مطالعات تاثیر تزریق توام آپوتل و اندانسترون نسبت به آپوتل به تنهایی، بین زنان و مردان و گروه‌های سنی متفاوت از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند.

در مطالعه حاضر تزریق توام آپوتل و اندانسترون (گروه مداخله) بر میانگین درد ۴ ساعت پس از عمل جراحی بیماران سیگاری، از نظر آماری معنی‌دار بود. در حالی که این مداخله بر میزان درد ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی به تفکیک گروه‌های مصرف کننده سیگار اختلاف معنی‌داری نشان نداد.

در مطالعه حاضر نیاز به مصرف پتدین بین دو گروه مداخله و کنترل در بیماران بعد از اعمال جراحی شکستگی‌های اندام فوقانی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان داد. به عبارت دیگر تزریق توام آپوتل و اندانسترون باعث کاهش نیاز به مصرف مسکن بعد از اعمال جراحی شکستگی‌های اندام فوقانی گردید. نتایج مطالعه طالبی و همکاران نشان داد که به‌طور معنی‌داری میزان مصرف مخدر حین عمل (فتانیل برحسب میکروگرم) در گروه آپوتل (استامینوفن تزریقی) بسیار کمتر از گروه دارونما است و به وضوح نیاز مسکن حین بیهوشی در این گروه که آپوتل (استامینوفن تزریقی) به‌عنوان پیش‌دارو دریافت کرده بودند؛ بسیار کمتر از گروه دارونما بود. این در حالی است که میزان مخدر مصرفی بعد از عمل (مورفین برحسب میلی‌گرم) در دو گروه آپوتل و دارونما تقریباً یکسان بود و اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه دیده نشد. لذا آپوتل به‌عنوان پیش‌دارو در کاهش مصرف مقدار مصرفی مخدر حین عمل و افزایش طول مدت درخواست مسکن بعد از عمل موثر ارزیابی شد (۱۷).

در خصوص تداخل دارویی تجویز توام اندانسترون و آپوتل، مطالعه Ramirez و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان داد که احتمال تداخل دارویی بین این دو دارو برای کاهش درد کودکان بخش تریاز وجود دارد و انجام مطالعات بیشتر در خصوص تجویز همزمان هر دو دارو توصیه گردید (۱۰).

طرح (شماره ۹۶۰۵۰۳۱۳۱) واحد توسعه تحقیقات بالینی ۵ آذر مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود و با حمایت مالی آن معاونت محترم به انجام رسید. بدین وسیله از همکاری صمیمانه همه بیماران شرکت کننده در مطالعه، حمایت‌های بی دریغ کارکنان بخش اتاق عمل، پرستاران بخش ارتوپدی و حمایت‌های معنوی واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان ۵ آذر گرگان نهایت سپاس خود را اعلام می‌داریم.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز توام آپوتل و اندانسترون در کنترل درد پس از اعمال جراحی شکستگی‌های اندام فوقانی موثرتر از آپوتل به تنهایی است. همچنین مصرف مسکن اضافی برای کنترل درد در گروه آپوتل توام با اندانسترون کاهش یافت.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه (شماره ۱۹۱) خانم دکتر صالحه آخوندی برای اخذ درجه دکتری تخصصی در رشته بیهوشی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. همچنین نتیجه

References

1. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth*. 2005 Jul; 95(1): 52-8. doi: 10.1093/bja/aei038
2. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972 Dec; 240(5381): 410-11. doi: 10.1038/240410a0
3. Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol*. 2006 Feb; 531(1-3): 280-81. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.12.015
4. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006; 12(3-4): 250-75.
5. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2005 Jun; 102(6): 1249-60.
6. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; Issue 6. Article No: CD003348. doi: 10.1002/14651858.CD003348.pub3
7. Khansari M, Sohrabi M, Zamani F. The Usage of Opioids and their Adverse Effects in Gastrointestinal Practice: A Review. *Middle East J Dig Dis*. 2013 Jan; 5(1): 5-16.
8. Minville V, Fourcade O, Mazoit JX, Girolami JP, Tack I. Ondansetron does not block paracetamol-induced analgesia in a mouse model of fracture pain. *Br J Anaesth*. 2011 Jan; 106(1): 112-18. doi: 10.1093/bja/aeq277
9. Jokela R, Ahonen J, Seitsonen E, Marjakangas P, Korttila K. The influence of ondansetron on the analgesic effect of acetaminophen after laparoscopic hysterectomy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jun; 87(6): 672-78. doi: 10.1038/clpt.2009.281
10. Ramirez L, Cros J, Marin B, Boulogne P, Bergeron A, de

- Lafont GE, et al. Analgesic interaction between ondansetron and acetaminophen after tonsillectomy in children: the Paratron randomized, controlled trial. *Eur J Pain*. 2015 May; 19(5): 661-68. doi: 10.1002/ejp.587
11. Abdolhazade Baghaei A. [The effect of Ondansetron on pain reduction after appendectomy surgery in Shahid Mohammadi Hospital during 1994-1993]. Medical Thesis. Hormozgan University of Medical Sciences. 2015. [Persian]
12. Sanjar Mousavi N, Khalili R. [The effect of intravenous injection of Acetaminophen (Apothec) on pain relief after abdominoplasty]. *Journal of Islamic Azad University Mashhad Branch*. 2014; 4(1): 1-17. [Article in Persian]
13. Bhosale UA, Khobragade R., Naik C, Yegnanarayan R, Kale J. Postoperative pharmacodynamic interaction of ondansetron; a 5-HT3 antagonist and paracetamol in patients operated in the ENT department under local anesthesia. *J Basic Clin Pharm*. 2014; 5(3): 84-86. doi: 10.4103/0976-0105.139732
14. Sane S, Mahoori A, Karami N, Rezaei H, Rezapoure M. Comparison of the effectiveness of intravenous Midazolam with Ondansetron on nausea and vomiting in cesarean section with spinal anesthesia. *J Urmia Univ Med Sci*. 2017; 28(3): 155-62. [Article in Persian]
15. Shakeri MR, Derakhshan P, Sheykholvezin F, Koleini Z. [The comparison between postoperative analgesic effect of Morphine-Apotel and Ketorolac alone with intravenous patient control analgesia in patients candidate for plating surgery]. *Anesth Pain*. 2016; 7(2): 1-8. [Article in Persian]
16. Koyuncu O, Leung S, You J, Oksar M, Turhanoglu S, Akkurt C, et al. The effect of ondansetron on analgesic efficacy of acetaminophen after hysterectomy: A randomized double blinded placebo controlled trial. *J Clin Anesth*. 2017 Aug; 40: 78-83. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.049
17. Talebi H, Kamali A, Moshiri E, Yazdi B, Hosseini M. Efficacy of intravenous acetaminophen injection on pain intensity and opioid consumption in patients undergoing radius shaft fracture surgery. *Anesth Pain*. 2014; 5(3): 64-72. [Article in Persian]