

# مقایسه طول مدت بی‌دردی بوپیواکاین اکسترا‌دورال و پاراستامول وریدی به تنهایی و به صورت توأم پس از عمل در بیماران تحت جراحی‌های بزرگ

## ستون فقرات

### دکتر فرهاد صفری

دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### دکتر کامران متقی

دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### دکتر محمدرضا کامران‌منش

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### دکتر علیرضا سلیمی

استاد گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### دکتر مسعود نشیبی<sup>۱</sup>

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### دکتر الهه کاظم‌توری

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## Comparison of post-operative analgesic length of Extradural Bupivacaine and Paracetamol individually and in a combination in patients undergoing major spinal surgery

Farhad **Safari**, MD  
Kamran **Mottaghim**, MD  
Mohammad-Reza **KamranManesh**, MD  
Alireza **Salimi**, MD  
Masoud **Nashibi**, MD  
Elaheh **Kazemtouri**

### ABSTRACT

**Introduction:** Spine surgery is one of the most common major surgeries for patients with spine disorders. Postoperative pain after major spine surgery is moderate to severe. The aim of this study is to compare duration of analgesia with bupivacaine and intravenous paracetamol alone and in combination in patients undergoing major surgery of the spine after surgery.

<sup>۱</sup>. نویسنده مسؤل: [masoudnashibi@sbmu.ac.ir](mailto:masoudnashibi@sbmu.ac.ir)

**Methods:** In this double blinded randomized clinical trial, 150 patients with elective spine surgery were divided randomly into three groups (n=50). Paracetamol group: Intravenous infusion of 15 mg / kg paracetamol 20 minutes before the end of surgery and normal saline as placebo poured by the surgeon on extradural, bupivacaine group: bupivacaine 0.125% 10 ml poured by the surgeon on extradural and intravenous infusion of 100 ml normal saline 20 minutes before the end of surgery and paracetamol plus bupivacaine group : bupivacaine 0.125% 10 ml poured by the surgeon on extradural and intravenous infusion of 15 mg / kg paracetamol 20 minutes before the end of surgery. Hemodynamic parameters, pain scores immediately after surgery , 30 and 180 minutes after surgery, duration of analgesia, the incidence of side effects ( nausea, vomiting , itching ), opioid consumption and the first time of analgesic request were recorded.

**Results:** Systolic, diastolic, mean arterial pressure, heart rate and pain score showed no significant changes at the designated time points between three groups ( $p>0.05$ ). No Side effects were reported in any of the patients.

**Conclusion:** It seems that intravenous infusion of 15 mg / kg paracetamol with bupivacaine 0.125% 10 ml poured by surgeon on extradural area, in major spine surgery lead to increase of hemodynamic stability, prolonged duration of analgesia and reduction of side effects related to opioids.

**Keywords:** Paracetamol, bupivacaine, analgesia, hemodynamic, extradural, spine surgery.

## چکیده

**مقدمه:** جراحی ستون فقرات یکی از شایع‌ترین اعمال جراحی بزرگ برای بیماران مبتلاء به اختلالات ستون فقرات است. شدت درد پس از عمل جراحی ستون فقرات اصلی متوسط تا شدید است. هدف از این مطالعه مقایسه طول مدت بی‌دردی بوپیواکایین و پاراستامول وریدی به تنهایی و به صورت توأم پس از عمل در بیماران تحت جراحی‌های بزرگ ستون فقرات است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی در ۱۵۰ بیمار کاندیدای جراحی ستون فقرات انجام شد. بیماران به طور تصادفی به سه گروه ۵۰ نفری تقسیم شدند. در گروه پاراستامول، انفوزیون وریدی ۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم پاراستامول ۲۰ دقیقه مانده به پایان عمل و ریختن نرمال سالین به عنوان دارونما توسط جراح روی اکسترادورا، گروه بوپیواکایین، ریختن بوپیواکایین با دوز ۱۰ میلی‌لیتر و غلظت ۰,۱۲۵٪ توسط جراح روی اکسترادورا و انفوزیون ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین ۲۰ دقیقه مانده به پایان عمل و گروه پاراستامول و بوپیواکایین، ریختن بوپیواکایین با دوز ۱۰ میلی‌لیتر و غلظت ۰,۱۲۵٪ توسط جراح روی دورا و انفوزیون وریدی ۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم پاراستامول ۲۰ دقیقه مانده به پایان عمل شروع شد.

پارامترهای همودینامیک، نمره درد بلافاصله پس از عمل، ۳۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از عمل، مدت آنالژزی، بروز هر نوع عارضه (تهوع، استفراغ، خارش)، میزان مصرف مخدر و اولین زمان درخواست آنالژزی ثبت گردید.

**یافته‌ها:** تغییرات فشار خون سیستول، دیاستول، میانگین فشار خون شریانی، ضربان قلب و نمره درد در زمان‌های مختلف بین سه گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ( $P>0/05$ ). در هیچ‌یک از بیماران مورد بررسی عارضه‌ای گزارش نشد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد انفوزیون ۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم پاراستامول ۲۰ دقیقه قبل از پایان عمل به همراه ریختن بوپیواکایین با دوز ۱۰ میلی‌لیتر و غلظت ۰,۱۲۵٪ توسط جراح روی اکسترادورا در اعمال جراحی بزرگ ستون فقرات موجب افزایش ثبات همودینامیک، افزایش مدت آنالژزی و کاهش بروز عوارض جانبی مربوط به آپیویدها می‌شود.

**کلواژگان:** پاراستامول، بوپیواکایین، بی‌دردی، همودینامیک، اکسترادورا، جراحی ستون فقرات.

## مقدمه

جراحی ستون فقرات در درمان طیف وسیعی از اختلالاتی که طناب اسپینال و عناصر استخوانی و غیر استخوانی اسپینال را درگیر می‌کند، روشی انتخابی است. همچنین پروسیجرهای جراحی با حداقل تهاجم که منجر به درد و ناراحتی مازور پس از عمل نمی‌شوند یا جراحی‌های گسترده آماده‌سازی شده یا نشده، درد متوسط تا شدید پس از عمل را موجب می‌شوند. (۱ و ۲) درد پس از جراحی‌های بزرگ ستون فقرات شدیدتر از حد قابل تحمل است. جراحی‌های بزرگ ستون فقرات با رویکرد قدامی یا خلفی با / یا بدون توراکتومی درد شدید پس از عمل را موجب می‌شوند. (۳)

در جراحی‌های بزرگ ستون فقرات از اعصاب بافت پری‌آرتیکولار درد بطور خودبخود شروع می‌شود که منجر به درد عمیق سوماتیک و حملات اسپاسم‌های رفلکسی شدید عضلات که توسط سگمان‌های طناب نخاعی مجاور ناحیه جراحی ظاهر می‌یابند، می‌گردد. این اسپاسم‌ها پس از جراحی‌های هیپ، زانو، ستون فقرات بروز می‌کنند و مسؤول درد شدیدی هستند که می‌تواند بیش از ۱۰ دقیقه طول بکشد. تاکنون مکانیسم این دردها ناشناخته مانده است.

بنابراین استفاده از رژیم دارویی مطلوب در پیشگیری و درمان درد پس از جراحی ستون فقرات هنوز از مسائل بحث‌انگیز بین متخصصان بیهوشی و جراحان مغز و اعصاب باقی مانده است. هم‌اکنون از تزریق متناوب داروهای آنالژزی و PCA<sup>۲</sup> به‌طور شایع در درمان درد پس از جراحی ستون فقرات استفاده می‌شود. تجویز اپیوئیدهای سیستمیک به تنهایی در درمان درد پس از عمل با عوارض جانبی مانند تهوع، استفراغ، ایلئوس، خارش، سدیشن و دپرسیون تنفسی همراه است. لذا هم‌اکنون به استفاده از

رژیم‌های آنالژزی مولتی‌مودال براساس تکنیک‌های آنالژزی مختلف و داروهای آنالژزی غیر اپیوئیدی در درمان درد پس از عمل توصیه می‌شود. (۴-۳)

تجویز اپیوئیدها با روش‌های مختلف (اسپینال، داخل وریدی، عضلانی، خوراکی، ترانس درمال، بلوک محیطی)(۷-۱۵) در کاهش بروز عوارض جانبی دارویی مؤثر هستند. از تزریق اکسترادورال مرفین به طور وسیعی در کنترل درد پس از عمل و دردهای مزمن استفاده می‌شود. (۲۱-۱۶) در روش اکسترادورا، آنالژزی طولانی‌تر شده (۲۰-۱۸) که می‌تواند بخشی از آن به دلیل اثر موضعی مرفین در مسیر عصبی مادهٔ ژلاتیناز باشد. (۲۲-۲۱) مدت و نوع جراحی نیز شدت درد را تحت تأثیر قرار می‌دهد که ممکن است به آنالژزی بیشتری نیاز باشد. (۲۵-۲۳)

تکنیک‌های مختلف بیهوشی و بی‌دردی با مزایا و معایبی همراه هستند. ایجاد تعادل در مقابل عوارض جانبی شناخته شدهٔ داروها مانند دپرسیون تنفسی، تهوع و استفراغ و خارش از مزایای ایجاد آنالژزی است.

بهبود درد در کوتاه مدت، نیاز به دریافت زودرس آنالژزی پس از عمل، بلوک حرکتی که می‌تواند منجر به احتباس ادراری شده و موجب رنج و ناراحتی بیمار و تأخیر در ترخیص بیمار شود از محدودیت‌های استفاده از بوپیواکایین است. بوپیواکایین دارای شروع اثر آهسته (۸-۵ دقیقه) و طول اثر طولانی (۲-۱/۵) ساعت است. بنابراین از برخی داروهای ادجوانت برای طولانی کردن مدت آنالژزی آن استفاده می‌شود. داروهای ادجوانت به تنهایی دارای اثر فارماکولوژی کمی هستند اما هنگامی که هم‌زمان با دیگر داروها استفاده می‌شوند دارای اثرات سینرژیک هستند.

پاراستامول داروی آنالژژیک مؤثر و ایمنی است که به طور وسیع برای بهبود دردهای خفیف تا متوسط استفاده می‌شود. (۲۶) پاراستامول از طریق

<sup>2</sup>. Patient Control Analgesia

سیستم مرکزی باعث مهار عمل سیکلواکسیژناز شده و مکانیسم آنالژزیک آن با سیستم سروتونرژیک تعامل دارد.<sup>(۲۷)</sup> پاراستامول داروی آنالژزیک مؤثری است که دارای عوارض جانبی داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی یا اپیوئیدها نیست.<sup>(۲۸)</sup> اشکال خوراکی و رکتال آن از سال‌ها پیش مورد استفاده بوده و در سال‌های اخیر نوع تزریقی آن در کشور ما شناخته شده است. پاراستامول تزریقی در درمان دردهای متوسط و خفیف پس از عمل داروی مناسبی است که می‌تواند به تنهایی یا در ترکیب با داروهای دیگر استفاده شود. اخیراً در مطالعه‌ای نیز نشان دادند، پس از جراحی قلبی تزریق وریدی پاراستامول موجب کاهش مصرف اپیوئید می‌شود.<sup>(۲۹)</sup> پاراستامول وریدی در چندین کشور اروپایی در دسترس است و به طور شایع در کنترل کوتاه مدت درد حاد پس از عمل از آن استفاده می‌شود.<sup>(۳۰)</sup> از پاراستامول داخل وریدی در عربستان سعودی به عنوان جایگزین اپیوئیدها در آنالژزی‌های کوتاه مدت استفاده می‌شود. اپیوئیدها و NSAIDs از آنالژزی‌های اصلی هستند که در کنترل درد پس از عمل از آنها استفاده می‌شود. مرفین داروی آنالژزی استاندارد طلایی است که خاصیت بی‌دردی داروهای اخیر براساس آن سنجیده می‌شود.<sup>(۳۱)</sup> پاراستامول نسبت به NSAIDs جایگزین بهتری است زیرا با عوارض جانبی کمتر همراه است و استفاده از آن در بیماران پرخطر ارجح است. پاراستامول همچنین می‌تواند جایگزین مرفین باشد.<sup>(۳۲)</sup>

اقدامات پیشگیرانه کاهش درد موجب افزایش کیفیت بی‌دردی، کاهش درخواست آنالژزی، کوتاه شدن مدت بستری در بیمارستان و افزایش سطح سلامت می‌شود.<sup>(۳۳ و ۳۴)</sup> در مطالعه‌ای نیز گزارش کردند که تزریق ۱ گرم پاراستامول منجر به کاهش معنی‌دار درخواست مرفین در شش ساعت اول پس از عمل می‌شود.

با توجه به افزایش روزافزون اعمال جراحی ستون فقرات، اهمیت شناسایی فارماکوکینتیک و فارماکولوژی داروها، اهمیت استفاده از داروهای ادجوانت، کاهش مورتالیتی و موربیدیتی، اهمیت کاهش درد و عوارض ناشی از آن، کاهش مصرف داروهای مخدر و عوارض مربوط به آن، اهمیت ثبات همودینامیک بیمار، افزایش مدت آنالژزی، کاهش هزینه‌های بیمار، کاهش مدت بستری، کاهش عوارض جسمی و روانی ناشی از درد، کاربردی بودن یافته‌ها و مقرون به صرفه بودن طرح، پیشنهاد گردید این مطالعه با هدف تعیین و مقایسه طول مدت بی‌دردی بوپرواکائین و پاراستامول وریدی به تنهایی و به صورت توأم بعد از عمل در بیماران تحت جراحی‌های بزرگ ستون فقرات انجام شود.

### مواد و روش‌ها

حجم نمونه مورد نیاز بر پایه فرمول محاسبه حجم نمونه محاسبه گردید. برای این طرح ۱۵۰ نفر انتخاب شدند، روش انتخاب نمونه‌ها به صورت غیر تصادفی ساده<sup>۳</sup> بود، بدین ترتیب که کلیه افراد واجد شرایط به ترتیب مراجعه، تا تکمیل حجم نمونه مورد نظر انتخاب شدند. سپس کلیه افراد به شکل کاملاً تصادفی با روش بلوک تصادفی<sup>۴</sup> به صورت بلوک‌های چهارتایی و غیر کور<sup>۵</sup> به سه گروه ۵۰ تایی پاراستامول، بوپرواکائین و ترکیب پاراستامول و بوپرواکائین تقسیم شدند.

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان لقمان که تحت جراحی الکتیو جراحی ستون فقرات قرار داشتند، انجام شد. بیماران ۶۵-۱۸ سال، کلاس ASA I-II، کاندید جراحی الکتیو ستون فقرات با طول مدت بیش از سه ساعت، عدم ابتلاء به هرگونه بیماری زمینه‌ای، عدم سابقه مصرف داروهای اعصاب

<sup>3</sup> . Sequential

<sup>4</sup> . block Randomization

<sup>5</sup> . non-blind

و با داشتن رضایت آگاهانه، وارد مطالعه شدند. بیمارانی که رضایت‌نامه آگاهانه برای شرکت در طرح نداشتند، سابقه مصرف داروهای آنالژزی ۲۴ ساعت قبل از جراحی، سابقه مشکلات خونریزی یا انعقادی در یک ماه گذشته، نارسایی کبدی و کلیوی، کاردیوپولمونی شدید، کواگولوپاتی، چاقی موربید ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ )، سابقه تهوع و استفراغ پس از عمل، سابقه میگرن، آلرژی شناخته شده، حاملگی و شیردهی، سابقه سوء مصرف الکل و مواد، بروز عوارضی که طی ۲۴ ساعت پس از عمل نیاز به مداخله داشته باشند، حساسیت یا کنتراندیکاسیون به داروهای آنالژزی اپیوئید و غیر اپیوئید از مطالعه خارج شدند. بدین ترتیب ۱۵۰ بیمار به شرط دارا بودن معیارهای پذیرش انتخاب شدند. سپس بیماران به طور کاملا تصادفی با روش بلوک تصادفی به صورت بلوک‌های چهارتایی و غیر کور توسط فرد مطلع از نوع داروهای آنالژزی که به هریک از گروه‌ها کد می‌داد، به سه گروه ۵۰ تایی پاراستامول، بوپیواکایین و ترکیب پاراستامول و بوپیواکایین تقسیم شدند.

گروه پاراستامول: انفوزیون وریدی ۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم پاراستامول ( Apotel; Uni-Pharma.S.A, Indian ) ۲۰ دقیقه مانده به پایان عمل و نرمال سالین به عنوان دارونما توسط جراح روی دورا ریخته می‌شد.

گروه بوپیواکایین: بوپیواکایین با دوز ۱۰ میلی‌لیتر و غلظت ۰.۱۲۵٪ توسط جراح روی دورا ریخته می‌شد و انفوزیون ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین ۲۰ دقیقه مانده به پایان عمل شروع می‌شد.

گروه پاراستامول و بوپیواکایین: ریختن بوپیواکایین با دوز ۱۰ میلی‌لیتر و غلظت ۰.۱۲۵٪ توسط جراح روی دورا و انفوزیون وریدی ۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم پاراستامول ۲۰ دقیقه مانده به پایان عمل شروع شد.

در هر سه گروه، در اتاق عمل برای بیمار IV line گرفته می‌شد و پایش روتین اتاق عمل (پایش خون

غیر تهاجمی، سه لید الکتروکاردیوگرام و پالس اکسی متر، دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی، درصد اشباع اکسیژن) انجام شد. بیماران قبل از القاء بیهوشی ۴۰۰-۳۰۰ سی‌سی رینگر لاکتات یا نرمال سالین دریافت می‌کردند و برای پره مدیکیشن داروی میدازولام ۲ میلی‌گرم و فنتانیل ۲ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن و ۰/۱ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن مرفین ۹۰ ثانیه قبل از لوله‌گذاری دریافت کردند. سپس القاء بیهوشی در بیمار با داروی تیوپنتال ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و آتراکوریوم ۰.۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و لیدوکائین ۰/۲٪، ۱.۵ میلی‌گرم / کیلوگرم انجام می‌شد. پس از ۲۰ ثانیه تا ۱ دقیقه بیمار تحت لوله‌گذاری قرار می‌گرفت. از ۳ لیتر در دقیقه اکسیژن ۱۰٪ و ایزوفلوران (MAC=۰/۸-۱) به عنوان نگهدارنده بیهوشی استفاده می‌شد. در طی بیهوشی و جراحی، هر ساعت ۱ میکروگرم / کیلوگرم فنتانیل وریدی به همه بیماران برای حفظ بی‌دردی هنگام عمل تجویز شد. بی‌دردی ایجاد شده با تعداد ضربان قلب و فشار خون بیمار ارزیابی می‌گردید.

پایش بیمار حین بیهوشی شامل درصد اشباع اکسیژن، الکتروکاردیوگرام، تعداد تنفس، دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی و فشار خون بود. پارامترهای همودینامیک، نمره درد بلافاصله پس از عمل، ۳۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از عمل، مدت آنالژزی، بروز هر نوع عارضه (تهوع، استفراغ، خارش)، میزان مصرف مخدر و اولین زمان درخواست آنالژزی ثبت گردید.

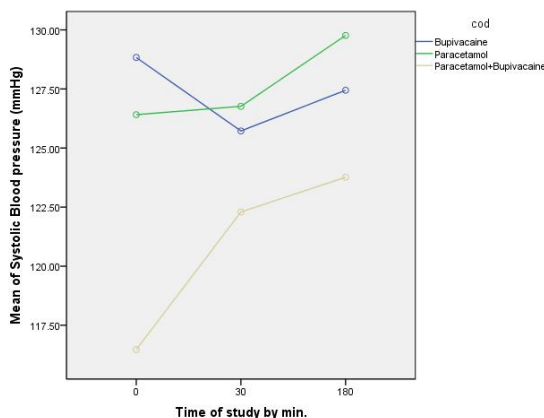
پيامدهای بیهوشی در ریکاوری توسط فرد غیر مطلع بررسی می‌شد. شدت درد براساس VAS (۰= بدون درد، ۳-۱ درد خفیف، ۷-۴ درد متوسط و ۱۰-۸ درد شدید) سنجیده می‌شد. در صورت VAS بیش از ۳، ۰/۱ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن مرفین تزریق می‌گردید و تا ۱۸۰ دقیقه پس از عمل مجموع مخدر تزریقی بیماران ثبت گردید. سپس اطلاعات به دست آمده کدگذاری شده و وارد نرم‌افزار آماری SPSS 19 شدند.

در سه گروه مورد بررسی در نمودار شماره ۳ آمده است که از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان نداده است ( $p=0.105$ ).

تغییرات میانگین فشار متوسط شریانی در زمان‌های مختلف بلافاصله پس از عمل، ۳۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از عمل در سه گروه مورد بررسی در نمودار ۴ آمده است که از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان ندادند ( $p=0.536$ ).

تغییرات نمره درد در زمان‌های مختلف بلافاصله پس از عمل، ۳۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از عمل در سه گروه مورد بررسی در نمودار ۵ آمده است که از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان ندادند ( $p=0.479$ ). مقایسه میزان درد در ساعات‌های مختلف پس از عمل بین سه گروه مورد بررسی در جدول ۲ آمده است.

مقایسه دوز کلی مخدر دریافتی (میلی‌گرم) در زمان‌های مختلف پس از عمل بین ۳ گروه مورد بررسی در جدول ۶ آمده است. بین سه گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری به دست نیامد. در هیچیک از بیماران مورد بررسی عارضه‌ای گزارش نشد.



نمودار ۱: تغییرات فشار خون سیستول در زمان‌های مختلف پس از عمل در سه گروه مورد بررسی ( $p=0.415$ )

اطلاعات مورد نیاز طرح با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده و اطلاعات حاصله از پیگیری بیماران در برگه‌های اطلاعاتی از پیش آماده ثبت شدند. کلیه اطلاعات کدگذاری شده، توسط برنامه آماری SPSS 19 وارد حافظه رایانه گردیدند.

برای تجزیه و تحلیل اطلاعات، میانگین و انحراف معیار داده‌های کمی نظیر سن، فشار خون سیستول، دیاستول، ضربان قلب و نمره درد و فراوانی داده کیفی نظیر جنس محاسبه گردید. مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین گروه‌ها توسط T-test، ANOVA و ANOVA اندازه‌گیری مکرر و متغیرهای کیفی توسط کای دو صورت پذیرفت. لازم به ذکر است پراکندگی نمونه‌ها توسط تست اسمیرنوف - کالموگراف بررسی شد. همچنین  $p < 0.05$  از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در افراد مورد بررسی، ۵۰ نفر (۳۳/۳٪) در گروه پاراستامول، ۵۰ نفر (۳۳/۳٪) در گروه بوپیواکابین، ۵۰ نفر (۳۳/۳٪) در گروه پاراستامول و بوپیواکابین بودند. مقایسه اطلاعات دموگرافیک بین سه گروه در جدول ۱ یک آمده است.

تغییرات فشار خون سیستول در زمان‌های مختلف بلافاصله پس از عمل، ۳۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از عمل در سه گروه مورد بررسی و در نمودار ۲ آمده است که از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان ندادند ( $p=0.415$ ).

تغییرات فشار خون دیاستول در زمان‌های مختلف بلافاصله پس از عمل، ۳۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از عمل در سه گروه مورد بررسی در نمودار ۲ آمده است که از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان ندادند ( $p=0.416$ ).

تغییرات ضربان قلب در زمان‌های مختلف بلافاصله پس از عمل، ۳۰ و ۱۸۰ دقیقه پس از عمل

جدول ۱: مقایسه متغیرهای دموگرافیک در سه گروه مورد بررسی

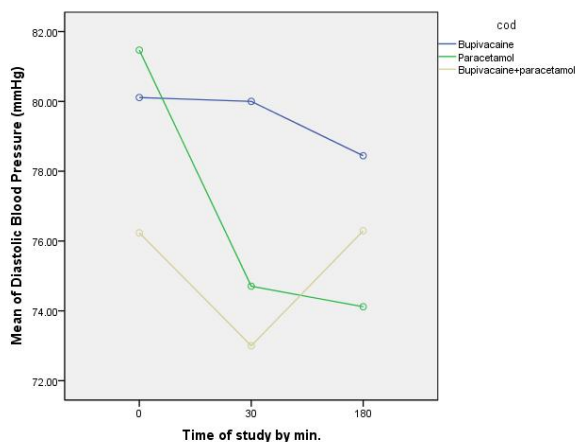
P value	پاراستامول + بوپیواکائین	بوپیواکائین	پاراستامول	
۰/۱۱۳	۲۳ (۰/۴۶)	۳۰ (۰/۶۰)	۳۴ (۰/۶۸)	جنس : مرد
	۲۷ (۰/۵۴)	۲۰ (۰/۴۰)	۱۶ (۰/۳۲)	زن
۰/۳۱۷	۴۹/۸±۱۳/۴	۴۳/۸±۱۵/۶	۴۹/۹±۱۳/۴	سن (سال)
۰/۱۷۱	۲۸/۰±۱/۹	۲۶/۳±۳/۰۹	۲۶/۲±۱/۳	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
۰/۲۱۶	۳۹ (۰/۷۸)	۴۲ (۰/۸۴)	۳۵ (۰/۷۰)	ASA Class I
	۱۱ (۰/۲۲)	۸ (۰/۱۶)	۱۵ (۰/۳۰)	ASA Class II

جدول ۲: مقایسه میزان درد در ساعاتی مختلف پس از عمل بین سه گروه مورد بررسی

P value	بوپیواکائین	پاراستامول	بوپیواکائین + پاراستامول	
۰/۸۶۵	۲/۲±۱/۶	۲/۴±۱/۸	۲/۵±۱/۹	بلافاصله پس از عمل
۰/۳۹۵	۳/۷±۲/۵	۳/۹±۱/۹	۳/۰±۱/۸	۳۰ دقیقه پس از عمل
۰/۲۶۸	۳/۳±۲/۱	۳/۶±۲/۳	۲/۵±۱/۶	۱۸۰ دقیقه پس از عمل

جدول ۳: مقایسه دوز کلی مخدر دریافتی (میلی گرم) در ساعاتی مختلف پس از عمل بین سه گروه مورد بررسی

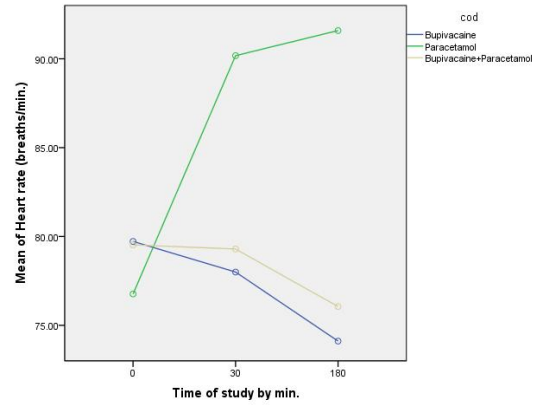
P value	بوپیواکائین	پاراستامول	بوپیواکائین + پاراستامول	
۰/۲۶۱	۰/۳±۱/۲	۰/۹±۱/۱	۰/۱±۰/۵	بلافاصله پس از عمل
۰/۲۲۳	۰/۶±۰/۱	۰/۳±۰/۳	۰/۳±۰/۰	۳۰ دقیقه پس از عمل
۰/۰۸۸	۱/۵±۰/۹	۲/۰±۰/۵	۱/۲±۰/۶	۱۸۰ دقیقه پس از عمل



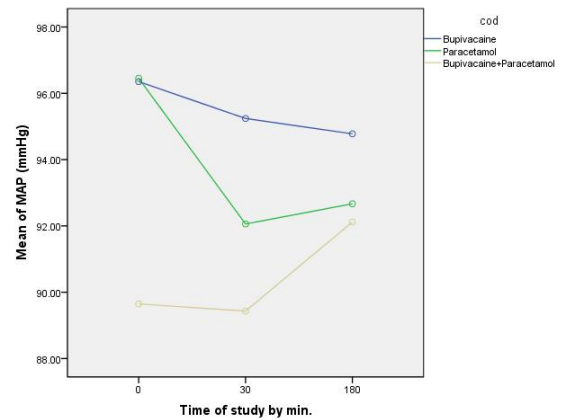
نمودار ۲: تغییرات فشار خون دیاستول در زمانهای مختلف

پس از عمل در سه گروه مورد بررسی (p=۰.۴۱۶)

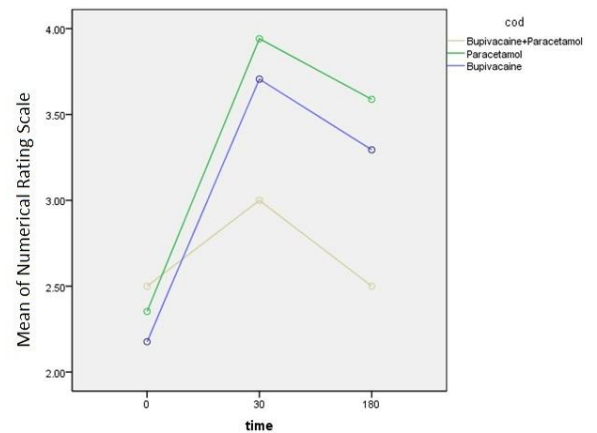
**نمودار ۳:** تغییرات ضربان قلب در زمان‌های مختلف پس از عمل در سه گروه مورد بررسی ( $p=0.105$ )



**نمودار ۴:** تغییرات میانگین فشار متوسط شریانی در زمان‌های مختلف پس از عمل در سه گروه مورد بررسی ( $p=0.536$ )



**نمودار ۵:** تغییرات نمره درد در زمان‌های مختلف پس از عمل در سه گروه مورد بررسی ( $p=0.479$ )



## بحث

در مطالعه حاضر، تغییرات میزان درد بین سه گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد؛ با این حال مدت آنالژزی در ترکیب بوپیواکاین و پاراستامول طولانی‌تر و سه ساعت پس از عمل کیفیت درد بهتر و شدت درد خفیف بود. درحالی که در هر یک از گروه‌های دارویی به تنهایی شدت درد سه ساعت پس از عمل متوسط بود. همچنین هیچ‌یک از بیماران در ترکیب بوپیواکاین و پاراستامول سه ساعت پس از عمل مرفین دریافت نکردند در حالی که بیماران هریک از گروه‌های دارویی به تنهایی مرفین دریافت کردند.

این یافته طرح توسط دیگر مطالعات نیز تأیید شده است، زیرا زمانی که آنالژزی‌های آپئوئیدی با روش اکسترادورا تجویز می‌شوند باعث طولانی شدن مدت آنالژزی پس از عمل می‌شوند اگرچه با شروع اثر آهسته‌ای همراه هستند اما منجر به آنالژزی مؤثر در ۲۴ ساعت اول پس از عمل بدون ایجاد عارضه جانبی می‌شوند. (۱۹-۱۶) احتمالاً در روش اکسترادورا ایجاد آنالژزی از طریق انتشار دارو در مایع مغزی نخاعی بوده که به طور مستقیم باعث دپرسیون مسیر عصبی همراه با ژلاتیناز طناب اسپینال می‌شود. (۲۲ و ۳۵) دپرسیون مسیر عصبی موجب مهار سیناپس‌های نوسیسپتو در لامینای ۴ و ۵ می‌شود. (۳۵) در مطالعه‌ای گزارش کردند که اثرات آنالژزی مرفین ممکن است با مقدار دریافت دقیقه‌ای آن شروع شود که به غلظت پلاسمایی آن مرتبط نبوده و اثرات آنالژزی آن توسط فارماکوکینتیک دارو منعکس نمی‌شود. اثر آنالژزی مرفین می‌تواند از طریق جذب آن از طریق اکسترادورا ایجاد شود. (۱۷) داروهایی که مستقیماً وارد گردش خون سیستمیک می‌شوند بر سیستم

عصبی مرکزی تأثیرگذار هستند. از آنجا که جذب، غلظت پلاسمایی، فارماکوکینتیک، متابولیسم به روش اکسترادورا با تزریق عضلانی مرفین مشابه است، بیشترین میزان دوز دارو می‌تواند از طریق اکسترادورا جذب شود. (۲۱) اثرات سیستمیک ناشی از جذب دارو از اکسترادورا موجب بهبود درد می‌شود. بنابراین آنالژزی می‌تواند مرتبط با غلظت پلاسمایی دارو باشد. بوپیواکاین دارویی است که از طریق بلوک ولتاژ کانال سدیم عمل می‌کند و با افزودن به داروی ادجوانت موجب افزایش اثر آنالژزی می‌شود.

در مطالعه حاضر، انفوزیون پاراستامول به همراه بوپیواکاین اکسترادورا دارای اثر آنالژزیک مؤثرتری در کنترل درد و کاهش مصرف اپیوئیدها پس از جراحی‌های بزرگ ستون فقرات شد. کاهش مصرف اپیوئیدها از اهمیت قابل توجهی برخوردار است زیرا منجر به کاهش عوارض جانبی و عوارض تهدید کننده مربوط به اپیوئیدها مانند دپرسیون مراکز تنفسی، گیجی، تهوع و استفراغ، یبوست و مشکلات خروج ادراری بخصوص در اولین ساعات پس از عمل می‌شود بنابراین هر درمانی که موجب کاهش دوز توتال مصرفی اپیوئیدها شود، ارجح است. در دیگر مطالعات نیز یافته‌های به دست آمده در مطالعه حاضر تأیید شده است که افزودن پاراستامول به اپیوئیدها باعث کاهش مصرف اپیوئیدها می‌شود. (۴۰)

<sup>۳۶</sup> بنابراین عدم مصرف مرفین سه ساعت پس از عمل در گروه ترکیب پاراستامول و بوپیواکاین، نشانگر قدرت بالای آنالژزی این ترکیب دارویی است. در مطالعات بالینی نیز گزارش شده است ۱ گرم پاراستامول وریدی به اندازه ۳۰ میلی‌گرم کتورولاک، ۷۵ میلی‌گرم دیکلوفناک و ۱۰ میلی‌گرم مرفین

دارای اثر آنالژزی است و در درمان درد متوسط تا شدید پس از عمل مؤثر است. (۴۰ و ۴۱)

در مطالعه‌ای نشان دادند که تزریق وریدی یک گرم پاراستامول در بیماران با درد متوسط تا شدید در ۲۴ ساعت اول پس از عمل جراحی ارتوپدی منجر به ایجاد آنالژزی سریع و مؤثر می‌شود. (۴۲)

در مطالعه دیگری نیز نشان دادند که آنالژزی‌های غیر اپیوئید به اندازه اپیوئیدها در کنترل درد پس از جراحی اندونازال مؤثر هستند. (۴۳)

تاکنون مکانیسم عمل پاراستامول به طور دقیق مشخص نشده است. احتمالاً پاراستامول با اثر double-barreled منجر به فعال شدن گیرنده II سروتونین و مهار مسیر سیکلواکسیژناز در سنتز پروستاگلاندین می‌شود. دقت مکانیسم عمل سطوح مولکولی یا گیرنده آن هنوز ناشناخته است با این حال ناحیه عمل آنالژژیک پاراستامول در سیستم عصبی مرکزی است. به نظر می‌رسد مهار سنتز پروستاگلاندین با درگیری COX-2 و ایزوآنزیم COX-3 در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. پاراستامول همچنین ممکن است موجب مهار خواص COX-1 محیطی شود. (۴۴-۴۶)

در مطالعه دیگری در موش نشان دادند که پاراستامول در سیستم عصبی مرکزی با تولید آنزیماتیک نیتریک اکساید تداخل دارد که می‌تواند بخشی از مکانیسم عمل نهایی پاراستامول باشد. (۴۷)

در مطالعه دیگری نیز اثر آنتی‌نوسیسپتو پاراستامول که با مهار سنتز نیتریک اکساید در سیستم عصبی مرکزی ارتباط نزدیکی دارد، نشان داده شده است. (۴۸)

ارتباط بین پاراستامول و نیتریک اکساید،

NSAIDs و نیتریک اکساید در مطالعه دیگری نشان داده شده است. (۴۹)

در مطالعه دیگری نیز گزارش کردند که پاراستامول با مهار سنتز پروستاگلاندین و ترکیبات مربوط به آن ممکن است با عارضه جانبی همورژی همراه باشد که این عارضه فقط برای NSAIDs گزارش شده است. (۴۴)

در حالی که در مطالعه حاضر در هیچ‌یک از بیماران خونریزی گزارش نشد.

در مطالعه حاضر، تغییرات فشار خون سیستول، دیاستول، ضربان قلب و میانگین فشار خون شریانی در زمان‌های مختلف پس از عمل بین سه گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. فشار خون و ضربان قلب در محدوده نرمال حفظ شده بود. به نظر می‌رسد که دوز پاراستامول و بوپیواکاین مورد استفاده در مطالعه ما ایمن است.

با توجه به یافته‌های به دست آمده در مطالعه حاضر، انفوزیون ۱۵ میلی گرم / کیلوگرم پاراستامول ۲۰ دقیقه قبل از پایان عمل به همراه ریختن بوپیواکاین با دوز ۱۰ میلی لیتر و غلظت ۱.۲۵٪ توسط جراح روی دورا در اعمال جراحی بزرگ ستون فقرات موجب افزایش ثبات همودینامیک، افزایش مدت آنالژزی، کاهش بروز عوارض مربوط به اپیوئیدها نمی‌شود.

لذا پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی، این مطالعه در حجم نمونه بیشتر با دوزهای مختلف پاراستامول و بوپیواکاین و اپیوئیدهای دیگر در اعمال جراحی مختلف برای کاهش درد و بهبود وضعیت پس از عمل انجام شود.

## REFERENCES

1. *Asgarzadie F, Khoo LT. Minimally invasive operative management for lumbar spinal stenosis: overview of early and long-term outcomes.* OrthopClin North Am. 2007;38:387-399.
2. *Safari F, Salimi A, Mahdavi N, Samadian M, Foroozanfar M, Mottaghi K. Comparison of tizanidine and placebo on the postoperative pain after lumbar disc surgery.* Journal of Iranian Society of Anaesthesia and Intensive Care. 2014;4 (84): 15-21.
3. *Nouroozi M, Douroodian M, Nashibi M, Ahmadinejad M. Effect of oral Tizanidine on post operative pain.* Journal of Iranian Society of Anaesthesiology and Intensive Care. 2009;2(67):9.
4. *Marret E, Remy C, Bonnet F. Postoperative Pain Forum Group: meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery.* Br J Surg. 2007;94:665-673.
5. *Bonnet F, Marret E. Postoperative pain management and outcome after surgery.* Best Pract Res ClinAnaesthesiol. 2007;21: 99-107.
6. *Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia.* Br J Anaesth. 2001;87:36-46.
7. *Bernard JM, Kick O, Bonnet F. Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia.* AnesthAnalg. 1995 Oct; 81(4): 706-12.
8. *Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Loriferne JF, Saada M. Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: epidural versus intramuscular administration.* Anesthesiology. 1990 Mar;72(3):423-7.
9. *Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group.* Pain. 1995 Jun; 61(3):391-9.
10. *Fogarty DJ, Carabine UA, Milligan KR. Comparison of the analgesiceffects of intrathecal clonidine and intrathecal morphine after spinal anaesthesia in patients undergoing total hip replacement.* Br J Anaesth. 1993 Nov;71(5):661-4.
11. *Gaumann D, Forster A, Griessen M, Habre W, Poinso O, Della Santa D. Comparison between clonidine and epinephrine admixture to lidocaine in brachial plexus block.* AnesthAnalg. 1992 Jul;75(1):69-74.
12. *Racle JP, Benkhadra A, Poy JY, Gleizal B. Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly.* AnesthAnalg. 1987 May;66(5):442-6.
13. *Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, White PF, Maze M. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period.* Anesthesiology. 1991 Feb;74(2):220-5.
14. *Siddall PJ, Gray M, Rutkowski S, Cousins MJ. Intrathecal morphine and clonidine in the management of spinal cord injury pain: a case report.* Pain. 1994 Oct;59(1):147-8.
15. *Striebel WH, Koenigs DJ, Krämer JA. Intravenous clonidine fails to reduce postoperative meperidine requirements.* J ClinAnesth. 1993 May-Jun;5(3):221-5.
16. *Behar M, Olshwang D, Magora F, Davidson JT. Epidural morphine in treatment of pain.* Lancet 1979; 1: 527-9.
17. *Bromage PR, Camporesi E, Chestnut D. Epidural narcotics for postoperative analgesia.* AnesthAnalg (Cleve) 1980;59:473-80.
18. *Magora F, Olshwang D, Eimerl D, Shorr J, Katzenelson R, Cotev S, Davidson JT. Observations on extradural morphine analgesia in various pain conditions.* Br J Anaesth 1980;52: 247-52.
19. *Weddel SJ, Ritter RR. Serum levels following epidural administration of morphine and correlation with relief of postsurgical pain.* Anesthesiology 1981 ;54:210-14.
20. *Howard RP, Milne LA, Williams NE. Epidural morphine interterminal care.* Anaesthesia 1981 ;36:51-3.
21. *Chauvin M, Samil K, Schermann JM, Sandouk P, Bourdon R, Viars P. Plasma pharmacokinetics of morphine after i.m., extradural and intrathecal administration.* Br J Anaesth 1982;54:843-7.
22. *Yaksh TL, Rudy TA. Studies on the direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat.* J PharmacolExpTher 1977;202:411-28.
23. *Beauregard L, Pomp A, Choiniere M. Severity and impact of pain after day-surgery.* Can J Anaesth 1998;45:304-11
24. *Jin FL, Chung F. Postoperative pain –a challenge for anaesthetists in ambulatory surgery.* Can J Anaesth 1998;45:293-6
25. *Rawal N, Hylander J, Nydahl P-A , Olofsson I, Gupta A. Survey of postoperative analgesia following ambulatory surgery.* Acta AnaesthesiolScand 1997;41:1017-22
26. *Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient controlled analgesia in the management of acute postoperative pain.* AnesthAnalg 1998;87:368-72.
27. *Pickering G, Loriot MA, Libort F, et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism.* Clin Pharmacol Ther 2006;79:371-8.

28. *Bannwarth B, Pehourcq F. Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues.* *Drugs* 2003; 63:5-13.
29. *Lahtinen P, Kokki H. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery.* *AnesthAnalg* 2002;95: 813-9.
30. *Farhat F, SavoyenJayr. Efficacy of proparacetamol in postoperative pain based on two modes of intravenous administration.* *CahAnesthesiol* 1995;43(4):351-6.
31. *Hugo VA, Thys L, Veekman L. Assessing Analgesia in Single and Repeated Administrations of Proparacetamol for Postoperative Pain: Comparison with Morphine After Dental Surgery.* *AnesthAnalg*2004;98:159-65.
32. *Hyllested M, Jones S, Pedersen JL. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: A qualitative review.* *Brit J Anaesthesia* 2002;88(2)199-214.
33. *Wall PD. The prevention of postoperative pain.* *Pain* 1988;33:289-90.2.
34. *Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain.* *Br J Anaesth* 1993;70:434-9.3
35. *Duggan AW, Hall GJ Headly PM. Morphine, enkephalin and the substantia gelatinosa.* *Nature (London)* 1976;264:456-8.
36. *Rueben S, Conely N. Postoperative analgesic effect of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery.* *AnesthAnalg.* 2000;91: 1221–1225.
37. *Farkas JC, Larrouturou P, Morin JP . Analgesic eYcacy of an injectable paracetamol versus a dipyron plus pitofenona plus fempiverinium association after abdominal aortic repair.* *CurrTher Res* 1992; 51:19–27
38. *Varrassi G, Marinangeli F, Agro F. A double-blinded evaluation of paracetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine.* *AnesthAnalg* 1999;88:611–616
39. *Van Aken H, Thys L, Veekman L, Buerkle H. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery.* *AnesthAnalg*2004;98:159-65.
40. *McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D, Summerfield RJ, Bullingham RE, Moore RA. Ketorolac and acetaminophen for orthopedic postoperative pain.* *ClinPharmacolTher.* 1986; 39(1):89-93.
41. *Sinatra R, Jahr J et al. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopaedic surgery.* *Anesthesiology;* 2005; 102: 822-31.
42. *Church CA, Wallace D, Stewart C. Rofecoxib versus hydrocodone/paracetamol for postoperative analgesia in functional endoscopic sinus surgery.* *Laryngoscope* 2006;116:602–607
43. *Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol.* *Am J Ther* 2005; 12(1):46–55
44. *Pickering G, Loriot MA, Libert F, Eschaliier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic eVect of paracetamol in humans: Wrst evidence of a central serotonergic mechanism.* *ClinPharmacolTher* 2006; 79(4):371–378
45. *Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of paracetamol: role of cyclooxygenase.* *FASEB J* 2005;19(6): 635–637
46. *Bjorkman R . Central antinociceptive eVects of non-steroidal anti-inXammatory drugs and paracetamol: experimental studies in the rat.* *Acta AnaesthesiolScand* 1995;103(Suppl):1–44
47. *Bjorkman R, Hallman KM, Hedner J et al. Paracetamol blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P.* *Pain* 1994; 57:259–264
48. *Gordh T, Karlsten R, Kristensen J. Intervention with spinal NMDA, adenosine, and NO systems for pain modulation.* *Ann Med* 1995; 27:229–234