

مقایسه اثربخشی دو رژیم دارویی ترکیبی کتورولاک وریدی و شیاف دیکلوفناک در مقایسه با کتورولاک وریدی به تنهایی بر کاهش درد پس از اعمال جراحی شکمی با بیهوشی عمومی

دکتر زهرا سیف

متخصص آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه

Comparison of the efficacy of two combined regimens of intravenous ketorolac and diclofenac suppositories compared to intravenous ketorolac alone on reducing pain after abdominal surgery with general anesthesia

Zahra Sayf

Anesthesiology and special care specialist

ABSTRACT

Introduction: The combined use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) can lead to more improvement of postoperative pain instead of the exclusive use of these drugs. The purpose of the present study was to compare two drug protocols based on the use of NSAID drugs, including injectable ketorolac with diclofenac suppositories or injectable ketorolac alone in pain relief after abdominal surgery under general anesthesia.

Materials and methods: This study was a double-blind randomized clinical trial. Patients undergoing abdominal surgery under general anesthesia were randomly treated with diclofenac suppositories (100 mg each) and ketorolac ampoules (15 mg) or ketorolac alone. Pain intensity was measured during the first 6 hours of recovery and the first 12 hours after the operation. The prescribed dose of pethidine after the operation was also compared between the two groups.

Results: The intensity of postoperative pain during the recovery time in the group receiving the combined drug protocol was significantly lower than the exclusive treatment with injectable ketorolac, although this intensity of postoperative pain during the sixth and twelfth hours after the operation showed a significant difference in the two groups. did not give the prescribed dose of pethidine in the first group was also significantly lower.

Conclusion: Adding diclofenac suppositories to injectable ketorolac in abdominal surgeries leads to a reduction of postoperative pain during the recovery period, as well as a reduction of the opioid injection dose after surgery.

Keywords: diclofenac suppository, injectable ketorolac, pethidine, NSAID

چکیده

مقدمه: استفاده ترکیبی از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) می‌تواند به بهبود بیشتر درد بعد از عمل به جای استفاده انحصاری از این داروها منجر شود. هدف از اجرای مطالعه حاضر، مقایسه دو پروتکل دارویی مبتنی بر استفاده از داروهای NSAID شامل کتورولاک تزریقی همراه شیاف دیکلوفناک و یا کتورولاک تزریقی به تنهایی در تخفیف درد بعد از اعمال جراحی شکمی تحت بیهوشی عمومی بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بود. بیماران تحت اعمال جراحی شکمی با بیهوشی عمومی به طور تصادفی تحت درمان با شیاف دیکلوفناک (۱۰۰ میلی‌گرم یک عدد) و آمپول کتورولاک (۱۵ میلی‌گرم) و یا کتورولاک

به تنهائی قرار گرفتند. شدت درد در ریکاوری ۶ ساعت اول و ۱۲ ساعت اول بعد از عمل سنجیده شد. دوز تجویزی پتیدین بعد از عمل نیز بین دو گروه مقایسه شد.

نتایج: شدت درد بعد از عمل در زمان ریکاوری در گروه دریافت کننده پروتکل دارویی ترکیبی به طور معنی‌داری کمتر از درمان انحصاری با کتورولاک تزریقی بود، هرچند این شدت درد بعد از عمل طی ساعات ششم و دوازدهم بعد از عمل در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد. دوز تجویزی پتیدین در گروه نخست نیز به طور معنی‌داری کمتر بود.

نتیجه‌گیری: اضافه کردن شیاف دیکلوفناک به کتورولاک تزریقی در اعمال جراحی شکمی به کاهش درد بعد از عمل در دوران ریکاوری و همچنین کاهش دوز تزریقی اپیوئید بعد از عمل منجر می‌شود.

کل‌واژگان: شیاف دیکلوفناک، کتورولاک تزریقی، پتیدین، NSAID

مقدمه

در حدود ۵۰ میلیون نفر هر ساله تنها در ایالات متحد آمریکا تحت جراحی قرار می‌گیرند که پس از انواع جراحی‌های مزبور، بروز درد بعد از جراحی یافته‌ای شایع بوده و کنترل درد نیز از مهم‌ترین مسائل بعد از جراحی محسوب می‌شود. اپیوئیدها که اساساً برای تخفیف درد بعد از عمل به عنوان دارویی انتخابی و استاندارد مورد استفاده قرار می‌گیرند، با وجود اثرات ضد درد قوی دارای اثرات جانبی بالقوه‌ای هستند که از آن جمله می‌توان به تأخیر قابل توجه در بازگشت عملکرد روده‌ها، دپرسیون تنفسی، امکان عادت به مصرف دارو و هیپوتانسیون اشاره کرد (۵۱). امروزه تمام تلاش‌ها در جهت جایگزینی داروهایی با ایمنی بالاتر به جای اپیوئیدها برای بهبود درد بعد از عمل متمرکز شده است (۵۶-۵۲). در همین راستا، انواع داروهای غیر اپیوئیدی به عنوان آلترناتیو برای اپیوئیدها مورد استفاده قرار گرفته‌اند که از آن جمله می‌توان به داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی یا NSAID اشاره کرد (۵۹-۵۷). با وجود اثربخشی بالای این داروها، مسئله مهم عارضه جانبی بالقوه آنها یعنی بروز خونریزی نیز مطرح است (۶۳-۶۰). در واقع، موانع اساسی در استفاده از داروهای NSAID برای بهبود درد بعد از عمل، افزایش ریسک خونریزی، به ویژه خونریزی گوارشی و محدودیت اساسی در استفاده از NSAID در بیماران با ریسک خونریزی است (۶۶-۶۴). در بین داروهای NSAID، کتورولاک به عنوان آلترناتیوی مهم برای اپیوئیدها در درمان درد بعد از عمل مطرح است. این دارو هم در قالب خوراکی و هم در قالب تزریقی قابلیت استفاده دارد (۶۷). داروی

کتورولاک تروتمامین از خانواده داروهای NSAID است و برای درمان و مدیریت کوتاه مدت دردهای خفیف تا متوسط مورد استفاده متداول دارد (۶۸). این دارو از گروه داروهای است که دارای اجزای ضد درد و ضد تب محسوب می‌شود. در این راستا، کتورولاک اولین داروی NSAID است که برای استفاده تزریقی مورد تأیید قرار گرفته است (۶۹). مکانیزم اثر این دارو به این شکل است که کتورولاک موجب مهار تشکیل ترومبوکسان A2 و انواع پروستاگلاندین‌ها از طریق بلوکه کردن مسیر سیکلواکسیژناز می‌شود (۷۰). متابولیسم کتورولاک اساساً از طریق کبدی صورت گرفته و از طریق کلیه‌ها نیز دفع می‌شود (۷۱). مهم‌ترین عوارض جانبی نسبت داده شده به کتورولاک نیز شامل خونریزی، اختلال هموستاز، واکنش‌های آلرژیک و آسیب حاد کلیوی است (۷۲). سن بالا، محدوده دوز بالای تجویزی و مدت مصرف دارو با تشدید اثرات جانبی آن همراه است (۷۳). تزریق وریدی این دارو برای مدتی کمتر از ۵ روز و در دوزهای ۱۰ تا ۳۰ میلی‌گرم قابل استفاده است (۷۴ و ۷۵). این دارو در بیماران با اختلال شدید عملکرد کلیوی، بیماران با خطر خونریزی به هر دلیل، بیماری اولسر پپتیک فعال و یا سابقه اختلالات خونریزی دهنده عروق مغزی کنترااندیکه است. کتورولاک همچنین ریسک حوادث قلبی و عروقی را نیز افزایش می‌دهد (۷۶). بیماران مبتلا به آسم نیز که عمدتاً به NSAID حساس بوده و ممکن است با برونکواسپاسم مواجه شوند برای مصرف این دارو کنترااندیکه هستند. نکته مهم در مورد اثرات داروی کتورولاک، اثر بالقوه بر روی مکانیزم‌هایی است که مانع تجمع و چسبندگی پلاکتی

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بود. جامعه پژوهش شامل بیماران تحت اعمال جراحی شکمی با بیهوشی عمومی بودند که در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۲ در بیمارستان امیرالمومنین (ع) تهران تحت جراحی قرار گرفته بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: سن بالای ۱۸ سال، تحت انواع جراحی‌های الکتیو ناحیه شکم تحت بیهوشی عمومی، کلاس بیهوشی یک و دو بودند و معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از ۱- وجود هرگونه بیماری محدودکننده مصرف NSAID، بیماران دارای اختلالات گوارشی، کبدی، کلیوی، ۲- بروز عوارض جراحی و بیهوشی. این مطالعه نیازمند ۴۴ بیمار بود که به دو گروه تقسیم شدند و در هر گروه ۲۲ بیمار قرار گرفت. به این منظور از جدول اعداد تصادفی به شرح ذیل استفاده شد. در جدول اعداد تصادفی ابتدا با چشم بسته و با تکان دادن نوک قلم یک عدد به صورت تصادفی انتخاب شدند. سپس این عدد نقطه آغاز شده و از این عدد از جهت پایین به بالا اعداد ثبت و به گروه‌های مختلف تخصیص داده شد. لازم به ذکر است که اعداد انتخابی باید دو رقمی و کوچک‌تر مساوی ۴۴ باشند. سپس ۲۲ عدد اولی که انتخاب شد به گروه A و ۲۲ عدد بعدی به گروه B تعلق گرفت. از طرفی هم بیماران تحت عمل جراحی از شروع روند نمونه‌گیری از عدد ۱ تا ۴۴ شماره‌گذاری می‌شدند و طبق اعدادی که به آنها تعلق گرفته بود در زیر گروه‌های A و B قرار گرفتند. برای گروه A رژیم دارویی کتورولاک وریدی به همراه شیاف دیکلوفناک و برای گروه B رژیم دارویی کتورولاک وریدی به تنهایی استفاده می‌شد.

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، بیماران تحت اعمال جراحی الکتیو شکمی با بیهوشی عمومی که در کلاس بیهوشی ۱ و ۲ قرار دارند، پیش از انجام جراحی تحت مصاحبه قرار گرفته و اطلاعات زمینه‌ای شامل جنسیت، سن، سوابق بالینی و داروئی از آنها سؤال و در چک‌لیست مطالعه ثبت شد. پس از آمادگی کامل، برقراری راه وریدی، پایش و دریافت اکسیژن به مدت ۳ تا ۵ دقیقه با دریافت پیش‌داروی میدازولام ۲ میلی‌گرم و فنتانیل ۲ سی‌سی و تیوپنتال سدیم ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و آتراکوریوم ۰.۵

می‌شوند. به دلیل کاهش چسبندگی و تجمع پلاکتی به دنبال مصرف کتورولاک، مصرف این دارو و یا سایر داروهای NSAID با خطر خونریزی بعد از عمل و تشکیل هماتوم همراه خواهد بود (۷۷). با این حال، باید در نظر داشت که فواید این دارو نیز قابل توجه است از جمله اینکه این دارو نیاز به مصرف اپیوئیدها را به نحو مطلوبی کاهش می‌دهد (در حدود ۲۵ تا ۵۰ درصد کاهش نیاز به تجویز اپیوئیدها). همچنین لازم به ذکر است که زمان شروع اثر داروی کتورولاک سریع بوده و این مسئله در کنترل درد بعد از عمل اپتیمال محسوب می‌شود تا زمان ریکاوری نیز به طور مطلوبی کوتاه‌تر شود. پیک پلاسمائی این دارو و همچنین پیک اثر دارو بعد از تزریق در حدود ۴۵ دقیقه محاسبه شده است (۷۸). بنابراین، به دلیل سریع‌الاثربودن، بهره‌گیری از کتورولاک همواره مد نظر متخصصان بیهوشی قرار گرفته است.

یکی دیگر از داروها از گروه NSAID که به اشکال مختلف دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد، دیکلوفناک است. دیکلوفناک از مهارکننده‌های قوی آنزیم سیکلواکسیژناز است. آنزیم سیکلواکسیژناز باعث تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها می‌شود. حداقل دو ایزوفرم سیکلواکسیژناز وجود دارد: Cox-1 و Cox-2. این دارو با مهار سیکلواکسیژناز تولید پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان را کاهش می‌دهد و به این روش اثر ضد درد و التهاب خود را نشان می‌دهد. با این حال موارد منع مصرف برای این دارو نیز توصیف شده است که شامل موارد زیر است: در بیماران حساس به آسپیرین یا دیگر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، بیماران تحت جراحی عروق کرونر، بیماران دچار اختلالات کلیوی، کبدی یا قلبی، بیماران دچار زخم معده فعال، بیماران با سابقه زخم. اینکه از بین این دو داروی NSAID کدامیک در تسکین درد بعد از اعمال جراحی ارجحیت خواهند داشت تاکنون مطالعه جامعی انجام نشده و نیاز به ارزیابی‌های بیشتری وجود دارد. آنچه در مطالعه حاضر بدان خواهیم پرداخت مقایسه اثربخشی دو داروی کتورولاک و دیکلوفناک بر کاهش درد پس از اعمال جراحی شکمی با بیهوشی عمومی بود.

داده‌ها پس از تخصیص کدهای مناسب وارد نرم‌افزار SPSS شده و تجزیه و تحلیل شد. برای داده‌های کمی پیوسته در آمار توصیفی میانگین و انحراف معیار و برای داده‌های کیفی درصد و فراوانی در قالب جداول و نمودار گزارش شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوار و برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون تی زوجی یا معادل ناپارامتری آن استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمام تحلیل‌ها ۵ صدم در نظر گرفته شد.

فرم رضایت آگاهانه در اختیار بیماران قرار گرفت و بعد از کسب رضایت کتبی و شفاهی از بیمار وارد مطالعه شد. کلیه اطلاعات در روند تحقیق محفوظ می‌ماند. در صورت درخواست بیمار، بیمار از مطالعه خارج می‌شد. پروتکل مطالعه مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه نیز قرار گرفت.

نتایج و یافته‌ها

در مطالعه حاضر، در مجموع ۴۴ بیمار وارد مطالعه شدند، به طوری که ۲۲ بیمار با کتورولاک تزریقی همراه شیاف دیکلوفناک و ۲۲ بیمار تنها با کتورولاک تزریقی تحت درمان قرار گرفتند. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، دو گروه از نظر توزیع جنسیتی، میانگین سنی و انواع جراحی‌های شکم مشابه بودند.

میلی‌گرم بر کیلوگرم تحت القاء بیهوشی قرار گرفتند و در ادامه با گاز نایتروس اکساید و اکسیژن ایزوفلوران و تکرار فنتانیل و آتراکوریوم، بیهوشی اداره شد. در پایان عمل و به شکل تصادفی با استفاده از جدول تصادفی اعداد، بیماران در دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفتند. گروه اول شیاف دیکلوفناک (۱۰۰ میلی‌گرم یک عدد) و آمپول کتورولاک (۱۵ میلی‌گرم) به صورت انفوزیون دریافت کردند. گروه دوم فقط آمپول کتورولاک دریافت گرفتند. بیماران از نحوه تصادفی‌سازی و پروتکل درمانی در نظر گرفته شده اطلاعی نداشتند. شدت درد در ریکاوری ۶ ساعت اول و ۱۲ ساعت اول بعد از عمل سنجیده شد. در گروهی که درد متوسط و شدید داشتند پتیدین به میزان ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم تزریق شد و میزان مصرف آن دو گروه با هم مقایسه شدند. شدت درد در ریکاوری ۶ ساعت اول و ۱۲ ساعت اول بعد از عمل سنجیده شد. برای تعیین شدت درد از سیستم نمره‌دهی دیداری یا VAS استفاده شد که در آن ۰ بیانگر فقدان درد و ۱۰ بیانگر شدیدترین درد قابل توصیف است. این سیستم نمره‌دهی، مانند یک خط‌کش است که از ۰ تا ۱۰ سانتی‌متر مدرج است و میزان درد بیماران در ۴ گروه تقسیم‌بندی می‌شود. نداشتن درد در بازه ۰ تا ۲.۵، درد خفیف در بازه ۲.۵ تا ۵، درد متوسط در بازه ۵ تا ۷.۵، و درد شدید در بازه ۷.۵ تا ۱۰ قرار گرفت.

جدول شماره یک: ویژگی‌های زمینه‌ای بیماران مورد مطالعه

ویژگی‌ها	کتورولاک-دیکلوفناک	کتورولاک به تنهایی	ارزش P
جنسیت			۰/۷۴۱
مرد	۶ مورد (۲۷/۳٪)	۷ مورد (۳۱/۸٪)	
زن	۱۶ مورد (۷۲/۷٪)	۱۵ مورد (۶۸/۲٪)	
میانگین سنی، سال	۴۲/۹۱ ± ۸/۵۶	۳۹/۵۰ ± ۹/۲۵	۰/۲۱۲
نوع عمل جراحی شکمی			۰/۱۹۱
TAU	۸ مورد (۳۶/۴٪)	۶ مورد (۲۷/۳٪)	
جراحی توده شکمی	۰ مورد (۰/۰٪)	۱ مورد (۴/۵٪)	
ابدومینوپلاستی	۲ مورد (۹/۱٪)	۶ مورد (۲۷/۳٪)	
آپاندکتومی	۰ مورد (۰/۰٪)	۱ مورد (۴/۵٪)	
جراحی فتق شکمی	۲ مورد (۹/۱٪)	۱ مورد (۴/۵٪)	
لاپاروسکوپی	۷ مورد (۳۱/۸٪)	۵ مورد (۲۲/۷٪)	
میومکتومی	۳ مورد (۱۳/۶٪)	۰ مورد (۰/۰٪)	
جراحی کیست تخمدان	۰ مورد (۰/۰٪)	۲ مورد (۹/۱٪)	

جدول شماره دو: پیامدهای بعد از جراحی در بیماران مورد مطالعه

ویژگی‌ها	کتورولاک-دیکلوفناک	کتورولاک به تنهایی	ارزش P
درد در دوران ریکاوری			۰/۰۱۰
بدون درد	۱۰ مورد (۴۵.۵٪)	۳ مورد (۱۳.۶٪)	
درد خفیف	۱۱ مورد (۵۰٪)	۹ مورد (۴۰.۹٪)	
درد متوسط	۱ مورد (۴.۵٪)	۸ مورد (۳۶.۴٪)	
درد شدید	۰ مورد (۰٪)	۲ مورد (۹.۱٪)	
درد شش ساعت بعد از عمل			۰/۳۵۹
بدون درد	۹ مورد (۴۰.۹٪)	۵ مورد (۲۲.۷٪)	
درد خفیف	۶ مورد (۲۷.۳٪)	۱۰ مورد (۴۵.۵٪)	
درد متوسط	۷ مورد (۳۱.۸٪)	۶ مورد (۲۷.۳٪)	
درد شدید	۰ مورد (۰٪)	۱ مورد (۴.۵٪)	
درد دوازده ساعت بعد از عمل			۰/۲۸۴
بدون درد	۱۱ مورد (۵۰٪)	۱۲ مورد (۵۴.۵٪)	
درد خفیف	۱۱ مورد (۵۰٪)	۸ مورد (۳۶.۴٪)	
درد متوسط	۰ مورد (۰٪)	۲ مورد (۹.۱٪)	
درد شدید	۰ مورد (۰٪)	۰ مورد (۰٪)	
میانگین دوز پتیدین تزریقی	۱۰ ± ۰.۰۱	۱۵.۳۳ ± ۸.۳۳	۰.۰۲۷

است و لذا همواره تلاش برای جایگزینی این نوع دردها با داروهای ایمن‌تر ادامه دارد. در این راستا، بهره‌گیری از داروهای NSAID همواره مد نظر پزشکان به عنوان خط اول انتخابی برای تسکین دردهای بعد از جراحی بودند. البته امروزه پروتکل‌های ضد درد عمدتاً درمان‌های ترکیبی با استفاده از این داروها را توصیه می‌کنند، هرچند میزان اثربخشی این پروتکل دارویی هنوز در حاله‌ای از ابهام است. آنچه در مطالعه حاضر بدان پرداختیم، مقایسه دو پروتکل دارویی مبتنی بر استفاده از داروهای NSAID شامل کتورولاک تزریقی همراه شیاف دیکلوفناک و یا کتورولاک تزریقی به تنهایی بود. بر همین اساس، کارآزمایی بالینی تصادفی با حضور ۴۴ بیمار انجام شد و شدت درد بیماران طی ۱۲ ساعت از عمل و همچنین نیاز به تجویز پتیدین بعد از عمل پیگیری و در دو گروه مقایسه شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که شدت درد بعد از عمل در دوران ریکاوری در گروه دریافت کننده پروتکل دارویی ترکیبی به طور معنی‌داری کمتر از درمان انحصاری با کتورولاک تزریقی بود، هرچند این شدت درد بعد از عمل طی ساعات ششم و دوازدهم بعد از

با توجه به شدت درد در دوران نقاهت پس از جراحی، در گروه برنامه‌ریزی برای درمان با کتورولاک همراه شیاف دیکلوفناک و گروه دریافت کننده کتورولاک تزریقی در ۵۰٪ و ۴۰.۹٪ درد خفیف، در ۴.۵٪ و ۳۶.۴٪ درد متوسط و در ۰.۰٪ و ۹.۱٪ درد شدید بود که نشان دهنده درد با شدت کمتر در گروه نخست بود ($p = ۰.۰۱۰$). با این حال، مقایسه شدت درد در ۶ و ۱۲ ساعت پس از جراحی (جدول ۲) تفاوتی بین دو گروه نشان نداد. میانگین دوز تزریق پتیدین پس از عمل در دو گروه نیز به ترتیب ۱۰ ± ۰.۰۱ میلی‌گرم و ۸.۳۳ ± ۱۵.۳۳ میلی‌گرم بود که نشان‌دهنده دوز قابل توجه کمتر پتیدین مورد نیاز در گروه دریافت کننده کتورولاک به همراه دیکلوفناک بود ($p = ۰.۰۲۷$).

بحث و نتیجه‌گیری

درد بعد از جراحی‌های شکمی از شایع‌ترین شکایات بیماران است که می‌تواند به بستری شدن بلند مدت بیماران در بیمارستان و همچنین نیاز به تجویز داروهای اپیوئیدی منجر شود. اما استفاده از این داروها اغلب با عوارضی بالقوه همراه

همکاران، بیماران به طور تصادفی تحت درمان بعد از عمل با دیکلوفناک و یا کتورولاک و یا دارونما قرار گرفتند. در مقایسه با دارونما، هر دو داروی مذکور با کاهش درد بعد از عمل و کاهش مصرف اپیوئید همراه شده بود. هیچ یک از داروها عوارض جانبی معنی‌داری نشان ندادند (۸۰). در مطالعه آلکساندر^۶ و همکاران، شدت درد بعد از عمل در دو گروه گیرنده دیکلوفناک و کتورولاک نسبت به دارونما به مراتب کمتر بود. دوز مورفین درخواستی بعد از عمل در گروه دیکلوفناک کمتر از گروه کتورولاک گزارش شد (۸۱). در مطالعه فارست^۷ و همکاران در سال ۲۰۰۲، ۱۱۲۴۵ بیمار در ۴۹ بیمارستان اروپائی مرکز جراحی های مازور تحت درمان با کتورولاک و یا دیکلوفناک قرار گرفته بودند. درد بعد از عمل در دو گروه دیکلوفناک و کتورولاک تفاوت معنی‌داری نشان نداده بود (۸۲). چنین به نظر می‌رسد که اکثر مطالعات اساساً به مقایسه اثربخشی ضد دردی این دو دارو بعد از عمل پرداخته‌اند که البته نتایج حاصله نیز بسیار ضد و نقیض بوده‌اند. مهم‌ترین مزیت مطالعه حاضر این بود که از جمله اولین مطالعاتی بود که به ارزیابی اثربخشی درمان ترکیبی شامل دو نوع NSAID به جای استفاده تنها از یک دارو برای تخفیف درد بعد از جراحی شکمی پرداخته بود. همچنین، این مطالعه در قالب کارآزمائی بالینی تصادفی شده انجام شد. در مقابل، حجم نمونه اندک مطالعه و عدم ارزیابی تأثیر دوز داروها بر شدت تخفیف درد از جمله معایب این مطالعه بود.

نتیجه‌گیری

به عنوان نتیجه نهائی، اضافه کردن شیاف دیکلوفناک به کتورولاک تزریقی در اعمال جراحی شکمی به کاهش درد بعد از عمل در دوران ریکاوری و همچنین کاهش دوز تزریقی اپیوئید بعد از عمل منجر می‌شود. به دلیل ایمن بودن داروهای NSAID در دوزهای کنترل شده، استفاده از پروتکل ترکیبی این داروها در کنترل درد بعد از عمل به ویژه در دوران ریکاوری می‌تواند به حفظ راحت‌تر شرایط همودینامیکی بیمار در دوره ریکاوری منجر شود.

عمل در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد و به عبارت دیگر اضافه کردن شیاف دیکلوفناک به کتورولاک تزریقی به بهبود درد بعد از عمل به طور مستمر همراه نشده بود. هر چند کاهش نیاز به تزریق پتیدین به عنوان داروی اپیوئیدی بعد از عمل در گروه نخست کاهش معنی‌داری نشان داده بود. با توجه به اینکه داروهای اپیوئیدی به ویژه به شکل شیاف در درمان دردهای بعد از عمل بسیار ایمن هستند، با توجه به نتایج حاصله به ویژه کاهش دوز تزریقی بعد از عمل اپیوئیدها، می‌توانند به عنوان داروی کمکی برای تخفیف درد بعد از عمل مورد استفاده قرار گیرند. به ویژه در دوران ریکاوری که تشدید درد می‌تواند با اختلال وضعیت همودینامیکی بیماران نیز منجر شود و لذا مدیریت درد در این دوره بسیار مهم و حتی حیاتی است. مروری بر مطالعات دیگر نیز بیانگر اثربخشی بیشتر پروتکل‌های ترکیبی داروهای NSAID در تخفیف دردهای بعد از عمل است. البته مطالعات عمدتاً به ارزیابی و مقایسه اثربخشی هریک از داروهای NSAID از قبیل کتورولاک با دیکلوفناک و یا هر یک از این داروها به تنهایی برای درمان دردهای شکمی پرداخته‌اند. در مطالعه مک‌نیکول^۱ در قالب یک مطالعه مروری، در مقایسه با دارونما، موارد تخفیف درد در گروه تحت تزریق کتورولاک نسبت به دارونما مشاهده شده بود. همچنین در گروه تحت درمان با کتورولاک، نیاز به تزریق اپیوم یا NSAID پس از عمل برای تخفیف درد نیز کاهش معنی‌داری داشت (۷۹). در مطالعه جورج^۲ و همکاران، بیماران تحت درمان با دیکلوفناک نسبت به کتورولاک با مصرف اپیوئید بعد از جراحی کمتر و شدت درد ۱۲ ساعته بعد از جراحی کمتر مواجه شده بودند. همچنین طول مدت بستری در گروه گیرنده دیکلوفناک کوتاهتر بود (۷۷). در مطالعه ثمین^۳ و همکاران، نمره درد بیماران طی ۲۴ ساعت بعد از جراحی در گروه دیکلوفناک کمتر از تزریق کتورولاک بود (۷۸). در مطالعه پایو هونگ^۴ و همکاران، روند تغییرات درد در دو گروه تحت درمان با کتورولاک و دیکلوفناک تفاوتی نشان نداده بود و عوارض بعد از عمل نیز در دو گروه مشابه بود (۷۹). در مطالعه گان^۵ و

5. Gan

6. Alexander

7. Forrest

1. McNicol

2. George

3. Sameen

4. Pyo Hong

REFERENCES

1. Waljee JF, Li L, Brummett CM, Englesbe MJ. Iatrogenic opioid dependence in the United States: Are surgeons the gatekeepers? *Ann Surg* 2017;265:728e730.
2. Economic toll of opioid crisis in U.S. exceeded \$1 trillion since 2001. Altarum. Published September 27, 2018. Available at: <https://altarum.org/news/economic%20toll%20opioid%20crisis%20us%20exceeded%201%20trillion%2001>. Accessed August 19, 2020.
3. Alam A, Gomes T, Zheng H, et al. Long-term analgesic use after low-risk surgery: a retrospective cohort study. *Arch Intern Med* 2012;172:425e430.
4. Clarke H, Soneji N, Ko DT, et al. Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: population based cohort study. *BMJ* 2014;348.
5. Schoenfeld AJ, Nwosu K, Jiang W, et al. Risk factors for prolonged opioid use following spine surgery, and the association with surgical intensity, among opioid-naïve patients. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:1247e1252.
6. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Factors influencing long-term opioid use among opioid-naïve patients: An examination of initial prescription characteristics and pain etiologies. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2017;18:1374e1383.
7. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:872e882.
8. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 2010;110:1170e1179.
9. 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. *J Am Soc Anesthesiol* 2005;102:1249e1260.
10. Mementsoudis SG, Poeran J, Zubizarreta N, et al. Association of multimodal pain management strategies with perioperative outcomes and resource utilization: a population-based study. *Anesthesiology* 2018;128:891e902.
11. Joshi GP, Beck DE, Emerson RH, et al. Defining new directions for more effective management of surgical pain in the United States: highlights of the inaugural Surgical Pain Congress™. *Am Surg* 2014;80:219e228.
12. Lancaster E, Bongiovanni T, Lin J, et al. Residents as key effectors of change in improving opioid prescribing behavior. *J Surg Educ* 2019;76:e167e172.
13. Bongiovanni T, Hansen K, Lancaster E, et al. Adopting best practices in post-operative analgesia prescribing in a safety-net hospital: Residents as a conduit to change. *Am J Surg* 2020;219:299e303.
14. Rojas KE, Fortes TA, Flom P, et al. Intraoperative ketorolac use does not increase the risk of bleeding in breast surgery. *Ann Surg Oncol* 2019;26:3368e3373.
15. Greer IA. Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis. *Pharmacotherapy* 1990;10[6] [Pt 2]:71Se76S.
16. Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ, Mayshar PV. Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis in volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:542e546.
17. Golembiewski J, Rakic AM. Opioids. *J Perianes Nurs*. 2010;25(4): 258-260.
18. Strom B, Berlin J, Kinman J, Spitz P, Hennessy S, Feldman H, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A post-marketed surveillance study. *JAMA*. 1996;275(5):376-382.
19. White PF, Reader J, Kehlet H. Ketorolac: Its role as part of a multimodal analgesic regimen. *Anesth Analg*. 2012; 114: 250-254.
20. Cawthorn TR, Phelan R, Davidson JS, Turner KE. Retrospective analysis of perioperative ketorolac and postoperative bleeding in reduction mammoplasty. *Can J Anesth*. 2012;59:466-472.
21. Fragen RJ, Stulbert SD, Wixson R, Glisson S, Librojo E. Effect of ketorolac tromethamine on bleeding and on requirements for analgesia after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 1995;77(7):998-1001.
22. Moeller C, Pawlowski J, Pappas AL, Fargo K, Welch K. The safety and efficacy of intravenous ketorolac in patients undergoing primary endoscopic sinus surgery: A randomized, double-blinded clinical trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2(4):342-347.
23. Reinhart D. Minimising the adverse effects of ketorolac. *Drug Safety*. 2000;22(6):487-497.
24. Ketorolac tromethamine IV/IM use 15mg and 30mg package insert [Internet]. Lake Forrest (IL): Hospira, Inc. [Updated 2011 Dec; cited 2014 Jan 1]. Available from: <http://www.hospira.com>
25. Torpy JM, Lynn C, Golub RM. General Anesthesia. *JAMA*. 2011;305(10): 1050.
10. Sharma S, Chang D, Koutz C, Evans G, Robb G, et al. Incidence of hematoma associated with ketorolac after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(2):352-355.
26. Chin C, Franklin J, Turner B, Sowerby L, Fung K, Yoo J. Ketorolac in thyroid surgery: quantifying the risk of hematoma. *J Otolaryngol*. 2011;40(3):196-199.
27. Nicole E George 1, Cheryle Gurk-Turner 2, Nequesha S Mohamed 3, Wayne A Wilkie 3, Ethan A Remily 3, Iciar M Dávila Castrodad 4, Elana Roadcloud 3, Ronald Delanois 3. Diclofenac Versus Ketorolac for Pain Control After Primary Total Joint Arthroplasty: A Comparative Analysis. *Cureus* 2020. Mar 18;12(3):e7310. doi: 10.7759/cureus.7310.
28. Murtaza Sameen 1, Muhammad Saim Khan 2, Asad Habib 3, Muhammad Amer Yaquub 4, Mazhar Ishaq 5. Comparison of analgesic effect of preoperative topical Diclofenac versus Ketorolac on postoperative pain after Corneal Collagen Cross Linkage. *Pak J Med Sci*. Sep-Oct 2017;33(5):1101-1105. doi: 10.12669/pjms.335.13247.