

کنترل درد حاد پس از جراحی هموروئید: دیکلوفناک در برابر استامینوفن

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۹/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۰/۰۷

چکیده

زمینه و هدف: جراحی‌های آنال از جراحی‌های نسبتاً شایع می‌باشند و به دلیل نگرانی در مورد درد پس از عمل کمتر به صورت سرپائی انجام می‌شوند. هدف مطالعه حاضر، مقایسه اثرات استامینوفن و دیکلوفناک رکتال در کنترل درد پس از اعمال جراحی آنال در بیماران بالغ بود. **روش بررسی:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی شده، ۶۰ بیمار با ASA کلاس I یا II که جهت هموروئیدکتومی به اطاق عمل در یک مرکز جراحی دانشگاهی آورده شده بودند، انتخاب شدند. این بیماران با روش تصادفی بلوکی به سه گروه مساوی ۲۰ نفری تقسیم شدند. در گروه اول ۶۵۰mg استامینوفن رکتال، در گروه دوم ۱۰۰mg دیکلوفناک رکتال و در گروه سوم، شیاف پلاسبو پس از عمل تجویز گردید. شدت درد در بیماران مورد مطالعه با استفاده از Visual Analogue Scale (VAS) در زمان‌های صفر (در ریکاور)، ۲، ۴، ۱۲، ۲۴ ساعت پس از عمل از بیماران سوال شد. فاصله زمانی تا تجویز مخدر در سه گروه مقایسه گردید. **یافته‌ها:** شدت درد در زمان‌های مورد بررسی به طور قابل توجهی در گروه شیاف دیکلوفناک کمتر از دو گروه دیگر بود. میانگین (\pm SD) فاصله زمانی تا تجویز مخدر در گروه دیکلوفناک 219 ± 73 دقیقه، استامینوفن 178 ± 64 دقیقه و در گروه پلاسبو 153 ± 47 بود ($p < 0/01$). تفاوت گروه دیکلوفناک با گروه استامینوفن ($p = 0/02$) و گروه پلاسبو ($p < 0/001$) معنی‌دار و تفاوت گروه استامینوفن با پلاسبو ($p = 0/51$) غیر معنی‌دار بود. هیچگونه عارضه‌ای در حین مطالعه در بیماران رخ نداد. **نتیجه‌گیری:** شیاف دیکلوفناک در کنترل درد پس از عمل هموروئیدکتومی موثرتر از شیاف استامینوفن است.

کلمات کلیدی: شیاف، دیکلوفناک، استامینوفن، هموروئید، درد و جراحی

مژگان رحیمی^۱
جلیل مکارم^{۱*}
مریم مکتوبی^۲

۱- گروه بیهوشی
۲- کارشناس پرستار

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول، تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه
تلفن: ۶۱۱۹۲۸۲۸
email: j_makarem@razi.tums.ac.ir

مقدمه

عمل را باعث می‌گردند ولی تجویز آنها کنترااندیکاسیون‌های خاصی دارد و تجویز آنها با عوارض مشخصی نیز همراه است.^{۱۴،۱۵} استامینوفن یک ضد درد غیر اپیوئیدی است که به عنوان یک جایگزین برای NSAIDs ها همواره مطرح بوده است زیرا به طور کلی با عوارض جانبی کمتری همراه است.^{۱۶} از استامینوفن برای کنترل درد پس از عمل استفاده شده است و اثر آن در اعمال جراحی کوچک تا اعمال جراحی گسترده و تهاجمی تر نیز اثبات شده است.^{۱۷،۱۸} ولی تاکنون مقایسه‌ای از اثر ضددردی شیاف دیکلوفناک و شیاف استامینوفن در کنترل درد اعمال جراحی آنال انجام نشده است. این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه اثر ضددردی دو شیاف نامبرده در بیماران هموروئیدکتومی شده و گروه پلاسبو طراحی شد. همچنین عوارض احتمالی پس از مصرف این شیاف‌ها نیز بررسی گردید.

جراحی آنال surgery Anal عموماً به صورت غیر سرپائی انجام می‌شود و علت اصلی این مساله، نگرانی از عدم کنترل درد پس از عمل و مشکلات مربوط به آن می‌باشد.^{۱۹} امروزه استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) برای آنالژی پس از عمل مرسوم شده است.^{۲۰} دیکلوفناک، که یکی از انواع NSAIDs ها می‌باشد، به عنوان آنالژی پس از عمل در انواع جراحی‌ها تجویز شده است.^{۸-۵} و موجب کاهش نیاز به مرفین و سایر مخدرها برای کنترل درد پس از عمل گردیده است.^{۹،۱۰} مطالعات متعددی نیز وجود دارند که با استفاده از شیاف دیکلوفناک پس از عمل موجب کاهش درد و کنترل قابل توجه درد شده‌اند.^{۱۱-۱۳} علی‌رغم اینکه NSAIDs ها موجب کاهش نیاز به مخدر می‌شوند و کنترل مناسب درد پس از

روش بررسی

بیمار در محل آنوس قرار داده می شد و سپس پانسمان انجام می گرفت. شدت درد با استفاده از معیار VAS در زمان های صفر (در ریکاوری)، ۲، ۴، ۱۲، ۲۴ ساعت پس از عمل از بیماران سوال شد و در صورت $VAS \leq 4$ ، مخدر تزریق شد. شدت درد بر اساس VAS، فاصله زمانی تا نیاز به مخدر وریدی یا عضلانی پس از تعبیه شیاف و عوارض احتمالی در بیماران ثبت گردید. تحلیل داده ها با استفاده از SPSS ویراست ۱۶ انجام شد. از تست آماری Repeated Measurement ANOVA برای مقایسه سه گروه از نظر شدت درد در فواصل زمانی مورد بررسی استفاده شد. از One way ANOVA (با Tukey HSD post HOC test) برای مقایسه میانگین سن، BMI و فاصله زمانی تا نیاز به مخدر وریدی یا عضلانی پس از تعبیه شیاف استفاده شد. مقایسه سه گروه از نظر توزیع جنسی و وضعیت ASA با تست آماری χ^2 انجام شد. $p < 0/05$ معنی دار بود.

یافته ها

سن، جنس، BMI، ASA و مدت عمل جراحی بین سه گروه مقایسه شد که نتایج در جدول ۱ خلاصه شده اند. شدت درد در زمان های مختلف بین سه گروه مقایسه شد که نتایج حاصل در نمودار ۱ آمده است. میانگین $\pm SD$ فاصله زمانی تا تجویز مخدر برای بیماران در سه گروه محاسبه شد که در گروه دیکلوفناک 219 ± 73 دقیقه، استامینوفن 178 ± 64 دقیقه و در گروه پلاسبو 153 ± 47 بود ($p < 0/001$). تفاوت گروه دیکلوفناک با گروه استامینوفن ($p = 0/02$) و گروه پلاسبو ($p < 0/001$) معنی دار و تفاوت گروه استامینوفن با پلاسبو ($p = 0/51$) غیر معنی دار بود. هیچگونه عارضه ای در حین مطالعه در هیچ یک از بیماران رخ نداد. خونریزی در سه گروه مورد مطالعه تفاوت عمده ای نداشت.

این مطالعه در سال های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ در بیمارستان امام خمینی تهران برای بیمارانی که تحت عمل جراحی هموروئیدکتومی قرار گرفتند، انجام شد. تمام بیماران ASA کلاس I یا II داشتند. بیماران با سابقه اختلال انعقادی، مصرف روزانه NSAIDs خوراکی، سوء مصرف الکل یا مواد مخدر، بیماری کبدی یا کلیوی واضح، آسم، بیماری مزمن انسدادی راه های هوایی، سابقه اولسر پپتیک و افراد با شاخص توده بدنی بیشتر از 32 kg/m^2 از مطالعه خارج شدند. این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور، در کمیته اخلاق در پژوهش تصویب شده بود و از تمام بیماران رضایت نامه کتبی اخذ شد. بیماران به طور تصادفی با روش تصادفی کردن بلوکی (block randomization) به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول، دو شیاف استامینوفن ۳۲۵mg (ابوریحان، ایران) معادل ۶۵۰mg، گروه دوم شیاف دیکلوفناک ۱۰۰mg (فارماشیمی، ایران) و در گروه سوم شیاف پلاسبو (فارماشیمی، ایران) تجویز گردید.

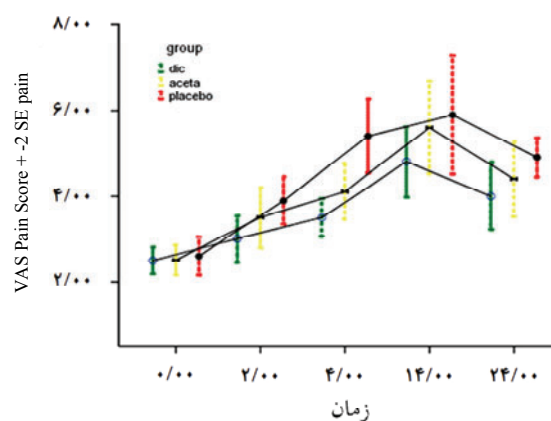
فرد ارزیابی کننده و بیمار از نوع شیاف مطلع نبودند (double blind). بر اساس پیش مطالعه انجام شده، با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ ، $\beta = 0/2$ ، حجم نمونه در هر گروه برابر با ۲۰ بیمار محاسبه گردید. در این مطالعه تمام بیماران تحت بلوک اسپینال مورد جراحی قرار گرفتند. بلوک اسپینال در تمام بیماران با شرایط کاملاً یکسان و با تزریق ۱/۵ml از لیدوکائین هیپر بار ۵٪ در فضای L3-L4 انجام شد. هیچگونه مخداری حین عمل جراحی تجویز نشد. تمام اعمال جراحی در پوزیشن لیتوتومی و توسط یک جراح انجام شد. در پایان عمل جراحی، بر اساس جدول بلوک های تصادفی (Block randomization) یکی از شیاف های نامبرده توسط همکار طرح برای

جدول-۱: توزیع متغیرهای زمینه ای در دو گروه

متغیر / گروه مداخله	گروه دیکلوفناک	گروه استامینوفن	گروه پلاسبو	P*
سن (سال) ^۱	۴۱/۶±۷/۳	۴۳/۷±۷/۳	۴۲/۷±۷/۷	۰/۶۷
جنس مرد ^۲	۱۵(۷۵)	۱۶(۸۰)	۱۳(۶۵)	۰/۵۵
ASA II ^۳	۷(۳۵)	۹(۴۵)	۸(۴۰)	۰/۸۱
BMI ^۴	۲۵/۹±۶/۸	۲۸/۳±۴/۷	۲۶/۲±۳/۸	۰/۳۰
مدت عمل جراحی (دقیقه) ^۵	۳۰/۷±۱۲/۳	۲۷/۹±۷/۳	۲۸/۲±۹/۸	۰/۶۲

* میانگین $\pm SD$ ، برای مقایسه از One way ANOVA استفاده شد. در هر گروه ۲۰ نفر بودند. ^۱ تعداد (درصد)، برای مقایسه از χ^2 استفاده شد. p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

دیکلوفناک پتاسیم در کنترل درد پس از هموروئیدکتومی کمتر از بتامتازون موثر بود^{۲۲} که این نشان دهنده نقش التهاب در درد ناشی از هموروئیدکتومی نیز می‌تواند باشد. دیکلوفناک یکی از قوی‌ترین مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز می‌باشد.^{۳۳} که با جلوگیری از سنتز پروستاگلاندین‌های محیطی، موجب کاهش التهاب و پدیده بروز درد می‌شود.^{۲۴،۲۵} NSAIDs ها با اثرات سوپراسپینال آنتی‌نوسیسپتو (supraspinal and anti-nociceptive) نیز موجب کنترل درد می‌شوند.^{۲۶،۲۷} اثر سینرژستیک مرفین و دیکلوفناک در کنترل درد گزارش شده است.^{۲۸} استفاده از دیکلوفناک در موضع عمل جراحی، می‌تواند علاوه بر اثرات ضد دردی، اثرات ضد التهابی را نیز بهتر ایفا نماید. حداکثر غلظت پلاسمای دیکلوفناک پس از یک ساعت می‌باشد ولی میانه زمان نیاز به یک ضد درد در مطالعه ما در گروه دیکلوفناک در حدود چهار ساعت بود. که می‌تواند نشان‌دهنده اثر ضدالتهابی NSAIDs در محل التهاب باشد که اثر ضد دردی آن را تقویت نموده است. عوارض جانبی NSAID ها نادر بوده و بیشتر به طولانی‌کردن خون‌ریزی از زخم بر می‌گردد که در مطالعات گذشته نیز اهمیت بالینی چندانی نداشت.^{۲۹،۳۰} محل اصلی اثر استامینوفن، اساساً مرکزی است. مکانیسم عمل استامینوفن، مهار پروستاگلاندین‌ها و فعال کردن مسیرهای مهار سروتونرژیک نزولی می‌باشد. در انسان‌ها یا حیوانات مطالعه‌ای در مورد نقش ضدالتهابی محیطی استامینوفن منتشر نشده است. در این مطالعه نیز، تفاوت قابل توجهی بین شیاف استامینوفن و پلاسبو دیده نشد. که علت این عدم تفاوت می‌تواند دوز کم استامینوفن تجویز شده باشد و سطح خونی آن به اندازه کافی و برای کنترل درد مناسب نبود.^{۳۱} حتی با دوز یک گرم نیز استامینوفن رکتال اثر آنالژزیک لوکال نداشت.^{۱۶} نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز شیاف دیکلوفناک (۱۰۰mg) پس از عمل هموروئید-کتومی بهتر از استامینوفن موجب کنترل درد می‌شود و با عوارض خاصی همراه نیست. مطالعات با حجم نمونه بیشتر برای بررسی عوارض و نیز تجویز دوزهای بالاتر استامینوفن توصیه می‌شود.



نمودار- ۱: میزان شدت درد در ساعات مختلف بعد از عمل به تفکیک گروه برای مقایسه بین گروهی و داخل گروهی از ANOVA repeated measurement استفاده شد. شدت درد بین سه گروه تفاوت معنی‌داری داشت و میزان درد با گذشت زمان به طور معنی‌داری افزایش و سپس کاهش یافت. تفاوت شدت درد در گروه دیکلوفناک با گروه‌های استامینوفن و پلاسبو معنی‌دار (به ترتیب $p=0/003$ و $p<0/001$) و تفاوت شدت درد دو گروه استامینوفن و پلاسبو نیز معنی‌دار بود ($p=0/02$). بین گروه درمانی و زمان، تعدیل اثر وجود نداشت.

بحث

مطالعه مشابهی که اثر ضد دردی شیاف دیکلوفناک و استامینوفن را در اعمال جراحی رکتوم مقایسه کند تا به حال انجام نشده است. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز شیاف دیکلوفناک نسبت به شیاف استامینوفن پس از جراحی هموروئیدکتومی، موجب کنترل بهتر درد و بی‌دردی طولانی‌تری می‌شود. براساس مطالعات موجود، تجویز NSAIDs در حوالی عمل، موجب کاهش قابل توجه در درد پس از عمل بروز کمتر تهوع و استفراغ پس از عمل و بازگشت سریع تر عملکرد روده‌ها می‌شود.^{۱۹} مطالعات کمی در مورد تجویز داروی ضد درد از طریق رکتال، پس از جراحی‌های آنال است.^{۲۰} در یک مطالعه، از شیاف (proctolog) trimebutine که یک شل‌کننده اسفنکتر آنال است پس از هموروئیدکتومی استفاده شده بود که در کنترل درد پس از عمل موثر نبود.^{۱۱} در مطالعه‌ای دیگر مصرف خوراکی

References

- Palazzo FF, Francis DL, Clifton MA. Randomized clinical trial of Ligasure versus open haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 2002; 89: 154-7.
- Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, Phillips RK. Double-blind randomised controlled trial of effect of metronidazole on pain after day-case haemorrhoidectomy. *Lancet* 1998; 35: 169-72.
- Dahi V, Hagen JE, Svein AM, Norseng H, Koss KS, Steen T. High-dose diclofenac for postoperative analgesia after elective caesarean section in regional anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2002; 11: 91-4.

4. Sylaidis P, O'Neill TJ. Diclofenac analgesia following cleft palate surgery. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35: 544-5.
5. Montgomery JE, Sutherland CJ, Kestin IG, Sneyd JR. Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J Anaesth* 1996; 77: 445-7.
6. Gillberg LE, Harsten AS, Stahl LB. Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40: 406-8.
7. Irer B, Gulcu A, Aslan G, Goktay Y, Celebi I. Diclofenac suppository administration in conjunction with lidocaine gel during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: prospective, randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2005; 66: 799-802.
8. Ragavan N, Philip J, Balasubramanian SP, Desouza J, Marr C, Javle P. A randomized, controlled trial comparing lidocaine periprostatic nerve block, diclofenac suppository and both for transrectal ultrasound guided biopsy of prostate. *J Urol* 2005; 174: 510-3.
9. Haq A, Patel HR, Habib MR, Donaldson PJ, Parry JR. Diclofenac suppository analgesia for transrectal ultrasound guided biopsies of the prostate: a double-blind, randomized controlled trial. *J Urol* 2004; 171: 1489-91.
10. Rashid M, Jaruidi HM. The use of rectal diclofenac for post-caesarean analgesia. *Saudi Med J* 2000; 21: 145-9.
11. Dodd JM, Hedayati H, Pearce E, Hotham N, Crowther CA. Rectal analgesia for the relief of perineal pain after childbirth: a randomised controlled trial of diclofenac suppositories. *BJOG* 2004; 111: 1059-64.
12. Sia AT, Thomas E, Chong JL, Loo CC. Combination of suppository diclofenac and intravenous morphine infusion in post-caesarean section pain relief: a step towards balanced analgesia? *Singapore Med J* 1997; 38: 68-70.
13. Ng A, Parker J, Toogood L, Cotton BR, Smith G. Does the opioid-sparing effect of rectal diclofenac following total abdominal hysterectomy benefit the patient? *Br J Anaesth* 2002; 88: 714-6.
14. Scott RM, Jennings PN. Rectal diclofenac analgesia after abdominal hysterectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37: 112-4.
15. Lim NL, Lo WK, Chong JL, Pan AX. Single dose diclofenac suppository reduces post-Cesarean PCEA requirements. *Can J Anaesth* 2001; 48: 383-6.
16. Kvalsvik O, Borchgrevink PC, Hagen L, Dale O. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of rectal paracetamol on morphine consumption after abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 451-6.
17. Cobby TF, Crighton TM, Kyriakides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999; 83: 253-6.
18. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. 1st ed. London: Chapman and Hall; 1991.
19. Fayaz MK, Abel RJ, Pugh SC, Hall JE, Djaiani G, Mecklenburgh JS. Opioid sparing effects of diclofenac and paracetamol lead to improved outcomes after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 742-7.
20. Vyvyan HA, Hanafiah Z. Patients' attitudes to rectal drug administration. *Anaesthesia* 1995; 50: 983-4.
21. Ho YH, Seow-Choen F, Low JY, Tan M, Leong AP. Randomized controlled trial of trimebutine (anal sphincter relaxant) for pain after haemorrhoidectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 377-9.
22. Kisli E, Baser M, Guler O, Aydin M, Kati I. Comparison of the analgesic effect of betamethasone and diclofenac potassium in the management of postoperative haemorrhoidectomy pain. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 388-91.
23. McCormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a survey of their analgesic efficacy. *Drugs* 1991; 41: 533-47.
24. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-5.
25. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. *Br J Pharmacol* 1973; 49: 86-97.
26. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 103: 1-44.
27. Burian M, Tegeder I, Seegel M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in a model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 113-20.
28. Fletcher D, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology* 1997; 87: 317-26.
29. Gandini R, Cunietti E, Pappalepore V, Ferrari M, Deleo B, Locatelli E, et al. Effects of intravenous high doses of ketoprofen on blood clotting, bleeding time and platelet aggregation in man. *J Int Med Res* 1983; 11: 243-6.
30. Rorarius M, Miralles J, Baer GA, Palomaki E. Diclofenac versus indomethacin given as intravenous infusions: their effect on haemodynamics and bleeding time, and side-effects in healthy subjects. *Ann Clin Res* 1985; 17: 306-9.
31. Beck DH, Schenk MR, Hagemann K, Doepfmer UR, Kox WJ. The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study. *Anesth Analg* 2000; 90: 431-6.

Post hemorrhoidectomy pain control: rectal Diclofenac versus Acetaminophen

Received: December 26, 2008 Accepted: December 27, 2008

Abstract

Rahimi M¹
Makarem J.^{*1}
Maktobi M²

1-Department of Anesthesiology
2-Nurse B.S

Tehran University of Medical
Sciences

Background: Anal surgeries are prevalent, but they didn't perform as outpatient surgeries because of concerns about postoperative pain. The aim of the present study was to compare the effects of rectal acetaminophen and diclofenac on postoperative analgesia after anal surgeries in adult patients.

Methods: In a randomized, double-blinded, placebo-controlled study 60 ASA class I or II scheduled for haemorrhoidectomy, anal fissure or fistula repair, were randomized (with block randomization method) to receive either a single dose of 650 mg rectal acetaminophen (n=20), 100 mg rectal diclofenac (n=20) or placebo suppositories (n=20) after the operation. The severity of pain, time to first request of analgesic agent after administration of suppositories and complications were compared between three groups. Pain scores were evaluated in patients by Visual Analogue Scale (VAS) in 0 (after complete consciousness in recovery), 2, 4, 12 and 24 hours after surgery. The period between administration of the suppositories and the patients' first request to receive analgesic was compared between groups.

Results: Pain scores were lower significantly in rectal diclofenac than the other groups. The period between administration of the suppositories and the patients' first request to receive analgesic in diclofenac group was 219 ± 73 minutes, was significantly longer compared with placebo (153 ± 47 minutes) and acetaminophen (178 ± 64 minutes) groups. No complications were reported.

Conclusions: Diclofenac suppository is more effective than acetaminophen suppository in post hemorrhoidectomy pain management.

Keywords: Suppository, diclofenac, acetaminophen, hemorrhoid, pain, surgical procedure

*Corresponding author: Imam Khomeini
Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran.
Tel: +98-21-61192828
email: j_makarem@razi.tums.ac.ir