

Comparison of the effectiveness of intravenous Acetaminophen and Ketorolac with Fentanyl for post-cesarean pain control after spinal anesthesia

Maryam Razavi¹, Ahmad Ghazi²*, Munireh alsadat Hosseini³

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Infertility Specialist, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

²Department of Anesthesiology, Anesthesiologist, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

³Gynecologist and obstetrician, Mazandaran, Mazandaran, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 2 Nov 2024

revised: 30 May 2025

Accepted: 3 Jun 2024

ePublished: 13 Sep 2025

Keywords:

- Postoperative pain
- Acetaminophen
- Ketorolac
- Fentanyl
- Cesarean
- Spinal

Abstract

Background. Postoperative pain is one of the major challenges of cesarean sections and has many complications such as nausea, vomiting, chills, and hemodynamic disturbance. Therefore, in the present study, we aimed to compare the effectiveness of intravenous Acetaminophen and Ketorolac with Fentanyl for post-cesarean pain control after spinal anesthesia.

Methods. A total of 100 patients who were candidates for cesarean section with spinal anesthesia were included in this study. Patients were divided into two groups of 50 people. Patients in group B received 20 mL of fentanyl mixed with 80 mL of normal saline, and patients in group A received 3 g of acetaminophen and 30 mg of ketorolac in normal saline. Pain score, vomiting, nausea, and sedation were evaluated at different time points, and the data were analyzed using SPSS.

Results. The mean age of patients was 28.63±6.42 years, 28.62±6.68 years in group B and 28.64±6.42 years in group A. There was a significant difference in the pain score between the two groups 6 and 24 hours after surgery. The nausea and vomiting score in group A was significantly lower compared to group B. The mean sedation score in group A was significantly higher compared to group B.

Conclusion. The efficacy of intravenous acetaminophen and ketorolac was similar to that of fentanyl in post-cesarean pain control at 2 and 12 hours; however, this combination was more efficient than fentanyl at 6 and 24 hours and had fewer side effects.

Practical Implications. To manage pain following a cesarean section and potentially other surgical procedures, intravenous acetaminophen and ketorolac can be used instead of fentanyl without increasing complications.

How to cite this article: Razavi M, Ghazi A, Hosseini M. Comparison of the effectiveness of intravenous Acetaminophen and Ketorolac with Fentanyl for post-cesarean pain control after spinal. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*.2025; 47(4):.401-411. doi:10.34172/mj.025.33827. Persian.

*Corresponding author; Email: dr.ghaziahmad@gmail

© 2025 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

Cesarean delivery, once life-saving, is now increasingly common, demanding anaesthetic techniques and post-operative analgesia strategies. Spinal anaesthesia is preferred for elective cases, whereas general anaesthesia remains vital in emergencies. Optimal pain control after surgery relies on a multimodal strategy combining agents with different mechanisms to limit opioid exposure and its respiratory and CNS adverse effects. Intravenous acetaminophen has a faster onset of action (5-10min), longer duration of action (4-6h), and fewer side-effects than meperidine, while ketorolac, a parenteral NSAID that blocks prostaglandin synthesis, provides short-term relief for moderate-to-severe pain. Co-administration of these two non-opioids can deepen and prolong analgesia. In contrast, fentanyl, an opioid 80 times stronger than morphine, remains a mainstay for intra-operative sedation and post-operative infusion. However, its six-hour elimination half-life and risk of respiratory depression highlight a safety gap. This study compared IV acetaminophen+ketorolac with fentanyl infusion for post-cesarean pain control after spinal anesthesia at Alavi Hospital, Ardabil, Iran.

Methods

This randomized double-blind clinical trial was conducted in 2019 on pregnant women with indications for cesarean section at Alavi Hospital, Ardabil, Iran. After obtaining informed consent and ethical approval (IR.AUMS.REC.1398.241) and registering the study in the Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT20190518043628N1), 100 participants were randomly assigned into two groups of 50 using simple block randomization. All patients underwent spinal anesthesia using a 25-gauge cutting needle and 2.2mL of 0.5% bupivacaine (AstraZeneca). The surgery duration ranged from 1 hour to 1 hour and 15 minutes. After surgery and in the absence of complications, patients were transferred to the recovery room for intervention. Patients with known drug allergies, history of opioid use, or unwillingness to participate were excluded

from the study. In Group A, the analgesic regimen consisted of 20 mL fentanyl and 80 mL normal saline (total volume of 100 mL), and in Group B, 3 g acetaminophen and 30 mg ketorolac (Iran Exir Co.) were diluted in 100mL normal saline. Both regimens were administered using an infusion pump at a rate of 4mL/h. Drug administration was performed by the anesthesia resident (first blinding), and data collection was conducted by a blinded obstetrics resident (second blinding). Demographic data, vital signs, pain severity (NRS), nausea and vomiting score (N&V), level of sedation (Ramsay Sedation Scale), analgesic requirements at 2, 6, 12, and 24 hours post-operation, and time to first analgesic request were recorded. Data analysis was performed using SPSS version 25.0. Statistical tests included t-test, Mann-Whitney U test, repeated measures ANOVA, Chi-square test, and paired t-test. A *P*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. All data were presented as mean±standard deviation.

Results

The mean age of participants was 28.63±6.52 years, with similar distributions in the fentanyl group (28.62±6.68 years) and the acetaminophen-ketorolac group (28.6±6.42 years). Most patients in both groups were within the age range of 21–30 years. The mean maternal weight was 84.02±13.11kg, with no significant difference between groups (*P*=0.12). Pain intensity trends over time were analyzed using repeated measures ANOVA. The results of Mauchly's test indicated a violation of sphericity (*P*≤0.01); therefore, the Greenhouse-Geisser correction was applied. While there was no significant difference between groups (*P*=0.479, *F*=0.506), the within-subjects effect showed a significant change in pain over time (*P*=0.001, *F*=933.557). Pain was assessed at 2, 6, 12, and 24 hours postoperatively. At 2 hours, the mean pain score (NRS) was 8.0±0.56 in the fentanyl group and 8.62±0.49 in the acetaminophen-ketorolac group, with no significant difference. However, at 6 hours, the acetaminophen-ketorolac group reported

significantly lower pain levels compared to the fentanyl group. At 12 hours, there was no significant difference between groups. At 24 hours, the fentanyl group had significantly lower pain scores than the acetaminophen-ketorolac group ($P=0.015$).

The mean nausea and vomiting score was significantly lower in the acetaminophen-ketorolac group (1.92 ± 0.69) compared to the fentanyl group (2.26 ± 0.67) ($P=0.015$). Sedation scores showed no significant difference between the groups ($P=0.09$), with mean scores of 0.74 ± 0.44 (fentanyl) and 0.58 ± 0.54 (acetaminophen-ketorolac).

Side effects, including headache, dizziness, drowsiness, restlessness, nausea, and hallucinations, were also evaluated. Drowsiness was significantly more common in the fentanyl group, while gastric discomfort was more prevalent in the acetaminophen-ketorolac group. No significant differences were observed in other side effects.

Vital signs were compared within and between groups using paired and independent t-tests. Significant changes were observed in all parameters in the fentanyl group post-intervention. Between-group analysis also revealed significant differences in all measured variables after the intervention.

Conclusion

The mean age of the patients in the present study was 28.63 ± 6.52 years. The incidence of nausea was significantly lower in the acetaminophen-ketorolac group, while sedation scores did not differ between groups. Drowsiness was more common in the group that received fentanyl, and stomach pain was more common in the group that received acetaminophen-ketorolac. Pain intensity was significantly lower at 6 hours in the acetaminophen-ketorolac group and at 24 hours in the fentanyl group, with no significant differences at 2 and 12 hours. These findings align with previous studies showing that non-opioid analgesics such as acetaminophen and ketorolac can effectively reduce postoperative pain. These analgesics have fewer side effects compared to opioids. Combining acetaminophen with other analgesics enhances pain control. Some studies noted similarity in pain control between ketorolac and morphine, with ketorolac causing fewer side effects. Combining acetaminophen and ketorolac is justified due to its efficacy and safety, supporting its use as an alternative or adjunct to opioids like fentanyl.

مقایسه اثربخشی استامینوفن و کتورولاک وریدی با پمپ فنتانیل در کنترل درد پس از سزارین تحت بی‌حسی نخاعی: یک مطالعه مقایسه‌ای

مریم رضوی^۱، دکتر احمد قاضی^{۲*}، منیره سادات حسینی^۳

^۱گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
^۲گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
^۳متخصص زنان و زایمان، مازندران، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۳/۸/۱۲
اصلاح نهایی: ۱۴۰۴/۳/۹
پذیرش: ۱۴۰۴/۳/۱۳
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۶/۲۲

کلیدواژه‌ها:

- درد بعد از عمل
- استامینوفن
- کتورولاک
- فنتانیل
- سزارین
- اسپینال

چکیده

زمینه. درد بعد از عمل یکی از چالش‌های مهم سزارین بوده و دارای عوارض زیادی مانند تهوع، استفراغ، لرز و اختلال همودینامیک می‌باشد. از این‌رو، این مطالعه با هدف بررسی مقایسه‌ای اثربخشی استامینوفن و کتورولاک با پمپ فنتانیل در کنترل درد پس از سزارین تحت بی‌حسی نخاعی انجام گرفت.

روش کار. در این پژوهش، ۱۰۰ بیمار کاندید سزارین با بی‌حسی اسپینال وارد مطالعه شدند. بیماران به دو گروه ۵۰ نفره تقسیم شدند. بیماران گروه B، ۲۰ میلی‌لیتر فنتانیل با ۸۰ میلی‌لیتر نرمال سالین و بیماران گروه A، ۳ گرم استامینوفن و ۳۰ میلی‌گرم کتورولاک در نرمال سالین به‌وسیله پمپ درد دریافت کردند. نمره درد (NRS)، میزان تهوع، آرام‌بخشی در ساعت‌های مورد مطالعه ارزیابی و از طریق SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها. میانگین سن بیماران ۲۸/۶۳/۵۲ سال بود که در گروه B، ۲۸/۶۲/۶۸ و در گروه A، ۲۸/۶۴/۴۲ سال بود. بررسی نمره درد بر اساس NRS نشان داد که در ساعت‌های ۶ و ۲۴ پس از جراحی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود داشت. نمره تهوع و استفراغ در گروه A به‌صورت معنی‌داری کمتر از گروه B بود. میانگین نمره آرام‌بخشی در گروه A به‌صورت معنی‌داری بیشتر از گروه B بود.

نتیجه‌گیری. اثربخشی استامینوفن و کتورولاک وریدی در کنترل درد بعد از عمل سزارین در ساعت‌های ۲ و ۱۲ مشابه فنتانیل و در ساعت‌های ۶ و ۲۴ پس از عمل بهتر از پمپ فنتانیل بوده و عوارض جانبی کمتری نسبت به فنتانیل داشته است.

پیامدهای عملی. برای کنترل درد بعد از عمل سزارین و احتمالاً سایر عمل‌های جراحی به جای پمپ فنتانیل می‌توان از استامینوفن و کتورولاک وریدی بدون افزایش عوارض استفاده کرد.

مقدمه

تجویزهای مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند.^{۱،۳} تجویز داروهای ضد درد غیرمخدر یک جزء ضروری از برنامه‌های درمان چندوجهی کنترل درد است.^۳ در درمان و کنترل درد پس از عمل جراحی، ضددردهای اپیوئیدی به‌عنوان اساس درمان مطرح می‌باشند. با این حال، به‌دلیل عوارض جانبی شناخته‌شده این ترکیبات، تلاش‌های بسیاری صورت‌پذیرفته است تا بتوان با یافتن ضددردهای جدیدتر و کاهش شدت درد پس از عمل نیاز به ضد دردهای اپیوئیدی و میزان مصرف آنها را کاهش داد.^{۴،۵} در طی سه دهه گذشته انقلابی در مدیریت دردهای حاد پس از عمل جراحی رخ داده است. با دانش و آشنایی با فارماکولوژی، تکنیک‌های منطقه‌ای مختلف و نوروبیولوژی درک درد، متخصصین بی‌هوشی و درد مداوماً پیش‌قدم در توصیه‌های تحقیقاتی و کلینیکی در

سزارین در قرن گذشته نقش مهمی در کاهش مرگ‌ومیر و عوارض ناشی از زایمان در مادر و جنین داشته است. با این حال، امروزه به‌طور فزاینده‌ای توسط زنان مورد انتخاب قرار می‌گیرد.^۱ بی‌حسی نخاعی و بیهوشی عمومی روش‌های شایع برای عمل سزارین هستند.^۲ بی‌حسی اسپینال، فراوان‌ترین روش منتخب برای سزارین الکتیو است که به‌دلیل سادگی انجام، ضریب اطمینان و نیز سرعت دستیابی به بی‌حسی کافی، تکنیک عامه‌پسندی است. در حالی که توان ایجاد سریع و مطمئن بیهوشی عمومی، کاربرد آن را در سزارین اورژانس ایجاب می‌کند.^۳ مدیریت مؤثر درد بعد از عمل جزئی از فرایند جراحی است و شامل یک رویکرد چندوجهی است که در آن داروهای مختلف با مکانیسم‌ها و روش‌های

* نویسنده مسؤول: ایمیل: dr.ghaziahmad@gmail

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله به‌دسترس آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

اندیکاسیون سزارین مراجعه کننده به بیمارستان علوی در سال ۱۳۹۸ تشکیل دادند. برای این منظور، ابتدا مادران باردار با اندیکاسیون سزارین و تحت سزارین که به روش اسپینال بی حس می شدند، وارد مطالعه می شدند. در این مطالعه حجم نمونه با سطح اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪ و با توجه به داده های مطالعه مشابه و فرمول تعیین حجم نمونه برای هر گروه ۵۰ نفر برآورد گردید:

$$n = 2 \frac{(Z1 - \alpha/2 + Z1 - \beta)^2 (G1 + G2)}{(\mu1 - \mu2)^2}$$

پس از اخذ رضایت از بیماران جهت ورود به مطالعه و اخذ کد اخلاق به شماره ARUMS.REC.1398.241 و همچنین ثبت آن در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران به شماره ICRCT20190518043628N1، بیماران به صورت بلوک بندی ساده به دو گروه ۵۰ نفره تقسیم شدند. بیماران با سوزن شماره ۲۵ نوع کاتینگ (شرکت فراطب) و با داروی بویو اکائین (شرکت آسترانکا) نیم درصد (۲/۲cc/ml) اسپینال شدند.

طول مدت عمل بین ۱ تا ۱ ساعت ۱۵ دقیقه طول کشید، بعد از اتمام عمل بیماران که بدون عارضه خاصی بودند به ریکاوری منتقل گردید. در ریکاوری انتخاب بیماران و مداخلات دارویی انجام گردید. افراد دارای حساسیت به مواد مخدر، سابقه مصرف مواد مخدر و موارد عدم رضایت از طرح خارج شدند. تقسیم کردن بیماران به صورت بلوک بندی تصادفی می باشد و بدین صورت است که پاکت هایی از قبل آماده می شود که ۵۰ عدد آنها حاوی پمپ فنتانیل [۲۰ سی سی فنتانیل با ۸۰ سی سی نرمال سالین (۳) به حجم کلی ۱۰۰ سی سی بوسیله پمپ درد] و ۵۰ عدد دیگر حاوی استامینوفن (۳ گرم- شرکت سازنده ایران اکسیر) و کتورولاک (۳۰ میلی گرم شرکت سازنده ایران اکسیر در حجم ۱۰۰ سی سی) ^{۱۶،۱۳} به وسیله پمپ درد می باشد. این پاکت ها به صورت تصادفی و توسط دستیار بیهوشی تجویز گردید. بیماران از نوع داروی دریافتی اطلاعی نداشتند (کورسازی نوع اول). در گروه های درمانی تجویز دارو با سرعت ۴ سی سی در ساعت انفوزیون می شد و اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، علایم حیاتی بیماران و نمره (NUMERIC RATING SCALE, NRS)، میزان تهوع براساس نمره N&V (نمره تهوع و استفراغ)، آرام بخشی (از طریق مقیاس آرام بخشی رامسی)، میزان نیاز به مسکن در ساعت های ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ و زمان بی دردی پس از عمل (زمان نیاز به اولین مسکن) مورد ارزیابی قرار گرفت.

پمپ درد در ریکاوری توسط رزیدنت بیهوشی بدون اطلاع مجری مورد استفاده قرار گرفت و بیماران در بخش نیز توسط رزیدنت زنان غیرمطلع آمارگیری شد (کورسازی نوع دوم). کلیه

مدیریت درد حاد پس از عمل می باشد. ^۹ استامینوفن دارویی موثر و ایمن با اثرات شناخته شده بی دردی و نیز برای دردهای ملایم و شدید می باشد که در مقایسه با میریدین عوارض جانبی کمتری دارد. ^{۱۳،۱۲،۸} این دارو در ایران با نام تجاری استامینوفن در ویال های آماده تزریق ۱۰۰۰ میلی گرم عرضه می شود. زمان شروع اثر بی دردی ۵ تا ۱۰ دقیقه و زمان حداکثر اثر یک ساعت و طول مدت اثر آن ۶-۴ ساعت می باشد. ^۹ کتورولاک یک NSAID (داروی ضدالتهابی غیر استروئیدی) با مدت اثر متوسط است و باعث مهار PG (پروستاگلندین) می شود که بیشتر به عنوان یک ضد درد به شمار می رود تا یک داروی ضد التهاب. این دارو بیشتر به صورت تزریقی مصرف می شود و برای درمان کوتاه مدت دردهای متوسط تا شدید پس از عمل جراحی استفاده می شود. بنابراین، تجویز توأم استامینوفن با داروهای NSAID منجر به بی دردی بهتر و بیشتری می شود. فنتانیل با قدرت اثر ضد دردی ۸۰ برابر مرفین، در دهه ۱۹۶۰ به پزشکی به عنوان هوشبر داخل وریدی معرفی شد. کاربرد اصلی آن به عنوان پیش دارو و آرام بخش قبل از بیهوشی در اتاق عمل است. امروزه، فنتانیل ها به طور گسترده ای برای بیهوشی و تسکین درد استفاده می شوند. فنتانیل نیمه عمر سه مرحله ای دارد و نیمه عمر آن ۶ ساعت است. اثرات این دارو در تضعیف CNS و دستگاه تنفس است. همچنین، این دارو باعث کاهش سرعت انتقال درد در فیبرهای عصبی محیطی مختلف می گردد. به طوریکه سبب مهار مؤثر دردهای مبهم (مربوط به فیبرهای C) نسبت به دردهای واضح (فیبرهای A دلتا) می شود. ^۷ محل اثر و مکانیسم ضد دردی استامینوفن به خوبی شناخته شده نیست. ^۸ پیش تر گمان می شد اثر آن محیطی باشد، لکن شواهد جدید حاکی از اثر مستقیم آن بر سیستم عصبی مرکزی است. ^{۱۰} این دارو با مهار سیکلواکسیژناز مرکزی (۱ و ۲) و همچنین احتمالاً با اثر غیرمستقیم بر سیستم سروتونرژیک اثرات بی دردی خود را اعمال می کند. ^{۱۱} از عوارض فنتانیل می توان دیسپنوس تنفسی اشاره کرد که در مواقعی می تواند خطر آفرین باشد. فنتانیل به راحتی از سد خونی- مغزی عبور می کند. با توجه ضرورت کنترل درد بعد از عمل سزارین و یافتن بهترین دارو با کمترین عوارض برای کنترل درد بعد از عمل این مطالعه با هدف مقایسه اثربخشی استامینوفن وریدی و کتورولاک با پمپ فنتانیل در کنترل درد بعد از سزارین به دنبال بی حسی نخاعی در بیمارستان علوی اردیبهشت انجام شد.

روش کار

مطالعه حاضر از نوع مداخله ای (کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه کور) بود و جامعه هدف آن را زنان باردار دارای

اطلاعات مربوط به پرونده شخصی بیماران به صورت محرمانه نزد پزشک و مجری طرح باقی ماند و در مطالعه اسمی از بیماران ذکر نشد. در طول انجام مطالعه هیچ گونه داروی اضافی یا مضر جهت بیماران تجویز نشد.

برای تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ و با استفاده از آزمون های آماری t-test، من ویتنی، (Repeated measures ANOVA, RMA)، آزمون کای دو و آزمون زوجی صورت گرفت. سطح معنی داری برای کلیه آزمون ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شده و کلیه اطلاعات به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد ارایه گردید.

یافته ها

میانگین کلی سن بیماران $28/63 \pm 7/02$ سال بود. میانگین سنی بیماران در گروه فنتانیل $28/62 \pm 7/68$ و در گروه استامینوفن و کتورولاک $28/61 \pm 7/42$ سال بود. پس از تقسیم بندی سن بیماران به گروه های ۱۰ ساله مشاهده شد که اکثریت افراد در هر دو گروه در دامنه سنی ۳۰-۲۱ سال قرار داشتند.

در این مطالعه میانگین کلی وزن مادران مورد مطالعه $84/02 \pm 13/11$ کیلوگرم بود. کمترین و بیشترین وزن افراد مورد مطالعه به ترتیب ۵۴ و ۱۰۹ کیلوگرم بود. میانگین وزن مادران مورد مطالعه در گروه فنتانیل $83/86 \pm 12/73$ و در گروه استامینوفن و کتورولاک $84/18 \pm 13/79$ کیلوگرم بود. نتایج آماری با استفاده از آزمون تی مستقل نشان داد که اختلاف معنی داری بین وزن مادران در دو گروه درمانی وجود ندارد ($P = 0/12$).

به منظور مقایسه شدت درد در زمان های مورد مطالعه در دو گروه، از آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های مکرر استفاده شد. آزمون Mauchly برای بررسی sphericity داده ها استفاده شد. نتایج آزمون Mauchly نشان داد که sphericity در داده ها وجود ندارد ($P \leq 0/01$). بنابراین، براساس آزمون Greenhouse-Geisser شدت درد در هر دو گروه در گذر زمان تغییرات معنی داری داشته است. RMA معنی داری آماری برای گروه ها نشان نداد ($P: 0/479$). $F(0/06)$ ولی بر اساس within-subjects test، تغییر شدت درد در طول زمان معنی دار بود ($F: 933/007$, $P: 0/001$). با توجه به اهمیت درد، شدت درد در دو گروه در بازه زمانی مورد مطالعه بررسی گردید و میانگین شدت درد در گروه های درمانی در چهار نوبت ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از مداخله اندازه گیری و ارزیابی گردید. نتایج نشان داد که میانگین مقیاس عددی سنجش شدت درد بر اساس NRS در گروه دریافت کننده فنتانیل ۲ ساعت بعد از شروع مداخله برابر با $8/0 \pm 07/64$ بوده و میانگین همین نمرات

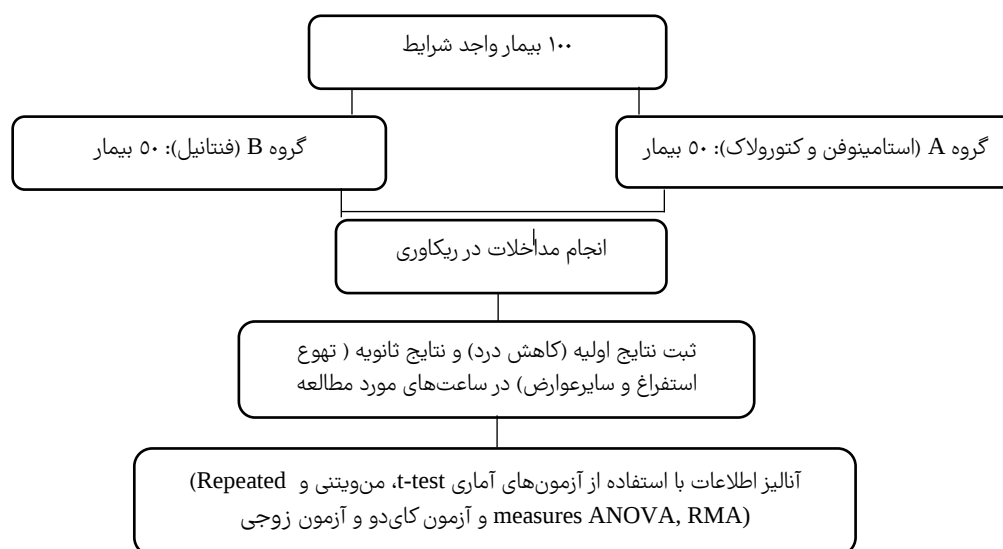
در گروه دریافت کننده استامینوفن و کتورولاک در همین زمان $8/62 \pm 0/49$ می باشد. نتایج آماری با آزمون من ویتنی نشان داد که این اختلاف در گروه های درمانی معنی دار نمی باشد. (جدول ۱) نتایج حاصله نشان داد که میانگین شدت درد در ۶ ساعت بعد از مصرف دارو در گروه های درمانی استامینوفن و کتورولاک نسبت به فنتانیل کمتر بوده و این اختلاف معنی دار می باشد. همچنین، مطابق با جدول ۱، میانگین شدت درد در ۱۲ ساعت بعد از مصرف دارو در گروه های درمانی دارای اختلاف معنی داری نبود. شدت درد در ۲۴ ساعت بعد از مداخله بین دو گروه معنی دار بود و در گروه بیمارانی که از فنتانیل استفاده کرده اند، بیشتر بود ($P = 0/010$).

میانگین نمره تهوع و استفراغ در گروه فنتانیل $2/26 \pm 0/67$ و در گروه استامینوفن و کتورولاک $1/92 \pm 0/69$ سال بود. نتایج آماری با استفاده از آزمون من ویتنی نشان داد که بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشته و به طور معنی داری در گروه استامینوفن و کتورولاک کمتر است ($P = 0/010$).

میانگین نمره آرام بخشی در گروه فنتانیل $0/44 \pm 0/74$ و در گروه استامینوفن و کتورولاک $0/58 \pm 0/04$ سال بود. نتایج آماری با استفاده از آزمون من ویتنی نشان داد که اختلاف معنی داری بین بیماران در دو گروه درمانی وجود نداشت ($P = 0/09$).

عوارض جانبی نیز در بیماران مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه عوارضی از جمله سردرد، سرگیجه، خواب آلودگی، بی قراری، تهوع و توهّم و هذیان ارزیابی شد. نتایج با استفاده از آزمون کای دو، نشان داد خواب آلودگی در گروه فنتانیل نسبت به گروه استامینوفن و کتورولاک به طور معنی دار بیشتر می باشد. همچنین، درد معده در گروه استامینوفن و کتورولاک نسبت به گروه فنتانیل بیشتر می باشد. در بقیه موارد اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۲).

میانگین علایم حیاتی مادر قبل و بعد از مداخله در هر یک از گروه ها (با استفاده از آزمون تی زوجی) و نیز در بین دو گروه درمانی (با استفاده از آزمون تی مستقل) مقایسه شد که در گروه دریافت کننده فنتانیل در همه موارد اختلاف آماری معنی داری مشاهده شد. همچنین، دو گروه در زمان بعد از مداخله از نظر تمامی متغیرهای مورد بررسی تفاوت معنی داری داشتند (جدول ۳).



شکل ۱. دیاگرام کانسورت

جدول ۱. میانگین نمره درد در ساعت‌های مورد مطالعه بعد از شروع مداخله در گروه‌های درمانی

میانگین و انحراف معیار درد				متغیرها و P
ساعت ۲۴	ساعت ۱۲	ساعت ۶	ساعت ۲	
۲/۸±۰/۹۴	۲/۸±۰/۹۴	۶/۵۸±۰/۶۲	۸/۵۶±۰/۶۴	فنتانیل
۲/۵±۱/۱۶	۲/۵±۱/۱۶	۶/۱۴±۱/۰۷	۸/۶۲±۰/۴۹	استامینوفن و کتورولاک
۰/۰۱۵	۰/۰۱	۰/۰۳۳	۰/۰۸۸	P

جدول ۲. فراوانی عوارض دارویی در افراد مورد مطالعه

P	استامینوفن و کتورولاک		فنتانیل		متغیر
	(%)	فراوانی	(%)	فراوانی	
۰/۰۰۱	۸	۴	۴۸	۲۴	خواب آلودگی
۰/۳۷	۲۴	۱۲	۳۲	۱۶	سرگیجه
۰/۶۴	۲۶	۱۳	۲۲	۱۱	سردرد
۰/۰۰۱	۲۸	۱۴	۲	۱	درد معده

جدول ۳. تغییرات علائم حیاتی مادر قبل و بعد از استفاده از دارو در گروه‌های درمانی

P	میانگین		زمان	شاخص
	استامینوفن و کتورولاک	فنتانیل		
۰/۰۵۸	۱۰/۵۹±۲/۴	۱۰/۹±۰۰ ۱۱/۶۱	قبل از مداخله	فشارخون سیستولیک
۰/۰۰۱	۱۰/۶/۴±۸۲/۹	۱۰/۱/۰±۶/۳۱	بعد از مداخله	(میلی‌متر جیوه)
	۰/۲۴	۰/۰۰۱		P
۰/۰۶۴	۷۰/۵±۶۶/۹۵	۷۰/۹±۲/۸۱	قبل از مداخله	فشارخون دیاستولیک
۰/۰۰۱	۷۰/۴±۳۶/۰۶	۷۸/۷±۶۵/۴۶	بعد از مداخله	(میلی‌متر جیوه)
	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲		P
۰/۰۶۶	۷۹/۴±۵۲/۳۰	۸۲/۵±۰۶/۸۴	قبل از مداخله	ضربان قلب مادر
۰/۰۱۹	۷۹/۵±۷۴/۳۶	۷۷/۴±۱۶/۰۸	بعد از مداخله	
	۰/۸۶	۰/۰۰۱		P
۰/۱۲۹	۱۷/۰±۰۰/۶۴	۱۷/۱±۴۲/۳۱	قبل از مداخله	تعداد تنفس مادر
۰/۰۰۳	۱۷/۰±۱۴/۸۱	۱۶/۰±۷۰/۵۴	بعد از مداخله	
	۰/۳۳	۰/۰۰۱		P

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که میانگین سنی بیماران $28/63 \pm 6/52$ سال بود. میزان تهوع به‌طور معنی‌داری در گروه استامینوفن و کتورولاک کمتر بود. نمره آرام‌بخشی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. خواب‌آلودگی در گروه فنتانیل و درد معده در گروه استامینوفن و کتورولاک بیشتر بود.

میانگین شدت درد در ۶ ساعت بعد از مداخله در گروه دریافت‌کننده استامینوفن و کتورولاک و در ۲۴ ساعت بعد از مداخله در گروه دریافت‌کننده فنتانیل به‌طور معنی‌داری کمتر بود. میانگین شدت درد در ۲ و ۱۲ ساعت بعد از مداخله، علی‌رغم نزدیک بودن نتایج در دو گروه، از نظر آماری معنی‌داری نبود.

همسو با نتایج مطالعه حاضر، مطالعه ساترز و همکاران با بررسی مقایسه‌ای اثر مورفین- استامینوفن و کتورولاک در بی‌دردی کنترل‌شده در بیماران پس از جراحی ارتوپدی پلاک‌گذاری که به‌صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی ۱۱۰ بیمار دچار شکستگی که کاندید عمل جراحی پلاک‌گذاری بودند، انجام شد و نشان داد که براساس نتایج میانگین نمره درد در هر دو گروه مورد مطالعه پس از گذشت زمان به صورت معنی‌داری کاهش پیدا کرد و در ساعات ۰، ۶ و ۱۲ پس از عمل تفاوت چندانی از نظر شدت درد در دو گروه مشاهده نشد.

این مطالعه نشان داد که مصرف داروهای ضددرد غیرمخدر در مقایسه با گروه داروهای ضددرد مخدر از نظر کنترل درد به اندازه هم مؤثر بوده‌اند و افزودن استامینوفن به‌همراه مورفین کارایی بیشتری دارد^{۱۴} که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. مطالعه فیض و همکاران با هدف ارزیابی اثرات ضددردی کتامین و استامینوفن وریدی بر درد بعد از عمل هیستریکتومی روی ۸۰ زن در سن ۲۵ تا ۷۰ سال انجام شد. نشان داد که در مقایسه با کتامین، استامینوفن وریدی درد بعد از هیستریکتومی را بهبود می‌بخشد.^{۱۵} که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در مطالعه‌ای که یونگ و همکاران انجام دادند،^{۱۶} بیماران به دو گروه ۴۶ نفری تقسیم شدند. به بیماران در هرگروه به مدت ۱۰ دقیقه ۶۰ میلی‌گرم کتورولاک یا ۲ گرم پروپاستامول (مخلوط با فنتانیل) ارایه شد. سپس از طریق PCA، ۱۸۰ میلی‌گرم کتورولاک یا ۸ گرم استامینوفن (مخلوط با فنتانیل و رامسترون) به بیماران تجویز شد. مقیاس درد آنالوگ بصری (NRS) رادرزمان قبل از تجویز (پایه) و در ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه و ۲۴ ساعت پس از تجویز ارزیابی گردید.

در هر دو گروه کاهش قابل‌توجهی در نمره NRS مشاهده شد ($P < 0/05$). در هر مقطع زمانی امتیازات NRS بین گروه‌ها و نمرات

رضایت‌مندی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. این مطالعه نشان داد که اضافه کردن استامینوفن و کتورولاک به مخدر شدت بی‌دردی را بهبود می‌بخشد که می‌تواند توجیهی برای استفاده ما از ترکیب استامینوفن و کتورولاک در مقایسه با فنتانیل باشد.

مطالعه همسوی دیگر، پژوهش گونزالز و همکاران با هدف بررسی تأثیر تزریق استامینوفن وریدی در میزان مصرف اپیوم در بیماران با جراحی باریاتریک انجام شد و نشان داد که استامینوفن وریدی مورد استفاده پس از عمل می‌تواند میزان مصرف ضد درد-های اپیوئیدی را در بیماران بعد از عمل جراحی چاقی کاهش دهد.^{۱۷}

در مطالعه هیلستد و همکاران، مقایسه استامینوفن و ترکیبات ضد التهابی غیراستروئیدی و ترکیب آنها با یکدیگر نشان داده شد که افزودن استامینوفن به کتورولاک باعث افزایش اثر بی‌دردی در مقایسه با مصرف ترکیبات ضدالتهابی غیراستروئیدی به تنهایی دارد.^{۱۸} در این مطالعه نیز میانگین شدت درد در دو گروه تفاوت چشمگیری با یکدیگر نداشت و پس از ۶ ساعت در گروه دریافت‌کننده استامینوفن و کتورولاک کمتر بود.

مطالعه همسوی دیگر، مطالعه ریزکالا و همکاران با هدف تعیین اینکه آیا استامینوفن داخل وریدی نیاز به مواد اپیومی را کاهش می‌دهد و پیامدهای بالینی را در کودکان بعد از عمل بهبود می‌بخشد، روی ۵۷ کودک انجام شد و نشان داد که استفاده بعد از عمل از استامینوفن IV یا زمان اولیه با کاهش یا قطع مصرف مسکن‌های IV همراه بود و منجر به مصرف مواد اپیوئیدی کمتر شد.^{۱۹}

همسو با نتایج مطالعه حاضر، وادیولو و همکاران پژوهشی برای بررسی بی‌دردی پس از اعمال جراحی انجام دادند. یافته‌های آنها نشان داد که کتورولاک ۳۰ و ۹۰ میلی‌گرم اثری برابر مورفین ۱۲ میلی‌گرم برای ۳ ساعت اول و اثر بیشتری در ۴ ساعت بعدی داشتند. در حالی‌که عوارض جانبی مورفین شامل دیپرسیون تنفسی، تهوع، خواب‌آلودگی وجود ندارد. بنابراین، کتورولاک به‌عنوان داروی کم‌خطر و موثر برای کنترل درد بیماران پس از اعمال جراحی گزارش شد.^{۲۰}

یافته‌های این مطالعه با نتایج پژوهش حاضر همخوانی داشت و میزان خواب‌آلودگی، سرگیجه و میزان تهوع در گروه دریافت‌کننده استامینوفن و کتورولاک در این مطالعه کمتر از گروه دریافت‌کننده فنتانیل دیده شد.

همچنین، مطالعه مشابهی توسط پاور و همکاران در مقایسه اثر تزریق ۳۰ میلی‌گرم کتورولاک و ۱۰ میلی‌گرم مورفین در بهبود درد پس از عمل کوله‌سیستکتومی انجام شد. نتایج نشان داد که

ساعات بهتر از پمپ فنتانیل بوده و عوارض جانبی کمتری نسبت به فنتانیل داشته است. بنابراین، می‌توان از این داروها جهت کاهش درد و عوارض بعد سزارین استفاده کرد.

محدودیت‌های مطالعه

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، عدم تفکیک سزارین‌های اورژانسی و الکتیو بود که می‌تواند بر نتایج تأثیرگذار باشد. همچنین به دلیل ملاحظات اخلاقی، امکان استفاده از گروه کنترل وجود نداشت که این موضوع از دیگر محدودیت‌های تحقیق محسوب می‌شود.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، بررسی اثرات ضددرد این داروها در دوره‌های پیگیری بلندمدت انجام گیرد. علاوه بر این، انجام مطالعات مشابه در سایر جراحی‌ها و با استفاده از تکنیک‌های مختلف بیهوشی می‌تواند به تعمیم بهتر نتایج کمک کند.

قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتر منیره السادات حسینی دستیار زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی اردبیل می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل واحد دانشکده پزشکی که منابع مالی این طرح تحقیقاتی را تأمین نمودند و همچنین از پرسنل محترم درمانی بیمارستان علوی که در اجرای این طرح با ما همکاری صمیمانه داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

مشارکت پدیدآوران

مریم رضوی، احمد قاضی: ایده‌پردازی، طراحی اثر، نقد و بررسی محتوا؛ منیره السادات حسینی: جستجوی مقالات، استخراج داده‌ها، تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، تهیه پیش‌نویس و احمد قاضی: ایده‌پردازی، طراحی اثر، جستجوی مقالات، استخراج داده‌ها، نقد و بررسی محتوا بررسی کیفیت مقالات، جمع‌آوری داده و تهیه پیش‌نویس را بر عهده داشتند. تمامی پدیدآوران نسخه پایانی اثر را مطالعه و ویرایش کرده‌اند.

منابع مالی

منابع مالی این پژوهش توسط دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تأمین شده است.

در روز اول پس از عمل جراحی اثر مورفین بیشتر از کتورولاک بود. در حالی که در روز دوم اثرات مشابهی در کنترل درد با کتورولاک داشت. ترکیب کتورولاک و مورفین با دوز برابر باعث کاهش مصرف مورفین و عوارض جانبی آن از جمله احتباس ادراری می‌باشد،^{۲۱} که با نتایج مطالعه حاضر تفاوت داشت. علت این تفاوت ممکن است مربوط به تفاوت نوع عمل مورد بررسی و نوع داروی مصرفی در گروه مقابل باشد. مطالعه‌ای که در بیمارستان رسول اکرم توسط مفیدی و همکاران با عنوان مقایسه اثر ضددردی پروپاستامول با ترامادول بر روی ۸۰ بیمار با درد کلیوی انجام شد و داده‌های دموگرافیک و شدت درد قبل از تزریق توسط Numeric Rating Scale ارزیابی گردید. بیماران به‌صورت تصادفی یکی از داروهای A (۱ گرم پروپاستامول وریدی) یا B (۱۰۰ میلی‌گرم ترامادول وریدی) را دریافت کردند. نتایج پژوهش، نشان داد که پروپاستامول نسبت به ترامادول در کاهش درد بیماران با درد کلیوی، دارای کارایی بیشتر و عوارض کمتری می‌باشد^{۲۲} که با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی داشت و میزان عوارض در گروه دریافت کننده استامینوفن و کتورولاک کمتر دیده شد.

مطالعه ماهون و همکاران با هدف مقایسه ایبوپروفن داخل وریدی با کتورولاک داخل وریدی در بی‌دردی بعد از سزارین روی ۴۰ بیمار نشان داد که ایبوپروفن وریدی نسبت به کتورولاک وریدی هیچ ارجحیتی ندارد. این امر به علت تفاوت در نوع داروهای مورد مقایسه با نتایج ما تا حدودی تفاوت دارد.^{۲۳}

مهریار و همکاران^{۲۴} مطالعه‌ای بر روی ۶۰ بیمار (دو گروه مشابه) در بیمارستان امام رضا(ع) مشهد که کاندید جراحی گاسترکتومی بودند، انجام دادند. در گروه کنترل، مورفین به‌تنهایی به‌وسیله پمپ درد و درگروه دوم، پاراستامول (۱ گرم) هر شش ساعت با مورفین تزریق می‌گردید.

طبق نتایج این مطالعه، پاراستامول وریدی (یک گرم) که هر شش ساعت با استفاده از PCA با استفاده از مورفین تجویز می‌شد، می‌تواند باعث کاهش مصرف مورفین شود که منجر به سطح هوشیاری بهتر در طی ۲۴ ساعت اول پس از گاسترکتومی بدون عوارض بیشتر شود. باتوجه به نتایجی که اضافه کردن استامینوفن به مورفین باعث کاهش نیاز بیمار به مورفین می‌شود، لذا می‌توان توجیه مناسبی برای تجمیع استامینوفن و کتورولاک باشد که در مطالعه ما مورد استفاده قرار گرفت و فنتانیل مقایسه گردید.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که اثربخشی استامینوفن وریدی و کتورولاک در کنترل درد بعد از سزارین مشابه و در بعضی

دسترسی پذیری داده‌ها

تمامی داده‌ها در این مطالعه و در جداول تکمیلی گنجانده شده است.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با کد ARUMS.REC.1398.241 تصویب شده است.

تعارض منافع

این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچکدام از پژوهشگران این مطالعه، وابستگی با موسسات خارج دانشگاهی و یا شرکت‌های دارویی نداشته‌اند، فلذا تعارضی در منافع وجود نداشت.

References

1. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, et al. Obstetrics Williams. 25th ed. McGraw-Hill Education, section 8, printed in the United States of America, 2018
2. Afolabi BB, Lesi FE. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. Cochrane database of systematic reviews. 2012;(10):3-6. doi: 10.1002/14651858.cd004350.
3. Pardo M, Miller RD. Basics of anesthesia e-book. 7th ed. Elsevier Health Sciences; 2017 Jun 6
4. Dabbagh A, Elyasi H, Razavi SS, Fathi M, Rajaei S. Intravenous magnesium sulfate for post-operative pain in patients undergoing lower limb orthopedic surgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2009;53(8):1088-91. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02025.x
5. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Leslie K, editors. Miller's Anesthesia. 9th ed. Elsevier, Section 45 and 62, 2020
6. Oddsdottir M, Hanter JG. Gall bladder and the Extrahepatic Biliary System. In: Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. Schwartz's principles of surgery. 10th ed. New York, Mc Graw-Hill Co. 2014; 31:1187-219
7. Nishikawa K, Kanaya N, Nakayama M, Igarashi M, Tsunoda K, Namiki A. Fentanyl improves analgesia but prolongs the onset of axillary brachial plexus block by peripheral mechanism. Anesthesia & Analgesia. 2000;91(2):384-7. doi: 10.1213/00000539-200008000-00028
8. Inal MT, Celik NS, Tunkay FS. Intravenous paracetamol is better than iv meperidine infusion for postoperative analgesia after caesarean section. Int J Anaesthesiol. 2007;15:67. doi: 10.5580/5f1
9. Sean C. Sweetman, Paul S. Blake; Martindale: The Complete Drug Reference. 36th ed. Pharmaceutical Press, 2009;1:108-11
10. Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen: old drug, new issues. Journal of endodontics. 2015;41(5):588-93. doi: 10.1016/j.joen.2015.01.024
11. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. Pediatric Anesthesia. 2008;18(10):915-21. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x
12. Koucheh M, Mansouri B, Mokhtari M, Goharani R, Miri MM, Sistanizad M. A comparative study of intravenous paracetamol and fentanyl for pain management in ICU. Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR. 2013;12(1):193.
13. Soltani G, Molkizadeh A, Amini S. Effect of intravenous acetaminophen (paracetamol) on hemodynamic parameters following endotracheal tube intubation and postoperative pain in caesarian section surgeries. Anesthesiology and pain medicine. 2015;5(6):e30062. doi: 10.5812/aapm.30062
14. Sutters KA, Shaw BA, Gerardi JA, Hebert D. Comparison of morphine patient-controlled analgesia with and without ketorolac for postoperative analgesia in pediatric orthopedic surgery. American journal of orthopedics (Belle Mead, NJ). 1999;28(6):351-8.
15. Faiz HR, Rahimzadeh P, Visnjevac O, Behzadi B, Ghodraty MR, Nader ND. Intravenous acetaminophen is superior to ketamine for postoperative pain after abdominal hysterectomy: results of a prospective, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. Journal of pain research. 2014;7:65-70. doi: 10.2147/jpr.s53234
16. Heo BH, Park JH, Choi JI, Kim WM, Lee HG, Cho SY, Yoon MH. A comparative efficacy of propacetamol and ketorolac in postoperative patient controlled analgesia. The Korean journal of pain. 2015;28(3):203-9. doi: 10.3344/kjp.2015.28.3.203
17. Gonzalez AM, Romero RJ, Ojeda-Vaz MM, Rabaza JR. Intravenous acetaminophen in bariatric surgery: effects on opioid requirements. journal of surgical research. 2015;195(1):99-104. doi: 10.1016/j.jss.2015.01.004
18. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. British journal of anaesthesia. 2002;88(2):199-214. doi: 10.1093/bja/88.2.199
19. Rizkalla N, Zane NR, Prodell JL, Elci OU, Maxwell LG, DiLiberto MA, et al. Use of intravenous acetaminophen in children for analgesia after spinal

- fusion surgery: a randomized clinical trial. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2018;23(5):395-404. doi: 10.5863/1551-6776-23.5.395
20. Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, Jolly S, Kodumudi V, Maria M, et al. Ketorolac tromethamine—routes and clinical implications. *Pain practice*. 2015;15(2):175-93. doi: 10.1111/papr.12198
21. Power I, Noble DW, Douglas E, Spence AA. Comparison of im ketorolac trometamol and morphine sulphate for pain relief after cholecystectomy. *British journal of anaesthesia*. 1990;65(4):448-55. doi: 10.1093/bja/65.4.448
22. Mofidi MA, Shaker H, Ghafouri HB. Comparison of analgesia effect between intravenous propacetamol and tramadol. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2007;17(61):81-7. <http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-268-en.html>.
23. Veronica Mahon D, Dmitri Chamchad M, Jay C, MD AG MD. A randomized double-blind comparison of IV ibuprofen vs. IV ketorolac to prevent postoperative pain after scheduled cesarean section. *J Int J Health Sci*. 2016;4:1
24. Vuilleumier PA, Buclin T, Biollaz J. Comparison of propacetamol and morphine in postoperative analgesia. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1998;128(7):259-63.