

مقایسه اثر ضد دردی پروپاستامول با ترامادول

حامد بصیر غفوری (M.D.)*

حسین شاکر (M.D.)**

مانی مفیدی (M.D.)*

چکیده

سابقه و هدف: یکی از داروهایی که اخیراً در زمینه کنترل درد مورد توجه قرار گرفته است، پروپاستامول (استامینوفن وریدی) (Propacetamol) می باشد. هدف این مطالعه مقایسه اثرات ضد درد پروپاستامول با ترامادول (Tramadol) در بیماران با درد کلیوی (Renal colic) می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور، طبق روش آسان غیر احتمالی ۸۰ فرد با درد کلیوی مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان رسول اکرم (ص) وارد طرح شدند. داده های دموگرافیک و شدت درد قبل از تزریق توسط (Numeric Rating Scale) ارزیابی گردید. سپس بیماران بصورت تصادفی یکی از داروهای A (۱ گرم پروپاستامول وریدی) یا B (۱۰۰ میلی گرم ترامادول وریدی) را دریافت کردند. میزان کاهش درد و بروز عوارض ۳۰ دقیقه پس از تزریق ثبت گردید. پس از یک ساعت نیاز به تزریق مجدد مسکن ارزیابی شد. سپس داده های جمع آوری شده، توسط روش آماری T-test و با برنامه SPSS مورد آنالیز آماری قرار گرفت. در آنالیز تحلیلی مقادیر $P_{\text{Value}} < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین سنی افراد در گروه A $33 \pm 8/6$ سال و در گروه B $34 \pm 8/2$ سال بود. میانگین درد در گروه A $7/6 \pm 1/6$ و در گروه B $7/5 \pm 1/5$ بود. میزان تخفیف درد در گروه A $4/4 \pm 1/6$ و در گروه B $2/6 \pm 1/2$ بود که از نظر آماری معنی دار می باشد. در گروه A ۱۲ نفر (۳۰ درصد) بعد از یک ساعت نیاز به تجویز مجدد مسکن داشتند و در گروه B ۲۵ نفر (۶۲/۵ درصد) که این یافته هم از نظر آماری معنی دار می باشد.

استنتاج: با توجه به نتایج این مطالعه و مقایسه آن با مطالعات قبلی ملاحظه می شود پروپاستامول وریدی یک داروی ایمن و موثر در تخفیف درد در بیماران با درد کلیوی می باشد که بدون ایجاد عوارض قابل توجه می تواند اثر ضد درد مناسبی ایجاد کند. نتایج پژوهش، نشان داد که پروپاستامول نسبت به ترامادول در کاهش درد بیماران با درد کلیوی، دارای کارایی بیشتر و عوارض کمتری می باشد.

واژه های کلیدی: پروپاستامول، ترامادول، رنال کولیک

مقدمه

در سراسر دنیا می باشد. علت مراجعه ۵۰ الی ۶۰ درصد از بیماران به بخش اورژانس درد می باشد (۱).

کنترل مناسب درد (pain management) یکی از مهمترین اهداف و وظایف پزشکان در بخش اورژانس

* مولف مسئول: ساری- خیابان ۱۵ خرداد، خیابان شهایی، نبش خیابان المهدی و زادسر- آپارتمان و کیلی
E_mail: manimofidi@yahoo.com

* استادیار و متخصص طب اورژانس دانشگاه علوم پزشکی ایران

** استادیار و فلوشیپ طب اورژانس دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ تصویب: ۸۶/۹/۲۰

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۷/۱۶

تاریخ دریافت: ۸۶/۴/۳۰

عواملی مانند نژاد، سن، جنس، میزان توانایی در بیان درد، بیماری زمینه‌ای، میزان آگاهی پزشک و ترس از ایجاد عوارض معمولاً مانع از کنترل مناسب درد در مورد بیماران می‌باشد. به طور مثال در کشور ما ایران افراد با قومیت افغانی کمتر درد را بیان می‌کنند، بیمارانی که در مراحل انتهایی یک بیماری قرار دارند کمتر مورد توجه پزشکان قرار می‌گیرند و بیمارانی که از نظر هوشیاری قادر به ارتباط نمی‌باشند معمولاً درمان کافی از نظر کاهش درد نمی‌گیرند (۱).

تا کنون مطالعات فراوانی در جهت کاهش درد در بیماران صورت گرفته و حتی تلاش‌های فراوانی در جهت به کمیت درآوردن این متغیر کیفی صورت گرفته که از آن جمله می‌توان به Numeric Rating Scale (NRS) و Visual Analog Scale (VAS) اشاره نمود که میزان درد را درجه‌بندی می‌کنند (۲،۱).

یکی از موارد شدید درد، دردهای کلیوی و یا به عبارتی رنال کولیک (Renal colic) می‌باشد.

کنترل درد نباید تا مشخص شدن جواب آزمایشات و انجام اقدامات پاراکلینیک به تعویق بیفتد. اساس درمان این بیماری کاهش درد با تجویز مخدرها، NSAIDs^۱ و ... می‌باشد (۳). با توجه به ضرورت تزریق وریدی این داروها جهت اثر بخشی سریع‌تر، مطالعات فراوانی در زمینه مقایسه تأثیر و قدرت این داروها صورت گرفته است.

پس از جستجو کردن در اینترنت و منابع کتابخانه‌ای مشخص گردید که مطالعاتی در رابطه با میزان اثربخشی ترامادول (۳)، مقایسه NSAIDs با مخدرها (۴)، مقایسه ترامادول با پتیدین و کتورولاک (۵،۶)، مقایسه NSAIDs، پروپاستامول و مورفین با یکدیگر (۷) و ... در کاهش درد در بیماران با درد کلیوی انجام گرفته است.

یکی از داروهایی که اخیراً در زمینه کنترل درد مورد

توجه قرار گرفته است استامینوفن وریدی (پروپاستامول) می‌باشد (۷). با توجه به عدم دسترسی به NSAIDs وریدی در کشور ما ایران (به علت حذف دیکلوفناک از فارماکوپه ایران) و وجود عوارض متعدد مشاهده شده در ترامادول وریدی (تهوع، استفراغ، تشنج و ...) شاید پروپاستامول وریدی بتواند یک جایگزین مناسب باشد.

پروپاستامول فراورده قابل تزریق وریدی محلول در آب استامینوفن است که در مواقعی که نیاز به اثر قوی با شروع اثر سریع وجود دارد استفاده می‌شود. پروپاستامول یک پیش دارو است که در خون به پاراستامول هیدرولیز می‌شود این دارو دارای اثرات ضددرد و ضدتب می‌باشد و در دوزهای توصیه شده معمول (۱ تا ۲ گرم)، عوارض جانبی زیادی ایجاد نمی‌کند (۸). مکانیسم اثر آن مهار سنتز پروستاگلاندین است. اولین آنزیم در چرخه ساخت پروستاگلاندین، سیکلواکسیژناز (COX)^۲ است که پروپاستامول با وارد شدن در چرخه از ساخت آن جلوگیری کرده و اثر ضد دردی خود را ایفا می‌کند (۹).

ترامادول یک داروی شبه مخدر با اثرات مرکزی می‌باشد، عوارض شایع آن تهوع، استفراغ، گیجی، خشکی دهان، یبوست، دپرسیون تنفسی و تشنج می‌باشد (۱۰،۳). امروزه شاهد هستیم که در اورژانس‌های کشور به دلیل کمبود وجود مخدرها (مورفین و پتیدین) و عدم دسترسی به سایر مسکن‌های وریدی مؤثر (کتورولاک و دیکلوفناک)، از ترامادول جهت بی‌دردی بیماران رنال کولیک کمک گرفته می‌شود. با توجه به افزایش روزافزون استفاده از ترامادول به عنوان مسکن وریدی، عدم دریافت پاسخ ضد درد مناسب و عوارض جانبی آن و با عنایت به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با اثرات بی‌دردی و عوارض جانبی پروپاستامول در کشور ما انجام نشده است، مطالعه حاضر در این جهت انجام شد تا در صورت مشاهده نتایج مناسب، پروپاستامول وریدی

2. Cyclooxygenase

1. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

به عنوان داروی جایگزین و مناسب مطرح گردد و تسکین درد بیماران رنال کولیک بهتر و با عوارض جانبی کمتری انجام پذیرد.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه بالینی کارآزمایی تصادفی دو سوکور است که از فروردین ۱۳۸۴ تا فروردین ۱۳۸۵ بر روی ۸۰ بیمار با شکایت درد کلیوی که به اورژانس بیمارستان رسول اکرم (ص) مراجعه کردند، صورت گرفت. معیارهای ورود به مطالعه (Inclusion Criteria) چنین بود:

- ۱- سن بین ۱۶ تا ۵۵ سال
- ۲- عدم اعتیاد به مواد مخدر یا مسمومیت حاد با الکل (با سوال از بیمار و همراهان)
- ۳- عدم دریافت داروی با اثرات مخدر یا NSAIDs طی ۲۴ ساعت اخیر

معیارهای خروج از مطالعه (Exclusion Criteria)

چنین بود:

- ۱- سابقه تشنج
- ۲- سابقه حساسیت به ترامادول یا استامینوفن
- ۳- تب بالای ۳۸ درجه سانتی گراد
- ۴- تندرns، ریباند تندرns یا گاردینگ شکمی
- ۵- قاعدگی به تعویق افتاده

بیماران توسط دستیار طب اورژانس معاینه شدند. اطلاعات دموگرافیک و نیز میزان درد وی از طریق NRS^۱ مشخص گردید. بر اساس جدول تصادفی، ۴۰ شماره جهت تزریق ۱ گرم پروپاستامول و ۴۰ شماره جهت تزریق ۱۰۰ میلی گرم ترامادول انتخاب شد. (دوز استاندارد پروپاستامول و ترامادول در افراد بزرگسال به

ترتیب ۱ تا ۲ گرم و ۱۰۰ میلی گرم است) افراد وارد شده بر اساس شماره تصادفی به صورت دوسوکور کاندید دریافت یکی از داروها شدند. هر دو گروه دارو در ۱۰ سی سی آب مقطر رقیق شده در عرض ۱۵ دقیقه انفوزیون (Infusion) گردیدند، فرد تزریق کننده و بیمار از نوع داروی دریافتی آگاهی نداشتند و زمان تزریق دارو یادداشت شد.

نیم ساعت بعد از اتمام دارو مجدداً میزان درد بیمار توسط NRS ارزیابی شد. پس از یک ساعت نیاز به داروی مسکن اضافی بر اساس رضایت بیمار از درمان مشخص شد. در انتها اطلاعات مربوط به بیماران از فرم های جمع آوری اطلاعات استخراج شد و توسط روش آماری T-test با استفاده از نرم افزار کامپیوتری SPSS تجزیه و تحلیل گردید. مقادیر $P_{Value} < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

بیماران و یا همراهان درجه یک آنها در ابتدا فرم رضایت جهت ورود به مطالعه را تکمیل کرده و به تمامی سوالات مطرح شده از طرف ایشان پاسخ داده شد. به منظور رعایت نکات اخلاقی قبل از شروع مطالعه، بیماران در جریان روند مطالعه، اهداف آن و عوارض احتمالی داروها قرار داده شدند. داروهای بکار رفته نیز جزء داروهای ضد درد استاندارد می باشند. اطلاعات شخصی بیماران محفوظ ماند. در طی مطالعه به کدهای ۲۶ گانه اخلاقی پایبند بودیم.

یافته ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سویه کور که به منظور مقایسه اثرات ضد درد پروپاستامول و ترامادول در تخفیف درد رنال کولیک انجام شد، مطابق محاسبه حجم نمونه ۸۰ نفر بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند.

1. Numeric Rating Scale

همچنین ذکر شده که رنال کولیک بیماری دهه سوم به بعد زندگی می‌باشد که با توجه به متوسط سنی افراد در دو گروه، تطابق نتایج این مطالعه با این نکته مشاهده می‌شود (۲).

نکته مهم دیگر این است که در این پژوهش میانگین سنی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری با هم ندارند، لذا این نکته ارزش مقایسه متغیرهای بین دو گروه را بالا می‌برد.

در این مطالعه قبل از تزریق مسکن، متوسط شدت درد دو گروه با هم اختلاف معنی‌داری نداشت. بعد از تزریق، متوسط شدت درد در گروه دریافت‌کننده پروپاستامول به طور معنی‌داری کمتر از گروه دریافت‌کننده ترامادول گردید که این موضوع نشان می‌دهد پروپاستامول نسبت به ترامادول داروی مؤثرتری در کاهش درد بیماران بوده است.

لازم به ذکر است در بررسی پیشینه پژوهش تنها یک مقاله یافت شد که اثرات ضد دردی پروپاستامول و ترامادول را مورد مقایسه قرار داده است. در این مطالعه که اثرات ضد دردی این دو دارو را در بیماران پس از تیروئیدکتومی مورد ارزیابی قرار داده است، محققان به این نتیجه رسیدند که پروپاستامول مسکن قویتر و با عوارض جانبی کمتری است. اگر چه بیماران دریافت‌کننده ترامادول در کوتاه مدت (نیم تا یک ساعت اول) بی‌دردی بهتری داشتند (۱۰)، در صورتیکه در مطالعه ما اثرات بی‌دردی پروپاستامول در کوتاه مدت هم بهتر بود که این یافته ممکن است به خاطر کیفیت بهتر ترامادول موجود در آن مرکز نسبت به نمونه ساخت ایران و مورد استفاده ما باشد.

همچنین نکته قابل توجه دیگر بروز عوارض در گروه ترامادول می‌باشد. پروپاستامول با توجه به ساختار آن، هیچ عوارض قابل ملاحظه‌ای در این مطالعه بوجود نیاورد، اما ترامادول در افراد زیادی باعث تهوع (۸۳)

میانگین سنی افراد در گروه A $33 \pm 8/6$ سال و در گروه B $34/2 \pm 8$ سال بود. در گروه A ۸ مورد (۲۰ درصد) زن و ۳۲ مورد (۸۰ درصد) مرد و در گروه B ۹ مورد (۲۲/۵ درصد) زن و ۳۱ مورد (۷۷/۵ درصد) مرد بودند که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نمی‌باشد.

میزان درد طبق NRS در افراد گروه A معادل $7/5 \pm 1/5$ بود که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نمی‌باشد.

متوسط شدت درد بعد از نیم ساعت توسط NRS ارزیابی شد که در گروه پروپاستامول این میزان $3/1 \pm 0/9$ و در گروه ترامادول $4/8 \pm 0/8$ بود که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار می‌باشد (T-test $P_{\text{Value}} = 0/000$).

به بیان دیگر پس از نیم ساعت، میزان تخفیف درد در گروه پروپاستامول $4/4 \pm 1/6$ و در گروه ترامادول $2/6 \pm 1/2$ بود که از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P_{\text{Value}} = 0/000$).

در گروه ترامادول ۲۵ نفر (۵/۶۲ درصد) بعد از یک ساعت نیاز به تجویز مجدد مسکن داشتند و در گروه پروپاستامول ۱۲ نفر (۳۰ درصد) که این یافته هم از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P_{\text{Value}} = 0/01$).

در گروه پروپاستامول هیچگونه عارضه‌ای رخ نداد. در گروه ترامادول دپرسیون تنفسی، تشنج و علائم آنافیلاکسی رخ نداد ولی در ۸۳ درصد افراد این گروه تهوع و در ۲۸ درصد استفراغ رخ داد.

بحث

در بررسی متغیرهای دموگرافیک ملاحظه می‌شود که مطابق انتظار و بر حسب کتب مرجع میزان وقوع رنال کولیک در مردان بیش از سه برابر زنان می‌باشد. از سوی دیگر اختلاف معنی‌داری بین فراوانی جنسیتی بین دو گروه وجود ندارد که این نکته نیز در بیماران مورد مطالعه مشاهده می‌شود (۲، ۱).

درصد) و استفراغ (۲۸ درصد) گردید که نکته‌ای درخور توجه و مهم در تصمیم‌گیری برای انتخاب ضد درد می‌باشد که در مطالعات دیگر نیز این نکته مورد اشاره قرار گرفته است (۱۰،۵).

دجان کر (Dejonckheere) و همکاران در سال ۱۹۹۹ اثرات بی‌دردی و عوارض جانبی پروپاستامول و ترامادول را مقایسه کردند. آنها مشاهده کردند که دریافت‌کنندگان پروپاستامول دچار عارضه جانبی قابل توجهی نشدند ولی حدود ۳۰ درصد از دریافت‌کنندگان ترامادول دچار تهوع و استفراغ شدند (۱۰) که این عوارض جانبی اتفاق افتاده در بین نمونه‌های دریافت‌کننده ترامادول مطالعه ما نیز دیده شد.

در بیشتر مطالعات پروپاستامول را با مخدرهای قوی (مورفین و پتیدین) مقایسه کرده‌اند. در سال ۲۰۰۴ مطالعه‌ای در آلمان، هلند و بلژیک بطور مشترک تحت عنوان مقایسه پروپاستامول و ویدی و مورفین عضلانی به صورت دوز منفرد و تکرار دوز در ایجاد بی‌دردی پس از جراحی دندان‌ها انجام گردید. بیماران با درد متوسط تا شدید پس از جراحی الکتیو (Elective) خارج کردن دندان سوم مولار تحت بیهوشی عمومی به صورت تصادفی در ۳ گروه: ۱- گروه دریافت‌کننده پروپاستامول و ویدی به میزان ۱ گرم، ۲- گروه دریافت‌کننده مورفین عضلانی به میزان ۱۰ میلی‌گرم و ۳- گروه دریافت‌کننده دارونما (Placebo) قرار گرفتند. هیچ تفاوت آماری و بالینی مشخصی بین گروه پروپاستامول و مورفین از نظر میزان کاهش درد دیده نشد با این تفاوت که عوارض جانبی در گروه پروپاستامول کمتر از گروه مورفین بروز کرد (۱۱).

در سال ۱۹۹۸ در دانشگاه فرایبورگ سوئیس مطالعه‌ای جهت مقایسه پروپاستامول و مورفین در ایجاد بی‌دردی پس از عمل انجام گرفت. نتیجه این بود که پروپاستامول می‌تواند به عنوان جایگزین مورفین جهت

ایجاد بی‌دردی پس از جراحی‌هایی با درد متوسط مورد استفاده قرار گیرد. اگرچه پژوهشگران این مطالعه متذکر شدند که مورفین اثر ضد درد کوتاه مدت بهتری ایجاد می‌کند ولی در نهایت اثر پروپاستامول مدت بیشتری باقی می‌ماند. (۱۲)

در یک مطالعه در روسیه در سال ۲۰۰۲ تحت عنوان مطالعه اثر بی‌دردی پروپاستامول در دوره بعد از عمل با استفاده از روش دوسوکور و کنترل با دارونما انجام گردید، تعداد ۳۰ بیمار با استفاده از روش دوسوکور و کنترل با دارونما جهت بررسی اثرات ضد درد پس از عمل پروپاستامول مورد تحقیق قرار گرفتند. در نهایت پژوهشگران نتیجه گرفتند که پروپاستامول باعث تسکین شدت درد در دوره پس از عمل می‌شود (۱۳).

نکته دیگر در مطالعه ما، نیاز به تزریق مخدر اضافی در صورت عدم تسکین درد می‌باشد. که در هر دو گروه مورد مطالعه وجود داشت، اما در گروه پروپاستامول این میزان کمتر بوده است که در مطالعه دجان کر (Dejonckheere) نیز که مطالعه‌ای مشابه ما می‌باشد روی این نکته تاکید شده است که پروپاستامول نیاز به مخدر اضافی را کاهش می‌دهد (۱۰).

در چند مطالعه دیگر نیز به نتایج مشابهی در این زمینه دست یافته‌اند، که در بیماران پس از عمل جراحی که پروپاستامول و ویدی دریافت کردند نیاز به مخدر اضافی جهت کاهش درد دیده نشد (۱۴-۱۹).

از جمله محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به اختلافات سطح تحصیلات و آگاهی بیماران تحت بررسی اشاره کرد که شاید در بیان شدت درد بر مبنای NRS مؤثر باشد. از سوی دیگر متغیرهای متعددی وجود دارند که بر شدت درد تأثیر می‌گذارند که همه آنها در این مطالعه لحاظ نگردیدند.

با عنایت به نتایج به دست آمده و با توجه به کمبود مسکن‌های تزریقی و عوارض جانبی آنها پیشنهاد می‌شود

با توجه به نتایج این مطالعه و مقایسه آن با مطالعات قبلی نتیجه می‌گیریم که در بیماران رنال کولیک، پروپاستامول وریدی یک داروی ایمن و موثر می‌باشد که بدون ایجاد عوارض قابل توجه می‌تواند اثر ضد درد مناسبی ایجاد کند.

که پروپاستامول به عنوان یک داروی ضد درد مفید و ایمن در اورژانس‌ها مورد استفاده قرار گیرد. همچنین توصیه می‌شود مطالعات دیگر در رابطه با اثرات بی‌دردی این دارو در موارد دردهای دیگر انجام گیرد.

فهرست منابع

1. Engineer R, Peacock WF. Urologic stone disease. In: Tintinalli J, Kelen G, Stapczynski J. Emergency Medicine. 5th ed. New York: McGraw Hill; 2004. p. 620-25.
2. Kahler J, Harwood-Nuss A. Selected urologic problems. In: Marx J, Hockberger R, Walls R. Rosen's Emergency Medicine. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p. 1586-93.
3. Mortelmans LJ, Desruelles D, Baert JA, Hente KR, Tailly GG. Use of tramadol drip in controlling renal colic pain. *J Endourol* 2006; 20: 1010-15.
4. Holdgate A, Pollock T. Systemic review of the relative efficacy of NSAIDs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004; 329: 1019.
5. Eray O, Lete Y, Oktay C. Intravenous single-dose tramadol versus meperidine for pain relief in renal colic. *Eur J Anaesthesiol*. 2002; 19(5): 368-70.
6. Torralba N, Montiel R, Perez B. Intramuscular ketorolac compared to subcutaneous tramadol in the initial emergency treatment of renal colic. *Arch Esp Urol* 1999; 52(5): 435-7.
7. Jean R, Ducasse JL, Montastruc JL. Treatment of acute renal colic in a French emergency department: A comparison of simulated cases and real cases in acute pain assessment and management. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 685-9.
8. Piguet V, Desmeules JA, Collart L, Dayer P. Which analgesic dosage of propacetamol? *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124(48): 2196-8.
9. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Analgesic- antipyretic and anti-inflammatory agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 671-715.
10. Dejonckheere M, Desjeux L, Deneu S, Ewalenko P. Intravenous tramadol compared to propacetamol for postoperative analgesia following thyroidectomy, *Acta Anaesthesiol Belg* 2001; 52(1): 29-33.
11. 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. *Anesth analg* 2004; 98: 159-65.
12. Vuilleumier PA, Buclin T, Biollaz J. Comparison between propacetamol and morphine in postoperative analgesia. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 28(7): 259-63.
 13. Maiachkin RB, Nikoda VV. Study of analgesic efficacy of propacetamol in the post opera period using a double blind placebo controlled method. *Anesthesiol reanimatol* 2002; 4: 26-9.
 14. Farhat F, Savoyen MC, Jayr C. Efficacy of propacetamol in postoperative pain based on two modes of IV administration. *Anesthesiology* 1995; 43: 351-6.
 15. Ma EL, Wang XR, Jiang ZM, Cui Y et al. A randomized double blind and controlled clinical trial of the non-addictive propacetamol in post operative analgesia. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*.2003; 25: 329-32.
 16. Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manag* 1995; 10: 279-86.
 17. Baude C, Garrec F. Post operative analgesia for nephrectomy. *Cah anesthiol* 1991; 39: 533-6.
 18. Binhas M, Decailliot F, Suen P, Dumerat M. Comparative effect of intra operative propacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanyl-based anesthesia: A randomized control trial. *BMC Anesthesiol* 2004; 4(1): 6.
 19. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of post operative pain. Morphine sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42(3): 293-8.