

## ***Efficacy of Acetaminophen-Promethazine Versus Parenteral Pethidine-Midazolam for Bone Marrow Sampling Pain Control: Randomized Clinical Trial***

Azadeh Moghaddas<sup>1</sup>  
Shahla Mirzabeigi<sup>2</sup>  
Ali Darakhshandeh<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Associated professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>2</sup> Internist, Isfahan, Iran

<sup>3</sup> Assistant professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

(Received June 14, 2023 ; Accepted December 3, 2023)

### ***Abstract***

**Background and purpose:** A bone marrow examination is necessary to diagnose some hematologic diseases. In this study, we compared the effects of acetaminophen and promethazine versus intravenous injections of midazolam and pethidine on pain reduction after bone marrow sampling.

**Materials and methods:** In this study, 88 patients were divided into two groups. The first received one gram of acetaminophen as an infusion and 25 milligrams of promethazine syrup 30 minutes before the procedure. The second group received intravenous injections of 25 milligrams of pethidine and 5 milligrams of midazolam five minutes before the procedure. In two groups, local anesthesia with lidocaine was given before the procedure. The pain and presence of anxiety in the patients were assessed using a 10-point Likert scale.

**Results:** We analyzed the results of 88 patients. At 30 minutes after sampling, patients in the pethidine-midazolam group reported lower pain compared to those in the promethazine-acetaminophen group ( $1.18 \pm 0.90$  vs.  $1.77 \pm 0.99$ ) ( $P=0.004$ ). This difference was particularly notable among men ( $0.90 \pm 0.98$  vs.  $0.99 \pm 1.67$ ) ( $P=0.001$ ). Among men, those older than 30 years showed a reduction in pain ( $1.01 \pm 0.9$  vs.  $0.99 \pm 1.46$ ) ( $P=0.049$ ). No significant difference was observed between the two groups in terms of pain immediately after sampling. The administration of promethazine and acetaminophen showed a more positive future perspective in patients older than 46 years ( $P=0.033$ ). Additionally, the average incidence of anxiety 30 minutes after the procedure was 27.3% in the pethidine-midazolam group and 22.7% in the promethazine-acetaminophen group. However, there was no significant difference in the level of anxiety between the two groups ( $P=0.806$ ).

**Conclusion:** Based on our data, the combination of promethazine and acetaminophen had similar analgesic effects to the combination of pethidine and midazolam immediately after sampling. As a result, according to the various side effects of pethidine and midazolam, especially in patients with respiratory diseases and outpatients, the combination of promethazine and acetaminophen can be used.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20200427047215N2)

**Keywords:** pain, bone marrow, pethidine, midazolam, promethazine, acetaminophen

**J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (227): 62-72 (Persian).**

**Corresponding Author:** Ali Darakhshandeh - Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
(E-mail: Alidarakhshandeh@yahoo.com)

# اثربخشی ترکیب استامینوفن- پرومتازین در کنترل درد حین نمونه برداری مغز استخوان در مقایسه با ترکیب پتیدین-میدازولام: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

آزاده مقدس<sup>۱</sup>

شهلا میرزاییگی<sup>۲</sup>

علی درخشنده<sup>۳</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** ارزیابی مغز استخوان یک روش ضروری برای تشخیص بعضی از بیماری‌های هماتولوژیک است. این مطالعه با هدف مقایسه اثرات استامینوفن- پرومتازین در برابر میدازولام- پتیدین در کاهش درد پس از نمونه برداری از مغز استخوان، انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۸۸ بیمار به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول یک گرم استامینوفن و ۲۵ میلی گرم شربت پرومتازین ۳۰ دقیقه قبل از عمل و گروه دوم ۲۵ میلی گرم پتیدین و ۵ میلی گرم میدازولام وریدی پنج دقیقه قبل از عمل دریافت کردند. در هر دو گروه بی‌حسی موضعی با استفاده از ۱۰ سی سی لیدوکائین ۲ درصد سه دقیقه قبل از شروع نمونه برداری انجام گردید. شدت درد و میزان اضطراب بیماران با استفاده از مقیاس لیکرت ۱۰ امتیازی مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** داده‌های ۸۸ بیمار مورد تحلیل قرار گرفت. بیماران گروه پتیدین-میدازولام در مقایسه با پرومتازین-استامینوفن در ۳۰ دقیقه پس از نمونه برداری درد کم‌تری داشتند (۱/۱۸±۰/۹۰ در مقابل ۱/۷۷±۰/۹۹) (P=۰/۰۰۴) که این تفاوت کاهش درد در بین دو گروه مربوط به مردان بود (۰/۹۸±۰/۹۰ در مقابل ۰/۶۷±۰/۹۹) (P=۰/۰۰۱). در بین مردان نیز بیماران مسن‌تر از ۳۰ سال این کاهش درد را داشتند (۱/۰۱±۰/۹۰ در مقابل ۱/۴۶±۰/۹۹) (P=۰/۰۴۹). از نظر درد بلافاصله پس از انجام نمونه برداری تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت (۲/۵۷±۱/۵۹ در مقابل ۲/۸۶±۱/۳) (P=۰/۲۴۶). در بیماران مسن‌تر از ۴۶ سال نیز که استامینوفن- پرومتازین دریافت کردند در صورت نیاز به تکرار نمونه برداری همین روش را انتخاب می‌کنند (۲۳±۰/۷۵ در مقابل ۲۱±۰/۴۷) (P=۰/۰۳۳). هم‌چنین میانگین بروز اضطراب در بیماران ۳۰ دقیقه بعد از پروسیجر در گروه پتیدین-میدازولام و پرومتازین-استامینوفن به ترتیب ۲۷/۳ و ۲۲/۷ درصد بوده است. با این حال تفاوت معنی داری از نظر میزان اضطراب میان دو گروه وجود نداشته است (P=۰/۸۰۶).

**استنتاج:** براساس داده‌های مطالعه حاضر، ترکیب پرومتازین و استامینوفن بلافاصله پس از نمونه برداری اثرات ضد دردی مشابه با ترکیب پتیدین و میدازولام داشت. در نتیجه با توجه به عوارض مختلف پتیدین و میدازولام به ویژه در مبتلایان به بیماری‌های تنفسی و بیماران سرپایی می‌توان از ترکیب پرومتازین و استامینوفن استفاده کرد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT۲۰۲۰۰۴۲۷۰۴۷۲۱۵N۲

**واژه های کلیدی:** درد، مغز استخوان، پرومتازین، استامینوفن، پتیدین، میدازولام

E-mail: alidarakhshandeh@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** علی درخشنده- اصفهان: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی

۱. دانشیار، گروه داروسازی و داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲. متخصص داخلی، اصفهان، ایران

۳. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۳/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۵/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۹/۱۲

## مقدمه

آسپیراسیون ویبوسپی مغز استخوان یک روش ضروری و مهم در تشخیص بیماری‌های هماتولوژیک می‌باشد. درد یکی از مهم‌ترین عوارض این مداخله می‌باشد. از طرفی ویبوسپی مغز استخوان یک روش دردناک است و بنابراین، بیهوشی عمومی یا ترکیبی از داروهای مسکن و بیهوشی برای تمام نمونه‌برداری‌های مغز استخوان توصیه می‌شود (۲،۱). سازمان بهداشت جهانی و آکادمی اطفال آمریکا (American Academy of Pediatrics: AAP) بیهوشی عمومی یا ترکیبی از داروهای ضد درد و آرام بخش را در طی اقدامات دردناک در انکولوژی کودکان توصیه می‌کنند (۳). هدف از استفاده از بیهوشی عمومی کاهش درد و ناراحتی در طول عمل است. سدیشن داخل وریدی (Intravenous sedation: IVS) با داروهایی مانند لورازپام، میدازولام یا دیازپام اغلب علاوه بر بی‌حسی موضعی برای کاهش اضطراب و درد تجویز می‌شود (۴). از بی‌حسی موضعی برای بی‌حس کردن ناحیه‌ای که سوزن‌ها در آن وارد می‌شود استفاده می‌شود. لیدوکائین رایج‌ترین بی‌حس‌کننده موضعی مورد استفاده برای ویبوسپی مغز استخوان است. عوارض جانبی بیهوشی برای ویبوسپی مغز استخوان می‌تواند بسته به نوع بیهوشی مورد استفاده و هر بیمار متفاوت باشد. بیهوشی عمومی یا ترکیبی از داروهای مسکن و آرامبخش ممکن است در طول ویبوسپی مغز استخوان برای کاهش درد و ناراحتی در طول عمل استفاده شود (۵). شایع‌ترین عوارض پس از بیهوشی عمومی برای ویبوسپی مغز استخوان، استفراغ، بی‌قراری، سردرد، کاهش اشباع اکسیژن و برادی کاردی است. بنزودیازپین‌ها و پروپوفول معمولاً داروهای آرام بخشی در طول ویبوسپی مغز استخوان هستند، اما می‌توانند عوارض جانبی قابل توجهی داشته باشند. برخی از بیماران ممکن است تا چند روز پس از عمل درد خفیف استخوانی را تجربه کنند. به طور کلی، اگرچه استفاده از داروهای مسکن از دید بیماران خوشایند است و درد کم‌تری احساس می‌کنند، اما می‌تواند

معایبی مانند افزایش هزینه، دخالت پرسنل بیش‌تر، طولانی‌تر بودن مدت بستری شدن در بیمارستان و افزایش عوارض جانبی ناشی از تزریق داروها را به همراه داشته باشند (۷،۶). استامینوفن یک مسکن رایج بدون نسخه و مسکن است که تب را کاهش می‌دهد. برای دردهای خفیف تا متوسط موثر است و اغلب در ترکیب با سایر داروها برای کاهش درد بیش‌تر استفاده می‌شود (۸). پرومتازین یک آنتی‌هیستامین است که می‌تواند به عنوان ضد استفراغ (برای جلوگیری از تهوع و استفراغ) استفاده شود. گاهی اوقات از آن در ترکیب با مواد افیونی برای کنترل درد استفاده می‌شود. پرومتازین می‌تواند باعث خواب‌آلودگی شود و باید با احتیاط مصرف شود (۱۰،۹). اطلاعات محدودی برای مقایسه ترکیب استامینوفن و پرومتازین برای کنترل درد وجود دارد. ترکیب استامینوفن و پرومتازین ممکن است برای تسکین درد و جلوگیری از حالت تهوع و استفراغ استفاده شود، به ویژه در مواردی که از مواد افیونی نیز استفاده می‌شود (۱۱). با این حال، اثر بخشی و ایمنی خاص این ترکیب برای کنترل درد در نتایج جستجوی موجود به خوبی مستند نشده است. از دیگر داروهای مسکن پتیدین می‌باشد که یک داروی اپیوئیدی ضعیف‌تری بوده که شروع سریع‌تر و مدت زمان عمل کوتاه‌تری نسبت به مورفین دارد و به عنوان یک آگونیست ضعیف گیرنده‌های اپیوئیدی عمل می‌کند و می‌تواند باعث ایجاد بی‌دردی شود (۱۲). استفاده از ترکیبی از میدازولام و پتیدین برای سدیشن در طی مراحل ویبوسپی در زمینه‌های مختلف پزشکی مورد مطالعه قرار گرفته است. یک مطالعه بر روی پیش‌دارو (Premedication) برای آسپیراسیون ویبوسپی مغز استخوان نشان داد که ترکیبی از میدازولام خوراکی و فنتانیل سترات ترانس مخاطی می‌تواند به طور موثر درد را کاهش دهد. یک مطالعه در ایتالیا گزارش داد که آسپیراسیون سوزنی ترانس برونشیا با هدایت اولتراسوند اینترابرونشیا (Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)

بیماران نیازمند به انجام نمونه برداری مغز استخوان، پرداخته و طراحی شد.

## مواد و روش‌ها

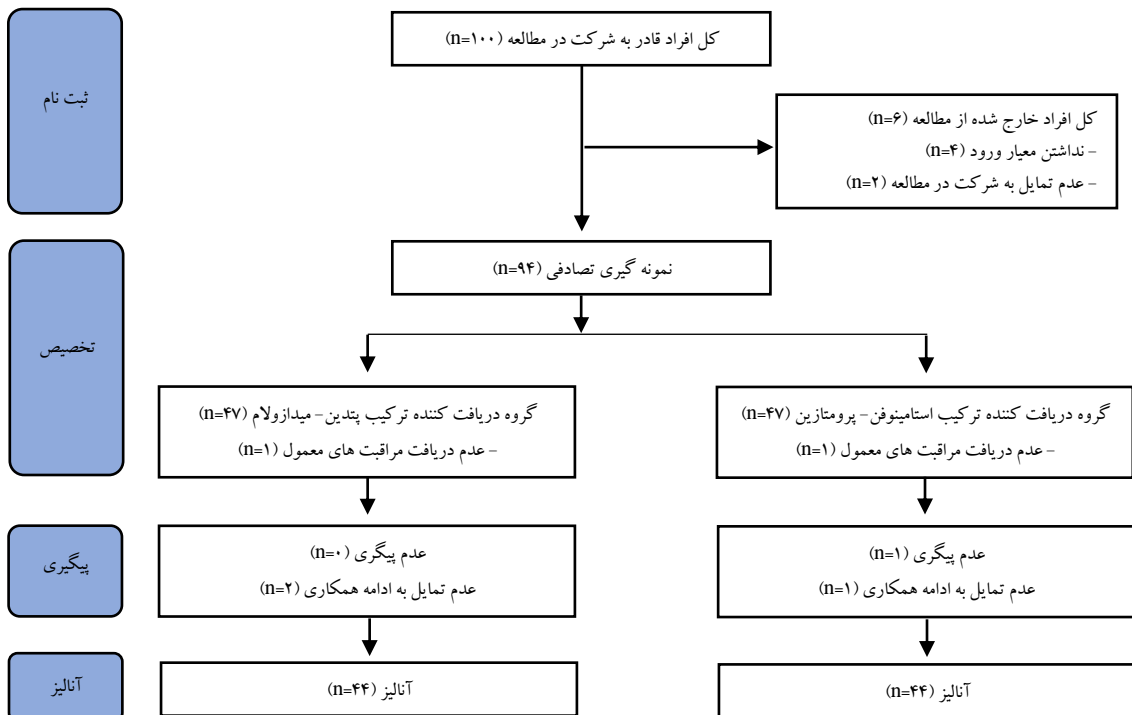
این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، از سال ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۱ در بیمارستان سیدالشهدا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. مطالعه حاضر بر روی ۸۸ بیمار کاندید اسپیره و بیوپسی مغز استخوان انجام شد. بیماران دارای کرایتریای ورود، از طریق نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و با کمک نرم‌افزار Random allocation در یکی از دو گروه کیس یا کنترل قرار گرفتند. پروتکل مطالعه توسط کمیته تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و کمیته اخلاق دانشگاه آن را تایید کرد (کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1399.817). در ضمن این کارآزمایی در رجیستری مطالعات کارآزمایی بالینی ایران با شناسه (IRCT20200427047215N2) به ثبت رسیده است. روش انجام نمونه برداری توسط پزشک برای بیماران توضیح داده شد و رضایت آگاهانه از بیماران گرفته شد. تمامی نمونه برداری‌ها توسط یک پزشک انجام شد. نمونه برداری در تمام بیماران از خار ایلپاک خلفی فوقانی در حالت خوابیده به شکم انجام شد. رگ گیری از اندام فوقانی، تجویز دارو و کنترل علائم حیاتی بیماران نظیر میزان اشباع اکسیژن خون در حین نمونه برداری نیز توسط یک پرستار انجام گردید. معیارهای ورود مطالعه شامل سن بین ۱۸ تا ۵۵ سال، نوبت اول نمونه برداری، شاخص توده بدنی بین ۱۸ تا ۲۵ کیلوگرم به ازاء متر مربع بدن و امضا فرم رضایت نامه و معیارهای عدم ورود به مطالعه نیز شامل سابقه قبلی انجام نمونه برداری، بیماران مبتلا به فلج مغزی، بیماران دارای اختلال اضطرابی منتشر و افسردگی، حاملگی و شیردهی، اعتیاد دارویی، مصرف مسکن ۴ ساعت قبل از شروع نمونه برداری، حساسیت به استامینوفن، پرومتازین و لیدوکائین، میزان فیلتراسیون گلوبولین کم تر از ۳۰ و

همراه با پتیدین و میدازولام ایمن و به خوبی قابل تحمل است. میدازولام هم چنین به عنوان یک آرام بخش قوی کوتاه اثر استفاده شده است (۱۳). با این حال، مطالعات زیادی در مورد استفاده از میدازولام و پتیدین برای سدیشن در طی مراحل بیوپسی مغز استخوان وجود ندارد. عوارض جانبی بالقوه استفاده از میدازولام و پتیدین با هم برای سدیشن در طی مراحل بیوپسی در زمینه‌های مختلف پزشکی مورد مطالعه قرار گرفته است. مطالعات نشان می‌دهد که ترکیب میدازولام و پتیدین می‌تواند منجر به بهبود قابل توجهی در درد و افزایش فشارخون ناشی از استفاده اضافی از میدازولام در حین برونکوسکوپی شود (۱۴، ۱۵). مطالعه‌ای با مقایسه اثرات و عوارض آرام‌بخشی با پروپوفول در مقابل میدازولام به علاوه پتیدین در بیماران تحت آندوسکوپی نشان داد که هیچ عارضه جانبی جدی در هیچ یک از دو گروه وجود نداشت و بیمارانی که تحت سدیشن با پروتکل پتیدین همراه با میدازولام قرار گرفتند، هیچ عارضه جانبی نشان ندادند. با این حال، ۲۵ درصد از بیمارانی که تحت سدیشن با پروپوفول قرار گرفتند، سطح کمی از عوارض جانبی از جمله توهم، هیپوکسی، افت فشارخون و برادی کاردی را نشان دادند (۱۶). به طور کلی، عوارض جانبی بالقوه استفاده از میدازولام و پتیدین با هم برای سدیشن در طول روش‌های بیوپسی، عموماً خفیف و قابل کنترل هستند. با این حال، مانند هر دارویی، همیشه خطر عوارض جانبی وجود دارد و بیماران باید در حین و بعد از عمل تحت نظارت دقیق قرار گیرند. با توجه به مطالعات انجام شده در این زمینه و نتایج متناقض آن‌ها و افزایش روزافزون بیماران نیازمند انجام این روش تشخیصی، به نظر می‌رسد مطالعات بیش تری جهت یافتن بهترین روش کنترل درد مورد نیاز می‌باشد. به همین دلیل در مطالعه حاضر با توجه به تجارب قبلی، به مقایسه اثربخشی بی‌حسی موضعی به همراه تجویز وریدی میدازولام و پتیدین در مقایسه با بی‌حسی موضعی به همراه استامینوفن تزریقی و پرومتازین خوراکی در

موضعی با استفاده از ۱۰ سی سی لیدوکائین ۲ درصد سه دقیقه قبل از شروع نمونه برداری، و در گروه شاهد نیز، تزریق ۱۰۰ سی سی سرم نرمال سالین نیم ساعت قبل از شروع مداخله، تزریق وریدی ۲۵ میلی گرم آمپول پتدین و ۵ میلی گرم امپول میدازولام پنج دقیقه قبل از نمونه برداری و در نهایت بی حسی موضعی با استفاده از ۱۰ سی سی لیدوکائین ۲ درصد سه دقیقه قبل از شروع نمونه برداری، انجام شد. کلیه مراحل رگ گیری و تزریق سرم و دارو و تحویل ظرف شربت توسط یک پرستار مجرب و آموزش دیده انجام گرفت. در تمامی بیماران از یک مدل سوزن نمونه برداری مشابه استفاده گردید. فرآیند تزریق لیدوکائین و انجام نمونه برداری نیز برای تمامی افراد توسط متخصص هماتوآنکولوژی انجام شد. پرستار و پزشکی که تزریق و نمونه برداری را انجام دادند و هم چنین کلیه بیماران از گروه بندی های این مطالعه بی اطلاع بودند. محل آناتومیک نمونه برداری نیز در تمام بیماران خارج خلفی فوقانی استخوان ایلیاک بود. در طی عمل،

نارسایی کبدی درجه دو و سه بر اساس اسکور چایلد-پاگک، بوده است. معیار خروج از مطالعه هم ایجاد درد شدید و غیر قابل تحمل توسط بیمار بود. بیماران بر اساس روش سرشماری انتخاب شدند و سپس تخصیص تصادفی با روش بلوک تصادفی سازی با استفاده از نرم افزار Randomizer به دو گروه ۴۴ نفره شامل استامینوفن- پرومتازین و پتدین-میدازولام تقسیم شدند (فلوچارت شماره ۱).

در بیماران گروه اول از بی حسی موضعی با لیدوکائین ۲ درصد، شربت پرومتازین و استامینوفن تزریقی استفاده شد (گروه مداخله). در بیماران گروه دوم علاوه بر بی حسی موضعی با لیدوکائین دو درصد از میدازولام و پتدین وریدی جهت کنترل درد استفاده گردید (گروه شاهد). در گروه مداخله، تزریق یک گرم استامینوفن در ۱۰۰ سی سی سرم نرمال سالین نیم ساعت قبل از شروع مداخله، تجویز ۵ سی سی از شربت پرومتازین (معادل ۲۵ میلی گرم) نیم ساعت قبل از مداخله و بی حسی



فلوچارت شماره ۱: نمودار کانسورت بیماران مورد مطالعه

جدول شماره ۱: مقایسه یافته های دموگرافیک

متغیرها	گروه ها		مرد	زن	سن به تفکیک	معنی داری
	پستان و میلازولام تعداد (درصد)	پرومتازین و استامینوفن تعداد (درصد)				
جنس	۴۳/۲۱۹	۵۹/۱۲۶				۰/۲۰۰
	۵۶/۸۲۵	۴۰/۹۱۸				
سن	۳۰ ≥	۲۰/۵۹				
	۳۱-۴۵	۳۱/۸۱۴				۰/۱۴۵
	۴۶ ≤	۴۷/۷۲۱				
سن (انحراف معیار ± میانگین)	۴۲/۵ ± ۱۱/۸	۴۶/۴۳ ± ۱۰				۰/۱۱۸

تجزیه و تحلیل شدت احساس درد نشان داد بلافاصله پس از انجام نمونه برداری بین دو گروه تفاوتی وجود ندارد اما شدت احساس درد ۳۰ دقیقه پس از اتمام نمونه برداری در گروه شاهد کم تر از گروه مداخله بود که البته این تفاوت فقط مربوط به مردان بود و میزان احساس درد در زنان ۳۰ دقیقه پس از اتمام بین دو گروه تفاوتی نداشته است (جدول شماره ۲). آنالیز شدت درد در گروه شاهد نشان داد که کاهش احساس درد فقط در بیماران ۳۱ تا ۵۵ ساله گروه شاهد وجود دارد ( $P < 0/05$ )، و در مردان جوان تر از ۳۰ سال میزان احساس درد ۳۰ دقیقه پس از اتمام نمونه برداری بین دو گروه تفاوتی ندارد ( $P = 0/801$ ). از نظر میزان اضطراب بلافاصله و ۳۰ دقیقه پس از اتمام نمونه برداری براساس پرسشنامه هامیلتون در هر دو گروه خفیف بود و تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. و تمایل به انجام نمونه برداری به همین روش در آینده نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت، اما بیماران مسن تر از ۴۵ سال در گروه مداخله در صورت نیاز به تکرار نمونه برداری در آینده همین روش را انتخاب خواهند کرد (جدول شماره ۳) ( $P = 0/033$ ). سه نفر از بیماران گروه شاهد در حین انجام نمونه برداری دچار کاهش درجه اشباع اکسیژن شدند در مقابل در هیچ عارضه ای در گروه مداخله گزارش نگردید ( $P < 0/05$ ). در تمامی بیماران نمونه برداری با اولین تلاش موفقیت آمیز بود و در هیچ کدام از بیماران به علت ایجاد عوارض یا عدم تحمل بیمار نمونه برداری لغو نشد (جدول شماره ۴).

وضعیت تنفسی و اشباع اکسیژن هر دو گروه کنترل می شد. هدف اصلی این مطالعه (هدف اولیه) بررسی میزان کاهش شدت درد بیماران بود. برای برآورد شدت درد و تاثیر دارو در کاهش درد بیمار، از مقیاس لیکرت ۱۰ امتیازی (point Likert scale) استفاده شد. بر اساس این مقیاس، درد بیمار از ۰ (بدون درد) تا ۱۰ (شدیدترین درد) نمره گذاری می شود. جهت ارزیابی اضطراب ۳۰ دقیقه پس از انجام نمونه برداری از پرسشنامه تست اضطراب همیلتون استفاده گردید. این پرسشنامه شامل چهارده سوال می باشد که هر کدام براساس شدت علائم از صفر تا چهار نمره می گیرند. در صورتی که جمع چهارده سوال صفر باشد فرد بدون اضطراب در نظر گرفته می شود. در نمره بین یک تا هفده اضطراب خفیف، هجده تا بیست و چهار اضطراب خفیف تا متوسط، بیست و پنج تا سی اضطراب متوسط تا شدید و نمره بیش تر از سی معادل با اضطراب شدید در نظر گرفته می شود (۱۷). هم چنین تعداد اقدامات ناموفق در هر دو گروه به دلیل عدم همکاری بیمار به دلیل درد شدید نیز ثبت شد. داده های به دست آمده با استفاده از بسته آماری علوم اجتماعی ورژن ۲۴ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده های کمی با عنوان میانگین به همراه انحراف معیار و داده های کیفی با عنوان توزیع فراوانی (درصد) گزارش شدند. برای مقایسه و تجزیه و تحلیل داده های کمی گسسته بین دو گروه از آزمون های من ویتنی و ویل کاکس و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوار استفاده شد و مقادیر کم تر از ۵ صدم معنی دار در نظر گرفته شدند.

## یافته ها

در این مطالعه داده های ۸۸ بیمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جامعه مورد مطالعه شامل ۴۵ مرد و ۴۳ زن بود. تجزیه و تحلیل اولیه داده ها نشان داد که بین دو گروه از نظر جنسیت و سن تفاوت معنی داری وجود ندارد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۲: مقایسه شدت درد

متغیرها	گروه‌ها	
	پتدین و میدازولام (انحراف معیار پتدین)	پرومتازین و استامینوفن (انحراف معیار پتدین)
مرد	درد بلافاصله پس از نمونه برداری	2/26 ± 1/66
	درد ۳۰ دقیقه پس از نمونه برداری	0/84 ± 0/6
زن	درد بلافاصله پس از نمونه برداری	2/8 ± 1/53
	درد ۳۰ دقیقه پس از نمونه برداری	1/44 ± 1
جمعیت کل	درد بلافاصله پس از نمونه برداری	2/57 ± 1/59
	درد ۳۰ دقیقه پس از نمونه برداری	1/18 ± 0/9

جدول شماره ۳: مقایسه اضطراب و تمایل به انجام مجدد نمونه برداری

به روش انتخابی

متغیرها	گروه‌ها	
	پتدین و میدازولام (تعداد درصد)	پرومتازین و استامینوفن (تعداد درصد)
مرد	اضطراب ۳۰ دقیقه پس از انجام نمونه برداری	(25/0) 2
	تمایل به تکرار	(47/4) 18
زن	اضطراب ۳۰ دقیقه پس از انجام نمونه برداری	(71/4) 10
	تمایل به تکرار	(62/8) 22
جمعیت کل	اضطراب ۳۰ دقیقه پس از انجام نمونه برداری	(27/3) 12
	تمایل به تکرار	(90/8) 40

جدول شماره ۴: مقایسه اضطراب ۳۰ دقیقه پس از نمونه برداری و

تمایل به تکرار به تفکیک سن

متغیرها	گروه‌ها	
	پتدین و میدازولام (تعداد درصد)	پرومتازین و استامینوفن (تعداد درصد)
≥ ۳۰	اضطراب ۳۰ دقیقه پس از انجام نمونه برداری	(50/0) 1
	تمایل به تکرار	(64/3) 9
۳۱-۴۵	اضطراب ۳۰ دقیقه پس از انجام نمونه برداری	(66/7) 6
	تمایل به تکرار	(66/7) 10
≤ ۴۶	اضطراب ۳۰ دقیقه پس از انجام نمونه برداری	(45/5) 6
	تمایل به تکرار	(47/7) 21

## بحث

در این مطالعه، داده‌های ۸۸ بیمار را ارزیابی گردید و اثرات ضد دردی ترکیب پتدین و میدازولام در مقایسه با ترکیب پرومتازین و استامینوفن را بررسی شد. لازم به ذکر است که در تمامی موارد بی‌حسی موضعی معمولی با لیدوکائین انجام شد. براساس نتایج مطالعه حاضر، بیمارانی که ترکیب پتدین و میدازولام را گرفتند، میزان درد ۳۰ دقیقه بعد از نمونه برداری به‌طور قابل توجهی در مقایسه با گروه پرومتازین و استامینوفن کم‌تر بود. هم‌چنین مشاهده شد که این کاهش درد فقط در مردان مسن‌تر از ۳۰ سال وجود دارد و میزان درد در زنان و

مردان جوان‌تر از ۳۰ سال در دو گروه بلافاصله و ۳۰ دقیقه پس از اتمام نمونه برداری تفاوتی ندارد. هم‌چنین نشان داده شد که تجویز پرومتازین و استامینوفن پیش‌آگهی مثبت‌تری در بیماران بالای ۴۶ سال دارد و در صورت نیاز به تکرار نمونه برداری این افراد همین روش را انتخاب می‌کردند. این داده‌ها اثربخشی تجویز ترکیب پتدین و میدازولام را بر کاهش درد در نمونه برداری را نشان می‌دهد اما با در نظر گرفتن این نکته که میزان عوارض تنفسی نیز به نسبت بیش‌تر می‌باشد. در حال حاضر مطالعات محدودی در مورد اثربخشی سایر داروهای مختلف بر کاهش درد در کاندیدهای نمونه برداری مغز استخوان وجود دارد. در سال ۲۰۲۲، Katsurada و همکاران مطالعه‌ای با هدف نشان دادن سودمندی و ایمنی مصرف ترکیبی از میدازولام و پتدین در حین برونکوسکوپی انجام دادند. در این مطالعه ۴۷ بیمار در گروه ترکیبی (میدازولام و پتدین) و ۴۹ بیمار در گروه میدازولام بودند. در گروه ترکیبی، نمره مقیاس آنالوگ بصری برای درد در حین برونکوسکوپی به‌طور قابل توجهی پایین‌تر بود و نمره مقیاس اصلاح شده میزان سدیشن در ارزیابی مشاهده‌گر به‌طور معنی‌داری عمیق‌تر بود. هم‌چنین عوارض جانبی در گروه ترکیبی به میزان قابل توجهی کم‌تر بود. با این حال، این مطالعه نشان داد که ترکیب میدازولام و پتدین می‌تواند باعث افزایش قابل توجه فشارخون بیماران شود که نیازمند کنترل مداوم فشار بیماران در حین انجام پروسیجر است (۱۳). در سال ۲۰۲۳، مطالعه دیگری با هدف بررسی تأثیر افزودن پتدین به میدازولام برای پیشگیری از مهار انجام برونکوسکوپی انجام شد. این مطالعه نشان داد که افزودن پتدین می‌تواند بروز مهاری را در بیمارانی که تحت برونکوسکوپی با میدازولام قرار می‌دهند، کاهش دهد و نتایج ذهنی بهتری برای بیماران در حین و بعد از برونکوسکوپی داشته باشد. با این حال، بیماران ممکن است به مکمل اکسیژن بیش‌تری نیاز داشته باشند و باید احتمال هیپوکسی در طی برونکوسکوپی در نظر گرفته

شود (۱۸). برخلاف مطالعه قبلی، یک مطالعه اولیه با مقایسه اثرات آرام‌بخشی، قلبی-تنفسی و آزادکننده هیستامین با استفاده همزمان از پتیدین همراه با میدازولام در گربه‌ها نشان داد که این ترکیب کم‌ترین عوارض جانبی دپرسن قلبی-تنفسی، تهوع و استفراغ را ارائه می‌دهد (۹). Abdolkarimi و همکاران اطلاعات ۵۷ کودک که تحت آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان قرار گرفته بودند را ارزیابی کردند. این مطالعه به مقایسه اثرات پتیدین وریدی در مقابل کتامین پرداخته و مشاهده شد که بیمارانی که کتامین دریافت کرده‌اند پس از انجام عمل درد کم‌تر، اما میزان تهوع و استفراغ بیش‌تری نسبت به گروه پتیدین داشتند (۱۹). به‌طور کلی مطالعات انجام شده در رابطه با استفاده از ترکیب میدازولام و پتیدین از نظر تاثیر کاهشی درد در بیماران مشابه مطالعه‌ی حاضر بوده است. با این حال این مطالعات نیز همانند مطالعه حاضر به عوارض جانبی که استفاده از این ترکیب می‌تواند داشته باشد نظیر افزایش فشارخون و هم‌چنین به‌طور ویژه احتمال هایپوکسی و نارسایی تنفسی، اشاره کرده‌اند. نکته قابل توجه دیگر مطالعه حاضر نسبت به مطالعات بالا بررسی میزان اضطراب بیماران ۳۰ دقیقه پس از پروسیجر بوده است که نشان‌دهنده کاهش میزان اضطراب در هر دو گروه بود. بنابراین اگر چه استفاده از ترکیب پتیدین و میدازولام در اقداماتی نظیر آندوسکوپی، کولونوسکوپی و کلاتژیوپانکراتوگرافی رتروگرید باعث بهبود تحمل بیماران شده است (۲۰، ۲۱). اما این نکته را نیز باید در نظر داشت که میدازولام به تنهایی یا در ترکیب با پتیدین ریسک نارسایی تنفسی را به همراه دارد (۲۲، ۲۳). بروز چنین عوارضی عملاً باعث شده است که استفاده از ترکیب میدازولام و پتیدین محدود به بیماران بستری در بیمارستان بوده و در مورد بیماران سرپایی باید از کاربرد چنین ترکیبی صرف نظر کرد. برخی از مطالعات استفاده از پرومتازین و استامینوفن را برای آرام بخشی در طی برخی اقدامات مداخله‌ای ارزیابی کرده‌اند (۲۴، ۲۵). در

تمامی این مطالعات نتایج امیدوارکننده بوده است. استفاده از استامینوفن تزریقی قبل از مداخلات دردناک نیز در مطالعات مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است. این داده‌ها نشان داده است که استامینوفن داخل وریدی نیز می‌تواند باعث کاهش درد اقدامات جراحی با حداقل عوارض بشود (۲۶، ۲۷). با این حال با توجه به دانش قبلی، با وجود جستجو در پایگاه‌های تحقیقاتی مختلف، تنها یک مطالعه در رابطه با استفاده از ترکیب استامینوفن و پرومتازین برای سدیشن انجام شده است. در سال ۲۰۱۹، Zuniga و همکاران داروی جدید به نام CL-108 که ترکیبی از پرومتازین ۱۲/۵ میلی‌گرم و هیدروکدون ۷/۵ میلی‌گرم/استامینوفن ۳۲۵ میلی‌گرم بود را از نظر پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از مخدرهای مورد استفاده جهت سدیشن و تسکین درد حاد متوسط تا شدید ارزیابی کردند. در این مطالعه مشخص شد که تهوع و استفراغ در گروه مصرف‌کننده CL-108 تا ۶۴ درصد کم‌تر از گروه مصرف‌کننده پلاسبو بوده است. هم‌چنین درمان با CL-108 به‌طور قابل توجهی شدت درد را در مقایسه با دارونما کاهش داد بدون آن که هیچ عارضه جدی یا غیرمنتظره‌ای را به همراه داشته باشد (۱۱). این مطالعه با مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشد. با این حال در مطالعه حاضر میزان اثر این ترکیب در کاهش درد و هم‌چنین جهت انجام بیوپسی مغز استخوان بررسی شد. با تمام این وجود، نکته اصلی این است که که تجویز پتیدین با کاهش قابل توجهی درد در بیماران مختلف همراه بود است اما استفاده از پتیدین ممکن است با عوارض جانبی از جمله عوارض تنفسی همراه باشد (۲۲). با این حال مطالعه حاضر محدودیت‌هایی داشته است. اولین مورد این است که در این مطالعه، استفاده از ترکیب پرومتازین و استامینوفن و یا ترکیب میدازولام و پتیدین را تنها برای سدیشن جهت انجام بیوپسی مغز استخوان بررسی گردید و میزان تاثیر استفاده از این ترکیب برای سایر پروسیجرها بررسی نشده و مبهم است. مورد دوم این که این یک مطالعه تک مرکزی



مختلف پتیدین و میدازولام به ویژه در مبتلایان به بیماری های تنفسی و بیماران سرپایی می توان از ترکیب پرومتازین و استامینوفن استفاده کرد. هدف از انجام این مطالعه نیز انتخاب روشی مناسب با بیش ترین اثربخشی در کنترل درد حین نمونه برداری و در حین حال کم ترین عوارض می بود.

### سپاسگزاری

نویسندگان این مطالعه بر خود می دانند که از تمامی کسانی که در این مطالعه همکاری داشتند صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند. این مقاله حاصل پایان نامه سرکار خانم دکتر شهلا میرزاییگی به شماره کد علمی ۳۹۹۶۲۶ جهت اخذ مدرک دانشنامه بیماری های تخصص از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می باشد.

بوده و تعداد بیماران نسبتا کم بوده است. دلیل انتخاب یک مطالعه تک مرکزی، جلوگیری از تنوع در ارزیابی با محدود کردن تعداد ارزیابان و امکان پاسخ سریع به شرایط اضطراری با تجربه تعداد زیادی از موارد بود. با توجه به این که کارآزمایی های بالینی چند محوری بر روی جمعیت های بزرگ تر می توانند نتایج قابل توجهی را در این زمینه نشان دهند، بنابراین پیشنهاد می شود که مطالعات آینده به صورت چند مرکزی و با جامعه آماری بالاتری انجام شود. استفاده از پتیدین و میدازولام در بیماران باید به دقت توسط پزشکان مورد توجه قرار گیرد. براساس داده های مطالعه حاضر، ترکیب پرومتازین و استامینوفن بلافاصله پس از نمونه برداری اثرات ضد دردی مشابهی با ترکیب پتیدین و میدازولام داشت. در نتیجه با توجه به عوارض

### References

- Liptrott SJ, Botti S, Bonifazi F, Cioce M, De Cecco V, Pesce AR, et al. Management of pain and anxiety during bone marrow aspiration: an Italian national survey. *Pain Manag Nurs* 2021; 22(3): 349-355.
- Rindy LJ, Chambers AR. Bone Marrow Aspiration And Biopsy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559232/>. Accessed January 30, 2023.
- Yu JS, Louer R, Lutfi R, Abu-Sultaneh S, Yabrodi M, Zee-Cheng J, et al. Adjuvant lidocaine to a propofol-ketamine-based sedation regimen for bone marrow aspirates and biopsy in the pediatric population. *Eur J Pediatr* 2021; 180(1): 73-80.
- Kamat A, Gopurathingal AA, Chinder P, Hindiskere S. A Review of Core Biopsies in Musculoskeletal Oncology. *Indian J Surg Oncol* 2023; 1-10.
- Chahla J, Mannava S, Cinque ME, Geeslin AG, Codina D, LaPrade RF. Bone marrow aspirate concentrate harvesting and processing technique. *Arthrosc Tech* 2017; 6(2): e441-e445.
- Zarnegar-Lumley S, Lange KR, Mathias MD, Nakajima-Hatano M, Offer KM, Ogu UO, et al. Local anesthesia with general anesthesia for pediatric bone marrow procedures. *Pediatrics* 2019; 144(2): e20183829.
- Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesth Analg* 2018; 127(5): 1246-1258.
- Hickman SR, Mathieson KM, Bradford LM, Garman CD, Gregg RW, Lukens DW. Randomized trial of oral versus intravenous acetaminophen for postoperative pain control. *Am J Health Syst Pharm* 2018; 75(6): 367-375.
- Ganjifard M, Madihi M, Mofatteh M, Shakhs Emampour BF. Comparison of the effect of gabapentin and promethazine as premedication in reducing postoperative pain in tonsillectomy:

- A clinical trial study. *J Gorgan Univ Med Sci* 2020; 22(3): 48-55 (Persian).
10. Diaz-Artiles A, Priesol AJ, Clark TK, Sherwood DP, Oman CM, Young LR, et al. The impact of oral promethazine on human whole-body motion perceptual thresholds. *J Assoc Res Otolaryngol* 2017; 18: 581-590.
  11. Zuniga JR, Papas AS, Daniels SE, Patrick K, Muse DD, Oreadi D, et al. Prevention of opioid-induced nausea and vomiting during treatment of moderate to severe acute pain: a randomized placebo-controlled trial comparing CL-108 (hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 325 mg/rapid-release, low-dose promethazine 12.5 mg) with conventional hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 325 mg. *Pain Med* 2019; 20(12): 2528-2538.
  12. Wilson MJ, MacArthur C, Hewitt CA, Handley K, Gao F, Beeson L, et al. Intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10148): 662-672.
  13. Katsurada M, Tachihara M, Katsurada N, Takata N, Sato H, Mimura C, et al. Randomized single-blind comparative study of the midazolam/pethidine combination and midazolam alone during bronchoscopy. *BMC Cancer* 2022; 22(1): 539.
  14. Wang L, Wu Q, Wang M, Ming W, Sheng C, Zhang Y, et al. The safety and efficacy of alfentanil combined with midazolam in fiberoptic bronchoscopy sedation: A randomized, double-blind, controlled trial. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1036840.
  15. Laporta ML, Sprung J, Weingarten TN. Respiratory depression in the post-anesthesia care unit: Mayo Clinic experience. *Bosn J Basic Med Sci* 2021; 21(2): 221-228.
  16. Hajiani E, Hashemi J, Sayyah J. Comparison of the effects and side-effects of sedation with propofol versus midazolam plus pethidine in patients undergoing endoscopy in Imam Khomeini Hospital, Ahvaz. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterol* 2018; 13(3): 228-233.
  17. Bech P. Measuring states of anxiety with clinician-rated and patient-rated scales. *Different views of anxiety disorders* Rijeka, New York, Shanghai: InTech; 2011. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/21246>.
  18. Matsumoto T, Kaneko A, Fujiki T, Kusakabe Y, Nakayama E, Tanaka A, et al. Impact of adding pethidine on disinhibition during bronchoscopy with midazolam: a propensity score matching analysis. *Respir Investig* 2023; 61(4): 409-417.
  19. Abdolkarimi B, Zareifar S, Eraghi MG, Saleh F. Comparison effect of intravenous ketamine with pethidine for analgesia and sedation during bone marrow procedures in oncologic children: a randomized, double-blinded, crossover trial. *International Journal Of Hematology-Oncology And Stem Cell Research* 2016; 10(4): 206-211.
  20. Ehrle U, Horschler B, Singer M. Acceptability of high colonoscopy using different premedication--a comparison of the effect of midazolam versus midazolam and pethidine from the viewpoint of the patient and the physician. *Z Gastroenterol* 1995; 33(12): 704-708.
  21. Tokmak S, Cetin MF, Torun S. Efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the very elderly by using a combination of intravenous midazolam, ketamine and pethidine. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21(10): 887-892.

22. Forster A, Gardaz J-P, Suter PM, Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980; 53(6): 494-497.
23. Murray A, Morran C, Kenny G, Anderson J. Arterial oxygen saturation during upper gastrointestinal endoscopy: the effects of a midazolam/pethidine combination. *Gut* 1990; 31(3): 270-273.
24. Fallah R, Jalili S, Golestan M, Karbasi SA, Jarahzadeh M-H. Efficacy of chloral hydrate and promethazine for sedation during electroencephalography in children; a randomised clinical trial. *Iran J Pediatr* 2013; 23(1): 27-31.
25. van Amerongen G, Siebenga P, de Kam M, Hay J, Groeneveld G. Effect profile of paracetamol,  $\Delta$ 9-THC and promethazine using an evoked pain test battery in healthy subjects. *Eur J Pain* 2018; 22(7): 1331-1342.
26. Liang L, Cai Y, Li A, Ma C. The efficiency of intravenous acetaminophen for pain control following total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(46): e8586.
27. Sun L, Zhu X, Zou J, Li Y, Han W. Comparison of intravenous and oral acetaminophen for pain control after total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018; 97(6): e9751.