

بررسی اثرات افزودن پره‌گابالین خوراکی به پمپ وریدی کنترل درد PCA بر میزان درد پس از اعمال جراحی ارتوپدی

فرناد ایمانی^۱، قدرت اخوان اکبری^{۲*}، علی محمدیان اردی^۲، پوپک رحیم‌زاده^۳

(۱) دانشیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران (پردیس همت) بخش بیهوشی و درد

(۲) استادیار گروه بیهوشی، فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (**نویسنده مسئول)

(۳) استادیار گروه بیهوشی، فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی تهران (پردیس همت) بخش بیهوشی و درد

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۲/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱/۲۰

خلاصه

زمینه: پره‌گابالین در کنترل دردهای مزمن نورپاتییک موثر می‌باشد، ولی مطالعات اندکی در مورد تاثیر آن در کنترل درد حاد بعد از عمل وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر مقدار خوراکی این دارو در کنترل درد و میزان مصرف مخدر بعد از اعمال جراحی ارتوپدی می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه برای کنترل درد بعد از عمل جراحی ارتوپدی، پمپ کنترل وریدی درد PCA برای تمام بیماران گذاشته شد. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول (۳۰ نفر) پمپ کنترل وریدی درد حاوی مرفین ۲۰ میلی‌گرم در روز، و گروه دوم (۳۰ نفر) حاوی مرفین ۱۰ میلی‌گرم در روز همراه با ۳۰۰ میلی‌گرم پره‌گابالین خوراکی روزانه در ۴۸ ساعت اول پس از جراحی دریافت نمودند. نمره درد بیماران با روش نمره‌بندی آنالوگ و مقدار مصرف مخدر تا ۴۸ ساعت بعد از عمل ثبت گردید.

یافته‌ها: مشخصات دموگرافیک در دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشت. نمره درد و مصرف مخدر در ۴۸ ساعت پس از عمل در گروه دوم (پره‌گابالین) بطور معنی‌داری کمتر از گروه مرفین بود. عوارض در هر دو گروه مشابه هم بود.

نتیجه‌گیری: مصرف خوراکی ۳۰۰ میلی‌گرم پره‌گابالین در روز پس از عمل ارتوپدی می‌تواند نمره درد و مصرف مخدر را در ۴۸ ساعت بعد از عمل کاهش دهد.

کلواژگان: پره‌گابالین، مرفین، جراحی ارتوپدی، نمره درد

آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، دکتر قدرت اخوان اکبری
پست الکترونیک: g.akbari@arums.ac.ir

پس از آگاهی به بیماران در مورد روش مطالعه و کسب رضایت از آنان، تعداد شصت بیمار ۲۰ تا ۶۰ ساله در کلاس یک و دو ASA که تحت بی‌حسی نخاعی جهت انجام اعمال جراحی ارتوپدی از مرداد ماه ۸۸ الی دی ماه ۸۸ در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) وارد مطالعه شدند. معیارهای حذف بیماران شامل: آلرژی به پره‌گابالین و یا مرفین، نارسایی کلیه، سابقه زخم دستگاه گوارش، سوء مصرف الکل و یا مواد مخدر، تشنج، حاملگی، امتناع بیماران از انجام مطالعه، سابقه بیماری‌های عصبی و روانی و مصرف داروهای روان‌گردان بود. روش بی‌حسی نخاعی بیماران به صورت یکسان انجام گرفت (بوی‌واکاین ۰/۵ درصد ۲ میلی‌لیتر) و در ریکاوری تحت پایش غیر تهاجمی (الکتروکاردیوگرام، ضربان قلب، فشار خون، و پالس‌اکسی‌متری) قرار گرفتند.

بمنظور کنترل درد پس از عمل، پمپ وریدی کنترل درد PCA بلافاصله پس از انتقال به بخش برای تمام بیماران کارگذاری شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول پمپ کنترل درد حاوی روزانه ۲۰ میلی‌گرم مورفین سولفات، و در گروه دوم حاوی روزانه ۱۰ میلی‌گرم مورفین سولفات همراه با تجویز خوراکی پره‌گابالین ۳۰۰ میلی‌گرم (روزانه یک عدد کپسول ۳۰۰ میلی‌گرمی) بود.

نمره درد بیمار توسط مقیاس آنالوگ درد Visual Analogue Scale, VAS (ده رقمی، صفر تا ۱۰)، نمره آرام‌بخشی بیمار توسط نمره‌بندی آرام‌بخشی رامسی (صفر تا ۵) و میزان تهوع و استفراغ توسط مقیاس تهوع و استفراغ (۱ تا ۴) هر ۸ ساعت (تا ۴۸ ساعت پس از اتصال پمپ) ارزیابی می‌گردید.

پره‌گابالین آنالوگ گاما-آمینوبوتیریک‌اسید بوده که با اتصال به قسمت آلفا-۲ ساب یونیت کانال‌های کلسیمی باعث مهار آن و جلوگیری از ورود کلسیم می‌گردد. این کار در غشاء پس‌سیناپسی موجب مهار آزاد شدن مواد میانجی تحریکی و ایجاد اثرات این دارو بر دستگاه عصبی مرکزی در مغز و نخاع می‌گردد. پیش‌ساز این دارو گاباپنتین بوده که در مطالعات متعددی در کنترل درد های حاد و مزمن با موفقیت استفاده شده است^(۱-۳).

پره‌گابالین در درمان اختلالات خواب اضطراب و تشنج بکار گرفته می‌شود. تاثیر ضد درد این دارو در درمان دردهای وروپا تیک به اثبات رسیده و در درمان نوروپاتی‌های دیابتی و نوروپاتی بعد از هرپس مورد تایید قرار گرفته است^(۴و۵). داروی پره‌گابالین یک داروی ضد تشنج و ضد دردهای نوروپاتی است و بنظر می‌رسد که مانند داروی پیش‌ساز آن (گاباپنتین) می‌تواند در درمان دردهای حاد نیز بکار رود. در برخی از مطالعات گاباپنتین باعث کاهش نیاز به مخدرها، و کنترل درد دندان، و نیز کاهش درد جراحی بهم چسباندن مهره‌ها شده است^(۱-۳). هم‌چنین، پره‌گابالین در کنترل درد بیماران هیستریکتومی تحت لاپاروسکوپی بکار برده شده است^(۴). در مطالعه حاضر، اثر پره‌گابالین خوراکی پس از عمل بر میزان درد پس از اعمال جراحی ارتوپدی و نیاز به مخدر و نیز عوارض احتمالی آن بررسی می‌شود.

یافته‌ها

در این مطالعه شصت بیمار کاندید اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی تحت بی‌حسی نخاعی، بر اساس شرایط معیارهای ورود و خروج، در دو گروه دارویی قرار گرفتند.

بیماران از نظر سن، جنس و مدت عمل جراحی اختلاف معنی‌داری باهم نداشتند (P بالاتر از ۵ درصد) (جدول ۱). بیماران از نظر میزان نمره درد و مقدار مخدر مصرفی، اختلاف معنی‌داری باهم داشتند (P کمتر از ۵ درصد)، بدین ترتیب که گروه دوم (پره‌گابالین) دارای نمره درد و میزان مصرف مخدر کمتری بود (جدول ۲). میزان تهوع و استفراغ و نمره آرام‌بخشی و سایر عوارض در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (P بالاتر از ۵ درصد).

بحث

این مطالعه نشان می‌دهد افزودن تجویز خوراکی پره‌گابالین پس از عمل به پمپ وریدی PCA مرفین، می‌تواند باعث کاهش نمره درد بیمار پس از عمل جراحی ارتوپدی و کاهش مقدار مرفین مصرفی (حدود ۴۰٪) گردد. افزودن پره‌گابالین بطور معنی‌داری باعث کاهش نمره درد VAS و همچنین کاهش مقدار مصرفی مرفین می‌گردد (P کمتر از ۵ درصد).

همچنین میزان مرفین مصرفی، و نیز عوارض احتمالی پره‌گابالین مانند تهوع و استفراغ، یبوست، مشکل در دفع ادرار، اشکال در تمرکز حواس، خواب‌آلودگی، سرگیجه، ضعف عمومی، خارش، خشکی دهان و یا سردرد تحت بررسی قرار گرفتند.

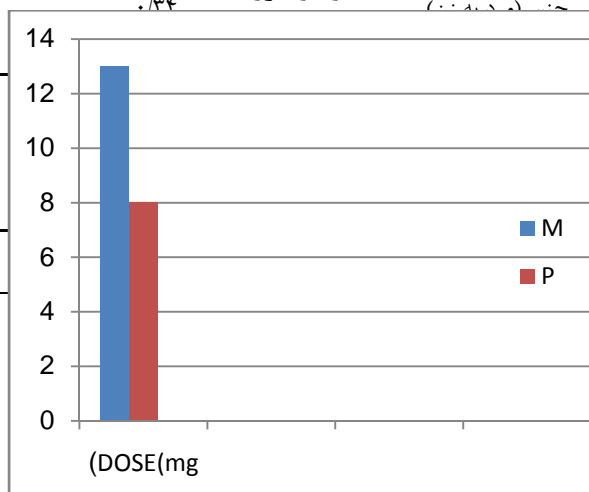
در صورت وجود نمره درد بالاتر یا مساوی ۳ یا نمره آرام‌بخشی صفر (وجود بی‌قراری)، مرفین ۲ میلی‌گرم وریدی یکجا تزریق می‌شد، و تعداد و زمان این تزریقات نیز یادداشت می‌گردید. در صورت وجود نمره درد مساوی صفر بدون یا همراه با عارضه (وجود تهوع یا استفراغ یا عوارض دیگر) یا نمره آرام‌بخشی بالاتر از ۱، مقدار مرفین تا ۲۰٪ کاهش داده می‌شد. در صورت بروز عارضه توهم و ادامه خواب‌آلودگی، پره‌گابالین در روز دوم قطع می‌گردید. پس از ۲ روز از شروع پمپ وریدی، مقدار مرفین پمپ بر اساس شرایط بالینی و میزان رضایتمندی بیمار به آهستگی کاهش و سپس قطع می‌شد.

تمامی اطلاعات دموگرافیک (سن و جنس و نوع عمل جراحی) نمره درد و نمره آرام‌بخشی و تهوع و استفراغ و سایر عوارض در فرم‌های اطلاعاتی مربوطه ثبت می‌گردید برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از برنامه نرم افزاری اسپاس‌اس شماره ۱۵ استفاده شد. داده‌ها بصورت میانگین \pm انحراف معیار (متغیرهای کمی) و درصد (متغیرهای کیفی) بیان گردید. برای آنالیز متغیرهای کمی از آزمون تی و در متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای استفاده گردید. سطح معنی‌دار کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. خصوصیات پایه‌ای بیماران در دو گروه

گروه دوم (P)	گروه اول (M)
۲۹±۴	۳۲±۴
۲۵/۵	۲۲/۸
۱۳۶±۶۹	۱۲۹±۶۹

نمودار ۳- مقایسه میزان مصرف مخدر (میلی گرم) در دو گروه



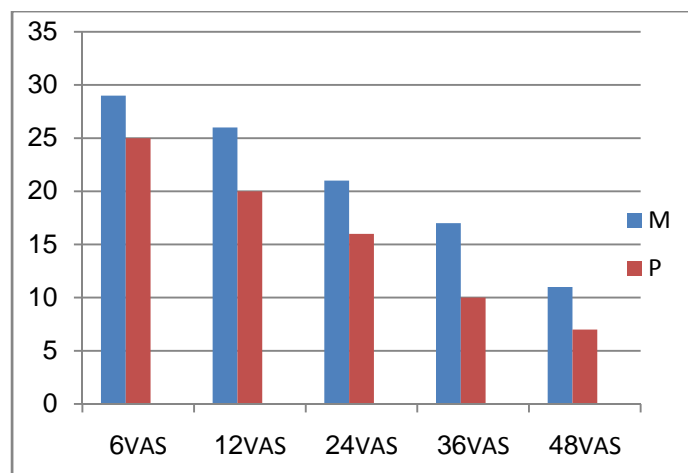
جدول ۲. مقایسه نمره درد و میزان مخدر مصرفی در دو گروه

گروه اول (M)	گروه دوم (P)
۲۹/۴۳±۳/۱۹	۲۵/۲۰±۲/۷۰
۲۶/۲۱±۲/۶۰	۲۰/۶۶±۲/۴۷
۲۱/۶۶±۳/۳۵	۱۶/۵۳±۳/۰۱
۱۷/۵۳±۲/۰۱	۱۰/۲۶±۲/۵۴
۱۱/۲۶±۲/۳۴	۷/۲۳±۱/۵۵
۱۳/۷۰±۱/۵۵	۸/۶۶±۴/۵۲

مرفین مصرفی از (میلی گرم) گاباپنتین که پیش‌ساز پره‌گابالین

می‌باشد در مطالعات متعددی در کنترل درد بعد از عمل با موفقیت بکار برده شده است. در مورد پره-گابالین تحقیقات انجام شده غالباً در کنترل دردهای نوروپاتیک مزمن بوده و نقش آن در کنترل نوروپاتی دیابتی^(۴)، نورالژی بعد از هرپس^(۵)، درد فانتوم^(۶)، آلودینی^(۷) و دردهای سرطانی^(۸) به اثبات رسیده است. استفاده از این دارو در کنترل درد بعد از کشیدن دندان از ایبوپروفن موثرتر بوده است.^(۹) در کنترل درد حاد بعد از عمل هم در مطالعاتی از پره‌گابالین استفاده شده بطور مثال مقدار تجویز ۳۰۰ میلی‌گرم قبل از اعمال جراحی ارتوپدی باعث کنترل درد و کاهش نیاز به مخدر بعد از عمل تا ۵۰ درصد شده است.^(۱۰) در مطالعه دیگری که در بیماران تحت عمل جراحی روی ستون فقرات انجام شده، استفاده از این دارو قبل و بعد از عمل دارای اثر ضد درد معادل سلکوکسیب بوده است.^(۱۱) در یکی از مطالعاتی که اعمال جراحی کوچک ژنیکولوژی انجام شده است، تجویز ۱۵۰ میلی‌گرم پره‌گابالین قبل از

نمودار ۱- مقایسه نمره درد در دو گروه



نتیجه‌گیری

تجویز پره‌گابالین خوراکی پس از عمل همراه با پمپ وریدی کنترل درد حاوی مرفین، می‌تواند باعث کاهش نمره درد بیمار پس از عمل جراحی ارتوپدی و کاهش مقدار مرفین مصرفی (حدود ۴۰٪) گردد. پیشنهاد می‌شود جهت بررسی بیشتر عوارض همراه با پره‌گابالین، مطالعات دیگری با حجم نمونه بیشتر و مقادیر بالاتر انجام گردد.

منابع

1. M. Bone, P. Critchley and D.J. Buggy, Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *RegAnesth Pain Med* **27** (2002), pp. 481-486.
2. J.D. Berry and K.L. Petersen. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology* **65** (2005), pp. 444-447
3. A. Caraceni, A. Zecca and C. Bonezzi. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* **24** (2004), pp. 2909-2917.
4. Hill M, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe' H, Murray. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J pain* 2001; **5**: 119-24
5. O. Mathiesen, L. S. Jacobsen, H. E. Holm, S. Randall, L. Adamiec-Malmstroem, B. K. Graungaard, et al. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty *BJA* 2008; Jul **23**(1):1-7
6. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2006; **103**:1271-7.
7. Golembiewski JA. Postoperative pain management--is there a role for Gabapentin or pregabalin? *J Perianesth Nurs*. 2007 Apr; **22**(2):136-8.

عمل تأثیری بر کاهش درد نداشته است^(۱۲). که شاید بعلت مقدار کم آن در مقایسه با نوع عمل بوده است.

پره‌گابالین که آنالوگ گاما-آمینوبوتیریک اسید بوده با اتصال به ساب یونیت آلفا-۲ کانال‌های کلسیمی پیش‌سیناپسی سبب مهار ورود کلسیم و جلوگیری از آزادی مواد میانجی تحریکی می‌گردد^(۱۳،۱۴). این کار در سطح نخاع و مغز صورت می‌گیرد و آنچه در مورد کنترل درد توسط این دارو پیش ساز آن گاباپنتین دارای اهمیت می‌باشد اثر این دارو در جلوگیری از ایجاد افزایش حساسیت **hyper-sensitization** ناشی از تحریکات در دژا در سطح مغز و بویژه نخاع می‌باشد^(۱۵). که در تجویز از این دارو با روش پیش دستی در ایجاد بیدردی **preemptive** این اثر مشخص‌تر می‌باشد^(۱۶،۱۷). اثر این دارو در مطالعه حاضر با مهار آزادی واسطه‌های التهابی و کاهش حساسیت مرکزی باعث کنترل درد در ۴۸ ساعت بعد از عمل شده به نحوی که میانگین مصرف مخدر را ۴۰٪ کاهش داده است

عوارض آرام‌بخشی، تهوع و استفراغ در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته‌اند که احتمالاً بعلت کاهش مقدار مرفین در پمپ PCA در گروه پره-گابالین به نصف می‌باشد.

8. Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *AnesthAnalg* 2000,91:680-7
9. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl A. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *JB Anesthesiology* 2002; 97:560-564
10. M. Backonja, A. Beydoun and K.R. Edwards .Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* **280**(1998), pp. 1831–1836.
11. M. Rawbotham, N. Harden and B. Stacey . Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial, *J Am Med Assoc* **280** (1998), pp. 1837–1842.
12. Paech MJ. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *AnesthAnalg*. 2007 Nov; 105(5):1449-53
13. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *EurNeuropsychopharmacol*. 2006 Jul;16 Suppl 2:S128-33.
14. N.S. Gee, J.P. Brown and V.U. Dissanayake , The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* **271** (1996), pp. 5768–5776.
15. G.Y. Ng, S. Bertrand and R. Sullivan . Gamma-aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol* **59** (2001), pp. 144–152.
16. J.B. Dahl and S. Moiniche, Pre-emptive analgesia. *British Med Bull* **71** (2004), pp. 13–27.
17. B. Dahl, O. Mathiesen and S. Moiniche. Protective premedication?: an option with gabapentin and related drugs? *Acta Anesthesiol Scand* **48** (2004), pp. 1130–1136

An Evaluation of the Effects of adding oral pregabaline to Morphine sulfate in Patients Receiving Intravenous PCA after orthopedic Surgery

Farnad imani¹, Ghodrat Akhavan-akbari^{2*}, Ali Mohammadian-erdi², Puopak Rahimzadeh³

1) Associate Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Rasoul-Akram Medical Center, Tehran University of Medical Sciences (TUMS)

2) Assistant Professor of Anesthesiology and Pain Fellowship, Department of Anesthesiology, Ardabil University of Medical Sciences (AUMS)

3) Assistant Professor of Anesthesiology and Pain Fellowship, Department of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences (TUMS)

Abstract

Background and aims: Although pregabalin shows efficacy against neuropathic pain, very limited evidence support postoperative analgesic efficacy. Our study objective to investigate analgesic efficacy of oral pregabalin in orthopedic surgery postoperative pain and opioid consumption.

Materials and methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled was performed in orthopedic surgery. Patients received in first group(30 patients) PCA morphine (20 mg/100ml) and in second group(30 patients) PCA morphine (10 mg/100ml) + oral pregabalin 300 mg daily for 48h after surgery. Pain score (VAS) and opioid consumption assessed in 48 hr after surgery.

Results: There was not significant difference between groups for demographic data. Pain score and opioid consumption in pregabalin group was significantly lower than morphine group without any significant complications.

Conclusions: preoperative oral dose of 300 mg pregabalindailyfor 48h after surgery reduces post operative acute pain in orthopedic surgery.

Keywords:pregabalin,morphine,orthopedic surgery,pain score

*Corresponding author address: DrGhodratAkhavan-Akbari, Department of Anesthesiology, Ardabil University of Medical Sciences . Email:g.akbari@arums.ac.ir