

## Gabapentin versus Pregabalin for Postoperative Pain: A Randomized Placebo-Controlled Trial

Pakravan M, MD\*; Roshani M, MD; Abbasnia E, MD; Yazdani S, MD; Faramarzi A, MD; Yaseri M, PhD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*Corresponding Author: mopakravan@yahoo.com

**Purpose:** To evaluate the efficacy of pregabalin and gabapentin for post-photorefractive keratectomy (PRK) pain relief.

**Methods:** 150 patients were divided into 3 groups. After undergoing PRK; groups 1, 2, 3 received pregabalin 75 mg, gabapentin 300 mg, and placebo 3 times daily for 3 days, respectively. Patients could take acetaminophen-codeine 300/10 mg tablets every 4 hours as needed. Patients completed a pain assessment survey (visual analogue scale ranging from 0 = no pain to 10 = most severe pain) 7 times in the first 3 days following PRK and also recorded the number of consumed acetaminophen-codeine tablets.

**Results:** The three groups were similar in terms of age, sex, refractive error, ablation depth, and mitomycin-C (MMC) application (all p values > 0.05). Overall, pain score in the placebo group was higher than the pregabalin (P=0.029) and gabapentin (P=0.023) groups, respectively. Severe pain (score > 7) was more frequent in the placebo group on the morning of the first postoperative day (P=0.043). The number of consumed acetaminophen-codeine tablets was lower in the pregabalin and gabapentin groups than the placebo group, but this difference didn't reach statistical significance (P=0.061).

**Conclusion:** Pregabalin and gabapentin are helpful in alleviating post-PRK pain when combined with other medications. Depending on availability, either compound can be used as an adjuvant for pain control in this setting.

**Keywords:** Gabapentin, Pregabalin, Photorefractive keratectomy, Postoperative Pain

• Bina J Ophthalmol 2012; 18 (2): 147-155.

Received: 25 December 2011

Accepted: 22 July 2012

### استفاده از پרגابالین و گاباپنتین در کاهش درد بعد از عمل فتورفراکتیو کراتکتومی، کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما

دکتر محمد پاکروان<sup>۱</sup>، دکتر مریم روشنی<sup>۲</sup>، دکتر احسان عباس‌نیا<sup>۳</sup>، دکتر شاهین یزدانی<sup>۱</sup>، دکتر امیر فرامرزی<sup>۱</sup> و دکتر مهدی یاسری<sup>۲</sup>

**هدف:** ارزیابی تاثیر پרגابالین و گاباپنتین بر کاهش درد بیماران پس از جراحی فتورفراکتیو کراتکتومی در مقایسه با دارونما. **روش پژوهش:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور، ۱۵۰ بیمار کاندید جراحی فتورفراکتیو کراتکتومی که معیارهای مطالعه را داشتند به طور تصادفی به سه گروه ۵۰ نفری تقسیم شدند. به گروه‌های ۱ و ۲ و ۳ علاوه بر داروهای معمول پس از عمل، به ترتیب پרגابالین ۷۵ میلی‌گرم، گاباپنتین ۳۰۰ میلی‌گرم و دارونما ۳ بار در روز به مدت ۳ روز تجویز گردید. به بیماران توصیه شد که برای کنترل بیش‌تر درد از قرص استامینوفن کدیین ۳۰۰/۱۰ میلی‌گرم حداکثر تا میزان ۱ عدد هر ۴ ساعت استفاده نمایند. تمام بیماران یک مقیاس سنجش درد بر اساس بینایی (با محدوده ۰ = فقدان درد تا ۱۰ = شدیدترین درد تجربه شده توسط بیمار) را ۷ بار در مدت ۳ روز پس از فتورفراکتیو کراتکتومی تکمیل کردند. از Generalized Mixed Model برای مقایسه نمره درد و تعداد قرص‌های استامینوفن کدیین مصرفی بین گروه‌ها استفاده شد و آزمون دقیق فیشر برای مقایسه درد شدید (نمره > ۷) به کار رفت.

**یافته‌ها:** بیماران در سه گروه از نظر سن، جنس، میزان عیب انکساری، عمق برداشت بافت و استفاده از میتومایسین C مشابه

بودند ( $P > 0.05$  در تمام موارد). بر اساس آنالیز Mixed Model، میانگین نمره درد در گروه دارونما بیش از گروه‌های پراگابالین ( $P = 0.029$ ) و گاباپنتین ( $P = 0.023$ ) بود. میزان درد شدید در گروه دارونما به ویژه در صبح بعد از عمل بیش‌تر بود ( $P = 0.043$ ). تعداد قرص‌های استامینوفن کدیین مصرف شده در گروه‌های گاباپنتین ( $4/1 \pm 9/0$ ) و پراگابالین ( $5/2 \pm 7/9$ ) در مقایسه با گروه پلاسبو ( $5/6 \pm 10/3$ ) کم‌تر بود ولی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0.061$ ).

**نتیجه‌گیری:** گاباپنتین و پراگابالین در کاهش درد پس از عمل فتورفراکتیو کراتکتومی تاثیر افزایشی با سایر داروهای ضد درد دارند و می‌توان هر یک را به عنوان داروی کمکی در کنترل درد پس از فتورفراکتیو کراتکتومی به کار برد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۸، شماره ۲: ۱۴۷-۱۵۵.

• پاسخ‌گو: دکتر محمد پاکروان (e-mail: mopakravan@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۴ دی ۱۳۹۰

تایید مقاله: ۱ مرداد ۱۳۹۱

۱- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دستیار چشم‌پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- دکترای آمار حیاتی- دانشکده بهداشت و آمار حیاتی- دانشگاه علوم پزشکی تهران

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

## مقدمه

درد موثر می‌باشند، با این وجود در مورد تاثیر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی موضعی بر تاخیر بازسازی مجدد سلول‌های اپی‌تلیوم قرنیه، گزارشات متعددی با نتایج متفاوت منتشر شده است.<sup>۶-۹</sup>

گاباپنتین، یک آنالوگ آلکیل‌ه نوروترانسمیتر گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) می‌باشد که در درمان دردهای عصبی و صرع مورد استفاده قرار می‌گیرد.<sup>۱۰-۱۲</sup> پراگابالین نیز آنالوگ دیگری از GABA است.<sup>۱۳</sup> هر دو دارو با سازوکار (مکانیسم) اتصال به زیر واحد  $\alpha 2\delta$  کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ، باعث آزاد شدن کم‌تر نوروترانسمیترهای تحریکی و در نهایت کاهش درد و درک مرکزی درد می‌شوند.<sup>۱۴،۱۵</sup> پراگابالین دارای خواص ضد صرع، ضد درد و ضد اضطراب شبیه به گاباپنتین می‌باشد ولی فارماکوکینتیک بهتری شامل جذب غیر وابسته به دوز دارد.<sup>۱۶،۱۷</sup> پراگابالین با دوز بسیار کم‌تر، اثر مشابه گاباپنتین و عوارض جانبی کم‌تری دارد.<sup>۱۳</sup>

هر چند چشم‌پزشکان از گاباپنتین به صورت Off-label برای کاهش درد بعد از PRK استفاده می‌کنند ولی تاکنون در مطالعات محدودی اثر گاباپنتین در کنترل درد بعد از عمل فتورفراکتیو کراتکتومی بررسی شده است. در یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر، تاثیر ضد درد گاباپنتین و استامینوفن کدیین ارزیابی شد که این اثر بین دو گروه قابل مقایسه بود.<sup>۱۸</sup> در دو مطالعه دیگر که به صورت کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما صورت گرفتند، در یک مطالعه، بین گاباپنتین و دارونما در کاهش درد تفاوتی وجود نداشت<sup>۱۹</sup> و دیگری تفاوت معنی‌داری در کاهش درد بعد از PRK به ویژه در سه روز اول در مقایسه با دارونما گزارش شد.<sup>۲۰</sup> در حال حاضر مطالعه‌ای در مورد تاثیر پراگابالین بر درد بعد از

جراحی عیب انکساری با لیزر اگزایمر از جراحی‌های شایع در سراسر جهان به شمار می‌رود. اگرچه لیزیک (LASIK: Laser In situ Keratomileusis) در بعضی از مراکز، رایج‌ترین روش جراحی رفرکتیو مورد استفاده می‌باشد ولی، فتورفراکتیو کراتکتومی همچنان به عنوان یک جایگزین مناسب در اصلاح میوپی یا هیپروپی خفیف تا متوسط کاربرد دارد.<sup>۱</sup> جراحی فتورفراکتیو کراتکتومی در بیماران دچار دیستروفی غشای پایه اپی‌تلیوم (EBMD) یا بیماران با قرنیه نازک بر لیزیک ارجح است. به علاوه فتورفراکتیو کراتکتومی عوارض مربوط به فلپ لیزیک مثل فلپ‌های ناکامل، Buttonhole و استریا را ندارد.<sup>۲،۳</sup> معایب فتورفراکتیو کراتکتومی شامل بهبود تاخیری دید، کدرت قرنیه پس از عمل در بعضی موارد و لزوم استفاده طولانی مدت از استروئیدها یا داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) موضعی است، ولی عمده‌ترین مشکل بیمار و پزشک، درد پس از عمل می‌باشد.<sup>۴</sup> هر چند روش‌های مختلفی برای کنترل درد پس از فتورفراکتیو کراتکتومی وجود دارد ولی مطالعات انجام شده هنوز روش ایده‌آل مورد پذیرش متخصصین را ارائه نکرده‌اند و بیش‌تر آن‌ها مبتنی بر استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی موضعی و سیستمیک و مسکن‌های خوراکی (به طور معمول استامینوفن در ترکیب با مشتقات متفاوت اویپوئیدی) است که با سازوکارهای مختلفی درد را کاهش می‌دهند. آزاد شدن و تولید پروستاگلاندین E2 نقش عمده‌ای در درد پس از PRK دارد بنابراین NSAIDها با مهار سیلکواکسیژناز (آنزیمی که مرحله اول متابولیسم آراشیدونیک و تولید پروستاگلاندین را تسریع می‌کند) در کاهش

فتورفراکتیو کراتکتومی منتشر نشده است.

سینا دارو، تهران، ایران) ۴ بار در روز به مدت دو هفته و پس از آن فلورومتولون ۰/۱ درصد (فلوکورت، سینا دارو، تهران، ایران) ۳ بار در روز که طی سه ماه به تدریج قطع می‌شد توصیه می‌گردید. به بیماران اجازه داده می‌شد که قرص استامینوفن کدئین ۳۰۰/۱۰ میلی‌گرم (مینو، تهران، ایران) تا حداکثر میزان ۲ قرص هر ۴ ساعت (بر اساس نیاز، در صورتی که درد قابل تحمل نباشد) مصرف نمایند. همچنین از آنان درخواست می‌شد که میزان درد خود را بر اساس یک مقیاس سنجش درد بر اساس بینایی Visual Analog Score (VAS)<sup>۱</sup> از صفر تا ده در عصر روز جراحی و صبح (۱۱:۰۰ صبح) و بعد از ظهر (۱۸:۰۰ بعدازظهر) تا سه روز بعد از عمل ارزیابی و در پرسشنامه ویژه ثبت نمایند. میزان استامینوفن مصرفی بیمار در هر روز نیز توسط بیمار ثبت می‌شد. روز چهارم پس از عمل، چنانچه هر یک از سؤالات پرسشنامه خالی بود، محقق از بیماران سؤال نموده و پرسشنامه تکمیل می‌شد.

معاینه چشم در روزهای ۱، ۴، ۱۴ و ماه‌های ۲ و ۳ و سپس هر ۶ ماه انجام می‌شد و معاینه‌های اضافی در صورت نیاز صورت می‌گرفت. داده‌های قبل از عمل، روز عمل فتورفراکتیو کراتکتومی و سه روز پس از آن جمع‌آوری، ثبت و مورد بررسی قرار گرفتند. مهم‌ترین متغیرهای ارزیابی شده شامل نمره (Score) درد، مقایسه بیماران با درد شدید (نمره درد بیش از ۷) و تعداد قرص‌های استامینوفن کدئین مصرف شده بود. همچنین عوارض جانبی احتمالی پراگالین و گاباپنتین نیز ثبت می‌شد.

#### نحوه انجام جراحی فتورفراکتیو کراتکتومی

تمام بیماران در یک مرکز و با روش مشابه، توسط سه جراح با سیستم لیزر اگزایمر نایدک (Nidek EC-5000, Nidek, Pasadena, CA, Japan) مورد جراحی قرار گرفتند. پس از چکاندن قطره تتراکائین ۰/۰۵ درصد (سینا دارو، تهران، ایران) سه بار به فاصله هر ۵ دقیقه، آماده‌سازی و شستشوی ناحیه جراحی با محلول بتادین ۱۰ درصد انجام می‌گرفت. شان جراحی پلاستیکی قرار داده شده و فورنیکس‌ها به‌طور کامل با استفاده از نرمال سالین شستشو داده می‌شدند. الکل ۲۰ درصد در داخل ترفاین به قطر ۸ میلی‌متر که روی قسمت مرکزی قرنیه قرار داده می‌شد، مورد استفاده قرار می‌گرفت و پس از ۲۰ ثانیه با نرمال سالین شستشو و سپس اپی‌تلیوم با استفاده از اسپاچولای Hockey برداشته می‌شد. بلافاصله پس از آن، برداشت لیزری بافت قرنیه انجام می‌گردید (Excimer Laser Ablation). چنانچه عمق برداشت قرنیه بیش از ۷۰ میکرون یا آستیگماتیسم بیش از ۱/۵ دیوپتر بود، اسپونژ متیل

#### روش پژوهش

این کارآزمایی بالینی دوسوکور، روی ۱۵۰ بیمار که از تاریخ فروردین ۱۳۸۸ تا فروردین ۱۳۸۹ در بیمارستان شهید لبافی نژاد تهران به صورت پی‌درپی مورد عمل جراحی فتورفراکتیو کراتکتومی قرار گرفته بودند، صورت گرفت. این مطالعه مورد تأیید کمیته اخلاق پزشکی مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قرار گرفته است. از تمام بیماران قبل از ورود به مطالعه و پس از ارایه توضیح کافی در مورد روش اجرای آن، رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید.

واجدین شرایط جراحی فتورفراکتیو کراتکتومی با سن بالای ۱۸ سال و میوپی دوطرفه (تا حد ۸ دیوپتر) با یا بدون آستیگماتیسم (تا ۳/۵ دیوپتر) وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماری جدی کلیوی (نیاز به همودیالیز یا سابقه پیوند کلیه)، سابقه صرع یا سایر بیماری‌های سیستم عصبی، حاملگی، شیردهی، مصرف پراگالین یا گاباپنتین به دلیل دیگر یا حساسیت دارویی به داروهای فوق بود.

بعد از اخذ شرح حال کامل چشمی و سیستمیک، تمام بیماران مورد معاینه کامل چشمی شامل رفرکشن Manifest و سیکلوپلژیک، دید دور اصلاح نشده و اصلاح شده، معاینه با اسلیت لامپ بیومیکروسکوپی، تونومتری، معاینه فوندوس و توپوگرافی و پاکی متری قرنیه قرار گرفتند.

#### گروه‌های مطالعه و نحوه تقسیم‌بندی گروه‌ها

تصادفی سازی با استفاده از برنامه کامپیوتری و توسط یک متخصص آمار صورت گرفت. بیماران به طور تصادفی به سه گروه مساوی ۵۰ نفری تقسیم شدند. گروه ۱، کپسول پراگالین ۷۵ میلی‌گرم (Lyrica, Pfizer Inc., USA)، گروه ۲ کپسول گاباپنتین ۳۰۰ میلی‌گرم (Neurontin, Pfizer Inc., USA) و گروه ۳ کپسول دارونما (حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم پودر لاکتوز) دریافت نمودند. نه عدد کپسول از هر دارو بسته بندی شده و به نام A، B و C نام‌گذاری شدند. در تمام طول مطالعه محققان از تعلق هر یک از داروها به گروه‌ها بی‌اطلاع بودند. به بیماران توصیه می‌شد که کپسول اول را ۲ ساعت بعد از جراحی در منزل و پس از آن یک کپسول هر ۸ ساعت مصرف نمایند. برای همه بیماران قطره کلرامفنیکل ۵ درصد (کلوبیوتیک، سینا دارو، تهران، ایران) ۴ بار در روز به مدت یک هفته، قطره بتامتازون ۰/۱ درصد (بتازونیت،

مقایسه تفاوت درد شدید (امتیاز بالای ۷ از ۱۰ بر اساس VAS) در بین گروه‌ها استفاده گردید. از تحلیل رگرسیون مرحله‌ای جهت مشخص شدن این که آیا سن، جنس، عمق برداشت بافت، نوع درمان (پرگابلین، گاباپنتین و دارونما)، استفاده از MMC یا میانگین معادل کروی عیب انکساری می‌توانند به عنوان معیاری برای پیش‌گویی شدت درد در روز پس از عمل در نظر گرفته شوند، استفاده شد. جهت تحلیل آماری نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۷ مورد استفاده قرار گرفت. P کم‌تر از ۵ درصد از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

صد و پنجاه بیمار کاندید عمل فتورفراکتیو کراتکتومی که معیارهای مطالعه را دارا بودند، وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی یکی از ۳ داروی پرگابلین، گاباپنتین یا دارونما را دریافت نمودند. تفاوت معنی‌داری در سن، نسبت جنسی، میزان عیب انکساری یا عمق برداشت بافت در بین گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت (جدول ۱).

سلولوز آغشته به میتومایسین C (MMC) ۰/۰۲ درصد روی بستر استرومایی قرنی به مدت ۲۰ ثانیه قرار داده می‌شد. پس از آن، سطح چشم با استفاده از محلول نرمال سالین خنک به میزان زیاد شستشو داده می‌شد. برای تمام چشم‌ها، لنز تماسی نرم سیلیکون هیدروژل با قابلیت نفوذ اکسیژن بالا DK:91 به قطر ۱۳ میلی‌متر (Korea- ۵۵, Eyepia) قرار داده می‌شد و تا ترمیم کامل سلول‌های اپی‌تلیال قرنی روی چشم بیماران باقی می‌ماند.

#### تحلیل آماری

شدت درد در هر نقطه زمانی بعد از جراحی در بین گروه‌ها با استفاده از آزمون کروسکال-والیس مقایسه شد. برای مقایسه گروه‌ها حداقل اختلاف معنی‌دار از نظر بالینی در امتیاز VAS، ۲ در نظر گرفته شد و حجم نمونه ۵۰ برای هر گروه مطالعاتی محاسبه گردید. تفاوت کلی درد با استفاده از تحلیل Mixed Model ارزیابی شد. سن و معادل کروی عیب انکساری Manifest و عمق برداشت بافت در بین گروه‌ها با استفاده از آزمون‌های مناسب در جدول ۱ نمایش داده شده‌اند. از آزمون‌های کای مربع و دقیق فیشر برای

جدول ۱- مشخصات جمعیت شناختی و بالینی بیماران پیش از عمل

ویژگی‌های بیماران	شاخص	پرگابلین	گاباپنتین	دارونما	میزان P
سن	انحراف معیار ± میانگین	۲۶/۵ ± ۵/۰	۲۷/۳ ± ۴/۲	۲۵/۹ ± ۴/۹	۰/۳۱†
	(دامنه) میانه	۲۴ (۲۰-۳۸)	۲۶ (۲۲-۳۸)	۲۵ (۱۹-۴۱)	
جنس	زن / مرد (زن/)	(۶۲) ۱۹/۳۱	(۶۰) ۲۰/۳۰	(۵۰) ۲۵/۲۵	۰/۴۳*
عیب انکساری (معادل کروی)	انحراف معیار ± میانگین	-۳/۱۷ ± ۱/۳	-۳/۲۸ ± ۱/۳۷	-۳/۵۶ ± ۱/۱۵	۰/۱۱†
	(دامنه) میانه	(-۷ تا -۱)	(-۷/۲۵ تا -۱/۱۵)	(-۱/۳۸ تا -۷/۷۵)	
عمق برداشت بافت (میکرون)	انحراف معیار ± میانگین	۵۵/۵ ± ۱۹/۳	۵۵/۲ ± ۲۱/۰	۵۹/۱ ± ۱۶/۹	۰/۳۱†
	(دامنه) میانه	۵۲/۰ (۱۵/۹-۱۰۱/۹)	۵۲/۲ (۱۱۷/۹-۱۸/۶)	۵۷/۰ (۲۸/۰-۱۲۲/۸)	
استفاده از میتومایسین (چشم)	هیچ چشم (درصد)	۸ (۱۶)	۱۰ (۲۰)	۴ (۸)	۰/۳۷**
	۱ چشم (درصد)	۴ (۸)	۲ (۴)	۲ (۴)	
	۲ چشم (درصد)	۳۸ (۷۶)	۳۸ (۷۶)	۴۴ (۸۸)	

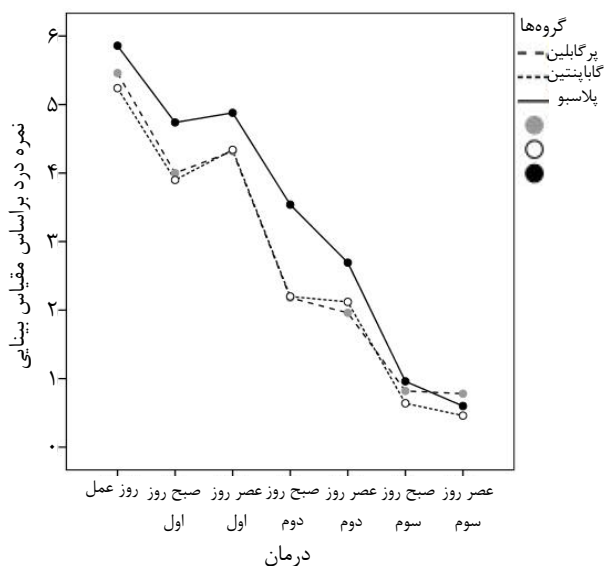
† بر اساس تحلیل واریانس

\* بر اساس آزمون کای مربع

\*\* بر اساس دقیق فیشر

درد در گروه دارونما به لحاظ بالینی بالاتر از سایر گروه‌ها حاصل شد ولی این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P < 0/05$ ) در تمام موارد، با وجود این، میزان کل درد بر اساس آنالیز Mixed

**مقایسه میزان درد در بین گروه‌ها**  
در تمام بیماران بیش‌ترین میزان درد، روز پس از عمل فتورفراکتیو کراتکتومی بود که میزان آن به تدریج و روز به روز کاهش می‌یافت (نمودار ۱). در تمام زمان‌های پس از عمل، نمره



Model، متفاوت بود. میانگین میزان درد در گروه دارونما ۰/۹ واحد بیش از گروه پرگابلین ( $P=0/029$ ) و ۱ واحد بیش از گروه گاباپنتین ( $P=0/023$ ) بود، اما این مقایسه بین گروه پرگابلین و گاباپنتین معنی دار نبود ( $P=0/92$ ). تفاوت در گروه‌ها پس از تعدیل سن، جنس، استفاده از MMC و عمق برداشت بافت و نیز معادل کروی عیب انکساری معنی دار بود ( $P=0/04$ ). با وجود این، هیچ یک از این متغیرهای مخدوش‌گر، تأثیر معنی داری در کاهش درد در طول مدت پی‌گیری بیماران نداشتند ( $P<0/05$ ) در تمام موارد (جدول ۲).

هر چند در بیماران با درد شدید (بیش از ۷ از ۱۰ بر اساس VAS) در گروه‌های پرگابلین و گاباپنتین در تمام مدت بعد از جراحی میزان درد پایین‌تری از گروه دارونما حاصل شد ولی این میزان کاهش فقط در صبح روز اول پس از عمل به لحاظ آماری معنی دار بود (جدول ۳).

نمودار ۱- میانگین شدت درد را بر اساس VAS بین گروه‌های مختلف پس از عمل فتورفراکتیو کراتکتومی

جدول ۲- نمره‌های درد در گروه‌های مورد مطالعه بر اساس مقیاس بینایی سنجش درد

P†	پلاسبو		گاباپنتین		پرگابلین		
	دامنه (میان)	انحراف معیار ± میانگین	دامنه (میان)	انحراف معیار ± میانگین	دامنه (میان)	انحراف معیار ± میانگین	
۰/۵۹۲	۶ (۰-۱۰)	۵/۹ ± ۳	۵ (۰-۰)	۵/۲ ± ۲/۸	۵/۵ (۰-۱۰)	۵/۵ ± ۳/۱	عصر روز عمل
۰/۲۶۵	۵ (۰-۱۰)	۴/۷ ± ۴	۴ (۰-۱۰)	۳/۹ ± ۲/۴	۴ (۰-۱۰)	۴ ± ۲/۴	روز ۱ صبح
۰/۵۷۵	۵ (۰-۱۰)	۴/۹ ± ۲/۸	۴ (۰-۱۰)	۴/۳ ± ۲/۷	۴ (۰-۱۰)	۴/۳ ± ۲/۳	روز ۱ عصر
۰/۰۵۷	۲/۵ (۰-۱۰)	۳/۵ ± ۳	۲ (۰-۱۰)	۲/۲ ± ۲/۳	۲ (۰-۸)	۲/۲ ± ۱/۸	روز ۲ صبح
۰/۴۱۱	۲ (۰-۱۰)	۲/۷ ± ۲/۶	۲ (۰-۱۰)	۲/۱ ± ۲/۴	۲ (۰-۸)	۲ ± ۱/۹	روز ۲ عصر
۰/۳۰۷	۰ (۰-۸)	۱ ± ۱/۵	۰ (۰-۶)	۰/۶ ± ۱/۳	۰ (۱-۵)	۰/۸ ± ۱/۴	روز ۳ صبح
۰/۳۲۵	۰ (۰-۶)	۰/۶ ± ۱/۲	۰ (۰-۶)	۰/۵ ± ۱/۲	۰ (۰-۵)	۰/۸ ± ۱/۳	روز ۳ عصر

† بر اساس آزمون کروسکال-والیس

جدول ۳- تعداد و نسبت بیماران (درصد) با درد شدید (نمره درد بیش از ۷ بر اساس مقیاس بینایی سنجش درد)

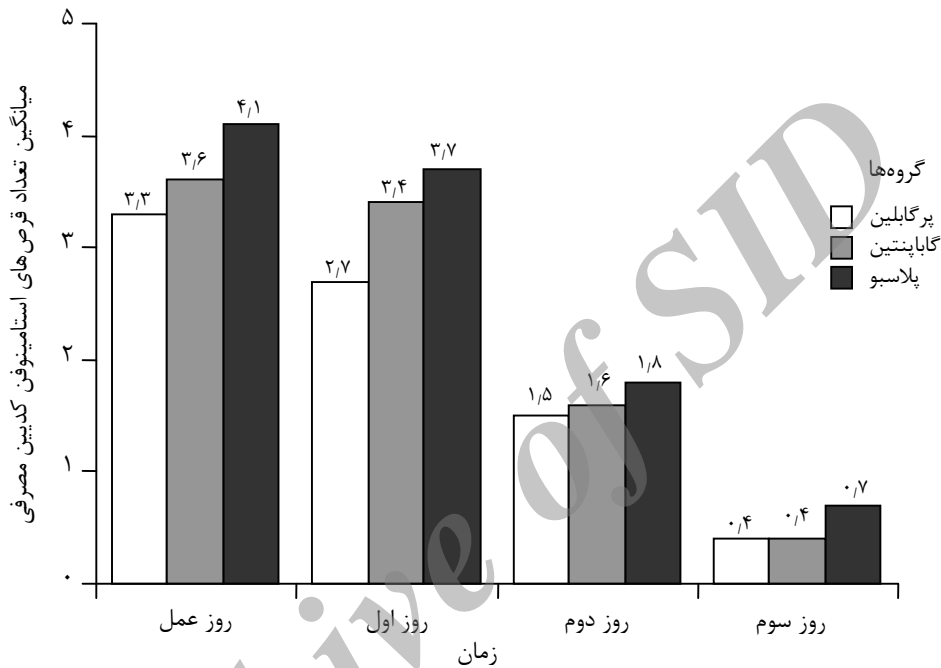
در گروه‌های مورد مطالعه

میزان P	دارونما	گاباپنتین	پرگابلین	زمان
*۰/۵۴	۱۹ (۳۸)	۱۵ (۳۰)	۲۰ (۴۰)	عصر روز عمل
*۰/۰۴	۱۲ (۲۴)	۴ (۸)	۵ (۱۰)	روز ۱ صبح
*۰/۱۷	۱۳ (۲۶)	۸ (۱۶)	۶ (۱۲)	روز ۱ عصر
**۰/۰۷	۷ (۱۴)	۲ (۴)	۱ (۲)	روز ۲ صبح
**۰/۳۶	۴ (۸)	۳ (۶)	۱ (۲)	روز ۲ عصر
**>۰/۹۹	۱ (۲)	۰ (۰)	۰ (۰)	روز ۳ صبح
-	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	روز ۳ عصر

\* بر اساس آزمون کای مربع، \*\* بر اساس آزمون دقیق فیشر

با گروه گاباپنتین، به ویژه در زمان‌های بلافاصله پس از عمل کم‌تر بود، اما این تفاوت به لحاظ آماری معنادار نبود ( $P=0/39$ ). هیچ بیماری از مطالعه حذف نشد. سه بیمار در گروه گاباپنتین به طور خفیف دچار تهوع شدند که درمان آن‌ها ادامه یافت.

تفاوت در تعداد قرص‌های استامینوفن کدیین مصرف شده بین گروه‌ها به لحاظ آماری در حد مرزی (Borderline) بود ( $P=0/06$ ) ولی در گروه‌های گاباپنتین ( $9 \pm 4/1$ ) و پرگابالین ( $7/9 \pm 5/2$ ) در مقایسه با گروه دارونما ( $10/3 \pm 5/6$ ) کم‌تر بود (نمودار ۲). میزان مصرف استامینوفن کدیین در گروه پرگابالین در مقایسه



نمودار ۲- میانگین تعداد قرص‌های استامینوفن کدیین مصرفی توسط هر گروه پس از عمل فتورفاکتیو کراتکتومی

لحاظ آماری حد مرزی بود ولی در گروه‌های گاباپنتین و پرگابالین در مقایسه با گروه پلاسبو کم‌تر بود. گاباپنتین در ابتدا، برای ایفای نقش ناقل عصبی GABA ساخته شد، ولی تاثیر آن در مغز روی گیرنده‌های گابا مشخص نیست. یکی از سازوکارهای احتمالی اثر آن که توسط Baillie<sup>۲۲</sup> شرح داده شد، این است که گاباپنتین ایجاد سیناپس‌های جدید را مهار می‌کند و به نظر می‌رسد که این دارو به زیر واحد  $\alpha 2\delta$  کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ در سیستم عصبی مرکزی متصل می‌شود<sup>۲۳،۲۴</sup>. پرگابالین از نظر ساختاری مشابه نوروترانسمیتر مهاری گابا می‌باشد اما از نظر عملکردی با گابا تفاوت دارد<sup>۲۳</sup> و این دارو مانند گاباپنتین، به زیر واحد  $\alpha 2\delta$  کانال کلسیم وابسته به ولتاژ متصل می‌شود و آزاد شدن واسطه عصبی (نوروترانسمیتر) تحریکی را کاهش داده و درک مرکزی درد را مهار می‌کند<sup>۲۴،۲۵</sup>. حساس شدن نورون‌های شاخ خلفی در مدل‌های درد حاد نشان داده شده

## بحث

جراحی فتورفاکتیو کراتکتومی، جایگزین مناسب لیزیک بوده و در بعضی مراکز از جمله مرکز ما، رایج‌ترین روش مورد استفاده برای جراحی عیوب انکساری می‌باشد. درد پس از عمل فتورفاکتیو کراتکتومی، شایع‌ترین مشکلی است که بیمار با آن روبه‌رو می‌شود. در این کارآزمایی بالینی، ۱۵۰ بیمار که مورد عمل فتورفاکتیو کراتکتومی قرار گرفته بودند، به سه گروه تقسیم شدند. پرگابالین، گاباپنتین و دارونما برای کاهش بیش‌تر درد، علاوه بر داروهای معمول به بیماران تجویز گردید. این مطالعه نشان داد که میانگین نمره درد در گروه دارونما ۰/۹ واحد از گروه پرگابالین و ۱ واحد از گروه گاباپنتین بود بیش‌تر بود، ولی بین دو گروه اخیر قابل مقایسه بود. در افراد گروه دارونما، درد شدید به طور معنی‌داری در صبح روز اول پس از عمل شایع‌تر بود. تفاوت در تعداد قرص‌های استامینوفن کدیین مصرف شده بین گروه‌ها به

رابطه‌ای بین عمق برداشت و درد پس از عمل وجود نداشت، به علاوه هنوز معلوم نیست که عمق برداشت بافت بالاتر باعث درد بیش‌تر شود.

دوز ایده‌ال داروهای گاباپنتین و پرگابلین برای کنترل درد پس از جراحی فتورفراکتیو کراتکتومی شناخته شد. حداکثر دوز توصیه شده پرگابلین برای نوروپاتی دردناک محیطی در افراد دیابتی ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت می‌باشد. هر چند پرگابلین با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم در روز نیز مورد استفاده قرار گرفته است، ولی این دوز به خوبی تحمل نمی‌شود و مدرکی دال بر سودمندی آن نیز وجود ندارد.<sup>۲۶-۲۷</sup> اثر بالینی گاباپنتین در کنترل دردهای نوروپاتیک در محدوده دوز ۱۸۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم مشاهده شده است. با این وجود این دوز دارو بایستی بر اساس پاسخ بالینی تنظیم شود. نیمه عمر گاباپنتین ۷-۵ ساعت است که نیازمند تجویز سه بار در روز جهت حفظ غلظت پلاسمایی آن در حد مطلوب می‌باشد.<sup>۲۶</sup> در یک مطالعه، پرگابلین ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه بر کنترل درد بعد از جراحی دندان موثر بود، ولی دوز ۵۰ میلی‌گرم روزانه تفاوت معنی‌داری با گروه دارونما نداشت.<sup>۲۸</sup> بیش‌تر مطالعات، مقادیر ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم پرگابلین روزانه را در کنترل درد حاد بعد از عمل مقایسه کرده‌اند که در مطالعه ما میزان استفاده شده ۲۲۵ میلی‌گرم روزانه (۷۵ میلی‌گرم سه بار در روز) بود. ما در این مطالعه از ۳۰۰ میلی‌گرم گاباپنتین (۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز) مشابه مطالعات قبلی<sup>۱۸-۲۰</sup> استفاده نمودیم.

در مطالعه ما به بیماران توصیه شد که مصرف بسته دارویی ۲ ساعت پس از جراحی آغاز شود (جهت دوسوکور شدن مطالعه). در مطالعات گذشته، درمان بیماران با گاباپنتین قبل از جراحی شروع شده بود (حداقل ۲ ساعت در مطالعه Nissman و ۲ روز در مطالعه Kuhule)<sup>۱۸،۱۹</sup> احتمالاً بهتر است قبل از دبریدمان اپی‌تلیوم قرنیه، غلظت داروها در بافت هدف در حد درمانی باشد. به همین دلیل ممکن است اگر ما دوز Priming داروها را استفاده می‌کردیم، نمره‌های درد در روز عمل و یک روز بعد از آن پایین‌تر می‌بود. بر اساس نمره درد و درصدی از بیماران که درد شدید را تجربه کرده بودند، تفاوتی بین دو گروه گاباپنتین و پرگابلین مشاهده نشد. اما بیمارانی که در گروه پرگابلین بودند، داروهای مسکن اضافه (استامینوفن کدیین) کم‌تری نسبت به گروه گاباپنتین در روز عمل و یک روز پس از آن مصرف کردند که این تفاوت به حد معنی‌دار آماری نرسید. این مشاهده شاید ناشی از اثر سریع داروی پرگابلین باشد. گاباپنتین بعد از مصرف خوراکی به آهستگی جذب شده و در مدت ۳-۴ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسد. در مقابل

است که این سازوکار ممکن است در ایجاد درد مزمن پس از عمل جراحی نیز ایفای نقش کند. تصور می‌شود اثر گاباپنتین و پرگابلین در کاهش درد بعد از عمل با کاهش تحریکات شدید نورون‌های شاخ خلفی (که ناشی از آسیب بافتی است) باشد. گاباپنتین در بسیاری موارد از قبیل کنترل دردهای بعد از عمل فتورفراکتیو کراتکتومی به صورت Off-label استفاده می‌شود. سه کارآزمایی بالینی، تاثیر گاباپنتین را در کاهش درد بعد از فتورفراکتیو کراتکتومی ارزیابی نموده‌اند.<sup>۱۸-۲۰</sup>

Nissman و همکاران<sup>۱۸</sup> نمره‌های درد را بین دو گروه از بیماران مقایسه نمودند. گروه اول، گاباپنتین ۳۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز و گروه دوم استامینوفن کدیین دریافت می‌کردند. این مطالعه کوهورت آینده‌نگر تصادفی و دوسوکور نبود. در این تحقیق اثر گاباپنتین در کاهش درد پس از فتورفراکتیو کراتکتومی با استامینوفن کدیین قابل مقایسه بود. هر چند در گروه گاباپنتین بیماران، داروهای مسکن اضافه‌تر (قطره چشمی تتراکاین) دریافت کرده بودند. Kuhnle و همکاران<sup>۱۹</sup> در یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر تصادفی، نمره‌های درد معمول و حداکثر را بعد از فتورفراکتیو کراتکتومی بین دو گروه از بیماران مقایسه کردند. گروه اول گاباپنتین ۳۰۰ میلی‌گرم، سه بار در روز و گروه دوم دارونما دریافت کردند. تفاوتی در نمره‌های درد دو گروه در طول مطالعه وجود نداشت و مصرف داروهای مسکن اضافی (استامینوفن کدیین) در گروه گاباپنتین بالاتر بود. هر دو مطالعه فوق، روی سربازان وظیفه ارتش انجام شده بود و بیش از ۹۰ درصد شرکت‌کنندگان این دو مطالعه را مردها تشکیل می‌دادند.

مطالعه ما به صورت کاملاً تصادفی در بیمارانی که کاندید عمل فتورفراکتیو کراتکتومی بودند انجام شد. به علاوه نسبت زن به مرد در هر سه گروه مطالعه قابل مقایسه بود و تفاوت معنی‌دار آماری در توزیع سنی و جنسی، عیب انکساری و عمق برداشت لیزری بافت وجود نداشت.

نتایج مطالعه Lichtinger و همکاران<sup>۲۰</sup> نیز با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی داشت و نشان داد گاباپنتین درد را به‌طور معنی‌داری به ویژه در سه روز اول بعد از عمل PRK (دوره‌ای که بیش‌ترین میزان درد احساس می‌شود) می‌کاهد و با توجه به کوتاه بودن زمان مصرف، کم‌ترین عارضه جانبی را برای بیماران داشت، هر چند این مطالعه در حجم نمونه کم انجام شد و نسبت زنان بیش‌تر از مردان بود.<sup>۲۰</sup>

در گروه‌های مورد مطالعه ما، پراکندگی زیادی در عمق برداشت بافت وجود داشت ولی بر اساس تحلیل رگرسیون،

روی درد می‌باشد. لازم به ذکر است که در این مطالعه عارضه جانبی دارویی قابل توجهی (جز تهوع مختصر در سه بیمار) مشاهده نشد و همه بیماران داروها را مصرف نمودند.

#### نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان داد که پرگابالین و گاباپنتین می‌توانند به عنوان داروی‌های کمکی در کاهش درد بعد از فتورفراکتیو کراتکتومی تاثیر نسبی داشته باشند و با توجه به میزان در دسترس بودن، می‌توان از هر یک از آن‌ها در کاهش درد این بیماران استفاده نمود. اما در مورد دوز مناسب و زمان مصرف این داروها، مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر مورد نیاز می‌باشد.

پرگابالین، با تجویز خوراکی بسیار سریع جذب می‌شود و در مدت یک ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می‌رسد.<sup>۲۶</sup>

یکی از محدودیت‌های مطالعه ما تجویز هم‌زمان پرگابالین و گاباپنتین با مواد اپیوئید بود که ممکن است سبب تقویت اثر ضد درد آن‌ها به علت اثرات تجمعی شده باشد. شرکت سازنده داروها یادآور شده است که اثرات هم‌افزایی دارویی احتمالی بین پرگابالین و اپیوئیدها وجود دارد.<sup>۲۹</sup> هم‌چنین تجویز هم‌زمان Oxycodone آهسته رهش و گاباپنتین، اثر تقویت‌کنندگی در نوروپاتی دردناک محیطی بیماران دیابتی دارد.<sup>۳۰</sup> از دیگر محدودیت‌های این مطالعه، گزارشات خود بیماران از امتیاز VAS بود که با وجود توصیه‌هایی که به آن‌ها می‌شد، امتیازدهی آن‌ها با توجه به تحمل درد بیماران متفاوت بود. البته این مسئله از محدودیت‌های هرگونه مطالعه بر

#### منابع

- Wilson SE. Use of lasers for vision correction of nearsightedness and farsightedness. *N Engl J Med* 2004;351:470-475.
- Ambrósio R Jr, Wilson S. LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications. *Semin Ophthalmol* 2003;18:2-10.
- Steinert RF, Bafna S. Surgical correction of moderate myopia: which method should you choose? PRK and LASIK are the treatments of choice. *Surv Ophthalmol* 1998;43:157-179.
- Donnenfeld ED, Holland EJ, Durrie DS, et al. Double-masked study of the effects of nepafenac 0.1% and ketorolac 0.4% on corneal epithelial wound healing and pain after photorefractive keratectomy. *Adv Ther* 2007;24:852-862.
- Torres LF, Sancho C, Tan B. Early postoperative pain following Epi-LASIK and photorefractive keratectomy: a prospective, comparative, bilateral study. *J Refract Surg* 2007;23:126-132.
- Solomon KD, Donnenfeld ED, Raizman M. Ketorolac Reformulation Study Groups 1 and 2. Safety and efficacy of ketorolac tromethamine 0.4% ophthalmic solution in post photorefractive keratectomy patients. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1653-660.
- Durrie DS, Kennard MG, Boghossian AJ. Effects of nonsteroidal ophthalmic drops on epithelial healing and pain in patients undergoing bilateral photorefractive keratectomy. *Adv Ther* 2007;24:1278-1285.
- Weinstock VM, Weinstock DJ, Weinstock SJ. Diclofenac and ketorolac in the treatment of pain after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1996;12:792-794.
- Mohammadpour M, Jabbarvand M, Nikdel M. Effect of preemptive topical diclofenac on postoperative pain relief after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:633-637.
- Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD005452.
- Hurley RW, Cohen SP, Williams KA. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:237-247.
- Mellegers MA, Furlan AD, Mailis A. Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain* 2001;17:284-295.
- Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45:13-18.
- Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: A new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005;39:2029-2037.
- Chizh BA, Gohring M, Troster A. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br J Anaesth* 2007;98:246-254.
- Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: A more 'pharmaceutically elegant' gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:274-287.
- Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: In the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005;65:111-118.
- Nissman SA, Tractenberg RE, Babbar-Goel A. Oral gabapentin for the treatment of postoperative pain after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2008;145:623-629.
- Kuhnle MD, Ryan DS, Coe CD. Oral gabapentin for photorefractive keratectomy pain. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:364-369.
- Lichtinger A, Purcell AD, Schanzlin TL. Gabapentin for postoperative pain after photorefractive keratectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Refract Surg* 2011;27:613-617 Baillie JK, Power I. The mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:33-39.
- Bieri D, Reeve RA, Champion GD. The faces pain scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: Development, initial



- validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990;41:139-150.
22. Baillie JK, Power I. The mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:33-39.
23. Eroglu C, Allen NJ, Susman MW. Gabapentin Receptor alpha2delta-1 Is a Neuronal Thrombospondin Receptor Responsible for Excitatory CNS Synaptogenesis. *Cell* 2009;139:380-392.
24. Hebllich F, Tran Van Minh A, Hendrich J. Time course and specificity of the pharmacological disruption of trafficking of voltage-gated calcium channels by gabapentin. *Channels (Austin)* 2008;2:4-9.
25. Davies A, Hendrich J, Van Minh AT. Functional biology of the alpha(2)delta subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:220-228.
26. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:661-669.
27. Gajraj NM. Pregabalin: Its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* 2007;105:1805-1815.
28. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001;5:119-124.
29. Pfizer Australia Pty Ltd. Lyrica (Australian Approved Product Information), West Ryde: Pfizer;2006
30. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804-813.

Archive of SID