

## مداخلات دارویی در درمان درد مزمن پس از جراحی: یک مرور سیستماتیک

دکتر عباسعلی دهقانی

استادیار بیهوشی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دکتر حسن محمدی پور انوری<sup>۱</sup>

دانشیار بیهوشی، گروه بیهوشی و اتاق عمل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

### Pharmacological Interventions in the Treatment of Chronic Postoperative Pain: A Systematic Review

Abbasali Dehghani, MD

Hassan Mohammadipour Anvari, MD

### ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of chronic pain after surgery is between 10 to 50 percent; Due to the fact that chronic pain after surgery is still unknown and there are different drug regimens are used for it, and as a result, preventive and curative measures are unknown to physicians, we decided to conduct a review study of chronic postoperative pain management.

**Materials and Methods:** This study was a systematic review based on PRISMA steps and clinical trial articles published till the end of 2020 in MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL and Cochrane libraries with the keywords of chronic pain, surgery, pain management.

**Results:** 66 studies were entered with data from 3149 participants in this study; All were clinical trial studies examining the effects of medication on the management of chronic postoperative pain; Drugs used included antidepressants, antiepileptics, capsaicin, epidural injections, neurotoxins, N-methyl-d-aspartate receptor antagonists, and opioids whose effects were evaluated.

**Conclusion:** Chronic pain after surgery is very unpleasant for every patient and it can lead to various complications for the him/her, so it is important to control and manage the situation with appropriate modality; Different drug regimens have been used to control it, and in studies, methods such as the use of injectable opioids, as well as oral medications such as pregabalin and gabapantin were the most effective treatments.

**Keywords:** Chronic pain, Surgery, Pain Management

<sup>۱</sup>. نویسنده مسؤول: Email: dr.anvaritbzmed@yahoo.com

## چکیده

**مقدمه:** شیوع درد مزمن پس از جراحی بین ۱۰ تا ۵۰ درصد است. با توجه به اینکه درد مزمن پس از جراحی هنوز ناشناخته مانده است و روش‌های دارویی متفاوتی برای آن مورد استفاده قرار است و به دنبال آن اقدامات پیشگیرانه و درمانی برای پزشکان نامشخص است بر آن شدیم تا در یک مطالعه مروری به درد مزمن پس از جراحی بپردازیم.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع مروری سیستماتیک بود و بر اساس گام‌های PRISMA انجام شد و مقالات کارآزمایی بالینی چاپ شده تا انتهای سال ۲۰۲۰ که در پایگاه‌های داده‌های MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL و Scopus و Web of Science و کتابخانه Cochrane با گل‌واژگان درد، جراحی، پس از جراحی نمایه شده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**نتایج:** ۶۶ مطالعه با داده‌های ۳۱۴۹ شرکت کننده در این مطالعه وارد شدند؛ تمامی آنان مطالعات کارآزمایی بالینی بودند که اثرات دارویی در مدیریت درد مزمن پس از جراحی را بررسی نموده بودند؛ داروهای مورد استفاده شامل داروهای ضد افسردگی، ضد صرع، کپسایسین، تزریق اپیدورال، نوروکسین‌ها، آنتاگونیست‌های گیرنده N-methyl-d - aspartate و آپیوئیدها بودند که اثرات آنان مورد بررسی قرار گرفتند.

**نتیجه‌گیری:** درد مزمن پس از جراحی برای بیمار بسیار ناخوشایند است و منجر به عوارض متنوعی برای بیمار می‌شود که از این رو کنترل و مدیریت آن مهم است؛ روش‌های دارویی متفاوتی برای کنترل آن انجام شده است که در بررسی‌های انجام شده روش‌هایی همچون استفاده از آپیوئیدهای تزریقی و همچنین داروهای همچون پرگابالین و گاباپانتین مؤثرترین روش‌های درمانی بودند.

**گل‌واژگان:** درد مزمن، جراحی، مدیریت درد

### مقدمه

می‌شود. دردهای مزمن پس از جراحی بین ۱۰ تا ۵۰ درصد بیماران پس از عمل‌های معمول مانند ماستکتومی، جراحی قلب، برداشتن رحم، ترمیم فتق، تعویض مفصل،

درد احساس شده به مدت حداقل ۳ ماه پس از عمل جراحی به عنوان درد مزمن پس از جراحی توصیف

خاص جراحی، از جمله درد پس از آمپوتاسیون و تعویض مفصل زانو متمرکز شده است. هدف از بررسی حاضر شناسایی مطالعات کارآزمایی بالینی است که در آنها مداخلات برای مدیریت درد مزمن پس از جراحی و معرفی انواع روش‌های درمانی برای ارائه برآوردی از اثربخشی و ایمنی آنها بود. با توجه به اینکه درد مزمن پس از جراحی هنوز ناشناخته مانده است و به دنبال آن اقدامات پیشگیرانه و درمانی کامل نشده‌اند بر آن شدیم تا در یک مطالعه مروری به درد مزمن پس از جراحی بپردازیم.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مروری سیستماتیک است که در سال ۱۳۹۹ توسط دو محقق دانشگاه علوم پزشکی تبریز بر اساس معیارهای PRISMA انجام شد. مطالعات یافت شده بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعه حاضر که تا آخر سال ۲۰۲۰ میلادی چاپ شده بودند وارد مطالعه شدند.

#### • معیارهای مقالات

مقالات منتشر شده کارآزمایی بالینی شامل هر گونه مداخله‌ای بود که هدف آن فراهم کردن مدیریت درد مزمن پس از جراحی بود. سن بالاتر از ۱۸ سال برای شرکت کنندگان، حداقل ۹۰ درصد شرکت کنندگان در مطالعه مورد بررسی درد مزمن پس از جراحی را گزارش کرده باشند. مداخلات برای درد دریافت شده توسط بیماران حداقل ۳ ماه پس از جراحی، دارای گروه دارونما، مراقبت‌های معمول یا مداخله جایگزین مدیریت درد بودند و نتایج درد گزارش شده با استفاده از ابزار جمع‌آوری اطلاعات بود. کلیدواژه‌های مورد استفاده در این جستجو شامل درد پس از جراحی، درد، جراحی بودند.

#### • منابع اطلاعاتی و جستجوها

جراحی کمر و همچنین اقدامات جزئی‌تر را شامل می‌شوند. در یک بررسی اروپایی از بیماران جراحی، شیوع درد متوسط تا شدید مزمن پس از جراحی ۱۲ ماه پس از عمل یک درصد بود(۱).

درد مزمن با سلامت عمومی ضعیف، ناتوانی، افسردگی و کناره‌گیری اجتماعی همراه است و خطر ابتلا به بیماری‌های بعدی را افزایش می‌دهد. درد مزمن پس از جراحی قبلاً به عنوان دردی که پس از جراحی ایجاد شود، تعریف می‌شد اما در تعریف جدید به دردی اطلاق می‌شود که بعد از جراحی شدت آن افزایش می‌یابد. این به‌روز رسانی این امکان را فراهم می‌کند که درد در بیمارانی که برای تسکین درد تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند نیز به طور مناسب در این تعریف گنجانده شوند(۲).

ریسک فاکتورهای درد مزمن پس از جراحی ممکن است ژنتیکی، روانی - اجتماعی یا مربوط به شدت درد بعد از عمل باشند. با این حال، برخی از عوامل مرتبط با روش جراحی برای ایجاد درد مزمن کلیدی هستند(۳). اقدامات جراحی که بیش از ۳ ساعت طول بکشند ممکن است خطر درد بعد از عمل را افزایش دهند. یک عامل مهم جراحی در ایجاد درد مزمن آسیب عصبی است و بیمارانی که تحت عمل جراحی قفسه سینه، پستان و فتق قرار می‌گیرند در معرض خطر خاصی از درد نوروپاتی قرار دارند. التهاب ناشی از آسیب بافتی در حین عمل می‌تواند به ایجاد حساسیت مرکزی و درد بیشتر کمک کند. بی‌دردی و پیشگیری ناکافی نیز ممکن است در این امر مؤثر باشد(۴ و ۵).

اطلاع از عوامل تعیین کننده و پیش‌بینی کننده درد مزمن پس از جراحی توسعه مداخلات درمانی و پیشگیرانه را راهنمایی و به مراقبت هدفمند کمک می‌کند(۶). شایع‌ترین موارد بررسی شده جهت مشخص نمودن درد مزمن پس از جراحی، بررسی‌هایی هستند که بر مداخلات مربوط به درد مزمن پس از انجام اقدامات

شرکت کنندگان، روش نمونه‌گیری، مدت زمان بررسی، مداخلات انجام شده، مدت پیگیری، نتایج، ابزارهای مورد استفاده برای اندازه‌گیری نتایج و اطلاعات ثبت شد. برای توضیحات و ارائه داده‌های ناقص، در صورت لزوم با نویسندگان مطالعات تماس گرفته شد (ایمیل).

#### • ارزیابی کیفیت مقالات

کیفیت مقالات با استفاده از چک لیست بررسی مقالات بر اساس چک لیست کانسورت (Consort 2010) کمی شامل: تطابق ساختار مقاله با نوع پژوهش، هدف پژوهش، جامعه پژوهش، فرآیند انتخاب نمونه، ابزارهای گردآوری اطلاعات، تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری مرتبط و متناسب با اهداف، مشخص بودن معیارهای ورود و خروج، رعایت اخلاق در پژوهش، رایج یافته‌ها متناسب با اهداف پژوهش، بحث در مورد یافته‌ها با استناد به نتایج پژوهش‌های مرتبط بررسی شد.

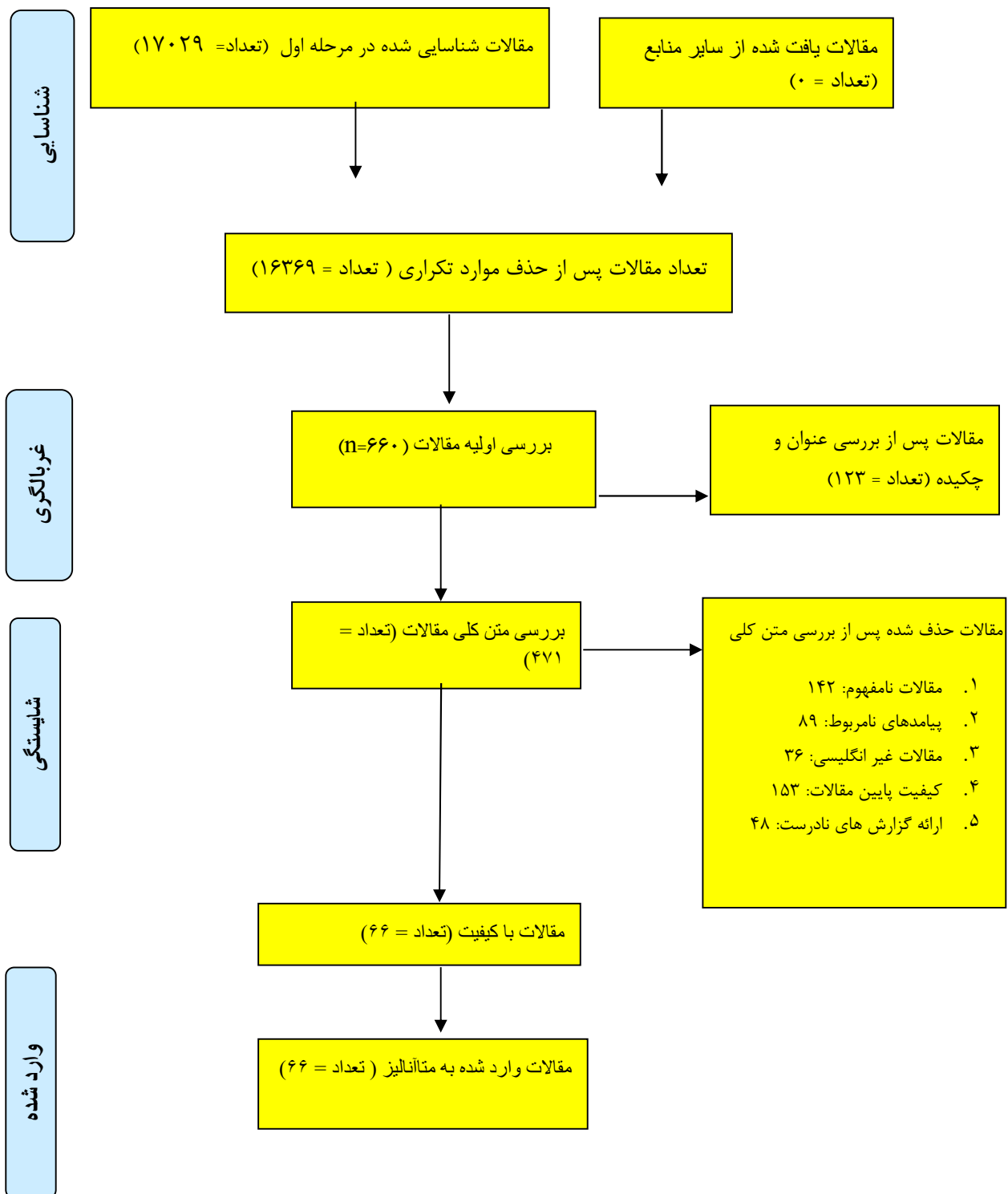
#### نتایج

جستجوها ۱۷۰۲۹ مقاله را شناسایی کردند که از این تعداد ۶۶۰ مورد پس از غربالگری اولیه به طور بالقوه مرتبط تلقی شدند. آدرس ایمیل نویسندگان برای ۵۷ مطالعه از ۷۸ مطالعه که حاوی اطلاعات کافی نبودند برای تعیین صلاحیت ردیابی شدند و اطلاعات بیشتری درخواست شد که پاسخ برای ۱۶ مطالعه دریافت شد و فقط یک نفر واجد شرایط ورود بود. مقالات باقی مانده فاقد صلاحیت بودند زیرا در متن کامل هیچ اشاره‌ای به بیمارانی که درد مزمن پس از جراحی داشتند نشده بود. پس از ارزیابی مقالات کامل ۶۶ مطالعه با داده‌های ۳۱۴۹ شرکت کننده گنجانده شد (۷-۷۲)؛ جریان ورود مقالات به این مطالعه در دیاگرام شماره ۱ آمده است. خلاصه‌ای از مقالات در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

پایگاه‌های داده‌های MEDLINE، Embase و Scopus و Web of Science، PsycINFO، CINAHL و کتابخانه Cochrane از آغاز تا انتهای سال ۲۰۲۰ جستجو شدند. هیچ محدودیت زمانی اعمال نشد. منابع خاکستری (منابعی که به طور رسمی به عنوان مقالات ژورنالی منتشر نشده است) در OpenGrey، تا انتهای سال ۲۰۲۰ جستجو شد. تمامی مطالعات در تمامی جراحی‌ها مورد بررسی قرار گرفتند تا اطمینان حاصل شود که همه روش‌های درمانی بالقوه برای پزشکان و محققان را در این مطالعه بیان نماییم. خلاصه مقالات کنفرانس منتشر شده به دلیل عدم دسترسی به فول تکست مقاله از روند بررسی حذف شدند؛ پس از اتمام استخراج داده‌ها، بررسی‌های سیستماتیک مربوطه بر اساس گام‌های PRISMA انجام شد. خلاصه مقالات یا متن کامل برای حذف مقالات غیرمرتبط مطالعه شدند. بررسی صلاحیت ورود مطالعات به این مطالعه سیستماتیک توسط هر دو محقق انجام شد تا نتایج مطالعات به دست آمده دارای صلاحیت بالا و مورد قبول جهت ورود به این مطالعه باشند. سپس انتخاب نهایی مطالعات به صورت کپی توسط دو نویسنده انجام شد. وقتی اطلاعات کافی برای تعیین صلاحیت به دست نیامد، آدرس‌های ایمیل پست الکترونیکی نویسندگان مطالعه به دست آمد و اطلاعات تکمیلی درخواست شد؛ منظور از اطلاعات مواردی هستند که در متن مقاله به وضوح مشخص نبودند و به نوعی می‌توانستند مبهم باشند و از این رو از نویسندگان به صورت ایمیل موارد مبهم پرسیده شد.

#### • جمع‌آوری داده‌ها

داده‌های حاصل از مطالعات با استفاده از فرم‌های استاندارد توسط یک نویسنده استخراج و توسط نویسندگان دوم بررسی شد. اطلاعات مطالعه، مشخصات جمعیتی



شکل ۱: دیاگرام انتخاب مطالعات

جدول ۱: خلاصه‌ای از مقالات

طراحی مداخله	دو سویه کور، سه سویه کور، تک سویه کور
کشورهای انجام مداخله	ایالات متحده آمریکا (۲۱)، آلمان (۸)، دانمارک (۷)، ایران (۳)، چین (۲)، مصر (۲)، فنلاند (۲)، فرانسه (۲)، ایتالیا (۲)، کره (۲)، سوئد (۲)، ترکیه (۲)، بلژیک (۱)، کانادا (۱)، اسرائیل (۱)، موزامبیک (۱)، هلند (۱)، نروژ (۱)، صربستان (۱)، اسپانیا (۱)، سوئیس (۱)، انگلیس (۱)، چند سایت بین المللی (۱)
نوع جراحی	جراحی ستون فقرات (۲۵)، قطع عضو (۲۱)، جراحی سرطان پستان (۸)، ترمیم فتق مغبنی (۳)، تشریح گردن برای سرطان (۲)، تعویض مفصل زانو (۱)، استرنوتومی (۱)، جراحی شکم (۱)، جراحی شانه (۱)، روشهای مختلف جراحی (۳)
مداخلات دارویی	داروهای ضد افسردگی به عنوان مسکن (۴)، ضد صرع (۸)، کپسایسین (۳)، تزریق استروئید اپیدورال و مداخلات مرتبط (۱۱)، بی حسی موضعی (۱۱)، نوروتوکسین (۳)، آنتاگونیست گیرنده های آسپاراتات-N متیل (۷)، مواد افیونی (۶)، کلسی تونین (۱)، نالوکسان به عنوان کمکی برای مورفین (۱)
گروه مقایسه	درمان فعال (۳۱)، دارونما (۳۱)، مراقبت معمول (۲)، لیست انتظار (۱)، بدون درمان (۱)

• طراحی مداخله

مداخلات به طور کلی کوچک بودند، از ۳ تا ۲۵۰ شرکت کننده (متوسط ۳۸). اولین مطالعه با سه شرکت کننده یک مداخله پایلوت بود، اما در مجموع ۱۸ مطالعه کمتر از ۲۰ شرکت کننده را مشارکت داده بودند. محاسبات برآورد حجم نمونه در ۳۴ مطالعه از ۶۶ مطالعه گزارش شده بود. از این تعداد، ۱۳ مطالعه موفق به جذب یا حفظ تعداد کافی شرکت کننده برای پاسخگویی به محاسبات خود نشده بودند. تاریخ انتشار از ۱۹۸۹ تا ۲۰۱۹ بود. با گذشت زمان، تعداد مطالعات منتشر شده در این زمینه افزایش یافته است، از ۱۰ مداخله منتشر شده قبل از ۲۰۰۱ به ۲۳ مداخله بین ۲۰۱۱ و ۲۰۱۹ رسیده بود.

• مداخلات

روش اصلی گزارش نتایج با توجه به نوع درمان گروه‌بندی شد. اکثر مطالعات مداخلات دارویی را ارزیابی کردند و بنابراین مطالعات در درجه اول دارویی یا در درجه اول جسمی، جراحی، روان‌شناختی و سایر موارد قرار گرفتند. برای ارزیابی شدت درد در ۳۷ مطالعه از ۶۶ مطالعه (۵۶ درصد) از مقیاس آنالوگ بصری (VAS) استفاده شد. ابزار خاص درد معتبر به ندرت مورد استفاده قرار گرفت. متداول‌ترین آنها پرسشنامه درد مک‌گیل بود که در هشت مطالعه استفاده شد. فقط در یک آزمایش به معیارهای IMMPACT36 برای نتایج بیمار اشاره کرده بود.

## مداخلات دارویی

### • داروهای ضد افسردگی

هشت کارآزمایی (۱۳-۶)، از جمله داده‌های ۱۷۷ شرکت کننده، اثر داروهای ضد افسردگی (آمی‌تریپ‌تیلین در سه مطالعه و ونلافاکسین در یک مطالعه) هیچ مدرکی ارائه نشد که یک دوره ۴-۶ هفته‌ای داروهای ضد افسردگی شدت درد را در مقایسه با دارونما کاهش دهد، به جز در یک آزمایش که شامل ۲۰ بیمار بود و نشان داد که بیماران شدت درد زخم پستان کمتری را پس از ۴ هفته مصرف آمی‌تریپ‌تیلین ۱۰۰ میلی‌گرم در روز را در مقایسه با دارونما گزارش کردند. با این حال، این مطالعه شواهدی یافت که آمی‌تریپ‌تیلین منجر به عوارض جانبی بیشتری نسبت به دارونما شده است.

### • داروهای ضد صرع

ده کارآزمایی بالینی (۲۳-۱۴) شامل داده‌های ۳۳۸ شرکت کننده اثرات داروهای ضد صرع بر درد مزمن پس از جراحی را ارزیابی کرده بودند. بیشترین تعداد مطالعات برای اثرات مربوط به گاباپنتین بود (۶ مطالعه، ۲۹۳ شرکت کننده با درد پس از قطع عضو، جراحی سرطان پستان، استرنوتومی و جراحی ستون فقرات). نتایج نشان داد که تفاوت میانگین در شدت درد در هر فرد اندازه‌گیری شده با فرد مشابه در گروه دارونما بر اساس مقیاس VAS به نفع گاباپنتین است. در دو آزمایش که گاباپنتین با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) مقایسه شده بود مشخص شد که گاباپنتین پس از ۱ ماه و ۶ ماه درمان، تسکین درد مؤثرتری را ایجاد می‌کند. یک دوره ۸ هفته‌ای گاباپنتین در یک آزمایش شامل ۶۰ بیمار پس از ماستکتومی، برتر از یک بلوک گانگلیونی ستاره‌ای با استفاده از بوپیواکائین بود. علاوه بر این، ۱ ماه گاباپنتین خوراکی به همراه کورتیکواستروئیدهای اپیدورال استاندارد منجر به درد پایین‌تر در ۶ ماه در مقایسه با کورتیکواستروئیدهای

اپیدورال به تنهایی پس از جراحی ستون فقرات شد. تسکین درد پس از مصرف پرگابالین به مدت ۷ هفته برای درد مزمن بعد از جراحی شکم با دارونما در یک مطالعه با مشارکت ۱۳ بیمار انجام شد. کپسیسین هشت کارآزمایی بالینی (۳۰-۲۳) شامل داده‌های ۱۷۴ شرکت کننده، کپسیسین را برای تسکین درد مزمن پس از ترمیم فتق اینگوئینال، ماستکتومی و سرطان ارزیابی کردند. هیچ گزارشی در مورد تسکین درد در مقایسه با دارونما پس از ۳ ماه مصرف کپسیسین به صورت قرص مشاهده نشد. اما مصرف دوز پایین (۰/۷۵ درصد) کرم موضعی کپسیسین که چهار بار در روز به مدت ۶-۸ هفته استفاده شد، کاهش شدت درد در مقایسه با دارونما گزارش شد. لازم به ذکر است که یک عارضه جانبی که گزارش شده است، واکنش موضعی پوست بود.

### • تزریق اپیدورال

بیست کارآزمایی بالینی (۴۱-۳۱) شامل داده‌های ۸۸۶ شرکت کننده، تزریق اپیدورال و مداخلات مرتبط را پس از جراحی ستون فقرات ارزیابی کردند. دو آزمایش مقایسه آمپول اپیدورال با و بدون استروئید هیچ تفاوتی در تسکین درد بین گروه‌ها نشان نداد. علاوه بر این، افزودن کورتیکواستروئید به مورفین ماهانه اپیدورال تأثیری بر شدت درد بعد از ۶ ماه نداشت. یک آزمایش سه بازویی که شامل ۲۰۶ بیمار بود، تزریق اپیدورال بوپیواکائین، ۲ میلی‌گرم ایندومتاسین و ۸۰ میلی‌گرم متیل پردنیزولون را ارزیابی کرد و نشان داد که همه درمان‌ها منجر به کاهش درد مشابه می‌شود. دو آزمایش ارزیابی تزریق اپیدورال استروئیدها (استات پردنیزولون) در مقابل سرم نمکی به تنهایی نتایج متضادی گزارش کرد: سرم نرمال سالین در ۱۲۰ روز هیچ فایده‌ای را نشان نداد و تزریق اپیدورال استروئید کاهش درد را در ۱۸ ماه پس از تزریق‌های متعدد اپیدورال گزارش کرد. مشخص شد که افزودن هیالورونیداز به تزریق استروئید اپیدورال منجر به

هفته درد اندام فوقانی را کاهش می‌دهد. مشخص شد که یک دوره ۸ هفته‌ای مکسیتین خوراکی هیچ تأثیری بر شدت درد در مقایسه با دارونما در یک آزمایش با ۶۰ بیمار ندارد.

#### • نوروکسین‌ها

شش کارآزمایی بالینی (۴۷-۴۲) شامل داده‌های ۹۱ شرکت کننده، تزریق سم بوتولینوم A (بوتاکس) را برای درد مزمن پس از تعویض مفصل زانو، دیسک گردن و قطع اندام تحتانی ارزیابی کردند. در بیماران مبتلا به تعویض مفصل زانو تحت درمان با سم بوتولینوم A، شدت درد در مقایسه با گروه دارونما بعد از ۲ و ۷ ماه کاهش یافت، بدون اینکه عوارض جانبی افزایش یابد. در یک مطالعه که شامل بیماران با درد مزمن پس از دیسک گردن بودند، دوز کمتری از سم بوتولینوم A با کاهش شدت درد در کوتاه مدت همراه بود اما شواهد کمی وجود داشت که بوتولینوم A با تزریق لیدوکائین/دپومدرول بعد از ۶ ماه مؤثر واقع شود. در یک کارآزمایی بالینی پیلوت استفاده از بوتولینوم A در بیماران مبتلا به درد اندام فوقانی، مؤثر گزارش شد.

#### • آنتاگونیست‌های گیرنده ان-متیل-د-اسپاراتات

ده کارآزمایی بالینی (۵۶-۴۷)، از جمله داده‌های ۱۲۲ شرکت کننده، آنتاگونیست‌های گیرنده ان-متیل-د-اسپاراتات را ارزیابی کردند که در چهار مطالعه هیچ تفاوتی در تسکین درد بعد از ۳-۵ هفته دریافت ممانتین در مقایسه با دارونما مشاهده نشد. سه مطالعه شامل هر کدام از بیماران، کتامین را به تنهایی یا همراه کلسیتونین با دارونما برای بیماران مبتلا به درد اندام فوقانی پس از انجام اقدامات مختلف ارزیابی کردند. تمام آزمایش‌ها شواهدی را نشان دادند که مداخله شدت درد را کاهش داد، اگرچه پیگیری کوتاه بود (۸۰ دقیقه تا ۴۸ ساعت).

کاهش شدت درد در ۴ هفته و ۱۲ ماه می‌شود، و ترکیبی از هیالورونیداز و تریامسینولون تسکین درد مؤثرتری را برای ۱۲ هفته از هر دو عامل به تنهایی فراهم می‌کند. دو آزمایش گزارش داد که افزودن چسبندگی از راه پوست به تزریق اپیدورال منجر به تسکین درد بهتر در ۶ ماه و ۱۲ ماه پس از درمان می‌شود. بی‌حس کننده‌های موضعی یازده آزمایش شامل داده‌های ۳۲۴ شرکت کننده، اثر بی‌حسی موضعی را در ایجاد تسکین درد پس از ترمیم فتق اینگوئینال، جراحی ستون فقرات، قطع عضو و جراحی سرطان پستان ارزیابی کردند. مداخلات ارزیابی شده شامل بلوک لیدوکائین، بلوک عصبی اپیدورال مکرر، بلوک گانگلیونی ستاره‌ای، لیدوکائین وریدی، بوپیواکائین، روپیواکائین، مکسیتین خوراکی بود. پنج کارآزمایی بلوک‌های عصبی بی‌حسی موضعی را ارزیابی کردند. هیچ تفاوتی در شدت درد پس از بلوک عصبی لیدوکائین با هدایت سونوگرافی در مقایسه با بلوک دارونما یا پس از تکرار بلوک عصبی سمپاتیک اپیدورال در مقایسه با بلوک‌های انجام شده با نرمال سالین مشاهده نشد. آزمایش بلوک‌های گانگلیونی ستاره‌ای برای درد پس از جراحی پستان نشان داد که آنها پایین‌تر از گاباپنتین هستند. یک کارآزمایی دیگر اشاره کرد که تسکین درد در ۸ هفته با هدایت سونوگرافی در مقایسه با بلوک‌های بدون هدایت بهبود یافته است. در یک کارآزمایی مشخص شد که تزریق بوپیواکائین به محل‌های عضلانی دردناک طرف مقابل که دردهای اندام فوقانی را نشان داد، در تأمین تسکین درد نسبت به تزریق دارونما مؤثرتر است. پنج کارآزمایی تجویز سیستمیک بی‌حسی موضعی وریدی یا مکسیتین خوراکی را ارزیابی کردند. دو آزمایش نشان داد که لیدوکائین وریدی از شدت درد در مقایسه با سرم نمکی نمی‌کاهد، و یک مورد گزارش داد که باعث کاهش درد می‌شود، اما درد اندام فوقانی را کاهش نمی‌دهد. یک کارآزمایی بالینی پیلوت که روی سه بیمار انجام شد گزارش داد که روپیواکائین بعد از ۱۲



• اُپیوئیدها

شانزده کارآزمایی بالینی (۷۱-۵۶) شامل داده‌های ۲۹۷ شرکت کننده، اُپیوئیدها را برای درد مزمن پس از قطع عضو، جراحی پستان و جراحی ستون فقرات ارزیابی کردند. اُپیوئیدهای مورد بررسی شامل ترامادول، مورفین خوراکی، تزریق مورفین و مورفین اپیدورال بود. در مقایسه با دارونما، مورفین خوراکی در ۴-۶ هفته تسکین درد بهتری را ارائه داد، اگرچه یک عارضه جانبی شایع بیبوست بود. آزمایش‌های ارزیابی شده ۴ هفته ترامادول در مقایسه با دارونما، ۶ هفته مورفین در مقایسه با گاباپنتین با / یا بدون NSAIDs85 و تزریق ماهیانه مورفین اپیدورال و استروئیدها در مقایسه با استروئیدها به تنهایی، هیچ تفاوتی در شدت درد بین گروه‌های درمانی گزارش نکردند.

بحث

بهترین شواهد برای هدایت اجرای مداخلات بالینی پس از ارزیابی آنها در آزمایش‌های تصادفی با کیفیت بالا و در نهایت در بررسی‌های منظم و تجزیه و تحلیل‌های سیستماتیک حاصل می‌شود (۷۳-۷۵). با توجه به شیوع و تأثیر درد مزمن پس از جراحی، ایجاد روش‌های قوی برای مدیریت آن ضروری است (۷۶ و ۷۷). این بررسی سیستماتیک با هدف ارائه ارزیابی جامع از شواهد برای مدیریت دارویی درد مزمن پس از جراحی انجام شده است. با این حال، با توجه به ناهمگنی در مداخلات و طراحی آزمایش (۷۸-۸۰)، تجمع داده‌ها در تجزیه و تحلیل وارد شده به این مطالعه سیستماتیک به سختی امکان‌پذیر بود. برای همه مداخلات، شواهد کافی برای نتیجه‌گیری در مورد اثربخشی یا آسیب وجود داشت. بررسی‌های قبلی که روش‌های درمانی را ارزیابی کرده‌اند، با روش‌های خاص انجام شده‌اند و بر درد مزمن بعد از تعویض کامل زانو و درد اندام فوقانی تمرکز داشته‌اند (۸۱). بیماران مبتلا به درد مزمن پس از جراحی، البته

در آزمایش‌های گسترده‌تری برای بررسی درد مزمن قرار دارند، اما شناسایی این بیماران قبلاً امکان‌پذیر نبوده است. این بررسی برخی مشکلات را در انجام یک بازبینی سیستماتیک درد مزمن پس از جراحی برجسته می‌کند. ابتدا، در تعریف درد مزمن پس از جراحی در طی مطالعات تحقیقاتی، ناهمگنی وجود داشت. برخی از کارآزمایی‌ها فقط بیماران مبتلا به درد نوروپاتیک را شامل می‌شدند و از نظر مطالعات در معیارهای واجد شرایط بودن (۸۲-۸۴)، از جمله مدت و شدت درد تنوع وجود داشت. دوم اینکه یک سوم مطالعات موجود در این بررسی مداخلات مربوط به درد اندام فوقانی را ارزیابی کرده‌اند. اگرچه بررسی‌های قبلی در مورد درد مزمن پس از جراحی شامل قطع عضو نیز بود (۸۵-۸۷)، اما در اتیولوژی درد اندام فوقانی و سایر اشکال درد مزمن پس از جراحی می‌توان آنها را لحاظ نمود (۸۸ و ۸۹). با این حال، درد اندام فوقانی شامل این هدف شد که هدف از این بررسی ارائه یک دید کلی از مداخلات مربوط به درد مزمن در زمینه جراحی بود. شناسایی مداخلاتی که در یک مدل جراحی به خوبی مطالعه شده است، می‌تواند جهت ارزیابی مداخلات برای درد مزمن بعد از جراحی در سایر جراحی‌ها، راهنمایی ایجاد نماید.

به نظر می‌رسد که داروهای ضد افسردگی فعالیت بعضی از مواد شیمیایی مغز به نام نوروترانسمیترها را افزایش می‌دهند و با این شیوه می‌توان اثرات ضددردی را در بیماران ایجاد نمود در حالی که داروهای ضد تشنج به روش‌های مختلفی باعث تسکین و کاهش تحریکات مغز می‌شوند. این روش‌ها عبارتند از: تغییر فعالیت‌های الکتریکی نورون‌ها با تأثیر بر روی کانال‌های یونی (سدیم، پتاسیم، کلسیم، کلرید) موجود در غشای سلولی، تغییر انتقال شیمیایی بین نورون‌ها با تأثیر بر انتقال دهنده‌های عصبی موجود (GABA) گلوتامات در سیناپس‌ها. عملکرد برخی از داروهای ضد تشنج نیز هنوز به خوبی درک نشده است. کاپسیکوم یک نوروپپتید فعال است که ساخت،

است خطر کنار گذاشته شدن مطالعات واجد شرایط را افزایش دهد. با این حال، انتخاب نهایی مطالعات توسط دو محقق مطابق با راهنمایی کتاب راهنمای کوکران انجام شد. با توجه به ماهیت پنهان بیماران مبتلا به درد مزمن پس از جراحی که در سایر آزمایش‌ها نیز وجود دارد، شناسایی مطالعات مربوطه اغلب از عناوین و خلاصه مقاله دشوار بود و برای تعیین اینکه آیا بیماران بعد از جراحی احتمالاً درد مزمن دارند یا خیر، نیاز به بررسی متن کامل دارد. این مسئله دشواری انجام چنین بازبینی منظمی را به دلیل مراجعه محدود به نمونه بیمار از طرق متداول برجسته می‌کند - هیچ کلیدواژه‌ای بر اساس MeSH برای درد مزمن پس از جراحی وجود ندارد، بنابراین نمایه‌کنندگان و حتی نویسندگان مطالعه لزوماً از درد مزمن استفاده نمی‌کنند. جراحی به عنوان کلمه کلیدی، محدودیتی برای ابزارهای مورد استفاده برای ارزیابی نتایج شده بود و ناهمگنی حاصل از ورود آنها به تجزیه و تحلیل را سخت‌تر کرد. مشخص شد که عوارض جانبی ضعیف و ناسازگار گزارش شده‌اند. این قبلاً به عنوان یک مسئله مشترک در آزمایش‌های درد مزمن توصیف شده بود و گزارش نادرست نتیجه‌گیری در مورد ایمنی مداخله را در این بررسی منتفی می‌کند. فرصت‌ها برای متآنالیز به دلیل تنوع در مداخلات شناسایی شده محدود بود و نتیجه‌گیری‌ها عمدتاً بر اساس سنتز داده گزارش شده است. با این حال، این مقاله، مروری جامع از شواهد مدیریت درد مزمن پس از جراحی را ایجاد کرده است و یافته‌ها دارای چندین پیامد روش‌شناختی و بالینی هستند.

### نتیجه‌گیری

درد مزمن پس از جراحی برای بیمار بسیار ناخوشایند است و منجر به عوارض متنوعی برای بیمار می‌شود، و از این رو کنترل و مدیریت آن مهم است؛ روش‌های دارویی متفاوتی برای کنترل آن مورد استفاده قرار گرفته است

ذخیره، انتقال و آزاد شدن ماده P را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این دارو با تخلیه ماده P و ممانعت از تجمع مجدد آن در اعصاب حسی محیطی، پوست و مفاصل را نسبت به درد غیر حساس می‌نماید. در تزریق اپیدورال معمولاً مایعی حاوی کورتیزون (استروئید) و داروی بی‌حسی (لیدوکائین یا بوپیواکائین) و یا آب نمک به کار برده می‌شود و می‌تواند موجب بی‌دردی گردد. نوروتوکسین‌ها با فلج کردن سیستم عصبی و یا قطع ارتباط نورون‌ها (سلول‌های عصبی) مانع رسیدن فرمان‌های مغز به بدن یا باعث بی‌دردی می‌شوند. گیرنده‌های NMDA نوعی کانال یونی دریچه-لیگاندی هستند که اجازه عبور پیام‌های عصبی بین نورون‌ها در مغز و نخاع را می‌دهند. برای عبور پیام‌های عصبی دریچه‌های این کانال‌ها باید باز باشد و این کار به وسیله اتصال گلیسین و گلوتمات به گیرنده‌ها اتفاق می‌افتد. هنگامی که گلیسین و گلوتمات به این گیرنده‌ها متصل‌اند گفته می‌شود کانال یونی در حالت فعال قرار دارد. ترکیبات شیمیایی که گیرنده‌های NMDA را اشغال و کانال‌ها را غیر فعال می‌کنند آنتاگونیست NMDA نامیده می‌شوند. این عملکرد باعث عدم عبور سیگنال‌های عصبی بین نورون‌ها می‌شوند و ادراک کاهش می‌یابد؛ مواد افیونی یا آپیوئید به مجموعه ترکیبات شیمیایی طبیعی و صنعتی مسکن شبیه به مورفین گفته می‌شود که در سیناپس گیرنده‌های عصبی آپیوئید را تحریک می‌کنند. عملکرد همگی آنها در بدن همانند کار انتقال‌دهنده‌های عصبی ضد درد (اندورفین‌ها) است که از طریق تأثیر بر سلسله اعصاب مرکزی موجب تخفیف احساس درد در بدن می‌شوند (۳، ۱۴، ۱۱، ۱۸، ۲۱ و ۲۹)

تأیید محدودیت‌های این بررسی هنگام تفسیر نتایج مهم است. جستجوها حجم زیادی از مقالات را به همراه داشت و بنابراین غربالگری واجد شرایط بودن اولیه فقط برای تعداد محدودی از مطالعات انجام شد. این ممکن

نیستند، لذا این پژوهش کد اخلاقی ندارد. در اینجا از همکاری آقای مهدی خانبابایی گول به عنوان یکی از افراد مؤثر در جمع‌آوری مقالات مرتبط که کمک شایانی در آماده‌سازی این مقاله نمودند نهایت تقدیر و تشکر را داریم.

که در بررسی‌های انجام شده روش‌هایی همچون استفاده از اپیوئیدهای تزریقی و همچنین داروهایی همچون پرگابالین و گاباپانتین مؤثرترین روش‌های درمانی بودند.

تقدیر و تشکر: از آنجایی که مطالعات متاآنالیز و مروری سیستماتیک نیازمند اخذ مجوزهای اخلاقی از دانشگاهها

#### REFERENCES:

1. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2016;33(3):160-71.
2. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surgical Clinics*. 2015;95(2):301-18.
3. Kolettas A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, Kioumis I, et al. Postoperative pain management. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(Suppl 1):S62.
4. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research*. 10:2287;2017.
5. Anvari HMP, Panahi JR, Ansari M, Iraj M, Ghorbanian N, Dehghani A. The Effect of Single Dose of Harpagophytum Capsule (Teltonal) on Post Tracheal Intubation Sore Throat after General Anesthesia. *Archives of Anesthesiology and Critical Care*. 2016;2(4):239-42.
6. Reddi D. Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia*. 2016;71:64-71.
7. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2004;85(1):1-6.
8. Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation Pain and Sensory Changes in Treatment-naive Patients Characteristics and Responses to Treatment with Tramadol, Amitriptyline, and Placebo. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;103(3):619-28.
9. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *European Journal of Pain*. 2002; 6(1): 17-24.
10. Tiina T. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain*. 1996; 64(2):293-302.
11. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *Journal of rehabilitation research and development*. 2005;42(5):645.
12. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2002;27(5):481-6.
13. Hosseinzadeh H, MOHAMMAD PA, AGHA MD, SANAEI S. Comparing the effect of stellate ganglion block and gabapentin on the post mastectomy pain syndrome. 2008.

14. Bıyık İ, Gülcüler M, Karabiga M, Ergene O, Tayyar N. Efficacy of gabapentin versus diclofenac in the treatment of chest pain and paresthesia in patients with sternotomy. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2009;9(5).
15. Zencirci B. Analgesic efficacy of oral gabapentin added to standard epidural corticosteroids in patients with failed back surgery. *Clinical pharmacology: advances and applications*. 2010;2:207.
16. Khosravi M, Azemati S, Sahmeddini M. Gabapentin versus naproxen in the management of failed back surgery syndrome; a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014;65(1):31-7.
17. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. *European journal of neurology*. 2008;15(8):851-7.
18. Silverman A, Samuels Q, Gikas H, Nawras A. Pregabalin for the treatment of abdominal adhesion pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American journal of therapeutics*. 2012;19(6):419-28.
19. Bischoff JM, Ringsted TK, Petersen M, Sommer C, Üçeyler N, Werner MU. A capsaicin (8%) patch in the treatment of severe persistent inguinal postherniorrhaphy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2014;9(10):e109144.
20. Watson CPN, Evans RJ. The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin :a randomized trial. *Pain*. 1992;51(3):375-9.
21. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(8):2974-80.
22. Vidyasagar K, Manchikanti L. A comparative effectiveness evaluation of percutaneous adhesiolysis and epidural steroid injections in managing lumbar post surgery syndrome: A randomized, equivalence controlled trial. *Pain Physician*. 2009;12:E355-E68.
23. Is an Interventional M, Manchikanti L. Fluoroscopic cervical interlaminar epidural injections in managing chronic pain of cervical postsurgery syndrome: preliminary results of a randomized, double-blind, active control trial. *Pain Physician*. 2012;15:13-26.
24. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Datta S. Fluoroscopic caudal epidural injections in managing post lumbar surgery syndrome: two-year results of a randomized, double-blind, active-control trial. *International journal of medical sciences*. 2012;9(7):582.
25. Meadeb J, Rozenberg S, Duquesnoy B, Kuntz J-L, Le Loët X, Sebert J-L, et al. Forceful sacrococcygeal injections in the treatment of postdiscectomy sciaticaA controlled study versus glucocorticoid injections. *Joint Bone Spine*. 2001;68(1):43-9.
26. Revel M, Auleley G-R, ALAOUI S, Nguyen M. FORCEFUL EPIDURAL INJECTIONS FOR THE TREATMENT OF. *Rev Rhum[Engl Ed]*. 1996;63(4):270-7.
27. Rocco AG, Frank E, Kaul AF, Lipson SJ, Gallo JP. Epidural steroids, epidural morphine and epidural steroids combined with morphine in the treatment of post-laminectomy syndrome. *Pain*. 1989;36(3):297-303.
28. Yousef AAAM, EL-deen AS, Al-deeb AE. The role of adding hyaluronidase to fluoroscopically guided caudal steroid and hypertonic saline injection in patients with failed back surgery syndrome: a prospective, double-blinded, randomized study. *Pain Practice*. 2010;10(6):548-53.
29. Kim SB, Lee KW, Lee JH, Kim MA, An BW. The effect of hyaluronidase in interlaminar lumbar epidural injection for failed back surgery syndrome. *Annals of rehabilitation medicine*. 2012;36(4):466.

30. Rahimzadeh P, Sharma V, Imani F, Faiz HR, Ghodrati MR, Nikzad-Jamnani AR, et al. Adjuvant hyaluronidase to epidural steroid improves the quality of analgesia in failed back surgery syndrome: a prospective randomized clinical trial. *Pain Physician*. 2014;17(1):E75-E82.
31. Aldrete JA. Epidural injections of indomethacin for postlaminectomy syndrome: a preliminary report. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;96(2):463-467.
32. Chun-jing H, Hao-xiong N. The application of percutaneous lysis of epidural adhesions in patients with failed back surgery syndrome. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2012;27(4):357-62.
33. Bischoff JM, Koscielniak-Nielsen ZJ, Kehlet H, Werner MU. Ultrasound-guided ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for persistent inguinal postherniorrhaphy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2012;114(6):1323-9.
34. Bischoff JM, Petersen M, Üçeyler N, Sommer C, Kehlet H, Werner MU. Lidocaine patch (5%) in treatment of persistent inguinal postherniorrhaphy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1444-52.
35. Park CH, Jung SH, Han CG. Effect of intravenous lidocaine on the neuropathic pain of failed back surgery syndrome. *The Korean Journal of Pain*. 2012;25(2):94.
36. Hutson P, Backonja M, Knurr H. Intravenous lidocaine for neuropathic pain: a retrospective analysis of tolerability and efficacy. *Pain medicine*. 2015;16(3):531-6.
37. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008;109(2):289-96.
38. Casale R, Ceccherelli F, Labeeb AAEM, Biella GE. Phantom limb pain relief by contralateral myofascial injection with local anaesthetic in a placebo-controlled study: Preliminary results. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009;41(6):418-22.
39. Iffeld BM, Moeller-Bertram T, Hanling SR, Tokarz K, Mariano ER, Loland VJ, et al. Treating intractable phantom limb pain with ambulatory continuous peripheral nerve blocks: a pilot study. *Pain Medicine*. 2013;14(4):935-42.
40. Cheng-jun L, Hai-feng C, Dian-chen L, Yan-qing L, Zhi-guo S, Ning L, et al. Efficacy of ultrasound-stellate ganglion block in breast cancer with postoperative neuropathic pain. *Chinese Journal of Contemporary Neurology & Neurosurgery*. 2013;872(10):13.
41. Singh JA, Mahowald ML, Noorbaloochi S. Intraarticular botulinum toxin A for refractory painful total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(11):2377-86.
42. Wittekindt C, Liu WC, Preuss SF, Guntinas-Lichius O. Botulinum toxin A for neuropathic pain after neck dissection: a dose-finding study. *The Laryngoscope*. 2006;116(7):1168-71.
43. Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report. *The Clinical journal of pain*. 2012;28(2):113-8.
44. Eichenberger U, Neff F, Svetlicic G, Björger S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(4):1265-73.

45. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain—results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;103(3):277-83.
46. Wiech K, Kiefer R-T, Töpfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, et al. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;98(2):408-13.
47. Schwenkreis P, Maier C, Pleger B, Mansourian N, Dertwinkel R, Malin JP, et al. NMDA-mediated mechanisms in cortical excitability changes after limb amputation. *Acta neurologica scandinavica*. 2003;108(3):179-84.
48. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG, Jensen TS. Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;91(4):960-6.
49. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*. 1996;67(1):69-77.
50. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001;90(1-2):55-67.
51. Patarica-Huber E, Boskov N, Pjevic M. Multimodal approach to therapy-related neuropathic pain in breast cancer. *Journal of BU ON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*. 2011;16(1):40-5.
52. Block L, Lundborg C, Bjersing J, Dahm P, Hansson E, Biber B. Ultralow dose of naloxone as an adjuvant to intrathecal morphine infusion improves perceived quality of sleep but fails to alter persistent pain: a randomized, double-blind, controlled study. *The Clinical journal of pain*. 2015;31(11):968
53. Arias-Burúa JL, Valero-Alcaide R, Cleland JA, Salom-Moreno J, Ortega-Santiago R, Atín-Arratibel MA, et al. Inclusion of trigger point dry needling in a multimodal physical therapy program for postoperative shoulder pain: a randomized clinical trial. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2015;38(3):179-87.
54. Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, Yeung KS, Lee JS, Garrity D, et al. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15):2565.
55. Manniche C, Asmussen K, Lauritsen B, Vinterberg H, Karbo H, Abildstrup S, et al. Intensive dynamic back exercises with or without hyperextension in chronic back pain after surgery for lumbar disc protrusion. A clinical trial. *Spine*. 1993;18(5):560-7.
56. Brox JI, Reikerås O, Nygaard Ø, Sørensen R, Indahl A, Holm I, et al. Lumbar instrumented fusion compared with cognitive intervention and exercises in patients with chronic back pain after previous surgery for disc herniation: a prospective randomized controlled study. *Pain*. 2006;122(1-2):145-55.
57. Brunelli S, Morone G, Iosa M, Ciotti C, De Giorgi R, Foti C, et al. Efficacy of progressive muscle relaxation, mental imagery, and phantom exercise training on phantom limb: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015;96(2):181-7.
58. Timm KE. A randomized-control study of active and passive treatments for chronic low back pain following L5 laminectomy. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 1994;20(6):276-86.

59. Hsiao A-F, York R, Hsiao I, Hansen E, Hays RD, Ives J, et al. A randomized controlled study to evaluate the efficacy of noninvasive limb cover for chronic phantom limb pain among veteran amputees. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2012;93(4):617-22.
60. Kern U, Altkemper B, Kohl M. Management of phantom pain with a textile, electromagnetically-acting stump liner: a randomized, double-blind, crossover study. *Journal of pain and symptom management*. 2006;32(4):352-60.
61. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery*. 2005;56(1):98-107.
62. Van Gorp EJJ, Teernstra OP, Gültuna I, Hamm-Faber T, Bürger K, Schapendonk R, et al. Subcutaneous stimulation as ADD-ON therapy to spinal cord stimulation is effective in treating low back pain in patients with failed back surgery syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2016;19(2):171-8.
63. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007;132(1-2):179-88.
64. Schu S, Slotty PJ, Bara G, von Knop M, Edgar D, Vesper J. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2014;17(5):443-50.
65. Van Havenbergh T, Vancamp T, Van Looy P, Vanneste S, De Ridder D. Spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: 500-Hz vs. 1000-Hz burst stimulation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2015;18(1):9-12.
66. Weintraub MI, Steinberg RB, Cole S, editors. *The role of cutaneous magnetic stimulation in failed back syndrome*. Seminars in Integrative Medicine; 2005: Elsevier.
67. Ebid AA, El-Sodany AM. Long-term effect of pulsed high-intensity laser therapy in the treatment of post-mastectomy pain syndrome: a double blind, placebo-control, randomized study. *Lasers in medical science*. 2015;30(6):1747-55.
68. Flor H, Denke C, Schaefer M, Grüsser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *The lancet*. 2001;357(9270):1763-4.
69. Esmer G, Blum J, Rulf J, Pier J. Mindfulness-based stress reduction for failed back surgery syndrome: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2010;110(11):646-52.
70. Kiabi FH, Habibi MR, Soleimani A, Zeydi AE. Mirror therapy as an alternative treatment for phantom limb pain: a short literature review. *The Korean journal of pain*. 2013;26(3):309.
71. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *The journal of pain*. 2008;9(2):105-21.
72. Moore RA, Eccleston C, Derry S, Wiffen P, Bell RF, Straube S, et al. "Evidence" in chronic pain--establishing best practice in the reporting of systematic reviews. *Pain*. 2010;150(3):386-9.
73. Dehghani A, Anvari HMP. High dose but not low dose granisetron decreases incidence and severity of post anesthesia shivering (PAS) and postoperative nausea and vomiting (PONV) following lower abdominal surgeries under spinal anesthesia. *Archives of Anesthesiology and Critical Care*. 2017;3(2):304-7.

74. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: A review of predictive factors. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;93(4):۱۱۲۳-۳۳.
75. King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L, et al. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain*. 2011;152(12):2729-38.
76. Sullivan MJ, Reesor K, Mikail S, Fisher R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain*. 1992;50(1):5-13.
77. Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *The Clinical journal of pain*. 2008;24(6):469-78.
78. Asri S, Hosseinzadeh H, Eydi M, Marahem M, Dehghani A, Soleimanpour H. Effect of Dexmedetomidine Combined with Inhalation of Isoflurane on Oxygenation Following One-Lung Ventilation in Thoracic Surgery. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2020;10(1):۱-۱۰.
79. Bilehjani E, Fakhari S, Farzin H, Yaghoubi A, Mirinazhad M, Shadvar K, et al. The correlation between preoperative erythrocyte sedimentation rate and postoperative outcome in adult cardiac surgery. *International journal of general medicine*. 2017;10:15.
80. Poobalan AS, Bruce J, Smith WCS, King PM, Krukowski ZH, Chambers WA. A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *The Clinical journal of pain*. 2003;19(1):48-54.
81. Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *European Journal of Pain*. 2007;11(5):490-518.
82. Gol MK, Dadashzadeh M, Anvari HM. Design and Implementation of a Checklist for Prediction of Anesthesia-Induced Nausea and Vomiting in Candidate Patients for Mastectomy. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2020;1(1):90-4. doi: 10.15296/ijwhr.2020.13.
83. Veehof MM, Oskam M-J, Schreurs KM, Bohlmeijer ET. Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *PAIN®*. 2011;۱۵۲(۳):۵۳۳-۴۲.
84. Ehde DM, Jensen MP, Engel JM, Turner JA, Hoffman AJ, Cardenas DD. Chronic pain secondary to disability: a review. *The Clinical journal of pain*. 2003;19(1):3-17.
85. Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, Sprott H. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology*. 2008;47(5):670-8.
86. Guzmán J, Esmail R, Karjalainen K, Malmivaara A, Irvin E, Bombardier C. Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *Bmj*. 2001;322(7301):1511-6.
87. Lynch ME, Watson CPN. The pharmacotherapy of chronic pain: a review. *Pain Research and Management*. 2006;11.
88. Zomorodi A, Anvari HM, Kakaei F, Solymanzadeh F, Khanlari E, Bagheri A. Bolus injection versus infusion of furosemide in kidney transplantation: a randomized clinical trial. *Urology journal*. 2017;14(2):3013-7.
89. Newton-John TR. Solicitousness and chronic pain: A critical review. *Pain Reviews*. 2002;9(1):7.