

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۳، شماره ۳، بهار ۱۳۹۲

اثرات پره گابالین خوراکی در کنترل درد شکستگی اندام تحتانی

قدرت اخوان اکبری^۱، مسعود انتظاری اصل^{۲*}، خاطره عیسی زاده فر^۳، تیبیا میرزاجیمی^۴

۱- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

۲- دانشیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

۳- متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

۴- دستیار زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۰/۲۵

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۱/۱۰/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۸/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: کنترل مناسب درد پس از جراحی از نظر جلوگیری از عوارض منفی همانند تاکیکاردی، افزایش فشارخون، ایسکمی میوکارد، کاهش تهویه ریوی و بهبود ضعیف زخم ها، اهمیت ویژه‌ای دارد. در این مطالعه با تجویز پره‌گابالین پیش از عمل جراحی، کفایت و امنیت آن را در کاهش درد پس از اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی و کاهش نیاز به مخدر و عوارض جانبی احتمالی آن بررسی می‌شود.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکورتصادفی بوده که بر روی ۶۰ بیمار که به دلیل شکستگی اندام تحتانی در ناحیه لگن، فموروساق پا کاندید عمل جراحی در بیمارستان فاطمی بودند انجام گرفت. افراد را به دو گروه انتخاب و به یک گروه دو ساعت قبل از عمل جراحی یک کیسول ۱۵۰ میلی گرمی پره‌گابالین و به گروه دیگر به عنوان شاهد یک کیسول پلاسبو داده شد. در هر دو گروه در ساعات ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ پس از جراحی وضعیت بیمار بررسی شده و نمره درد بیمار براساس معیار Visual Analogue Scale ارزیابی گردید.

یافته‌ها: میانگین نمرات آنالوگ بصری درد و مصرف پتدین در گروه دریافت کننده پره‌گابالین به میزان معنی‌داری نسبت به گروه پلاسبو کمتر بود.

نتیجه‌گیری: تجویز پره‌گابالین قبل از اعمال جراحی می‌تواند کنترل درد بهتری برای بیمار به همراه داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: پره‌گابالین، شکستگی اندام تحتانی، کنترل درد، آنالوگ بصری درد

مقدمه

گسترش بی‌دردی چند بعدی و استفاده از فراورده‌های دارویی جدید در کنترل درد پس از جراحی شده است^(۱) که یکی از این فراورده‌های جدید پره‌گابالین می‌باشد. درد حاد بعد از عمل به عنوان پیشگویی کننده درد پایدار بعد از جراحی بوده و حدود ۵۰-۵٪ از بیماران درد پایدار بعد از عمل را در انواع مختلفی از اعمال جراحی تجربه می‌کنند^(۲). پیشرفت‌های اخیر در پاتوفیزیولوژی درد امکان پیشگیری یا تخفیف تحریک‌پذیری بیش از حد اعصاب مرکزی را که مرتبط با درد تشدید یافته بعد از

درد پس از عمل جراحی از جمله مشکلاتی است که عدم کنترل کافی آن عوارض زیادی دارد. کنترل مناسب درد پس از جراحی از نظر جلوگیری از عوارضی مانند تاکیکاردی، افزایش فشارخون، ایسکمی میوکارد، کاهش تهویه ریوی و بهبود ضعیف زخم‌ها، اهمیت ویژه‌ای دارد. شعله‌ور شدن درد حاد می‌تواند منجر به ازدیاد حساسیت در نورون‌ها و رهاسازی مدیاتورهای مرکزی و محیطی شود. پیشرفت‌ها در زمینه مکانیسم‌های مولکولی منجر به

نویسنده مسئول: مسعود انتظاری اصل، اردبیل، بیمارستان امام خمینی، گروه بیهوشی

ایمیل: m.entezari@arums.ac.ir

عمل می‌باشد فراهم کرده است^(۳).

پره گابالین یک مولکول سنتتیک جدید و از مشتقات صنایع بازدارنده نورترانسیمتر گاما آمینوبوتیریک اسید می‌باشد. این دارو یک لیگاند δ -2a است که دارای اثرات بیهوشی، ضد تشنجی، ضدهیجان و تعدیل حرکات در خواب است. پره گابالین در درمان دردهای نوروپاتی، دردهای انسزیونال، دردهای التهابی و دردهای القا شده توسط فرمالین موثر بوده است. در موارد درد حاد پس از جراحی، با کاهش دادن تحریک پذیری نورون‌های شاخ خلفی که توسط صدمات بافتی ایجاد می‌شود، پره گابالین نقش خود را در درمان ایفا می‌کند^(۴). همچنین از آنجا که اکثر بیماران پیش از عمل دچار استرس و هیجان می‌شوند، اثرات ضدهیجان پره گابالین می‌تواند موثر باشد^(۵). در مطالعات مختلف پره گابالین جهت کاهش نیاز به مخدرها^(۶) درمان دردهای دندان^(۷)، درمان درد پس از جراحی فیوژن مهرهها^(۸)، درمان درد پس از جراحی لاپاراسکوپیک کله سیستکتومی به کار رفته است^(۹-۱۴).

در این مطالعه ما با تجویز پره گابالین پیش از عمل جراحی، اثربخشی و بی ضرری آن را در کاهش درد پس از اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی و کاهش نیاز به مخدر و عوارض جانبی احتمالی آن بررسی می‌کنیم.

مواد و روش‌ها

بعد از گرفتن تأییدیه کمیته اخلاقی و رضایت‌نامه کتبی از هر بیمار، ۶۰ بیمار ۶۰-۲۰ ساله در ASA Class I-II که به دلیل شکستگی اندام تحتانی در ناحیه لگن، فمور و ساق پا کاندید عمل جراحی در بیمارستان فاطمی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل بودند، بصورت تصادفی تخصیص یافته پس از کد گذاری، به یکی از دو گروه ۳۰ نفره پره گابالین و پلاسبو تقسیم شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: حاملگی، بیماران با بیماری عصبی یا اختلالات روانی، بیماران با سابقه تشنج، بیماران با

بیماری کلیوی حاد یا مزمن (اوره بیش از ۴۵ میلی گرم در دسی لیتر و کراتینین بیش از ۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر)، بیماران با سابقه زخم گوارشی، بیماران با سابقه حساسیت به پره گابالین و یا پتیدین، بیمارانی که داروهای روانگردان مصرف می‌کنند، سوء مصرف الکل و یا مواد مخدر، امتناع بیماران از انجام مطالعه و مصرف مسکن به غیر از پتیدین بود.

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکورتصادفی شده، بیماران در دو گروه داروی پره گابالین (کپسول ۱۵۰ میلی گرمی) یا پلاسبو (کپسول مشابه از نظر ظاهری ولی فاقد ماده موثره دارویی) را دو ساعت قبل از عمل جراحی به صورت خوراکی دریافت کردند. دارو توسط کارشناس پرستاری بخش ارتوپدی که از نوع دارو مطلع نبود، به بیماران داده شده و سپس بیماران به اطاق عمل منتقل و به صورت یکسان تحت بیحسی نخاعی با سوزن شماره ۲۵ از فضای L4-L5 و با تزریق ۱۵-۱۲ میلی گرم بوپیواکاین ۰/۵٪ قرار گرفته و عمل جراحی روی آنها انجام می‌گرفت. پس از جراحی، اطلاعات مورد نیاز بر اساس فرم‌های موجود توسط دانشجوی پزشکی که از نوع دارو مطلع نبود جمع آوری می‌گردید. در هر دو گروه در ساعات ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ پس از جراحی وضعیت بیمار بررسی شده و نمره درد بیمار براساس معیار VAS (Visual Analogue Scale) با خط کش مدرج صفر تا ۱۰، نمره آرام بخشی بیمار توسط معیار رامسی، میزان تهوع و استفراغ توسط مقیاس N&V Score و وجود یا عدم وجود هذیان سنجیده شده و در فرم‌هایی که به این منظور تهیه گردیده بود ثبت شد. در صورت نیاز برای کنترل درد پس از جراحی ارتوپدی در هر دو گروه، پتیدین ۵۰ میلی گرمی به صورت داخل عضلانی تجویز می‌شد.

اطلاعات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS v.16 و با استفاده از شاخص‌های آمار توصیفی (میانگین، میانه، مد، انحراف معیار، فراوانی و درصد فراوانی) و نیز

تست‌های آماری آنووا یکطرفه، تی-تست برای متغیرهای کمی و مربع کا برای متغیرهای کیفی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از میان ۶۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه، ۳۱ بیمار (۵۱/۷ درصد) مرد و مابقی زن بودند. توزیع جنسی، میانگین سن و طول مدت جراحی بیماران در دو گروه نیز با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین نوع شکستگی بیماران نیز در هر دو گروه مشخص گردید که در هر دو گروه شایع‌ترین نوع شکستگی، شکستگی استخوان فمور بوده و از نظر نوع شکستگی اختلاف معنی‌داری بین بیماران دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$).

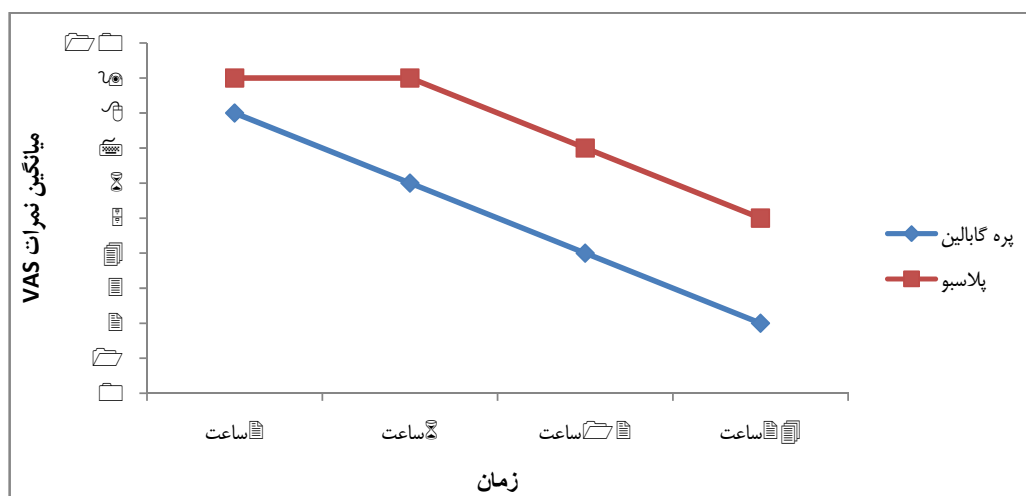
میانگین نمره درد (VAS) بیماران در ساعات ۲-۶-۱۲-۲۴ بین گروه‌ها به صورت معنی‌داری متفاوت بود (نمودار ۱). استفاده از پتیدین به عنوان ضد درد بعد از عمل نیز به صورت معنی‌داری در گروه پره‌گابالین پایین‌تر از گروه پلاسبو بود (نمودار ۲). بررسی بروز تهوع و استفراغ در ساعات ۲، ۶، ۱۲، ۲۴ بعد از عمل نشان داد که

پره‌گابالین به صورت معنی‌داری میزان بروز تهوع و استفراغ بیماران در ساعات مورد بررسی را کاهش داده است (جدول ۱). تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر میزان آرام‌بخشی در ساعات ۱۲ و ۲۴ بعد از عمل وجود نداشت، اما این میزان در ساعت ۲ و ۶ برای گروه پره‌گابالین به صورت معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود.

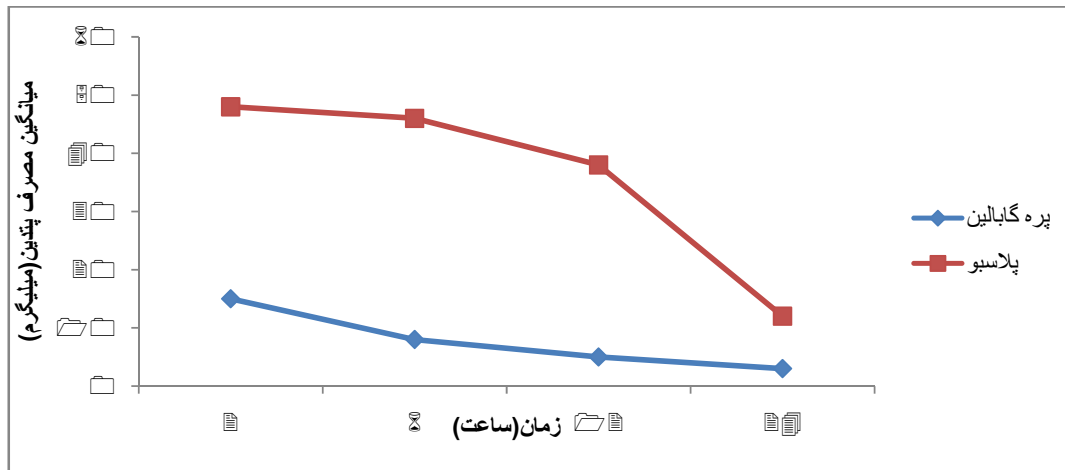
بحث

در این مطالعه مشاهده شد که پره‌گابالین به صورت معنی‌داری میزان نمره آنالوگ بصری درد (VAS) را در بیماران پس از عمل کاهش می‌دهد. همچنین میزان پتیدین مصرفی پس از عمل توسط بیماران را کاهش می‌دهد و ضمناً با عوارض کمتری پس از جراحی همراه است.

مدل‌های تجربی درد نوروپاتی و التهابی نشان داده است که آنالوگ‌های آمینوبوتیریک اسید مثل گاباپنتین و پره‌گابالین دارای اجزای ضد دردی ضد نوسیسپتین می‌باشد. گمان می‌رود که حساسیت زایی اعصاب مرکزی ممکن است منجر به تقویت درد بعد از عمل گردد^(۱۵). تجویز قبل از عمل گاباپنتین، قبل از ترومای التهابی یا تحریک جراحی، ممکن است درجه حساسیت زایی



نمودار ۱: میانگین نمره درد بیماران در ساعات بعد از عمل به تفکیک گروه‌های درمانی



نمودار ۲: میانگین میزان مصرف پتدین بیماران در ساعات بعد از عمل به تفکیک گروه های درمانی

هیستریکتومی^(۱۸، ۱۹) و کوله سیستمی لاپاراسکوپیک^(۲۰ و ۱۲) قرار گرفته بودند، این دارو باعث عارضه‌ای میان بیماران نشد.

در این مطالعه میزان درد بر اساس نمره آنالوگ درد (VAS) سنجیده شد و مشاهده شد که این دارو توانست میزان میانگین نمره درد بیماران را به صورت معنی‌داری کاهش دهد. در اکثریت مطالعات نیز نتایج هم راستا با مطالعه حاضر می‌باشند. مثلاً در مطالعاتی^(۲۰، ۱۹، ۷، ۱۲) میزان شدت درد پس از عمل با مصرف پره گابالین کاهش یافت. این درحالیست که در مطالعات دیگری^(۱۷-۱۸، ۲۰) مشاهده کردند در گروهی که پره گابالین مصرف کردند پس از عمل میزان شدت درد در آنها نسبت به گروه کنترل هیچ تفاوتی نداشت.

یکی از جنبه‌هایی که در بسیاری از مطالعات در ارتباط با این دارو مشاهده شده است، کاهش میزان مصرف اویپوئیدها و مسکن‌ها پس از عمل جراحی در گروهی بوده است که پره‌گابالین مصرف کرده بودند. از این مطالعات می‌توان به مواردی اشاره کرد که نشان داد که پره گابالین به صورت معنی‌داری میزان مصرف اویپوئید را در بیماران بعد از عمل جراحی کاهش داده و همچنین عوارض بعد از مصرف اویپوئیدها مانند استفراغ نیز

جدول ۱: میزان بروز تهوع و استفراغ بیماران در ساعات بعد از عمل به تفکیک گروه های درمانی، تعداد(٪)

میزان بروز تهوع و استفراغ	پره گابالین	پلاسیبو	P value
۲ ساعت	۸(۳۷)	۱۵(۵۰)	۰/۰۰۵
۶ ساعت	۵(۱۷)	۲۶(۸۷)	۰/۰۰۱
۱۲ ساعت	۳(۱۰)	۲۶(۸۷)	۰/۰۰۱
۲۴ ساعت	۳(۱۰)	۱۵(۵۰)	۰/۰۰۲

مرکزی را کاهش دهد^(۱۶). در مقایسه با گاباپنتین، پره‌گابالین که جایگزینی برای افزایش حلالیت پذیری آن در چربی بوده و باعث انتشار از سد خونی مغزی می‌باشد، دارای ویژگی‌های فارماکوکینتیک بهتری بوده و بخاطر فقدان متابولیسم کبدی، تعاملات دارویی کمتری دارد.

در مطالعه حاضر، بیماران از نظر بروز تهوع و استفراغ و همچنین میزان آرامبخشی در ساعات بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفتند که میزان هر دو متغیر در گروه پره‌گابالین نسبت به گروه شاهد پایین تر بود. در مطالعات مختلف وجود عوارض میان بیماران متفاوت می‌باشد. به طوری که در مطالعه‌ای که بر روی بیماران که جراحی بر روی دندان‌شان داشتند^(۷) و در مطالعه‌ای این دارو پس از اعمال جراحی های ژنیکولوژیک تجویز شده بود^(۱۷)، عوارضی از جمله استفراغ، تهوع و درد شکم مشاهده شد، در حالی که در مطالعه ای بر روی بیمارانی که تحت

در نهایت، تجویز پره‌گابالین قبل از اعمال جراحی می‌تواند کنترل درد بهتری برای بیمار به همراه داشته باشد و از آن‌جایی که این دارو میزان مصرف پتیدین را نیز کاهش می‌دهد، می‌تواند در هزینه‌های دارویی بیمارستان تأثیری هرچند ناچیز داشته باشد.

کاهش می‌یابد^(۶ و ۲۳). پژوهشی دیگر^(۹) نشان داد که مصرف پره‌گابالین باعث کاهش مصرف اپیوئید در بیماران مبتلا به درد نوروپاتیک حاد می‌شود. در مطالعه دیگری^(۲۴ و ۱۰) نیز مشاهده شد که مصرف پره‌گابالین میزان مصرف اپیوئید را پس از جراحی آرتروپلاستی هیپ کاهش می‌دهد.

References

- Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale J Biol Med* 2010; 83(1): 11–25.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367:1618–25.
- Buvanendran A, Kroin JS, Kari M, Tuman KJ. Can a single dose of 300 mg of pregabalin reach acute antihyperalgesic levels in the central nervous system? *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35:535–8.
- Gajraj NM, Dabpm F. Pregabalin: Its Pharmacology and Use in Pain Management. *Anesth Analg* 2007; 105:1805-15.
- Gonano C, Latzke D, Sabeti-Aschraf M, Kettner SC, Chiari A, Gustorff B. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *J Psychopharmacol* 2011; 25(2):249-53.
- Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011; 106(4):454-62.
- Hill M, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, Murray. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J* 2001; 5:119–24.
- Kim JC, Choi YS, Kim KN, Shim JK, Lee JY, Kwak YL. Effective dose of peri-operative oral pregabalin as an adjunct to multimodal analgesic regimen in lumbar spinal fusion surgery. *Spine Phila Pa* 2011; 15; 36(6):428-33.
- Durkin B, Page C. Pregabalin for the treatment of postsurgical pain. *Anesthesiology* 2010; 11(16):2751-8.
- Post ZD, Restrepo C, Kahl LK, van de Leur T, Purtill JJ, Hozack WJ. A prospective evaluation of 2 different pain management protocols for total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2010; 25(3):410-5.
- Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104(6):1545-56.
- Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2008; 101(5):700-4.
- Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2010 1; 110(4):1180-5.
- Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1996; 82: 44-51
- Wolf CJ, Chong MS. Pre-emptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362–79.
- Werner FM, Frederick M, Perkins K, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26:322–8
- Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 2007; 105: 1449–53.
- Preemptive pregabalin versus placebo for acute postoperative pain after total abdominal hysterectomy (persian). *J Anesth pain* 2011; 2(1):59-64
- Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy: A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 227-35.
- Schulmeyer MC, de la Maza J, Ovalle C, Farias C, Vives I. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010; 20:1678–81.
- Hassani V, Imani F, Alimian M, Abdolalizadeh M. Comparing the analgesic effect Pregabalin and

- Gabapentin as premedication in laparoscopic procedures (persian). *J Anesth Pain* 2012;2(6):30-7.
22. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008; 134: 106–12.
23. Imani F, Nezafati M, Heidarian M, Mollasoltani M, Niknam K. Effect of single dose premedication with pregabalin on pain after minor surgery (persian). *J Anesth Pain* 2012; 2(8):180-7.
24. Imani F, Akhavan-akbari Gh, Mohammadian-erdi A, Rahimzadeh P. An Evaluation of the Effects of adding oral pregabalin to Morphine sulfate in Patients Receiving Intravenous PCA after orthopedic Surgery (persian). *J Anesth Pain* 2011;1(4):1-7.

Analgesic efficacy of preoperative Oral Pregabalin in Lower Limb Fractures

Ghodrat Akhavan-akbari¹, Masoud Entezari-asl^{*2}, Khatere Isazadefar³, Tiba Mirzarahimi⁴

1- Assistant Professor of Anesthesiology, Ardebil University of Medical Sciences.

2- Associate Professor of Anesthesiology, Ardebil University of Medical Sciences.

3- Specialist of Community and Preventive Medicine, Ardebil University of Medical Sciences.

4- Resident of Obstetrics and Gynecology, Tehran University of Medical Sciences.

Abstract

Aim and Background: Inadequate postoperative pain control results in many complications. A feasible and effective modality is warranted. In this study we evaluated the analgesic efficacy of preoperative pregabalin in lower limb orthopedic surgery.

Methods and Materials: This double blind clinical trial study was carried out on 60 patients candidate for lower limb orthopedic surgery. Patients were randomly allocated to receive either 150 mg pregabalin capsule or placebo two hours before surgery. Severity of pain, nausea and Ramsay sedation scores were evaluated 2, 6, 12 and 24 hours, postoperatively.

Findings: Visual analog pain scores, administered dose of pethidine and nausea scores in the pregabalin group were significantly lower than placebo group. Patients in the pregabalin group were more sedated in the 2nd and 6th hour postoperatively.

Conclusions: Preoperative administration of pregabalin can effectively reduce pain and required dose of opioids after lower limb orthopedic surgery.

Keywords: Pregabalin, lower limb fracture, pain, Visual analog pain scores

Corresponding Author: Masoud Entezari-Asl, Department of Anesthesiology, Emam-Khomieni Hospital, Ardebil, Iran

Email: m.entezari@arums.ac.ir