

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۲، شماره ۸، تابستان ۱۳۹۱

تأثیر تک دوز پره‌گابالین قبل از عمل بر میزان درد پس از اعمال کوچک جراحی

فرناد ایمانی^۱، محمود نظافتی^۲، مجید حیدریان^۳، محمد ملاسلطانی^۳، کیوان نیکنام^۳

۱- دانشیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، بخش بیهوشی و درد

۲- متخصص بیهوشی و فلوشیپ درد، بیمارستان شماره ۱ ولیعصر ناجا

۳- دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۴/۳۱

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۱/۴/۱۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۲/۵

چکیده

زمینه و هدف: درمان درد حاد بعد از اعمال کوچک جراحی از اهمیت ویژه‌ی برخوردار است. پره‌گابالین در کنترل دردهای مزمن نورپاتییک موثر بوده، ولی مطالعات اندکی در مورد تأثیر آن در کنترل درد حاد بعد از عمل وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر یک مقدار تنه‌ای خوراکی پره‌گابالین در کنترل درد و کاهش مصرف مخدر بعد از اعمال کوچک جراحی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۶۰ بیمار کاندید اعمال کوچک جراحی تحت بیهوشی عمومی بصورت تصادفی انتخاب شده و به دو گروه تقسیم شدند: گروه مورد پره‌گابالین ۱۵۰ میلی‌گرم و گروه شاهد دارونما یک ساعت قبل از عمل دریافت کردند. روش بیهوشی در هر دو گروه یکسان بود. پس از عمل در صورت نمره درد بالاتر از ۳، پتیدین وریدی ۲۵ میلی‌گرم تزریق می‌گردید. نمره درد بیماران با روش نمره بندی مشابه بینایی VAS و مقدار مصرف پتیدین و عوارض تا ۲۴ ساعت بعد از عمل ثبت گردید. سطح معنی‌دار این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: مشخصات دموگرافیک در دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشت. نمره درد و مصرف مخدر در ۲۴ ساعت پس از عمل در گروه پره‌گابالین بطور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد و بدون عوارض بیشتر بود ($P < 0/01$).

نتیجه‌گیری: مصرف یک مقدار تنه‌ای (۱۵۰ میلی‌گرم) پره‌گابالین خوراکی قبل از اعمال کوچک جراحی می‌تواند نمره درد و مصرف مخدر را در ۲۴ ساعت بعد از عمل کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: پره‌گابالین، پتیدین، اعمال کوچک جراحی، نمره درد

مقدمه

گلوتامات، نوراپی نفرین، ماده پی، و پپتیدهای وابسته به ژن کلسی‌تونین می‌گردد و با این عمل نورون‌هایی که بیش از حد در دستگاه عصبی مرکزی تحریک شده‌اند را به وضعیت عادی خود باز می‌گرداند^(۱-۶). از گاباپنتین که پیش ساز پره‌گابالین است جهت کاهش درد پس از عمل استفاده گردیده و اثرات بی‌دردی و کاهش نیاز به مخدرها برای آن مشاهده شده است.^(۷)

با توجه به ضرورت کنترل درد بیماران بویژه دردهای حاد بعد از عمل بنظر می‌رسد که درد حاد بعد از عمل در

پره‌گابالین آنالوگ ساختمانی گامابوتیریک اسید (گابا) است که اثرات ضد درد، ضد تشنج و ضد اضطراب دارد. در امروزه استفاده از آن در درمان دردهای نورپاتییک به اثبات رسیده است. مکانیسم عمل آن به صورت اتصال به زیر گروه‌های پیش سیناپسی آلفا-۲ گابا کانال‌های وابسته به ولتاژ کلسیم بوده که بصورت بسیار گسترده‌ای در نخاع و مغز وجود دارند. تحریک گروه‌های پیش سیناپسی آلفا-۲ گابا مانع از آزادسازی نوروترانسمیترهای تحریکی شامل

نویسنده مسئول: محمود نظافتی، تهران، خیابان ولیعصر، بیمارستان شماره ۱ ولیعصر ناجا، بخش بیهوشی

ایمیل: mahnezafati@gmail.com

پره‌گابالین یا پتیدین، داشتن سابقه تشنج و درمان آن با پره‌گابالین یا گاباپنتین بود.

بیماران بطور تصادفی به دو گروه مساوی (۳۰ نفری) تقسیم شدند و نمره‌بندی درد مشابه بینایی (VAS) که یک روش استاندارد برای اندازه‌گیری درد بوده [شدت درد از نمره صفر (بی دردی) تا ۱۰ (بیشترین درد قابل تصور)] به آنان آموزش داده شد. یک ساعت قبل از شروع عمل جراحی، به گروه مورد کپسول پره‌گابالین خوراکی ۱۵۰ میلی‌گرم، و به گروه شاهد قرص دارونما تجویز گردید. روش بیهوشی در تمام بیماران مشابه همدیگر بود، پیش داروی بیهوشی ابتدا ۱ میلی‌گرم میدازولام و ۱۰۰ میکروگرم فنتانیل وریدی، سپس پروپوفول و آتراکوریوم تزریق وریدی، و لوله گذاری تراشه انجام می‌گردید. داروی نگهدارنده انفوزیون پروپوفول ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم در ساعت بود. در انتهای جراحی پس از تزریق ریورس (آتروپین و پروستگمین) لوله تراشه خارج و بیماران به ریکاوری منتقل می‌شدند.

بعد از انجام جراحی و انتقال بیمار به بخش، در کنار مراقبت‌های لازم پس از عمل، نمره درد آنان هر ۶ ساعت در طول ۲۴ ساعت اول پس از عمل براساس نمره‌بندی درد مشابه بینایی (VAS) ثبت گردید. در صورت وجود نمره درد بالاتر از ۳ در هر فواصل تعیین شده، پتیدین ۲۵ میلی‌گرم وریدی تجویز شد و در پرسشنامه و برگه‌های درد به ثبت می‌رسید. همچنین عوارض احتمالی در مورد تجویز این داروها نیز ثبت می‌گردید.

با بررسی نمره درد مشابه بینایی بیماران در ۲۴ ساعت اول پس از عمل در دو گروه اصلی و شاهد به ارزیابی اثر تجویز خوراکی پره‌گابالین پیش از اعمال جراحی در کاهش درد بیماران پس از عمل جراحی پرداخته شد. همچنین بررسی گردید که آیا تجویز پره‌گابالین پیش از انجام عمل جراحی تاثیری در کاهش نیاز به استفاده از پتیدین (به

بسیاری از بیماران جراحی به نحو موثری کنترل نمی‌گردد^(۸)، و به همین دلیل لزوم بررسی و ارزیابی روش‌هایی که بتوانند از طرق مختلف درد را پس از جراحی کاهش دهند کاملاً احساس می‌شود. با جستجو در مقالات تحقیقاتی و بررسی‌هایی در سال‌های اخیر، بنظر می‌آید که پره‌گابالین هم می‌تواند خاصیت جلوگیری و کنترل درد پس از اعمال جراحی را داشته باشد، و باعث کاهش نیاز به تجویز مخدرها برای جلوگیری از درد پس از اعمال جراحی گردد^(۶)، با توجه به این نکته که اثر ضد درد پره‌گابالین در بیماران مبتلا به دردهای نوروپاتیک ۲ تا ۴ برابر گاباپنتین بوده است^(۹) و تداخلات دارویی اندکی با سایر مواد دارد^(۶)، و نیز با در نظر گرفتن این مطلب که در مجموع تحقیقات اندکی در این موارد تاکنون صورت گرفته است و اطلاعات اندکی در مورد مصرف پره‌گابالین در حول و حوش عمل وجود دارد، لذا در این مطالعه که در بخش بیهوشی بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) صورت گرفته به بررسی تاثیر تجویز پره‌گابالین پیش از برخی اعمال جراحی عمومی بر میزان درد پس از عمل پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق در سال ۱۳۸۷ در بخش بیهوشی بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) انجام گرفت. در این مطالعه که به صورت مورد-شاهد (case-control) می‌باشد، تعداد ۶۰ بیمار از هر دو جنس زن و مرد که از نظر طبقه بندی انجمن بیهوشی آمریکا (ASA) در کلاس یک و دو بوده (فاقد بیماری سیستمیک شدید) و کاندید اعمال کوچک جراحی عمومی و اورولوژی مانند هرنی، واریکوسل، و هموروئید تحت بیهوشی عمومی بودند پس از آگاه شدن از روش مطالعه و اخذ رضایتنامه کتبی، انتخاب گردیدند. معیارهای خروج بیماران از مطالعه، شامل حساسیت به

آورده شده است. توزیع فراوانی نمره درد و دفعات دریافت پتیدین در جداول ۳ و ۴ نشان داده شده است. در طراحی این مطالعه سعی بر این بوده است که از پیش داوری جلوگیری شود. با انجام آزمون t احتمال بروز ارتباط مشاهده شده به علت تصادف یا تفاوت در نمونه گیری، و اثبات واقعی بودن نتایج مشاهده شده را بررسی نمودیم.

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک در دو گروه

معیار	پره‌گابالین (۳۰ نفر)	شاهد (۳۰ نفر)
سن (سال)	۴۷ ± ۵/۲	۵۱ ± ۶/۷
وزن (کیلوگرم)	۷۲ ± ۱۲	۶۹ ± ۱۱
مرد: زن	۴: ۲۶	۷: ۲۳
هرنی	۱۴	۱۲
هموروئید	۱۰	۱۴
واریکوسل	۶	۴

جدول ۲: نمره درد و دفعات پتیدین مصرفی در دو گروه

معیار	پره‌گابالین (۳۰ نفر)	شاهد (۳۰ نفر)	P value
نمره درد (VAS)	۲/۸۳ ± ۱/۰۲	۵/۰۳ ± ۰/۷	< ۰/۰۱
دفعات پتیدین مصرفی	۰/۳۷ ± ۰/۵۸	۱/۹۳ ± ۰/۵۸	< ۰/۰۵
عوارض	-	-	ns

جدول ۳: توزیع فراوانی میزان درد

گروه	نمره درد فراوانی							
	۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	جمع
تعداد	۰	۰	۱۶	۵	۷	۲	۰	۳۰
درصد	۰	۰	۵۳/۳	۱۶/۷	۲۳/۳	۶/۷	۰	۱۰۰
تعداد	۰	۰	۰	۰	۷	۱۵	۸	۳۰
درصد	۰	۰	۰	۰	۲۳/۳	۵۰	۲۶/۷	۱۰۰

جدول ۴: توزیع فراوانی میزان پتیدین مصرفی

گروه	دفعات پتیدین تجویزی فراوانی				
	۰	۱	۲	۳	جمع
تعداد	۲۰	۹	۱	۰	۳۰
درصد	۶۶/۷	۳۰	۳/۳	۰	۱۰۰
تعداد	۰	۶	۲۰	۴	۳۰
درصد	۰	۲۰	۶۶/۷	۱۳/۳	۱۰۰

عنوان داروی مخدر) در بیماران برای کاهش درد پس از جراحی در گروه مورد نسبت به گروه شاهد داشته است یا خیر. اطلاعات ثبت شده با استفاده از نرم افزار اسپیس اس اس ۱۷ تحت تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

تعداد ۶۰ بیمار در ۶ ماهه دوم سال ۱۳۸۷ از میان بیماران کاندید اعمال کوچک جراحی عمومی و اورولوژی مانند هرنی، واریکوسل، و هموروئید از طریق نمونه برداری مستمر (شامل ۴۹ مرد و ۱۱ زن) به صورت نمونه برداری غیر احتمالی انتخاب شدند. اطلاعات دموگرافیک در جدول ۱ آورده شده است.

نمره درد (VAS) بیماران در ۲۴ ساعت اول پس از عمل و دفعات دریافت پتیدین و عوارض در جدول ۲

درد پره‌گابالین بر میزان مرفین مصرفی بصورت پمپ کنترل درد در اعمال ارتوپدی مشاهده شده است^(۱۰)، ولی در بسیاری از مطالعات به دنبال مصرف پره‌گابالین عوارض جانبی مانند تهوع و استفراغ^(۵،۱۱)، خواب آلودگی، گیجی^(۵،۱۲)، ادم اندام‌ها و سردرد^(۱۲) گزارش شده بود، چرا که بیشترین مقدار توصیه شده پره‌گابالین روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم است، و این در حالی است که در مطالعه حاضر هیچ‌گونه عوارض جانبی ناشی از تجویز ۱۵۰ میلی‌گرم پره‌گابالین در هیچ‌کدام از بیماران مشاهده نگردید. از سوی دیگر در مطالعه ما تاثیر واضحی در کاهش میزان درخواست بیماران برای تجویز مخدر جهت جلوگیری از دردهای شدید پس از انجام اعمال جراحی مشاهده گردید. گرچه در مطالعات دیگر، در بعضی موارد با مقادیر بیشتر از این مقدار هم تاثیری در کاهش مخدر تجویزی مشاهده نگردیده بود. بطور مثال، در یک تحقیق تجویز روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم پره‌گابالین اثر کاهش دهنده میزان مخدر مصرفی را داشته ولی تجویز مجموعاً ۳۰۰ میلی‌گرم آن در یک روز موجب کاهش مخدر تجویزی نشده بود^(۱۳).

با در نظر گرفتن پرسش‌هایی که هنوز در ارتباط با تاثیر تجویز مقادیر متفاوت و نیز الگوی تاثیرگذاری پره‌گابالین بر درد پس از عمل جراحی در گروه‌های مختلف بیماران و جنسیت‌های مختلف، در اعمال جراحی گوناگون وجود دارد، به نظرمی‌رسد نیاز به مطالعات و تحقیقات بیشتری در این زمینه در ایران وجود دارد.

با توجه به فرضیه صفر مبنی بر "عدم وجود ارتباط واقعی ما بین مصرف یک مقدار تنها از پره‌گابالین قبل از عمل جراحی با میزان درد و یا مصرف پتیدین در بیماران، پس از عمل جراحی"، به بررسی این نکات می‌پردازیم که آیا اختلاف ۲/۲ در میانگین میزان درد پس از عمل و نیز اختلاف ۱/۵۶ واحد در میانگین دفعات مصرف پتیدین پس از عمل که مابین گروه مورد و شاهد مشاهده شده است از نظر آماری معنی‌دار است یا خیر؟

پس از انجام آزمون t میزان برای دفعات مسکن مصرفی ۱/۱۱ و برای نمره درد ۱ بوده است، که با توجه به نمره درد و دفعات مسکن مصرفی کمتر در گروه پره‌گابالین در مقایسه با گروه شاهد و مراجعه به جدول t درمی‌یابیم که اختلاف معنی‌داری از نظر نمره درد و دفعات تزریق پتیدین بین گروه پره‌گابالین و شاهد وجود دارد (جدول شماره ۲، میزان P به ترتیب کمتر از ۰/۰۱ و ۰/۰۵). در ضمن لازم به ذکر است که هیچ‌گونه عوارضی ناشی از مصرف پره‌گابالین یا تجویز پتیدین با مقادیر فوق در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه به وضوح اثر کاهش دهنده درد تجویز خوراکی پره‌گابالین ۱۵۰ میلی‌گرم قبل از اعمال کوچک جراحی عمومی را نشان داد. گرچه در مطالعات دیگر هم نتایجی مشابه در خصوص اثر کاهنده

References

1. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16 Suppl 2:S128-33
2. Alimian M, Imani F, Faiz SHR, Pournajafian A, Navadegi SF, Safari S. Effect of Oral Pregabalin Premedication on Post-Operative Pain in Laparoscopic Gastric Bypass Surgery. *Anesth Pain* 2012; 2(1):12-6.
3. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005; 39(12):2029-37.
4. Hassani V, Imani F, Alimian M, Abdolalizade M. [Comparing the analgesic effect Pregabalin and Gabapentin as premedication in laparoscopic procedures (Persian)]. *J Anesth Pain* 2012; 2(6): 40-46
5. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008;

- 134(1-2): 106-12.
6. Golembiewski JA. Postoperative pain management--is there a role for Gabapentin or pregabalin? *J Perianesth Nurs* 2007;22(2):136-8.
 7. Fassoullaki A, Stamatakis E, petropoulos G, Sifaka I, Hassiakos D, Sarantopoulos C. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anesthesiol* 2006; 23:136-41.
 8. Imani F, Safari S. Pain Relief is an Essential Human Right, We Should be Concerned about It. *Anesth Pain* 2011;1(2): 55-7.
 9. Bryans JS, Wustrow DJ. 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med Res Rev* 1999; 19(2):149-77.
 10. Imani F, Akhavan-akbari G, 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):40-46
 11. Hill M, Balkenohl M, Thomas DW, walker R, Mathe H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J pain* 2001;119-54.
 12. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacguot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic: neuralgia: results of a randomized Placebo-controlled clinical. *Pain* 2004;198:26-35.
 13. Ho ky, Gan Ty, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain - a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006; 126: 91-101.

Effect of single dose premedication with pregabalin on pain after minor surgery

Farnad Imani¹, Mahmoud Nezafati², Majid Heidarian², Mohammad Molla-Soltani³,
Keivan Niknam³

1- Associate professor of anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Rasoul Akram Medical Center, Department of Anesthesiology and Pain

2- Anesthesiologist and pain fellowship, Vali-Asr Hospital

3- Resident of anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Rasoul Akram Medical Center

Abstract

Aim and Background: Optimal postoperative pain management is necessary after minor general surgery. Although pregabalin had been showed efficacy against neuropathic pain, very limited evidence support its postoperative analgesic efficacy. The aim of this study was to evaluate the analgesic efficacy of premedication with single oral dose of pregabalin for minor general surgery.

Methods and Materials: Sixty patients candidate for minor general surgery under general anesthesia were randomly allocated into the two groups; In intervention group Pregabalin 150mg , and in control group placebo was administered one hour before surgery. Anesthesia method was similar in both groups. If pain score (Visual Analogue Scale, VAS) was more than three, pethidine 25mg intravenous was administrated. VAS, opioid consumption, and side effects were recorded for 24 hours after surgery.

Findings: Demographic data was not significantly different between two groups. VAS and opioid consumption during the 24 hours postoperative period in pregabalin group was significantly less than the placebo group without any more side effects ($p < 0.01$).

Conclusions: Preoperative administration of single oral dose of pregabalin 150mg reduced post operative pain and opioid consumption for 24 hours following minor general surgery.

Keywords: Pregabalin, minor general surgery, pain score, premedication

Corresponding Author: Mahmoud Nezafati, Department Anesthesiology, Vali-Asr Hospital, Tehran

Email: mahnezafati@gmail.com