

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۳، شماره ۴، تابستان ۱۳۹۲

## تأثیر تجویز ممانتین خوراکی قبل از عمل بر درد پس از اعمال ارتوپدی

پوپک رحیم زاده<sup>۱</sup>، فرناد ایمانی<sup>۲</sup>، سیدحمیدرضا فیضی<sup>۳</sup>، امیرمحمد محسن پور<sup>۴\*</sup>، علی اکبر نصیری<sup>۴</sup>

۱- استادیار بیهوشی، فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)

۲- دانشیار بیهوشی، فلوشیپ اینترونشنال درد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)

۳- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)

۴- متخصص بیهوشی، فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۲/۲۵

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۲/۰۲/۰۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۱/۱۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** ممانتین یکی از آنتاگونیست‌های گیرنده های NMDA است که دارای شروع سریع و عوارض جانبی محدودی بوده و اثرات مهاری آن بر دردهای نوروپاتیک در صورتی که قبل از آسیب عصب استفاده شود مطرح شده است. مطالعات اندکی در مورد تأثیر آن در کنترل درد حاد پس از عمل وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تجویز ممانتین خوراکی بر میزان درد پس از اعمال ارتوپدی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** تعداد ۶۰ بیمار دچار شکستگی اندام فوقانی (ASA Class I,II) در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور، در دو گروه مطالعه شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی، یک ساعت قبل از عمل به یک گروه ۲۰ میلی گرم ممانتین و به گروه دیگر دارونما داده شد. سپس بیماران پیش‌داروی فنتانیل و میدازولام و القای بیهوشی با پروپوفول و سیس‌آتراکوریم دریافت کردند. در طول عمل مقدار نگهدارنده پروپوفول و رمیفنتانیل تجویز شد. در پایان عمل نمره درد برحسب معیار بصری درد (VAS) و نمره آرام‌بخشی در ریکآوری و همچنین در ساعتهای ۶، ۸، ۲۴، ۳۶ و ۴۸ پس از عمل بررسی و ثبت گردید. همچنین مقدار مصرفی مخدر مورد نیاز جهت کنترل درد و میزان تهوع و استفراغ ثبت شد.

**یافته‌ها:** دو گروه از نظر مشخصات دموگرافیک تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. نمره درد در ریکآوری و ساعتهای ۶ و ۲۴ پس از عمل جراحی در گروه دار و کمتر از دارونما بود، مقایسه نمره آرام‌بخشی در دو گروه نشان داد که میزان آرام‌بخشی تنها در ساعت ۲۴ پس از عمل در دو گروه بطور معنی‌داری اختلاف آماری دارد ( $P = 0/04$ )، همچنین میزان مصرف مورفین تزریق شده در زمان ریکآوری در گروه ممانتین کمتر بود ( $P = 0/01$ ). بروز عوارض مانند تهوع و استفراغ در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری با هم نداشت.

**نتیجه‌گیری:** مصرف ۲۰ میلی گرم ممانتین یک ساعت قبل از عمل جراحی بر کاهش شدت درد بعد از عمل مؤثر بوده، و سبب کاهش تقاضای مورفین در زمان ریکآوری شده است.

**واژه‌های کلیدی:** ممانتین، درد پس از عمل، نمره آرام‌بخشی، نمره درد

### مقدمه

احساس نامطبوع و یک تجربه ناخوشایند روانی است که با تخریب واقعی بافت‌ها همراه می‌باشد. دانش کنونی درباره ایجاد درد حاد پس از عمل و افزایش مرگ و میر و عوارض ناشی از آن در بیشتر منابع تخصصی به روشنی بحث کرده است. درد پس از عمل آثار سوئی را بر سیستم‌های مختلف

درد حاد پس از عمل یکی از مهم‌ترین عوارض کلیه اعمال جراحی به ویژه اعمال شکستگی اندام است، که نه تنها در روند ترمیم استخوان‌های شکسته اثر منفی دارد، بلکه سبب افزایش مرگ و میر پیرامون عمل می‌شود. درد یک

نویسنده مسئول: امیرمحمد محسن پور، تهران، ستارخان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دفتر گروه بیهوشی و درد

ایمیل: mohsenpooramir@yahoo.com

### مواد و روش‌ها

این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی و از نوع دو سوکور می‌باشد. در این مطالعه از بین بیماران بستری در بخش ارتوپدی در بیمارستان حضرت رسول کرم (ص) که بعد از پذیرش توسط یکی از همکاران تحت معاینه اولیه برای تایید شکستگی اندام فوقانی قرار گرفتند، تعداد ۶۰ بیمار با سن ۶۷-۱۸ سال که از نظر وضعیت سلامت جسمانی در کلاس ۲ و ۱ ASA قرار داشته، انتخاب و بطور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری دریافت کننده ممانتین (A) یا دارونما (B) قرار گرفتند. بیماران قبل از جراحی توسط متخصص بیهوشی ویزیت شده و پس از دادن توضیحات شفاهی و اخذ رضایت نامه کتبی جهت شرکت در طرح آماده شدند. به یک گروه ۲۰ میلی‌گرم ممانتین و به گروه دیگر دارونما یک ساعت قبل از عمل داده شد. روش نمونه‌برداری، ساده تصادفی بود به طوری که فقط پزشک مسئول توزیع دارو نام آن را می‌دانست و خود بیمار و نیز پزشک دیگری که پس از عمل نمره درد و نمره آرام بخشی را ثبت می‌کرد از نوع داروی دریافتی بی‌خبر بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از: اعتیاد به مواد مخدرویا الکل، بیماری جدی قلبی-عروقی، تنفسی و مغزی و بیماری روانپزشکی که امکان ارزیابی بیمار را مختل کند.

سپس بیماران پیش داروی فنتانیل به میزان ۲ میکروگرم بر کیلوگرم و میدازولام به میزان ۰/۱۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کرده و القای بیهوشی با پروپوفول به میزان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سپس آتراکوریم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام شد. در طول عمل بیمار با دوز نگهدارنده ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه پروپوفول و ۰/۲ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه رمیفنتانیل نگهداری شدند.

در پایان عمل، بعداز ریورس و خارج کردن لوله

بدن از قبیل سیستم‌های تنفسی، قلبی عروقی، گوارشی و ادراری بر جا می‌گذارد و سبب ایجاد تغییرات متابولیک و عصبی - هورمونی نیز می‌گردد<sup>(۱،۲)</sup>.

امروزه اغلب اعمال جراحی درجهت به حداقل رساندن تروما به بیماران و کاهش موربیدیتی و مورتالیتی و کوتاه ساختن مدت اقامت در بیمارستان و تقلیل هزینه‌های بهداشتی، پیشرفت‌های زیاد کرده‌اند، از این‌رو در بسیاری از کشورهای توسعه یافته و درحال توسعه، سرویس درد حاد یکی از ارکان اصلی بیمارستان‌ها است که سبب کاهش چشمگیری در عوارض پس از عمل می‌شود. در این راستا، انواع روش‌های کاهش درد حاد پس از عمل جراحی، از تجویز مسکن قبل از عمل جراحی گرفته تا بلوک‌های عصبی مرکزی و محیطی، هر کدام در جایگاه خود کاربرد ویژه ای دارند. یکی از فرایندهای اداره درد حاد پس از عمل، مداخلات دارویی به عنوان داروهای همراه در برنامه‌های بی‌درد سازی است<sup>(۳،۴)</sup>.

نقش قابل توجهی در بعضی تغییرات سیستم عصبی مرکزی که زمینه ساز دردهای نوروپاتی است بازی می‌کند. NMDA گیرنده ممانتین یکی از نمونه‌های خوراکی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA از نوع غیر رقابتی با شروع سریع و عوارض جانبی کمتر است، که در مطالعات نشان داده است توانایی جلوگیری از دردهای نوروپاتی در صورت تجویز قبل از آسیب عصب را داراست<sup>(۵،۶)</sup>.

با توجه به این‌که استفاده از روش خوراکی روشی ساده و آسان بوده، همچنین احتمال دارد داروهای غیر مخدر دارای عوارض سرکوب تنفسی و تهوع و استفراغ و از همه مهمتر وابستگی جسمی کمتری باشند، در این مطالعه ممانتین به عنوان یکی از نمونه‌های خوراکی داروهای ضد گیرنده NMDA با هدف اداره درد حاد پس از اعمال ارتوپدی بررسی گردید.

نفر (۳۱/۷٪) زن بودند. شاخص ASA در این بیماران ۵۲ مورد (۸۶/۷٪) I و ۸ مورد (۱۳/۳٪) II مشاهده شد.

از نظر خصوصیات دموگرافیک (شامل سن، جنس، وزن، ASA)، شاخص توده بدنی، طول مدت عمل جراحی و خونریزی حین عمل تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه نبود و دو گروه همسان انتخاب شدند.

با توجه به جدول ۱ میانگین درد زمان ریکاوری، در گروه دارو ۱/۲۶ و در گروه دارونما ۲/۱۶ بود که اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ( $P=0/014$ ). میانگین درد در ۶ ساعت بعد از عمل جراحی در گروه دارو ۱/۲۳ و در گروه دارونما ۱/۸۰ بود که اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ( $P=0/010$ ). همچنین تفاوت معنی‌داری در ۲۴ ساعت بعد از عمل در دو گروه مورد مطالعه وجود داشت ( $P=0/021$ ). بدین ترتیب که بررسی میانگین درد در گروه دارو ۱/۳۳ و در گروه دارونما ۱/۰۰ بود.

مقایسه نمره آرامبخشی در دو گروه نشان می‌دهد که میزان آرامبخشی تنها در ساعت ۲۴ پس از عمل در دو گروه بطور معنی‌داری اختلاف آماری دارد ( $P=0/04$ ). میانگین کلی نمره آرامبخشی در گروه دارو ۰/۸۶ و در گروه دارونما ۱/۰۰ بود (جدول ۲).

از نظر عوارض مانند تهوع و استفراغ در دو گروه مورد مطالعه در زمان ریکاوری در گروه ممانتین تنها یک نفر (۳/۳٪) و در گروه دارونما ۴ نفر (۱۳/۳٪)، در زمان ۶ ساعت بعد از عمل در گروه دارونما دو نفر (۶/۷٪) تهوع داشتند در حالی که در گروه ممانتین کسی از این عارضه شاکی نبود. در زمان‌های دیگر نیز هیچ کدام از دو گروه دچار این عارضه نشدند.

میانگین کل مورفین تزریق شده در کلیه زمان‌ها در گروه ممانتین ۰/۹ میلی گرم و در گروه دارونما ۱/۹ میلی گرم بود ( $P=0/010$ ). این تفاوت در زمان ریکاوری از بقیه زمان‌ها معنی‌دارتر بود.

تراشه، پمپ PCIA با جریان ۴ میلی‌لیتر در ساعت محتوی ۲ گرم آپوتل و ۵۰۰ میکروگرم فنتانیل به آنژیوکت بیمار وصل گردید. در صورت داشتن درد متوسط یا بالاتر (مقیاس آنالوگ بصری درد (VAS) ۳ و بالاتر) مقدار ۴ میلی‌گرم مورفین به صورت وریدی داده شد. نمره درد بیمار (VAS)، نمره آرامبخشی (sedation score) بروز عوارض جانبی مثل تهوع و استفراغ و مقدار کل دوز مصرفی مخدر علاوه بر پمپ PCIA در ساعات ۰ (ریکاوری)، ۶، ۱۲، ۲۴، ۳۶، ۴۸ سنجیده و در فرم‌های از پیش طراحی شده ثبت گردید.

نمره درد بر اساس (VAS) ارزیابی شده است، به طوری که بر اساس نمایش خط کش مدرج به بیمار، صفر معادل عدم وجود درد و ۱۰ معادل بیشترین درد قابل تصور برای بیمار می‌باشد. نمره آرامبخشی صفر تا ۱۰ طبقه (sedation score) به صورت زیر طبقه‌بندی شد: ۰) بیقرار، ۱) آرام، ۲) خواب آلود، ۳) گیج ولی با پاسخ به دستورات کلامی، ۴) بدون پاسخ به دستورات کلامی، ۵) بدون پاسخ به تحریکات دردناک. مقیاس اندازه‌گیری میزان تهوع و استفراغ به صورت: ۱) بدون تهوع و استفراغ ۲) تهوع خفیف بی نیاز به دارو ۳) تهوع نیازمند دارو ۴) تهوع بی پاسخ به داروی ضد تهوع، طبقه‌بندی شد. اطلاعات بدست آمده توسط نرم افزار SPSS ثبت گردید و از آزمون‌های تی مستقل و مربع کای جهت تجزیه و تحلیل، و برای مقایسه نمره شدت درد و آرامبخشی از آزمون ناپارامتریک من ویتنی استفاده گردید.

#### یافته‌ها

۶۰ بیمار در ۲ گروه ۳۰ نفره با طیف ۱۸ تا ۶۷ سال و میانگین سنی  $13/29 \pm 33/98$  در مطالعه شرکت داده شدند، از این تعداد بیمار ۴۱ نفر (۶۸/۳٪) مرد و ۱۹

جدول ۱: مقایسه شدت درد در دو گروه مورد مطالعه بر حسب ساعات بعد از عمل

P-Value	گروه دارونما (انحراف معیار ± میانگین)	گروه ممانتین (انحراف معیار ± میانگین)	
* / ۰.۱۴	۲/۱۶ ± ۱/۶۴	۱/۲۶ ± ۰/۷۸	در ریکاوری
* / ۰.۱۰	۱/۸ ± ۱/۱۲	۱/۲۳ ± ۰/۸۹	۶ ساعت بعد از عمل
۰/۶۲۲	۱/۱۳ ± ۰/۵۰	۱/۲۳ ± ۰/۷۷	۱۲ ساعت بعد از عمل
* / ۰.۲۱	۱/۰ ± ۰/۰۰	۱/۳۳ ± ۰/۸۰	۲۴ ساعت بعد از عمل
۰/۳۱۷	۱/۰ ± ۰/۰۰	۱/۰۳ ± ۰/۱۸	۳۶ ساعت بعد از عمل
۰/۳۱۷	۱/۰ ± ۰/۰۰	۱/۰۳ ± ۰/۱۸	۴۸ ساعت بعد از عمل

\* از نظر آماری معنی دار

جدول ۲: مقایسه نمره آرام بخشی در دو گروه مورد مطالعه بر حسب ساعات بعد از عمل

P-Value	گروه دارونما (انحراف معیار ± میانگین)	گروه ممانتین (انحراف معیار ± میانگین)	
۰/۱۵	۱/۰ ± ۰/۰۰	۰/۹۳ ± ۰/۲۵	در ریکاوری
۰/۱۵	۱/۰ ± ۰/۰۰	۰/۹۳ ± ۰/۲۵	۶ ساعت بعد از عمل
۰/۱۵	۱/۰ ± ۰/۰۰	۰/۹۳ ± ۰/۲۵	۱۲ ساعت بعد از عمل
* / ۰.۰۴	۱/۰ ± ۰/۰۰	۰/۸۶ ± ۰/۳۴	۲۴ ساعت بعد از عمل
۱/۰۰	۱/۰ ± ۰/۰۰	۱/۰۰ ± ۰/۰۰	۳۶ ساعت بعد از عمل
۱/۰۰	۱/۰ ± ۰/۰۰	۱/۰۰ ± ۰/۰۰	۴۸ ساعت بعد از عمل

\* از نظر آماری معنی دار

## بحث

در صورتی که قبل از ضایعه عصب استفاده شود، جلوگیری کنند<sup>(۸-۱۱)</sup>. کاربرد قبل از برش جراحی تنها می تواند در جراحی انتخابی مورد توجه باشد، این سوال که آیا همان رژیم را بعد از صدمه عصبی نیز می توان شروع کرد، بیشتر ارتباط بالینی دارد<sup>(۱۲)</sup>.

در مطالعه مروری بروی نورالژی پس از هرپس و درد بعد از قطع عضو هیچ اثر قابل توجهی در کاهش درد، با ممانتین خوراکی گزارش نشد<sup>(۱۳)</sup>. مطالعه با ممانتین در بیماران مبتلا به نوروپاتی حسی مرتبط با HIV نتایج مثبتی را نشان نداد<sup>(۱۴)</sup>.

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور متقاطع، که در آن ممانتین به یک گروه ۱۹ نفری مبتلا به درد مزمن به دلیل آسیب های عصبی پس از عمل جراحی تجویز می شد، هیچ تفاوتی در کاهش درد در گروه ممانتین در مقابل دارونما وجود نداشت<sup>(۱۵)</sup> که این برخلاف نتایج مطالعه حاضر می باشد.

گیرنده های NMDA نقش مهمی را در هر دو فرآیند حساس سازی محیطی و مرکزی دارند که احتمالاً، ناشی از آزاد شدن بیش از حد گلوتامات یا فعال شدن بیش از حد گیرنده گلوتامات در زمان آسیب است، و نیز ادامه آزادسازی در بیماران که تجربه درد را داشته اند. به این دلیل، محققان بسیاری به بررسی آنتاگونیست های گیرنده های NMDA، مانند ممانتین، برای کمک به تعدیل کردن برخی از تغییرات گیرنده پس از قطع عضو پرداخته اند. مکانیسم اصلی عمل ممانتین بلوک کردن جریان جاری از طریق گیرنده کانال NMDA است. این دارو دارای افینیتی متوسط به گیرنده NMDA-NR2B بوده، هم چنین دارای اثر بر گیرنده های نیکوتینی و 5-HT<sub>3</sub> نیز می باشد<sup>(۷)</sup>.

مطالعات متعددی نشان داده اند که آنتاگونیست های گیرنده های NMDA می توانند از درد نوروپاتیک

دوره ۴ هفته ای دریافت کرد. ممانتین به خوبی تحمل شد و هیچ عارضه جانبی جدی مشاهده نگردید. در هر دو بیمار، درمان با ممانتین مانع از ایجاد درد فانتوم اندام در پیگیری ۱ ساله گشت (۱۶).

در مطالعه دیگری که قطع عضو با شروع زود هنگام PLP همراه بود، درمان با ممانتین در مراحل اولیه آغاز گردید. موفقیت در کاهش درد PLP بدون هیچ گونه عوارض جانبی آشکار از دارو حاصل گردید، که نتیجه مطالعه حاضر هم موافق با این موضوع بوده است.<sup>(۷)</sup>

برخی از محدودیت‌های موجود در مطالعه ما شامل تعداد بیماران مورد بررسی در این مطالعه (۳۰ بیمار در گروه مورد) بود که بهتر است مطالعات بیشتر با تعداد موارد بالاتر انجام شود و کارایی این دارو در کاهش میزان مصرف مخدر پس از عمل، با تعداد بیشتر بیماران به اثبات برسد. همچنین در مطالعه حاضر، تنها بیمارانی که تحت اعمال جراحی جهت شکستگی‌های اندام فوقانی قرار داشتند بررسی شدند، بنابراین برای بررسی بهتر اثر ممانتین در کنترل درد، انجام مطالعات دیگری در بیماران تحت اعمال جراحی مختلف توصیه می‌شود. در بررسی ما، تنها یک میزان واحد از ممانتین به بیماران داده شد. این که آیا افزایش میزان و یا تجویز مقادیر منقسم در زمان‌های مختلف اثرات بهتری در کنترل درد دارد، نیاز به انجام مطالعات بیشتر (با تعداد گروه‌های دریافت‌کننده مقادیر متفاوت ممانتین) دارد.

این مطالعه نشان داد که مصرف ۲۰ میلی‌گرم ممانتین خوراکی یک ساعت قبل از عمل جراحی، میانگین شدت درد را در بعضی ساعات بعد از عمل کمتر می‌کند. ممانتین همچنین کاهش تقاضای مورفین را در زمان ریکاوری موجب شد، اما روی میزان آرام‌بخشی اثری نداشت و عوارضی مانند تهوع و استفراغ نیز در مصرف‌کنندگان دارو بیشتر نبود.

اخیرا نشان داده شده است که استفاده از آنتاگونیست گیرنده NMDA نظیر ممانتین، در ترکیب با یک آنالژزیک طولانی اثر رژینال بلافاصله بعد از قطع عصب در آمپوتاسیون اندام فوقانی پس از سانحه ممکن است مؤثر باشد<sup>(۱۷،۱۶)</sup> با توجه به این که در این مطالعه نیز اثر ممانتین بر درد حاد پس از عمل بررسی گردیده، این موضوع از نظر تأثیر بر درد حاد قابل توجه است.

در مطالعه دیگری اثر ممانتین با مقدار ۳۰ میلی‌گرم در روز در مقایسه با دارونما، در ۸ بیمار با دردهای فانتوم مزمن (PLP) مورد آزمایش قرار گرفت. در مقایسه با دارونما، ممانتین هیچ تاثیری در شدت PLP مزمن نداشت. در این مطالعه تفاوت قابل توجهی از نظر شدت تهوع نیز مشاهده نشد که با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد<sup>(۱۸)</sup>. میزان مصرف مورفین در گروه ممانتین کمتر بود که مشابه نتایج مطالعه‌ای است که بر روی دکسترومتورفان، دیگر آنتاگونیست گیرنده NMDA صورت گرفته است<sup>(۱۹)</sup>.

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور نیز، ۱۹ بیمار مبتلا به آسیب حاد قطع عضو اندام فوقانی، مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران آنالژزیک پس از عمل را دریافت کردند. علاوه بر این، گروهی از بیماران ممانتین به میزان ۲۰-۳۰ میلی‌گرم در روز، و گروه دیگر دارونما به مدت ۴ هفته دریافت نمودند. در موارد درمان با ممانتین تعداد درخواست تزریق بولوس رویوکائین در هفته اول کاهش یافت و منجر به کاهش قابل توجهی از شیوع و شدت PLP در ۴ هفته و ۶ ماه بعد گردید. نتایج این مطالعه نیز با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد<sup>(۲۰)</sup>.

در مطالعه دیگری بروی دو بیمار که پس از سانحه قطع عضو اندام فوقانی، در روز دوم و پنجم پس از قطع بازو، تحت درمان با آنالژزیک پیوسته شبکه بازویی توسط رویوکائین قرار گرفته بودند، هر بیمار ممانتین خوراکی را با مقادیر افزایشی از ۱۰ تا ۳۰ میلی‌گر در روز در طی یک

## References

1. Miller, RD. *Anesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 2005;1623-9.
2. Wu CT, Yu JC, Liu ST. Preincisional dextromethorphan treatment for postoperative pain management after upper abdominal surgery. *World J Surg* 2000; 24: 512-7.
3. Ong CKS, Lirk P, Seymour RA. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A metaanalysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-73 .
4. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002;96:725-41.
5. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
6. Schwartzman RJ, Grothusen J, Kiefer RT, Rohr P. Neuropathic central pain: epidemiology, etiology, and treatment options. *Arch Neurol* 2001; 58: 1547-50.
7. Hackworth RJ, Tokarz KA, Fowler IM, Wallace SC, Stedje-Larsen ET. Profound pain reduction after induction of memantine treatment in two patients with severe phantom limb pain. *Anesth Analg* 2008;107(4):1377-9.
8. Warncke T, Stubhaug A, Jorum E. Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits the development of experimentally induced secondary hyperalgesia in man. *Pain* 2000; 86: 293-303.
9. Warncke T, Stubhaug A, Jorum E. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1997; 72: 99-106.
10. Eisenberg E, LaCross S, Strassman AM. The effects of the clinically tested NMDA receptor antagonist memantine on carrageenan-induced thermal hyperalgesia in rats. *J Pharmacol* 1994; 255: 123-9.
11. Wu CT, Yu JC, Liu ST. Preincisional dextromethorphan treatment for postoperative pain management after upper abdominal surgery. *World J Surg* 2000; 24: 512-7.
12. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JHB. Phantom pain and phantomsensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 2000;87: 33-41.
13. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med* 2010;11(11):1726-42.
14. Schifitto G, Yiannoutsos CT, Simpson DM. A placebo-controlled study of memantine for the treatment of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy. *J Neurovirol* 2006;12:328-31.
15. 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. *Anesth Analg* 2000;91:960-6.
16. Wiech K, Preissl H, Kiefer RT. Prevention of phantom limb pain and cortical reorganization in the early phase after amputation in humans. *Society for Neuroscience (Abstracts)* 2001; 27: 163-9.
17. Kiefer RT, Wiech K, Töpfner S. Continuous regional plexus analgesia and NMDA-receptor blockade in early phantom limb pain: a report of two cases. *Pain Med* 2002; 3: 156-60.
18. Wiech K, Kiefer RT, 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. *Anesth Analg* 2004;98(2):408-13.
19. Helmg SA, Baldi A. The effect of dextromethorphan, alone or in combination with ibuprofen on post operative pain after minor gynecological surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 2000; 44(7): 873-7.
20. Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, et al. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain* 2007;11(3):299-308.

## The effect of premedication with oral memantine on pain control after orthopedic surgery

Poupak Rahimzadeh<sup>1</sup>, Farnad Imani<sup>2</sup>, SeyedHamidReza Faiz<sup>3</sup>, AmirMohammad Mohsenpour\*<sup>4</sup>, Aliakbar Nasiri<sup>4</sup>

1- Assistant Professor of Anesthesiology, Pain Fellowship, Iran University of Medical Sciences, Rasoul-Akram Hospital

2- Associate Professor of Anesthesiology, Pain Fellowship, Iran University of Medical Sciences, Rasoul-Akram Hospital

3- Assistant Professor of Anesthesiology, Iran University Of Medical Sciences, Rasoul-Akram Hospital

4- Anesthesiologist, Pain Fellowship, Iran University of Medical Sciences, Rasoul-Akram Hospital

### Abstract

**Aim and Background:** Memantine is one of NMDA receptor antagonists with a rapid onset and limited side effects; its inhibitory effects on neuropathic pain has mentioned while using before nerve injury. Few studies were done on evaluating oral memantine effects on acute post-orthopedic surgery pain.

**Methods and Materials:** In a double blind clinical trial, 60 patients with ASAI, II and upper limb fracture in two groups were enrolled in this study. After signing informed consent by the patients, 1 hour before surgery 20mg memantine prescribed for case group and control group received placebo. The patients received fentanyl and midazolam as premedication then anesthesia induction with propofol and cisatracurium performed. Maintenance of anesthesia was propofol and remifentanyl. Pain score with Visual Analogue Scale (VAS) and sedation score measured and recorded in recovery and 6,8,24,36 and 48 hours later. Also total dose of opioid consumption and nausea and vomiting incidence was measured.

**Findings:** No demographic differences exist between them. Pain score in recovery and 6, 24 hours later were lower in case group. Sedation score was significantly different in hour 24 (P=0.04) Morphine dosage in case group was lower in recovery (P=0.01) Incidence of nausea and vomiting was not different between groups.

**Conclusions:** Prescribing 20 mg memantine 1 hour before surgery, has been effective on pain reduction, also could decrease morphine demands in recovery.

**Keywords:** Memantine, postoperative pain, sedation score, pain score

---

**Corresponding Author:** Amirmohammad Mohsenpour, Department Of Anesthesiology And Pain, Rasoul-Akram Hospital, Tehrn, Iran

Email: mohsenpooramir@yahoo.com