

بررسی اثرات افزودن پره گابالین خوراکی به پمپ وریدی کنتل درد PCA بر میزان درد پس از اعمال جراحی ارتوپدی

فرناد ایمانی^۱، قدرت اخوان اکبری^{۲*}، علی محمدیان اردی^۲، پوپک رحیم زاده^۳

(۱) دانشیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران (پردیس همت) بخش بیهوشی و درد

(۲) استادیار گروه بیهوشی، فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (*نویسنده مسئول)

(۳) استادیار گروه بیهوشی، فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی تهران (پردیس همت) بخش بیهوشی و درد

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۲/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱/۲۰

خلاصه

زمینه: پره گابالین در کنتل دردهای مزمن نورپاتیک موثر می‌باشد، ولی مطالعات اندکی در مورد تاثیر آن در کنتل درد حاد بعد از عمل وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر مقدار خوراکی این دارو در کنتل درد و میزان مصرف مخدّر بعد از اعمال جراحی ارتوپدی می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه برای کنتل درد بعد از عمل جراحی ارتوپدی، پمپ کنتل وریدی درد PCA برای تمام بیماران گذاشته شد. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول (۳۰ نفر) پمپ کنتل وریدی درد حاوی مرفين ۲۰ میلی گرم در روز، و گروه دوم (۳۰ نفر) حاوی مرفين ۱۰ میلی گرم در روز همراه با ۳۰۰ میلی گرم پره گابالین خوراکی روزانه در ۴۸ ساعت اول پس از جراحی دریافت نمودند. نمره درد بیماران با روش نمره‌بندی آنالوگ و مقدار مصرف مخدّر تا ۴۸ ساعت بعد از عمل ثبت گردید.

یافته‌ها: مشخصات دموگرافیک در دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشت. نمره درد و مصرف مخدّر در ۴۸ ساعت پس از عمل در گروه دوم (پره گابالین) بطور معنی‌داری کمتر از گروه مرفين بود. عوارض در هر دو گروه مشابه هم بود.

نتیجه گیری: مصرف خوراکی ۳۰۰ میلی گرم پره گابالین در روز پس از عمل ارتوپدی می‌تواند نمره درد و مصرف مخدّر را در ۴۸ ساعت بعد از عمل کاهش دهد.

گل واژگان: پره گابالین، مرفين، جراحی ارتوپدی، نمره درد

آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، دکتر قدرت اخوان اکبری
پست الکترونیک: g.akbari@arums.ac.ir

مقدمه

پس از آگاهی به بیماران در مورد روش مطالعه و کسب رضایت از آنان، تعداد شصت بیمار ۲۰ تا ۶۰ ساله در کلاس یک و دو ASA که تحت بی‌حسی نخاعی جهت انجام اعمال جراحی ارتوپدی از مرداد ماه ۸۸ الی دی ماه ۸۸ در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) وارد مطالعه شدند. معیارهای حذف بیماران شامل: آرژی به پره‌گابالین و یا مرفین، نارسایی کلیه، سابقه زخم دستگاه گوارش، سوء مصرف الکل و یا مواد مخدر، تشنج، حاملگی، امتناع بیماران از انجام مطالعه، سابقه بیماری‌های عصبی و روانی و مصرف داروهای روان‌گردان بود. روش بی‌حسی نخاعی بیماران به صورت یکسان انجام گرفت (بوبی‌واکایین ۵/۰ درصد ۲ میلی‌لیتر) و در ریکاوری تحت پایش غیر تهاجمی (الکتروکاردیوگرام، ضربان قلب، فشار خون، و پالس‌اکسی‌متری) قرار گرفتند.

بمنظور کنترل درد پس از عمل، پمپ وریدی کنترل درد PCA بلافصله پس از انتقال به بخش برای تمام بیماران کارگذاری شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول پمپ کنترل درد حاوی روزانه ۲۰ میلی‌گرم مورفین سولفات، و در گروه دوم حاوی روزانه ۰۱ میلی‌گرم مورفین سولفات همراه با تجویز خوراکی پره‌گابالین ۳۰۰ میلی‌گرم (روزانه یک عدد کپسول ۳۰۰ میلی‌گرمی) بود.

نمره درد بیمار توسط مقیاس آنالوگ درد Visual Analogue Scale, VAS (ده رقمی، صفر تا ۱۰)، نمره آرام‌بخشی بیمار توسط نمره‌بندی آرام‌بخشی رامسی (صفر تا ۵) و میزان تهوع و استفراغ توسط مقیاس تهوع و استفراغ (۱۰ تا ۴) هر ۸ ساعت (تا ۴۸ ساعت پس از اتصال پمپ) ارزیابی می‌گردید.

همچنین میزان مرفین مصرفی، و نیز عوارض احتمالی پره‌گابالین مانند تهوع و استفراغ، یبوست،

پره‌گابالین آنالوگ گاما-آمینوبوتیریک اسید بوده که با اتصال به قسمت آلفا-۲ ساب یونیت کانال‌های کلسیمی باعث مهار آن و جلوگیری از ورود کلسیم می‌گردد. این کار در غشاء پس‌سیناپسی موجب مهار آزاد شدن مواد میانجی تحریکی و ایجاد اثرات این دارو بر دستگاه عصبی مرکزی در مغز و نخاع می‌گردد. پیش‌ساز این دارو گاباپنتین بوده که در مطالعات متعددی در کنترل درد‌های حاد و مزمن با موفقیت استفاده شده است^(۱-۳).

پره‌گابالین در درمان اختلالات خواب اضطراب و تشنج بکار گرفته می‌شود. تاثیر ضد درد این دارو در درمان دردهای ورویا تیک به اثبات رسیده و در درمان نوروپاتی‌های دیابتی و نوروپاتی بعد از هرپس مورد تایید قرار گرفته است^(۴). داروی پره‌گابالین یک داروی ضدتشنج و ضد دردهای نوروپاتیک است و بنظر می‌رسد که مانند داروی پیش‌ساز آن (گاباپنتین) می‌تواند در درمان دردهای حاد نیز بکار رود. در برخی از مطالعات گاباپنتین باعث کاهش نیاز به مخدراها، و کنترل درد دندان، و نیز کاهش درد جراحی بهم چسباندن مهره‌ها شده است^(۱-۳). همچنین، پره‌گابالین در کنترل درد بیماران هیسترکتومی تحت لایپروسکوپی بکار برده شده است^(۴). در مطالعه حاضر، اثر پره‌گابالین خوراکی پس از عمل بر میزان درد پس از اعمال جراحی ارتوپدی و نیاز به مخدرا و نیز عوارض احتمالی آن بررسی می‌شود.

روش کار

اساس شرایط معیارهای ورود و خروج، در دو گروه دارویی قرار گرفتند.

بیماران از نظر سن، جنس و مدت عمل جراحی اختلاف معنی‌داری باهم نداشتند (P بالاتر از ۵ درصد) (جدول ۱). بیماران از نظر میزان نمره دردومقدار مخدر مصرفی، اختلاف معنی‌داری باهم نداشتند (P کمتر از ۵ درصد)، بدین ترتیب که گروه دوم (پره‌گابالین) دارای نمره درد و میزان مصرف مخدر کمتری بود (جدول ۲). میزان تهوع واستفراغ و نمره آرام‌بخشی و سایر عوارض در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (P بالاتر از ۵ درصد).

بحث

این مطالعه نشان می‌دهد افزودن تجویز‌خوارکی پره‌گابالین پس از عمل به پمپ وریدی مرفین، می‌تواند باعث کاهش نمره درد بیمار پس از عمل جراحی ارتوپدی و کاهش مقدار مرفین مصرفی (حدود ۴۰٪) گردد. افزودن پره‌گابالین بطور معنی‌داری باعث کاهش نمره VAS در VAS و همچنین کاهش مقدار مصرفی مرفین می‌گردد (P کمتر از ۵ درصد).

جدول ۱. خصوصیات پایه‌ای بیماران در دو گروه

متغ	گروه اول (M)	گروه دوم (P)
سن (۰)	۳۲±۴	۲۹±۴
جنس (مرد)	۲۲/۸	۲۵/۵
مدت جراحی	۱۲۹±۶۹	۱۳۶±۶۹

جدول ۲. مقایسه نمره درد و میزان مخدر مصرفی در دو گروه

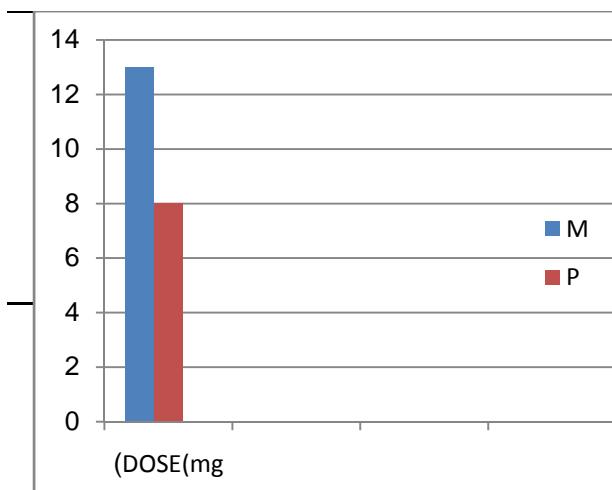
متغ	گروه اول (M)	گروه دوم (P)
-----	--------------	--------------

مشکل در دفع ادرار، اشکال در تمرکز حواس، خواب آلودگی، سرگیجه، ضعف عمومی، خارش، خشکی دهان و یا سر درد تحت بررسی قرار گرفتند. در صورت وجود نمره درد بالاتر یا مساوی ۳ یا نمره آرام‌بخشی صفر (وجود بیقراری)، مرفین ۲ میلی‌گرم وریدی یکجا تزریق می‌شد، و تعداد و زمان این تزریقات نیز یادداشت می‌گردید. در صورت وجود نمره درد مساوی صفر بدون یا همراه با عارضه (وجود تهوع یا استفراغ یا عوارض دیگر) یا نمره آرام‌بخشی بالاتر از ۱، مقدار مرفین تا ۲۰٪ کاهش داده می‌شد. در صورت بروز عارضه توهمند و ادامه خواب آلودگی، پره‌گابالین در روز دوم قطع می‌گردد. پس از ۲ روز از شروع پمپ وریدی، مقدار مرفین پمپ بر اساس شرایط بالینی و میزان رضایتمندی بیمار به آهستگی کاهش و سپس قطع می‌شد.

تمامی اطلاعات دموگرافیک (سن و جنس و نوع عمل جراحی) نمره درد و نمره آرام‌بخشی و تهوع و استفراغ و سایر عوارض در فرم‌های اطلاعاتی مربوطه ثبت می‌گردد برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از برنامه نرم افزاری اس‌پی‌اس‌اس شماره ۱۵ استفاده شد. داده‌ها بصورت میانگین±انحراف معیار (متغیرهای کمی) و درصد (متغیرهای کیفی) بیان گردید. برای آنالیز متغیرهای کمی از آزمون تی و در متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کایاستفاده گردید. سطح معنی‌دار کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

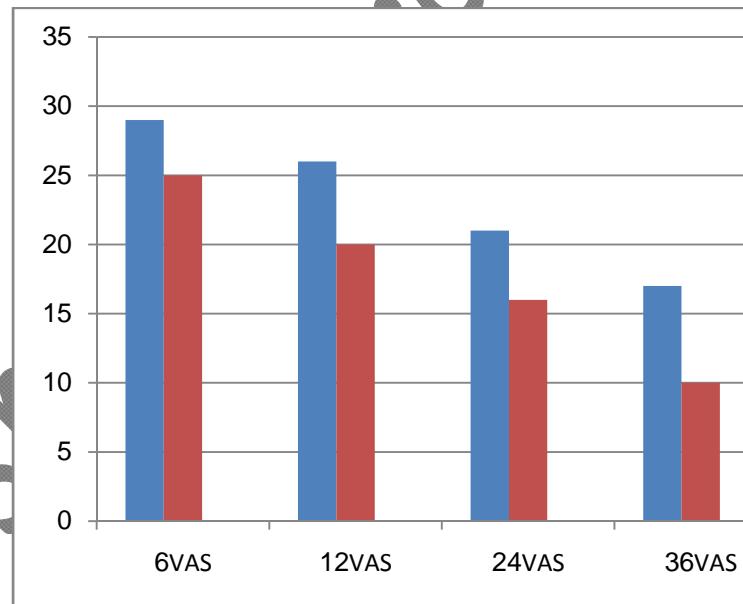
یافته‌ها

در این مطالعه شصت بیمار کاندید اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی تحت بی‌حسی نخاعی، بر



۲۹/۴۳±۳/۱۹	۲۵/۲۰±۲/۷۰
۲۶/۲۱±۲/۶۰	۲۰/۶۶±۲/۴۷
۲۱/۶۸±۳/۳۵	۱۶/۵۳±۳/۰۱
۱۷/۵۳±۲/۰۱	۱۰/۲۶±۲/۵۴
۱۱/۲۶±۲/۳۴	۷/۲۳±۱/۵۵
۱۳/۷۰±۱/۵۵	۸/۶۶±۴/۵۲

نمودار ۱- مقایسه نمره درد در دو گروه



استفاده از داروی گاباپنتین که پیش‌ساز پره‌گابالین می‌باشد در مطالعات متعددی در کنترل درد بعد از عمل با موفقیت بکار برده شده است. در مورد پره‌گابالین تحقیقات انجام شده غالباً در کنترل دردهای نوروپاتیک مزمن بوده و نقش آن در کنترل نوروپاتی دیابتی^(۴)، نورالژی بعد از هرپس^(۵)، درد فانتوم^(۶)، آلودینی^(۷) و دردهای سرطانی^(۸) به اثبات رسیده است. استفاده از این دارو در کنترل درد بعد از کشیدن دندان از ایوبروفن موثر تر بوده است.^(۹) در کنترل درد حاد بعد از عمل هم در مطالعاتی از پره‌گابالین استفاده شده بطور مثال مقدار تجویز ۰.۲ میلی گرم قبل از اعمال جراحی ارتودپدی باعث کنترل درد و کاهش نیاز به مخدیر بعد از عمل تا ۵۰ درصد شده است.^(۱۰) بعد مطالعه دیگری که در بیماران تحت عمل جراحی روی ستون فقرات انجام شده، استفاده از این دارو قبل و بعد از عملدارای اثر ضد درد معادل سلکوکسیببوده است.^(۱۱) در یکی از مطالعاتی که اعمال جراحی کوچک ژنیکولوزیانجام شده است، تجویز ۱۵۰ میلی گرم پره‌گابالین قبل از عمل تاثیری بر کاهش درد نداشته است.^(۱۲) که

نمودار ۲- مقایسه میزان مصرف مخدیر(میلی گرم) در دو گروه

تجویز پره گابالینخوارکی پس از عمل همراه با پمپ وریدی کنترل درد حاوی مر芬ین، می‌تواند باعث کاهش نمره درد بیمار پس از عمل جراحی ارتودپی و کاهش مقدار مر芬ین مصرفی (حدود ۴۰٪) گردد. پیشنهاد می‌شود جهت بررسی بیشتر عوارض همراه با پره گابالین، مطالعات دیگری با حجم نمونه بیشتر و مقادیر بالاتر انجام گردد.

منابع

1. M. Bone, P. Critchley and D.J. Buggy, Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *RegAnesth Pain Med* **27** (2002), pp. 481–486.
2. J.D. Berry and K.L. Petersen. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology* **65** (2005), pp. 444–447
3. A. Caraceni, A. Zecca and C. Bonezzi . Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* **24** (2004), pp. 2909–2917.
4. Hill M, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe' H, Murray. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J pain* 2001; **5**:119-24
5. O. Mathiesen, L. S. Jacobsen, H. E. Holm, S. Randall, L. Adamiec-Malmstrøem, B. K. Graungaard, et al. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty *BJA* 2008; Jul 23(1):1-7
6. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2006;103:1271-7.
7. Golembiewski JA. Postoperative pain management--is there a role for Gabapentin or pregabalin? *J Perianesth Nurs.* 2007 Apr;22(2):136-8.
8. Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000;91:680-7
9. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D,

شاید بعلت مقدار کم آن در مقایسه با نوع عمل بوده است.

پره گابالین که آنالوگ گاما-آمینوبوتیریک اسید بوده با اتصال به ساب یونیت آلفا-۲ کانال‌های کلسیمی پیش‌سیناپسی سبب مهار ورود کلسیم و جلوگیری از آزادی مواد میانجی تحریکی می‌گردد^(۱۳ و ۱۴). این کار در سطح نخاع و مغز صورت می‌گیرد و آنچه در مورد کنترل درد توسط این دارو پیش ساز آن گاباپنتین دارای اهمیت می‌باشد اثر این دارو در جلوگیری از ایجاد افزایش حساسیت hyper-sensitization ناشی از تحریکات در دزا در سطح مغز و بویژه نخاع می‌باشد^(۱۵). که در تجویز از این دارو با روش پیش دستی در ایجاد بیدردی preemptive این اثر مشخص‌تر می‌باشد^(۱۶). اثر این دارو در مطالعه حاضر با مهار آزادی واسطه‌های التهابی و کاهش حساسیت مرکزی باعث کنترل درد در ۴۸ ساعت بعد از عمل شده به نحوی که میانگین مصرف مخدر را ۴۰٪ کاهش داده است

عارض آرام‌بخشی، تهوع و استفراغ در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند که احتمالاً بعلت کاهش مقدار مر芬ین در پمپ PCA در گروه پره گابالین به نصف می‌باشد.

نتیجه‌گیری

Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl.A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy.JB Anesthesiology 2002; 97:560-564

10. M. Backonja, A. Beydoun and K.R. Edwards .Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc**280**(1998), pp. 1831–1836.
11. M. Rawbotham, N. Harden and B. Stacey . Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial, J Am Med Assoc**280** (1998), pp. 1837–1842.
12. Paech MJ. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. AnesthAnalg. 2007 Nov; 105(5):1449-53
13. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. EurNeuropsychopharmacol. 2006 Jul;16 Suppl 2:S128-33.
14. N.S. Gee, J.P. Brown and V.U. Dissanayake , The novelanticonvulsantdrug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. J BiolChem**271** (1996), pp. 5768–5776.
15. G.Y. Ng, S. Bertrand and R. Sullivan . Gamma-aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. MolPharmacol**59** (2001), pp. 144–152.
16. J.B. Dahl and S. Moiniche, Pre-emptive analgesia. British Med Bull **71** (2004), pp. 13–27.
17. B. Dahl, O. Mathiesen and S. Moiniche.Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? ActaAnesthesiolScand**48** (2004), pp. 1130–1136

An Evaluation of the Effects of adding oral pregabaline to Morphine sulfate in Patients Receiving Intravenous PCA after orthopedic Surgery

Farnad imani¹, Ghodrat Akhavan-akbari^{2*} Ali Mohammadian-erd², Puopak Rahimzadeh³

1) Associate Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Rasoul-Akram Medical Center, Tehran University of Medical Sciences (TUMS)

2) Assistant Professor of Anesthesiology and Pain Fellowship, Department of Anesthesiology, Ardabil University of Medical Sciences (AUMS)

3) Assistant Professor of Anesthesiology and Pain Fellowship, Department of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences (TUMS)

Abstract

Background and aims: Although pregabalin shows efficacy against neuropathic pain, very limited evidence support postoperative analgesic efficacy. Our study objective to investigate analgesic efficacy of oral pregabalin in orthopedic surgery postoperative pain and opioid consumption.

Materials and methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled was performed in orthopedic surgery. Patients received in first group(30 patients) PCA morphine (20 mg/100ml) and in second group(30 patients) PCA morphine (10 mg/100ml) + oral pregabalin 300 mg daily for 48h after surgery. Pain score (VAS) and opioid consumption assessed in 48 hr after surgery.

Results: There was not significant difference between groups for demographic data. Pain score and opioid consumption in pregabalin group was significantly lower than morphine group without any significant complications.

Conclusions: preoperative oral dose of 300 mg pregabalin daily for 48h after surgery reduces post operative acute pain in orthopedic surgery.

Keywords:pregabalin,morphine,orthopedic surgery,pain score

*Corresponding author address: DrGhodratAkhavan-Akbari, Department of Anesthesiology, Ardabil University of Medical Sciences . Email:g.akbari@arums.ac.ir