فصلنامه هوشبری و درد، دوره ۱، شماره ۲، زمستان ۱۳۸۹

انجمن رژیونال آنستزی و درد ایران

بررسی اثرات پیش داروی پره‌گابالین در مقایسه با دارونما بر درد حاد پس از هیسترکتومی شکمی

سعیدرضا انتظاری[۱]، فرناد ایمانی[۲]، علی خطیبی*[۳]، آزاده رضایی[۴]

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

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

۳-دستیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران (*مؤلف مسئول)

۴- دستیار جراحی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۸/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۹/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: پره‌گابالین یک داروی ساختنی مشابه از گاما آمینو بوتیریک اسید است که علاوه بر اثر ضد تشنجی، تأثیر بسزایی هم در کنترل دردهای مزمن نوروپاتیک دارد. اما مطالعات اندکی در مورد تأثیر آن در کنترل درد حاد پس از عمل وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تجویز پیش داروی پره‌گابالین خوراکی در کنترل درد و میزان مصرف مخدر پس از جراحی هیسترکتومی شکمی می‌باشد.

روش مطالعه: در این مطالعه که یک کارآزمایی بالینی دوسویه‌کور است، تعداد ۶۰ بیمار کاندید عمل هیسترکتومی شکمی به طور تصادفی به یکی از دو گروه دریافت کننده پره‌گابالین ۳۰۰ میلی‌گرم یا دارونما که یک ساعت قبل از شروع عمل تجویز می‌شد قرار گرفتند. سپس طی مدت ۲۴ ساعت پس از عمل نمره درد بیماران و نمره آرام‌بخشی هر ۴ ساعت اندازه‌گیری و میزان مخدر مورد نیاز جهت کنترل درد و میزان تهوع و استفراغ و سرگیجه ثبت شد.

یافته‌ها: مشخصات دموگرافیک در دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشت. نمره درد در ساعات ۱۲ ، ۲۰ و ۲۴ پس از عمل به طور معنی‌داری در گروه پره‌گابالین کمتر بود. میزان مخدر مصرف شده جهت کنترل درد در گروه پره‌گابالین به طور معنی‌داری کمتر از گروه دارونما بود .(p کمتر از ۰/۰۰۰۱) میزان آرام‌بخشی و نیز بروز سرگیجه در گروه پره‌گابالین بیشتر از دارونما بود (p = ۰/۰۳) ولی میزان تهوع و استفراغ در دو گروه تفاوتی نداشت.

نتیجه‌گیری: تجویز پره‌گابالین با مقدار ۳۰۰ میلی‌گرم قبل از عمل می‌تواند باعث کاهش درد و بی‌قراری و نیز کاهش نیاز به مخدر پس از عمل شود هر چند عوارضی مانند سرگیجه در گروه پره‌گابالین افزایش می‌یابد.

واژگان کلیدی: پره‌گابالین ، هیسترکتومی شکمی، نمره درد

مؤلف مسئول: تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بخش بیهوشی، دکتر علی خطیبی

پست الکترونیک: gmail.com@.....

[Downloaded from jap.iums.ac.ir on 2026-11-11]

مقدمه

پره‌گابالین داروی ساختنی مشابه از گاما آمینوبوتیریک اسید است که با اتصال به زیر واحد آلفا ۲-دلتا از گیرنده‌های کلسیمی پیش سیناپسی موجب مهار گیرنده و جلوگیری از ورود کلسیم به آن می‌شود. این کار موجب مهار رها سازی میانجی‌های عصبی تحریکی مانند گلوتامات، نورآدرنالین، سروتونین، دوپامین و ماده P می‌شود.

پدیده حساسیت‌زایی مرکزی (central sensitization) که در رشته‌های عصبی شاخ خلفی نخاع و مراکزی با ارتباطات سیناپسی پر تراکم مانند آمیگدال و نئوکورتکس و هیپوکامپ وجود دارد، مسئول افزایش حس درد پس از عمل (هیپرآلژزی) شناخته می‌شود و احتمالاً افزایش تولید زیر واحد آلفا ۲- دلتا در پدیده حساسیت‌زایی مرکزی به درد نقش دارد. به نظر می‌رسد پره‌گابالین با تضعیف این پدیده موجب کاهش درد می‌گردد.[۲،۱]

تأثیر ضد درد این دارو در درمان دردهای مزمن نوروپاتیک مانند نوروپاتی‌های دیابتی و نورآلژی پس از هرپس به اثبات رسیده است و در دسامبر ۲۰۰۴ مجوز مصرف دارو توسط سازمان غذا و دارو با نام تجاری Lyrica تائید گردیده است. مطالعات اولیه‌ای وجود دارند که نشان می‌دهند پره‌گابالین همانند پیش‌ساز آن یعنی گاباپنتین می‌تواند در درمان دردهای حاد نیز بکار رود.[۳]

قدرت پره‌گابالین ۶ برابر بیشتر از گاباپنتین است. از راه خوراکی سریعاً جذب شده و حداکثر غلظت پلاسمایی آن طی یک ساعت پدید می‌آید. فراهم زیستی آن بیش از ۹۰٪ و نیمه عمر دفعی آن از ۵/۵ تا ۶/۷ ساعت متغیر است. متابولیسم کبدی ندارد و به پروتئین‌های پلاسما باند نمی‌شود. ۹۸٪ آن به صورت تغییر نیافته از راه ادرار دفع می‌شود لذا در نارسایی کلیوی دفع آن کم می‌شود و باید مقدار آن را کاهش داد. در کار آزمایی‌های بالینی شایع‌ترین عوارض جانبی سرگیجه و خواب آلودگی گزارش شده‌اند.[۳] هدف از انجام این مطالعه بررسی تاثیر پیش داروی پره‌گابالین بر میزان درد وعوارض بعد از هیسترکتومی شکمی بوده است.

روش مطالعه

از میان بیمارانی که کاندید عمل الکتیو هیسترکتومی شکمی در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بودند ابتدا بیمارانی که در سنین ۳۰ تا ۷۰ سال بود و از نظر وضعیت سلامت جسمانی در کلاس ASA ۱ و ۲ قرار داشته و از نظر وزن بین ۶۰ تا ۸۵ کیلوگرم بودند، پس از اخذ رضایت نامه کتبی و اطلاع آنان در مورد نحوه انجام مطالعه، به طور تصادفی و با روش نمونه‌برداری ساده تصادفی در دو گروه دریافت کننده پره‌گابالین (A) یا دارونما (B) قرار گرفتند، به طوریکه 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. سپس یک ساعت قبل از شروع عمل جراحی، داروهای مورد نظر به صورت کپسول پره‌گابالین ۳۰۰ میلی‌گرم یا دارونمای خوراکی به بیماران تجویز شد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل حاملگی، هرگونه سابقه سوء مصرف مواد، ابتلا به صرع یا هرگونه درمان قبلی با گاباپنتین یا پره‌گابالین، مصرف هر نوع مسکن توسط خود بیمار طی ۴۸ ساعت قبل از عمل، نارسایی کبد یا کلیه، وجود هرگونه سندرم درد احشاء لگنی یا شکمی، حساسیت به پره‌گابالین یا گاباپنتین و سابقه بیماری‌های روحی روانی بود.

روش بیهوشی عمومی در همه بیماران به روش

[Downloaded from jap.iums.ac.ir on 2026-11-11]

تیوا و مشابه همدیگر بود.

پس از پایان عمل و بیداری کامل، بیماران به بخش منتقل شدند و پس از ورود به بخش به مدت ۲۴ ساعت و هر ۴ ساعت میزان درد و آرام‌بخشی بیماران ثبت شد و در صورت داشتن درد متوسط یا بالاتر (مقیاس آنالوگ بصری درد ۳ و بالاتر) بر اساس نیاز بیمار در هر زمانی طی ۲۴ ساعت جهت کنترل درد مپریدین عضلانی با مقدار ۵۰ میلی‌گرم تجویز می‌شد.

نمره درد بر اساس مقیاس آنالوگ بصری درد (VAS) از صفر تا ۱۰ طبقه بندی شده است، به‌طوریکه صفر معادل عدم وجود درد و ۱۰ معادل بیشترین درد قابل تصور برای بیمار می‌باشد.

نمره آرام‌بخشی 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.

ارزیابی آماری از اطلاعات بدست امده توسط نرم‌افزار SPSS و با آزمون‌های independent T test و کای اسکوار صورت گرفت.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۲ گروه ۳۰ نفره (مجموعاً ۶۰ بیمار) انجام گرفت. یافته‌های دموگرافیک (شامل سن، وزن، مدت زمان عمل، ASA) اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه نداشتند که در جدول ۱ و ۲ آورده شده است.

میانگین شدت درد بر اساس مقیاس آنالوگ بصری درد در هر گروه به طور جداگانه در ساعت‌های ۴، ۸، ۱۲، ۱۶ و ۲۰ و ۲۴ پس از عمل اندازه‌گیری و با هم مقایسه شد. مقایسه این مقادیر در ۲ گروه نشان داد که شدت درد در ساعات ۱۲، ۲۰ و ۲۴ پس از عمل در گروه پره‌گابالین بطور معنی داری کمتر از گروه دارونما است (جدول۳).

مقایسه نمره آرام‌بخشی در دو گروه نشان می‌دهد که میزان آرام‌بخشی در ساعات ۴، ۸ و ۲۰ پس از عمل در گروه پره‌گابالین بطور معناداری بیش از گروه دارونما است (جدول ۴). وجود بی‌قراری در بیماران، هنگام ورود به بخش نیز بعنوان یک متغیر ثبت شد که ۳ نفر از گروه پره‌گابالین و ۱۳ نفر از گروه دارونما در هنگام ورود به بخش بی‌قراری داشتند که مقایسه با آزمون کای ۲، نشان دهنده اختلاف آماری معناداری در نسبت فوق بود ($p = ۰/۰۰۴$).

۱۵ نفر در گروه پره‌گابالین و ۹ نفر در گروه دارونما از تهوع و استفراغ رنج می‌بردند ولی با وجود بیشتر بودن ظاهری میزان تهوع و استفراغ در گروه

جدول ۱– نتیجه آزمون کای ۲ برای مقایسه دو گروه از نظر وضعیت سلامت جسمانی (ASA)

	گروه دارونما	گروه پره‌گابالین	مقدار P
ASA (I:II)	۲۵ : ۵	۲۱: ۹	۰/۱۹۴

جدول۲- نتیجه آزمون t مستقل برای مقایسه میانگین سن، وزن و زمان جراحی میان گروه دارونما و پره‌گابالین

	گروه دارونما		گروه پره‌گابالین		مقدار P
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
سن	۴۷/۸	۶/۲	۵۰/۶	۶/۱	۰/۰۸۳
وزن	۷۰/۱	۱۰/۳	۷۲/۲	۱۴/۰	۰/۱۱۴
مدت زمان جراحی	۱۲۳ دقیقه	۲۶/۵	۱۳۶/۶	۳۳/۳	۰/۰۸۵

[Downloaded from jap.iums.ac.ir on 2026-11-11]

جدول ۳- مقایسه شدت درد بر اساس معیار آنالوگ بصری درد

ساعت	گروه دارونما	گروه پره‌گابالین	مقدار P
۴	۶/۲ ± ۱	۵/۳ ± ۰/۷	۰/۰۵۴
۸	۴ ± ۰/۴	۳/۷ ± ۰/۳	۰/۴۳۹
۱۲	۴/۷ ± ۰/۵	۳/۹ ± ۰/۳	۰/۰۳۲*
۱۶	۳/۴ ± ۰ /۳	۲/۷ ± ۰ /۲	۰/۰۵۱
۲۰	۲/۴ ± ۰ /۲	۳۱ ± ۰ /۱	۰/۰۰۱*
۲۴	۲/۲ ± ۰/۲	۱/۰ ± ۰/۱	۰/۰۰۲*

* اختلاف معنا دار بین دو گروه مشاهده شد

جدول۴ - مقایسه نمره آرام بخشی در دو گروه

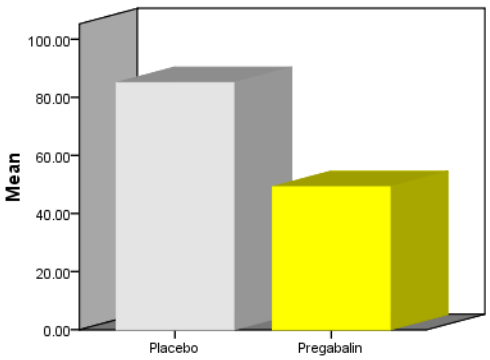
ساعت	گروه دارونما	گروه پره‌گابالین	مقدار P
۴	۱ ± ۰/۷	۲ ± ۱/۳	۰/۰۳۶*
۸	۱ ± ۰/۸	۱ ± ۱/۳	۰/۰۱*
۱۲	۱ ± ۰/۹	۱ ± ۱/۶	۰/۲۶۴
۱۶	۲ ± ۱/۳	۲ ± ۱/۴	۰/۴۹۵
۲۰	۲ ± ۱/۵	۳ ± ۰/۹	۰/۰۰۰*
۲۴	۱ ± ۰/۹	۱ ± ۰/۷	۰/۳۲۱

* اختلاف معنا دار بین دو گروه مشاهده شد

پره‌گابالین، مقایسه با آزمون کای۲ تفاوت آماری معناداری را نشان نداد (p = ۰/۱۱۴).

۱۰ بیمار در گروه پره‌گابالین و ۴ بیمار در گروه دارونما از سرگیجه رنج می‌بردند که مقایسه این دو نسبت با آزمون کای ۲ نشان داد که میزان سرگیجه در گروه پره‌گابالین بطور معناداری بیشتر از گروه دارونما بود (P = ۰/۰۳۷).

میانگین مپریدین تجویز شده جهت کنترل درد،



نمودار ۱- مقایسه مپریدین تجویزی بین دو گروه تحقیق

در گروه دارونما ۸۵ میلی‌گرم و در گروه پره‌گابالین ۴۹/۱۶ میلی‌گرم بود که تفاوت آماری معناداری دارد (P کمتر از ۰/۰۰۰۱).

بحث

این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از پره‌گابالین خوراکی قبل از عمل بصورت پیشدستی در ایجاد بی‌دردی می‌تواند موجب کاهش نمره درد بیماران و کاهش مقدار مخدر مصرفی گردد.

استفاده از گاباپنتین که پیش ساز پره‌گابالین می‌باشد در مطالعات متعددی در کنترل درد پس از عمل با موفقیت بکار برده شده است. در تحقیقی که توسط Van Elstraete و همکارانش جهت یافتن مقدار موثر گاباپنتین جهت کنترل درد پس از جراحی بهم چسباندن مهره‌های ستون فقرات انجام شده مقدار موثر آن در حداقل ۵۰٪ از بیماران (ED50) معادل ۲۱/۷ میلی‌گرم/کیلوگرم (۲۳/۵-

[Downloaded from jap.iums.ac.ir on 2026-11-11]

۱۹/۹ میلی‌گرم/کیلوگرم) بدست آمده که با توجه به این مقدار زیاد انجام تحقیقات بیشتر برای بررسی عوارض پیشنهاد شده است.[۴] لذا پره‌گابالین که قدرت بالاتری نسبت به گاباپنتین دارد می‌تواند با مقدار به مراتب کمتر جهت کنترل درد بکار رود.

استفاده از پره‌گابالین در کنترل درد بعد از کشیدن دندان از ایبوپروفن موثرتر گزارش شده است.[۵] در مطالعه دیگری استفاده از این دارو قبل و بعد از عمل جراحی ستون فقرات توانسته است تا اثر ضد دردی معادل سلکوکسیب داشته باشد.[۶]

همانطور که گفته شد اثر ضددردی پره‌گابالین با جلوگیری از افزایش حساسیت ناشی از تحریکات دردناک که در سطح مغز و به ویژه شاخ خلفی نخاع پدید می‌آید، اعمال می‌شود که در استفاده از این دارو به صورت پیش‌دستانه این اثر مشخص‌تر می‌باشد که در این مطالعه نیز همین نتیجه تائید شده است.[۸ و ۷]

عارضه سرگیجه و خواب آلودگی در گروه پره‌گابالین بیشتر دیده شد که در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است و با توجه به آنکه این عارضه بیشتر در ۴ ساعت اول بعد از عمل دیده شده و نیمه عمر دارو ۵ تا ۷ ساعت است، پیشنهاد می‌شود این دارو در اعمال جراحی طولانی مدت به صورت پیش‌دستانه مورد تجویز قرار گیرد تا بروز این عارضه پس از بیداری بیمار کاهش یابد.

منابع

1. Lascelles BDX, Waterman AE, Cripps PJ, Livingston A, Hendersen G. Central sensitization as a result of surgical pain: investigation of the effect of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. Pain 1995; 62: 201 –12.
2. Woolf CJ, Chong MS. Pre–emptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993; 77: 362 – 79.
3. Gajraj N. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. Anesthesia analgesia 2007; 105: 1805–15.
4. Van Elstraete A, Tirault M, Lebrun T, Sandefo I, Bernard JC, Polin B, et al. The median effective dose of preemptive gabapentin on postoperative morphine consumption after posterior lumbar spinal fusion Anesth Analg 2008; 106: 305 – 308.
5. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. Eur J pain 2001; 5: 119 – 24.
6. Reuben SS, Buvanedran A, Kroinj S, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery, Anesth Analg 2006; 103: 1271 –7
7. Dahl JB, Moiniche S. Preemptive analgesia. British Med Bull (2004),PP.13-27
8. Dahl B, Mathiesen O, Moinche S. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? Acta Anesthesiol Scand 2004; 48:1130-1136.
9. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, Fomsgaard JS, MØiniche S, RØmsing J, et al. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double – blind trial. Acta Anesthesiol Scand 2004; 48: 322 – 7.
10. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A randomized study of the effects of single – dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphin consumption after mastectomy. Anesthesiology 2002; 97: 560 – 64.
11. Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. Can J Anaesth 2004; 51: 358 – 63.
12. Lesser H, Sharma U, La Moreaux, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy – a randomized c ontrolled trial. Neurology 2004; 63: 2104 – 10.
13. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia – a randomized, placebo – controlled trial. Neurology 2003; 60: 1274 – 83.

[Downloaded from jap.iums.ac.ir on 2026-11-11]

Journal of Anesthesiology and Pain
The official journal of
Iranian Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ISRAPM)

Preemptive pregabalin versus placebo for acute postoperative pain after total abdominal hysterectomy

Saeid-reza Entezary[1], Farnad Imani[2], Ali Khatibi*[3], Azadeh Rezaei[4]

1-Assistant professor of anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Rasoul-Akram Hospital, Tehran, Iran
2-Associate professor of anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Rasoul-Akram Hospital, Tehran, Iran
3-Resident of anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences (TUMS) (*Corresponding Author)
4- Resident of obstetric and gynecologic surgery, Tehran University of Medical Sciences (TUMS)

Abstract

Background and aims: Although pregabalin is primarily an anticonvulsive drug and is also effective on chronic neuropathic pain, there are limited data regarding its effect on acute pain. In this study we assessed the analgesic effect of pregabalin on acute post operative pain used as preemptive analgesia in comparison to placebo and compared pain intensity and opium requirements among placebo and pregabalin group.

Methods and materials: 60 females who scheduled for TAH in Rasoul -Akram hospital were chosen, aged between 30-70, and weighted between 60 - 80 kg. Thirty had taken oral pregabalin (300) mg one hour pre surgical procedure, the others received placebo. Pain level and doses of opioid substance were compared between two groups at 4, 8, 12, 16, 20 and 24 hours after surgery. Agitation status, nausea, vomiting and dizziness were also recorded and compared.

Results: Pain level at 12, 20, 24 hours were significantly lower in the pregabalin group. Meperidin needed dosage and agitation level was reduced in the pregabalin group ($p < 0.0001$). Nausea and vomiting had no difference between two groups. Dizziness was higher in pregabalin group ($p = 0.03$).

Conclusion: Pregabalin as a preemptive drug before surgery can reduce postoperative pain and agitation. However can increase some complications like dizziness.

Keywords: Pregabalin, pain score, abdominal hysterectomy.

Vol. 1, No 2, Winter 2011

[Downloaded from jap.iums.ac.ir on 2026-11-11]