

## بررسی مقایسه‌ای تأثیر افزودن سلوکسیب به تک‌دوز گاباپنتین در کاهش درد پس از عمل جراحی \*

منصور چوب‌ساز<sup>1</sup>؛ میترا یاری<sup>1</sup>؛ نسرين امیری فرد<sup>2\*</sup>؛ ناصر یگانه<sup>1</sup>؛ منصور رضایی<sup>3</sup>؛ نسرين دلاوردوين<sup>4</sup>

### چکیده

زمینه: در سال‌های اخیر مطالعاتی روی نقش داروهای گاباپنتین و دسته داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در بی‌دردی پیشگیرانه جهت کنترل درد بعد از عمل انجام شده که نتایج متناقضی داشته است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر افزودن دوزهای کم سلوکسیب به گاباپنتین بر افزایش اثر ضددردی و رضایت بیماران است.

روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکورتصادفی شده، تعداد 130 بیمار با کلاس ASA I,II که کاندید جراحی انتخابی هرنی اینگوینال با روش بی‌حسی اسپینال بودند در دو گروه قرار گرفتند. گروه کنترل (G) قبل از عمل جراحی دوز 300mg گاباپنتین به صورت خوراکی و گروه مطالعه (GC) علاوه بر دوز فوق میزان 100mg سلوکسیب نیز دریافت کردند. میزان درد بیماران با استفاده از نمایه بصری درد (VAS= visual analogue scale) و میزان استفاده از مسکن اندازه‌گیری و تحت آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: شدت درد در 4، 6 و 24 ساعت بعد از عمل جراحی در دو گروه، تفاوت معنادار با هم داشت ( $P < 0/05$ ). افزودن دوز کم سلوکسیب به گاباپنتین قبل از عمل و تجویز ترکیبی این دو دارو باعث کاهش بیشتر درد در 4، 6 و 24 ساعت بعد از عمل جراحی در مقایسه با تجویز گاباپنتین به تنهایی گردید.

نتیجه‌گیری: افزودن دوز 100mg سلوکسیب به دوز 300mg گاباپنتین منجر به کاهش شدت درد در 24 ساعت پس از عمل جراحی انتخابی هرنی اینگوینال در بیماران گروه مورد مطالعه شد اما از لحاظ استفاده از مسکن (آنالژزیک) در بین دو گروه تفاوت معنادار وجود نداشت.

کلیدواژه‌ها: بی‌حسی اسپینال، درد بعد از عمل، نمایه بصری درد، سلوکسیب، گاباپنتین

«دریافت: 1393/7/22 پذیرش: 1393/9/18»

1. گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

2. مرکز تحقیقات کانسر پستان، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

3. گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقای سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

4. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بلوار ذکریا، بیمارستان امام رضا، دفتر گروه بیهوشی، تلفن 2-083-34276301

Email: mansour.choubsaz@yahoo.com

\* این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی خانم نسرين دلاوردوين جهت اخذ درجه تخصص رشته بیهوشی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

این مطالعه در پایگاه کارآزمایی‌های بالینی ایران به شماره IRCT138903301617N4 ثبت شده است.

### مقدمه

بستری و هزینه درمان و کاهش کیفیت درمان می‌شود

(1). داروهای مختلفی جهت کنترل درد بعد از عمل

استفاده شده‌اند که شامل اپیوئیدها (2) و کتامین (3)

درد حاد بعد از اعمال جراحی باعث افزایش ضربان

قلب و فشارخون، نارضایتی بیمار، افزایش طول مدت

از طرفی گزارش شده است که مصرف آنالژژیک در 24 ساعت اول بعد از عمل با دوز گاباپنتین رابطه مهمی ندارد (8).

گزارش شده است که گاباپنتین با دوزهای کم 250 میلی‌گرم نمی‌تواند به‌عنوان تنها داروی آنالژژیک عمل کند (9).

مطالعه دیگری نشان داد که گاباپنتین با دوز واحد 600 میلی‌گرم در درد بعد از عمل و مصرف اپیوئیدها تأثیری نداشته است (10).

همچنین هیچ مطالعه‌ای بر روی دوز کم سلکوکسیب با گاباپنتین به‌عنوان بی‌دردی پیشگیرانه صورت نگرفته است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر افزودن دوزهای کم سلکوکسیب به گاباپنتین بر افزایش اثر و کاهش عوارض دارویی است.

### مواد و روش‌ها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور، تعداد 130 بیمار با کلاس 1 و 2 معیار ASA در محدوده سنی 60-20 سال وارد مطالعه شدند. نمونه‌ها شامل بیماران الکیتو نیازمند عمل جراحی انتخابی هرنی اینگوینال بستری شده در بیمارستان آموزشی درمانی امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه در محدوده زمانی خردادماه سال 1390 تا شهریورماه سال 1391 بودند. حجم نمونه براساس مطالعات مشابه قبلی با اطمینان 95 و قدرت مطالعه 80 درصد و تفاوت قابل قبول بین دو گروه آزمون و کنترل، برابر 130 بیمار تعیین گردید. پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه، بیماران به‌صورت تخصیص تصادفی بلوکی جایگشتی در یکی از دو گروه کنترل (G) و گروه مورد مطالعه (GC) قرار گرفتند. بیماران اورژانسی، سایر بیمارانی که به‌هر دلیلی نظیر عفونت در محل ورود سوزن اسپینال منع انجام بلوک اسپینال داشتند و افراد با سابقه اعتیاد به مواد مخدر و روانگردان از مطالعه حذف شدند. دو ساعت قبل از جراحی گروه کنترل (G) یک دوز 300mg گاباپنتین

هستند. هر گروه از این داروها عوارض و محدودیت‌های خاص خود را دارند. از سوی دیگر حساس شدن مرکزی (Central Hyper Excitability) پس از برش جراحی رخ داده و باعث تقویت و تشدید درد حاد بعد از عمل می‌شود. پیشگیری از تثبیت این تغییرات در پروسه‌های مرکزی از طریق درمان‌های ضد درد می‌تواند باعث فوائد کوتاه‌مدت مثل کاهش درد بعد از عمل و تسریع در ریکاوری و فواید درازمدت مثل کاهش درد مزمن و بهبود کیفیت زندگی شود. این پیشگیری همان مفهوم بی‌دردی پیشگیرانه (Preemptive Analgesia) است. اخیراً مطالعاتی روی نقش داروهای گاباپنتین و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAID) جهت کنترل درد بعد از عمل شده که نتایج متناقضی داشته است.

مطالعات نشان می‌دهد که تجویز تک‌دوز گاباپنتین 600 میلی‌گرم یک ساعت قبل از عمل باعث تجویز مورفین کم‌تر و متوسط زمان دریافت اولین آنالژژیک طولانی‌تر در مقایسه با گروه پلاسبو می‌شود (4).

همچنین درد بعد از عمل در گروه گاباپنتین در مقایسه با گروه کتامین و کنترل 1، 3 و 6 ماه بعد از عمل کم‌تر گزارش شده است. در مطالعه مذکور هر دو گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل، بروز درد محل انسزیون و مصرف مورفین کم‌تری داشتند (3).

در یک مطالعه اثر تجویز 1200 میلی‌گرم گاباپنتین و 400 میلی‌گرم سلکوکسیب 60-30 دقیقه قبل از عمل روی 118 بیمار بررسی شد. بیمارانی که ترکیب گاباپنتین و سلکوکسیب را دریافت کرده بودند درد بعد از عمل و مصرف اپیوئید کم‌تری نسبت به آن‌هایی که فقط سلکوکسیب استفاده کرده بودند داشتند (5).

با این وجود مطالعات حیوانی تفاوت بین میزان شدت درد دو گروه دریافت‌کننده گاباپنتین و پلاسبو گزارش نکرده‌اند (6).

مطالعه دیگری دوز مؤثر گاباپنتین برای بهبود درد بعد از عمل متعاقب لامینکتومی را 600 میلی‌گرم اعلام کرده است (7).

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه تصویب شده و به شماره IRCT138903301617N4 در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ثبت گردیده است.

در این مطالعه کلیه داروهای به‌کاررفته جزء داروهای استاندارد و ثبت‌شده در وزارت بهداشت و درمان می‌باشند، از کلیه بیماران رضایت آگاهانه گرفته شده و هیچ‌گونه هزینه اضافه به بیماران تحمیل نگردید و بیماران هر زمان که مایل بودند می‌توانستند از مطالعه خارج شوند.

### یافته‌ها

بر اساس آزمون KS متغیرهای سن، VAS (4، 6 و 24)، ضربان قلب (HR)، فشار خون سیستولیک (SBP) و فشار خون دیاستولیک (DBP) در 4، 6 و 24 ساعت پس از عمل جراحی، توزیع غیرنرمال ( $P < 0/05$ ) و متغیرهای وزن و قد توزیع نرمال ( $P > 0/05$ ) داشتند (جدول 1).

70 درصد شرکت‌کنندگان در این مطالعه مرد و 30 درصد شرکت‌کنندگان زن بودند. در این مطالعه تعداد 130 نفر در دو گروه مساوی (گروه کنترل G و گروه مورد مطالعه GC) شرکت داشتند (جدول 1).

دو گروه مورد مطالعه از نظر متغیرهای جنس، سن، وزن و قد با هم تفاوت معنادار نداشته و همسان بودند (جدول 1).

میانگین نمره شدت درد در ساعت 4، 6 و 24 در گروه کنترل به ترتیب 5/72، 4/26 و 2/42 و در گروه مورد مطالعه به ترتیب 4/65، 3/70 و 2/04 بوده است. بین گروه مورد مطالعه و گروه کنترل از لحاظ میزان شدت درد بر اساس VAS در 4، 6 و 24 ساعت بعد از عمل جراحی و از لحاظ DBP در 24 ساعت بعد از عمل جراحی تفاوت معنادار وجود دارد ( $P < 0/05$ ) (جدول 2). در گروه کنترل 2/6 درصد یعنی 4 نفر و در گروه مورد مطالعه 9/16 درصد یعنی تعداد 11 نفر از هیچ مسکنی استفاده نکرده‌اند. از لحاظ استفاده از مسکن (آنالژزیک) در بین دو گروه تفاوت معنادار وجود ندارد ( $P > 0/05$ ).

به‌صورت خوراکی و گروه مورد مطالعه (GC) علاوه بر دوز فوق یک دوز 100mg سلکوکسیب به‌صورت خوراکی با نصف لیوان آب دریافت کردند. بیماران در روز عمل جراحی پس از هیدراتاسیون و تجویز سرم رینگر به میزان 500cc از ناحیه فضای بین L5-L4 تحت پونسیون دورا قرار می‌گرفتند. پس از قطعیت محل پونسیون با بویوا کائین 0/5 درصد با دوز محاسبه شده براساس قد بیمار تحت بی‌حسی اسپینال قرار گرفتند. در خاتمه عمل پس از انتقال بیمار به بخش در 4، 6 و 24 پس از عمل میزان شدت درد بیماران توسط همکار طرح که از نحوه گروه‌بندی اطلاع نداشت و با استفاده از نمایه بصری درد (VAS) تحت بررسی قرار گرفت. به‌علاوه دفعات درخواست مسکن اندازه‌گیری و ثبت شد. داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از آزمون کولوگرووف-اسمیرنوف (KS) آنالیز شد و داده‌هایی که دارای توزیع نرمال بودند با استفاده از آزمون‌های پارامتریک و داده‌هایی که دارای توزیع نامتقارن بودند، با استفاده از آزمون‌های ناپارامتریک و به‌کارگیری نرم‌افزار آماری SPSS 16 تحت آنالیز آماری قرار گرفتند.

ویژگی‌های جمعیت‌شناختی بیماران از جمله جنس، قد، وزن و سن بر اساس خصوصیات زمینه‌ای بیماران ثبت گردید. فاکتورهای دیگری که در این مطالعه مدنظر قرار گرفته است فشارخون سیستولی و دیاستولی و ضربان قلب بیماران می‌باشد. فشارخون به‌طریق غیرتهاجمی و با کاف فشارسنج اندازه‌گیری شده و برحسب میلی‌متر جیوه ثبت شد. ضربان قلب برحسب تعداد ضربان قلب در دقیقه به‌وسیله پالس اکسی‌متر مشخص شد. این دو فاکتور همزمان با اندازه‌گیری شدت درد در زمان 4، 6 و 24 ساعت پس از عمل با استفاده از نمایه بصری درد (VAS) اندازه‌گیری و ثبت گردیدند و در آنالیزهای آماری باتوجه به تأثیر کنترل درد در کنترل سمپاتیکی بدن و متعاقب تأثیرات آن در میزان فشارخون و ضربانات قلبی بررسی‌های لازم مدنظر قرار گرفتند.

95/48 است. از لحاظ متغیر SBP در 4، 6 و 24 ساعت بعد از عمل جراحی تفاوت معناداری بین دو گروه وجود دارد ( $P < 0/05$ ) (جدول 3).

میانگین DBP در 4، 6 و 24 ساعت پس از عمل جراحی در گروه کنترل 90/65، 75/63 و 79/33 و در گروه مورد مطالعه 73/15، 73/52 و 73/77 است (جدول 3).

دو گروه از لحاظ متغیر DBP در 4، 6 و 24 ساعت بعد از عمل جراحی تفاوت معنادار با هم دارند (جدول 3).

میانگین HR در گروه کنترل در 4، 6 و 24 ساعت بعد از عمل جراحی به ترتیب 120/34، 110/68 و 90/54 و در گروه مورد مطالعه به ترتیب 100/08، 99/65 و 90/21 است. دو گروه کنترل و مورد مطالعه تفاوت معناداری از لحاظ متغیر HR در ساعات 4، 6 و 24 بعد از عمل جراحی با هم دارند ( $P < 0/05$ ) (جدول 3).

میانگین SBP در 4، 6 و 24 ساعت بعد از عمل جراحی در گروه کنترل به ترتیب 23/113، 107/35 و 110/45 و در گروه مورد مطالعه 110/15، 100/69 و

جدول 1- مقایسه مشخصات جمعیت‌شناختی بیماران در دو گروه مطالعه و شاهد

P value	گاباپنتین - سلکوکسیب (مطالعه) 65 نفر	گاباپنتین (کنترل) 65 نفر	متغیر
0/349	49/31±10/35	34/17±14/55	سن
0/118	44(%67/7)	47(%72/3)	مرد
0/099	21(%32/3)	18(%27/7)	زن
0/135	71/56±SD	59/44±SD	وزن
0/208	170/78±SD	170/49±SD	قد

جدول 2- مقایسه تغییرات شدت درد با استفاده از نمایه بصری درد\* (VAS) در بیماران گروه مطالعه و شاهد در ساعت‌های مختلف اندازه‌گیری

P value	گاباپنتین - سلکوکسیب (مطالعه)	گاباپنتین (کنترل)	شدت درد
0/045	4/65±1/73	72/5±2/3	ساعت 4
0/011	3/70±1/55	4/26±2/0	ساعت 6
0/026	2/04±1/10	2/42±1/1	ساعت 24

Visual analogue scale \*

جدول 3- مقایسه تغییرات همودینامیک در بیماران گروه مطالعه و شاهد در زمان‌های مختلف

P value	گاباپنتین - سلکوکسیب (مطالعه)	گاباپنتین (کنترل)	متغیرهای همودینامیک
0/039	100/08±2/90	120/34±3/39	ساعت 4
0/014	99/65±2/15	110/68±3/08	ساعت 6
0/002	90/21±4/20	90/54±2/98	ساعت 24
0/032	110/15±8/49	13/23±8/50	ساعت 4
0/013	100/69±8/12	107/35±8/25	ساعت 6
0/019	95/48±7/34	110/45±6/90	ساعت 24
0/038	73/15±7/43	90/65±6/33	ساعت 4
0/014	73/52±7/90	75/63±7/02	ساعت 6
0/021	73/77±7/47	79/33±7/39	ساعت 24

diastolic blood pressure \*\*\*

systolic blood pressure \*\*

heart rate \*

## بحث

درد حاد بعد از جراحی، از مشکلات جدی است که سبب عوارض فراوانی می‌شود و علی‌رغم مطالعات فراوان، هنوز وحدت نظری در مورد پیشگیری و درمان آن وجود ندارد (10 و 11).

به نظر می‌رسد که گاباپنتین به‌عنوان آنالوگ گاما آمینو بوتریک اسید با تأثیر روی دردهای نوروپاتیک سبب کاهش حساسیت سیستم عصبی به محرکات دردناک شود (2).

در مطالعه حاضر افزودن دوز کم سلوکسیب به دوز واحد گاباپنتین قبل از عمل باعث کاهش بیشتر درد در 4، 6 و 24 ساعت بعد از عمل جراحی در مقایسه با تجویز گاباپنتین به تنهایی شد. این یافته با مطالعه تپیانا (8) همخوانی داشته ولی با مطالعه استاوب (9) همخوانی ندارد. باید توجه کرد که مطالعه اخیر از نظر روش اجرا با مطالعه استاوب تفاوت دارد. دوزهای به‌کاررفته در مطالعه حاضر بیشتر از مطالعه مذکور (300 میلی‌گرم در مقابل 250 میلی‌گرم) بوده که قاعدتاً انتظار تأثیر بیشتری وجود دارد. از طرفی این مطالعه در بیماران تحت بیحسی اسپینال انجام شده که در مقایسه با بیهوشی عمومی در جذب دارو و تأثیر مغزی آن تفاوت ایجاد می‌کند. همچنین در مطالعه حاضر از مجموع دو دارو استفاده شده که تأثیر بیشتر محتمل است. با توجه به پیک اثر 2-3 ساعت و نیمه‌عمر 5-9 ساعت برای گاباپنتین، کاهش میزان درد مخصوصاً در ساعت 24 را می‌توان به اثر ضدالتهابی سلوکسیب منتسب دانست. از سویی با وجود بعضی از تناقضات در تأثیر گاباپنتین در پیشگیری درد بعد از عمل که در مطالعه کلارک (10) می‌توان مشاهده کرد در مطالعات پاندی (4) و گروور (7) از دوزهای 600-1200 میلی‌گرم گاباپنتین به‌عنوان دوز مؤثر استفاده شده است. در صورتی که در مطالعه واگنر (6) با دوزهای کم‌تر چنین تأثیری مشاهده نشده است که با مطالعه حاضر از ترکیب دودارویی با دوز کم‌تر و قاعدتاً با عوارض کم‌تر نتایج مؤثری به‌دست آورده است قابل

مقایسه است. به نظر می‌رسد ترکیب دارویی با اثر ضدالتهابی در محل برش جراحی و به‌علاوه تأثیر گاباپنتین در کاهش حساسیت مرکزی مجموعاً با تأثیر بیشتری همراه است.

مجموع این یافته‌ها را می‌توان با مفاهیم بی‌دردی پیشگیرانه که سبب جلوگیری از ایجاد حساسیت مرکزی به تحریکات دردناک می‌شود در ارتباط دانست. از لحاظ استفاده از مسکن (آنالژزیک) در بین دو گروه تفاوت معنادار وجود نداشت لذا افزودن دوز کم سلوکسیب به گاباپنتین قبل از عمل تأثیری روی استفاده از مسکن (آنالژزیک) در بین دو گروه نداشته که از این جهت با مطالعه پارسا (5) همخوانی ندارد. از آنجایی که بیان درد تقریباً به‌صورت کامل توسط بیماران صورت می‌گیرد و تقریباً هیچ یافته بالینی قادر به ارزیابی میزان درد نیست شاید بتوان تفاوت‌های شخصیتی و فرهنگی بیماران در بیان متفاوت از یک تحریک دردناک را دخیل دانست که احتمالاً در دریافت مسکن تأثیرگذار است. از سویی تفاوت در دیدگاه‌های پرستاری نسبت به درد و نیز نگرانی از عوارض جانبی داروها در تجویز مسکن مؤثر است.

## نتیجه‌گیری:

افزودن دوز 100mg سلوکسیب به دوز 300mg گاباپنتین به‌عنوان روشی ایمن منجر به کاهش شدت درد در 24 ساعت پس از عمل جراحی انتخابی هرنی اینگوینال در بیماران گروه مورد مطالعه بدون عوارض جانبی می‌گردد. اما از لحاظ استفاده از مسکن (آنالژزیک) تفاوت معناداری به‌وجود نمی‌آورد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از طرح تحقیقاتی و پایان‌نامه مصوب حوزه معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

## References

1. Wood S, Thomas K, Sephton V, Troup S, Kingsland C, Lewis-Jones I. Postoperative pain, complications, and satisfaction rates in patients who undergo surgical sperm retrieval. *Fertil Steril*. 2003;79(1):56-62.
2. Vonsy JL, Ghandehari J, Dickenson AH. Differential analgesic effects of morphine and gabapentin on behavioural measures of pain and disability in a model of osteoarthritis pain in rats. *Eur J Pain*. 2009;13(8):786-93.
3. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, Dagli G, Turan A. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg*. 2009;109(5):1645-50.
4. Grover VK, Mathew PJ, Yaddanapudi S, Sehgal S. A single dose of preoperative gabapentin for pain reduction and requirement of morphine after total mastectomy and axillary dissection: randomized placebo-controlled double-blind trial. *J Postgrad Med*. 2009;55(4):257-60.
5. Parsa AA, Sprouse-Blum AS, Jackowe DJ, Lee M, Oyama J, Parsa FD. Combined preoperative use of celecoxib and gabapentin in the management of postoperative pain. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33(1):98-103.
6. Wagner AE, Mich PM, Uhrig SR, Hellyer PW. Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. *J Am Vet Med Assoc*. 2010;236(7):751-6.
7. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, Raza M, Behari S, Singh RB, et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005;17(2):65-8.
8. 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.
9. Straube S, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ, McQuay HJ. Single dose oral gabapentin for established acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD008183.
10. Clarke H, Kay J, Orser BA, Gollish J, Mitsakakis N, Katz J. Gabapentin does not reduce preoperative anxiety when given prior to total hip arthroplasty. *Pain Med*. 2010;11(6):966-71.