

## بررسی اثر پیش گیرانه گاباپنتین بر سردرد پس از بی حسی اسپینال در بیماران پس از جراحی سزارین

مهشید نیکوسرشت<sup>۱</sup> (M.D)، پوران حاجیان<sup>۱\*</sup> (M.D)، طاهره عافیتی وصال<sup>۲</sup> (M.D)، عباس مرادی<sup>۳</sup> (B.Sc)

۱- گروه بیهوشی مراقبت‌های ویژه و درد، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان فاطمیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲- مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳- گروه طب پیشگیری و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۱۰

Hajian@umsha.ac.ir

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۸۸۱۱۴۱۱۶

### چکیده

هدف: یکی از عوارض شایع بعد از بی حسی نخاعی در سزارین سردرد است. روش‌های مختلفی برای مدیریت سردرد به کار رفته است اما در حال حاضر درمان قطعی برای آن وجود ندارد. از گاباپنتین در پیشگیری و درمان انواع مختلف سردرد استفاده شده، لذا در این مطالعه اثر تجویز پیشگیرانه گاباپنتین در سردرد پس از بی حسی اسپینال پس از جراحی سزارین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ۱۰۰ خانم با دار و واجد شرایط مطالعه با روش تصادفی در دو گروه مداخله (گاباپنتین، ۵۰ نفر) و کنترل (پلاسبو، ۵۰ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران ۲ ساعت قبل از عمل به صورت خوراکی دارونما یا ۶۰۰ میلی‌گرم گاباپنتین خوراکی دریافت کردند و بعد از جراحی بیماران به مدت ۳ روز پیگیری شدند و شیوع سردرد، شدت سردرد، شیوع مصرف مسکن و شیوع سرگیجه طی این مدت به همراه اطلاعات دموگرافیک در یک چک‌لیست طراحی شده ثبت گردید.

یافته‌ها: دو گروه مورد مطالعه از نظر متغیرهای سن، سن حاملگی، قد و وزن همسان بودند ( $P > 0.05$ ). شیوع کلی سردرد در گروه مداخله (۳۰٪، ۳ نفر) به صورت معنادار کم‌تر از گروه کنترل (۲۰٪، ۱۰ نفر) بود ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین شیوع کلی مصرف مسکن در گروه مداخله (۰ کم‌تر از گروه کنترل (۱۲٪، ۶ نفر) بود ( $P < 0.05$ ). شدت سردرد در روز سوم پیگیری در گروه مداخله به صورت معنادار کم‌تر از گروه کنترل بود ( $P < 0.05$ ). در هیچ یک از دو گروه عوارض شدید نظیر خواب‌آلودگی و سرگیجه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: گاباپنتین یک داروی مؤثر و کم عارضه جهت پیشگیری از سردرد بعد از بی حسی نخاعی در جراحی سزارین است. در کنار سایر روش‌های درمانی؛ استفاده از گاباپنتین خوراکی در پیشگیری از سردرد بعد از بی حسی نخاعی پیشنهاد می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: گاباپنتین، سردرد بعد از بی حسی نخاعی، سزارین

### مقدمه

می‌باشند [۲]. هر نوع درد پس از عمل پاسخ‌های همودینامیک و متابولیک نامطلوبی را برای بیماران ایجاد می‌کند [۳] و به‌خصوص در مادران سبب بی‌خوابی و عدم ایجاد ارتباط مناسب با نوزاد شده و موجب کاهش فوران شیر مادر و کاهش تحمل مادر برای شیر دادن به نوزاد می‌شود. مدیریت مؤثر درد بعد از عمل، جزئی از فرآیند جراحی سزارین است و شامل یک رویکرد چندوجهی است که در آن داروهای مختلف با مکانیسم‌ها و روش‌های تجویزی مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند [۴].

عوامل زیادی از جمله سن، جنس، حاملگی، تعداد تلاش‌ها برای انجام بی حسی نخاعی، شماره‌ی سوزن، نوع سوزن، محور نوک سوزن، سابقه‌ی میگرن و سابقه‌ی سردرد به دنبال بی حسی

بی حسی اسپینال، فراوان‌ترین روش منتخب برای انجام عمل جراحی سزارین الکتیو است که به دلیل سادگی انجام، ضریب اطمینان و نیز سرعت دستیابی به بی حسی کافی، تکنیک عامه‌پسندی است. به علاوه احتمال آسپیراسیون ریوی مادر، مواجهه با لوله‌گذاری دشوار و تضعیف جنین ناشی از داروهای بیهوشی کاهش یافته و به‌علت بیدار ماندن مادر حین بیهوشی روشی مقبول به شمار می‌رود. مرگ و میر مادران هنگام جراحی سزارین با استفاده از بی حسی نخاعی به مراتب کم‌تر از بیهوشی عمومی است [۱]. دو عارضه شایع پس از بی حسی نخاعی سردرد (PDPH) Post-dural-puncture headache و کمردرد

می‌شود [۱۱،۱۰] مطالعات متعددی اثربخشی گاباپنتین پروفیلاکتیک در کاهش درد پس از عمل را تأیید کرده‌اند [۱۳،۱۲] و با توجه به کاربرد آن در پیشگیری از سردرد میگرنی و احتمال تشابه در پاتوفیزیولوژی سردرد پس از بی‌حسی نخاعی با سردرد میگرنی ممکن است در پیشگیری و درمان سردرد پس از بی‌حسی نخاعی نیز موثر باشد [۱۴]. با توجه به تمایل پره‌گابالین و گاباپنتین برای اتصال به کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ و این‌که احتمال اثربخشی داروهای موثر بر کانال‌های کلسیمی مذکور در درمان سردرد پس از بی‌حسی نخاعی مطرح شده، اثر درمانی پره‌گابالین و گاباپنتین بر سردرد پس از بی‌حسی در برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است [۱۵،۱۴،۱۱]. به طور کلی گاباپنتین داروی کم‌عارضه‌ای بوده و به خوبی تحمل می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی آن شامل: خواب‌آلودگی، گیجی، آتاکسی (اختلال در راه رفتن و تعادل)، تورم اندام‌ها و احساس خستگی می‌باشد که در دوزهای بالای دارو بیش‌تر دیده می‌شود [۱۱]. اگر چه گاباپنتین از جفت عبور می‌کند و در شیر مادر ترشح می‌شود ولی حتی در مادرانی که به منظور کنترل تشنج از این دارو به طور مرتب استفاده می‌کردند، در دوزهای زیر ۲ گرم در روز عوارض سوء در مادر و نوزاد مشاهده نشد [۱۷]. در مطالعات متعددی نیز نشان داده شد که تک دوز ۳۰۰ یا ۶۰۰ میلی‌گرم گاباپنتین قبل از جراحی سزارین بر اپگار نوزاد و شیردهی مادر هیچ اثر منفی نداشته است [۱۸].

در دو مطالعه مشابه توسط ماهوری و همکاران در سال ۲۰۱۴ [۱۵] و جباری‌مقدم و همکاران در سال ۲۰۱۰ [۱۶] که به بررسی تأثیر پره‌گابالین و گاباپنتین در کنترل سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی پرداختند؛ هر دو دارو به طور موثری در مقایسه با استامینوفن سبب کاهش نمره درد شدند و اثربخشی پره‌گابالین از گاباپنتین هم بیش‌تر بود، لذا با توجه به عوارض اندک گاباپنتین و اهمیت پیشگیری از بروز سردرد؛ مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر پیشگیرانه گاباپنتین در سردرد پس از بی‌حسی اسپینال در بیماران پس از جراحی سزارین انجام شد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده‌ی دو سو کور بود که در بیمارستان فاطمی‌یه همدان در سال‌های ۹۸-۱۳۹۷ انجام شد. این تحقیق با شناسه IR.UMSHA.REC.1398.028 در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی همدان و با کد IRCT به شماره IRCT20120215009014N279 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران ثبت گردیده است. از کلیه شرکت‌کنندگان جهت

نخاعی در شیوع سردرد، که مهم‌ترین عارضه‌ی تاخیری به دنبال بی‌حسی نخاعی و اپیدورال به شمار می‌آید، موثر هستند [۵]. سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی می‌تواند گاه بسیار ناتوان‌کننده بوده و همراه با تهوع (۶۰٪)، استفراغ (۲۴٪)، اختلال‌های بینایی مثل فتوفوبیا، دوبینی و مشکل در تطابق دید (۱۳٪) و اختلال‌های شنوایی مثل کاهش شنوایی وزوز گوش (۱۲٪) بروز کند [۶]. این سردرد با نشستن، ایستادن، سرفه یا حرکت ناگهانی تشدید یافته و با خوابیدن و افزایش فشار شکمی بهبود می‌یابد. درد معمولاً در ناحیه‌ی پس سری احساس شده و می‌تواند به گردن، جلوی سر و چشم‌ها نیز سرایت کند. شدت سردرد از بسیار خفیف تا بسیار شدید به طوری که هیچ‌فعالی برای فرد مقدور نباشد، متغیر است. سردرد می‌تواند از یک روز تا چندین هفته طول بکشد، ولی معمولاً بعد از ۴ روز خوب می‌شود و در ۷۵٪ موارد، بعد از یک هفته به طور کلی از بین می‌رود [۷،۸]. مکانیسم‌های متعددی برای پاتوفیزیولوژی سردرد پس از اسپینال مطرح شده است. نشت مایع مغزی نخاعی از سوراخ ایجادشده در دورا اصلی‌ترین مکانیسم مطرح شده است که سبب کاهش فشار مایع مغزی نخاعی و ایجاد کشش روی ساختارهای حساس به درد داخل جمجمه می‌گردد. علت ثانویه دیگر ممکن است ازودپلاتاسیون جیرانی عروق داخل جمجمه به دنبال کاهش فشار مایع مغزی نخاعی باشد که با مکانیسمی شبیه به سردردهای عروقی نظیر میگرن عمل می‌کند و توجیه‌کننده اثر درمانی مفید داروهای منقبض‌کننده عروق نظیر کافتین و توفیلین در درمان این نوع سردرد است [۸].

درمان اولیه سردرد پس از بی‌حسی نخاعی معمولاً مراقبت و درمان علامتی بوده و شامل استراحت در بستر، مایع درمانی، ضد التهاب‌های غیراستروئیدی و کافتین می‌باشد از داروهای دیگری چون توفیلین خوراکی، کورتیکوتروپین، سوماتریتان و گاباپنتین نیز در درمان این عارضه استفاده شده ولی رویکردهای درمانی موجود، قادر به رفع کامل سردرد نبوده و در صورت عدم پاسخ به درمان‌های مذکور از روش تزریق خون یا نرمال سالین در فضای اپی‌دورال (Epidural Blood Patch) استفاده می‌شود که هر دو روش تهاجمی و دارای عوارض بوده، و اکثر بیماران به انجام آن رضایت نمی‌دهند. به همین منظور، مداخلات متعددی قبل و یا بلافاصله پس از پونکسیون کم‌ری جهت پیشگیری از سردرد پس از بی‌حسی نخاعی انجام شده است، اما هنوز هم عدم قطعیت در مورد اثربخشی بالینی، به خصوص در مورد درمان‌های دارویی وجود دارد [۸،۹].

گاباپنتین، یک آنالوگ ساختاری گاما آمینوبوتریک اسید است که با اعمال اثر مهار بر ورود کلسیم به سلول‌های عصبی باعث کاهش آزادسازی نوروترانسمیتر و تحریک پس‌سیناپسی

از اطمینان از حصول سطح بی‌حسی مناسب (بی‌حسی تا T4) اجازه‌ی شروع جراحی داده شد. بعد از القای بی‌حسی نخاعی تا زمان خروج نوزاد، فشار خون و کلیه‌ی علائم بیمار هر ۲ دقیقه و پس از آن هر ۱۰ دقیقه ثبت گردید. در موارد بروز هایپوتانسیون، سرعت انفوزیون مایعات افزایش یافت و ۱۰ میلی‌گرم آفدرین وریدی تجویز گردید. جهت اندازه‌گیری شدت درد بیماران از مقیاس VRS (۰-۱۰) استفاده شد. نمره‌ی ۰ به معنای عدم وجود درد و نمره‌ی ۱۰ به معنای درد شدید غیر قابل تحمل است. برای بررسی خواب‌آلودگی از مقیاس Ramsay در بیماران استفاده شد. بیماران در روز اول پس از عمل به صورت حضوری و در روزهای دوم و سوم بعد از عمل به صورت تلفنی از نظر بروز سردرد، شدت سردرد، مصرف مسکن، خواب‌آلودگی و سرگیجه پیگیری شده و نتایج در پرسش‌نامه ثبت می‌گردید. سردردی به عنوان سردرد پس از پانکچر تایید می‌شد که بیش از یک روز ادامه داشته و وضعیتی بود یعنی با پوزیشن خوابیده درد کم‌تر و با ایستادن و نشستن بدتر می‌شد. داده‌ها توسط فردی که از نوع پیش‌داری مصرفی بیمار (گاباپنتین یا پلاسبو) اطلاعی نداشت در چک‌لیست ثبت می‌گردید. اطلاعات بیماران با استفاده از نرم‌افزار آماری [۲۱] SPSS آنالیز شد. جهت توصیف و تحلیل داده‌های کیفی از فراوانی و درصد فراوانی و آزمون کای دو و جهت توصیف و آنالیز داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار و تست تی مستقل (independent sample t-test) استفاده شد. در تمامی آزمون‌های آماری  $P\text{-Value} < 0.05$  به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

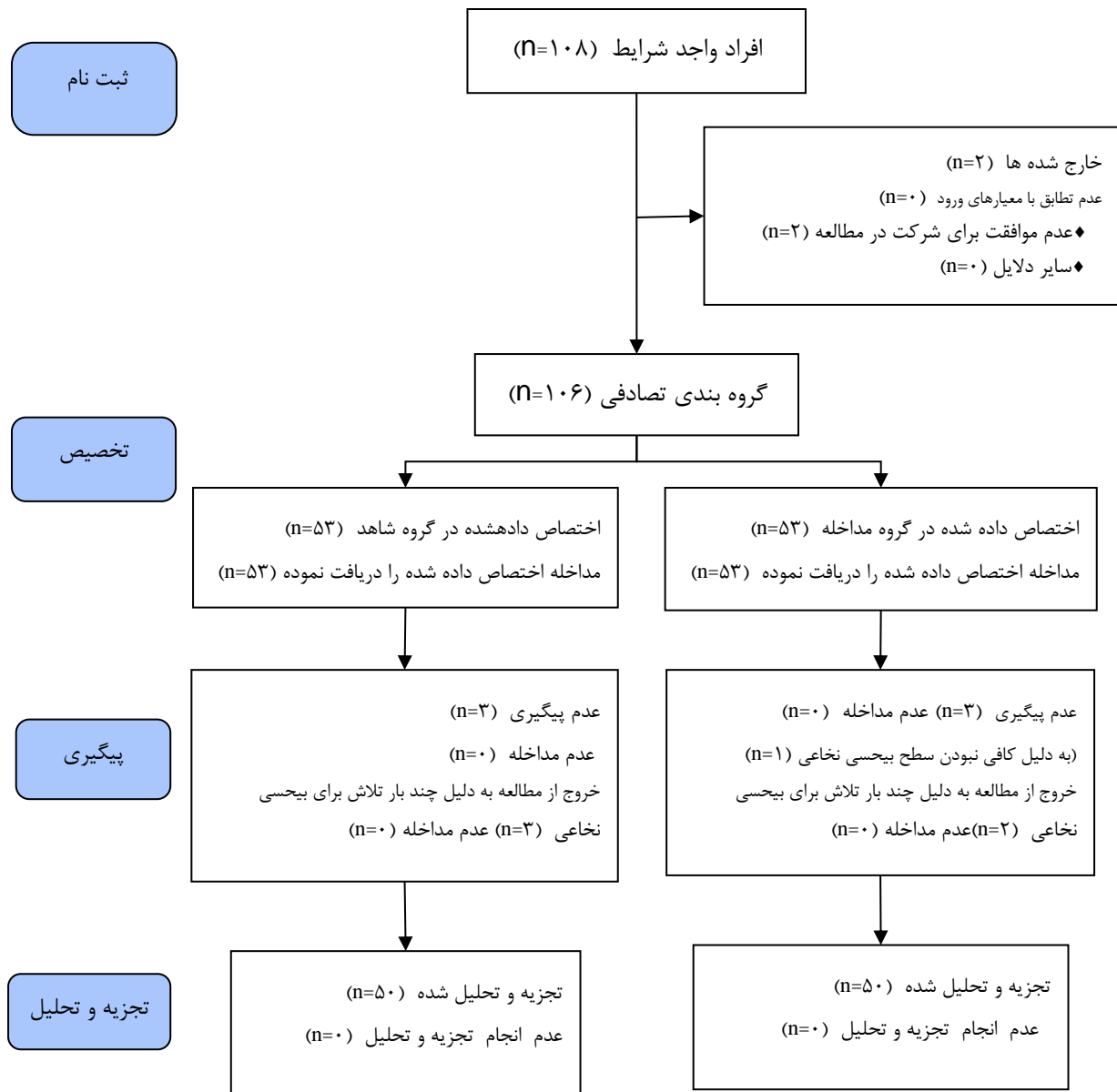
### نتایج

نهایتاً در این مطالعه، ۱۰۰ زن باردار با میانگین سنی  $28.6 \pm 1.7/0.5$  (حداقل ۱۸، حداکثر ۴۳) سال در دو گروه مداخله (گاباپنتین ۵۰ نفر) و کنترل (پلاسبو ۵۰ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. (شکل ۱)

در جدول ۱ مشخصات دموگرافیک گروه‌های مورد مطالعه از نظر متغیرهای سن، سن حاملگی، قد و وزن با یکدیگر مقایسه شده‌اند. بر اساس این جدول، دو گروه از نظر متغیرهای فوق‌الذکر همسان بودند ( $P > 0.05$ ).

شرکت در مطالعه رضایت آگاهانه کتبی گرفته شده، اطلاعات بیماران محرمانه بوده و بیماران اجازه داشتند که در هر زمان، از شرکت در طرح انصراف دهند.

با در نظر گرفتن  $\alpha = 0.05$  و  $\beta = 20\%$  و در نظر گرفتن میانگین تعداد مسکن مصرفی رفرانس شماره ۱۵ و قرار دادن در فرمول حجم نمونه، حجم نمونه در هر گروه ۴۵ نفر محاسبه شد. با در نظر گرفتن احتمال ریزش نمونه‌ها، ۱۰۶ خانم باردار ۴۵-۱۸ سال و سالم (ASA 1) کاندید سزارین الکتیو با روش نمونه‌گیری در دسترس و پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه وارد مطالعه شده و در دو گروه مداخله و کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: وجود دیسترس جنینی، وجود سابقه میگرن و سردرد مزمن، پره‌اکلامپسی شدید، حساسیت به داروهای بی‌حسی موضعی و گاباپنتین، بیماری کبدی، بیمارانی که بیش‌تر از یک نوبت جهت انجام بی‌حسی اسپینال در آن‌ها تلاش شده باشد یا به دلیل ناکافی بودن بی‌دردی تحت بیهوشی عمومی قرار گرفته باشند. دو ساعت قبل از ورود به اتاق عمل به گروه مداخله دو کپسول گاباپنتین معادل ۶۰۰ میلی‌گرم (ساخت شرکت اکسیر، ایران) (EXIR Pharmaceutical Co, Iran) و به گروه کنترل دو کپسول با شکل و رنگ مشابه حاوی نشاسته با نصف لیوان آب داده شد. (کپسول پلاسبو با شکل و رنگ مشابه توسط محقق با همکاری دکتر داروساز آماده شد) دوز گاباپنتین با توجه به مطالعات مشابه و عدم اثر سوء در شیردهی انتخاب شد [۱۸]. در بدو ورود به اتاق عمل برای هر بیمار یک انژیوکت G18 تعبیه شد و سپس مانیتورینگ BP, HR, Sat O<sub>2</sub> و ECG به بیمار متصل و علائم حیاتی پایه‌ای بیمار ثبت شد. پس از انفوزیون ۱۰ CC/Kg سرم کریستالوئید (رینگر لاکتات)، بیمار در پوزیشن نشسته قرار گرفت و در فضای L3-L4 یا L4-L5 با روش مدین با تزریق ۱۰ mg مارکائین ۰/۵٪ هاپیر باریک و ۲/۵ μg سوفنتانیل با استفاده از سوزن Quincke شماره ۲۵ به صورتی که جهت‌گیری شیار (bevel) نوک سوزن به سمت طرفین و موازی با رشته‌های دورا (سخت شامه) ایندکشن بی‌حسی نخاعی انجام شد. سپس بلافاصله بیمار به حالت سوپاین قرار گرفت و مانیتورینگ اندازه‌گیری غیرتهاجمی فشار خون به بیمار وصل شد و علائم حیاتی بیمار اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری سطح بی‌حسی به روش pin prick انجام شد و پس



شکل ۱. نمودار کنسورت کارآزمایی بالینی بررسی اثر پیش گیرانه گاباپنتین بر سردرد پس از بی حسی اسپینال در بیماران پس از جراحی سزارین

جدول ۱. مقایسه‌ی متغیرهای دموگرافیک در گروه‌های مورد مطالعه

P-Value	گروه‌ها		متغیرها
	کنترل	مداخله	
۰/۰۷۲	۲۹/۹۶ ± ۵/۹۸	۲۷/۷۸ ± ۵/۹۸	سن (سال)
۰/۱۲۷	۳۸/۴۴ ± ۰/۹۹	۳۸/۳۴ ± ۰/۶۸	سن حاملگی (هفته)
۰/۱۰۷	۱۶۳/۲۴ ± ۵/۳۰	۱۶۵/۰۴ ± ۵/۷۵	قد (cm)
۰/۱۲۷	۷۸/۶۸ ± ۹/۸۳	۷۵/۸۸ ± ۸/۳۰	وزن (kg)

Independent sample T- Test\*

بر اساس جدول ۳، شدت سردرد در گروه مداخله همواره کم‌تر از گروه کنترل بوده است. اگر چه اختلاف شدت سردرد در روز اول ( $P=0/259$ )، دوم ( $P=0/061$ )، و شدت سردرد کل ( $P=0/07$ ) در بین دو گروه معنادار نبود اما شدت سردرد در روز سوم در گروه مداخله به صورت معنادار کم‌تر از گروه کنترل بود ( $P=0/049$ ).

شیوع مصرف مسکن در گروه کنترل همواره بیش‌تر از گروه مداخله بوده است. اگر چه در روز اول شیوع مصرف مسکن در گروه مداخله و کنترل تفاوت معنادار نداشت ( $P=0/153$ )، اما شیوع مصرف مسکن در روز دوم ( $P=0/022$ )، سوم ( $P=0/022$ ) و شیوع کلی مصرف مسکن ( $P<0/05$ ) در گروه کنترل به صورت معنادار بیش‌تر از گروه مداخله بود (جدول ۴).

شیوع سردرد در روزهای مختلف در بین دو گروه مداخله و کنترل در روزهای اول ( $P=0/295$ )، دوم ( $P=0/065$ ) و سوم ( $P=0/065$ ) اختلاف معناداری نشان نداد ولی شیوع کلی سردرد در گروه کنترل به صورت معنادار بیش‌تر از گروه مداخله بوده است ( $P=0/03$ ). (جدول ۲)

جدول ۲. مقایسه‌ی شیوع سردرد پس از بی‌حسی اسپینال در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	وجود سردرد (فراوانی/٪)							
	روز اول		روز دوم		روز سوم		کل	
	بله	خیر	بله	خیر	بله	خیر	بله	خیر
مداخله تعداد (درصد)	۳(۶٪)	۴۷(۹۴٪)	۳(۶٪)	۴۷(۹۴٪)	۳(۶٪)	۴۷(۹۴٪)	۳(۶٪)	۴۷(۹۴٪)
کنترل تعداد (درصد)	۶(۱۲٪)	۴۴(۸۸٪)	۹(۱۸٪)	۴۱(۸۲٪)	۹(۱۸٪)	۴۱(۸۲٪)	۱۰(۲۰٪)	۴۰(۸۰٪)
P-Value	۰,۲۹		۰,۰۶		۰,۰۶		*۰,۰۳	

\*Fisher Exact test

جدول ۳. مقایسه‌ی شدت سردرد پس از بی‌حسی اسپینال در بین گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	شدت سردرد (VRS)			
	انحراف معیار ± میانگین			
	روز اول	روز دوم	روز سوم	کل
مداخله	۱/۲۸ ± ۰/۳۲	۱/۲۸ ± ۰/۳۲	۱/۲۸ ± ۰/۳۲	۱/۲۸ ± ۰/۳۲
کنترل	۱/۹۸ ± ۰/۷۰	۲/۲۶ ± ۱/۰۲	۲/۳۵ ± ۱/۰۸	۲/۰۷ ± ۰/۹۳
P-Value	۰,۲۶		*۰,۰۴	

\* Independent sample T- Test

جدول ۴. مقایسه‌ی شیوع مصرف مسکن پس از بی‌حسی اسپینال در بین گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	مصرف مسکن (فراوانی/٪)							
	روز اول		روز دوم		روز سوم		کل	
	بله	خیر	بله	خیر	بله	خیر	بله	خیر
مداخله	۰(۰٪)	۵۰(۱۰۰٪)	۰(۰٪)	۵۰(۱۰۰٪)	۰(۰٪)	۵۰(۱۰۰٪)	۰(۰٪)	۵۰(۱۰۰٪)
کنترل	۲(۴٪)	۴۸(۹۶٪)	۵(۱۰٪)	۴۵(۹۰٪)	۵(۱۰٪)	۴۵(۹۰٪)	۶(۱۲٪)	۴۴(۸۸٪)
P-Value	۰,۱۵		*۰,۰۲		*۰,۰۲		*۰/۰۱۲	

\* Independent sample T- Test

اختلاف شدت سردرد بین دو گروه معنی‌دار بود. شیوع کلی سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی در گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۶ و ۲۰٪ بود که تقریباً هم‌راستا با شیوع این نوع سردرد در مطالعات پیشین است [۱۵، ۱۴، ۵].

مکانیسم‌های متعددی برای پاتوفیزیولوژی سردرد پس از اسپینال مطرح شده است. نشست مایع مغزی نخاعی از سوراخ ایجاد شده در دورا اصلی‌ترین مکانیسم مطرح شده است که سبب کاهش فشار مایع مغزی نخاعی و ایجاد کشش روی ساختارهای حساس به درد داخل جمجمه می‌گردد. علت ثانویه دیگر ممکن است از وودیلاتاسیون جبرانی عروق داخل جمجمه به دنبال کاهش فشار مایع مغزی نخاعی باشد که با مکانیسمی شبیه به سردردهای عروقی نظیر میگرن عمل می‌کند و توجه‌کننده اثر درمانی مفید داروهای منقبض‌کننده عروق نظیر کافئین و تتوفیلین در درمان این نوع سردرد است [۸].

از نظر وجود عوارض، فقط ۲ نفر در گروه کنترل و ۴ نفر در گروه مداخله در روز اول پس از عمل دچار سرگیجه خفیف شدند هم‌چنین در هیچ‌کدام از بیماران خواب‌آلودگی (Ramsay scale >2) و عارضه دیگری مشاهده نشد.

## بحث و نتیجه‌گیری

سردرد یکی از عوارض شایع و ناخوشایند پس از بی‌حسی نخاعی در سزارین است که علی‌رغم گذشت حدود صد سال از شناسایی این عارضه هنوز درمان قطعی و مشخصی برای آن شناخته نشده است [۱۵]. میزان شیوع این عارضه در مطالعات مختلف از ۱/۰ تا ۳۶٪ گزارش شده [۱۶] و در صورت پانکچر اتفاقی دورا در بی‌حسی اپیدورال تا ۸۵٪ نیز می‌رسد [۵]. بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر فراوانی کلی سردرد و فراوانی مصرف مسکن در گروه مداخله (گاباپنتین) به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود. هر چند شدت سردرد همواره در گروه مداخله پایین‌تر بود ولی تنها در روز سوم پس از جراحی

قابل توجهی بر میزان شیوع سردرد پس از اسپینال نداشته و فقط در کاهش زمان سردرد و شدت آن موثر بود [۲۲].

نتایج مطالعه ما نشان داد که گاباپنتین در مقایسه با پلاسبو باعث کاهش معنادار شیوع سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی و کاهش مصرف مسکن می‌گردد، اما از نظر بروز عوارضی نظیر سرگیجه و خواب‌آلودگی بین دو گروه اختلاف معناداری وجود نداشت. از آنجایی که تجویز پیشگیرانه گاباپنتین خوراکی، پیش از بی‌حسی نخاعی عارضه‌ای به دنبال نداشت و مقرون به صرفه و موثر بود، می‌تواند به عنوان یکی از گزینه‌های دارویی در پیشگیری از سردرد ناشی از بی‌حسی نخاعی در درمان چندوجهی مورد توجه قرار گیرد.

یکی از محدودیت‌های مطالعه فوق عدم دسترسی به سوزن اسپینال نوک مخروطی (pencil point) بود که روی شیوع سردرد و کاهش موارد بروز سردرد پس از بی‌حسی نخاعی اثر مستقیم دارد.

نتیجه‌گیری: گاباپنتین یک داروی موثر و کم‌عارضه جهت پیشگیری از سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی در جراحی سزارین است؛ لذا تجویز گاباپنتین خوراکی با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم دو ساعت قبل از انجام بی‌حسی نخاعی در کنار سایر روش‌های درمانی؛ جهت پیشگیری از سردرد پیشنهاد می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

از پرسنل اتاق عمل بیمارستان فاطمیه و بیمارانی که با صبوری و شرکت در مطالعه ما را در انجام این تحقیق یاری کردند سپاس‌گزاریم.

### مشارکت و نقش نویسندگان

مهشید نیکوسرشت و پوران حاجیان ایده و طراحی مطالعه، ظاهره عافیتی وصال جمع آوری داده‌ها، مهشید نیکوسرشت و عباس مرادی آنالیز و تفسیر نتایج، مهشید نیکوسرشت و پوران حاجیان نگارش نسخه اولیه مقاله، همه نویسندگان نسخه نهایی مقاله را تایید کرده‌اند.

### منابع

- [1] Afolabi BB, Lesi FE. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004350.pub3> PMID:23076903
- [2] Somri M, Teszler CB, Vaida SJ, Yanovski B, Gaitini D, Tome R, et al. Postdural puncture headache: an imaging-guided management protocol. *Anesth Analg* 2003; 96: 1809-1812. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000065907.85109.B0> PMID:12761017
- [3] Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs* 2003; 63:

در مطالعه مروری Ona و همکاران [۹] که ۱۳ مطالعه کارآزمایی بالینی در مورد اثر درمانی داروهای مختلف بر سردرد پس از بی‌حسی نخاعی را مورد بررسی قرار داده بودند، مصرف گاباپنتین خوراکی به طور موثرتری سبب کاهش نمره درد در روزهای اول تا چهارم پس از بی‌حسی نخاعی شد و در واقع بر کاهش شدت سردرد موثر بود که در مطالعه حاضر نیز گاباپنتین پروفیلاکتیک تنها در روز سوم سبب کاهش موثر شدت سردرد شد. تفاوت اثر دو مطالعه ممکن است به نحوه مصرف دو دارو مربوط باشد چون در مطالعه مروری به منظور درمان سردرد از گاباپنتین استفاده شده بود ولی در مطالعه حاضر اثر پروفیلاکتیک دارو مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه Erol و همکاران نیز درمان بیماران مبتلا به سردرد با گاباپنتین به طور معنی‌داری سبب کاهش نمره درد و تهوع و استفراغ در بیماران مبتلا به PDPH شد [۱۹]. Lin [۲۰] و همکاران نیز نشان دادند، در بیمارانی که به درمان‌های معمول جواب نداده بودند، مصرف گاباپنتین با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز؛ سبب رفع سردرد در عرض ۲۴ ساعت گردید.

در مطالعه Nofal و همکاران مصرف ۶۰۰ میلی‌گرم گاباپنتین پیش از بی‌حسی نخاعی در زنان کاندید سزارین همانند مطالعه ما باعث کاهش شدت و هم‌چنین تاخیر در شروع سردرد در مقایسه با گروه پلاسبو شد اما بر خلاف مطالعه حاضر شیوع بروز سردرد در دو گروه تفاوت معناداری نداشت (۹/۵٪ در برابر ۱۱/۳۶٪) [۱۴] که مخالف مطالعه‌ی ما بود.

در مطالعه ماهوری و همکاران در مورد مقایسه اثر درمانی پره‌گابالین و گاباپنتین با استامینوفن خوراکی بر سردرد پس از بی‌حسی نخاعی نیز، هر دو دارو نسبت به استامینوفن در کاهش انسیدانس و شدت سردرد موثر بودند ولی اثربخشی پره‌گابالین بیش‌تر بود [۱۵].

مطالعه وهابی و همکاران نیز نشان داد که دریافت ۳۰۰ میلی‌گرم گاباپنتین یک ساعت قبل از عمل جراحی و دو بار در روز، طی ۲۴ ساعت اول پس از عمل به طور معنی‌داری شدت سردرد و مصرف مسکن و همین‌طور شدت درد پس از عمل جراحی را نسبت به گروه دارونما کاهش می‌دهد [۲۱]. این مطالعه نیز همانند مطالعه حاضر اثر پیشگیرانه گاباپنتین بر سردرد پس از بی‌حسی نخاعی را مورد بررسی قرار داده بود؛ البته نوع عمل و دفعات مصرف گاباپنتین با مطالعه حاضر متفاوت بود.

اثربخشی گاباپنتین در همه مطالعات یکسان نبوده و در مطالعه Ahluwalia و همکاران، تجویز پیشگیرانه گاباپنتین خوراکی با دوز مشابه مطالعه حاضر در جراحی سزارین تاثیر

- [13] Freedman BM, O'Hara E. Pregabalin has opioid-sparing effects following augmentation mammoplasty. *Aesth Surg J* 2008; 28: 421-424.  
<https://doi.org/10.1016/j.asj.2008.04.004>  
PMid:19083556
- [14] Nofal WH, Mahmoud MS, Abd Al Alim AA. Does preoperative gabapentin affects the characteristics of post-dural puncture headache in parturients undergoing cesarean section with spinal anesthesia? *Saudi J Anaesth* 2014; 8: 359.  
<https://doi.org/10.4103/1658-354X.136433>  
PMid:25191187 PMCID:PMC4141385
- [15] Mahoori A, Noroozinia H, Hasani E, Saghaleini H. Comparing the effect of pregabalin, gabapentin, and acetaminophen on post-dural puncture headache. *Saudi J Anaesth* 2014; 8: 374.  
<https://doi.org/10.4103/1658-354X.136436>  
PMid:25191190 PMCID:PMC4141388
- [16] Jabari Moghadam M. Comparison of the effect of gabapentin with pregabalin in post dural puncture headache. *J Iran Soci Anesthesiol Intensive Care* 2010; 31: 1-6. (Persian).
- [17] Ā-hman I, Vitols S, Tomson Tr. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia* 2005; 46: 1621-1624.  
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00251.x>  
PMid:16190933
- [18] Short J, Downey K, Bernstein P, Shah V, Carvalho JC. A single preoperative dose of gabapentin does not improve postcesarean delivery pain management: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding trial. *Anesth Analg* 2012; 115: 1336-1342.  
<https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826ac3b9>  
PMid:23011560
- [19] Erol DD. The analgesic and antiemetic efficacy of gabapentin or ergotamine/caffeine for the treatment of postdural puncture headache. *Adv Med Sci* 2011; 56: 25-29.  
<https://doi.org/10.2478/v10039-011-0009-z>  
PMid:21536541
- [20] Lin YT, Sheen MJ, Huang ST, Horng HC, Cherng CH, Wong CS, et al. Gabapentin relieves post-dural puncture headache--a report of two cases. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2007; 45: 47-51.
- [21] Vahabi S, Nadri S, Izad F. The effects of gabapentin on severity of post spinal anesthesia headache. *Pak J Pharm Sci* 2014; 27: 1203-1207.
- [22] Ahluwalia P, Jain P. Effect of gabapentin premedication on post dural puncture headache in patients undergoing elective cesarean section. *Acad Anesthesiol Int* 2017; 2: 35-38.  
<https://doi.org/10.21276/aan.2017.2.1.9>  
855-867.  
<https://doi.org/10.2165/00003495-200363090-00002>  
PMid:12678572
- [4] Gramke HF, de Rijke JM, van Kleef M, Raps F, Kessels AG, Peters ML, et al. The prevalence of postoperative pain in a cross-sectional group of patients after day-case surgery in a university hospital. *Clin J Pain* 2007; 23: 543-548.  
<https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318074c970>  
PMid:17575496
- [5] Kwak KH. Postdural puncture headache. *Korean J Anesth* 2017; 70: 136-143.  
<https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.2.136>  
PMid:28367283 PMCID:PMC5370299
- [6] Munnur U, Suresh MS. Backache, headache, and neurologic deficit after regional anesthesia. *Anesth Clin* 2003; 21: 71-86.  
[https://doi.org/10.1016/S0889-8537\(02\)00031-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8537(02)00031-7)
- [7] Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L, Lucas S, Tamayo C, Jadad AR. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Can J Anesth* 2003; 50: 460-469.  
<https://doi.org/10.1007/BF03021057>  
PMid:12734154
- [8] Turnbull DK, Shepherd DB. Postâ€• dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 2003; 91: 718-729.  
<https://doi.org/10.1093/bja/aeg231>  
PMid:14570796
- [9] Basurto Ona X, Uriona Tuma SM, Martinez Garcia L, Sola I, Bonfill Cosp X. Drug therapy for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 28: Cd001792.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001792.pub3>  
PMid:23450533 PMCID:PMC8406520
- [10] Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 661-669.  
<https://doi.org/10.2165/11536200-000000000-00000>  
PMid:20818832
- [11] Saghaleini SH, Ghorbanian EA. Comparison of the effect of gabapentin, pregabalin and acetaminophen in post-dural puncture headache. *Iran J Obstet Gynecol Infert* 2013; 16: 1-7.
- [12] Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JrB. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97: 560-564.  
<https://doi.org/10.1097/00000542-200209000-00007>  
PMid:12218520

## Effect of prophylactic gabapentin on post-dural puncture headache in patients after cesarean section surgery

Mahshid Nikooseresht (M.D)<sup>1</sup>, Pوران Hajian (M.D)<sup>\*1</sup>, Tahereh Afiati-vesal (M.D)<sup>2</sup>, Abbas Moradi (B.Sc)<sup>3</sup>

1- Dept. of Anesthesiology, Clinical Research Development Unit of Fatemiyeh Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

2- Student Research Committee, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3 - Dept. of Social and Preventive Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\* Corresponding author. +98 9188114116

Hajian@umsha.ac.ir

Received: 29 Jan 2021; Accepted: 1 Sep 2021

**Introduction:** Post-dural puncture headache (PDPH) is the most common complication of spinal anesthesia. Numerous drugs have been proposed to prevent or treat post spinal headache, but no definitive treatment is still available. Gabapentin has widely been used for prophylaxis or treatment of different types of headache, so in this study, the preventive effect of gabapentin on PDPH after cesarean section surgery was evaluated.

**Materials and Methods:** 100 eligible pregnant women candidate for elective cesarean section were evaluated in this prospective double blind randomized study in two groups: intervention (gabapentin 600 milligram, n=50) and control (placebo, n=50). Patients received oral medications two hours before performing the spinal anesthesia and were followed up for three days after surgery, asked about the occurrence and severity of headache, analgesic consumption and any complications like drowsiness or vertigo..

**Results:** Two study groups were similar in terms of age, gestational age, height and weight ( $P>0.05$ ). The overall incidence of headache in the intervention group (6%, N=3) was significantly lower than the control group (20%, n=10) ( $P<0.05$ ). The prevalence of analgesic consumption in the intervention group (n=0) was markedly lower than control group (12%, n=6) ( $P=0.01$ ). In addition, the severity of headache was less in the intervention group in the third follow-up day ( $P<0.05$ ). No significant complications like vertigo and drowsiness were observed in both groups

**Conclusion:** Gabapentin was an effective and safe drug for preventing post-dural puncture headache and reducing its severity after spinal anesthesia in cesarean section surgery. It should be considered as part of a multimodal approach to prevent PDPH.

**Keywords:** Gabapentin, Post-dural Puncture Headache, Cesarean Section.