

## اثرات پیشگیرانه پرگابالین بر شدت درد حاد در طی 24 ساعت اول پس از اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی: یک مطالعه متاآنالیز

مهدی مختارپور حبشی\*، دکتر میرمحمد تقی مرتضوی\*\*

### چکیده:

**زمینه و هدف:** درد حاد پس از آرترولاستی اندام تحتانی بر جنبه‌های مختلق درمان تأثیرات نامطلوبی بر جای می‌گذارد و همچنین با توجه به اینکه درد حاد (در طی 24 ساعت اول) پس از جراحی زمینه‌ساز درد مزمن و ناتوانی پس از جراحی می‌شود و از طرفی با توجه به عدم وجود مطالعه‌ای متاآنالیز در رابطه با اثرات پرگابالین بر شدت درد حاد پس از جراحی‌های اندام تحتانی، مطالعه حاضر با هدف اثرات پیشگیرانه پرگابالین بر شدت درد حاد در طی 24 ساعت اول پس از اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** این متاآنالیز با پیروی از دستورالعمل‌های بیانیه PRISMA انجام شد؛ مطالعات بر اساس معیار PICO انتخاب شدند. کلید واژه‌های درد، شدت درد (سنجش به وسیله معیار VAS)، درد حاد، پرگابالین، اندام تحتانی، ارتوپدی اندام تحتانی و بی‌دردی در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، EMBASE و Cochrane Library، وب آو ساینز، اسکوپوس، مگ ایران و SID جستجو شدند؛ تحلیل‌های آماری (Mantel-Haenszel، Chi2 و I<sup>2</sup>) با استفاده از نرم افزار RevMan 5.4 انجام شد.

**یافته‌ها:** شدت درد در ساعات دوم (0/02- تا 0/50- CI95% = -0/26 - MD = 0/04 و P = 0/29) و ششم (0/29- تا 0/30- CI95% = -0/30 - MD = 0/0001 و P < 0/0001) و دوازدهم (0/29- تا 0/78- CI95% = -0/53 - MD = 0/0001 و P = 0/0001) پس از جراحی به صورت معناداری در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بود.

**نتیجه‌گیری:** این متاآنالیز از استفاده از پرگابالین قبل از جراحی در بیمارانی که تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی قرار می‌گیرند و با کاهش شدت درد حاد (درد در طی 12 ساعت اول پس از جراحی) حمایت می‌کند.

واژه‌های کلیدی: درد حاد، شدت درد، پرگابالین، اندام تحتانی، درد جراحی

نویسنده پاسخگو: دکتر میرمحمد تقی مرتضوی

تلفن: 04133341994

E-mail: [Mortazavimmt@yahoo.com](mailto:Mortazavimmt@yahoo.com)

\* دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

\*\* دانشیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان شهدا تبریز

تاریخ وصول: 1402/02/10

تاریخ پذیرش: 1402/05/16

## زمینه و هدف

بیهوشی، حجم نمونه، نوع مداخله و نتیجه نهایی بود و برای هر مطالعه توسط هر دو نویسنده تکمیل شد و در نهایت فرم مربوطه به صورت واحد در آمد و در مطالعه حاضر گنجانیده شد. خطر سوگیری برای مطالعات وارد شده بر اساس معیارهای خطر سوگیری کاکرین ارزیابی شد؛<sup>12</sup> هرگونه اختلاف با بحث و گفتگو بین دو نویسنده حل شد.

کلید واژه‌های درد، شدت درد، درد حاد، پرگابالین، اندام تحتانی، ارتوپدی اندام تحتانی و بی دردی (تمام کلید واژه‌ها بر اساس MeSH تعیین شدند) در پایگاه‌های داده‌ای ذکر شده توسط هر دو نویسنده مطالعه حاضر به صورت مجزا جستجو شدند؛ برای افزایش تعداد مقالات جستجو شده، منابع هر یک از مقالات نیز به صورت دستی جستجو شدند تا هیچ مقاله‌ای از قلم نیفتند؛ تمام مقالات چاپ شده تا شش ماهه اول سال 2022 در جستجو لحاظ شدند.

پیامد اولیه در این تجزیه و تحلیل به صورت درد حادی که در طی 24 ساعت اول پس از جراحی گزارش شده بود، در نظر گرفته شد. برای شدت درد، داده‌های مقیاس سنجش درد VAS (0، بدون درد؛ 10، بدترین درد قابل تصور) ثبت شدند. تفاوت میانگین (MD) با 95% CI با استفاده از روش واریانس معکوس برای متغیرهای پیوسته و نسبت خطر (RR) با 95% CI با استفاده از روش تجزیه و تحلیل Mantel-Haenszel برای متغیرهای دوگانه محاسبه شد. ناهمگنی با استفاده از آزمون‌های  $\chi^2$  و I<sup>2</sup> مورد ارزیابی قرار گرفت و  $I^2 > 50\%$  به عنوان ناهمگنی قابل توجهی شناسایی شد. تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم افزار RevMan 5.4 با آستانه معناداری  $P < 0.05$  انجام شد.

## یافته‌ها

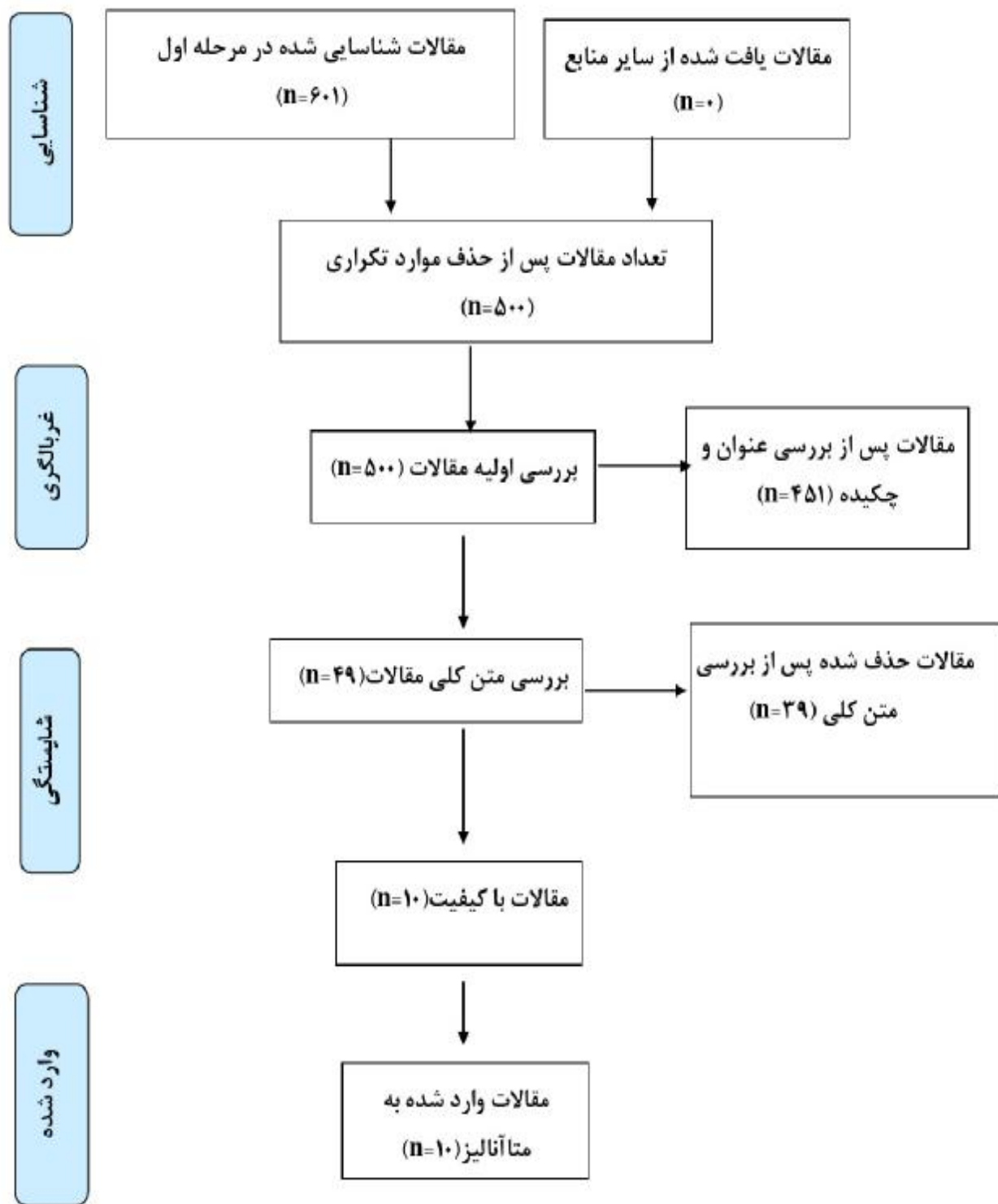
در مجموع 601 مقاله از طریق جستجو در پایگاه داده مربوطه و غربالگری مقاله به دست آمد و 101 مقاله تکراری حذف شدند. عناوین و چکیده‌های 500 مقاله باقی‌مانده غربالگری شدند و 451 مقاله به دلیل نامرتب بودن چکیده‌ها حذف شدند و 49 مقاله تمام متن مورد بررسی قرار گرفتند. 39 مقاله دیگر در این مرحله حذف شدند، که منجر به وارد شدن 10 مقاله برای گنجانیدن در مطالعه حاضر شدند (دیاگرام 1).

بیش از 10 سال است که در جراحی ارتوپدی اندام تحتانی استفاده می‌شود و چندین کارآزمایی تصادفی شده قبلی تأثیر آن را بر مدیریت درد بعد از عمل بررسی کرده‌اند.<sup>13</sup> با این حال، هیچ توافق رسمی در مورد اینکه آیا پرگابالین در مدیریت درد بعد از عمل برای بیماران تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی مؤثر است یا خیر وجود ندارد؛ بنابراین به نظر می‌رسد که انجام یک متاآنالیز در این مورد الزامی باشد.<sup>14</sup>

با توجه به اینکه درد حاد پس از آرترولاستی اندام تحتانی بر جنبه‌های مختلف درمان تأثیرات نامطلوبی بر جای می‌گذارد و همچنین با توجه به اینکه درد حاد (در طی 24 ساعت اول) پس از جراحی زمینه‌ساز درد مزمن و ناتوانی پس از جراحی می‌شود و از طرفی با توجه به عدم وجود مطالعه‌ای متاآنالیز در رابطه با اثرات پرگابالین بر شدت درد حاد پس از جراحی‌های اندام تحتانی، مطالعه حاضر با هدف اثرات پیشگیرانه پرگابالین بر شدت درد حاد در طی 24 ساعت اول پس از اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی انجام شده است.

## مواد و روش‌ها

این متاآنالیز با پیروی از دستورالعمل‌های بیانیه PRISMA انجام شد؛ مطالعات بر اساس معیار PICO انتخاب شدند. مطالعاتی که نتایج مصرف تجمعی مواد اویپوئیدی، شدت درد یا بروز عوارض را پس از تجویز قبل از عمل پرگابالین خوراکی و دارونما در بیماران تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی مقایسه کرده بودند، در تجزیه و تحلیل فعلی گنجانده شده است. پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، EMBASE و Cochrane Library، وب آو ساینز، اسکوپوس، مگ ایران و SID به طور سیستماتیک جستجو شدند؛ هیچ محدودیتی در زمان انتشار مطالعه اعمال نشد؛ تنها محدودیت اعمال شده، زبان انتشار بود و مقالاتی که به دو زبان فارسی و انگلیسی چاپ شده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. مطالعات توسط دو نفر از نویسندگان به طور مستقل مورد ارزیابی (هر دو نویسنده این مطالعه) قرار گرفت و داده‌ها با فرم استاندارد استخراج داده استخراج شدند، این فرم حاوی اطلاعاتی همچون نویسنده اول، سال انتشار مطالعه، کشور انجام مطالعه، نوع روش



دیاگرام 1- سیر ورود و خروج مطالعات به مطالعه متاآنالیز حاضر



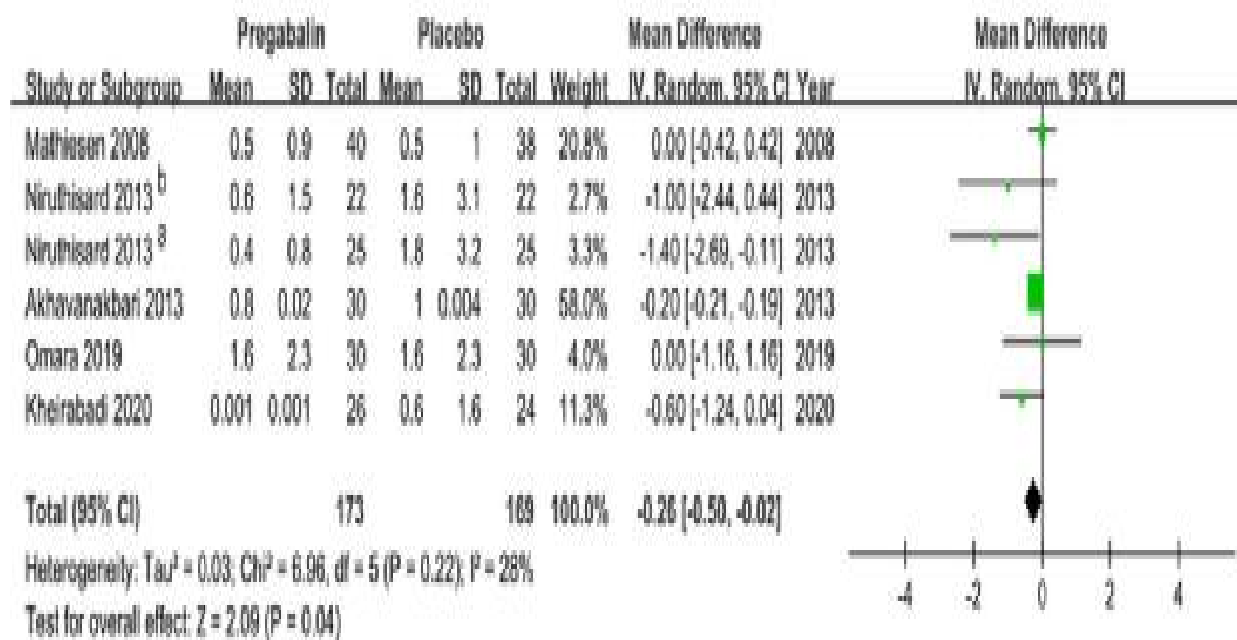
## ادامه جدول 1- خلاصه‌ای از مقالات وارد شده به مقاله مروری سیستماتیک و متاآنالیز

نویسنده اول / سال	روش بیهوشی	حجم نمونه		مداخله مربوطه	نویسنده اول / سال
		کنترل	مداخله		
Buvanendran / 2012 <sup>21</sup>	بی‌حسی نخاعی	14 نفر	16 نفر	گروه مداخله: یک عدد قرص 150 میلی گرمی پرگابالین یک ساعت قبل از بیهوشی گروه کنترل: پلاسبو مشابه گروه مداخله داده شد	شدت درد در گروه مداخله در ساعت 12 پس از جراحی در گروه مداخله به صورت معناداری کمتر از گروه کنترل بود.
2020 / Kavak <sup>22</sup>	بی‌حسی نخاعی	18 نفر	16 نفر	گروه مداخله: یک عدد قرص 150 میلی گرمی پرگابالین یک ساعت قبل از بیهوشی گروه کنترل: پلاسبو مشابه گروه مداخله داده شد	شدت درد در گروه مداخله در ساعات 12 و 24 پس از جراحی در گروه مداخله به صورت معناداری کمتر از گروه کنترل بود.
2014 / Martinez <sup>23</sup>	بیهوشی عمومی	38 نفر	35 نفر	گروه مداخله: یک عدد قرص 150 میلی گرمی پرگابالین دو ساعت قبل از بیهوشی گروه کنترل: پلاسبو مشابه گروه مداخله داده شد	شدت درد در هر دو گروه مداخله در ساعت 24 پس از جراحی در گروه مداخله به صورت معناداری کمتر از گروه کنترل بود.
		34 نفر	35 نفر	گروه مداخله: یک عدد قرص 150 میلی گرمی پرگابالین دو ساعت قبل از بیهوشی + 50 میلی گرم کتامین یک ساعت قبل از بیهوشی گروه کنترل: پلاسبو مشابه گروه مداخله داده شد	
2014 / Singla <sup>24</sup>	بی‌حسی اپیدورال	104 نفر	103 نفر	گروه مداخله: یک عدد قرص 75 میلی گرمی پرگابالین دوزاده و دو ساعت قبل از بیهوشی گروه کنترل: پلاسبو مشابه گروه مداخله داده شد	شدت درد در گروه مداخله در ساعت 24 پس از جراحی در گروه مداخله به صورت معناداری کمتر از گروه کنترل بود.

متفاوت پرگابالین (300 میلی گرمی در یک مطالعه، 150 میلی گرمی در هفت مطالعه و 75 میلی گرمی در دو مطالعه) در ساعات متفاوت (در شش مطالعه در 2 ساعت قبل از شروع بیهوشی و در 4 مطالعه در یک ساعت قبل از شروع بیهوشی) تجویز شد. خلاصه‌ای از مقالات وارد شده به این مطالعه متاآنالیز در جدول زیر ارائه شده است.

از مجموع ده 24-15 مقاله وارد شده به این مطالعه حاضر، 802 شرکت کننده (401 نفر در گروه مداخله و 401 نفر در گروه کنترل) وارد مطالعه شدند و شدت درد در آنان در ساعات مختلف (دوم، ششم، دوازدهم و بیست و چهارم) اندازه‌گیری شد؛ برای تمامی شرکت کنندگان در گروه کنترل از قرص پلاسبو استفاده شده بود و برای شرکت کنندگان گروه مداخله نیز از دوزهای

### Static pain intensity at 2hr

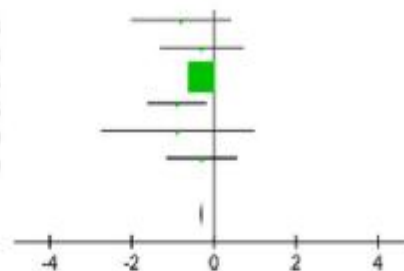


نمودار 1- نمودار جنگلی شدت درد در ساعت دوم پس از جراحی

Static pain intensity at 6 hr

Niruthisard 2013 <sup>b</sup>	1.8	1.9	22	2.6	2.2	22	0.0%	-0.80 [-2.01, 0.41]	2013
Niruthisard 2013 <sup>a</sup>	2.1	1.4	25	2.4	2.2	25	0.0%	-0.30 [-1.32, 0.72]	2013
Akhavanakbari 2013	0.6	0.02	30	0.9	0.01	30	100.0%	-0.30 [-0.31, -0.29]	2013
Lee 2015	2.7	0.7	21	3.6	1.5	20	0.0%	-0.90 [-1.62, -0.18]	2015
Omara 2019	4.4	2.3	30	5.3	4.7	30	0.0%	-0.90 [-2.77, 0.97]	2019
Kheirabadi 2020	0.6	1.7	26	0.9	1.4	24	0.0%	-0.30 [-1.16, 0.56]	2020
<b>Total (95% CI)</b>			<b>154</b>			<b>151</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.30 [-0.31, -0.29]</b>	

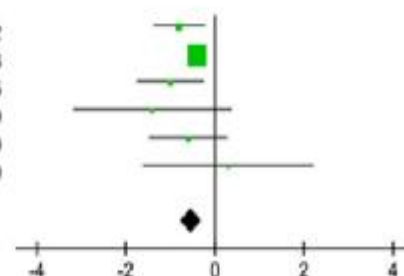
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 3.69, df = 5 (P = 0.59); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 73.52 (P < 0.00001)



Static pain intensity at 12 hr

Buvanendran 2012	2.6	0.7	30	3.4	1	14	14.1%	-0.80 [-1.38, -0.22]	2012
Akhavanakbari 2013	0.4	0.02	30	0.8	0.02	30	66.1%	-0.40 [-0.41, -0.39]	2013
Lee 2015	2.6	1	21	3.6	1.4	20	9.3%	-1.00 [-1.75, -0.25]	2015
Omara 2019	4	3.1	30	5.4	3.9	30	1.9%	-1.40 [-3.18, 0.38]	2019
Kavak 2020	2.6	0.8	16	3.2	1.7	18	7.0%	-0.60 [-1.48, 0.28]	2020
Kheirabadi 2020	6.4	3.8	26	6.1	3.1	24	1.6%	0.30 [-1.62, 2.22]	2020
<b>Total (95% CI)</b>			<b>153</b>			<b>136</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.53 [-0.78, -0.29]</b>	

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.02; Chi<sup>2</sup> = 6.21, df = 5 (P = 0.29); I<sup>2</sup> = 20%  
 Test for overall effect: Z = 4.25 (P < 0.0001)

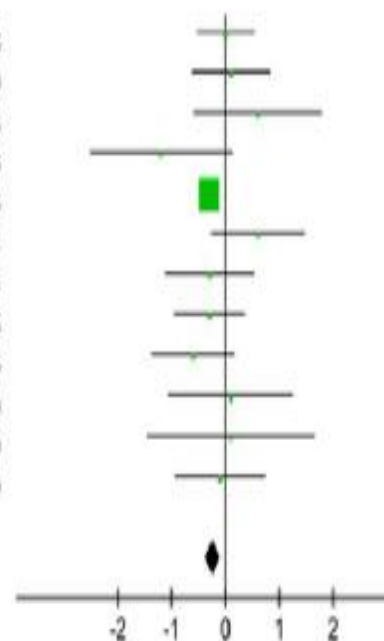


نمودار 2- نمودار جنگلی شدت درد در ساعات ششم و دوازدهم پس از جراحی

Static pain intensity at 24hr

Mathiesen 2008	1.3	1.1	40	1.3	1.3	38	6.2%	0.00 [-0.54, 0.54]	2008
Buvanendran 2010	3.4	1	30	3.3	1.2	14	3.5%	0.10 [-0.62, 0.82]	2010
Niruthisard <sup>a</sup> 2013	3.3	2.1	25	2.7	2.2	25	1.3%	0.60 [-0.59, 1.79]	2013
Niruthisard <sup>b</sup> 2013	2.3	1.7	22	3.5	2.7	22	1.1%	-1.20 [-2.53, 0.13]	2013
Akhavanakbari 2013	0.3	0.01	30	0.6	0.02	30	70.6%	-0.30 [-0.31, -0.29]	2013
Martinez <sup>a</sup> 2014	3	2	35	2.4	1.8	38	2.4%	0.60 [-0.28, 1.48]	2014
Martinez <sup>b</sup> 2014	2.8	1.9	35	3.1	1.6	34	2.7%	-0.30 [-1.13, 0.53]	2014
Singla 2015	4.5	2.5	175	4.8	2.5	82	4.2%	-0.30 [-0.96, 0.36]	2015
Lee 2015	2.8	1.1	21	3.4	1.4	20	3.1%	-0.60 [-1.37, 0.17]	2015
Omara 2019	1.8	2.3	30	1.5	2.3	30	1.4%	0.10 [-1.06, 1.26]	2019
Kheirabadi 2020	4	3.3	26	3.9	2.3	24	0.8%	0.10 [-1.47, 1.67]	2020
Kavak 2020	1.5	1.2	16	1.6	1.3	18	2.6%	-0.10 [-0.94, 0.74]	2020
<b>Total (95% CI)</b>			<b>485</b>			<b>375</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.24 [-0.38, -0.10]</b>	

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.01; Chi<sup>2</sup> = 11.88, df = 11 (P = 0.37); I<sup>2</sup> = 7%  
 Test for overall effect: Z = 3.36 (P = 0.0006)



نمودار 3- نمودار جنگلی شدت درد در ساعت 24 پس از جراحی

کننده درد مداوم پس از جراحی بوده و حدود 50-5 درصد بیماران درد مداوم پس از عمل را در انواع مختلف جراحی تجربه می‌کنند.<sup>22</sup> پیشرفت‌های اخیر در پاتوفیزیولوژی درد، امکان پیشگیری یا کاهش تحریک‌پذیری بیش از حد سیستم عصبی مرکزی مرتبط با درد تشدید شده پس از عمل را فراهم می‌نماید. پرگابالین به عنوان یک مولکول مصنوعی، از مهارکننده انتقال دهنده عصبی گاما آمینو بوتیریک اسید مشتق شده است.<sup>9</sup> این دارو به عنوان لیگاند  $\alpha$ -2، اثرات بی‌حس‌کننده، ضد تشنج، ضد هیجان و تعدیل‌کننده حرکات خواب دارد.<sup>14</sup>

پرگابالین در درمان دردهای نوروپاتیک، درد برش و دردهای التهابی مؤثر بوده است. پرگابالین نقش خود را در درمان درد حاد پس از عمل با کاهش تحریک‌پذیری نورون‌های شاخ پستی ناشی از آسیب بافت ایفا می‌کند. علاوه بر این، از آنجایی که بیشتر بیماران قبل از عمل دچار استرس می‌شوند، اثرات ضد هیجانی پره گابالین می‌تواند مؤثر باشد.<sup>26</sup> در چندین مطالعه،<sup>27-29</sup> پره گابالین برای کاهش نیاز به مواد اویپوئیدی، درمان دردهای دندان، درمان درد پس از جراحی فیوژن ستون فقرات و درمان درد پس از کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی استفاده شده است؛ به دنبال کاهش شدت درد در مطالعه ما، به نظر می‌رسد کاهش نیاز به مواد اویپوئیدی نیز رخ خواهد داد، اما از آنجایی که در عده‌ای از این مطالعات به اثرات پرگابالین بر کاهش نیاز به مواد اویپوئیدی پس از جراحی هیچ اشاره‌ای نشده بود، ما قادر به بررسی این موضوع نبودیم.

تجویز گاباپنتین قبل از ترومای التهابی یا تحریک جراحی ممکن است درجه حساسیت CNS را کاهش دهد. بر خلاف گاباپنتین، پره گابالین که جایگزینی برای افزایش حلالیت آن در چربی است و باعث نفوذپذیری در سد خونی مغزی می‌شود، دارای خواص فارماکوکینتیک بهتری است و به دلیل عدم متابولیسم کبدی تداخل دارویی کمتری دارد.<sup>29</sup> در این مطالعه شدت درد بر اساس نمره VAS تعیین شد و مشخص شد که پره گابالین می‌تواند میانگین نمره درد را به طور قابل توجهی کاهش دهد. در مطالعات قبلی، شدت درد پس از عمل در نتیجه مصرف پرگابالین با کاهش همراه بوده است، یکی از

بررسی نتایج نمودار جنگلی (نمودارهای 1 و 2 و 3) حاکی از آن بود که شدت درد در ساعات دوم (0/02- تا 0/50-: CI95%: MD:-0/26 و P=0/04) و ششم (0/29- تا 0/30-: CI95%: MD:-0/30 و P=0/00001) و دوازدهم (0/29- تا 0/78-: CI95%: MD:-0/53 و P=0/0001) پس از جراحی به صورت معناداری در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بود؛ اما نتایج در ساعت بیست و چهار پس از جراحی بدون اختلاف آماری معناداری بود (0/18 تا 0/49-: CI95%: MD:-0/15 و P=0/38) (نمودار 1).

## بحث

مطالعه حاضر با هدف اثرات پیشگیرانه پرگابالین بر شدت درد حاد در طی 24 ساعت اول پس از اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی، به صورت متاآنالیز انجام شد. یافته‌های اصلی تجزیه و تحلیل کنونی این بود که استفاده از پرگابالین قبل از عمل در مقایسه با پلاسبو در بیمارانی که تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی قرار می‌گرفتند با درد کمتر در ساعات‌های دوم، ششم، 12 و 24 همراه بود. طبق اطلاعات ما، این اولین متاآنالیز متمرکز بر اثربخشی پره گابالین در مدیریت درد بعد از عمل در بیماران تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی بود. پیامد اولیه در تجزیه و تحلیل فعلی، شدت درد حاد (درد در طی 24 ساعت اول پس از جراحی) بود. تمام نتایج ذکر شده اثر ضددردی پره گابالین را در بیماران تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی تایید می‌کند که به عنوان داروی ایمن و مؤثر در کاهش شدت درد پس از جراحی‌های اندام تحتانی می‌باشد.

درد بعد از عمل از جمله مشکلاتی می‌باشد که عدم کنترل کافی بر روی آن عوارض زیادی به همراه دارد. کنترل مناسب درد بعد از عمل از نظر پیشگیری از عوارضی مانند تاکی کاردی، فشار خون بالا، ایسکمی میوکارد، کاهش تهویه آلوئولی و بهبود ضعیف زخم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.<sup>8</sup> تشدید درد حاد منجر به افزایش حساسیت در نورون‌ها و آزادسازی واسطه‌های مرکزی و محیطی شود. پیشرفت در مکانیسم‌های مولکولی منجر به توسعه بی‌دردی چند بعدی و استفاده از محصولات دارویی جدید برای کنترل درد بعد از عمل شده و پرگابالین یکی از این محصولات جدید می‌باشد.<sup>25</sup> درد حاد بعد از جراحی به عنوان پیش‌بینی



محدودیت‌هایی در این مطالعه وجود داشت؛ اول اینکه دوزهای متفاوتی از داروی پیرگابالین قبل از جراحی مورد استفاده قرار گرفتند؛ دوم اینکه در ساعات متفاوتی قبل از جراحی این دارو تجویز شده بود؛ سوم اینکه نوع عمل جراحی و طول مدت آن، میزان داروی بی‌حسی نخاعی تجویز شده و طول مدت بیهوشی در هیچ یک از مطالعات بیان نشده بودند؛ تمامی این موارد باعث شدند که نتایج این مطالعه به صورت دقیق قابل بیان نباشد و استفاده از آن باید با احتیاط صورت گیرد.

#### نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، این متاآنالیز از استفاده از پیرگابالین قبل از جراحی در بیمارانی که تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی قرار می‌گیرند و با کاهش شدت درد حاد (درد در طی 12 ساعت اول پس از جراحی) حمایت می‌کند.

جنبه‌های مشاهده شده در بسیاری از مطالعات روی این دارو کاهش اثرات ضد درد پس از عمل در گروه پره گابالین است.<sup>30</sup>

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که داروهایی مانند پره گابالین نه تنها می‌توانند شدت درد حاد پس از عمل و دوز مواد اویپوئیدی را کاهش دهند، بلکه ممکن است به پیشگیری از درد مزمن پس از عمل نیز کمک کنند.<sup>31</sup> یک تحلیل سیستماتیک و متاآنالیز توسط کلارک و همکارانش هشت مطالعه بر روی گاباپنتین و سه مطالعه بر روی پره گابالین را تفسیر کرد که نشان داد در چهار مطالعه با تجویز بعد از عمل گاباپنتین و در هر سه کارآزمایی با پره گابالین، بروز درد مزمن و استفاده از داروهای مسکن در دراز مدت کاهش یافته است. از شش مسیر با ارزیابی طولانی‌مدت عملکرد بیمار، چهار مطالعه نشان داده‌اند که تجویز گاباپنتین و پره‌گابالین بعد از عمل می‌تواند عملکرد بیمار پس از جراحی را بهبود بخشد.<sup>32</sup>

**Abstract:**

## Prophylactic Effects of Pregabalin on acute Pain Intensity during the First 24 Hours after Lower Limbs Orthopedic Surgery: A Meta-Analysis Study

*Mokhtarpour Habashi M. <sup>\*</sup>, Mortazavi M. M. T. MD <sup>\*\*</sup>*

(Received: 30 April 2023      Accepted: 7 Aug 2023)

**Introduction & Objective:** Acute pain after arthroplasty of the lower limb has adverse effects on the patient's treatment aspects, and also considering that acute pain (within the first 24 hours) after surgery is the basis of chronic pain and disability after surgery. and on the other hand, due to the lack of a meta-analysis study regarding the effects of pregabalin on the intensity of acute pain after lower limb surgeries, the present study aimed at the preventive effects of pregabalin on the intensity of acute pain during the first 24 hours after orthopedic surgeries The bottom is done.

**Materials & Methods:** This meta-analysis was performed following the guidelines of the PRISMA statement; Studies were selected based on the PICO criteria. Keywords pain, pain intensity, acute pain, pregabalin, lower limb, lower limb orthopedics and analgesia were searched in PubMed, EMBASE and Cochrane Library, Web of Science, Scopus, Mag Iran and SID databases; Statistical analyzes were performed using RevMan 5.4 software.

**Results:** Pain intensity in the second (MD = -0.26 - CI95% = -0.02 to -0.50 and  $P = 0.04$ ) and sixth (MD = -0.30 -CI95% = -0.29 to -0.30 and  $P = 0.00001$ ) and the twelfth (MD = -0.53 -CI95% = -0.29 to -0.78 and  $P = 0.0001$ ) after surgery was significantly lower in the intervention group than in the control group.

**Conclusions:** This meta-analysis supports the use of pregabalin before surgery in patients undergoing lower extremity orthopedic surgery and by reducing the intensity of acute pain (pain during the first 12 hours after surgery).

***Key Words: Acute Pain, Pain Intensity, Pregabalin, Lower Limb, Surgical Pain***

\* *Medical Student, Student Research Committee, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

\*\* *Associate Professor of Anesthesiology, School of Medicine, Tabriz University of medical Sciences, Shohada Hospital, Tabriz, Iran*

## References:

1. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. New persistent opioid use after minor and major surgical procedures in US adults. *JAMA Surg.* 2017; 152: e170504.
2. Khanbabayi Gol M, Jabarzade F, Zamanzadeh V. Cultural competence among senior nursing students of medical universities in North-West Iran. *J Urmia Nurs Midwifery Fac* 2017; 15(8): 612-19.
3. Majchrzak M, Brzecka A, Daroszewski C, Błasiak P, Rzechonek A, Tarasov VV, et al. Increased pain sensitivity in obese patients after lung cancer surgery. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 626.
4. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017; 10: 2287-98.
5. King WC, Chen JY, Belle SH, Courcoulas AP, Dakin GF, Flum DR, et al. Use of prescribed opioids before and after bariatric surgery: prospective evidence from a U.S. multicenter cohort study. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13: 1337-46.
6. Haghdoost M, Mousavi S, Gol, MK, Montazer M. Frequency of Chlamydia trachomatis infection in spontaneous abortion of infertile women during first pregnancy referred to tabriz university of medical sciences by nested PCR method in 2015. *Int J Women's Health Reprod Sci* 2019; 7(4): 526-30
7. Enke O, New HA, New CH, Mathieson S, McLachlan AJ, Latimer J, et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2018; 190: E786-93.
8. Wang XX, Dai J, Hu XG, Zhou AG, Pan DB. Oral pregabalin in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2021; 2021: 8835891.
9. Haghdoost SM, Gol MK. The necessity of paying more attention to the neurological and psychological problems caused by the COVID-19 pandemic during pregnancy. *Int J Women's Health Reprod Sci* 2020;8(3):243-44.
10. Fabritius ML, Strøm C, Koyuncu S, Jæger P, Petersen PL, Geisler A, et al. Benefit and harm of pregabalin in acute pain treatment: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Br J Anaesth.* 2017; 119: 775-91.
11. Salama AK, Abdallah NM. Multimodal analgesia with pregabalin and dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized double blind placebo controlled study. *Egypt J Anaesth.* 2016; 32: 293-8.
12. Khan MU, Bamehriz FY, Aqil M, Al Dammas F, Fadin A, Khokhar RS. The effect of gabapentin on postoperative pain, morphine sparing effect and preoperative anxiety in patients going for sleeve gastrectomy surgical procedure. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019; 29: 697-701.
13. Rupniewska-Ladyko A, Malec-Milewska M, Kraszewska E, Pirozynski M. Gabapentin before laparoscopic sleeve gastrectomy reduces postoperative oxycodone consumption in obese patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2018; 84: 565-71.
14. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Pregabalin and the risk for opioid-related death: a nested case-control study. *Ann Intern Med.* 2018; 169: 732-4.
15. Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, Randall S, Adamiec-Malmstroem L, Graungaard BK, et al. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2008; 101: 535-41.
16. Niruthisard S. Preoperative pregabalin and/or celecoxib for pain management after total knee arthroplasty under intrathecal morphine: a randomized controlled trial. *Asian Biomed.* 2013; 7: 579-85.
17. Akhavanakbari G, Entezariasl M, Isazadehfar K, Mirzarahimi T. The effects of oral pregabalin on post-operative pain of lower limb orthopedic surgery: a double-blind, placebo-controlled trial. *Perspect Clin Res.* 2013; 4: 165-8.
18. Omara AF, Ahmed SA, Abusabaa MM. The effect of the use of pre-emptive oral pregabalin on the postoperative spinal analgesia in patients presented for orthopedic surgeries: randomized controlled trial. *J Pain Res.* 2019; 12: 2807-14.
19. Kheirabadi D, Safavi MR, Taghvaei M, Habibzadeh MR, Honarmand A. Comparing the prophylactic effects of oral gabapentin, pregabalin, and celecoxib on postoperative pain management in orthopedic surgery of the lower extremity: a double-blind randomized controlled trial. *J Res Med Sci.* 2020; 25: 9.
20. Lee JK, Chung KS, Choi CH. The effect of a single dose of preemptive pregabalin administered with COX-2 inhibitor: a trial in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 38-42.
21. Buvanendran A, Kroin JS, Della VC, Moric M, Tuman KJ. Cerebrospinal fluid neurotransmitter changes during the perioperative period in patients undergoing total knee replacement: a randomized trial. *Anesth Analg.* 2012; 114: 434-41.
22. Kavak AF, Baran AI, Altinsoy S, Özkan D, Ergil J. The effects of pregabalin and adductor canal block on postoperative pain in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Turk J Med Sci.* 2020; 50: 195-204.
23. Martinez V, Cymerman A, Ben AS, Fiaud JF, Rapon C, Poindessous F, et al. The analgesic efficiency of combined pregabalin and ketamine for total hip arthroplasty: a randomised, double-blind, controlled study. *Anaesthesia.* 2014; 69: 46-52.

24. Singla NK, Chelly JE, Lionberger DR, Gimbel J, Sanin L, Sporn J, et al. Pregabalin for the treatment of postoperative pain: results from three controlled trials using different surgical models. *J Pain Res.* 2015; 8: 9-20.
25. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2014; 120: 268-86.
26. Karamchandani K, Pyati S, Bryan W, Pepin M, Lehman EB, Krishnamoorthy V, et al. New persistent opioid use after postoperative intensive care in US veterans. *JAMA Surg.* 2019; 154: 778-80.
27. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016; 17: 131-57.
28. Campbell R, Khuong JN, Liu Z, Borg C, Jackson S, Ramson DM, et al. Perioperative gabapentinoid use lowers short-term opioid consumption following lower limb arthroplasty: systematic review and meta-analysis. *J Opioid Manag.* 2021; 17: 251-72.
29. Chang CC, Yen WT, Lin YT, Wang LK, Hung KC, Wu ZF, et al. Perioperative pregabalin for preventive analgesia in breast cancer surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Pain.* 2020; 36: 968-77.
30. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015; 114: 10-31.
31. Eipe N, Penning J, Yazdi F, Mallick R, Turner L, Ahmadzai N, et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain-a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2015; 156: 1284-300.
32. Clarke H, Robert P. B, Beverley A. O, Marina E, Duminda N. W, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia.* 2012; 15(2): 428-42.