

Preemptive Effect of Oral Pregabalin on Post-Operative Pain Control in Lower Limb Fractures

Akhavanakbari Gh¹, Entezariasl M^{*1}, Isazadehfar Kh², Mirzarahimi T³

¹ Department of Anesthesiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

² Specialist in Community and Preventive Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Tehran University of medical sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author. Tel: +989141512916 Fax: +984512232361 E-mail: m.entezari@arums.ac.ir

Received: 18 October 2012 Accepted: 9 January 2013

ABSTRACT

Background & Objectives: Uncontrolled postoperative pain can cause many adverse effects such as tachycardia, hypertension, myocardial ischemia, decreased alveolar ventilation and poor wound healing. In this study we evaluated the preoperative administration of pregabalin in relieving postoperative pain after lower limb orthopedic surgery and reducing the need for opioids and their possible side effects.

Methods: This study is a randomized, double-blind clinical trial. It was performed on 60 patients under lower limb surgery in Fatemi Hospital. Patients were randomly allocated to two groups, one group has received a 150 mg pregabalin capsule 2 hours before surgery and the other group has received placebo as a control. In both groups at 2, 6, 12 and 24 hours after surgery, the patients were evaluated and the pain score by a visual analogue scale (VAS), the score of sedation by Ramsay sedation scale and the incidence of nausea and vomiting were recorded in the checklists. Then, the data were analyzed by SPSS v16. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: In this study 51.7% of patients were male and 48.3% were female. The age averages of these patients in both group were similar ($p = 0.578$). Visual analog pain scores at 2 h after surgery reduced in pregabalin group ($p < 0.0001$). Similar reduction was observed in other studied hours ($p < 0.0001$) too. In the pregabalin group nausea and vomiting scores at all hours, sedation levels at 2 h and 6 h postoperation, and pethidine consumption in all hours have significantly been reduced ($p < 0.05$).

Conclusion: Preoperative administration of pregabalin is an effective method for reducing postoperative pain for patients, and with reduction in pethidine consumption, it can decrease problems of opioid usage.

Key words: Lower Limb Fracture; Post-Operative Pain Control; Preemptive Analgesia; Pregabalin

اثر پیشگیرانه پره گابالین خوراکی در کنترل درد بعد از عمل جراحی شکستگی اندام تحتانی

قدرت اخوان اکبری^۱، مسعود انتظاری اصل^{۱*}، خاطره عیسی زاده فر^۲، تیبیا میرزازحیمی^۳

^۱ گروه بیپوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ^۲ متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ^۳ گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: تلفن: ۰۹۱۴۱۵۱۲۹۱۶ فاکس: ۰۴۵۱۲۲۳۳۳۶۱ E-mail: m.entezari@arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: درد پس از جراحی از جمله مشکلاتی است که عدم کنترل کافی آن عوارض زیادی دارد. کنترل مناسب درد پس از جراحی از نظر جلوگیری از عوارضی از جمله تاکی کاردی، افزایش فشارخون، ایسکمی میوکارد، کاهش تهویه آلوئلی و بهبود ضعیف زخم ها، اهمیت ویژه ای دارد. در این مطالعه ما با تجویز پره گابالین پیش از عمل جراحی، تأثیر آن در کاهش درد پس از اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی و کاهش نیاز به مخدر و عوارض جانبی احتمالی آن را بررسی کردیم.

روش کار: مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده بوده و بر روی ۶۰ بیماری که به دلیل شکستگی اندام تحتانی در ناحیه لگن، فموروساق پا کاندید عمل جراحی در بیمارستان فاطمی بودند، انجام گرفت. افراد به دو گروه تقسیم شده و به بیماران گروه اول، دو ساعت قبل از عمل جراحی یک کپسول ۱۵۰ میلی گرمی پره گابالین و به گروه دیگر به عنوان شاهد یک کپسول دارونما داده شد. در هر دو گروه در ساعات ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ پس از جراحی وضعیت بیمار بررسی شده و نمره درد بیمار براساس معیار بصری درد (VAS) با خط کش مدرج صفر تا ۱۰، نمره آرام بخشی بیمار توسط نمره بندی سداسیون رامسی (Ramsay) و میزان تهوع و استفراغ توسط مقیاس نمره تهوع و استفراغ وجود یا عدم وجود هذیان سنجیده و در چک لیست ها ثبت گردید. سپس داده ها به منظور آنالیز وارد SPSS نسخه ۱۶ گردید. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: در این مطالعه ۵۱/۷ درصد بیماران مرد و ۴۸/۳ درصد زن بوده و میانگین سنی بیماران در دو گروه پره گابالین و دارونما مشابه هم بود ($p=0/578$). میانگین نمرات بصری درد در گروه دریافت کننده پره گابالین به میزان معنی داری نسبت به گروه دارونما کاهش یافت. همچنین در این مطالعه مشاهده شد که در گروه پره گابالین به صورت معنی داری نمره استفراغ و تهوع در تمام ساعات بررسی، میزان آرام بخشی در ساعات ۲ و ۶ و میزان مصرف پتیدین تمام ساعات نسبت به گروه دارونما پایین تر بود ($p<0/05$).

نتیجه گیری: تجویز پره گابالین قبل از اعمال جراحی می تواند کنترل درد بهتری برای بیمار به همراه داشته باشد و با کاهش میزان مصرف پتیدین می تواند سبب کاهش مشکلات ناشی از مصرف این دارو گردد.

کلمات کلیدی: شکستگی اندام تحتانی؛ کنترل درد بعد از عمل؛ بی دردی پره-امپتئو؛ پره گابالین

دریافت: ۹۱/۷/۲۷ پذیرش: ۹۱/۱۰/۲۰

مقدمه

عوارضی مانند تاکی کاردی، افزایش فشارخون، ایسکمی میوکارد، کاهش تهویه آلوئلی و بهبود ضعیف زخم ها، اهمیت ویژه ای دارد. شعله ور شدن درد حاد می تواند منجر به ازدیاد حساسیت در نوروها

درد پس از عمل جراحی از جمله مشکلاتی است که عدم کنترل کافی آن عوارض زیادی دارد. کنترل مناسب درد پس از جراحی از نظر جلوگیری از

و رها سازی مدیاتورهای مرکزی و محیطی شود. پیشرفت ها در زمینه مکانیسم های مولکولی منجر به گسترش بی دردی چند بعدی و استفاده از فرآورده های دارویی جدید در کنترل درد پس از جراحی شده است [۱] که یکی از این فراورده های جدید پره گابالین می باشد.

درد حاد بعد از عمل می تواند پیشگویی کننده درد پایدار بعد از جراحی باشد و حدود ۵۰-۵٪ از بیماران درد پایدار بعد از عمل را در انواع مختلفی از اعمال جراحی تجربه می کنند [۲]. پیشرفت های اخیر در پاتوفیزیولوژی درد امکان پیشگیری یا تخفیف تحریک پذیری بیش از حد اعصاب مرکزی را که مرتبط با درد تشدید یافته بعد از عمل می باشد فراهم کرده است [۳].

پره گابالین یک مولکول سنتتیک جدید و از مشتقات صناعی بازدارنده نوروترانسمیتر گاما آمینوبوتیریک اسید می باشد. این دارو دارای اثرات بیهوشی، ضد تشنجی، ضد هیجان و تعدیل حرکات در خواب است. پره گابالین به صورت کپسولهای ۲۵ تا ۳۰۰ میلی گرمی در دسترس بوده و در درمان دردهای نوروپاتیک، دردهای ناشی از برش پوست، دردهای التهابی و دردهای القا شده توسط فرمالین با دوز متوسط ۱۵۰ میلی گرم در روز موثر بوده است. در موارد درد حاد پس از جراحی با کاهش دادن تحریک پذیری نورون های شاخ خلفی که توسط صدمات بافتی ایجاد می شود، پره گابالین نقش خود را در درمان ایفا می کند [۴]. همچنین از آنجا که اکثر بیماران پیش از عمل دچار استرس و هیجان می شوند، اثرات ضد هیجان پره گابالین می تواند مفید باشد [۵]. در مطالعات مختلف پره گابالین جهت کاهش نیاز به مخدرها [۶] درمان دردهای دندان [۷]، درمان درد پس از جراحی فیوژن مهره ها [۸]، درمان درد پس از جراحی لاپاراسکوپی کله سیستمی به کار رفته است [۹-۱۴] که اکثر این مطالعات تاثیر مثبت این دارو را نشان داده اند ولی

در مورد دوز موثر دارو در مطالعات مختلف اختلاف نظر وجود دارد.

با توجه به این که در بررسیهای انجام شده مطالعه خاصی در مورد تاثیر پره گابالین در کاهش درد بعد از اعمال جراحی شکستگی های اندام تحتانی یافت نشد، در این مطالعه ما با تجویز ۱۵۰ میلی گرم پره گابالین پیش از عمل جراحی، اثربخشی و بی ضرری آن را در کاهش درد پس از اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی و کاهش نیاز به مخدر و عوارض جانبی احتمالی آن بررسی کردیم.

روش کار

بعد از گرفتن تأییدیه کمیته اخلاقی و داشتن رضایت نامه کتبی از هر بیمار، ۶۰ بیمار ۶۰-۲۰ ساله در کلاس یک و دو ASA^۱ که به دلیل شکستگی بسته اندام تحتانی در ناحیه لگن، فموروساق پا کاندید عمل جراحی در بیمارستان فاطمی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل بودند، بصورت تصادفی تخصیص یافته پس از کدگذاری، به یکی از دو گروه ۳۰ نفره پره گابالین و پلاسبو تقسیم شدند. معیار های خروج از مطالعه شامل: حاملگی، بیماران با بیماری عصبی یا اختلالات روانی، بیماران با سابقه تشنج، بیماران با بیماری کلیوی حاد یا مزمن (اوره بیش از ۴۵ mg/dl و کراتینین بیش از ۱/۵ mg/dl)، بیماران با سابقه زخم گوارشی، بیماران با سابقه حساسیت به پره گابالین و یا پتیدین، بیماران با سابقه سندرم های درد مزمن و مصرف ضد دردها، بیمارانی که داروهای روانگردان مصرف می کردند، سوء مصرف الکل و یا مواد مخدر، امتناع بیماران از انجام مطالعه و مصرف مسکن به غیر از پتیدین بود.

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده، بیماران در دو گروه داروی پره گابالین (کپسول ۱۵۰ میلی گرمی) یا پلاسبو (کپسول مشابه از

¹ American Society of Anesthesiologists

مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از میان ۶۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه، ۳۱ بیمار (۵۱/۷ درصد) مرد و مابقی زن بودند. پس از تخصیص بیماران در دو گروه ۳۰ نفره پره گابالین و پلاسبو مشاهده شد که در گروه پره گابالین ۱۶ بیمار (۵۳/۳ درصد) زن و بقیه مرد بودند. همچنین در گروه پلاسبو نیز ۱۷ بیمار (۵۶/۷ درصد) مرد و بقیه زن بودند. همچنین میانگین سنی و طول مدت جراحی بیماران در دو گروه نیز با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشت (جدول ۱).

همچنین نوع شکستگی بیماران نیز در هر دو گروه مشخص گردید که در هر دو گروه شایع ترین نوع شکستگی، شکستگی استخوان فمور بوده و از نظر نوع شکستگی اختلاف معنی داری بین بیماران دو گروه وجود نداشت ($p > 0/05$).

میانگین نمره درد (VAS) بیماران در ساعات ۲-۶، ۱۲-۲۴ بین گروهها به صورت معنی داری متفاوت بود (جدول ۲).

استفاده از پتیدین به عنوان ضد درد بعد از عمل نیز به صورت معنی داری در گروه پره گابالین پایین تر از گروه پلاسبو بود (جدول ۲).

بررسی بروز تهوع و استفراغ در ساعات ۲، ۶، ۱۲، ۲۴ بعد از عمل نشان داد که پره گابالین به صورت معنی داری میزان بروز تهوع و استفراغ بیماران در ساعات مورد بررسی را کاهش داده است (جدول ۳). تفاوت آماری معنی داری بین گروه ها از نظر میزان آرامبخشی در ساعات ۱۲ و ۲۴ بعد از عمل وجود نداشت اما این میزان در ساعت ۶ و ۲ برای گروه پره گابالین به صورت معنی داری پایین تر از گروه شاهد بود (جدول ۴).

نظر ظاهری ولی فاقد ماده موثره دارویی) را دو ساعت قبل از عمل جراحی به صورت خوراکی دریافت کردند. دارو توسط کارشناس پرستاری بخش ارتوپدی که از نوع دارو مطلع نبود به بیماران داده شده و سپس بیماران به اطاق عمل منتقل و به صورت یکسان تحت بی حسی اسپینال با سوزن شماره ۲۵ از فضای L4-L5 و با تزریق ۱۵-۱۲ میلی گرم بوپیواکاین ۰/۵٪ قرار گرفته و عمل جراحی روی آنها انجام می گرفت و پس از جراحی اطلاعات مورد نیاز بر اساس فرم های موجود توسط دانشجوی پزشکی که از نوع دارو مطلع نبود جمع آوری گردید. در هر دو گروه در ساعات ۲، ۶، ۱۲ و ۲۴ پس از جراحی وضعیت بیمار بررسی شده و نمره درد بیمار براساس معیار بصری درد (VAS)^۱ با خط کش مدرج صفر تا ۱۰ تعیین شده و برای بررسی عوارض جانبی احتمالی پره گابالین، نمره آرام بخشی بیمار توسط نمره بندی سداسیون رامسی^۲ [۱۲] و میزان تهوع و استفراغ توسط مقیاس نمره تهوع و استفراغ^۳ [۱۲] و وجود یا عدم وجود هذیان سنجیده شده و در فرم هایی که به این منظور تهیه گردیده بود ثبت شد. برای کنترل درد پس از جراحی ارتوپدی در هر دو گروه، پتیدین ۵۰ میلی گرمی در صورت نیاز به روش داخل عضلانی تجویز شد.

حجم نمونه با توجه به نتایج حاصل از مطالعات مشابه و با فرمول تعیین حجم نمونه با α برابر با ۰/۰۵ و قدرت مطالعه ۸۰٪ به تعداد ۳۰ نفر در هر گروه و در مجموع ۶۰ نفر محاسبه شد.

اطلاعات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 و با استفاده از شاخصهای آمار توصیفی (میانگین، میانه، انحراف معیار، فراوانی و درصد فراوانی) و نیز تستهای آماری ANOVA یک طرفه، آزمون t برای متغیرهای کمی و مجذور کای برای متغیرهای کیفی

^۱ Visual Analogue Scale

^۲ Ramsay

^۳ N&V Score

جدول ۱. جدول مشخصات دموگرافیک بیماران در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه پره گابالین	گروه پلاسبو	P
سن (سال)	۴۳/۶۶±۱۲/۱۷	۴۱/۹۳±۱۱/۳۹	۰/۵۷۸
جنس (مرد به زن)	(۱۴ به ۱۶)	(۱۳ به ۱۷)	۰/۳۲۴
مدت جراحی (دقیقه)	۹۳/۹±۳۱/۳	۱۰۱/۳±۳۶/۱	۰/۱۴۰

جدول ۲. میانگین نمره VAS و میزان مصرف پتیدین بیماران در ساعات بعد از عمل به تفکیک گروه های درمانی

میانگین نمرات VAS	پره گابالین	پلاسبو	P
ساعت ۲	۸/۰۳±۰/۱۹	۹/۹۳±۰/۰۴	۰/۰۰۰۱
ساعت ۶	۶/۰۶±۰/۲۱	۹/۱۳±۰/۱۱	۰/۰۰۰۱
ساعت ۱۲	۴/۲۳±۰/۱۷	۷/۷۰±۰/۱۷	۰/۰۰۰۱
ساعت ۲۴	۲/۵۶±۰/۱۴	۵/۷۳±۰/۱۵	۰/۰۰۰۱
میانگین مصرف پتیدین (mg)			
ساعت ۲	۱۵/۱۲±۴/۲۷	۴۸/۵۲±۲/۳۴	۰/۰۰۰۱
ساعت ۶	۸/۴۳±۳/۵۹	۴۶/۶۰±۲/۳۵	۰/۰۰۱
ساعت ۱۲	۵/۱۵±۲/۹۱	۳۸/۸±۳/۶۰	۰/۰۰۰۱
ساعت ۲۴	۳/۱۲±۲/۶۸	۱۲/۱۱±۳/۸۸	۰/۰۰۳

جدول ۳. میزان بروز تهوع و استفراغ بیماران در ساعات بعد از عمل به تفکیک گروه های درمانی، تعداد(%)

میزان بروز تهوع و استفراغ	پره گابالین	پلاسبو	P
ساعت ۲	۸(۲۷)	۱۵(۵۰)	۰/۰۰۵
ساعت ۶	۵(۱۷)	۲۶(۸۷)	۰/۰۰۱
ساعت ۱۲	۳(۱۰)	۲۶(۸۷)	۰/۰۰۱
ساعت ۲۴	۳(۱۰)	۱۵(۵۰)	۰/۰۰۲

جدول ۴. فراوانی تعداد بیماران با نمرات مختلف آرامبخشی در ساعات بعد از عمل به تفکیک گروه های درمانی

نمره آرامبخشی	گروه پره گابالین					گروه پلاسبو					P
	۰	۱	۲	۳	۴	۰	۱	۲	۳	۴	
	ساعت بعد از عمل										
ساعت ۲	۰	۱۵	۱۰	۵	۰	۲	۴	۱۵	۹	۰	۰/۰۰۰۱
ساعت ۶	۰	۷	۱۹	۴	۰	۰	۱۸	۸	۴	۰	۰/۰۲۱
ساعت ۱۲	۰	۱۶	۷	۷	۰	۰	۱۳	۱۴	۳	۰	۰/۳۹۱
ساعت ۲۴	۰	۲۲	۴	۴	۰	۰	۵	۲۴	۱	۰	۰/۷۲۱

بحث

در این مطالعه مشاهده شد که پره گابالین به صورت معنی داری میزان نمره معیار بصری درد (VAS) را در بیماران پس از عمل کاهش می دهد. همچنین میزان پتیدین مصرفی پس از عمل توسط بیماران را

کاهش می دهد و با عوارض کمتری پس از جراحی همراه است. در مطالعه حاضر بیماران از نظر بروز تهوع و استفراغ و همچنین میزان آرامبخشی در ساعات بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفتند که در گروه پره

گابالین میزان بروز تهوع و استفراغ و همچنین میزان آرامبخشی نسبت به گروه شاهد پایین تر بود. در مطالعات مختلف وجود عوارض میان بیماران متفاوت می باشد. به طوری که در مطالعه هیل^۱ [۷] که بر روی بیمارانی که جراحی بر روی دندانسان داشتند و در مطالعه پیچ^۲ [۱۵] که این دارو را پس از اعمال جراحی ژنیکولوژیک تجویز کرد عوارضی از جمله استفراغ، تهوع و درد شکم مشاهده شد، در حالی که در مطالعه آگاروال^۳ [۱۲] بر روی بیمارانی که تحت کوله سیستمیک لپاراسکوپی قرار گرفته بودند و متیسن^۴ [۱۶] بر روی بیمارانی که تحت هیستریکتومی قرار گرفته بودند این دارو باعث عارضه ای میان بیماران نشد.

مدل های تجربی درد نوروپاتیک و التهابی نشان داده است که آنالوگهای آمینوبوتیریک اسید مثل گابانتین و پره گابالین دارای اجزای ضد دردی می باشد. گمان می رود که حساسیت زایی اعصاب مرکزی ممکن است منجر به تقویت درد بعد از عمل گردد [۱۷] و تجویز قبل از عمل گابانتین، قبل از ترومای التهابی یا تحریک جراحی، ممکن است درجه حساسیت زایی مرکزی را کاهش دهد [۱۸]. در مقایسه با گابانتین، پره گابالین که جایگزینی برای افزایش حلالیت پذیری آن در چربی بوده و باعث انتشار از سد خونی مغزی می باشد، دارای ویژگی های فارماکوکینتیک بهتری بوده و بخاطر فقدان متابولیسم کبدی، تداخلات دارویی کمتری دارد.

در این مطالعه میزان درد بر اساس معیار بصری درد (VAS) سنجیده شد و مشاهده شد که این دارو توانست میزان میانگین نمره درد بیماران را به صورت معنی داری کاهش دهد. در اکثریت مطالعات نیز نتایج هم راستا با مطالعه حاضر می باشند. مثلا در

مطالعات هیل [۷]، آگاروال [۱۲] و اسکالمیر^۵ [۱۹] میزان شدت درد پس از عمل با مصرف پره گابالین کاهش یافت. این درحالیست که در مطالعات دیگری از جمله پیچ [۱۵]، جاکلا^۶ [۲۰] و متیسن [۱۶] مشاهده شد که در گروهی که پره گابالین مصرف کردند پس از عمل میزان شدت درد در آنها نسبت به گروه کنترل هیچ تفاوتی نداشت.

یکی از جنبه هایی که در بسیاری از مطالعات در ارتباط با این دارو مشاهده شده است، کاهش میزان مصرف اویوئید ها و مسکن ها پس از عمل جراحی در گروهی بوده است که پره گابالین مصرف کرده بودند. از این مطالعات می توان به مطالعه متآنالیز ژانگ^۷ [۶] اشاره کرد که پره گابالین به صورت معنی داری میزان مصرف اویوئید را در بیماران بعد از عمل جراحی کاهش می دهد، وی همچنین نشان داد که پس از مصرف دارو عوارض بعد از مصرف اویوئیدها مانند استفراغ نیز کاهش یافت. دارکین^۸ [۹] نیز در مطالعه خود نشان داد که مصرف پره گابالین باعث کاهش مصرف اپیوئید در بیماران مبتلا به درد نوروپاتیک حاد می شود. پست^۹ [۱۰] نیز مشاهده کرد که مصرف پره گابالین میزان مصرف اویوئید را پس از جراحی آرتروپلاستی هیپ کاهش می دهد.

نتیجه گیری

تجویز پره گابالین قبل از اعمال جراحی می تواند کنترل درد بهتری برای بیمار به همراه داشته باشد و با کاهش میزان مصرف پتیدین می تواند سبب کاهش مشکلات ناشی از مصرف این دارو در این بیماران گردد.

⁵ Schulmeyer

⁶ Jokela

⁷ Zhang

⁸ Durkin

⁹ Post

¹ Hill

² Paech

³ Agarwal

⁴ Mathiesen

تقدیر و تشکر

مطالعه حاضر پایان نامه دانشجویی خانم دکتر
شهرزاد حاجی میرزایی جهت دریافت دکترای پزشکی
عمومی بوده که با شماره IRCT201212254093N5
در مرکز بین المللی ثبت کارآزمایی های بالینی ایران

ثبت شده و لازمست از ریاست و معاونت پژوهشی
دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، کادر
بخش ارتوپدی، اطاق عمل و ریکاوری بیمارستان
فاطمی اردبیل که در انجام مطالعه مذکور نهایت
همکاری را داشتند تشکر نمایم.

References

- 1- Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale J Biol Med*. 2010 March; 83(1): 11-25.
- 2- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006 May; 367(9522):1618-25.
- 3- Buvanendran A, Kroin JS, Kari M, Tuman KJ. Can a single dose of 300 mg of pregabalin reach acute antihyperalgesic levels in the central nervous system? *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Nov-Dec; 35(6):535-8.
- 4- Gajraj NM. Pregabalin: Its Pharmacology and Use in Pain Management. *Anesth Analg*. 2007 Dec; 105(6):1805-15.
- 5- Gonano C, Latzke D, Sabeti-Aschraf M, Kettner SC, Chiari A, Gustorff B. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *J Psychopharmacol*. 2011 Feb; 25(2):249-53.
- 6- Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011 Apr; 106(4):454-62.
- 7- Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathé H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain*. 2001; 5(2):119-24.
- 8- Kim JC, Choi YS, Kim KN, Shim JK, Lee JY, Kwak YL. Effective dose of peri-operative oral pregabalin as an adjunct to multimodal analgesic regimen in lumbar spinal fusion surgery. *Spine*. 2011 Mar 15; 36(6):428-33.
- 9- Durkin B, Page C, Glass P. Pregabalin for the treatment of postsurgical pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Nov; 11(16):2751-8.
- 10- Post ZD, Restrepo C, Kahl LK, Van de Leur T, Purtill JJ, Hozack WJ. A prospective evaluation of 2 different pain management protocols for total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010 Apr; 25(3):410-5.
- 11- 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 Jun; 104(6):1545-56.
- 12- Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2008 Nov; 101(5):700-4.
- 13- Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg*. 2010 Apr; 110(4):1180-5.
- 14- Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1996 Jan; 82(1): 44-51.
- 15- Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg*. 2007 Nov; 105(5):1449-53.
- 16- Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G, Lech K, Hilsted KL, Fomsgaard JS, et al. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Feb; 53(2):227-35.
- 17- Wolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993 Aug; 77(2):362-79.

- 18- Werner MU, Perkins FM, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Reg Anesth Pain Med.* 2001 Jul-Aug; 26(4):322-8.
- 19- Cabrera Schulmeyer MC, de la Maza J, Ovalle C, Farias C, Vives I. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2010 Dec; 20(12):1678-81.
- 20- Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain.* 2008 Jan; 134(1-2):106-12.