



مقایسه اثر پیشگیرانه پرگابلین و امینوفیلین به علاوه دگزامتازون در سردرد پس از بی حسی نخاعی در جراحی سزارین، یک کار آزمایی بالینی شاهددار دو سو کور

عبدالرضا نجفی انارکی (MD)^{۱*}، کامران میرزایی (MD, MPH)^{۲**}

^۱ گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

^۲ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۸/۲/۲۸ - پذیرش مقاله: ۹۸/۵/۳۰)

چکیده

زمینه: بی حسی نخاعی روش انتخابی در جراحی سزارین بوده و سردرد پس از بی حسی نخاعی همچنان از عوارض عارضه ناخوشایند و ناخواسته آن می باشد. هدف از این مطالعه مقایسه اثر پیشگیرانه پرگابلین و امینوفیلین به علاوه دگزامتازون در سردرد پس از بی حسی نخاعی در جراحی سزارین بود.

مواد و روش ها: در یک مطالعه ی دو سو کور کنترل دار، ۳۷۵ خانم باردار داوطلب عمل سزارین الکتیو در سه گروه ۱۲۵ نفری تخصیص تصادفی شدند و به صورت پیشگیرانه پرگابلین و امینوفیلین به علاوه دگزامتازون و پلاسبو دریافت نمودند. بروز و شدت سردرد به صورت دیداری در این بیماران در ۲۴ ساعت اول (۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت) بعد از عمل مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: فراوانی بروز و شدت سردرد ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل سزارین تحت بی حسی نخاعی در سه گروه دریافت کننده پیشگیرانه پرگابلین، ترکیب امینوفیلین به علاوه دگزامتازون و پلاسبو از نظر آماری تفاوت معنی داری نشان ندادند.

نتیجه گیری: تجویز پیشگیرانه پرگابلین و امینوفیلین به علاوه دگزامتازون در سردرد پس از بی حسی نخاعی در جراحی سزارین بر شیوع سردرد پس از عمل مؤثر نمی باشد.

واژگان کلیدی: پرگابلین، امینوفیلین، دگزامتازون، سردرد، بی حسی نخاعی، سزارین

** بوشهر، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

مقدمه

بی‌حسی نخاعی روش انتخابی در جراحی سزارین می‌باشد و سردرد پس از بی‌حسی نخاعی عارضه ناخوشایند و ناخواسته آن می‌باشد (۱). سردرد ناشی از بی‌حسی نخاعی پس از ۲۴ ساعت ایجاد می‌شود و در ۷۲ ساعت به حداکثر شدت خود می‌رسد و به صورت درد ناحیه پیشانی و پس سر و گردن متظاهر می‌گردد، با تغییر وضعیت از خوابیده به نشسته و یا از نشسته به ایستاده تشدید می‌شود و به‌طور معمول بیش از یک هفته به طول نمی‌انجامد (۲). اگر چه اتیولوژی سردرد پس از بی‌حسی نخاعی به خوبی شناخته نشده است و عوامل متعددی مانند نوع جنسیت، سن، نوع عمل، نوع سوزن و شماره آن در ایجاد آن مؤثر شناخته شده است. نشت مایع مغزی نخاعی و کاهش فشار مغزی به نظر می‌رسد در ایجاد آن نقش عمده‌ای داشته باشد و باعث تأخیر در ترخیص بیمار و تحمیل مخارج ناخواسته می‌گردد (۳). برای کاهش شیوع و درمان این عارضه ناخواسته، می‌توان به مداخلات دارویی و غیردارویی از جمله تزریق مورفین اسپینال و اپی‌دورال، تزریق فنتانیل اسپینال، کافئین خوراکی، ایندومتاسین رکتال، کوسپیتروپین وریدی، آمینوفیلین وریدی، دگزامتازون وریدی، وصله‌ی خونی اپی‌دورال، تزریق اپی‌دورال نرمال سیلین و سایر موارد اشاره نمود، اما سردرد همچنان از عوارض ناخواسته و آزار دهنده بی‌حسی نخاعی به‌شمار می‌رود (۱، ۴-۶). از آنجائی‌که روش انتخابی در سزارین به دلیل کاهش مرگ و میر مادر و نوزاد بی‌حسی نخاعی است این سردرد از عوامل استرس‌زا برای بیماران کاندید سزارین با بی‌حسی نخاعی می‌باشد و به‌طور ناخواسته بر پذیرش آن توسط زنان حامله اثر منفی بجا می‌گذارد (۶). امینوفیلین و دگزامتازون در درمان این عارضه مورد استفاده قرار

گرفته است ولی در رابطه با اثربخشی آن گزارشات ضد و نقیضی از مفید بودن تا فقدان نتایج مثبت گزارش گردیده است (۷ و ۸). نقیبه و همکاران در مطالعه خود ترکیب آمینوفیلین و دگزامتازون را در پیشگیری از سردردهای بعد از بی‌حسی نخاعی مؤثر اعلام کردند (۹). مطالعه صادقی و همکاران نیز نتایج مشابه‌ای در برداشت (۱۰). این در حالی است که یوسف شاهی و همکاران (۱۱) و نیز یانگ (Yang) و همکاران (۱۲) در مطالعات خود نشان دادند که مصرف دگزامتازون نه تنها در پیشگیری از سردردهای پس از بی‌حسی نخاعی مؤثر نیست، بلکه بروز این سردردها را افزایش می‌دهد. پרגابلین یک ضد درد غیرمخدري است که ابتدا در درمان تشنج از آن استفاده شد ولی بعدها در درمان دردهای نوروپاتی‌ک مورد استفاده قرار گرفت و به‌منظور کاهش درد پس از عمل و کاهش مصرف مخدرهای کلاسیک امروزه استفاده می‌گردد. تجویز پרגابلین در درمان سردرد پس از بی‌حسی نخاعی در پاره‌ای از تحقیقات مفید گزارش گردیده است، از جمله می‌توان به مطالعه ماهوری و همکاران اشاره نمود که در مطالعه خود به نقش مصرف پרגابلین به عنوان یک عامل مؤثر در کنترل سردردهای پس از بی‌حسی نخاعی اشاره نمودند (۱۳). اما اثر تجویز دارو در سردرد پس از بی‌حسی نخاعی در زنان حامله مورد تردید بوده است (۱۴-۱۸). هدف مطالعه حاضر بررسی اثر پیشگیرانه پרגابلین و امینوفیلین بعلاوه دگزامتازون در سردرد پس از بی‌حسی نخاعی در جراحی سزارین می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این تحقیق یک کارآزمایی بالینی شاهددار دوسو کور بود که در کمیته پژوهشی دانشکده پزشکی و دانشگاه تصویب گردید و در سامانه کارآزمایی بالینی ثبت

گردید. با توجه به مطالعات مشابه (۱۳) و با احتساب $SD=1/19$ و $target\ Difference=1$ و با فرض حدود اطمینان ۹۵ درصد ($\alpha=0/05$) و توان مطالعه ۸۰ درصد و با استفاده از نمودگرام آماری آلتمن Altman Nomogram حجم نمونه در هر گروه ۱۲۵ نفر برآورد شد. از مجموع ۳۷۸ خانم باردار مراجعه کننده به بخش زنان و زایمان بیمارستان شهدای خلیج فارس شهر بوشهر دارای معیارهای ورود در مدت زمان انجام مطالعه، ۳۷۵ بیمار کاندید عمل سزارین انتخابی پس از تکمیل فرم رضایت آگاهانه (۳ بیمار پیش از شروع مداخله انصراف دادند) با استفاده از جدول اعداد تصادفی، (۳۲-۰ گروه A، ۶۵-۳۳ گروه B و ۹۸-۶۶ گروه C) به سه گروه مساوی تخصیص تصادفی شده و وارد تحقیق شدند.

معیارهای ورود به مطالعه: تمایل به شرکت در مطالعه، سن بین ۱۸ تا ۴۵ سال، بارداری دوم به بعد، سابقه آلرژی به داروهای تحت مطالعه و کاندید عمل سزارین انتخابی و معیارهای حذف از مطالعه شامل سابقه سردرد مزمن، بیماری کبدی، تشنج، و سابقه مصرف مداوم مخدرها یا داروهای آنالژیک بوده است (۱۸). کلیه بیماران با انژیوکت شماره ۱۸ دارای خط وریدی گردیدند و ۱۰ میلی لیتر بر حسب کیلوگرم وزن بدن سالین نرمال دریافت کردند. کلیه بیماران در حین عمل اکسیژن کمکی از طریق کانول بینی به میزان ۵ لیتر در دقیقه دریافت نمودند. کلیه بیماران از طریق پوشش های داخل اطاق عمل پس از بی حسی گرم گردیدند ولی به طور فعال از هیچ وسیله گرم کننده ای استفاده نشد. دمای اتاق عمل در کلیه بیماران ثابت و بدون استفاده از هر گونه وسیله گرم کننده بوده است. روش انتخابی در رابطه با کلیه بیماران بی حسی نخاعی در حالت نشسته با سوزن شماره ۲۷ کویینگ و از طریق فضای بین چهارمین و پنجمین مهره

کمری بوده است. کلیه بیماران ۲/۵ میلی لیتر بوپیواکائین ۰/۵ درصد (۱۲/۵ میلی گرم) و ۱۰ میکروگرم فنتانیل نخاعی دریافت نمودند. سطح بی حسی در کلیه بیماران چهارمین مهره سینه ای بوده است. ۳۰ دقیقه پس از به دنیا آمدن نوزادان در گروه تحت مطالعه (گروه AD) ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن آمینوفیلین وریدی و یک دهم میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دکزامتازون وریدی به صورت انفوزیون و یک کپسول خوراکی با شکل مشابه پیرگابلین سه بار در روز جهت کور کردن مطالعه دریافت نمودند. در گروه دیگر تحت مطالعه (گروه P) ۷۵ میلی گرم کپسول خوراکی پیرگابلین سه بار در روز (هر ۸ ساعت) و سالین وریدی در حجم مشابه دکزامتازون و آمینوفیلین به عنوان پلاسبو جهت کور کردن مطالعه دریافت نمودند. در گروه کنترل (گروه C) سالین وریدی در حجم مشابه دکزامتازون به اضافه آمینوفیلین و کپسول خوراکی پلاسبو با شکل مشابه پیرگابلین سه بار در روز دریافت کردند. یک دستیار که در فرآیند طراحی مطالعه دخالت نداشت جعبه های حاوی داروهای وریدی و کپسول خوراکی و پلاسبو را آماده می کرد. بروز سردرد پس از بی حسی نخاعی و شدت آن تا زمان ترخیص توسط بیمار و پرسنل بخش به یک متخصص بیهوشی بی اطلاع از گروه بندی اطلاع داده می شد و اطلاعات ثبت می گردید. شدت سردرد با استفاده از نمره بندی دیداری (VAS) (۱۹) مورد سنجش قرار می گرفت. عدم گزارش سردرد تا ۴۸ ساعت پس از بی حسی نخاعی پاسخ منفی در نظر گرفته شد. در صورت وجود سردرد با عدد دیداری بیشتر از ۵، ۱۵ میلی گرم بر حسب وزن بدن استامینوفن وریدی تزریق می گردید. در هنگام ترخیص بیماران به آنان شماره ای جهت تماس و گزارش سردرد داده می شد. در این مطالعه شیوع و شدت تهوع و استفراغ هم مورد ارزیابی قرار گرفت. وجود

استفراغ با پرسش از بیمار و بیماران شدت تهوع خود را به صورت خفیف (۱) متوسط (۲) و شدید (۳) رتبه بندی نمودند. جهت گردآوری داده ها از چک لیستی حاوی ۳۰ سؤال که در برگیرنده مشخصات دموگرافیک بیماران در مطالعه (سن، وزن، قد، تعداد بارداری و تعداد زایمان) و عوارض بی حسی نخاعی مانند سردرد، افت فشار خون و بروز تهوع و استفراغ و معیارهای حذف از مطالعه بود استفاده گردید.

داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۹ و با استفاده از روش های آماری

Chi Square, Mann Whitney U, Kruskal Wallis H در سطح معنی داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

۳۷۵ خانم باردار داوطلب عمل سزارین الکتیو در ۳ گروه ۱۲۵ نفری تخصیص تصادفی شدند (شکل ۱). مقایسه اطلاعات جمعیت شناختی خانم باردار سه گروه با آزمون Kruskal Wallis H، تفاوت آماری معنی داری نشان نداد (جدول ۱).

جدول ۱) مقایسه اطلاعات جمعیت شناختی زنان شرکت کننده در مطالعه به تفکیک				
متغیر	پرگابالین		آمینوفیلین + دگزامتازون	
	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	کنترل
سن (سال)	۳۰/۷۷ $\pm$ ۵/۲۰	۲۹/۹۵ $\pm$ ۵/۲۸	۲۹/۹۹ $\pm$ ۵/۵۲	۰/۵۱۷
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۳۵ $\pm$ ۷/۵۱	۷۶/۷۶ $\pm$ ۱۰/۰۵	۷۶/۷۰ $\pm$ ۷/۷۴	۰/۹۷۸
قد (متر)	۱/۶۴ $\pm$ ۰/۲۹	۱/۰۶۳ $\pm$ ۰/۳۸	۱/۰۶۴ $\pm$ ۰/۲۸	۰/۸۵۴
تعداد بارداری	۲/۲۰ $\pm$ ۰/۵۲	۲/۳۵ $\pm$ ۰/۷۲	۰/۲۸ $\pm$ ۰/۶۳	۰/۲۳۳
رتبه تولد	۲/۲۲ $\pm$ ۰/۵۹	۲/۳۹ $\pm$ ۰/۸۰	۲/۳۱ $\pm$ ۰/۶۸	۰/۲۲۷

جدول ۲ فراوانی بروز و شدت سردرد پس از عمل سزارین در خانم های سزارین شده به تفکیک نشان می دهد. مقایسه فراوانی بروز و شدت سردرد، به ترتیب با استفاده از آزمون های Chi Square و Kruskal Wallis H، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل سزارین در سه گروه مورد مطالعه با یکدیگر، تفاوت آماری معنی داری در طی دوره پیگیری نشان نداد. مقایسه دو به دو فراوانی بروز و شدت سردرد در گروه بیانگر آن

بود که: مقایسه فراوانی بروز و شدت سردرد، به ترتیب با استفاده از آزمون های Chi Square و Mann Whitney U، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل سزارین در گروه دریافت کننده پرگابالین در مقایسه با گروه کنترل تفاوت آماری معنی داری در طی دوره پیگیری نشان نداد (به ترتیب $p=0/999$ و $p=0/999$ برای ساعت ۶، $p=0/498$ و $p=0/625$ برای ساعت ۱۲ و $p=0/999$ و $p=0/675$ برای ساعت ۲۴ پیگیری).

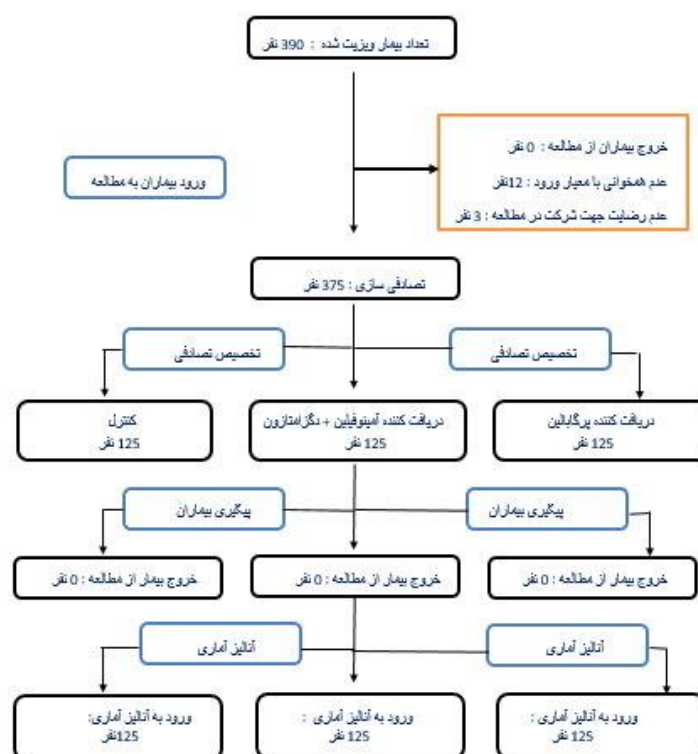
جدول ۲) فراوانی بروز و شدت سردرد پس از عمل سزارین در گروه های مورد مطالعه					
۶ ساعت		۱۲ ساعت		۲۴ ساعت	
فراوانی (%)	شدت* (دامنه)	فراوانی (%)	شدت* (دامنه)	فراوانی (%)	شدت* (دامنه)
۰ (۰/۰)	۰ (۰-۰)	۲ (۱/۶)	۵ (۵-۵)	۶ (۴/۸)	۶ (۷-۵)
۲ (۱/۶)	۵ (۵-۵)	۴ (۳/۲)	۵ (۵-۷-۴)	۶ (۴/۸)	۶ (۷-۵)
۰ (۰/۰)	۰ (۰-۰)	۱ (۰/۸)	۴ (۴-۴)	۶ (۴/۸)	۵ (۵-۷-۴)
۰/۱۳۴	۰/۱۳۵	۰/۸۱۲	۰/۳۴۴	۰/۹۹۹	۰/۴۸۴

* Median

مقایسه فراوانی بروز و نیز شدت سردرد در گروه دریافت کننده ترکیب آمینوفیلین به علاوه دگزامتازون و گروه کنترل به ترتیب با استفاده از آزمون‌های χ^2 و U Mann Whitney نیز نتایج مشابهی نشان داد (به ترتیب $p=0/498$ و $p=0/362$ برای ساعت ۶، $p=0/122$ و $p=0/397$ برای ساعت ۱۲، $p=0/999$ و $p=0/448$ برای ساعت ۲۴ پیگیری).

فراوانی بروز و شدت سردرد پس از عمل سزارین در خانم‌های دریافت کننده پרגابالین و ترکیب آمینوفیلین به علاوه دگزامتازون به ترتیب با استفاده از آزمون‌های χ^2 و U Mann Whitney نیز تفاوت معنی‌داری نشان نداد (به ترتیب $p=0/498$ و $p=0/365$ برای ساعت ۶، $p=0/684$ و $p=0/501$ برای ساعت ۱۲ و $p=1/000$ و $p=0/924$ برای ساعت ۲۴ پیگیری).

فراوانی بروز حالت تهوع و استفراغ به عنوان یکی از شایع‌ترین عارضه‌های حسی نخاعی در اعمال جراحی در سه گروه دریافت کننده پیشگیرانه گاباپنتین، ترکیب آمینوفیلین و دگزامتازون و گروه کنترل در ۶ ساعت اول پیگیری به ترتیب ۴/۸ درصد (۶ نفر)، ۴/۸ درصد (۶ نفر) و ۳/۲ درصد (۴ نفر) بود که از نظر فراوانی بروز و شدت تهوع و استفراغ به ترتیب با استفاده از آزمون‌های χ^2 و U Kruskal Wallis H زنان مبتلا شده تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد (به ترتیب $p=0/532$ و $p=0/438$). همچنین حالت تهوع و استفراغ در هیچ‌یک از شرکت کنندگان در سه گروه مورد مطالعه در زمان‌های پیگیری ۱۲ و ۲۴ ساعته مشاهده نشد.



شکل ۱) نمودار طراحی مطالعه مقایسه اثر پیشگیرانه پרגابالین و آمینوفیلین به علاوه دگزامتازون در سردرد پس از بی‌حسی نخاعی در جراحی سزارین
Fig 1) Study Design of Comparison of Prophylactic Administration Effect of Pregabalin and Aminophylline Plus Dexamethasone on Post-Dural Puncture Headache after Spinal Anesthesia for Cesarean Section

بحث

نتایج این مطالعه بیانگر آن بود که تجویز پرگابالین و نیز ترکیب امینوفیلین به علاوه دگزامتازون در پیشگیری از بروز سردرد به دنبال بی حسی نخاعی، به عنوان یکی از شایع ترین عوارض بی حسی نخاعی و حتی کاهش شدت سردرد (در صورت بروز) در بیماران تحت عمل جراحی (سزارین) در ۲۴ ساعت اول پس از عمل جراحی تأثیری ندارد.

علیرغم مطالعه و جستجوی گسترده در منابع معتبر هیچ تحقیقی که اثرات پیشگیرانه پرگابالین و امینوفیلین با دگزامتازون را بررسی کرده باشد یافت نشد. در یک مطالعه که توسط اهلوالایا (Ahluwalia P) و همکاران، بروی یک صد بیمار الکتیو کاندید سزارین تحت بی حسی اسپینال انجام گردید بیماران به دو گروه مساوی تقسیم شدند (۲۰). در گروه تحت مطالعه بیماران ۶۰۰ میلی گرم گاباپنتین دو ساعت قبل از عمل جراحی دریافت نمودند و گروه کنترل دارونما دریافت کردند. مادران از نظر تغییرات همودینامیک، میزان خواب آلودگی و درد حین عمل و بعد از عمل مورد ارزیابی قرار گرفتند. ارزیابی نوزادان هم با بررسی عدد آپگار، مشکلات احتمال گرفتن پستان مادر و سدیشن انجام شد. ارزیابی نتایج نشان داد از نظر سردرد و سایر عوارض تغییرات معنی داری در دو گروه مشاهده نشد. شروع سردرد در گروه تحت مطالعه با تأخیر و شدت آن کمتر نسبت به گروه دارونما بود. نیاز به دارو جهت درمان درد در گروه تحت مطالعه کمتر بود. نتیجه آن تحقیق نشان داد تجویز گاباپنتین قبل از عمل جراحی سزارین انتخابی اثری بر شیوع سردرد پس از بی حسی نخاعی ندارد اما شروع آن را به تأخیر می اندازد و از شدت آن می کاهد و نیاز به داروهای آنالژیک را کاهش می دهد. نتایج این مطالعه کلیه نتایج مطالعه حاضر را تأیید می کند.

در یک مطالعه که توسط ماهوری و همکاران، به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی، در بیمارستان آموزشی امام خمینی ارومیه بر روی ۹۰ نفر در شرایط ASA I بین سنین ۲۰ تا ۴۰ سال که دچار سردرد بعد از بی حسی نخاعی پس از عمل الکتیو ارتوپدی شده بودند انجام شد (۱۳). در این مطالعه تأثیر پرگابالین و گاباپنتین و استامینوفن بر کنترل سردرد بعد از بی حسی نخاعی بررسی شد. بیماران به سه گروه مساوی به صورت تصادفی تقسیم شدند. گروه اول ۵۰۰ میلی گرم استامینوفن خوراکی، گروه دوم ۳۰۰ میلی گرم گاباپنتین خوراکی و گروه سوم ۱۰۰ میلی گرم پرگابالین سه بار در روز دریافت کردند. سردرد به صورت دیداری (VAS) تا ۷۲ ساعت بررسی شد. میانگین عدد درد دیداری در گروهی که پرگابالین دریافت کرده بود نسبت به سایر گروه ها در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از بی حسی نخاعی پایین تر بود و در گروهی که گاباپنتین دریافت کرده بود میانگین عدد درد دیداری نسبت به گروه استامینوفن در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از بی حسی نخاعی پایین تر بود. در این مطالعه نتیجه گیری شد که پرگابالین تأثیر بیشتری در کنترل سردرد بعد از بی حسی نخاعی نسبت به دو داروی دیگر دارد. نتایج این مطالعه با نتایج تحقیق حاضر همخوانی ندارد که می تواند به علت تفاوت در جامعه مورد مطالعه و نحوه تجویز دارو باشد.

در مطالعه ای توسط الراهماوی (El Rahmawy G) و همکاران، در مصر در دانشکده پزشکی المنصورا بر روی ۸۶ زن و مرد بین سنین ۵۰-۲۰ سال که تحت عمل های جراحی که زیر ناف با بی حسی نخاعی انجام می شد، صورت گرفت (۲۱). در این کار آزمایی بالینی دوسوکور، بیماران به دو گروه ۴۳ نفره تقسیم شدند که گروه مورد مطالعه کپسول ۱۵۰ میلی گرمی پرگابالین و گروه کنترل

دارونما، ۲ ساعت قبل از بی‌حسی نخاعی دریافت کردند. بروز، شدت و مدت زمان نیاز به اولین مسکن تا ۷۲ ساعت اندازه‌گیری شد. در گروه پراگالین زمان نیاز به اولین مسکن ($248/6 \pm 57/8$ دقیقه). به طور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل ($225/6 \pm 35/1$ دقیقه) بیشتر بود. تفاوت قابل توجهی در نمره VAS گروه‌های مورد مطالعه و کنترل مشاهده نشد. نتایج این مطالعه با نتایج تحقیق حاضر علیرغم تفاوت در نوع عمل، جامعه مورد مطالعه و نحوه تجویز دارو همخوانی دارد.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ در بیمارستان کایلو (Qilu) دانشگاه شانلونگ (Shandong) توسط یانگ و همکاران، بر روی ۶۱۶ نفر که کاندید عمل سزارین با بی‌حسی نخاعی بودند، انجام شد (۱۲). در این کار آزمایشی بالینی دوسوکور تصادفی کنترل شده با دارونما، بیماران به دو گروه ۳۰۷ نفره به عنوان گروه مورد مطالعه و گروه ۳۰۹ نفره به عنوان گروه کنترل تقسیم شدند. گروه مورد مطالعه ۸ میلی‌گرم دگزامتازون به صورت پیشگیرانه دریافت کردند و گروه کنترل نیز به همان میزان دارونما دریافت کردند. میزان بروز و شدت سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی ۱، ۳ و ۷ روز بعد از بی‌حسی نخاعی پیگیری شد. نتایج نشان دهنده آن بود که تجویز پیشگیرانه ۸ میلی‌گرم دگزامتازون هیچ گونه اثر محافظتی در مقابل بروز سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی ندارد (۳۱ مقابل ۰/۰۵۴) و حتی بروز سردرد در ۲۴ ساعت اول بعد از بی‌حسی نخاعی را افزایش می‌دهد (۲۵ در مقابل ۱۱). این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که تجویز پیشگیرانه ۸ میلی‌گرم دگزامتازون در پیگیری از بروز سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی تأثیری ندارد و حتی ممکن است میزان بروز سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی را در ۲۴ ساعت اول بعد از بی‌حسی نخاعی افزایش دهد. نتایج این مطالعه که در یک جامعه

مشابه با تحقیق حاضر انجام شده است کلیه نتایج مطالعه حاضر را تأیید می‌کند.

مطالعه دیگری توسط حمزه‌ای و همکاران در بیمارستان ۲۲ بهمن زیر نظر دانشکده پزشکی گناباد بر روی ۱۶۰ بیمار کاندید عمل جراحی سزارین، انجام شد (۲۲). در این کار آزمایشی کنترل شده تصادفی یک سو کور، بیماران به دو گروه ۸۰ نفره کنترل و مورد مطالعه تقسیم شدند. گروه تحت مطالعه ۸ میلی‌گرم دگزامتازون در حین عمل بعد از زایمان دریافت کردند و گروه کنترل دارویی دریافت نکرد. میزان بروز سردرد در بیماران در ۲۴ ساعت اول و یک هفته اول بعد از بی‌حسی نخاعی مورد مطالعه قرار گرفت و شدت سردرد به صورت دیداری سنجیده شد. نتایج نشان داد که بروز سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی در گروه دگزامتازون ۲/۵ درصد و در گروه کنترل ۱۲/۵ درصد در ۲۴ ساعت اول بوده است و در یک هفته اول بعد از بی‌حسی نخاعی میزان بروز سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی در گروه دگزامتازون ۱۱/۳ درصد و در گروه کنترل ۳۲/۵ درصد بوده است. یافته‌های این مطالعه نشان داد که دگزامتازون میزان بروز سردرد را در ۲۴ ساعت اول و یک هفته اول بعد از بی‌حسی نخاعی در بیماران که تحت عمل جراحی سزارین قرار می‌گیرند کاهش می‌دهد. نتایج این مطالعه علیرغم تشابه جامعه آماری نتایج مطالعه حاضر را تأیید نمی‌کند.

مطالعه دیگری توسط نقیعی و همکاران، در اصفهان انجام شد. ۱۴۰ نفر بین سنین ۲۰ تا ۶۵ سال که کاندید عمل جراحی اندام تحتانی در بیمارستان الزهرا تحت بی‌حسی نخاعی بودند، در یک کار آزمایشی بالینی دوسوکور تصادفی کنترل شده با دارونما شرکت داده شدند (۹). بیماران به چهار گروه ۳۵ نفره تقسیم شدند. گروه اول ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

می‌شدند و این مسئله پیگیرهای بعدی را تحت‌الشعاع قرار می‌داد و امکان ادامه تجویز پرگابالین برای مدت بیشتر به عنوان داروی پیشگیری کننده از سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی وابسته به همکاری بیمار بود و این مسئله می‌توانست بر نتیجه تحقیق تأثیر بگذارد.

نتیجه‌گیری

پرگابالین و ترکیب آمینوفیلین و دگزامتازون در پیشگیری از بروز سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی و حتی کاهش شدت سردرد، در صورت بروز سردرد، هنگامی که به صورت پیشگیرانه مصرف شود در ۲۴ ساعت اول بعد از بی‌حسی نخاعی تأثیری ندارند.

سپاس و قدردانی

این مطالعه با حمایت فنی و مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام گرفت که بدینوسیله از همکاری این معاونت تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

آمینوفیلین وریدی، گروه دوم یک دهم میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دگزامتازون وریدی، گروه سوم ۱/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن آمینوفیلین وریدی به اضافه‌ی یک دهم میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دگزامتازون وریدی و گروه چهارم دارونما دریافت کردند. بروز سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی در ۶ تا ۴۸ ساعت بعد از حضور در بخش ارزیابی شد. این مطالعه نشان داد که تجویز ترکیبی ۱/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن آمینوفیلین وریدی به اضافه‌ی ۰/۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دگزامتازون وریدی به طور قابل توجهی سردرد بعد از بی‌حسی نخاعی را بهتر از تجویز هر کدام به تنهایی در بیمارانی که تحت عمل جراحی اندام تحتانی به وسیله‌ی بی‌حسی نخاعی قرار گرفته‌اند، کاهش می‌دهد. با توجه به اینکه بیماران جهت کنترل درد بعد از عمل سزارین مسکن دریافت می‌کردند و این مسکن‌ها در تسکین سردرد نیز مؤثر می‌باشند و از این جهت این داروها یک عامل مخدوش کننده در دقت مطالعه بودند.

لازم به ذکر است اغلب بیمارانی که تحت عمل جراحی سزارین انتخابی قرار می‌گرفتند ۲۴ ساعته ترخیص

References:

1. Ona XB, Tuma SM, García LM, et al. Drug Therapy for Preventing Post-Dural Puncture Headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2): 1-74.
2. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, i Figuls MR, et al. Posture and Fluids for Preventing Post-Dural Puncture Headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (3): 1-66.
3. Flaatten H, Rodt S, Rosland J, et al. Postoperative Headache in Young Patients After Spinal Anaesthesia. *Anaesthesia* 1987; 42(2): 202-5.
4. Cohen S, Amar D, Pantuck EJ, et al. Decreased Incidence of Headache After Accidental Dural Puncture in Caesarean Delivery Patients Receiving Continuous Postoperative Intrathecal Analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38(7): 716-8.
5. Evans RW, Armon C, Frohman EM, et al. Assessment: Prevention of Post-Lumbar Puncture Headaches: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(7): 909-14.
6. Safa-Tisseront V, Thormann F, Malassiné P, et al. Effectiveness of Epidural Blood Patch in the

- Management of Post-Dural Puncture Headache. *Anesthesiology* 2001; 95(2): 334-9.
7. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post Lumbar Puncture Headache: Diagnosis and Management. *Postgrad Med J* 2006; 82(973): 713-6.
8. Kuczkowski KM. Post-Dural Puncture Headache in the Obstetric Patient: an Old Problem. New Solutions. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70(12): 823-30.
9. Naghibi K, Hamidi M. Prophylactic Administration of Aminophylline Plus Dexamethasone Reduces Post-Dural Puncture Headache Better than Using Either Drug Alone in Patients Undergoing Lower Extremity Surgery. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 5.
10. Sadeghi SE, Abdollahifard G, Nasabi NA, et al. Effectiveness of Single Dose Intravenous Aminophylline Administration on Prevention of Post Dural Puncture Headache in Patients Who Received Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section. *World J Med Sci* 2012; 7(1): 13-6.
11. Yousefshahi F, Dahmardeh AR, Khajavi M, et al. Effect of Dexamethasone on the Frequency of Postdural Puncture Headache After Spinal Anesthesia for Cesarean Section: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Acta Neurol Belg* 2012; 112(4): 345-50.
12. Yang B, Li DL, Dong P, et al. Effect of Dexamethasone on the Incidence of Post-Dural Puncture Headache After Spinal Anesthesia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial and a Meta-Analysis. *Acta Neurol Belg* 2015; 115(1): 59-67.
13. Mahoori A, Noroozina H, Hasani E, et al. Comparing the Effect of Pregabalin, Gabapentin, and Acetaminophen on Post-Dural Puncture Headache. *Saudi J Anaesth* 2014; 8(3): 374-7.
14. Clark JW, Solomon GD, Senanayake PD, et al. Substance P Concentration and History of Headache in Relation to Postlumbar Puncture Headache: Towards Prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60(6): 681-3.
15. Zencirci B. Postdural Puncture Headache and Pregabalin. *J Pain Res* 2010; 3: 11-4.
16. Sprigge JS, Harper SJ. Accidental Dural Puncture and Post Dural Puncture Headache in Obstetric Anaesthesia: Presentation and Management: A 23-Year Survey in a District General Hospital. *Anaesthesia* 2008; 63(1): 36-43.
17. Yadav A, Chatterjee AS, Gehdoo RP. Pregabalin for Refractory Postdural Puncture Headache. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015; 31(2): 258-260.
18. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-Dural Puncture Headache: Pathogenesis, Prevention and Treatment. *Br J Anaesth* 2003; 91(5): 718-29.
19. Dahlgren G, Hultstrand C, Jakobsson J, et al. Intrathecal Sufentanil, Fentanyl, or Placebo Added to Bupivacaine for Cesarean Section. *Anesth Analg* 1997; 85(6): 1288-93.
20. Ahluwalia P, Jain P. Effect of Gabapentin Pre-medication on Post Dural Puncture Headache in Patients Undergoing Elective Cesarean Section. *Acad Anesthesiol Int* 2017; 2(1): 35-8.
21. El Rahmawy G, Rashwan D, Mohamed NN. The Efficacy of Preoperative Pregabalin on Reduction of the Incidence and Severity of Postdural Puncture Headache After Spinal Anesthesia. *Egypt J Anaesth* 2013; 29(4): 357-61.
22. Hamzei A, Basiri-Moghadam M, Pasban-Noghabi S. Effect of Dexamethasone on Incidence of Headache After Spinal Anesthesia in Cesarean Section. A Single Blind Randomized Controlled Trial. *Saudi Med J* 2012; 33(9): 948-53.

Original Article

Comparing the Prophylactic Effect of Pregabalin with that of Aminophylline Plus Dexamethasone on Postdural Puncture Headache after Spinal Anesthesia in Cesarean Section: A Double-Blind Controlled Randomized Clinical Trial

AR. Najafi Anaraki (MD)^{1*}, K. Mirzaei (MD, MPH)^{2**}

¹ Department of Anesthesiology, School of Medical Sciences, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

² Department of Community Medicine, School of Medical Sciences, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 18 May, 2019 Accepted 21 Aug, 2019)

Abstract

Background: Headache is yet considered an undesirable complication of spinal anesthesia as a selective method in cesarean section. The present study was conducted to compare the prophylactic effect of pregabalin with that of aminophylline plus dexamethasone on postdural puncture headache after spinal anesthesia in cesarean section.

Materials and Methods: The present double-blind controlled randomized clinical trial assigned 375 pregnant women as volunteers for elective cesarean section to three groups of 125 receiving pregabalin, aminophylline plus dexamethasone and placebo. Observational evaluation of the incidence and severity of headache was performed in these patients within the first 24 postoperative hours, i.e. 6, 12 and 24 hours after the surgery.

Results: No statistically-significant differences were observed between the three groups receiving pregabalin, aminophylline plus dexamethasone and placebo in terms of the incidence and severity of headache 6, 12 and 24 hours after cesarean section performed under spinal anesthesia.

Conclusion: The prophylactic administration of pregabalin or aminophylline plus dexamethasone does not affect postdural puncture headache after spinal anesthesia in cesarean section.

Keywords: pregabalin, aminophylline, dexamethasone, headache, spinal anesthesia, caesarean section

©Iran South Med J. All right reserved

Cite this article as: Najafi Anaraki AR, Mirzaei K. Comparing the Prophylactic Effect of Pregabalin with that of Aminophylline Plus Dexamethasone on Postdural Puncture Headache after Spinal Anesthesia in Cesarean Section: A Double-Blind Controlled Randomized Clinical Trial. Iran South Med J 2019;22(5): 307-316

Copyright © 2019 Najafi Anaraki, et al This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

**Address for correspondence: Bushehr, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran.
Email: Kamran.mirzaei@gmail.com

*ORCID : 0000-0002-1676-5214

**ORCID: 0000-0003-0434-2852

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>