

مقایسه اثر تجویز پیش از عمل گاباپنتین و دکسترومتورفان بر درد بعد از عمل پروستاتکتومی باز

دکتر محمود رضا محقق*، دکتر بابک کاوند**

*استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

**دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: در مطالعات قبلی نشان داده شده است که تجویز پیش از عمل گاباپنتین و دکسترومتورفان موجب کاهش درد پس از عمل می گردد، اما تاکنون اثر این دو دارو با یکدیگر مورد مقایسه قرار نگرفته است. هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثرات گاباپنتین و دکسترومتورفان بر میزان درد بعد از عمل پروستاتکتومی باز می باشد.

روش بررسی: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، ۸۰ مرد بزرگسال با ASA کلاس I و II و III که کاندید عمل جراحی پروستاتکتومی باز در اتاق عمل اورولوژی تحت بی حسی - نخاعی در مرکز آموزشی درمانی شهید هاشمی نژاد بودند؛ وارد شدند و به صورت تصادفی در دو گروه گاباپنتین (۴۰ نفر) و دکسترومتورفان (۴۰ نفر) قرار گرفتند. در گروه دکسترومتورفان، ۶۰ میلی گرم از شربت دکسترومتورفان و در گروه گاباپنتین، ۳۰۰ میلی گرم شربت گاباپنتین، ۲ ساعت قبل از عمل تجویز شد. در حین عمل حداکثر ارتفاع بلوک در ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه پس از برقراری بی حسی - نخاعی و در دوران پس از عمل شدت درد در ساعات ۱، ۲، ۱۲ و ۲۴ پس از عمل توسط روش (Visual Analogue Pain Scale) VAS، دوز مخدر تجویز شده و فاصله تا تجویز مخدر تعیین گردید. یافته با استفاده از آزمون های تی و مربع کای (یا دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شد و $P < 0.05$ سطح معنی داری اختلاف ها تلقی گردید.

یافته ها: در حالی که شدت درد در تمامی زمان های اندازه گیری شده، بین دو گروه قابل مقایسه بودند؛ اما شدت درد در ۲ ساعت پس از عمل در گروه گاباپنتین به میزان معنی داری از گروه دکسترومتورفان پایین تر بود (1.51 ± 2.70 در برابر 3.74 ± 1.77 ، $P = 0.006$). هم چنین در فاصله زمانی تا درخواست اولین دوز مخدر، بین دو گروه دکسترومتورفان و گاباپنتین اختلاف معنی داری مشاهده نشد، اما دوز کلی مخدر تجویز شده در دوران پس از عمل در گروه گاباپنتین کمتر بود (32 ± 39 میلی گرم در برابر 45.0 ± 39 ، $P = 0.018$). ارتفاع بلوک نیز بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: تجویز ۳۰۰ میلی گرم از شربت گاباپنتین به صورت خوراکی پیش از عمل، در بیمارانی که تحت پروستاتکتومی باز با بی حسی - نخاعی قرار می گیرند، موجب کاهش بیشتری در درد و مصرف مخدر در دوران پس از عمل نسبت به ۶۰ میلی گرم دکسترومتورفان می شود؛ این در حالی است که سطح بی حسی و فاصله تا تجویز داروی مخدر بین داروهای فوق اختلاف معنی داری ندارد.

کلید واژه ها: گاباپنتین؛ دکسترومتورفان؛ بی حسی نخاعی؛ بیدردی.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: bkavand@gmail.com

تلفن: ۰۹۱۲۵۴۸۳۹۹۱

تاریخ پذیرش: ۸۸/۳/۱۰

تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۲۴

مقدمه

بی حسی - نخاعی به عنوان یک روش بی حسی ناحیه‌ای جهت انجام اعمال جراحی متنوع، به خصوص جراحی بر روی قسمت تحتانی شکم و اندام تحتانی مطرح می‌باشد (۱، ۲)، و به دلایل مختلفی از جمله احتمال انتوباسیون، نارسایی شدید تنفسی به دنبال بیهوشی عمومی، درخواست خود بیمار و غیره، استفاده از آنستزی ناحیه‌ای شامل بی حسی اسپینال جهت انجام اعمال جراحی اندیکاسیون پیدا می‌نماید (۳). محرک‌های دردناک حین و پس از عمل جراحی ممکن است سبب حساس شدن مرکزی Central Sensitization بشوند، اما مداخلات آنالژزیکی که پیش از اعمال محرک‌های دردناک صورت می‌گیرد، می‌تواند حساس شدن را کاهش داده و یا آن را مسدود کند، از این رو درد حاد را کاهش می‌دهد (۴). مفهوم Preemptive Analgesia برای اولین بار به وسیله Crile و همکارانش (۵) پیشنهاد شد و سپس به وسیله Wall (۴) تکمیل گردید، او پیشنهاد کرد که تجویز اپیوئیدها یا داروهای بی حسی - موضعی پیش از جراحی، ممکن است موجب کاهش انتقال درد ناشی از برش جراحی، از طریق فیبرهای C گردد و بدین وسیله، شدت درد پس از عمل جراحی را کاهش دهد. گیرنده N-Methyl-D-Aspartate یا NMDA، یک گیرنده اسید آمینه تحریکی است که در طولانی کردن درد، در مدل‌های حیوانی دخالت داشته است (۶). آنتاگونیست‌های NMDA، از قبیل کتامین و دکسترومتورفان، وقتی به سایر روش‌های معمول بی‌دردی مانند استفاده از اپیوئیدها و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی در پیرامون عمل جراحی اضافه شوند، در کاهش درد حاد پس از عمل جراحی، مصرف آنالژزیک یا هر دو سودمند می‌باشند (۶، ۷). گاباپنتین نیز یک اسید آمینه آنالوگ ترانسمی تر گابا است. این دارو با یک مکانیسم ناشناخته باعث مهار GABA Reuptake می‌گردد و نیز سنتز GABA را افزایش می‌دهد. گاباپنتین و پره‌گابالین خواص Antiallodynic و Antihyperalgesic را دارند و به همین دلیل برای درمان دردهای Neuropathic استفاده می‌شوند (۸). از هر دو این داروها برای کاهش درد پس از عمل استفاده شده است، اما بر اساس این پژوهش تاکنون در هیچ مطالعه‌ای اثرات این دارو با یکدیگر مورد مقایسه قرار نگرفته است. هدف از انجام این مطالعه نیز مقایسه اثر

گاباپنتین و دکسترومتورفان بر سطح بی حسی - نخاعی و میزان بی‌دردی بعد از عمل پروستاتکتومی باز می‌باشد.

روش بررسی

در این کار آزمایی بالینی تصادفی، پس از تأیید طرح توسط معاونت پژوهشی و کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۸۰ مرد بزرگسال (بالای ۵۰ سال) با وضعیت فیزیکی معادل ASA1-3 که با تشخیص بزرگی خوش خیم پروستات کاندیدای عمل جراحی پروستاتکتومی تحت بیهوشی اسپینال در اتاق عمل اورولوژی مرکز آموزشی درمانی شهید هاشمی‌نژاد به صورت باز بودند، پس از توضیح کامل در مورد نحوه اجرای پژوهش و اخذ رضایت‌نامه کتبی تنظیم شده، مطابق معاهده هلسینکی به یک کار آزمایی بالینی تصادفی دو سوکور وارد شدند. وجود هر گونه منع برای استفاده از بیهوشی اسپینال (مانند عدم تمایل بیمار، وجود عفونت در محل ورود سوزن و ...)، مصرف هر نوع داروی ضد درد در ۲۴ ساعت قبل از عمل و بیماران با سابقه حساسیت به داروهای دکسترومتورفان و گاباپنتین و یا ترکیبات مشابه، سابقه مصرف مواد مخدر، سوء مصرف مواد دارویی یا وابستگی الکلی، سابقه بیماری‌های عصبی یا نوروماسکولار و یا روانپزشکی (به خصوص سابقه تشنج یا صرع) و یا سابقه ابتلا به سندرم‌های درد مزمن، از مطالعه خارج شدند. در تمامی بیماران، پیش‌دردی بیهوشی ۲ ساعت قبل از عمل تجویز گردید و بر حسب پیش‌دردی به کار گرفته شده، بیماران به کمک جدول اعداد تصادفی به دو گروه گاباپنتین (۴۰ نفر) و دکسترومتورفان (۴۰ نفر) تقسیم شدند. در گروه دکسترومتورفان، ۲۰ میلی‌لیتر (۶۰ میلی‌گرم) از شربت دکسترومتورفان و در گروه گاباپنتین نیز ۲۰ میلی‌لیتر (۳۰۰ میلی‌گرم) از شربت گاباپنتین، تجویز گردید. شربت‌ها در بطری‌های یک شکل نگهداری شده و فقط شماره دارو روی شیشه‌ها نوشته شد، بنابراین تجویز کننده دارو از محتویات شیشه اطلاعی نداشت. بیمار نیز از نوع داروی داده شده، بی‌اطلاع بود. پس از ورود بیماران به اتاق عمل، تمام بیماران ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نرمال سالین ۰/۹٪ دریافت نمودند و هیچ پیش‌دردی (Premedication) به آن‌ها تزریق نگردید. جهت پایش بیماران

نرم افزار SPSS Ver. 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL) استفاده شد. اطلاعات حاصله به صورت انحراف معیار \pm میانگین یا (درصد) تعداد در هر گروه بیان گردید. مقدار عدد P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این پژوهش اطلاعات حاصل از ۸۰ بیمار مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت، و هیچ بیماری از مطالعه خارج نگردید. میانگین سن بیماران $69/3 \pm 7/48$ سال بود. بین دو گروه اختلاف معنی دار آماری از نظر سن و کلاس بیهوشی مشاهده نشد. اختلاف وزن دو گروه به لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0/018$)، جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین سن، وزن، وضعیت فیزیکی در دو گروه مورد مطالعه.

متغیر	دکسترومتورفان	گاباپنتین
سن (سال)	$69/80 \pm 7/693$	$68/80 \pm 7/320$
وزن (کیلوگرم)	$71/13 \pm 7/024$	$75/40 \pm 8/697$
کلاس بیهوشی (ASA III)	$13(32/50)$	$19(47/50)$

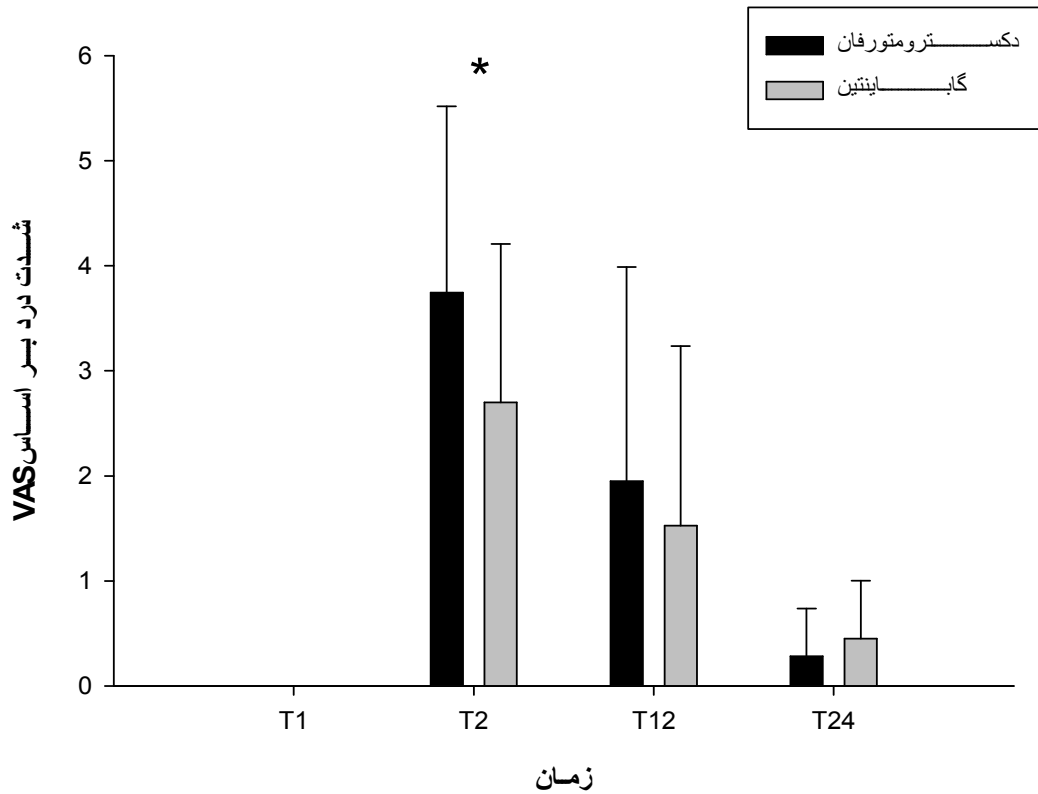
همچنین ارتفاع بلوک در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: مقایسه ارتفاع بلوک در ۵، ۱۰ و ۱۵ در دو گروه مورد مطالعه.

متغیر	دکسترومتورفان	گاباپنتین
ارتفاع بلوک، دقیقه ۵ (T10)	$14(35/00)$	$14(35/00)$
ارتفاع بلوک، دقیقه ۱۰ (T10)	$3(7/50)$	$4(10/00)$
ارتفاع بلوک، دقیقه ۱۵ (T10)	$4(10/00)$	$3(7/50)$

شدت درد در ساعت دوم پس از عمل در گروه گاباپنتین به میزان معنی داری از گروه دکسترومتورفان پایین تر بود ($2/70 \pm 1/51$) در برابر $3/74 \pm 1/77$ ($P = 0/006$)؛ اما اختلاف شدت درد در بقیه ساعات معنی دار نبود. مقایسه میانگین شدت درد در فاصله زمانی ۱، ۲، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل بین دو گروه دکسترومتورفان و گاباپنتین در نمودار آورده شده است.

از دستگاه فشار خون غیرتهاجمی، ECG و Pulseoximetry استفاده شد. جهت انجام بیهوشی اسپینال سطح تخت عمل جراحی در حالت افقی قرار گرفت، سپس بیمار در وضعیت نشسته قرار داده شد. پس از پرپ و درپ، از فضا‌های بین مهره‌ای L4-L5 از سوزن شماره ۲۴ (Gauge) کوئینک (Quincke) (Spinocan®), B. Braun Melsungen, Germany) استفاده گردید. بعد از اطمینان از ورود سوزن به فضای ساب آراکنوئید و خارج شدن آزاد مایع مغزی-نخاعی و در حالی که سر سوزن به سمت بالا (سر) نگه داشته شده بود، ۱/۵ میلی لیتر لیدوکائین ۰/۵٪ همراه با ۲۵ میلی گرم پتیدین به طریق استریل به فضای ساب آراکنوئید تزریق شد و سوزن خارج گردید، و سپس در حالی که زیر شانه‌های بیمار بالا بود به آرامی خوابانده شد و تحت اکسیژن ۱۰٪ از طریق ماسک قرار گرفت. پس از تکمیل تزریق، ارتفاع بلوک حسی توسط سر سوزن شماره ۲۰ (Pinprick) و پنبه الکی (سرد بودن در پوست سالم و گرم بودن در محدوده بی‌حس شده) در خط میان زیر بغلی (Mid-axillary line) در دقایق ۵، ۱۰ و ۱۵ پس از تزریق بررسی گردید. پس از اطمینان از سطح مناسب بلوک حسی و پایداری همودینامیک عمل جراحی آغاز شد. از هیچ داروی مسکن، ضد درد یا بی‌حس کننده‌ای در حین مطالعه استفاده نگردید، و در صورتی که بیمار احساس درد می‌نمود، پس از اعمال اقدام مناسب از مطالعه خارج می‌شد. هم چنین نیاز به بیهوشی عمومی به هر علت (از جمله مدت جراحی بیش از ۶۰ دقیقه)، موجب خروج بیماران از مطالعه می‌گردید. پس از اتمام عمل و انتقال بیمار به بخش، شدت درد در ساعات ۱، ۲، ۱۲ و ۲۴ پس از عمل توسط روش Visual Analogue Pain Scale (VAS) (بدون درد تا ۱۰ شدیدترین درد) که پیش از مطالعه به بیمار آموزش داده شده بود، تعیین گردید. در صورت درخواست بیمار، ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم پتیدین به صورت IV برای بیمار تزریق شد. فاصله تا اولین درخواست مخدر و دوز کلی مخدر تجویز شده در همه بیماران ثبت گردید. به منظور مقایسه میانگین‌ها از آزمون آماری تی برای نمونه‌های غیروابسته (Independent Samples T-Test)، و برای مقایسه داده‌های کیفی از آزمون مجذور کای یا آزمون دقیق فیشر به تناسب در محیط



نمودار: مقایسه میانگین شدت درد در فاصله زمانی یک ساعت (T1)، ۲ ساعت (T2)، ۱۲ ساعت (T12) و ۲۴ ساعت (T24) پس از عمل بین دو گروه دکسترومتورفان

و گاباپنتین. * : $P < 0.05$

کمتر بود. ($45/00 \pm 39/32 \text{mg}$) در برابر $64/45 \pm 32/12$ ،
 $P = 0/018$ ، جدول شماره ۳).

همچنین فاصله زمانی تا درخواست اولین دوز مخدر بین دو گروه دکسترومتورفان و گاباپنتین اختلاف معنی داری نداشت، اما دوز کلی مخدر تجویز شده در دوران پس از عمل در گروه گاباپنتین

جدول شماره ۳: مقایسه میانگین فاصله تا درخواست اولین دوز مخدر و دوز کلی مخدر تجویزی

متغیر	دکسترومتورفان	گاباپنتین	P value
فاصله تا درخواست اولین دوز مخدر (دقیقه)	$4/96 \pm 2/44$	$5/09 \pm 3/89$	0/864
دوز کلی مخدر تجویزی (mg)*	$64/45 \pm 32/12$	$45/00 \pm 39/32$	0/018

*: اختلاف معنی دار بر اساس آزمون آماری Independent Samples T-Test

بیمارانی که گاباپنتین را در دوران پیش از عمل دریافت می‌کنند، شدت درد کمتری دارند و مصرف مخدر نیز در این گروه کمتر خواهد بود؛ اما اختلاف معنی‌داری بین بروز عوارض دو گروه گزارش نگردید. آن‌ها در نهایت به این نتیجه رسیدند که اگرچه به نظر می‌رسد، گاباپنتین تجویز شده در زمان پیش از عمل موجب کاهش اسکور درد و مصرف مخدرها در ۲۴ ساعت اول دوران پس از عمل می‌شود، ولی اهمیت بالینی این قضیه هنوز به درستی روشن نشده است. مطالعات مروری سیستماتیک دیگر نیز این یافته‌ها را تأیید کرده‌اند (۱۷، ۱۸). بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر ارتفاع بلوک نیز ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه پس از برقراری بی‌حسی-نخاعی در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. Turan و همکارانش (۱۲) نیز در یک مطالعه نشان دادند تجویز پیش از عمل گاباپنتین (۱/۲ گرم) در بیمارانی که قرار است IV Regional Anesthesia برای عمل جراحی انتخابی دست دریافت کنند، با فاصله تا شروع بلوک حسی و حرکتی ارتباطی ندارد. دکسترومتورفان نیز از داروهای دسته آنتاگونیست گیرنده NMDA است که فعالیت نوروفیلوژنیک آن شبیه به کتامین می‌باشد، اما عوارض کتامین مانند سرگیجه یا تهوع را ندارد. هم‌چنین Weinbroum و همکارانش (۱۹) در طی یک مقاله مروری که به بررسی مطالعات در این زمینه پرداخته است، نشان دادند که دکسترومتورفان می‌تواند درد حاد را مهار کند. البته در این مورد نیز اتفاق نظر وجود ندارد؛ در حالی که در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است تجویز دکسترومتورفان پیش از عمل با کاهش درد پس از عمل همراه می‌باشد (۲۷-۲۰). مطالعاتی نیز وجود دارند که آن را بی‌تأثیر دانسته‌اند (۲۸، ۲۹). در توجیه این اختلاف نظر Duedahl و همکارانش (۳۰) نیز در یک مطالعه مروری، پس از بررسی تحقیقات در زمینه تأثیر دکسترومتورفان بر درد پس از عمل، بیان نمودند که تجویز این دارو موجب کاهش درد پس از عمل به میزان معنی‌دار نمی‌شود؛ اما فاصله تا دریافت اولین دوز مخدر را به میزان معنی‌داری افزایش می‌دهد. هم‌چنین در بیشتر مطالعات مشخص شده که تجویز این دارو با کاهش دوز کلی مخدر در اکثر مطالعات با دکسترومتورفان تزریقی و نیمی از مطالعات با دکسترومتورفان خوراکی در دوران پس از عمل همراه است. آن‌ها در نهایت نتیجه گرفته‌اند، که شاید روش تجویز دارو در میزان اثربخشی آن مؤثر باشد. Weinbroum و همکارانش (۳۱) نشان دادند تجویز دکسترومتورفان ۹۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی قبل از بیهوشی عمومی یا ناحیه‌ای برای عمل جراحی با کاهش ۵۰٪ نیاز به مورفین با

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، در حالی که شدت درد در تمامی زمان‌های اندازه‌گیری شده بین دو گروه قابل مقایسه بودند، ولی شدت درد در ۲ ساعت پس از عمل در گروه گاباپنتین به میزان معنی‌داری از گروه دکسترومتورفان پایین‌تر بود؛ اما در بقیه‌ی ساعات اندازه‌گیری شده اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد. هم‌چنین اگرچه میانگین فاصله زمانی تا درخواست اولین دوز مخدر بین دو گروه دکسترومتورفان و گاباپنتین اختلاف معنی‌داری نداشت، اما دوز کلی مخدر تجویز شده در دوران پس از عمل در گروه گاباپنتین کمتر دیده شد. تاکنون در مطالعات زیادی نشان داده شده است که استفاده از گاباپنتین به عنوان پیش دارو در کاهش شدت درد پس از عمل مؤثر می‌باشد که از آن جمله می‌توان به عمل‌های تانسلیکتومی (۹)، تیروئیدکتومی (۱۰) و لاپاروسکوپی (۱۱) اشاره نمود. اثر این دارو در کاهش درد پس از عمل بعد از بی‌حسی-منطقه‌ای مانند IV Superficial Cervical Plexus و Regional Anesthesia (۱۲) و Block (۱۳) نیز نشان داده شده است. اما تنها در مطالعه‌ای که، Turan و همکارانش (۱۴) انجام دادند، مشخص گردید که این دارو پس از بی‌حسی-ایپیدورال باعث کاهش درد پس از عمل نیز می‌شود. هم‌چنین در این تحقیق نشان داده شد که تجویز پیش از عمل گاباپنتین موجب افزایش فاصله تا دریافت مخدر Rescue نیز می‌گردد (۱۲)، و نیاز به مخدر و یا آنالژزیک پس از عمل (دیکلوفناک) را کاهش می‌دهد (۹، ۱۱، ۱۲، ۱۴). در مطالعات مروری نیز نتایج مشابهی به دست آمده است و تقریباً همگی آن‌ها تأثیر گاباپنتین را در کاهش شدت درد پس از عمل و کاهش دوز کلی مخدر و فاصله تا تجویز مخدر را تأیید کرده‌اند. به عنوان مثال Tiippana و همکارانش (۸) در یک مقاله مروری سیستماتیک بیان نمودند که تجویز گاباپنتین تک دوز (۱۲۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم) ۱ تا ۲ ساعت پیش از عمل، با کاهش مؤثر درد پس از عمل، کاهش مصرف مخدر و عوارض جانبی ناشی از داروهای مخدر (مانند تهوع، استفراغ و احتباس ادرار) پس از جراحی همراه می‌باشد. Mathiesen و همکارانش (۱۵) نیز در یک مطالعه مروری سیستماتیک نشان دادند که استفاده پیرامون عمل از گاباپنتین اثر معنی‌داری در کاهش مخدر مصرفی در ۲۴ ساعت اول پس از عمل دارد و اسکور درد را پس از اعمال جراحی Abdominal Hysterectomy و Spinal Surgery و تهوع را نیز پس از Abdominal Hysterectomy بهبود می‌بخشد. Seib و همکارانش (۱۶) در یک مقاله مروری دیگر مشخص نمودند

بی‌حسی - نخاعی قرار می‌گیرند، به نظر می‌رسد تجویز ۳۰۰ میلی‌گرم از شربت گاباپنتین به صورت خوراکی از تجویز ۶۰ میلی‌گرم دکسترومتورفان بر درد و مصرف مخدر در دوران پس از عمل کاهش بیشتری اعمال می‌کند، این در حالی است که تجویز داروهای فوق تأثیری بر سطح بی‌حسی و فاصله تا تجویز داروی مخدر نداشته باشند.

PCA و دیکلوفناک در دوران پس از عمل همراه است. شدت درد و میزان سدیشن و Well-Being نیز در این گروه بهتر گزارش گردید.

نتیجه‌گیری

هر دو داروی گاباپنتین و دکسترومتورفان با کاهش درد پس از عمل همراه هستند، اما در مورد بیمارانی که تحت پروستاتکتومی باز با

References:

1. Borwn DL. Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1653-83.
2. Hyderally H. Complications of Spinal Anesthesia. Mt Sinai J Med 2002 Jan-Mar;69(1-2):55-6.
3. Johnson ME. Potential Neurotoxicity of Spinal Anesthesia with Lidocaine. Mayo Clin Proc 2000 Sep;75(9):921-32.
4. Wall PD. The Prevention of Postoperative Pain. Pain 1988;33(3):289-90.
5. Katz J. George Washington Crile, Anoci-Association, and Pre-Emptive Analgesia. Pain 1993;53(3):243-5.
6. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-Methyl-D-Aspartate Receptor for Chronic Pain Management: Preclinical Animal Studies, Recent Clinical Experience and Future Research Directions. Journal of Pain and Symptom Management 2000;20(5):358-73.
7. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and Efficacy of Low-Dose Ketamine in the Management of Acute Postoperative Pain: A Review of Current Techniques and Outcomes. Pain 1999;82(2):111-25.
8. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety. Anesth Analg 2007 Jun;104(6):1545-56.
9. Jeon EJ, Park YS, Park SS, Lee SK, Kim DH. The Effectiveness of Gabapentin on Post-Tonsillectomy Pain Control. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008 Dec 20.
10. Al-Mujadi H, AR AR, Katzarov MG, Dehrab NA, Batra YK, Al-Qattan AR. Preemptive Gabapentin Reduces Postoperative Pain and Opioid Demand Following Thyroid Surgery. Can J Anaesth 2006 Mar;53(3):268-73.
11. Mohammadi SS, Seyedi M. Effects of Gabapentin on Early Postoperative Pain, Nausea and Vomiting in Laparoscopic Surgery for Assisted Reproductive Technologies. Pak J Biol Sci 2008 Jul 15;11(14):1878-80.
12. Turan A, White PF, Karamanlioglu B, Pamukcu Z. Premedication with Gabapentin: The Effect on Tourniquet Pain and Quality of Intravenous Regional Anesthesia. Anesth Analg 2007 Jan;104(1):97-101.
13. Brogly N, Wattier JM, Andrieu G, Peres D, Robin E, Kipnis E, et al. Gabapentin Attenuates Late but not Early Postoperative Pain after Thyroidectomy with Superficial Cervical Plexus Block. Anesth Analg 2008 Nov;107(5):1720-5.
14. Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Pamukcu Z, Apfel CC. Effect of Oral Gabapentin on Postoperative Epidural Analgesia. Br J Anaesth 2006 Feb;96(2):242-6.
15. Mathiesen O, Moiniche S, Dahl JB. Gabapentin and Postoperative Pain: A Qualitative and Quantitative Systematic Review, with Focus on Procedure. BMC Anesthesiol 2007;7:6.
16. Seib RK, Paul JE. Preoperative Gabapentin for Postoperative Analgesia: A Meta-Analysis. Can J Anaesth 2006 May;53(5):461-9.
17. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and Postoperative Pain-a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Pain 2006 Dec 15;126(1-3):91-101.
18. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The Analgesic Effects of Perioperative Gabapentin on Postoperative Pain: A Meta-Analysis. Reg Anesth Pain Med 2006 May-Jun;31(3):237-47.
19. Weinbroum AA, Rudick V, Paret G, Ben-Abraham R. The Role of Dextromethorphan in Pain Control. Can J Anaesth 2000 Jun;47(6):585-96.
20. Kawamata T, Omote K, Kawamata M, Namiki A. Premedication with Oral Dextromethorphan Reduces Postoperative Pain after Tonsillectomy. Anesth Analg 1998 Mar;86(3):594-7.
21. Lin SL, Chao PC, Yeh CC, Li CY, Ho ST, Jao SW, et al. Oral Slow Release Dextromethorphan Premedication Provides a Pethidine Spare Effect on Posthemorrhoidectomy Pain Management. Acta Anaesthesiol Taiwan 2004 Jun;42(2):87-91.
22. Liu ST, Wu CT, Yeh CC, Ho ST, Wong CS, Jao SW, et al. Premedication with Dextromethorphan Provides Posthemorrhoidectomy Pain Relief. Dis Colon Rectum 2000 Apr;43(4):507-10.
23. McConaghy PM, McSorley P, McCaughey W, Campbell WI. Dextromethorphan and Pain after Total Abdominal Hysterectomy. Br J Anaesth 1998 Nov;81(5):731-6.
24. Weinbroum AA, Gorodezky A, Niv D, Ben-Abraham R, Rudick V, Szold A. Dextromethorphan Attenuation of Postoperative Pain and Primary and Secondary Thermal Hyperalgesia. Can J Anaesth 2001 Feb;48(2):167-74.

25. Dawson GS, Seidman P, Ramadan HH. Improved Postoperative Pain Control in Pediatric Adenotonsillectomy with Dextromethorphan. *Laryngoscope* 2001 Jul;111(7):1223-6.
26. Henderson DJ, Withington BS, Wilson JA, Morrison LM. Perioperative Dextromethorphan Reduces Postoperative Pain after Hysterectomy. *Anesth Analg* 1999 Aug;89(2):399-402.
27. Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wernberg M, Dahl JB. Effect of Preoperative oral Dextromethorphan on Immediate and Late Postoperative Pain and Hyperalgesia after Total Abdominal Hysterectomy. *Pain* 2000 May;86(1-2):19-24.
28. Gordon SM. Premedication with Low-Dose Dextromethorphan Does not Reduce Pain Following Oral Surgery. *J Evid Based Dent Pract* 2007 Dec;7(4):167-9.
29. Ilkjaer S, Nielsen PA, Bach LF, Wernberg M, Dahl JB. The Effect of Dextromethorphan, Alone or in Combination with Ibuprofen, on Postoperative Pain after Minor Gynaecological Surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000 Aug;44(7):873-7.
30. Duedahl TH, Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. A Qualitative Systematic Review of Peri-Operative Dextromethorphan in Post-Operative Pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006 Jan;50(1):1-13.
31. Weinbroum AA. Dextromethorphan Reduces Immediate and Late Postoperative Analgesic Requirements and Improves Patients' Subjective Scorings after Epidural Lidocaine and General Anesthesia. *Anesth Analg* 2002 Jun;94(6):1547-52.