

Nghiên cứu tác dụng dự phòng đau của Pregabalin ở bệnh nhân mổ tim hở

Nguyễn Thị Mai Lý¹, Trần Đức Tiệp², Nguyễn Trung Kiên^{2*}

¹Bệnh viện Tim Hà Nội

²Học viện Quân y

Ngày nhận bài 6/2/2017, ngày chuyển phản biện 10/2/2017, ngày nhận phản biện 9/3/2017, ngày chấp nhận đăng 15/3/2017

Tóm tắt:

Mục tiêu: Nhằm đánh giá tác dụng dự phòng đau sau mổ tim hở của Pregabalin uống trước mổ. **Phương pháp:** Tiến cứu, bệnh nhân được chia ngẫu nhiên vào hai nhóm: nhóm I (n=30, uống Pregabalin 150 mg trước mổ) và nhóm II (n=30, nhóm chứng). Sau khi rút nội khí quản (NKQ), giảm đau PCA morphin được dùng ở cả hai nhóm. Các đặc điểm chung của bệnh nhân, gây mê, phẫu thuật, hồi sức, điểm đau sau mổ, tiêu thụ morphin và các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong 48 giờ sau rút NKQ. **Kết quả:** Lượng morphin tiêu thụ trong 24 và 48 giờ đầu ở nhóm I và II tương ứng là $15,37 \pm 2,94$ mg, $30,87 \pm 5,05$ mg và $21,53 \pm 4,17$ mg, $42,13 \pm 7,00$ mg ($p < 0,05$). Điểm VAS khi nghỉ và khi thở sâu của nhóm I thấp hơn nhóm II tương ứng là $0,60 \pm 0,93$, $2,33 \pm 1,06$ và $1,53 \pm 1,55$, $3,13 \pm 1,25$, $p < 0,05$. Tỷ lệ nôn, buồn nôn, bí tiểu ở nhóm I thấp hơn nhóm II ($p < 0,05$). **Kết luận:** Pregabalin 150 mg uống trước mổ 1 giờ có hiệu quả dự phòng đau; làm giảm điểm đau, giảm lượng tiêu thụ morphin sau mổ tim hở.

Từ khóa: Dự phòng đau, giảm đau do bệnh nhân kiểm soát, Pregabalin.

Chỉ số phân loại: 3.2

Đặt vấn đề

Phẫu thuật tim mạch là phẫu thuật lớn, gây đau nhiều, do vậy giảm đau trong và sau mổ tim hở luôn là vấn đề cần đặc biệt quan tâm. Giảm đau sau mổ tốt cho phép rút NKQ sớm hơn, bệnh nhân sau mổ thở sâu hơn, giúp chống xẹp phổi cũng như giảm các biến loạn do đau gây ra, giảm ngày nằm viện, giảm tỷ lệ biến chứng, giảm chi phí nằm viện. Pregabalin là thuốc được sử dụng phổ biến trong điều trị động kinh và giảm đau mạn tính liên quan đến cơ chế thần kinh. Pregabalin có tác dụng làm giảm hiện tượng tăng kích thích do tổn thương ở các neuron sừng sau tủy, từ đó giảm nhạy cảm hóa trung tâm. Các nghiên cứu gần đây trên thế giới cho thấy dự phòng đau trước mổ bằng Pregabalin làm giảm cường độ đau và giảm lượng tiêu thụ morphin sau mổ tim hở [1, 2]. Tuy nhiên, chưa có số liệu nghiên cứu nội dung này ở Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả dự phòng đau của Pregabalin uống trước mổ và các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân mổ tim hở.

Đối tượng và phương pháp

Đối tượng

Các bệnh nhân được lựa chọn là bệnh nhân mổ tim hở theo kế hoạch, từ 16-65 tuổi; ASA II, III; dự kiến rút

NKQ sớm; được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu. Loại trừ bệnh nhân suy gan, suy thận, dị ứng với Pregabalin hoặc dùng Pregabalin, morphin kéo dài. Đưa ra khỏi nghiên cứu bệnh nhân loạn thần sau mổ, rút NKQ sau 24 giờ sau mổ, có biến chứng ngoại khoa.

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, tiến cứu, ngẫu nhiên, có đối chứng tại Bệnh viện Tim Hà Nội, từ tháng 10/2015 đến tháng 4/2016.

Tiến hành nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân đều được khám gây mê, chuẩn bị phẫu thuật như thường quy, được giải thích rõ về nghiên cứu, cách đánh giá đau bằng thang điểm VAS và phương pháp giảm đau do bệnh nhân tự kiểm soát PCA. Bệnh nhân được bốc thăm ngẫu nhiên để chia thành 2 nhóm: nhóm I được uống 2 viên Pregabalin 75 mg, nhóm II được uống 2 viên vitamin C 100 mg trước gây mê 1 giờ.

Bệnh nhân được gây mê, phẫu thuật theo phác đồ thường quy của Bệnh viện Tim Hà Nội; sau mổ chuyển về Khoa Hồi sức, giảm đau bằng morphin truyền tĩnh mạch liên tục liều 0,02 mg/kg/giờ tới khi rút NKQ. Sau khi rút NKQ, bệnh nhân được tiến hành giảm đau bằng PCA với nồng độ morphin 1 mg/ml, bolus 1 ml, thời gian khóa 10 phút, liều tối đa 15 mg/4 giờ, không sử dụng liều nền.

*Tác giả liên hệ: Email: drkien103@gmail.com

Studying the preemptive analgesia efficacy of oral Pregabalin for open cardiac surgery

Thi Mai Ly Nguyen¹, Dac Tiep Tran², Trung Kien Nguyen^{2*}

¹Hanoi Heart Hospital

²Vietnam Military Medical University

Received 6 February 2017; accepted 15 March 2017

Abstract:

Objectives: The study aims to evaluate the efficacy of preemptive analgesia with Pregabalin on acute post-operative pain after open cardiac surgery. **Methods:** Patients who underwent elective cardiac surgeries were randomized into two groups. Group I (n=30) received 150 mg Pregabalin 1 h prior to induction of anesthesia, whereas group II (n=30) received placebo at the same time. All patients were received morphine PCA after extubation. Heart rates, blood pressure, respiratory rate, time to extubation, intensive care unit (ICU) stay duration, morphine consumption, pain score according to the visual analogue scale (VAS), sedation scores, and side effects were measured and recorded during 48 hours after extubation. **Results:** VAS scores at rest and during deep breath were lower in the group I ($p<0.05$). Morphine consumption for 24 and 48 h after extubation of the two groups were 15.37 ± 2.94 mg, 30.87 ± 5.05 mg and 21.53 ± 4.17 mg, 42.13 ± 7.00 mg, respectively, $p<0.05$. The incidence of vomiting and urinary retention was significantly lower in the group I compared with the group II ($p<0.05$). **Conclusions:** Premedication with Pregabalin provided a good preemptive analgesia after open cardiac surgery: decreased VAS scores at rest and during deep breath and lower morphine consumption for 48 postoperative hours.

Keywords: Patient-controlled analgesia, preemptive analgesia, Pregabalin.

Classification number: 3.2

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Các đặc điểm chung của bệnh nhân: Tuổi, giới tính, chiều cao, cân nặng, chẩn đoán trước mổ, phân loại sức khỏe theo ASA, NYHA, các thông số EF, Dd, PAPs.

- Các đặc điểm liên quan đến gây mê, phẫu thuật, hồi sức: Thời gian phẫu thuật, thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể, thời gian cấp động mạch chủ, thời gian thở máy, số ngày nằm hồi sức. Các tiêu chí đánh giá hiệu quả dự phòng đau: Mạch, huyết áp, tiêu thụ morphin trong 24 và 48 giờ sau rút NKQ, điểm đau VAS lúc nghỉ ngơi và khi

hít sâu, tỷ lệ A/D.

- Các chỉ tiêu đánh giá tác dụng không mong muốn: SpO₂, tần số thở, độ an thần, nôn, buồn nôn, ngứa, bí tiểu, chóng mặt, ngủ gà, nhìn mờ, nhìn đôi...

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS22.0, so sánh các giá trị trung bình, tỷ lệ phần trăm kiểm định bằng các thuật toán t-test, chi-square. Khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p<0,05$.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu nhằm mục đích giảm nhẹ đau đớn sau mổ cho bệnh nhân, bệnh nhân có quyền từ chối hoặc ngừng tham gia nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào. Tất cả các bệnh nhân đều được giảm đau sau mổ bằng morphin PCA. Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý trung thực.

Kết quả

Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân ($\bar{X}\pm SD$, n, %).

Các đặc điểm	Nhóm I (n=30)	Nhóm II (n=30)	p
Tuổi (năm)	45,6±11,6	47,6±9,2	
Giới (nam/nữ)	10/20	22/16	
Cân nặng (kg)	54,6±9,9	55,4±8,5	
ASA (xếp loại sức khỏe của bệnh nhân theo tiêu chuẩn của Hiệp hội gây mê Hoa Kỳ)	2,73±0,45	2,53±0,51	
NYHA (phân độ chức năng của suy tim theo Hội tim New York)	2,07±0,25	2,13±0,35	
Tiền sử			
Đái tháo đường	4 (13,3%)	2 (6,7%)	<0,05
Tăng huyết áp	3 (10,0%)	7 (23,3%)	
Bệnh khác	8 (26,7%)	4 (13,3%)	
Không	15 (50%)	17 (56,7%)	
Phẫu thuật			
Bệnh mạch vành	2 (6,7%)	2 (6,7%)	
Bệnh van tim	24 (80,0%)	23 (76,7%)	
Bệnh tim bẩm sinh	4 (13,3%)	5 (16,7%)	
Chỉ số siêu âm			
Dd (mm)	49,97±8,08	50,03±7,96	
EF (%)	63,13±8,38	63,87±7,55	
PAPs (mmHg)	43,77±15,27	41,47±15,11	

Bảng 2. Các đặc điểm liên quan đến gây mê, phẫu thuật và hồi sức.

Các đặc điểm	Nhóm I (n=30)	Nhóm II (n=30)	p
Thời gian THNCT (phút)	79,10±24,03	80,77±23,37	<0,05
Thời gian cấp ĐMC (phút)	66,37±23,97	64,83±23,97	
Thời gian phẫu thuật (phút)	181,17±36,83	174,77±39,95	
Thời gian rút NKQ (giờ)	7,53±2,46	8,23±3,69	
Thời gian nằm hồi sức (ngày)	2,50±0,51	2,60±0,62	

THNCT: tuần hoàn ngoài cơ thể; ĐMC: động mạch chủ

Hiệu quả dự phòng đau

- Tổng liều morphin tiêu thụ được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3. Tổng liều morphin tiêu thụ ($\bar{X} \pm SD$).

Tổng morphin (mg)	Nhóm I (n=30)	Nhóm II (n=30)	Giảm nhóm I so với nhóm II (mg, %)	p
Trong 24 giờ đầu	15,37±2,94	21,53±4,17	6,16 (28,61)	<0,05
Trong 24 giờ tiếp	15,50±2,60	20,60±3,70	5,10 (24,76)	
Trong 48 giờ	30,87±5,05	42,13±7,00	11,26 (26,73)	

Tổng liều morphin tiêu thụ trong 24 giờ đầu và 48 giờ sau khi rút NKQ ở nhóm I thấp hơn so với nhóm II ($p < 0,05$).

- Điểm VAS lúc nghỉ và lúc thở sâu được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4. Điểm VAS lúc nghỉ và lúc thở sâu ($\bar{X} \pm SD$).

Thời điểm (giờ)	Điểm VAS khi nghỉ		Điểm VAS khi thở sâu		p
	Nhóm I (n=30)	Nhóm II (n=30)	Nhóm I (n=30)	Nhóm II (n=30)	
H ₀	1,13±1,25	1,40±1,30	2,87±1,14	3,00±1,02	>0,05
H _{0,25}	0,67±1,09	0,93±1,02	2,40±0,81	2,60±0,93	>0,05
H _{0,5}	0,87±1,01	0,67±0,96	2,53±1,17	2,40±0,81	>0,05
H ₁	0,53±0,90	1,27±1,34	2,40±0,97	2,87±1,46	<0,05
H ₄	0,60±0,93	1,53±1,55	2,33±1,06	3,13±1,25	<0,05
H ₈	0,87±1,01	0,80±1,00	2,67±1,21	2,67±0,96	>0,05
H ₁₆	0,47±0,86	0,73±0,98	2,07±1,23	2,40±0,81	>0,05
H ₂₄	0,67±1,09	1,00±1,15	2,27±1,26	2,53±0,90	>0,05
H ₃₆	0,47±1,01	0,53±0,90	2,13±1,04	2,20±1,22	>0,05
H ₄₈	0,27±0,69	0,67±0,96	1,93±0,98	2,00±0,91	>0,05

Điểm VAS trung bình khi nghỉ và khi hít sâu của bệnh nhân ở nhóm I thấp hơn nhóm II, có ý nghĩa thống kê tại

H₁ và H₄.

Tác dụng không mong muốn

- Huyết áp, tần số tim, tần số thở, độ bão hòa oxy, độ an thần tại các thời điểm của hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Các tác dụng không mong muốn khác thể hiện ở bảng 5.

Bảng 5. Các tác dụng không mong muốn (n, %).

Triệu chứng	Nhóm I (n=30)	Nhóm II (n=30)	p
Buồn nôn và nôn	1 (3,3%)	3 (10%)	<0,05
Bí tiểu	1 (3,3%)	5 (16,7%)	

Bàn luận

Đau sau phẫu thuật thường được coi là đau do cảm thụ thần kinh. Các chấn thương trong quá trình phẫu thuật đã được biết là nguyên nhân gây nên chứng tăng cảm giác đau. Trong đó, các trường hợp không được điều trị thích hợp sẽ dẫn đến đau mạn tính sau phẫu thuật. Phẫu thuật tim là một trong những phẫu thuật gây đau và tổn thương hậu phẫu nhiều nhất cho bệnh nhân vì đường mổ xương ức gây nên rất nhiều kích thích có hại, ảnh hưởng đến trung tâm nhận cảm thần kinh [3]. Nhiều loại thuốc giảm đau khác nhau đã được sử dụng để giảm đau hậu phẫu. Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng, kết hợp các thuốc chống tăng cảm đau (như gabapentin và Pregabalin) làm giảm đau hậu phẫu, giảm lượng opioid tiêu thụ và giảm tác dụng không mong muốn của opioid. Vì vậy, kỹ thuật giảm đau đa phương thức sử dụng một số loại thuốc tác dụng lên các cơ chế giảm đau khác nhau ngày càng phổ biến.

Hiện nay, khái niệm giảm đau đa phương thức chủ yếu dựa trên sự kết hợp của opioid, NSAIDs hoặc paracetamol, liều thấp ketamin, thuốc chống co giật (gabapentin, Pregabalin) và gây tê vùng chu phẫu. Mục tiêu của giảm đau đa phương thức không chỉ là cải thiện chất lượng giảm đau mà còn làm giảm lượng opioid sử dụng và giảm các tác dụng không mong muốn khác của các thuốc sử dụng. Trong đó, giảm đau dự phòng với mục tiêu là ngăn chặn quá trình nhạy cảm hóa trung ương (khâu then chốt của cơ chế tăng cảm giác đau sau mổ) và với cơ sở lý luận là “điều trị trước khi cảm giác đau xuất hiện” đã được nhiều nghiên cứu chứng minh. Vì đau sau phẫu thuật được coi là một loại đau thần kinh nên

gabapentinois (gabapentin, Pregabalin) thường được sử dụng trong đau thần kinh mạn tính có hiệu quả tốt trong dự phòng đau sau phẫu thuật [2].

Đặc điểm chung của hai nhóm bệnh nhân

Kết quả trình bày ở bảng 1 và bảng 2 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về các đặc điểm liên quan đến bệnh nhân, gây mê hồi sức cũng như phẫu thuật. Đây là những yếu tố có thể ảnh hưởng đến mức độ và cảm nhận đau sau mổ cũng như khả năng dung nạp với các tác dụng không mong muốn của giảm đau. Sự đồng nhất giữa hai nhóm về các đặc điểm trên giúp cho việc so sánh về hiệu quả giảm đau và các tác dụng không mong muốn giữa hai nhóm bệnh nhân được chính xác và khách quan hơn, chứng tỏ sự phân chia bệnh nhân vào hai nhóm là ngẫu nhiên.

Hiệu quả giảm đau và tiêu thụ morphin sau mổ

Bảng 3 cho thấy lượng morphin tiêu thụ ở nhóm I trong ngày đầu ($15,37 \pm 2,94$ mg) thấp hơn nhóm II ($21,53 \pm 4,17$ mg), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong 24 giờ tiếp, lượng morphin tiêu thụ ở nhóm I cũng thấp hơn nhóm II có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Lượng morphin tiêu thụ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của Hazem M. Fawzi trên 60 bệnh nhân từ 30 đến 49 tuổi phẫu thuật mở xương ức, điều này là do người Âu Mỹ có thể trọng lớn hơn người Việt Nam nên cần nhiều morphin hơn. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của M. Fawzi Hazem với lượng morphin tiêu thụ ở nhóm Pregabalin ($26,2 \pm 4,6$ mg) thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với nhóm không dùng Pregabalin ($41,8 \pm 8,2$ mg) [3].

Trong 24 giờ đầu, lượng morphin tiêu thụ ở nhóm I giảm 28,61% và trong 24 giờ tiếp giảm 24,76% so với nhóm II. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của S. Joshi Shreedhar trên bệnh nhân bắc cầu nối chủ vành không chạy tuần hoàn ngoài cơ thể: Lượng tramadol cần sau phẫu thuật ở nhóm Pregabalin giảm 59,88% so với nhóm chứng [4]. A. Pesonen và cộng sự nghiên cứu trên bệnh nhân cao tuổi (trên 75 tuổi) sau mổ tim cho thấy lượng oxycodone cần sau phẫu thuật ở nhóm Pregabalin giảm 44% so với nhóm chứng [5]. J. Zhang, K-Y. Ho và Y. Wang tổng kết 14 nghiên cứu (899 bệnh nhân) về hiệu quả giảm đau cấp tính sau mổ của Pregabalin uống trước gây mê cho thấy Pregabalin làm giảm lượng opioid tiêu thụ 24 giờ sau phẫu thuật ($p < 0,05$). Với liều Pregabalin < 300 mg giảm 8,8 mg, với liều ≥ 300 mg giảm 13,4 mg lượng opioid tiêu thụ trong 24 giờ sau phẫu thuật [6].

Điểm đau VAS lúc nghỉ ở nhóm có dùng Pregabalin (nhóm I) thấp hơn nhóm không dùng Pregabalin (nhóm II) ở hầu hết các thời điểm, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) tại H_1 và H_4 . Điểm đau VAS lúc hít vào sâu của nhóm I thấp hơn nhóm II ở hầu hết các thời điểm (bảng 4) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, ngoại trừ tại H_4 là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác. S. Joshi Sheedhar nghiên cứu hiệu quả của Pregabalin 150 mg trên 40 bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành, điểm đau VAS khi nghỉ của nhóm Pregabalin thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) tại các thời điểm 6, 12, 24, 36 giờ sau khi rút NKQ; điểm đau VAS khi hít sâu cũng thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) tại các thời điểm 4, 6, 12, 24, 36 giờ sau khi rút NKQ [4]. Alimian Mahzad nghiên cứu ảnh hưởng lên đau sau mổ của Pregabalin 300 mg uống vào buổi sáng ngày phẫu thuật 60 bệnh nhân phẫu thuật dạ dày nội soi, kết quả cho thấy nhóm Pregabalin có điểm đau VAS thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ở tất cả các thời điểm theo dõi trong 24 giờ sau phẫu thuật [7]. Balaban Fatih nghiên cứu trên 90 bệnh nhân cắt túi mật nội soi chia làm 3 nhóm: Nhóm chứng, nhóm Pregabalin 150 mg và nhóm Pregabalin 300 mg uống 1 giờ trước phẫu thuật. Kết quả cho thấy nhóm Pregabalin 150 mg có điểm đau VAS thấp hơn nhóm chứng nhưng cao hơn nhóm uống Pregabalin 300 mg, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [8].

Tác dụng không mong muốn

Mặc dù rất hiếm gặp nhưng suy hô hấp luôn là biến chứng đáng sợ nhất khi dùng morphin sau mổ. Chúng tôi không gặp bệnh nhân thở chậm < 10 lần/phút, ngừng thở hoặc từ chối tiếp tục PCA do các tác dụng không mong muốn của phương pháp giảm đau. Đối với Pregabalin, tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là ngủ gà (an thần sâu), hoa mắt chóng mặt và rối loạn thị giác, tuy nhiên không gặp các tác dụng không mong muốn này trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể giải thích là do các tác dụng không mong muốn của Pregabalin hiếm gặp, nếu có thì thường là ở bệnh nhân dùng liều cao kéo dài (điều trị đau mạn tính).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nôn và buồn nôn của nhóm I là 3,3% và của nhóm II là 13,3%. Như vậy, tỷ lệ nôn và buồn nôn ở nhóm I thấp hơn nhóm II có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ nôn và buồn nôn giảm ở nhóm I thấp hơn so với nhóm II có thể là do tác dụng

của giảm tiêu thụ morphin ở nhóm I. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Aydogan Harun trên 60 bệnh nhân phẫu thuật lấy sỏi thận qua da với tỷ lệ nôn, buồn nôn của nhóm dùng Pregabalin (3%), thấp hơn so với nhóm chứng (10%) [9]. Khurana Gurjeet nghiên cứu trên 90 bệnh nhân phẫu thuật cột sống thấy tỷ lệ nôn ở nhóm gabapentin là 3,3%, ở nhóm Pregabalin là 0% và ở nhóm chứng là 6,7% [10].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có thể dùng Pregabalin trước mổ như một thành phần của giảm đau đa phương thức trong phẫu thuật tim hở. Tuy nhiên, cần nghiên cứu thêm với cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận kết quả này, đồng thời tìm kiếm mối liên quan giữa liều thuốc và hiệu quả dự phòng đau.

Kết luận

Pregabalin uống trước mổ có tác dụng dự phòng đau tốt sau mổ ở bệnh nhân mổ tim hở: Giảm điểm VAS khi nghỉ và lúc hít sâu cũng như giảm lượng morphin tiêu thụ trong 48 giờ sau mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Sibtain Anwar (2013), "Pregabalin reduced persistent pain after cardiac surgery", *Anesthesiology*, San Francisco.
- [2] Ziyaeifard Mohsen, Mohammad Javad Mehrabanian, Seyedeh Zahra Faritus, et al. (2015), "Premedication with oral Pregabalin for the prevention of acute postsurgical pain in coronary artery bypass surgery", *Anesthesiology and*

pain medicine, 5(1), e24837, doi: 10.5812/aapm.24837.

- [3] M. Fawzi Hazem, Sanaa A. El-Tohamy (2014), "Effect of perioperative oral Pregabalin on the incidence of post-thoracotomy pain syndrome", *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology*, 7(2), p.143.
- [4] S. Joshi Shreedhar, A.M. Jagadeesh (2013), "Efficacy of perioperative Pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind placebo controlled trial", *Annals of cardiac anaesthesia*, 16(3), p.180.
- [5] A. Pesonen, R. Suojaranta-Ylinen (2011), "Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial", *British journal of anaesthesia*, 106(6), pp.873-881.
- [6] J. Zhang, K.Y. Ho, Y. Wang (2011), "Efficacy of Pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis", *British journal of anaesthesia*, 106(4), pp.454-462.
- [7] Alimian Mahzad, Farnad Imani (2012), "Effect of oral Pregabalin premedication on post-operative pain in laparoscopic gastric bypass surgery", *Anesthesiology and pain medicine*, 2(1), pp.12-16.
- [8] Balaban Fatih, Seyhan Yağar (2012), "A randomized, placebo-controlled study of Pregabalin for postoperative pain intensity after laparoscopic cholecystectomy", *Journal of clinical anesthesia*, 24(3), pp.175-178.
- [9] Aydogan Harun, Ahmet Kucuk, Hasan Husnu Yuce, et al. (2014), "Adding 75 mg Pregabalin to analgesic regimen reduces pain scores and opioid consumption in adults following percutaneous nephrolithotomy", *Revista brasileira de anestesiologia*, 64(5), pp.335-342.
- [10] Khurana Gurjeet, Parul Jindal (2014), "Postoperative pain and long-term functional outcome after administration of gabapentin and Pregabalin in patients undergoing spinal surgery", *Spine*, 39(6), pp.E363-E368.