

## Efficacy of alprazolam pre-medication on postoperative pain of elective abdominal surgery

Elahe Ahmadpour<sup>1</sup>, Farshid Gholami<sup>2</sup>, Mohammad Aryafar<sup>1</sup>, Mahnaz Narimani zamanabadi<sup>1</sup>, Kourosh Farazmehr<sup>1</sup>, Giti Dehghan manshadi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bou-Ali Hospital, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Clinical Research and Development Center of Bou-Ali Hospital, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

### Abstract

**Background:** One of the bitter experiences is acute postoperative pain. The severity of this pain has been reported as moderate to severe in 21% of patients.

**Materials and methods:** In this controlled randomized clinical trial, 106 consecutive patients under elective abdominal surgery in Bouali Hospital were enrolled and randomly assigned to receive alprazolam or placebo the night before surgery. The pain severity was determined by visual analog scale (VAS) and compared between the groups at three intervals, including recovery time, and 4 hours and 24 hours after surgery.

**Results:** The mean age ( $P=0.55$ ) and gender ( $P=0.78$ ) of patients were similar between the two groups. 24-hour analgesic dose (meperidine) was significantly lower in patients that received alprazolam ( $25\pm 0$  mg) compared to placebo group ( $35.53\pm 12.68$ ) ( $P=0.002$ ). The pain severity in VAS was  $7.70\pm 1.84$ ,  $4.96\pm 1.56$  and  $3.06\pm 1.35$  cm in alprazolam group, and  $7.55\pm 1.44$ ,  $5.70\pm 1.19$  and  $3.94\pm 1.13$  cm in the placebo group, in recovery time, and 4 hours and 24 hours after surgery respectively.

The results in this study revealed that there was statistically significant difference at first 24 hours after surgery ( $P=0.038$ ) but were no statistically significant differences between two groups for the postoperative pain in recovery and in first 4 hours ( $P > 0.05$ ). Also

**Conclusion:** The results in this study revealed that there was statistically significant difference at the first 24 hours after surgery ( $P=0.038$ ), but were no statistically significant differences between two groups for the postoperative pain in recovery and in first 4 hours ( $P>0.05$ ). Also 24-hour analgesic dose (meperidine) was significantly lower in patients that received alprazolam ( $P=0.002$ ).

**Keywords:** Acute pain management, Alprazolam, Abdominal surgery.

**Cited as:** Ahmadpour E, Gholami F, Aryafar M, Narimani zamanabadi M, Farazmehr K, Dehghan manshadi G. Efficacy of alprazolam pre-medication on postoperative pain of elective abdominal surgery. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(3): 277-280.

**Correspondence to:** Farshid Gholami

**Tel:** +98 9121242941

**E-mail:** frgholami@gmail.com

**ORCID ID:** 0000-0001-8566-7741

**Received:** 18 Nov 2019; **Accepted:** 4 Jun 2020

## بررسی اثر پیش داروی آلپرازولام بر درد بعد از عمل جراحی الکتیو شکمی

الهه احمدپور<sup>۱</sup>، فرشید غلامی<sup>۲</sup>، محمد آریافر<sup>۲</sup>، مهناز نریمانی زمان آبادی<sup>۲</sup>، کوروش فرازمهر<sup>۲</sup>

گیتی دهقان منشادی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> بیمارستان بوعلی

<sup>۲</sup> استادیار، مرکز توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

### چکیده

**سابقه و هدف:** یکی از تلخ‌ترین تجربه‌ها، دردهای حاد پس از عمل است، به طوری که شدت این درد در ۲۱ درصد از بیماران، متوسط تا شدید ارزیابی شده است. این مطالعه به منظور بررسی اثر آلپرازولام شب قبل از عمل بر درد بعد از عمل بیماران کاندید جراحی الکتیو شکمی در بیمارستان بوعلی انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی انجام شد، تعداد ۱۰۶ بیمار کاندید جراحی الکتیو شکمی در بیمارستان بوعلی تهران مورد بررسی قرار گرفتند و به صورت تصادفی در یکی از دو گروه دریافت کننده ۰/۵ میلی‌گرم آلپرازولام یا دارونما در شب قبل از عمل تقسیم شدند و میزان درد بعد از عمل آنها با ابزار *VAS*، در ریکآوری، ۴ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از عمل و نیز میزان تام مسکن مصرفی در دو گروه مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی (۰/۵۵)  $P$  و جنسیت بیماران در دو گروه همسان بود (۰/۷۸)  $P$ . میانگین دوز مسکن (پنتیدین) مورد مصرف در ۲۴ ساعت اول، در گروه آلپرازولام  $25 \pm 0$  میلی‌گرم و در گروه پلاسبو  $12/68 \pm 35/53$  میلی‌گرم بود (۰/۰۰۲)  $P$ . میزان درد در گروه آلپرازولام به ترتیب در ریکآوری، ۴ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل  $1/14 \pm 7/70$ ،  $1/56 \pm 4/96$  و  $1/35 \pm 3/06$  سانتی متر بود. این مقادیر در گروه پلاسبو  $1/44 \pm 7/55$ ،  $1/19 \pm 5/70$  و  $1/13 \pm 3/94$  سانتی متر بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان دادند که میزان کاهش درد در ۲۴ ساعت نخست، در گروه آلپرازولام به میزان معنی‌داری بیش از گروه شاهد بود (۰/۰۴)  $P$ ، اما در ریکآوری و در ۴ ساعت اول تغییرات آن معنی‌دار نبود (۰/۰۵)  $P$ . میانگین دوز مسکن مصرفی در گروه آلپرازولام به میزان معنی‌داری کمتر از گروه دارونما بود (۰/۰۰۲)  $P$ .

**واژگان کلیدی:** کنترل درد حاد، آلپرازولام، جراحی شکمی.

### مقدمه

بدترین دردهایی که انسان‌ها تحمل می‌کنند، دردهای حاد پس از عمل است و این درد هر قدر شدیدتر باشد، پاسخ‌های همودینامیک و متابولیک نامطلوب‌تری برای بیماران ایجاد می‌کند. شدت این درد در ۲۱ درصد از بیماران، متوسط تا شدید ارزیابی شده است (۱،۲). تسکین ناکافی درد بعد از عمل، عوارضی چون دوره نقاهت و بستری طولانی، افزایش هزینه‌های بیمارستانی و کاهش رضایت بیمار را به دنبال دارد (۳). مدیریت موثر درد بعد از عمل شامل یک رویکرد چند روشی (Multimodal approach) می‌شود که در آن داروهای

یکی از تلخ‌ترین تجربه‌ها، دردهای حاد پس از عمل جراحی است. بر اساس تعریف انجمن بین‌المللی مطالعه درد (IASP)، درد یک تجربه عاطفی و حسی ناخوشایند همراه با آسیب بالقوه یا حقیقی بافتی است. در این میان، یکی از

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده پزشکی، دکتر فرشید غلامی

(email: frgholami@gmail.com)

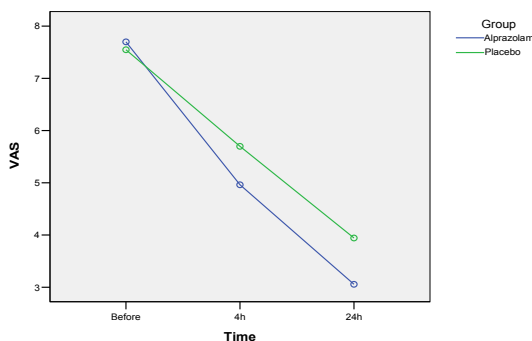
ORCID ID: 0000-0001-8566-7741

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۸/۲۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۱۰/۱۴

## یافته‌ها

میانگین سنی ( $\pm$  انحراف معیار) در گروه آلپرازولام  $42/98 \pm 10/13$  سال و در گروه پلاسبو  $44/21 \pm 11/01$  سال بود ( $P=0/55$ ). از نظر توزیع جنسی نسبت زن به مرد در گروه آلپرازولام ۴۵ به ۸ و در گروه پلاسبو ۴۶ به ۷ بود ( $P=0/78$ ). بنابراین دو گروه از نظر سنی و جنسیت همسان بودند. دو گروه از نظر تعداد بیماران با جراحی قسمت بالای شکمی یا پایین شکمی (Upper and Lower abdomen) همسان بودند. میانگین دوز مسکن (پتیدین) مورد مصرف در ۲۴ ساعت اول، در گروه آلپرازولام  $25 \pm 0$  میلی‌گرم و در گروه پلاسبو  $35/53 \pm 12/68$  میلی‌گرم بود که اختلاف معنی‌داری را نشان داد ( $p=0/02$ ). میزان درد در گروه آلپرازولام به ترتیب در ریکآوری، ۴ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل  $4/96 \pm 1/56$ ،  $0/70 \pm 1/84$  و  $3/06 \pm 1/35$  سانتی متر بود. این مقادیر در گروه پلاسبو  $5/55 \pm 1/44$ ،  $5/70 \pm 1/19$  و  $3/94 \pm 1/13$  سانتی متر بود. میزان کاهش درد در ۲۴ ساعت نخست در گروه آلپرازولام به میزان معنی‌داری بیش از گروه شاهد بود ( $p=0/04$ )؛ اما در ریکآوری و در ۴ ساعت اول تغییرات آن معنی‌دار نبود. نمودار ۱ توزیع فراوانی شدت درد در بیماران مورد بررسی را در دو گروه می‌دهد.



نمودار ۱. توزیع فراوانی شدت درد در بیماران مورد بررسی در دو گروه

## بحث

نتایج به دست آمده نشان داد که میزان کاهش درد در ۲۴ ساعت نخست، در گروه آلپرازولام به میزان معنی‌داری بیش از گروه شاهد بود ( $p=0/04$ )؛ اما در ریکآوری و در ۴ ساعت اول تغییرات آن معنی‌دار نبود ( $p>0/05$ ). میانگین دوز مسکن مصرفی در گروه آلپرازولام به میزان معنی‌داری کمتر از گروه دارونما بود ( $p=0/02$ ). در مطالعه‌ای مداخله‌ای که توسط Shetkar و همکارانش در سال ۲۰۱۶ در هند انجام شد، با

مختلف با مکانیسم‌ها و روش‌های تجویز متفاوت مورد استفاده قرار می‌گیرند. آلپرازولام به عنوان داروی کمکی در درمان اضطراب همراه با افسردگی همچنین در درمان اختلالات پانیک مصرف می‌شود. بروز اثرات ضد اضطرابی دارو ناشی از تأثیر بر گیرنده‌های GABA در سطح لیمبیک، تالامیک و هیپوتالامیک است. این مطالعه به منظور بررسی اثر آلپرازولام شب قبل از عمل بر درد بعد از عمل بیماران کاندید جراحی الکتیو شکمی در بیمارستان بوعلی انجام شد.

## مواد و روشها

در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده با کد IRCT 20140916019198N3 در مرکز کارآزمایی بالینی ایران ثبت شد، تعداد ۱۰۶ بیمار ۲۰ تا ۶۰ ساله با ASA class I, II کاندید جراحی الکتیو شکمی که معتاد به مواد مخدر نبوده و به آلپرازولام حساسیت نداشتند، در بیمارستان بوعلی تهران مورد بررسی قرار گرفتند. پس از تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه و نیز اخذ رضایت آگاهانه از بیماران، آنها را به صورت تصادفی در یکی از دو گروه ۵۳ نفری دریافت کننده ۰/۵ میلی‌گرم آلپرازولام خوراکی یا دارونما در شب قبل از عمل قرار دادیم. تجویز دارو و دارونما توسط پرسنل آموزش دیده که از محتوای داروها بی‌اطلاع بودند، صورت پذیرفت. همه بیماران با روش بیهوشی عمومی و استفاده از داروهای مشابه (فنتانیل، میدازولام، لیدوکائین، پروپوفول) براساس وزن، القای بیهوشی شدند و برای Maintenance بیهوشی از داروی استنشاقی (ایزوفلوران) استفاده شد. بیماران مورد عمل جراحی شکمی قرار گرفتند. موارد با اعمال جراحی طولانی (بیش از ۳ ساعت) و نیز اعمال جراحی عارضه دار شده و بیمارانی که به دلیل بروز دلیریوم پس از عمل قادر به همکاری نبودند، از مطالعه حذف شدند.

میزان درد بعد از عمل آنها را با ابزار VAS (Visual Analog Scale)، در زمان ریکآوری، ۴ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از عمل و نیز میزان تام مسکن مصرفی (در ۲۴ ساعت) در دو گروه توسط پرستار آموزش دیده‌ای که از گروه بندی بیماران بی‌اطلاع بود، بررسی و ثبت شد.

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ انجام شد و برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی فراوانی مطلق و نسبی ثبت شد. از آزمون‌های کای اسکور، t مستقل، دقیق فیشور و Repeated-Measure ANOVA برای مقایسه دو گروه استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از پنج صدم در نظر گرفته شد.

تنهایی، آلپرازولام همراه با بروفن و دارونما اعلام شد که آلپرازولام سبب افزایش اثر ضدردی بروفن می‌شود (۷). تمام موارد فوق هم راستا با نتایج مطالعه اخیر بود. وجود درد پس از عمل علاوه بر تحمیل حس ناخوشایند، موجب افزایش بروز تهوع و استفراغ می‌شود. این درحالی است که مصرف مسکن‌های مخدری رایج برای کنترل درد نیز با تهوع و استفراغ بیشتر همراه است. این موضوع وقتی جراحی به صورت سرپایی و بستری محدود انجام گیرد، اهمیت بیشتری پیدا می‌کند و با افزایش دوره بستری همراه خواهد بود. این مهم می‌تواند نقش استفاده از نتایج تحقیق فوق را به نمایش بگذارد.

لازم به ذکر است کلیه الزامات قانونی این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران با کد اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1395.255 مورد تایید قرار گرفته است.

بررسی ۱۹۸ بیمار تحت جراحی فک اعلام شد که استفاده از آلپرازولام پیش از عمل سبب کاهش میزان درد بیماران می‌شود (۴). نتایج مطالعه Yılmaz و همکارانش در ترکیه در سال ۲۰۱۵، با بررسی ۷۶ بیمار تحت عمل جراحی زانو که در دو گروه آلپرازولام قبل از عمل و گروه دارونما قرار داشتند، مشخص کرد که شدت درد و میزان نیاز به مسکن در گروه آلپرازولام به میزان معنی‌داری کمتر از دارونما بود (۵). در مطالعه Joseph و همکارانش در هند در سال ۲۰۱۴، با بررسی ۷۵ بیمار تحت جراحی هیستریکتومی که ۲۵ نفر آلپرازولام پیش از عمل با دوز ۰/۵ میلی‌گرم، ۲۵ نفر گاباپنتین با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم و ۲۵ نفر پلاسبو گرفتند، مشاهده شد که در گروه آلپرازولام میزان درد کمتر از گروه پلاسبو بود، ولی مشابه گاباپنتین بود (۶). در مطالعه‌ای مداخله‌ای که برادران و همکارانش در ایران در سال ۲۰۱۴ انجام دادند، با بررسی ۴۵ بیمار تحت عمل جراحی دندان‌دانی در سه گروه آلپرازولام به

## REFERENCES

1. Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs* 2003;63:855-67.
2. Gramke HF, de Rijke JM, van Kleef M, Raps F, Kessels AG, Peters ML, et al. The prevalence of postoperative pain in a cross-sectional group of patients after day-case surgery in a university hospital. *Clin J Pain* 2007;23:543-8.
3. Samin J, Collange O, Pourtalès MC, Ravaz T, Calon B, Pottecher T. Assessment of quality in day-case hand surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:735-42.
4. Shetkar P, Jadhav GR, Mittal P, Surapaneni S, Kalra D, Sakri M, et al. Comparative evaluation of effect of preoperative alprazolam and diclofenac potassium on the success of inferior alveolar, Vazirani-Akinosi, and Gow-Gates techniques for teeth with irreversible pulpitis: Randomized controlled trial. *J Conserv Dent* 2016;19:390-5.
5. Yılmaz B, Kömür B, Aktaş E, Sonnur Yılmaz F, Çopuroğlu C, et al. Impact of alprazolam on comorbid pain and knee functions in total knee arthroplasty patients diagnosed with anxiety and depression. *Open Orthop J* 2015;9:530-5.
6. Joseph TT, Krishna HM, Kamath S. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: Effect on pre-operative anxiety, post-operative pain and morphine consumption. *Indian J Anaesth* 2014;58:693-9.
7. Baradaran M, Hamidi MR, Moghimi Firoozabad MR, Kazemi S, Ashrafpour M, Moghadamnia AA. Alprazolam role in the analgesic effect of ibuprofen on postendodontic pain. *Caspian J Intern Med* 2014;5:196-201.