تحقیقی

بررسی اثر آرامبخشی و ایمنی پره‌گابالین در کودکان غیر همکار در مطب دندانپزشکی

طاهره اسکندریان*، حمید رضا افتخاریان جهرمی، روژین سلیمان زاده*****

* استادیار گروه دندانپزشکی کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

** استادیار گروه جراحی فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

*** دستیار تخصصی دندانپزشکی کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: یکی از چالش‌های پیش روی دندانپزشکان کودکان درمان بیماران غیرهمکار است. روش‌های فارماکولوژیک با کاربرد داروهای با اثر آرامبخشی ملایم همواره مورد توجه بوده است. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی خاصیت آرامبخشی و ایمنی داروی خوراکی پره‌گابالین در کودکان است.

روش بررسی: بیست و یک کودک در این کارآزمایی بالینی متقاطع و دوسوکور شرکت کردند. برای هر کودک دو جلسه‌ی درمانی برنامه‌ریزی شد. در جلسه‌ی درمانی اول پیش‌دارویی با پره‌گابالین یا دارونما با انتخاب تصادفی انجام شد و داروی دوم در جلسه‌ی بعدی به بیمار داده شد. اثربخشی دارو با مقیاس آرامبخشی Ramsay و مقیاس رتبه‌بندی رفتاری فرانکل سنجیده شد. این دو مقیاس دو ساعت و نیم پس از تجویز دارو توسط دندانپزشک نمره دهی شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری Mann-Whitney U آنالیز شدند و تعداد درمان‌های موفق با آزمون Chi-square بین دو گروه مقایسه شد.

یافته ها: سطح آرامبخشی کودکان حین درمان در گروه پره‌گابالین به طور معنی داری بیشتر از گروه دارونما بود (p=۰/۰۰۷). رتبه‌بندی رفتار کودک حین درمان اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد (p=۰/۰۶۷). تعداد درمان‌هایی که با موفقیت به اتمام رسید در گروه پره‌گابالین به طور معنی‌داری بیشتر بود (p=۰/۰۱۳). علایم حیاتی بیماران در کلیه‌ی مراحل درمان در محدوده‌ی طبیعی بود.

نتیجه‌گیری: تجویز پره‌گابالین در کودکان از ایمنی کافی برخوردار است. آرامبخشی قابل توجهی دو و نیم ساعت پس از مصرف خوراکی پره‌گابالین مشاهده می شود که منجر به افزایش موفقیت در اتمام درمان‌های دندانپزشکی کودکان غیرهمکار می‌شود.

واژگان کلیدی: پره‌گابالین، تکنیک‌های کنترل رفتاری، اثر آرامبخشی.

وصول مقاله: ۹۲/۰۵/۲۸ پذیرش مقاله: ۹۲/۱۱/۲۰

نویسنده مسوول: دکتر روژین سلیمان زاده، Email: Soleymanzade.R@gmail.com

مقدمه:

یکی از چالش‌های پیش‌رو در دندانپزشکی کودکان رفع نیازهای درمانی کودکان غیرهمکار است. قدم نخست برای جلوگیری از بروز رفتارهای از هم‌گسیخته، به‌کارگیری تکنیک‌های روانی کنترل رفتاری می باشد. کاربرد روش‌های فارماکولوژیک و آرامبخشی دارویی در ترکیب با روش‌های کنترل رفتار روانی، موفقیت این روش‌ها را در جلب همکاری کودک افزایش می‌دهد. چرا که با آرام‌تر شدن کودک و کاهش تنش، تمرکز وی بر درخواست‌های دندانپزشک به طور مشخصی افزایش

می‌یابد (۱). بنابراین هدف اصلی از کاربرد آرامبخشی در دندانپزشکی کودکان رسیدن به سطح آرامبخشی کم‌خطر و هوشیارانه است تا بتوان کودک را به راحتی تحت تأثیر روش‌های کنترل رفتار روانی قرار داد. تکنیک‌های آرامبخشی در مطب بایستی حداقل سطح آرامبخشی را ایجاد نمایند. به طوری که توانایی حفظ راه هوایی مستقل در بیمار فراهم باشد و کودک قادر باشد به تحریکات فیزیکی و دستورات کلامی پاسخ مناسب بدهد (۲).

پره‌گابالین یک داروی ضدتشنج است که با اتصال به زیر واحد δ2α در کانال‌های کلسیم باعث تعدیل فرآیندهای انتقال عصبی می‌شود (۳). این داروی جدید طیف اثر گسترده‌ای دارد و در درمان اختلالات متعددی از درد نوروپاتی و صرع گرفته تا اختلال اضطراب عمومی (Generalized Anxiety Disorder)و فیبرومیالژیا مؤثر می‌باشد (٤و٥).

امروزه مواد و روش‌های مختلفی جهت ایجاد آرامبخشی هوشیارانه در کودکان مضطرب نیازمند درمان‌های دندانپزشکی مورد استفاده قرار می گیرد. دندانپزشکان کودکان همواره به دنبال روش‌هایی هستند که علاوه بر مؤثر بودن از ایمنی کافی برای کاربرد در مطب برخوردار باشد. آرامبخشی خفیف و ایجاد حالت گیجی و خواب‌آلودگی از عوارض جانبی داروی پره‌گابالین است (٦). این خواص در کنار خاصیت ضداضطراب پره‌گابالین که در مطالعات متعددی به آن اشاره شده است (۷-۱۳) می تواند گزینه مناسبی را جهت کنترل دارویی کودکان غیرهمکار در مطب دندانپزشکی معرفی نماید. هدف از مطالعه حاضر بررسی ایمنی و اثربخشی سریع این دارو جهت ایجاد آرامبخشی در درمان دندانپزشکی کودکان غیرهمکار در مطب می‌باشد.

روش بررسی:

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی متقاطع، دوسوکور با گروه کنترل دارونما برای بررسی اثربخشی سریع تک دوز پره‌گابالین خوراکی در کودکان غیرهمکار نیازمند درمان دندانپزشکی طراحی شد. این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران، با کد Irct201206131674n2 ثبت گردید و مجوز کمیته‌ی اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی شیراز اخذ شد. بیست و یک کودک از میان بیمارانی که برای انجام درمان دندانپزشکی به بخش کودکان دانشکده دندانپزشکی شیراز مراجعه کرده بودند، برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل این موارد بود: ۱) کودکان ٦-٤ ساله، ۲) کودکان سالم که در طبقه بندی ASA I قرار می گیرند، ۳) سطح آرامبخشی آنها در معاینه‌ی اولیه و نیز در مراجعات بعدی قبل از مصرف دارو، سطح یک مقیاس Ramsay یعنی "مضطرب و برافروخته" باشد، ٤) هر بیمار حداقل ۲ دندان شیری خلفی فک پایین با نیاز درمانی پالپوتومی داشته باشد، ٥) رضایت آگاهانه‌ی والدین کودک برای مشارکت در مطالعه و انجام درمان دندانپزشکی. معیارهای خروج از مطالعه به این شرح بود: ۱) تاریخچه‌ی اختلالات تشنجی، ۲) تشخیص فعلی دردهای نوروپاتی، ۳) هرگونه بیماری یا وضعیت پزشکی غیرقابل‌کنترل، ٤) تاریخچه‌ی سوءمصرف مواد، ٥) سابقه‌ی هر گونه دارودرمانی طی دو هفته‌ی گذشته، ٦) مصرف روزانه یا منظم بنزودیازپین‌ها طی دو سال گذشته، ۷) در صورتیکه بیمار یا والدین وی در هر یک از مراحل از ادامه‌ی مشارکت در مطالعه انصراف دهند، ۸) در صورتی که سطح آرامبخشی کودک در هر یک از جلسات درمانی قبل از مصرف دارو بالاتر از سطح یک مقیاس Ramsay باشد.

معاینه‌ی اولیه ۸-٤ هفته قبل از تاریخ مقرر انجام درمان دندانپزشکی انجام شد. پس از انتخاب کودکان بر اساس معیارهای ورود به مطالعه، برای هر کودک دو ملاقات درمانی مشابه هم برنامه‌ریزی شد، در یک ملاقات از دارونما و در ملاقات دیگر از داروی پره‌گابالین به عنوان پیش‌دارویی قبل از درمان دندانپزشکی استفاده شد. داروی مورد استفاده در جلسه درمانی اول با انتخاب

تصادفی از میان یکی از دو پاکت همرنگ و هم‌شکل تعیین می‌شد. یکی از این پاکت‌ها حاوی کپسول ۷۵ میلیگرمی پره‌گابالین (Lyrica, Pfizer Ltd., Germany) و دیگری حاوی دارونما بود. در جلسه‌ی دوم روش دیگر پیش دارویی اجرامی‌شد. جلسه‌ی دوم با فاصله‌ی زمانی حداقل یک ماه از ملاقات درمانی اول اجرا می‌شد. از والدین بیماران خواسته شد که شش ساعت قبل از شروع درمان، کودک بدون غذا نگه داشته شود .(NPO) پیش‌دارویی با پره‌گابالین یا دارونما دو ساعت قبل از شروع درمان دندانپزشکی انجام می‌شد.

دو مقیاسی که در مطالعه‌ی حاضر مورد استفاده قرارگرفتند، مقیاس فرانکل و Ramsay بودند که توسط دندانپزشک و به منظور ارزیابی میزان همکاری کودک حین درمان دندانپزشکی تکمیل شدند. مقیاس فرانکل رفتار کودک حین درمان را به چهار درجه از کاملا مثبت تا کاملا منفی تقسیم‌بندی می‌کند (جدول ۱). مقیاس Ramsay وضعیت آرامبخشی بیمار را به شش سطح از "مضطرب و برافروخته" تا "بدون واکنش" تقسیم‌بندی می‌کند (جدول ۲). دو ساعت پس از مصرف دارو، درمان دندانی با یک روند مشترک در مورد تمام بیماران و با رعایت موارد زیر اجرا شد: کاربرد تکنیک "بگو-نشان بده-انجام بده" در تمام مراحل درمان، پرت‌کردن حواس کودک و انجام بی‌حسی بلاک عصب آلوئولار فک پایین، انجام درمان پالپوتومی و ترمیم دندان. لازم به ذکر است تکنیک‌های "پرت کردن حواس" و "کنترل صدا" و "تقویت مثبت" در صورت لزوم اجرا شد و درمان‌هایی که با کاربرد این تکنیک‌ها به پایان رسیدند، در گروه درمان‌های "موفق" قرار گرفتند. در مواردی که علی‌رغم کاربرد تکنیک‌های کنترل رفتاری فوق‌الذکر، کودک با شروع و یا ادامه‌ی درمان دندانی همکاری نمی‌کرد، بر حسب درخواست و رضایت قبلی والدین تکنیک "دست روی دهان" یا "محدودیت فیزیکی" یا متوقف کردن روند درمان انجام می‌شد و این درمان‌ها در گروه درمان‌های "ناموفق" طبقه‌بندی می‌شدند.

جدول ۱: مقیاس رتبه بندی رفتاری فرانکل

رتبه۱- کاملاً منفی	امتناع از درمان؛ گریه با شدت، ترس شدید، یا هرگونه شواهدی از رفتار منفی شدید
رتبه۲- منفی	بی میلی نسبت به پذیرش درمان؛ غیرهمکار؛ شواهدی نه چندان واضح از رفتار منفی از جمله پس زدن ناگهانی درمان
رتبه۳- مثبت	پذیرش درمان؛ محتاط؛ تمایل به همکاری با دندانپزشک همراه با احتیاط، بیمار با همکاری دستورات دندانپزشک را دنبال می کند
رتبه۴- کاملاً مثبت	رابطه خوب با دندانپزشک؛ علاقه مند به درمان های دندانپزشکی؛ خندیدن و لذت بردن از وضعیت

جدول ۲: مقیاس رمزی برای آرامبخشی

سطح آرامبخشی	توضیح
۱	مضطرب و برافروخته
۲	همکار، آرام و خواب آلوده اما هوشیار
۳	تنها به دستورات کلامی پاسخ می دهد
٤	خوابیده همراه با واکنش سریع به تحریک با نور
٥	خوابیده بدون واکنش به محرک نور
٦	بدون واکنش

قبل از انجام پیش دارویی، علایم حیاتی پایه‌ی بیمار شامل فشار خون، سرعت ضربان قلب و تنفس و درصد اشباع بودن هموگلوبین خون از اکسیژن اندازه‌گیری و ثبت شد. پایش علایم حیاتی در تمام مراحل درمان تا ترخیص زیرنظر متخصص بیهوشی انجام شد. برای کنترل اورژانس‌ها و عوارض احتمالی دارو، جعبه داروها و تجهیزات احیای قلبی‌عروقی و تنفسی در دسترس بود. مراحل انتخاب تصادفی دارو توسط پرستار آموزش‌دیده انجام شد، به طوری‌که دندانپزشک، متخصص بیهوشی و بیمار اطلاعی از داروی انتخاب شده (پره‌گابالین یا دارونما) نداشتند. مراحل درمان دندانی توسط رزیدنت سال سوم دندانپزشکی کودکان اجرا گردید. در پایان پروسه‌ی درمانی، در صورت ثبات علایم حیاتی و هوشیار بودن کامل، کودک با همراهی والدین خود ترخیص می‌شد. دستورات پس از درمان نیز در انتهای کار به کودک و والدین ارایه می‌شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 18 انجام شد. برای تحلیل داده‌های غیرپارامتریک حاصل از مقیاس Ramsay و فرانکل از آزمون آماری Mann-Whitney U استفاده شد.آزمون Chi-square برای مقایسه‌ی بین دو گروه از نظر تعداد درمان های"موفق"مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها:

نتایج حاصل از درمان بیست و یک کودک وارد آنالیز آماری شد. آنالیز آماری من-ویتنی اختلاف معنی داری را در سطح آرامبخشی بیماران بین دو گروه پره‌گابالین و دارونما نشان داد (p=۰/۰۰۷). رفتار کودک حین درمان دندانپزشکی در دو گروه مطالعه اختلاف آماری معنی داری با هم نشان نداد (p=۰/۰٦۷). تعداد درمان‌های موفق در گروه پره‌گابالین بیشتر از گروه دارونما بود و از این نظر آزمون کای-اسکور اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد (p=۰/۰۱۳).

مانیتورینگ علایم حیاتی قبل از مصرف دارو تا زمان ترخیص نشان‌دهنده ایمن‌بودن پره‌گابالین در کودکان ٦-٤ ساله می‌باشد. شکایت اصلی بیماران طی مدت زمان حضور در کلینیک در گروه پره‌گابالین و دارونما به ترتیب شامل این موارد بود: خستگی (۰، ۰)، گیجی (٤، ۰)، خواب‌آلودگی (۹، ۱)، عوارض گوارشی شامل تهوع و استفراغ (۰، ۰)، خشکی دهان و تاری دید (۰، ۰). در پیگیری های تلفنی پس از ترخیص در گروه کنترل هیچ گونه مشکلی از سوی والدین بیماران مطرح نشد. در گروه پره‌گابالین دو مورد گزارش تهوع و استفراغ و چهار مورد ادامه‌ی حالت خواب‌آلودگی و گیجی تا حدود چهار ساعت پس از ترخیص گزارش شد. در تمام این موارد والدین شدت مشکل را خفیف اعلام نمودند.

بحث:

اثر آرامبخشی پره‌گابالین در این مطالعه برای اولین بار در کودکان غیرهمکار در درمان‌های دندانپزشکی مورد ارزیابی قرار گرفت. بیشتر مطالعات موجود بر اثربخشی پره‌گابالین در درمان مزمن اختلالات اضطرابی متمرکز هستند (۷-۱۲) و تعداد کمی اثربخشی سریع این دارو را در ایجاد آرامبخشی در موقعیت‌های نیازمند عملکرد حاد بررسی کرده‌اند (٦و۱۳). در مطالعه‌ی حاضر سطح آرامبخشی کودکان دو ساعت پس از تجویز دوز ۷۵ میلیگرمی پره‌گابالین با گروه دارونما مقایسه شد. سطح آرامبخشی در گروه پره‌گابالین به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دارونما بود. افزایش سطح آرامبخشی بیماران

پس از مصرف پره‌گابالین در مطالعه‌ی Nutt و همکاران (۲۰۰۸) نیز گزارش شده است. آن‌ها مطالعه‌ی خود را در گروهی از بیماران بزرگسال که اضطراب شدید دندانپزشکی داشتند انجام دادند. نتایج مطالعه‌ی آنها نشان داد که اثر آرامبخشی دوز ۱۵۰ میلیگرمی پره‌گابالین، دو و نیم ساعت بعد از مصرف خوراکی آن ظاهر می شود (۱۳). White و همکاران (۲۰۰۹) اثر آرامبخشی دوزهای مختلف پره‌گابالین را در بیماران بزرگسال بررسی کردند. آن‌ها مطالعه‌ی خود را روی بیماران نیازمند جراحی تحت بیهوشی عمومی انجام دادند و مشاهده نمودند که سطح آرامبخشی یک ساعت پس از مصرف دارو در گروهی که دوز ۳۰۰ میلیگرمی دریافت کرده بودند، به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (٦).

در مطالعه‌ی حاضر، برای ارزیابی رفتار کودک حین درمان، ازمقیاس فرانکل استفاده شد. بررسی این مقیاس تفاوت آماری معنی‌داری را بین دو گروه مورد مطالعه نشان نداد. علت این امر را می توان به ایرادهایی که به مقیاس فرانکل وارد است مرتبط دانست، یکی از نقایص این ابزار در مورد کودکان بدون همکاری است؛ زیرا درجه‌بندی منفی این مقیاس اطلاعات کلینیکی کافی و مناسب از میزان و نوع رفتار منفی را نشان نمی دهد (۲). بررسی دیگری که در مطالعه‌ی حاضر بین دو گروه مورد مطالعه انجام شد، مقایسه‌ی تعداد درمان‌های دندانی موفق بین دو گروه بود. نتایج نشان می‌دهند که در گروه پره‌گابالین تعداد بیشتری از درمان‌ها با موفقیت به پایان رسیدند. به دلیل افزایش آرامبخشی، تکنیک‌های شکل‌دهی رفتار اثربخشی بیشتری در کنترل رفتار کودکان داشت و رفتارهای از هم‌گسیخته و غیرقابل‌کنترل که در نهایت به ممانعت کودک از ادامه‌ی درمان منجر می‌شدند، در گروه پره‌گابالین کمتر از گروه دارونما بود. در نتیجه تعداد درمان‌های موفق در گروه پره‌گابالین به طور معنی‌داری بیشتر بود. از میان ۲۱ درمان انجام شده در گروه دارونما تنها ٦ درمان با موفقیت به پایان رسید، در حالی‌که ۱۵ درمان از ۲۱ درمان انجام شده در گروه پره‌گابالین با موفقیت انجام شد .

ایمن بودن پره‌گابالین در کودکان علاوه بر مطالعه‌ی حاضر در مطالعه‌ی Vondracek و همکاران (۲۰۰۹) نیز نشان داده شده است. آن‌ها از مطالعه‌ی خود نتیجه گیری کردند که پره‌گابالین دارویی ایمن و مؤثر است که به‌خوبی در کودکان تحمل می‌شود و عوارض جانبی آن ناشایع و گذرا هستند (١٤). معرفی پره‌گابالین به عنوان دارویی با شروع عمل سریع جهت کاربرد کلینیکی در آرامبخشی هوشیارانه در دندانپزشکی کودکان نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

نتیجه گیری:

در مطالعه‌ی حاضر،گرچه رتبه‌بندی رفتار کودکان حین درمان دندانپزشکی تفاوت قابل‌توجهی را بین دو گروه مورد مطالعه نشان نداد، اما با توجه به افزایش قابل‌توجه سطح آرامبخشی کودکان در گروه پره‌گابالین و در نتیجه اثربخشی بهتر تکنیک‌های کنترل رفتاری، تعداد درمان‌های دندانی که با موفقیت و بدون بروز رفتارهای ازهم‌گسیخته به پایان رسیدند در گروه پره‌گابالین به طور معنی‌داری بیش از گروه دارونما بود.

تقدیر و تشکر:

مقاله‌ی حاضر مستخرج از پایان نامه‌ی دستیاری دکتر روژین سلیمان زاده در دانشگاه علوم پزشکی شیراز می‌باشد. مراحل آماری آن توسط دکتر مهرداد وثوقی در مرکز توانمندسازی پژوهش دانشکده دندانپزشکی انجام گرفته که بدین‌وسیله قدردانی می‌گردد.

منابع:

1. Klingberg G, Raadal M, Anrup K. Dental Fear and Behavior Management Problems. In: Koch G, Poulsen S. Pediatric Dentistry: A clinical approach. 2nd ed. UK: Blackwell; 2009.
2. Dean JA, Avery DR, McDonald RE. Dentistry for the Child and Adolescent. 9th ed. USA: Mosby; 2011.
3. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. Progress in Neurobiology. 2003;70(2):83-244.
4. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. Clin Ther. 2007;29:26-48.
5. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(4):1264-73.
6. White PF, Tufanogullari B, Taylor J, Klein K. The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: a dose-ranging study. Anesthesia & Analgesia. 2009; 108(4): 1140-5.
7. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, et al. Efficacy of the Novel Anxiolytic Pregabalin in Social Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled, Multicenter Study. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(2):141-9.
8. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. J Clin Psychopharmacol. 2005;25(2):151-8.
9. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized double blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. J Clin Psychiatry. 2006;67(5):771-82.
10. Montgomery SA. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. Expert Opin. Pharmacother. 2006;7(15): 2139-54.
11. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalizedanxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo controlled trial of pregabalin and alprazolam. Arch of Gen Psychiatry. 2005;62(9): 1022-30.
12. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. J Clin Psychopharmacol. 2007;27(3):263-72.
13. Nutt D, Mandel F, Baldinetti F. Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind, placebo- and active-comparator controlled evaluation using a dental anxiety model. J Psychopharmacol. 2009;23(8):867-73.
14. Vondracek P, Oslejskova H, Kepak T, Mazanek P, Sterba J, Rysava M, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in pediatric oncological patients. Eur J Pediatr Neurol. 2009;13(4):332-6.