

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยารับประทานกบาเพนทิน
เทียบกับยาหลอก ในการลดความเจ็บปวด
หลังจากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม

นายสุรพจน์ เมฆนาวิน

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-4416-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON BETWEEN GABAPENTIN AND PLACEBO FOR
POSTOPERATIVE PAIN REDUCTION IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY:
A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL



Mr. Surapoj Meknavin

สภามหาวิทยาลัย
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Health Development
Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-4416-1

Thesis Title Comparison between gabapentin and placebo for postoperative pain reduction in total knee arthroplasty: A randomized controlled trial.

By Surapoj Meknavin M.D.

Field of Study Health Development

Thesis Advisor Associate Professor Somjai Wangsuphachart, M.D., M.Sc.

Thesis Co-advisor Associate Professor Kamolporn Kaewpornsawan, M.D., M.Sc.

Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master 's Degree

..... Dean of Faculty of Medicine
(Professor Pirom Kamol-ratanakul, M.D., M.Sc.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Assistant Professor Monchai Chalaprawat, M.D., M.Sc.)

..... Thesis Advisor
(Associate Professor Somjai Wangsuphachart, M.D., M.Sc.)

..... Thesis Co-advisor
(Associate Professor Kamolporn Kaewpornsawan, M.D., M.Sc.)

..... Member
(Chulaluk Komoltri, DrPH)

สุรพจน์ เมฆนาวิณ : การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาปรับประเทานกาบาเพนทินเทียบกับยาหลอก ในการลดความเจ็บปวดหลังจากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม (COMPARISON BETWEEN GABAPENTIN AND PLACEBO FOR POSTOPERATIVE PAIN REDUCTION IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL) อ. ที่ปรึกษา : รศ.พญ.สมใจ หวังศุภชาติ , อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.นพ.กมลพร แก้วพรสวรรค์ , 50 หน้า. ISBN 974-17-4416-1

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาวิจัยถึงประสิทธิผลของยาบาเพนทินขนาด 300 มก. ต่อวัน โดยเริ่มให้ก่อนการผ่าตัด ในการที่จะช่วยลดความเจ็บปวดหลังผ่าตัดจากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม

รูปแบบการทดลอง : การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบที่มีการปกปิดอาสาสมัคร, ผู้ดูแลผู้ป่วย และผู้ประเมิน

สถานที่ทำการวิจัย : โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

วิธีการศึกษา : ผู้ป่วยที่ได้เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมจำนวน 50 รายได้เข้าร่วมในการวิจัยนี้ มีผู้ป่วย 1 รายถูกคัดออก ผู้ป่วยได้รับการสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม (24 ราย) จะได้รับยาหลอก และกลุ่มทดลอง (25 ราย) จะได้รับยาบาเพนทินก่อนที่จะได้รับการผ่าตัด และได้รับยาเดิมอีกครั้งในอีก 24 ชั่วโมงถัดมา ผู้ป่วยจะได้รับยามอร์ฟินเพื่อควบคุมความเจ็บปวดโดยผ่านเครื่องควบคุมการให้ยาด้วยตนเองทางหลอดเลือดดำ การบันทึกผลการศึกษาระดับบันทึกปริมาณยามอร์ฟินที่ผู้ป่วยได้รับ และคะแนนความเจ็บปวดในช่วง 48 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในระหว่างที่ผู้ป่วยรับการรักษาในโรงพยาบาลจะได้รับการบันทึกไว้

ผลการศึกษา : พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการได้รับยามอร์ฟินในช่วง 24 ชั่วโมงแรก ระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง (31 มก. เทียบกับ 20 มก., p-value=0.008, ใช้ยามอร์ฟินลดสร้อยละ 34) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในส่วนของปริมาณยามอร์ฟินที่ได้รับใน 24 ชั่วโมงที่สอง, คะแนนความเจ็บปวดหลังผ่าตัด, ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ผลข้างเคียงที่พบได้มากในการศึกษาวิจัยนี้คือ อาการคลื่นไส้อาเจียน พบได้ร้อยละ 67

สรุป : การให้ยาบาเพนทินขนาด 300 มก.วันละครั้ง โดยเริ่มต้นก่อนการผ่าตัดสามารถช่วยลดความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมลงได้ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก เมื่อคิดเป็นปริมาณยามอร์ฟินที่ใช้จะลดลงได้ประมาณร้อยละ 34

สาขาวิชา	การพัฒนาระบบสุขภาพ	ลายมือชื่อที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา	2546	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
		ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

457 54360 30 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEY WORD: POSTOPERATIVE PAIN / TOTAL KNEE ARTHROPLASTY / GABAPENTIN / PCA-MORPHINE

SURAPOJ MEKNAVIN : COMPARISON BETWEEN GABAPENTIN AND PLACEBO FOR POSTOPERATIVE PAIN REDUCTION IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF.SOMJAI WANGSUPHACHART, THESIS COADVISOR : ASSOC.PROF.KAMOLPORN KAEWPORNSAWAN , 50 pp. ISBN 974-17-4416-1

Objective : To find the efficacy of 300 mg. gabapentin given orally as single daily dose, starting preoperatively, in reduction of postoperative pain in primary TKR.

Design : Randomized triple-blind controlled trial.

Setting : Bangkok Metropolitans Administrator Medical College and Vajira Hospital

Method : Fifty patients who scheduled for TKA was enrolled to this study, 49 patients completed the study. Patients were randomized to receive placebo or gabapentin orally preoperative and another dose at 24 hours later. All patients received morphine intravenously through PCA machine as a rescue medication. Amount of morphine consumption, and pain score during 48 hours postoperative period were recorded. Also with adverse effects and complications occurred during admission were recorded as well.

Results : There was statistically significant difference in morphine consumption during first 24 hours comparing between two groups (31 mg vs 20 mg, p-value=0.008, 34% reduction). No significant difference was detected in term of morphine used in second 24 hours, pain score at any point of time, incidence of adverse effects and complications. Common adverse effect found in this study is nausea and vomiting which found in 67% of the patients.

Conclusion : Oral daily dose of 300 mg gabapentin is effectively reduced postoperative pain in first 24 hours postoperative by 34% as measured by amount of morphine consumption.

Student's signature.....

Field of study.....Health Development.... Advisor's signature.....

Academic year 2003

Co-advisor's signature.....

ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, I would like to thank all of the patients who participated with this study, without them and their cooperation this study could not be completed. Also this thesis is completed smoothly with Abbott laboratory supported for PCA machine.

Special thank to Dr. Sukit Hanpanichkitkarn, Head of Orthopedics Department, and all staffs in the Department of Orthopedics and Department of Anesthesiology that helped to run this study until it finished.

I would like to express my deep gratitude and appreciation to Assoc.Prof. Somjai Wangsuphachart and Assoc.Prof. Kamolporn Kaewpornawan, my advisor, for their support and helpful advice in conducting this thesis. I also wish to thank all instructors in Thai CERTC Consortium for their helpful comments and instructions during the course of this study.

Finally, I would like to show my sincerely thank to my family for their understanding and helpful support, without them it should be hard for me to complete this course.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI)	iv
ABSTRACT (ENGLISH)	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
LIST OF TABLES	x
LIST OF FIGURES	xi
CHAPTER	
1. BACKGROUND AND RATIONALE	1
2. LITERATURE REVIEW	3
3. RESEARCH METHODOLOGY	7
3.1 Research Questions	7
3.1.1 Primary Research Question	7
3.1.2 Secondary Research Question	7
3.2 Research Objectives	7
3.3 Research Hypothesis	8

CONTENTS (continued)

CHAPTER	Page
3.4 Conceptual Framework	9
3.5 Operational Definition	10
3.6 Research Design	10
3.7 The Sample	12
3.7.1 Target Population	12
3.7.2 Sample Population	12
3.7.3 Sample Selection	12
3.7.4 Randomization Technique	13
3.7.5 Sample Size Calculation	13
3.8 Experimental Maneuver	14
3.8.1 Preoperative Period	14
3.8.2 Operative Period	15
3.8.3 Postoperative Period	15
3.9 Outcome Measurement	15
3.9.1 Basic and Demographic Variables	15
3.9.2 Intraoperative Variables	16
3.9.3 Outcome Variables	16
3.10 Data Collection	16
3.11 Data Analysis	17

CONTENTS (continued)

CHAPTER	Page
3.11.1 Basic and Demographic Variables	17
3.11.2 Intraoperative Variables	17
3.11.3 Outcome Variables	18
3.12 Ethical Considerations	18
3.13 Limitation	19
3.14 Expected Benefit from This Study	19
4. RESULTS OF THE STUDY	20
5. DISCUSSION	29
6. CONCLUSION AND RECOMMENDATION	33
6.1 Conclusion	33
6.2 Recommendations	33
REFERENCES	34
APPENDICES	39
Appendix A Patient selection form	40
Appendix B Case record form	41
Appendix C Pain Score Record Form	44
Appendix D Consent Form	45
VITAE	50

LIST OF TABLES

Tables	Page
Table 1 Baseline and Demographic Data	21
Table 2 Intraoperative and Postoperative Data	22
Table 3 PCA Morphine Consumption	23
Table 4 Postoperative Pain Score on VAS	24
Table 5 Side Effects and Complications	28



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure	Page
Figure 1 Flow Diagram of Patient Inclusion	20
Figure 2 Box Plot Graph of Pain Score During 12 Hours Postoperatively	25
Figure 3 Box Plot Graph of Pain Score During 24 to 48 Hours Postoperatively ...	26



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER 1

BACKGROUND AND RATIONALE

Osteoarthritis of the knee is one of the most common orthopedics diseases. Since aging is the major cause of osteoarthritis, as the life span of human nature is expanding, osteoarthritis of the knee is becoming a growing problem in human nature (1).

There are many modalities of treatment for osteoarthritis of the knee including medication, physical therapy and finally operative treatment when conservative treatments fail. Among operative treatments for knee osteoarthritis, knee arthroplasty is the most common surgery performed when severe joint destruction has occurred. Patients who undergo knee arthroplasty usually improve their knee function and reduce their pain dramatically afterward. As knee arthroplasty is an extensive operation, patients always suffer from postoperative pain especially in the first few days.

Opioids are used as a standard medication for management of early postoperative pain because of high efficacy. Morphine is the most commonly used opioid (2) which route and schedule of administration may vary depending on facility of the hospital. Intramuscular injection is the easiest and the most common method of morphine administration; however there are proven studies showing that intravenous administration using Patient-Controlled Analgesia (PCA) method is superior to intramuscular injection in controlling postoperative pain. Unfortunately the PCA machine is not widely available in our country due to its prohibitive cost. Furthermore, the total amount of morphine consumption through PCA is possibly more than intramuscular administration(3) so it may possibly lead to more adverse effects especially in elderly patients.

Gabapentin was introduced in the late 1980s as an anticonvulsant (4, 5). It is widely used for the treatment of chronic pain and successfully reduces neuropathic pain (6-8). Recently there have been studies using gabapentin for postoperative pain control which show that it effectively reduces pain and morphine consumption in the postoperative period of breast surgery (9, 10). To our knowledge, there is no study about gabapentin for postoperative pain reduction following orthopedic surgery.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER 2

LITERATURE REVIEW

Total knee arthroplasty is an effective treatment for osteoarthritis of the knee when conservative treatments fail. The result of the operation is quite effective, most patients dramatically improve their knee function and reduce their pain afterward. Patients who undergo total knee arthroplasty suffer postoperative pain especially in the first couple of days. Pain prevents the patient from early mobilization which may ultimately lead to postoperative complications such as deep vein thrombosis or pulmonary complications.

As in other major operations, administration of opioid agents is frequently used in management of postoperative pain following total knee arthroplasty. Morphine is the most commonly used opioid (2) and is generally administered either intramuscular or by the intravenous route. Morphine administration intravenously using the Patient Control Analgesia (PCA) method has shown its effectiveness in controlling postoperative pain with high patient's satisfaction. However usage of morphine can possibly lead to adverse effects such as somnolence, nausea, and vomiting especially in elderly patients.

There have been studies concerning methods of postoperative pain relief including intravenous morphine using the PCA method (3, 11), spinal morphine injection (12), epidural morphine injection (11, 13, 14), locoregional nerve block (15-18), local injection of anesthetic agents (19, 20), and the usage of cold compression (21-23). These methods successfully control postoperative pain but some need special equipment, some produce systemic side effects, and some yield inconsistent results.

Gabapentin, a γ -aminobutyric acid (GABA) analogue, is used clinically as an anticonvulsant drug(4, 5). It was first launched onto the market in the late 1980s. This medication is widely used as alternative drug for epileptic patients since it contains low adverse effects and is well tolerated even in aging patients.

Pharmacokinetics of gabapentin(24)

Gabapentin is well absorbed after oral administration. Serum concentration will reach its peak level within 2-3 hours after administration with half-life is about 5-9 hours. Gabapentin is not metabolized in human beings, it will be excreted unchanged in urine by glomerular filtration. Adverse effects of gabapentin are dose-dependent; with the usual dosage, symptoms are usually mild to moderate in degree. Common adverse effects of this agent include dizziness (17%), somnolence (19%), ataxia (12%), blurred vision (5%), and headache (4%) originating from its central action. Other adverse effects that have been reported include peripheral edema, weight gain, and hypertension. There has been one report of serious side effect, coma, after the usage of gabapentin in a patient who had renal insufficiency and was hemodialysis-dependent (25), the recovery required Flumazenil and hemodialysis. To minimize the adverse effects of gabapentin, the recommended starting dose is 300 mg daily, and the dosage is then gradually increased (24).

As in other anticonvulsant drugs, gabapentin is also used in the management of chronic pain and neuropathic pain syndrome (6-8). There have been at least two large randomized controlled trials, reported in 1998, concerning gabapentin in the treatment of neuropathic pain syndrome - one for diabetic neuropathy pain (26) and another one for postherpetic neuralgia (27). The results from both studies showed that gabapentin was an effective agent for pain control, reduced sleep interference associated with diabetic peripheral neuropathy, decreased postherpetic neuralgia and also improved the mood and quality of life of the patients.

The actual mechanism of action of gabapentin is still uncertain; however increasing GABA concentration, reduction of glutamate, binding of gabapentin to a gabapentin-

specific binding site which was later identified as the $\alpha_2\delta$ subunit of the voltage-dependent calcium channel have been suggested (4, 5, 28, 29).

Recently there have been some studies about the use of gabapentin for acute pain management. Field et al (30), in 1997, studied of usage of gabapentin in an animal model for postoperative pain. Results showed that a single dose of gabapentin injection subcutaneously before surgery effectively inhibited the development of thermal hyperalgesia and tactile allodynia. Furthermore they found that the effect of gabapentin was long lasting up to 72 hours after administration, which was in contrast to effect of gabapentin in animal model of epilepsy which lasts for about 3 hours. Cheng et al (31), in 2000, studied the effect of intrathecal gabapentin in an animal model of postoperative pain. Their findings confirmed the results from Field's work that gabapentin effectively increased the animal threshold against mechanical allodynia in the postoperative pain model.

In the clinical setting, there are few studies of gabapentin for postoperative pain control. Fassoulaki (10), in 2002, studied in 75 patients who underwent breast surgery for cancer. The patients were randomized to received gabapentin 1200 mg. /day, mexiletine 600 mg. /day or placebo for 10 days postoperatively. The patients were assessed for the analgesic effect of the medication with total amount of analgesic consumption and the pain rating on visual analog scale. Results from his study showed that both gabapentin and mexiletine reduced total consumption of analgesic drugs by 50% compared with the control group, and reduced pain score significantly against the control group from the second day postoperatively. But this study did not mention adverse effects of the treatment. Another randomized controlled double blind study was performed by Dirk et al in 2002 (9). They also studied mastectomy patients, but patients received 1200 mg. of gabapentin as single-dose preoperatively instead. They measured the total amount of PCA morphine consumption, and the pain score on motion and rest as the outcome. Results from their study showed that total morphine consumption was reduced by 50% in gabapentin group compared with the placebo group (15 mg in gabapentin group compared to 29 mg in control group,

$p < 0.0001$), also the pain score during mobilization was significantly reduced in gabapentin compared with the control group. When comparing the gabapentin group to the placebo group, a decrease pain score at rest was found. At two hours postoperatively, the average VAS was 33 mm. in control group and 19 mm. in gabapentin group; at 4 hours postoperatively, the average VAS was 12 mm. in control group and 7 mm. in gabapentin group, however no statistically significance was detected ($p = 0.094$ and 0.084 respectively). Moreover the duration of this study is 4 hours postoperatively may be inadequate for using in clinical setting. Incidence of side effect was comparable in the placebo and gabapentin group. Common side effects found in the study were somnolence (75%), lightheadedness (64%) and dizziness (29%) which were classified as mild to moderate symptoms. Other adverse effects that found in this study included nausea (6%), headache (3%) and visual disturbances (13%).

In contrast, Gregg et al (32) studied 40 patients who undergone laparoscopic cholecystectomy, and according to their results, there was no significant difference in postoperative pain score or analgesic consumption between the placebo and gabapentin group. However this study provided little details on methodology and data of study for review.

This study was designed to reveal efficacy of gabapentin in postoperative pain reduction in patient underwent total knee arthroplasty as measured by amount of morphine consumption in postoperative period and pain score during 48 hours postoperatively, also with adverse effects and complications of gabapentin.

CHAPTER 3

RESEARCH METHODOLOGY

3.1 Research Questions

3.1.1 Primary research question:

Can orally given gabapentin effectively reduce pain as measured by cumulative morphine consumption in the first 24 hours postoperatively in total knee replacement (TKR) from the control group by 25%?

3.1.2 Secondary research question:

3.1.2.1. Can gabapentin given orally reduce morphine consumption in the second 24 hours postoperatively in TKR?

3.1.2.2. Can gabapentin given orally effectively lower pain score in TKR during 48 hours postoperative period?

3.1.2.3. Are there any adverse effects in the usage of gabapentin comparing to the control group?

3.2 Research Objectives

To find the efficacy of 300 mg. gabapentin given orally as the single daily dose, starting preoperatively, in reduction of postoperative pain in primary TKR.

3.3 Research Hypothesis

Null hypothesis: There is no difference in postoperative pain as measured by cumulative 24-hour morphine consumption between gabapentin group and control group.

Alternative hypothesis: There is difference in postoperative pain as measured by cumulative 24-hour morphine consumption between gabapentin group and control group.

$$H_0: \mu_C = \mu_{GB}$$

$$H_a: \mu_C \neq \mu_{GB}$$

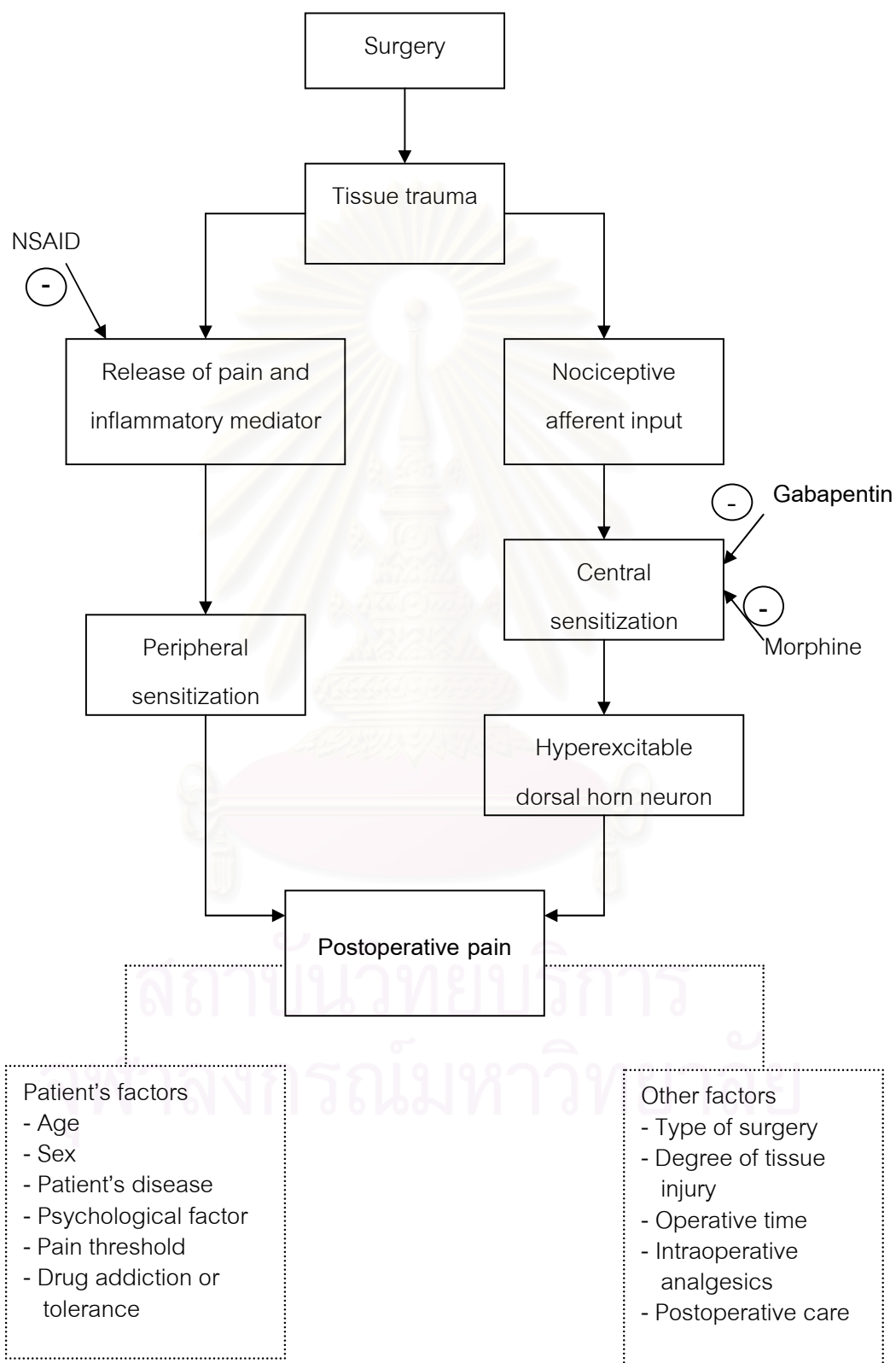
Where μ_C = mean of cumulative morphine consumption in the first 24 hours of control group.

μ_{GB} = mean of cumulative morphine consumption in the first 24 hours of gabapentin group.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.4 Conceptual Framework



3.5 Operational Definition

1. **ASA classification:** Anesthetic risk of patient is classified (according to ASA classification) into 6 classes:

Class I : Normal healthy patient

Class II: Patient with mild systemic disease

Class III: Patient with severe systemic disease

Class IV: Patient with severe systemic disease that is a threat to life

Class V: Morbid patient who is not expected to survive without the operation

Class VI: A declared brain death patient whose organs are being removed for donor purpose

2. **Patient-controlled analgesia (PCA) machine:**

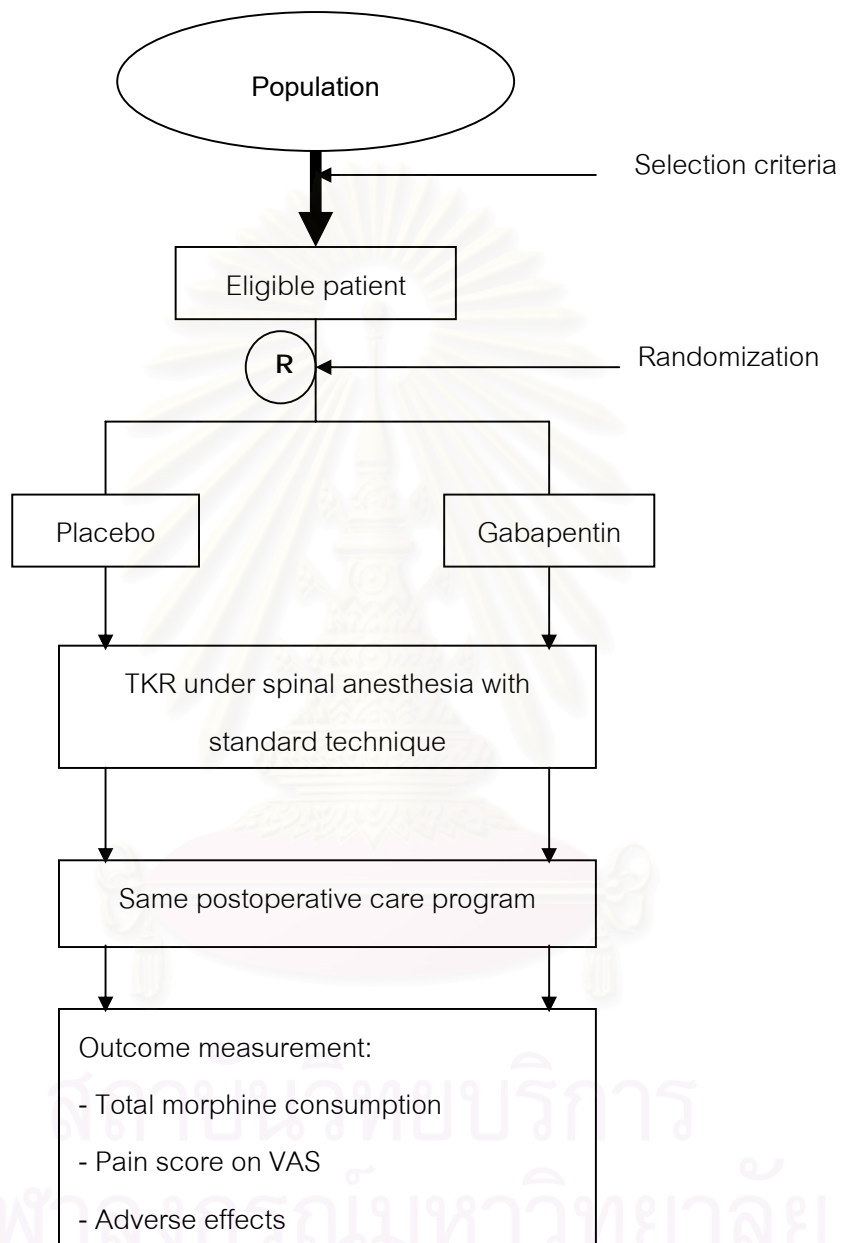
The patient-controlled analgesia (PCA) machine is a device that allows patient to self-administer analgesic medication by triggering the button. Physicians can program the machine to deliver a specific dose, minimal interval between doses, and limiting the maximum amount of analgesics in a given period.

3.6 Research Design

This study is designed as randomized triple-blinded, placebo-controlled trial. The patient, surgeon and caregiver, and outcome assessors are all masked as to which group the patient has been allocated.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Research design model



3.7 The Sample

3.7.1 Target population

Patients who received primary total knee replacement.

3.7.2 Sample population

Eligible patients received primary TKR at Bangkok Metropolitan Medical College and Vajira Hospital during the study period.

3.7.3 Sample selection

3.7.3.1 Inclusion criteria

1. Patients who are scheduled to undergo total knee replacement.
2. Age 50 – 75 years.
3. ASA class I – II
4. Diagnosis of osteoarthritis.
5. Informed about the study and having signed on the consent form.

3.7.3.2 Exclusion criteria

1. Patient who has received revision TKR.
2. Severe knee deformity that requires augmentation of prosthesis.
3. Regular use of gabapentin preoperatively.
4. Patient who has history of opioid addiction.
5. Patient who cannot communicate or do not understand how to rate pain score or use PCA machine
6. Presence of hepatic or renal dysfunction.
7. Presence of severe cardiopulmonary diseases.
8. Patient who has history of allergy to gabapentin or morphine.

3.7.4 Randomization technique

The patients were randomly allocated to receive placebo or gabapentin with a simple randomization technique by picking a card within a sealed opaque envelope.

3.7.5 Sample size calculation

The main outcome of this study is comparison of cumulative morphine consumption in the first 24 hours postoperatively between two independent groups of pain management.

So sample size of this study can be estimated according to the following:

$$N/\text{group} = \frac{2SD^2 \times (Z_\alpha + Z_\beta)^2}{(\bar{X}_C - \bar{X}_{GB})^2}$$

For α = probability of type I error (2 tailed) = 0.05

β = probability of type II error = 0.2

Z_α = 1.96

Z_β = 0.84

According to the study of Singelyn (11), the mean of PCA-morphine in the first 24 hours postoperative TKR was 45 mg. with SD 13 mg. these data were then used to estimate sample size for this study.

SD = Standard deviation of morphine consumption in the first 24 hours postoperatively = 13 mg.

\bar{X}_C = Mean of cumulative morphine consumption in the first 24 hours postoperatively in control group = 45 mg.

\bar{X}_{GB} = Mean of cumulative morphine consumption in the first 24 hours postoperatively in gabapentin group which was assumed to be less than that in the control group by 25% = $45(0.75) = 33.75$ mg

$$N/\text{group} = \frac{2(13)^2 \times (1.96 + 0.84)^2}{(45 - 33.75)^2}$$

$$= 20.9$$

If drop out rate = 10%

$$N/\text{group} = \frac{20.9}{(1 - 0.1)}$$

$$= 23.2 \approx 24 \text{ cases}$$

3.8 Experimental Maneuver

3.8.1 Preoperative period

Every patient who was scheduled for total knee replacement would be visited on the day before the operation and informed about the study. Patients who agreed to join this study were randomized to receive a placebo or gabapentin by picking a card within a sealed opaque envelope. The patients were informed about how to grade their postoperative pain using a visual analogue scale (VAS) pain score and how to use a PCA machine in the postoperative period.

Patient who was allocated to the placebo group would receive a capsule of placebo orally which was identical to the 300 mg. gabapentin capsule before being sent to the operating theater.

Patient who was allocated to the gabapentin group would receive a capsule of 300 mg. gabapentin orally before being sent to the operating theater.

3.8.2 Operative period

Each patient was anesthetized with spinal anesthesia using 0.5% heavy bupivacaine by an anesthesiologist at the BMA Medical College and Vajira Hospital. No opioid was added into anesthetic agent that injected intraspinally. All patients underwent TKR with the standard technique. Two suction drains were inserted at the end of surgery, one intra-articular, and the other one in the subcutaneous tissue. Compressive Jones' dressing was applied to all patients.

3.8.3 Postoperative period

Patients were connected to a PCA machine on arrival at the post-anesthesia care unit (PCU). The PCA solution contained morphine 1 mg/ml; lockout interval 5 minutes, and the maximum limit was 25 mg. within 4 hours. Patient received 1 gm. of acetaminophen orally at a 6 hour interval. Pain scores were recorded periodically starting from the time patients arrived at the PCU. Another capsule of placebo or gabapentin was given to patient depending on which group the patient was allocated to, 24 hours after the first one had been taken.

3.9 Outcome Measurement

3.9.1 Basic and demographic variables:

- Age (years)
- Sex (male, female)
- Weight (kilograms)
- Side of knee which was operated on (left, right)
- Preoperative alignment of knee which was operated on (degree)
- Preoperative range of motion of knee which was operated on (degree)

3.9.2 Intraoperative variables:

- Operative time (minutes)
- Tourniquet time (minutes)
- Blood loss (milliliters)

3.9.3 Outcome variables:

- Morphine consumption through PCA machine in first 24 hours (mg)
- Morphine consumption through PCA machine in second 24 hours (mg)
- Pain score on VAS at 0, 3, 6, 12, 24, 30, 36, and 48 hours postoperatively.
(Score range from 0 – 100)
- Adverse effects
 - Respiratory depression
 - Pruritus
 - Nausea and vomiting
 - Somnolence
 - Dizziness
 - Headache
 - Ataxia

3.10 Data Collection

Data was collected on a data record form. Cumulative morphine consumption was recorded at 24 and 48 hours postoperatively. Postoperative pain rating score was recorded periodically at 0, 3, 6, 12, 24, 30, 36 and 48 hours postoperatively by attending doctors or nurses that were blinded from the group that patient had been allocated to. Adverse effects were observed and recorded until the patient had been discharged from the hospital.

3.11 Data Analysis

3.11.1 Basic and demographic variables:

Variable	Type of variable	Statistics
Age (years)	continuous	Mean, SD
Sex (male, female)	categorical	Percentage
Weight (kg)	continuous	Mean, SD
Side of knee (left, right)	categorical	Percentage
Preoperative alignment (degree)	continuous	Mean, SD
Preoperative ROM (degree)	continuous	Mean, SD

3.11.2 Intraoperative variables:

Variable	Type of variable	Presentation	Statistics
Operative time (minute)	Continuous	Mean, SD	Student's t-test
Tourniquet time (minute)	Continuous	Mean, SD	Student's t-test
Blood loss (ml)	Continuous	Mean, SD	Student's t-test

3.11.3 Outcome variables:

Variable	Type of variable	Presentation	Statistics
Morphine consumption (mg)	Continuous	Mean, SD	Student's t-test
Pain score	Continuous	Median, 90% Central range	Mann-Whitney U test
Adverse effect	Categorical	Percentage	Fisher's exact test

Although the pain rating score, the secondary outcome variable, was a continuous variable, it was actually an ordering scale, so a nonparametric statistic was used to analyze this variable.

All data was analyzed on an intention-to-treat analytical basis. All statistical analysis was performed using SPSS/PC version 11, except for 95%CI of difference of median which used Minitab release 13.32 to analyze. A 2-sided significance level of 0.05 was used for analyses.

3.12 Ethical Considerations

Gabapentin is registered by the Thai FDA to be used as an antiepileptic and for the treatment of neuropathic pain. From the previous study, this medication can be used with minimal side effects. For both the experimental group and the control group, they receive on-demand morphine intravenously through a PCA machine, which is generally accepted as one with a very potent analgesic effect, as a rescue medication for their postoperative pain.

The proposal will be reviewed and approved by the ethical committee of BMA Medical College and Vajira hospital and ethical committee of Bangkok Metropolitan Administrator. The patients who enroll must receive clearly explanation about the study, and its risks and benefits. The patients must sign on a consent form before they enter the study. They are free to withdraw from the study at any time without any detriment to their further standard treatment. Any adverse effect that might occur will be treated free of charge until they subside.

All the data will be used for study purposes only and will be kept confidential.

3.13 Limitation

Using a PCA device, the patients need to understand how to use it clearly, so the patients must be clearly informed about the machine and how to use it when they are enrolled in the study. Also with how to rate the pain score, patients need to understand the way to score it comprehensively, so they must be educated at the time of entrance to the study.

3.14 Expected Benefit from This Study

Total knee arthroplasty is a treatment for severe knee osteoarthritis which failed to conservative treatment. It provides a good clinical result but, in the immediate postoperative stage, patients will suffer from moderate to severe postoperative pain. The usage of systemic opioid analgesic medication may lead to opioid side effects especially in old age group patients. If the usage of gabapentin has efficiency in relieving postoperative pain in total knee arthroplasty without adverse effects, patients will suffered less from postoperative pain and decreasing the usage of systemic morphine also lowers its adverse effects. Also when the patients have less pain in the postoperative period, they can move earlier and may get less early postoperative complications such as deep vein thrombosis or pulmonary complications.

CHAPTER 4

RESULTS OF THE STUDY

From March 2003 to December 2003, 58 patients underwent primary TKR in the BMA Medical College and Vajira Hospital. Of these, 50 patients participated in the study and were randomized to receive a placebo or gabapentin preoperatively. Twenty six patients were allocated to the gabapentin group, with twenty four patients in the placebo controlled group. One drop out occurred in the gabapentin group because the patient did not receive medication on scheduled due to a miscommunication with the nurse, resulting in 25 and 24 patients remaining in the gabapentin and placebo groups respectively. (figure 1)

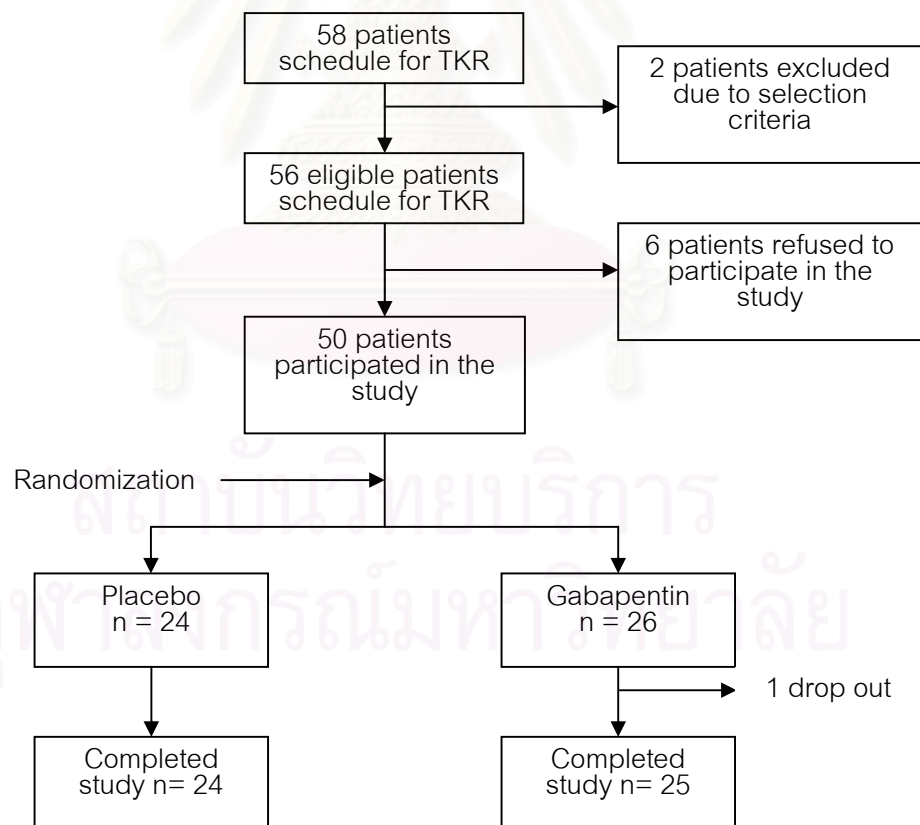


Figure 1 Flow diagram of patient inclusion

Table 1 Baseline and demographic data expressed as mean (SD)

	Placebo (n=24)	Gabapentin (n=25)
Age (years)	66.6 (7.7)	68.5 (4.6)
Sex: female (%)	83%	88%
Weight (kg)	67.0 (11.1)	62.7 (10.5)
Side of knee: left (%)	63%	52%
Preoperative alignment (degree)	5.9 (5.9)	5.0 (4.8)
Preoperative ROM (degree)	114.9 (15.8)	113.0 (20.1)

Table 1 shows the basic and demographic data of patients in the study. Patients' age varied from 50 to 75 years old with a mean age of 66.6 years in the placebo group and 68.5 years in the gabapentin group. Female was predominated in both groups with 83% and 88% in the placebo and gabapentin groups respectively. The average body weight of patients in the placebo group was 67 kilograms compared with 62.7 kilograms in the gabapentin group. Left knee was slightly more frequently affected than right knee in both groups. Preoperative alignment of the knee in the placebo group ranged from 10 degrees valgus to 16 degrees varus deformity with an average of 5.9 degrees varus compared to 3 degrees valgus to 15 degrees varus in the gabapentin group with an average of 5 degree varus. The preoperative range of motion varied from 75 degrees to 140 degrees with an average of 114 degrees in the placebo group and 113 degrees in the gabapentin group.

Table 2 Intraoperative and postoperative data: mean (SD)

	Placebo	Gabapentin	p-value	95% CI
Operative time (minute)	108.1 (21.2)	103.8 (18.7)	0.451	-7.1, 15.8
Tourniquet time (minute)	97.3 (15.1)	89.6 (15.1)	0.081	-1.0, 16.4
Blood loss (ml)	699.2 (214.6)	717.6 (264.7)	0.791	-157.3, 120.4

Data on intraoperative and postoperative periods that might affect postoperative pain were shown in table 2. There was no statistically significant difference in operative time, tourniquet time and postoperative blood loss between the two groups.

Table 3 PCA morphine consumption: mean (SD)

	Placebo	Gabapentin	p-value	% Reduction	95%CI for the difference
Morphine consumption in first 24 hours (mg)	31.5 (15.9)	20.8 (10.9)	0.008	34 %	2.9, 18.5
Morphine consumption in second 24 hours (mg)	15.3 (10.3)	10.6 (9.4)	0.102	30 %	-1.0, 10.4

Amount of morphine consumption via PCA machine that was the main outcome of this study is shown in table 3. Data on morphine consumption during both the first and second 24 hours postoperatively were tested for normality with normal plot (P-P plot) and Kolmogorov-Smirnov test and it showed that normality could be assumed. Therefore, use of Student's t-test was appropriated.

Amount of morphine consumption in the first 24 hours of gabapentin group was lower than that of the placebo group about 34%, with the mean of 20.8 mg and 31.5 mg in the gabapentin group and the placebo group respectively (95%CI in the difference 2.9, 18.5). The amount of morphine consumption in second 24 hours postoperative period in the gabapentin group was lower than that in the placebo group (10.6 mg versus 15.3 mg, 95%CI = -1.0, 10.4).

Table 4 Postoperative pain score on VAS: median (90%central range)

Hours	Placebo (n=24)	Gabapentin (n=25)	p-value	95%CI for the difference
0	5 (0, 91)	3 (0, 36)	0.060	0, 5
3	17.5 (3, 94)	18 (3, 91)	0.435	-6, 14.
6	28.5 (2, 80)	39 (3, 97)	0.490	-23, 8
12	16.5 (1, 57)	9 (3, 67)	0.288	-2,17
24	11.5 (2, 48)	6 (2, 45)	0.229	-1, 9
30	6 (3, 46)	6 (1, 43)	0.950	-4, 5
36	11 (1, 51)	5 (2, 29)	0.748	-3, 8
48	6 (3, 25)	4 (2, 33)	0.069	0, 4

Periodic pain scores as measured by VAS during a 48 hour postoperative period are shown in table 4. Median of pain scores in the placebo control group were 5, 17.5, 28.5, 11.5, 16.5, 6, 11 and 6 at 0, 3, 6, 12, 24, 30, 36 and 48 hours post-operation respectively. While median pain scores in the gabapentin group were 3, 18, 39, 9, 6, 6, 5 and 4 at the same intervals. There was no statistically significant difference in pain score between the placebo and gabapentin group at any point of time. The postoperative pain score peak was located at 6 hours postoperatively. Figure 2 and 3 show graph of the pain score during the period of study.

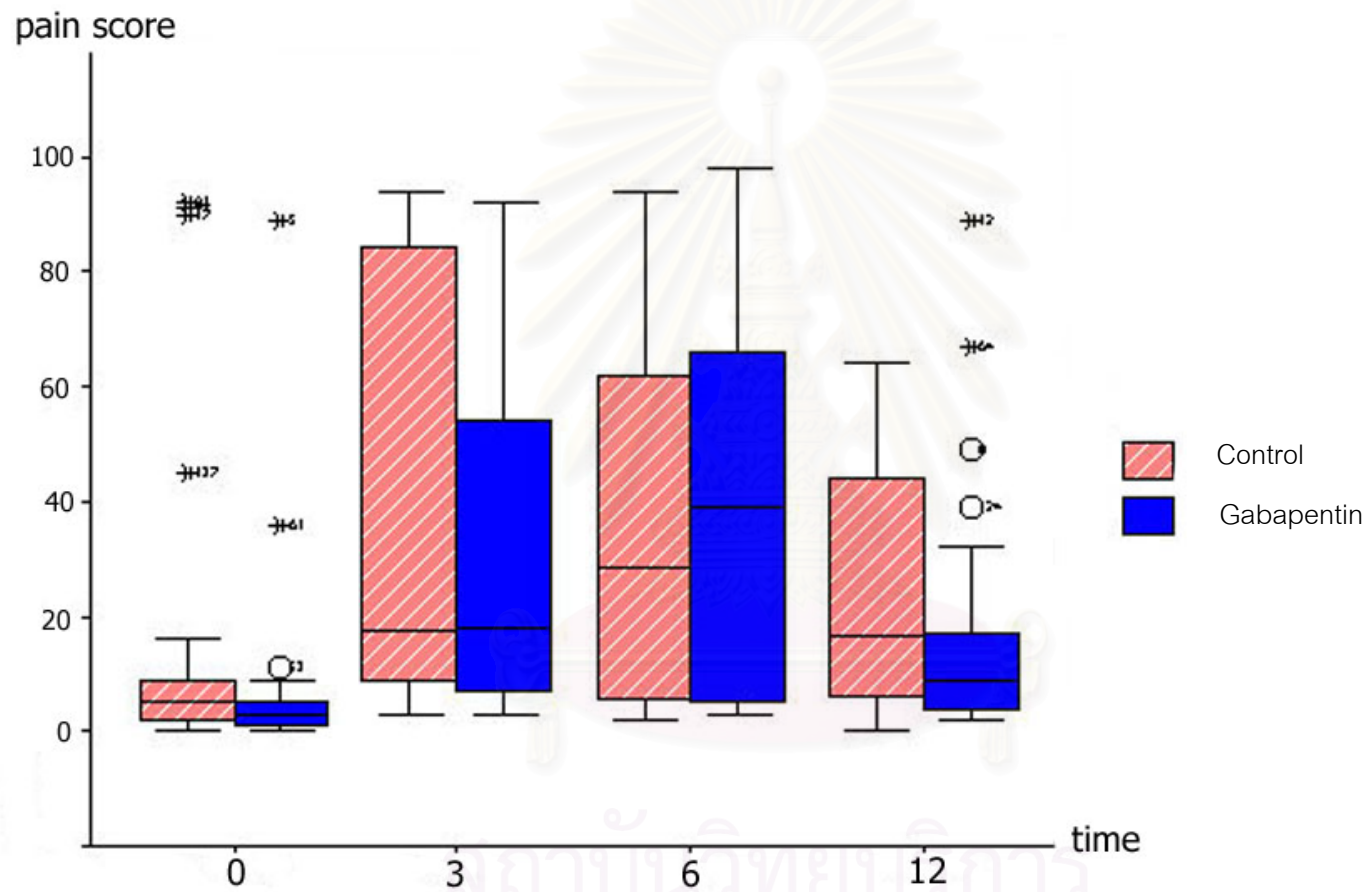


Figure 2 Box plot graph of pain score during 12 hours postoperatively

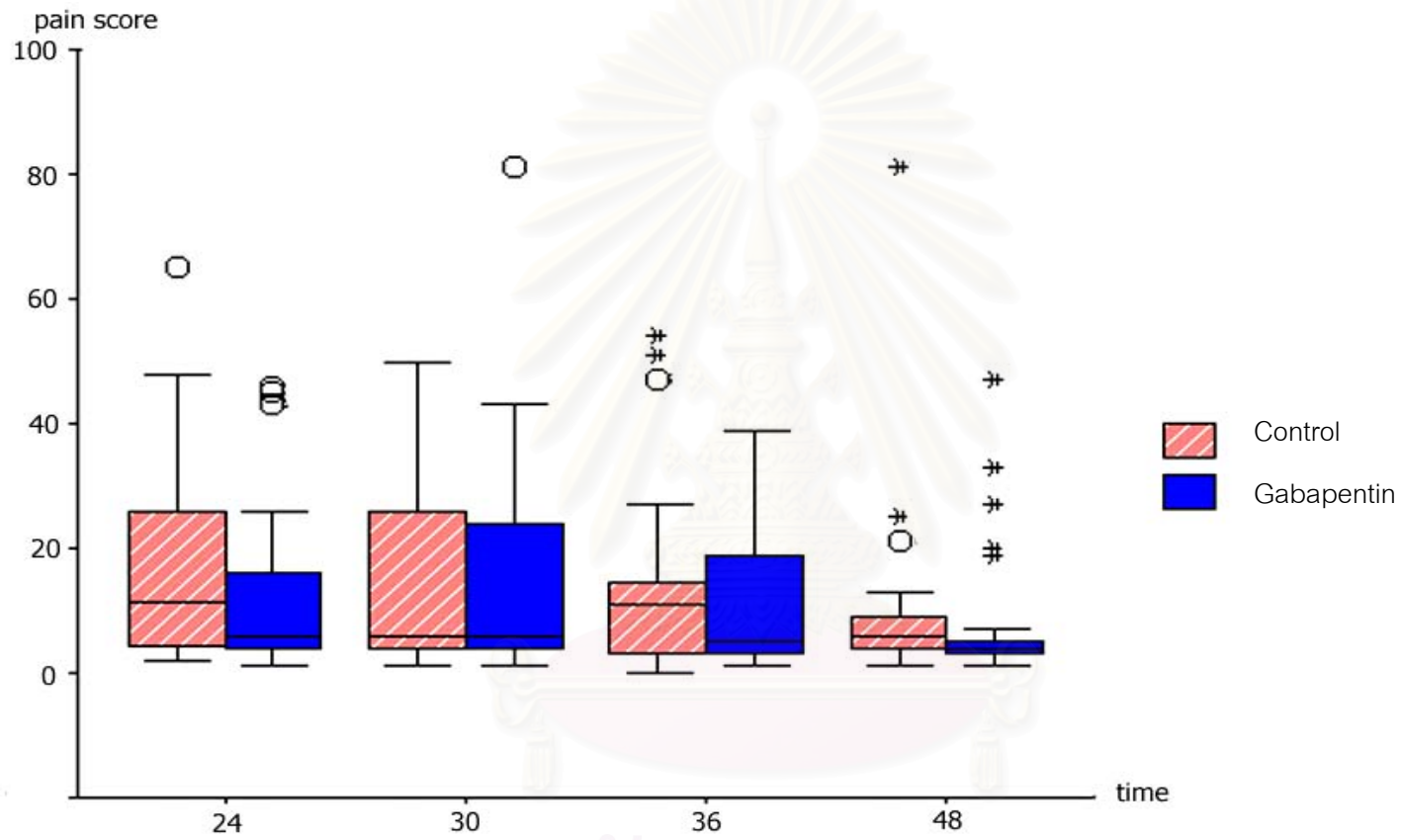


Figure 3 Box plot graph of pain score during 24 to 48 hours postoperatively

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Results regarding adverse effects and complications are reported in table 5. No respiratory depression or ataxia was found in any patients from either group of this study. The most common side effect observed in this study was nausea and vomiting, found in 17 patients in the placebo group (70.8%) and 16 patients in the gabapentin group (64%). This symptom was usually mild to moderate in degree and all of the patients could tolerate this and complete the study. Pruritus was found in 4 patients (16.7%) in the placebo group, whereas this was found in 2 patients (8%) in the gabapentin group. 4 patients in the placebo group had somnolence compared with 2 patients in the gabapentin group. Dizziness was found frequently more in the gabapentin group (4 patients, 16%) compared with the placebo group (1 patient, 4.2%). There were 2 patients in each group who developed headache in the postoperative period. For all of the listed side effects there was no statistically significant difference between the two groups. Other side effects or complications found in this study included jaundice, symptomatic pulmonary emboli, superficial wound infection, cystitis, upper gastrointestinal tract hemorrhage, and fever each found in cases from the placebo group. A patient in gabapentin group developed confusion on the second postoperative day. All of the side effects or complications were treated successfully without mortality or morbidity.

Table 5 Side effects and complications: number of cases (percent)

	Placebo	Gabapentin	p-value
Respiratory depression	0	0	
Pruritus	4 (16.7%)	2 (8%)	0.417
Nausea and vomiting	17 (70.8%)	16 (64%)	0.762
Somnolence	4 (16.7%)	2 (8%)	0.417
Dizziness	1 (4.2%)	4 (16%)	0.349
Ataxia	0	0	
Headache	2 (8.3%)	2 (8%)	1.000
Others			
- Jaundice	1 (4.2%)	0	
- Superficial wound infection	1(4.2%)	0	
- Pulmonary emboli	1(4.2%)	0	
- Cystitis	1 (4.2%)	0	
- Upper GI hemorrhage	1 (4.2%)	0	
- Fever	1 (4.2%)	0	
- Confusion	0	1 (4%)	

CHAPTER 5

DISCUSSION

Total knee replacement is a treatment for severe osteoarthritis of the knee joint which does not respond to the more conservative treatments. As in other major surgeries, postoperative pain is the one of major concerns and requires management during the early postoperative period. Opioid analgesia is the main medication in use for the treatment of postoperative pain due to its strong analgesic effect. Among of these analgesics, morphine is the most commonly used opioid analgesic (2). Although the usage of morphine to manage postoperative pain is very efficacious, it produces many side effects including nausea, vomiting, somnolence, etc which may preclude the patient from early mobilization which may lead to other postoperative complications. Many attempts have been made to eradicate this problem and to minimize the usage of morphine in the postoperative period such as modifying the surgical technique, usage of other physical means such as cold compression, and the usage of balanced analgesics technique.

Postoperative pain has been suggested that it consists of two mechanisms, peripheral sensitization and central sensitization(33). Peripheral sensitization is response of tissue to trauma by releasing of numerous pain mediator substances such as hydrogen ion, prostaglandins, substance-P, bradykinin etc, which result in increasing the sensitivity of high threshold nociceptor, A δ and C fiber. The second mechanism, central sensitization, is a change in excitability of neuron in spinal cord, resulting in hypersensitivity of neuron to stimuli and producing hyperalgesia and allodynia.

Gabapentin has demonstrated potential antihyperalgesic and antiallodynic properties in preclinical and clinical studies(7, 34). In preclinical studies, Gabapentin, administered intrathecally (31), showed antihyperalgesic and antiallodynic effects in rat model of postoperative pain, and also showed the similar effects when administered subcutaneously (30). In clinical study, gabapentin demonstrated that it did not only inhibit development of hyperalgesia and allodynia, but also effected on established secondary hyperalgesia and allodynia resulting from sensitization of skin with heat and capsaicin in volunteers as well (34).

This study was introduced to evaluate the efficacy of gabapentin, an anticonvulsant drug, on the reduction of postoperative pain as measured by the amount of morphine consumption during a 48 hour postoperative period and also evaluated on pain score as well. This study also investigated on side effects that might occur from the usage of this medication.

In this study we used amount of morphine requirement as the measurement of postoperative pain. This measurement may be confounded by other factors if the patients did not use the PCA machine properly. Some patients might trig the machine not because they wanted to reduce their pain, but because they liked a euphoric effect of the morphine that made them comfort after they received morphine. Some patients might be hesitated to use morphine despite of their pain because they wanted to avoid adverse effects of morphine such as nausea and vomiting, or afraid of morphine addiction. This might be the limitation of the measurement method. To lessen this confounding that may affect outcome of the study, patients should be adequately educated for the proper use of PCA machine and morphine. Moreover the adverse effects need to treat adequately. Also the pain score should go along with the reasonable direction of the morphine consumption.

Another factor that might affect the outcome of this study is the duration of action of gabapentin. Since half-life of gabapentin is 5-9 hours, gabapentin may maintain its action for only 10-12 hours in some cases because in this study we gave gabapentin once a day. Therefore, pain score and morphine consumption in some periods might be the effect of morphine alone.

From this study amount of morphine consumption in the first 24 hours postoperative period was reduced by 34% in the gabapentin group as compared with the placebo group. This finding is in agreement with the previous studies of this medication (9, 10) in that it can reduce analgesic consumption in postoperative pain management, but showing a different extent of reduction. This difference may be due to different dosages of gabapentin used in the studies and it may contain a dose-response effect. However the amount of morphine consumption in the second 24 hours postoperative period, gabapentin could not show any significant decrease in the usage of morphine when compared with placebo. This finding could be due to a lower degree of pain and need for the analgesic drug in the second postoperative day and the sample size of this study is not enough to detect this difference. Data from this study shows that it has a power only 0.38 to detect a difference in morphine consumption at this level.

Postoperative pain score in this study showed no significant difference between groups at any point of time during the study. Since all of the patients in the study received morphine through a PCA machine which is a very efficacious modality of pain control, this finding may be due to a ceiling effect for the morphine in controlling postoperative pain. However, there is a significant reduction of morphine usage in gabapentin group which suggest morphine sparing effect of gabapentin. Another possible reason for no difference in pain score between the two groups is type of pain. During postoperative period of TKR, all of the patients are partially immobilized in Jone's compressive dressing, pain score detected in this period was the pain at rest. Since gabapentin contains more pronounced effect on moving pain, so there is no difference of pain score detected in this study, which is the same with the result from the study of Dirk et al(9). Although the median VAS at 6 hours post operative of gabapentin group was higher than control group (28.5 versus 39 mm.), the estimated difference of median score between groups at this time was -3 mm. (95%CI of the difference: -23, 8), there was no statistically significant (p-value 0.49), so this difference should occur due to variation of measurement.. Also the 3 mm different of VAS has no clinical implication since from study of Todd et al(35), the minimal clinically important

difference of pain score on VAS was 18 mm. Other finding about pain score from this study is the peak of the score, pain intensity from this study was located at 6 hours postoperatively which confirmed with the study of Klasen et al in 1999 (36).

Another secondary outcome of this study was side effects of the medication. The most common side effects seen in the study were nausea and vomiting, but the degree of these symptoms was mild to moderate, all well tolerated by the patients and the symptoms should be contributed to the effect of morphine. Also with pruritus which is another side effect of morphine was found more in placebo group (16.7% versus 8%). Dizziness which is the common adverse effect of gabapentin report in former study also found in 4 patients in this study compare to one patient in the placebo group (16% versus 4.2%), however severity of symptom was only mild degree. Somnolence, another common side effect of gabapentin, was found less in the gabapentin group when compared with the placebo group (8% versus 16.7%). Because morphine also contains adverse effect of somnolence, and patient in the placebo group required more morphine to inhibit their pain, this may explain that why incidence of somnolence was less in gabapentin group in this study. No ataxia was found in any patient in this study, this should be due to low dosage and short duration of gabapentin use in the study. However all of these adverse effects were not significantly difference between groups. One patient who received gabapentin developed confusion on second postoperative day, but the symptom resolve spontaneously on the third operative day. One serious complication was found during the study, pulmonary emboli, but this occurred in placebo group. This patient was treated conservatively and resolved when the patient discharged from the hospital. Other complications found in this study included jaundice, superficial wound infection, cystitis, upper gastrointestinal tract hemorrhage and fever only found in placebo group, and they should not be related to the treatment.

CHAPTER 6

CONCLUSION AND RECOMMENDATION

6.1 Conclusion

Gabapentin given orally, at a dose of 300 mg daily starting before surgery, is effectively reduced postoperative pain in total knee replacement as measured by the amount of morphine usage in the first 24 hours postoperative period. However, the amount of morphine usage in the second 24 hours postoperatively does not significantly reduce. Adverse effects of gabapentin are mild to moderate in degree and receded after the medication is discontinued; no serious side effect is found. It is also found that gabapentin is quite safe to prescribe to an aging patient.

6.2 Recommendations

Gabapentin can be used as an alternative medication to reduce postoperative pain and reduce morphine requirement in the postoperative period. Further research should be done to find the optimum doses and time regimen of gabapentin administration. Investigations into the usage of gabapentin with other types of orthopedic surgery should be performed to generalize usage of this medication in the reduction of postoperative pain.

REFERENCES

1. Woolf AD, Akessen K. Understanding the Burden of the Musculoskeletal Conditions. **BMJ** 2001; 322: 1079-80.
2. McQuay H. Opioid in Pain Management. **Lancet** 1999; 353: 2229-32.
3. Forst J, Wolff S, Thamm P, Forst R. Pain Therapy Following Joint Replacement. A Randomized Study of Patient-Controlled Analgesia Versus Conventional Pain Therapy. **Arch Orthop Trauma Surg** 1999; 119(5-6): 267-70.
4. Chadwick D. Gabapentin. **Lancet** 1994; 343.
5. Kelly KM. Gabapentin: Antiepileptic Mechanism of Action. **Neuropsychobiology** 1998; 38: 139-44.
6. Epstein B, Childers MK. The Use of Gabapentin for Neuropathic and Musculoskeletal Pain: A Case Series. **J neuro Rehab** 1998; 12(2): 81-6.
7. Mao J, Chen LL. Gabapentin in Pain Management. **Anesth Analg** 2000; 91: 680-7.
8. Nicholson B. Gabapentin Use in Neuropathic Pain Syndromes. **Acta Neurol Scand** 2000; 101: 359-71.
9. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A Randomized Study of the Effects of Single-Dose Gabapentin Versus Placebo on Postoperative Pain and Morphine Consumption after Mastectomy. **Anesthesiology** 2002; 97(3): 560-4.

10. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The Analgesic Effect of Gabapentin and Mexiletine after Breast Surgery for Cancer. **Anesth Analg** 2002; 95(4): 985-91.
11. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects of Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Morphine, Continuous Epidural Analgesia, and Continuous Three-in-One Block on Postoperative Pain and Knee Rehabilitation after Unilateral Total Knee Arthroplasty. **Anesth Analg** 1998; 87(1): 88-92.
12. Drakeford MK, Pettine KA, Brookshire L, Ebert F. Spinal Narcotics for Postoperative Analgesia in Total Joint Arthroplasty. A Prospective Study. **J Bone Joint Surg Am** 1991; 73(3): 424-8.
13. Nielsen PT, Blom H, Nielsen SE. Less Pain with Epidural Morphine after Knee Arthroplasty. **Acta Orthop Scand** 1989; 60(4): 447-8.
14. Weller R, Rosenblum M, Conard P, Gross JB. Comparison of Epidural and Patient-Controlled Intravenous Morphine Following Joint Replacement Surgery. **Can J Anaesth** 1991; 38(5): 582-6.
15. Bogoch ER, Henke M, Mackenzie T, Olschewski E, Mahomed NN. Lumbar Paravertebral Nerve Block in the Management of Pain after Total Hip and Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Clinical Trial. **J Arthroplasty** 2002; 17(4): 398-401.
16. De Andres J, Bellver J, Barrera L, Febre E, Bolinches R. A Comparative Study of Analgesia after Knee Surgery with Intraarticular Bupivacaine, Intraarticular Morphine, and Lumbar Plexus Block. **Anesth Analg** 1993; 77(4): 727-30.
17. Edwards ND, Wright EM. Continuous Low-Dose 3-in-1 Nerve Blockade for Postoperative Pain Relief after Total Knee Replacement. **Anesth Analg** 1992; 75(2): 265-7.

18. Ganapathy S, Wasserman RA, Watson JT, Bennett J, Armstrong KP, Stockall CA, et al. Modified Continuous Femoral Three-in-One Block for Postoperative Pain after Total Knee Arthroplasty. **Anesth Analg** 1999; 89: 1197-202.
19. Badner NH, Bourne RB, Rorabeck CH, MacDonald SJ, Doyle JA. Intra-Articular Injection of Bupivacaine in Knee-Replacement Operations. Results of Use for Analgesia and for Preemptive Blockade. **J Bone Joint Surg Am** 1996; 78(5): 734-8.
20. DeWeese FT, Akbari Z, Carline E. Pain Control after Knee Arthroplasty: Intraarticular Versus Epidural Anesthesia. **Clin Orthop** 2001; (392): 226-31.
21. Healy WL, Seidman J, Pfeifer BA, Brown DG. Cold Compressive Dressing after Total Knee Arthroplasty. **Clin Orthop** 1994; (299): 143-6.
22. Levy AS, Marmar E. The Role of Cold Compression Dressings in the Postoperative Treatment of Total Knee Arthroplasty. **Clin Orthop** 1993; (297): 174-8.
23. Webb JM, Williams D, Ivory JP, Day S, Williamson DM. The Use of Cold Compression Dressings after Total Knee Replacement: A Randomized Controlled Trial. **Orthopedics** 1998; 21(1): 59-61.
24. Mcnamara JO. Drugs Effective in the Therapy of the Epilepsy. In: Hardmann JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman GA, editors. **Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 461-86.
25. Butler TC, Rosen RM, Wallace AL, Amsden GW. Flumazenil and Dialysis for Gabapentin-Induced Coma. **Ann Pharmacother** 2003; 37(1): 74-6.
26. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. **JAMA** 1998; 280(21): 1831-6.

27. Rowbotham M, Harden N, Stacey BR, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Randomized Controlled Trial. **JAMA** 1998; 280(21): 1837-42.
28. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The Novel Anticonvulsant Drug, Gabapentin (Neurontin), Binds to the $\alpha_2\delta$ Subunit of a Calcium Channel. **J Biol Chem** 1996; 271(10): 5768-76.
29. Suthisisang C. Gabapentin: In Epilepsy and Neuropathic Pain. **Thai J Pharmacol** 2000; 22(2): 159-65.
30. Field MJ, Holloman EF, McCleary S, Hughes J, Singh L. Evaluation of Gabapentin and S-(+)-3-Isobutylgaba in a Rat Model of Postoperative Pain. **J Pharmacol Exp Ther** 1997; 282(3): 1242-6.
31. Cheng JK, Pan HL, Eisenach JC. Antiallodynic Effect of Intrathecal Gabapentin and Its Interaction with Clonidine in a Rat Model of Postoperative Pain. **Anesthesiology** 2000; 92(4): 1126-31.
32. Gregg AK, Francis S, Sharpe P, Rowbotham DJ. Analgesic Effect of Gabapentin Premedication in Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **Anesthesiology** 2002: 174pp.
33. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive Analgesia-Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. **Anesth Analg** 1993; 77: 362-79.
34. Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Gabapentin Suppresses Cutaneous Hyperalgesia Following Heat-Capsaicin Sensitization. **Anesthesiology** 2002; 97(1): 102-7.
35. Todd KH, Funk JP. The Minimum Clinically Important Difference in Physician-Assigned Visual Analog Pain Scores. **Acad Emerg Med** 1996; 3(2): 142-6.

36. Klasen JA, Opitz SA, Melzer C, Thiel A, Hempelmann G. Intraarticular, Epidural, and Intravenous Analgesia after Total Knee Arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(10): 1021-6.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



APPENDICES

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX A

Patient screening form

Inclusion criteria	Yes	No
1. <i>Scheduled to operate total knee replacement</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. <i>Age 50 – 75 years</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. <i>ASA class I – II</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. <i>Diagnosis of osteoarthritis</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. <i>Signed the informed consent form</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exclusion criteria	Yes	No
1. <i>Patient who received revision total knee replacement</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. <i>Severe deformity that need to use augmentation</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. <i>Regular use of gabapentin preoperatively</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. <i>History of opioid addiction</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. <i>Cannot communicate or not understand how to rating pain score or use PCA machine</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. <i>Presence of hepatic or renal dysfunction</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. <i>Presence of severe cardiopulmonary disease</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. <i>History of allergy to gabapentin or morphine</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Appendix B
Case record form

Title: Comparison between gabapentin and placebo for postoperative pain reduction in total knee arthroplasty: A randomized controlled trial.

Principle investigator: Surapoj Meknavin

Record ID

--	--	--

Patient's name.....

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

HN

Ward.....

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

AN

Baseline data

1. Age.....years
2. Sex Male Female
3. Weight.....kg.
4. Side of knee Left Right
5. Preoperative knee alignment.....degree
6. Preoperative range of motion.....degree

Operative data

7. Operative time.....minutes
8. Tourniquet time.....minutes

9. Blood loss (in 48 hours).....ml.

10. Perioperative opioid usage Yes, specify Amountmg.

No.

Outcome data

11. Cumulative morphine consumption at:

a. First 24 hours.....mg.

b. Second 24 hours.....mg.

12. Postoperative pain rating score on VAS: using 10 cm. straight horizontal line, left end means no pain, and right end means worst imaginable pain.

0 hour	3 hours	6 hours	12 hours	24 hours

30 hours	36 hours	48 hours

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

13. Adverse effects:

	Yes	No
a. Respiratory depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Pruritus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Nausea and vomiting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Somnolence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Dizziness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Ataxia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Headache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Others		
<input type="checkbox"/> Yes, specify.....		
<input type="checkbox"/> No.		

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX C

Pain score record form

Record ID

--	--	--

Patient's name.....

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

HN

Ward.....

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

AN

Pain score on VAS: record time.....

Please grade your pain by marking at the line below. On left end of the line means no pain, and on the right end of the line means worst pain imaginable.

No pain |-----| Worst imaginable pain

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX D

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย

การศึกษาทางคลินิก: การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยารับประทาน กาบาเพนติน เทียบกับยาหลอกในการลดความเจ็บปวดหลังจากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม

ผู้วิจัย: นายแพทย์สุรพจน์ เมฆนาวิน

1. เหตุผลในการศึกษาวิจัย

การผ่าตัดเพื่อเปลี่ยนข้อเข่าเทียม เป็นการผ่าตัดเพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของข้อเข่าซึ่งไม่สามารถรักษาด้วยวิธีอนุรักษ์ได้ ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมมักจะประสบกับอาการเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัดอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเวลา 1 - 2 วันแรกหลังการผ่าตัด ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องได้รับความทุกข์ทรมาน โดยปกติการให้ยาเพื่อลดอาการเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัดมักจะใช้ยามอร์ฟิน หรืออนุพันธ์ของมอร์ฟิน ซึ่งมักจะเป็นการบริหารยาโดยการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อหรือการฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ แต่การให้ยาในกลุ่มนี้หากได้รับในปริมาณที่สูง อาจจะทำให้เกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ได้ เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ชี้น การกดการหายใจ ซึ่งอาการเหล่านี้มักจะพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ จึงได้มีความพยายามที่จะใช้ยาในกลุ่มอื่นๆมาใช้ร่วมด้วย โดยหวังผลที่ว่าอาจจะช่วยลดการใช้ยาในกลุ่มของมอร์ฟินลงได้

กาบาเพนตินเป็นยาตัวหนึ่งซึ่งในทางการแพทย์ใช้เพื่อรักษาอาการเจ็บปวดชนิดเรื้อรัง ได้มีการศึกษาถึงการนำยาตัวนี้มาใช้เพื่อลดความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดทางศัลยกรรมเต้านม ซึ่งก็พบว่ากาบาเพนตินสามารถช่วยลดความเจ็บปวดและลดการใช้ยาแก้ปวดหลังการผ่าตัดเต้านมอย่างได้ผล และมีผลข้างเคียงต่ำ โดยอาการข้างเคียงที่พบได้ เช่น การง่วงซึม มีนศีรษะ ปวดศีรษะ มือเท้าสั่น แต่อาการเหล่านี้ก็มักจะเป็นเพียงเล็กน้อย

อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่อาจจะพบได้จากการใช้ยา กาบาเพนติน จากการศึกษาทางคลินิก เช่น เดินเซ เวียนศีรษะ ง่วงนอน อาการชา อ่อนเพลีย อาการบวมตามปลายมือปลายเท้า น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น สายตาพร่ามัว มองเห็นภาพซ้อน สับสน เป็นต้น ซึ่งอาการเหล่านี้มักจะมีความสัมพันธ์กับขนาดของยา กาบาเพนตินที่ผู้ป่วยได้รับ คือผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่สูงจะมีโอกาสที่จะมีอาการ

ข้างเคียงสูงขึ้น พบว่าอาการข้างเคียงจะลดลงเมื่อให้การบริหายแบบค่อยๆ เพิ่มขนาดของยาขึ้น และอาการส่วนหนึ่งจะดีขึ้นได้หลังจากที่ได้รับยาไประยะเวลาหนึ่ง

ยากาบาเพนทินนี้จึงอาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะใช้ร่วมกับกับยาแก้ปวดอื่นๆ เพื่อใช้ในการลดความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัด และลดปริมาณการใช้มอร์ฟีนลงได้

2. วิธีการ

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ผู้ป่วยที่สมัครใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธีการสุ่ม คือ กลุ่มที่จะได้รับยาหลอก และกลุ่มที่จะได้รับยากาบาเพนทิน ถ้าท่านสมัครใจเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะไม่ทราบว่าคุณตัวท่านเองอยู่ในกลุ่มใด เพื่อป้องกันการเกิดอคติในการประเมินผล

ท่านจะได้รับยาที่จะทำการศึกษา 1 แคปซูล ก่อนที่จะถูกส่งตัวไปยังห้องผ่าตัด และอีก 1 แคปซูล ใน 24 ชั่วโมงถัดไป

ภายหลังการผ่าตัดผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยามอร์ฟีนเพื่อลดอาการเจ็บปวดหลังการผ่าตัดทางหลอดเลือดดำ โดยผู้ป่วยจะเป็นผู้ควบคุมการให้ยาด้วยตนเอง อุปกรณ์ที่ใช้ในการควบคุมการให้ยามอร์ฟีนนี้จะถูกตั้งไว้เพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณยามอร์ฟีนมากเกินไปโดยอัตโนมัติ เพื่อป้องกันอันตรายต่อผู้ป่วย ซึ่งการให้ยามอร์ฟีนเพื่อลดอาการเจ็บปวดหลังผ่าตัดทางหลอดเลือดดำโดยผ่านทางอุปกรณ์ที่ให้ผู้ป่วยเป็นผู้ควบคุมการให้ยาด้วยตนเองนี้ ถือได้ว่าเป็นวิธีการที่ใช้ในการรักษาอาการปวดหลังผ่าตัดที่เป็นมาตรฐาน และได้ผลดีมากกว่าวิธีหนึ่ง และผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาอะเซตามิโนเฟน 2 เม็ด ทุก 6 ชั่วโมงภายหลังการผ่าตัด

3. การประเมินผล

ผู้ป่วยทุกท่านจะได้รับการประเมินผลความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัดโดยการให้ผู้ป่วยทำเครื่องหมายลงบนเส้นตรงขนาดยาว 10 ซม. โดยการประเมินนี้จะทำทุก 3 ชั่วโมงในระยะ 6 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด และหลังจากนั้นจะทำการประเมินทุก 6 ชั่วโมงจนครบ 48 ชั่วโมง ปริมาณของยามอร์ฟีนที่ผู้ป่วยได้รับ จะบันทึกไว้ทุก 24 ชั่วโมง อาการข้างเคียงของการใช้ยาจะได้รับการเฝ้าระวังและให้การรักษาโดยทันที

4. ประโยชน์ที่จะได้รับ

ท่านจะได้รับการดูแลรักษาในเรื่องของความเจ็บปวดภายหลังการผ่าตัดอย่างใกล้ชิด โดยที่ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆในการรักษาอาการความเจ็บปวด รวมถึงค่ารักษาอาการข้างเคียงอันเกิดมาจากยาที่ทำการศึกษาเมื่อมีอาการข้างเคียงเกิดขึ้น นอกจากค่าผ่าตัดข้อเข้าปกติ

5. การรักษาความลับ

ข้อมูลต่างๆที่ได้รับจากการศึกษาครั้งนี้ จะใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น ข้อมูลทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับ การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานทางวิชาการจะไม่มีการระบุชื่อของผู้เข้าร่วมในโครงการ

6. สิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้เป็นไปโดยสมัครใจ ท่านอาจปฏิเสธที่จะเข้าร่วมโครงการ หรือถอนตัวจากโครงการได้ตลอดเวลา โดยไม่กระทบต่อการดูแลรักษาของท่าน และท่านจะยังคงได้รับการดูแลรักษาเรื่องอาการปวดหลังผ่าตัดด้วยวิธีที่เป็นมาตรฐานอยู่ตามปกติ

7. การลงนาม

เพื่อเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย ท่านหรือผู้แทนโดยชอบด้วยกฎหมายต้องลงนาม พร้อมวันที่ในใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาด้วยกันนี้

หากท่านมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อ นพ.สุรพจน์ เมฆนาวิน ภาควิชา ศัลยศาสตร์ ออร์โธปิดิกส์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานคร และวชิรพยาบาล หรือโทรศัพท์เพื่อติดต่อได้ที่ 0-2430151 ต่อ 2552 หรือ 0-1442-4740

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ทำที่.....

วันที่.....

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี

อยู่บ้านเลขที่.....ถนน.....หมู่ที่.....แขวง/ตำบล.....

เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....

ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อหัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1 ข้าพเจ้าได้รับทราบโครงการวิจัยของ (หัวหน้าผู้วิจัยและคณะ) นายแพทย์สุรพจน์ เมฆนาวิน เรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยารับประทาน กาบาเพนติน เทียบกับยาหลอก ในการลดความเจ็บปวดหลังจากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม

ข้อ 2 ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยมีได้มีการบังคับ ชูเชิญ หลอกลวงแต่ประการใด และพร้อมจะให้ความร่วมมือในการวิจัย

ข้อ 3 ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ประสิทธิภาพความปลอดภัย อาการหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัยโดยละเอียดแล้วจากเอกสารการวิจัยที่แนบทำหนังสือให้ความยินยอมนี้

ข้อ 4 ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่า จะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยเฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น

ข้อ 5 ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่าหากมีอันตรายใดๆ ในระหว่างการวิจัยหรือภายหลังการวิจัยอันพิสูจน์ได้จากผู้เชี่ยวชาญของสถาบันที่ควบคุมวิชาชีพนั้นๆ ได้ว่าเกิดขึ้นจากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการดูแลและค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลจากผู้วิจัยและ/หรือผู้สนับสนุนการวิจัย และจะได้รับค่าชดเชยรายได้ที่สูญเสียไปในระหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าวตามมาตรฐานค่าแรงขั้นต่ำตามกฎหมาย ตลอดจนมีสิทธิได้รับค่าทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยตามมาตรฐานค่าแรงขั้นต่ำตามกฎหมายและในกรณีที่ข้าพเจ้าได้รับอันตรายจากการวิจัยถึงแก่ความตาย ทายาทของข้าพเจ้ามีสิทธิได้รับค่าชดเชยและค่าทดแทนดังกล่าวจากผู้วิจัยและ/หรือผู้สนับสนุนการวิจัยแทนตัวข้าพเจ้า

ข้อ 6 ข้าพเจ้าได้รับทราบแล้วว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิจะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อการใช้ค่าจ้าง ค่าชดเชยและค่าทดแทนตามข้อ 5 ทุกประการ

ข้อ 7 หัวหน้าผู้วิจัยได้อธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดต่างๆของโครงการ ตลอดจนประโยชน์ของการวิจัย รวมทั้งความเสี่ยงและอันตรายต่างๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นในการเข้าโครงการนี้ให้ข้าพเจ้าได้ทราบ และตกลงรับผิดชอบตามคำรับรองในข้อ 5 ทุกประการ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญ พร้อมกับหัวหน้าผู้วิจัยและต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ.....ผู้ยินยอม

(.....)

ลงชื่อ.....หัวหน้าผู้วิจัย

(.....)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

หมายเหตุ 1) กรณีผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัย ไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือให้ความยินยอมนี้ ให้แก่ผู้ยินยอมให้ทำวิจัยฟังจนเข้าใจดีแล้ว และให้ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัยลงนาม หรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบในการให้ความยินยอมดังกล่าวด้วย

2) ในกรณีผู้ให้ความยินยอมมีอายุไม่ครบ 20 ปีบริบูรณ์ จะต้องเป็นผู้ปกครองตามกฎหมายเป็นผู้ให้ความยินยอม

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VITAE

Mr. Surapoj Meknavin was borne on February 17th, 1963 in Bangkok, Thailand. He graduated as Medical Doctor from the Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University in 1987. After he graduated, he worked as a resident at Department of Surgery, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University from 1987 to 1990. He took Thai Board of Orthopedics Surgery in 1993 after he completed residency training in Department of Orthopedics, Siriraj Hospital. He received Bangkok Metropolitans Administrator fund to take a course at ISK institute for knee reconstruction and sports medicine, Beth-Israel Hospital, New York in 1999. Now he is working as orthopedics surgeon and instructor in department of orthopedics, Bangkok Metropolitans Administrator Medical College and Vajira Hospital.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย