

## مقایسه اثرات ضد دردی دولوکستین و ممانتین پس از آرتروپلاستی کامل زانو: یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با گروه کنترل دارونما

### چکیده:

**مقدمه:** استئوآرتريت (OA) یک بیماری شایع و ناتوان‌کننده اسکلتی-عضلانی است که با درد مزمن مشخص می‌شود. با توجه به اثربخشی کمتر از حد مطلوب داروهای مسکن فعلی، شناسایی استراتژی‌های درمانی جدید همچنان یک اولویت بالینی است. این کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده دوسوکور با هدف ارزیابی اثربخشی مقایسه‌ای دولوکستین و ممانتین در مدیریت درد پس از عمل جراحی تعویض کامل مفصل زانو (TKA) انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** یک کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما بر روی ۱۸۷ بیمار تحت TKA انجام شد. شرکت‌کنندگان به سه گروه تقسیم شدند: دارونما (۶۳ نفر)، ممانتین (۱۰ میلی‌گرم در روز، ۶۲ نفر) و دولوکستین (۲۰ میلی‌گرم در روز، ۶۲ نفر). همه گروه‌ها از یک پروتکل استاندارد پیرامون عمل پیروی کردند. شدت درد قبل از عمل و دو هفته و سه ماه پس از عمل با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری (VAS؛ ۰-۱۰) ارزیابی شد. متغیرهای جمعیت‌شناختی و مصرف مواد افیونی (معادل‌های سولفات مورفین) در طول بستری در بیمارستان ثبت شد. **نتایج و بحث:** میانگین مصرف مواد افیونی در طول بستری به ترتیب در دارونما، ممانتین و دولوکستین  $۷۰/۵ \pm ۲/۰۱$ ،  $۷۱/۲۹ \pm ۲/۶$  و  $۷۶/۰۷ \pm ۲/۵$  میلی‌گرم بود. آنالیز واریانس یک‌طرفه هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین گروهی در مصرف مواد افیونی نشان نداد ( $P > ۰/۰۵$ ). به طور مشابه، هیچ تفاوت معنی‌داری در میانگین شدت درد در هر نقطه زمانی در گروه‌ها مشاهده نشد ( $P > ۰/۰۵$ ). با این حال، تجزیه و تحلیل طولی (آزمون فریدمن) کاهش آماری معنی‌داری در شدت درد در طول زمان در همه گروه‌ها نشان داد ( $P < ۰/۰۵$ ) که با مسیرهای معمول بهبودی پس از عمل سازگار است. ( $P < ۰/۰۵$ ).

**نتیجه‌گیری:** در حالی که هم دولوکستین و هم ممانتین با کاهش زمانی شدت درد همراه بودند، هیچ‌یک از مداخلات برتری آماری معنی‌داری نسبت به دارونما در کاهش درد پس از عمل یا نیاز به مواد افیونی نشان ندادند. تحقیقات بیشتر در مورد رژیم‌های دوز بهینه، دوره‌های پیگیری طولانی‌تر و اثرات هم‌افزایی با این داروها ممکن است یافته‌های متفاوتی در مدیریت درد TKA ارائه دهد.

**واژگان کلیدی:** آرتروپلاستی کامل زانو، درد، ممانتین، دولوکستین

پذیرش مقاله: ۳۸ روز قبل از چاپ

دکتر آرزو باطبی،<sup>۱</sup> دکتر سلمان غفاری،<sup>۲</sup> دکتر مهران ضرغامی،<sup>۳</sup> سیده فاطمه احمدی محلی،<sup>۴</sup> دکتر عیسی نظر،<sup>۱</sup> دکتر مریم رضاپور

### مقدمه

۱. مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، انستیتو اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران  
 ۲. گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات ارتوپدی، بیمارستان امام خمینی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران  
 ۳. گروه روان‌شناسی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی ساری، ساری، ایران

استئوآرتريت (OA) شایع‌ترین بیماری مفصلی است که تقریباً ۱۵ درصد از جمعیت جهان را درگیر می‌کند<sup>(۱)</sup>. با این حال، در مواردی که تخریب مفصل همراه با علائم بالینی مانند درد، تغییر شکل و محدودیت حرکتی مشاهده می‌شود، آرتروپلاستی کامل زانو (TKA) به عنوان درمان نهایی مشکلات زانو به کار می‌رود<sup>(۲)</sup>. درد مهم‌ترین عارضه در تمام جراحی‌ها به‌ویژه در TKA است؛ به‌طوری‌که حدود نیمی از بیماران تا یک ماه پس از عمل، با درد مداوم دست و پنجه نرم می‌کنند که این امر می‌تواند آزاردهنده باشد<sup>(۳)</sup>. برای کاهش درد معمولاً از داروهای ضددرد مخدر و غیرمخدر استفاده می‌شود<sup>(۴)</sup>. دولوکستین دارویی ضدافسردگی از دسته مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین (SNRI) است که دارای اثر ضددرد نیز هست<sup>(۵)</sup>. این دارو از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) برای درمان اختلال افسردگی ماژور، اختلال اضطراب فراگیر، درد نوروپاتییک محیطی ناشی از نوروپاتی دیابتی، فیبرومیالژیا و سندرم‌های درد اسکلتی-عضلانی مزمن تأیید شده است<sup>(۶)</sup>. همچنین، این دارو، در برخی راهنماهای بالینی، به عنوان یکی از گزینه‌های نخست درمان دردهای نوروپاتییک توصیه می‌شود<sup>(۷)</sup>. ممانتین داروی ضددرد دیگری است که به عنوان یک آنتاگونیست دریافت‌کننده غیرقابلی N-methyl-D-aspartate (NMDA) با تمایل پایین تا متوسط شناخته می‌شود و مستقیماً در محل فنسیکلیدین در کانال دریافت‌کننده NMDA اثر می‌گذارد<sup>(۸)</sup>. شواهد نشان می‌دهد که مصرف ممانتین حدود یک ساعت پیش از عمل TKA می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی درد پس از عمل و نیاز به مصرف مورفین را کاهش دهد<sup>(۹)</sup>.

نویسنده مسئول:  
دکتر مریم رضاپور

Email address:  
Mr.mns.mr@gmail.com

افسردگی مازور یا سایر اختلالات روان‌پریشی حاد و شدید، نداشتن ناتوانی ذهنی، عدم مصرف داروهای روان‌گردان طی هشت هفته گذشته، نداشتن اختلالات شناختی مانند دمانس یا دلیریوم و عدم مصرف مواد مخدر (اپیوئیدها). معیارهای خروج شامل موارد زیر بود: بروز حساسیت دارویی یا واکنش‌های شدید ناخواسته، تغییر در پروتکل درمانی طی مطالعه، ناتوانی در مصرف داروهای خوراکی، بارداری، شیردهی یا مصرف داروهایی که با دولوکستین یا ممانتین تداخل دارند. در نهایت، ۱۸۰ بیمار (۶۰ نفر در هر گروه) واجد شرایط شناخته شدند و مطابق با پروتکل مطالعه بررسی و ارزیابی شدند. شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی به سه گروه دارونما، دولوکستین و ممانتین تقسیم شدند. به دلیل نبود شباهت ظاهری بین داروها، تمامی داروها را فردی مسئول در ۲۸ بسته یکسان و کاملاً مشابه از نظر شکل و ظاهر بسته‌بندی کرد تا ماهیت دوسو-کور بودن مطالعه حفظ شود.

- گروه اول یک کپسول دولوکستین ۲۰ میلی‌گرمی (تولید شرکت اکتورکو، با ساختی مشابه) را دریافت کرد.
- گروه دوم یک قرص ممانتین ۱۰ میلی‌گرمی (تولید شرکت داروسازی لقمان، با ساختی مشابه) را دریافت کرد.
- گروه سوم یک قرص دارونما دریافت کرد.

بیماران، پژوهشگران و کارکنان دخیل در این فرایند مطالعه، از جمع‌آوری داده‌ها گرفته تا پیگیری بیماران، از تخصیص گروه‌ها بی‌اطلاع (دوسوکور) بودند. داروها را فردی مستقل که در هیچ‌یک از مراحل دیگر مطالعه مشارکت نداشت شماره‌گذاری و بسته‌بندی کرد تا محرمانگی و بی‌طرفی در تخصیص گروه‌ها حفظ شود. در صبح روز جراحی، تمام بیماران یک کپسول سلوکوسیب ۲۰۰ میلی‌گرمی دریافت کردند و بلافاصله پس از عمل، تزریق وریدی کتورولاک انجام شد. پس از عمل نیز، همه بیماران آپوتل یک گرم وریدی سه بار در روز (TDS) و کتورولاک وریدی دو بار در روز (BD) دریافت کردند. در صورتی که علی‌رغم این اقدامات، پیش از ترخیص، درد هنوز ادامه داشت، بیماران ۲ میلی‌گرم مورفین سولفات وریدی دریافت می‌کردند و میزان مصرف این دارو ثبت می‌شد. تمام بیماران تحت بی‌حسی نخاعی قرار گرفتند. بیماران روز پس از جراحی با واکر راه رفتند و حرکت کردند و در روز دوم پس از عمل، همراه با دستور مصرف سلوکوسیب ۲۰۰ میلی‌گرم و استامینوفن ۳۲۵ میلی‌گرم هر ۸ ساعت به مدت ۶ هفته، ترخیص شدند. داروهای مطالعه به مدت دو هفته پس از جراحی تجویز شدند و مصرف سایر مسکن‌ها تا سه ماه پس از عمل ادامه یافتند. داده‌های جمعیت‌شناختی و نمره‌های درد بر اساس مقیاس VAS پیش از جراحی، در ۱۴ روز پس از عمل و در ۳ ماه پس از عمل ثبت شدند. همچنین، عوارض جانبی داروها در هر ویزیت کنترل و مستندسازی شد. داده‌های جمع‌آوری‌شده به شکل توصیفی تحلیل شدند. داده‌ها برای متغیرهای کمی با استفاده از شاخص‌های گرایش مرکزی (میانگین و انحراف معیار) و برای متغیرهای کیفی با استفاده از تعداد و درصد به صورت خلاصه نوشته و ثبت شدند. برای بررسی نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد.

همچنین، اثربخشی ممانتین در تسکین درد در بیماران که تحت جراحی ارتوپدی قرار دارند، در مقایسه با دکسترومتورفان، بیشتر گزارش شده است و این دارو سبب رضایت بالاتر بیماران می‌شود<sup>(۱۴)</sup>.

با این حال، نتایج مطالعات گوناگون درباره اثر ضد درد دولوکستین در کنترل درد پس از عمل جراحی تا کنون متناقض بوده است. به عنوان نمونه، در مطالعه‌ای، دولوکستین موجب بهبود درد مزمن کمر با تحمل‌پذیری خوب بیماران شد<sup>(۱۵)</sup>، در حالی که مطالعه‌ای دیگر نشان داد که افزودن این دارو به رژیم چنددارویی کنترل درد در بیماران تحت TKA سودی نداشته است<sup>(۱۶)</sup>. با وجود به‌کارگیری روش‌های گوناگون در مدیریت درد و نیز پیشرفت‌های جراحی و بیهوشی، درد همچنان یکی از چالش‌های اصلی پس از آرتروپلاستی کامل زانو (TKA) باقی مانده است<sup>(۱۷)</sup>. از آنجا که تعویض مفصل زانو عملی تهاجمی و پرهزینه به شمار می‌رود که با هدف کاهش درد، به حداقل رساندن مصرف داروهای ضد درد و بهبود عملکرد انجام می‌گیرد، کنترل مؤثر درد پس از عمل اهمیت ویژه‌ای دارد. بیماران مبتلا به استئوآرتریت (OA) معمولاً برای کاهش درد از داروهای مسکن مانند داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) یا مواد مخدر (اپیوئیدها) استفاده می‌کنند، در حالی که این داروها، به‌ویژه در سالمندان، ممکن است عوارض جانبی قابل‌توجه و گاه برگشت‌ناپذیری ایجاد کنند. از این رو، شناسایی داروهایی با عوارض کمتر و نیاز به مصرف کوتاه‌مدت‌تر می‌تواند تأثیر مهمی در کنترل درد، افزایش رضایت بیماران، بهبود عملکرد حرکتی و کاهش بار مالی ناشی از مصرف داروهای ضد درد و مخدر داشته باشد. بر این اساس، پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثر ضد درد داروهای دولوکستین و ممانتین در کنترل درد پس از آرتروپلاستی کامل زانو و کاهش نیاز به اپیوئیدها در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های امام خمینی و شفا در شهر ساری در سال ۲۰۲۴ میلادی (۱۴۰۳ هجری شمسی) طراحی و اجرا شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مطابق با اعلامیه هلسینکی انجام شده است. گزارش آن بر اساس بیانیه CONSORT 2025 (ویژه کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی‌شده) تنظیم شد. این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو-کور با کنترل دارونما طراحی و اجرا شد. حجم نمونه بر اساس مطالعه کیم (Kim) و همکاران<sup>(۱۸)</sup> و با استفاده از فرمول محاسبه حجم نمونه برای مشخص کردن تفاوت میانگین‌های دو جامعه فقط با کنترل خطای نوع اول و در نظر گرفتن سطح معناداری ۵ درصد تعیین شد. بر اساس محاسبات انجام‌شده، تعداد کل نمونه‌ها ۱۸۰ نفر (۶۰ نفر در هر گروه) تخمین زده شد. این مطالعه بر روی ۱۸۷ بیمار که در سال ۲۰۲۴ میلادی برنامه‌ریزی شد برای انجام آرتروپلاستی کامل زانو (TKA) در بیمارستان‌های امام خمینی و شفا شهر ساری بستری شوند، طراحی شد. معیارهای ورود موارد زیر را دربر می‌گیرد: تمایل به شرکت در مطالعه با ارائه رضایت‌نامه آگاهانه، سن بیشتر از ۱۸ سال، نداشتن اختلال

اعتبار و پایایی این مقیاس، هم در سطح بین‌المللی<sup>(۳۰)</sup> و هم در ایران، با ضریب  $r = ۰/۸۸$  تأیید شده است<sup>(۳۱)</sup>. این مطالعه شامل مقایسه اثر ضددرد دولوکستین و ممانتین در درد پس از TKA و سپس مقایسه میزان مصرف اپیوئید (مورفین سولفات) طی دوره بستری شدن در سه گروه بود.

## نتایج

در مطالعه حاضر، ۱۸۷ بیمار تحت TKA شرکت کردند. بر اساس جدول ۱، میانگین سنی بیماران در گروه‌های دارونما، ممانتین و دولوکستین به ترتیب برابر با  $۶۵/۹۷ \pm ۷/۲۲$  سال،  $۶۴/۹۸ \pm ۹/۸۵$  سال و  $۶۶/۲۴ \pm ۷/۹۹$  سال بود. آزمون ANOVA یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معناداری در میانگین سن یا شاخص توده بدنی [BMI] بین گروه‌ها وجود ندارد ( $P > ۰/۰۵$ ). همچنین، آزمون خی-دو نشان داد که از نظر متغیر جنسیت نیز تفاوت معناداری بین سه گروه وجود ندارد ( $P > ۰/۰۵$ ).

برای مقایسه متغیرهای کمی بین گروه‌ها از آزمون ANOVA یک‌طرفه و برای بررسی ارتباط متغیرهای کیفی از آزمون‌های خی-دو یا فیشر استفاده شد. همچنین، برای کنترل عوامل مخدوش‌کننده در مقایسه شدت درد و میزان مصرف اپیوئیدهای بین گروه‌ها از مدل‌های معادلات تخمین‌زن تعمیم‌یافته (GEE) و رگرسیون خطی چندگانه بهره گرفته شد. پس از دریافت رضایت‌نامه آگاهانه کتبی، از شرکت‌کنندگان واجد شرایط خواسته شد تا پرسش‌نامه جمعیت‌شناختی-اجتماعی را تکمیل کنند که اطلاعاتی درباره سن، جنسیت، سطح تحصیلات، شغل، شاخص توده بدنی (BMI)، محل سکونت، سطح درآمد، وضعیت تأهل و سابقه پزشکی و مصرف سیگار در آن جمع‌آوری می‌شد. اطلاعات مربوط به مدت زمان بی‌هوشی، مدت جراحی و نوع بیماری نیز از سوابق بیمارستانی استخراج شد. تمام گروه‌ها پروتکل پری‌وپراتیو استاندارد را دنبال کردند. شدت درد پیش از جراحی و در دو هفته و سه ماه پس از عمل با استفاده از مقیاس بصری آنالوگ (VAS؛ ۱۰-۰) ارزیابی شد<sup>(۱۹)</sup>.

جدول ۱: داده‌های جمعیت‌شناختی بیماران در سه گروه دارونما، ممانتین و دولوکستین

متغیر	دارونما (n = ۶۲)	ممانتین (n = ۶۲)	دولوکستین (n = ۶۲)
سن (متوسط $\pm$ SD)	$۶۵/۹۷ \pm ۷/۲۲$	$۶۴/۹۸ \pm ۹/۸۵$	$۶۶/۲۴ \pm ۷/۹۹$
BMI (متوسط $\pm$ SD)	$۲۹/۱۲ \pm ۳/۹۷$	$۲۹/۵۸ \pm ۴/۱۵$	$۳۰/۰۸ \pm ۳/۵۸$
جنسیت			
زن	۵۳ (۸۴/۱۰٪)	۵۴ (۸۷/۱۰٪)	۵۳ (۸۵/۵۰٪)
مرد	۱۰ (۱۵/۹۰٪)	۸ (۱۲/۹۰٪)	۹ (۱۴/۵۰٪)
تحصیلات			
ادبیات	۲۴ (۳۸/۱۰٪)	۲۱ (۳۳/۹۰٪)	۲۵ (۴۰/۳۰٪)
زیر دیپلم دبیرستان	۲۸ (۴۴/۴۰٪)	۱۷ (۲۷/۴۰٪)	۲۵ (۴۰/۳۰٪)
بالای دیپلم دبیرستان	۱۱ (۱۷/۵۰٪)	۲۴ (۳۸/۷۰٪)	۱۲ (۱۹/۴۰٪)
وضعیت تأهل			
متأهل	۵۶ (۸۸/۹۰٪)	۵۰ (۸۰/۶۰٪)	۵۵ (۸۸/۷۰٪)
مطلقه یا بیوه	۷ (۱۱/۱۰٪)	۱۲ (۱۹/۴۰٪)	۷ (۱۱/۳۰٪)
شغل			
خانه‌دار	۴۷ (۷۴/۶۰٪)	۴۵ (۷۲/۶۰٪)	۴۲ (۶۷/۷۰٪)
کارمند/بازنشسته	۵ (۷/۹۰٪)	۱۳ (۲۱/۰۰٪)	۸ (۱۲/۹۰٪)
سایر	۱۱ (۱۷/۵۰٪)	۴ (۶/۵۰٪)	۱۲ (۱۹/۴۰٪)
محل سکونت			
شهر	۴۹ (۷۷/۸۰٪)	۴۴ (۷۱/۰۰٪)	۴۱ (۶۶/۱۰٪)
روستا	۱۴ (۲۲/۲۰٪)	۱۸ (۲۹/۰۰٪)	۲۱ (۳۳/۹۰٪)
سطح درآمد			
پایین / متوسط	۵۴ (۸۵/۷۰٪)	۴۵ (۷۲/۶۰٪)	۵۰ (۸۰/۶۰٪)
بالا	۹ (۱۴/۳۰٪)	۱۷ (۲۷/۴۰٪)	۱۲ (۱۹/۴۰٪)
وضعیت سیگار کشیدن			
سیگاری	۵۹ (۹۵/۲۰٪)	۵۶ (۹۳/۳۰٪)	۵۵ (۹۱/۷۰٪)
غیرسیگاری	۳ (۴/۸۰٪)	۴ (۶/۷۰٪)	۵ (۸/۳۰٪)

\*از نظر آماری معنادار بود ( $P > ۰/۰۵$ ).

و تخصیص به یکی از سه گروه مطالعه ارتباط معناداری با میزان مصرف اوپیوئید طی بستری نداشتند ( $P > 0/05$ ). به‌طور مشخص، با کنترل تأثیر سایر متغیرها، میانگین مصرف اوپیوئید در گروه‌های ممانتین و دولوکستین به ترتیب ۰/۱۲ و ۰/۰۱ واحد بیشتر از گروه دارونما بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ( $P > 0/05$ ). همچنین، میانگین مصرف اوپیوئید در بیماران با سطح تحصیلات زیر دیپلم در مقایسه با افراد بی‌سواد ۰/۹۳ واحد کمتر بود و این تفاوت معنادار بود ( $P > 0/05$ ). میانگین مصرف اوپیوئید در افراد دارای دیپلم یا تحصیلات بالاتر نیز ۰/۲۸ واحد کمتر از افراد بی‌سواد بود، اما این تفاوت معنادار نبود ( $P > 0/05$ ). علاوه بر این، به ازای هر واحد افزایش شدت درد پیش از عمل، میانگین مصرف اوپیوئید طی بستری ۰/۵۴ واحد افزایش یافت که این نیز معنادار بود ( $P > 0/05$ ). به‌طور مشابه، به ازای هر واحد افزایش سن بیماران، میزان مصرف اوپیوئید ۰/۰۱ واحد افزایش یافت که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ). تفسیر سایر متغیرها نیز به همین شکل است و نشان می‌دهد که تغییرات اصلی مصرف اوپیوئید تحت تأثیر شدت درد پیش از عمل و سطح تحصیلات بوده است. مطابق جدول ۴، شدت درد بین سه گروه مطالعه در زمان‌های پیش از جراحی، دو هفته پس از جراحی و سه ماه پس از جراحی با هم مقایسه شد. برای تحلیل داده‌ها از مدل چندمتغیره معادلات تخمین‌زنن تعمیم‌یافته GEE استفاده شد تا شدت درد بین سه گروه ممانتین، دولوکستین و دارونما با کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده مقایسه شود. نتایج نشان داد که فقط متغیر زمان بود که تأثیر معنادار آماری در کاهش شدت درد داشت ( $P > 0/05$ ). بین سه گروه و سایر متغیرها، تفاوت معناداری در شدت درد مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ).

بنابراین، سه گروه از نظر سن، شاخص توده بدنی و جنسیت همگن بودند. با این حال، تفاوت معناداری میان توزیع فراوانی بیماران بر اساس سطح تحصیلات بین گروه‌ها وجود داشت ( $P > 0/05$ ). بر اساس جدول ۲، میزان ۲۸/۶۰ درصد بیماران در گروه دارونما، ۶/۵۰ درصد در گروه ممانتین و ۱۹/۴۰ درصد در گروه دولوکستین دارای بیماری قلبی بودند و این تفاوت بین سه گروه از نظر آماری معنادار بود ( $P > 0/05$ ). با این حال، تفاوت مشاهده‌شده در توزیع فراوانی سایر بیماری‌های زمینه‌ای شامل دیابت، فشار خون بالا و کلسترول خون بالا بین سه گروه معنادار نبود ( $P > 0/05$ ).

مطابق جدول ۳ میزان مصرف اوپیوئید (مورفین سولفات) طی دوره بستری بین سه گروه با استفاده از آزمون کروسکال-والیس با هم مقایسه شد. نتایج نشان داد که میانگین میزان مصرف اوپیوئیدها طی بستری به ترتیب برابر با  $5/2 \pm 70/01$  میلی‌گرم در گروه کنترل،  $6/2 \pm 11/29$  میلی‌گرم در گروه ممانتین و  $5/2 \pm 76/07$  میلی‌گرم در گروه دولوکستین بود. تفاوت میانگین مصرف اوپیوئیدها بین سه گروه از نظر آماری معنادار نبود.

( $P > 0/05$ ). برای مقایسه میزان مصرف اوپیوئیدها بین سه گروه، در حالی که تأثیر عوامل مخدوش‌کننده کنترل شود، ابتدا یک مدل رگرسیون خطی تک‌متغیره بر داده‌ها برازش شد و سپس تمام متغیرهایی که در حالت تک‌متغیره  $P < 0/25$  داشتند در مدل رگرسیون خطی چندگانه در نظر گرفته شدند. با کنترل تأثیر سایر متغیرها در مدل، مشخص شد که ارتباط آماری معنی‌داری میان سطح تحصیلات (زیر دیپلم در مقایسه با بی‌سواد) و شدت درد پیش از عمل با میزان مصرف اوپیوئید (مورفین) طی دوره بستری وجود دارد ( $P > 0/05$ ). سایر متغیرها

جدول ۲: داده‌های بیماران در سه گروه دارونما، ممانتین و دولوکستین

متغیر	دولوکستین (n = ۶۲)	ممانتین (n = ۶۲)	دارونما (n = ۶۲)	P-value
بیماری زمینه‌ای				۰/۸۹
خیر	۲۰ (۳۲/۳۰٪)	۲۲ (۳۵/۵۰٪)	۲۰ (۳۱/۷۰٪)	
بله	۴۲ (۶۷/۷۰٪)	۴۰ (۶۴/۵۰٪)	۴۳ (۶۸/۳۰٪)	
دیابت				۰/۴۶
خیر	۴۸ (۷۷/۴۰٪)	۵۱ (۸۲/۳۰٪)	۴۶ (۷۳/۰۰٪)	
بله	۱۴ (۲۲/۶۰٪)	۱۱ (۱۷/۷۰٪)	۱۷ (۲۷/۰۰٪)	
فشار خون بالا				۰/۶۵
خیر	۳۰ (۴۸/۴۰٪)	۳۰ (۴۸/۴۰٪)	۲۶ (۴۱/۳۰٪)	
بله	۳۲ (۵۱/۶۰٪)	۳۲ (۵۱/۶۰٪)	۳۷ (۵۸/۷۰٪)	
کلسترول خون بالا				۰/۵۰
خیر	۳۷ (۵۹/۷۰٪)	۴۳ (۶۹/۴۰٪)	۴۲ (۶۶/۷۰٪)	
بله	۲۵ (۴۰/۳۰٪)	۱۹ (۳۰/۶۰٪)	۲۱ (۳۳/۳۰٪)	
بیماری قلبی				۰/۰۰۶
خیر	۵۰ (۸۰/۶۰٪)	۵۸ (۹۳/۵۰٪)	۴۵ (۷۱/۴۰٪)	
بله	۱۲ (۱۹/۴۰٪)	۴ (۶/۵۰٪)	۱۸ (۲۸/۶۰٪)	

\*از نظر آماری معنادار بود ( $P > 0/05$ ).

## بحث

این مطالعه کنترل شده تصادفی با هدف بررسی اثر ضددرد دولوکستین (۲۰ میلی‌گرم) و ممانتین (۱۰ میلی‌گرم) که پیش و پس از عمل به بیماران تحت آرتروپلاستی کامل زانو (TKA) تجویز شد انجام شد. یافته‌های کلیدی شامل موارد زیر است:

کاهش درد وابسته به زمان: شدت درد در طول زمان در همه گروه‌ها به‌طور معناداری کاهش یافت که با الگوی معمول بهبود پس از عمل جراحی مطابقت دارد؛ زیرا التهاب و آسیب بافتی به تدریج فروکش می‌کند. این یافته با مطالعه مروری نظام‌مند چنگ (Cheng) و همکاران (۲۰۲۵) همخوانی دارد که نشان می‌دهد درد پس از جراحی طی چند هفته کاهش می‌یابد، صرف نظر از مداخلات دارویی<sup>(۳۲)</sup>.

پس از کنترل هم‌زمان متغیرهای هم‌پوشان (covariates)، میانگین شدت درد به میزان ۰/۰۶ واحد در هر روز پس از عمل کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنادار بود ( $P > 0/05$ ).

در اندازه‌گیری پایه (پیش از جراحی)، میانگین شدت درد در گروه‌های ممانتین و دولوکستین به ترتیب ۰/۱۳ و ۰/۰۵ واحد بیشتر از گروه دارونما بود، اما این تفاوت‌ها از نظر آماری معنادار نبودند ( $P > 0/05$ ).

علاوه بر این، نرخ کاهش روزانه درد در گروه‌های ممانتین و دولوکستین به ترتیب ۰/۰۱۵ و ۰/۰۱۲ واحد در روز بود که تفاوت معناداری با گروه دارونما نداشت ( $P > 0/05$ ).

همچنین، شدت درد در ساکنان مناطق روستایی ۰/۱۵ واحد بیشتر از ساکنان شهری بود، اما این تفاوت نیز از نظر آماری معنادار نبود ( $P > 0/05$ ).

### جدول ۳: مقایسه میزان مصرف اوپیوئید (مورفین) بین سه گروه با کنترل اثر عوامل مخدوش‌کننده با استفاده از مدل رگرسیون خطی چندگانه

P-value	مؤلفه (۹۵ درصد فاصله ...)	متغیر (سطح رفرنس)
-	-	گروه (دارونما)
۰/۷۳	-۰/۶۱ (-۰/۸۷، ۰/۱۲)	ممانتین
۰/۹۷	-۰/۷۰ (-۰/۷۲، ۰/۰۱)	دولوکستین
۰/۳۷	-۰/۰۲ (-۰/۰۵، ۰/۰۱)	سن
۰/۰۰۱	۰/۵۴ (۰/۲۱، ۰/۸۷)	شدت درد پیش از جراحی
-	-	جنسیت (زن)
۰/۷۷	-۰/۱۳ (-۱/۶۱، ۰/۷۹)	مرد
-	-	سطح تحصیلات (ادبیات)
۰/۰۱*	-۱/۹۳ (-۲/۶۶، ۰/۲۰)	زیر دیپلم
۰/۵۱	-۰/۲۸ (-۱/۱۶، ۰/۵۸)	دیپلم و بالای آن
-	-	وضعیت تأهل (متأهل)
۰/۱۳	-۰/۲۰ (-۱/۵۴، ۰/۶۷)	بیوه
-	-	درآمد خانواده (پایین، متوسط)
۰/۲۴	-۰/۳۶ (-۱/۴۳، ۰/۵۳)	بالا/ بسیار بالا
-	-	بیماری قلبی (خیر)
۰/۶۴	-۰/۹۹ (-۱/۶۱، ۰/۱۸)	بیماری قلبی (بله)

\*از نظر آماری معنادار بود ( $P > 0/05$ ).

### جدول ۴: شدت درد در سه گروه: دارونما، ممانتین و دولوکستین بر اساس دوره‌های اندازه‌گیری

P-value	سه ماه بعد از جراحی	ده هفته بعد از جراحی	قبل از جراحی	گروه
<۰/۰۰۱	۱/۶۸ ± ۰/۶۰	۳/۹۶ ± ۰/۹۶	۸/۸۷ ± ۰/۹۰	دارونما
<۰/۰۰۱	۱/۶۵ ± ۰/۷۹	۳/۵۳ ± ۰/۹۳	۸/۹۴ ± ۰/۹۲	ممانتین
<۰/۰۰۱	۱/۵۵ ± ۰/۵۹	۳/۵۲ ± ۱/۰۰	۸/۸۱ ± ۰/۹۲	دولوکستین
	۰/۸۸	۰/۵۶	۰/۶۵	P-value

\*از نظر آماری معنادار بود ( $P > 0/05$ ).

تجربه کردند، اما ممانتین کاهش درد بیشتری در طول زمان نشان داد<sup>(۳۰)</sup>. به طور مشابه، در مطالعه ما، دولوکستین و ممانتین با کاهش موقتی شدت درد همراه بودند، اما هیچ یک از این مداخلات در مقایسه با دارونما از نظر آماری در کاهش درد پس از عمل یا مصرف اوپیوئیدها برتری معناداری نداشتند. در مطالعه ما، برای مقایسه شدت درد بین سه گروه مطالعه و کنترل متغیرهای مخدوش کننده، از مدل چندمتغیره معادلات تخمین زن تعمیم یافته (GEE) استفاده شد. نتایج نشان داد که فقط متغیر زمان تأثیر معنادار آماری در کاهش شدت درد داشت ( $P > 0.05$ ). در بین گروه‌ها یا سایر متغیرها تفاوت معناداری در شدت درد مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). پس از کنترل هم‌زمان متغیرهای هم‌پوشان (covariates)، میانگین شدت درد به میزان ۰/۰۶ واحد در هر روز پس از عمل کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنی دار بود ( $P > 0.05$ ). مصرف بالاتر اوپیوئید با تحصیلات پایین تر ( $P > 0.05$ ) و شدت درد پایه هم‌بستگی داشت که این یافته با مدل‌های روان-اجتماعی ادراک درد مطابقت دارد. مشابه یافته‌های مطالعه ما، افرادی که سطح تحصیلات پایین تری دارند ممکن است سواد سلامت کمتری داشته باشند که این امر می‌تواند به ادراک بالاتر درد یا کارآمدی کمتر در مواجهه با درد منجر شود<sup>(۳۱)</sup>. مطالعه‌ای که هادن (Hadden) و همکاران در سال ۲۰۱۶ انجام دادند، نشان داد که کاهش سواد سلامت با مصرف بیشتر اوپیوئید و نتایج درد بدتر در بیماران ارتوپدی همراه است که این امر نقش عوامل روان-اجتماعی را برجسته می‌کند. همچنین، شدت درد پیش از عمل از پیش‌بینی کننده‌های مهم مصرف اوپیوئیدها بود<sup>(۳۲)</sup>.

### محدودیت‌ها

نتایج بالینی ما بر اساس نمونه‌ای کوچک به دست آمده است و بنابراین باید با احتیاط تفسیر شود. ارزیابی درد فقط با پرسش‌نامه VAS انجام شد.

استفاده از ابزارهای چندبعدی مانند شاخص استئوآرتریست دانشگاه‌های وسترن انتاریو و مک‌مستر (WOMAC) می‌توانست ارزیابی بهتری از درد و عملکرد ارائه دهد. دوره پیگیری سه‌ماهه ممکن است درد ادامه‌دار پس از عمل را به خوبی نشان ندهد. این مطالعه حساسیت مرکزی را بررسی نکرد، در حالی که این عامل در تعدیل ادراک درد عاملی شناخته شده است. در نهایت، جراحی TKA عملی تهاجمی با آسیب بافتی قابل توجه است و برخی بیماران ممکن است اختلالات روانی مانند افسردگی، اضطراب یا بی‌خوابی را پس از آن تجربه کنند؛ بنابراین، هنوز مشخص نیست که کاهش علائم مستقیماً ناشی از اثر دارو در مسیرهای درد است یا از تأثیر آن در خلق و اضطراب ناشی می‌شود.

### نتیجه‌گیری

تجویز روزانه این نوع مکمل غذایی به مدت حداکثر دو ماه، علاوه بر درمان استاندارد، می‌تواند بهبود قابل توجه و بالینی در درد، علائم، عملکرد و

در مطالعه ما، نه دولوکستین و نه ممانتین در مقایسه با دارونما بر کاهش درد پس از عمل یا مصرف اوپیوئیدها برتری آماری معناداری نداشتند. دولوکستین دارویی SNRI است که می‌تواند با تقویت مسیرهای مهاری نزولی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) درد را تعدیل کند<sup>(۳۳)</sup>. سازوکار ضد درد آن از طریق تنظیم سروتونین و نوراپی‌نفرین عمل می‌کند، به طوری که مهار مسیرهای درد در مغز و نخاع افزایش می‌یابد و بخش‌هایی از لوب پیشانی مغز فعال می‌شوند<sup>(۳۴)</sup>. برخی مطالعات نشان داده‌اند که دولوکستین می‌تواند، از طریق مسدود کردن کانال‌های  $Na^+$  و مهار فعالیت نورون‌ها در پی آسیب محیطی، اثر ضدحسی (antinoceptive) نیز داشته باشد<sup>(۳۵)</sup>. تحقیقات اخیر درباره نقش دولوکستین در مدیریت درد پس از TKA نتایج متناقضی ارائه کرده‌اند. برای مثال، پیا پینسونرساک (Piya Pinsornsak) و همکاران (۲۰۲۴) گزارش دادند که دوز پایین دولوکستین می‌تواند مصرف مورفین پس از جراحی و بهبود علائم KOOS را در هفته‌های ششم و دوازدهم کاهش دهد. با این حال، کاهش درد در حالت استراحت یا هنگام راه رفتن معنادار نبود و از این رو، از دوز پایین دولوکستین می‌توان به عنوان کمک‌درمانی در کنار روش‌های چندوجهی کنترل درد پس از TKA بهره گرفت<sup>(۳۶)</sup>.

این یافته با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. در مطالعه ما، دولوکستین با کاهش موقتی شدت درد همراه بود، اما هیچ یک از مداخلات (دولوکستین یا ممانتین) در مقایسه با دارونما از نظر آماری برتری معناداری در کاهش درد پس از عمل یا کاهش مصرف اوپیوئیدها نشان ندادند. مطالعه یوان (Yuan) و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که دولوکستین می‌تواند درد حاد پس از جراحی را بلافاصله کاهش دهد، مصرف اوپیوئیدها را کاهش دهد و به روند بهبودی کمک کند، بدون اینکه ریسک عوارض جانبی دارویی در بیماران پس از TKA افزایش یابد<sup>(۳۷)</sup>.

ممانتین یک آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده NMDA است که فرض می‌شود، با کاهش حساسیت مرکزی و هیپرآلژزی، درد را تسکین دهد. ممانتین دارای وابستگی کم به اثر آنتاگونیستی گیرنده NMDA است و در دوزهای ۲۰-۶۰ میلی‌گرم در روز به بروز علائم روان‌پریشی‌گونه یا جدایی طلبانه (dissociation) منجر نمی‌شود. مصرف ممانتین به عنوان داروی کمکی بدون اوپیوئید پیش از جراحی در مطالعات متعددی بررسی شده است که نتایج متنوعی را نشان داده‌اند<sup>(۳۸)</sup>. نتایج مطالعه مروری نظام‌مند و متاآنالیز نیر (Nair) و همکاران (۲۰۲۴) نشان داد که مصرف ممانتین پیش از جراحی می‌تواند درد بلافاصله پس از عمل را کاهش دهد، بدون اینکه عوارض جانبی غیرمعمول ایجاد شود. با این حال، شواهد موجود در ادبیات علمی کافی نیست تا بتوان مصرف ممانتین را به عنوان اقدامی روتین پیش از جراحی‌های انتخابی توصیه کرد<sup>(۳۹)</sup>. در مطالعه سادات فخر (Saadat Fakhri) و همکاران (۲۰۲۵) در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، اثربخشی ممانتین در کاهش درد حاد پس از عمل در مقایسه با ویتامین C در بیماران جراحی شکم ارزیابی شد. نتایج نشان داد که ممانتین به‌طور معناداری نمرات درد در ۲۴ ساعت اول را کاهش می‌دهد و مصرف مواد مخدر را کم می‌کند. هر دو گروه کاهش درد را

- 7 Atukorala I, Makovey J, Lawler L, Messier S.P, Bennell K, Hunter D.J. Is there a dose-response relationship between weight loss and symptom improvement in persons with knee osteoarthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(8):1106-14. DOI: 10.1002/acr.22805. DOI: 10.1002/acr.22805.
- 8 Hamilton T.W, Strickland L.H, Pandit H.G. A meta-analysis on the use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(16):1340-50. DOI: 10.2106/JBJS.15.01202.
- 9 Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(43):732-740. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0732
- 10 Schuessler B. What do we know about duloxetine's mode of action? Evidence from animals to humans. *BJOG: An International J Obs Gynaecol*. 2006; 113 Suppl 1:5-9. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00877.x.
- 11 Bellingham G.A, Peng P.W.H. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(3):294-303. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181df2645.
- 12 Finnerup N.B, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin R.H, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
- 13 Rahimzadeh P, Imani F, Faiz S, Mohsenpour A.M, Nasiri A. The effect of premedication with oral memantine on pain control after orthopedic surgery. *Anesthesiol Pain*. 2013;39(4):216-222.
- 14 Taheri M, Mirkheshti A, Khak M, Adili Y. Comparing the use of memantine with dextromethorphan and placebo to reduce pain before orthopedic surgery. *J Cell Mol Anes*. 2017;2(4):e149554.
- 15 Konno S, Oda N, Ochiai T, Alev L. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine monotherapy in Japanese patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(22):1709-1717. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001707.
- 16 YaDeau J.T, Brummett C.M, Mayman D.J, Lin Y, Goytizolo E.A, Padgett D.E, et al. Duloxetine and subacute pain after knee arthroplasty when added to a multimodal analgesic regimen. *Anesthesiology*. 2016;125(3):561-72. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001228.
- 17 Emik U, Unal Y, Arslan M, Demirel C.B. The effects of memantine on recovery, cognitive functions, and pain after propofol anesthesia. *Braz J Anesthesiol*. 2016;66:485-91. DOI: 10.1016/j.bjane.2015.03.002.
- 18 Kim M.S, Koh I.J, Sung Y.G, Park D.C, Na J.W, In Y. Preemptive duloxetine relieves postoperative pain and lowers wound temperature in centrally sensitized patients undergoing total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Med*. 2021;10(13):2809. DOI: 10.3390/jcm10132809.
- 19 Mendelson G, Selwood T.S. Measurement of chronic pain: A correlation study of verbal and nonverbal scales. *J Behav Assess*. 1981;3(4):263-9.

نمره کل WOMAC بیماران استئوآرتریت زانو ایجاد کند و نسبت به دارونما برتری معنادار نشان دهد.

با توجه به هزینه کمتر نسبت به عوامل بیولوژیک و سهولت مصرف، جایگاه این دارو به‌عنوان گزینه مکمل در خطوط اولیه درمان OA قابل تأمل است. انجام کارآزمایی‌های طولانی‌تر و مقایسه مستقیم با سایر مکمل‌های رایج برای تثبیت شواهد توصیه می‌شود.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از دریافت تأییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد: IR.MAZUMS.REC.1403.205) انجام شد و در ثبت ملی کارآزمایی‌های بالینی ایران (کد: IRCT20241013063346N1) به ثبت رسید. در طول فرایند تحقیق، استانداردهای اخلاقی به‌طور کامل رعایت شد. شرکت‌کنندگان کاملاً از محرمانه بودن اطلاعات خود مطلع شدند و پیش از تکمیل پرسش‌نامه‌ها، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی ارائه کردند.

### حمایت مالی

دانشگاه علوم پزشکی مازندران از این مطالعه حمایت مالی کرده است.

### تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت پشتیبانی و همکاری در طول دوره مطالعه اعلام می‌دارند.

### منابع

- 1 Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020;29-30: 100587. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100587.
- 2 Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden N.K, Branco J, Curtis E.M, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- 3 Yang G, Wang J, Liu Y, Lu H, He L, Ma C, et al. Burden of knee osteoarthritis in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the global burden of Disease Study 2019. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(12):2489-500. DOI: 10.1002/acr.25158.
- 4 Farsad F, Davoudi Z, Delkash P, Ahmadvadeh A. Comparison of the Analgesic Effect of Glucosamine Sulfate with Duloxetine in Patients with Knee Osteoarthritis. *Res Med*. 2023;47(2):1-11.
- 5 Katz J.N, Arant K.R, Loeser R.F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *Jama*. 2021;325(6):568-78. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
- 6 Allen K.D, Thoma L.M, Golightly Y.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):184-95. DOI: 10.1016/j.joca.2021.04.020.

- 20 Vickers E.R, Cousins M.J, Woodhouse A. Pain description and severity of chronic orofacial pain conditions. *Aust Dent J.* 1998;43(6):403-9. DOI: 10.1111/j.1834-7819.1998.tb00200.x.
- 21 Amin M.R, Siratinayer M, Abadi A, Moradyan T. Correlation between visual analogue scale and short form of McGill questionnaire in patients with chronic low back pain. *Qom Univ Med Sci J.* 2012;6(1).
- 22 Cheng H.Y, Beswick A.D, Bertram W, Siddiqui M.A, Goberman-Hill R, Whitehouse M.R, et al. What proportion of people have long-term pain after total hip or knee replacement? An update of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open,* 2025;15(5):e088975. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-088975.
- 23 Cytla B, Skorupa M, Marczyk Ł, Łach A, Gil K. The efficacy of peri-operative duloxetine on reducing post-operative pain and opioid doses-literature review. *J Pre Clin Clin Res.* 2024;18(3):236-245. DOI: 10.26444/jpccr/189646.
- 24 Lin Y, Jiang M, Liao C, Wu Q, Zhao J. Duloxetine reduces opioid consumption and pain after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research,* 2024;19(1):181. DOI: 10.1186/s13018-024-04648-5.
- 25 Stoetzer C, Papenberg B, Doll T, Völker M, Heineke J, Stoetzer M, et al. (2016). Differential inhibition of cardiac and neuronal Na<sup>+</sup> channels by the selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine. *Eur J Pharmacol.* 2016;783:1-10. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.051.
- 26 Pinsornsak P, Phunphakchit J, Pinsornsak P, Boontanapibul K. (2024). Does postoperative low-dose duloxetine provide analgesic effect and lower morphine consumption after primary total knee arthroplasty? A prospective, double-blind, randomized controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2024;144(11):4979-4987. DOI: 10.1007/s00402-024-05591-0.
- 27 Yuan M, Tang T, Ding Z, Li H, Zhou Z. (2022). Analgesic effect of perioperative duloxetine in patients after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):242. DOI: 10.1186/s12891-022-05194-z.
- 28 Kurian R, Raza K, Shanthanna H. A systematic review and meta-analysis of memantine for the prevention or treatment of chronic pain. *Eur J Pain.* 2019;23(7):1234-1250. DOI: 10.1002/ejp.1393.
- 29 Nair A, Dudhedia U, Thakre M, Borkar N. Efficacy of memantine premedication in alleviating postoperative pain-A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Anaesth.* 2024;18(1):86-94. DOI: 10.4103/sja.sja\_398\_23.
- 30 Saadat Fakhri M, Mohajeri A, Amini B, Shah Hosseini R, Rafizadeh F, Esmaili E, et al. Comparative efficacy of memantine and vitamin C in postoperative pain management: a randomized clinical trial. *Pain Manag,* 2025;15(7):379-385. DOI: 10.1080/17581869.2025.2516415.
- 31 Çevik H.S, Emiral G.Ö, Özcan MF, Aldemir F, Çevik, H.B. Health literacy in orthopaedic lower limb trauma patients: A cross-sectional survey study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2024;110(1):103605. DOI: 10.1016/j.otsr.2023.103605.
- 32 Hadden K.B, Prince L.Y, Barnes C.L. (2016). Health Literacy and Opioid Use in Orthopaedic Patients. *J Surg Orthop Adv,* 2016;25(4):234-237.