

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۴، شماره ۳، بهار ۱۳۹۳

## استفاده از گاباپنتینوئیدها به عنوان داروی کمکی در درمان درد پس از عمل جراحی



علیرضا خواجه نصیری<sup>۱</sup>

۱. استادیار گروه بیهوشی و فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

آسیب‌پذیری روانی. روندهای پاتوفیزیولوژیک که متعاقب آسیب بافتی یا عصبی رخ می‌دهند بیانگر این نکته‌اند که درد حاد ممکن است به درد پایدار تبدیل شود. التهاب در محل آسیب بافتی رگباری از فعالیت نوسیسپتورهای آوران ایجاد می‌کند که سبب حساس شدن سیستم عصبی محیطی و مرکزی شده و تغییرات عملکردی در اعصاب محیطی، نخاع، مسیرهای بالاتر مرکزی درد و سیستم عصبی سمپاتیک به وجود می‌آورد<sup>(۱،۲)</sup>. به نظر می‌رسد که گیرنده‌های خاصی همانند گیرنده ان‌متیل‌دی‌آسپاراتات اهمیت ویژه‌ای در ایجاد درد مزمن به دنبال آسیب حاد داشته باشند، گرچه سایر نوروترانسمیترها و پیام‌آوران ثانویه مثل ماده P و پروتئین کیناز C- $\gamma$  نیز نقش عمده‌ای در حساس شدن نخاع و ایجاد درد مزمن دارند<sup>(۱)</sup>. به دنبال آمپوتاسیون یک عضو، سازماندهی مجدد (reorganization) و نقشه‌برداری مجدد (remapping) کورتکس سوماتوسنسوری و سایر ساختارهای کورتیکال ممکن است عاملی برای ایجاد درد فانتوم باشند. مسیرهای نزولی کنترل درد نیز احتمالاً عاملی تعیین کننده در ایجاد درد مزمن هستند<sup>(۳)</sup>.

درد مزمن پس از جراحی اغلب یک جزء نوروپاتیک دارد. درد نوروپاتیک حتی در مراحل ابتدایی پس از عمل هم دیده می‌شود<sup>(۴)</sup>. به همین دلیل داروهایی که به‌طور سنتی در درمان درد نوروپاتیک مزمن به کار می‌روند بطور فزاینده‌ای به عنوان داروی ادجونت برای درد حول و حوش عمل جراحی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها شامل ضدافسردگی‌ها (مثل آمی‌تریپتیلین)، ضد تشنج‌ها (مثل گاباپنتینوئیدها)، آنتاگونیست‌های

درد حاد به دنبال عمل جراحی مسئله شناخته شده‌ای است که اغلب بیماران از آن رنج می‌برند. اما درد مزمن به دنبال اعمال جراحی مشکلی است که کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد. ۱۰٪ تا ۶۵٪ بیماران جراحی شده (بسته به نوع عمل جراحی) ممکن است مبتلا به درد مزمن شوند که ۲٪ تا ۱۰٪ آنان درد شدید دارند<sup>(۱)</sup>. حتی شاید در برخی موارد ارتباط بین درد مزمن بیمار و جراحی قبلی ناشناخته باقی بماند. درد مزمن پس از جراحی شیوع نسبتاً بالایی پس از بعضی جراحی‌ها دارد: آمپوتاسیون (۳۰-۸۵٪)، توراکتومی (۵-۶۵٪)، ماستکتومی (۵۷-۱۱٪)، هر نیورافی اینگوینال (۵-۶۳٪)، سزارین (۶-۵۵٪)، کله‌سیستکتومی (۳-۵۰٪)<sup>(۳)</sup>.

تعریف دقیقی برای درد مزمن پس از جراحی ارائه نشده است و همین مسئله، به اضافه تفاوت در روشهای تشخیصی و پرسشنامه‌های به کار رفته ممکن است توجیه کننده اختلاف در میزان‌های شیوع در مطالعات مختلف باشد. در حال حاضر پذیرفته شده است که طول مدت درد پس از جراحی باید حداقل دو ماه پس از زمان عمل باشد تا بتوان چنین تشخیصی را مطرح کرد<sup>(۳)</sup>.

ریسک فاکتورهای ایجاد درد مزمن پس از جراحی را می‌توان به سه گروه عمده تقسیم کرد<sup>(۳)</sup>:

عوامل قبل از عمل: شدت درد قبل از عمل، آسیب‌پذیری روانی مانند فاجعه‌سازی (catastrophizing)، اضطراب قبل از عمل، جوان بودن، جنس مؤنث، استعداد ژنتیک.  
عوامل حین عمل: روش جراحی و آسیب به اعصاب.  
عوامل پس از عمل: شدت درد پس از عمل، رادیوتراپی در موضع، شیمی درمانی نورو توکسیک، افسردگی، اضطراب،

نویسنده مسئول: علیرضا خواجه نصیری، استادیار گروه بیهوشی و فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

ایمیل: khajehnasiri@razi.tums.ac.ir

بر روی گیرنده‌های آن متیل‌دی‌آسپاراتات<sup>(۵،۹)</sup>، اما این که این مکانیسم‌ها تا چه اندازه در اثرات بی‌دردی این داروها نقش دارند هنوز کاملاً مشخص نیست.

تفاوت اساسی گاباپنتین و پره‌گابالین بیشتر به فراهمی زیستی این دو دارو مربوط است تا به مکانیسم اثر آنها. گاباپنتین در قسمت محدودی از دوز دوزنوم جذب می‌شود اما جذب پره‌گابالین در تمام روده باریک می‌تواند صورت گیرد. پس از اشباع ظرفیت جذب گاباپنتین در دوازدهه افزایش دوزهای بعدی سبب افزایش به‌تدریج کمتری در غلظت خونی دارو می‌شود، درحالی‌که جذب پره‌گابالین در سرتاسر محدوده دوزهای درمانی به‌طور خطی صورت گرفته و هر افزایش دوز با افزایش غلظت خونی همراه خواهد بود. بنابراین می‌توان انتظار داشت که گاباپنتین دارای یک سقف برای اثرات درمانی و عوارض جانبی است ولی این در مورد پره‌گابالین صدق نمی‌کند. هم‌گاباپنتین و هم‌پره‌گابالین اتصال پروتئینی جزئی داشته و بدون متابولیسم قابل توجهی از طریق کلیه دفع می‌شوند، لذا تنظیم دوز در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه باید صورت گیرد. با توجه نداشتن متابولیسم کبدی و بی‌تاثیر بودن در مهار یا القای آنزیم‌های کبدی، این داروها تداخلات فارماکوکینتیک با سایر داروها ندارند. آنتی‌اسیدها حتی تا دو ساعت پس از مصرف، جذب گاباپنتین را به‌میزان زیادی کاهش می‌دهند<sup>(۱۰، ۷)</sup>.

گاباپنتینوئیدها در حالت کلی به‌خوبی تحمل می‌شوند. از عوارض پره‌گابالین می‌توان به خواب‌آلودگی، منگی، سردرد، و اختلالات بینایی اشاره کرد. گاباپنتین علاوه بر خواب‌آلودگی و منگی می‌تواند باعث ایجاد ادم محیطی نیز بشود. جالب توجه است که بر طبق داده‌های موجود گاباپنتین می‌تواند سبب کاهش احتمال دلیریوم پس از عمل جراحی شود، و پره‌گابالین نیز ممکن است میزان استفراغ را کمتر کند. این اثرات ممکن است از طریق کاهش دوز اپیوئیدها اعمال شوند<sup>(۷)</sup>. در حال حاضر داده‌های مبتنی بر شواهد در مورد زمان شروع این داروها (قبل یا بعد از عمل) و طول مدت زمان بهینه مصرف آنها در دست نیست. اثر بخشی فارماکولوژیک بهینه پره‌گابالین با دوزهای مساوی یا بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم قبل از عمل و ادامه مصرف این دوز دو بار در روز تا ۴۸-۲۴ ساعت بعد حاصل می‌شود<sup>(۱۰)</sup>.

گیرنده آن‌متیل‌دی‌آسپاراتات (مثل کتامین و منیزیم)، تثبیت‌کننده‌های غشای سلولی (مثل لیدوکائین) و آلفا ۲ آگونیسست‌ها (مثل کلونیدین و دکسمتومیدین) می‌باشند<sup>(۴)</sup>.

در مطالعات متعدد نشان داده شده‌است که داروهایی از قبیل گاباپنتین و پره‌گابالین نه تنها می‌توانند سبب کاهش شدت درد حاد پس از عمل و کاهش دوز مخدرها شوند، بلکه ممکن است در پیشگیری از درد مزمن پس از عمل نیز نقش داشته باشند. یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز دقیق توسط کلارک و همکاران در سال ۲۰۱۲ که در نهایت ۸ مطالعه بر روی گاباپنتین و ۳ مطالعه بر روی پره‌گابالین را بررسی کرده بود نشان داد که در ۴ مطالعه از گروه گاباپنتین و در هر سه مطالعه از گروه پره‌گابالین میزان بروز درد و استفاده از داروهای آنالژژیک در درازمدت کاهش یافت. از شش مطالعه که معیار عملکرد درازمدت را نیز بررسی کرده بودند در ۴ مطالعه مشخص شد که استفاده از گاباپنتین و پره‌گابالین سبب بهبود درازمدت پیامدهای عملکردی بیمار می‌شود. البته مطالعاتی که نتایج مثبت بدست آورده بودند دوزهای بالاتری از داروها را قبل از عمل استفاده کرده و تجویز دارو را پس از عمل نیز ادامه داده بودند<sup>(۵)</sup>. در یک مرور سیستماتیک دیگر نشان داده شد که مصرف گاباپنتین قبل از عمل جراحی سبب کاهش بیشتر درد پس از عمل نسبت به گروه کنترل شده و همچنین می‌تواند سبب کاهش دوز اپیوئیدها و کاهش عوارض آنها شود<sup>(۶)</sup>.

شناخته‌شده‌ترین مکانیسم برای اثر آنالژژیک گاباپنتینوئیدها اتصال به ساب یونیت 1- $\alpha 2\delta$  کانال کسیمی وابسته به ولتاژ پره‌سیناپتیک و تعدیل آزادسازی نوروترانسمیترهای تحریکی (بویژه گلوتامات) از نوسیسپتورهای فعال شده می‌باشد که باعث کاهش تحریک‌پذیری نورونی و مهار حساس شدن مرکزی و هایپرالژیا و آلودینیا می‌شود<sup>(۴،۷)</sup>. مطالعات اخیراً نشان داده‌است که این داروها باعث اختلال در انتقال ساب یونیت 1- $\alpha 2\delta$  به انتهای پره‌سیناپتیک نورون‌های گانگلیون ریشه خلفی نخاع (DRG) شده و از این طریق ورود کلسیم به داخل سلول را کاهش می‌دهند<sup>(۸)</sup>. در عین حال مکانیسم‌های دیگری نیز برای این داروها پیشنهاد شده‌اند از جمله فعال کردن مسیره‌های مهار درد نورآدرنرژیک در نخاع و مغز<sup>(۷)</sup>، افزایش فعالیت کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ، و تاثیر

## References

1. Miller RD. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010; 2758-9.
2. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM. APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence. 3rd ed. Melbourne: ANZCA & FPM 2010;9-12.
3. Buvanendran A. Chronic Postsurgical Pain: Are We Closer to Understanding the Puzzle? *Anesth Analg* 2012;115(2):231-2
4. Ramaswamy S, Wilson JA, Colvin L. Non-opioid-based adjuvant analgesia in perioperative care. *BJA: CEACCP* 2013;13(5):152-7
5. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijesundera DN, Katz J. The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2012;115(2):428-442.
6. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Anesth Analg* 2007;104(6):1545-56.
7. Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, Carroll IR. Perioperative Gabapentinoids: Choice of Agent, Dose, Timing, and Effects on Chronic Postsurgical Pain. *Anesthesiology* 2013;119(5):1215-21.
8. Bauer CS, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Lujan R, Dickenson AH, Dolphin AC. The anti-allodynic  $\alpha 2\delta$  ligand pregabalin inhibits the trafficking of the calcium channel  $\alpha 2\delta$ -1 subunit to presynaptic terminals in vivo. *Biochem. Soc. Trans* 2010;38(2):525-528.
9. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr. Opin. Pharmacol* 2006;6(1):108-113.
10. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: Pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacol. Res* 2012;65(4):411-29.