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



استفاده از گاباپنتینوئیدهـا بـه عنـوان داروی کمکـی در درمـان درد پـس از عمـل جراحـی

علیرضا خواجه نصیری[۱]

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

درد حاد به‌دنبال عمل جراحی مسئله شناخته شده‌ای است که اغلب بیماران از آن رنج می‌برند. اما درد مزمن به‌دنبال 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[۱]. حتی شاید در برخی موارد ارتباط بین درد مزمن بیمار و جراحی قبلی ناشناخته باقی بماند. درد مزمن پس از جراحی شیوع نسبتا بالایی پس از بعضی جراحی‌ها دارد: آمپوتاسیون (۸۵-۳۰٪)، توراکوتومی (۶۵-۵٪)، ماستکتومی (۵۷-۱۱٪)، هرنیورافی اینگوینال (۶۳-۵٪)، سزارین (۵۵-۶٪)، کله‌سیستکتومی (۵۰-۳٪)[۲].

تعریف دقیقی برای درد مزمن پس از جراحی ارائه نشده است و همین مسئله، به‌اضافه تفاوت در روشهای تشخیصی و پرسشنامه‌های به‌کار رفته ممکن است توجیه کننده اختلاف در میزان‌های شیوع در مطالعات مختلف باشد. در حال حاضر پذیرفته شده‌است که طول مدت درد پس از جراحی باید حداقل دو ماه پس از زمان عمل باشد تا بتوان چنین تشخیصی را مطرح کرد[۳].

ریسک فاکتورهای ایجاد درد مزمن پس از جراحی را می‌توان به سه گروه عمده تقسیم کرد[۳]:

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 نوروتوکسیک، افسردگی، اضطراب، 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 به‌وجود می‌آورد[۱،۲]. به‌نظر می‌رسد که گیرنده‌های خاصی همانند گیرنده ان‌متیل‌دی‌آسپاراتات اهمیت ویژه‌ای در ایجاد درد مزمن به‌دنبال آسیب حاد داشته باشند، گرچه سایر نوروترانسمیترها و پیام‌آوران ثانویه مثل ماده P و پروتئین‌کیناز C-γ نیزنقش عمده‌ای در حساس شدن نخاع و ایجاد درد مزمن دارند[۱]. به‌دنبال 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 احتمالا عاملی تعیین کننده در ایجاد درد مزمن هستند[۳].

درد مزمن پس از جراحی اغلب یک جزء نوروپاتیک دارد. درد نورو پاتیک حتی در مراحل ابتدایی پس از عمل هم دیده می‌شود[۲،۴]. به‌همین دلیل داروهایی که به‌طور سنتی در درمان درد نوروپاتیک مزمن به‌کار می‌روند بطور فزاینده‌ای به‌عنوان 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

نویسنده مسئول: علیرضا خواجه نصیری، استادیار گروه بیهوشی و فلوشیپ درد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
ایمیل: khajehnasiri@razi.tums.ac.ir

[Downloaded from jap.iums.ac.ir on 2026-11-22]

گیرنده ان‌متیل‌دی‌آسپاراتات (مثل کتامین و منیزیم)، تثبیت‌کننده‌های غشای سلولی (مثل لیدوکائین) و آلفا ۲ آگونیست‌ها (مثل کلونیدین و دکسمدتومیدین) می‌باشند[۴].

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 آنالژزیک 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[۵].

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[۶].

شناخته‌شده‌ترین مکانیسم برای اثر آنالژزیک گاباپنتینوئیدها اتصال به ساب یونیت α2δ-1 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 هایپرآلژزیا و آلودینیا می‌شود[۴،۷]. مطالعات اخیرا نشان داده‌است که این داروها باعث اختلال در انتقال ساب یونیت α2δ-1 به انتهای پره‌سیناپتیک نورون‌های گانگلیون ریشه خلفی نخاع (DRG) شده و از این طریق ورود کلسیم به داخل سلول را کاهش می‌دهند[۸]. در عین حال مکانیسم‌های دیگری نیز برای این داروها پیشنهاد شده‌اند از جمله فعال کردن مسیرهای مهار درد نورآدرنرژیک در نخاع و مغز[۷]، افزایش فعالیت کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ، و تاثیر بر روی گیرنده‌های ان متیل‌دی آسپاراتات[۵،۹]، اما این‌که این مکانیسم‌ها تا چه اندازه در اثرات بی‌دردی این داروها نقش دارند هنوز کاملا 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 دوئودنوم جذب می‌شود اما جذب پره گابالین 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. هم گاباپنتین و هم پره‌گابالین اتصال پروتئینی جزئی داشته و بدون متابولیسم قابل توجهی از طریق کلیه دفع می‌شوند، لذا تنظیم دوز دربیماران 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[۱۰ و ۷].

گاباپنتینوئیدها در حالت کلی به‌خوبی تحمل می‌شوند. از عوارض پره‌گابالین می‌توان به خواب‌آلودگی، منگی، سردرد، و اختلالات بینایی اشاره کرد. گاباپنتین علاوه بر خواب آلودگی 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[۷].

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[۱۰].

[Downloaded from jap.iums.ac.ir on 2026-11-22]

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, Wijeysundera 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 α2δ ligand pregabalin inhibits the trafficking of the calcium channel α2δ-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.

[Downloaded from jap.iums.ac.ir on 2026-11-22]