

تأثیر گاباپنتین در میزان مصرف مخدر و کنترل درد حاد پس از جراحی‌های پستان: مروری بر متون

امیرحسین اسکندری^۱، صدف علی پور^۲

چکیده

زمینه و هدف: جراحی پستان یکی از اعمال بسیار شایع در جهان و ایران است. در حال حاضر تجویز داروهای مخدر شایع‌ترین روش کنترل درد پس از جراحی می‌باشد، لیکن توجه به پیامدهای ناشی از مصرف بالای آن ضرورت کاهش مصرف و جایگزینی با داروی دیگر را می‌طلبد. هدف این مطالعه «تعیین تأثیر گاباپنتین در میزان مصرف مخدر و کنترل درد حاد پس از جراحی‌های پستان» است.

روش بررسی: برای انجام این مطالعه، از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Medline، Ovid، Pubmed و Scopus از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹، و Google Scholar در ۳۵۰ نتیجه اول، مطالعات کارآزمایی بالینی و مقالات مروری نظام‌مند، جمع‌آوری شدند. ۶۲ مقاله مرتبط توسط دو محقق، بررسی و در نهایت مطالب از ۲۲ مقاله استخراج و وارد مطالعه گردید؛ یافته‌های نهایی جمع‌بندی شدند.

یافته‌ها: در نهایت یافته‌ها نشان داد که گاباپنتین در کاهش درد حاد پس از جراحی پستان تأثیر بسزایی دارد. مصرف داروهای مخدر پس از جراحی با مصرف گاباپنتین قبل و یا بعد از عمل کاهش داشته است. همچنین عوارض پس از عمل مانند تهوع و استفراغ عموماً با مصرف گاباپنتین کاهش یافته و یا بدون تغییر باقی می‌ماند.

نتیجه‌گیری: استفاده از گاباپنتین بر کنترل شدت درد و مصرف مخدر پس از جراحی پستان تأثیر قابل ملاحظه‌ای دارد. لذا استفاده از این دارو در کنترل درد حاد پس از اعمال جراحی پستان توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: درد پس از عمل، گاباپنتین، مخدر، جراحی پستان، سرطان پستان

دریافت مقاله: دی ۱۳۹۷

پذیرش مقاله: اردیبهشت ۱۳۹۸

* نویسنده مسئول:

امیرحسین اسکندری؛

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

Email :
dr_a_eskandari@yahoo.com

۱ استادیار پژوهشی، متخصص بیهوشی، معاونت آموزشی، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

۲ دانشیار گروه جراحی عمومی، مرکز تحقیقات بیماریهای پستان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مقدمه

درد به معنای ایجاد یک حس و تجربه‌ی روانی ناخوشایند در فرد همراه با صدمه واقعی و یا بالقوه به بافت بدن او می‌باشد (۱). درد حاد پس از جراحی، دردی است که مستقیماً ناشی از برش جراحی و صدمات آن است و به همراه اسپاسم عضلانی بعد از جراحی دیده می‌شود (۲). در مطالعات مختلف دیده شده که ۸۰ تا ۸۶ درصد بیماران که جراحی می‌شوند، درد پس از عمل را تجربه می‌کنند که ۷۵ تا ۸۸ درصد از این افراد درد متوسط تا شدید دارند. میزان درد پس از عمل به مقدار زیادی به نوع جراحی انجام شده، مداخلات ضد درد به‌کار گرفته شده و مدت زمان سپری شده از جراحی هنگام ارزیابی درد مرتبط است. همچنین از دیگر عوامل موثر بر شدت درد می‌توان از سنین جوانتر، جنسیت مونث، سابقه درد پیش از عمل، اضطراب و اندازه برش جراحی نام برد (۳ و ۴). درد عموماً در یک دوره مشخص زمانی رخ می‌دهد و شدت آن بیشتر در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل است. در صورتی که درد حاد به‌خوبی کنترل و درمان نشود، می‌تواند مشکلاتی نظیر کاهش تهویه الوئولی و کاهش ظرفیت حیاتی ریه‌ها، پنومونی، تاکی کاردی، افزایش فشار خون، ایسکمی میوکارد، تاخیر در ترمیم زخم، طولانی شدن مدت اقامت در بیمارستان، و تبدیل به درد مزمن را باعث شود (۵).

درد حاد پس از جراحی یکی از نگرانی‌های عمده‌ی بیماران است که کاندید عمل جراحی می‌باشند. این نگرانی می‌تواند با ایجاد تاخیر در مراجعه و انجام جراحی به موقع بیمار، باعث اختلال جدی در روند درمان شود. همچنین یکی از عوامل مهم ایجاد دردهای مزمن، وجود درد حاد شدید پس از جراحی است، و عدم کنترل مناسب درد حاد می‌تواند منجر به ناتوانی طولانی و گاه مادام‌العمر بیمار شود (۶ و ۷). Gan در مطالعه خود نشان داد در ۸۰٪ بیماران درد پس از عمل به مقدار کافی تسکین داده نمی‌شود (۳) از طرفی، در تجربیات خود دیده‌ایم که اغلب اعضای کادر درمانی، و حتی خود بیماران، باور دارند که درد جزو لاینفک جراحی است که می‌باید تحمل شود، لذا به کنترل کامل درد پرداخته نمی‌شود. نادیده گرفته شدن درمان موثر درد به‌صورت کلی نگرشی جهانی است که در منابع معتبر نیز به آن اشاره شده است (۶).

درمان درد حاد پس از عمل، یک پروسه‌ی فعال است و می‌باید با ارزیابی دقیق قبل از عمل بیمار، در نظر گرفتن نوع جراحی، سنجیدن فواید و مضرات داروها و توجه به تکنیک‌های نوین کنترل درد، بهترین

روش درمانی انتخاب گردد (۸) از جمله روش‌های متداول در کنترل درد پس از عمل، استفاده از داروهای ضد درد (خوراکی یا تزریقی، مخدری یا غیرمخدری) می‌باشد. در حال حاضر تجویز داروهای مخدر شایعترین روش کنترل درد پس از جراحی است، و معمولاً به عنوان خط اول درمانی در کنترل درد بعد از عمل مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ لیکن توجه به پیامدهای ناشی از مصرف بالای آن ضرورت بازبینی و کاهش مصرف را می‌طلبد. مسلماً انتخاب داروها تنها به میزان موثر بودن روی درد بر نمی‌گردد، بلکه عوارض جانبی مصرف آنها نیز فاکتور تعیین کننده‌ای در به‌کارگیری آنهاست (۱). استفاده از داروهای مخدری همراه با عوارضی مانند تضعیف تنفسی، خواب آلودگی، فلج روده‌ای، تهوع و استفراغ، طولانی شدن زمان ریکاوری، وابستگی و سوءمصرف است. در این رابطه Hah و همکاران در مطالعه‌ای گزارش کردند در آمریکا بالغ بر ۱۳ درصد بیماران بعد از جراحی به مصرف مخدر ادامه می‌دهند (۹) لذا استفاده از داروهای دیگر همراه با مخدرها می‌تواند ضمن کاهش درد، میزان مصرف مخدر و عوارض ناشی از آن را کم کند (۱۰ و ۱۱) از سوی دیگر برخی از رسپتورها، مدیاتورها، و نوروترانسمیترها در سیستم اعصاب محیطی و مرکزی نقش شناخته شده‌ای در ایجاد درد متعاقب برش جراحی دارند و بسیاری از آنها برای دردهای محل انسبزیون اختصاصی و منحصر به فرد هستند. بنابراین، توجه به این اختصاصی بودن استفاده از برخی داروها مانند گاباپنتین را جهت درمان موثرتر و عوارض جانبی کمتر، مطرح می‌سازد (۱۲).

جراحی پستان یکی از شایعترین اعمالی است که در کشور انجام می‌شود. بخش بزرگی از این اعمال در زمینه‌ی سرطان پستان که خود شایعترین سرطان در زنان می‌باشد، انجام می‌گیرد (۱۶-۱۳). بخش دیگری از اعمال نیز مربوط به بیماری‌های خوش‌خیم، اعمال زیبایی و همچنین بازسازی پستان پس از ماستکتومی است. در تقسیم‌بندی، ماستکتومی جزو اعمالی قرار می‌گیرد که شدت درد پس از آن در رده متوسط تا شدید می‌باشد (۱۷). دیده شده است که حدود ۴۰ تا ۶۰ درصد زنانی که تحت جراحی سرطان پستان قرار می‌گیرند، درد حاد پس از عمل را تجربه می‌کنند و تعداد قابل توجهی از آنان دچار درد مزمن می‌شوند که در مطالعات مختلف شیوعی از ۱۰ تا ۶۰ درصد برای آن ذکر شده است (۲۱-۱۸). نکته‌ی قابل توجه اینکه شدت درد حاد پس از جراحی پستان یک فاکتور قوی پیشگویی کننده برای ایجاد درد مزمن می‌باشد (۱۸).

تجربه‌ی ما نشان می‌دهد که با وجود تجویز گسترده‌ی گاباپنتین در دردهای نوروپاتی در ایران، این دارو در درمان دردهای حاد پس از

تا ۲۰۱۹، و Google Scholar در ۳۵۰ نتیجه اول (به دلیل بی ارتباطی کامل نتایج صفحات آخر جستجو) با کلمات کلیدی breast cancer, breast surgery, postoperative pain, mastectomy, gabapentin, postoperative analgesia, ERAS, multimodal therapy در ترکیبات مختلف کلمات، جستجو شد. با توجه به استراتژی به کار رفته، در جستجوی Google Scholar ۳۵۰ نتیجه که ۵۰ نتیجه‌ی آخر، غیر مرتبط بود و در PubMed ۵۲ مورد و در Scopus ۲۹ مورد، و در Ovid Medline تعداد ۵۰ مورد به دست آمد. در مجموع ۶۲ مقاله مرتبط با اهداف پژوهش حاضر انتخاب شد که از این تعداد، ۲۲ مورد حاوی پاسخ‌هایی به سوال تحقیق بود و وارد مطالعه گردید. مقالات به دست آمده توسط ۲ پژوهشگر مطالعه و بررسی شد و موارد مرتبط و مناسب با هدف پژوهش وارد مطالعه گردیدند.

یافته‌ها

نتایج مرتبط با کاهش درد و نیاز به مخدر بعد از عمل و همچنین کاهش عوارض ناشی از مصرف گاباپنتین در جدول ۱ آورده شده است.

عمل، به ندرت استفاده می‌شود. با توجه به اینکه جراحی پستان از جمله اعمال بسیار شایع در ایران است، و لزوم کنترل مصرف مخدر در درمان درد پس از جراحی یک نیاز جدی است، بر آن شدیم تا این مطالعه مروری با هدف «تعیین تاثیر گاباپنتین در میزان مصرف مخدر، عوارض جانبی و کنترل درد حاد پس از جراحی‌های پستان» انجام دهیم تا در صورت اثربخشی مناسب گاباپنتین، این دارو را به عنوان دارویی موثر جهت استفاده در این نوع جراحی‌ها توصیه نماییم.

روش بررسی

سوال: آیا گاباپنتین به عنوان تک دارو و یا بخشی از رژیم ترکیبی در کنترل درد حاد پس از اعمال جراحی پستان، موثر است؟ و آیا سبب کاهش نیاز به مخدر می‌گردد؟ آیا سبب افزایش عوارض پس از عمل می‌شود؟
طراحی: مطالعات کارآزمایی بالینی و مقالات مروری نظام‌مند در خصوص تجویز گاباپنتین قبل، حین یا بعد از جراحی پستان که میزان درد و مصرف مخدر پس از عمل را بررسی نموده بودند، در بانک‌های اطلاعاتی Ovid, Pubmed, Medline و Scopus از سال ۲۰۰۰

جدول ۱: خصوصیات عمومی و نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی

نویسنده اول و سال چاپ	تعداد بیمار و نوع عمل	دوز گاباپنتین (mg)	داروی مورد مقایسه	کاهش درد	کاهش مخدر	کاهش عوارض
مطالعات تک دارویی						
Dirks ۲۰۰۲ (۲۲)	۷۰ ماستکتومی	۱۲۰۰-۱ ساعت ق.ع.	پلاسبو	+	+	-
Fassulaki ۲۰۰۲ (۲۳)	۷۵ جراحی سرطان پستان	۱۲۰۰ روزانه، ۱۰ روز	مگزپلین یا پلاسبو	+	+	----
Kim ۲۰۰۴ (۲۴)	۴۱ ماستکتومی	۹۰۰-۱ ساعت ق.ع.	بدون دارو	-	-	-
Metry ۲۰۰۸ (۲۵)	۱۰۱ ماستکتومی	۱۲۰۰-۲ ساعت ق.ع. یا ب.ع.	دو گروه گابا نسبت به هم یا پلاسبو	+	+	+
Grover ۲۰۰۹ (۲۶)	۴۶ ماستکتومی	۶۰۰-۱ ساعت ق.ع.	پلاسبو	+	+	-
Butt ۲۰۱۰ (۲۷)	۱۰۰ ماستکتومی	۱۲۰۰-۱ ساعت ق.ع.	پلاسبو	+	+	----
Cui ۲۰۱۰ (۲۸)	۶۰ ماستکتومی	۱۲۰۰-۲ ساعت ق.ع.	پلاسبو	+	+	-
Doha ۲۰۱۰ (۲۹)	۶۰ جراحی سرطان پستان	۱۲۰۰-۲ ساعت ق.ع.	پلاسبو	+	+	**-/+
Amr ۲۰۱۰ (۳۰)	۱۵۰ ماستکتومی	۳۰۰-شب ق.ع تا ۱۰ روز	ونلافاکسین یا پلاسبو	+	+	----
Bharti ۲۰۱۳ (۳۱)	۴۰ ماستکتومی	۶۰۰-۲ ساعت ق.ع.	پلاسبو	+	+	-
Azemati ۲۰۱۳ (۳۲)	۱۰۰ جراحی سرطان پستان	۶۰۰-نیم ساعت ق.ع.	پلاسبو	+	!	-
Gosai ۲۰۱۵ (۳۳)	۹۰ ماستکتومی	۶۰۰-۱ ساعت ق.ع.	کلونیدین یا پلاسبو	+	+	-
Hah ۲۰۱۸ (۹)	۴۱ ماستکتومی ۳۰ لامپکتومی	۱۲۰۰-ق.ع. و ۶۰۰ سه بار در روز تا ۷۲ ساعت	پلاسبو	-	+	----

مطالعات با روش درمان ترکیبی

----	----	+	پلاسیبو	۴۰۰- هر ۶ ساعت از شب ق.ع. تا ۸ روز ب.ع.	۵۰ جراحی سرطان پستان	Fassoulaki ۲۰۰۵ (۳۴)
-/+	+	+	بدون دارو یا مدالیته	دوز؟ ق.ع.*	۱۹۱ جراحی سرطان پستان	Gartner ۲۰۱۰ (۳۵)
+	+	+	بدون دارو یا مدالیته	۶۰۰ ق.ع.	۳۷۲ ماستکتومی و بازسازی	Chiu ۲۰۱۸ (۳۶)
----	+	+	استامینوفن تزریقی یا بدون دارو	۹۰۰ ق.ع.	۵۶۰ جراحی سرپایی پستان*	Barker ۲۰۱۸ (۳۷)

* شامل جراحی‌های کانسر و غیرکانسری پستان، ** کاهش تهوع و استفراغ، افزایش سرگیجه، *** دوز ثبت نشده است. ق.ع.= قبل از عمل، ب.ع.= بعد از عمل

استفاده نمودند و در حین عمل نیز دگزامتازون و اندانسترون تجویز نمودند. در تحقیقی که توسط Barker و همکاران اجرا شده است (۳۷)، به یک گروه گاباپنتین همراه با استامینوفن و یا سلکوکسیب داده شده است، به گروه دیگر فقط استامینوفن تزریقی، و در گروه سوم دارو تجویز نگردیده است. نتایج هر ۴ مطالعه در ارتباط با اثر بر میزان درد، کاهش مصرف مخدر، و تهوع و استفراغ در جدول ۱ دیده می‌شود.

یافته‌ی قابل توجه دیگر این است که در برخی مطالعات، میزان داروی بیهوشی مورد نیاز با و بدون مصرف گاباپنتین نیز بررسی شده است که در همه موارد میزان نیاز کاسته شده بود. Doha و همکاران (۲۹)، Bharti و همکاران (۳۱)، و Azemati و همکاران (۳۲) به ترتیب نشان داده‌اند که میزان مصرف فنتانیل و ایزوفلوران، پروپوفول، و رمیفنتانیل حین عمل کاهش داشته است.

بحث

درک مکانیسم‌های پایه ایجاد درد پس از جراحی منجر به یافتن استراتژی‌های موثر و استفاده از تکنیک‌های مختلف در درمان آن می‌گردد (۱۲). جهت کنترل درد پس از جراحی پستان همانند سایر اعمال جراحی از روش‌های مختلف مانند استفاده از داروهای خوراکی و یا تزریقی به صورت تک دارویی یا روش ترکیبی (Multimodal) استفاده می‌شود. انتخاب هر دارو و روش استفاده‌ی دارای مزایا و عوارض خاص خود را دارد. علاوه بر این با توجه به آناتومی و محل قرارگیری پستان به عنوان یک غده‌ی داخل پوستی روی دنده‌ها، و اینکه عصب‌گیری اصلی آن از اعصاب بین دنده‌های ۲ تا ۶ می‌باشد؛ تکنیک‌های ته‌جامی مانند تزریق بی‌حس کننده‌های موضعی، بلوک بین دنده‌ای، بی‌حسی اپیدورال سینه‌ای و بلوک پاراورتبرال نیز برای کنترل درد پس از جراحی سرطان پستان استفاده می‌گردند.

گاباپنتین از دسته داروهای ضد تشنج است و اولین بار برای

در ۱۳ مورد از مطالعات، برای برآورد اثر گاباپنتین روی درد ناشی از جراحی در کارآزمایی بالینی اثر گاباپنتین با پلاسیبو مقایسه شده است. در ۹ مطالعه، گاباپنتین فقط با پلاسیبو مقایسه شده است که تنها در یک مورد تغییری در درد پس از عمل ایجاد نشده و در سایر موارد کاهش درد گزارش شده است. در ۴ مطالعه‌ی دیگر از مجموع ۱۳ مطالعه، بیماران در ۳ گروه بررسی شده‌اند که در یکی از گروه‌ها پلاسیبو و در ۲ گروه دیگر دارو تجویز شده است. نتایج مطالعه‌ی Metry و همکاران (۲۵) نشان داد که ۲ روش تجویز قبل و بعد از عمل نسبت به پلاسیبو برای کاهش درد حین حرکت و در حال استراحت هر دو، موثر بودند. در مطالعه‌ی Gosai و همکاران (۳۳) نیز گاباپنتین بر هر ۲ نوع درد اثر کاهنده داشته است. در مقایسه با داروی ونلافاکسین در مطالعه‌ی Amr و Yousef (۳۰) و همچنین داروی مگزیتین در مطالعه‌ی Fassoulaki و همکاران (۲۳) گاباپنتین فقط سبب کاهش درد حین حرکت شده بود. اثرات بر میزان مصرف مخدر پس از عمل و میزان عوارض در جدول ۱ گزارش شده است.

در چهار مطالعه‌ی آخر جدول، گاباپنتین به صورت تک دارو تجویز نشده است بلکه همزمان با داروهای دیگر، در زمان‌های مختلف نسبت به عمل، یا همراه با بلوک‌های عصبی تجویز گردیده و با گروه دوم مقایسه شده است. در مطالعه‌ی Fassoulaki و همکاران (۳۴) در سال ۲۰۰۵، همراه با گاباپنتین از کرم بی‌حس کننده‌ی موضعی و بلوک شبکه براکیال و اعصاب بین دنده‌ای استفاده شده است و در گروه کنترل به ترتیب به جای این موارد از پلاسیبو خوراکی، کرم پلاسیبو موضعی، و نرمال سالین تزریقی استفاده شده است. Gartner و همکاران (۳۵) علاوه بر تجویز گاباپنتین قبل از عمل، پاراستامول، دکسترومتورفان، و سلکوکسیب قبل از عمل و دگزامتازون و اندانسترون حین عمل تجویز نمودند و در مقابل در گروه دیگر از درمان یا مدالیته خاصی استفاده ننمودند. Chiu و همکاران (۳۶) نیز در گروه کنترل تجویزی نداشتند و در گروه مورد، همراه با گاباپنتین قبل از عمل، از استامینوفن، اسکوپولامین، بی‌حسی رژیونال و بلوک پاراورتبرال

علاوه بر مطالعات فوق، مطالعات دیگری (۱۷ و ۱۸) به صورت اختصاصی اثر گاباپنتین بر روی درد و میزان مصرف مخدر پس از جراحی پستان (به صورت خاص و یا در کنار سایر اعمال جراحی) را بررسی نموده‌اند. Rai و همکاران در یک مرور نظام‌مند جهت بررسی اثر پره‌گابالین و گاباپنتین، مطالعاتی از جمله ۸ مطالعه‌ی RCT مربوط به گاباپنتین را بررسی و متاآنالیز کردند. در این ۸ مطالعه، مجموعاً ۵۱۶ مورد کاندید جراحی سرطان پستان وجود داشت که تمامی آنها قبل از جراحی گاباپنتین خوراکی با هدف بررسی اثر آن روی درد حاد و میزان مصرف مورفین پس از عمل دریافت نموده بودند. نتایج، تاثیر مثبت گاباپنتین را در کنترل درد حاد بعد از عمل و کاهش میزان مصرف مورفین پس از جراحی و عدم تاثیر روی درد مزمن پس از عمل به صورت معنی‌دار نشان داد (۱۹) و Jiang و همکاران طی یک مرور نظام‌مند ۹ مورد RCT شامل ۵۷۶ بیمار کاندید جراحی سرطان پستان را بررسی نمودند. این گروه تمام مطالعات گروه Rai به‌علاوه یک RCT مربوط به سال ۲۰۱۰ را در بررسی خود آوردند. در نتایج متاآنالیز مشاهده شد که نتیجه‌ی مصرف گاباپنتین قبل از عمل (با دوزهای ۳۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم) همراه با کاهش مصرف مورفین به اندازه‌ی ۴/۹ میلی‌گرم، کاهش درد بلافاصله و ۲۴ ساعت پس از عمل، کاهش درد مزمن، و کاهش تهوع بوده است (۲۰). Fabritius و همکاران مرور نظام‌مند دیگری را روی ۷۴ RCT انجام دادند، این مطالعات اثر مصرف گاباپنتین خوراکی قبل از ۴ نوع جراحی ماستکتومی، کوله‌سیستکتومی، هیستکتومی، و آرتروپلاستی را روی درد و میزان مصرف مخدر پس از عمل ارزیابی می‌کردند. از میان این مطالعات، ۱۰ مطالعه مربوط به ماستکتومی بود که جمعیت ۶۶۷ مورد ماستکتومی را در تحقیق خود وارد نموده بودند. این مطالعات نسبت به مطالعه‌ی Jiang دو RCT مربوط به سالهای ۲۰۱۰ و ۲۰۱۵ بیشتر و یک مطالعه ۲۰۰۲ را کمتر داشت (تفاوت در حذف یا اضافه شدن مطالعات قدیمی مربوط به معیارهای ورود مطالعه است). نتایج به ترتیب شامل کاهش کلی شدت درد و همچنین کاهش میزان درد ۶ ساعت بعد از عمل حین استراحت، ۶ ساعت بعد از عمل حین حرکت، ۲۴ ساعت بعد از عمل حین حرکت و ۲۴ ساعت بعد از عمل حین استراحت با گاباپنتین بود. همزمان کاهش مصرف مخدر در ۲۴ ساعت اول پس از عمل نیز دیده شد (۱۷).

یافته‌های مطالعات بررسی شده تاییدکننده‌ی اثر مثبت گاباپنتین بر کاهش درد به خصوص درد حین حرکت، و کاهش مصرف مخدر بعد از عمل می‌باشد. نکته‌ی قابل اهمیت دیگر این است که با توجه به مزایای

درمان تشنج ناشی از صرع استفاده شد. گاباپنتین از نظر ساختمانی مشابه گامابوتیریک اسید (Gammabutyric Acid) است، اما در بدن به گاما آمینوبوتیریک اسید یا آگونیست‌های آن تبدیل نمی‌شود. این دارو همچنین مهارکننده‌ی باز جذب گامابوتیریک اسید یا از بین برنده آن نیست. گاباپنتین اتصال پروتئینی جزئی داشته و بدون متابولیسم قابل توجهی از طریق کلیه دفع می‌شود. با توجه به نداشتن متابولیسم کبدی و بی‌تاثیر بودن در مهار یا القای آنزیم‌های کبدی، گاباپنتین تداخلات فارماکوکینتیک با سایر داروها ندارد. امروزه این دارو به‌علت اثر درمانی خوبی که بر روی دردهای نوروپاتیک دارد به داروی خط اول درمان دردهای نوروپاتیک به‌خصوص نوروپاتی دیابتی و نورالژی هرپسی تبدیل شده است. اثر منحصر به‌فرد گاباپنتین روی گیرنده‌های وابسته به ولتاژ کانالهای کلسیمی ساب یونیت آلفا ۲ دلتا ۱ ($\alpha 2 \delta - 1$) و مهار جریان کلسیمی می‌باشد. این گیرنده‌ها در گانگلیون‌های ریشه خلفی نرون‌ها (بخش محیطی سیستم عصبی) وجود دارند و گاباپنتین با مهار آنها و جریان کلسیمی باعث جلوگیری از انتقال پالس به نرونهای شاخ خلفی نخاع (بخش مرکزی سیستم عصبی) و نهایتاً کاهش درد می‌گردد. بنابراین گاباپنتین هم با اثر روی اعصاب محیطی و هم سیستم عصبی مرکزی به کنترل درد کمک خواهد کرد (۳۸).

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که مصرف گاباپنتین قبل از جراحی همراه با کاهش شدت درد و مصرف مخدر بعد از جراحی همراه بوده است. از جمله یک مطالعه‌ی مروری نظام‌مند توسط Arumugam و همکاران با هدف بررسی اثر گاباپنتین بر میزان مصرف مخدر در ۲۴ ساعت اول پس از انواع جراحی‌های الکتیو در سال ۲۰۱۶ انجام گرفت. ۱۷ مطالعه‌ی RCT شامل اطلاعات ۱۷۹۳ بیمار کاندید جراحی‌های الکتیو (از جمله ۲۰ بیمار ماستکتومی) آنالیز شد. کاهش قابل توجه مصرف مخدر در ۲۴ ساعت اول پس از عمل، افزایش خواب آلودگی نسبت به پلاسبو و عدم تفاوت در میزان تهوع و استفراغ نتایج این مطالعه بود (۱۱).

همچنین در مطالعه‌ی مروری نظام‌مند HU و همکاران در سال ۲۰۱۸ بر روی ۷۹ مطالعه‌ی RCT شامل ۶۲۰۱ بیمار کاندید انواع جراحی بدون توجه به نوع عمل، مشخص شده است که تجویز دوز بالاتر گاباپنتین باعث کاهش بیشتر مصرف مخدر در ۲۴ ساعت اول پس از جراحی می‌گردد. همچنین مصرف دوز بالای گاباپنتین (≤ 900 میلی‌گرم) نسبت به دوزهای پایینتر (۳۰۰ یا ۶۰۰ میلی‌گرم) تاثیر بیشتری در کاهش شدت درد حین استراحت در ۲۴ ساعت اول دارد (۳۹).

نتیجه گیری

مطالعات بررسی شده نشان می‌دهد که مصرف گاباپنتین به‌عنوان درمان منفرد و یا همراه با سایر روشهای درمان، تأثیر بسزایی در کاهش درد و کاهش مصرف مخدر پس از جراحی‌های پستان دارد؛ و سبب افزایش عوارض نیز نمی‌گردد. بنابراین به‌عنوان یک نتیجه‌گیری عملی، توصیه می‌شود که این دارو به‌عنوان یکی از داروهای موثر در کنترل درد حاد بعد از اعمال جراحی پستان استفاده شود. همچنین با توجه به اهمیت پیشگیری از ایجاد درد مزمن پس از جراحی‌های پستان، پیشنهاد می‌گردد تحقیقاتی در مورد اثر این دارو بر روی درد مزمن بعد از این‌گونه جراحی‌ها در ایران صورت پذیرد. همچنین پیشنهاد می‌شود نقش گاباپنتین در کاهش داروهای حین بیهوشی در یک مطالعه‌ی جداگانه بررسی گردد.

درمان ترکیبی در کنترل درد پس از جراحی، گاباپنتین علاوه بر اثر بخشی مناسب به‌صورت تک دارویی، می‌تواند به‌عنوان بخشی از درمانهای ترکیبی در این راستا تأثیرگذار باشد. گاباپنتین همچنین، تا حدی بر عوارض پس از جراحی تأثیرگذار است به‌طوری که در مطالعات عمدتاً تهوع و استفراغ پس از جراحی کاهش داشته و یا حداقل افزایش نداشته است؛ درحالی‌که افزودن مخدر می‌تواند سبب افزایش این عوارض گردد. علاوه بر موارد فوق، گاباپنتین میزان مصرف مخدر حین عمل را نیز کاهش می‌دهد که می‌تواند نشان دهنده‌ی افزایش آستانه‌ی درد باشد.

محدودیت‌هایی در انجام این مطالعه وجود داشت: اول، دسترسی به متن کامل مقالات بود که به جز در یک مورد مرتفع گردید؛ ۲ مقاله نیز به زبان غیرانگلیسی بودند که فقط از خلاصه مقاله استفاده گردید؛ سایر محدودیت‌ها شامل یکسان نبودن متغیرها از جمله دوز داروها، نوع داروی گروه کنترل و عوارض بررسی شده در مطالعات بود.

منابع

1. Khan ZH, Karvandian K, Maghsoudloo M & Albareh HM. The role of opioids and non-opioids in postoperative pain relief; A narrative review. Archives of Anesthesiology & Critical Care 2018; 4(1): 430-5.
2. Ceyhan D & Güleç MS. Is postoperative pain only a nociceptive pain? Agri: Agri (Algoloji) Derneği'nin Yayın organidir. The journal of the Turkish Society of Algology 2010; 22(2): 47-52.
3. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: Prevalence, consequences, and prevention. Journal of Pain Research 2017; 10(1): 2287-98.
4. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W & Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: Results from a US national survey. Current Medical Research And Opinion 2014; 30(1): 149-60.
5. Hutchins JL. Improving patient outcomes through state-of-the-art pain control in Breast cancer surgery. American Journal of Hematology/Oncology 2015; 11(5): 29-32.
6. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research. Available at: <https://www.uspainfoundation.org/wp-content/uploads/2016/01/IOM-Full-Report.pdf>. 2011.
7. Kehlet H, Jensen TS & Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. Lancet 2006; 367(9522): 1618-25.
8. Beyaz SG, Bayar F & Erdem AF. Acute postoperative pain. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Serbuelent_Beyaz/publication/280568849_Acute_Postoperative_Pain/links/55ba5db508ae092e965da853/Acute-Postoperative-Pain.pdf. 2011.
9. Hah J, Mackey SC, Schmidt P, McCue R, Humphreys K, Trafton J, et al. Effect of perioperative gabapentin on postoperative pain resolution and opioid cessation in a mixed surgical cohort: A randomized clinical trial. Jama Surgery 2018; 153(4): 303-11.
10. Fletcher D & Martinez V. Should we use gabapentin for postoperative pain control? The Journal of The International Association for The Study of Pain 2015; 156(12): 2402-3.
11. Arumugam S, Lau CS & Chamberlain RS. Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: A meta-analysis. Journal of Pain Research 2016; 9(1): 631-40.

12. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK & Brennan TJ. Postoperative pain--clinical implications of basic research. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology* 2007; 21(1): 3-13.
13. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: Globocan sources and methods. *International Journal of Cancer* 2019; 144(8): 1941-53.
14. Wild CP. The global cancer burden: Necessity is the mother of prevention. *Nature Reviews Cancer* 2019; 19(3): 123-4.
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA & Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68(6): 394-424.
16. Zendejdel K. Cancer Statistics in IR Iran in 2018. *Basic & Clinical Cancer Research* 2019; 11(1): 1-4.
17. Fabritius ML, Geisler A, Petersen PL, Wetterslev J, Mathiesen O & Dahl JB. Gabapentin in procedure-specific postoperative pain management--preplanned subgroup analyses from a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *BioMed Central Anesthesiology* 2017; 17(1): 85.
18. Humble SR, Dalton AJ & Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *European Journal of Pain* 2015; 19(4): 451-65.
19. Cheng GS & Ilfeld BM. A review of postoperative analgesia for Breast cancer surgery. *Pain Management* 2016; 6(6): 603-18.
20. Habib AS, Kertai MD, Cooter M, Greenup RA & Hwang S. Risk factors for severe acute pain and persistent pain after surgery for Breast cancer: A prospective observational study. *Regional Anesthesia And Pain Medicine* 2019; 44(2): 192-9.
21. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, Klauber-DeMore N, Hultman CS & Blau WS. Acute and persistent postoperative pain after Breast surgery. *Pain Medicine: The Official Journal of the American* 2009; 10(4): 708-15.
22. 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.
23. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C & Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after Breast surgery for cancer. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95(4): 985-91.
24. Kim SI, Park DY, Ok SY & Kim Sch. Effects of preemptive gabapentin on postoperative pain after mastectomy. *Korean Journal of Anesthesiology* 2004; 47(4): 527- 31.
25. Metry A, Ishak S & Khattab AM. Does gabapentin have preemptive effects in women undergoing mastectomy? Il gabapentin possiede un effetto pre-emptivo in pazienti sottoposte a mastectomia? *Acta Anaesthesiologica Italica* 2008; 59(1): 62-76.
26. Grover V, Mathew PJ, Yaddanapudi S & Sehgal S. A single dose of preoperative gabapentin for pain reduction and requirement of morphine after total mastectomy and axillary dissection: Randomized placebo-controlled double-blind trial. *Journal of Postgraduate Medicine* 2009; 55(4): 257-60.
27. Butt A, Mohammad K, Ommid M, Ahmad M, Jehan N & Qazi S. A randomized double blind placebo controlled study of prophylactic gabapentin for prevention of postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing mastectomy. *International Journal of Anesthesiology* 2010; 30(1): 1-7.
28. Cui X, Liu F, Liu P, Jing F, Liu Y, Chicheng M, et al. Effect of gabapentin on patient controlled intravenous analgesia after modified radical mastectomy. *Chinese Journal of Postgraduates of Medicine* 2010; 33(33): 13-6.
29. Doha NM, Rady A & El Azab SR. Preoperative use of gabapentin decreases the anesthetic and analgesic requirements in patients undergoing radical mastectomy. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2010; 26(4): 287-91.
30. Amr YM & Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *The Clinical Journal of Pain* 2010; 26(5): 381-5.
31. Bharti N, Bala I, Narayan V & Singh G. Effect of gabapentin pretreatment on propofol consumption, hemodynamic variables, and postoperative pain relief in Breast cancer surgery. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica: Official Journal of The Taiwan Society of Anesthesiologists* 2013; 51(1): 10-3.



32. Azemati S, Gholami Dokouhaki A, Talei A, Khademi S & Moin-Vaziri N. Evaluation of the effect of a preoperative single dose of gabapentin on emergence agitation in patients undergoing Breast cancer surgery. *Middle East Journal of Cancer* 2013; 4(4): 145-51.
33. Gosai N, Patel L, Patel D, Umarania R & Patel B. Comparative evaluation of gabapentin and clonidine for premedication on postoperative analgesia in patient undergoing modified radical mastectomy under general anesthesia. *Asian Pacific Journal of Health Science* 2015; 2(2): 59-63.
34. Fassoulaki A, Triga A, Melemeni A & Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after Breast surgery for cancer. *Anesthesia & Analgesia* 2005; 101(5): 1427-32.
35. Gärtner R, Kroman N, Callesen T & Kehlet H. Multimodal prevention of pain, nausea and vomiting after Breast cancer surgery. *Minerva Anestesiologica* 2010; 76(10): 805-13.
36. Chiu C, Aleshi P, Esserman LJ, Inglis-Arkell C, Yap E, Whitlock EL, et al. Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. *BioMed Central Anesthesiology* 2018; 18(1): 41.
37. Barker JC, DiBartola K, Wee C, Andonian N, Abdel-Rasoul M, Lowery D, et al. Preoperative multimodal analgesia decreases postanesthesia care unit narcotic use and pain scores in outpatient Breast surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2018; 142(4): 443-50.
38. Kukkar A, Bali A, Singh N & Jaggi AS. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Archives of Pharmacal Research* 2013; 36(3): 237-51.
39. Hu J, Huang D, Li M, Wu C & Zhang J. Effects of a single dose of preoperative pregabalin and gabapentin for acute postoperative pain: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal Of Pain Research* 2018; 11(1): 2633-43.
40. Jiang Y, Li J, Lin H, Huang Q, Wang T, Zhang S, et al. The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and morphine consumption after Breast cancer surgery: A meta-analysis. *Medicine* 2018; 97(38): e11581.
41. Rai AS, Khan JS, Dhaliwal J, Busse JW, Choi S, Devereaux P, et al. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing Breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2017; 70(10): 1317-28.

Use of Gabapentin in Management of Acute Pain after Surgery: Review of Literature

Amir Hossein Eskandari¹ (M.D.) - Sadaf Alipour² (M.D.)

1 Assistant professor, Anesthesiologist, Department of Research, Deputy of Education, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

2 Associate Professor, Department of General Surgery, Breast Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Received: Dec 2018

Accepted: Apr 2019

Background and Aim: Breast surgery is one of the most common surgical operations performed worldwide as well as in Iran. Acute postoperative pain is managed by different therapeutic modalities in these procedures, and opioid are the most frequently used option; however, their adverse consequences imposes restriction of use. The goal of this article is to review the effects of gabapentin on postoperative pain and opioid use in breast surgeries.

Materials and Methods: PubMed, Ovid Medline, and Scopus databases from 2000 to 2019; as well as Google scholar, first 350 results, were searched for all clinical trials and review articles about the subject, using various related keywords. Sixty-two articles were reviewed by 2 researchers and finally data from 22 papers were gathered and assessed.

Results: This review demonstrates that gabapentin is effective in reducing acute postoperative pain after breast operations. Also, rate of opioid consumption, an important objective in the period after surgery, is reduced by the use of opioids.

Conclusion: This study prompts the effectiveness of gabapentin in controlling postoperative pain in breast operations; since this drug is very seldom used for this purpose in our country, we propose that medical staff consider it as a powerful option after breast procedures.

Keywords: Postoperative Pain, Gabapentin, Opioid, Breast Surgery, Breast Cancer

* Corresponding Author:
Eskandari AH
Email:
dr_a_eskandari@yahoo.com