



الهه لالی<sup>۱</sup>، دکتر نیایش محبی<sup>۲</sup>، دکتر خیراله غلامی<sup>۲</sup>  
۱. دانشجوی داروسازی ۲. گروه داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران

### خلاصه

درد فانتوم (PLP) یا احساس درد در اندامی که وجود ندارد، اغلب به صورت تجربه سوزش، خفقان و یا احساس سوزن سوزن شدن اتفاق می افتد. در حدود ۸۰-۶۰ درصد از بیماران آمپوته دچار این بیماری ناتوان کننده هستند. اگرچه علت دقیق PLP به طور کامل معلوم نیست، نظریه ها علل چندگانه ای را نشان می دهند. در حالی که هیچ دستورالعمل روشنی برای مدیریت و درمان PLP موجود نیست، محققان استفاده از داروهای ضد تشنج داروهای ضد افسردگی، بی حس کننده ها و آنتا گونیست های گیرنده N - متیل - D - اسپارتات و مخدرها را بررسی کرده اند. در این مقاله، به تعدادی از درمان های غیر دارویی و دارویی درمان درد فانتوم پرداخته می شود.

در ایالات متحده حدود ۱/۷ میلیون نفر دچار قطع عضو و حدود ۸۰-۶۰ درصد از این بیماران دچار درد فانتوم در اندام ها هستند. عوامل خطر این درد ناشناخته است اما بعضی مطالعات نشان می دهند، درد پیش از قطع عضو می تواند یکی از این عوامل باشد. اگرچه PLP در افرادی که قطع عضو داشته اند، رایج است. اغلب با سایر دردها اشتباه گرفته می شود. تشخیص دقیق در مدیریت مناسب بسیار حایز اهمیت است.

## ■ پاتوفیزیولوژی

PLP یک مشکل چند عاملی است و شامل عوامل محیطی، مرکزی و فیزیولوژیک می‌باشد. مکانیسم‌های پیشنهادی عبارتند از: سازمان‌دهی مجدد قشر مغز، برانگیختگی بیش از حد عصب محیطی (peripheral neuron hypersensitivity)، حساسیت و تفکیک حس بینایی.

سازمان‌دهی مجدد قشر مغز یک پدیده در قشر حرکتی اولیه و مناطق سوماتوسنسوری مغز در هنگامی است که اندام قطع می‌شود، مناطق هم جوار در مغز آن را دوباره بازایی (Remap) می‌کنند. وقتی که سلول‌های عصبی در محل قطع عضو تحریک می‌شوند، درد در عضو فانتوم درک می‌گردد. بین میزان بازایی مجدد مغز و شدت درک PLP رابطه وجود دارد.

PNH ناشی از توسعه توده نورونی حاصل از قطع اعصاب محیطی در طول قطع عضو است و up regulation کانال‌های سدیمی در این توده نورونی باعث برانگیختگی بیش از حد می‌شود. حساسیت مرکزی زمانی اتفاق می‌افتد که نورون‌های داخل طناب نخاعی که در ارتباط با درد نیستند، در مناطقی که با درد در ارتباط هستند، جوانه می‌زنند. یکی دیگر از مکانیسم‌های پیشنهادی افزایش فعالیت گیرنده NMDA است که باعث تغییر در جرقه‌های عصبی در سلول‌های درد و تشدید PLP می‌شود.

تفکیک حس عمقی بصری، شامل قطع اتصال بین حافظه احساس‌های عمقی از عضو بدن که اشاره به آگاهی از موقعیت اندام دارد، و حس بینایی به وجود می‌آید. در این نظریه، PLP به دلیل قطع

رابطه و فعال ماندن نورون‌ها بعد از آمپوتاسیون به وجود می‌آید. در حال حاضر، دستورالعمل مشخصی برای مدیریت PLP وجود ندارد و بیشتر با عوامل کنترل‌کننده دردهای نوروپاتیک کنترل می‌شود. با وجود این که همپوشانی در گزینه‌های درمانی وجود دارد، مهم است که برای انتخاب درمان مورد نظر باشد. از آن‌جا که مکانیسم PLP چند عاملی است درمان موثر اغلب چند دارویی می‌باشد مانند داروهای ضد تشنج، ضد افسردگی، مخدرها، بی‌حس‌کننده‌ها آنتاگونیست‌های NMDA که هدف‌های مختلفی را در بر می‌گیرد.

## ■ ضد تشنج‌ها

گاباپنتین که یک ضد تشنج است ساختاری شبیه گابا دارد، مکانیسم آن شامل اتصال با میل بالا به زیر واحد  $\alpha_2 / \Delta_1$  کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ است. یک مطالعه نشان می‌دهد که گاباپنتین در مقادیر مختلف ۳۰۰ تا ۲۴۰۰ میلی‌گرم در هر روز می‌تواند موثر باشد. همچنین در مطالعه‌ای دیگر تفاوت قابل ملاحظه‌ای در شدت درد با دارونما وجود نداشت. علی‌رغم این که مطالعات نتایج متناقضی را نشان می‌دهند، به‌عنوان خط اول درمان در بالین استفاده می‌شود. گاباپنتین معمولاً به خوبی تحمل می‌شود، فقط باید عملکرد کلیوی زیر نظر باشد و طبق آن تنظیم مقدار مصرف صورت پذیرد. کاربامازپین نیز جهت مهار PLP با مهار کانال سدیمی در مقادیر ۶۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم در روز استفاده می‌شود. در مطالعات اولیه، پربالین نیز در مقادیر ۶۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم در روز به کار برده شده است.

## ■ ضداسردگی‌ها

داروهای ضداسردگی سه‌حلقه‌ای (TCA) در دردهای نوروپاتیک به‌طور معمول تجویز می‌شوند. داروهای TCA اثر خود را با مسدود کردن گیرنده‌های نوراپی‌نفرین و پمپ‌ها بازجذب سروتونین کانال سدیم و کانال‌های موسکارینی استیل کولین، هیستامین نوع ۱،  $\alpha_1$  و گابا می‌گذارند. آمی‌تریپتیلین ۵۵ میلی‌گرم، در کاهش شدت درد در مطالعات موثر بوده و پژوهش‌ها نشان می‌دهند با وجود این‌که داروهای TCA در دردهای نوروپاتی دیابتی و نورالژی بعد از هرپس موثر هستند، در PLP به این اندازه موثر نمی‌باشند. اگرچه داروهای TCA دارای منافعی در درمان PLP دارای منافعی می‌باشند، استفاده از آن‌ها به خاطر اثرات جانبی منفی محدود شده است. عوارض جانبی عبارتند از: سمیت قلبی، کاهش فشار خون وضعیتی، تاکیکاردی، آریتمی، بی‌خوابی، سرگیجه افزایش وزن و اثرات آنتی‌کولینرژیک. در نتیجه برای کسانی که جهت کنترل درد از داروهای TCA استفاده می‌کنند، جهت کاهش عوارض جانبی مقدار مورد استفاده بسیار کمتر از میزان در کاربرد ضداسردگی است.

SNRI دیگر کلاس از داروهای ضداسردگی است و به‌عنوان یک گزینه در PLP و دردهای نوروپاتیک مطرح می‌باشد. با توجه به نقش اپی‌نفرین در تعدیل درد با عمل بر آدنورسپتورهای  $\alpha_2$  در شاخ پشتی ستون فقرات که باعث کاهش سیگنال درد به مغز می‌شود. در یک بررسی بالینی در مقایسه SNRI (ونلافاکسین و دولوکستین) و دارونما در درمان دردهای نوروپاتیک، این داروها باعث کاهش شدت

درد شده‌اند. با توجه به نیاز ارزیابی قلبی و خطر بحران‌های فشار خون با ونلافاکسین، به‌طور کلی دولوکستین ارجح است. میرتازپین نیز در درمان این دردها موثر بوده که آنتاگونیست  $\alpha_2$  آدرنرژیک است و آزادسازی نوراپی‌نفرین و سروتونین را زیاد می‌کند. در تعدادی از بیماران، مقدار ۷/۵-۳۰ میلی‌گرم موثر گزارش شد. میرتازپین می‌تواند سود مضاعفی در بیماران PLP که از بی‌خوابی و یا کاهش اشتها رنج می‌برند، داشته باشد.

## ■ اویپویدها

مواد مخدر به‌طور معمول در دردهای متوسط تا شدید، از جمله اختلال‌های مزمن نوروپاتیک استفاده می‌شود. پیشنهادی مبنی بر عمل اویپویدها در مقابل سازمان‌دهی مجدد قشر مغز وجود دارد. مورفین خوراکی پیوسته رهش در مقادیر ۳۰-۷۰ میلی‌گرم در روز به کاهش شدت درد کمک کرده و در یک گزارش موردی، اثربخشی متادون مشاهده شده، اما مطالعات بیشتری مورد نیاز می‌باشد. سایر اویپویدها مانند لورفانول و اکسی‌کدون در PLP با موفقیت نسبی استفاده شده است. ترامادول اویپوید سنتتیک مرکزی، نیز باعث کاهش PLP شده‌اند. بیمارانی که به آمی‌تریپتیلین جواب نمی‌دهند، اغلب به ترامادول جواب می‌دهند، در حالی که مخدرها در بی‌دردی PLP نقش دارند ولی خطر وابستگی جسمی و روانی محدودیت استفاده طولانی مدت را در این موارد ایجاد می‌کند. همچنین استفاده مزمن مخدرها با بروز تحمل منجر به تشدید مقدار مصرف، کاهش کیفیت زندگی و بروز عوارض جانبی در فرد مصرف‌کننده می‌شود.

بهبود قابل توجهی در درد و کاهش وابستگی به اویپوئیدها نشان داده است. مطالعات دیگر بیانگر شکست دوزهای ۲۰-۳۰ میلی گرم در روز می باشند. با وجود نتایج امیدوارکننده در چند مطالعه موردی شواهد کافی برای حمایت استفاده گسترده بالینی در دسترس نیست.

### ■ سایر درمان های دارویی

در یک مطالعه که بر اساس گزارش خود بیماران بوده، مصرف استامینوفن، NSAIDs و مخدرها در کاهش شدت درد موثر گزارش شده اند (مرجع پاسخ و ارزیابی خود بیماران). سایر موارد مثل پروپرانولول، نیفدیبین نیز در درمان سوزش و گرفتگی و اسپاسم موثر بود. کلسی تونین ممکن است شدت و فراوانی درد را کاهش دهد، با این وجود، کارآزمایی های تصادفی شاهد دار اخیر نشان می دهد کلسی تونین به تنهایی بی تاثیر است. با وجود این که هیچ مطالعه ای در خصوص کاربرد کلونیدین و آگونیست های  $\alpha_2$  آدرنرژیک در درمان دردهای نوروپاتیک و PLP وجود ندارد، این دارو در بالین مورد استفاده قرار می گیرد.

اتانرسپت عامل مهارکننده تومور آلفا، باعث کاهش درد PLP می شود. در بیشتر بیماران با دردهای متوسط تا شدید پیشرفت قابل توجهی در شدت درد بعد از تزریق اتانرسپت ۵ میلی گرم مشاهده شده است، باید تحقیقات بیشتری در ارزیابی این موضوع باید انجام گیرد.

### ■ درمان های غیر دارویی

گزینه های غیر دارویی مختلفی برای مدیریت

### ■ عوامل بیهوشی

استفاده بالینی از بی حس کننده ها در دردهای نوروپاتیک و PLP علی رغم اثربخشی متوسط محدود می باشد. لیدوکائین برای دردهای نوروپاتیک غیر قابل کنترل موثر گزارش شده اند. به دلیل خطر مشکلات قلبی - عروقی و سمیت عصبی لیدوکائین درمان ترجیحی است. آنالوگ های بیهوشی خوراکی مانند مگزیتین نیز وجود دارند ولی به دلیل خطر آریتمی و مرگومیر در بالین محدودیت مصرف دارد. درمان نوین PLP تزریق متقابل بوپیواکائین است. در یک مطالعه از بیماران در خصوص محل درد سوال شد و تزریق ۱ میلی لیتر بوپیواکائین (۲/۵ میلی گرم) به مناطق مقابل در اندام سالم انجام گرفت کاهش درد در ۷۰ درصد موارد تزریق در مقایسه با دارونما مشاهده گردید. مطالعات بیشتر در خصوص اثبات بالینی اثربخشی بوپیواکائین مورد نیاز است.

### ■ آنتاگونیست گیرنده NMDA

فعال شدن گیرنده های NMDA در سطح نخاع منجر به افزایش حس درد می شود. کتامین (آنتاگونیست گیرنده NMDA) شواهدی مبنی بر کاهش PLP نشان داده، هنگامی که ۴ تزریق وریدی با مقدار مصرف ۰/۴ mg/kg استفاده شده بود. ممانتین که معمولاً در آلزایمر به کار می رود اثرات ضد دردی نشان داده که ممکن است در PLP مفید باشد. گزارش های موردی در خصوص بیماران با PLP شدید که به داروهای ضد تشنج، مخدرها ضدافسردگی مقاوم بوده اند، در مدیریت بهبود درد با ممانتین موفقیت حاصل شده است. در یک مطالعه ۲۰-۴۵ میلی گرم در روز در مقادیر منقسم

PLP وجود دارد، مانند تحریک الکتریکی عصب پوست، آینه درمانی و مداخله جراحی. در درمان با آینه، بازتابی از اندام سالم به عنوان نماینده مجازی از اندام از دست رفته وجود دارد. در یک مطالعه بیماران با عضو قطع شده خود حرکاتی را انجام دادند، در حالی که جنبش اندام دست نخورده را در آینه می دیدند. این کار به مدت ۱۵ دقیقه در روز تا ۴ هفته انجام گرفت. گروه آینه به کاهش در میزان و اپیزودهای کوتاه تر دست یافتند. استدلال درمان با آینه به این صورت است که آینه به حل و فصل مشکل تفکیک بصری حس عمقی کمک می کند.

#### ■ نتیجه گیری

برآورد می گردد که تا سال ۲۰۵۰، ۳/۶ میلیون

مورد آمپوته در آمریکا وجود داشته باشد. بنابراین باید درک درستی از مدیریت PLP داشته باشیم. مدیریت و درمان PLP و دردهای نوروپاتیک پیچیده است. متخصصان مراقبت از سلامت باید رژیم دارویی موثری که ممکن است شامل ترکیبی از درمان هایی با هدف متفاوت باشد، انتخاب کنند. داروسازان می توانند نقش مهمی در بهینه سازی دارو درمانی PLP بازی کنند. داروساز می تواند با در نظر گرفتن همه شرایط بیمار و به حداقل رساندن واکنش های دارویی ناخواسته و عوارض جانبی از مشکلات محتمل چند دارویی جلوگیری کنند. اگرچه مدیریت PLP هم چنان یک چالش است مطالعات بعدی جهت تعیین گزینه های مناسب تر درمان مورد احتیاج است.

#### منابع

1. Black LM. Persons RK. Jamieson B. What is the best way to manage phantom limb pain? J Fam Pract 2009; 58: 155-158.
2. Ziegler-Graham K. MacKenzie E J. Ephraim P L. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. Arch Phys Med Rehabil 2008; 89: 422-429.
3. Dickinson B D. Head C A. Gitlow S. Osbahr A J III. Maldynia: pathophysiology and management of neuropathic and maladaptive pain-a report of the AMA Council on Science and Public Health. Pain Med 2010; 11: 1635-1653.
4. Gabapentin. Lexicomp Online [subscription required]. <http://online.lexi.com>. Accessed August 10, 2010.
5. Neurontin (gabapentin) product information. New York, NY: Pfizer; December 2012.
6. Traub S J. Tricyclic antidepressant poisoning. Up To Date [by subscription]. [www.uptodate.com/contents/tricyclic-antidepressant-poisoning?](http://www.uptodate.com/contents/tricyclic-antidepressant-poisoning?source=search_result&search=tca&selectedTitle=1%7E3320)
7. Jefferies K. Treatment of neuropathic pain. Semin Neurol 2010; 30: 425-432.
8. Amitriptyline. Lexicomp Online [subscription required]. <http://online.lexi.com>. Accessed August 10, 2012.
9. Mirtazepine. Lexicomp Online [subscription required]. <http://online.lexi.com>. Accessed August 10, 2012.
10. O'Connor A B. Dworkin R H. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. Am J Med 2009; 122 (suppl 10): S22-S32.
11. Xylocaine (lidocaine) product information. Schaumburg, IL: APP Pharmaceuticals, LLC; February 2013.
12. Mexiletine. Lexicomp Online [subscription required]. <http://online.lexi.com>. Accessed August 10, 2012.

**یادآوری:** علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.