

بررسی اثربخشی پره‌گابالین و گاباپنتین در مدیریت سردردهای ناشی از خونریزی زیر عنکبوتیه: یک مرور نظام‌مند

چکیده

محمد سعادت‌نیا^{۱*}، فائزه شریفی^۲،
فریبرز خوروش^۲

۱- گروه داخلی اعصاب، بیمارستان الزهراء،
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲- گروه داخلی اعصاب، دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان هزار جریب،
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات علوم
اعصاب، گروه داخلی اعصاب

تلفن: ۰۳۱-۳۶۲۰۱۲۸۶

E-mail: mosaadatnia@yahoo.com

دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۰۲ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۹ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۸/۰۱

زمینه و هدف: خونریزی زیر عنکبوتیه (SAH) یک وضعیت اورژانسی و تهدیدکننده حیات است که اغلب با سردرد شدید و ناگهانی همراه است. مدیریت درد در این بیماران چالش‌برانگیز بوده و معمولاً نیاز به مصرف داروهای اپیوئیدی دارد که عوارض جانبی قابل توجهی به همراه دارند. گاباپنتین و پره‌گابالین به‌عنوان داروهای ضدنوروپاتی می‌توانند جایگزین مناسبی برای اپیوئیدها باشند. این مطالعه مروری نظام‌مند با هدف ارزیابی اثربخشی و ایمنی گاباپنتین و پره‌گابالین در مدیریت سردرد ناشی از SAH انجام شد.

روش بررسی: جستجو در پایگاه‌های PubMed، SCOPUS، Web of Science و EMBASE تا می ۲۰۲۵ انجام شد. کلیدواژه‌های اصلی شامل "Subarachnoid Hemorrhage"، "Pregabalin"، "Gabapentin" و "Headache" بودند. پس از غربالگری، مقالاتی که به زبان انگلیسی یا فارسی بودند و به بررسی تأثیر این داروها بر سردرد SAH پرداخته بودند، انتخاب شدند. در نهایت، چهار مطالعه وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که پره‌گابالین به‌صورت معناداری شدت درد را در مقایسه با دارونما کاهش داد ($P \leq 0/004$). همچنین، نیاز به مسکن‌های نجات‌بخش در گروه دریافت‌کننده پره‌گابالین کمتر بود ($P \leq 0/005$) در مقابل، گاباپنتین کاهش آماری معناداری در شدت درد ایجاد نکرد، اما تمایل به کاهش درد و مصرف مورفین مشاهده شد. هر دو دارو عوارض جانبی جدی نداشتند و به‌خوبی تحمل شدند.

نتیجه‌گیری: پره‌گابالین می‌تواند به‌عنوان یک گزینه مؤثر و ایمن در مدیریت سردرد ناشی از SAH مورد توجه قرار گیرد، در حالی که شواهد موجود برای گاباپنتین محدود و غیرقطعی است. انجام مطالعات کارآزمایی بالینی با حجم نمونه بزرگ‌تر برای تأیید این یافته‌ها ضروری است.

کلمات کلیدی: گاباپنتین، سردرد، مدیریت درد، پره‌گابالین، خونریزی زیر عنکبوتیه.

مقدمه

به‌دلیل پاره شدن آنوریسم، مالفورمسیون عروقی، افزایش فشارخون و یا سایر علل ناشناخته دیگر باشد.^{۱،۲} حدود ۵٪ از سکنه‌های مغزی ناشی از SAH می‌باشد و شایع‌ترین علت SAH ناگهانی، پاره شدن آنوریسم اینتراکرانیاال است که تقریباً ۸۵٪ از موارد را شامل می‌شود. اختلال SAH یک پدیده کشنده است که می‌تواند منجر به مرگ‌ومیر ۵۰٪ از بیماران شود و یک سوم بیماران نیز بعد از بهبودی ناتوان شده

خونریزی زیر عنکبوتیه‌ای (SAH) یکی از شرایط اورژانس پزشکی و تهدیدکننده حیات است. از جمله عوامل اصلی آن تروما به سر و پاره شدن آنوریسم می‌باشد و خونریزی می‌تواند به‌صورت ناگهانی، غیرتروماتیک یا تروماتیک باشد.^۱ خونریزی ناگهانی می‌تواند

بسیاری از مصارف این دارو استفاده غیر معمول از موارد تجویز مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا است. مصرف فاجعه بار داروهای اپیوئیدی در ایالات متحده آمریکا باعث کاهش قابل توجهی در تجویز داروهای اپیوئیدی شده است که به موجب آن داروهای گاباپنتینوئیدی جایگزین داروهای افیونی یا اپیوئیدی برای دردهای غیرنورپاتیکی شده است. به همین دلیل اثرات ضددردی گاباپنتین، به عنوان یک جایگزین برای داروهای اپیوئیدی به منظور مدیریت درد و عدم مواجهه بیماران با عوارض داروهای اپیوئیدی مورد تحقیقات بالینی قرار گرفته است.^{۱۳}

داروی پره‌گابالین نیز یک آنالوگ گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) است که جهت درمان دردهای عصبی، اختلال اضطراب فراگیر، صرع و فیبرومیالژیا کاربرد دارد و استفاده می‌شود. این دارو با کاهش انتشار انتقال‌دهنده‌های عصبی از طریق تعدیل کانال‌های کلسیم اثرات ضددرد، ضد تشنج و ضد اضطراب خود را اعمال می‌کند.^{۱۴} سردردهای ناشی از SAH اغلب شدید هستند و نیاز به مدیریت درد چندوجهی دارند که شامل داروهای افیونی و مسکن‌های غیرافیونی می‌باشد.

با این حال، درمان‌های مرسوم اغلب نمی‌توانند به اندازه‌ی کافی باعث تسکین این دردها شوند که نشان‌دهنده یک جزء نورپاتیکی برای درد می‌باشد.^{۱۵} بنابراین ممکن است پره‌گابالین برای سردردهای ناشی از SAH، به دلیل مکانیسم اثر و مزایای بالقوه آن در مدیریت درد نورپاتیکی در نظر گرفته شود.

تا به امروز مطالعات محدودی در خصوص بررسی اثر ضددرد گاباپنتین و پره‌گابالین به عنوان جایگزین اپیوئیدها در سردردهای ناشی از SAH انجام شده است. در مطالعه‌ی Dhakal و همکارانش در سال ۲۰۱۴، جایگزینی گاباپنتین با داروهای اپیوئیدی در سردرد ناشی از SAH باعث کاهش میزان مصرف مخدرها شد و گاباپنتین به خوبی در بیماران تحمل شد و عوارض معناداری برای آنها نداشت.^{۱۶} بنابراین با این وجود به نظر می‌رسد به دلیل محدود بودن مطالعات صورت گرفته در این زمینه، جمع‌بندی یافته‌های حاصل از مطالعات قبلی و بررسی پیامد آنها به صورت تجمعی امری مهم است به ویژه که تاکنون مطالعه‌ی مروری نظام‌مند در این زمینه منتشر نشده است. به همین منظور هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر گاباپنتین و پره‌گابالین در مدیریت سردردهای ناشی از SAH است.

و نیاز به دریافت کمک‌های حمایتی-درمانی برای ادامه زندگی دارند. میزان شیوع جهانی این بیماری ۹٫۱ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر است. در انگلستان سالانه ۵۰۰۰ نفر و در ایالات متحده سالانه ۳۰۰۰۰ نفر دچار SAH ناشی از پارگی انوریسم می‌شوند.^{۱۷}

علامت کلاسیک SAH بروز سردرد شدید با شروع ناگهانی است که بیمار آن را به عنوان بدترین سردردی که در طول عمر تجربه کرده است توصیف می‌کند.^{۱۸} این نوع سردرد به نام سردرد صاعقه‌ای شناخته می‌شود که در کمتر از یک دقیقه به بیشینه شدت خود می‌رسد که در اغلب مواقع سردرد در ناحیه اکسیپیتال رخ می‌دهد.^{۱۹} در اغلب مواقع سردردهای ناشی از SAH در هنگام فعالیت رخ می‌دهد و شدت دردها می‌تواند متوسط باشد ولی شاخصه کلیدی آن شروع ناگهانی است، بنابراین هر سردردی با شروع ناگهانی، مستقل از شدت یا سابقه قبلی سردرد مشابه، باید مورد ارزیابی برای SAH قرار بگیرد.^۹

در SAH، علاوه بر شروع ناگهانی سردرد، علائم نورولوژیک دیگری نیز مانند کاهش سطح هوشیاری، نورپاتی کرانیال، ضعف فوکال و مننژیسم مشاهده می‌شود. سردرد ناشی از SAH می‌تواند روزها تا هفته‌ها باقی بماند که مستلزم مصرف مقادیر زیادی از داروهای مسکن شامل داروهای اپیوئیدی می‌شود.^{۱۰} سردردها می‌تواند ناشی از نواحی نورپاتیکی عصب‌رسانی شده با شاخه‌های قدامی و خلفی اعصاب اتموئیدال، شاخه‌های تنوریال عصب افتالمیک و شاخه ماگزیلاری عصب تریجیمینال باشد. طی زمان با ورود خون در ناحیه ساب اراکتوئید، شرایط التهابی، مننژیت آسپتیک یا مننژیسموس ایجاد می‌شود که به ادامه و شدت سردرد می‌افزاید. خونریزی ناشی از SAH به مناطق تحتانی تر آناتومیک به دلیل جاذبه مهاجرت می‌کند که سبب درد کمر و درد رادیکولر در پاها می‌شود.^{۱۱،۱۲}

در گایدلاین انجمن استروک اروپا برای مدیریت سردرد ناشی از SAH، تجویز استامینوفن و برای دردهای با شدت بیشتر داروهای اپیوئیدی مانند کدئین، فنتانیل و ترامادول پیشنهاد می‌شود. تجویز داروهای اپیوئیدی معمولاً با تهوع، استفراخ، ایلئوس، احتباس ادراری، سندرم ترک اپیوئید، کاهش عملکرد تنفسی، کاهش سطح هوشیاری، هالوسینیشن و افت فشارخون همراه است.^{۱۰-۱۳} گاباپنتین دارویی است که به عنوان خط اول درمان دردهای نورپاتیکی استفاده می‌شود.

روش بررسی

استخراج شده از مقالات وارد شده به مطالعه شامل نام نویسنده اول مقالات، سال انتشار، نوع مطالعه، حجم نمونه و تعداد شرکت کنندگان، مداخلات انجام شده، پیامدهای مرتبط با مدیریت سردرد و ایمنی و تحمل پذیری بود.

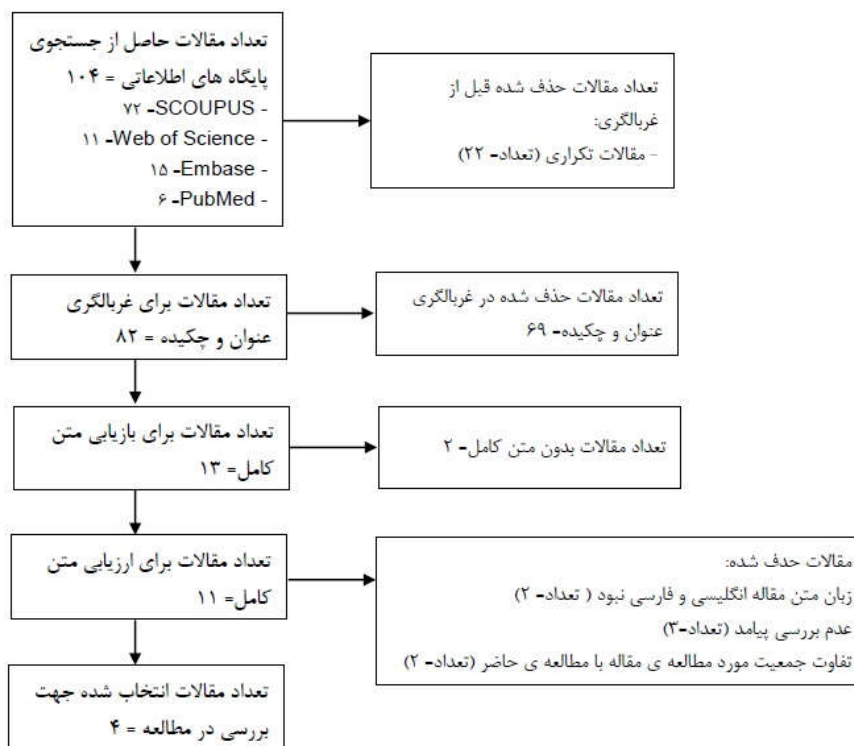
یافته‌ها

جستجو با استفاده از کلمات کلیدی و بدون محدودیت زمانی در پایگاه‌های اطلاعاتی SCOPUS، Web of Science، EMBASE و PubMed انجام شد. پس از جستجو، ۱۰۴ مقاله از پایگاه‌های اطلاعاتی به دست آمد که به ترتیب از هر یک از پایگاه‌های اطلاعاتی SCOPUS، Web of Science، EMBASE و PubMed، ۷۲، ۱۱، ۱۵ و ۶ مقاله حاصل شد که پس از حذف ۲۲ مقاله تکراری، ۸۲ مطالعه برای بررسی عنوان و چکیده باقی ماند. در این مرحله از غربالگری، ۶۹ مقاله به دلایل مختلف از جمله نوع مطالعه (آزمایش‌های حیوانی، چکیده‌های کنفرانسی، نامه به سردبیر، سرمقاله‌ها، مرور سیستماتیک و متآنالیز، مرور روایتی) و نامرتب بودن موضوع و هدف مقالات از مطالعه ما حذف شدند. از ۱۳ مقاله باقیمانده، متن ۱۱ مقاله بازیابی شد که متن و داده‌های مقالات به دقت مورد بررسی قرار گرفت. هفت مقاله به دلایلی از جمله متن مقاله به زبان فارسی و انگلیسی نگارش نشده بود، مقاله کنفرانسی و فاقد متن کامل، متفاوت بودن جمعیت مورد مطالعه و عدم بررسی تاثیر گاباپنتین یا پره‌گابالین بر سردرد ناشی از خونریزی زیر عنکبوتیه از مطالعه ما حذف شدند. در نهایت چهار مقاله برای استخراج داده‌ها و اطلاعات وارد مطالعه ما شدند. فرآیند جستجو و تعداد مقالات انتخاب شده و حذف شده بر اساس معیارهای ورود و خروج در فلودیاگرام زیر خلاصه شده است (شکل ۱).

اثربخشی پره‌گابالین: در ارتباط با اثربخشی داروی پره‌گابالین صرفاً یک مطالعه انجام شده بود. مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به خونریزی زیر عنکبوتیه که تحت عمل جراحی کلیپینگ آنوریسم بودند، انجام شد. این ۴۰ بیمار به صورت تصادفی به دو گروه ۲۰ نفره دریافت‌کننده مداخله و دارونما تقسیم شدند. بیماران بلافاصله پس از پذیرش تا ۲۴ ساعت پس از عمل، پره‌گابالین با دوز ۷۵ mg یا دارونما را دو بار در روز

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی مروری نظام‌مند است که با استفاده از بیانیه PRISMA انجام شده است.^{۲۰} در این مطالعه، کلیدواژه‌های اصلی "Gabapentin"، "Pregabalin"، "Subarachnoid"، "Hemorrhage" و "Headache" و مترادف کلیدواژه‌های اصلی از طریق سرفصل‌های موضوعی پزشکی (MeSH) انتخاب شدند. جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، SCOPUS، Web of Science و EMBASE بدون محدودیت زمانی تا می ۲۰۲۵ انجام شد. هدف از جستجو، یافتن مطالعات اولیه در زمینه بررسی اثربخشی داروهای گاباپنتین و پره‌گابالین در مدیریت سردردهای ناشی از بیماران با خونریزی زیر عنکبوتیه بود. پس از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی، مقالات تکراری حذف شد و عناوین و چکیده مقالات باقی مانده براساس هدف از انجام مطالعه و معیار ورود و خروج مورد بررسی قرار گرفتند. پس از غربالگری عنوان و چکیده، متن کامل مقالات انتخاب شده براساس معیار ورود و خروج و هدف از انجام مطالعه مورد ارزیابی و غربالگری قرار گرفتند و کیفیت مقالات انتخاب شده براساس چکلیست‌های مطالعات انتخاب شده ارزیابی شدند. معیارهای ورود و خروج در این مطالعه، مقالاتی که به زبان انگلیسی و فارسی نگارش شده بودند، بررسی شدند و سایر مقالات به زبان‌های دیگر از مطالعه حذف شدند. در این مطالعه مطالعات مشاهده‌ای، گزارش مورد و کارآزمایی بالینی مورد بررسی قرار گرفتند. سایر مقالات و مطالعات مانند آزمایش‌های حیوانی، چکیده‌های کنفرانسی، نامه به سردبیر، سرمقاله‌ها، مرور سیستماتیک و متآنالیز، مرورهای روایتی از مطالعه حذف شدند.

مقالات تکراری و مقالات بدون متن کامل نیز جزو معیارهای خروج بودند. پس از جستجوی کلمات کلیدی در پایگاه‌های اطلاعاتی و حذف مقالات تکراری، عنوان و چکیده مقالات باقی‌مانده به طور مستقل و جداگانه توسط دو نویسنده (ف.ش) و (ف.خ) انجام شد. پس از این مرحله، متن کامل مقالات انتخاب شده بازیابی شد و دو نویسنده (ف.ش) و (ف.خ) به طور جداگانه و مستقل متن کامل مقالات بازیابی شده را براساس معیارهای ورود و خروج بررسی کردند. در صورت اختلاف میان دو نویسنده در بررسی و غربالگری مقالات، نظر نویسنده سوم (م.س) اعمال شد. داده‌ها و اطلاعات



شکل ۱: روند انتخاب مقالات جهت ورود به مطالعه

قابل توجهی در نمرات درد سردرد نشان ندادند (میانگین کاهش درد: $0/35$ ، $P=0/1571$). یک کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما به دلیل کاهش غیرمنتظره موارد خونریزی عنکبوتیه و اتمام دوره تأمین مالی زود هنگام متوقف شد. با این حال، گرایش به کاهش نمرات درد سردرد ($0/4$ در مقابل $0/7$ در روز هفت، $P=0/70$) نیاز به مورفین معادل ($13/3$ در مقابل $17/1$ mg، $P=0/79$) در گروه دریافت‌کننده گاباپنتین مشاهده شد، اما این تفاوت‌ها از نظر آماری معنادار نبودند.^{۳۳}

ایمنی و تحمل‌پذیری پره‌گابالین: در کارآزمایی بالینی تصادفی، هیچ تفاوت قابل توجهی در عوارض جانبی یا امتیازات آرام‌بخشی (مقیاس رامزی) بین گروه پره‌گابالین و دارونما مشاهده نشد (به عنوان مثال، در شش ساعت پس از عمل: $2/83$ در مقابل $3/01$ ، $P=0/382$). همچنین، هیچ عارضه جانبی جدی که منجر به قطع دارو شود گزارش نشد.^{۳۱}

دریافت کردند، همچنین بیماران پاراستامول با دوز 650 mg را سه بار در روز دریافت کردند.

استفاده از پره‌گابالین باعث کاهش معناداری در نمره‌ی درد بیماران شد. ارزیابی درد در این مطالعه با استفاده از مقیاس بصری آنالوگ (VAS) در زمان‌های مختلف (قبل از القای بیهوشی، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل) ارزیابی شده است. در زمان‌های قبل از القای بیهوشی ($P=0/004$)، ۱۲ ساعت ($P=0/014$) و ۲۴ ساعت پس از عمل ($0/007$)، کاهش معناداری در نمره VAS در گروه دریافت‌کننده پره‌گابالین نسبت به دارونما مشاهده شد. همچنین بیماران در ۲۴ ساعت پس از عمل به دوزهای مسکن نجات بخش کمتری ($P=0/005$) نیاز داشتند.^{۳۱}

اثربخشی گاباپنتین: در یک مطالعه گذشته‌نگر، گاباپنتین به‌طور متداول استفاده نشد و اغلب به‌عنوان ادامه درمان خانگی یا گزینه آخر به‌کار رفت.^{۳۲} بیماران دریافت‌کننده گاباپنتین کاهش آماری

جدول ۱: یافته‌های حاصل از بررسی اثربخشی گاباپنتین و پره‌گابالین در مدیریت سردرد ناشی از خون‌ریزی زیر عنکبوتیه

نویسنده	نوع مطالعه	حجم نمونه	مداخله	پیامدهای مرتبط با مدیریت سردرد	ایمنی و تحمل پذیری
Lionel KR. و همکاران ^{۲۱}	کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده	۴۰ بیمار (۲۰ نفر در دو گروه مداخله و کنترل)	پره‌گابالین mg ۷۵ دوبر در روز در مقابل دارونما به همراه مراقبت استاندارد	ارزیابی درد با استفاده از مقیاس بصری آنالوگ (VAS) در زمان‌های مختلف (قبل از القای بیهوشی، ۶، ۱۲، و ۲۴ ساعت پس از عمل) انجام شد. در زمان‌های قبل از القای بیهوشی، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل، کاهش معناداری در نمره VAS در گروه دریافت‌کننده پره‌گابالین نسبت به دارونما مشاهده شد. همچنین نیاز به مسکن‌های نجات و فنتانیل حین عمل را کم کرد.	هیچ تفاوت معناداری در آرام بخشی یا عوارض جانبی بین گروه‌ها مشاهده نشد.
Dhawal LP. و همکاران ^{۲۳}	کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده	۱۶ بیمار (۸ نفر در هر گروه)	گاباپنتین در مقابل دارونما به همراه مراقبت استاندارد	میانگین NPS در ارزیابی درد و میانگین مصرف مواد افیونی در گروه دریافت‌کنندگان گاباپنتین کاهش یافت اما تفاوت معناداری مشاهده نشد.	همچنین گاباپنتین در بیماران به خوبی تحمل شد و هیچ عارضه‌ی جدی گزارش نشد.
Hile GB. و همکاران ^{۲۲}	کوهورت گذشته‌نگر	۲۴۹ بیمار	پروتکل دارویی چندوجهی شامل استامینوفن، NSAIDs، محصولات کدئین، منیزیم، دگزامتازون و گاباپنتین	گاباپنتین کاهش قابل توجهی در نمرات درد نشان ندارد.	برای گاباپنتین به‌طور خاص ذکر نشده، اما پروتکل کلی قابل تحمل بود.
Dhawal LP. و همکاران ^{۱۹}	گذشته‌نگر	۵۳ بیمار	گاباپنتین با دوز میانه mg/d ۱۲۰۰ به همراه سایر مسکن‌ها	اثربخشی گاباپنتین به‌طور خاص تحلیل نشد.	فقط ۶٪ از بیماران حالت تهوع را تجربه کردند و یک بیمار مصرف را قطع کرد. هیچ عارضه‌ی جانبی جدی گزارش نشد.

کلیوی نیز اختلالی نشان ندادند در کارآزمایی بالینی تصادفی، گاباپنتین به‌خوبی تحمل شد و هیچ عارضه جانبی قابل توجهی گزارش نشد.^{۱۹} یک مورد تهوع و یک مورد بی‌قراری در هر گروه (گاباپنتین و دارونما) ثبت شد، اما این موارد به گاباپنتین نسبت داده نشد.^{۲۳}

ایمنی و تحمل‌پذیری گاباپنتین: در یک مطالعه گذشته‌نگر، گاباپنتین به‌خوبی تحمل شد. تنها ۶٪ از بیماران (سه نفر از ۵۳ نفر) تهوع داشتند و فقط یک بیمار (۱/۸٪) به‌دلیل تهوع مجبور به قطع گاباپنتین شد. هیچ عارضه جانبی جدی دیگری گزارش نشد و آزمایش‌های کبدی و

بحث

براساس یافته‌های حاصل از مطالعات، در مجموع، شواهد نشان می‌دهند که پره‌گابالین اثربخشی قابل‌توجهی در کاهش شدت سردردهای ناشی از خونریزی زیرعنکبوتیه و کاهش نیاز به مسکن‌های نجات و بیهوشی دارد و به‌خوبی نیز تحمل می‌شود. در مقابل، شواهد مربوط به اثربخشی گاباپنتین محدود و متناقض است. اگرچه به‌نظر می‌رسد این دارو ایمن و قابل تحمل باشد، اما کاهش معناداری در نمرات درد یا نیاز به اپیوئیدها نشان نداده است.

پره‌گابالین به‌طور گسترده برای مدیریت درد نوروپاتیک و فیبرومیالژیا استفاده می‌شود و اثربخشی آن در کاهش شدت درد و بهبود کیفیت زندگی در شرایط درد مزمن نشان داده شده است. این دارو با تعدیل کانال‌های کلسیم، کاهش آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی مرتبط با سیگنالینگ درد عمل می‌کند. مطالعات اثربخشی این دارو را در شرایطی مانند نوروپاتی دیابتی، نورالژی پس از هرپس و فیبرومیالژیا نشان می‌دهند و با دوزهای ۳۰۰ الی ۶۰۰ mg/d می‌تواند به‌طور متوسط تا قابل‌توجهی باعث تسکین درد در بیماران شود.^{۲۵،۲۶}

در مدیریت درد پس از عمل جراحی، پره‌گابالین مصرف مواد افیونی و عوارض جانبی مرتبط را کاهش می‌دهد، با این حال تأثیر آن بر شدت درد متناقض است. این دارو به‌ویژه در جراحی‌هایی که درد کمتری دارند، مانند روش‌های لاپاروسکوپی، مؤثر است، اما نقش آن در جراحی‌هایی که دردناک‌تر هستند و شدت درد آنها بیشتر است هنوز به‌طور شفاف مشخص نیست.^{۲۷،۲۸} برای این دارو عوارض جانبی، از جمله سرگیجه، خواب‌آلودگی و افزایش وزن، به‌ویژه در دوزهای بالا شایع است و برای ایجاد تعادل بین اثربخشی و تحمل‌پذیری، درمان شخصی‌سازی شده توصیه می‌شود.^{۲۸،۲۹}

گاباپنتین نیز یک داروی ضد تشنج است که موارد کاربرد آن و همچنین مکانیسم عمل آن همچون پره‌گابالین می‌باشد.^{۲۹} نتایج حاصل از مطالعات بالینی انجام شده نشان می‌دهد که گاباپنتین می‌تواند تسکین درد قابل‌توجهی را باعث شود، به‌طوری‌که تقریباً ۳۰ تا ۴۰٪ از بیماران دریافت‌کننده این دارو، حداقل ۵۰٪ کاهش شدت درد را تجربه می‌کنند.^{۲۹} در شرایط پس از عمل جراحی، گاباپنتین مصرف مواد افیونی را کاهش می‌دهد و نتایج مدیریت درد را بهبود می‌بخشد، اگرچه اثرات آن بر جلوگیری از تهوع و استفراغ پس از

عمل همچنان به‌طور کامل مشخص نیست.^{۳۰} عوارض جانبی رایج شامل سرگیجه، خواب‌آلودگی و ادم محیطی است که می‌تواند بر پایداری بیمار به درمان تأثیر بگذارد و منجر به قطع دریافت دارو شود.^{۳۱،۳۲}

اثرات ضدتشنجی پره‌گابالین و گاباپنتین می‌تواند از طریق تثبیت تحریک‌پذیری عصبی و همچنین مهار مسیرهای مرتبط با التهاب، مانند مسیر سیگنالینگ NF-κB، به اثرات ضد درد آنها کمک کند و از این طریق در کاهش شدت سردرد نقش داشته باشد.^{۳۳،۳۴} اثربخشی این دو دارو در سردرد پس از سوراخ شدن سخت شامه مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج حاصل از آن اثربخشی بهتر پره‌گابالین در مقایسه با گاباپنتین در کاهش شدت درد را نشان داده است به‌طوری‌که پره‌گابالین به‌طور قابل‌توجهی باعث کاهش شدت درد در بیماران شد.^{۳۵} با توجه به نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نیز، اثربخشی بهتر پره‌گابالین در مقایسه با گاباپنتین در کاهش شدت سردرد بیماران خونریزی زیرعنکبوتیه مشاهده شد اما با توجه به این که اثربخشی آنها در مطالعات جداگانه بررسی شده است بنابراین همچنان نیاز به انجام مطالعات بیشتر می‌باشد.

در مطالعات انجام شده، پره‌گابالین پتانسیل خود را در مدیریت میگرن، به‌ویژه در بیماران مبتلا به میگرن مزمن، نشان داده است. نتایج حاصل از مطالعه‌ی Calandre و همکارانش، با هدف ارزیابی فواید پره‌گابالین در مدیریت پیشگیرانه میگرن مزمن، کاهش قابل‌توجه و معنادار فراوانی سردرد، شدت آن و مصرف داروهای نجات‌بخش را نشان می‌دهد.^{۳۶} همچنین در مطالعه‌ی Hesami و همکارانش که اثربخشی پره‌گابالین با والپروات سدیم در پیشگیری از سردرد میگرنی را مقایسه کرده بود، مشخص شد پره‌گابالین، اثربخشی قابل‌مقایسه‌ای با والپروات سدیم در کاهش دفعات، شدت و مدت حملات میگرن دارد و می‌تواند جایگزینی برای پیشگیری از میگرن باشد.^{۳۷} در مطالعه‌ی حاضر نیز اثربخشی قابل‌توجه پره‌گابالین در کاهش شدت سردردهای بیماران مبتلا به خون‌ریزی زیرعنکبوتیه مشاهده شد.

از جمله محدودیت‌های موجود در مطالعه‌ی مروری نظام‌مند حاضر، کمبود مطالعات مشاهده‌ای و کارآزمایی بالینی در این زمینه بود. همچنین، ناهمگونی در مطالعات وجود داشت، به‌طوری‌که دو مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده و دو مطالعه کوهورت در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند که باعث می‌شود امکان مقایسه‌ی

کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده بیشتری اثرات این دو دارو در مدیریت سردردهای ناشی از خونریزی زیرعنکبوتیه مورد بررسی قرار دهند تا بتوان به‌طور دقیق و شفاف‌تری از یافته‌های حاصل نتیجه‌گیری کرد.

سپاسگزاری: مطالعه‌ی حاضر با کد اخلاق IR.MULMED.REC.1403.263 در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تایید و تصویب قرار گرفته است. همچنین، از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به جهت حمایت‌ها و مساعدت‌هایی که در اجرای این مطالعه داشتند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

نتایج با یکدیگر وجود نداشته باشد و حجم نمونه‌های کم در مطالعات مقایسه‌ی نتایج مطالعات را با یکدیگر محدود می‌کند.

باوجود محدودیت‌های موجود، پره‌گابالین اثرات قابل‌توجهی را در کاهش شدت درد بیماران مبتلا به خونریزی زیرعنکبوتیه نشان داد، در حالی‌که در هیچیک از مطالعات اثر گاباپنتین در کاهش شدت درد معنادار نبود اما گرایش به کاهش درد مشاهده شد. بنابراین با توجه به اثرات قابل‌توجهی که داروهای پره‌گابالین و گاباپنتین در مدیریت درد دارند، به‌ویژه که داروی پره‌گابالین اثربخشی خود را در مدیریت سردرد به‌خوبی نشان داده است لازم و ضروری است که مطالعات

References

- Huckhagel T, Klinger R, Schmidt NO, Regelsberger J, Westphal M, Czorlich P. The burden of headache following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective single-center cross-sectional analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(4):893-903.
- Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(11):806-14.
- Ogunlaja OI, Cowan R. Subarachnoid Hemorrhage and Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(6):44.
- Sorrentino ZA, Laurent D, Hernandez J, Davidson C, Small C, Dodd W, et al. Headache persisting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A narrative review of pathophysiology and therapeutic strategies. *Headache*. 2022;62(9):1120-32.
- Tawk RG, Hasan TF, D'Souza CE, Peel JB, Freeman WD. Diagnosis and Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(7):1970-2000.
- Long B, Kofman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):803-24.
- Ogunlaja OI, Cowan R. Subarachnoid hemorrhage and headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23:1-5.
- Dilli E. Thunderclap headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(4):437.
- Gaastera B, Carmichael H, Galea I, Bulters D. Duration and characteristics of persistent headache following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Headache*. 2022;62(10):1376-82.
- Marcolini E, Hine J. Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *West J Emerg Med*. 2019;20(2):203-11.
- Filler L, Akhter M, Nimlos P. Evaluation and Management of the Emergency Department Headache. *Semin Neurol*. 2019;39(1):20-6.
- Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int*. 2017;8:11.
- Sorrentino ZA, Desai A, Eisinger RS, Maciel CB, Busl KM, Lucke-Wold B. Evaluating analgesic medications utilized in the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and association with delayed cerebral ischemia. *J Clin Neurosci*. 2023;115:157-62.
- Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *Jama*. 2013;310(12):1248-55.
- Hile GB, Cook AM. Treatment of headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Multimodal approach. *Interdiscip Neurosurg*. 2020;22:100857.
- Maciel CB, Barlow B, Lucke-Wold B, Gobinathan A, Abu-Mowis Z, Peethala MM, et al. Acute headache management for patients with subarachnoid hemorrhage: an international survey of health care providers. *Neurocrit Care*. 2023;38(2):395-406.
- Popoola PO, Ofor OC, Eni CG, Agyei-Acheampong CA, Okafor CO, Olowe EN, et al. The Physiological and Pharmacological Roles of Melatonin and Pregabalin. *Asian J Biochem Genet Mol Biol*. 2024;16(12):26-40.
- Hile GB, Cook AM. Treatment of headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: multimodal approach. *Pharm Pract Sci Fac Publ*. 2020;49.
- Dhakal LP, Turnbull MT, Jackson DA, Edwards E, Hodge DO, Thottempudi N, et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Pain Reduction by Gabapentin for Acute Headache and Meningismus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *Front Neurol*. 2020;11:744.
- Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007076.
- Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD011790.
- Anand LK, Sandhu M, Singh J, Mitra S. Evaluation of analgesic efficacy of pregabalin for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind study. *Anaesth Pain Intensive Care*. 2019:174-80.
- Baidya DK, Agarwal A, Khanna P, Arora MK. Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(3):307-14.

28. Prnjavorac B, Kunic S, Pejanovic-Skobic N, Gorana NP, Zirojevic D, Vukas SK, et al. Pregabalin in the Treatment of Peripheral and Central Chronic Neuropathic Pain. *Mater Sociomed.* 2023;35(1):42-47.
29. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD007938.
30. Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sabato AF. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets.* 2009;10(8):716-33.
31. Yamaguchi S, Miyamoto M, Yoshimura N, Matsumoto S, Takenaka M, Iida H. The initial and long-term analgesic effects of gabapentin for pain disorders. *J Japan Soc Clin Anesth.* 2012;32(3):366-70.
32. Mahoori A, Noroozinia H, Hasani E, Saghaleni H. Comparing the effect of pregabalin, gabapentin, and acetaminophen on post-dural puncture headache. *Saudi J Anaesth.* 2014;8(3):374-7.
33. Park S, Ahn ES, Han DW, Lee JH, Min KT, Kim H, et al. Pregabalin and gabapentin inhibit substance P-induced NF-kappaB activation in neuroblastoma and glioma cells. *J Cell Biochem.* 2008;105(2):414-23.
34. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(1):35-9.
35. Hesami O, Shams MR, Ayazkhoo L, Assarzagdegan F, Safarpour Lima B, Delavar Kasmaei H, et al. Comparison of Pregabalin and Sodium Valproate in Migraine Prophylaxis: A Randomized Double-Blinded Study. *Iran J Pharm Res.* 2018;17(2):783-789.

The efficacy of pregabalin and gabapentin in managing headache following subarachnoid hemorrhage: a systematic review

Mohammad Saadatnia M.D.^{1*}
Faezeh Sharifi M.D.²
Fariborz Khoroush M.D.²

1- Department of Neurology,
Alzahra Hospital, Isfahan
University of Medical Sciences,
Isfahan, Iran.

2- Department of Neurology, School
of Medicine, Isfahan University of
Medical Sciences, Isfahan, Iran.

* Corresponding author: Department of
Neurology, Isfahan Neurosciences
Research Center, Isfahan University of
Medical Sciences, Hezar Jarib St.,
Isfahan, Iran.
Tel: +98-31-36201286
E-mail: mosaadatnia@yahoo.com

Abstract

Received: 24 Aug. 2025 Revised: 31 Aug. 2025 Accepted: 15 Oct. 2025 Available online: 23 Oct. 2025

Background: Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a life-threatening emergency condition often accompanied by severe, sudden-onset headache. The main causes are head trauma and aneurysm rupture. Pain management in these patients remains challenging, typically requiring opioids which carry significant adverse effects. As anti-neuropathic agents, gabapentin and pregabalin may serve as suitable alternatives to opioids. This systematic review aimed to evaluate the efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in managing SAH-associated headaches.

Methods: Following PRISMA guidelines, we conducted comprehensive searches in PubMed, SCOPUS, Web of Science, and EMBASE through May 2025. Key search terms included "Gabapentin," "Pregabalin," "Subarachnoid Hemorrhage," and "Headache." After initial screening, we selected English or Persian-language articles investigating these medications' effects on SAH-related headache. After removal of duplicates and screening, four eligible studies (including randomized controlled trials and cohort studies) were included for final analysis. Data on study type, sample size, type of interventions, headache management-related outcomes, as well as safety and tolerability profiles were extracted.

Results: Pregabalin demonstrated significant efficacy, showing a statistically significant reduction in pain intensity compared to placebo before anesthesia induction ($P \leq 0.004$) and up to 24 hours post-operatively ($P = 0.007$). Additionally, patients receiving pregabalin required significantly fewer rescue analgesics ($P \leq 0.005$). In contrast, gabapentin did not produce a statistically significant reduction in pain intensity or morphine equivalent requirements compared to placebo, although a non-significant trend toward decreased pain was observed. Safety profiles were favorable for both medications; no serious adverse events leading to drug discontinuation were reported.

Conclusion: Pregabalin appears to be an effective, safe, and well-tolerated option for managing SAH-related headache, significantly reducing both pain intensity and opioid requirements. Current evidence for gabapentin remains limited and inconclusive, warranting further large-scale, randomized controlled trials to confirm its potential role in this setting.

Keywords: gabapentin, headache, pain management, pregabalin, subarachnoid hemorrhage.