

مقاله موری

مژوی بر مطالعه «نقش داروهای ضد افسردگی در مدیریت درمانی درد در بزرگسالان مبتلا به درد مزمن: یک متاتالیز شبکه»

چکیده:

حداقل یک سوم افراد بزرگسال در سراسر دنیا دچار دردهای مزمن هستند. این نوع دردها تاثیر زیادی را بر حرک فیزیکی، احساس سالم بودن، خواب، بروز افسردگی، انزوای اجتماعی و کیفیت زندگی افراد مبتلا به آن بر جای می‌گذارند. درمان‌های مختلفی برای درمان درد مزمن در دسترس قرار دارند. یکی از آنها، استفاده از داروهای ضد افسردگی است. اخیرا یک متاتالیز شبکه (network meta-analysis) اثربخشی این داروها را بررسی کرده است. در این دیدگاه (commentary) به اهمیت موضوع و بررسی ادعای این مطالعه و ارزیابی روش انجام آن پرداخته‌ایم.

واژگان کلیدی: داروهای ضد افسردگی، دردهای مزمن، متاتالیز شبکه‌ای، شواهد بالینی

دکتر قباد مرادی^{۱*}، دکتر یوسف مرادی^۲

^۱ استاد اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرستان، سنندج، ایران

^۲ استادیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرستان، سنندج، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:
سنندج، خیابان پاسداران، پردیس دانشگاه علوم پزشکی کرستان، دانشکده پزشکی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، تلفن: ۸۳۵۷-۰۷-۴۶۵۶۶۴۳۳

نشانی الکترونیک:
moradi_gh@yahoo.com

که برای کاهش میزان این دردها استفاده می‌شود، استفاده از داروهای ضد افسردگی است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بعضی از داروهای ضد افسردگی ممکن است در کاهش درد موثر باشند (۶). گایدلاین‌های منتشر شده اخیر از سوی "موسسه ملی سلامت و تعالی مراقبت (NICE)" بریتانیا، استفاده از دولوکستین (duloxetine)، آمی‌تریپتیلین (amitriptyline)، فلوکستین (fluoxetine)، پاروکستین (paroxetine)، سیتالوپرام (citalopram) و سرتالین (sertraline) را در مدیریت دردهای مزمن اولیه توصیه می‌کنند (۷).

هر چند بر اساس مطالعات پیشین، شواهدی برای استفاده از ضد افسردگی‌ها در درمان درد مزمن وجود دارد، همچنان شواهد قوی برای انتخاب داروی برتر و دوز آن در دسترس قرار ندارد. بر همین اساس، یک مطالعه متا‌آنالیز شبکه (Network Meta-Analysis; NMA) با عنوان «نقش داروهای ضد افسردگی در مدیریت درمانی درد در بزرگسالان مبتلا به درد مزمن: یک متا‌آنالیز شبکه» که توسط Birkinshaw و همکارانش در ۱۰ می ۲۰۲۳ منتشر شد، به این موضوع پرداخته است (۸). در این مقاله، به روش انجام مطالعه مذکور و کیفیت شواهد به دست آمده و توصیه‌های آن می‌پردازیم.

ارزیابی دقیق‌تر (Upon Closer Inspection)

اهداف اصلی این مطالعه، ارزیابی کارآیی و بی‌خطری مصرف داروهای ضد افسردگی در بزرگسالان مبتلا به درد مزمن، شامل موارد زیر بودند:

- ارزیابی کارآیی داروهای ضد افسردگی بر اساس نوع، کلاس و دوز آنها در بهبود درد، خلق‌وخو، تصویر بیماران از میزان تغییرات به دنبال درمان (Patient Global Impression of Change; PGIC)، عملکرد فیزیکی، کیفیت خواب و کیفیت زندگی

مقدمه:

اهمیت موضوع (Importance of the Topic)

درد مزمن (chronic pain) در بزرگسالان و به ویژه در سالمندان شایع است و تاثیر زیادی بر تحرک فیزیکی، احساس سالم بودن و بهزیستی (well-being)، خواب، بروز افسردگی، انزواج اجتماعی و کیفیت زندگی افراد مبتلا به آن دارد. درد مزمن به دردهایی گفته می‌شود که افراد مبتلا معمولاً در غیاب ضایعات بافتی، آن را حس کرده و بیش از سه ماه یا بیشتر طول می‌کشند یا به صورت مکرر اتفاق افتاده و عودکننده است (۱). درد مزمن مشکلات فردی بسیاری را برای مبتلایان ایجاد کرده و تاثیرات اقتصادی زیادی را بر جای می‌گذارد و یکی از علل مهم مراجعه بیماران را به بخش‌های ارائه خدمات مراقبت سلامت تشکیل می‌دهد. این وضعیت، شیوع و بار بیماری (burden) بالایی در دنیا دارد. برخی از مطالعات شیوع آن را تا ۳۰٪ در بزرگسالان برآورد کرده‌اند. درد مزمن به خصوص در جوامع و گروه‌هایی با وضعیت اقتصادی و اجتماعی پایین‌تر، شیوع بیشتری دارد (۲).

یک مرور سیستماتیک نشان داد که در افراد مبتلا به فیبرومیالژی، کاهش شدت درد به میزان بیش از ۵۰٪، با بهبودی در خواب، خستگی و افسردگی و بازگشت آنها به زندگی طبیعی همراه است. بنابراین، درمان موفقیت‌آمیز وضعیت درد بر بهبود درد و خلق‌وخو موثر است (۳). درمان‌های مختلفی برای کاهش و مدیریت درمانی دردهای مزمن از جمله داروهای تسکین دهنده درد، فیزیوتراپی، دستورالعمل‌های خود-مراقبتی، ورزش، درمان روان‌شناختی، مصرف داروهای ضد افسردگی، مراجعه به کلینیک‌های مدیریت درد و جراحی وجود دارد. استفاده از این درمان‌ها بستگی به شرایط درد، شدت درد، ویژگی‌های فردی، در دسترس بودن خدمات و سیاست‌ها و دستورالعمل‌های ملی دارد (۱, ۴, ۵). یکی از درمان‌هایی

شدت درد، تغییرات خلق و خو بر اساس گزارش خود بیمار و عوارض جانبی بودند. پیامدهای ثانویه، شامل تسکین متوسط درد حداقل به میزان ۳۰٪، عملکرد فیزیکی، خواب، کیفیت زندگی، تصویر بیماران از میزان تغییرات به دنبال درمان (PGIC)، عوارض جانبی جدی و خروج از مطالعه، بودند. عوارض جانبی نیز از نظر بی خطری مصرف داروها اندازه گیری شدند. پیامدها در دو دوره کوتاه مدت (تا ۱۲ هفته) و بلند مدت (بیشتر از ۱۲ هفته) بررسی شدند. اکثر مطالعات فقط پیامدهای کوتاه مدت را ارزیابی کرده و افرادی را با خلق و خوی پائین و مبتلا به دیگر شرایط سلامت روان کنار گذاشتند.

این مرور NMA، تعداد ۱۷۶ مطالعه را با مجموع ۲۸,۶۶۴ شرکت کننده وارد کرد. اکثر مطالعات از نوع کنترل شده با دارونما (۸۳ مطالعه) و دارای بازوی موازی (۱۴۱ مطالعه) parallel-armed (متالعه) بودند. شایع ترین Fibromyalgia شرایط درد مورد بررسی، فیبرومیالژی (۵۹ مطالعه)، درد نوروپاتیک (۴۹ مطالعه) و درد عضلانی اسکلتی (۴۰ مطالعه) بودند. میانگین کلی طول دوره مطالعات کارآزمایی بالینی، ۱۰ هفته گزارش شد. نتایج در سه بخش پیامدهای اثربخشی اولیه، اثربخشی ثانویه و عوارض جانبی، به شرح ذیل بود:

پیامدهای اثربخشی اولیه:

صرف دوز استاندارد دولوکستین (۶۰ میلی گرم)، تاثیر اندک تا متوسطی را بر تسکین قابل توجه درد بر جای گذاشت. نسبت شانس (OR) برابر با ۱/۹۱ و با ۹۵٪ فاصله اطمینان ۲/۱۷ تا ۱/۶۹ (CI: ۰/۳۹ تا ۰/۲۴) گزارش شد. این مقدار، نشان دهنده قطعیت متوسط است. این دارو با این دوز، تاثیر متوسطی بر شدت پایداری درد داشت. تفاوت میانگین استاندارد شده (SMD) برابر با ۰/۳۱ و با ۹۵٪ CI معادل ۰/۳۹ تا ۰/۲۴ به دست آمد.

- ۰ ارزیابی میزان عوارض جانبی داروهای ضد افسردگی بر اساس نوع، کلاس و دوز آنها
- ۰ رتبه بندی داروهای ضد افسردگی بر اساس کارآیی آنها در درمان درد، بهبود خلق و خو و عوارض جانبی محققان این مطالعه در ژانویه ۲۰۲۲، بانکهای اطلاعاتی معتبر علمی و پایگاههای ثبت کارآزمایی‌های بالینی را برای یافتن کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل شده (Randomised Controlled Trials; RCTs) مربوط به مصرف داروهای ضد افسردگی در درمان درد مزمن جست وجو کردند.

در این مقاله همه کارآزمایی‌های بالینی که مصرف داروهای ضد افسردگی را به عنوان یک درمان برای درد مزمن در مقابل دیگر روش‌های درمانی مقایسه می‌کردند، وارد مطالعه شدند. بنابراین در این متاناالیز، گروه مداخله افرادی بودند که داروهای ضد افسردگی را دریافت کردند و گروه مقابله، یعنی گروه مقایسه، تحت درمان با دارونما (Placebo)، داروهای ضد درد دیگر، داروی ضد افسردگی دیگر، یا همان داروی ضد افسردگی در دوزهای مختلف قرار گرفتند. داروهای ضد افسردگی که در این مطالعه بررسی شدند، شامل: ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (Tricyclic Antidepressants) و گروهی مهار هتروسیکلیک (Heterocyclic Antidepressants) کننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRIs)، مهار کننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین-نورادرنالین (Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitors; SNRIs)، مهار کننده‌های مونوآمین اکسیداز (Monoamine Oxidase Inhibitors; MAOIs) داروهای ضد افسردگی بودند.

پیامدهای اولیه‌ای که در این مطالعه اندازه گیری شدند، عبارت از تسکین قابل توجه درد حداقل به میزان ۰/۵٪،

مستقیم را نیز با در نظر گرفتن کارآزمایی‌های بالینی مبتنی بر یک مقایسه کننده مشترک (به عنوان مثال دارونما یا برخی درمان‌های استاندارد) انجام دهد. بنابراین در ارتباط با نتایج حاصل از این نوع مطالعات، باید با احتیاط صحبت و تصمیم‌گیری کرد، چراکه ایجاد سوگیری (bias) و خطا در نتیجه‌گیری مطالعه، می‌تواند منجر به تدوین گایدلاین‌هایی با کیفیت پائین و تصمیم‌گیری‌های بالینی غیر واقعی شود.

در این مطالعه نکات متدولوژیکی وجود دارد که می‌تواند در مطالعات مشابه آینده بیش از پیش در نظر گرفته شود:

- ۱- انتخاب دقیق موضوع براساس ساختار PICOT
- ۲- رعایت و توضیح پیش فرض‌های مطالعات متابالیز شبکه مانند همگون بودن، انتقال‌پذیری و سازگاری

(Take-home Messages)

علیرغم نکات متدولوژیکی که در خصوص روش انجام مطالعه وجود دارد، با توجه به این که به‌طور کلی روش انجام مطالعه با کیفیت نسبتاً خوبی صورت گرفته و این مطالعه توسط کاکرین (Cochrane) که استاندارد بالای در انتشار متابالیزها و تولید شواهد دارد، منتشر شده و هنوز مطالعات کارآزمایی بالینی با کیفیت خوب در این زمینه وجود ندارند، پیشنهاد می‌شود که پیام نهایی مطالعه در گایدلاین‌های کشوری مورد استفاده قرار گیرد. البته استفاده از این موارد برای طراحی کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت می‌تواند یک توصیه باشد که در بهروزرسانی بعدی مطالعه‌ای با چنین هدفی موثر است. به‌طور کلی، پیشنهاد می‌شود که این یافته به عنوان شواهد مورد استفاده پژوهشکان قرار گیرد.

بنابراین با توجه به نتایج این مطالعه و وجود شواهدی با قطعیت متوسط تا بالا برای پیامدهای اثربخشی، دولوکستین به‌طور همسو و سازگاری، بالاترین رتبه را میان داروهای ضد افسردگی به دست آورد. دوز استاندارد

دوز استاندارد دولوکستین (۶۰ میلی‌گرم) تاثیر کمی بر خلق‌وحو داشت. SMD معادل ۰/۱۶ و با ۹۵٪ CI در محدوده ۰/۲۲- تا ۰/۱- بود.

از نظر تاثیر مداخله بر شدت درد، دوز استاندارد میلناسیپران (۱۰۰ milnacipran) نیز تاثیر کمی را نشان داد. SMD برابر با ۰/۲۲ و با ۹۵٪ CI معادل ۰/۳۹- تا ۰/۰۶- گزارش شد.

میرتاژاپین (۳۰ mirtazapine) تاثیر متوسطی بر خلق‌وحو بر جای گذاشت. SMD برابر با ۰/۵ و با ۹۵٪ CI معادل ۰/۷۸- تا ۰/۲۲- بود.

پیامدهای اثربخشی ثانویه:

براساس شواهدی با قطعیت متوسط، دولوکستین و میلناسیپران بالاترین رتبه را میان داروهای ضد افسردگی در اثربخشی برای تقریباً اغلب پیامدهای ثانویه این مطالعه (تسکین متوسط درد، عملکرد فیزیکی، خواب، کیفیت زندگی و PGIC)، کسب کردند، هرچند این تاثیرات اندک بودند. دوزهای استاندارد دولوکستین و میلناسیپران به اندازه دوزهای بالاتر آنها موثر ظاهر شدند.

بی‌خطر بودن مداخلات و عوارض جانبی:

شواهدی با قطعیت بسیار پائین برای همه پیامدهای بی‌خطری مداخله (عوارض جانبی، عوارض جانبی جدی و خروج از مطالعه) در سرتاسر داروهای ضد افسردگی وجود داشت. البته نمی‌توان با این متابالیز شبکه به نتیجه‌گیری قابل اطمینانی برای این پیامدها رسید، اما در تحلیل متدولوژیک لازم است این نکات مورد توجه قرار گیرند. متابالیز شبکه یک مطالعه بسیار مهم در زمینه تصمیم‌گیری‌های بالینی و مقایسه اثر بخشی مداخلات مختلف درمانی و پیشگیرانه در بیماری‌های مختلف است. این نوع مطالعات، قابلیت شفافسازی نتایج متناقض منتشر شده را در کارآزمایی‌های بالینی مختلف با چندین نوع مقایسه دارد و می‌تواند مقایسه‌های مستقیم و غیر

نقش داروهای ضد افسردگی در مدیریت درمانی درد در بزرگسالان مبتلا به درد مزمن

صرف داروی های ضد افسردگی دیگر در مدیریت درمانی درد مزمن، شواهد کافی بر اساس این مطالعه بدست نیامد. با استناد به یافته های این مطالعه، استفاده از دولوکستین و میلناسیپران با دوز های استاندارد برای درمان دردهای مزمن پیشنهاد می شود، هر چند انتظار می رود که این متابالیز در زمان مناسب به روز شود.

دولوکستین برای اکثر پیامدها به اندازه دوز بالای آن موثر بود. میلناسیپران برای اغلب پیامدها به عنوان موثرترین داروی ضد افسردگی بعدی رتبه بندی شد، ولی سطح قطعیت شواهد آن پائین تر از دولوکستین بود. به طور خلاصه دولوکستین و میلناسیپران می توانند برای درمان دردهای مزمن مورد استفاده قرار گیرند. برای دستیابی به نتیجه گیری های قوی در مورد اثربخشی و بی خطری

منابع:

- 1- Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatology international*. 2017; 37 (1):29-42.
- 2- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet (London, England)*. 2021; 397 (10289):2082-97.
- 3- Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015; 2015(7):Cd008242.
- 4- Schwan J, Sclafani J, Tawfik VL. Chronic Pain Management in the Elderly. *Anesthesiology clinics*. 2019; 37(3):547-60.
- 5- Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2015; 29(1):120-30.
- 6- Gouveia N, Rodrigues A, Ramiro S, Eusébio M, Machado PM, Canhão H, et al. The Use of Analgesic and Other Pain-Relief Drugs to Manage Chronic Low Back Pain: Results from a National Survey. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*. 2017; 17(3):353-65.
- 7- NICE. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. Guideline, <https://wwwniceorguk/guidance/ng193/chapter/Recommendations#managing-chronic-primary-pain> (accessed 15 Jun 2023). 2021.
- 8- Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2023; 5(5):Cd014682.