مقـاله مروری

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

دکتر قباد مرادی[1*]، دکتر یوسف مرادی[2]

[1] استاد اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

[2] استادیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:
سنندج، خیابان پاسداران، پردیس دانشگاه علوم پزشکی کردستان، دانشکده پزشکی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، تلفن: ۰۸۷-۳۳۶۶۴۶۵۹ داخلی: ۸۳۵۷
نشانی الکترونیک:
moradi_gh@yahoo.com

چکیده:

حداقل یک سوم افراد بزرگسال در سراسر دنیا دچار دردهای مزمن هستند. این نوع دردها تاثیر زیادی را بر تحرک 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 متاآنالیز 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، متاآنالیز شبکه‌ای، شواهد بالینی

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، انزوای اجتماعی و کیفیت زندگی افراد مبتلا به آن دارد. درد مزمن به دردهایی گفته می‌شود که افراد مبتلا معمولا 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 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 سرترالین (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 می۲۰۲۳ 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

• ارزیابی میزان عوارض جانبی داروهای ضد افسردگی بر اساس نوع، کلاس و دوز آنها
• رتبه‌بندی داروهای ضد افسردگی بر اساس کارآیی آنها در درمان درد، بهبود خلق‌وخو 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 جست‌وجو 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 متاآنالیز، گروه مداخله افرادی بودند که داروهای ضد افسردگی را دریافت کردند و گروه مقابل، 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)، ضد افسردگی‌های هتروسیکلیک (Heterocyclic Antidepressants)، مهار کننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRIs)، مهار کننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین-نورآدرنالین (Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitors; SNRIs)، مهار کننده‌های مونوآمین اکسیداز (Monoamine Oxidase Inhibitors; MAOIs) و دیگر داروهای ضد افسردگی بودند.

پیامدهای اولیه‌ای که در این مطالعه اندازه‌گیری شدند، عبارت از تسکین قابل توجه درد حداقل به میزان ۵۰٪، شدت درد، تغییرات خلق‌وخو 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 بی‌خطری مصرف داروها اندازه‌گیری شدند. پیامدها در دو دوره کوتاه‌مدت (تا ۱۲ هفته) و بلندمدت (بیشتر از ۱۲ هفته) بررسی شدند. اکثر مطالعات فقط پیامدهای کوتاه‌مدت را ارزیابی کرده و افرادی را با خلق‌وخوی پائین و مبتلا به دیگر شرایط سلامت روان کنار گذاشتند.

این مرور NMA، تعداد ۱۷۶ مطالعه را با مجموع ۲۸،۶۶۴ شرکت‌کننده وارد کرد. اکثر مطالعات از نوع کنترل شده با دارونما (۸۳ مطالعه) و دارای بازوی موازی (۱۴۱ مطالعه) (parallel–armed مطالعه) بودند. شایع‌ترین شرایط درد مورد بررسی، فیبرومیالژی Fibromyalgia (۵۹ مطالعه)، درد نوروپاتیک (۴۹ مطالعه) و درد عضلانی‌اسکلتی (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:

مصرف دوز استاندارد دولوکستین (۶۰ میلی‌گرم)، تاثیر اندک تا متوسطی را بر تسکین قابل‌توجه درد بر جای گذاشت. نسبت شانس (OR) برابر با ۱/۹۱ و با ۹۵٪ فاصله اطمینان (۲/۱۷ تا ۱/۶۹ :CI) 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.

دوز استاندارد دولوکستین (۶۰ میلی‌گرم) تاثیر کمی بر خلق‌وخو 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 (milnacipran ۱۰۰ میلی‌گرم) نیز تاثیر کمی را نشان داد. SMD برابر با ۰/۲۲- و با ۹۵٪ CI معادل ۰/۳۹- تا ۰/۰۶- گزارش شد.

میرتازاپین (mirtazapine ۳۰ میلی‌گرم) تاثیر متوسطی بر خلق‌وخو 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 تقریبا 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 متاآنالیز شبکه به نتیجه‌گیری قابل اطمینانی برای این پیامدها رسید، اما در تحلیل متدولوژیک لازم است این نکات مورد توجه قرار گیرند.

متاناآنالیز 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 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 متاآنالیز شبکه مانند همگون بودن، انتقال‌پذیری و سازگاری

پیام اصلی (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 نسبتا خوبی صورت گرفته و این مطالعه توسط کاکرین (Cochrane) که استاندارد بالایی در انتشار متاانالیزها 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 پزشکان 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

دولوکستین برای اکثر پیامدها به اندازه دوز بالای آن موثر بود. میلناسیپران برای اغلب پیامدها به عنوان موثرترین داروی ضد افسردگی بعدی رتبه‌بندی شد، ولی سطح قطعیت شواهد آن پائین‌تر از دولوکستین بود. به طور خلاصه دولوکستین و میلناسیپران می‌توانند برای درمان دردهای مزمن مورد استفاده قرار گیرند. برای دستیابی به نتیجه‌گیری‌های قوی در مورد اثربخشی و بی‌خطری مصرف داروی های ضد افسردگی دیگر در مدیریت درمانی درد مزمن، شواهد کافی بر اساس این مطالعه بدست نیامد. با استناد به یافته‌های این مطالعه، استفاده از دولوکسیتین و میلناسیپران با دوزهای استاندارد برای درمان دردهای مزمن پیشنهاد می‌شود، هر چند انتظار می‌رود که این متاآنالیز در زمان مناسب به‌روز شود.

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.