

آیا افزایش تجویز گاباپنتین و پرگابالین برای درد نگران کننده است؟

بینا فاضلی

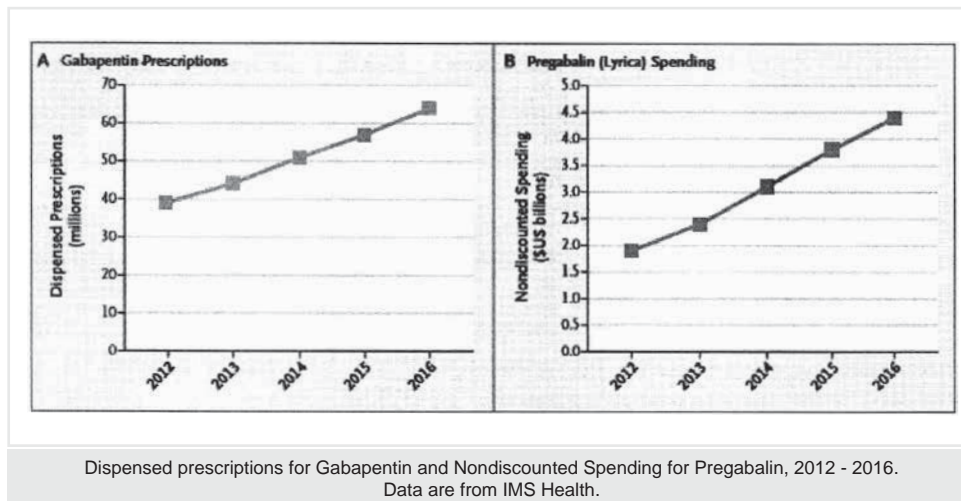
دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

استفاده آن راه، به خصوص در بیماران با شرایط پیچیده، محدود می‌کند.

دستورالعمل‌های CDC هم‌چنین گاباپنتینوئیدها (gabapentin یا pregabalin) را به عنوان خط اول درد نوروپاتییک توصیه می‌کنند. اگرچه اعتقاد ما بر این است که گاباپنتینوئیدها بیش از اندازه تجویز می‌شوند - که بخشی از آن در جواب به شیوع مصرف مخدرها است.

سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) گاباپنتینوئیدها را برای درمان فیبرومیالژی، (pregabalin) (post-herpetic neuralgia)، (gabapentin & pregabalin) و درد نوروپاتییک مرتبط با دیابت یا آسیب ریشه نخاعی (pregabalin) تأیید کرده است اما در بررسی روی بیماران سرپایی و بستری دیده شده است که پزشکان به صورت فزاینده‌ای گاباپنتین و پرگابالین

درمان دردهای مزمن غیرسرطانی، در همه‌گیری مصرف مخدرها، برای پزشکان چالش‌برانگیز شده است. بیماران می‌خواهند دردهایشان در حد کفایت مدیریت شود و پزشکان در جستجوی جایگزینی ایمن، کم‌خطر و مؤثر برای مخدر هستند. دستورالعمل‌های جدید از مراکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (CDC) پیشنهاد می‌کنند که پزشکان برای بیماران با درد مزمن غیرسرطانی، قبل از شروع مخدر، دسته‌های دارویی و درمانی دیگر را در نظر داشته باشند. به‌عنوان مثال، استامینوفن و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) به‌عنوان خط اول درمان درد مرتبط با اوستئوآرتریت و دردهای ناحیه پایینی کمر در نظر گرفته می‌شوند، در حالی که استامینوفن اغلب بی‌اثر است و همراهی NSAIDs با عوارض جانبی،



خاص تجویز می‌گردند.
 [مثل Enbrel - humira (adalimumab) (etanercept)] برای بیماری‌های خودایمنی،
 [Harvoni (sofosbuvir-ledipasvir)] برای هپاتیت C
 افزایش شیوع بیماری‌هایی که تأیید FDA را برای تجویز گاباپنتینوید دارند - یا افزایش تمایل پزشکان برای تجویز آن‌ها در این شرایط - نمی‌تواند توجیه‌کننده ازدیاد استفاده اخیر گاباپنتینویدها باشد. فرض ما بر این است که پزشکانی که از جایگزین‌های مخدر بهره‌نبرده‌اند، آستانه تجویز گاباپنتینویدها را برای درد غیرسرطانی حاد، تحت حاد و مزمن پایین آورده‌اند.
 برای بعضی بیماران، NSAIDs منع مصرف دارند و برای بقیه، دوره‌های قبلی استامینوفن و NSAIDs کافی نبوده یا این که بیمار یا پزشک آن‌ها را «نه چندان قوی» تلقی می‌کنند.

را تقریباً برای هر نوع دردی تجویز می‌کنند که با داده‌های نسخه‌های جهان تأیید می‌شود. در سال ۲۰۱۶ گاباپنتین دهمین دارو با بیشترین تجویز در آمریکا بود که نسخه‌های توزیع شده گاباپنتین از ۳۹ میلیون در سال ۲۰۱۲ به ۶۴ میلیون در ۲۰۱۶ رسیده است.
 پریگابالین با نام تجاری Lyrica رتبه هشتم را در صورت حساب‌های دارویی سال ۲۰۱۶ داشت (بدون تخفیفات و کسر از قیمت)، با فروش ۴/۴ میلیارد دلار که بیش از ۲ برابر فروش سال ۲۰۱۲ است.
 فقط ۳ داروی با نام تجاری دیگر - که به‌طور معمول توسط پزشکان عمومی تجویز می‌شود - فروش بیشتر از Lyrica داشتند:
 انسولین لاتتوس - Januvia (sitagliptin) - Advair (fluticasone-salmeterol)
 بقیه داروهایی که فروش بیشتری داشتند، گران بوده و معمولاً توسط متخصصان برای بیماری‌های

بعضی بیماران براساس تجربه‌های قبلی مخدر را تنها مسکن مؤثر کافی می‌دانند و بعضی بیماران به‌طور خاص، تجویز مخدر را درخواست می‌کنند. در این موارد پزشکان به گاباپنتینوئید به‌عنوان تنها گزینه خارج از دسته‌های: مخدر - استامینوفن - NSAIDs روی می‌آورند.

بررسی فروش گذشته نیز به توضیح رشد استفاده از گاباپنتینوئیدها در انواع گوناگون دردها کمک می‌کند. Neuroptin (برند اصلی گاباپنتین) در سال ۱۹۹۳ به‌عنوان ضدحمله صرع تأیید شد. طی سال‌های بعد، سازنده (parke-davis)، یک سازنده فرعی از warner-lambert که بعداً توسط pfizer به‌دست آمد) در یک بازاریابی وسیع برای افزایش تجویز بدون برچسب نوروپنتین برای درد، شرکت کرد.

تحقیق‌ها نشان دادند که این دارو اثرهای ضددرد دارد اما postherpetic neuralgia تنها کاربرد مرتبط با دردی بود که برای آن شواهد کافی از مشاهدات بالینی برای تأیید FDA وجود داشت. بالاخره، در ۲۰۰۴ (پس از اتمام زمان امتیاز انحصاری نوروپنتین و دسترس قار گرفتن گاباپنتین به‌عنوان ژنریک) سازنده به فروش نامناسب و بدون برچسب اقرار و جریمه‌اش را پرداخت کرد.

پرگابالین که اکنون فقط با نام تجاری لیریکا (lyrica) موجود است، در ۲۰۰۴ برای درمان نوروپاتی دیابتی و opstherpetic neuralgia و در ۲۰۰۷ برای درمان فیبرومیالژی تأیید شد. در ۲۰۱۲ شرکت سازنده هزینه‌ای را برای ترویج فروش بدون برچسب دارو پرداخت کرد. در سال‌های اخیر، شرکت تبلیغات وسیعی

به‌صورت مستقیم برای مصرف‌کننده کرده است تا استفاده لیریکا را برای نوروپاتی دیابتی دردناک و فیبرومیالژی ارتقا بخشد. با وجود این که لیریکا برای هر دو مورد کاربرد دارد، تبلیغات احتمالاً درک این موضوع را که این دارو مصرف کلی‌تری به‌عنوان یک ضددرد دارد، بالا می‌برد.

بعضی پزشکان از مصرف فیبرومیالژی برای توجیه بدون برچسب استفاده می‌کنند: نه تنها برای درد ناشی از بیماری که شبیه به درد فیبرومیالژی به‌نظر می‌رسد، بلکه برای شرایط تعریف شده‌تری: مثل درد ناحیه پایینی کمر و درد ناشی از اوستئوآرتریت.

به‌علاوه، پزشکان احتمالاً تحت تأثیر دستورالعمل‌ها و مقاله‌های مرتبط با نوروپاتی دیابتی و نوروپاتی postherpetic، گاباپنتینوئیدها را برای هر دردی که نوروپاتی در نظر گرفته شود، تجویز می‌کنند.

اما حتی اگر افزایش استفاده از گاباپنتینوئیدها نشان‌دهنده تمایل پزشکان برای تجویز هم‌ترازهای کم‌خطرتری از مخدر باشد، باور ما بر این است که دلایل بسیاری برای نگرانی در این کار وجود دارد. اول این که شواهد محکمی از کارایی بعضی داروها برای مصارف بدون برچسب حمایت می‌کند که در مورد گاباپنتینوئیدها صادق نیست. مطالعه‌های آزمایشگاهی اخیر روی اثر گاباپنتینوئیدها بر درد، گاباپنتینوئیدهای کوتاه اثر یا تک دوز را برای تخفیف درد پس از عمل را مورد آزمایش قرار داد، کاربردی که به بیماران سریایی مرتبط نیست. چند مطالعه آزمایشگاهی استفاده از گاباپنتینوئیدها را برای دردهای معمولی تأیید کرده است که در

سوء استفاده از گاباپنتینوئیدها در مصرف کنندگان کنونی یا سابق مخدرها و بنزودیازپین ها به صورت گزارش شده افزایش داشته است که احتمالاً به مسأله مهمی در جوامع تبدیل می شود.

در آخر، استفاده بدون برچسب گاباپنتینوئیدها باعث تقویت تمایل ما برای بررسی درمان درد، از زاویه دید فارماکولوژیکی می شود. پزشکان بر این باور هستند (شاید در بعضی موارد هم نادرست باشد) که بیماران عموماً انتظار دارند نسخه دارویی برای آن ها تجویز شود و برآورده کردن خواسته های آن ها گاهی فشار زیادی را برای پزشکان به همراه دارد. بعضی پزشکان اظهار نگرانی می کنند که مخالفت با خواسته بیماران در جهت تجویز مخدر ممکن است به کاهش رضایت بیماران، یا کاهش درآمد آن ها منجر شود. به هر حال، مدیریت مناسب دردهای حاد و مزمن، ارزیابی تأثیر درد روی فعالیت و عملکرد بیمار را در بر می گیرد. هم چنین هدف گذاری های واقع بینانه شامل کنار آمدن با درد یا تخفیف آن، نه لزوماً از بین بردن آن می باشد. این روش نیازمند زمان، تخصص در ارتباط برقرار کردن با علائم سخت و غالباً احساسی و دسترسی بیمار به تجدیدنظر دوره ای و ادامه درمان است. نوشتن یک نسخه و ادامه دادن برای پزشکان ساده تر و کم استرس تر است.

در صورتی که دستورالعمل ها روش های غیردارویی را برای دردهای مزمن توصیه می کنند - مثل درمان های رفتارشناختی یا ارجاع به مراکز درد چند رشته ای - که البته این گزینه ها ممکن است برای بسیاری از بیماران غیرقابل دسترسی یا غیرقابل پرداخت باشد.

حال حاضر، به صورت بدون برچسب تجویز می شوند - که بسیاری از این آزمایش ها کنترل نشده یا کنترل شده غیرکافی یا کوتاه مدت بوده است. در میان تعداد محدودی از مطالعه هایی که خوب انجام شده، به خوبی کنترل گردیده و دوسو کور، نتیجه به بهترین حالت ترکیب شده بود.

در آزمایش اخیر که با دقت انجام گرفت و با دارونما تحت کنترل بود، پیرگابالین در بیماران با سیاتیک دردناک بی تأثیر بود.

ثانیاً گاباپنتینوئیدها می توانند عوارض جانبی جزئی ولی مهمی داشته باشند. اثر آرام بخشی و سرگیجه شایع هستند و بعضی بیماران با مصرف این داروها اختلال های شناختی پیدا می کنند. به عنوان مثال، در آزمایش سیاتیک، ۴۰ درصد بیماران که پیرگابالین مصرف کردند، سرگیجه را گزارش کردند، در مقایسه با ۱۳ درصد از کسانی که دارونما مصرف کردند.

گرچه این عوارض جانبی همیشه مزمن و شدید نیستند و با قطع دارو برگشت پذیر هستند، اما گاباپنتینوئیدها معمولاً همراه داروهای تجویز می شوند که عوارض جانبی روی سیستم عصبی مرکزی دارند که ممکن است اثرهای ظریف ولی مهمی روی عملکرد عصبی داشته باشد.

شواهد نشان می دهد بعضی از بیماران از گاباپنتین و پیرگابالین بد استفاده می کنند، سوء استفاده می کنند یا برخلاف دستور عمل مصرف می کنند. بعضی مصرف کنندگان حالت سرخوشی را ذکر می کنند و بیماران در صورت قطع ناگهانی مقدار مصرف بالای دارو حالت های ترک withdrawal را تجربه می کنند.

منابع

1. Dowell D. Haegerich TM. Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain - United states, 2016. *J Am Med Assoc* 2016; 315: 1624 - 1645.
2. Medicines use and spending in the U.S. - a review of 2016 and outlook to 2021. parsippany NJ: IMS institute for healthcare informatics, 2017 (https://structurecms-staging-psyclone.netdna-ssl.com/client_assets/dwonk/media/attachments/590c/6aa0/4182/0000/590c6aa069702d2d41820000.pdf?1493985952).
3. Steinman MA. Bero LA. Chren MM. Landefeld CS. Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006; 145: 284 - 293.
4. Mathieson S. Maher CG. Mclachlan AJ. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med* 2017; 376: 1111 - 1120.
5. Evoy KE. Morrison MD. Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs* 2017; 77: 403 - 426.

بیمارانی که درد دارند مستحق همدلی، درک شدن، زمان و توجه هستند. یک دوره درمانی گاباپنتین یا پریگابالین با کاربرد بدون برچسب برای بعضی از آن‌ها می‌تواند مفید باشد و ما تلاش‌های زیادی را که در راستای محدود شدن تجویز مخدر می‌شود، حمایت می‌کنیم.

به هر حال، پزشکان نباید گاباپنتینوئیدها را به‌عنوان راه حل مؤثر برای بیشتر دردها و یا جانشین مناسبی برای مخدر بدانند. اگرچه گاباپنتینوئیدها جایگزین ایمن‌تری نسبت به مخدر هستند (و در بیماران انتخابی مؤثرتر)، اما تحقیقات بیشتری نیاز است تا به توضیح روشنی از نقش آن‌ها در کنترل درد برسیم.

یادآوری: این مطلب زیر نظر آقای دکتر امیرحسین میرحسینی، استاد دانشگاه علوم پزشکی ایران تهیه شده است.