

بررسی تأثیر ربوکستین در کاهش علائم اضطرابی کودکان و نوجوانان افسرده

اشرف تشکری^{*}، فریبا عربگل^{**}، لیلی پناغی^{***}

چکیده

مقدمه: اضطراب در کودکان و نوجوانان افسرده پدیده شایعی است. ربوکستین تنها مهار کننده اختصاصی باز جذب نور اپی نفرین است که احتمالاً در افسردگی همراه با اضطراب بزرگسالان موثر است. لذا هدف از این مطالعه بررسی تأثیر ربوکستین در علائم اضطرابی کودکان و نوجوانان افسرده می باشد.

روش بررسی: مطالعه به روش کارآزمایی باز در بیست نفر از بیماران ۱۷-۷ ساله (۲/۸۲ ± ۱۲/۸۰ سال) (۱۰ دختر و ۱۰ پسر) دچار اختلال افسردگی اساسی یا کج خلقی به همراه علائم اضطرابی که به درمانگاه روانپزشکی اطفال بیمارستان امام حسین (ع) تهران مراجعه می کردند، صورت گرفت. نمونه گیری به روش آسان انجام شد. بیماران مدت ۸ هفته تحت درمان با ربوکستین به میزان ۱/۲۰ ± ۴/۳۶ میلی گرم در روز قرار گرفتند. برای سنجش میزان اضطراب از مقیاس درجه بندی اضطراب هامیلتون استفاده شد.

یافته ها: پس از مصرف ربوکستین میانگین نمره مقیاس اضطراب هامیلتون و زیر مقیاس های عامل روانی و عامل جسمی به طور مشخصی کاهش یافت ($P < 0/001$). میانگین نمره مقیاس اضطراب هامیلتون در هفته اول به میزان قابل توجهی یعنی ۴۳/۲۲ درصد کاهش یافت که تا انتهای مطالعه این نسبت به ۶۹/۶۳ درصد رسید.

نتیجه گیری: ربوکستین نه تنها اضطراب را تشدید نمی کند بلکه علائم اضطرابی را طی هفته اول به سرعت بهبود می بخشد. و این اثر بخشی به مرور زمان افزایش پیدا می کند. مطالعات دو سوکور و مقایسه با دارونما جهت اثبات این نتایج ضروری است.

کلید واژه گان: علائم اضطرابی، کودکان و نوجوانان، افسردگی، ربوکستین

مقدمه

افسردگی ممکن است دوباره اضطراب خود را نشان دهد (۲). اضطراب ممکن است باعث اعتماد به نفس پایین، کناره گیری اجتماعی، مهارت های اجتماعی ناکافی و مشکلات تحصیلی شود (۳). با توجه به اهمیت علائم اضطرابی در افسردگی کودکان و نوجوانان، انتخاب داروی ضد افسردگی موثر بر علائم اضطرابی نقش درمانی مهمی دارد. مطالعات انجام شده در زمینه درمان دارویی افسردگی

افسردگی در کودکان و نوجوانان به طور شایعی با یک اختلال اضطرابی (۱، ۲) یا علائم اضطرابی همراه است (۱). تخمین زده می شود که ۵۰ درصد-۲۰ درصد کودکان افسرده یک اختلال اضطرابی هم داشته باشند. مطالعات طولی مطرح کننده این مطلب هستند که در نوجوانان افسرده نه تنها قبل از شروع افسردگی یک اختلال اضطرابی وجود دارد بلکه بعد از ناپدید شدن تظاهرات

*استادیار، فوق تخصص روانپزشکی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

**استادیار، فوق تخصص روانپزشکی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

***متخصص پزشکی اجتماعی، پژوهشکده خانواده، دانشگاه شهید بهشتی تهران

۱- نویسنده مسؤل

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۶/۲۲ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۱/۲۲ اعلام قبولی: ۱۳۸۶/۲/۲۲

Archive of SID

Archive of SID

بزرگسالان به دلیل تاثیر بر گیرنده‌های نوراپی نفرین در افسردگی همراه با اضطراب موثر است (۵،۱۳،۱۴). همچنین در مطالعات دیده شده که ربوکستین در درمان اختلال هراس^۵ با یا بدون گذر هراسی^۶ موثرتر از دارونما بوده (۱۵) و اثر بخشی آن در کاهش شدت حملات هراس مشابه سیتالوپرام^۷ است (۱۶). مطالعه راتنر^۸ و همکارانش در مورد تاثیر ربوکستین در کودکان و نوجوان مقاوم به متیل فنید نشان داد که این دارو در کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال بیش فعالی- کم توجهی مقاوم به متیل فنید^۹ موثر است. ضمناً علایم افسردگی را نیز کاهش می دهد. عوارض جانبی دارو نسبتاً خفیف و گذرا بوده و شایعترین آن ها تسکین، گیجی و شکایات گوارشی می باشد (۱۷). مطالعه موزس^{۱۰} و همکارانش روی کودکان ۱۴-۵ ساله نشان داد که ربوکستین در درمان علائم اختلال سلوک- پر جنبی^{۱۱} و علائم همراه مانند پرخاشگری، تکانشگری، اضطراب و افسردگی موثر بوده و خوب تحمل می شود (۱۸). به دلیل عدم تاثیر و عوارض جدی داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای در کودکان و نوجوانان افسرده (۴) و احتمال تشدید علائم اضطرابی توسط مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین و با توجه به شیوع بالای علائم اضطرابی در افسردگی کودکان و نوجوانان مطالعه در مورد سایر داروهای ضد افسردگی خصوصاً با روش تاثیر متفاوت ضروری است. از آنجائی که ربوکستین در اختلالات اضطرابی و افسردگی کودکان و نوجوانان کمتر مطالعه شده است، لذا در مطالعه حاضر تاثیر ربوکستین در علائم اضطرابی کودکان و نوجوانان افسرده مورد بررسی قرار گرفته است.

کودکان و نوجوانان محدود است (۴). ولی مطالعاتی که در بزرگسالان انجام شده نشان می دهند که، اگر چه علائم خاص نمی توانند پاسخ کلی افسردگی را به داروهای ضد افسردگی پیش بینی کنند ولی هر یک از علائم افسردگی ممکن است به داروهای ضد افسردگی مختلف پاسخ متفاوتی بدهند. مثلاً دیده شده که اضطراب مربوط به افسردگی به داروهای نورآدرنژیک مانند دزی پرامین^۱ و ماپروتیلین^۲ پاسخ می دهد (۵).

در حال حاضر مهارکننده های اختصاصی باز جذب سروتونین خط اول درمانی دارویی در افسردگی کودکان و نوجوانان می باشند (۶ و ۷) در حالی که این داروها ممکن است اضطراب را تشدید نمایند (۸). عدم وجود داروی ضد افسردگی که اختصاصاً روی دستگاه نورآدرنژیک اثر کند باعث شده است که نقش نورآدرنالین نسبت به سروتونین در سبب شناسی و درمان اختلالات روانپزشکی کمتر مورد توجه قرار گیرد. در صورتی که تحقیقات زیادی نقش محوری نورآدرنالین را در اختلالات خلقی و اضطرابی مشخص کرده اند (۵، ۹). اخیراً داروهای اختصاصی دستگاه نورآدرنژیک در زمینه درمان اختلالات روانپزشکی مورد توجه واقع شده اند. مثلاً آتموکستین^۳ که یک مهارکننده اختصاصی باز جذب نوراپی نفرین است در درمان اختلال بیش فعالی- کم توجهی نوجوانان پذیرفته شده است (۱۰، ۱۱). ربوکستین^۴ به طور اختصاصی باز جذب نوراپی نفرین را مهار می کند، اما اثر چندانی روی باز جذب سروتونین ندارد. این دارو میل ترکیبی کمی نسبت به گیرنده های کولینرژیک یا موسکاربینی دارد و با گیرنده های آلفایک و آلفادو آدرنژیک، بتا آدرنژیک، سروتونرژیک، دوپامینرژیک یا هیستامینی واکنشی ایجاد نمی کند. از این رو عوارض جانبی آن کمتر است (۱۲). ربوکستین در درمان افسردگی حاد و مزمن نظیر افسردگی اساسی و کج خلقی در بزرگسالان موثر است. این دارو در

5-Panic disorder

6-Agoraphobia

7-Citalopram

8-Rutner

9-Methylphenid

10-Mozes

11-Hyperkinetic – Conduct Disorder

1-Desipramine

2-Maprotiline

3-Atomoxetine

4-Reboxetine

Archive of SID

روش بررسی

از بیمار یا والدین رضایت نامه کتبی گرفته می شد و پرسشنامه مشخصات بیماران تکمیل می گردید. وزن بیمار، فشار خون و نبض اندازه گیری شده و معاینه جسمی به عمل می آمد. سوابق طبی بیمار نیز پرسیده می شد. پس از انجام مراحل فوق، قرص ربوکستین در اختیار بیمار قرار داده می شد. میزان شروع دارو ۱ میلی گرم در شب بود که در صورت تحمل بیمار، طی سه روز به ۱ میلی گرم دوبار در روز می رسید. در صورت عدم پاسخ و تحمل دارو، تا هفته چهارم میزان دارو حداکثر به ۶ میلی گرم در روز می رسید. بیشتر میزان دارو به دلیل تسکین و خواب آلودگی در شب به بیمار داده می شد. نمونه ها پس از بررسی ابتدایی در هفته های یکم، دوم، چهارم و هشتم مجدداً به درمانگاه مراجعه کرده و مورد ارزیابی قرار می گرفتند. در تمام مدت مطالعه امکان تماس تلفنی از طرف پزشک و بیمار وجود داشت. مدت مطالعه ۸ هفته بود. در هفته های ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸، ۲۰، ۲۲، ۲۴، ۲۶، ۲۸، ۳۰، ۳۲، ۳۴، ۳۶، ۳۸، ۴۰، ۴۲، ۴۴، ۴۶، ۴۸، ۵۰، ۵۲، ۵۴، ۵۶، ۵۸، ۶۰، ۶۲، ۶۴، ۶۶، ۶۸، ۷۰، ۷۲، ۷۴، ۷۶، ۷۸، ۸۰، ۸۲، ۸۴، ۸۶، ۸۸، ۹۰، ۹۲، ۹۴، ۹۶، ۹۸، ۱۰۰، ۱۰۲، ۱۰۴، ۱۰۶، ۱۰۸، ۱۱۰، ۱۱۲، ۱۱۴، ۱۱۶، ۱۱۸، ۱۲۰، ۱۲۲، ۱۲۴، ۱۲۶، ۱۲۸، ۱۳۰، ۱۳۲، ۱۳۴، ۱۳۶، ۱۳۸، ۱۴۰، ۱۴۲، ۱۴۴، ۱۴۶، ۱۴۸، ۱۵۰، ۱۵۲، ۱۵۴، ۱۵۶، ۱۵۸، ۱۶۰، ۱۶۲، ۱۶۴، ۱۶۶، ۱۶۸، ۱۷۰، ۱۷۲، ۱۷۴، ۱۷۶، ۱۷۸، ۱۸۰، ۱۸۲، ۱۸۴، ۱۸۶، ۱۸۸، ۱۹۰، ۱۹۲، ۱۹۴، ۱۹۶، ۱۹۸، ۲۰۰، ۲۰۲، ۲۰۴، ۲۰۶، ۲۰۸، ۲۱۰، ۲۱۲، ۲۱۴، ۲۱۶، ۲۱۸، ۲۲۰، ۲۲۲، ۲۲۴، ۲۲۶، ۲۲۸، ۲۳۰، ۲۳۲، ۲۳۴، ۲۳۶، ۲۳۸، ۲۴۰، ۲۴۲، ۲۴۴، ۲۴۶، ۲۴۸، ۲۵۰، ۲۵۲، ۲۵۴، ۲۵۶، ۲۵۸، ۲۶۰، ۲۶۲، ۲۶۴، ۲۶۶، ۲۶۸، ۲۷۰، ۲۷۲، ۲۷۴، ۲۷۶، ۲۷۸، ۲۸۰، ۲۸۲، ۲۸۴، ۲۸۶، ۲۸۸، ۲۹۰، ۲۹۲، ۲۹۴، ۲۹۶، ۲۹۸، ۳۰۰، ۳۰۲، ۳۰۴، ۳۰۶، ۳۰۸، ۳۱۰، ۳۱۲، ۳۱۴، ۳۱۶، ۳۱۸، ۳۲۰، ۳۲۲، ۳۲۴، ۳۲۶، ۳۲۸، ۳۳۰، ۳۳۲، ۳۳۴، ۳۳۶، ۳۳۸، ۳۴۰، ۳۴۲، ۳۴۴، ۳۴۶، ۳۴۸، ۳۵۰، ۳۵۲، ۳۵۴، ۳۵۶، ۳۵۸، ۳۶۰، ۳۶۲، ۳۶۴، ۳۶۶، ۳۶۸، ۳۷۰، ۳۷۲، ۳۷۴، ۳۷۶، ۳۷۸، ۳۸۰، ۳۸۲، ۳۸۴، ۳۸۶، ۳۸۸، ۳۹۰، ۳۹۲، ۳۹۴، ۳۹۶، ۳۹۸، ۴۰۰، ۴۰۲، ۴۰۴، ۴۰۶، ۴۰۸، ۴۱۰، ۴۱۲، ۴۱۴، ۴۱۶، ۴۱۸، ۴۲۰، ۴۲۲، ۴۲۴، ۴۲۶، ۴۲۸، ۴۳۰، ۴۳۲، ۴۳۴، ۴۳۶، ۴۳۸، ۴۴۰، ۴۴۲، ۴۴۴، ۴۴۶، ۴۴۸، ۴۵۰، ۴۵۲، ۴۵۴، ۴۵۶، ۴۵۸، ۴۶۰، ۴۶۲، ۴۶۴، ۴۶۶، ۴۶۸، ۴۷۰، ۴۷۲، ۴۷۴، ۴۷۶، ۴۷۸، ۴۸۰، ۴۸۲، ۴۸۴، ۴۸۶، ۴۸۸، ۴۹۰، ۴۹۲، ۴۹۴، ۴۹۶، ۴۹۸، ۵۰۰، ۵۰۲، ۵۰۴، ۵۰۶، ۵۰۸، ۵۱۰، ۵۱۲، ۵۱۴، ۵۱۶، ۵۱۸، ۵۲۰، ۵۲۲، ۵۲۴، ۵۲۶، ۵۲۸، ۵۳۰، ۵۳۲، ۵۳۴، ۵۳۶، ۵۳۸، ۵۴۰، ۵۴۲، ۵۴۴، ۵۴۶، ۵۴۸، ۵۵۰، ۵۵۲، ۵۵۴، ۵۵۶، ۵۵۸، ۵۶۰، ۵۶۲، ۵۶۴، ۵۶۶، ۵۶۸، ۵۷۰، ۵۷۲، ۵۷۴، ۵۷۶، ۵۷۸، ۵۸۰، ۵۸۲، ۵۸۴، ۵۸۶، ۵۸۸، ۵۹۰، ۵۹۲، ۵۹۴، ۵۹۶، ۵۹۸، ۶۰۰، ۶۰۲، ۶۰۴، ۶۰۶، ۶۰۸، ۶۱۰، ۶۱۲، ۶۱۴، ۶۱۶، ۶۱۸، ۶۲۰، ۶۲۲، ۶۲۴، ۶۲۶، ۶۲۸، ۶۳۰، ۶۳۲، ۶۳۴، ۶۳۶، ۶۳۸، ۶۴۰، ۶۴۲، ۶۴۴، ۶۴۶، ۶۴۸، ۶۵۰، ۶۵۲، ۶۵۴، ۶۵۶، ۶۵۸، ۶۶۰، ۶۶۲، ۶۶۴، ۶۶۶، ۶۶۸، ۶۷۰، ۶۷۲، ۶۷۴، ۶۷۶، ۶۷۸، ۶۸۰، ۶۸۲، ۶۸۴، ۶۸۶، ۶۸۸، ۶۹۰، ۶۹۲، ۶۹۴، ۶۹۶، ۶۹۸، ۷۰۰، ۷۰۲، ۷۰۴، ۷۰۶، ۷۰۸، ۷۱۰، ۷۱۲، ۷۱۴، ۷۱۶، ۷۱۸، ۷۲۰، ۷۲۲، ۷۲۴، ۷۲۶، ۷۲۸، ۷۳۰، ۷۳۲، ۷۳۴، ۷۳۶، ۷۳۸، ۷۴۰، ۷۴۲، ۷۴۴، ۷۴۶، ۷۴۸، ۷۵۰، ۷۵۲، ۷۵۴، ۷۵۶، ۷۵۸، ۷۶۰، ۷۶۲، ۷۶۴، ۷۶۶، ۷۶۸، ۷۷۰، ۷۷۲، ۷۷۴، ۷۷۶، ۷۷۸، ۷۸۰، ۷۸۲، ۷۸۴، ۷۸۶، ۷۸۸، ۷۹۰، ۷۹۲، ۷۹۴، ۷۹۶، ۷۹۸، ۸۰۰، ۸۰۲، ۸۰۴، ۸۰۶، ۸۰۸، ۸۱۰، ۸۱۲، ۸۱۴، ۸۱۶، ۸۱۸، ۸۲۰، ۸۲۲، ۸۲۴، ۸۲۶، ۸۲۸، ۸۳۰، ۸۳۲، ۸۳۴، ۸۳۶، ۸۳۸، ۸۴۰، ۸۴۲، ۸۴۴، ۸۴۶، ۸۴۸، ۸۵۰، ۸۵۲، ۸۵۴، ۸۵۶، ۸۵۸، ۸۶۰، ۸۶۲، ۸۶۴، ۸۶۶، ۸۶۸، ۸۷۰، ۸۷۲، ۸۷۴، ۸۷۶، ۸۷۸، ۸۸۰، ۸۸۲، ۸۸۴، ۸۸۶، ۸۸۸، ۸۹۰، ۸۹۲، ۸۹۴، ۸۹۶، ۸۹۸، ۹۰۰، ۹۰۲، ۹۰۴، ۹۰۶، ۹۰۸، ۹۱۰، ۹۱۲، ۹۱۴، ۹۱۶، ۹۱۸، ۹۲۰، ۹۲۲، ۹۲۴، ۹۲۶، ۹۲۸، ۹۳۰، ۹۳۲، ۹۳۴، ۹۳۶، ۹۳۸، ۹۴۰، ۹۴۲، ۹۴۴، ۹۴۶، ۹۴۸، ۹۵۰، ۹۵۲، ۹۵۴، ۹۵۶، ۹۵۸، ۹۶۰، ۹۶۲، ۹۶۴، ۹۶۶، ۹۶۸، ۹۷۰، ۹۷۲، ۹۷۴، ۹۷۶، ۹۷۸، ۹۸۰، ۹۸۲، ۹۸۴، ۹۸۶، ۹۸۸، ۹۹۰، ۹۹۲، ۹۹۴، ۹۹۶، ۹۹۸، ۱۰۰۰.

نبض، فشار خون و وزن بیمار نیز اندازه گیری می شد. ابزار اندازه گیری: الف) مقیاس اضطراب هامیلتون: مقیاس درجه بندی اضطراب هامیلتون از جمله اولین مقیاس هایی است که برای ارزیابی شدت علائم اضطراب توسط ماکس هامیلتون^۷ در سال ۱۹۵۹ ساخته شد. از زمان ساخت، این مقیاس به طور شایعی برای ارزیابی نتیجه درمان اضطراب در کارآزمایی های بالینی استفاده می شود (۲۰). این آزمون نیمه ساختار یافته است و جهت درجه بندی اضطراب کودکان و نوجوانان، براساس مصاحبه همزمان بیمار و والدین توسط درمانگر تکمیل می گردد (۲۱). چندین مطالعه اعتباریابی، ارزش روان سنجی آن را ثابت کرده اند. یک مطالعه در ۲۵۷ نوجوان اعتبار و پایانی این مقیاس را در ارزیابی اضطراب کلی ثابت کرد (۲۲). این آزمون ۱۴ جزء دارد که هر کدام شامل یکسری علائم است. هر کدام

مطالعه به روش کارآزمایی باز^۱ انجام شد. جمعیت مورد مطالعه کودکان و نوجوانان ۷-۱۷ ساله مراجعه کننده به درمانگاه روانپزشکی بیمارستان امام حسین(ع) بودند که دچار اختلال افسردگی اساسی یا اختلال کج خلقی به همراه علائم اضطرابی بودند. حجم نمونه بیست نفر تعیین شد. نمونه گیری به روش آسان انجام گرفت. پس از کسب رضایت نامه ابتدا از بیمارانی که علائم افسردگی داشتند جهت تشخیص افسردگی و اختلالات همراه مصاحبه بالینی بر مبنای فهرست کیدی برای اختلالات عاطفی و اسکیزوفرنی کودکان سنین مدرسه^۲ به عمل می آمد. مصاحبه هم با والدین و هم با بیمار انجام می گرفت. فهرست ملاک های تشخیصی چهارمین راهنمای تشخیصی و آماری بیماری های روانی^۳ نیز تکمیل می گردید. در صورتی که بیماران بر اساس نظر دو روانپزشک اطفال و نوجوانان و طبق ملاک های چهارمین راهنمای تشخیصی و آماری و بیماری های روانی تشخیص افسردگی اساسی و یا کج خلقی داشتند و حاضر به شرکت در مطالعه بودند وارد مطالعه می شدند. معیارهای دیگر ورود به مطالعه کسب حداقل نمره ۱۲ از مقیاس افسردگی کودکان^۴ (۱۹) و حداقل نمره ۱۸ از مقیاس اضطراب هامیلتون^۵ بود. ضمناً بیمارانی انتخاب می شدند که حداقل طی دو هفته قبل از شروع مطالعه داروی ضد افسردگی یا ضد اضطراب نگرفته باشند. از طرفی بیمار نباید به دارویی که قبلاً مصرف کرده پاسخ داده باشد. ضوابط حذف نمونه شامل عقب ماندگی ذهنی، وجود اختلال طبی جدی، وجود اختلال روانی شدید مانند پسیکوز، اختلال دو قطبی، افسردگی شدید با علائم کاتاتونی^۶ یا اقدام به خودکشی بود. قبل از شروع مطالعه

- 1-Open trial
- 2-Kiddy Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children(K-SADS)
- 3-DSMIV
- 4-Children's depression Inventory(CDI)
- 5-Hamilton Anxiety Rating Scale(HARS)
- 6-Catatonian

7-Max Hamilton

این ابزار تشخیصی اطلاعات مربوط به تشخیص فعلی و نشانه‌های سال گذشته را آشکار می‌کند. نوعی از آن برای پرداختن به تشخیص‌های سرتاسر عمر وجود دارد. این پرسشنامه تشخیص‌ها را بر اساس چهارمین راهنمای تشخیصی آماری بیماری‌های روانی و بازنگری چاپ سوم آن ارزیابی می‌کند. این ابزار تشخیصی به خصوص برای ارزیابی اختلالات خلقی کاربرد گسترده‌ای دارد و شامل مقیاس‌هایی برای سنجش تخریب ناشی از نشانه‌هاست (۲۵).

د) پرسشنامه عوارض دارویی: این پرسشنامه خود ساخته می‌باشد. در این پرسشنامه عوارض قلبی-عروقی، معدی-روده‌ای، دستگاه اعصاب مرکزی، دهان و بینی، ادراری-تناسلی، پوستی، عضلانی و اسکلتی و سایر موارد سنجیده می‌شوند. برای نشان دادن شدت، اگر علامت یا نشانه تداخلی در عملکرد ایجاد کرده باشد خفیف گفته می‌شود اگر کمی تداخل ایجاد کرده باشد متوسط بوده و اگر عملکرد به دلیل وجود عارضه مشخصاً تخریب شده باشد، شدید گفته می‌شود. وزن، نبض و فشارخون نیز در این پرسشنامه ثبت می‌شود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: بعد از جمع آوری اطلاعات داده‌ها وارد نرم افزار SPSS (11.5) شده و با استفاده از آمار تحلیلی شامل آزمون ANOVA با اندازه‌های تکراری^۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از آمار توصیفی شامل فراوانی و درصد، میانگین و انحراف معیار نیز استفاده شد.

یافته‌ها

بسیار نفر کودک و نوجوان با میانگین سنی $2/82 \pm 12/80$ سال شامل ۱۰ دختر و ۱۰ پسر در مطالعه شرکت کردند. هیچ‌کدام نفر اختلال افسردگی اساسی و دو نفر اختلال کج خلقی داشتند. مدت اختلال در ۱۲ نفر یک سال و یا کمتر و در ۸ نفر بیشتر از یک سال بود. بر اساس مقیاس

از این اجزاء از صفر (فقدان علامت) تا ۴ (خیلی شدید یا ناتوان کننده) نمره گذاری می‌شوند. نمره کلی صفر تا ۵۶ است. نمره ۱۸ معادل اضطراب خفیف، نمره ۲۵ معادل اضطراب متوسط و ۳۰ معادل اضطراب شدید است (۲۳). چندین مطالعه یافته‌اند که این مقیاس دو عامل اضطراب روانی و اضطراب جسمی را می‌سنجد (۲۲). در مطالعه حاضر نمره مقیاس اضطراب هامیلتون جهت معیار ورود به مطالعه و ارزیابی اثر درمانی استفاده شد.

ب) پرسشنامه افسردگی کودکان: این پرسشنامه توسط خانم ماریاکواکس بر اساس آزمون افسردگی بک^۱ تهیه و تنظیم شده است. این آزمون در مراحل مختلف و توسط محققان بسیار مورد بررسی و آزمایش قرار گرفته است. این پرسشنامه شایعترین ابزار خودسنجی افسردگی برای سنین ۷-۱۷ سالگی است که دارای ۲۷ جزء می‌باشد. این ابزار محدوده نشانه‌های افسردگی شامل خلق پایین، توانایی لذت بردن، عملکردهای نباتی، ارزیابی خود و رفتارهای بین فردی را می‌سنجد. هر جزء آن سه گزینه دارد که از صفر تا دو نمره گذاری شده است. بالاترین نمره شدت بیشتر را نشان می‌دهد. در هر جزء، نمره صفر به معنی عدم وجود نشانه، نمره یک به معنی وجود نشانه خفیف و نمره دو به معنی وجود نشانه مشخص است. نمره کل آزمون بین صفر تا ۵۴ است. در موقعیت بالینی معمولاً جهت اجتناب از پاسخ منفی کاذب، از نقطه برش ۱۲ تا ۱۳ استفاده می‌شود. در این صورت امکان بیشتری برای ارزیابی‌های بعدی بیمار جهت تشخیص دقیق‌تر فراهم خواهد شد (۱۹، ۲۴). نمره این پرسشنامه به عنوان معیاری جهت ورود آزمودنی به مطالعه استفاده شد.

ج) فهرست کیدی برای اختلالات عاطفی و اسکیزوفرنی کودکان سنین مدرسه: این پرسشنامه را می‌توان در مورد کودکان ۶-۱۸ ساله به کار برد. این مصاحبه نیمه ساختار یافته حاوی سؤالات چندگانه با فضایی برای پاسخگویی است و برای تصریح بیشتر نشانه‌ها تدوین شده است.

ابتدای مطالعه $6/94 \pm 2/2$ بود که در انتهای مطالعه به $5/04 \pm 6/90$ رسید. با استفاده از آزمون ANOVA با اندازه تکراری کاهش نمره مقیاس اضطراب هامیلتون معنی دار بود ($P < 0/001$ و $df = 4$ و $f = 35/93$) ($\text{power} = 100\%$).

میانگین نمره مقیاس اضطراب هامیلتون در هفته اول $43/22$ درصد، در هفته دوم $50/13$ درصد، در هفته چهارم $67/60$ درصد و در هفته هشتم $69/63$ درصد کاهش یافت. با توجه به جدول شماره (۳) میانگین نمره عامل اضطراب روانی در ابتدای مطالعه $3/97 \pm 12/72$ بود که در انتهای مطالعه به $3/41 \pm 4/45$ رسید. با استفاده از آزمون ANOVA با اندازه های تکراری کاهش میانگین نمره عامل اضطراب روانی مقیاس اضطراب هامیلتون معنی دار بود ($P < 0/001$ و $df = 4$ و $f = 27/07$) ($\text{power} = 100\%$). با توجه به جدول شماره (۳) میانگین نمره عامل اضطراب جسمی در ابتدای مطالعه $3/63 \pm 10/00$ بود که در انتهای مطالعه به $2/16 \pm 2/45$ رسید. با استفاده از آزمون ANOVA با اندازه های تکراری کاهش میانگین نمره عامل اضطراب جسمی مقیاس اضطراب هامیلتون معنی دار بود ($P < 0/001$ و $df = 4$ و $f = 27/74$) ($\text{power} = 100\%$).

اضطراب هامیلتون ۱۲ نفر اضطراب خفیف (۲۴-۱۸)، ۴ نفر اضطراب متوسط (۲۹-۲۵) و ۴ نفر اضطراب شدید (بیشتر یا مساوی ۳۰) داشتند (جدول شماره ۱). بیست نفر (۱۰۰ درصد) تا هفته اول، دوازده نفر (۶۰ درصد) تا هفته چهارم و یازده نفر (۵۵ درصد) مطالعه را تا انتهای هشت هفته ادامه دادند. دو نفر به دلیل بهتر نشدن افسردگی، یک نفر به دلیل آشکار شدن فکر خودکشی و بستری شدن و شش نفر (۳۰ درصد) به دلیل عوارض دارو را قطع کردند. دو نفر به دلیل کاهش اشتها و خواب آلودگی، یک نفر به دلیل بدتر شدن خلق، یک نفر به دلیل خواب آلودگی و تسکین، یک نفر به دلیل گیجی و تپش قلب و یک نفر به دلیل کاهش فشارخون وضعیتی دارو را قطع کردند. با توجه به جدول شماره (۲) نیز شایعترین عوارض تسکین و خواب آلودگی در ۱۷ نفر (۸۵ درصد) و کاهش اشتها در ۱۳ نفر (۶۵ درصد) بود. وزن، نبض و فشار خون بیماران نیز تغییر معنی داری نداشت ($p > 0/05$). در افرادی که مطالعه را تا انتهای ۸ هفته ادامه دادند میزان داروی ربوکستین حداکثر به $4/36 \pm 1/20$ میلی گرم در روز رسید و در افرادی که مطالعه را تکمیل نکردند حداکثر به $2/25 \pm 0/95$ میلی گرم در روز رسید. با توجه به جدول شماره (۳) میانگین نمره مقیاس اضطراب هامیلتون در

جدول ۱: مشخصات جمعیت شناختی آزمودنیها (تعداد = ۲۰ نفر)

متغیر	فراوانی	فراوانی نسبی (درصد)
جنس		
پسر	۱۰	۵۰ درصد
دختر	۱۰	۵۰ درصد
تحصیلات		
ابتدایی	۸	۴۰ درصد
راهنمایی	۸	۴۰ درصد
دبیرستان	۴	۲۰ درصد
مدت اختلال		
کمتر یا مساوی یک سال	۱۲	۶۰ درصد
بیشتر از یک سال	۸	۴۰ درصد
نوع اختلال		
اختلال افسردگی اساسی	۱۸	۹۰ درصد
اختلال کیچ خلقی	۲	۱۰ درصد
شدت اضطراب		
اضطراب خفیف	۱۲	۶۰ درصد
اضطراب متوسط	۴	۲۰ درصد
اضطراب شدید	۴	۲۰ درصد

جدول ۲: عوارض ربوکستین در آزمودنیها

درصد	تعداد	
(۲۵درصد)	۵	گیجی
(۲۵درصد)	۵	کاهش فشار خون وضعیتی
(۲۰درصد)	۴	تپش قلب
(۳۰درصد)	۶	سر درد
(۱۵درصد)	۳	درد شکم
(۶۵درصد)	۱۳	کاهش اشتها
(۱۵درصد)	۳	یبوست
(۲۵درصد)	۵	تهوع
(۱۰درصد)	۲	استفراغ
(۱۰درصد)	۲	مشکل در بخواب رفتن
(۱۵درصد)	۳	مشکل در تداوم خواب
(۸۵درصد)	۱۷	خواب آلودگی و تسکین
(۱۵درصد)	۳	رنگا پریدگی
(۵درصد)	۱	افسردگی
(۱۰درصد)	۲	تحریک پذیری
(۱۰درصد)	۲	دوبینی
(۱۰درصد)	۲	خارش

جدول ۳: نمرات مقیاس اضطراب هامیلتون در مقاطع زمانی مختلف مطالعه

مقیاس	مقیاس اضطراب هامیلتون	عامل روانی مقیاس اضطراب هامیلتون	عامل جسمی مقیاس اضطراب هامیلتون
هفته	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
۰	۲۲/۷۲ \pm ۶/۹۴	۱۲/۷۲ \pm ۳/۹۷	۱۰/۰۰ \pm ۳/۶۳
۱	۱۲/۹۰ \pm ۴/۱۳	۷/۸۱ \pm ۲/۹۶	۵/۰۹ \pm ۲/۷۰
۲	۱۱/۳۳ \pm ۳/۹۰	۶/۸۸ \pm ۳/۵۸	۴/۴۴ \pm ۱/۴۲
۴	۷/۳۶ \pm ۵/۲۵	۴/۳۶ \pm ۳/۴۷	۳/۰۰ \pm ۲/۲۸
۸	۶/۹۰ \pm ۵/۰۴***	۴/۴۵ \pm ۳/۴۱***	۲/۴۵ \pm ۲/۱۶***

p<۰/۰۰۱***

بحث

می‌ماند. البته از لحاظ بالینی به نظر می‌رسد که انتقال عصبی نورآدرنالین پاسخگوی اثر ضد افسردگی دزی پرامین باشد. زیرا مهار ساخت نور آدرنالین به طور ثابت باعث برگشت علائم در کسانی می‌شود که قبلاً به دزی پرامین جواب داده بودند ولی در مورد مهار ساخت سروتونین این مسئله صدق نمی‌کند (۵). نتیجه دیگری که از این مطالعه می‌توان گرفت این است که بیشترین سرعت میزان کاهش علائم اضطرابی در هفته اول درمان اتفاق می‌افتد. به طوری که از ۶۹/۶۳ درصد کاهش علائم تا انتهای هشت هفته، ۴۳/۲۲ درصد مربوط هفته اول و ۲۶/۴۲ درصد کاهش مربوط به هفت هفته بعدی است. علت خروج ۶ نفر (۳۰ درصد) از بیماران تا هفته دوم بیشتر مربوط به عوارض دارویی است. عوارض بیشتر طی هفته اول و دوم اتفاق می‌افتاد. البته عوارض دارویی بیشتر خفیف تا متوسط بوده و سیری گذرا داشتند. چنان که از هفته دوم به بعد فقط یک نفر به دلیل بهتر نشدن افسردگی از مطالعه کنار رفت. احتمالاً نگرش بیمار و یا خانواده نسبت به ماهیت تحقیقی مصرف دارو و ترس آنان از عوارض باعث قطع درمان می‌شد. تمایل کمتر به تجویز داروهای کمکی برای درمان عوارض به دلیل اجتناب از تداخل اثرات دارویی نیز می‌تواند در قطع ادامه درمان توسط آزمودنی‌ها موثر باشد. در این مطالعه شایعترین عوارض کاهش اشتها، تسکین و خواب آلودگی بود. عوارض بیشتر خفیف تا متوسط بودند. در مطالعه موزس و راتر نیز نتایج مشابهی به دست آمده بود (۱۷، ۱۸). این مطالعه محدودیت‌هایی داشت. به دلیل آگاهی فرد ارزیابی کننده از نوع دارویی که به بیمار داده می‌شد، احتمال سوگیری از طرف فرد ارزیابی کننده وجود داشت. از طرف دیگر به دلیل عدم وجود گروه شاهد امکان بررسی اثر دارونمایی و تلقین هم در پاسخ دارویی و هم در عوارض وجود نداشت. به دلیل این که نمونه

نتایج این مطالعه نشان داد که ربوکستین علائم اضطرابی کودکان و نوجوانان افسرده را مشخصاً کاهش می‌دهد. این نتیجه با مطالعات قبلی در زمینه اثربخشی ربوکستین در درمان علائم و اختلالات اضطرابی بزرگسالان هماهنگ است (۵، ۹، ۱۴، ۱۵، ۱۶). مطالعه موزس و همکارانش کاهش مشخص علائم اضطرابی همراه با اختلال سلوک پر جنبی کودکان را نشان داده بود (۱۸). در مطالعه راتر و همکارانش علائم اضطرابی در کودکان بیش فعال - کم توجه مقاوم به متیل فنیدیت کاهش مشخصی نداشته است. این تفاوت ممکن است مربوط به اختلال زمینه ای متفاوت، ابزارها و روش های مختلف مطالعه باشد. از طرف دیگر در مطالعه ما هیچکدام از بیماران دچار تشدید علائم اضطرابی نشدند. در مطالعات قبلی نیز اشاره شده بود که ربوکستین کمتر از مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین اضطراب ایجاد می‌کند (۵). در مطالعه ما هر دو عامل جسمی و روانی مقیاس اضطراب هامیلتون با مصرف ربوکستین به طور مشخصی کاهش یافت. در مطالعه نلسون^۱ نیز دیده شد که اضطراب بدنی در افسردگی به دزی پرامین که یک داروی نورآدرنرژیک است بهتر پاسخ می‌دهد. ولی آبرگ^۲ دید که اضطراب بدنی به زیملدین^۳ که یک داروی سروتونرژیک است بهتر پاسخ می‌دهد (۵). در این مطالعات ابزار و روش مطالعه توصیف نشده بود، بنابراین مقایسه این نتایج امکان پذیر نیست. از طرف دیگر به دلیل تعامل دو طرفه دستگاه نورآدرنرژیک و سروتونرژیک مشکل است که بتوان تأثیرات زیملدین و دزی پرامین را صرفاً به دستگاه نورآدرنرژیک یا سروتونرژیک نسبت داد. ولی داده‌های زیادی جمع آوری شده که نشان می‌دهند اثر طولانی مدت داروهای اختصاصی مونوآمین به صورت اختصاصی باقی

1-Nelson

2-Aberg

3-Zimeldine

نتیجه‌ای که از این مطالعه می‌توان گرفت این است که احتمالاً ربوکستین اضطراب جسمی و روانی کودکان و نوجوانان افسرده را بهبود می‌بخشد. ممکن است با مصرف این دارو نه تنها اضطراب تشدید نشود بلکه علائم اضطرابی طی هفته اول به سرعت بهبود یابد. پیشنهاد می‌شود که به دلیل تسکین و خواب آلودگی ناشی از دارو، میزان مصرف شبانه آن بیشتر باشد. مطالعات مقایسه با دارونما جهت اثبات این نتایج ضروری است.

قدردانی

از همکاری صمیمانه مسئولین و کارکنان مجموعه روانپزشکی بیمارستان امام حسین (ع) و بیماران و خانواده آنان که در این پژوهش شرکت کردند قدردانی می‌نمایم.

مورد مطالعه از بین مراجعین سرپایی انتخاب شده بود، امکان نظارت بر چگونگی مصرف دارو وجود نداشت. محدودیت دیگر این مطالعه ناهمگون بودن سن افراد نمونه و میزان داروی مصرف شده بود.

مزیت مطالعه این بود که انجام ارزیابی میزان پاسخ و عوارض دارو توسط یک فرد صورت می‌گرفت. بنابراین از لحاظ درجه بندی شدت علائم و عوارض همه بیماران در شرایط یکسانی قرار داشتند. مزیت دیگر آن افزایش تدریجی میزان دارو بود که امکان مشخص کردن حداقل میزان مصرف دارو را امکان پذیر می‌ساخت. از طرف دیگر با این روش عوارض دارو نیز کمتر شده و تحمل بیماران بیشتر می‌شد.

منابع

- 1-Biederman J, Faraone S, Mick E , et al. psychiatric comorbidity among referred juveniles with major depression: fact or artifact? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 35:579-90.
- 2-Shuffer D. Depressive disorders and suicide in children and adolescents. In: Sadok BJ, Sadok VA, editors. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Baltmor Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 3263.
- 3-Freeman JB, Garcia AM, Leonard HI. Anxiety disorders. In: Lewis M, editors. *Child and Adolescent psychiatry A Comprehensive Textbook*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 823.
- 4-Neal DR. Depression. In: Kutcher S, editors. *Practical child and adolescent psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002:100-2.
- 5-Brunello N, Blier P, Judd LL, Menlewicz J, Nelson CJ, Souerny D, et al. Noradrenaline in mood and anxiety disorders : basic and clinical studies. *Jnt Clin Psychopharmacol* 2003; Jul ; 18(4): 191- 202. Review.
- 6-Hughes CW, Emslie CJ, Crimson ML, et al. The Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of children major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 38: 1442-54.
- 7-Kratochvil CJ, Vitiello B, Brent D, Bostic JQ, Naylor MW. Selecting an antidepressant for the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 March; 45(3): 371-3.
- 8-Harmin V, Scahill L. Selective Serotonin Reuptake for Children and adolescents with major depression: current controversies and recommendations. *Issues Ment Health Nurs* 2005 May; 26(4): 433-50.
- 9-Frazer A. Norepinephrine involvement in antidepressant action. *J Clin psychiatry* 2000; 61 Suppl (10): 25-30. Review.
- 10-Michelson D, Farie D, Wernicke J, Kelsey D, kendrik K, Salle FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo- Controlled, Dose response Study. *Pediatric* 2001 November; 108(5):1-9.
- 11-Weiss M, Tannoch R, Kratochvil C, Dunn D, Velez-Borras J, Thomason C, et al. A randomized, placebo-controlled study of once- daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J of the Am Academy of Child & Adoles Psychiatry* 2005 July; 44(7): 647-55.

- 12-Montgomery SA. Predicting response: noradrenaline reuptake inhibition. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(suppl 1): 521- 6.
- 13-Ferguson Jm, Mendels J, Schwart GE. Effects of reboxetine on Hamilton Depression Rating Scale factors from randomized, placebo controlled trials in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Mar; 17(2): 45-51.
- 14-Stahl Sm, Mendels J, Schwartz GE. Effects of reboxetine on anxiety, agitation, and insomnia: results of pooled evaluation of randomized clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Aug; 22(4): 388-92.
- 15-Versiani M, Cassano G, perugi G, Bendetti A, Mstalli L, Nardi A, et al. Reboxetine: A selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002 Jan; 63(1): 31-7.
- 16-Seedat S, Van Rheede Van Oudtshoorn E, Muller JE, Mohr N, Stein DJ. Reboxetine and citalopram in panic disorder : A single- blind, cross- over flexible- dose pilot study. *Int Clin psychopharmacol* 2003 Sep; 18(5): 279-84.
- 17-Ratner S, laor N, Bronstein Y, Weizman A, Toven P. Six-week open label reboxetine treatment in children and adolescents with attention deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 May; 44(5): 428-33.
- 18-Mozes T, Meiri G, Ben- Amity G, Sabbagh M. Weizman A. Reboxetine as an optional treatment for hyperkinetic conduct disorder: A prospective open label trial. *J Child Adolesc Pscopharmacol* 2005 Apr; 15(2): 259- 69.
- ۱۹- سلطانی فر عاطفه، بررسی شیوع نشانه های افسردگی در کودکان پیش دبستانی تهران و رابطه آن با بعضی ویژگی های خانوادگی. پایان نامه دانشنامه فوق تخصصی. تهران: دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ ۱۳۷۹.
- 20-Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA)- IVR Version. Available at : <http://www.Helthechsys.Com/ivr/assess/ivrhama.html>.
- 21-Buss GS, Gruenberg AM, Goldstien RD, Barber JP. Hamilton Anxiety Rating Scale Interview guide: joint interview and test- retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Res* 1994 Aug; 53(2): 191-202. [Abstract].
- 22-Clark DB, Donovan JE. Reliability and validity of the Hamilton Anxiety Rating Scale in an adolescent sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994 Mar-Apr ; 33(3): 354-60.
- 23- Hamilton Anxiety Rating Scale. Available at: <http://www.Fpnotebook.Com/ PSY 84. htm>.
- 24-Myers K, Coller B. Rating Scales. In: Wiener JM, Dulcan MK, editors. *Textbook of child and adolescent Psychiatry*. 3th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2004.
- 25-Ambrosini PJ. Historical devilmment and present status of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School – Age Children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 49- 58.