

درمانهای دارویی افسردگی در کودکان و نوجوانان: بررسی سه ساله در درمانگاه مشاوره کودکان و نوجوانان اصفهان

دکتر محسن معروفی^۱

چکیده مقاله

مقدمه. افسردگی اختلال شایعی است که در اطفال هم مشاهده می‌گردد. هر چند ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای و مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین بطور رایج برای درمان کودکان و نوجوانان مبتلا به افسردگی بکار می‌روند، اکثر مطالعات به اثربخشی بیشتر و عوارض کمتر گروه دوم اشاره دارند. مطالعه حاضر آثار درمانی و جانبی داروهای مورد استفاده در درمان افسردگی کودکان و نوجوانان را در یک مرکز خدمات روانشناسی و روانپزشکی طی مدت سه سال بررسی می‌کند.

روشها. در یک مطالعه توصیفی گذشته نگر، پرونده ۳۴۷ بیمار ۷ تا ۱۸ ساله مبتلا به اختلال افسردگی اساسی بر طبق معیارهای تشخیصی DSM-IV مراجعه کننده به درمانگاه مشاوره کودکان و نوجوانان اصفهان (۱۳۷۶ - ۱۳۷۸) بررسی شد. بیماران حداقل ۸ هفته دارو مصرف کرده بودند. عدم تجویز یا قطع زودرس دارو به هر دلیل از شرایط خروج از مطالعه بود.

نتایج. جمعاً ۳۴۷ نفر (۲۲۲ پسر و ۱۲۵ دختر) دچار اختلال افسردگی اساسی بودند که با توجه به معیارهای ذکر شده ۳۰۶ نفر آنان واجد شرایط لازم برای ادامه مطالعه شناخته شدند. در ۴۷ درصد بیماران ایمپیرامین، در ۴۳ درصد، فلوگزتین و در سایر موارد، نورتریپتیلین و یا کلومی‌پرامین تجویز شده بود. با مصرف ایمپیرامین در ۸۷/۵ درصد بهبودی، در ۱۲/۵ درصد، عدم پاسخ درمانی و در ۲۰/۸ درصد، عوارض جانبی مشاهده شد. با مصرف فلوگزتین در ۱۰۲ نفر بهبودی، در ۳۰ نفر عدم پاسخ درمانی و در ۳۰ نفر عوارض جانبی مشاهده شد. **بحث.** یافته‌های این مطالعه حاکی از اثربخشی و تحمل نسبتاً خوب ایمی‌پرامین و فلوگزتین در کودکان و نوجوانان مبتلا به افسردگی است. هر چند فلوگزتین بعلا دارا بودن اندکس درمانی بالاتر، انتخاب مناسبتری خواهد بود.

● واژه‌های کلیدی. افسردگی، کودکان، درمان دارویی، داروی انتخابی، مطالعه گذشته‌نگر.

مقدمه

اختلال افسردگی اساسی (MDD: Major Depressive Disorder) نه تنها در بالغین اختلالی شایع محسوب می‌گردد، بلکه در کودکان و نوجوانان نیز بطور روزافزونی گزارش می‌شود بطوریکه شیوع آنرا در سن مدرسه

۲ درصد و در نوجوانان تا ۵ درصد جمعیت عمومی تخمین زده‌اند (۱). عوامل متعددی مثل توارث، تغییرات آمین‌های بیوژنیک، محیط و خانواده را در پیدایش MDD در کودکان و نوجوانان دخیل می‌دانند (۱، ۲). تشخیص و درمان زودرس و بموقع این اختلال می‌تواند در حد زیادی از عوارض آن بکاهد (۱).

در دهه اخیر توجه به دارو درمانی اختلالات روانپزشکی کودکان افزایش یافته است (۲)، هر چند تفاوت‌های ناشی از رشد باعث پاسخ متفاوت کودکان به دارو می‌شود (۱). ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای (TCAs) و مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین (SSRIs) بیش از گروههای دیگر برای درمان افسردگی کودکان بکار برده شده‌اند. هر چند داروهای TCA در شب ادراری مؤثر شناخته شده‌اند ولی گزارشهای زیادی حاکی از بی‌اثر بودن آنها در درمان افسردگی کودکان است (۱-۳). این گزارشها همراه با عوارض نسبتاً زیاد بخصوص آثار سوء قلبی عروقی که ممکن است با مرگ ناگهانی همراه باشد، باعث شده تجویز آنها کاهش یابد (۲). از طرف دیگر مؤثر بودن داروهای SSRI مثل فلوگزتین در درمان افسردگی کودکان، عوارض کمتر و بی‌خطر نسبی آنها باعث شده تا این گروه بعنوان خط مقدم درمان دارویی افسردگی کودکان و نوجوانان مطرح شوند (۱، ۲، ۴).

از طرف دیگر بعلا محدودیتهای دارویی در کشور ما، داروهای سه حلقه‌ای هنوز فراوان‌تر، متنوع‌تر، ارزان‌تر و در دسترس‌تر از سایر داروهای ضد افسردگی می‌باشند. این در حالی است که بعنوان مثال از گروه SSRIs تنها یک دارو (Fluoxetine) در بازار دارویی ایران موجود است (آنهم فقط به شکل کپسول) و از سایر گروههای جدید ضد افسردگی هیچکدام در نظام دارویی ایران موجود نیستند. به همین لحاظ لازم است اثربخشی، تحمل و عوارض TCAs در افسردگیهای سنین پائین جامعه ما مورد ارزیابی بیشتری قرار گیرد.

در این مطالعه نگاهی به درمان دارویی کودکان و نوجوانان مبتلا به MDD شده که در مدت سه سال به درمانگاه مشاوره کودکان و نوجوانان وابسته به گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه نموده‌اند و اثربخشی و عوارض جانبی داروهای بکار رفته با هم مقایسه شده است.

۱ - گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

روشها

این پژوهش از نوع مطالعات توصیفی گذشته نگر و ابزار آن پرونده بیماران موجود در درمانگاه مشاوره کودکان و نوجوانان می‌باشد.

پرونده کلیه کودکان و نوجوانان مراجعه کننده به درمانگاه از ابتدای سال ۱۳۷۶ تا انتهای سال ۱۳۷۸ بررسی شد و مواردی که بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV مبتلا به MDD شناخته شده بودند مجزا شد. شرایط ورود به مطالعه سن ۷ الی ۱۸ سال و مصرف دارو برای مدت حداقل ۸ هفته بود. افرادی که بهر دلیل داروی خود را قبل از این مدت قطع کرده و یا صرفاً مورد درمانهای روانشناختی قرار گرفته بودند از مطالعه حذف شدند.

نهایتاً ۳۰۶ عدد از مجموع ۱۶۲۰ پرونده واجد شرایط ورود به مطالعه تشخیص داده شد. اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع و مقدار مصرف دارو، تغییرات بالینی و عوارض جانبی استخراج و با نرم افزار SPSS و آزمونهای آماری χ^2 و تست دقیق فیشر تحلیل شد. کمتر از ۵۰ درصد کاهش در علائم اولیه نشان دهنده عدم پاسخ، کاهش علائم بین ۵۰ تا ۷۰ درصد پاسخ نسبی و کاهش علائم به میزان بیش از ۷۰ درصد پاسخ خوب تلقی می‌شد.

نتایج

از مجموع ۱۶۲۰ مراجعه کننده در طی سه سال به درمانگاه مشاوره، ۳۴۷ نفر مبتلا به اختلال افسردگی اساسی بودند (۲۱/۴۲٪). ۴۰ نفر از آنها به دلایل مختلف قبل از ۸ هفته داروی خود را قطع کردند یا اصولاً برای پیگیری مراجعه نمودند و یک نفر هم دچار شیفت خلقی شده بود. از مجموع ۳۴۷ کودک و نوجوان ۷ تا ۱۸ ساله مبتلا به MDD، ۱۲۲ نفر (۶۴٪) پسر و ۱۲۵ نفر (۳۶٪) دختر بودند.

برای ۱۴۴ نفر (۴۷/۰۶٪) از کودکان افسرده ایمی پرامین و ۱۳۲ نفر (۴۳/۱۴٪) فلوگزتین تجویز شده بود. بقیه ۳۰ نفر (۹/۸٪) مورد درمان با نورتریپتیلین یا کلومیپرامین قرار گرفته بودند. میانگین دوز تجویز شده برای سه داروی ایمپیرامین، فلوگزتین و نورتریپتیلین به ترتیب ۷۶/۰۴ (۱۲۵-۵۰)، ۲۵ (۶۰-۱۰)، ۵۶/۲۵ (۷۵-۵۰) میلی گرم در روز بود.

بر اساس میزان کاهش علائم بالینی و بهبود عملکرد، ایمپیرامین با ۶۶/۶۷٪ (۹۶ نفر) پاسخ خوب، ۲۰/۸۳٪ (۳۰ نفر) پاسخ نسبی و ۱۲/۵٪ (۱۸ نفر) عدم پاسخ درمانی همراه بود.

فلوگزتین با ۷۲/۷۹٪ (۹۶ نفر) پاسخ خوب، ۴/۵۵٪ (۶ نفر) پاسخ نسبی و ۲۲/۷۶٪ (۳۰ نفر) عدم پاسخ درمانی همراه بود. مقایسه نسبت افرادی که بهبودی کامل پیدا کرده‌اند، نشان دهنده برتری فلوگزتین بر ایمپیرامین بود. اگر پاسخهای نسبی هم در این مقایسه منظور شوند، ایمپیرامین بر فلوگزتین برتری می‌یابد. ارزیابی پاسخ درمانی نورتریپتیلین و کلومیپرامین بدلیل موارد محدود مصرف قابل اعتماد نبود.

از ۱۴۴ بیمار مورد درمان با ایمپیرامین ۳۰ نفر (۲۰/۸۳٪) دچار عوارض دارویی شدند که شایعترین آنها تپش قلب، سرگیجه و خواب آلودگی بود. در

Archives of SID

گروه فلوگزتین نیز ۳۰ نفر (۲۲/۷۲٪) عوارض دارویی نشان دادند که شایعترین آنها مشکلات گوارشی، بی‌قراری و سردرد بود. از نظر شیوع عوارض، تفاوتی بین ایمپیرامین و فلوگزتین بدست نیامد.

بحث

افسردگی اساسی اختلال شایعی است که در کودکان و نوجوانان نیز مشاهده می‌گردد بطوریکه شیوع آن را در اطفال مراجعه کننده به درمانگاههای سرپایی روانپزشکی تا ۵۰٪ گزارش کرده‌اند (۵). هر چند در سن بزرگسالی زنان بیش از مردان به این اختلال مبتلا می‌شوند ولی شیوع جنسی این اختلال در کودکان برعکس است. در بعضی گزارشها نسبت پسران به دختران مبتلا به افسردگی را ۵ به ۱ ذکر کرده‌اند (۵). از آنجا که افسردگی سنین پایین احتمالاً فرم شدیدتری از اختلالات خلقی است و با خطر عود و ازمان بیشتری همراه است (۱)، تشخیص و درمان بموقع آن اهمیت ویژه‌ای دارد و می‌تواند از عوارض مهمی مثل وقفه رشد روانی اجتماعی، اختلال در روابط و افت تحصیلی بکاهد (۱).

علیرغم پیشرفتهای زیاد در زمینه دارو درمانی اختلالات روانپزشکی کودکان و نوجوانان هنوز مطالعات در این زمینه خیلی کم است (۲). با توجه به مخاطرات احتمالی قبل از شروع دارو در کودکان معاینه بالینی کامل (شامل معاینه نورولوژیک)، آزمایشهای معمول خون و ادرار، بررسی عملکرد تیروئید، کبد و کلیه، الکتروکاردیوگرافی و احتمالاً الکتروانسفالوگرافی (در صورت شک به وجود زمینه برای تشنج یا تجویز داروهایی که با خطر تشنج همراهند) ضروری است (۲).

داروهای TCA و SSRI بیش از همه در درمان افسردگی کودکان و نوجوانان بکار برده شده‌اند. هر چند داروهای TCA در درمان افسردگی بالغین بسیار مؤثر هستند ولی ارزش درمانی آنها در افسردگی کودکان و نوجوانان معلوم نیست (۶). Hazell از مطالعه روی ۱۲ گروه ۶ تا ۱۸ ساله سخن به میان می‌آورد که در هیچکدام مصرف TCAs مؤثرتر از دارونما نبوده است (۷). Varma نیز به عدم تأثیر TCAs در درمان افسردگی کودکان و نوجوانان اشاره کرده است (۸). تفاوتهای موجود در فارماکوکینتیک داروها، تکامل مغز و رشد شناختی باعث پاسخ متفاوت کودکان به دارو می‌گردد (۹). موضوعی که ارزیابی‌ها را پیچیده‌تر می‌سازد پاسخ درمانی بالای افسردگی کودکان و نوجوانان به تجویز دارونما است. Birmaher ۵۰٪ بهبودی در علائم افسردگی کودکان و نوجوانان هم با مصرف TCAs و هم با دارونما گزارش نمود (۱۰). Findling هم اعتقاد دارد که پاسخ درمانی بالای افسردگی کودکان و نوجوانان به دارونما تفسیر نتایج تحقیقات را با اشکال مواجه می‌سازد (۱۱).

امروز روانپزشکان بطور روز افزونی داروهای جدید ضد افسردگی را برای درمان افسردگی کودکان و نوجوانان بکار می‌برند ولی در مورد مؤثر بودن و بی‌خطر بودن این داروها هم اطلاعات کمی در دسترس می‌باشد (۱۱). از طرف دیگر با توجه به محدودیت‌های دارویی در کشور ما، ارزیابی

Archive of SID

این تحقیق دارای محدودیتهایی است که باعث می‌گردد نتایج آن با احتیاط مورد تحلیل و تفسیر قرار گیرد. علاوه بر گذشته‌نگر بودن مطالعه، متکی بودن به اطلاعات ثبت شده در پرونده بیماران (که بعضاً ناقص می‌باشد) یکی از این محدودیت‌هاست. بعلاوه در صورتی که همه بیماران توسط یک روانپزشک معاینه و درمان شده بودند، شاید نتایج دقیقتر می‌بود، در حالی که با توجه به نوع مطالعه، بیماران توسط ۲ تا ۳ روانپزشک مورد مطالعه قرار گرفته بودند. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعه دیگری بصورت آینده‌نگر، دو سویه کور و کنترل شده با دارونما برای ارزیابی دقیقتر تأثیرات درمانی داروهای ضد افسردگی در افسرده‌های سنین پائین بعمل آید.

تأثیرات درمانی و عوارض جانبی داروهای موجود ضرورت بیشتری پیدا می‌کند. در مطالعه حاضر از ۱۴۴ کودک و نوجوان مصرف کننده ایمپرامین ۱۲۶ نفر (۸۷/۵٪) بهبودی کامل یا نسبی یافته و فقط ۱۸ نفر (۱۲/۵٪) از مصرف ایمپرامین نتیجه‌ای بدست نیاوردند. از طرف دیگر از ۱۳۲ کودک و نوجوان مصرف کننده فلوگزتین ۱۰۲ نفر (۷۷/۳۴٪) بهبودی کامل یا نسبی داشتند و ۳۰ نفر (۲۲/۷۶٪) نتیجه‌ای از درمان نگرفتند. در مجموع یافته‌های این مطالعه حاکی از اثربخشی و تحمل خوب هر دو داروی ایمپرامین و فلوگزتین در کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال افسردگی اساسی است. هر چند با توجه به شاخص درمانی بالاتر، استفاده از فلوگزتین (و دیگر SSRIs) عقلانی‌تر بنظر می‌رسد.

مراجع

- 1- Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. 8th Ed. Philadelphia, Williams & Wilkins Ltd. 1998: 1281.
- 2- Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th Ed. Philadelphia, Williams & Wilkins Ltd. 2000: 2831-2863.
- ۳- هالپرسترج. فارماکولوژی بالینی داروهای روانگردان. ترجمه پورافکاری ن. تبریز، انتشارات تابش ۱۳۷۵: ۱۱-۱۳.
- 4- Behrman K. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th Ed. Philadelphia, Saunders Co. 2000: 558-559.
- 5- Kashani JH, Sherman DD. *Children depression*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 6: 1-8.
- 6- Maneeton N. TCAs for depressive disorders in children & adolescents. *Journal of Medical Association of Thailand* 2000; 83(11): 1367-74.
- 7- Hazell P, Oconnel D, Health cote D, Robertson J. *Efficacy of tricyclic drug in treating child & asolescent depression*. *BMJ* 1995; 310 (698U): 896-901.
- 8- Ryan ND, Varma D. *Child & adolescent mood disorder: exprience with sertotonin-based therapies*. *Biological Psychiatry* 1998; 44: 336-40.
- 9- Ryan ND. *The pharmacological treatment of child & asolescent depression*. *Psychiatric Clinic of North America* 1992; 15(1): 29-40.
- 10- Birmaher B. *Should we use antidepressant medications for children & asolescents with depressive disorders?* *Psychopharmacology Bulletin* 1998; 34(1): 35-9.
- 11- Findling RL, Reed MD. *Pharmacological treatment of depression in children & adolescents*. *Pediatric Drugs* 1999; 1(3): 161-82.