

تأثیر داروی فلوکساتین بر گرگرفتگی در مراجعین به درمانگاهها یزنا نو زایمان شهرستان یزد (۱۳۸۱-۱۳۸۰)

دکتر لیلی سخاوت^۱ - دکتر محمد علی کریم زاده میبیدی^۲

چکیده

مقدمه: گرگرفتگی یکی از مشکلات منوپوز است مخصوصاً زمانی که به علت خاص نتوان هورمون تراپی انجام داد. درد درمان جایگزینی هورمون تراپی از داروها و عوامل مختلفی استفاده می شود که هر کدام تأثیر و عوارض خاص خود را دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر داروی فلوکساتین بر گرگرفتگی در مقایسه با پلاسبو و بررسی عوارض و مقبولیت داروست.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی به صورت دو سو کو (مورد شاهد) بر روی مراجعین به درمانگاه با شکایت گرگرفتگی انجام شد. جامعه مورد بررسی شامل ۳۱۰ نفر زن در گروه سنی ۵۳-۴۹ سال که به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه (۲۱۰ نفر) فلوکساتین روزانه ۲۰mg به مدت ۴ هفته تجویز شد و به طور همزمان به ۱۰۰ نفر دیگر به مدت ۴ هفته پلاسبو (دارونما) داده شد. اطلاعات تحقیق توسط پرسشنامه جمع آوری و کد گذاری گردید و با نرم افزار آماری SPSS و توسط آزمون آماری مجذور کای تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: در پایان دوره درمان ۷۷/۵٪ بیماران به درمان فلوکساتین پاسخ دادند در صورتیکه تنها ۱۳/۷٪ به درمان با پلاسبو بهبود یافتند ($p=0.0001$) درد درمان با فلوکساتین، عارضه خاصی به جز خشکی دهان، حالت تهوع و بی اشتها بی مختصر دیده نشد. نتیجه گیری: فلوکساتین داروی مؤثر و کم عارضه است که در درمان گرگرفتگی به خصوص در افرادی که قادر به استفاده از هورمون نیستند می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: گرگرفتگی، منوپوز، فلوکساتین

مقدمه

این عارضه به صورت درجاتی در ۵۰٪ زنان منوپوز زیدیه می شود که ۱/۴ درصد این افراد دچار گرگرفتگی شدید هستند^(۱،۲،۳). درمان جایگزین استروژن با یا بدون پروژستر و ندر عرض چند روز اغلب باعث برطرف شدن گرگرفتگی در ۹۰-۸۵٪ بیماران می گردد^(۴،۵).

مشکل اصلی در زنانی است که به عللی (مثل سابقه کانسر پستان) نمی توان بر ای آنها استروژن تجویز نمود. در این افراد معمولاً درمان پروژستر و نرانیز به راحتی نمی پذیرند^(۶،۷). تا کنو ندرمان های

گرگرفتگی از مهمترین علایم منوپوز در رابطه با کاهش استروژن بدن است که به صورت پر یودهای تکرار شونده احساس گرما، تعریق، تپش قلب، اضطراب و سوسپس لرز خو دران نشان می دهد^(۱). تمام علایم ۳-۱ دقیقه طول کشید و گا هر روز حتی تا ۳۰ بار تکرار می شود^(۲).

۱- استادیار گروه زنان و زایمان

۲- استاد گروه زنان و زایمان

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

مدت ۴ هفته روزانه 20 mg فلوکساتین داده شد. به گروه B به مدت ۴ هفته دارونما تجویز شد. (دارونما: با استفا ده از پوکه کپسول مشابه فلوکساتین که مقدری آدرود داخل آن ریخته می شد و کاملاً شبیه داروی اصلی بود تهیه شد). به هر دو گروه در مورد عوارض احتمالی دارو توضیح و از آنها خواسته شد در صورت بروز عوارض دارویی مراجعه نمایند. بعد از دو هفته بیماران مجدداً ارزیابی شدند و در مورد عوارض احتمالی دارو از آنها پرسید مو توضیح مجدد داده شد. بعد از ۴ هفته از شروع درمان مرحله اول درمان پایان پذیرفت و بیماران ارزیابی شد و نتیجه دارودرمانی در هر دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. روش جمع آوری اطلاعات با استفا ده از پرسشنامه و معاینات بالینی انجام شد. سپس اطلاعات بدست آمده کد گذاری شد و توسط نرم افزار SPSS و با استفا ده از آزمون های T-Test و مجذور کای تجزیه و تحلیل گردید.

نتایج

۳۱۰ بیمار مورد مطالعه از نظر سنی در دامنه سنی ۴۹-۵۳ سال قرار داشتند. که بیشتر آنها در گروه سنی ۴۹-۵۰ بودند (جدول ۱). اکثر بیماران به مدت ۱-۳ سال گر گرفتگی را تجربه کرده بودند (جدول ۲) و اکثر ۷-۵۰ با رر روز چهار گر گرفتگی می شدند.

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران بر اساس سن

گروه	۵۳ سال بیشتر	۵۱-۵۲ سال	۴۹-۵۰ سال	Mean	تعداد
فلوکساتین	۱۷	۶۳	۱۰۷	۵۰/۸۲	۱۸۷
پلاسبو	۱۱	۲۶	۵۸	۵۰/۶۰	۹۵

جدول ۲: توزیع فراوانی بیماران بر اساس مدت بیماری

مدت بیماری	گروه	
	فلوکساتین	پلاسبو
کمتر از یکسال	۵۰	۲۰
	٪۲۶/۷	٪۲۱/۱
۱-۲ سال	۱۱۶	۴۵
	٪۶۲	٪۴۷/۴
۳ سال بیشتر	۲۱	۳۰
	٪۱۱/۲	٪۳۱/۶

متعددی برای بیماران در نظر گرفته شد است. آگونیستهای $\alpha 2$ آدرنژیک مثل کلومیپدین تا حدی مؤثر ولی عوارض آن زیاد و اثر مطلوب آن کم است^(۸،۷). فرآورده های بلادونا-فنوباریتال-ارگوتامین به علت عدم تأثیر درازمدت و خطر ایجاد اعتیاد به دارو کنار گذاشته شده اند^(۷). از داروهای گیاهی بروشهای سنتی مثل Acupuncture شنا در آب سرد و ورزشهای هوا ای و یوگا نیز استفاده شده که هر کدام تا حدی مؤثر بود ولی تأثیر درمانی بالا نداشته اند^(۶،۹،۱۰). فلوکساتین داروی آنتی دپرسانت مهارکننده پیش سیناپسی با جذب سروتونین در CNS است که در درمان نوسواس، اضطراب و اختلال خواب بکار می رود و با توجه به اثر سروتونین در تنظیم حرارت بدن می تواند در درمان گر گرفتگی نقش داشته باشد^(۱۱،۱۲).

هدف از این مطالعه بررسی اثر درمانی داروی فلوکساتین بر روی گر گرفتگی در مقایسه با پلاسبو است که تا به حال در ایران مشابه این مطالعه انجام نشده است.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و به روش دو سو کو (شاهد و مورد) به طور تصادفی بر روی ۳۱۰ نفر از مراجعین به درمانگاه زنان انجام گرفته است.

زنان مراجعه کننده به درمانگاه زنان افراد با شرایط زیر وارد مطالعه شدند:

- ۱- بیماران تحت هورمون تراپی نباشند.
- ۲- از داروی خاصی مثل خواب آوردها و داروی فشارخون و غیره استفاده نکنند.
- ۳- سابقه بیماری خاصی نداشته باشند.
- ۴- رژیم غذایی خاصی رعایت نکنند.
- ۵- سیگار و الکل مصرف نکنند.

افراد مورد بررسی به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه A (گروه مورد) ۲۱۰ نفر و گروه B (گروه شاهد) ۱۰۰ نفر و از هر دو گروه و در مورد تعداد گر گرفتگی شان سؤال می شد به آنها در مورد ثبت تعداد گر گرفتگی رر روز نیز آمو زش داده شد. برای بیماران در مورد رد این که داروی جدیدی بر ای درمان آنها استفاده می شود توضیح و از آنها اجازه گرفته شد. به گروه A به

استروژن همراه یا بدون پروژسترون انجام می‌گرفت اما این درمان در افرادی که سابقه ترومبو زوریدی یا کانسر پستان نداشتند با مشکل روبرو می‌شد. مطالعات متعددی انجام شده که داروی کم‌ضرر با تأثیر بالا را در درمان گرگرفتگی به جای استروژن استفاده نمایند.

در سال ۲۰۰۰ میلادی مطالعه‌ای بر روی ۳۰ زن با کانسر پستان که دچار گرگرفتگی شده بودند با فلوکساتین به مدت ۴ هفته انجام شد و اثر بهبودی ۶۷٪ گزارش کردند^(۱۳) ولی این مطالعه به علت نداشتن مقایسه دارویی با پلاسبو مورد قیو ل واقع نشد.

همچنین مطالعه دیگری توسط Sara و همکاران به صورت راندوم بر روی ۸۰ زن با گرگرفتگی انجام موثر فلوکساتین با پلاسبو مقایسه شد. فلوکساتین ۵۰٪ پلاسبو ۲۰٪ باعث کاهش گرگرفتگی گردید.^(۱۴)

در مارس ۲۰۰۰ مطالعه‌ای مشابه توسط Loprinzi انجام شد که فلوکساتین باعث ۵۴٪ کاهش گرگرفتگی در مقایسه با ۳۰٪ کاهش گرگرفتگی با پلاسبو می‌شد.^(۱۵) همچنان که مشاهده می‌شود در این سه مطالعه اثر درمانی فلوکساتین خیلی بالا نبوده است. از طرفی بالا بود درصد با پلاسبو در این مطالعات نشانگر این است که گرگرفتگی می‌تواند با اثر تلقینی دارو درمانی نیز تا حدی درمان شود و همین باعث اثربخشی داروهای آنتی‌دپرسانت است.

در مطالعه حاضر اثر بهبودی فلوکساتین ۷۷٪ بوده که با اثر گزارش شده توسط کتابهای مرجع در مورد استروژن (حدود ۸۰٪) قابل مقایسه است و این مؤثر بود. در داروهای رساند. از طرفی عارضه دارویی فلوکساتین بسیار کم و می‌توان گفت عوارض بیان شده توسط بیماران تقریباً قابل چشم‌پوشی است^(۱۷،۱۶).

بر طبق مطالعه Barton در سال ۲۰۰۱ نیز فلوکساتین عارضه دارویی خاصی نداشته است^(۱۸) در صورتی که مطالعاتی انجام شد دیگری در سال ۲۰۰۲ عارضه دارویی مثل سرگیجه، بی‌اشتهایی مشاهده شده^(۱۹) از طرفی در مطالعه ما به علت اثر ضد اضطرابی فلوکساتین بیمارانی که دارو استفاده می‌کردند تأکید

بعد از ۴ هفته درمان گر (وه فلوکساتین): از ۲۱۰ نفر مصرف کننده فلوکساتین ۱۶ نفر به علت عارضه دارویی و ترس از داروی جدید پس از ۳-۱ هفته درما نزاقطع کردند و از مطالعه کنار گذاشته شدند و ۷ نفر به علت عدم استفاده صحیح دارو از مطالعه حذف شدند. از ۱۷۸ نفر باقی‌مانده ۱۴۵ نفر (۷۷/۵٪) به درمان با فلوکساتین پاسخ دادند که گرگرفتگی آنها بهبود یافت (p = ۰/۰۰۰۰۱) (جدول ۳).

جدول ۳: نتیجه درمان در دو گروه فلوکساتین و پلاسبو

نتیجه درمان	گروه مورد (فلوکساتین)	گروه شاهد (پلاسبو)
بهبودی	۱۴۵ ٪۷۷/۵	۱۳ ٪۱۳/۷
عدم بهبودی	۴۲ ٪۲۲/۵	۸۲ ٪۸۶/۳

Chi square = 104.2

P.value = 0.0001

گروه B (گروه پلاسبو): از ۱۰۰ نفر مصرف کننده دارو نما ۵ نفر از ادامه منصرف شدند و از ۹۵ نفر باقی‌مانده تنها ۱۳ نفر (۱۳/۷٪) به درمان پاسخ دادند و گرگرفتگی آنها بهبود یافت. عارضه دارو با فلوکساتین: ۲۹ نفر از بیماران تحت درمان دچار درجاتی از خشکی دهان، تهوع، یبوست، سردگی و سرگیجه شدند که از این تعداد ۱۶ نفر از درمان منصرف شدند.

جدول ۴: مقایسه اختلاف گرگرفتگی قبل از درمان و بعد از

درمان در دو گروه

گروه	تعداد	Mean	St.Deviation
فلوکساتین	۱۸۷	۳/۵۱	۲/۰۳
پلاسبو	۹۵	۱/۲۴	۱/۷۵

T=9.9

P. = 0.0001

در گروه دارو نما: ۱۲ نفر دچار بی‌اشتهایی، سرگیجه و علایم گوارشی شدند که از این تعداد ۵ نفر از ادامه درمان منصرف گردیدند (عوارض دارویی رامی توان تلقین روحی روانی حدس زد).

بحث

مطالعه انجام شده بررسی اثر فلوکساتین در درمان گرگرفتگی و مقایسه آن با دارو نما است. تا به حال درمان مطلوب گرگرفتگی با

حرارت سرتونین دانستند و با استفا ده از داروی مهار کننده باز جذب سروتونین ۷۸٪ بهبودی گر گرفتگی گزارش نمودند (۲۴،۳۳). مطالعه مشابه در ایران انجام نشده که بتوان نتیجه بخشی فلوکساتین را با آن مقایسه نمود ولی با توجه به نتایج مطالعات انجام شد مدرسایر نقاط جهان اثر بهبودی فلوکساتین در این مطالعه از سایر مطالعات بالاتر بود و عارضه آن نیز کمتر است و توسط بیمار بهتر تحمل می شود و چون بر ای درمان احتیاج به دوره ای بودن مصرف دارو نبود (مثل استر وژن) راحت تر پذیرفته می شد.

نتیجه گیری

با توجه به کم عارضه بودن فلوکساتین و مؤثر بو دن آن در درمان گر گرفتگی در افرادی که در آنها مصرف استر وژن درمان گر گرفتگی در افرادی که در آنها مصرف استر وژن ممنوعیت دارد یا به عللی نمی خواهند از استر وژن استفاده کنند و این دارو می تواند آلترناتیو خوبی در درمان گر گرفتگی منوبوز باشد.

داشتند که از نظر خلقی نیز بهتر از گذشته شد و این تأثیر باعث مقبولیت بیشتر دارو می شو دزیرا حالت اضطراب نیز یکی از عوارض منوبوز است که این اثر دارویی در مطالعه ای که در بیمارستان جان هاپکینز نیز انجام شد مشاهده گردید. در سال ۲۰۰۳ روی ۱۶۵ زن منوبوز به مدت ۶ هفته Venlafaxin که داروی مشابه فلوکساتین (مهار کننده باز جذب سروتونین) است استفاده شد. گرچه در این مطالعه ۶۷٪ بهبودی گر گرفتگی دیده شد ولی اثرات ضد اضطراب و مشابه مطالعه ما بود و باعث بهبودی حالت خلقی بیماران گردید (۲۰،۲۱).

مطالعه دیگر ی در سال ۲۰۰۳ توسط Kerge و همکارانش انجام گرفت که با استفا ده از Venlafaxin (گروه باز دارنده جذب سروتونین) ۷۵٪ بهبودی گر گرفتگی دیده شده که مشابه مطالعه ما می باشد ولی در این مطالعه عارضه دارویی به خصوص سردرد بیشتر بود (۲۲). در سال ۲۰۰۳ Steam و همکارانش اثر بهبودی بخشی Paroxetien در گر گرفتگی را به علت اثرات تنظیم

References

- 1- Janethan S Break, E.hy Adashi, Paulaa A. Hillard: Novak,s Gynecology textbook. 2003.
- 2- Taylor M, Loprinizi C: *Alternative Medicine and Menopause*, Obs & Gyn. Clinics of North America 2002 Sep 24 (3) 555-73.
- 3- Barton D, Loprinizi C, Wahner D: *Hot flashes Ethiology and management*. Drug,s & Aging 2001 18 (8): 547 606.
- 4- Shana felt .T.D.Barton.D.L, Adjei A: *Pathophysiology and Treatment of hot flashes*. Mayo Clinic Proceeding 2002 NOV 77 (11): 1207 18.
- 5- Kernit Z,A,M: *Oral contraceptive use in menopausal hot flashes*. Am.j of Obs & Gyn 2001 May 185 (2)32-7.
- 6- Carranza Liras, Corles Puentes. E:*Modification of vasomotor symptomin the post Menopausal women*. International Journal of Obs /Gyn, 2001 May 73(2) 169-71.
- 7- Barton D, Qualla.s: *Depomedroxy progesteron Acetate for hot flashes*. J of Pain & Symptom management 2003- Dec 24 (6) : 603 7.
- 8- Albertin P, Battazzi, M Pudic. D.w: *Gabapentin for the management of hot flashes*. Menopause, 2003 10 (3) : 214 17.
- 9- *Treatment of hot flashes with Mirtazapin*. Maturitas 2000, Oct (31) 36 (3) = 165-8 /
- 10- Richard M E, Ann.S.D:*Effecacy of soy foodsand soy been isoflavon supplement for alternating*

- menopausal symptoms*. J. of Medicine and food 2003 Spring 6(1) :1-11.
- 11- Amy Norton Charles: *Evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes*. J. of Clinical Oncology 2002 Nov (20) : 1578-85.
- 12- Bernardson H H: *The role of seretonin in hot flashes*. Maturitas. 2000 Oct (37) 36 (3):155-62.
- 13- Green B: *The review of fluoxetine ontreatment of hot flashes*. Current Medicine 2003 19 (1) : 1321-6.
- 14- Sara J Winsor: *NON Estrogen treatment for hot flashes*. Medical world Communication. 2002.
- 15- Leon Speroff, Robert H.Glass Nathan. G.Kase: *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility text book*. 1999.
- 16- Steam V Uullma J F: *Hot flashes*. Lancet 2002 : 185-91.
- 17- Krenenberg F Fugi Berrman: *Complimentary and Alternative Medicin for menopausal symptoms*. Annals of Medicine 2002 137 (10) : 805-13.
- 18- Loprinizi C, Barton H D: *Anti depressant provides Acool choice for hot flashes*. Mayo Clinic Oncology Nursing 2003 April (2) 22(3) : 57-62.
- 19- Krege H J, Loprinizic: *Use of alternative and complemantary medicine in menopauses*. International J. of Gyn &.Obs 2003 dec 79(3):195-207.
- 20- Pipe A D, Steam S: *A pilot trial assessing the efficacy of fluoxetine in control of hot flashes*. Ann.Oncology. 2000 Jun 11(1):14-22.
- 21- Steam V, Beebak L, Iyen Gran.M: *Paroxetione controlled relase in the treatment of menopausal hot flashes*.Jama,2003 June(4) 282(21):2827-34.
- 22- Krege J W, Anslechar R: *Ven lafaxin in management of hot flashes insurvivers of breat concar*. Lancet 2000:356-62.
- 23- Steam S, Vered, Retal: *Andouble blind comparison of paroxetin controlled release and placebo in treatment of menopausal hot flashes*. J of the AM.ASSO ciation,2003 Jun; (4).
- 24- Bronk G L, legal C: *Soy protein and isoflovone effect on vaso motor symptom in menopausal women*. Menopause 2003 Mar 10(9):147-53.