

بررسی اثرات درمانی فلوکستین بر سندرم ملال پیش از قاعدگی

دکتر نغمه مخبر^۱، دکتر محمد رضا فیاضی بردبار^۲،

دکتر کامران جاویدی^۳

^۱استادیار روان پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۳روان پزشک

خلاصه

مقدمه: بررسی تاثیر فلوکستین بر درمان سندرم قبل از قاعدگی در ۸۴ دانشجوی مجرد دانشگاه علوم پزشکی مشهد، هدف اصلی انجام تحقیق بود.

مواد و روش ها: برای ۴۵۰ دانشجوی خانم و مجرد پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، پرسش نامه ای مبتنی بر تشخیص گذاری سندرم قبل از قاعدگی بر اساس DSM-IV فرستاده شد. ۴۰۹ نفر افراد داوطلب پرسش نامه را تکمیل و برگرداندند. ۸۴ نفر از آنها علائم اختلال فوق را دارا بودند که تشخیص بیماری با مصاحبه روان پزشکی به تائید رسید. این افراد در طی یک درمان یک سو کور به ۲ گروه تقسیم شده و تحت درمان با فلوکستین (۲۰ میلی گرم در روز) و دارونما (کپسول مولتی ویتامین و املاح) به مدت ۳ ماه قرار گرفتند. نتایج پاسخ دهی مورد مقایسه آماری قرار گرفت.

نتایج: فلوکستین به طور معنی داری بیشتر از دارونما باعث درمان سندرم ملال قبل از قاعدگی شد ($p < 0/01$).

علائم این سندرم خصوصاً افسردگی، بی ثباتی خلق، خشم، تغییرات اشتها، عدم توانایی کنترل خود، عدم علاقه به فعالیت های عمومی، مشکلات تمرکز و مشکلات خواب با فلوکستین بهبود یافته بودند. عوارض فلوکستین نادر و گذرا بود و به ندرت منجر به قطع دارو شد.

بحث: مطالعه ما به خوبی مشخص کرد که فلوکستین با دوز ۲۰ میلی گرم در روز به خوبی تحمل می شود و می تواند درمان موثری برای سندرم قبل از قاعدگی زنان مجرد دانشجو باشد.

واژه گان کلیدی: فلوکستین، سندرم ملال پیش از قاعدگی، داروهای مهار کننده اختصاصی باز جذب سروتونین

مقدمه

اشکال در تمرکز، کاهش انرژی و خستگی زودرس، تغییرات عادات غذایی، تغییرات خواب) و علائم جسمی (مثل درناک شدن پستان ها، ورم، سردرد، درد عضلات و افزایش وزن) خود را نشان می دهد. این علائم در اواخر فاز زرده ای^۱ دوره ماهیانه شدت می یابند و حداکثر در هفته اول پس از قاعدگی رفع می گردند و طی دوره های مختلف قاعدگی این علائم تکرار شده و منجر به مختل شدن کار تحصیل و یا فعالیت های اجتماعی فرد می گردد (۱).

سندرم ملال پیش از قاعدگی (PMS) بیماری است که ۸۰-۳۰٪ خانم ها را به صورت علائم خفیف و ۱۰-۲٪ آنها را به طور کامل مبتلا می سازد. علائم بیماری به صورت تغییرات خلقی (خلق افسرده، احساس ناامیدی، اضطراب، تنش، تزلزل حالت عاطفی، خشم و برافروختگی)، علائم رفتاری (کاهش علاقه به فعالیت های معمول،

دکتر نغمه مخبر

استادیار روان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

آدرس: مشهد، بلوار حر عاملی، نرسیده به میدان بوعلی

بیمارستان آموزشی روان پزشکی این سینا

تلفن: ۷۱۱۲۷۲۲ - ۵۱۱

نمابر: ۷۱۱۲۷۲۳ - ۵۱۱

^۱ Luteal phase

Archive of SID

روش تحقیق

برای بررسی دانشجویان دختر دانشگاه علوم پزشکی مشهد (دانشکده های پزشکی، پیراپزشکی، پرستاری و مامایی) که در خوابگاه های دانشجویی پردیس، آزادی و نرجس مستقر بودند، مد نظر نظر قرار گرفت. نمونه گیری به صورت نمونه گیری در دسترس صورت پذیرفت و به ۴۵۰ نفر از دانشجویان دختر مجرد بالای ۱۸ سال که اختلال روان پزشکی واضح نداشتند، پرسش نامه ای بر اساس معیار های پژوهشی DSM-IV برای سندرم ملال پیش از قاعدگی داده شد (جدول ۱). شدت علائم مبتلا به PMS شناخته شدند. این افراد به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: به گروه اول (۳۹ نفر) یک کپسول فلوکستین (۲۰ میلی گرم) در روز به مدت سه ماه داده شد (البته دارو با دوز کمتر شروع و به تدریج به ۲۰ میلی گرم رسانده می شد)، و به گروه دوم (۴۲ نفر) یک کپسول مولتی ویتامین و مینرال که از نظر شکل داروئی شبیه فلوکستین بود، به عنوان دارونما و به همان مدت داده شد.

فرضیه های مختلفی به عنوان علت این بیماری مطرح شده است که یکی از آنها کمبود سروتونین می باشد (۱، ۲). به همین منظور درمان های پیشنهادی متعددی برای آن ارائه شده است مثل مصرف ونلافاکسین^۱ (۳) و همچنین مهار کننده های اختصاصی باز جذب سروتونین (SSRI). یکی از این داروها که در کشور ما به آسانی در دسترس می باشد، فلوکستین^۲ است. به همین منظور پژوهشگران بر آن شدند تا اثر درمانی فلوکستین را بر (PMS) امتحان کنند. از بین ۴۵۰ نفر که به آنها فرم فوق الذکر ارائه شد، ۴۰۹ نفر پرسش نامه را پر کرده و تحویل دادند. از بین این افراد ۱۰۳ نفر (۲۵/۱۸٪) دارای معیار های کافی برای PMS بودند (حداقل ۵ معیار از ۱۱ معیار موجود در پرسش نامه که مورد مصاحبه بالینی، روان پزشکی قرار گرفتند).

جدول شماره ۱- پرسش نامه PMS بر اساس معیار های پژوهشی DSM-IV

کدام یک از علائم زیر در مورد شما در اکثر دوره های عادت ماهیانه صدق می کند؟ (تنها علائمی را منظور کنید که در هفته پیش از عادت ماهیانه شروع می شود و حداکثر یک هفته پس از شروع عادت ماهیانه از بین می روند).	
۱	احساس ناامیدی، خلق افسرده و غمگین به شکل بارز و شدید
۲	احساس اضطراب، تنش و دلواپس بودن به شکل بارز
۳	تزلزل حالت عاطفی مثل احساس ناگهانی اندوه یا گریه یا حساسیت شدید به طرد شدن
۴	خشم یا برافروختگی یا افزایش تعارض های بین فردی
۵	کاهش علاقه به فعالیت های معمول مثل کار، تحصیل، دوستان و تفریح
۶	احساس ذهنی دشوار شدن تمرکز
۷	خواب آلودگی، خسته شدن زودرس
۸	تغییر برجسته در اشتها، مثل پر خوری یا تمایل شدید به غذایی خاص
۹	پر خوابی یا بی خوابی
۱۰	احساس ذهنی از پادآمدن یا مسلط نبودن بر خود
۱۱	علائم جسمی مثل درناکی یا تورم پستان ها، سردرد، درد مفاصل یا عضلات

^۱ . Venlafaxine

^۲ . Fluoxetine

از شیوع به مراتب بالاتری برخوردار بودند (جدول ۲).

جدول ۲- شیوع علائم در افراد مبتلا به PMS در پژوهش
(N=۸۴)

۱۱۳

علائم	فراوانی	فراوانی نسبی
افسردگی	۸۴	٪۱۰۰
اضطراب	۸۴	٪۱۰۰
تزلزل عاطفی	۸۴	٪۱۰۰
خشم	۸۳	٪۹۸/۷۹
تغییرات جسمی	۷۹	٪۹۵/۲۳
اختلال تمرکز	۷۱	٪۸۴/۶۴
عدم علاقه به فعالیتها	۵۴	٪۶۴/۲۸
خستگی و خواب آلودگی	۵۳	٪۶۳/۰۹
تغییر خواب	۵۳	٪۶۳/۰۹
تغییر اشتها	۴۹	٪۵۸/۲۳
احساس ازپا در آمدن	۴۲	٪۵۰

میزان بهبود هر کدام از علائم در دو گروه، مورد مقایسه قرار گرفتند. میزان بهبود علائم افسردگی، تزلزل عاطفی، تغییرات اشتها، عدم تسلط به خود، کاهش علاقه به فعالیتها، اختلال تمرکز و تغییرات خواب در گروه تحت درمان با فلوکستین به طور معنی داری بالاتر بود ($P < 0.05$). اما در مورد علائم جسمانی، خستگی پذیری و اضطراب تفاوت بهبودی شاخصی با فلوکستین مشاهده نشد.

در طی سه ماه تحقیق یازده نفر از دانشجویان به دلایل گوناگون از ادامه تحقیق بازماندند. به این صورت که یک نفر به علت اتمام مقطع تحصیلی و انتقال از شهر مشهد، ۴ نفر به علت عوارضی چون تهوع شدید، بی قراری و بی خوابی منجر به قطع دارو گردیدند (۴/۷۶٪)، ۵ نفر به علت افزایش حالات اضطرابی، سردرد، بی قراری دیگر دارو مصرف نکردند (۵/۹۵٪) و یکی نیز فقط به علت سردرد و بی قراری از تحقیق خارج شد (۱/۱۹٪). از بین ۷۳ نفری که تحقیقات را به پایان رساندند، ۷۰ نفر

فقط ۸۴ نفر از آنها (۲۰/۵۳٪ از کل افراد) از نظر دو گروه از نوع دارویی که مصرف می کردند مطلع نبودند. در طی سه ماه، ویزیت ماهیانه توسط روان پزشک جهت کنترل علائم، عوارض جانبی و همچنین کنترل مصرف دارو انجام می گرفت.

در هر ویزیت عوارض جانبی شامل علائم گوارشی (تهوع، استفراغ) و یا (اسهال و یبوست)، حالات عصبانیت، بی خوابی، بی قراری، حساسیت پوستی، کاهش شدید وزن، سردرد، تعرق و سرگیجه بررسی گردید. ۱۱ نفر از آزمودنی ها به علل گوناگونی در طی سه ماه از بررسی خارج شدند و در نهایت ۷۳ نفر (۳۴ نفر از گروه مصرف کننده فلوکستین و ۳۹ نفر از گروه مصرف کننده مولتی ویتامین و مینرال) در انتهای سه ماه باقی ماندند. این افراد میزان بهبود خود را در هر ۱۱ گزینه پرسش نامه علائم PMS به یکی از حالات زیر توصیف کردند:

- ۱- بین ۱۰-۰ درصد: «عدم بهبود تا بهبود ناچیز»
- ۲- بین ۵۰-۱۰ درصد: «بهبودی متوسط»
- ۳- بیشتر از ۵۰ درصد: «بهبودی بارز»

برای ارزیابی میزان بهبود به حالات فوق به ترتیب نمرات (۲، ۱، ۰) داده شد و هر علامت به تنهایی و مجموع علائم جهت بررسی میزان بهبود مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

میزان بهبود علائم به طور کلی در گروهی که روزانه ۲۰ میلی گرم فلوکستین دریافت کرده بودند (میانگین میزان بهبود ۹/۶ نمره با $Sd=2/87$) بر حسب آزمون t به طور مشخص ($P < 0.01$) بیشتر از گروهی بود که کپسول مولتی ویتامین و مینرال دریافت کرده بودند، (با میانگین بهبود ۶/۶ نمره با $Sd=3/65$).

شیوع هر کدام از علائم یازده گانه PMS در افراد مبتلا فرق می کرد به طوری که علائمی چون افسردگی، اضطراب، تزلزل عاطفی، خشم و تغییرات جسمی

پرسش نامه عوارض دارویی را در انتها پر کردند که شیوع هر کدام از عوارض در جدول شماره (۳) آورده شده است.

جدول شماره ۳- مقایسه فراوانی و فراوانی نسبی عوارض دارویی در دو گروه مصرف کننده فلوکستین و مولتی ویتامین مینرال

عوارض	فلوکستین		مولتی ویتامین مینرال		میزان اعتبار تفاوت
	فراوانی نسبی	فراوانی	فراوانی نسبی	فراوانی	
بی قراری	۴۵/۱	۱	۲/۵	۱۴	P<0.01
بی خوابی	۳۵/۴	۱	۲/۵	۱۱	P<0.01
تهوع و استفراغ	۵۴/۸	۱۰	۲۵/۶	۱۷	P<0.05
پرخوابی	۱۲/۹	۰	۰	۴	P<0.05
حالات عصبانیت	۲۵/۸	۳	۷/۶	۸	P<0.05
سردرد	۶۴/۵	۱۷	۴۳/۶	۲۰	P>0.05
تعریق	۴۵/۱	۱۴	۳۵/۹	۱۴	P>0.05
اسهال و یبوست	۲۲/۵	۱۱	۲۸/۲	۷	P>0.05
سرگیجه	۱۹/۳	۹	۲۹	۶	P>0.05
افزایش وزن شدید	۰	۲	۵/۱	۰	P>0.05
کاهش وزن شدید	۰	۱	۲/۵	۰	P>0.05
حساسیت پوستی	۰	۰	۰	۰	P>0.05

بحث

درمان های متعددی برای درمان PMS پیشنهاد شده است (۲،۳،۴،۵)، اما در این بین فلوکستین به علت در دسترس بودن، ارزان بودن و عوارض جانبی کمتر، بیشتر قابل استفاده است. بررسی های فراوانی موثر بودن فلوکستین را بر درمان PMS تأیید کرده اند (۴،۶،۷،۸،۹) در یک بررسی دوسوکور و با دارونما، از بین ۴۴۰ زن مورد مطالعه ۳۵ نفر دارای معیار های PMS بودند که در دو گروه تحت درمان با ۲۰ میلی گرم فلوکستین و دارونما قرار گرفتند و فلوکستین اثر بخشی بسیار مشخص تری داشت (۶).

همچنین در بررسی دیگری ۶۵٪ بیماران دارای PMS با درمان با فلوکستین بهبود یافتند (۷،۸). البته برخی از متخصصین به این نتیجه رسیده اند که علائم

پس از قطع درمان فلوکستین مجدداً عود خواهد کرد (۴).

در مورد دوز مصرف فلوکستین نیز تحقیقات بسیاری انجام شده است. مایر اشتاینر^۱ ۳۲۰ بیمار را در سه گروه تحت درمان با ۲۰ میلی گرم، ۶۰ میلی گرم فلوکستین و دارونما قرار داد که در هر دو گروه اول میزان بهبود علائم بسیار چشمگیرتر از گروه دارونما بود (P<0.001) (۴،۷). کمیت تحقیقات FDA فلوکستین را با دوز ۲۰-۶۰ میلی گرم در روز برای درمان PMS توصیه کرده است (۱۰). البته به نظر می رسد با دوز ۶۰ میلی گرم، افراد بیشتری به علت عوارض دارویی، درمان با فلوکستین را قطع می نمایند و دوز ۲۰ میلی گرم مناسب تر است (۳). در

¹. Meir Steiner

در پژوهش ما میزان بهبود علائم خلقی و رفتاری بسیار واضح بود اما بهبود علائم جسمانی معنی دار نبود. در مورد نیمرخ عوارض جانبی آنچه در تحقیق به نحوه بارزی آشکار شد:

بی خوابی، بی قراری، تهوع، استفراغ، حالت عصبانیت و پر خوابی با مصرف فلوکستین بود. در منابع دیگر نیز به عوارضی چون تهوع، استفراغ، بی قراری، بی خوابی، اضطراب و عوارض جنسی اشاره شده است (۱۰ و ۱۱ و ۱۲).
به نظر می رسد با توجه به میزان بهبود، نیمرخ عوارض و در دسترس بودن دارو، فلوکستین یکی از قدم های درمانی اول در خانم های مبتلا به PMS است و شاید بهترین دوز و نوع مصرف آن به صورت ۲۰ میلی گرم در روز و پیوسته باشد، هر چند نیاز به بررسی بیشتر در مورد این دارو و همچنین داروهای دیگر مطرح در درمان PMS همچنان احساس می شود.

بعضی بررسی ها افزایش دوز فلوکستین باعث افزایش تغییرات ناخواسته و عوارض شده است. مثلاً در یک بررسی دیده شده افرادی که ۶۰ میلی گرم فلوکستین برای درمان PMS دریافت کرده اند، تغییرات طول مدت دوره ماهیانه بیشتری (۱۵٪) نسبت به آنهایی که فلوکستین به میزان ۲۰ میلی گرم در روز دریافت می کنند (۶٪) و گروه مصرف کننده دارونما (۳٪) دارند (P=0.048) (۱۰ و ۱۱). با این حال یک مطالعه، مصرف دو دوز ۹۰ میلی گرم فلوکستین رادر طول فاز زرده ای پیشنهاد کرده است (۵).

به طور کلی مصرف فلوکستین باعث بهبود هم علائم خلقی و هم علائم جسمانی PMS می گردد و همچنین باعث بهبود عملکردی بیمار در طی دوره تجربه علائم می شود (۱۰ و ۱۱).

References

1. Sadock B.J., Sadock V.A.: Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. 2000.
2. Diegoli M.S., da Fonseca A.M., Diegoli C.A., Pinotti J.A.: A double blind trial of four medications to treat severe premenstrual syndrome. Int J Gynaecol Obstet 1998 Jul, 62(1): 63-67.
3. Cohen L.S., et al: Efficacy of premenstrual use of renlafaxine in PMD J clin psychopharmacol. 2004 oct, 24(5): 540-3
4. Pearlstein T., et al. Recurrence of symptoms of PMD. Am J obs Gynl 2003 Apr, 188(4): 887-95.
5. Kohen D.: Women and Mental Health. 1st ed. 2000.
6. Miner C.: weekly luteal phase dosing with Fluoxetine 90 mg in PMD. Chin ther., 2002.
7. Steiner M., Yonkers K.: Depression in women. 1st ed. 1999.
8. SUTP. Schmidt P.J., Dana Ceau MA., Tobin MB, Rosenstein DL. Murphy DL. Rubinow DR: Floxetine in the treatment of premenstrual Dysphoria Neuropsychopharmacology, 1999 May 16(5): 346-356.
9. Cohen L.S., et al: premenstrual daily Floxetine for PMD. Obstet Gynecol 2002 Sep, 100(3): 435-44.
10. FDA Advisory Panel Recommends Prozac for Premenstrual Dysphoric Disorder. Indianapolis, IN - Nov 4, 1999.
11. Steiner M., Lamont J., Steinberg S., Stewart D., Reid R., Steiner D.: Effect of flouxetin on menstrual cycle length in women with premenstrual disphornia. Obstet Gynecol 1999 Oct, 90 590-595.
12. Steiner M., et al: The efficacy of Floxetine in improving physical symptoms of PMS. B JOG. 2001 May, 108(5): 462-8.