

تأثیر داروی فلوکساتین بر گرگرفتگی در مراجعین به درمانگاههای زنان و زایمان شهرستان یزد (۱۳۸۱-۱۳۸۰)

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

چکیده

مقدمه: گرگرفتگی یکی از مشکلات منوپوز است مخصوصاً زمانی که به علت خاص نتوان هورمون تراپی انجام داد. در 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 دارو است.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی به صورت دو سوکور (مورد - شاهد) بر روی مراجعین به درمانگاه با شکایت گرگرفتگی انجام شده است. جامعه مورد بررسی شامل ۳۱۰ نفر زن در گروه سنی ۴۹-۵۳ 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 کدگذاری 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 ($p=0.0001$) در درمان با فلوکساتین، عارضه خاصی به جز خشکی دهان، حالت تهوع و بی اشتهاهی 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 دیده می شود که ۱/۴ درصد این افراد دچار گرگرفتگی شدید هستند^(۱،۲،۳). درمان جایگزین استروژن با یا بدون پروژسترون در 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 برای آنها استروژن تجویز نمود و این افراد معمولاً درمان پروژسترون را نیز به راحتی نمی پذیرند^(۶،۷). تا کنون درمان های

گرگرفتگی از مهمترین علایم منوپوز در رابطه با کاهش استروژن بدن است که به صورت پریودهای تکرار شونده احساس گرما، تعریق، تپش قلب، اضطراب و سپس لرز خود را نشان می دهد^(۱). تمام علایم ۳-۱ دقیقه طول کشیده و گاه در 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

متعددی برای بیماران در نظر گرفته شده است. آگونیستهای $\alpha 2$ آدرنژیک مثل کلوییدین تا حدی مؤثر ولی عوارض آن زیاد و اثر مطلوب آن کم است^(۷۸). فرآورده های بلادونا- فنوباریتال - ارگوتامین به علت عدم تأثیر دراز مدت و خطر ایجاد اعتیاد به دارو کنار گذاشته شده اند^(۷). از داورهای گیاهی، روشهای سنتی مثل Acupunture شنا در آب سرد، ورزشهای هوازی و یوگا نیز استفاده شده که هر کدام تا حدی مؤثر بوده ولی تأثیر درمانی بالا نداشته اند^(۱۰،۹۶). فلوکساتین داروی آنتی-دپرسانت مهارکننده پیش سیناپسی باز جذب سروتونین در CNS است که در درمان وسواس، اضطراب و اختلال خواب بکار می رود و با توجه به اثر سروتونین در تنظیم حرارت بدن می تواند در درمان گرگرفتگی نقش داشته باشد^(۱۲،۱۱).

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

روش بررسی

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

از 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 آور، 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 در مورد تعداد گرگرفتگی شان سؤال می شد به آنها در مورد ثبت تعداد گرگرفتگی در روز نیز آموزش داده شد. برای بیماران در مورد این که داروی جدیدی برای درمان آنها استفاده می شود توضیح و از آنها اجازه گرفته شد. به گروه A به

مدت ۴ هفته روزانه ۲۰ mg فلوکساتین داده شد. به گروه B به مدت ۴ هفته دارونما تجویز شد. (دارونما: با استفاده از پوکه کپسول مشابه فلوکساتین که مقداری آرد در 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 ویزیت شدند و درمورد عوارض احتمالی دارو از آنها پرسیده و توضیح مجدد داده شد. بعد از ۴ هفته از شروع درمان مرحله اول درمان پایان پذیرفت و بیماران ویزیت شده و نتیجه دارو درمانی در هر دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. روش جمع آوری اطلاعات با استفاده از پرسشنامه و معاینات بالینی انجام شد. سپس اطلاعات بدست آمده کدگذاری شده و توسط نرم افزار SPSS و با استفاده 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 گرگرفتگی را تجربه کرده بودند (جدول ۲) و اکثراً ۷-۵ بار در روز دچار گرگرفتگی 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

گروه	مدت بیماری	
	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

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

جدول ۳: نتیجه درمان در دو گروه فلوکستاین و پلاسبو

نتیجه درمان	گروه مورد (فلوکستاین)	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 دارونما ۵ نفر از ادامه منصرف شدند و از ۹۵ نفر باقی مانده تنها ۱۳ نفر (۱۳/۷٪) به درمان پاسخ داده و گرگرفتگی آنها بهبود یافت. عارضه دارو با فلوکستاین: ۲۹ نفر از بیماران تحت درمان دچار درجاتی از خشکی دهان، تهوع، و بی اشتهایی 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
فلوکستاین	۱۸۷	۳/۵۱	۲/۰۳
پلاسبو	۹۵	۱/۲۴	۱/۷۵

T=9.9

P.=0.0001

در گروه دارونما: ۱۲ نفر دچار بی اشتهایی، سرگیجه و علائم گوارشی شدند که از این تعداد ۵ نفر از ادامه درمان منصرف گردیدند (عوارض دارویی را می توان تلقین روحی روانی حدس زد).

بحث

مطالعه انجام شده بررسی اثر فلوکستاین در درمان گرگرفتگی و مقایسه آن با دارونما است. تا به حال درمان مطلوب گرگرفتگی با

استروژن همراه یا بدون پروژسترون انجام می گرفت اما این درمان در افرادی که سابقه ترومبوز وریدی یا کانسر پستان داشتند با مشکل روبرو می شد. مطالعات متعددی انجام شده که داروی کم ضرر و با تأثیر بالا را در درمان گرگرفتگی به جای استروژن استفاده نمایند.

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

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

در مارس ۲۰۰۰ مطالعه ای مشابه توسط Loprinizi انجام شد که فلوکستاین باعث ۵۴٪ کاهش گرگرفتگی در مقایسه با ۳۰٪ کاهش گرگرفتگی با پلاسبو می شد.^(۱۵) همچنان که مشاهده می شود در این سه مطالعه اثر درمانی فلوکستاین خیلی بالا نبوده است. از طرفی بالا بودن درصد با پلاسبو در این مطالعات نشانگر این است که گرگرفتگی می تواند با اثر تلقینی دارو درمانی نیز تا حدی درمان شود و همین باعث اثربخشی داروهای آنتی دپرسانت است.

در مطالعه حاضر اثر بهبودی فلوکستاین ۷۷/۵٪ بوده که با اثر گزارش شده توسط کتابهای مرجع در مورد استروژن (حدود ۸۰٪) قابل مقایسه است و این مؤثر بودن دارو را می رساند. از طرفی عارضه دارویی فلوکستاین بسیار کم و می توان گفت عوارض بیان شده توسط بیماران تقریباً قابل چشم پوشی است^(۱۶،۱۷).

بر طبق مطالعه Barton در سال ۲۰۰۱ نیز فلوکستاین عارضه دارویی خاصی نداشته است^(۱۸)، در صورتی که مطالعاتی انجام شده دیگری در سال ۲۰۰۲ عارضه دارویی مثل سرگیجه، بی اشتهایی مشاهده شده^(۱۹) از طرفی در مطالعه ما به علت اثر ضد

اضطرابی فلوکساتین بیمارانی که دارو را استفاده می کردند تأکید داشتند که از نظر خلقی نیز بهتر از گذشته شده اند و این تأثیر باعث مقبولیت بیشتر دارو می شود. زیرا حالت اضطراب نیز یکی از عوارض منوپوز است که این اثر دارویی در مطالعه ای که در بیمارستان جان هاپکینز نیز انجام شد مشاهده گردید. در سال ۲۰۰۳ روی ۱۶۵ زن منوپوز به مدت ۶ هفته Venlafaxin که داروی مشابه فلوکساتین (مهار کنند باز جذب سروتونین) است استفاده شد. گرچه در این مطالعه ۶۷٪ بهبودی گرگرفتگی دیده شد ولی اثرات ضد اضطراب دارو مشابه مطالعه ما بود و باعث بهبودی حالت خلقی بیماران گردید (۲۱،۲۰).

مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۳ توسط Kerge و همکارانش انجام گرفت که با استفاده از Venlafaxin (گروه بازدارنده جذب سروتونین) ۷۵٪ بهبودی گرگرفتگی 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 گرگرفتگی را به علت اثرات تنظیم 5- Kernit Z,A,M: *Oral contraceptive use in menopausal hot flashes*. Am.j of Obs & Gyn 2001 May 185 (2)32-7.

حرارت سروتونین دانستند و با استفاده از داروی مهار کننده باز جذب سروتونین ۷۸٪ بهبودی گرگرفتگی گزارش نمودند (۲۴،۲۳). مطالعه مشابه در ایران انجام نشده که بتوان نتیجه بخشی فلوکساتین را با آن مقایسه نمود ولی با توجه به نتایج مطالعات انجام شده در سایر نقاط جهان اثر بهبودی فلوکساتین در این مطالعه از سایر مطالعات بالاتر بوده و عارضه آن نیز کمتر است و توسط بیمار بهتر تحمل می شود و چون برای درمان احتیاج به دوره ای بودن مصرف دارو نبود (مثل استروژن) راحت تر پذیرفته می شد.

نتیجه گیری

با توجه به کم عارضه بودن فلوکساتین و مؤثر بودن آن در درمان گرگرفتگی در افرادی که در آنها مصرف استروژن درمان گرگرفتگی در افرادی که در آنها مصرف استروژن ممنوعیت دارد یا به عللی نمی خواهند از استروژن استفاده کنند و این دارو می تواند آلترناتیو خوبی در درمان گرگرفتگی منوپوز باشد.

References

- 1- Janethan S Break, E.hy Adashi, Paulaa A. Hillard: Novak,s Gynecology texbook. 2003.
- 2- Taylor M, Loprinzi C: *Alternative Medicine and Menopause*, Obs & Gyn. Clinics of North America 2002 Sep 24 (3) 555-73.
- 3- Barton D,Loprinzi 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- Carranza Liras, Corles Puentes. E:*Modification of vasomotor symptom in the post Menopausal women*. International Journal of Obs /Gyn, 2001 May 73(2) 169-71.
- 6- Barton D, Qualla.s: *Depomedroxy progesteron Acetate for hot flashes*. J of Pain & Symptom management 2003- Dec 24 (6) : 603 –7.
- 7- Albertin P, Battazzi, M Pudic. D.w: *Gabapentin for the management of hot flashes*. Menopause, 2003, May –Jul 10 (3) : 214 – 17.

- 9- Welding M D, Berendsem H H: **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 Nov -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: **Paroxetine 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.