

## SSRIs و مصرف آنها برای درمان PMDD

دکتر مرتضی ثمنینی: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

افسردگی‌های نسل اول داشتن اثرات فارماکولوژیک غیر مرتبط به اثر درمانی آنها مثل اثرات ضد موسکارینی، آنتی هیستامینی و اثر آلفا-بلاکری می‌باشد. از وقتی که فلوکستین با اثر ضد افسردگی و با اثرات جانبی کمتر کشف و مورد مصرف بالینی پیدا نمود تلاش برای دست یابی به SSRIs دیگر آغاز شد تا این که امروزه پنج داروی SSRIs در بازار مصرف وجود دارند. بعد از فلوکستین، پاروکستین و سرتالین کشف شدند که عمدتاً از لحاظ کوتاه بودن نیمه عمرشان در مقایسه با فلوکستین و داشتن قدرت متفاوت برای مهار کردن ایزوآنزیم‌های ویژه P450 با فلوکستین تفاوت دارند. نیمه عمر حذف فلوکستین، پاروکستین و سرتالین به ترتیب در حدود ۷ تا ۹ روز، ۲۱ تا ۲۴ ساعت و ۱ تا ۳ روز می‌باشد. با این که SSRIs روی هم رفته موثرتر از داروهای قبلی نمی‌باشند ولی فاقد بیشتر اثرات سوء داروهای ضد افسردگی نسل اول، دوم و سوم می‌باشند و لذا علی‌رغم داشتن بعضی

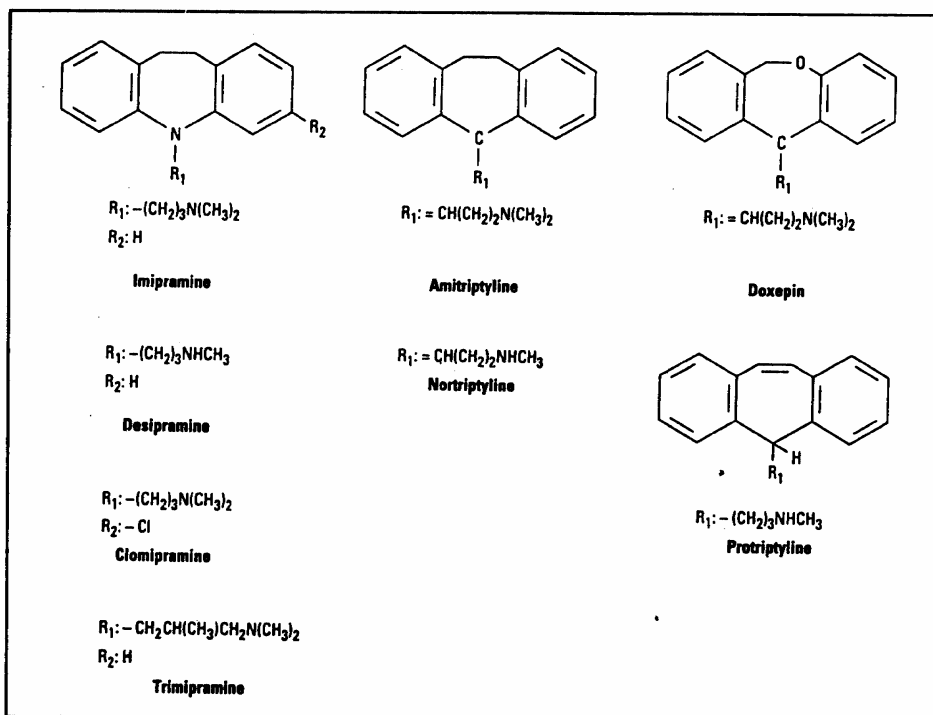
داروهای ضد افسردگی با ساختارهای شیمیایی مختلف شامل ۱- ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای (TCAs) مثل ایمپرامین، آمی تریپ تیلین، دزیپرامین، نورتریپ تیلین، کلومیپرامین، تری - میپرامین، دوکسپین و پروتریپتیلین (شکل ۱) - موسوم به ضد افسردگی‌های نسل اول ۲- داروهای ضد افسردگی هتروسیکلیک مثل آموکساپین، ماپروتیلین، ترازودون، بوپروپیون (شکل ۲) موسوم به ضد افسردگی‌های نسل دوم، ۳- داروهای ضد افسردگی هتروسیکلیک مثل ونلافاکسین، میرتازاپین و نفازودون (شکل ۳) موسوم به نسل سوم، ۴- ضد افسردگی‌های با خاصیت مهار اختصاصی برداشت مجدد سروتونین (SSRIs) مثل فلوکستین، پاروکستین، سرتالین، سیتالوپرام و فلووکسامین (شکل ۴) و ۵- مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز (MAOIs) مثل فنلزین، ایزوکربوکسازید و ترانسیل سیپرومین (شکل ۵) می‌باشند. یکی از مشکلات اصلی اغلب ضد



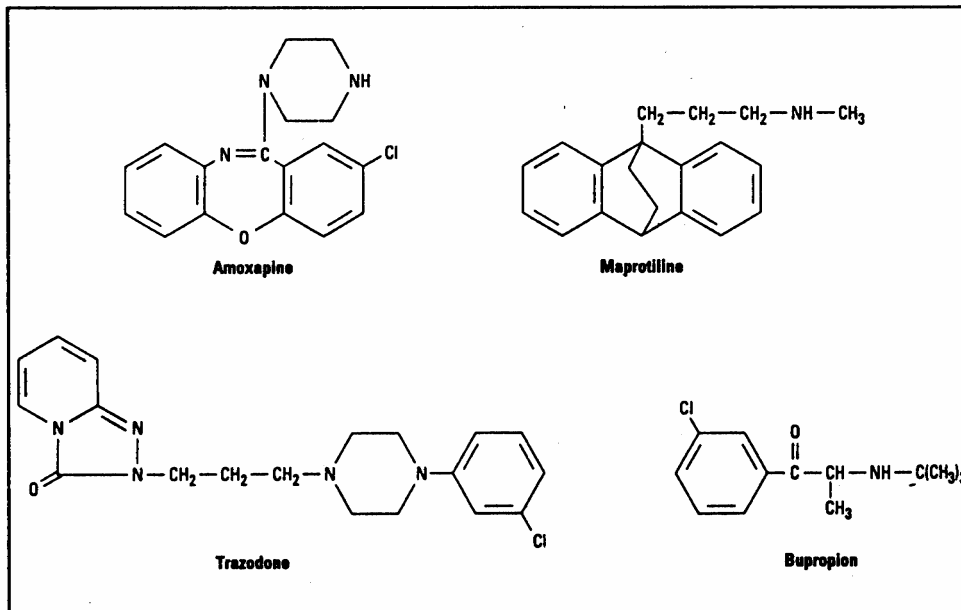
در بیشترین حد و در پروتربپ تیلین در کمترین حد است. SSRIs غالباً عاری از اثرات سداتیوی بوده و با دوزهای زیاد به طور قابل توجهی سالم هستند. این مزیت، به علاوه دوز یک بار در روز (Once - a - day dosing) می تواند دلیل کافی برای پرمصرف بودن این داروها به عنوان داروی ضدافسردگی باشند.

در SSRIs در موارد مختلف مثل درمان افسردگی ماژور، حملات پانیک، بیماری دو قطبی، وابستگی به الکل، کاتالپسی، میوکلونوس،

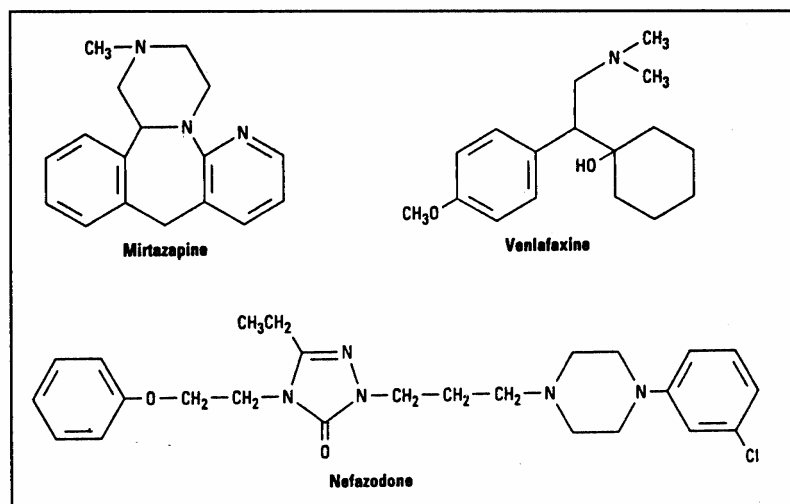
اثرات جانبی مثل تهوع، کاهش میل جنسی و حتی کاهش عملکرد جنسی، پذیرش آنها توسط بیماران بیشتر می باشد. داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای و نسل دوم و نسل سوم عمدتاً از لحاظ درجه ایجاد تسکین روانی و اثرات ضد موسکارینی با هم فرق دارند. به عنوان مثال، خاصیت سداتیوی در آمی تریپ تیلین، دوکسپین، ترازودون و میرتازاپین زیاد و در پروتربپ تیلین در کمترین حد می باشد. خاصیت ضد موسکارینی در آمی تریپ تیلین و دوکسپین



شکل ۱ - رابطه ساختاری بین ضدافسردگی های سه حلقه ای مختلف



شکل ۲ - ضدافسردگی‌های نسل دوم

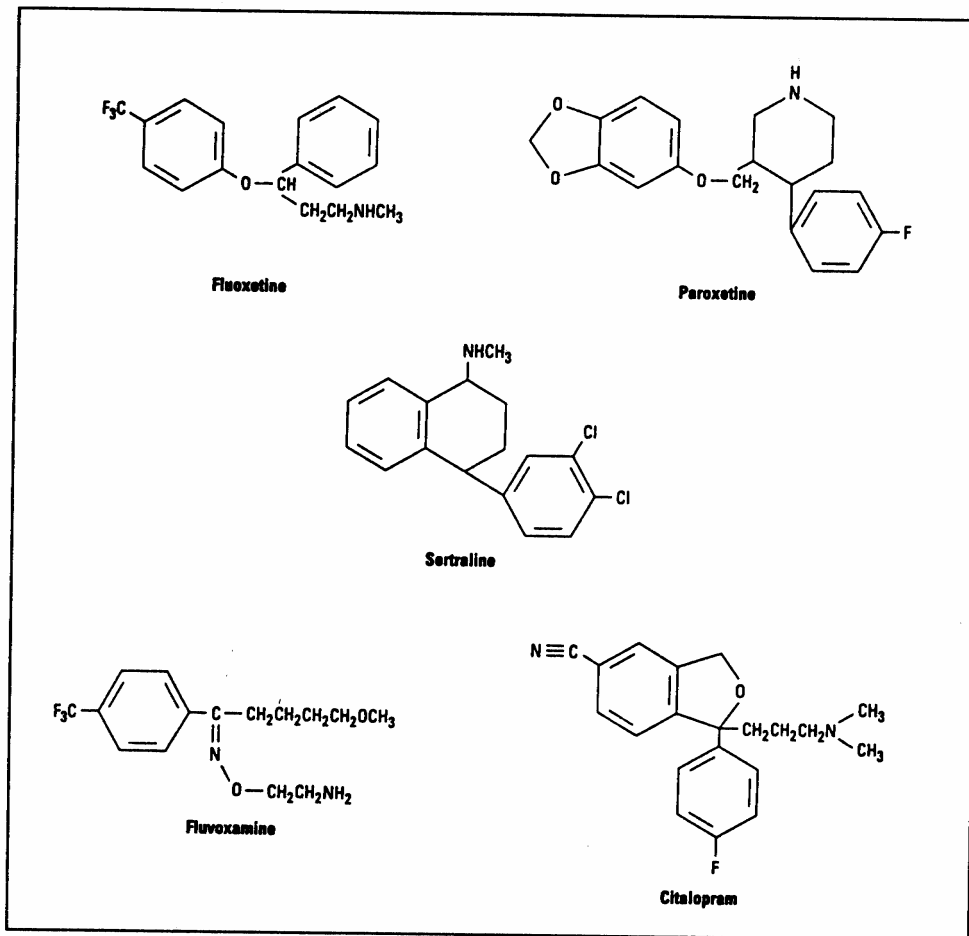


شکل ۳ - ضدافسردگی‌های نسل سوم

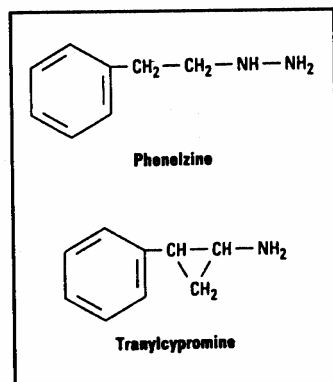


است لذا اخیراً از SSRIs در درمان PMS و PMDD یا اختلال دیسفوریک قبل از پریود (premenstrual dysphoric disorder) به‌کار گرفته شده که در این مقاله به شرح نتایج مطالعات انجام شده در این مورد خواهیم پرداخت. عوارض جانبی مهم SSRIs شامل

بیماری وسواس اجباری (OCD)، چاقی و اختلالات خورانش به‌ویژه بولیمیا مورد مصرف دارند. اثر این داروها، برعکس TCAs در درمان انواع دردهای مزمن نامشخص است. با توجه به این که سیندرم پیش از قاعدگی (PMS) با اختلال در عملکرد و انتقال پیام توسط سروتونین همراه



شکل ۴ - ضدافسردگی‌های مهارکننده اختصاصی برداشت مجدد سروتونین



شکل ۵- بعضی از مهارکننده‌های  
منوآمین اکسیداز

حداقل نوع خفیف PMS «فیزیولوژیک» را تجربه می‌کنند. نشانه‌های دردسرها به نام PMS نامیده می‌شوند. تعداد زیادی از علایم عاطفی، رفتاری و فیزیکی شامل PMS می‌شوند. PMDD اصطلاح نسبتاً جدیدی با محک‌های تشخیصی اختصاصی‌تر است که تقریباً ۲ تا ۵ درصد خانم‌ها را در سنین باروری تحت تاثیر قرار می‌دهد. برای این که خانم مبتلا به PMDD تشخیص داده شود باید حداقل پنج مورد از موارد زیر را به صورت مشخصی، در هفته قبل از پریود و در اغلب ماه‌های سال پیش داشته باشد: فشار عصبی و اضطراب، ناپایداری عاطفی و عصبانیت، کاهش تمرکز، نداشتن علاقه به فعالیت‌های عادی، تغییر در عادات خوردن یا اشتیاق به غذا، اختلال خواب، خواب آلودگی (لتارژی) و خستگی، احساس غوطه‌وری در اندیشه و علایم فیزیکی مثل سردرد، حساس

سردرد، بیخوابی، لرنش، اختلالات گوارشی مثل تهوع و استفراغ، اسهال (گاهی یبوست)، خشکی دهان، سوء هاضمه، درد شکم و نفخ، بثورات و خارش پوستی، کاهش لیبیدو، دیس فانکشن جنسی، ایجاد اضطراب حاد، احساس خستگی، سیندرم شبیه انفلوآنزا و کاهش وزن می‌باشند. احتمال مرگ و میر با مصرف دوز زیاد SSRIs خیلی کم است و فقط نیاز به درمان حمایتی می‌باشد. به خاطر زیاد بودن حجم توزیع این داروها (مثل بقیه ضدافسردگی‌ها) خارج کردن این داروها از بدن توسط دیالیز منتفی می‌باشد. داروها بر خلاف ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای که مسمومیت با آن‌ها همراه با خطرات زیاد از جمله انواع تظاهرات قلبی (آریتمی و آسیب‌های هدایتی) است سمیت قلبی چندانی ایجاد نمی‌کنند.

### PMS و PMDD

در حدود ۲ تا ۱۰ درصد خانم‌ها علایم قبل از قاعدگی (PMS) دارند که می‌تواند زندگی روزمره آن‌ها را به شدت مختل کند. وقتی چنین علایمی همراه با اختلال شدید خلق و خو رفتار باشد وضعیت به نام اختلال دیسفوریک قبل از پریود یا PMDD نامیده می‌شود. فلوکستین که یک SSRI است در بریتانیا برای درمان PMDD جواز مصرف دارد. در این مقاله از تشخیص PMDD و کارایی فلوکستین و سایر SSRIs در درمان آن بحث شده است.

### اختلال دیسفوریک قبل از پریود

اغلب خانم‌ها در بعضی مراحل زندگی خود



سایکولوژیک PMDD را بهبود بخشیده‌اند. در بزرگ‌ترین مطالعه روی ۳۱۳ خانم که در هفت مرکز تخصصی در کانادا انجام شده و وجود LLPDD (late luteal phase dysphoric disorder) تایید شده و طی دو ماه به پلاسبو پاسخ نداده، به مدت ۶ ماه به‌طور اتفاقی تحت درمان دوسوکور با فلوکستین (۲ میلی‌گرم و ۶۰ میلی‌گرم در روز) یا پلاسبو قرار گرفته‌اند. با ۲۰ میلی‌گرم فلوکستین و ۶۰ میلی‌گرم فلوکستین در روز و پلاسبو درمانی علایم سایکولوژیک مثل فشار عصبی، تحریک پذیری و دیسفوری با ترتیب ۴۴، ۵۲ و ۷ درصد کاهش پیدا کرده‌اند.

### سایر SSRIs در درمان PMDD

در یک مطالعه دوسوکور که در ۱۲ مرکز در آمریکا انجام شده ۲۴۳ خانم با مخک‌های یاد شده برای PMDD که به درمان یک سوکور یا پلاسبو پاسخ نداده، انتخاب شده و به‌طور اتفاقی تحت درمان با ۵۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم در روز سرتالین و پلاسبو به مدت سه دوره ماهانه قرار گرفته‌اند. نتایج نشان داده که سرتالین همه علایم PMDD را ۳۲ درصد در مقایسه با ۱۱ درصد توسط پلاسبو کاهش داده است ( $P < 0.001$ ) و فعالیت اجتماعی افراد را در طول فاز لوتئال سیکل بهبود بخشیده است.

پاروکستین (paroxetine) با دوز ۱۰ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز نیز در یک مطالعه دوسوکور تصادفی روی ۸۱ خانم مبتلا به LLPDD تایید شده، باعث تسکین اضطراب، فشار عصبی و

شدن سینه‌ها، افزایش وزن و احساس اتساع شکم. علامت ویژه باید شامل حداقل یک نشانه مربوط به خلق و خو یا اضطراب بوده و شدیداً مزاحم فعالیت اجتماعی یا شغلی شخص باشد. برای تشخیص PMDD باید توجه شود که، علایم ۱۴ روز قبل از آغاز قاعدگی (یعنی در فاز لوتئال) با حداقل یک هفته عاری از علایم بودن در فاز فولیکولار، تشدید شوند. در PMDD علایم فقط در طول فاز فولیکولار سیکل به‌طور کامل تخفیف می‌یابد و این وسیله تمیز PMDD از افسردگی مازور می‌باشد. از آنجایی که تظاهرات بالینی و دلایل بیوشیمیایی مبنی بر وجود یک رابطه بین PMS تشدید به‌ویژه PMDD و اختلال فانکشن سروتونین و انتقال پیام سروتونرژیک می‌باشد، منطقی به نظر می‌رسد که SSRIs در درمان این نوع بیماری‌ها مورد بررسی قرار گیرند.

با توجه به این که در مطالعات انجام شده ۴۰ تا ۶۰ درصد خانم‌های مبتلا به اختلالات قاعدگی به پلاسبو پاسخ می‌دهند بنابراین نتایج حاصله از مطالعات فاقد گروه کنترل پلاسبو، غیر قابل اعتماد می‌باشند. با رعایت مهم جوانب تشخیصی و حذف بیمارانی که مبتلا به اختلالات روانی بوده یا مشکل پزشکی بزرگ، نامنظمی پرئود ماهانه دارند یا از قرص‌های ضدبارداری هورمونی دریافت می‌کنند، در اغلب مطالعات، کاهش علایم قبل از قاعدگی با SSRI (فلوکستین و سرتالین) بیشتر از پلاسبو بوده است و مزیت SSRI را به پلاسبو تایید کرده‌اند. در بیشتر مطالعات، SSRI هم تظاهرات فیزیکی و هم



خلق و خوی ملول در طول سه سیکل ماهانه شده و اثرات آن خیلی بهتر از پلاسبو و ماپروتیلین (مهارکننده انتخابی برداشت نورآدرنالین) بوده است.

در یک مطالعه دیگر سیتالوپرام (Citalopram) با دوز ۱۰ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز در طول سه سیکل مطالعه شده و مشاهده شده که تحریک پذیری شدید قبل از قاعدگی و خلق و خوی ملول را بهتر از پلاسبو تراپی تسکین دانه ولی این اثر را موقعی که به طور مداوم مصرف می‌شود ایجاد نکرده است.

### درمان متناوب، مداوم و طولانی با SSRI

از لحاظ تئوری درمان متناوب یعنی مصرف دارو فقط در فاز لوتئال سیکل می‌تواند برای تسکین دادن علائم قبل از قاعدگی کافی باشد. یافته‌های چند بررسی نشان داده که درمان متناوب با سیتالوپرام شبیه نتایج حاصله از مطالعاتی بوده که از درمان مداوم استفاده شده است. درباره مصرف طولانی مدت SSRI در خانم‌های مبتلا به PMDD مطالعه‌ای که نتایج آن چاپ شده باشد وجود ندارد ولی اطلاعات موجود نشان می‌دهند که وقتی فلوکستین حدود ۱۸ ماه و پاروکستین به مدت بیش از ۱۰ سیکل مصرف شده تأثیر آن‌ها دوام داشته است.

### اثرات جانبی و احتیاط‌ها در ارتباط با PMDD

در بررسی‌های بالینی بیماران مبتلا به PMDD، موارد قطع مصرف داروهای SSRI

به‌خاطر بروز اثرات جانبی فقط ۲/۵ برابر پلاسبو بوده است. بیشترین اثرات جانبی گزارش شده در این بیماران تهوع (در ۲۰ درصد بیماران)، بیخوابی (۱۷ درصد)، احساس خستگی (۱۴ درصد)، خشکی دهان (۱۳ درصد)، سرگیجه (۱۰ درصد)، تعریق (۹ درصد)، کاهش تمرکز (۸ درصد) و اختلال عملکرد جنسی (۷ درصد) بوده است. با کمترین دوز موثر SSRIs می‌توان اثرات جانبی را کاهش داد و اثرات خفیف غالباً در مدت یک یا دو هفته با ایجاد تحمل برطرف می‌شوند ولی اختلال عملکرد جنسی مثل کم شدن لیبیدو و anorgasmia غالباً در درمان طولانی به‌طور مداوم وجود دارند. کوتاه شدن یا طولانی‌تر شدن سیکل پریود ماهانه با فلوکستین نیز گزارش شده‌اند.

### تداخل‌های دارویی با SSRIs

#### ۱- SSRIs و سایمتیدین

سایمتیدین احتمالاً با مهار متابولیسم عبور اول SSRIs باعث افزایش غلظت خونی SSRIs و در نتیجه افزایش اثرات فارماکولوژیک آن‌ها می‌شود.

#### ۲- SSRIs و سیپروهپتادین

با توجه به این که سیپروهپتادین یک داروی آنتاگونیست سروتونین است ولی SSRIs فعالیت سروتونرژیک را افزایش می‌دهند مصرف توأم این‌ها ایجاد تداخل در سطح گیرنده کرده و اثرات فارماکولوژیک SSRIs کاهش می‌یابد.

#### ۳- SSRIs و آنتی بیوتیک‌های ماکرولید

مصرف توأم آنتی بیوتیک‌هایی مثل اریترومایسین، کلاری ترومایسین و



خونی ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای می‌شود و باید با احتیاط به‌طور همزمان مصرف شوند.

#### ۶- SSRIs و فنی توئین

SSRIs با مهار متابولیسم فنی توئین باعث افزایش غلظت خونی آن شده و خطر سمیت آن را افزایش می‌دهند. در صورت مصرف توام آن‌ها باید غلظت خونی فنی توئین اندازه‌گیری شود.

#### ۷- SSRIs و St. John's wort

فرآورده گیاهی St. John's wort که نام دیگر آن هایپریکوم می‌باشد و به‌نظر می‌رسد که هایپیرسین ماده موثره اصلی آن برای ایجاد اثر ضدافسردگی باشد و مهار برداشت مجدد کاتکول آمین‌ها مکانیسم اثر اصلی ضدافسردگی آن بوده و با داروهای عمل‌کننده با این مکانیسم خطر ایجاد سیندرم سروتونرژیک وجود دارد و باید با احتیاط مصرف شده یا اجتناب شود.

#### ۸- SSRIs و استاتین‌ها (لوو استاتین، آتورواستاتین، سیمواستاتین)

به‌علت مهار شدن ایزوآنزیم‌های سیتوکرم P450 توسط SSRIs (مثلاً CYP3A4 توسط فلوکستین) متابولیسم کبدی استاتین‌ها مهار شده و لذا غلظت خونی آن‌ها افزایش یافته و خطر ایجاد سمیت مثل رابدومیولایزیز و التهاب عضلات اسکلتی (myositis) افزایش می‌یابد. از آنجایی که CYP3A4 ایزوزیم اصلی مسئول برای متابولیسم فلوواستاتین (Lescol) یا پراواستاتین (pravachol) نمی‌باشد ممکن است مصرف آن‌ها با SSRIs، علی‌البدل‌های سالم‌تر بوده و احتمال تداخل کمتر باشد.

ترولیندومایسین همراه SSRIs احتمالاً با مهار متابولیسم SSRIs، سیندرم سروتونرژیک شامل تحریک پذیری، افزایش تون عضلات، لرز، میوکلونوس و تغییر در هوشیاری، ممکن است اتفاق افتد.

#### ۴- SSRIs و مهارکننده‌های MAO

یک تداخل فارماکودینامیک خطرناک با SSRIs مصرف توام آن‌ها با مهارکننده‌های MAO می‌باشد که به‌طور همزمان باعث افزایش مقدار ذخیره منوآمین‌ها و برداشت مجدد آن‌ها پس از آزادسازی شده و ایجاد سیندرم سروتونرژیک می‌شود که شامل تحریک پذیری CNS، هیپرترمی، سفتی عضلات، میوکلونوس و تغییرات سریع در حالت روانی و نشانه‌های حیاتی می‌شود. لذا مصرف SSRIs در بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های MAO ممنوع است و باید بین قطع مصرف سیتالوپرام، فلووکسامین یا پاروکستین و شروع مصرف مهارکننده‌های MAO حداقل دو هفته فاصله باشد. در مورد فلوکستین این فاصله باید حداقل ۵ هفته باشد. اگر بیماری تحت درمان با مهارکننده‌های MAO بوده و بخواهند درمان را با SSRIs عوض نمایند بایستی دو هفته قبل مصرف MAOI قطع و سپس مصرف SSRIs آغاز شود. این تداخل می‌تواند منجر به مرگ شود.

#### ۵- SSRIs و TCAs

مصرف توام این دو گروه از ضدافسردگی‌ها به‌خاطر مهار CYP<sub>2D6</sub> و در نتیجه مهار متابولیسم باعث افزایش مشخصی در غلظت





#### ۹- SSRIs و H<sub>1</sub>-بلاکرهاى نسل دوم

H<sub>1</sub>-بلاکرهاى نسل دوم مثل ترفنادین و آستمیزول اگر همراه با SSRIs مصرف شوند خطر وقوع سمیت قلبی عروقی وجود دارد. زیرا SSRIs با مهار CYP3A4 باعث مهار متابولیسم (دتوکسیفیه شدن H<sub>1</sub>-بلاکرها شده و ایجاد اثرات قلبی (آریتمی قلبی) می نمایند. باین جهت مصرف توام ترفنادین و آستمیزول همراه SSRIs ممنوع بوده ولی فکسوفنادین، لوراتادین و ستی- ریزین می توانند آلترناتیوهای سالم باشند.

#### ۱۰- SSRIs و لیتیم

مصرف توام این دو با مکانیسم نامعلومی باعث افزایش غلظت خونی لیتیم شده و ممکن است سمیت عصبی (لرزش، کانفیوژن، آتاکسی، سرگیجه و حملات ابسنس) حادث شوند. در این نوع توام درمانی باید غلظت خونی لیتیم اندازه گیری شده و با توجه به غلظت خونی آن دوز دارو تنظیم شود.

#### ۱۱- SSRIs و بنزودیازپین ها و بتا-بلاکرها

مهار متابولیسم CYP3A4 و CYP2D6 به ترتیب منجر به تجمع بنزودیازپین ها (دیازپام و آل پرازولام) و بتا-بلاکرها (پروپرانولول، متوپرولول) می شود. آنتولول می تواند انتخاب سالم تری باشد.

۱۲- الکل و تریپتوفان می توانند اثرات جانبی مرکزی SSRIs را افزایش دهند.

#### نتیجه گیری

PMDD یک سیندرم ویژه با علائم شدید پیش از قاعدگی می باشد که علائمی چون خلق و خوی

ملول، فشار عصبی و تحریک پذیری، عصبانیت و ناپایداری عاطفی و آسیب کارایی در آن تفوق دارند. دلایلی وجود دارند که SSRIs می توانند علائم PMDD را کاهش دهند. بیشترین دلایل برای سودمندی فلوکستین در PMDD می باشد که تنها SSRIs مجاز برای درمان PMDD در بریتانیا است ولی SSRIs دیگر نیز در مطالعات مختلف مطالعه شده اند. وقتی درمان با SSRIs قطع می شود عود علائم یک امر عادی است که نشان دهنده نیاز برای مصرف طولانی مدت درمان با SSRIs می باشد ولی برای مصرف بیش از شش ماه اطلاعات موجود درباره سالم بودن یا کارایی قابل اطمینان خیلی کم است. درباره خانم هایی نیز که قرص های کونتراسپتیو هورمونی مصرف می کنند فاقد اطلاعات هستیم. در صورت مصرف SSRIs در بیمارانی که داروهای دیگر برای درمان بیماری های مختلف دریافت می کنند باید حتماً درباره تداخل اثر بین SSRIs و داروها بررسی لازم به عمل آید.

#### منابع

1. Cowl.C.T. physician's drug handbook. Fluoxetine 9th ed. 2001; 448 - 449
2. Drug and therapeutic bulletin. SSRIs for premenstrual dysphoric disorder, 2002; 40: 70 - 71.
3. Katzung.B.G. Basic and clinical pharmacology, 2001; 498 - 510.
4. Steiner.M et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. N Engl J Med, 1996; 332: 1529 - 1534.
5. Tartro.D.S. Drug interaction facts, 2001; 1055 - 1059.