



گرگرفتگی و داروهای ضدافسردگی



دکتر مجتبی سرکندی

سروتونین (SSRIs) و ونلافاکسین (Venlafaxine) در درمان علائم گرگرفتگی موثر هستند. اگرچه مکانیسم دقیق گرگرفتگی مشخص نیست، شواهد زیادی در مورد تأثیرگذاری سیستم پیچیده نورواندوکرین بر هسته‌های تنظیم دما در هیپوتالاموس وجود دارد. در هسته‌های تنظیم دمای هیپوتالاموس برای از دست دادن حرارت در زنان یائسه، یک تغییر به سمت پایین و نقطه نشانه‌گیری باریکتر به وجود می‌آید، این امر منجر به تغییرات اندک دما می‌شود که گرگرفتگی را نشانه‌گیری می‌کند. وقتی این تغییرات در دما روی می‌دهد، بدن برای حفظ حرارت از دست رفته و نگهداری دما از طریق تنفس و اتساع عروق (علائم گرگرفتگی) تلاش می‌کند.

مطالعات بر روی سلامت زنان باعث شد تا بسیاری از مراقبان بهداشتی و زنان یائسه در زمینه استفاده از مواد هورمونی تجدید نظر کنند. برخی از این تحقیق‌ها در مراحل اولیه متوقف شد زیرا محققان موارد بیش از حدی سرطان پستان بیماری شریان کرونری، سکته و آمبولیسم در زنانی که استروژن کونژوگه همراه با مدروکسی پروژسترون مصرف نمودند، در مقایسه با دارونما مشاهده کردند.

در حال حاضر، بسیاری از زنان و پزشکان در جستجوی درمان‌های غیر هورمونی برای علائم گرگرفتگی می‌باشند. طی ۸ سال گذشته، مجموعه فزاینده‌ای از شواهد بیانگر آن هستند که استفاده از ضدافسردگی‌ها، به ویژه مهارکنندگان انتخابی

را تجربه می‌کنند و باز ممکن است پاسخ آن‌ها به درمان بیشتر باشد. در نهایت، گرگرفتگی به هنگام آغاز (طی دو سال اول) یائسگی شدیدتر است و با گذشت زمان تخفیف می‌یابد (۱).

عامل دیگری که باید مورد توجه قرار گیرد و با زمان آغاز یائسگی یا شدت علائم ارتباطی ندارد میزان پاسخ به دارونما می‌باشد. زیرا، در اغلب مطالعات مربوط به گرگرفتگی، میزان پاسخ بالایی به دارونما گزارش شده است. در کارآزمایی‌هایی که در این مقاله بررسی گردیده‌اند، میزان پاسخ به دارونما ۳۷-۱۸ درصد می‌باشد.

معمولاً به هنگام بررسی گرگرفتگی، از یک دفتر یادداشت روزانه برای ارزیابی پاسخ به درمان و دارونما استفاده می‌کنند و از بیماران خواسته می‌شود تا تعداد موارد و شدت گرگرفتگی خود را در آن به طور روزانه ثبت نمایند. بسیاری از کارآزمایی‌ها، تغییرات در تعداد موارد گرگرفتگی را از روی این دفتر محاسبه و گزارش می‌کنند. با این حال، مقیاس‌های با ارزش و معتبری برای امتیازدهی به گرگرفتگی نیز وجود دارند که امتیاز حاصل از این ابزار در همان دفتر یادداشت روزانه ثبت و محاسبه می‌گردند. از مقیاس‌های معروف می‌توان به: ۱- سیستم امتیاز گرگرفتگی که حداکثر امتیاز ندارد، ۲- سیستم امتیاز گرین کلیماکتریک [Greene Climacteric Score (GCS)] که از صفر تا ۶۳ تغییر پیدا می‌کند و ۳- شاخص اصلاح شده کوپرمن [Modified Kupperman Index (MKI)] که حداکثر امتیاز آن ۵۱ است، اشاره کرد. در هر سه سیستم امتیازدهی، امتیاز بالاتر دلالت بر شدت بیشتر علائم گرگرفتگی و یائسگی می‌کند (۲).

تغییرات در سیستم نورواندوکراین که گرگرفتگی را تحت تاثیر قرار می‌دهد، با کاهش میزان استروژن و پروژسترون آغاز می‌شود و باعث تقلیل اندروفین‌ها (Endorphins) و در نتیجه، پایین آمدن نوراپی نفرین و سروتونین به طور سیستمیک می‌گردد اگر چه گیرنده‌های نوراپی نفرین و سروتونین (به ویژه $5HT_{2A}$) در هیپوتالاموس افزایش پیدا می‌کنند. این افزایش تعداد گیرنده‌ها باعث کاهش و باریکتر شدن نقطه نشانه‌گیری آزادسازی حرارت می‌شود. استفاده از استروژن با یا بدون پروژسترون تعادل سیستم نورواندوکراین را به حالت قبل باز می‌گرداند و نقطه نشانه‌گیری در هیپوتالاموس را دوباره تنظیم می‌کند. بر اساس تغییرات در گیرنده‌های نوراپی نفرینی و سروتونینی در هیپوتالاموس، ضدافسردگی‌هایی که مکانیسم عملشان مهار یک یا هر دو گیرنده است، می‌توانند به بازگرداندن تعادل و بنابراین، کاهش گرگرفتگی کمک کنند. به هنگام ارزیابی نتایج حاصل از مطالعات در زمینه گرگرفتگی، باید به چند ویژگی خاص توجه شود. شدت گرگرفتگی می‌تواند میزان پاسخ به درمان را تحت تاثیر قرار دهد، هر چه شدت بیشتر باشد، میزان پاسخ بیشتر است. زنانی که یائسگی آن‌ها ناشی از جراحی یا مواد شیمیایی (تاموکسیفن یا رالوکسیفن) می‌باشند، معمولاً گرگرفتگی شدیدتری دارند یا طول علائم آن‌ها بیشتر از زنان با یائسگی طبیعی است و ممکن است پاسخ آن‌ها به درمان بیشتر باشد. میانگین سن یائسگی در کشورهای گوناگون متفاوت است (از ۴۰ تا ۵۸ سالگی). زنانی که در هنگام یائسگی سن کمتری دارند، علائم گرگرفتگی شدیدتری

■ داروهای ضدافسردگی

□ مهارکنندگان باز جذب سروتونین - نوراپی نفرین

ونلافاکسین (Venlafaxine)، دزونلافاکسین (Desvenlafaxine) و دولوکستین (Duloxetine) داروهای ضدافسردگی هستند که به مهارکنندگان باز جذب سروتونین - نوراپی نفرین (SNRIs) تعلق دارند. این داروها اثر مهار قوی بر باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین دارند و باعث مهار ضعیف بازجذب دوپامین می‌شوند. مهار باز جذب سروتونین بدون توجه به مقدار مصرف است، در حالی که مهار نوراپی نفرین با افزایش مقدار مصرف بالا می‌رود.

■ ونلافاکسین

ونلافاکسین باعث کاهش گرگرفتگی در زنان - بدون سابقه یا با سابقه ابتلا به سرطان پستان - می‌شود. یک مطالعه راهنمای اولیه که بیانگر فواید مقدار مصرف کم ونلافاکسین بود، موجب برپایی مطالعه ۴ هفته‌ای بعدی گردید که یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی بر روی ۲۲۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان یا زنانی که هراس داشتند تا در اثر مصرف استروژن مبتلا به سرطان پستان شوند، بود. زنان باید ۱۴ مورد گرگرفتگی در هفته داشته باشند تا واجد شرایط ورود به این تحقیق گردند. تغییرات معنی دار در میانه (Median) گرگرفتگی (تکرار و امتیازدهی) با هر سه مقدار مصرف ونلافاکسین (۳۷/۵، ۷۵ و ۱۵۰ میلی‌گرم در روز) در مقایسه با دارونما ذکر شده است ($P < 0.001$). میانه تعداد موارد گرگرفتگی در گروه دارونما، ۱۹ درصد؛ در گروهی که روزانه ۳۷/۵ میلی‌گرم ونلافاکسین مصرف می‌کردند (گروه ۱)، ۳۰ درصد؛ در گروهی

که روزانه ۷۵ میلی‌گرم ونلافاکسین استفاده می‌کردند (گروه دوم)، ۴۶ درصد و در گروهی که روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم ونلافاکسین مصرف می‌کردند (گروه سوم)، ۵۸ درصد بود. میزان امتیاز گرگرفتگی در گروه دارونما ۲۷ درصد؛ در گروه اول، ۳۷ درصد و در گروه دوم و سوم، ۶۱ درصد کاهش یافت. این مطالعه به صورت یک تحقیق باز ادامه پیدا کرد و ۱۰۲ زن برای شرکت در مرحله ۸ هفته‌ای بعدی انتخاب شدند. در زنان انتخاب شده از گروه دوم و سوم، پاسخ اولیه نگهداری گردیدند و در زنان گروه اول و دارونما مقدار مصرف به یک میزان موثر رسانده شد. افرادی که در ادامه این مطالعه وارد گردیدند، به طور میانگین ۶۲ درصد کاهش در امتیاز گرگرفتگی نسبت به آغاز مطالعه را تجربه کردند. از گروه اول، برای آنان که با همان مقدار مصرف روزانه ۳۷/۵ میلی‌گرم ونلافاکسین ادامه پیدا کرد، به طور میانگین ۲۶ درصد کاهش دیگر در امتیاز گرگرفتگی مشاهده گردید و آنان که در گروه روزانه ۷۵ یا ۱۵۰ میلی‌گرم قرار گرفتند، کاهش امتیاز گرگرفتگی آنان، بدون توجه به مقدار مصرف ۳۳ درصد بود (۳،۴).

چند محدودیت در این دو کارآزمایی وجود داشت. جمعیت مورد مطالعه، زنان مبتلا به سرطان پستان بودند که کاربرد عمومی نتایج را محدود می‌ساخت. کسانی که در این گروه تاموکسیفن و رالوکسیفن مصرف می‌کردند، به ترتیب ۶۹ و ۶۶ درصد بودند و مصرف این داروها می‌تواند تکرار و شدت علائم را افزایش دهد. از سوی دیگر، مدت کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی اولیه کوتاه بود و در کارآزمایی ادامه آن که به صورت باز انجام گرفت

در گروه ونلافاکسین بیشتر بود ($P = 0/043$). البته چند محدودیت در این مطالعه وجود داشت. ۶۸ درصد جمعیت مورد مطالعه تاموکسیفن و یا داروی اندوکسین دیگر مصرف می کردند که می تواند پاسخ به درمان را تحت تاثیر قرار دهد و محدودیت بعدی کوتاهی مدت زمان مطالعه بود.

پژوهش سوم، یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی بر روی ۲۱۸ زن - بدون سابقه یا با سابقه ابتلا به سرطان پستان - که حداقل ۱۴ مورد گرگرفتنگی در هفته داشتند، بود. زنان به صورت تصادفی در گروه تزریق عضلانی ۴۰۰ میلی گرم مدروکسی پروژسترون استات (گروه اول) یا روزانه ۳۷/۵ میلی گرم ونلافاکسین برای یک هفته که پس از آن پنج هفته، روزانه ۷۵ میلی گرم ونلافاکسین دریافت کردند، قرار گرفتند. اگرچه مدروکسی پروژسترون استات درمان استاندارد برای گرگرفتنگی نیست، این دارو در افراد مبتلا به سرطان پستان برای درمان گرگرفتنگی با موفقیت به کار رفته است. مصرف ونلافاکسین به میزان روزانه ۷۵ میلی گرم، در مقایسه با مدروکسی پروژسترون برای کاهش امتیاز گرگرفتنگی موثر نیست. با این حال، امتیاز گرگرفتنگی نسبت به مقدار پایه به طور معنی داری در گروه ونلافاکسین کاهش پیدا کرد. یک کارآزمایی دیگر کنترل شده تصادفی ونلافاکسین بر روی ۸۰ زن یائسه بدون سابقه ابتلا به سرطان پستان صورت پذیرفت، زانی که به این تحقیق راه یافتند، حداقل ۱۴ مورد گرگرفتنگی در هفته داشتند. زنان به صورت تصادفی در گروه مصرف کننده روزانه ۳۷/۵ میلی گرم ونلافاکسین به مدت یک هفته که پس از آن ۱۱ هفته روزانه

میزان تعصب (Bias) بالاتر بود (۵).

سه تحقیق دیگر به بررسی اثر ونلافاکسین در مبتلایان به سرطان پستان پرداخته اند. تحقیق اول یک مطالعه متقاطع ۱۲ هفته ای بر روی ۷۰ زن با حداقل ۷ مورد گرگرفتنگی در هفته بود. زنان به صورت تصادفی در گروه دارونما یا مصرف کننده روزانه ۳۷/۵ میلی گرم ونلافاکسین (گروه اول) یا استفاده کننده از ونلافاکسین به صورت روزانه ۷۵ میلی گرم (گروه دوم) قرار گرفتند. گرگرفتنگی فیزیولوژیک و خود گزارش دهنده به طور معنی داری در هر دو گروه مصرف کننده ونلافاکسین در مقایسه با دارونما و میزان پایه بهبود یافت (۶).

زنان گروه اول، ۲۲ درصد کاهش در گرگرفتنگی فیزیولوژیک و ۴۲ درصد کاهش در میزان گرگرفتنگی خود گزارش دهنده از مقدار پایه را که نسبت به دارونما معنی دار بود، ثبت کردند ($P < 0/001$). شدت نیز در هر دو گروه مصرف کننده ونلافاکسین به صورت معنی داری کاهش پیدا کرد. محدودیت های این مطالعه، مدت کوتاه آن و افراد مبتلا به سرطان پستان بودند.

در تحقیق دیگر، مقایسه ونلافاکسین با داروهای فعال دیگر بود. یک مطالعه متقاطع ۸ هفته ای بر روی ۶۴ زن مبتلا به سرطان پستان که حداقل ۱۴ مورد گرگرفتنگی در هفته داشتند، صورت پذیرفت. در این مطالعه ونلافاکسین با کلونیدین خوراکی مقایسه شد. ونلافاکسین به میزان ۳۷/۵ میلی گرم دو بار در روز در کاهش میانه تعداد موارد گرگرفتنگی در مقایسه با ۰/۰۷۵ میلی گرم کلونیدین دو بار در روز بهتر عمل کرد ($P = 0/025$). به عنوان نقطه پایانی ثانویه، کاهش میانه امتیاز گرگرفتنگی

۷۵ میلی گرم ونلافاکسین استفاده کردند یا در گروه دارونما قرار گرفتند.

در هفته دوازدهم، امتیاز گرگرفتگی به طور معنی دار در گروه مصرف کننده روزانه ۷۵ میلی گرم ونلافاکسین کاهش پیدا کرد ($P < 0/001$). نتایج حاصل از این کارآزمایی کاربرد عمومی تری دارد. اثر ضدافسردگی ونلافاکسین پس از ۸-۴ هفته به حداکثر می‌رسد و توانایی کاهش گرگرفتگی آن یک تا دو هفته پس از آغاز درمان شروع می‌شود و بیشترین اثر در کاهش گرگرفتگی با مصرف روزانه ۷۵ میلی گرم ونلافاکسین مشاهده می‌گردد.

□ مهارکنندگان باز جذب انتخابی سروتونین

پاروکسیتین، سرتالین، سیتالوپرام، اسیتالوپرام (Escitalopram) و فلوکستین ضدافسردگی‌هایی هستند که به گروه مهارکنندگان باز جذب انتخابی سروتونین (SSRIs) تعلق دارند. مکانیسم عمل این گروه، مهار باز جذب سروتونین است که می‌تواند به کاهش میزان گرگرفتگی کمک نماید. طی چند سال گذشته، تعداد زیادی کارآزمایی بالینی اثر این داروها را در کاهش گرگرفتگی بررسی کرده‌اند.

■ پاروکسیتین

پاروکسیتین در زنان مبتلا به سرطان پستان برای کاهش گرگرفتگی بررسی شده‌اند. دو مطالعه راهنمای کوچک (به ترتیب بر روی ۱۳ و ۳۰ بیمار) در زنان با سابقه ابتلا به سرطان پستان که پاروکسیتین مصرف می‌کردند، بیانگر آن بودند که کاهش معنی داری در شدت و تکرار گرگرفتگی روی می‌دهد. یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی گسترده‌تر بر روی ۱۶۵ زن یائسه که حداقل ۱۴ مورد گرگرفتگی در هفته داشتند، انجام گرفت.

برای این زنان پاروکسیتین آهسته رهش تجویز گردید. فقط ۱۲ بیمار (۷/۳ درصد) سابقه ابتلا به سرطان پستان داشتند. بیماران به طور تصادفی در گروه دریافت کننده دارونما، روزانه ۱۲/۵ میلی گرم پاروکسیتین آهسته رهش (گروه اول) و روزانه ۲۵ میلی گرم پاروکسیتین آهسته رهش (گروه دوم) به مدت ۶ هفته قرار گرفتند. در گروه اول و دوم میزان امتیاز گرگرفتگی به طور معنی داری نسبت به گروه دارونما کاهش پیدا کرد (به ترتیب ۶۲ و ۶۵ درصد در مقابل ۳۷ درصد، $P < 0/001$). در این مطالعه، فقط ۱۱ بیمار (۶/۷ درصد) از تاموکسیفن و رالوکسیفن استفاده می‌کردند. یکی دیگر از محدودیت‌های این کارآزمایی، مدت زمان کوتاه آن بود. در یک مطالعه متقاطع کنترل شده و تصادفی دیگر برای ارزیابی اثربخشی روزانه ۱۰ و ۲۰ میلی گرم پاروکسیتین، کاهش معنی داری در تعداد موارد و میزان امتیاز گرگرفتگی نسبت به گروه دارونما مشاهده گردید. به نظر می‌رسد که مقدار مصرف روزانه ۱۰ میلی گرم پاروکسیتین بهتر تحمل می‌شود و میزان سمیت آن به هنگام قطع مصرف کمتر باشد.

■ فلوکسیتین

میزان اثربخشی فلوکسیتین در کاهش گرگرفتگی، برای اولین بار در زنان مبتلا به سرطان پستان بررسی شد. این مطالعه متقاطع کنترل شده و تصادفی بر روی ۸۱ زن یائسه که روزانه ۲۰ میلی گرم فلوکسیتین دریافت می‌کردند انجام گرفت و بیانگر کاهش معنی دار در تعداد موارد و میزان امتیاز گرگرفتگی ۳ هفته پس از آغاز درمان می‌باشد که طی ۶ ماه به حداکثر اثر

هفته پس از آغاز درمان شروع می‌گردد و طی ۳ هفته به حداکثر اثر خود می‌رسد. با اطلاعات کنونی تعیین مقدار مصرف برای کاهش گرگرفتگی سخت است. برای تاثیر بر علائم گرگرفتگی به حداقل روزانه ۵۰ میلی‌گرم سرتالین نیاز است و با رساندن مقدار مصرف به ۱۰۰ میلی‌گرم در روز اثر بیشتری مشاهده نمی‌گردد.

■ سیتالوپرام

پنج مطالعه اثر سیتالوپرام و اسیتالوپرام بر علائم گرگرفتگی را بررسی کرده‌اند. دو مطالعه کوچک راهنما (به ترتیب بر روی ۱۸ و ۲۲ بیمار) بر روی مبتلایان به سرطان پستان انجام گرفت. هر دو مطالعه در مقایسه با مقدار پایه، بیانگر بهبود در میانگین تعداد موارد و میزان امتیاز گرگرفتگی بودند. سه مطالعه دیگر، سیتالوپرام یا اسیتالوپرام را با داروهای دیگر مقایسه کرده‌اند.

یک مطالعه کنترل شده تصادفی ۸ هفته‌ای بر روی زنان یائسه نسبتاً سالم که حداقل ۷ مورد گرگرفتگی در هفته داشتند، انجام گرفت. این کارآزمایی دارای ۴ گروه بود: ۱ - سیتالوپرام ۲ - دارونما، ۳ - سیتالوپرام همراه با درمان هورمونی و ۴ - دارونما همراه با درمان هورمونی. مقدار مصرف سیتالوپرام با روزانه ۱۰ میلی‌گرم برای مدت یک هفته آغاز شد، سپس ۳ هفته با میزان روزانه ۲۰ میلی‌گرم ادامه پیدا کرد. برای زنانی که تا پایان هفته چهارم بهبود کافی در آن‌ها مشاهده نگردیده، مقدار مصرف را به روزانه ۴۰ میلی‌گرم افزایش دادند. بیماران گروه سوم و چهارم، روزانه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کونژوگه به تنهایی یا با روزانه ۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون یا روزانه

خود می‌رسد. با استفاده از اطلاعات فعلی، تعیین مقدار مصرف برای کاهش گرگرفتگی سخت است زیرا برخی بیماران از مقدار مصرف کم فلوکسیتین سود برده‌اند. بهتر است که درمان با مقدار مصرف روزانه ۱۰ میلی‌گرم آغاز شود و اگر بیمار بعد از ۲ هفته، کاهش‌ی در میزان گرگرفتگی نشان نداد مقدار مصرف تا ۲۰ میلی‌گرم در روز افزایش یابد. هم چنین، فلوکسیتین در بین مهارکنندگان باز جذب انتحابی سروتونین برای کاهش گرگرفتگی باید به عنوان خط دوم درمان در نظر گرفته شود.

■ سرتالین

سه تحقیق انتشار یافته بیانگر استفاده از سرتالین در درمان گرگرفتگی می‌باشد. یک مطالعه متقاطع کنترل شده تصادفی ۱۲ هفته‌ای که بر روی ۶۲ زن مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت نشان‌دهنده اثر بخشی مصرف روزانه ۵۰ میلی‌گرم سرتالین در مقایسه با دارونما در درمان گرگرفتگی می‌باشد. برای ورود به این مطالعه، زنان باید سابقه ابتلا به سرطان و حداقل ۷ مورد گرگرفتگی در هفته داشته باشند و تاموکسیفن مصرف کنند. در هفته دوازدهم، میزان امتیاز و تعداد موارد گرگرفتگی در گروه سرتالین نسبت به گروه دارونما به طور معنی داری بهبود یافته بود.

در دو تحقیق دیگر، سرتالین در زنان یائسه نسبتاً سالم و دچار گرگرفتگی ارزیابی شد. یک مطالعه متقاطع اثر روزانه ۵۰ میلی‌گرم سرتالین را بر روی ۹۷ زن، در مقایسه با دارونما، به مدت ۹ هفته بررسی کرد. میانگین تعداد موارد و میزان امتیاز گرگرفتگی در گروه سرتالین بهتر از دارونما بود. توانایی سرتالین برای کاهش گرگرفتگی، ۱-۲

محققان بهبود معنی‌داری در علائم وازوموتور از میزان پایه گزارش کرده‌اند. در یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی، مصرف روزانه ۰/۳۱۲۵ میلی‌گرم استروژن کونژوگه همراه با ۵۰ میلی‌گرم فلووکسامین برای مدت ۸ هفته در ۴۲ زنی که تخمدان آن‌ها برداشته شده‌اند، مقایسه گردید. برای ورود به این تحقیق، زنان باید افسرده، مضطرب و دچار گرگرفتگی باشند. نتایج اولیه، بهبود در افسردگی بود. پس از ۸ هفته، کاهش گرگرفتگی گروهی که به صورت ترکیبی درمان می‌شدند به طور معنی‌داری بهتر از گروهی بود که فقط با استروژن کونژوگه درمان می‌شدند. در نهایت باید ذکر کرد که مطالعات بیشتری برای ارزیابی فلووکسامین در درمان گرگرفتگی نیاز است (۷، ۸).

۲ میلی‌گرم ۱۷-بتا-اتینیل استرادیول و روزانه ۱ میلی‌گرم نوراتیندرون دریافت کردند. برای زنانی که برداشت رحم انجام داده بودند، پروژسترون تجویز نشد. میانگین امتیاز گرگرفتگی به طور معنی‌داری در تمام گروه‌ها در مقایسه با مقدار پایه کاهش پیدا کرد. گروه‌های سیتالوپرام و سیتالوپرام همراه با درمان هورمونی بهتر از دارونما یا دارونما همراه با درمان هورمونی در کاهش امتیاز گرگرفتگی بودند ($P < 0.01$).

■ فلووکسامین

دو مطالعه کوچک (به ترتیب ۲۲ و ۴۲ بیمار) اثربخشی فلووکسامین را در زنان یائسه بررسی کردند. یک مطالعه راهنمای ۶ هفته‌ای، اثر روزانه ۵۰ میلی‌گرمی فلووکسامین را بررسی کردند.

منابع

1. Sassarini J. Lumsden MA. Hot flushes: are there effective alternatives to estrogen? *Menopause Int* 2010; 16: 81 - 88.
2. Roberts H. Managing the menopause. *Br Med J* 2007; 334: 736 - 741.
3. Evans ML. Pritts E. Vittinghoff E. McClish K. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105(1):161-166.
4. Carpenter JS. Storniolo AM. Johns S. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 2007; 12:124-135.
5. Speroff L. Gass M. Constantine G. Olivier S. Study 315 Investigators. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111:77-87
6. Rada G. Capurro D. Pantoja T. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ;(9):CD004923
7. Nelson HD. Vesco KK. Haney E. Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2006;295(17):2057-2071.
8. Carroll DG. Kelley KW. Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009;29:1357-1374.