

تأثیر رژیم دارویی سیتالوپرام به همراه آسپرین بر گرگرفتگی و عملکرد درمان در زنان یائسه نشده مبتلا به سرطان پستان: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور

آرزو بکتاشیان: گروه داروسازی بالینی، دانشجوی داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی، تهران، ایران
 پریسا مختاری حصار: گروه پژوهشی کیفیت زندگی در سرطان پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی، تهران، ایران
 ماندانا ابراهیمی: گروه پژوهشی کیفیت زندگی در سرطان پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی، تهران، ایران
 صفا نجار نجفی*: گروه پژوهشی بیماری‌های پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی، تهران، ایران
 مهدی رجبی: گروه داروسازی بالینی، استاد دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: تقریباً نیمی از مبتلایان به سرطان پستان در ایران زیر سن ۵۰ سال می‌باشند و بیش از ۷۰٪ مبتلایان که در این سنین قرار داشته‌اند دچار قطع قاعدگی ناشی از شیمی‌درمانی شده که دایمی خواهد بود. با توجه به این مسئله که درصد بالایی از بیماران تحت درمان مبتلا به سرطان پستان با علائم آمنوره مواجه هستند، هدف این مطالعه بررسی اثر بخشی رژیم‌های دارویی حاوی سیتالوپرام به همراه دارونما و سیتالوپرام به همراه آسپرین در بیماران یائسه نشده مبتلا به سرطان پستان با علائم آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی ۳۲ نفر در گروه آزمون درمان سیتالوپرام به همراه آسپرین و ۲۸ نفر در گروه کنترل سیتالوپرام را به همراه دارونما به صورت تصادفی دریافت نمودند. بیماران از افراد مراجعه‌کننده برای درمان به پژوهشکده سرطان جهاد دانشگاهی و بیمارستان سیدالشهدا اصفهان انتخاب شدند. ابزار مورد استفاده در این مطالعه پرسشنامه FACT-G می‌باشد و ابعاد مورد بررسی بعد سلامت جسمانی، عملکردی، عاطفی و خانوادگی-اجتماعی به همراه گرگرفتگی در بیماران است. جهت ارزیابی تاثیر مداخله از آزمون تی زوجی و ویلکاکسون استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سن بیماران در گروه مداخله برابر $45/03 \pm 5/1$ و در گروه کنترل برابر $44/7 \pm 5/3$ بدست آمد. شدت گرگرفتگی در هر دو گروه کنترل و مداخله کاهش داشت و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$). در سلامت اجتماعی/خانوادگی و سلامت عملکردی بیماران در قبل و بعد از مداخله اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در این مطالعه سلامت عاطفی ($p = 0/02$) و از نظر سلامت جسمانی ($p = 0/04$) در افراد در گروه آزمون افزایش یافت و اختلاف معنی‌داری در بعد از مداخله نشان داد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که زنان یائسه نشده‌ای که به سرطان پستان مبتلا و تحت شیمی‌درمانی هستند دچار علائم آزار دهنده‌ای نظیر گرگرفتگی و کاهش در سلامت عاطفی و جسمانی می‌شوند که با مصرف داروی سیتالوپرام و آسپرین می‌توان تا حد زیادی از این علائم را بهبود بخشید. لذا این مطالعه می‌تواند پزشکان و متخصصین مرتبط را به استفاده همزمان این دو دارو جهت بهبود و کاهش علائم مهم توصیه نماید.

واژه‌های کلیدی: زنان یائسه نشده، شیمی‌درمانی، گرگرفتگی، سرطان پستان.

* نشانی نویسنده پاسخگو: تهران، میدان ونک، ابتدای خیابان گاندی جنوبی، شماره ۱۴۶، مرکز تحقیقات سرطان پستان، صفا نجار نجفی.
 نشانی الکترونیک: safa3n@yahoo.com

مقدمه

نیمی از زنان مبتلا به سرطان پستان در ایران زیر سن ۵۰ سالگی باشند و همچنین بیش از ۷۰٪ مبتلایان که در این سن قرار داشته‌اند دچار قطع قاعدگی ناشی از شیمی‌درمانی شده که دایمی خواهد بود (۱). عوارض جانبی شیمی‌درمانی بسته به نوع دارو و مقدار تجویز شده دارو و همچنین طول دوره درمان متفاوت است. همچنین بروز این عوارض در افراد متفاوت می‌باشد. در زنان جوان‌تر تغییر در سیکل قاعدگی یکی از شایع‌ترین عوارض جانبی شیمی‌درمانی است که به دنبال آن قطع قاعدگی و ناباروری اتفاق می‌افتد (۲). طبق تعریف سازمان WHO و (Stages of reproductive Aging workshop) STRAW یائسگی عبارت است از قطع قاعدگی به مدت ۱۲ ماه پس از آخرین سیکل قاعدگی که سطح هورمون FSH از ۴۰ mlu/ml تجاوز کند (۳). علائم یائسگی به دلیل کاهش تولید هورمون‌ها می‌باشد که به طور طبیعی در زنان بین ۴۵-۵۵ سال اتفاق می‌افتد (۴). شایع‌ترین علائم بین زنان یائسه شده گرگرفتگی، عرق شبانه، خشکی واژن، اختلالات روحی، خواب سخت می‌باشد. بنابراین این زنان مشکلات جسمی و روحی زیادی را در رابطه با یائسه شدن تجربه می‌کنند (۵). بطور کلی گرگرفتگی ۷۵٪ از زنان یائسه شده را تحت تاثیر قرار می‌دهد و یکی از علائم ناراحت‌کننده‌ای است که زنان در دوران یائسگی تجربه می‌کنند. درمان گرگرفتگی یکی از رایج‌ترین چالش‌های کلینیکی است. HRT به طور موثری علائم عروقی-حرکتی را در حدود ۹۰-۸۰٪ کاهش می‌دهد اما خیلی از بیماران نمی‌توانند تحت درمان با HRT قرار بگیرند. انتشار نتایج WHI (Women Health Initiative) درباره نقش HRT نشان داد که می‌تواند منجر به سرطان پستان تهاجمی شود. این نگرانی باعث شد تا برای درمان گرگرفتگی به عوامل غیرهورمونی روی آورده شود (۶).

از جمله علائم دیگر یائسگی شامل اختلالات عاطفی مانند غمگینی، احساس عصبی، ناراحت شدن، کاهش امید و عدم رضایت می‌باشد و باعث افزایش احتمال ابتلا به اختلالات خواب، بیماری‌های قلبی و عروقی، دیابت و پوکی استخوان نیز می‌شود و این مسایل موجب اختلال در سلامت عملکردی مانند اختلال در انجام کارهای محوله و لذت بردن از تفریحات می‌شود. یائسگی باعث اختلال در سلامت جسمانی بیمار هم می‌گردد. احساس خارش در

پوست، خشکی پوست، خشکی واژن، لکه بینی، احساس درد در حین مقاربت که خود این امور باعث تحریک پذیری بیمار و اختلال در سلامت اجتماعی- خانوادگی بیمار می‌شود. به طور مثال روابط با همسر دچار مشکل می‌شود و حمایت عاطفی خانواده را از دست می‌دهد. گرگرفتگی شایع‌ترین علامتی است که در خانم‌هایی که دچار یائسگی ناشی از شیمی‌درمانی شده‌اند دیده می‌شود. برای درمان گرگرفتگی در بیماران مبتلا به سرطان نمی‌توان از استروژن یا پروژسترون استفاده کرد، چرا که ۸۰٪ بیماران مبتلا دارای گیرنده‌های استروژن هستند. لذا اجباراً از عوامل غیرهورمونی استفاده می‌شود که شامل کلونیدین، سرتالین، ونلافاکسین می‌باشند (۶).

درصد بالایی از بیماران تحت درمان مبتلا به سرطان پستان با علائم آموره (فقدان قاعدگی) مواجه هستند. بسیاری از درمان‌های دارویی برای برطرف کردن این علائم یا اثر بخشی کافی ندارند یا تعدادی از آنها با درمان‌های سرطان پستان تداخل دارویی دارند. در زنانی که سرطان پستان دارند گرگرفتگی مهم‌تر از زنان بدون سرطان پستان است. عموماً از هورمون درمانی برای بیماران با سرطان پستان استفاده نمی‌شود. اطلاعاتی مبنی بر این که داروهای غیرهورمونی می‌توانند به طور متوسط گرگرفتگی را کاهش دهند وجود دارد (۷). داروهای مانند ونلافاکسین، پاروکستین، گاباپنتین، کلونیدین، سیتالوپرام در این زمینه مطرح شده است. در تحقیقات مشخص شد که بعضی داروهای ضد افسردگی (SSRI) مانند پاروکستین و فلوکستین که در کنترل گرگرفتگی استفاده می‌شود با تاموکسیفن تداخل دارند و ریسک عود مجدد سرطان سینه را افزایش می‌دهند (۸). اما تمام SSRI ها با تاموکسیفن تداخل ندارند. در این مطالعه از داروی سیتالوپرام به عنوان یک SSRI استفاده می‌شود که اثر مناسبی بر روی علائم عروقی-حرکتی دارد و در مطالعات به تاثیر آن بر گرگرفتگی و افسردگی اشاره شده است (۹-۱۱). از آسپرین به عنوان کاهش‌دهنده علائم عروقی-حرکتی استفاده می‌شود تا اولاً اثر این دارو بر بقیه علائم یائسگی بررسی شود و ثانیاً اثر افزایش یابنده آن بر روی داروی سیتالوپرام مورد توجه قرار گیرد. تاثیر آسپرین نیز در مطالعاتی مورد بررسی قرار گرفته و تاثیر مثبت آن تایید شده است (۱۲-۱۳). با توجه به اهمیت یائسگی ناشی از شیمی‌درمانی و گزارش بیش از ۷۰٪ آن در میان

مطالعه مشاهده نشد. تک دوز سیتالوپرام ۲۰ میلی‌گرم برای بیماران در نظر گرفته شد.

ابزار مورد استفاده در این مطالعه پرسشنامه FACT_G و FACT_ES بود که در مرکز بیماری‌های پستان از انگلیسی به فارسی برگردانده شده است و توسط آقای دکتر منتظری و همکاران معتبرسازی شده است. این پرسشنامه شامل ابعاد سلامت جسمانی، سلامت اجتماعی، سلامت عاطفی، سلامت عملکردی و علایم ناشی از آمنوره شامل گر گرفتگی عرق سرد، عرق شبانه، ترشحات واژنی و غیره می‌باشد. که در مطالعه حاضر به تاثیر دو رژیم دارویی مورد نظر بر گرگرفتگی به همراه ابعاد سلامت جسمانی، اجتماعی، عاطفی، عملکردی خواهیم پرداخت.

اطلاعات مورد نیاز برای پذیرش افراد تحت مطالعه از طریق مصاحبه شفاهی رو در رو توسط یک دکتر داروساز و پر کردن پرسشنامه‌ها توسط مصاحبه‌گر جمع‌آوری شد. هر مصاحبه شفاهی با فرد به طور میانگین حدود ۱۵ دقیقه به طول انجامید. پرسشنامه FACT_G به همراه FACT_ES برای هر کدام از بیماران در دو گروه در دو مرحله به فاصله سه ماه (قبل از دریافت داروهای مورد نظر و بعد از آن) جهت تکمیل در اختیار بیماران قرار گرفت. انجام این مطالعه در کمیته اخلاق دانشکده داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی و همچنین در کلینیک سرطان سینه جهاد علوم پزشکی تهران به ثبت و تایید رسید. بدین صورت که در ابتدا یک توضیح شفاهی در مورد کلیات کار و هدف از انجام این مطالعه برای فرد واجد شرایط ورود به مطالعه داده می‌شد. سپس یک رضایت‌نامه کتبی مبنی بر تمایل ورود به مطالعه و اجازه دسترسی پژوهشگر به پرونده و گزارشات بیمارستانی فرد از وی گرفته می‌شد.

جهت تجزیه و تحلیل آماری این مطالعه، بعد از تکمیل پرسشنامه‌ها توسط بیماران با توجه به برقراری فرض نرمالیتی از آزمون‌های تی تست زوجی برای مطالعه اثر مداخله مورد نظر استفاده شد. همچنین برای بررسی تغییرات گرگرفتگی در دو گروه قبل و بعد از مداخله از آزمون ناپارامتری من ویتنی U و ویلکاکسون استفاده شد. جهت رعایت تصادفی‌سازی در این مطالعه از روش تصادفی ساده استفاده شد و همچنین جهت اجرای کورسازی مطالعه محققین در مطالعه از نحوه تخصیص افراد در گروه‌ها و کدهای اختصاص یافته اطلاعی نداشتند. تمامی

بیماران مبتلا به سرطان پستان، هدف این مطالعه بررسی اثر بخشی رژیم‌های دارویی حاوی سیتالوپرام با دارونما و سیتالوپرام با آسپرین در بیماران مبتلا به سرطان پستان با علایم آمنوره ناشی از شیمی‌درمانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور ۶۰ بیمار در دو گروه آزمون و کنترل، ۳۲ بیمار در گروه آزمون و ۲۸ بیمار در گروه کنترل به صورت تصادفی اختصاص یافتند. حجم نمونه بر اساس فرمول محاسبه حجم نمونه کارآزمایی بالینی، با فرض خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان مطالعه ۸۰٪ و با فرض کاهش فرکانس گرگرفتگی به میزان ۵۵٪ در گروه آزمون و ۳۶٪ در گروه کنترل محاسبه شد (۱۴ و ۱۲). بیماران این مطالعه از افراد مراجعه‌کننده برای درمان به مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی تهران و بیمارستان سیدالشهدای اصفهان انتخاب شدند. افراد تحت مطالعه در این مطالعه شامل زنان یائسه نشده و مبتلا به سرطان پستان بودند که شیمی‌درمانی شده و به واسطه شیمی‌درمانی دچار آمنوره شده بودند. در این مطالعه معیارهای خروج بیماران از مطالعه بدین طریق در نظر گرفته شد که در صورتی که بیماران مشکلات بیماری‌های مزمن جسمانی نظیر نارسایی قلبی-کلیوی-ریوی و کبدی داشته باشند، در صورت داشتن مشکلات شناخته شده روانی شامل بیماری‌های خلقی-اسکیزوفرنی-بیماری‌های شناختی اصلی، مصرف داروهای روان‌پزشکی، مصرف داروهای که تداخل با داروهای مورد مطالعه دارند، حاملگی، بیمارانی که لتروزول دریافت می‌کنند و داشتن بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران از مطالعه کنار گذاشته می‌شدند.

در این مطالعه بیماران با توجه به معیارهای ورود به مطالعه در دو گروه آزمون و کنترل تخصیص یافتند. تخصیص مداخله در افراد این دو گروه بطور تصادفی صورت گرفت. افراد گروه آزمون، سیتالوپرام به همراه آسپرین و گروه کنترل، سیتالوپرام به همراه دارونما را دریافت کردند. سیتالوپرام برای درمان اختلالات روانی مانند افسردگی استفاده می‌شود. سیتالوپرام دارویی لیپوفیل بوده و به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود. در این مطالعه نیز برای آسپرین تک دوز ۸۰ میلی‌گرم به بیماران داده شد و هیچ‌گونه عارضه‌ای در بیماران تحت

آنالیز توصیفی و تحلیلی با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ و در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

میانگین سن بیماران بطور کلی برابر ۴۴/۸۶ بدست آمد. در گروه کنترل (گروه سیتالوپرام+ دارونما) میانگین سن برابر ۴۴/۷ با انحراف معیار ۵/۱ و در گروه آزمون (سیتالوپرام+آسپرین) برابر ۴۵/۰۳ با انحراف معیار ۶/۳ بدست آمد. طبق نتیجه آزمون تی مستقل از نظر متغیر سن توزیع افراد تحت مطالعه دو گروه آزمون و کنترل همگن بود (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار سن در دو گروه آزمون و کنترل

متغیر	آزمون (n=۲۸)	کنترل (n=۳۲)	P-value
سن	معیار \pm میانگین ۴۵/۰۳ \pm ۵/۱	معیار \pm میانگین ۴۴/۷ \pm ۵/۳	۰/۳۱

با توجه به نتایج آزمون تی تست در این مطالعه اختلاف معنی‌داری از نظر متغیرهای سلامت اجتماعی/خانوادگی و

سلامت عملکردی افراد تحت مطالعه در قبل و بعد از مداخله در سطح ۵٪ مشاهده نشد ($p < 0/05$). سلامت عاطفی ($p = 0/02$) و سلامت جسمانی ($p = 0/04$) بیماران تفاوت معنی‌داری در گروه مداخله نشان داد (جدول ۲). در گروه کنترل قبل و بعد از مداخلات مورد نظر اختلاف معنی‌داری از لحاظ آماری بدست نیامد. نمودار ۱، تغییرات میانگین را در گروه آزمون و کنترل در بعد از مداخله نشان می‌دهد.

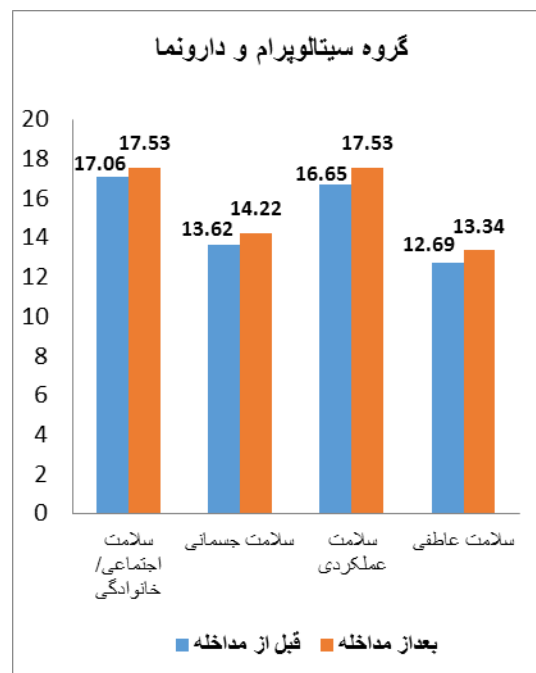
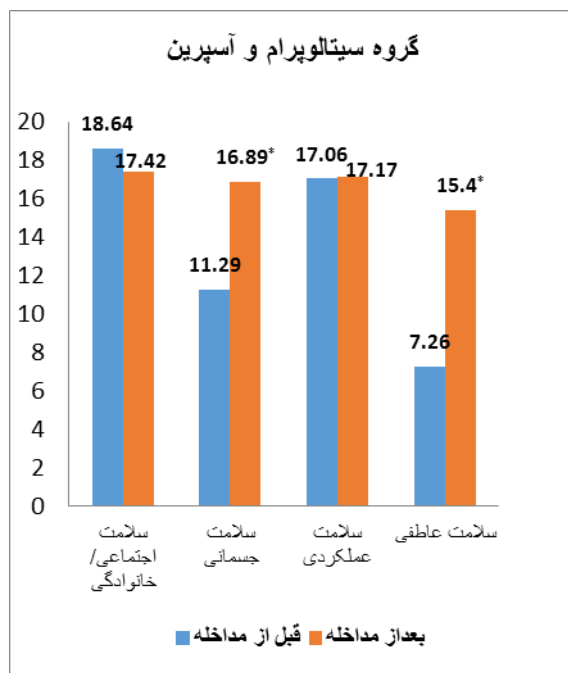
بررسی فراوانی گرگرفتگی در بیماران در دو گروه نشان داد بعد از انجام مداخله مورد نظر در دو گروه و بطور خاص در گروه آزمون تغییرات چشمگیری از لحاظ کاهش در گرگرفتگی در بیماران مشاهده شد (جدول ۳). طبق نتیجه آزمون ویلکاکسون از نظر متغیر شدت گرگرفتگی تفاوت معنی‌داری در سطح ۵٪ در قبل و بعد از مداخله مشاهده شد ($p < 0/0001$).

همچنین در این مطالعه با توجه به نتیجه آزمون من ویتنی U، بین دو گروه آزمون و کنترل در قبل از مداخله اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ولی بعد از مداخله این دو گروه اختلاف معنی‌داری در سطح ۵٪ از نظر شدت گرگرفتگی مشاهده شد ($p = 0/003$).

جدول ۲: مقایسه میانگین نمرات ابعاد سلامت در دو گروه آزمون و کنترل قبل و بعد از مداخله

T-Test	کنترل (n=۳۲)		T-Test	آزمون (n=۲۸)		متغیر
	قبل از مداخله	بعد از مداخله		قبل از مداخله	بعد از مداخله	
P-value	معیار \pm میانگین	انحراف	P-value	معیار \pm میانگین	انحراف	
۰/۴۱	۱۴/۲۲ \pm ۵/۷۵	۱۳/۶۲ \pm ۵/۳۴	* ۰/۰۴	۱۶/۸۹ \pm ۷/۷	۱۱/۲۹ \pm ۸/۳	سلامت جسمانی
۰/۲۱	۱۷/۵۳ \pm ۴/۲۴	۱۷/۰۶ \pm ۴/۵۳	۰/۸۳	۱۷/۴۲ \pm ۶/۴۴	۱۸/۶۴ \pm ۴/۶۸	سلامت اجتماعی/خانوادگی
۰/۰۶	۱۳/۳۴ \pm ۳/۲۷	۱۲/۶۹ \pm ۳/۱۷	* ۰/۰۲	۱۵/۴ \pm ۳/۸۹	۷/۲۹۱ \pm ۵/۳۶	سلامت عاطفی
۰/۲۱	۱۷/۵۳ \pm ۵/۲	۱۶/۶۵ \pm ۳/۸۵	۰/۸۵	۱۷/۱۷ \pm ۶/۸۶	۱۷/۰۶ \pm ۳/۰۳	سلامت عملکردی

* معنی‌داری در سطح ۰/۰۵



نمودار ۱: مقایسه میانگین ابعاد عملکرد درمان در دو گروه آزمون و کنترل در قبل و بعد از مداخله (*معنی داری در سطح ۰/۰۵)

جدول ۳: توزیع فراوانی سطوح گرگرفتگی قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه

آزمون ویلکاکسون p-value	گرگرفتگی			گروه
	زیاد و خیلی زیاد	کمی و خیلی کم	به هیچ وجه	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
*./...	۲۸(۸۷/۵)	۴(۱۲/۵)	۰	قبل از مداخله
	۱۳(۴۰/۶)	۱۶(۵۰)	۳(۹/۴)	بعد از مداخله
*./...	۲۵(۱۰۰)	۰	۰	قبل از مداخله
	۷(۲۶/۹)	۱۸(۵۹/۳)	۱(۳/۸)	بعد از مداخله

* معنی داری در سطح ۰/۰۵

و به دنبال آن دچار آمنوره شدند پرداختیم. این مطالعه با توجه به بررسی متون انجام گرفته به نظر می‌رسد اولین تحقیق انجام شده در ایران است که مصرف هم زمان سیتالوپیرام به همراه آسپرین را بر میزان گرگرفتگی و

بحث

در مطالعه حاضر ما به مطالعه تاثیر دو رژیم دارویی سیتالوپیرام به همراه دارونما، سیتالوپیرام به همراه آسپرین بر روی علائم یائسگی در خانم‌های زیر سن پنجاه سال مبتلا به سرطان پستان که تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته

سلامت جسمانی، عملکردی، عاطفی و خانوادگی- اجتماعی می‌سند.

شدت گرگرفتگی در دو گروه بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله کاهش داشت. در گروه سیتالوپرام به همراه آسپرین نیز با توجه به فروانی‌های شدت گرگرفتگی در افراد بعد از مداخله تغییرات کاهشی چشمگیری مشاهده شد. با توجه به اختلاف معنی‌داری که در مطالعه برای تاثیر همزمان این دو دارو بر گرگرفتگی بدست آمد می‌توان بیان کرد میزان اثربخشی رژیم سیتالوپرام به همراه آسپرین بیشتر از سیتالوپرام به تنهایی است. مطالعات دیگر نیز خبر از کاهش میزان گرگرفتگی به وسیله سیتالوپرام و آسپرین به تنهایی می‌دهند (۱۸-۱۳). بنابراین اگر این دو دارو می‌توانند به تنهایی باعث کاهش گرگرفتگی شوند ترکیب این دو نیز می‌تواند گرگرفتگی را تا حد زیادی کاهش دهد. در مطالعه‌ای ترکیب فلوکستین به همراه سیتالوپرام در کاهش گرگرفتگی موثر نبوده است (۱۹). در مطالعه‌ای اثر سیتالوپرام برای درمان گرگرفتگی در زنان با تاریخچه سرطان سینه انجام شد. این افراد حداقل ۱۴ بار گرگرفتگی در طول هفته داشتند. ۲۱ نفر در این مطالعه شرکت کردند و ۱۰mg سیتالوپرام روزانه برای یک هفته و سپس ۲۰mg روزانه برای ۳ هفته دریافت کردند. بعد از ۴ هفته گرگرفتگی کاهش یافته بود (۱۴).

همچنین در مطالعات آسپرین نیز باعث کاهش گرگرفتگی شده است. بیمارانی که دچار گرگرفتگی ناشی از نیاسین شده بودند برای درمان آنها از آسپرین استفاده شد. آسپرین به دلیل مهار پروستاگلاندین تجویز شده بود که ۳۰ دقیقه قبل از استفاده از نیاسین داده شده بود (۱۲، ۱۳). Kalay و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۷، ۲۵۴ زن یائسه شده که سابقه سرطان سینه داشته و از هورمون درمانی (HRT) اجتناب می‌کردند مورد بررسی قرار گرفتند. این زنان حداقل ۱۴ بار گرگرفتگی در طول هفته داشتند. در این مطالعه زنان به ۴ گروه ۵۷ نفری تقسیم شدند و ۸۳ نفر دارونما دریافت کردند. گروه ۱، سیتالوپرام ۱۰mg روزانه از هفته دوم تا هفتم دریافت کرده و گروه ۲، سیتالوپرام ۱۰mg روزانه هفته دوم و سپس ۲۰mg روزانه از هفته سوم تا هفتم دریافت کردند. گروه ۳، ۱۰mg روزانه هفته دوم و سپس ۲۰mg روزانه برای هفته سوم و در نهایت ۳۰mg روزانه برای هفته

چهارم تا هفتم دریافت کردند. گروه ۴ دارونما گرفتند. کاهش گرگرفتگی در ۴ گروه به ترتیب ۴۹٪، ۵۰٪، ۵۵٪، ۲۳٪ بود. زنانی که در هر سه گروه سیتالوپرام دریافت کرده بودند در کیفیت کار، خواب، خلق و خو و در مجموع کیفیت زندگی بهبود پیدا کردند. این مطالعه استفاده از سیتالوپرام را به عنوان درمانی برای گرگرفتگی پیشنهاد کرد (۱۵). در بررسی دیگری اثر سیتالوپرام در مقایسه با اثر ونلافاکسین برای کاهش گرگرفتگی ارزیابی شد. در پایان نتیجه‌گیری شد سیتالوپرام در مقایسه با ونلافاکسین برای کاهش گرگرفتگی بهتر است (۱۶). مطالعه‌ای که در مورد گرگرفتگی ناشی از مصرف نیاسین بود نشان داد که مصرف آسپرین به همراه نیاسین باعث کاهش گرگرفتگی و احساس گرما می‌شود (۲۰). مطالعه ما نیز به نتیجه تاثیر مثبت سیتالوپرام و سیتالوپرام به همراه آسپرین دست یافت.

در بررسی وضعیت سلامت عاطفی در دو گروه بعد از مداخله سیتالوپرام به همراه آسپرین تفاوت معنی‌داری در میانگین نمرات نسبت به قبل از مداخله مشاهده شد. بنابراین ترکیب سیتالوپرام به همراه آسپرین می‌تواند در سلامت عاطفی از جمله افسردگی موثر باشد. در مطالعات کشورهای دیگر سیتالوپرام در مقایسه با دارونما در سلامت عاطفی تاثیر بسزایی داشته است (۲۱، ۲۲). مطالعات مشابه دیگر نیز در همین زمینه استفاده از مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین را تایید می‌کنند (۲۳، ۲۴). آسپرین خود به تنهایی در سلامت عاطفی قبلا بررسی نشده است و در این مطالعه اثر آن به همراه سیتالوپرام بر سلامت عاطفی معنی‌دار بدست آمد. با توجه به میانگین نمرات، وضعیت سلامت جسمانی در افراد تحت مطالعه در گروه کنترل قبل و بعد از انجام مداخله تفاوت چندانی نداشت ولی در گروه آزمون افراد سلامت جسمانی بهتری در بعد از دریافت سیتالوپرام به همراه آسپرین نشان دادند. در نتیجه می‌توان اظهار داشت ترکیب این دو دارو می‌تواند بر سلامت جسمانی فرد تاثیر مثبت داشته باشد. مطالعات در زمینه سلامت جسمانی انتخاب مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRI) را تایید نمی‌کنند (۲۵، ۲۶). سیتالوپرام به تنهایی می‌تواند در سلامت جسمانی را افزایش دهد ولی مصرف آن به همراه آسپرین می‌تواند سلامت جسمانی فرد را بیشتر تحت تاثیر بگذارد. در بررسی وضعیت سلامت اجتماعی در دو گروه در قبل و بعد

می‌کرد و بیماران بایستی در زمان تعیین شده به سوالات پرسشنامه جواب می‌دادند.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که افرادی مبتلا به سرطان پستان مبتلا و تحت شیمی‌درمانی دچار علائم آزاردهنده‌ای نظیر گرگرفتگی و کاهش در سلامت عاطفی می‌شوند که با مصرف داروی سیتالوپرام و آسپرین می‌توان تا حد زیادی از این علائم را بهبود بخشید. هر چند مصرف این داروها به همراه شیمی‌درمانی می‌تواند پذیرش بیمار را کم کند ولی در نهایت می‌توان تا حدود زیادی این علائم را کم کرد. لذا این مطالعه می‌تواند پزشکان و متخصصین مرتبط استفاده هم‌زمان این دو دارو را جهت بهبود و کاهش علائم مهم توصیه نماید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کارکنان محترم کلینیک سرطان پستان جهاد دانشگاهی و پرسنل محترم بیمارستان سید الشهداء شهرستان اصفهان تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین از زحمات و همکاری‌های دلسوزانه و بی‌شائبه جناب آقای دکتر ولی‌الله مهرزاد تقدیر و تشکر می‌نماید.

از انجام مداخله تغییر چشمگیر و معنی‌دار از لحاظ آماری در میانگین نمرات مشاهده نشد که این امر نشان می‌دهد ترکیب این دو دارو نسبت به سیتالوپرام به تنهایی تفاوت چندانی نداشته است. با توجه به بررسی‌های صورت گرفته مطالعه‌ای در این زمینه یافت نشد.

تاثیر معنی‌داری از سیتالوپرام به تنهایی و همراه با آسپرین بر وضعیت سلامت عملکردی مشاهده نشد و تغییر چشمگیری در افزایش سلامت عملکردی زنان مورد مطالعه مشاهده نشد. در نتیجه می‌توان گفت ترکیب این دو دارو تاثیر چندانی بر روی سلامت عملکردی نداشته است. در مطالعه‌ای مشابه ترکیب یک SSRI به همراه یک خواب آور می‌تواند اختلالات خواب ناشی از گرگرفتگی را درمان کند (۲۷). خواب به‌عنوان یکی از فاکتورهای سلامت عملکردی مطرح است. در نتیجه سیتالوپرام به همراه آسپرین نمی‌تواند درمان مناسبی برای اختلالات خواب باشد. در مطالعات دیگر اضافه کردن یک مهارکننده باز جذب سروتونین به یک خواب‌آور می‌تواند در کاهش خواب ناشی از گرگرفتگی موثر باشد (۲۸). از جمله محدودیت‌های این طرح بیماری و عدم روحیه مناسب این بیماران بود که برقراری ارتباط را با مشکل مواجه می‌کرد. زمان در نظر گرفته شده برای انجام این طرح امکان افزایش دادن شرکت‌کنندگان را غیرممکن

References

1. Menopause (1), 2011, PMID 21037487.
2. Perlow LS, Holland JF. Chemotherapy of breast cancer. Medical oncology and tumor pharmacotherapy 1984;1(3):169-92.
3. Soules MR, shermans, parrottG, et al. stages of reproductive Aging workshop (STRAW), J womens Health. Gerd Based red 2001; 10(9): 843-8.
4. Avis NE, Kaufert PA, Lock M, McKinlay SM, Vass K. 2 The evolution of menopausal symptoms. Baillière's clinical endocrinology and metabolism 1993; 7(1):17-32.
5. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. Journal of Clinical Oncology 1995; 13(11):27.44-37.
6. Elhelw B, Mrcog M. Non-hormonal therapies for the treatment of menopausal symptoms. Middle East Fertility Society Journal 2006; 11(1):1.
7. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. Jama 2006; 295(17):2057-71.
8. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. Bmj 2010; 340:c693.

9. Weissman MM. The myth of involuntional melancholia. *JAM* 1979; 242(8): 742-4.
10. freeman EW, sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen psydiatry* 2006; 63(4): 375-82.
11. Roberts RE, Vernon sw. The center for Epidermiologic studies depression scale: It's use in a community sample *AMJ. Psychiatry* 1983; 140(1): 41-6.
12. Dishy V, Liu F, Ebel DL, Atiee GJ, Royalty J, Reilley S, et al. Effects of Aspirin When Added to the Prostaglandin D2 Receptor Antagonist Laropiprant on Niacin-Induced Flushing Symptoms. *The Journal of Clinical Pharmacolog.* 2009; 49(4):416-22.
13. Langley G, Smith W, Nick A, Rhodes H. Tramadol-Induced Flushing Managed with Aspirin Premedication. *Journal of pain and symptom management* 2010; 40(6):e7-e8.
14. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, Stawis AN, Flynn KA, Dyar M, et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(20),3278-3283
15. Lee YJ. Citalopram and Escitalopram for Management of Hot Flashes: A Review of Recent Clinical Trials in Humans 21(4).
16. Kalay AE, Demir B, Haberal A, KalayM, Kandemir O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause* 2007;14(2):223-9.
17. Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA, Atherton P, Barton DL, Shanafelt TD, et al. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women withinadequate benefit from venlafaxine. *Journal of palliative medicine* 2005; 8(5):924-30.
18. Barton DL, Loprinzi C, Novotny P, Shanafelt T, Sloan J, Wahner-Roedler D, et al. Pilot evaluation of citalopram for the relief of hot flashes. *J Support Oncol* 2003. (1)1; 51-47.
19. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12(1):18-26.
20. Whelan AM, Price S, Fowler S, Hainer B. The effect of aspirin on niacin-induced cutaneous reactions. *The Journal of family practice* 1992; 34(2):165-8.
21. Shi z-y, wang y, sun j. clinical effect analysis of citalopram to treat depression in patients with cancer. *Modern Preventive Medicine* 2010; 18:068.
22. Lydiatt WM, Denman D, McNeilly DP, Puumula SE, Burke WJ. A randomized, placebo-controlled trialof citalopram for the prevention of major depression during treatment for head and neck cancer. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2008; 134(5): 528-35.
23. Pezzella G, Moslinger-Gehmayer R, Contu A. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast cancer research and treatment* 2001; 70(1):1-10.
24. Torta R, Siri I, Caldera P. Sertraline effectiveness and safety in depressed oncological patients. *Supportive Care in Cancer* 2008; 16(1):83-91.
25. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Mustian KM, Griggs JJ, Matteson SE, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil®) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast cancer research and treatment* 2005; 89(3):243-9.
26. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, Raubertas RF, Andrews PL, Flynn PJ, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(24):4635-41.
27. Joffe H, Partridge A, Giobbie-Hurder A, Li X, Habin K, Goss P, et al. Augmentation of venlafaxine and selective

serotonin reuptake inhibitors with zolpidem improves sleep and quality of life in breast cancer patients with hot flashes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010; 17(5):908-16.

28. Joffe H, Partridge A, Giobbie-Hurder A, Li X, Habin K, Goss P, et al.

Augmentation of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors with zolpidem improves sleep and quality of life in breast cancer patients with hot flashes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010; 17(5):908-16.