

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

دانشکده پزشکی

پایان نامه :

جهت اخذ درجه دکترای حرفه ای پزشکی

موضوع :

مقایسه تاثیر داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (ایمی

پرامین) و داروهای مهار کننده اختصاصی باز جذب سروتونین

(فلوگزتین) در بیماران پانیک

استاد راهنما :

دکتر مرضیه عصاره (استاد یار)

استاد مشاور :

مهندس امیر حسین هاشمیان

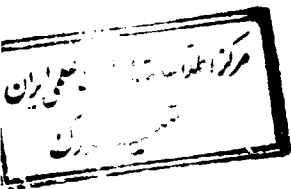
نگارش :

مریم رحیمی

مهر ۱۳۷۸

011947

۱۳۸۰ / ۴ / ۲۰



۳۵۱۳۲۷

تقدیم به مادر بزرگم ،
بزرگترین معلم زندگیم ، که الفبای علم را به من
آموخت

تقدیم به مادرم ،
که همچون پروانه ای خسته ، اما صبور ،
لحظه ای از جانفشانی دریغ نوزید ، و چون شمع
سوزان ، اما تابان ، همواره ، روشنی بخش زندگیم
بود

تقدیم به پدرم ،
که استقامت و تلاش را به من آموخت
تقدیم به همسرم ،
یار و همسفر همیشگیم
تقدیم به خواهرانم ،
که عشق پاک و خالصانه شان همواره آرامش
بخش وجودم بود

و تقدیم به برادرم ،
که وفا و صمیمیت را به من آموخت

**با تشکر از همه اساتیدی که طب
را در محضرشان آموختم**

| صفحه | فهرست مطالب |
|------|-------------------------|
| ۱ | خلاصه |
| | فصل اول : |
| | کلیات |
| ۲ | بررسی متون |
| ۱۰ | اختلال هراس و گذر هراسی |
| ۱۱ | تاریخچه |
| ۱۲ | همه گیری شناسی |
| ۱۳ | سبب شناسی |
| ۱۸ | تشخیص |
| ۲۰ | اختلال هراس |
| ۲۲ | ویژگیهای بالینی |
| ۲۴ | تشخیص افتراقی |
| ۲۵ | پیش آگهی |
| ۲۵ | درمان |
| | فصل دوم : |
| ۳۹ | اهداف و فرضیات |
| | فصل سوم: |
| ۴۱ | روشها و مواد |
| | فصل چهارم: |
| ۴۳ | نتایج |
| | فصل پنجم : |
| ۴۷ | بحث و پیشنهادات |

ABSTRACT

Panic disorder is one of the Anxiety disorders. Pharmacological treatment of panic disorder includes: the using of TCAs(imipramine) as the first line drugs, and if they are not effective or are not tolerated, the using of other groups: for example SSRIs(flouxetine) as second line groups.

TCAs'es dosage should be gradually increased, until appropriate treatment response occurs, although TSAs, at high dosage, have severe side-effects, and are not well tolerated by all patients.

SSRIs, have effects similar to TCAs. The major advantage of SSRIs, over TCAs is the absence of severe side-effects, also they are well tolerated by patients and affect on panic patients with lower dosage.

General objective of this proposal includes: the comparison of efficacy SSRIs and TCAs in treatment of panic disorder. applied objective includes: advising to use more effective drug, for the first line of treatment.

In this proposal, we reviwed and compared the improvment in the same two groups of panic patients, while imipramine was prescribed for one group, and fluoxetine was prescribed for another group.

Results: although the number of patients who had improved after using of fluoxetine was greater than the number of those that had improved after using of imipramine, statistical method showed no difference in efficacy between the two groups.

خلاصه

بیماری پانیک از جمله بیماریهای اضطرابی می باشد که درمان رایج کنونی آن، استفاده از یک داروی دسته TCA (ایمی پرامین) ، به عنوان خط اول درمان و در صورت موثر نبودن یا عدم تحمل استفاده از گروههای دیگر دارویی از جمله SSRI (فلوگزتین) می باشد. TCAs باید تدریجا بر مقدارشان افزوده شود تا به دوز مناسب برای درمان بیماری پانیک برسند و نیز داروهای این دسته در دوزهای بالا که برای اثرات در مانی بر روی این بیماری لازم است دارای عوارض جانبی شدیدی بوده و معمولاً توسط بیماران به خوبی تحمل نمی شوند، از طرفی SSRIs در کتب مرجع به اندازه TCAs موثر شناخته شده اند با این برتری که فاقد عوارض جانبی شدید بوده و به خوبی توسط بیماران تحمل می شوند و نیز با دوزهای پایین تری بر روی بیماری پانیک موثر می باشند. هدف ما مقایسه تاثیر این دو دسته دارو بر روی بیماران پانیک، و در نهایت توصیه به استفاده از داروی با تاثیر بیشتر در خط اول درمانی بود.

لذا در این طرح میزان بهبودی را در دو گروه مساوی بیمار با تشخیص بیماری پانیک که یک گروه تحت درمان با فلوگزتین و گروه دیگر تحت درمان با ایمی پرامین قرار گرفتند را بررسی و مقایسه کردیم. نتیجه اینکه هر چند تعداد موارد بهبودی با فلوگزتین بیشتر از موارد درمان با ایمی پرامین بود، اما از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو دارو از لحاظ نحوه تاثیر مشاهده نشد.

فصل اول:

کلیات

بررسی متون

(جایگاه فلوگزتین بعنوان یک داروی مهار کننده باز جذب سروتونین و موفقیت آمیز بودن آن باعث شده که تحقیقات وسیعی روی کاربرد کلینیکی آن انجام شود) ۳

(در مقاله ای تحت عنوان "نقش SSRIs در بیماری پانیک"، همه مطالعات گزارش شده در دسترس، در مورد اثرات SSRIs در بیماری پانیک، مرور شده و این بررسیها پیشنهاد کرده اند که SSRIs در درمان بیماری پانیک، موثر بوده اند و داروهائی هستند که نسبت به اکثر داروهای پیشنهاد شده قدیمی تر، توسط بیماران بهتر تحمل می شوند. این مقاله نتیجه گیری کرده که این داروها هم اکنون دارند بعنوان اولین choice درمان بیماری پانیک شناخته می شوند.) ۲

(مقاله ای تحت عنوان "نقش فلوگزتین در بیماری پانیک"، کاربرد این دارو را در درمان بیماری پانیک بوسیله اثر بلوک کردن باز جذب سروتونین، ثابت کرده است. این مقاله، Fluoxetine را بعنوان دارویی که اثرات آنتی پانیک دارد، در درمان این بیماری پیشنهاد کرده است. این مطالعه ۳۰ بیمار را (۸ مرد و ۲۲ زن) با سن متوسط ۳۶/۹ سال و رنج (۶۲-۱۸ سال) شامل می شود که به مدت ۸ هفته تحت درمان با فلوگزتین با دوز متوسط 20mg/day قرار گرفتند. این

بیماران، همگی، کرایتریاهای DSM-IV اختلال هراسی با گذر هراس را داشتند. در بیماران که دارو درمانی را شروع کردند، ۶۴٪ آنها درمان آزمایشی را تمام و کامل دنبال کردند و ۳۶٪ آنها از ادامه درمان، بدلیل افزایش اضطراب یا موثر نبودن دارو صرف نظر کردند. در پایان ۸ هفته، ۴۸٪ بیماران هیچ حمله پانیکی نداشتند، در این مطالعه کاهش بارزی در میزان اضطراب، فوبیا و تعداد حمله پانیک بیماران که تحت درمان با فلوکزتین قرار گرفتند، دیده شد. ۱)

(در مقاله ای دیگر، تاثیر آنتی دپرسانتها (ضد افسردگیها) در بیماری پانیک برری شده است در این مقاله آمده : تقریبا از زمانیکه آنتی دپرسانتها برای اولین بار سنتز شده اند در معالجه بیماری پانیک بکار برده شده اند، آنتی دپرسانتهای سه حلقه ای، MAOIs - دارو های مهار کننده آنزیم منوآمینواکسیداز-، SSRIs، و بقیه آنتی دپرسانتها، همگی تاثیر شان در بیماری پانیک مطالعه شده که نتایج متفاوت حاصل شده است. بعضی از پزشکان معتقدند که MAOIS، قویترین ترکیبات آنتی پانیک هستند، اما عوارض جانبی زیاد آنها استفاده آنها را محدود کرده است. آنتی دپرسانتهای سه حلقه ای نظیر ایمی پرامین و کلومی پرامین نیز در معالجه بیماران پانیک جایگاه ویژه ای کسب کرده اند، اگر چه امروزه بسیاری از پزشکان یک داروی گروه SSRI را بعنوان خط اول درمان این بیماران انتخاب می کنند، داده هایی که از این برتری کلینیکی حمایت می کنند، هم اکنون در دسترس می باشند. ۱۰)

(مقاله ای نیز با عنوان استفاده از آنتی دپرسانتهای جدید برای درمان بیماری پانیک به این ترتیب به چاپ رسیده است : آنتی دپرسانتهای فراوانی برای درمان بیماری پانیک تجویز می شوند. اگرچه آنتی دپرسانتهای سه حلقه ای و MAOIs ، هر دو حملات پانیک را بلوک می کنند ، آنها عوارض جانبی زیادی نظیر هیپوتنشن ارتوستاتیک و افزایش وزن دارند.

بنزودیازپینهای با پوتنسی بالا نیز نظیر آلپرازولام موثر می باشند اما خطر وابستگی جسمی دارند. نتایج تحقیقات و تجربیات کلینیکی ، تواما نشان داده اند که SSRIs نظیر فلوکزتین ، sertraline , paroxetine , fluvoxamine و شاید venlafaxine - که از باز جذب serotonergic و noradrenergic مانع می کند - درمانهای آنتی پانیک مفیدی می باشند. همچنین این امکان وجود دارد که این آنتی دپرسانتهای جدید نظیر SSRIs و venlafaxine نسبت به داروهای در دسترس قبلی اثراشان برتر باشد و هنگامیکه behavioral therapy - cognitive همراه شوند ، ممکنست بهترین outcome درمانی را برای بیماران با بیماری پانیک به همراه داشته باشند) ۱۱

(مقاله ای دیگر تحت عنوان "outcome و بهبود کلینیکی در بیماری پانیک" منتشر گردیده است در این مقاله آمده : اگر چه حملات پانیک فقط یک قسمت از morbidity بیماری پانیک را شامل می شود ، با این وجود در مطالعه تاثیرات داروئی بیماری پانیک ،

معمولا درسنجش بهبودی اولیه ، از کاهش تعداد حملات پانیک استفاده می کنند. نویسنده اثرات تاثیر فلوگزتین را در بیماری پانیک بررسی کرده و تغییرات نسبی و میزان بهبودی سمپتومها را سنجیده است .

متد: تعداد ۲۴۳ بیمار با تشخیص بیماری پانیک بطور راندوم برای درمان با 10-20mg/day از فلوگزتین ، یا قرار گرفتن در گروه پلاسبو انتخاب شده اند.سنجش اولیه out come، شامل تغییراتی در تعداد حملات پانیک و بهبود بیماران بود.

نتیجه اینکه: فلوگزتین بخصوص با دوز 20mg/day نسبت به گروه پلاسبو باعث بهبودی در سمپتو مهی چند گانه بیماری پانیک از جمله اضطراب ، تعداد حملات پانیک و سمپتومهای فوبیک می شود. در این مطالعه درمان با فلوگزتین توسط بیماران بخوبی تحمل شد و فلوگزتین دارویی کاملا safe شناخته شد، همانطور که این خصوصیات در سایر بیمارهایی که فلوگزتین برای درمان آنها استفاده شده ، دیده شده است .

این تحقیقات از تاثیر خوب و safe بودن فلوگزتین بعنوان دارویی که در کاهش حملات پانیک ، سمپتو مهی فوبیک ، اضطراب و سمپتومهای دپرسیون موثر است ، حمایت می کند).۷

(مقاله ای تحت عنوان "درمان دارویی طولانی مدت و عدم ادامه درمان بیماری پانیک" بچاپ رسیده است . این مقاله درمانهای

مختلف داروئی بیماری پانیک را با هم مقایسه کرده و در مورد دوره درمان طولانی مدت بحث می کند.

در این بررسی ثابت شده که MAOIS, SSRIS و بنزو دیازپینها در درمان بیماری پانیک موثر می باشند.

MAOIS، سمپتولهای افسردگی را بهبود می بخشند و در کنار آن دارای عوارض جانبی نظیر سرگیجه و هیپوتنشن ارتوستاتیک می باشند .

SSRIS، بهتر از MAOIS تحمل می شوند اما دارای عوارض gastrointestinal و دیسفونکسیون جنسی می باشند.

بنزودیا زپینها، معمولا وقتیکه بتدریج تیر آن ها تنظیم شود، خوب تحمل می شوند. مهمترین عارضه استفاده کوتاه مدت آنها moderate sedation می باشد و خطرات استفاده طولانی مدت آنها شامل وابستگی و واکنشهای قطع دارو می باشد .

در این مطالعه تعداد ۱۰۶ بیمار با بیماری پانیک در یک مطالعه ۸ ماهه double-blind که یک گروه تحت درمان با ایمی پرامین و گروه دیگر تحت درمان با آلپرازولام قرار گرفتند بررسی شدند. در فاز short-term، در مدت ۸ هفته، دوز از روزانه به 10mg/day برای آلپرازولام و 250mg/day برای ایمی پرامین تنظیم شد. تعداد زیادی از بیمارانیکه تحت درمان بودند بعلت عوارض جانبی، یافقدان بهبودی از ادامه درمان منصرف شدند. بیمارانیکه آلپرازولام

می گرفتند در ابتدای درمان بایک بهبود سریع و بارز ، همراه با عوارض جانبی اولیه کمتر ، مواجه شدند.

بیمارانیکه یا آلپرازولام یا ایمی پرامین می گرفتند نسبت به بعضی از عوارض جانبی ، در طی مدت درمان تحمل پیدا کردند.

درفاز درمان maintenance, ۶۲٪ از بیمارانیکه آلپرازولام مصرف می کردند و ۲۶٪ از بیمارانیکه ایمی پرامین می گرفتند، هیچ حمله پانیکی نداشتند. دوزاژ دارو برای این بیماران در طی سه هفته taper گردیده هرچند یک سوم از بیمارانیکه آلپرازولام مصرف می کردند قادر به قطع دارو نبودند .

در طی یک فالوآپ ۱۵ follow-up ماهه مریضهایی که بطور کامل یک دوره درمانی short term و فاز maintenance را گرفته بودند به میزان بیشتری از حملات پانیک بعدی درامان بودند.

نتیجه اینکه :- بیماری پانیک یک بیماری مزمن و عودکننده است .
- مدت زمان ۸ ماه یک دوره درمانی مناسب برای درمان این بیماری است .

- دوزاژ دارو باید خیلی به آهستگی taper شود .

- نهایتا اینکه انجام یک دوره maintenance تراپی کامل ، بطور قوی باعث بهبودی بیماران می شود هرچند که maintenanc تراپی معمولا در این بیماران نمی تواند تحمل شود حتی باینزودیاز پینها (۴) (مقاله ای دیگر با عنوان "فارماکوتراپی بیماری پانیک" منتشر شده در این مطالعه آنتی دپرسانتها وبنزودیاز پینهای با پوتنسی بالا برای

درمان بیماران پانیک استفاده شده اند. این مطالعه اثرات این درمانها را در کاهش سمپتومهای افسردگی و آگر و فوبیا بررسی می کند و نتیجه می گیرد که آنتی دپرسانتها نسبت به بنزودیازپینها بیشترین اثر را در کاهش سمپتومهای افسردگی و کمترین اثر را در بهبود اضطراب بیماران دارند) ۵

(مقاله ای دیگر اثر درمان گسترده با ایمی پرامین را در بیماران پانیک بررسی کرده است. این بررسی اثر سیستماتیک درمان با ایمی پرامین را در بیماران با بیماری پانیک بعلاوه آگر و فوبیا بررسی کرده است .

متد، تعداد ۱۱۰ بیمار با بیماری پانیک و آگروفوبیا که کرایتریاهای DSM-III-R را داشتند بایک رژیم ثابت درمانی 2/25 mg/kg/day به مدت ۲۴ هفته تحت درمان قرار گرفتند . هیچ آموزش یا تشویقی برای قرار گرفتن درموقیتها ایکه امکان حملات پانیک یا ترس را در افراد بوجود آورد ، به آنها داده نشد . نتیجه اینکه بطور overall، ۵۲٪ بیماران یک پاسخ خوب و مشخص درمانی داشتند . اکثر اندازه گیری ها روشن کردند که بهبود علائم معمولا بعد از هفته ۸ درمان صورت می گیرد . علائم موفقیت در درمان شامل بهبود بارز در اضطراب ، خلق دیسفوریک و احساس خوب بودن ، بود .) ۶

(درمقاله ای دیگر درمان بیماری پانیک در یک مرکز کلینیکی به مدت ۱۲ ماه انجام شده است . در این مطالعه آمده است : در درمان بیماری پانیک در یک مطالعه double - blind تشخیص داده شد که

ایمی پرامین در دوز ۱۲۵mg/day بالاتر از ۱۲۵mg/day موثر می باشد. اگرچه تعداد زیادی از بیماران بخاطر اثرات جانبی از ادامه درمان خودداری کردند. به همین منظور به گروهی از بیماران، combination ایمی پرامین با بنزودیازپینها به منظور کاهش تعداد و شدت اثرات جانبی داده شد که این بیماران تعداد ۴۹ بیمار پانیک با آگروفوبیا (۳۶ نفر) و یا بدون آگروفوبیا (۱۳ نفر) بودند که تحت درمان با ایمی پرامین و لورازپام قرار گرفته و به مدت ۱۲ ماه follow شدند. دوز ۱/۳mg/day + ۲/۴ برای لورازپام بود.

در طی دوره follow up حملات پانیک در ۷۵/۵٪ از بیماران پانیک فروکش کرد و ۶۹/۵٪ از بیماران پانیک با آگروفوبیا از تظاهرات فوبیا درمان بودند. بیمارانی که بیماریشان با mood disorder همراه بود و سابقه طولانی تری از بیماری می دادند، دوزهای بالاتری از هر دو دارو را نیاز داشتند.

بکار بردن ترکیب دارویی (combination تراپی) ایمی پرامین و لورازپام نه تنها شکایات بیماران را بهبود بخشید بلکه اجازه استفاده از دوز کمتر داروها، و در نتیجه کاهش تعداد و شدت اثرات جانبی را به پزشکان داد. در واقع فقط ۲٪ بیماران (یک مریض) بخاطر شدت عوارض جانبی از ادامه درمان خودداری کردند. همچنین بیمارانی که درمان با لورازپام در آنها taper گردید هرگز علائم قطع دارو (withdrawal syn) را نشان ندادند. (۹)