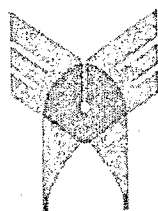


بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



دانشگاه آزاد اسلامی
واحد پزشکی تهران

پایان نامه
جهت دریافت دکترای حرفه ای

موضوع

بررسی شیوع مصرف داروهای ضد افسردگی و ضد اضطراب در افراد مبتلا به
بیماری شناخته شده عروق کرونر مراجعه کننده به درمانگاه قلب بیمارستانهای
دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران

استاد راهنما
جناب آقای دکتر محمد حسنی

۱۳۸۹/۶/۲

کتابخانه مرکزی
تیم موزیک

نگارش
سید محسن احمدی

شماره پایان نامه ۴۵۳۴

سال تحصیلی ۱۳۸۸

ب

۱۴۰۸۳۷

تقدیم به پدر و مادر عزیزم
که بدون حضور و حمایتشان هیچ ممکن نبود...

تقدیم به خواهر کوچکم الهه
که پر انرژی، خستگی‌ها و فرودهای مرا صعود کرد...

تقدیم به مانلی و رایا
کوچولوهایی که نور چشم همه ما هستند.

تقدیم به استاد گرامی جناب آقای دکتر محمد حسنی

که واقع بینانه ترین اندرزها از ایشان بود
و در کوهستان صعب العبور آموزش پزشکی، پای توانمند به من
بخشیدند و راهنمای من بوده اند و خواهند بود.

فهرست مطالب

۱.....	چکیده فارسي
۲.....	مقدمه
۵.....	بررسي متون
۲۴.....	مواد و روشها
۲۷.....	نتايج
۳۱.....	جداول و نمودارها
۴۱.....	بحث و نتیجه گيري
۴۷.....	فهرست منابع
۴۸.....	چکیده انگليسي

فهرست جداول

جدول شماره ۱): توزیع فراوانی مطلق و نسبی جنسیت در بیماران..... ۳۲

جدول شماره ۲): توزیع فراوانی مطلق و نسبی استفاده از داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی در بیماران..... ۳۴

جدول شماره ۳): توزیع فراوانی مطلق و نسبی نوع داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی مورد استفاده در بیماران..... ۳۶

جدول شماره ۴): میزان مصرف داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی به تفکیک جنسیت..... ۳۸

فهرست نمودارها

نمودار شماره ۱): توزیع فراوانی مطلق و نسبی جنسیت در بیماران..... ۳۳

نمودار شماره ۲): توزیع فراوانی استفاده از داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی در بیماران..... ۳۵

نمودار شماره ۳): توزیع فراوانی نوع داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی مورد استفاده در بیماران..... ۳۷

نمودار شماره ۴): میزان مصرف داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی به تفکیک جنسیت..... ۳۹

نمودار شماره ۵): میانگین سنی در بیماران مصرف کننده و غیر مصرف کننده دارو..... ۴۰

بررسی شیوع مصرف داروهای ضد افسردگی و ضد اضطراب در افراد مبتلا به بیماری شناخته شده عروق کرونر مراجعه کننده به درمانگاه قلب بیمارستانهای دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران

سال تحصیلی ۱۳۸۸
شماره پایان نامه ۴۵۳۴

استاد راهنما: جناب آقای دکتر محمد حسینی
نگارش: سید محسن احمدی

چکیده:

مقدمه: بیماری عروق کرونری قلب (Cronary artery disease) اولین علت مرگ در اکثر جوامع صنعتی از جمله ایالات متحده است و اولین علت مخرج بهداشتی را تشکیل می دهد. مطالعات اخیر نشان داده اند که فاکتورهای سایکولوژیک مختلف می توانند در پاتوژنز بیماریهای عروق کرونر نقش داشته باشند که از جمله آنها می توان به اضطراب، افسردگی و اختلالات شخصیتی اشاره کرد. در این مطالعه به بررسی شیوع استفاده از داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی در مبتلایان به بیماریهای عروق کرونر در کلینیک های قلب بیمارستانهای دانشگاه آزاد اسلامی تهران پرداختیم.

مواد و روشها: در این مطالعه که از نوع توصیفی-مقطعی میباشد ۱۰۰ نفر از مبتلایان به بیماریهای عروق کرونر که در طی سالهای ۸۷-۸۸ به کلینیک های قلب بیمارستانهای دانشگاه آزاد اسلامی تهران مراجعه کرده اند انتخاب شدند. از تمامی بیماران مصاحبه به عمل آمد و میزان شیوع استفاده از داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی به تفکیک نوع دارو؛ نحوه تجویز دارو، زمان تجویز دارو و نحوه مصرف دارو مورد ارزیابی قرار گرفت. آنالیز داده ها توسط نرم افزار آماری SPSS 15 صورت گرفت.

نتایج: میانگین سنی بیماران ۵۸/۳ سال با انحراف معیار ۶/۸ بود. ۵۹ نفر معادل ۵۹٪ از بیماران را مردان و ۴۱ نفر معادل ۴۱٪ را زنان تشکیل می دادند. از میان بیماران مورد مطالعه ۱۲ نفر معادل ۱۲٪ مبتلا به دیابت، ۳۸ نفر معادل ۳۸٪ مبتلا به فشارخون بالا، ۴۳ نفر معادل ۴۳٪ مبتلا به هایپرلیپیدمی و همچنین ۶۴ بیمار معادل ۶۴٪ سیگاری بوده و ۳۶ نفر معادل ۳۶٪ از دخانیات استفاده نمی کردند و نیز، ۴۶ نفر معادل ۴۶٪ مبتلا به چاقی بودند. ۴۸ نفر معادل ۴۸٪ از داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی استفاده می کردند و ۵۲ بیمار معادل ۵۲٪ از داروهای فوق استفاده نمی کردند. شایعترین داروهای مورد استفاده در بیماران شامل سرتالین (۱۷ مورد)، فلوکستین (۱۳ مورد)، ایمی پرامین (۱۱ مورد)، آمی تریپتیلین (۱۰ مورد)، بنزودیازپین ها (۱۰ مورد)، نورتلیپتیلین (۸ مورد)، سیتالوپرام (۷ مورد)، پروپرانولول (۵ مورد)، کلومیپرامین (۲ مورد) و داروهای گیاهی (۱ مورد) بودند.

بحث: در نهایت و با استناد بر نتایج حاصل از این مطالعه، اینگونه استنباط می گردد که بکارگیری درمانهای ضد اضطراب و ضد افسردگی دارای کمترین میزان عوارض در مبتلایان به CAD در راستای کاهش میزان مورتالیتی و موربیدیتی و طول مدت بستری بیماران می تواند مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: بیماری عروق کرونری، اضطراب، افسردگی

فصل اول

مقدمه

بیان مسأله :

بیماری عروق کرونری قلب (Coronary artery disease) اولین علت مرگ در اکثر جوامع صنعتی از جمله ایالات متحده است. علاوه بر آن، این بیماری منجر به بیماری‌زایی شدید، ناتوانی و از بین رفتن قدرت کار و تولید فرد می‌شود و اولین علت مخارج بهداشتی را تشکیل می‌دهد. طیف بالینی بیماری کرونری قلب از ایسکمی بی صدا (بدون علامت) تا آنژین پایدار مزمن، آنژین ناپایدار، انفارکتوس حاد میوکارد، کاردیومیوپاتی ایسکمیک و مرگ ناگهانی قلبی را شامل می‌شود. عوامل خطر ساز بسیاری برای ایجاد بیماری کرونری قلبی شناسایی شده‌اند. سن بالا، جنس مذکر و تاریخچه فامیلی آترواسکلروز زودرس جزء عوامل خطر ساز غیر قابل تغییر محسوب می‌شوند. همچنین هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون، مصرف سیگار و دیابت و عدم تحمل نسبت به گلوکز از جمله دیگر ریسک فاکتورهای ابتلا به این دسته از بیماریها می‌باشند. با ابداع روشهای طبی جدیدتر و همچنین روشهای مداخله ای و جراحی، میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای عروق کرونر قلب، طی چندین دهه گذشته به تدریج کاهش یافته است. علاوه بر آن، تنها در ایالات متحده تقریباً در حدود ۹۰۰ هزار نفر در هر سال دچار انفارکتوس حاد میوکارد می‌شوند. از میان این تعداد ۲۲۵ هزار نفر فوت می‌شوند که علت اکثر آنها آریتمی یا نارسایی قلبی است. توصیه های فعلی برای تشخیص زودرس این عوامل خطر ساز و درمانهای قوی و جدی که برای تغییر این

عوامل خطر ساز بکار می روند، ممکن است بار ناشی از این بیماری را بیشتر کاهش دهند.

مطالعات اخیر نشان داده اند که فاکتورهای سایکولوژیک مختلف می توانند در پاتوژنز بیماریهای عروق کرونر نقش داشته باشند که از جمله آنها می توان به اضطراب، افسردگی و اختلالات شخصیتی اشاره کرد. مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک این ارتباط از چند جنبه قابل بررسی است؛ از جنبه رفتاری، مبتلایان به افسردگی و اضطراب دارای رفتارهای ناسالمی نظیر تغذیه نامناسب و مصرف سیگار بوده و از جنبه دیگر، اختلالات نورواندوکرینی و اختلال در تجمع پلاکتی در این افراد شایع می باشد که همگی می توانند منجر به بروز اختلالات قلبی-عروقی گردند. از سویی دیگر، ابتلا به بیماریهای عروق کرونر نیز بعلاوه ایجاد محدودیتهای عملکردی و اختلالات جسمی در بیماران، می تواند منجر به بروز اضطراب و افسردگی خصوصا در بیماران بستری در بیمارستان گردد. لذا داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی در این بیماران بصورت خودسرانه و یا با تجویز روانپزشک و یا متخصص قلب و عروق مورد استفاده قرار می گیرد. با توجه به اهمیت این موضوع، در این مطالعه به بررسی شیوع استفاده از داروهای ضد اضطراب و ضد افسردگی در مبتلایان به بیماریهای عروق کرونر در کلینیک های قلب بیمارستانهای دانشگاه آزاد اسلامی تهران پرداختیم.

بررسی متون

پاتوفیزیولوژی آترواسکلروز:

سنرم های بالینی بیماری کرونری قلبی قطعاً نتیجه آترواسکلروز زمینه ای شریانهای کرونری اپیکار دی می باشند. درجات مختلفی از این روند تقریباً در تمام سنین و زنان و مردان هر دو دیده می شود؛ با این حال، در هر فرد تا حدی به زمینه ژنتیک، عوامل خطر ساز و شرایط همودینامیک موضعی بستگی دارد. صدمه به اندوتلیوم عروقی، اولین واقعه ای است که رخ می دهد. اندوتلیوم طبیعی از طریق تولید مواد مؤثر بر عروق نظیر پروستاگلین و عامل شل کننده مشتق از اندوتلیوم، نقش مهمی در تعدیل تون عروقی دارد، در ضمن به صورت بسیار ظریف در کنترل موضعی ترومبوز داخل وریدی دخیل است. هیپرتانسیون، هیپرکلسترولمی کشیدن سیگار و اختلالات همودینامیک موضعی منجر به صدمات اندوتلیال می شوند که به اختلال اختلال اتساع عروقی وابسته اندوتلیوم و یک وضعیت پروترومبیک موضعی (اختلال عملکرد اندوتلیال) منجر می گردند. اختلال عملکرد اندوتلیال، اولین اختلال قابل اندازه گیری در عروق آترواسکلروتیک می باشند. این صدمه، منجر به تجمع ماکروفاژها (که از مونوسیت های در گردش مشتق شده اند) و لیپیدها (عمدتاً لیپوپروتئین های دارای تراکم پایین) در محل صدمه عروقی می گردند. لیپوپروتئین های دارای تراکم پایین، اکسید شده و توسط ماکروفاژها بلعیده می شوند به این ترتیب سلولهای کف آلود (Foam cell) تولید می شوند. تجمع این

سلولهای کف آلود اولین ضایعه قابل رویت آترواسکلروز ، یعنی رگه چربی (fatty streak) را تشکیل می دهند .

آزاد شدن آنزیم های و مواد سمی توسط ماکروفازها باعث برهنگی اندوتلیوم (endothelial denudation) می شود که به اتصال پلاکت ها به محل صدمه دیده می انجامد. با بلوغ پلاک، عوامل رشدی مشتق از پلاکتها و ماکروفازها موجب تحریک مهاجرت و تکثیر سلولهای عضلانی صاف و فیبروبلاست ها می شوند که به تشکیل ضایعه ای فیبروتیک در انتیما یا یک کلاک فیبرو (fibrous cap) بر روی یک هسته غنی از لیپید می انجامد. با رشد بیشتر پلاک ، لومن رگ تنگ شده و عبور خون از داخل آن مختل می گردد. اهمیت همودینامیک پلاک به طول و مورفولوژی ضایعه بستگی دارد. با این حال ، ۷۰ درصد کاهش در قطر لومن یک شریان کرونری معمولاً در شرایط افزایش تقاضا (مانند ورزش) برای محدود کردن جریان خون کافی است و تنگی ۹۰٪ ممکن است جریان را در حالت استراحت نیز محدود نماید. ناتوانی شریان کرونر مبتلا ، در افزایش جریان خون در این وضعیت به الگوی بالینی آنزین پایدار می انجامد.

با تجمع چربی در ماکروفازها ، نکروز سلولی رخ می دهد و مخزنی از چربی آزاد در هسته پلاک باقی می ماند. ماکروفازها و ماست سل های فعال شده ، آنزیم های متالوپروتئیناز (مانند کلاژناز و ژلاتیناز) آزاد می کنند که پروتئین های ماتریکس بینابینی را تجزیه می کنند، لنفوسیت های T حاضر در پلاک ، سیتوکین هایی (مانند انترفرون - گاما) تولید می کنند که تشکیل کلاژن بینابینی توسط

سلولهای عضلات صاف عروقی را مهار می نمایند. بنابراین ، يك پلاك آسیب پذیر با هسته ای مملو از چربی و کلاهنک فیبری ضعیف می شود. این پلاك ها، بخصوص در موارد افزایش نیروی کششی(افزایش فشار داخلی لومنی) مستعد به ترك خوردن یا پارگی می باشد. اختلال وازا وازاروم(Vasa vasorum)، عروق تغذیه کننده جدار رگ نیز احتمال پارگی پلاك را افزایش می دهد.

پارگی پلاك معمولاً در لبه پلاك یا ناحیه شانیه (shoulder region) رخ می دهد. ترك خوردگی این ناحیه موجب می شود کلاژن و لیپید که بسیار ترومبوژنیک هستند در معرض جریان خون قرار بگیرند، و بنابراین لخته ای در داخل لومن تشکیل شود. پلاکتهای فعال شده موجب تنگی عروق و گسترش بیشتر لخته می شوند و به این ترتیب- جریان خون کرونری ناگهان به مخاطره می افتد .

شدت پارگی پلاك و وسعت ترومبوز از نظر بالینی در طیف سندرم های کرونری حاد منعکس می شوند که عبارتند از آنژین نا پایدار، انفارکتوس میو کارد از نوع غیر موج Q و انفارکتوس میو کارد از نوع موج Q.

عوامل خطر ساز

تحقیقات اپیدمیولوژیک چندین عامل را شناسایی کرده اند که احتمال تشکیل آتروسکلروز در يك فرد معین را افزایش می دهند. سن بالا، جنس مذکر و تاریخچه فامیلی آتروسکلروز زودرس جزء عوامل خطر ساز غیر قابل تغییر محسوب می شوند. میزان شیوع بیماری کرونری قلب (CAD) با افزایش سن، افزایش می یابد. در هر گروه سنی ، میزان شیوع CAD در مردان بیشتر از زنان است و بطور متوسط ، این بیماری در زنان

تقریباً ۱۰ سال خود را دیرتر از مردان نشان می‌دهد. علت این امر تا حدی مربوط به اثرات حفاظتی استروژن است. شاهد آن افزایش قابل توجه در زنان بعد سن یائسگی، و تخفیف این تاثیر با تجویز استروژن در دوران پس از یائسگی می‌باشد.

عوامل خطر ساز برای بیماران شریان کرونر

عوامل خطر ساز غیر قابل تغییر

سن بالا

جنس مرد

تاریخچه فامیلی بیماری کرونری زودرس

عوامل خطر ساز مستقل و قابل اصلاح

هیپرلیپیدمی

هیپرتانسیون

مصرف سیگار

دیابت شیرین / عدم تحمل نسبت به گلوکز

سایر عوامل خطر ساز

چاقی

زندگی کم تحرک

هیپر هموسیتینمی

افزایش لیپوپروتئین

افزایش مقادیر فیبرینوژن

کاهش فعالیت فیبرینولیتیک

(افزایش مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن)

تاریخچه فامیلی آترواسکلروز زودرس (پیش از ۵۵ سالگی در مردان و پیش از ۶۵ سالگی در زنان) خطر بروز آترواسکلروز را در فرد افزایش می دهد، که احتمالاً ناشی از عوامل محیطی (مثلاً عادات تغذیه ای، سیگار کشیدن) و استعداد ارثی بیماران می باشد.

سایر عوامل خطر ساز عمدتاً قابل اصلاح هستند و تغییر این عوامل ممکن است خطر تشکیل آترواسکلروز را کاهش دهد. چربی ها در روند آترواسکلروز نقش

عمده ای دارند، و افزایش مقادیر کلسترول (عمدتاً کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پایین) با تسریع بیماری همراه می باشد. افزایش تری گلیسرید ممکن است عامل خطر ساز مستقلی برای بروز CAD (بخصوص در زنان) باشد. از سوی دیگر، به نظر می رسد لیپو پروتئین های با تراکم بالا عملکردی محافظتی داشته باشند و با خطر بروز CAD نسبت عکس دارند. آزمون های بزرگ که بر روی درمان های پایین آورنده چربی خون انجام شده اند، تاثیر کاهش کلسترول را در پیشگیری اولیه و ثانویه از CAD به وضوح نشان داده اند، بنابراین دستورالعمل هایی تهیه شده اند که اهداف دقیقی را برای مقادیر چربی در بیماران مبتلا به CAD شناخته شده و در افراد دارای عوامل خطر ساز تعیین کرده اند.

هیپر تانسینون که بصورت فشار خون سیستولی بالا تر از 140 mmHg یا فشار خون دیاستولی بالاتر از 90 mmHg تعریف می شود، خطر ابتلا به بیماری آترواسکلروتیک

قلبي را به ميزان چشمگيري افزايش مي دهد. اين خطر با شدت افزايش فشار خون نسبت مستقيم دارد، و درمان شديد و جدي هيپرتانسيون به طرز مؤثري آن را کاهش مي دهد. ديابت شيرين به وضوح خطر ايجاد CAD و همينطور مرگ و مير ناشي از CAD را افزايش مي دهد. در غياب ديابت واضح، مقاومت به انسولين و هيپرانسوليمي با افزايش ميزان بروز همراه باشند که احتمالاً ناشي از تغييرات متابوليسم ليپيد و افزايش تجمع پلاکتي است. علاوه بر آن، ديابت اغلب با ساير عوامل خطر ساز، شامل ديس ليپيدي و هيپرتانسيون همراه است. دود سيگار تاثيرات منفي بر روي الگوي چربي ها، عوامل لخته ساز و عملکرد حرکتی دارد و با افزايشي به ميزان دو تا چهار برابر در خطر ابتلا به CAD همراه مي باشد. کاهش قابل اندازه گيري در ميزان بروز انفارکتوس ميوکارد حتي از ۱۲ ماه پس از ترك سيگار مشاهده مي شود.

نقش چندمين (a) عامل ديگر در خطر بروز آترواسکلروز شناخته شده است. ليپوپروتئين همان ليپوپروتئين داراي تراکم پايين است که يك مولکول آپو (a) به آن اضافه شده است. اين ماده داراي شباهت ساختماني به پلاسمينوژن است و به نظر مي رسد مانع از توليد پلاسمين شود، بنابراين فرد را به عوارض ترومبوتيك آترواسکلروز مستعد مي سازد. افزايش مقادير هوسيستئين به وضوح با افزايش خطر بيماري عروقي محيطي، مغزي وکروني ارتباط دارد. مکانيسم هاي مسئول اين پديده احتمالاً شامل صدمه اندوتليال و همچنين افزايش استعداد به ترومبوز مي باشند. افزايش مقادير هوسيستئين را مي توان در بسياري از افراد بطور مؤثري با تجويز فولات تکميلي در رژيم غذايي درمان کرد؛

با این حال، تاثیر درمان مقادیر بالای لیبوپروتئین یا هموسیستئین بر میزان بروز حوادث قلبی عروقی هنوز تعیین نشده است.

پاتوفیزیولوژی و عواقب ایسکمی میوکارد:

ایسکمی میوکارد وضعیتی از کاهش خونرسانی است که در طی آن عرضه اکسیژن به میوکارد برای تامین نیازهای متابولیک آن ناکافی می باشد. این عدم تعادل به تظاهرات CAD منجر می شود. در حالت طبیعی، اکسیژن خون به حداکثر میزان ممکن توسط قلب استخراج می شود و بنابراین افزایش تقاضای اکسیژن میوکارد (ناشی از افزایش ضربان قلب، کشش دیواره یا قدرت انقباضی) باید با افزایش متناسبی در جریان خون میوکارد پاسخ داده شود. این عملکرد خودتنظیمی در سطح شریانچه ها اتفاق می افتد، به تون خودکار عروق و وجود اندوتلیوم سالم و دارای عملکرد بستگی دارد، و به اتساع عروق کرونری در پاسخ به افزایش تقاضا منجر می شود. اترواسکلروز عملکرد اندوتلیوم را تغییر می دهد و ممکن است مانع از توانایی رگ در اتساع شود.

در حضور یک تنگی ثابت در شریان کرونری، رگ دیستال به آن ممکن است در حالت استراحت تا حداکثر ممکن (یا نزدیک به حداکثر) متسع شده باشد.

در حین دوره های افزایش تقاضا، شریان تنگ توانایی چندانی برای اتساع بیشتر نخواهد داشت. (کاهش ذخیره اتساع عروق کرونری) که به عدم تطابق عرضه - تقاضا و متعاقب آن ایسکمی منجر خواهد شد.

ترومبوز حاد کرونری، ثانویه به پارگی پلاک اترواسکلروتیک، اسپاسم حاد کرونری یا آمبولی کرونری ممکن است جریان کرونری را به اندازه ای محدود کنند که ایسکمی در حالت استراحت رخ دهد.

علاوه بر آن ممکن است در موارد افزایش شدید در تقاضای اکسیژن میوکاردی، افزایش طبیعی جریان خون کرونری در شریان های طبیعی کرونری باز هم ناکافی باشد. در حین ایسکمی، اولین ناهنجاری قابل نمایشی که در عملکرد قلبی مشاهده می شود، اختلال شل شدن میوکارد (اختلال عملکرد دیاستولی) است، که به دنبال آن اختلال انقباض (اختلال عملکرد سیستولی) رخ می دهد. درد قفسه سینه و تغییرات الکتروکاردیوگرافی ایسکمیک، نسبتاً دیر در سیر پاسخ ایسکمی مشاهده می شوند. اگر ایسکمی گذرا باشد، اختلال عملکرد ممکن است مدت کوتاهی به درازا بیانجامد.

ایسکمی شدیدتر ممکن است منجر به بی حس شدن میوکارد (myocardial stunning)، خفتگی (hybernation) یا انفارکتوس میوکارد شود. بی حس شدن به دوران دراز مدتی (چند ساعت تا چند روز) از اختلال عملکرد قابل برگشت میوکارد پس از یک واقعه ایسکمیک گفته می شود. خفتگی در موارد ایسکمی مزمن رخ می دهد، احتمالاً در مواقعی که عرضه اکسیژن برای زنده نگه داشتن میوکارد کافی است، اما برای حفظ عملکرد طبیعی آن ناکافی می باشد.

اهمیت بالینی این مفهوم این است که برقراری مجدد جریان خون به میوکارد درگیر، ممکن است موجب بهبود عملکرد بطنی شود. شدت جراحت میوکارد پس از بسته شدن