

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



پایان نامه

جهت دریافت دکتری پزشکی

عنوان:

مقایسه میزان اثربخشی آمی تریپتیلین و فلووکسامین در درمان سردرد تنشی مزمن

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مهدی وحید دستجردی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر سعید حمیدی

جناب آقای دکتر شاهرخ خوش سیرت

نگارش:

دکتر فاطمه میکانیکی

۱۳۸۹/۶/۲

درود اطلاعات مذکور علمی بزرگ
تسبیح و ذکر

سال تحصیلی: ۱۳۸۷

شماره پایان نامه: ۴۱۷۹

ب

۱۴۰۷۸۸

استاد محترم جناب آقای دکتر دستجردی

زحمات صادقانه شما استاد گران قدر در طی دوران تحصیلم را هرگز نمی توانم فراموش کنم .
سعی خواهم کرد متانت ، دلسوزی و تعهد شما در برخورد با بیماران را سر لوحه خود در
زندگی حرفه ایم قرار دهم.

با احترام و تشکر فراوان
دکتر ...

استاد محترم جناب آقای دکتر حمیدی

بدون راهنمایی های ارزشمند جناب عالی ، قطعا تلاش های شاگردتان در به انجام رسانیدن

مطالعه ای که حائز ارزش علمی باشد میسر نمی شد.

امیدوارم راه گشای مراحل آتی زندگیم نیز باشند.

استاد محترم جناب آقای دکتر خوش سیرت

نحوه مطالعه کتاب های قطور پزشکی ، تلاش برای بهتر شدن

و شاد زیستن با وجود مشکلات را از شما آموختم.

تقدیم به مادر و پدر عزیز و مهربانم

که بدون وجود شما نمی توانستم به رویایم، طبابت دست پیدا کنم.

تمام امید و دلیل من برای ادامه زندگی ، شما هستید.

برای دو خواهر کوچکم که در ابتدای مسیر پر فراز و نشیب زندگی هستند
و به یاد مادر بزرگم که با دعای او پزشک شدم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده فارسی
۴	مقدمه و بیان مسئله
۱۰	مواد و روشها
۱۳	یافته ها و نتایج
۲۱	جداول و نمودارها
۵۰	بحث و نتیجه گیری
۵۴	پیوست (پرسشنامه)
۵۵	منابع
۶۰	چکیده انگلیسی

مقایسه میزان اثربخشی آمی تریپتیلین و فلووکسامین در درمان سردرد تنشی مزمن

شماره دانشجویی: ۸۰۵۹۶۸۱۸
استاد مشاور: دکتر سعید حمیدی

کد پایان نامه: ۳۶۱۰۱۰۱۸۵۲۱۸۹

نام و نام خانوادگی: فاطمه میکانیکی
استاد راهنما: دکتر مهدی وحید دستجردی
استاد مشاور: دکتر شاهرخ خوش سیرت
شماره پایان نامه: ۴۱۷۹

زمینه :

سردرد تنشی مزمن یکی از شایع ترین اشکال سردرد می باشد که در نیمی از مبتلایان باعث افت عملکرد شغلی و مصرف بیش از حد مسکن ها می شود. آمی تریپتیلین از داروهای شایع مورد استفاده در کنترل سردرد تنشی مزمن است که عوارض جانبی آن اغلب باعث کاهش پذیرش درمان توسط بیماران می شود. با توجه به عوارض کمتر مهار کننده های اختصاصی بازجذب سروتونین ، این مطالعه به مقایسه تاثیر دو داروی فلووکسامین و آمی تریپتیلین در کنترل سردرد تنشی مزمن پرداخته است .

روش کار:

۱۱۰ بیمار مبتلا به سردرد تنشی مزمن وارد مطالعه شدند و در دو گروه آمی تریپتیلین (AG) و فلووکسامین (FG) تحت درمان قرار گرفتند. ۸۱ بیمار دوره پایش ۳ ماهه را به اتمام رساندند، ۳۸ بیمار در گروه شاهد (AG) و ۴۳ نفر در گروه مورد (FG). بیماران در چک لیست هایی محقق ساخت ، داده های هفتگی مربوط به ویژگیهای سردرد (تعداد، شدت و طول مدت حملات سردرد) ، تعداد مسکن مصرفی و عوارض جانبی داروها را ثبت کردند. داده های مربوط به هفته قبل از آغاز دوره پایش به عنوان سطح پایه در نظر گرفته شد. آزمونهایی t زوجی و t مستقل به ترتیب جهت مقایسه نتایج در هر گروه و بین دو گروه استفاده شد.

یافته ها:

ویژگیهای سردرد در گروههای AG و FG، به ترتیب در ماه اول و دوم دوره پایش نسبت به سطح پایه به سطح بهبودی معنی داری ($P < 0/001$) رسیدند. در پایان ماه سوم بین دو گروه از نظر میزان بهبودی ویژگیهای سردرد اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت.

نتیجه گیری :

میتوان مهارکننده های اختصاصی بازجذب سروتونین مانند فلووکسامین را با اثر گذاری مشابه بالینی بعد از یک ماه مصرف (به جای آمی تریپتیلین در مواردی که عوارض غیر قابل تحمل برای بیمار رخ دهد) در درمان سردرد تنشی مزمن به کار برد.

واژگان کلیدی : سردرد تنشی مزمن، آمی تریپتیلین، ضدافسردگی سه حلقه ای ، فلووکسامین ،مهارکننده های اختصاصی بازجذب سروتونین

سردرد تنشی مزمن :

سردردی مزمن با شدت خفیف تا متوسط ، دو طرفه و غیر ضربان دار و بدون علایم پیش در آمدی می باشد .

فلووکسامین :

یکی از داروهای مهار کننده بازجذب سروتونین است و بطور عمده جهت درمان افسردگی ، بیماری وسواس – اجباری و دردهای مزمن مورد استفاده قرار می گیرد.

مهار کننده انتخابی بازجذب سروتونین :

مهار کننده های انتخابی بازجذب سروتونین ، مانع بازجذب آن در سیستم اعصاب مرکزی می گردند.

ضد افسردگی سه حلقه ای :

از داروهای ضد افسردگی می باشند که طیف عملکردی وسیع تری نسبت به داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین دارد و علاوه بر مهار بازجذب سروتونین (بطور غیر اختصاصی) بر گیرنده های نور آدرنالین ، آدرنرژیک ، کولینرژیک و هیستامینرژیک نیز موثر است.

آمی تریپتیلین :

از داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای هستند که جهت درمان دردهای مزمن ، اختلالات هراسی و وسواس استفاده می شود.

مقدمه و بیان اهمیت مسئله :

9/14/2012

سر درد تنشی مزمن (CTTH)^۱ یکی از شایع ترین انواع سردرد می باشد که درمان آن مشکل بوده و اکثر افراد مبتلا به این نوع سردرد در پیگیری و انجام اقدامات درمانی توصیه شده سهل انگاری می کنند (۱).

شیوع سالانه سردرد تنشی مزمن در جمعیت عمومی در ۳ درصد از زنان و ۱/۵ درصد از مردان گزارش شده است (۲،۳). با این حال فیزیولوژی، اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی آن به طور کامل شناخته نشده است. وجود اضطراب و افسردگی به عنوان اختلالات همراه با این نوع سردرد نیز به اثبات رسیده است (۴). اگرچه بر اساس معیارهای تشخیصی انجمن بین المللی سردرد (IHS)^۲ لازم است افراد مبتلا در طول یک دوره ۶ ماهه حداقل ۱۵ روز در ماه سردرد داشته باشند (۵،۶). اما حملات این نوع سردرد تقریباً هر روز حتی در افراد تحت درمان رخ می دهد (۷-۹).

استفاده از داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای نخستین روش درمانی و آمی تریپتیلین هیدروکلراید اولین خط درمان سردرد تنشی مزمن بوده است (۱۰-۱۴). آمی تریپتیلین باعث تسکین دردهای مزمن می شود و اثر تسکینی این دارو مستقل از تأثیر ضد افسردگی آن می باشد (۱۵-۱۸). با این حال مکانیسم اثر تسکینی آمی تریپتیلین هنوز کاملاً شناخته شده نیست؛ با این وجود، ممانعت از برداشت مجدد سروتونین و نورآدرنالین در سیستم اعصاب مرکزی احتمالاً نقش اساسی در کنترل درد دارد (۱۴، ۱۹، ۲۰). علی رغم اثرات مفید آمی تریپتیلین در کنترل سردرد تنشی مزمن، برخی از عوارض آنتی کلینرژیک آن (خواب آلودگی، تاری دید، هیپوتانسیون وضعیتی، افزایش وزن و خشکی دهان) میزان تحمل این دارو را در بیماران کاهش می دهد.

^۱ . Chronic Tension Type Headache

^۲ . International Headache Society

داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRI³) از جمله داروهای کم عارضه ای هستند که در برخی از مطالعات گذشته اثر آنها در درمان سردرد تنشی مزمن مورد بررسی قرار گرفته است (۲۲،۲۱).

در برخی از مطالعات اثر درمانی مهارکننده های اختصاصی بازجذب سروتونین کمتر از ضد افسردگی های سه حلقه ای گزارش شده است (۲۳).
با توجه به عوارض داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای و قابلیت تحمل کم تر آنها، این مطالعه در نظر دارد میزان اثر دو داروی آمی تریپتیلین و فلووکسامین را در درمان سردرد تنشی مزمن مورد مقایسه قرار دهد، تا در صورت امکان بتوان جایگزین مناسبی برای آمی تریپتیلین در موارد عدم تحمل آن، توصیه کرد.

³ . Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

رویکرد به سردرد تنشی مزمن :

سردردی با شدت خفیف تا متوسط ، نواری شکل ، دو طرفه و غیر ضربان دار است . بیماران مبتلا ممکن است سفتی عضلات خلفی گردن و احساس فشار در سر را نیز ذکر کنند. معمولاً فاقد تظاهرات بالینی چون تهوع ، استفراغ ، فوتو فوبیا ، فونو فوبیا ، اوسموفوبیا می باشد و با تحرک فرد افزایش نمی یابد. با این رویکرد می توان میگرن را به عنوان یکی از تشخیص های افتراقی سردرد تنشی مزمن افتراق داد . البته در برخی از موارد این سردرد با علائم فوق نیز همراه بوده و افتراق آن از میگرن دشوار می شود.

سردرد تنشی مشخصاً به آهستگی آغاز می شود، شدت آن نوسان دارد و ممکن است ساعت ها و حتی روزها بطول انجامد. معمولاً با استراحت سردرد بطور قابل توجهی بهبود می یابد. درد ممکن است دوره ای یا مزمن (بیش از ۱۵ روز در ماه) باشد . سردرد تنشی در تمام گروههای سنی شایع است اما در سن بالای ۲۰ سال و در زنان بیشتر گزارش شده است . در برخی از بیماران اضطراب و افسردگی همراه با سردرد تنشی مزمن وجود دارد . موارد مزمن نیاز به درمان پروفیلاکتیک دارند. ضد افسردگی های سه حلقه ای به عنوان داروی شایع جهت درمان پروفیلاکسی سردرد تنشی مزمن مورد استفاده قرار می گرفتند.

داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای در ساختار شیمیایی خود دارای هسته سه حلقه ای هستند. تقریباً ۴ دهه است که مصرف بالینی دارند و از نظر شیمیایی شبیه به فنوتیازین ها می باشند اما از نظر فارماکولوژی مشابهت کمتری دارند. این داروها همانند فنوتیازین ها در ابتدا به عنوان آنتی هیستامین معرفی شده و پس از آن اثرات آنتی سایکوتیک و ضد افسردگی آنها شناخته شد. آمی تریپتیلین و ایمین پر آمین از داروهای شاخص این گروه هستند که بطور مختلط با مهار پمپ برداشت آمین ها مانع برداشت نوراپی نفرین و سروتونین می گردند.

از نظر فارماکوکینتیک ؛ تمام ضد افسردگی های سه حلقه ای جذب ناکاملی داشته و متابولیسم عبور اول کبدی بارزی دارند. به دلیل پیوند پروتئینی بالا و حلالیت نسبتاً زیاد در چربی ، حجم توزیع این داروها زیاد می باشد. به دو طریق متابولیزه می شوند: تغییر شکل هسته سه حلقه ای و تغییر زنجیر خطی جانبی .

اثرات آنتی موسکارینی ، آنتی هیستامینی و بلوک گیرنده های آلفا آدرنرژیک توسط این گروه دارویی جزئی از عوارض سمی آنها بودند. عوارض جانبی شایع این داروها ؛ خواب آلودگی ، لرزش و بیخوابی ، تاری دید، یبوست ، تاخیر در شروع دفع ادرار ، گیجی ، افت فشار خون وضعیتی ، اختلالات هدایتی قلب ، آریتمی های قلبی ، تشدید سایکوز ، تشنج ، افزایش وزن و اختلالات جنسی ذکر شده است.

اخیراً برخی از مقالات تجویز داروهای مهار کننده اختصاصی بازجذب سروتونین را در درمان سردرد تنشی مزمن موثر دانسته اند. بعلاوه، خطر مسمومیت افزایش دوز بیش از حد داروهای مهار کننده اختصاصی بازجذب سروتونین، نسبت به داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای بسیار کمتر است و آنها متابولیت فعال ندارند.

سروتونین یکی از میانجی های عصبی است که در پایانه های عصبی و از پیش ماده ای به نام تریپتوفان سنتز می شود. همراه دوپامین و نورآدرنالین در پایانه های عصبی پیش سیناپسی ذخیره شده و در زمان دپلاریزاسیون عصبی از نورون به درون فضای سیناپسی رها می شوند. این میانجی های عصبی هم مجدداً بازجذب می شوند و هم توسط مونوآمین اکسیدازها اندکی تخریب می شوند. ۹۸ درصد گیرنده های سروتونینی ، خارج سیستم اعصاب مرکزی قرار داشته در تنظیم تونیسیته عروق ، پریستالسیسم و فعالیت پلاکتی نقش دارند. بیشترین گیرنده های سروتونینی در مغز در داخل ساقه مغز و در هسته رافه قرار دارند که باعث تثبیت خلق ، شخصیت ، اشتها ، بیدار ماندن در شب ، استفراغ ، تنظیم درجه حرارت بدن و رفتارهای جنسی افراد می گردند

فلوکسامین یکی از داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین می باشد که در صورت مصرف دوزهای بالای این دارو عوارضی چون تهوع، کاهش میل جنسی و اختلال عملکرد جنسی، اضطراب، بی خوابی، لرزش و عوارض گوارشی گزارش شده است.

مقایسه قدرت آرامبخشی آمی تریپتیلین و فلوکسامین و تاثیر آنها بر میاتجی های عصبی

دوپامین	نوراپی نفرین	سروتونین	آنتی موسکارینی	آرامبخشی	
-----	++	+++	+++	+++	آمی تریپتیلین
-----	-----	+++	-----	-----	فلوکسامین

مواد و روشها :

این مطالعه مورد - شاهدهی از دی ماه ۱۳۸۶ لغایت ۸۷ بر روی بیمارانی که با شکایت سردرد مزمن به درمانگاه نورولوژی بیمارستان بوعلی تهران مراجعه کرده بودند انجام شد. ۱۱۰ بیمار مبتلا به سردرد تنشی مزمن و واجد شرایط، وارد این مطالعه شده و بصورت تصادفی به دو گروه ۵۵ نفری تقسیم شدند. جهت تشخیص سردرد تنشی مزمن، معیارهای انجمن بین المللی سردرد مورد استفاده قرار گرفت. تمامی بیماران تحت معاینات اعصاب و روان قرار گرفتند. برای تمام بیماران جهت رد سردرد ناشی از سینوزیت مشاوره و معاینه گوش و حلق بینی درخواست شد و بیماران به درمانگاه مربوطه ارجاع داده شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل محدوده سنی ۱۸ تا ۶۵ سال، ابتلا به سردرد تنشی مزمن بر اساس معیارهای IHS و حداقل یکماه عدم مصرف داروهای هم خانواده با داروهای مورد آزمایش، بودند. ابتلا به میگرن و سایر انواع سردرد، ابتلا به اختلالات روانپزشکی همراه (افسردگی و اضطراب) بر اساس معیارهای DSM-IV، مصرف اپیوئید و بنزودیازپین ها، موارد منع مصرف داروهای آنتی دپرسیان، عدم توانایی در مراجعه مجدد و بروز عوارض دارویی منجر به قطع زودرس داروی تجویزی (از جمله خواب آلودگی، تاری دید، هیپوتانسیون وضعیتی، افزایش وزن و خشکی دهان در صورتی که برای بیمار غیر قابل تحمل بود) نیز، معیارهای خروج از مطالعه بودند.

گروه های شاهد و مورد به ترتیب با آمی تریپتیلین و فلووکسامین به مدت ۳ ماه تحت درمان قرار گرفتند. بیماران هر دو گروه به فاصله هر چهار هفته ویزیت می شدند. دوز آمی تریپتیلین در ماه اول ۱۰ میلی گرم ۲ ساعت قبل از خواب بود و طی دو ماه بعد به ترتیب به ۲۵ و ۵۰ میلی گرم افزایش یافت. فلووکسامین نیز در ماه اول با دوز ۵۰ میلی گرم روزانه تجویز شد و طی ۲ ماه بعد به ترتیب به ۷۵ و ۱۰۰ میلی گرم روزانه افزایش یافت. بعد از ثبت مشخصات دموگرافیک (سن و جنس) و نیز ویژگی های سردرد بیماران در ویزیت اول، چک لیستی در اختیار آنها قرار گرفت تا بصورت ماهانه (به تفکیک هفته) خصوصیات سردرد خود را که شامل تعداد حملات سردرد

در هفته، مجموع طول مدت سردردها در هفته بر حسب ساعت، شدت سردرد (بر اساس مقیاس VAS⁴، نمره بین ۰ تا ۱۰؛ نمره بالاتر به معنی درد شدید تر)، تعداد مسکن مصرفی روزانه (بر اساس تجویز پزشک، قرص استامینوفن ۳۲۵ میلی گرمی) بود ثبت کنند.

ویژگی های سردرد بیماران طی يك هفته قبل از ورود به مطالعه ثبت و به عنوان حالت پایه در نظر گرفته شد. انجام طرح در کمیته اخلاق پزشکی بیمارستان به تصویب رسیده بود و پس از توضیح دادن مزایا و معایب طرح و نیز نحوه انجام آن، از کلیه بیماران رضایت کتبی اخذ گردید. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.v16 آنالیز شد. برای مقایسه مشخصه های سردرد در هر گروه از آزمون t زوجی و برای مقایسه مشخصه های سردرد بین دو گروه از آزمون t مستقل استفاده شد. $P < 0.05$ بعنوان سطح معنی دار تلقی گردید.

⁴. Verbal Assessment Scale