

Comparing the effects of fluoxetine and fluvoxamine in the treatment of children and adolescents with depression

Sepehrmanesh Z^{1*}, Ahmadvand A¹, Moravveji SA², Ghoreishi FS¹

1- Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Social Determinants of Health (SDH) Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received February 10, 2014; Accepted March 26, 2014

Abstract:

Background: Major depressive disorder (MDD) is a severe disorder that has a significant impact on the psychological and social functioning of children and adolescents. Considering the current limitations in the treatment of this disorder; the present study aimed to examine the effect of fluoxetine and fluvoxamine on the treatment of child and adolescent depression.

Materials and Methods: In this double-blind clinical trial study, 40 children and adolescents with MDD referred to child psychiatric clinic of Kashan University of Medical Sciences (during 2013-2014) were randomly divided into the fluvoxamine and fluoxetine groups. Data were collected using the children's depression inventory, children's global assessment scale, and drug side effect questionnaire. The participants were evaluated at the beginning and 2, 4, and 8 weeks after the beginning of the treatment.

Results: The mean age of children and adolescents was 12.40 ± 2.63 years. The mean scores of CDI in the fluoxetine and fluvoxamine groups were significantly decreased from 25.65 ± 10.49 to 11.55 ± 3.23 and from 28.45 ± 7.61 to 8.05 ± 4.87 , respectively. Moreover, the mean scores of CDI in the fluvoxamine group demonstrated a significant decrease at weeks 4 and 8 compared to the fluoxetine group ($P=0.03$ and $P=0.005$, respectively). In the 8th week, the response rates to treatment were %85 and 55% in the fluvoxamine and fluoxetine groups, respectively. No serious side effect was observed in the participants and no suicidal attempts were reported during the study.

Conclusion: Considering that there is a significant reduction in the depression score in the fluvoxamine group compared to the fluoxetine one, fluvoxamine can be used as an effective and safe drug in the treatment of MDD in children and adolescents.

Keywords: Depressive disorder, Fluoxetine, Fluvoxamine

* Corresponding Author.

Email: z.sepehrmanesh@gmail.com

Tel: 0098 913 1625987

Fax: 0098 361 555 0026

IRCT Registration No: IRCT138901093607N1

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences August, 2014; Vol. 18, No 3, Pages 211-219

Please cite this article as: Sepehrmanesh Z, Ahmadvand A, Moravveji SA, Ghoreishi FS. Comparing the effects of fluoxetine and fluvoxamine in the treatment of children and adolescents with depression. *Feyz* 2014; 18(3): 2119.

مقایسه تاثیر فلوکستین و فلووکسامین بر افسردگی کودکان و نوجوانان

زهرا سپهرمنش^{۱*}، افشین احمدوند^۱، سید علیرضا مروجی^۲، فاطمه سادات قریشی^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: افسردگی در کودکان و نوجوانان یک اختلال جدی است که تاثیر قابل ملاحظه‌ای بر عملکرد روانی اجتماعی آنان می‌گذارد. باتوجه به محدودیت‌های جاری در درمان این اختلال مطالعه حاضر به منظور مقایسه اثر دو داروی فلوکستین و فلووکسامین بر افسردگی کودکان و نوجوانان انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی دوسوکور تعداد ۴۰ کودک و نوجوان ۸ تا ۱۸ سال مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه‌کننده به درمانگاه روانپزشکی اطفال دانشگاه علوم پزشکی کاشان در سال ۱۳۹۲ به‌طور تصادفی در دو گروه دارویی فلوکستین و فلووکسامین تحت درمان قرار گرفتند. ابزار ارزیابی پاسخ به درمان مقیاس‌های افسردگی کودکان، عملکرد کلی کودکان و پرسشنامه عوارض دارویی بود. نمونه‌ها در زمان‌های صفر، دو، چهار و هشت هفته مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج: سن متوسط کودکان و نوجوانان $12/40 \pm 2/63$ بود. میانگین نمره افسردگی در گروه فلوکستین از $11/55 \pm 3/23$ به $25/65 \pm 10/49$ و در گروه فلووکسامین از $28/45 \pm 7/61$ به $8/05 \pm 4/87$ کاهش یافت. به‌علاوه، میانگین نمره افسردگی در گروه فلووکسامین در هفته ۴ و ۸ نسبت به فلوکستین کاهش معنی‌داری داشت (به ترتیب $P=0/005$ و $P=0/03$). میزان پاسخ به درمان در هفته هشتم در گروه فلوکستین ۵۵ درصد و در گروه فلووکسامین ۸۵ درصد بود. عوارض جانبی شدید در بیماران مورد مطالعه مشاهده نشد. و هیچ‌کدام از بیماران اقدام به خودکشی نداشتند.

نتیجه‌گیری: باتوجه به اینکه کاهش نمره افسردگی در گروه فلووکسامین نسبت به فلوکستین شاخص بود، لذا فلووکسامین می‌تواند به عنوان دارویی موثر و ایمن در درمان افسردگی کودکان و نوجوانان مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: اختلال افسردگی، فلوکستین، فلووکسامین

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۳، صفحات ۲۱۹-۲۱۱

مقدمه

درمان این اختلالات در کودکان و نوجوانان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مهارکننده‌های باز جذب سروتونین به‌عنوان خط اول درمان دارویی اختلالات افسردگی کودکان پذیرفته شده است که البته در مطالعات مختلف درباره اثر بخشی این دسته داروها و خطرات احتمالی آنها اختلاف نظر وجود داشته و ارزیابی‌های بیشتر در این مورد تاکید شده است [۵]. هرچند که سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و سازمان نظارت بر دارو و فرآورده‌های بهداشتی انگلستان تنها استفاده از داروی فلوکستین را در درمان افسردگی کودکان مجاز دانسته‌اند، ولی سازمان‌های دارویی سایر کشورهای اروپایی استفاده از این داروها را در درمان افسردگی کودکان و نوجوانان مجاز ندانسته‌اند [۶]. در مجموع، فلوکستین بیشتر از سایر داروهای این دسته مورد توجه و پژوهش قرار گرفته است. Emslie و همکاران ۹۶ کودک افسرده را به مدت ۸ هفته با فلوکستین درمان نمودند که ۵۶ درصد کودکان پاسخ به درمان داشتند [۷]. مطالعه Gothelf و همکاران در مورد اثر فلووکسامین نشان داد که این دارو در درمان اضطراب و افسردگی کودکان تاثیر مثبت داشته و عارضه چندی ایجاد نمی‌کند [۸]. مطالعه Apter و همکاران نشان داده است که مصرف فلووکسامین باعث بهبود قابل ملاحظه تمام بیماران مبتلا به افسردگی اساسی در معیار افسردگی بک می‌شود [۹]. در مروری که Whittington و

افسردگی در کودکان و نوجوانان اختلال روانپزشکی مهمی است که تاثیر قابل ملاحظه‌ای بر عملکرد روانی - اجتماعی آنان می‌گذارد و با خطر مرگ به دلیل خودکشی همراه است [۱]. شیوع افسردگی اساسی در کودکان سنین مدرسه حدود ۲ و در نوجوانان حدود ۴ تا ۸ درصد است [۲]. خطر ابتلا به افسردگی بعد از بلوغ به‌خصوص در دختران ۲ تا ۴ برابر افزایش می‌یابد [۳]. در کودکان مبتلا به افسردگی خطر خودکشی ۳ برابر بیشتر از افراد نرمال و دو برابر بیشتر از افراد مبتلا به اختلال اضطرابی است و این اختلال موجب اختلال عملکرد در حوزه‌های مختلف از جمله تحصیل، روابط بین فردی، سوء مصرف مواد و بزه‌کاری در کودکان و نوجوانان می‌شود [۴].

^۱ دانشیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
^۲ دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۳ استادیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بیمارستان کارگر نژاد

تلفن: ۰۹۱۳ ۱۶۲۵۹۸۷۰۰۲۶ | دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۶

پست الکترونیک: z.sepهرانesh@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۲۱ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۳/۱/۶

[۷] و ۱۰۰ درصد فلوکسامین [۹،۸] و با در نظر گرفتن احتمال خطای نوع اول ۰/۰۵ و احتمال خطای نوع دوم ۲۰ درصد حجم نمونه در هر گروه ۲۰ نفر محاسبه شد. تعداد ۴۰ کودک و نوجوان دارای افسردگی به روش تصادفی بلوکی بر اساس بلوک‌های چهار-تایی به ۲ گروه تقسیم شدند. به گروه ۱ داروی فلوکستین و به گروه ۲ فلوکسامین داده شد. معیارهای انتخاب نمونه شامل: سن بین ۸-۱۷ سال، داشتن معیارهای افسردگی اساسی بر اساس DSMIV، عدم وجود علائم سایکوتیک، عدم وجود اختلال روانی شدید مانند سایکوز و اختلال دو قطبی، سوء مصرف مواد، عدم وجود بیماری‌های جسمی شدید یا ناتوان کننده و عدم مصرف داروهای تداخل کننده یا سایر داروهای ضد افسردگی بود. نمونه‌ها از کودکان و نوجوانان مراجعه کننده به درمانگاه روانپزشکی اطفال که تشخیص افسردگی اساسی توسط روانپزشک کودک و نوجوان بر طبق مصاحبه بالینی بر اساس DSMIV داشتند، انتخاب شدند. قبل از انجام مطالعه در مورد روش کار، ایمنی و محدودیت‌های آن با بیمار و والدین‌شان گفتگو شد و پس از راهنمایی در صورت تمایل رضایت‌نامه کتبی از والد و نوجوان گرفته شد. نمونه‌ها برای ترک تحقیق در هر زمان آزاد بودند. کودکان و نوجوانان مراجعه کننده قبل از ورود به مطالعه توسط روانپزشک اطفال با استفاده از چک لیست DSM-IV مورد مصاحبه قرار گرفتند؛ در صورتی که تشخیص افسردگی اساسی برای‌شان داده می‌شد به تصادف تحت درمان فلوکستین و فلوکسامین قرار گرفتند. جهت دوسوکور بودن مطالعه دادن داروها و تکمیل پرسشنامه‌ها توسط دو فرد مختلف به غیر از درمان‌گر انجام شد. قبل از شروع درمان (T0) پرسشنامه افسردگی کودکان (CDI) و پرسشنامه عملکرد کلی (CGAS) تکمیل شد. سپس، بیماران بر اساس گروه دارویی در ابتدا تحت درمان با ۱۰ mg فلوکستین یا ۲۵ mg فلوکسامین قرار گرفتند و پس از سه روز دوز فلوکسامین به میزان ۵۰ mg رسانده شد. حداکثر دوز داروی فلوکسامین ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم بود (در کودکان ۲۰۰ و در نوجوانان ۲۵۰ و بر اساس وزن ۲/۹+۱/۳ mg). حداکثر دوز داروی فلوکستین ۴۰ mg بود که در صورت عدم پاسخ به این میزان افزایش می‌یافت. در پایان هفته دوم، چهارم، و هشتم بیماران ویزیت شده و پرسشنامه‌های CGAS و CDI، و عوارض دارویی گرفته شد. دسترسی تلفنی و در صورت لزوم حضوری برای بیمار وجود داشت. داروی فلوکستین از شرکت عبیدی و داروی فلوکسامین از شرکت دارویی سبحان تهیه شد. برای ارزیابی شدت افسردگی کودکان از پرسشنامه افسردگی CDI استفاده شد؛ این پرسشنامه بر اساس آزمون افسردگی بک تهیه و تنظیم شده و

همکاران در مورد مطالعات منتشر شده و منتشر نشده، درباره اثربخشی داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین در کودکان ۱۸-۵ ساله انجام دادند به این نتیجه رسیدند که برخی از داروهای این دسته (مانند فلوکستین) می‌توانند در درمان افسردگی کودکان و نوجوانان مفید واقع شوند، ولی برخی دیگر از این داروها مانند سیتالوپرام باید با احتیاط مصرف شود. این محققان درباره فلوکسامین اظهار نظر خاصی نکرده‌اند [۱۰]. مطالعه Walkup و همکاران در مورد اثر فلوکسامین بر اضطراب کودکان نشان داد که میزان اضطراب در کودکانی که از فلوکسامین استفاده می‌کردند در مقایسه با مصرف کنندگان دارونما به طور معنی‌دار کاهش یافت [۱۱]. نظر به اینکه داروهای SSRIs از لحاظ ساختمانی و فارماکوکینتیک شبیه یکدیگر نمی‌باشند، هرکدام می‌توانند اثرات درمانی، نیم‌رخ عوارض جانبی و تحمل-پذیری خاصی داشته باشند که در افراد مختلف متفاوت باشد؛ هم-چنین، عدم تاثیر یک داروی مهارکننده اختصاصی سروتونین به-معنی عدم پاسخ به سایر داروهای این گروه نیست [۱۲]. فلوکسامین از نظر ساختار شیمیایی از سایر داروهای دسته SSRIs کاملاً متفاوت است و این نکته می‌تواند موجب تفاوت اثربخشی آن در مقایسه با فلوکستین شود. مصرف این دارو جهت درمان اختلال وسواس برای کودکان ۸ سال و بالاتر تایید شده است. شایع‌ترین عارضه این دارو خواب آلودگی، بی‌خوابی، خشکی دهان، تهوع، کاهش وزن، اضطراب، عصبانیت، تعریق و لرزش گزارش شده است [۱۳]. به‌علت این‌که هم‌بودی اختلالات روانی در کودکان یک اصل است و اکثر کودکان مبتلا به اختلالات افسردگی از اختلالات دیگری به‌ویژه اختلالات اضطرابی رنج می‌برند [۱۴]، انتخاب دارویی هم‌چون فلوکسامین که اثرات تایید شده‌ای بر این اختلالات دارد [۱۵]، می‌تواند جهت درمان افسردگی نیز انتخاب مناسبی بوده و پاسخ به درمان را تسریع نماید. با توجه به اینکه در مورد مقایسه کارایی و اثر بخشی این دو دارو مطالعه‌ای صورت نگرفته و FDA تنها فلوکستین را در درمان افسردگی تایید کرده است و بالین‌گران بر اساس تجربیات شخصی، اجماع عمومی و نتایج حاصل از تحقیقات در بزرگسالان عمل می‌کنند، بنابراین هدف مطالعه حاضر مقایسه اثر فلوکستین و فلوکسامین بر افسردگی کودکان و نوجوانان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کار آزمایشی بالینی تصادفی دوسوکور بود. با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه برای آزمون تفاوت نسبت موفقیت درمان در دو گروه به ترتیب به میزان ۵۶ درصد فلوکستین

پرسشنامه عوارض دارویی: پرسشنامه عوارض دارویی ضد افسردگی است. در این پرسشنامه عوارض قلبی - عروقی، معدی - روده‌ای، دستگاه اعصاب مرکزی، دهان و بینی، ادراری - تناسلی، پوستی، عضلانی و اسکلتی و سایر موارد سنجیده می‌شود. برای نشان دادن شدت، اگر علامت یا نشانه تداخلی در عملکرد ایجاد نکرده باشد خفیف گفته می‌شود. اگر کمی تداخل ایجاد کرده باشد متوسط بوده و اگر عملکرد به دلیل وجود عارضه مشخصاً تخریب شده باشد، شدید گفته می‌شود. برای تعیین تغییرات نمرات پرسشنامه‌های فوق در زمان‌های T_0, T_2, T_4, T_8 از آنالیز آماری Repeated Measure ANOVA استفاده شد و برای مقایسه تاثیر دو دارو از آزمون t استفاده گردید.

نتایج

سن متوسط کودکان و نوجوانان مورد مطالعه $12/40 \pm 2/63$ سال بود. متوسط سن گروه مورد مطالعه در گروه دارویی فلوکستین $11/75 \pm 1/97$ سال و در گروه دارویی فلووکسامین $13/05 \pm 3/08$ سال بود که از لحاظ آماری این تفاوت معنی‌دار نبود ($P=0/293$). از لحاظ جنسیت ۲۳ نفر پسر (۷۵/۵ درصد) و ۱۷ نفر (۴۲/۵ درصد) دختر بودند. ۱۸ نفر سن زیر ۱۱ سال (۴۵ درصد) و ۲۲ نفر (۵۵ درصد) بالای ۱۱ سال سن داشتند. از نظر سابقه خانوادگی اختلال افسردگی، ۳۲ نفر (۸۰ درصد) دارای سابقه مثبت بودند و از نظر هم‌بودی با سایر اختلالات روانپزشکی، ۳۰ نفر از کودکان و نوجوانان (۷۵ درصد) دارای اختلال هم‌بود بودند. ۳۵ نفر (۸۷ درصد) دارای افکار خودکشی بودند. تفاوت آماری معنی‌داری بین سن و سایر متغیرها در کودکان و نوجوانان دو گروه وجود نداشت (جدول شماره ۱).

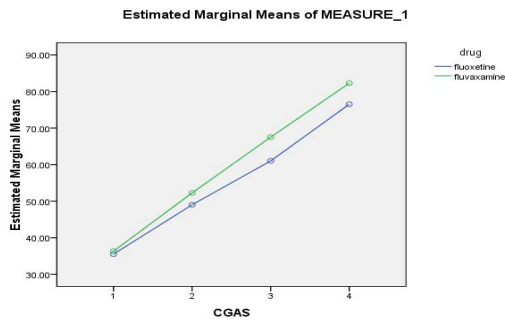
شایع‌ترین ابزار خودسنجی افسردگی برای سنین ۱۷-۷ سالگی است که دارای ۲۷ جزء می‌باشد. این ابزار محدوده نشانه‌های افسردگی شامل خلق پایین، توانایی لذت بردن، عملکردهای نباتی، ارزیابی خود و رفتارهای بین فردی را می‌سنجد. هر جزء آن سه گزینه دارد که از صفر تا دو نمره‌گذاری شده است. کودک باید پاسخی را که به بهترین صورت، حالت وی را در طی دو هفته گذشته توصیف می‌کند، انتخاب نماید. این ابزار برای ارزیابی اختلالات خلقی کاربرد گسترده‌ای دارد. این مقیاس در مراحل مختلف و توسط محققان بسیاری مورد بررسی قرار گرفته است و روایی و پایایی آن تایید شده است. پایایی و روایی این پرسشنامه در ایران به ترتیب ۸۱ و ۸۸ درصد می‌باشد [۱۶].

مقیاس ارزیابی کلی کودکان CGAS: در این درجه‌بندی عملکرد بیمار از ۱ تا ۱۰۰ نمره‌گذاری می‌شود. برای نمره‌گذاری، عملکرد بیمار در حوزه‌ی خانه، مدرسه و هم‌تاهای در نظر گرفته می‌شود. روش نمره‌گذاری به ترتیب زیر است: ۹۱ تا ۱۰۰ عملکرد بسیار عالی در تمام حیطه‌ها، ۸۱ تا ۹۰ عملکرد خوب، ۷۱ تا ۸۰ تخریب عملکرد جزئی، ۶۱ تا ۷۰ عملکرد مختل در یک زمینه، ۵۱ تا ۶۰ عملکرد متغیر و مشکل در چند زمینه، ۴۱ تا ۵۰ تخریب عملکرد متوسط در اکثر حیطه‌ها یا شدید در یک زمینه، ۳۱ تا ۴۰ تخریب عملکرد در چند زمینه، ۲۱ تا ۳۰ عدم توانایی عملکرد در تقریباً تمام زمینه‌ها، ۱۱ تا ۲۰ نیاز به نظارت قابل توجه جهت جلوگیری از صدمه به خود و دیگران (مثل اقدام به خودکشی) و ۱ تا ۱۰ نیاز به مراقبت ۲۴ ساعته به علت پرخاشگری شدید یا رفتارهای خودتخریبی. این مقیاس نوع تعدیل‌شده‌ای از مقیاس ارزیابی کلی بزرگسالان است. این مقیاس دارای اعتبار ۷۹ درصد و پایایی ۸۶ درصد می‌باشد [۱۷].

جدول شماره ۱- مقایسه ویژگی‌های کودکان و نوجوانان در گروه‌های مطالعه قبل از درمان

P	گروه درمانی		متغیرهای دموگرافیک	
	فلوکستین	فلوکسامین		
$P=0/74$	۱۲ (۶۰٪)	۱۱ (۵۵٪)	n=۲۳	پسر
	۸ (۴۰٪)	۹ (۴۵٪)	n=۱۷	دختر
$P=0/52$	۱۰ (۵۰٪)	۸ (۴۰٪)	n=۱۸	۱۱-۸
	۱۰ (۵۰٪)	۱۲ (۶۰٪)	n=۲۲	۱۸-۱۲
$P=0/46$	۱۶ (۸۰٪)	۱۴ (۷۰٪)	n=۳۰	دارد
	۴ (۲۰٪)	۶ (۳۰٪)	n=۱۰	ندارد
$P=0/69$	۱۵ (۷۵٪)	۱۷ (۸۵٪)	n=۳۲	دارد
	۵ (۲۵٪)	۳ (۱۵٪)	n=۸	ندارد
$P=0/63$	۱۷ (۸۵٪)	۱۸ (۹۰٪)	n=۳۵	دارد
	۳ (۱۵٪)	۲ (۱۰٪)	n=۵	ندارد

جهت مقایسه CGAS دو گروه در زمان‌های متوالی مورد مطالعه و با کنترل اثر مخدوش کنندگی مقادیر CGAS اولیه قبل از مطالعه در دو گروه ($P=0/001$) و با توجه به عدم وجود اثر متقابل ($P=0/2$) و لذا امکان مقایسه دو گروه در کل مطالعه، ملاحظه می‌شود که اثر دو دارو بر مقادیر CGAS در طول زمان‌های مطالعه اختلاف معنی‌داری با هم دارد ($P=0/012$). در ضمن با توجه به معنی‌دار شدن اثر زمان در مدل آماری ($P<0/001$) می‌توان نتیجه گرفت که در طول زمان‌های بررسی مطالعه، در هر کدام از دو گروه نیز افزایش معناداری در CGAS رخ داده است (جدول شماره ۲، نمودار شماره ۲). از نظر عوارض دارویی در دو گروه دارویی عوارض خفیف و قابل تحمل گزارش شد. در گروه فلووکسامین یک مورد عارضه پوستی و یک مورد خواب آلودگی گزارش شد و در گروه فلوکستین دو مورد اختلالات گوارشی به صورت بی‌اشتهایی و دل درد و یک مورد بی‌قراری و بی‌خوابی گزارش شد. اکثر عوارض در هفته اول درمان گزارش گردید. از نظر افکار و اقدام به خودکشی در دو گروه هیچ موردی از اقدام به خودکشی گزارش نشد. با احتساب کاهش نمره مقیاس افسردگی (CDI) مساوی یا بیش از ۵۰ درصد به‌عنوان پاسخ به درمان، در هفته چهارم در گروه دارویی فلوکستین ۲۵ درصد و در گروه فلووکسامین ۷۰ درصد کودکان و نوجوانان پاسخ درمانی داشتند. در هفته هشتم در گروه دارویی فلوکستین ۵۵ درصد و در گروه فلووکسامین ۸۵ درصد کودکان و نوجوانان پاسخ درمانی داشتند.



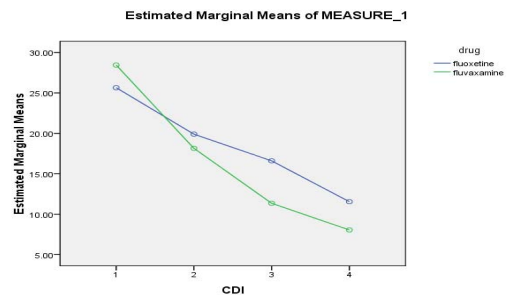
نمودار شماره ۲- مقایسه تغییرات میانگین نمرات عملکرد کلی کودکان و نوجوانان در دو گروه مطالعه

بحث

این مطالعه که با هدف بررسی تاثیر دو داروی فلوکستین و فلووکسامین بر افسردگی کودکان و نوجوانان انجام شد، نشان داد که میانگین نمرات افسردگی و عملکرد کلی دو گروه دارویی مورد مطالعه در پایان هفته هشتم نسبت به آغاز مطالعه به‌طور معنی‌داری کاهش یافت که بیانگر تاثیر دو داروی فلوکستین و فلووکسامین بر بهبودی اختلال افسردگی کودکان و نوجوانان می‌-

میانگین شدت افسردگی کودکان در هفته صفر (آغاز مطالعه) در گروه دارویی فلوکستین $25/6 \pm 10/4$ و در گروه فلووکسامین $28/4 \pm 7/6$ بود که این تفاوت معنی‌دار نبود ($P=0/3$). در هفته هشتم، شدت افسردگی در گروه دارویی فلووکسامین $8/03 \pm 4/8$ و در گروه فلوکستین $11/5 \pm 3/2$ بود که به‌طور معنی‌داری گروه فلووکسامین نسبت به گروه فلوکستین کاهش داشت ($P=0/01$). این تغییرات نشان می‌دهد داروی فلووکسامین در کاهش افسردگی موثرتر بوده است. با انجام آزمون Repeated Measurement جهت مقایسه CDI دو گروه در زمان‌های متوالی مورد مطالعه و با کنترل اثر مخدوش کنندگی مقادیر CDI اولیه قبل از مطالعه در دو گروه ($P<0/001$) و با توجه به وجود اثر متقابل ($P=0/03$)، ملاحظه می‌شود که اختلاف معنی‌دار CDI در زمان ۴ و ۸ هفته بعد از درمان وجود دارد (به ترتیب $P=0/036$ و $P=0/005$). ولی مقدار CDI دو گروه در ۲ هفته بعد از درمان اختلاف معنی‌داری نداشت ($P=0/735$). در ضمن با توجه به معنی‌دار شدن اثر زمان در مدل آماری ($P=0/006$) می‌توان نتیجه گرفت که در طول زمان‌های بررسی مطالعه در هر کدام از دو گروه کاهش معنی‌داری در CDI رخ داده است (جدول شماره ۲، نمودار شماره ۱)؛ به عبارت دیگر دو دارو در دو هفته اول درمان اثرشان بر افسردگی تفاوت معنی‌داری نداشتند، ولی در هفته چهارم و هشتم فلووکسامین به‌طور واضح نسبت به فلوکستین باعث کاهش افسردگی شده بود و این تفاوت معنی‌دار بود. با انجام آزمون Repeated Measurement جدول شماره ۲- میانگین نمرات افسردگی و عملکرد کلی کودکان و نوجوانان در دو گروه درمانی در زمان‌های مختلف

گروه درمانی زمان	فلوکستین n=20		فلوووکسامین n=20	
	CGAF	CDI	CGAF	CDI
هفته ۰	$36/30 \pm 10/74$	$28/45 \pm 7/61$	$35/50 \pm 9/16$	$25/65 \pm 10/49$
هفته ۲	$52/25 \pm 8/50$	$18/15 \pm 15$	$49 \pm 7/18$	$19/90 \pm 7/88$
هفته ۴	$67/50 \pm 10/06$	$11/35 \pm 5/29$	$61 \pm 5/52$	$16/60 \pm 8/08$
هفته ۸	$82/25 \pm 8/34$	$8/05 \pm 4/87$	$76/50 \pm 6/09$	$11/55 \pm 3/23$



نمودار شماره ۱- مقایسه تغییرات میانگین نمرات افسردگی کودکان و نوجوانان در دو گروه مطالعه

باشد. مقایسه اثربخشی این دو دارو نشان داد که داروی فلوو-کسامین بر بهبود علائم افسردگی و عملکرد کلی کودکان اثربخشی مشخص تری داشته است. Emslie و همکاران ۹۶ کودک افسرده را به مدت ۸ هفته با فلوکستین درمان نموده و مشاهده نمودند که ۵۶ درصد کودکان پاسخ زیاد یا خیلی زیادی به درمان داشتند و در ۳۱ درصد از کودکان بیماری به سمت خاموشی رفت [۷]. که با نتایج مطالعه حاضر در مورد تاثیر فلوکستین همخوانی دارد اما در مقایسه با فلووکسامین اثربخشی کمتری داشته است. نتایج مطالعه حاضر موید نتایج به دست آمده از مطالعه Gothelf و همکاران در مورد اثر بخشی فلووکسامین در کودکان افسرده و مضطرب مبتلا به سرطان است. در این مطالعه نیز که به صورت کارآزمایی باز (مطالعه مقدماتی) انجام شده بود، محققین گزارش نمودند که فلووکسامین تاثیر مطلوبی در درمان اضطراب و افسردگی این کودکان داشته و تمامی ۱۵ کودک مبتلا به سرطان خون، کاهش معنی دار در مقیاس افسردگی و اضطراب پیدا کردند [۸]. نتایج مطالعه حاضر در مورد اثر فلووکسامین بر افسردگی با مطالعه Apter و همکاران منطبق می باشد. در مطالعه مذکور ۶ نوجوان ۱۳ تا ۱۸ ساله مبتلا به اختلال افسردگی اساسی و ۱۴ نوجوان مبتلا به وسواس به مدت ۸ هفته تحت درمان با فلووکسامین قرار گرفتند. در این بیماران دوز فلووکسامین ۵۰ میلی گرم در هفته افزایش یافت تا پاسخ درمانی یا عوارض جانبی تظاهر پیدا کند. دوز فلووکسامین تجویزی بین ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی گرم بود. در این مطالعه تمام بیماران مبتلا به افسردگی اساسی در معیار افسردگی بک بهبودی قابل ملاحظه ای از خود نشان دادند. عوارض جانبی در بیماران مورد مطالعه در این بررسی شامل بی خوابی، بیش فعالی، بی قراری، تهیج، اضطراب و هیپومانیا بود و عوارض فوق، خفیف و گذرا بود. تغییری در ضربان قلب، فشار خون، ECG یا آزمون های رایج خونی مشاهده نشد. در هیچ یک از بیماران بررسی شده افزایشی در مقیاس های احتمال خودکشی یا پرخاش گری واضح دیده نشد. محققین در این مطالعه ملاک بهبودی را کاهش مقیاس افسردگی بک به میزان ۵۰ درصد در نظر گرفته بودند و با در نظر گرفتن این کاهش به عنوان پاسخ به درمان، تمامی ۶ بیمار به درمان پاسخ شاخصی داده بودند [۹]. نتایج این مطالعه با مطالعه فعلی تا حدودی هماهنگ می باشد. طبق مطالعه حاضر با در نظر گرفتن ۵۰ درصد کاهش مقیاس افسردگی کودکان به عنوان پاسخ به درمان، ۸۵ درصد بیماران در گروه فلووکسامین بهبودی شاخصی یافتند و عوارض جانبی ایجاد شده در بیماران در حد خفیف بود، و سه مورد عوارض جانبی در گروه فلووکسامین شامل سرگیجه خفیف، خواب آلودگی و راش پوستی گزارش شد. در گروه فلوکستین دو

مورد اختلالات گوارشی به صورت بی اشتهاپی و دل درد و یک مورد بی قراری و بی خوابی گزارش شد. اکثر عوارض در هفته اول درمان گزارش شد. حجم اطلاعات موجود درباره اثربخشی سایر داروهای موجود در خانواده مهار کننده های اختصاصی بازجذب سروتونین در درمان افسردگی کودکان نسبت به فلووکسامین بیشتر است. بیشترین مطالعات در دسترس تاکنون درباره داروی فلوکستین انجام پذیرفته است و نشان داده شده که فلوکستین اساساً به طور ثابتی در درمان افسردگی کودکان و نوجوانان به صورت سرپایی مفید بوده است [۱۸]. در بررسی مروری انجام شده توسط Hjalmarsson و همکاران بیان شده که داروهای مهار کننده باز جذب سروتونین در مقایسه با دارونما اثر شاخص و متوسطی بر بهبودی علائم افسردگی داشته و فلوکستین در مقایسه با سرتالین و پاروکستین در درمان افسردگی کودکان مفیدتر بوده است؛ به طوری که فلوکستین ۱۶ تا ۲۴ درصد بیشتر از دارونما، سرتالین ۱۰ درصد بیشتر از دارونما و پاروکستین ۱۶/۸ درصد بیشتر از دارونما در بهبودی علائم موثر بوده است [۱۹]. یک فاکتور پیچیده در ارزیابی و درمان اختلالات افسردگی در کودکان و نوجوانان وقوع شایع هم بودی است. گزارش شده است که ۷۹ درصد کودکان افسرده قبل از بلوغ، یک اختلال تشخیصی دیگر در محور یک دارند. با توجه به این که در مطالعات مختلف عنوان شده است که بیش از ۹۵ درصد بیماران مبتلا به افسردگی حداقل یک علامت اضطرابی داشته و تا ۶۵ درصد از بیماران مضطرب نیز به افسردگی مبتلا می شوند [۲۰]. در مطالعه حاضر نیز این هم بودی مورد تأیید است؛ به طوری که در ۷۵ درصد کودکان اختلال همراه وجود داشت و بیشترین هم بودی مربوط به اختلالات اضطرابی بود. طبق مطالعات انجام شده فلووکسامین این توانایی را دارد که به صورت هم زمان علائم هر دو اختلال را کاهش داده [۲۱] و در کاهش دراز مدت علائم اختلالات اضطرابی اثربخشی همچون بنزودیازپین ها داشته باشد [۲۳، ۲۲، ۲۰]. می توان چنین نتیجه گیری نمود که فلووکسامین می تواند داروی انتخابی در درمان اختلالات اضطرابی گوناگون در گروه سنی کودکان و نوجوانان به ویژه اختلال وسواسی جبری باشد [۲۴]. از نظر سرعت اثربخشی فلووکسامین در مطالعه حاضر مشاهده شد که فلووکسامین دارویی است که نسبتاً سریع عمل می کند، بهبودی بیماران پس از گذشت دو هفته قابل ملاحظه بود. با وجود این که اثر سریع را می توان به اثر دارونمایی نسبت داد ولی در مطالعات دیگر هم سرعت بیشتر تاثیر این دارو در مقایسه با سایر داروهای ضد افسردگی مطرح شده است [۸]. در یک مطالعه سرعت عمل فلووکسامین با سرتالین در سالمندان مقایسه شده و مشخص گردیده است که

ممکن است چنین عوارضی در مصرف کنندگان فلووکسامین و فلوکستین کمتر وجود داشته باشد. با توجه به این نکته‌ها به نظر می‌رسد، تا انجام مطالعات کامل‌تر و تایید بی‌خطر بودن این دارو در بیماران افسرده و کسانی که احتمال اقدام به خودکشی برای-شان مطرح است، تجویز دارو باید با احتیاط کامل و با گوشزد نمودن این خطر به بیمار و اطرافیان وی انجام پذیرد. از زمان ارائه فلوکسامین به بازارهای مصرف تا کنون احتمال پیدایش تفکرات خودکشی و یا تغییر حالت به سوی مانیا در مصرف کنندگان این دارو به ندرت گزارش شده است. عوارض جنسی که هر از گاهی در بیمارانی که از این دارو استفاده می‌نمایند گزارش شده است، در مورد گروه سنی کودکان موضوعیت چندانی ندارد [۳۰]. در مطالعه حاضر عوارض جانبی قابل ملاحظه‌ای در بیماران مورد بررسی دیده نشد که می‌تواند گواهی بر بی‌خطر بودن این دو دارو در کودکان و نوجوانان بوده؛ هر چند با توجه به حجم نمونه اندک باید با احتیاط به این نتایج نگریست.

نتیجه‌گیری

با توجه به این که افسردگی در کودکان و نوجوانان مشکل بهداشتی جدی است که مستلزم شناسایی و مداخله زودرس می‌باشد و با توجه به نتایج مطالعه حاضر در مورد اثربخشی واضح داروی فلووکسامین نسبت به فلوکستین در درمان این اختلال، فلووکسامین می‌تواند به‌عنوان دارویی موثر و ایمن در درمان اختلال افسردگی اساسی در کودکان و نوجوانان مورد استفاده قرار گیرد. پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای در جهت بررسی تاثیر فلووکسامین در کودکان و نوجوانان افسرده با حجم نمونه بزرگتر انجام پذیرد. انجام چنین پژوهشی می‌تواند راه را جهت ارزیابی و قضاوت دقیق در مورد فواید این دارو در درمان بیماران افسرده باز نماید. با توجه به مدت به‌نسبت کوتاه این مطالعه (۸ هفته) نتیجه‌گیری قاطعی درباره اثربخشی و عوارض طولانی مدت این دارو نمی‌توان ارائه نمود. لذا، پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده از مدت زمان بیشتری برای سنجش اثربخشی این دارو جهت نتیجه‌گیری جامع‌تر استفاده کنند.

تشکر و قدردانی

با سپاس بی‌دریغ از همکاری سرکار خانم رضوان ساعی و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه کاشان که در انجام این طرح با ما همکاری داشتند. این مطالعه برگرفته از طرح پژوهشی ۸۸۱۱ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان می‌باشد.

فلوکسامین سرعت عمل بالاتر داشته و به‌طور مشخص و متفاوتی افسردگی را کاهش داده است، (به‌ترتیب ۷۱/۸ درصد فلووکسامین و ۵۵/۶ درصد سرتالین) [۲۵] که این مطالعه در تایید مطالعه حاضر می‌باشد. همچنین در مطالعه‌ای که توسط Riddle و همکاران بر روی کودکان مبتلا به وسواس انجام شده، فلووکسامین شروع اثر سریع‌تر داشته و به‌خوبی تحمل شده است [۱۵]. در مطالعه‌ای دیگر که توسط Dalery و همکاران انجام شده سرعت اثر و اثربخشی فلوکستین و فلووکسامین در بالغین با یکدیگر مقایسه شده است؛ فلووکسامین شروع اثر زودتری نسبت به فلوکستین داشته و منجر به بهبودی بیشتری در کیفیت خواب گشته است که با مطالعه حاضر هم‌خوان می‌باشد [۲۶]. در مورد اثرات احتمالی داروهای خانواده مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در رابطه با احتمال خودکشی در بیماران نظرات ضد و نقیضی ارائه شده است. در برخی از این مطالعات عنوان شده است که استفاده از برخی از این داروها (مانند پاروکستین) افزایش احتمال اقدام به خودکشی یا تفکرات خودکشی را در پی‌دارد [۲۷] و داروهایی مانند فلوکستین و سیتالوپرام از این نظر بی‌خطر می‌باشند. ولی تاکنون مطالعه خاصی که موید افزایش احتمال خودکشی در افرادی که از فلووکسامین استفاده نموده‌اند، گزارش نشده است. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۳ در نیوزلند به انجام رسیده است، چنین عنوان گردید که فلووکسامین در مقایسه با ایمی‌پرامین و ماپروتیلین اثربخشی سریع‌تری در کاهش تفکرات خودکشی بیماران دارد [۹]. این نتایج با مطالعه حاضر مطابق است و فلووکسامین موجب کاهش اقدام به خودکشی و تفکرات مربوط به آن گردید. Hamrin و همکاران بیان نموده‌اند که داروهای این گروه منافع متوسطی در درمان اختلالات افسردگی کودکان داشته و ممکن است که با افزایش خطر آسیب به خود و خودکشی همراه باشند. در مواردی که قرار است از مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین برای درمان افسردگی کودکان استفاده شود باید ارزیابی تشخیصی، بررسی اختلالات همراه و نظارت دقیقی اعمال شود [۲۸] که باید در هفته‌های نخستین آغاز دارو شدیدتر باشد [۲۹]. در مطالعه حاضر برخلاف دو مطالعه فوق، نه تنها افزایشی در تمایل بیماران مصرف‌کننده فلووکسامین و فلوکستین به خودکشی مشاهده نشد، بلکه موجب از بین رفتن این تفکرات در کسانی شد که دارای چنین تفکراتی بودند. علت این تفاوت می‌تواند در کم بودن حجم نمونه بررسی شده در این مطالعه و یا تفاوت‌های ویژگی‌های جمعیت شناختی مطالعه حاضر با دو مطالعه فوق باشد. نوع داروی مصرفی نیز در این میان بی‌تاثیر نیست و

References:

- [1] Codat A, Mouren-Simeoni MC. Selective serotonin reuptake inhibitors and depression in the child and adolescent. *Encephale* 2000; 26(3): 53-60.
- [2] Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past ten years. Part 1. *J AM Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(11): 1427-39.
- [3] Angold A, Costello EJ, Worthman CM. Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychol Med* 1998; 28(1): 51-61.
- [4] Sadok BJ, Sadok VA, Kaplan & Sadok synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 418-59, 1217.
- [5] Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Posner K, Birmaher B, Ryan N, et al. Texas children's medication algorithm project: update from Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(6): 667-86.
- [6] Kratochvil CJ, Vitiello B, Walkup J, Emslie G, Waslick BD, Weller EB, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric depression: Is the balance between benefits and risks favorable? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(1-2): 11-24.
- [7] Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al. A double blind, randomized placebo controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(11): 1031-7.
- [8] Gothelf D, Rubinstein M, Shemesh E, Miller O, Farbstein I, Klein A, et al. Pilot study: fluvoxamine treatment for depression and anxiety disorder in children and adolescent with cancer. *J AM Acad Adolesc Psychiatry* 2005; 44(12): 1258-62.
- [9] Apter A, Ratzoni G, King RA, Weizman A, Iancu I, Binder M, et al. Fluvoxamine open label treatment of adolescent in patients with obsessive-compulsive disorder or depression. *J AM Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33(3): 342-8.
- [10] Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in children depression: psychiatric review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363(9418): 1341-5.
- [11] Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA. Fluvoxamine in treatment of anxiety disorder in children and adolescents. *N Eng J Med* 2001; 344: 127-85.
- [12] Biederman J, Spencer T. Psychopharmacology. In: Wiener JM, Dulcan MK (eds). Textbook of child and adolescent psychiatry. 3rd ed. American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC; 2004.
- [13] Green WH. Child and adolescent clinical psychopharmacology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 230.
- [14] Lewis H, Child and adolescent. Psychiatry a Comprehensive text book. 4th ed. Chapter 73: Alcohol and drug abuse in children and adolescents. 2006.
- [15] Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, Yang HM, Claghorn JL, Gaffney G, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(2): 222-9.
- [16] Rajabi GH R. Assess the validity and reliability of the depression (CDI in adolescents 13 to 15 years old). *J Psychol Education* 2009; 37(1).
- [17] Molavi P, Shahrivar Z, Mahmodi G, Bashirpoor S, Sharghi A, Nikparvar F. Six-month outcome predictor factors of manic and mixed bipolar disorders of children and adolescents admitted in Tehran Rozbeh Hospital. *J Ardabil Univ Med Sci* 2012; 11(3): 269-81. [in Persian]
- [18] Farley RL. Pharmacological treatment of major depressive disorder in adolescents. *Scientific World Journal* 2005; 5: 420-6.
- [19] Hjalmarsson L, Corcos M, Jeammet P. Selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder in children and adolescents (ratio of benefits/risks). *Encephale* 2005; 31(3): 309-16.
- [20] Myers K, Collet B. Rating Scales. In: Wiener JM, Dulcan MK, editors. Textbook of child and Adolescent Psychiatry. 3th ed. American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC; 2004. p. 156.
- [21] Nutt D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 8: 11-6.
- [22] Houck C. An open-label study of fluvoxamine for mixed anxiety-depression. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34(2): 225-7.
- [23] Chabannes JP, Douge R, Baro P. Fluvoxamine and anxiety: efficacy of fluvoxamine on anxiety in two double blind comparative studies among anxiety-depressed patients. *Nervure* 1989; 7(S): 1-4.
- [24] Laws D, Ashford JJ, Anstee JA. A multicenter double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81(2): 185-9.
- [25] Rossini D, Serretti A, Franchini L, Mandelli L, Smeraldi E, De Ronchi D, et al. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: A double blind, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(5): 471-5.
- [26] Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomized comparison. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18(5): 379-84.
- [27] Wallace AE, Neily J, Weeks WB, Freidman MJ. Cumulative meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric depression: Did unpublished studies influence the

efficacy/safety debate? *J Child Adol Psychopharmacol* 2006; 16(1-2): 37-58.

[28] Hamrin V, Scahill L. Selective serotonin reuptake inhibitors for children and adolescents with major depression: current controversies and recommendations. *Issues Ment Health Nurs* 2005; 26(4): 433-50.

[29] Scahill L, Hamrin V, Pachler ME. The use of

selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents with major depression. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 2005; 18(2): 86-9.

[30] Buchberger R, Wagner W. Fluvoxamine: safety profile in extensive post-marketing surveillance. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35(3): 101-8.