

## مقایسه آثار درمان هشت هفته‌ای با فلوکستین و ایمپیرامین بر قند خون ناشتا در بیماران مبتلا به افسردگی

پدیده فائلی<sup>۱</sup>، محمد زمان کامکار<sup>۲</sup>، مژده مصباحی<sup>۳</sup>، سمین دشتی خویدکی<sup>۴</sup>، اسماعیل شاهسونده<sup>۵</sup>، مجید صادقی<sup>۶</sup>

### چکیده

**مقدمه:** این مطالعه به منظور مقایسه آثار فلوکستین و ایمپیرامین روی قند خون ناشتا در بیماران افسرده طراحی گردید. **روشها:** ۶۰ بیمار غیر دیابتی که بر مبنای معیارهای DSM-IV مبتلا به افسردگی بودند در این مطالعه تصادفی دو سویه کور (double blind) وارد شدند. این بیماران هیچگونه دارویی که روی گلوکز خون ناشتا (FBG) اثر بگذارد از دو هفته قبل از شروع مطالعه و در طی پژوهش دریافت نکردند. بیماران به طور تصادفی در یکی از دو گروه تحت درمان با فلوکستین (۴۰-۲۰ میلی گرم روزانه) یا ایمپیرامین (۷۵-۲۰۰ میلی گرم روزانه) به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. قند خون ناشتا برای هر بیمار در شروع دریافت داروی ضد افسردگی و سپس ۴ و ۸ هفته بعد از شروع درمان ضد افسردگی اندازه‌گیری می‌شد. ۱۹ بیمار در گروه فلوکستین و ۲۴ بیمار در گروه ایمپیرامین مطالعه را به پایان رسانیدند.

**یافته‌ها:** در گروه تحت درمان با فلوکستین میانگین غلظت FBG پایه ۸۸/۵ mg/dL بود که در هفته چهارم به ۸۵/۷۹ mg/dL (p = ۰/۷۳) و در هفته هشتم به ۷۹/۸۲ mg/dL (P < ۰/۰۰۱) کاهش یافت. در گروه بیماران مصرف کننده ایمپیرامین میانگین قند خون ناشتا قبل از شروع درمان ۸۶/۹۶ mg/dL بود که در هفته چهارم درمان به ۸۹/۷۱ mg/dL (P = ۰/۰۷۹) و در هفته هشتم به ۹۶/۹۰ mg/dL (P < ۰/۰۰۱) افزایش یافت.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه ۸ هفته‌ای نشان داد که درمان بیماران افسرده با فلوکستین ممکن است به کاهش FBG منجر گردد در حالی که درمان این بیماران با ایمپیرامین به مدت ۸ هفته می‌تواند FBG را افزایش دهد. بنابراین پیشنهاد می‌شود که FBG در شروع و طی درمان با فلوکستین یا ایمپیرامین پایش گردد.

**کلیدواژه‌ها:** قند خون ناشتا، فلوکستین، ایمپیرامین، افسردگی

۱- استادیار، گروه داروسازی بالینی (فارماکوتراپی)، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- رزیدنت روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- دکتر داروساز، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- فارماکوتراپیست، گروه داروسازی بالینی (فارماکوتراپی)، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- استادیار، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۶- دانشیار، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* **نشانی:** دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه داروسازی بالینی (فارماکوتراپی)، کد پستی: ۱۴۱۷۴، صندوق پستی

۰۲۱-۶۱۱۲۹۲۶؛ تلفن: ۰۲۱-۶۴۶۱۱۷۸؛ پست الکترونیک: mmppg@yahoo.com

## مقدمه

فلوکستین یک مهارکننده اختصاصی بازبرداشت (reuptake) سروتونین و ایمپیرامین، یک ضدافسردگی سه حلقه‌ای است که هر دو در درمان اختلال افسردگی کاربرد زیادی دارند. طبق آمارهای گزارش شده، شیوع مادام‌العمر بیماری افسردگی ۱/۱۷٪ می‌باشد [۱]. ذکر این نکته لازم است که بعضی از بیماران ممکن است از علائمی از بیماری افسردگی رنج ببرند در حالی که معیارهای DSM<sup>۱</sup> را جهت تشخیص این بیماری به طور کامل دارا نباشند. برای مثال بسیاری از علائم بیماری افسردگی و اضطراب مشابه است لذا ارزیابی دقیق شیوع هر کدام از بیماریهای خلقی در جامعه دشوار می‌باشد. داروهای ضدافسردگی موجود از نظر خصوصیات فارماکولوژیک، تداخلات دارویی و عوارض جانبی کوتاه و بلندمدت با یکدیگر تفاوت دارند. با این حال این داروها از نظر کارایی کلی و مدت زمان مورد نیاز برای پاسخ‌دهی، تفاوت چندانی با یکدیگر ندارند. فلوکستین و ایمپیرامین دو داروی ضد افسردگی رایج در درمان این بیماری هستند. فلوکستین نخستین مهارکننده اختصاصی بازبرداشت سروتونین (SSRI)<sup>۲</sup> می‌باشد که به بازار دارویی عرضه گشت. این دارو در اوایل دهه ۱۹۷۰ تولید شد و از سال ۱۹۸۸ برای مصرف در آمریکا معرفی گردید و از آن زمان جزء پرمصرف‌ترین داروها بوده است. اثر درمانی داروهای خانواده SSRI در نتیجه توانایی این داروها برای جلوگیری از بازبرداشت سروتونین در بخش پیش‌سیناپسی پایانه‌های عصبی است. البته لازم است بدانیم که داروهای این خانواده روی ناقل‌های عصبی دیگر هم اثر دارند. در طی دو دهه اخیر شواهدی دال بر کاهش انتقالات عصبی سروتونین طی دوره‌های افسردگی به‌دست آمده است. داروهای خانواده SSRI در درمان بیماری افسردگی کارایی مشابهی دارند. فلوکستین طولانی‌ترین نیمه عمر (۲۶-۲۲۰ ساعت) را در این خانواده دارد. این نیمه‌عمر طولانی به دلیل وجود یک متابولیت فعال به نام نورفلوکستین

می‌باشد. تمام داروهای خانواده SSRI پس از مصرف خوراکی به خوبی جذب شده و به میزان زیادی در کبد متابولیزه می‌شوند [۳،۲]. تاریخچه مصرف ایمپیرامین بسیار قدیمی‌تر از داروهای SSRI است. ایمپیرامین همانند دیگر داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCAs)<sup>۳</sup> با مهار بازبرداشت آمین‌های بیوژنیک (نوراپی‌نفرین و سروتونین) در پایانه‌های عصبی موجب تقویت عمل این آمین‌ها در دستگاه عصبی مرکزی می‌گردد. ایمپیرامین همچنین با بلوک گیرنده‌های H1 و 1 alfa سبب آرامش (sedation)، افزایش اشتها و افت فشار خون وضعیتی می‌شود. این دارو با آثار آنتی‌کولینرژیک خود باعث پیدایش عوارضی مانند یبوست، تاری دید و احتباس ادرار می‌گردد.

نیمه عمر ایمپیرامین ۲۸-۶ ساعت است. این دارو به میزان زیادی در کبد متابولیزه شده، یکی از متابولیت‌های فعال آن دزیپرامین می‌باشد [۲]. گزارش‌هایی در مورد تغییر قند خون ناشتا (FBG) در بیماران دیابتی تحت درمان با TCAs و SSRIs وجود دارد. با این حال، نویسندگان این مقاله در بررسی‌های خود هیچ مطالعه‌ای که به مقایسه آثار TCA و SSRI بر قند خون در بیماران افسرده غیردیابتی پرداخته باشد، نیافتند. دکتر Goodnick و همکارانش طی یک مقاله مروری شیوع افسردگی در بیماران دیابتی را ۸/۵-۲۷/۳٪ اعلام کردند. این پژوهشگران در مقاله خود بروز هیپرگلیسمی و افزایش تمایل به کربوهیدرات‌ها در اثر مصرف ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای در بیماران دیابتی افسرده را به میزان ۲۰۰-۸۶٪ گزارش کردند. از سوی دیگر، درمان این نوع بیماران با داروهای خانواده SSRI می‌تواند FBG را به میزان ۳۰٪ کاهش دهد. نوراپی‌نفرین ممکن است با افزایش گلوکونئوزنز و گلیکوژنز به هیپرگلیسمی منجر گردد. بنابراین ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای هم می‌توانند با آثار برجسته نورآدرنرژیک خود چنین تغییرات متابولیکی را پدید آورند [۴]. Daubresso و همکارانش ۸۲ بیمار چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ (NIDDM)<sup>۴</sup> را که تحت درمان با داروهای خوراکی کاهنده قند خون بودند مورد مطالعه قرار دادند. ۳۹ نفر از این بیماران تحت

<sup>1</sup> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

<sup>2</sup> Selective serotonin reuptake inhibitor

<sup>3</sup> Tricycles antidepressants

<sup>4</sup> Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus

۶۰ بیمار که با معیارهای مطالعه هماهنگی داشتند به پایان رسید. این بیماران از حداقل دو هفته قبل از ورود به مطالعه و در طول تحقیق هیچگونه دارویی که روی سطح FBG اثر داشته باشد (کورتیکواستروئیدها، بتابلاکرها، سولفونیل اوره ها، انسولین، متفورمین، داروهای آنتی سایکوتیک...) دریافت نمی کردند. بیماران مبتلا به دیابت قندی، سابقه انفارکتوس و دیگر بیماریهای قلبی و خانمهای باردار از این مطالعه خارج شدند. به علاوه، هیچکدام از بیماران مورد بررسی در طی ۶ ماه قبل از شروع داروهای ضد افسردگی مذکور، تحت شوک درمانی (ECT)<sup>۱</sup> قرار نگرفته بودند. این بیماران به طور تصادفی در یکی از دو گروه مصرف کننده فلوکستین خوراکی (۲۰-۴۰ میلی گرم روزانه) یا ایمپرامین (۷۵-۲۰۰ میلی گرم روزانه) به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. برای این بیماران در صورت نیاز جهت کنترل اضطراب، آژیتاسیون یا خواب، بنزودیازپین تجویز شد. برای تمام بیماران قبل از شروع درمان، همچنین ۴ و ۸ هفته بعد از شروع درمان ضد افسردگی FBG اندازه گیری گردید. تحلیل آماری یافته های این مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۹، صورت گرفت. برای بررسی تغییرات FBG نسبت به سطح پایه در هر گروه از آزمون t استیوودنت دوسویه مزدوج (paired two-sided student's t-test) استفاده شد. تفاوتها زمانی که  $P < 0/05$  بود معنی دار در نظر گرفته می شد.

### یافته ها

۱۹ بیمار (۱۲ مرد و ۷ زن) در گروه تحت درمان با فلوکستین و ۲۴ بیمار (۱۵ زن و ۹ مرد) در گروه تحت درمان با ایمپرامین قرار گرفتند. در گروه فلوکستین میانگین FBG پایه (قبل از شروع درمان)  $14/60 \pm 88/50$  mg/dL، میانگین FBG در هفته چهارم درمان  $16/12$  mg/dL  $\pm 79/82$  و در هفته هشتم درمان  $15/36 \pm 79/82$  mg/dL بود. همان طور که ملاحظه می شود FBG در هفته چهارم و هشتم درمان با فلوکستین نسبت به سطح FBG قبل از شروع درمان کاهش نشان داده است که این کاهش در هفته چهارم معنی دار نبود ( $P=0/73$ ) لیکن کاهش ایجاد

درمان با فلوکستین و ۴۳ نفر تحت درمان با دارونما قرار گرفتند. FBG بیماران این دو گروه در هفته های سوم و هشتم مطالعه مورد مقایسه قرار گرفت. در هفته سوم، سطح FBG در گروه مصرف کننده فلوکستین به میزان  $mmol/L$   $1/5$  و در گروه دریافت کننده دارونما  $mmol/L$   $0/4$  کاهش نشان داد. در هفته هشتم مطالعه، FBG در گروه مصرف کننده فلوکستین به میزان  $mmol/L$   $1/7$  و در گروه دارونما  $mmol/L$   $0/2$  کاهش یافت. مقایسه این دو گروه نشان داد که کاهش غلظت FBG در بیماران دریافت کننده فلوکستین از بیماران دریافت کننده دارونما بیشتر است [۵]. در تحقیق دیگری که توسط O'Kane و همکارانش صورت گرفت ۱۹ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (NIDDM) که به مدت ۱۲ ماه فلوکستین (۶۰ mg روزانه) یا دارونما گرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. غلظت FBG در بیماران دریافت کننده فلوکستین در ماههای ۳ و ۶ کاهش چشمگیری را نشان داد (به ترتیب  $1/9$  mmol/L و  $1/8$  mmol/L) ولی چنین تغییری در ماههای نهم و دوازدهم درمان دیده نشد [۶].

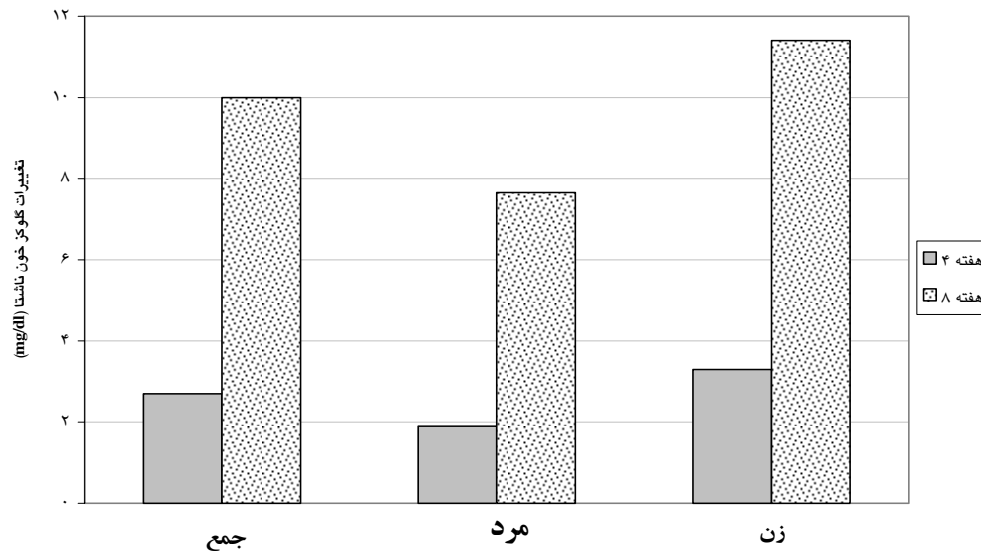
Lustman و همکارانش در مقاله خود عنوان کرده اند که نورتریپتیلین (یک ضد افسردگی سه حلقه ای) به علت ایجاد عارضه هیپرگلیسمی، بر کنترل قند خون در بیماران دیابتی افسرده اثر منفی دارد در حالی که داروهای خانواده SSRI فاقد چنین اثری هستند [۷]. همین محقق در یک مطالعه ۸ هفته ای روی ۵۴ بیمار افسرده دیابتی نشان داد که میانگین هموگلوبین گلیکوزیله ( $HbA_{1c}$ ) در گروه تحت درمان با فلوکستین در مقایسه با گروه مصرف کننده دارونما بهتر کنترل می گردد و لیکن این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود [۸].

این مطالعه به منظور بررسی اثرات فلوکستین و ایمپرامین روی قند خون ناشتا در بیماران غیردیابتی مبتلا به افسردگی طراحی گردید.

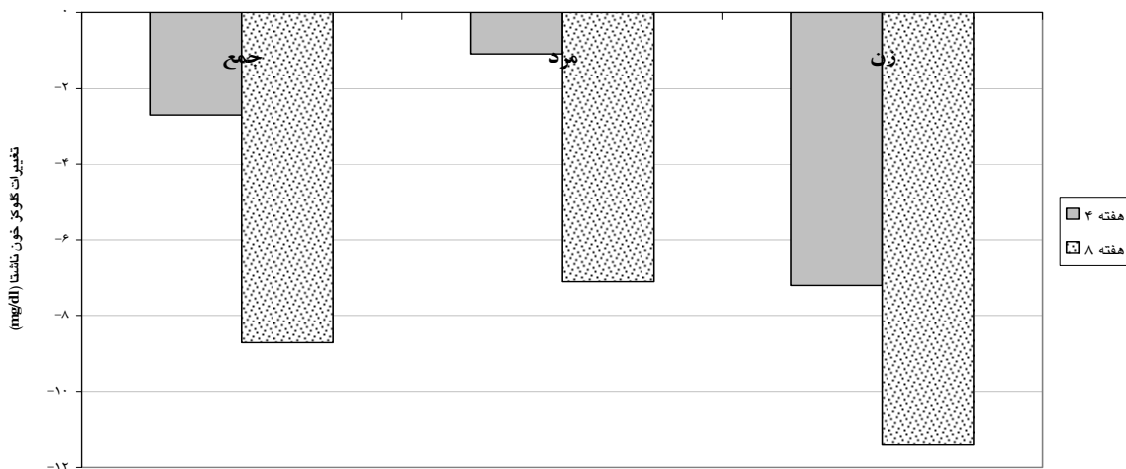
### روشها

۶۰ بیمار بزرگسال (۶۵-۱۸ سال) غیر دیابتی مبتلا به افسردگی (بر مبنای معیارهای DSM-IV) در این مطالعه تصادفی دو سویه کور وارد شدند. مطالعه با ۴۳ نفر از این

<sup>1</sup> Electroconvulsive therapy



نمودار ۱- تغییرات گلوکز خون ناشتا در بیمارانی که ایمپیرامین مصرف می‌کنند



نمودار ۲- تغییرات گلوکز خون ناشتا نسبت به سطح پایه در بیمارانی که فلوکستین مصرف می‌کنند

افزایش داشته است که این افزایش در هفته چهارم چشمگیر نبود ( $P=0/079$ ) ولی افزایش مشاهده شده در هفته هشتم درمان در مقایسه با سطح FBG قبل از شروع درمان از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P<0/001$ ) (نمودار ۲). افزایش غلظت FBG در بیماران تحت درمان با ایمپیرامین و کاهش FBG در بیماران مصرف کننده فلوکستین مستقل از متغیرهای سن و جنس بود.

شده در هفته هشتم درمان نسبت به زمان قبل از شروع درمان از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P<0/001$ ) (نمودار ۱). در گروه مصرف کننده ایمپیرامین میانگین FBG قبل از شروع درمان  $86/96 \pm 9/50$  mg/dL، در هفته چهارم درمان  $89/71 \pm 7/32$  mg/dL و در هفته هشتم درمان  $96/90 \pm 10/80$  mg/dL بود. همان‌طور که ارقام نشان می‌دهد FBG در هفته چهارم و هشتم درمان با ایمپیرامین نسبت به سطح آن قبل از شروع این دارو

## بحث

است غلظت سرمی FBG بیماران افسرده که خطر بالایی برای ابتلا به دیابت دارند یا FBG آنها نزدیک به حد بالا یا حد پایین طبیعی است، پیش از شروع درمان با ایمپیرامین یا فلوکستین مورد توجه قرار گیرد. به علاوه، ممکن است پایش FBG بعد از شروع داروهای ضد افسردگی مذکور در این بیماران از پیدایش مشکلات بیشتر جلوگیری کند. البته در نظر گرفتن بیماریهای دیگر و تداخلات دارویی قبل از شروع فلوکستین یا ایمپیرامین نیز حائز اهمیت است. این مطالعه نشان می دهد که احتمالاً برای بیماران افسرده که دارای FBG در حد بالای طبیعی هستند یا خطر بالایی برای پیدایش دیابت دارند، فلوکستین انتخاب بهتری است. ارزیابی آثار مصرف بلندمدت ایمپیرامین و فلوکستین بر قند خون ناشتا در بیماران افسرده غیردیابتی مطالعات بیشتری را در این زمینه طلب می کند.

این مطالعه ۸ هفته‌ای نشان‌دهنده کاهش غلظت سرمی FBG در بیماران افسرده غیردیابتی تحت درمان با فلوکستین و افزایش سطح سرمی FBG در این نوع بیماران در صورت تجویز ایمپیرامین است. گرچه تغییرات FBG در این دو گروه بیماران در محدوده طبیعی می باشد و ممکن است به نظر برسد که این یافته‌ها از لحاظ بالینی ارزشی ندارد، این تغییرات در بیمارانی که FBG آنها نزدیک به حد پایین یا حد بالای طبیعی می باشد یا در بیمارانی که در خطر ابتلا به دیابت هستند (بیماران با سابقه فامیلی دیابت، چاقی) اهمیت بالینی پیدا می کند. لازم به ذکر است که طول مدت این مطالعه برای نشان دادن آثار مزمن داروهای ضد افسردگی مورد مطالعه بر FBG کافی نیست. با توجه به یافته‌های این مطالعه، ما معتقدیم که بهتر

## مآخذ

1. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month Prevalence of DSM-III – R Psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
2. Devane CL. Cyclic antidepressants. In: Murphy JE (editor). *Clinical Pharmacokinetics Pocket Handbook*. Bethesda: ASHP; 1993: 49-70.
3. Kando JC, Wells BG, Hayes PE. Depressive Disorders. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM (editors). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 4<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 1999: 1141-60.
4. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VMV. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995; 56: 128-35.
5. Daubresso JC, Kolanowski J, Krzentowski G, Kutnowski M, Scheen A, Van Gaal L. Usefulness of fluoxetine in obese non-insulin-dependent diabetics: a multicenter study. *Obesity Research* 1996; 4: 391-6.
6. O'Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Medicine* 1994; 11: 105-110.
7. Lustman P, Clouse RE, Tankosic T. Managing depression in patients with diabetes. *Primary Care Special Edition* 2001; 5:19-21.
8. Lustman PJ, Freeland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 618-23.