

تأثیر ربوکستین در درمان افسردگی کودکان و نوجوانان: یک مطالعه کلینیکی آینده‌نگر

چکیده

اشرف تشکری^{۱*}

فریبا عربگل^۲

لیلی پناغی^۳

رزیتا داوری آشتیانی^۲

۱- گروه روانپزشکی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی

جندی شاپور اهواز

۲- گروه روانپزشکی اطفال، مرکز تحقیقات علوم

رفتاری- بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم

پزشکی شهید بهشتی

۳- گروه بهداشت خانواده، پژوهشکده خانواده،

دانشگاه شهید بهشتی

*نویسنده مسئول، اهواز، جندی شاپور کوی گلستان

صندوق پستی ۱۷۳ اکد پستی ۶۱۳۵۵

تلفن: ۰۶۱۱-۳۳۴۳۰۹۷

email: Tashakori-Doctor@yahoo.com

کلمات کلیدی: کودکان و نوجوانان، افسردگی، ربوکستین، درمان

مقدمه

اخیراً اختلالات خلقی در کودکان و نوجوانان بیشتر شناسایی و درمان می‌شوند.^۱ شیوع افسردگی اساسی (Major Depression) در کودکان سنین مدرسه حدود ۲٪ و در نوجوانان حدود ۵٪ است. شیوع اختلال کج خلقی Dysthymia نیز حدود ۳٪ - ۲/۵٪ است. شروع اختلال افسردگی در کودکی با افزایش عود، افزایش شدت و زمان بیماری و عوارض بیشتر نسبت به بزرگسالان همراه است. این کودکان ممکن است دچار اختلال سلوک، سوء مصرف مواد یا الککل، رفتارهای ضد اجتماعی، اقدام به خودکشی یا خودکشی موفق شوند.

کودکان و نوجوانان مبتلا به افسردگی اساسی ممکن است دچار توهم و هذیان،^۱ علائم اضطرابی یا اختلال اضطرابی^۲ و اختلال در عملکرد تحصیلی یا روابط با همسالان بشوند.^۱ دوره افسردگی اساسی در کودکان به طور متوسط ۹ ماه بوده و احتمال عود آن ظرف دو سال ۴۰٪ و ظرف پنج سال ۷۰٪ است. در اختلال کج خلقی زودرس خطر بروز همزمان افسردگی اساسی ۷۰٪ است.^۱ با توجه به مطالب فوق درمان اختلال افسردگی اساسی و کج خلقی در کودکان و نوجوانان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در حال حاضر اتفاق نظر روشن و واضحی در مورد درمان افسردگی کودکان و نوجوانان وجود ندارد.

در ادرار، سردرد، یبوست، احتقان بینی، تعریق، سرگیجه، خشکی دهان، کاهش میل جنسی و بی خوابی. افزایش فشار خون و ضربان قلب به خصوص در مقادیر بالا ممکن است اهمیت بالینی پیدا کند. ربوکستین کمتر از مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین اضطراب، تهوع و مهار عملکرد جنسی ایجاد می‌کند. در مصرف طولانی مدت عوارض جانبی آن بیشتر از دارونما نیست. ربوکستین سمیت قلبی و تداخل دارویی مهمی نداشته و حملات تشنجی را افزایش نمی‌دهد. این دارو اثر مهار روی آنزیمهای کبدی ندارد.^{۱۸} ربوکستین در کودکان و نوجوانان کمتر مطالعه شده است. مطالعه Ratner و همکارانش (۲۰۰۵) نشان داد که ربوکستین علاوه بر مؤثر بودن در کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال بیش فعالی - کم توجهی (ADHD) Attention Deficit Hyperactivity Disorder مقاوم به متیل فنیدیت، علائم افسردگی آنان را نیز مشخصاً کاهش می‌دهد. عوارض جانبی دارو نیز نسبتاً خفیف و گذرا بوده و شایع‌ترین آنها گیجی، تسکین و شکایات گوارشی بود.^{۲۲} مطالعه موزس Mozes و همکارانش (۲۰۰۵) نیز نشان داد که ربوکستین در درمان علائم اختلال سلوک - پرجنبی Hyperkinetic - Conduct Disorder و علائم همراه مانند پرخاش‌گری، تکانش‌گری، اضطراب و افسردگی مؤثر است و خوب تحمل می‌شود.^{۳۳} با توجه به اهمیت درمان افسردگی کودکان و نوجوانان و محدودیت گزینه‌های دارویی در این طیف سنی، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ربوکستین در درمان افسردگی کودکان و نوجوانان انجام گرفت.

روش بررسی

مطالعه به روش کارآزمایی بالینی قبل و بعد- clinical trial before study انجام شد. جمعیت مورد مطالعه افراد دختر و پسر ۷-۱۷ ساله مراجعه کننده به درمانگاه روانپزشکی بیمارستان امام حسین بودند که اختلال افسردگی اساسی یا اختلال کج خلقی داشتند. حجم نمونه ۲۰ نفر تعیین شد. نمونه گیری به روش آسان انجام گرفت. ابتدا از بیمارانی که علائم افسردگی داشتند جهت تشخیص افسردگی و اختلالات همراه مصاحبه بالینی بر مبنای فهرست کیدی برای اختلالات عاطفی و اسکیزوفرنی کودکان سنین مدرسه Kiddies Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (k-SADS) به عمل می‌آمد. مصاحبه با والدین و بیمار انجام می‌گرفت. فهرست

مطالعات انجام شده در زمینه درمان دارویی افسردگی در این طیف سنی بر خلاف بزرگسالان محدود می‌باشد.^{۲۳} بنابراین متخصصین بالینی بیشتر بر اساس تجربیات شخصی، اجماع عمومی و نتایج حاصل از تحقیقات در بزرگسالان عمل می‌کنند.^۲ داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای Tricyclic Antidepressants به دلیل عدم تأثیر در افسردگی کودکان و نوجوانان استفاده نمی‌شوند.^۴ در حال حاضر علی‌رغم کافی نبودن قرائن حاکی از اثربخشی مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین Serotonin Specific Reuptake Inhibitor (SSRI) در افسردگی کودکان و نوجوانان، این داروها به دلیل نیمرخ عوارض جانبی مطلوب خط اول درمان محسوب می‌شوند.^{۱۳، ۱۴} با وجود پاسخ نسبتاً خوب به مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین، ۴۰٪ - ۳۰٪ کودکان پاسخ کافی نداده و مشخص نیست که در این موارد انتخاب بعدی چیست؟^۴ با توجه به محدودیت در انتخاب داروهای ضدافسردگی کودکان و نوجوانان مطالعه در مورد سایر داروهای ضدافسردگی خصوصاً با تأثیر بر گیرنده‌های غیر سروتونینی ضروری است. داروهای ضدافسردگی بیشتر از طریق تأثیر روی سروتونین و نوراپی‌نفرین افسردگی را کاهش می‌دهند.^۱ ولی عدم وجود داروی ضدافسردگی که اختصاصاً روی دستگاه نورآدرنژیک اثر کند باعث شده که نقش نورآدرنالین نسبت به سروتونین در سبب‌شناسی و درمان اختلالات روانپزشکی کمتر مورد توجه قرار گیرد. در صورتی که نقش محوری نورآدرنالین در اختلالات خلقی مشخص شده است.^۶ ربوکستین (reboxetine) جدیدترین و تنها داروی ضد افسردگی مهارکننده اختصاصی بازجذب نوراپی‌نفرین می‌باشد^{۷، ۶} که تأثیر آن بر سایر گیرنده‌ها کم است. از اینرو عوارض جانبی کمی دارد.^{۱۵، ۱۶} ربوکستین در درمان اختلال افسردگی اساسی^{۱۳-۱۴} و کج خلقی،^{۱۸} افسردگی شدید^{۱۴} و مقاوم به درمان^{۱۵، ۷} بزرگسالان مفید است. این دارو در افسردگی همراه با کاهش انرژی و اضطراب بزرگسالان مؤثر است.^{۱۶، ۱۷} ربوکستین تأثیر مثبتی در تسهیل خواب،^{۱۸} انرژی،^{۱۷، ۱۶، ۱۷} علاقه و تمرکز،^{۱۶، ۱۷} عملکرد شناختی،^{۱۸، ۱۹} کندی روانی حرکتی،^{۱۲} اضطراب،^{۲۰، ۱۶، ۱۵، ۱۲، ۱۷، ۱۶} جمعیت هراسی،^{۱۸} اختلال هراس،^{۲۱} خود پنداره منفی و سطح پایین فعالیت اجتماعی دارد.^{۱۸، ۱۹} این دارو همانند مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین در بزرگسالان خوب تحمل می‌شود.^{۱۱، ۱۸} شایع‌ترین عوارض جانبی آن عبارتند از تأخیر

ملاکهای تشخیصی چهارمین راهنمای تشخیصی و آماری بیماریهای روانی DSMIV نیز تکمیل می‌گردد. در صورتی که بیماران براساس نظر دو روانپزشک کودک و نوجوانان و طبق ملاکهای چهارمین راهنمای تشخیصی و آماری بیماریهای روانی تشخیص افسردگی اساسی و یا کج خلقی داشتند و حاضر به شرکت در مطالعه بودند وارد مطالعه می‌شدند. معیار دیگر ورود به مطالعه کسب حداقل نمره ۱۲ از مقیاس افسردگی کودکان Children's Depression Inventory (CDI) بود. ضمناً بیمارانی انتخاب می‌شدند که حداقل طی دو هفته قبل از شروع مطالعه داروی ضدافسردگی نگرفته باشند. از طرفی بیمار نباید به داروی ضدافسردگی قبلی پاسخ داده باشد. ضوابط حذف نمونه شامل عقب ماندگی ذهنی، وجود اختلال طبی جدی، وجود اختلال روانی شدید مانند پسیکوز، اختلال دوقطبی، افسردگی شدید با علائم کاتاتونی Catatonia و افکار یا اقدام به خودکشی بود. قبل از شروع مطالعه از بیمار یا والدین رضایت نامه کتبی گرفته می‌شد و پرسشنامه مشخصات بیماران تکمیل می‌گشت و نمره عملکرد کلی بیمار نیز ثبت می‌شد. وزن بیمار، فشارخون و نبض اندازه‌گیری شده و معاینه جسمی به عمل می‌آمد. سوابق طبی بیمار نیز پرسیده می‌شد. پس از انجام مراحل فوق ربوکستین در اختیار بیمار قرار داده می‌شد. میزان شروع دارو یک میلی‌گرم در شب بود که صورت تحمل بیمار، طی سه روز به یک میلی‌گرم دوبار در روز می‌رسید. در صورت عدم پاسخ و تحمل دارو، تا هفته چهارم میزان دارو حداکثر به شش میلی‌گرم در روز می‌رسید. بیشتر میزان دارو به دلیل تسکین و خواب آلودگی در شب به بیمار داده می‌شد. نمونه‌ها پس از بررسی ابتدایی در هفته‌های یکم، دوم، چهارم و هشتم مجدداً به درمانگاه مراجعه کرده و مورد ارزیابی واقع می‌شدند. در تمام مدت مطالعه امکان تماس تلفنی از طرف پزشک و بیمار وجود داشت. مدت مطالعه هشت هفته بود. در هفته‌های ۱، ۲، ۴، ۸، پرسشنامه افسردگی کودکان و پرسشنامه عوارض دارویی تکمیل می‌گردید. عملکرد بیمار، نبض، فشار خون و وزن بیمار اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. قبل از تکمیل پرسشنامه عوارض دارویی ابتدا یک سؤال باز پاسخ در مورد عوارض دارویی از بیمار یا والدین پرسیده می‌شد. برای عارضه بی‌خوابی مقاوم ۰/۲۵ میلی‌گرم کلونازپام Clonazepam و برای عارضه بی‌اشتهایی مقاوم ۲-۴ میلی‌گرم سیپروهپتادین Ciproheptadin داده می‌شد.

ابزار ارزیابی: الف) فهرست کیدی برای اختلالات عاطفی و اسکیزوفرنی کودکان سنین مدرسه: این پرسشنامه را می‌توان در مورد کودکان ۶-۱۸ ساله به کار برد. این مصاحبه نیمه ساختار یافته حاوی سؤالات چندگانه با فضایی برای پاسخگویی است و برای تصریح بیشتر نشانه‌ها تدوین شده است. این ابزار تشخیصی اطلاعات مربوط به تشخیصی فعلی و نشانه‌های سال گذشته را آشکار می‌کند. نوعی از آن برای پرداختن به تشخیص‌های سرتاسر عمر وجود دارد. این پرسشنامه تشخیص‌ها را براساس چهارمین راهنمای تشخیصی آماری بیماریهای روانی و بازنگری چاپ سوم آن ارزیابی می‌کند. این ابزار تشخیصی به خصوص برای ارزیابی اختلالات خلقی کاربرد گسترده‌ای دارد و شامل مقیاسهایی برای سنجش تخریب ناشی از نشانه‌هاست.^۱ ب) پرسشنامه افسردگی کودکان: برای ارزیابی شدت نشانه‌های افسردگی از پرسشنامه افسردگی کودکان استفاده شد.^{۲۵، ۲۴} این پرسشنامه توسط خانم ماریا کوکس Kovacs M براساس آزمون افسردگی بک Beck Depression Inventory (BDI) تهیه و تنظیم شده است. این آزمون در مراحل مختلف و توسط محققان بسیار مورد بررسی و آزمایش قرار گرفته است. این پرسشنامه 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. بالاترین نمره شدت بیشتر را نشان می‌دهد، در هر جزء نمره صفر به معنی عدم وجود نشانه، نمره یک به معنی وجود نشانه خفیف و نمره دو به معنی وجود نشانه مشخص است. کودک باید پاسخی را که به بهترین صورت، حالت وی را در طی دو هفته گذشته توصیف می‌کند انتخاب نماید. نمره کل آزمون بین صفر تا ۵۴ است. این آزمون پنج زیر مقیاس Subscale دارد که هر کدام گروه خاصی از علائم را می‌سنجد. زیر مقیاس A مربوط به خلق منفی negative mood، زیر مقیاس B مربوط به مشکلات بین فردی interpersonal problems، زیر مقیاس C مربوط به عدم کارایی ineffectiveness، زیر مقیاس D مربوط به عدم لذت anhedonia و زیر مقیاس E مربوط به اعتماد به نفس پایین negative self esteem می‌باشد. در تحقیقات مختلف، حد برشهای متفاوت از ۱۰ تا ۲۰ مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در موقعیت بالینی معمولاً جهت اجتناب از

جدول-۱: خصوصیات جمعیت شناختی آزمودنیها (تعداد کل = ۲۰ نفر)

متغیر	فراوانی	فراوانی نسبی (%)
جنس		
پسر	۱۰	۵۰٪
دختر	۱۰	۵۰٪
تحصیلات		
ابتدایی	۸	۴۰٪
راهنمایی	۸	۴۰٪
دبیرستان	۴	۲۰٪
مدت اختلال \geq یک سال	۱۲	۶۰٪
بیش از یک سال	۸	۴۰٪
نوع اختلال		
اختلال افسردگی اساسی	۱۸	۹۰٪
اختلال کج خلقی	۲	۱۰٪
اختلالات و علائم همراه		
اختلال وسواس - اجبار	۲	۱۰٪
حمله هراس	۱	۵٪
اختلال اضطراب منتشر	۱	۵٪
اختلال تیک حرکتی مزمن	۱	۵٪

۲۰ نفر (۱۰۰٪) تا هفته اول، دوازده نفر (۶۰٪) تا هفته چهارم و یازده نفر (۵۵٪) مطالعه را تا انتهای هشت هفته ادامه دادند. در افرادی که مطالعه را تا انتهای هشت هفته ادامه دادند میزان داروی ربوکستین حداکثر به $4/36 \pm 1/20$ میلی گرم در روز رسید و در افرادی که مطالعه را تکمیل نکردند حداکثر به $2/25 \pm 0/95$ میلی گرم در روز رسید. با توجه به جدول ۲ میانگین نمره پرسشنامه افسردگی کودکان در ابتدای مطالعه $11/39 \pm 1/90$ بوده که در انتهای مطالعه به $12/72 \pm 1/43$ رسید. ANOVA با اندازه های تکراری و سطح معنی دار $0/05$ این مقدار کاهش معنی دار نبوده است. $(f=1/06, df=1/91, p=0/39)$ و $15/34$ میانگین نمره پرسشنامه افسردگی کودکان چگونگی کاهش نمره را نشان می دهد. میانگین نمره زیر مقیاس A که مربوط به خلق منفی است از $3/72 \pm 2/76$ به $2/00 \pm 2/09$ رسید. ANOVA با اندازه های تکراری و سطح معنی دار $0/05$ این مقدار کاهش معنی دار نبوده است. $(f=1/52, df=4, p=0/41)$ میانگین نمره زیر مقیاس B که مربوط به مشکلات بین فردی است از $1/63 \pm 1/28$ به $1/72 \pm 1/27$ رسید. ANOVA با اندازه های تکراری و سطح معنی دار $0/05$ تغییر معنی داری نداشته است. $(f=0/74, p=0/32)$ و میانگین نمره زیر مقیاس C که مربوط به عدم کارایی

پاسخ منفی کاذب از نقطه برش ۱۲ تا ۱۳ استفاده می شود. در این صورت امکان بیشتری برای ارزیابیهای بعدی بیمار جهت تشخیص دقیق تر فراهم خواهد آمد. در مواقعی که این آزمون جهت اهداف غربالگری استفاده می شود، نقطه برش ۱۹ تا ۲۰ در نظر گرفته می شود. بدین صورت احتمال مثبت کاذب کم می شود. زیرا مطلوب نیست که قبل از وجود شواهد واقعی به کودک برچسب بیماری زده شود.^{۲۶} (ج) مقیاس ارزیابی کلی کودکان Children Global Assessment Scale (C-GAS): در این درجه بندی عملکرد بیمار از یک تا ۱۰۰ نمره گذاری می شود. به پایین ترین سطح عملکرد در طی دوره زمانی مشخص نمره داده می شود. برای نمره گذاری، عملکرد بیمار در حوزه های خانه، مدرسه و با همتاها در نظر گرفته می شود. این مقیاس برای کودکان ۱۶-۴ ساله به کار می رود و توسط Shaffer ساخته شده است. مقیاس ارزیابی کلی کودکان نوع تعدیل شده ای از مقیاس ارزیابی کلی بزرگسالان (AGA-Adult Global Assessment Scale (S است.^{۲۷} (د) پرسشنامه عوارض دارویی: این پرسشنامه خود ساخته می باشد. در این پرسشنامه عوارض قلبی - عروقی، معدی - روده ای، دستگاه اعصاب مرکزی، دهان و بینی، ادراری - تناسلی، پوستی، عضلانی و اسکلتی و سایر موارد سنجیده می شود. برای نشان دادن شدت، اگر علامت یا نشانه تداخلی در عملکرد ایجاد کرده باشد خفیف گفته می شود. اگر کمی تداخل ایجاد کرده باشد متوسط بوده و اگر عملکرد به دلیل وجود عارضه مشخصاً تخریب شده باشد، شدید گفته می شود. وزن و نبض و فشار خون در این پرسشنامه ثبت می شد. (ه) فهرست ملاکهای تشخیصی DSM IV: این فهرست بر اساس ملاکهای تشخیصی اختلال افسردگی اساسی و اختلال کج خلقی براساس چهارمین راهنمای تشخیصی آماری بیماریهای روانی تهیه و تنظیم شد. از آمار توصیفی شامل فراوانی و درصد، میانگین و انحراف معیار و آمار تحلیلی شامل آزمون Repeated measurement ANOVA جهت تجزیه تحلیل داده ها استفاده شد.

یافته ها

با توجه به جدول ۱ بیست نفر (۱۰ دختر و ۱۰ پسر) در مطالعه شرکت کردند. سن آنها $12/80 \pm 2/82$ سال بود. ۱۸ نفر اختلال افسردگی اساسی و دو نفر اختلال کج خلقی داشتند. مدت اختلال در ۱۲ نفر یک سال یا کمتر بود و در هشت نفر بیشتر از یک سال بود.

جدول ۲- نمرات مقیاس افسردگی کودکان و زیر مقیاس‌های آن در زمانهای مختلف مطالعه

مقیاس	مقیاس افسردگی کودکان	زیر مقیاس A (خلق منفی)	زیر مقیاس B (مشکلات بین فردی)	زیر مقیاس C ^۳ (عدم کارایی)	زیر مقیاس D (لذت عدم)	زیر مقیاس E (اعتماد به نفس پایین)
زمان (هفته)	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
۰	۱۸/۹۰±۱۱/۳۹	۳/۷۲±۲/۷۶	۱/۶۳±۱/۲۸	۳/۴۵±۱/۷۵	۷/۶۳±۳/۹۰	۳/۸۱±۲/۱۸
۱	۱۶/۳۶±۹/۰۰	۲/۰۰±۲/۳۶	۲/۰۹±۲/۱۱	۲/۰۹±۱/۳۷	۷/۰۰±۲/۹۳	۳/۱۸±۲/۵۶
۲	۱۸/۱۱±۸/۸۰	۳/۷۷±۲/۹۴	۱/۶۶±۱/۱۱	۲/۶۶±۲/۲۹	۶/۶۶±۳/۳۹	۳/۸۸±۲/۳۶
۴	۱۴/۴۵±۹/۶۷	۲/۴۵±۲/۶۵	۱/۵۴±۱/۲۹	۱/۴۵±۱/۱۲	۵/۸۱±۳/۱۲	۳/۱۸±۲/۶۰
۸	۱۲/۷۲±۸/۴۳	۲/۰۰±۲/۰۹	۱/۷۲±۱/۲۷	۱/۳۶±۱/۶۲	۵/۱۸±۳/۲۸	۲/۵۴±۲/۱۶

* p<۰/۰۵

است. با استفاده از آزمون ANOVA با اندازه‌های تکراری و سطح معنی‌دار ۰/۰۵ افزایش نمره عملکرد کلی معنی‌دار نبود. (p=۰/۲) و ۲۸ و (f=۱/۰۳۸, df=۴). با استفاده از آزمون ANOVA با اندازه‌های تکراری و سطح معنی‌دار ۰/۰۵ تغییر معنی‌داری در نض (p=۰/۷۶)، فشار خون سیستولی (p=۰/۷۱) فشار خون دیاستولی (p=۰/۱۴) و وزن (p=۰/۰۸) بیماران مشاهده نشد. شایع‌ترین عوارض، تسکین و خواب آلودگی در ۱۷ نفر (۸۵٪)، کاهش اشتها در ۱۳ نفر (۶۵٪)، سردرد در شش نفر (۳۰٪)، تپش قلب در چهار نفر (۲۰٪)، کاهش فشار خون وضعیتی و گیجی هر کدام در پنج نفر (۲۵٪) دیده شد. شدت بیشتر عوارض ایجاد شده خفیف تا متوسط بود. همانگونه که قبلاً اشاره شد، ۱۲ نفر تا هفته چهارم و ۱۱ نفر تا هفته هشتم مطالعه را ادامه دادند. دو نفر به دلیل بهتر نشدن افسردگی دارو را قطع کردند. یکی از آنها در هفته دوم و دیگری در هفته چهارم دارو را قطع نمود. یک نفر به دلیل آشکار شدن فکر خودکشی و بستری شدن در هفته دوم از مطالعه کنار رفت. شش نفر (۳۰٪) دیگر به دلیل عوارض دارو را قطع نمودند. دو نفر به دلیل کاهش اشتها و خواب آلودگی در هفته اول دارو را قطع کردند. یک نفر به دلیل بدتر شدن خلق در هفته اول، یک نفر به دلیل خواب آلودگی و تسکین در هفته اول، یک نفر به دلیل گیجی و تپش قلب و یک نفر به دلیل سردرد و کاهش فشارخون وضعیتی در هفته دوم دارو را قطع کردند. میزان داروی ربوکستین در افرادی که مطالعه را تکمیل نکردند حداکثر ۲/۲۵±۰/۹۵ میلی‌گرم در روز بود. پس حدوداً ۱۴ نفر (۷۰٪) از افراد دارو را تحمل کردند.

بحث

نتایج به‌دست آمده از این مطالعه نشان داد که درمان هشت هفته‌ای با ربوکستین شدت علائم افسردگی کودکان و نوجوانان را



است از ۳/۴۵±۱/۷۵ به ۱/۳۶±۱/۶۲ رسیده است که با استفاده از آزمون ANOVA با اندازه‌های تکراری و سطح معنی‌دار ۰/۰۵ کاهش معنی‌داری داشته است. (p=۰/۰۰۶, df=۴, f=۴/۴۵). میانگین نمره زیر مقیاس C در هفته اول ۳/۳۹/۴۲، در هفته دوم ۲/۲۲/۸۹، در هفته چهارم ۲/۵۷/۹۷ و در هفته هشتم ۲/۶۰/۵۷ کاهش یافته است. با توجه به جدول ۲ میانگین نمره زیر مقیاس D که مربوط به لذت است از ۷/۶۳±۳/۹۰ به ۵/۱۸±۳/۲۸ رسیده است. با استفاده از آزمون ANOVA با اندازه‌های تکراری و سطح معنی‌دار ۰/۰۵ کاهش میانگین نمره زیر مقیاس D معنی‌دار نبوده است. (p=۰/۱۶, df=۴, f=۱/۷۴). میانگین نمره زیر مقیاس E که مربوط به اعتماد به نفس پایین است از ۳/۸۱±۲/۱۸ به ۲/۵۴±۲/۱۶ رسیده است که با استفاده از آزمون ANOVA با اندازه‌های تکراری و سطح معنی‌دار ۰/۰۵ کاهش معنی‌داری نداشته است. (p=۰/۶۸, df=۴, f=۰/۶۸). میانگین نمره عملکرد کلی کودکان در ابتدای مطالعه ۴۲/۲۷±۶/۰۶ بوده که در انتهای مطالعه به ۵۴/۸۱±۱۱/۴۳ رسیده

نمونه‌های بزرگتری استفاده شده است ولی در مطالعات انجام شده روی کودکان از نمونه‌های کمتری استفاده شده است.^{۳۰} شاید علت آن شیوع کمتر افسردگی در سنین پایین‌تر و مراجعه کمتر آنها و در نتیجه مشکلات نمونه‌گیری باشد. از طرف دیگر تفاوت در روش و ابزار مطالعه و خصوصیات نمونه‌ها نیز مقایسه نتایج این مطالعه را با مطالعات انجام شده در بزرگسالان مشکل می‌سازد. شاید نگرش منفی نسبت به ماهیت تحقیقی مصرف دارو باعث تلقین عدم تأثیر بر علائم افسردگی باشد. یک مطالعه با ربوکستین در بزرگسالان نیز اثر انتظار و احساس خوب نسبت به داروی ضدافسردگی در اثر بخشی آن را نشان داده بود.^{۱۰} با توجه به نتایج این مطالعه، علی‌رغم اینکه نمره مقیاس افسردگی کودکان در هفته اول کاهش یافته، در هفته دوم افزایش و پس از آن مجدداً کاهش یافته است. علت این نوسان می‌تواند مربوط به نوسان خلق خاص کودکان و نوجوانان در زمانهای مختلف باشد.^{۲۵} کاهش نسبی نمره مقیاس افسردگی کودکان در هفته اول می‌تواند مربوط به تلقین‌پذیری بالای این گروه سنی در پاسخ درمانی باشد.^{۳۰} ربوکستین نمره زیر مقیاس (C)، یعنی عدم کارایی را به طور معنی‌داری کاهش داده است. سؤالات این زیر مقیاس در رابطه با ارزیابی از عملکرد خود، اشکال در انجام تکالیف، وضع تحصیلی و امیدواری به بهتر شدن عملکرد می‌باشد. نورآدرنالین باعث کاهش ضعف تمرکز و توجه شده و به طور مستقیم یا از طریق برانگیختگی رفتاری در یادگیری و شناخت مؤثر است. به همین دلیل احتمالاً ربوکستین توانسته است با بهبود توجه و تمرکز در کارایی بیماران مؤثر واقع شود. علت دیگر بهبود احساس عدم کارایی می‌تواند بهبود کاهش انرژی باشد. فعالیت مرحله‌ای phasic نورآدرنالین در تسهیل پاسخ حسی - حرکتی به محرک محیطی مؤثر است. بنابراین افزایش فعالیت مرحله‌ای نورآدرنالین می‌تواند در بهبود کاهش انرژی بیماران افسرده مؤثر باشد. از این رو ربوکستین که یک داروی نورآدرنرژیک است باعث افزایش انرژی در بیماران افسرده می‌شود.^{۶۰، ۶۱} نتیجه دیگر مطالعه این است که ربوکستین عملکرد کودکان و نوجوانان افسرده را به طور معنی‌داری افزایش نمی‌دهد. در مطالعات قبلی مشخص شده بود که وقتی بیمار کاملاً بدون علامت شد ناتوانی روانی - اجتماعی برطرف شده و عملکرد به سطح خوب یا خیلی خوب قبلی می‌رسد. هر سطحی از افسردگی می‌تواند اختلال عملکرد مضر ایجاد کند. در حال حاضر تخریب روانی - اجتماعی به

براساس نمره مقیاس افسردگی کودکان به طور معنی‌داری کاهش نمی‌دهد. این نتیجه با نتایج مطالعه Ratner مبنی بر کاهش مشخص علائم افسردگی کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی - کم‌توجهی مقاوم به متیل فنیدیت طی دو هفته و مطالعه Mozes مبنی بر مؤثر بودن ربوکستین در کاهش علائم افسردگی در کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال سلوک - پر جنبی هماهنگ نیست.^{۲۲، ۲۳} شاید دلیل این ناهماهنگی مربوط به میزان بالاتر داروی مصرفی در این دو مطالعه باشد. در مطالعه راتنر ربوکستین با میزان چهار میلی‌گرم روزانه شروع شده و ادامه یافته بود. در مطالعه موزس نیز ربوکستین با میزان ۸-۴ میلی‌گرم داده شده بود. در مطالعه ما ربوکستین با یک میلی‌گرم در روز شروع شده و نهایتاً به $4/36 \pm 1/20$ میلی‌گرم رسید. در این دو مطالعه افسردگی در کودکان دچار اختلال بیش‌فعالی - کم‌توجهی و اختلال سلوک - پر جنبی بررسی شده بود. علائم افسردگی در این اختلالات معمولاً ثانویه به بیش‌فعالی - کم‌توجهی بوده و با درمان اختلال زمینه‌ای، افسردگی نیز کاهش می‌یابد.^{۵، ۲۸} شاید علت بهبودی آنها به علت بهبودی علائم اختلال بیش‌فعالی - کم‌توجهی یا اختلال سلوک - پر جنبی بوده است. در صورتی که در مطالعه ما افسردگی به عنوان یک اختلال همراه با اختلال بیش‌فعالی - کم‌توجهی یا اختلال سلوک بررسی نشده بود. از طرف دیگر آزمون مورد استفاده در مطالعه Mozes شدت علائم افسردگی متفاوت بود. آنها از مقیاس افسردگی هامیلتون استفاده کرده بودند. نتیجه به‌دست آمده از این مطالعه با مطالعات انجام شده در بزرگسالان مبنی بر اثر بخشی ربوکستین در افسردگی هماهنگ نیست. یکی از دلایل این اختلاف می‌تواند مربوط به عدم تکامل دستگاه نورآدرنرژیک در کودکان و نوجوانان نسبت به بزرگسالان باشد.^{۴، ۲۹} دلیل دیگر این است که شروع افسردگی در کودکی و نوجوانی نسبت به بزرگسالی شانس بیشتری برای وجود اختلال دو قطبی در آینده است، حتی اگر هنوز قابل تشخیص نباشد. احتمال وقوع اختلال دو قطبی در افسردگی با شروع در کودکی و نوجوانی ۴۰٪ - ۲۰٪ است. چنین اختلال دو قطبی نهفته‌ای ممکن است نسبت به افسردگی یک قطبی کمتر به داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای پاسخ دهد.^۴ شاید این مطلب در مورد عدم پاسخ افسردگی به ربوکستین در مطالعه ما صدق داشته باشد. شاید تعداد کم افراد نمونه در مطالعه ما در نتیجه به‌دست آمده دخیل بوده است. در مطالعاتی که روی بزرگسالان انجام شده از

References

بزرگسالان نیز این عارضه گزارش شده است.^{۱۵،۱۶،۱۷،۱۸} در هیچ کدام از بیماران با مصرف ربوکستین افزایش خلق و مانیا مشاهده نشد. در مطالعات مربوط به بزرگسالان نیز چنین عارضه‌ای گزارش نشده بود.^{۲۰،۲۱،۲۲،۲۳} در این مطالعه جهت بررسی عوارض دارویی از روش مرور دقیق دستگاه‌ها *detailed review of systems* و سؤال باز پاسخ *open-ended general inquiry* استفاده شد. روش اول از حساسیت بالا برخوردار بوده و بنابراین پاسخ مثبت کاذب بیشتری ایجاد می‌کند. در صورتی که روش دوم بیشتر اختصاصی بوده ولی حساسیت کمتری دارد.^{۳۰} بنابراین شاید استفاده از روش اول باعث افزایش گزارش عوارض از جانب بیمار شده است. تا وقتی بهترین روش بررسی عوارض یافت شود، راهبرد بالینی مناسب استفاده از یک سؤال باز پاسخ و به دنبال آن یکسری سؤالات از عوارض اختصاصی دارو و مسائل ایمنی است.^{۳۰} ولی در این تحقیق به دلیل مشخص نبودن عوارض اختصاصی دارو در کودکان و نوجوانان از پرسشنامه عوارض دارویی استفاده شد تا احتمال از قلم افتادن عوارض و شکایات بیمار کم شود. دلیل دیگر افزایش گزارش عوارض می‌تواند تلقین باشد. نگرش بیمار و خانواده نسبت به ماهیت تحقیقی دارو می‌تواند به عنوان یک عامل تلقین کننده ایجاد عوارض باشد. نتیجه کلی که می‌توان از این مطالعه گرفت این است که اگرچه ربوکستین بهبودی مشخصی در همه علائم افسردگی ایجاد نمی‌کند ولی احساس عدم کارایی کودکان و نوجوانان افسرده را می‌کاهد. شایع‌ترین عارضه دارو خواب آلودگی و تسکین و بی‌اشتهایی می‌باشد ولی علی‌رغم کاهش اشتها، کاهش وزن بارزی ایجاد نمی‌کند. همچنین ربوکستین روی نبض و فشار خون کودکان و نوجوانان اثری ندارد. به دلیل این که بیشتر عوارض این دارو خفیف تا متوسط و گذرا می‌باشند احتمالاً در موقعیت بالینی و غیرتحقیقی بهتر تحمل می‌شود. به دلیل تعداد کم آزمودنیها و نداشتن گروه شاهد، بهتر است جهت اثبات نتایج فوق از مطالعات دو سوکور، مقایسه با دارونما و گروه شاهد و با استفاده از حجم نمونه بزرگتر انجام شود. *سپاسگزاری*: این تحقیق توسط مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی حمایت شده است.

عنوان جزء محوری اختلال افسردگی اساسی و بخش مهم درمان است. پاسخ علائم افسردگی و برگشت به عملکرد روانی - اجتماعی همزمان اتفاق نمی‌افتد. به نظر می‌رسد علائم افسردگی سریع‌تر به درمان جواب داده و درمان طولانی‌تری برای رسیدن به عملکرد معمول لازم است. البته تا به امروز مطالعات کمی اثر بخشی داروهای ضد افسردگی را در عملکرد روانی - اجتماعی افسردگی بررسی کرده و داروهای سروتونرژیک و ونورآدرنرژیک را از لحاظ تأثیر بر آن سنجیده‌اند.^۶ بنابراین در مطالعه ما به دلیل عدم کاهش مشخص علائم افسردگی، عملکرد هم افزایش مشخص نداشته است. علت خروج شش نفر (۳۰٪) از بیماران تا هفته دوم بیشتر مربوط به عوارض دارویی است. عوارض بیشتر طی هفته اول و دوم اتفاق می‌افتاد. البته عوارض دارویی بیشتر خفیف تا متوسط بوده و سیری گذرا داشتند. چنان که از هفته دوم به بعد فقط یک نفر به دلیل بهتر نشدن افسردگی از مطالعه کنار رفت. در توضیح علت خروج زیاد بیماران از مطالعه می‌توان گفت که احتمالاً نگرش بیمار و یا خانواده نسبت به ماهیت تحقیقی مصرف دارو و ترس آنان از عوارض باعث قطع درمان می‌شد. شاید تمایل پزشک به استفاده کمتر از داروهای کمکی برای درمان عوارض (به دلیل اجتناب از تداخل اثرات دارویی) علت دیگر این مسئله باشد. در این مطالعه شایع‌ترین عوارض کاهش اشتها، تسکین و خواب آلودگی و گیجی بود. عوارض بیشتر خفیف تا متوسط بودند. در مطالعه Ratner نیز همین عوارض به صورت خفیف و گذرا گزارش شده بود. البته علی‌رغم کاهش اشتها، کاهش وزن مشخصی دیده نشد. نبض و فشار خون نیز تغییر مشخصی نکرده بود. افزایش فشار خون با میزان های بالای ربوکستین گزارش شده است.^۱ در مطالعه ما خواب آلودگی و تسکین شایع‌تر از بی‌خوابی بود که در توافق با مطالعه Ratner و موزس می‌باشد. در حالی که مطالعات در بزرگسالان بی‌خوابی را خصوصاً در هفته اول گزارش نموده‌اند.^{۲۲،۲۳} البته بی‌خوابی در بیشتر موارد گذرا بوده و طی هفته اول برطرف شده بود.^{۲۰} خشکی دهان که در مطالعات بزرگسالان^{۱۵،۱۶،۱۷،۱۸} گزارش شده است، در مطالعه ما دیده نشد. بیوست نیز در ۱۵٪ موارد دیده شد. در مطالعات

- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003; p. 418-59.
- Weller EB, Weller RA, Amy B, Svadjian R, Svadjian H. Depressive disorders in children. In: Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook. Edited by Lewis M. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; p.771.
- Weller EB, Weller RA, Danielyan A. Mood disorders in prepubertal children. In: Textbook of child and Adolescent Psychiatry. Wiener JM, Dulcan M. 3th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc 2004; p. 437-85.
- Ryan ND. Depression. In: practical child and adolescent psychopharmacology. Kutcher S, Editor. 1th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002; p. 100-2.
- Shaffer D. Depressive Disorders and Suicide in Children and Adolescents. In: comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005; p. 3262- 6.
- Brunello N, Blier P, Judd LL, Mendlewicz J, Nelson CJ, Souery D, et al. Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 191-202.
- Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Rosenbluth M, Sokolov ST, McIntyre RS, et al. Reboxetine: a preliminary report on its use through the Special Access Program. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27: 418-22.
- Peselow ED. Other pharmacological and biological therapies. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Baltimor: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005; p. 2997.
- Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, Mastalli L, Nardi A, et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 31-7.
- Krell HV, Leuchter AF, Morgan M, Cook IA, Abrams M. Subject expectations of treatment effectiveness and outcome of treatment with an experimental antidepressant. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1174-9.
- Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 393-9.
- Ferguson JM, Mendels J, Schwart GE. Effects of reboxetine on Hamilton Depression Rating Scale factors from randomized, placebo-controlled trials in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 45-51.
- Carvalho AS, de Abreu PB, Spode A, Correa J, Kapczinski F. An open trial of reboxetine in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 421-4.
- Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 45-50.
- Fava M, McGrath PJ, Sheu WP; Reboxetine Study Group. Reboxetine Study Group. Switching to reboxetine: an efficacy and safety study in patients with major depressive disorder unresponsive to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 365-9.
- Frazer A. Norepinephrine involvement in antidepressant action. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 25-30.
- Harmer CJ, Shelley NC, Cowen PJ, Goodwin GM. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1256-63.
- Harmer CJ, Hill SA, Taylor MJ, Cowen PJ, Goodwin GM. Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 990-2.
- Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 9-14.
- Stahl SM, Mendels J, Schwartz GE. Effects of reboxetine on anxiety, agitation, and insomnia: results of a pooled evaluation of randomized clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 388-92.
- Seedat S, van Rheede van Oudtshoorn E, Muller JE, Mohr N, Stein DJ. Reboxetine and citalopram in panic disorder: a single-blind, cross-over, flexible-dose pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 279-84.
- Ratner S, Laor N, Bronstein Y, Weizman A, Toren P. Six-week open-label reboxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 428-33.
- Moze T, Meiri G, Ben-Amity G, Sabbagh M, Weizman A. Reboxetine as an optional treatment for hyperkinetic conduct disorder: a prospective open-label trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15: 259-69.
- Shaffer D, Lucas CP, Richters JE. Diagnostic assessment: child and adolescent psychopathology. New York: Guilford Press: 1999; p. 149-53.
- Collett BR, Ohan JL, Myers KM. Ten-year review of rating scales. In: Textbook of child and Adolescent Psychiatry. Wiener JM, Dulcan MK, Editors. 3th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc: 2004; p. 156.
- Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 995-8.
- Kutcher S. Child and adolescent Psychopharmacology. 1st ed. Philadelphia, PA: WB Saunders: 1997.
- Emslie GJ, Hughes CW, Crismon ML, Lopez M, Pliszka S, Toprac MG, et al. A feasibility study of the childhood depression medication algorithm: the Texas Children's Medication Algorithm Project (CMAP). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 519-27.
- Green WH. Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins: 2001.
- Scahill L, Martin A. Pediatric Psychopharmacology II: general principles, specific drug interactions, and clinical practice. In: Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook. Lewis M, Editor. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins: 2002; p. 951-71.

The effect of reboxetine in the treatment of depression in children and adolescents

Abstract

Tashakori A^{1*}
Arabgol F²
Panaghi L³
Davari R.²

1- Department of Psychiatrist
Ahwaz, Jundishapoor university of
medical sciences

2- Department of child &
Adolescent Psychialogy, Shahid
Beheshti University of Medical
Sciences.

3- Department of Family Health,
Family Research Institute Shahid
Beheshti University Tehran.

Background: Depressive disorders in children and adolescents are chronic and highly morbid. Few studies are carried out on antidepressant drugs for depressed youths, especially specific noradrenergic agents. Reboxetine is a selective norepinephrine reuptake inhibitor. This study was designed to evaluate the effect of reboxetine in childhood and adolescent depression.

Methods: Twenty patients of both genders, aged 7-17 years old, with major depressive or dysthymic disorders, as classified by the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), participated in an 8-week clinical trial before-after study of reboxetine. Clinical semistructured interviews, based on the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children (K-SADS), were carried out. Reboxetine was initiated at a dose of 1 mg/day and increased up to 6 mg/day. Patients were assessed for changes in: depressive symptoms using the Children's Depression Inventory (CDI) and global functioning by the Children's Global Assessment Scale (C-GAS). Side effect questionnaire was also administered.

Results: There was a significant decrease in the ineffectiveness subscale (C factor) of CDI ($p=0.006$). Although the CDI scores decreased by 32.69%, this change was not significant ($p=0.39$). No significant change in C-GAS ($p=0.2$) was observed. Adverse effects were relatively mild to moderate and transient. The most common adverse effects were decreased appetite and sedation.

Conclusions: Reboxetine is relatively well tolerated and improves feelings of ineffectiveness among depressed children and adolescents; however it does not improve all depressive symptoms. Double-blind, placebo and active comparator controlled studies and larger sample sizes are indicated.

Keywords: Children and adolescents, depression, reboxetine, treatment.

* Corresponding author, Jundishapour
University of Medical Sciences,
Golestan St., Ahwaz, Iran.
Tel: +98-611-3343097
email: Tashakori-Doctor@yahoo.com