

مقایسه‌ی تأثیر استیتالوپرام و دارونما بر کیفیت زندگی و علایم افسردگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه با ماستکتومی

فاطمه رجبی^۱، محمدرضا شعرباغچی‌زاده^۱، زهرا زین‌العابدینی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه، با هدف بررسی اثر استیتالوپرام (Escitalopram) بر علایم افسردگی و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه که تحت ماستکتومی قرار گرفته بودند، در مقایسه با دارونما انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی بالینی دو سو کور تصادفی، ابتدا ۷۲ بیمار از نظر شرایط ورود به مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. با در نظر گرفتن معیارها، در نهایت ۶۴ نفر از زنان ۶۵-۱۸ ساله با تشخیص سرطان سینه و با رادیکال ماستکتومی تعدیل شده (Modified radical mastectomy)، به طور تصادفی در دو گروه مورد (۳۲ نفر) و شاهد (۳۲ نفر) قرار گرفتند. در گروه استیتالوپرام، دارو با دز ۱۰ میلی‌گرم روزانه شروع شد و بعد از یک هفته، به ۲۰ میلی‌گرم روزانه رسید و تا هفته‌ی دوازدهم ادامه یافت. ارزیابی بیماران با پرسش‌نامه‌های (DASS) Depression anxiety stress scales و (World Health Organization quality of life-brief questionnaire) (WHO QOL-BREF questionnaire) در هفته‌های ۰، ۲، ۸ و ۱۲ صورت گرفت.

یافته‌ها: در ارزیابی کیفیت زندگی، زیر مقیاس‌های سلامت روان‌شناختی، روابط اجتماعی، سلامت محیط و سلامت عمومی در هفته‌های ۲، ۸ و ۱۲ به صورت معنی‌داری از گروه شاهد بالاتر بود ($P < 0/05$). به علاوه، در تحلیل درون گروهی برای گروه مورد، تفاوت مقادیر میانگین زیر مقیاس‌های سلامت جسمانی، سلامت روان‌شناختی، روابط اجتماعی، سلامت محیط و سلامت عمومی معنی‌دار گزارش شد ($P < 0/01$).

نتیجه‌گیری: شروع استیتالوپرام با دز روزانه‌ی ۱۰ میلی‌گرم و افزایش تدریجی آن به ۲۰ میلی‌گرم روزانه در بیماران غیر افسرده‌ی مبتلا به سرطان سینه با ماستکتومی، ممکن است در پیش‌گیری از علایم افسردگی و بهبود کیفیت زندگی در قیاس با دارونما مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: افسردگی، کیفیت زندگی، نئوپلاسم‌های پستان، استیتالوپرام

ارجاع: رجبی فاطمه، شعرباغچی‌زاده محمدرضا، زین‌العابدینی زهرا. **مقایسه‌ی تأثیر استیتالوپرام و دارونما بر کیفیت زندگی و علایم افسردگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه با ماستکتومی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۶): ۱۰۹۲-۱۰۸۴

شیمی‌درمانی، نرخ زنده ماندن تا ۵۰ درصد افزایش یافته است، اما سرطان سینه با طیف وسیعی از اختلالات عاطفی و عملکردی که اثرات عمیق روانی-اجتماعی دارند، همراه است. این طیف اختلالات روانی و دیسترس‌ها، در طی پی‌گیری کوتاه و درازمدت و در مطالعات مختلف ارزیابی و نشان داده شده‌اند. اضطراب، افسردگی، کمبود انرژی، خستگی و اختلالات خواب در این بیماران شایع هستند (۲).

یکی از مراحل درمان در سرطان سینه‌ی مهاجم، رادیکال ماستکتومی اصلاح شده است که اثرات آن بر کیفیت زندگی و بر

مقدمه

سرطان سینه، شایع‌ترین سرطان مهاجم زنان در دنیا و از علل شایع مرگ در اثر سرطان در بین زنان است (۱). هر ساله بیش از یک میلیون نفر از زنان مبتلا به این بیماری تشخیص داده می‌شوند که ۲۳ درصد همه‌ی موارد سرطان در زنان و ۱۰ درصد موارد جدید سرطان را شامل می‌شود. در سال ۲۰۰۲، ۱/۱۵ میلیون مورد جدید سرطان سینه وجود داشت و به طور تقریبی، ۴/۴ میلیون مورد تشخیص داده شده طی ۵ سال قبل، هنوز زنده بودند. در نتیجه‌ی پیشرفت در روش‌های درمانی شامل ترکیب جراحی، پرتودرمانی و

۱- استادیار، گروه روان‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: z.zeinolabedini@hotmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: زهرا زین‌العابدینی

نتایج چندین مطالعه در مورد سودمندی داروهای ضد افسردگی در بیماران سرطان سینه متناقض بوده‌اند. اگر چه اثرات فلوکستین، پاروکستین و میانسیرین در درمان افسردگی این بیماران نسبت به دارونما برتری داشته است، اما بعضی پژوهشگران هیچ تفاوتی بین فلوکستین یا پاروکستین در مقایسه با دارونما گزارش نکرده‌اند (۸). اسیتالوپرام، یک اس‌آنانتیومر فعال اسیتالوپرام (مهارکننده اختصاصی راسمیک بازجذب سروتونین) و مهارکننده به شدت اختصاصی پروتئین انتقال دهنده سروتونین است. اسیتالوپرام، مهارکننده ضعیف سیستم Cytochromes P450 (CYP) است؛ بر خلاف پاروکستین، فلوکستین و سرتالین که نگرانی برای مصرف هم‌زمانشان با تاموکسیفن در بیماران سرطان سینه‌ی کاندیدای دریافت هورمون‌درمانی وجود دارد و پتانسیل کمی برای تداخلات دارویی دارند. همچنین، به علت تمایلات اندک به گیرنده‌های آدرنژیک، کولینرژیک و هیستامینرژیک و در نتیجه، اثرات اندک آرام‌بخشی، قلبی-عروقی و آنتی‌کولینرژیک به خوبی تحمل می‌شود. تأثیر اسیتالوپرام در درمان علائم افسردگی در بیماران سرپایی سرطان سینه ظرف یک هفته بعد از مصرف گزارش شده است (۸).

بر اساس شواهد موجود، تا قبل از انجام مطالعه‌ی حاضر، هیچ مطالعه‌ی مداخله‌ی بالینی تصادفی شده‌ای، کارایی پیش‌گیرانه‌ی اسیتالوپرام در جلوگیری از وقوع اختلال افسردگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه با یا بدون ماستکتومی را بررسی نکرده بود. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، اثر اسیتالوپرام بر پیش‌گیری از علائم افسردگی و ارتقای کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه که ماستکتومی شده بودند، با دارونما مقایسه گردید.

روش‌ها

این مطالعه بر اساس بیانیه‌ی Helsinki در زمینه‌ی تحقیقات زیست‌پزشک بر روی انسان‌ها طراحی شد و توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی ۳۹۵۶۳۷ تأیید گردید. در خصوص شرایط مطالعه، منافع و مضرات احتمالی آن، نحوه‌ی برگزاری جلسات مصاحبه، ارزیابی و اطلاع‌رسانی و مراجعات پی‌گیری، طول مدت مطالعه و سایر موارد لازم، اطلاعات کافی به بیماران داده شد و رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از بیماران دریافت شد. این مطالعه، در سامانه‌ی ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (Iranian Registry of Clinical Trials یا IRCT) با شماره‌ی IRCT20180421039376N1 ثبت گردید.

این کارآزمایی، از نوع بالینی تصادفی شده‌ی دو سوکور مورد-شاهدی بود. نمونه‌ی مورد مطالعه، از بین زنان مبتلا به سرطان سینه که در ماه‌های مهر ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹۶ به بیمارستان‌های

ایجاد اختلالات افسردگی در مطالعات زیادی بررسی و راه‌کارهای غیر دارویی نیز برای بهبود وضعیت روانی این بیماران پیشنهاد شده است (۵-۲).

درمان سرطان سینه‌ی Local-regional شامل جراحی با یا بدون درمان کمکی (Adjuvant) است. جراحی برای خارج‌سازی تومور سینه و متاستازهایش در گره‌های لنفاوی محلی انجام می‌شود و شامل دو نوع تومورکتومی (لامپکتومی) و ماستکتومی (خارج‌سازی سینه) است. جراحی، مهم‌ترین بخش درمان است. درمان ترکیبی، با هدف پیش‌گیری از عود سرطان در بعضی بیماران انجام می‌شود و بر اساس مجموعه‌ای از عوامل پیش‌بینی‌کننده نظیر اندازه‌ی تومور، وجود یا عدم وجود گیرنده‌های هورمونی در سلول‌های مبتلا به تومور، وجود یا عدم وجود متاستاز به آگزایلا و موارد مشابه این، در مورد نیاز به انجام آن تصمیم‌گیری می‌شود. درمان کمکی شامل پرتودرمانی به ناحیه‌ی سینه و درمان سیستمیک علیه میکرومتاستازها می‌باشد که ممکن است در بدن پخش شده باشند. این درمان سیستمیک، شامل درمان با اندوکورین، شیمی‌درمانی و استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مانند تراستوزوماب است. درمان کمکی بعد از جراحی و درمان نو-کمکی (Neo-adjuvant) قبل از جراحی داده می‌شود. تشخیص سرطان سینه، بستری در بیمارستان و همه‌ی درمان‌های پیش‌گفته، به طور شدیدی زندگی روزانه‌ی بیمار را مختل می‌کنند و با اثرگذاری بر وضعیت روانی بیمار، سیر بهبودی را طولانی‌تر و عارضه‌های بیماری را زیاد می‌کنند. بنابراین، نیاز شدیدی به تطبیق ذهنی به شرایط جدید وجود دارد (۶). شیوع افسردگی در بیماران مبتلا به سرطان سینه تا ۵۶ درصد گزارش شده است (۸-۷، ۲).

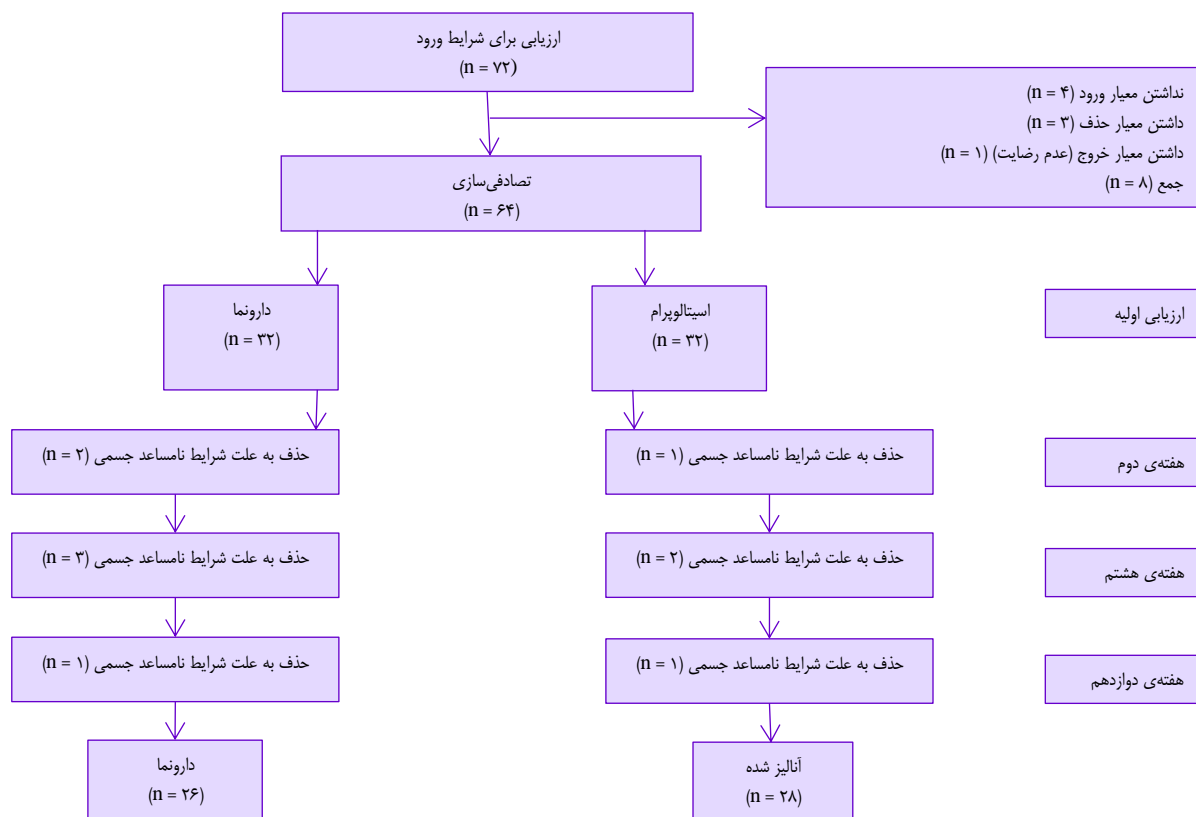
ایجاد افسردگی در جریان سرطان سینه و نیز روند درمانی آن قابل انتساب به واسطه‌های التهابی ناشی از فعالیت تومور (Interleukin-6 یا IL-6 و Tumor necrosis factor-alpha یا TNF- α) یا درمان‌هایی است که با لیز تومور باعث آزاد شدن واسطه‌های التهابی می‌شود. به علاوه، از دست دادن پستان به عنوان عضوی از بدن و نقایص ظاهری پس از آن، به علاوه‌ی تغییرات ظاهری چهره و بدن ثانویه به درمان‌هایی نظیر شیمی‌درمانی و پرتودرمانی در شکل‌گیری افسردگی دخیل شمرده شده است (۹).

استفاده‌ی پیش‌گیرانه از داروهای ضد افسردگی برای جلوگیری از عود دوره‌ها در بیماران مبتلا به اختلالات افسردگی ماژور، برای جلوگیری از افسردگی ثانویه در بیماران سکتی مغزی و نیز جلوگیری از وقوع افسردگی در بیماران تحت درمان با ایتروفون آلفا مطالعه و توصیه شده است (۷)؛ علاوه بر این، استفاده‌ی پیش‌گیرانه از اسیتالوپرام (Escitalopram) خطر بروز افسردگی را تا ۵۰ درصد در بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن کاهش می‌دهد (۷).

داشتن حداقل سواد خواندن و نوشتن بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه، شامل بارداری یا شیردهی، سابقه‌ی اختلالات هدایتی قلب، نارسایی شدید کلیه، نارسایی متوسط تا شدید کبدی، سابقه‌ی حساسیت به داروهای گروه SSRI Selective serotonin reuptake inhibitors، وجود اختلال افسردگی، اختلال دو قطبی و یا اختلالات روانی بر اساس معیارهای تشخیصی 5-*Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5) و مصاحبه‌ی نیمه ساختار یافته‌ی اولیه، هر گونه شرایط دیگری که امید به زندگی را محدود کند، مصرف داروهای ضد افسردگی و ضد اضطراب در زمان ورود به مطالعه تا ۲ هفته قبل، شرکت در جلسات روان‌درمانی فردی یا گروهی در زمان ورود به مطالعه تا ۴ هفته قبل، وجود اختلال پایدار در ارتباط کلامی، وجود درد غیر قابل کنترل در زمان ورود به مطالعه و وجود برنامه یا افکار جدی خودکشی در زمان ورود به مطالعه بودند. شرایط خروج از مطالعه، شامل قطع همکاری یا عدم رضایت بیمار جهت ادامه‌ی مشارکت، بروز عارضه‌ی دارویی شدید و غیر قابل تحمل با وجود کاهش دز دارو و نیاز به سایر مداخلات درمانی روان‌پزشکی در حین مطالعه بودند.

دانشگاهی شهر اصفهان، نظیر بیمارستان‌های سیدالشهدا (ع) و الزهرا (س) مراجعه می‌کردند، انتخاب شدند. نمونه‌گیری به روش غیر احتمالی و آسان در دسترس صورت گرفت. حجم نمونه در مطالعه‌ی حاضر با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری ۵ درصد ($Z = 1/96$) و توان آماری ۸۰ درصد ($Z = 0/84$) و در نظر گرفتن ۱ مشاهده ($V = 1$) قبل از شروع مداخله ۳ مشاهده بعد از مداخله ($W = 3$) و اندازه‌ی اثر $\Delta = 0/4$ و ضریب همبستگی درون خوشه‌ای برابر $\rho = 0/7$ ، به تعداد ۳۰ بیمار در هر گروه در نظر گرفته شد (۸). با توجه به حجم نمونه‌ی برآورد شده معادل ۳۰ نفر در هر گروه، با در نظر گرفتن ریزش، در ابتدا ۷۲ بیمار از نظر شرایط ورود به مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. بعد از در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج، در نهایت ۶۴ نفر واجد شرایط، به طور تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه مورد (۳۲ نفر) و شاهد (۳۲ نفر) قرار گرفتند (شکل ۱).

معیارهای ورود به مطالعه، شامل زنان ۶۵-۱۸ ساله، تشخیص سرطان سینه در مراحل I, II و IIIa با رادیکال ماستکتومی تعدیل شده (Modified radical mastectomy) یا بدون شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، موافقت آگاهانه برای شرکت در مطالعه و



شکل ۱. نمودار جریان (فلویدیاگرام) مطالعه

با استفاده از پرسشنامه‌های Depression anxiety stress scales (DASS) و World Health Organization quality of life-brief (WHO QOL-BREF) ارزیابی بیماران در شروع مطالعه و سپس، در هفته‌های ۲، ۸ و ۱۲ صورت گرفت. به علاوه، در این ارزیابی‌ها عوارض دارویی و تبعیت بیمار از رژیم دارویی نیز ارزیابی و ثبت شد.

DASS این پرسش‌نامه، مجموعه‌ای از ۳ مقیاس طراحی شده برای اندازه‌گیری حالات هیجانی منفی در افسردگی، اضطراب و استرس می‌باشد. هر یک از ۳ مقیاس شامل ۱۴ گزینه می‌باشد که به زیر مجموعه‌های ۵-۲ آیتمی با محتوای مشابه تقسیم شده است. مقیاس افسردگی دیس فوریا، ناامیدی، بی‌ارزش بودن زندگی، بی‌میلی، کاهش علاقه، فقدان لذت و سکون را ارزیابی می‌کند. مقیاس اضطراب، شامل برانگیختگی اتونوم، اثرات ماهیچه‌های عضلانی، اضطراب موقعیتی و تجربه‌ی ذهنی اضطراب می‌شود. مقیاس استرس، به سطوح برانگیختگی غیر اختصاصی مزمن حساس است. این مقیاس، شامل آرامش یافتن مشکل، برانگیختگی عصبی، به راحتی ناراحت یا آشفته شدن، به راحتی تحریک‌پذیر یا بی‌قرار شدن و کم‌صبر بودن می‌باشد. سوالات در قالب ۴ گزینه که به ترتیب نشان‌دهنده‌ی افزایش میزان مواجهه و تجربه‌ی مورد سؤال در یک هفته‌ی گذشته می‌باشند، طراحی شده است. نمره‌ی افسردگی، اضطراب و استرس بر اساس مجموع نمرات سوالات در هر قسمت محاسبه می‌شود (۱۱).

فرم کوتاه ۲۱ آیتمی این پرسش‌نامه، شامل ۷ آیتم در هر مورد می‌شود و نمرات محاسبه شده در هر قسمت، با ضریب ۲ محاسبه می‌گردد. فرم ۲۱ سؤالی این پرسش‌نامه، از پایایی درونی بالایی ($\alpha = 0.93$) برخوردار است که مقادیر α برای مقیاس‌های افسردگی ($\alpha = 0.88$)، اضطراب ($\alpha = 0.82$) و استرس ($\alpha = 0.90$) محاسبه شده است (۱۲). فرم ۲۱ سؤالی این پرسش‌نامه، توسط صاحبی و همکاران به زبان فارسی ترجمه و اعتبارسنجی شده است. پایایی نسخه‌ی فارسی این پرسش‌نامه نیز با محاسبه‌ی مقادیر α برای افسردگی ($\alpha = 0.77$)، اضطراب ($\alpha = 0.79$) و استرس ($\alpha = 0.78$) تأیید گردید (۱۳).

WHOQOL-BREF ابزار اندازه‌گیری عمومی کیفیت زندگی سازمان بهداشت جهانی، به دو صورت WHOQOL-100 و WHOQOL-BREF می‌باشد. WHOQOL-BREF شامل ۲۶ آیتم می‌باشد که از نسخه‌ی ۱۰۰ آیتمی این پرسش‌نامه برگرفته شده است. نتایج حاصل از این دو پرسش‌نامه، هم‌خوانی رضایت‌بخشی را در مطالعات مختلف نشان داده‌اند (۱۴). این پرسش‌نامه، ۴ حیطه‌ی وسیع را اندازه‌گیری می‌کند که عبارت از

بیماران و نیز پژوهشگرانی که ارزیابی را انجام می‌دادند، از نوع مداخله‌ی دریافتی برای هر فرد آگاهی نداشتند؛ بنابراین، مطالعه به صورت دو سوکور انجام شد.

قبل از گروه‌بندی تصادفی، درباره‌ی شرایط مطالعه، منافع و مضرات احتمالی آن، نحوه‌ی دریافت دارو و مراجعات پی‌گیری، طول مدت مطالعه و سایر موارد لازم، اطلاعات کافی به بیماران توسط یکی از پژوهشگران داده شد. سپس، در ویزیت غربالگری بعد از اخذ رضایت‌نامه‌ی شفاهی و کتبی و ثبت اطلاعات دموگرافیک از افراد مورد مطالعه، ارزیابی جسمی، روان‌پزشکی و خانوادگی از بیماران انجام شد. شاخص‌های دموگرافیک، از طریق فرم خودساخته جمع‌آوری شدند که شامل سن، وضعیت تأهل، سطح تحصیلات، وضعیت قاعدگی (Mense) یا یائسگی (Menopause)، تعداد فرزندان، وضعیت شغلی، کد تخصیص یافته به بیمار، سابقه‌ی پزشکی و جراحی، مشخصات فردی شامل نام و نام خانوادگی و تلفن تماس بودند. ارزیابی از نظر اختلال روان‌پزشکی توسط یک روان‌پزشک عضو هیأت علمی و طی مصاحبه‌ی نیمه ساختار یافته بر مبنای DSM-5 صورت گرفت و در صورت وجود اضطراب و افسردگی بالینی، بیمار از روند مطالعه حذف می‌شد (۱۵). از بیماران، آزمایش‌های عملکرد کلیه شامل کراتینین (Creatinine یا Cr) و (Blood urea nitrogen) یا BUN)، آزمایش آنزیم‌های کبدی (Aspartate aminotransferase یا AST و نیز Alanine aminotransferase یا ALT)، آزمایش ادراری برای حاملگی، EKG) Electrocardiography) و معاینه‌ی فیزیکی گرفته شد. قبل از تخصیص تصادفی، بیماران بر اساس روش درمانی به گروه‌های رادیکال ماستکتومی به تنهایی، رادیکال ماستکتومی و شیمی‌درمانی و نیز رادیکال ماستکتومی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی طبقه‌بندی شدند. سپس، بیماران هر طبقه به صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی، در یکی از دو گروه مورد (اسیتالوپیرام) و شاهد (دارونما) قرار گرفتند. اعمال دارو و دارونما به دو گروه، تا ۳ ماه ادامه یافت.

در گروه مورد، دارو (اسیتالوپیرام محصول شرکت داروسازی سبحان ۱۰ میلی‌گرم با نام تجاری لگزاتال)، با دوز ۱۰ میلی‌گرم در روز شروع شد و بعد از یک هفته به ۲۰ میلی‌گرم در روز رسید و تا هفته‌ی ۱۲ (ماه سوم) ادامه یافت. در گروه شاهد، دارونما با شکل ظاهری مشابه قرص اسیتالوپیرام توسط دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه شد. ارزیابی در هفته‌های ۲، ۸ و ۱۲ صورت گرفت. پیروی بیماران از رژیم درمانی، در ارزیابی هفته‌ی ۲ به طور شفاهی ارزیابی و ثبت شد. به بیماران توصیه شد که در صورت بروز شرایط غیر قابل تحمل، در اسرع وقت جهت ویزیت مراجعه کنند و یا تماس تلفنی بگیرند.

(در مجموع ۸ نفر) در ادامه‌ی مطالعه حضور نداشتند. در کل، ۶۴ نفر به صورت تصادفی در دو گروه ۳۲ نفره قرار گرفتند. ۴ نفر در گروه اسیتالوپرام و ۶ نفر در گروه دارونما در جریان مطالعه به علت شرایط جسمی نامناسب (معیار خروج) از مطالعه خارج شدند. میانگین سنی شرکت کنندگان در گروه مورد $45/33 \pm 1/85$ سال و در گروه شاهد $46/57 \pm 7/32$ سال و تفاوت بین دو گروه غیر معنی‌دار بود ($P = 0/735$). سایر شاخص‌های پایه نظیر تعداد فرزندان، تحصیلات، سابقه‌ی خانوادگی افسردگی در خانواده، سابقه‌ی هر بدخیمی در خانواده، نظم قاعدگی‌ها، شغل، بیماری زمینهای (قلبی-عروقی، دیابت، هایپوتیروئیدی و سایر موارد) و مدت زمان بین انجام ماستکتومی و ورود به مطالعه، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد (جدول ۱).

در ارزیابی کیفیت زندگی با پرسش‌نامه‌ی WHOQOL-BREF، گروه مورد و شاهد در ویزیت غربالگری در هیچ یک از زیر شاخص‌های سلامت جسمانی، سلامت روان‌شناختی، روابط اجتماعی، سلامت محیط و سلامت عمومی تفاوت معنی‌داری نداشتند (جدول ۲).

سلامت جسمی، سلامت روان‌شناختی، روابط اجتماعی و محیط می‌باشند. آیت‌های پرسش‌نامه بر روی یک مقیاس ۵ گزینه‌ای ارزیابی می‌شود و نمره‌ی بالاتر، نشان دهنده‌ی کیفیت زندگی بهتر است. این مقیاس توسط نجات و همکاران به زبان فارسی ترجمه و اعتبارسنجی شده است. پایایی (α) نسخه‌ی فارسی این پرسش‌نامه در تمام حیطه‌ها، بالای ۰/۷ به دست آمد (۱۰).

داده‌ها از طریق واکاوی توصیفی، شامل میانگین \pm انحراف معیار و نمودارهای مناسب و واکاوی با استفاده از آزمون‌های t و χ^2 برای اطلاعات پایه و آزمون Repeated measures ANCOVA (General linear model) برای مقایسه‌ی نمرات برون‌داد اولیه، با به کارگیری نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد.

یافته‌ها

با توجه به فرمول، حجم نمونه به تعداد ۷۲ نفر برآورد گردید که ۴ نفر به علت نداشتن معیارهای ورود، ۳ نفر به علت نداشتن معیارهای عدم ورود و ۱ نفر به علت نداشتن معیارهای خروج

جدول ۱. مقایسه‌ی ویژگی‌های پایه بین گروه‌های مورد و شاهد

متغیر	گروه	مورد	شاهد	مقدار P
سن (سال)		$45/33 \pm 7/85$	$46/57 \pm 7/32$	۰/۷۳۵
تعداد فرزند		$2/517 \pm 1/302$	$2/276 \pm 1/871$	۰/۸۵۱
زمان بین ماستکتومی تا ورود به مطالعه (ماه)		$7/352 \pm 5/456$	$9/124 \pm 3/121$	۰/۷۱۱
تحصیلات	بی‌سواد	۷ (۲۱)	۶ (۱۸)	۰/۲۳۳
	ابتدایی و راهنمایی	۸ (۲۵)	۷ (۲۱)	
	دیپلم	۸ (۲۵)	۱۱ (۳۴)	
	لیسانس	۵ (۱۵)	۸ (۲۵)	
	فوق لیسانس و بالاتر	۲ (۱۲)	۲ (۶)	
سابقه‌ی خانوادگی افسردگی		۸ (۲۵)	۹ (۲۸)	۰/۸۲۶
		۸ (۲۵)	۷ (۲۱)	۰/۸۱۳
سابقه‌ی خانوادگی بدخیمی	منظم	۱۰ (۳۱)	۱۰ (۳۱)	۰/۸۲۶
	نامنظم	۹ (۲۸)	۱۰ (۳۱)	
	یائسه	۱۳ (۴۹)	۱۲ (۳۷)	
	شغل	۲۰ (۶۲)	۲۲ (۶۸)	۰/۹۱۱
بیماری زمینهای	شاغل	۱۲ (۳۷)	۱۰ (۳۱)	
	قلبی-عروقی	۶ (۱۸)	۴ (۱۲)	۰/۲۷۴
	دیابت	۵ (۱۵)	۳ (۹)	
	هایپوتیروئیدی	۳ (۹)	۲ (۶)	
	سایر	۳ (۹)	۱ (۳)	

مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف معیار و تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

جدول ۲. مقایسه‌ی کیفیت زندگی بین دو گروه مورد و شاهد

مقدار P	هفته‌ی ۱۲	هفته‌ی ۸	هفته‌ی ۲	غربالگری	زیر مقیاس
< ۰/۰۱۰	۵۱/۱۰۰ ± ۸/۵۱۷	۴۶/۸۲۴ ± ۱۶/۹۰۷	۴۲/۳۱۲ ± ۹/۸۱۳	۴۱/۳۱۳ ± ۱۱/۳۲۰	مورد
۰/۴۵۶	۴۰/۱۲۷ ± ۹/۷۱۳	۴۱/۷۱۵ ± ۱۸/۷۴۴	۴۲/۲۵۶ ± ۱۷/۰۸۹	۴۲/۷۱۶ ± ۱۰/۶۸۵	شاهد
	< ۰/۰۱۰	۰/۰۱۲	۰/۱۷۳	۰/۷۹۱	مقدار P
< ۰/۰۱۰	۶۸/۳۵۶ ± ۳۵/۶۵۷	۵۵/۱۲۵ ± ۱۰/۳۳۷	۴۷/۵۱۹ ± ۱۶/۱۹۸	۴۱/۸۸۱ ± ۷/۹۵۶	مورد
۰/۱۴	۳۵/۶۵۹ ± ۱۵/۰۳۸	۳۶/۳۵۱ ± ۱۲/۰۱۲	۳۸/۹۸۱ ± ۱۷/۸۴۳	۴۰/۱۲۱ ± ۱۱/۰۳۷	شاهد
	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	۰/۷۲۳	مقدار P
< ۰/۰۱۰	۴۰/۱۲۱ ± ۱۱/۰۳۷	۴۰/۱۲۱ ± ۱۱/۰۳۷	۴۰/۱۲۱ ± ۱۱/۰۳۷	۴۰/۱۲۱ ± ۱۱/۰۳۷	مورد
۰/۱۲۴	۵۳/۰۵۴ ± ۱۷/۱۰۸	۵۴/۰۸۸ ± ۱۱/۳۳۱	۵۵/۱۲۴ ± ۹/۷۱۶	۵۶/۹۱۵ ± ۱۱/۴۲۰	شاهد
	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	۰/۶۱۲	مقدار P
۰/۰۳۱	۶۵/۳۱۵ ± ۸/۵۲۷	۶۳/۰۹۶ ± ۱۴/۰۲۱	۶۲/۱۸۵ ± ۱۳/۴۱۲	۶۰/۷۲۳ ± ۱۰/۴۷۱	مورد
۰/۶۳۸	۶۰/۴۳۵ ± ۱۰/۹۱۶	۶۰/۹۵۶ ± ۲۹/۱۲۷	۶۲/۰۱۱ ± ۱۱/۱۱۸	۶۴/۹۰۵ ± ۱۲/۳۵۶	شاهد
	۰/۰۲۱	۰/۰۳۴	۰/۸۱۰	۰/۶۴۱	مقدار P
< ۰/۰۱۰	۶۸/۱۴۳ ± ۱۱/۱۳۵	۶۶/۵۴۸ ± ۱۰/۹۶۵	۶۰/۴۲ ± ۱۱/۰۳۷	۵۵/۱۶۴ ± ۱۲/۶۴۱	مورد
۰/۰۱۷	۵۰/۱۹۰ ± ۱۲/۱۲۶	۵۱/۴۲۷ ± ۱۴/۸۱۴	۵۳/۱۲۴ ± ۱۲/۶۹۷	۵۶/۰۲۴ ± ۱۵/۰۸۳	شاهد
	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	۰/۷۴۴	مقدار P

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند.

جسمانی، سلامت روان‌شناختی و سلامت عمومی، در هفته‌ی ۱۲ کمتر از هفته‌ی ۸ و در هفته‌ی ۲ و در هفته‌ی ۲ کمتر از ویزیت غربالگری بود، اما این تفاوت‌ها فقط برای زیر مقیاس سلامت عمومی معنی‌دار محاسبه شد ($P = ۰/۰۱۷$) (جدول ۲). در تحلیل مقادیر حاصل از پرسش‌نامه‌ی DASS، در ویزیت غربالگری، میانگین هیچ یک از زیر مقیاس‌های افسردگی، اضطراب و استرس، بین گروه‌های مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. در ارزیابی هفته‌های ۲، ۸ و ۱۲، هر سه زیر شاخص در گروه مورد به صورت معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود ($P < ۰/۰۵۰$) (جدول ۳). در تحلیل بین گروهی، برای گروه مورد این زیر شاخص‌ها در هفته‌ی ۱۲ کمتر از هفته‌ی ۸ و در هفته‌ی ۲ و در هفته‌ی ۲ کمتر از ویزیت غربالگری بود و این تفاوت‌ها معنی‌دار بودند ($P < ۰/۰۱۰$).

در گروه مورد، میانگین زیر مقیاس سلامت جسمانی، در هفته‌ی دوم اگر چه بالاتر از گروه شاهد بود، اما این تفاوت معنی‌دار نبود ($P = ۰/۸۱۰$, $P = ۰/۱۷۳$). با این حال، این شاخص در هفته‌های ۸ و ۱۲ با کنترل متغیرهای پایه و نیز زمان، به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ($P < ۰/۰۱۰$). زیر مقیاس‌های سلامت روان‌شناختی، روابط اجتماعی، سلامت محیط و سلامت عمومی در ارزیابی هفته‌های ۲، ۸ و ۱۲ در گروه مورد، به صورت معنی‌داری، با کنترل متغیرهای پایه و نیز زمان، از گروه شاهد بالاتر بودند ($P < ۰/۰۵۰$) (جدول ۲). علاوه بر این، در تحلیل درون گروهی برای گروه مورد، تفاوت مقادیر میانگین زیر مقیاس‌های سلامت جسمانی، سلامت روان‌شناختی، روابط اجتماعی، سلامت محیط و سلامت عمومی، معنی‌دار گزارش شده است ($P < ۰/۰۱۰$). در تحلیل درون گروهی برای گروه شاهد، میانگین زیر مقیاس‌های سلامت

جدول ۳. مقایسه‌ی علایم افسردگی، اضطراب و استرس بین گروه‌های مورد و شاهد

مقدار P	هفته‌ی ۱۲	هفته‌ی ۸	هفته‌ی ۲	ویزیت غربالگری	زیر مقیاس
< ۰/۰۱۰	۷/۰۲۱ ± ۳/۸۳۵	۱۰/۵۴۱ ± ۷/۳۸۵	۱۵/۷۳۱ ± ۹/۱۵۶	۱۸/۳۸۸ ± ۸/۰۱۳	مورد
۰/۰۳۱	۲۴/۲۵۱ ± ۷/۵۸۶	۱۳/۳۳۰ ± ۸/۲۹۴	۲۲/۱۷۶ ± ۷/۱۷۴	۲۰/۷۵۱ ± ۴/۷۷۵	شاهد
	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	مقدار P
< ۰/۰۱۰	۱۵/۱۳۸ ± ۸/۴۵۶	۱۶/۱۴۳ ± ۹/۷۳۵	۱۹/۸۱۷ ± ۱۰/۲۷۶	۲۱/۸۱۳ ± ۱۱/۰۵۵	مورد
۰/۰۴۳۱	۲۵/۰۷۱ ± ۹/۳۵۹	۲۵/۸۸۶ ± ۱۷/۲۴۷	۲۴/۷۱۲ ± ۱۵/۵۸۳	۲۳/۳۵۸ ± ۱۲/۸۳۴	شاهد
	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	۰/۴۳۶	مقدار P
< ۰/۰۱۰	۱۴/۴۳۲ ± ۸/۷۳۸	۱۶/۱۸۷ ± ۷/۹۰۷	۱۹/۴۵۵ ± ۶/۸۳۱	۲۲/۳۷۶ ± ۸/۱۳۵	مورد
۰/۴۰۱	۲۳/۸۲۷ ± ۵/۱۵۰	۲۳/۰۱۴ ± ۶/۴۴۹	۲۲/۷۸۶ ± ۷/۱۲۵	۲۱/۱۴۶ ± ۸/۶۵۹	شاهد
	< ۰/۰۱۰	< ۰/۰۱۰	۰/۰۲۳	۰/۶۴۵	مقدار P

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند.

با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر متفاوت است (۸). با توجه به زمان مورد نیاز برای تأثیر داروهای ضد افسردگی در کنترل خلق، مشاهده‌ی بهبودی بین هفته‌های ۲ و ۸ منطقی‌تر به نظر می‌رسد (۲).

در مطالعه‌ی حاضر، اگر چه بهبودی در شاخص‌های افسردگی و اضطراب و استرس در گروه دریافت‌کننده‌ی اسپتالوپرام دیده می‌شود؛ اما با این حال، این بهبود در زیر مقیاس افسردگی بین هفته‌های ۸-۲ تجویز دارو، بارزتر است. به علاوه، بهبود در زیر شاخص‌های کیفیت زندگی نیز در فاصله‌ی هفته‌های ۸-۲ بارزتر است. با این وجود، به نظر می‌رسد که در طی دو هفته‌ی ابتدایی درمان، بهبود چشم‌گیری در زمینه‌ی سلامت جسمانی یا سلامت محیط تجربه نمی‌شود که این موضوع را می‌توان به افزایش تدریجی دز دارو و نیز تأثیرات تأخیری دارو در کنترل خلق و نگرش، نسبت داد.

از مطالعه‌ی حاضر، می‌توان نتیجه گرفت که شروع اسپتالوپرام با دز روزانه‌ی ۱۰ میلی‌گرم و افزایش تدریجی آن به ۲۰ میلی‌گرم روزانه در بیماران غیر افسرده‌ی مبتلا به سرطان سینه که ماستکتومی شده‌اند، ممکن است بتواند در کنترل و پیش‌گیری از علائم افسردگی و بهبود کیفیت زندگی مؤثر باشد.

از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، نحوه‌ی نمونه‌گیری و نیز فقدان پی‌گیری طولانی مدت بیماران است. به علاوه، برای ریزش نمونه در مطالعه‌ی حاضر، تمهیدی در نظر گرفته نشده است.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی، پی‌گیری‌های طولانی‌تر نظیر ۶ ماهه، ۱ ساله و ۲ ساله نیز در نظر گرفته شود. به علاوه، در ارزیابی پایه، ویژگی‌های سرشتی و شخصیتی بیماران، قبل از ابتلا به بدخیمی و نحوه‌ی سازگاری و کنار آمدن آن‌ها با مشکلات بررسی و لحاظ گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری پزشکی عمومی است و توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی ۳۹۵۶۳۷ تأیید و حمایت مالی شده و در سامانه‌ی ثبت کارآزمایی‌های بالینی IRCT نیز با شماره‌ی IRCT20180421039376N1 به ثبت رسیده است.

در گروه شاهد، میانگین افسردگی، اضطراب و استرس، در هفته‌ی ۱۲ بیشتر از هفته‌ی ۸ و در هفته‌ی ۸ بیشتر از هفته‌ی ۲ و در هفته‌ی ۲، بیشتر از ویزیت غربالگری بود. با این حال، در تحلیل بین گروهی، برای گروه شاهد، این تفاوت‌ها فقط برای زیر مقیاس افسردگی معنی‌دار بود ($P = 0/031$).

عوارض گزارش شده در این مطالعه، شامل سردرد ($P = 0/736$)، تشدید اضطراب ($P = 0/101$)، بی‌خوابی ($P = 0/653$) و خشکی دهان ($P = 0/101$) بود که بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند.

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در بیماران مؤنث مبتلا به سرطان سینه با مراحل I، II، IIIa، بدون اختلال افسردگی اساسی، با رادیکال ماستکتومی تعدیل شده با یا بدون شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، استفاده از اسپتالوپرام می‌تواند در قیاس با دارونما، علائم افسردگی، اضطراب و استرس را به صورت معنی‌داری کاهش و کیفیت زندگی را به صورت معنی‌داری افزایش دهد. این بهبود، برای شاخص سلامت جسمانی بین هفته‌های ۱۲-۸ و برای سایر شاخص‌ها بین هفته‌های ۸-۲ بارزتر است. این تأثیر با کنترل متغیرهای پایه نظیر سن، تحصیلات، بیماری زمینه‌ای، سابقه‌ی خانوادگی افسردگی و بدخیمی به دست آمده است.

در یک کارآزمایی دو سو کور شاهددار چهار ساله بر ۱۴۸ بیمار مبتلا به سرطان‌های سر و گردن که توسط Lydiatt و همکاران انجام شد، استفاده‌ی پیش‌گیرانه از اسپتالوپرام، خطر ابتلا به افسردگی را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد (۷). به علاوه، مطالعه‌ی مشابهی بر روی ۳۶ بیمار، استفاده از ۴۰ میلی‌گرم روزانه‌ی اسپتالوپرام را به صورت پیش‌گیرانه در بیماران مبتلا به سرطان‌های سر و گردن، برای کاهش خطر ابتلا به افسردگی پیشنهاد کرده است (۱۷).



در یک مطالعه‌ی بالینی ۱۲ هفته‌ای توسط Park و همکاران در کره‌ی جنوبی بر روی ۷۹ بیمار مبتلا به سرطان سینه و افسردگی، بهبود سریع علائم افسردگی در عرض یک هفته‌ی اول درمان و نیز بهبود کیفیت زندگی و کاهش رنج گزارش شده است که این مورد،

References

- Casla S, Lopez-Tarruella S, Jerez Y, Marquez-Rodas I, Galvao DA, Newton RU, et al. Supervised physical exercise improves VO2max, quality of life, and health in early stage breast cancer patients: A randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153(2): 371-82.
- Giardini A, Pisoni C, Giorgi I, Borelli V, Scoccia E, Majani G. ICF, quality of life, and depression in breast cancer: perceived disability in disease-free women 6 months after mastectomy. *Support Care Cancer* 2013; 21(9): 2453-60.
- Kashani F, Babae S, Bahrami M, Valiani M. The effects of relaxation on reducing depression, anxiety and stress in women who underwent mastectomy for breast cancer. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2012; 17(1): 30-3.
- Zhou K, Li X, Li J, Liu M, Dang S, Wang D, et al. A clinical randomized controlled trial of music therapy

- and progressive muscle relaxation training in female breast cancer patients after radical mastectomy: results on depression, anxiety and length of hospital stay. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19(1): 54-9.
5. Zhou KN, Li XM, Yan H, Dang SN, Wang DL. Effects of music therapy on depression and duration of hospital stay of breast cancer patients after radical mastectomy. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(15): 2321-7.
 6. Groenvold M. Health-related quality of life in early breast cancer. *Dan Med Bull* 2010; 57(9): B4184.
 7. Lydiatt WM, Bessette D, Schmid KK, Sayles H, Burke WJ. Prevention of depression with escitalopram in patients undergoing treatment for head and neck cancer: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139(7): 678-86.
 8. Park HY, Lee BJ, Kim JH, Bae JN, Hahm BJ. Rapid improvement of depression and quality of life with escitalopram treatment in outpatients with breast cancer: a 12-week, open-label prospective trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 36(2): 318-23.
 9. Jimenez-Fonseca P, Calderon C, Hernandez R, Ramon YC, Mut M, Ramchandani A, et al. Factors associated with anxiety and depression in cancer patients prior to initiating adjuvant therapy. *Clin Transl Oncol* 2018; 20(11): 1408-15.
 10. Nejat S, Montazeri A, Holakouie Naieni K, Mohammad K, Majdzadeh S. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF) questionnaire: Translation and validation study of the Iranian version. *J Sch Public Health Inst Public Health Res* 2006; 4(4): 1-12. [In Persian].
 11. Brown TA, Chorpita BF, Korotitsch W, Barlow DH. Psychometric properties of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) in clinical samples. *Behav Res Ther* 1997; 35(1): 79-89.
 12. Henry JD, Crawford JR. The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol* 2005; 44(Pt 2): 227-39.
 13. Sahebi A, Asghari M, Salari R. Validation of Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-21) for an Iranian Population. *Journal of Developmental Psychology* 2005;1(4): 36-54. [In Persian].
 14. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* 2004; 13(2): 299-310.
 15. Kober KM, Smoot B, Paul SM, Cooper BA, Levine JD, Miaskowski C. Polymorphisms in Cytokine Genes Are Associated With Higher Levels of Fatigue and Lower Levels of Energy in Women After Breast Cancer Surgery. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52(5): 695-708.
 16. Kouteh BR, Yazdkhasti F, Etemadifar M. The effectiveness of mental-physical relaxation (Dohsa-hou) On Depression, Anxiety and Stress in patients with Multiple Sclerosis (MS). *International Journal of Humanities and Social Science Invention* 2013; 2(2): 4-11.
 17. Lydiatt WM, Denman D, McNeilly DP, Puumula SE, Burke WJ. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the prevention of major depression during treatment for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134(5): 528-35.

Comparison of the Effect of Escitalopram and Placebo on Quality of Life and Depressive Symptoms in Patients with Breast Cancer and Mastectomy

Fatemeh Rajabi¹, Mohammad Reza Sharbafchi¹, Zahra Zeinolabedini²

Original Article

Abstract

Background: This study compared the effect of escitalopram on depression and quality of life in patients with breast cancer and mastectomy with placebo.

Methods: In a randomized, double-blind clinical trial study, 72 patients were enrolled. After considering the inclusion and exclusion criteria, 64 eligible people, from women aged 18-65 years, diagnosed with breast cancer with modified radical mastectomy were randomly assigned into two groups of intervention (32 subjects) and control (32 people). In the escitalopram group, the drug started at a dose of 10 mg daily, and after one week, reached 20 mg daily, and continued until the 12 weeks. The evaluation of patients was done using Depression Anxiety Stress Scales (DASS) questionnaire and World Health Organization Quality of Life-Brief (WHOQOL-BREF) questionnaire at weeks 0, 2, 8, and 12.

Findings: In assessing the quality of life, the subscales of psychological health, social relations, environmental health, and general health in the assessment of weeks 2, 8, and 12 were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). Moreover, in intra-group analysis in intervention group, the difference between the mean values of the subscales of physical health, psychological health, social relations, environmental health, and general health was reported to be statistically significant ($P < 0.01$).

Conclusion: The onset of escitalopram with a daily dose of 10 mg and a gradual increase of it to 20 mg daily in patients with breast cancer and without diabetes mellitus, and with mastectomy, may be effective in controlling and preventing depression symptoms, and improving quality of life.

Keywords: Depression, Breast neoplasms, Quality of life, Escitalopram

Citation: Rajabi F, Sharbafchi MR, Zeinolabedini Z. Comparison of the Effect of Escitalopram and Placebo on Quality of Life and Depressive Symptoms in Patients with Breast Cancer and Mastectomy. J Isfahan Med Sch 2018; 36(496): 1084-92.

1- Assistant Professor, Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Zahra Zeinolabedini, Email: zeinolabedini@hotmail.com