

مقایسه اثر ملیس با سیتالوپرام و دارونما در درمان اختلالات خواب زنان یائسه: کارآزمایی بالینی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۰۲/۱۸ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۸/۲۰ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۸/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۸/۳۰

محبوبه شیرازی^{۱،۲}، نفیسه صاعدی^۱
مامک شریعت^۲، فاطمه آزادی^{۱*}
فاطمه داوری تنها^۱

۱- گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر (عج)، بیمارستان یاس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات مادر، جنین و نوزاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: مطالعاتی بر روی اثربخشی سیتالوپرام انجام شده، اما به دلیل عوارض آن و با توجه به مطالعات صورت گرفته در مورد گیاهان دارویی موجود در ایران از جمله ملیس (ترکیب سرشاخه‌های خشک گیاه بادرنجبویه با میوه رازیانه)، بر اختلالات سیستم عصبی مانند اضطراب و بی‌خوابی، در این مطالعه اثر این داروها در بهبود اختلالات خواب در زنان یائسه بررسی و با اثر درمان با سیتالوپرام و دارونما مقایسه شد.

روش بررسی: در این مطالعه ۶۰ زن یائسه مراجعه‌کننده به درمانگاه یائسگی بیمارستان یاس در طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۹۳ با شکایت اختلال خواب در کارآزمایی بالینی با کنترل پلاسبو، در یک دوره هشت هفته‌ای بررسی شدند. بیماران به سه گروه درمانی: گروه الف ۶۰۰ mg ملیس، گروه ب ۲۰ mg سیتالوپرام که پس از یک هفته به ۳۰ mg افزایش داده شد و گروه ج دارونما، تقسیم شدند. پرسشنامه شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ (Pittsburgh Sleep Quality Assessment, PSQI) جهت مقایسه گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: اگرچه بهبود شاخص پیتسبورگ در هر سه گروه درمانی نسبت به قبل درمان مشاهده شد ($P < 0.001$)، اما در گروه ملیس تفاوت معناداری در بهبود کیفیت خواب نسبت به دو گروه دیگر مشاهده شد، همچنین افزایش تمایل مصرف ملیس نسبت به سیتالوپرام و دارونما وجود داشت ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: اثربخشی ملیس در بهبود کیفیت خواب به‌طور قابل توجهی بیشتر از سیتالوپرام و دارونما بود که نشان دهنده خرسندی بیماران از بهبود کیفیت خواب و در نتیجه تمایل بیشتر به مصرف آن در مقایسه با سایر گروه‌ها است. با توجه به نتایج حاصله، می‌توان این داروی گیاهی را در درمان اختلالات خواب دوران یائسگی توصیه کرد.

کلمات کلیدی: یائسگی، اختلالات خواب، سیتالوپرام، ملیس.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان دکتر قریب، بیمارستان ولیعصر (عج)، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، کد پستی ۱۵۹۷۸۵۶۵۱۱.

تلفن: ۴۲۱۶۰۰۰۰-۰۲۱
E-mail: aradpar92@gmail.com

مقدمه

می‌باشد. شیوع این عارضه حدود ۴۵٪-۴۰٪ می‌باشد.^۱ یکی از مهمترین علل مراجعه زنان یائسه به پزشک می‌باشد. با وجود این‌که علت اصلی ایجاد این عارضه هنوز مشخص نشده، اما به نظر می‌رسد تأثیر استروژن بر روی تنظیم میانجی‌های عصبی مثل سروتونین در مغز در این امر مؤثر می‌باشد.^۲ درمان اصلی این اختلال جایگزینی هورمون است، اما با توجه به عوارض شناخته شده آن و خطر احتمالی ایجاد سرطان پستان و همچنین عدم امکان استفاده در شرایط بالینی خاص، نیاز به درمان‌های جایگزین احساس می‌شود. در حال حاضر مطالعات

یائسگی یکی از مراحل اصلی زندگی زنان می‌باشد که بیشتر در حدود سن ۵۰ سالگی اتفاق می‌افتد. تغییرات هورمونی در این مرحله از زندگی باعث ایجاد علائم و عوارضی می‌شود که از شایع‌ترین آن‌ها می‌توان به گرگرفتگی، تعریق شبانه، اختلالات خواب، اختلالات خلقی و علائم جسمی مانند خشکی واژن، آتروفی واژن و اختلالات جنسی اشاره کرد.^۱ یکی از مهمترین این عوارض اختلالات خواب

صورت لزوم سونوگرافی یا ماموگرافی و معاینه واژینال و در صورت نداشتن پاپ اسمیر در شش ماه اخیر، پاپ اسمیر انجام شد. پرسشنامه شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ (Pittsburgh Sleep Quality Assessment, PSQI)، تکمیل شد، از تمامی بیماران پیش از ورود به مطالعه فرم رضایت‌نامه آگاهانه دریافت شد، اصول هلسینکی به‌طور کامل رعایت شد و ورود و خروج بیماران از طرح اختیاری بود و عدم همکاری مشکلی برای ادامه درمان آن‌ها ایجاد نمی‌کرد، همچنین تمامی داده‌های بیماران به صورت محرمانه نگهداری شد طرح موجود با کد اخلاقی ۸۹۷۴۶ در کمیته اخلاق دانشگاه تهران و در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی باکد IRCT2013072714174N1 ثبت شد.

بیماران به صورت تصادفی به سه گروه به نسبت ۱:۱:۱ تقسیم شدند: گروه الف شامل ۲۰ نفر بودند که روزانه ۶۰۰ mg ملیس (ترکیبی از ۳۰۰ mg برگ بادرنجبویه و ۳۰۰ mg میوه رازیانه) که توسط داروخانه طب سنتی دانشکده داروسازی دانشگاه تهران ساخته شده، دریافت کردند، گروه ب شامل ۲۰ نفر با دریافت روزانه ۲۰ mg سیتالوپرام ساخت شرکت آریا در هفته اول و سپس افزایش دوز به ۳۰ mg در ادامه مطالعه و گروه ج شامل ۲۰ نفر با دریافت روزانه دارونما در طی مطالعه بود. شماره تماس مجری طرح در اختیار بیماران گذاشته شد تا در صورت بروز مشکل و عارضه مجری طرح در جریان قرار گیرد.

ویزیت کنترل هشت هفته پس از شروع مطالعه انجام شد. در طی این مدت بیماران از طریق ارتباط تلفنی با مجری طرح از نظر بروز عوارض پیگیری شدند. سپس در ویزیت کنترل، بار دیگر شرح حال و معاینه فیزیکی انجام شد و پرسشنامه پیتسبورگ و عوارض دارویی جهت بیماران تکمیل گردید.

پرسشنامه پیتسبورگ یک پرسشنامه استاندارد برای بررسی کیفیت خواب در طی چهار هفته گذشته می‌باشد. این پرسشنامه هفت حیطه دارد، که شامل: کیفیت ذهنی خواب، تاخیر در به خواب رفتن، طول مدت خواب، بازده عاداتی خواب، آشفتگی خواب، استفاده از داروهای خواب‌آور و اختلال عملکرد روزانه می‌باشد. بیماران به ۱۸ سوال ۴ گزینه‌ای از صفر تا سه نمره می‌دهند. هر سوال با یکی از حیطه‌هایی که در بالا گفته شد، در ارتباط است. نمره هر حیطه بر اساس سیستم نمره‌دهی PSQI، محاسبه می‌شود که از صفر تا سه

بسیاری روی درمان‌های غیرهورمونی این اختلالات انجام شده است که در برخی از آن‌ها اثربخشی این ترکیبات اثبات و استفاده از آن‌ها توصیه شده است. از جمله درمان‌های مورد استفاده در درمان اختلالات خواب زنان یائسه ترکیبات مهارگر بازجذب سروتونین مانند سیتالوپرام است که در این زمینه اثربخشی به‌نسبت قابل توجهی داشته است. با توجه به مطالعات صورت گرفته بر روی تأثیرات ترکیب گیاهی ملیس (ترکیبی از گیاه بادرنجبویه و خواص شناخته شده میوه رازیانه) بر سیستم عصبی و اختلالات خواب^{۳،۴} و عدم وجود عوارض سیتالوپرام در مصرف آن و همچنین عدم انجام مطالعه در مورد ملیس در یائسگی، بر آن شدیم تا در مطالعه حاضر اثر این داروی گیاهی را در بهبود عوارض زودرس یائسگی مورد مطالعه قرار دهیم و اثربخشی آن را با سیتالوپرام و دارونما مقایسه کنیم.

روش بررسی

این مطالعه آینده‌نگر به صورت یک کارآزمایی بالینی دوسوکور با کنترل دارونما و با اختصاص گروه‌های مطالعه بر اساس جدول اعداد تصادفی انجام شد. حجم نمونه بر اساس مطالعه ویتزنر با تعداد کلی ۶۰ نفر در نظر گرفته شد. تعداد ۶۰ زن ۴۳-۶۰ ساله مراجعه‌کننده به درمانگاه یائسگی بیمارستان یاس که مبتلا به اختلالات خواب بودند با توجه به معیارهای ورود به مطالعه وارد این بررسی شدند. معیارهای ورود شامل: یائسگی با قطع عادت ماهیانه (آمنوره) به مدت حداقل یک‌سال و یا انجام عمل اووفورکتومی حداقل شش هفته پیش از مطالعه و تست بارداری منفی بودند، معیارهای خروج از مطالعه شامل: وجود اختلالات خواب از پیش، دریافت درمان‌های هورمونی ظرف شش هفته پیش از ورود به مطالعه، عدم مصرف همزمان داروهای ضدافسردگی و هر گونه اختلال در آزمایشات قند، چربی، تیروئید و شمارش سلول‌های خونی ظرف یک‌سال اخیر بود، همچنین بیماران در صورت وجود بیماری طبی زمینه‌ای از جمله بدخیمی، بیماری قلبی، فشارخون بالا، دیابت، چربی خون بالا، بیماری روانپزشکی فعال و وابستگی به مواد مخدر از مطالعه خارج شدند.

پیش از شروع مداخله درمانی، شرح حال طبی و معاینه بالینی کامل شامل معاینه پستان، برای همه زنان انجام شد. همچنین در

متغیر است. نمره کلی شاخص پیتسبورگ با جمع نمرات همه حیطه‌ها محاسبه شد، که در نتیجه می‌تواند از کمینه صفر (بهترین وضعیت) تا بیشینه ۲۷ (بدترین وضعیت) باشد. نمره بیشتر یا مساوی پنج، حساسیت و اختصاصیت بالایی برای تشخیص اختلالات خواب دارد.^۴

به منظور مقایسه اثربخشی سه رژیم درمانی از نظر متغیرهای مورد نظر، میانگین تغییر پارامترها پیش و پس از مداخله محاسبه و بین سه گروه درمانی مورد ارزیابی قرار گرفت.

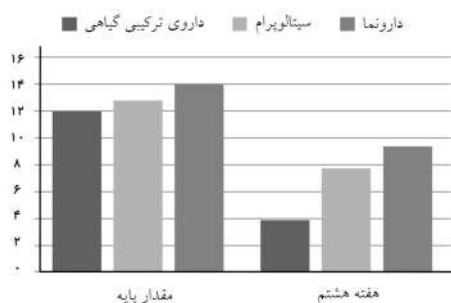
در ابتدا توزیع نرمال متغیرها بررسی شد. برای متغیرهای با توزیع نرمال تست‌های پارامتریک و برای متغیرهای با توزیع غیرنرمال، همانند متغیرهای گروهی، تست‌های غیر پارامتری استفاده شدند. به منظور مقایسه میانگین نمره متغیرهای مورد نظر پیش و پس از مداخله، Paired t-test به عنوان تست پارامتریک و تست Wilcoxon sigend-rank به عنوان تست غیرپارامتری استفاده شد. برای مقایسه میانگین متغیرهای مورد نظر در بین سه گروه، تست ANOVA پارامتری (با مقایسه Bonferroni post-hoc) و Kruskal-Wallis غیرپارامتری انجام شدند.

برای ارزیابی ارتباط بین متغیرها، تست همبستگی Pearson به عنوان تست پارامتریک و تست همبستگی Spearman به عنوان جایگزین غیرپارامتری آن استفاده شدند. به منظور مقایسه ارزش نسبی متغیرها بین سه گروه، از Chi-square test استفاده شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنادار در نظر گرفته شد. داده‌ها با نرم‌افزار Stata/SE version 11.1 (StataCorp LP, TX, USA) آنالیز شدند.

شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ در هر سه گروه مورد مطالعه به صورت معنادار ($P < 0.001$ در همه گروه‌ها) بهبود پیدا کرد (جدول ۳)، تفاوت معناداری بین سه دو گروه سیتالوپرام (۳۷/۸۱٪) و دارونما (۳۲/۷۹٪) مشاهده نشد ($P = 0.07$) ولی شاخص کیفیت خواب در گروه ملیس ۶۱/۸۸٪ بهبود داشته که نسبت به دو گروه دیگر تفاوت معناداری داشت ($P < 0.01$) (نمودار ۱).

همچنین امتیاز هر یک از هفت حیطه شاخص پیتسبورگ در هر سه گروه مورد بررسی، به صورت معناداری ($P < 0.05$) در همه گروه‌ها) پس از درمان، کاهش یافت که نشان‌دهنده بهبود کیفیت خواب در همه حیطه‌ها است (جدول ۲).

اثربخشی داروی ترکیبی از بادرنجبویه و رازیانه در بهبود کیفیت ذهنی خواب به‌طور قابل توجهی بیشتر از سیتالوپرام و پلاسبو به دست آمد، که نشان‌دهنده این است که از نظر خود بیماران کیفیت خواب آن‌ها پس از مصرف دارو بهتر شده است.



نمودار ۱: مقایسه شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ بین سه گروه مورد مطالعه از میزان پایه تا هفته هشتم درمان

یافته‌ها

در این مطالعه، ۶۰ خانم یائسه از سن ۴۳ تا ۶۰ با شکایت اختلالات خواب بررسی شدند. مشخصات دموگرافیک این افراد و مقایسه هر سه گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

مشخصات پایه‌ای خانم‌های مورد مطالعه در سه گروه تفاوت معناداری نداشت ($P > 0.05$). هیچکدام از خانم‌ها تا پایان مداخله درمانی، مطالعه را ترک نکردند و به مدت هشت هفته دارو را استفاده کرده و در ارزیابی‌ها حضور داشتند. پیش از شروع مداخله، بر اساس گفته‌های افراد به شکل عادی در طی چهار هفته گذشته،

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک و بالینی پایه‌ای زنان یائسه در گروه‌های درمانی مطالعه

مشخصات*	داروی ترکیبی گیاهی	سیتالوپرام	پلاسبو
سن میانگین (بازه)، سال	۵۱/۷ (۴۳-۶۰)	۵۲/۶ (۴۴-۶۰)	۵۱/۴ (۴۴-۵۹)
تحصیلات، تعداد	۳	۲	۳
بی‌سواد	۹	۷	۴
دبستان	۵	۴	۴
راهنمایی	۲	۵	۶
دبیرستان و دیپلم	۱	۱	۳
دانشگاهی	۱۳/۲ (۱۱-۱۷)	۱۲/۸ (۱۰-۱۶)	۱۲/۹ (۱۱-۱۶)
سن منارک، میانگین (بازه)، سال	۲۱/۲ (۱۴-۳۰)	۲۰/۲ (۱۳-۲۷)	۲۲/۵ (۱۷-۲۹)
سن ازدواج، میانگین (بازه)، سال	۵۰/۶ (۴۳-۵۷)	۴۹/۲ (۳۵-۵۷)	۵۰ (۴۳-۵۶)
سن یائسگی، میانگین (بازه)، سال	۲۵/۶ (۳/۶)	۲۵/۱ (۳/۵)	۲۶/۲ (۵/۷)
میانگین شاخص توده بدنی (m/kg^2)، انحراف معیار	۴/۵ (۲-۹)	۴/۹ (۲-۱۱)	۴/۴ (۳-۷)
تعداد حاملگی، میانگین (بازه)	۰	۰	۰
تعداد فرزندان، تعداد (%)	۰-۱	۰	۰
	۲	۴	۲
	۳ ≤	۱۶	۱۸
شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ قبل مصرف دارو (PSQI)**، میانگین (بازه)	۱۲ (۵-۲۱)	۱۲/۸ (۶-۲۱)	۱۴ (۵-۲۱)

* در مقایسه همه متغیرها بین سه گروه $P > ۰/۰۵$ بود. ** PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

جدول ۲: تغییر در نمرات حیطه‌های مختلف شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ بین سه گروه از مقدار پایه تا هفته هشتم درمان

P*	پلاسبو		سیتالوپرام		داروی ترکیبی گیاهی		حیطه کیفیت خواب
	تغییر	مقدار پایه	تغییر	مقدار پایه	تغییر	مقدار پایه	
	(میانگین $\pm$ SD)	(میانگین $\pm$ SD)	(میانگین $\pm$ SD)	(میانگین $\pm$ SD)	(میانگین $\pm$ SD)	(میانگین $\pm$ SD)	
۰/۲۸	-۱/۲ $\pm$ ۱	۱/۹۵ $\pm$ ۰/۹۴	-۱/۱ $\pm$ ۰/۹۱	۱/۶۵ $\pm$ ۱/۱۳	-۱/۶ $\pm$ ۱/۰۴	۱/۶۵ $\pm$ ۱/۰۸	طول مدت خواب
۰/۴۱	-۰/۴۵ $\pm$ ۰/۵۱	۱/۹۵ $\pm$ ۰/۶۸	-۰/۵۵ $\pm$ ۰/۶	۲ $\pm$ ۰/۶۴	-۰/۸۵ $\pm$ ۰/۹۳	۱/۸۵ $\pm$ ۰/۸۱	آشفتگی خواب
۰/۱۳	-۰/۸۵ $\pm$ ۰/۷۶	۲/۶۵ $\pm$ ۰/۶۷	۰/۷۵ $\pm$ ۰/۵۵	۲/۵ $\pm$ ۰/۶	-۱/۱۵ $\pm$ ۰/۶۷	۲/۴ $\pm$ ۰/۷۵	تاخیر در به خواب رفتن
۰/۲۸	-۰/۴ $\pm$ ۰/۶۸	۲ $\pm$ ۰/۹۷	-۰/۷ $\pm$ ۰/۸	۱/۸ $\pm$ ۱	-۱ $\pm$ ۱/۲۹	۱/۳۵ $\pm$ ۱/۲۲	اختلال عملکرد روزانه
۰/۴۳	-۰/۶۵ $\pm$ ۰/۷۴	۱ $\pm$ ۰/۹۱	-۰/۳۵ $\pm$ ۰/۷۴	۰/۵۵ $\pm$ ۰/۸۲	-۰/۵ $\pm$ ۰/۹۴	۰/۷ $\pm$ ۰/۸۶	بازده عادت خواب
۰/۰۰۰۱	-۰/۵۵ $\pm$ ۰/۶	۲/۴۵ $\pm$ ۰/۵۱	-۱ $\pm$ ۰/۷۲	۲/۴۵ $\pm$ ۰/۵۱	-۱/۷ $\pm$ ۰/۷۳	۲/۴۵ $\pm$ ۰/۵۱	کیفیت ذهنی خواب
۰/۱۴	-۰/۶ $\pm$ ۰/۷۵	۲ $\pm$ ۱/۱۲	-۰/۶ $\pm$ ۰/۷۵	۱/۸۵ $\pm$ ۱/۱۸	-۱/۳ $\pm$ ۱/۲۶	۱/۶ $\pm$ ۱/۴۲	استفاده از داروی خواب

SD: Standard Deviation

آزمون آماری: ANOVA test

بحث

۵۰ سالگی اتفاق می‌افتد. تغییرات هورمونی در این مرحله از زندگی

باعث ایجاد علائم آزاردهنده‌ای در زنان یائسه می‌شود. با اینکه طول

مدت این علائم در افراد مختلف متفاوت است، معمولاً این دوره

یائسگی یکی از مراحل اصلی زندگی زنان می‌باشد که حدود سن

مشکلات صحبت کردن و علایم مبهم جسمی) و کاهش ۴۲٪ بی‌خوابی در بیماران شد.^۶ مکانیسم اثر احتمالی آرام‌بخشی خفیف و ضد اضطراب این گیاه که در مطالعه‌ای روی موش مورد تایید قرار گرفته است، مهار ترانس آمیناز گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA-T) مغزی، آنزیم هدف در درمان تشنج، اضطراب و اختلالات مغزی وابسته است.^۸

همچنین نتیجه یک مطالعه بر روی موش‌ها نشان داده است که تجویز عصاره *Melissa officinalis*، سبب تکثیر و تمایز نوروبلاست‌های ناحیه هیپوکامپ مغزی می‌شود.^۹ اثرات عصاره *Melissa officinalis* بر بهبود اختلالات شناختی و فراموشی نیز در چندین مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته است. از جمله آن‌ها، یک مطالعه بالینی در ایران است که نتایج منتشر شده آن بیان کرده که مصرف عصاره الکلی *Melissa officinalis* در یک دوره چهار ماهه در بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط، سبب ارتقای توانایی‌های شناختی بیماران شده است.^{۱۰} همچنین مطالعه دیگری در انگلیس نشان داده است که تجویز عصاره‌های ۳۰۰ و ۶۰۰ mg از عصاره این گیاه به افراد سالم داوطلب، سبب ارتقای سریع توانایی‌های شناختی و خلق و خوی این افراد به صورت وابسته به دوز و وابسته به زمان می‌شود.^{۱۱}

در مطالعه بعدی همین گروه، اثرات کپسول‌های حاوی ۶۰۰ mg، ۱۰۰۰ و ۱۶۰۰ از برگ خشک شده این گیاه بر خصوصیات شناختی و خلق و خوی ۲۰ فرد جوان سالم، یک، سه و شش ساعت پس از تجویز داروها مورد بررسی قرار گرفت. بهترین افزایش در کارایی حافظه و ارتقای آرامش در افراد، در دوز ۱۶۰۰ mg دیده شد. این اثرات از طریق درگیر شدن رسپتورهای نیکوتینیک و موسکارینی استیل کولین قشر مغز اعمال می‌شود.^{۱۲} اثرات آنتی‌اکسیدانی این گیاه به‌ویژه عصاره الکلی آن، در مطالعات متعددی اثبات شده است. این گیاه دارای اثرات محافظتی بسیار قوی بر رادیکال‌های آزاد پراکسید هیدروژن می‌باشد که مکانیسم اصلی تاثیر این گیاه در درمان بسیاری از اختلالات نورولوژیکی همانند آلزایمر است که پاتوژنز اصلی آن‌ها استرس‌های اکسیداتیو می‌باشد.^{۱۳}

درمان با داروی گیاهی ملیس، جهت بهبود اختلالات خواب موثر می‌باشد و بهتر است بررسی‌های بیشتری با حجم نمونه بالاتر نیز انجام شود و درمان سایر عوارض یائسگی و مارکرهای اکسیداتیو نیز

ماه‌ها تا سال‌ها طول می‌کشد. بنابراین درمان تسکینی این علایم باید برای مدت زمان زیادی ادامه یابد^۱ و در نتیجه افزون بر اثربخشی، باید از عوارض کمی نیز برخوردار باشد. در مطالعه کنونی، شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ (PSQI) پس از هشت هفته مداخله درمانی، به مقدار ۶۱/۸۸٪ در گروه دریافت‌کننده داروی ملیس، ۳۷/۸۱٪ در گروه سیتالوپرام و ۳۲/۷۹٪ در گروه پلاسبو بهبود پیدا کرد که تفاوت معناداری بین اثر درمانی ملیس با سیتالوپرام و دارونما مشاهده شد، همچنین افزایش تمایل به مصرف ملیس نسبت به دو گروه دیگر درمانی مشاهده شد.

پیش از این مطالعه، اثر سیتالوپرام در درمان اختلالات خواب تنها به‌عنوان اثربخشی در چند مطالعه بررسی شده بود، که در دو مطالعه اثربخشی معناداری داشته است،^{۶،۹} اما با توجه به اینکه پرسشنامه ویژه اختلالات خواب در آن‌ها بررسی نشده، توصیه به مطالعات بیشتر با استفاده از ابزار سنجش دقیق‌تر برای اثبات یافته‌ها شده بود. نشان داده شده که داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین می‌توانند در بعضی موارد ایجاد بی‌خوابی و در برخی دیگر ایجاد خواب‌آلودگی کنند، اما همچنین گزارش شده است که در بهبود اختلالات خواب می‌توانند موثر باشند.^۶ در این مطالعه هم ما اثربخشی بیشتری برای سیتالوپرام نسبت به پلاسبو به دست آوردیم، که البته کمتر از داروی ترکیبی گیاهی مورد آزمون ما بود.

بهبود کیفیت خواب در هر سه گروه درمانی، نشان‌دهنده اثر قوی پلاسبو در درمان کیفیت خواب خانم‌های یائسه می‌باشد که این در مطالعات پیشین هم نشان داده شده است.^{۶،۹} جهت توصیه به استفاده از این ترکیب دارویی نیاز به مطالعات بیشتر و استفاده از حجم نمونه بالاتر است.

یک مطالعه اخیر Clinical trial اثرات عصاره الکلی استاندارد شده برگ *Melissa officinalis* را، بر کاهش علایم اضطرابی خفیف تا متوسط و بی‌خوابی نشان داده است. بر پایه این مطالعه، مصرف یک فرآورده دارای ۳۰۰ mg از این عصاره (Cyracos) در یک دوره ۱۵ روزه، سبب کاهش ۱۸٪ تظاهرات اضطراب (تحریک‌پذیری، بیش‌فعالی و تنش)، بهبود ۱۵٪ علایم مرتبط با اضطراب (اختلالات خوردن، ناپایداری احساسی، ضعف، احساس گناه، اختلالات ذهنی، گرفتگی‌های عضلانی، ارتباطات بین فردی ضعیف و علایم سایکوسوماتیک (روانی - بدنی)، رفتارهای وسواسی - اجباری و

یک فرآورده ترکیبی از برگ بادرنجبویه و میوه رازیانه و سیتالوپرام با کنترل دارونما در درمان اختلالات خواب خانم‌های یائسه در بیمارستان یاس" در سال ۱۳۹۱ و ۱۳۹۲ و کد ۲۲۲۶۳ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است، می‌باشد.

مورد بررسی قرارگیرد.

سپاسگزاری: این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر به شماره قرارداد ۲۲۱۸۹ مورخ ۱۳۹۲.../...۲۰/...۲۶... و بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه اثر

References

- Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids* 2011;76(7):627-35.
- Santoro N, Randolph JF Jr. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38(3):455-66.
- Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab* 2011;4(3):211-218.
- Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193-213.
- Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA, Atherton P, Barton DL, Shanafelt TD, et al. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. *J Palliat Med* 2005;8(5):924-30.
- Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12(1):18-26.
- Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab* 2011;4(3):211-8.
- Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Amason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytother Res* 2009;23(8):1075-81.
- Yoo DY, Choi JH, Kim W, Yoo KY, Lee CH, Yoon YS, et al. Effects of Melissa officinalis L. (lemon balm) extract on neurogenesis associated with serum corticosterone and GABA in the mouse dentate gyrus. *Neurochem Res* 2011;36(2):250-7.
- Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi A, Khani M. Melissa officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(7):863-6.
- Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of Melissa officinalis (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav* 2002 Jul;72(4):953-64.
- Kennedy DO, Wake G, Savelev S, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA, et al. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of Melissa officinalis (Lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(10):1871-81.
- López V, Martín S, Gómez-Serranillos MP, Carretero ME, Jäger AK, Calvo MI. Neuroprotective and neurological properties of Melissa officinalis. *Neurochem Res* 2009;34(11):1955-61.

Comparison of melissa with citalopram and placebo in treatment of sleep disorders in menopausal women: clinical trial

Mahboobeh Shirazi M.D.^{1,2}
Nafiseh Saedi M.D.¹
Mamak Shariat M.D.²
Fatemah Azadi M.D.^{1*}
Fateme Davari Tanha M.D.¹

1- Heath Reproductive Research Center, Yas Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Maternal, Fetal and Neonatal Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 07 May, 2016 Revised: 10 Nov. 2016 Accepted: 19 Nov. 2016 Available online: 20 Nov. 2016

Background: Different treatment used for resolving menopausal problems. Some studies assayed effectiveness of citalopram but it had some side effects and other studies about medicinal plants in Iran, including Melissa (combination of officinalis and foeniculum vulgare) showed improvement insomnia and anxiety. This study decided to assay effectiveness of this drug and comparison with placebo and citalopram in treatment of sleep disturbance of menopausal women.

Methods: Sixty postmenopausal women suffering from sleep disturbances that referred to Yas hospital between 2011-2013 were recruited to this double blind controlled study with 8 weeks' follow-up period. They were randomized in three groups of twenty patients each, group A: received Melissa 600 mg that made by traditional medical school, group B: received citalopram 20 mg from Arya company that increased to 30 mg after one week and group C: received placebo. The patients were evaluated by Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire before and after treatment, also we checked the side effects of every drugs. Study was dissertation of one of the author with code 22263. This research has been supported by Tehran University of Medical Sciences and Health Services Grant. This study was registered at Iranian Registry of Clinical Trials with code of IRCT2013072714174N1.

Results: Pittsburgh sleep quality index improved significantly in all groups, there was significant differences between Melissa group and two other group, but there wasn't significance difference between citalopram and placebo group, there was a trend in favor of Melissa versus citalopram and placebo. All of seven field of PSQI improved significantly in all groups that showed improvement of sleep quality in all field of sleep disturbance.

Conclusion: Melissa (compound of officinalis and foeniculum vulgare) may be recommended for the treatment of sleep disturbances in postmenopausal women. Although further investigation with more cases is needed to find long-term results and compare with hormone therapy.

Keywords: citalopram, melissa, menopause, sleep disorders.

* Corresponding author: Heath Reproductive Research Center, Vali-e-Asr Hospital, Dr. Gharib Ave., Tehran, Iran.
P.O.Box: 1597856511
Tel: +98-21- 42160000
E-mail: aradpar92@gmail.com