

## مقایسه تاثیر فلوکستین و تاموکسیفن بر درمان دردهای پستانی زنان (ماستالژیا): یک کار آزمایی بالینی تصادفی

معصومه تقی زاده<sup>۱</sup> (M.D.)، اسماعیل الله آبادی<sup>۱</sup> (M.D.)، زهرا کامیاب<sup>۲</sup> (M.D.)، ناهید زیدآبادی نژاد<sup>۳</sup> (M.D.)، مریم مرتضوی لاهیجانی<sup>۴</sup> (M.D.)، رضا وزیری نژاد<sup>۵</sup> (Ph.D.)، غلامرضا بازماندگان<sup>۶</sup> (M.D-Ph.D.)

۱- گروه جراحی، بیمارستان حضرت علی ابن ابیطالب ع، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران  
۲- واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان حضرت علی ابن ابیطالب ع، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران  
۳- گروه پزشک خانواده، بیمارستان حضرت علی ابن ابیطالب ع، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران  
۴- گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران  
۵- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران  
۶- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۵/۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۲/۲۸

bkhrbster@gmail.com

نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۳۳۹۱۳۰۳۲

### چکیده

**هدف:** درد پستان (ماستالژیا) یک شکایت رایج در میان زنان مراجعه کننده به کلینیک های جراحی می باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر فلوکستین و تاموکسیفن بر ماستالژیا انجام شد.

**مواد و روش ها:** این پژوهش یک کار آزمایی بالینی تصادفی شده با گروه کنترل می باشد که بر روی ۶۲ زن مبتلا به ماستالژیا مراجعه کننده به کلینیک تخصصی جراحی انجام شده است. نمونه ها با روش نمونه گیری در دسترس وارد مطالعه شدند و با استفاده از روش تصادفی سازی ساده به دو گروه ۳۱ نفری درمان شامل با فلوکستین و تاموکسیفن تقسیم شدند. جهت جمع آوری داده ها پرسش نامه های دموگرافیک و مقیاس دیداری درد (VAS) قبل از شروع درمان و سپس در زمان های ۴، ۸ و ۱۲ هفته پس از درمان تکمیل گردید.

**یافته ها:** شاخص توده بدنی، مدت بیماری و مدت زمان درد در دو گروه اختلاف معناداری نداشت ( $P > 0.05$ ). هر دو داروی فلوکستین و تاموکسیفن توانستند به طور معنی داری میزان درد را کاهش دهند ( $P < 0.001$ ). تفاوت معنی داری بین دو گروه در میزان کاهش درد دیده نشد ( $P > 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو داروی فلوکستین و تاموکسیفن را می توان به عنوان درمان جایگزین هم، در ماستالژیا استفاده کرد و هر دو به یک اندازه بر کاهش ماستالژیا موثر می باشند.

### واژه های کلیدی: درد پستان، فلوکستین، تاموکسیفن

### مقدمه

تجربه می کنند، اما ۸ تا ۳۰ درصد از زنان در هر ماه ۲ تا ۵ روز یا بیش تر در معرض درد متوسط و شدید قرار می گیرند که ۱۵ درصد نیاز به درمان دارند [۶، ۵]. درد پستان نه تنها کیفیت زندگی روزانه زنان را مختل می کند، بلکه می تواند موجب نگرانی در مورد ابتلا به سرطان سینه شود [۷]. برخی مطالعات ارتباط بالقوه ماستالژیا با ایجاد سرطان را نشان داده اند. مطالعه انجام شده در آمریکا نشان داد از ۲۸ درصد زنانی که با شکایت اولیه درد سینه مراجعه کردند ۹/۲ درصد مبتلا به سرطان پستان بودند [۸]. ارزیابی بالینی بیماری ماستالژیا شامل جزئیاتی مانند تعیین ماهیت، شدت، زمان، مدت درد، ارتباط درد با چرخه

درد پستان (ماستالژیا) یک شکایت رایج در زنان مراجعه کننده به کلینیک های درمانی و ایجاد کننده اضطراب در آن ها می باشد که نیاز به مراقبت های بهداشتی و درمانی را می طلبد؛ هر چند اتیولوژی دقیق آن به طور کامل شناخته نشده است [۱]. شیوع ماستالژیا ۴۱ تا ۷۹ درصد در سن باروری گزارش شده است [۲]. ماستالژیا یک مشکل مزمن است که به صورت تنش، ناراحتی و درد متوسط تا شدید در یک یا هر دو سینه به مدت بیش از ۵ روز تعریف می شود [۳، ۴]. به طور معمول برخی زنان ۲-۳ روز قبل از قاعدگی درد مزمن سینه را

بودند که به کلینیک تخصصی جراحی شهر رفسنجان در سال ۱۳۹۶ مراجعه کردند. این مطالعه پس از کسب مجوز اخلاق و دریافت کد اخلاق (IR.RUMS.REC.1396.36) از دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان و کد مرکز کارآزمایی بالینی ایران (IRCT201901280425252N1) انجام گرفته است. ابتدا بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند انتخاب و پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه کتبی به صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه درمان با فلوکستین و درمان با تاموکسیفن تقسیم شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل ساکن بودن بیمار در منطقه مشخص شده در طول پیگیری، سنین باروری ۱۸ تا ۵۰ سال، وجود درد پستان (ماستالژیا) بدون دلیل پاتولوژیک واضح، حداقل نمره مقیاس دیداری درد بیش‌تر یا مساوی ۵ در ۵ روز از هر سیکل و عدم پاسخ به درمان‌های خط اول می‌باشد. همچنین معیارهای خروج از مطالعه شامل: حاملگی، شیردهی یا تصمیم به حاملگی، کنتراستیکاسیون مصرف داروهای مورد استفاده (تاموکسیفن: بارداری و شیردهی، اختلالات ترومبوآمبولیک و فلوکستین: نارسایی شدید کلیوی و کبدی، بیمارانی صرعی که تشنج‌های کنترل نشده دارند)، سابقه وجود کانسر پستان در خود یا اقوام درجه یک، وجود ضایعه بزرگ در پستان که نیازمند جراحی باشد، شک به هرگونه بدخیمی، گالاکتوره، سابقه جراحی قبلی، هورمون‌تراپی در سه ماهه اخیر، مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی (OCP)، مصرف هم‌زمان مسکن، بیماری اعصاب و روان حاد، مصرف داروهای آنتاگونیست دوپامین، وارفارین، تتوفیلین، خواب‌آورها و پروژسترون، قاعدگی نامنظم، سابقه ترومبوآمبولی، مصرف داروهای گیاهی به منظور کاهش دردهای پستان، بروز عوارض مهم بعد از مصرف دارو (قاعدگی نامنظم و خونریزی‌های غیرطبیعی)، بیمارانی مبتلا به PCO، بیمارانی با تشخیص قطعی هایپرپلازی سرویکس یا آندومتر بودند.

لازم به ذکر است برای همه افراد واجد شرایط ورود به مطالعه به مدت دو ماه درمان خط اول شامل اقداماتی اولیه کاهش وزن، اصلاح شیوه زندگی و تجویز ویتامین E توصیه و پیگیری گردیدند و نهایتاً بیمارانی که به خط اول درمان پاسخ ندادند وارد مطالعه شدند. در ابتدا هدف از انجام مطالعه، فواید و عوارض جانبی داروها برای بیمارانی تشریح شد. گروه‌ها به ترتیب تاموکسیفن با دوز ۱۰ mg/day ساخت شرکت ایران هورمون (گروه الف) و فلوکستین با دوز ۲۰ mg/day ساخت شرکت عبیدی (گروه ب) به مدت سه ماه تحت درمان قرار گرفتند. در این مطالعه کورسازی در سه سطح بیمار، پزشک و آنالیزکننده داده‌ها صورت گرفت؛ به طوری که داروها در

قاعدگی، میزان تأثیر آن بر کار و فعالیت‌های روزمره و نیز اطمینان از عدم وجود سرطان پستان است [۹]. در برخی از بیماران، ماستالژیا به اندازه‌ای شدید است که نیاز به ارزیابی و انجام درمان‌های غیردارویی و یا حتی دارویی دارد و این در حالی است که مداخلات جراحی تقریباً نقشی در مدیریت درد این بیماران ندارند [۱].

اخیراً جهت درمان ماستالژیا داروهای مانند دانازول، برموکریپتین مسیلات و تاموکسیفن مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۰]. در میان این داروها تاموکسیفن به علت اثرات بهتر درمانی بیش‌تر مورد مصرف قرار گرفته است [۱۱]. تاموکسیفن از گروه داروهای تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن (SERM) می‌باشد که در درمان سرطان پستان پاسخ‌دهنده به هورمون تجویز می‌شود و در این بافت به عنوان آنتاگونیست از فعال شدن گیرنده‌ها توسط استروژن‌های اندوژن جلوگیری می‌کند [۲]. مطالعات متعدد اثربخشی تاموکسیفن را به عنوان یک درمان مؤثر برای کنترل ماستالژیا متوسط تا شدید، زمانی که درمان‌های اولیه ناکارآمد باشد، به اثبات رسانده است [۱۲، ۱۳]. از دیگر داروهایی که جهت کنترل درد در مطالعات مختلف گزارش شده می‌توان به داروهای ضد افسردگی اشاره کرد [۱۴]. مطالعات مختلف نشان‌دهنده تأثیر ضد دردی داروهای ضد افسردگی مانند فلوکستین در درمان دردهای مزمن ناشی از کم‌ردد، فیبرومیالژیا، سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)، دردهای سرطانی، میگرن و دردهای نوروپاتیک می‌باشد [۱۵-۱۷].

اگر چه درمان ماستالژیا قبلاً به طور نسبتاً گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است اما فقدان یک درمان کاملاً مؤثر برای آن همچنان وجود دارد. لذا با توجه به اثر ضد دردی داروهای ضد افسردگی و عوارض نسبتاً کم‌تر این داروها در مقایسه با برخی داروها مانند تاموکسی فن و همچنین عدم وجود مطالعه‌ای در زمینه اثر این داروها بر دردهای پستان (ماستالژیا)، ضرورت تسکین درد در ماستالژیا و نیز محدودیت تعمیم‌پذیری مطالعات کارآزمایی بالینی به دلیل انتخابی بودن نمونه‌های در دسترس و در نتیجه قابلیت تکرارپذیری آن‌ها، این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه اثرات درمانی دو داروی فلوکستین و تاموکسیفن در بیمارانی مبتلا به ماستالژیا طراحی شد.

## مواد و روش‌ها

بیماران. این پژوهش یک کارآزمایی بالینی تصادفی سه سوکور (بیمار، پزشک و آنالیزکننده داده‌ها) است که به منظور مقایسه تأثیر داروهای فلوکستین و تاموکسیفن بر کاهش ماستالژیا در زنان انجام شد. نمونه‌های پژوهش شامل ۶۲ زن غیر یائسه در محدوده سنی ۵۰-۱۸ سال با شکایت ماستالژیا

و repeated measure در سطح معنادار  $P < 0.05$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

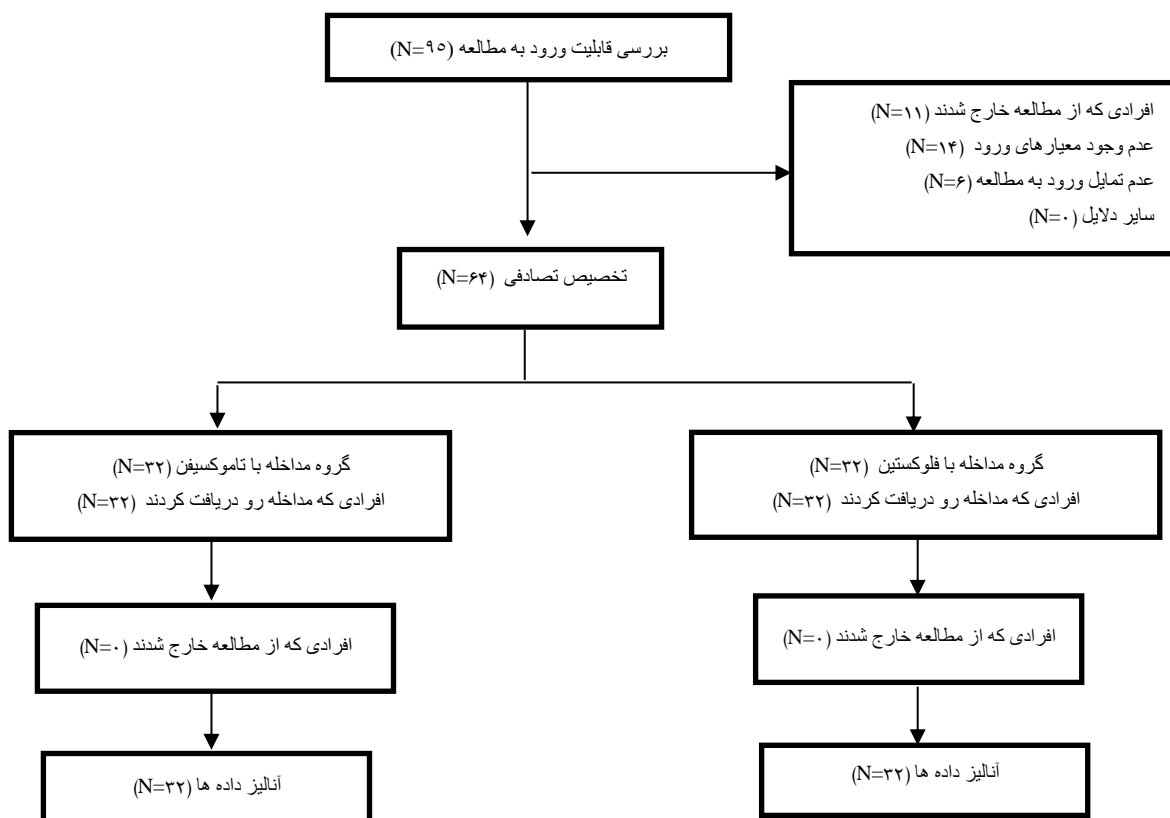
### نتایج

در مجموع ۶۴ زن در دو گروه فلوکستین و تاموکسیفن (هر گروه ۳۲ نفر) در مطالعه شرکت کردند. فلوجارت کارآزمایی بالینی روند اجرای مطالعه را نشان می‌دهد (شکل ۱). نتایج حاصل از اطلاعات دموگرافیک هر دو گروه در جدول ۱ آورده شده است. طبق نتایج جدول یک، دو گروه از نظر میانگین سن، مدت زمان ماستالژیا، مدت زمان درد در هر سیکل، شاخص توده بدنی و شدت درد در ابتدای مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشتند و با هم همگن بودند (جدول ۱).

میانگین نمره درد در دو گروه در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری متغیر درد، در جدول ۲ آورده شده است. میانگین نمره درد در سیکل اول قبل از شروع در مان در گروه فلوکستین  $7.1 \pm 5.6/7.9$  و گروه تاموکسیفن  $7.62 \pm 1.34$  بود که تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). تفاوت معنی‌داری بین اثر دو دارو بعد از درمان نیز مشاهده نشد به طوری که میانگین نمره درد در دوره‌های اندازه‌گیری شده بعد از درمان (۴ و ۸ و ۱۲ هفته بعد) بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ ) (جدول ۲).

بسته‌های کاغذی تیره بسته‌بندی شده و کدگذاری شدند. در نتیجه، بیمار، پزشک و فرد مسئول آنالیز از نوع داروی تجویزی مطلع نبودند. بیماران از سیکل بعدی تحت درمان قرار گرفتند و در طی چها نوبت (قبل از شروع درمان و نیز چهار، هشت و دوازده هفته بعد از شروع درمان) مورد ارزیابی میزان نمره درد و پیگیری ادامه درمان قرار گرفتند. در هر ویزیت، یک برگه حاوی مقیاس دیداری و جدول درد به آن‌ها داده شد و از بیماران درخواست گردید میزان درک خود از درد پستان را روزانه بر حسب علائم مندرج در مقیاس درد مشخص نمایند. جمع‌آوری اطلاعات. جهت جمع‌آوری اطلاعات از چک‌لیستی شامل اطلاعات دموگرافیک که توسط محقق ساخته شده و شامل مشخصات بیمار، سن، نمایه توده بدن، مدت بیماری، مدت درد و نیز مقیاس دیداری درد استفاده گردید. مقیاس دیداری درد (Visual Analogue Scale) یک مقیاس چشمی شبیه‌سازی شده خودگزارشی به صورت خط‌کش است و شامل خطی افقی که از صفر تا ۱۰ مدرج شده و صفر نشانگر بی‌دردی مطلق و ۱۰ نشانه درد غیر قابل تحمل است که استفاده از این مقیاس توسط پزشک به بیماران آموزش داده شد و از آنان خواسته شد با توجه به این ابزار، میزان درد خود را تعیین کنند [۱۸].

اطلاعات به دست آمده در دو گروه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ و آزمون آماری independent sample t test



شکل ۱. فلوجارت کارآزمایی بالینی

همگن بودند. روند معنی‌داری در میانگین تغییرات میزان درد بین طی زمان‌های مختلف اندازه‌گیری درد وجود داشت که نشان‌دهنده اثر کاهشی معنی‌دار درد توسط هر دو دارو در طول زمان می‌باشد ( $P < 0.001$ ). عدم معنی‌داری اثر متقابل میانگین درد در دو گروه نشان می‌دهد که شیب کاهش شدت درد و تغییرات میانگین نمره درد در طی زمان در دو گروه یکسان می‌باشد و بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود ندارد (شکل ۲).

برای مقایسه میانگین تغییرات متغیر درد (شاخص VAS) در دو گروه در طی زمان‌های مختلف اندازه‌گیری درد، آنالیز واریانس اندازه‌های تکراری (One-Way Repeated Measure) صورت گرفت. به دلیل معنی‌دار شدن آزمون کرویت (Mauchly's Test of Sphericity)، نتایج آزمون نان پارامتریک گرین هوس گیرز (Greenhouse-Geisser) گزارش شده است (جدول ۳). به طور کلی در مورد متغیر شاخص درد (VAS) در ابتدای مطالعه اختلاف معنی‌داری بین شاخص درد دو گروه مشاهده نشد ( $P = 0.875$ ) و دو گروه با هم

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک در دو گروه

متغیر	گروه	گروه فلوکستین M±SD	گروه تاموکسیفن M±SD	P value
سن		۴۱/۴۱±۵/۹۴	۴۲/۵۰±۷/۵۳	۰/۳۱۸
شاخص توده بدنی		۲۸/۵۴±۹/۷۱	۲۹/۶۸±۸/۹۷	۰/۶۴۲
مدت بیماری		۱۴/۴۵±۲۱/۷۴	۹/۵۵±۷/۹۳	۰/۲۴۵
مدت زمان درد		۱۴/۰۹±۱۰/۲۲	۱۳/۴۸±۱۵/۵۰	۰/۸۷۸

اطلاعات دموگرافیک و پایه گروه‌های مورد بررسی بر حسب میانگین و انحراف معیار آورده شده اند. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه وجود ندارد ( $p > 0.05$ ).

جدول ۲. میانگین نمره درد دو گروه

دوره	گروه	گروه فلوکستین M±SD	گروه تاموکسیفن M±SD	P value
قبل از درمان		۷/۵۶±۱/۷۹	۷/۶۲±۱/۳۴	۰/۹۶۱
۴ هفته پس از درمان		۴/۶۸±۱/۹۲	۵/۰۶±۱/۹۹	۰/۳۲۹
۸ هفته پس از درمان		۳/۱۹±۲/۱۰	۳/۵۹±۱/۷۶	۰/۶۲۲
۱۲ هفته پس از درمان		۲/۲۲±۲/۱۸	۲/۰۹±۱/۹۲	۰/۸۴۱

میانگین نمره درد در دو گروه مورد مطالعه در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری درد بر حسب میانگین و انحراف معیار آورده شده است. اختلاف معنی‌داری بین تاثیر دو دارو وجود ندارد ( $p > 0.05$ ).

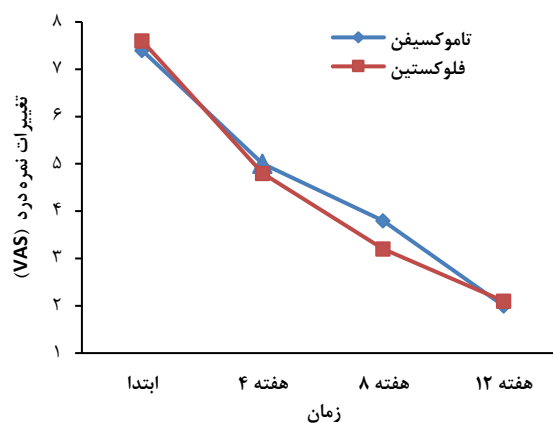
جدول ۳. روند تغییرات میانگین نمره درد (شاخص VAS) در طی زمان و در بین دو گروه

متغیر	درجه آزادی	آماره F	مجذور مربع ها	P value	نمره درد (VAS)
					Greenhouse-Geisser
زمان	۲/۲۲۳	۲۲۹/۸۵۹	۴۷۳/۲۴۶	۰/۰۰۱ >	
زمان/گروه	۲/۲۲۳	۱/۴۱۱	۰/۶۸۵	۰/۵۶۲	
بین دو گروه	۱	۰/۱۰۲	۰/۱۲۸	۰/۷۵۱	

تغییرات میانگین نمره درد (شاخص VAS) در طی زمان و در بین دو گروه توسط آزمون One-Way Repeated Measure سنجیده شد. روند معنی‌داری در میانگین تغییرات میزان درد در طول زمان بین زمان‌های مختلف اندازه‌گیری درد در استفاده از هر دو دارو وجود داشت ( $P < 0.001$ ).

مطالعه مروری درمان‌های رایج ماستالژیا توسط هیئت بررسی بیماری‌های پستان کانادا که به صورت گاید لاین تایید شده توسط انجمن مامایی و ژنیکولوژی کانادا در سال ۲۰۰۶ منتشر شده است، پیشنهاد می‌کند در صورتی که خط اول درمان ماستالژیا (تغییر شیوه زندگی) غیر موثر باشد می‌توان از تاموکسیفن ۱۰ میلی‌گرم روزانه یا دانازول ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه به عنوان درمان استاندارد استفاده کرد [۲۰]. نتایج مطالعه Ortiz-Mendoza و همکاران نشان داد که تاموکسیفن طی ۲ تا ۴ ماه باعث کنترل درد در ۶۷ درصد بیماران شد [۲۱]. نتایج مطالعه Gupta و همکاران (۲۰۱۶) درباره نقش تاموکسیفن و دانازول در ماستالژیا نشان داد دانازول در ۷۰ درصد و تاموکسیفن در ۶۶ درصد موارد بر ماستالژیا دوره‌ای موثر است [۲۲]. نتایج منتشر شده توسط Jain در سال ۲۰۱۵ نشان داد که اورملوکسیفن (centchroman) و تاموکسیفن اثر یکسانی بر دردهای پستان دارند، اما عوارض جانبی تاموکسیفن نسبت به اورملوکسیفن کم‌تر است [۲۳]. نتایج مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۷ که به بررسی تاثیر ۴ داروی تاموکسیفن، دانازول، بروموکریپتین و Evening primrose oil (EPO) بر دردهای پستانی پرداخت نشان داد که بروموکریپتین، دانازول و تاموکسیفن اثر یکسانی بر دردهای پستانی داشتند و تفاوت مشهودی بین سه داروی فوق وجود ندارد، اما تاموکسیفن به علت عوارض جانبی کم‌تر به عنوان داروی انتخابی توصیه می‌شود. ضمناً EPO در دردهای پستانی موثر نبود [۲۴]. نتایج مطالعه انجام شده Ortiz-Mendoza و همکاران بر روی دردهای پستانی زنان نشان داد که مصرف تاموکسیفن طی ۲ تا ۴ ماه باعث کنترل درد در ۶۷ درصد بیماران می‌شود. نتایج مطالعه‌ای که در مرکز تحقیقات سرطان آمریکا انجام شد نشان داد که درمان با تاموکسیفن باعث کاهش ۲۸ درصدی خطر بیماری‌های خوش‌خیم پستان شده است [۱۱]. نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که تجویز تاموکسی فن باعث کاهش معنی‌دار شدت درد نسبت به قبل از مداخله می‌شود که از این جهت همسویی با سایر مطالعات انجام شده در زمینه اثر تاموکسی فن بر روی ماستالژیا وجود دارد.

هم‌چنین نتایج این مطالعه حاکی از کاهش معنی‌دار درد پستان در زنان مصرف‌کننده فلوکستین نسبت به قبل از تجویز این دارو بود. مطالعات متعددی به بررسی اثرات ضد دردی فلوکستین پرداخته‌اند. در خصوص اثر ضد دردی فلوکستین در مدل حیوانی، Ozdemir و همکاران [۲۰، ۱۱] نشان دادند تزریق هم‌زمان فلوکستین با مورفین، علاوه بر این‌که اثرات ضد دردی مورفین را در موش‌های آزمایشگاهی افزایش داد تحمل دارویی نسبت به مورفین را نیز به تاخیر انداخت [۲۵]. نتایج مطالعه



شکل ۲. روند تغییرات نمره درد (شاخص VAS) در طی زمان در دو گروه. روند معنی داری در میانگین تغییرات میزان درد در طول زمان های مختلف اندازه گیری درد در مورد هر دو دارو وجود داشت (Pvalue < 0/001) اما بین دو دارو در زمینه کاهش درد در طول زمان تفاوت معنی داری وجود نداشت (p>0.05).

روند تغییرات میانگین درد (شاخص VAS) در طول زمان بر اساس سایر متغیرهای زمینه‌ای (سن، مدت زمان ماستالژیا، مدت زمان درد در هر سیکل و شاخص توده بدنی) نیز توسط آزمون One-Way Repeated Measure بررسی شد. نتایج نشان داد که این روند در هیچ یک از موارد معنادار نبوده و شیب کاهش شدت درد و تغییرات میانگین نمره درد در طی زمان در هر دو گروه بر اساس هر یک از متغیرها زمینه‌ای یکسان بوده و تفاوتی بین دو دارو از جهت کاهش درد مشاهده نمی‌شود (P>0/05).

## بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر به مقایسه اثر فلوکستین و تاموکسیفن بر میزان درد پستان (ماستالژیا) پرداخته است. نتایج نشان داد که در هر دو گروه مصرف‌کننده یکی از دو دارو، میزان درد پس از مصرف فلوکستین و تاموکسیفن نسبت به قبل از مصرف دارو کاهش یافت هر چند تفاوت معنی‌داری از نظر میزان کاهش درد بین دو گروه دیده نشد. نتایج نشان‌دهنده تاثیر موثر داروی فلوکستین بر کاهش درد ماستالژیا در مقابل داروی تاموکسیفن که به عنوان خط اول درمان دارویی ماستالژیا قابل‌تامل می‌باشد.

ماستالژیا یک مشکل مزمن، شایع و نگران‌کننده است که بر فعالیت‌های فیزیکی اجتماعی، شغلی، مدرسه و نیز فعالیت‌های جنسی زنان مبتلا به آن تأثیر می‌گذارد [۱۹]. هر چند برای درمان ماستالژیا مطالعات نسبتاً گسترده‌ای صورت گرفته است اما فقدان یک درمان کاملاً موثر برای آن هم‌چنان وجود دارد. اخیراً استفاده از داروهای تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن (SERM) مانند تاموکسیفن مورد توجه قرار گرفته است [۱۳].

- [3] Yıldırım AC, Yıldız P, Yıldız M, Kahraman Ş, Kargıcı H. Mastalgia-cancer relationship: a prospective study. *J Breast Health* 2015; 11: 88.
- [4] Williams N, O'Connell PR. Bailey & Love's short practice of surgery 26E: Crc Press; 2013.
- [5] Ader D, South-Paul J, Adera T, Deuster P. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22: 71-76.
- [6] Holland PA, Gateley CA. Drug therapy of mastalgia. *Drugs* 1994; 48: 709-716.
- [7] Akbulut H, Sağlam K, Bilgin MG, Sari O, Bilgin S, Tufan T, et al. Breast cancer frequency among patients who applied to our outpatient department for breast pain. *Turk J Fam Pract* 2010; 14: 8-12.
- [8] Khan SA, Apkarian AV. Corrigendum to "Mastalgia and breast cancer: a protective association? *Cancer Detect Prev* 2003; 27: 82.
- [9] Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg* 2014; 76: 217-222.
- [10] Sekhavat L, Zare Tarzejani T, Kholase zadeh P. The effect of vitex agnus-castus on mastalgia in women. *Iran South Med J* 2009; 11: 147-152.
- [11] Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, Paik S, Butch C, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 302-307.
- [12] Ortíz-Mendoza CM, Olvera-Mancilla M. Danazol effectivity in control of moderate to severe mastalgia. *Cir Cir* 2004; 72: 479-482.
- [13] Kontostolis E, Stefanidis K, Navrozoglou I, Lolis D. Comparison of tamoxifen with danazol for treatment of cyclical mastalgia. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 393-397.
- [14] King SA. Antidepressants as Analgesics: Which Ones Are Best? 2011 [Available from: <http://www.patientcareonline.com/pain-management/antidepressants-analgesics-which-ones-are-best>.
- [15] Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the Treatment of Chronic Pain. *Drugs* 2008; 68: 2611-2632.
- [16] Singh VP, Jain NK, Kulkarni S. On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brain Res* 2001; 915: 218-226.
- [17] Zychowska M, Rojewska E, Przewlocka B, Mika J. Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy—experimental and clinical studies. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1601-1610.
- [18] Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS Pain), numeric rating scale for pain (NRS Pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Arthritis Care Res* 2011; 63: S240-S252.
- [19] Soltany S, Alavy Toussy J, Hemmaty H, Gholamalayan E. Effect of vitamin B6 on mastalgia: A double blind clinical trial. *Koomeesh* 2016; 950-956. (Persian).
- [20] Rosolowich V, Saettler E, Szuck B, Lea RH, Levesque P, Weisberg F, et al. Mastalgia. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 49-57.
- [21] Ortiz-Mendoza CM, Lucas Flores MA, Domville Ede G. [Mastalgia treatment with tamoxifen]. *Ginecol Obstet Mex* 2003; 71: 502-507.
- [22] Gupta P, Verma V, Gupta R, Kumar A, Singh SP, Gupta UK. Role of tamoxifen and danazol in mastalgia: prospective controlled trial. *Int Surg J* 2016; 3: 553-556.
- [23] Jain BK, Bansal A, Choudhary D, Garg PK, Mohanty D. Centchroman vs tamoxifen for regression of mastalgia: a randomized controlled trial. *Int Surg J* 2015; 15: 11-16.
- [24] Srivastava A, Mansel R, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *The Breast* 2007; 16: 503-512.
- [25] Ozdemir E, Bagcivan I, Gursoy S, Altun A, Durmus N. Effects of fluoxetine and LY 365265 on tolerance to the analgesic effect of morphine in rats. *Acta Physiol Hung* 2011; 98: 205-213.
- [26] Alboghobeish S, Naghizadeh B, Kheirollah A, Ghorbanzadeh B, Mansouri MT. Fluoxetine increases analgesic effects of morphine, prevents development of morphine tolerance

Alboghobeish و همکاران [۲۰۱۹] نشان داد استفاده هم‌زمان فلوکستین با مورفین می‌تواند اثرات ضددردی مورفین را تقویت کند [۲۶]. در مطالعه دیگری که بر روی موش‌های مبتلا به درد مزمن نوروپاتی انجام شد نشان داده شد که داروهای ضد افسردگی مانند فلوکستین در کاهش دردهای نوروپاتی موثر هستند [۲۷]. در بررسی اثرات ضد دردی فلوکستین با زعفران نیز نشان داده شد که زعفران و فلوکستین موجب افزایش کیفیت زندگی بیماران مبتلا به IBS شده است [۲۸] نتایج مطالعه‌ای Rani و همکاران هم که به بررسی اثر فلوکستین و آمیتریپتیلین در درمان دردهای روماتیسمی مزمن پرداختند، نشان داد که هر دو داروی فوق شدت درد را در مقایسه با پلاسبو کاهش دادند. هم‌چنین فلوکستین اثر برتر و عوارض جانبی کم‌تری نسبت به آمی‌تریپتیلین دارد [۲۹]. هم‌چنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد سن، مدت بیماری، مدت زمان درد و الگوی درد، تاثیری بر میزان اثربخشی فلوکستین و یا تاموکسیفن بر ماستالژیا نداشت. نتایج مطالعه حاضر هم‌راستا با مطالعات ذکر شده، نشان‌دهنده اثر ضد دردی فلوکستین در کاهش درد می‌باشد.

نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو داروی فلوکستین و تاموکسی فن می‌توانند باعث کاهش موثر درد پستان در زنان مبتلا به ماستالژیا شوند. با توجه به این‌که داروهای ضد افسردگی به طور فزاینده‌ای برای درمان دردهای نوروپاتی و افسردگی تجویز می‌شوند به نظر می‌رسد بتوان از داروی فلوکستین برای درمان ماستالژیا به جای تاموکسی فن استفاده کرد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به مدت زمان کوتاه مطالعه و حجم کم نمونه اشاره کرد.

## تشکر و قدردانی

این پژوهش بر اساس پایان‌نامه دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان طراحی و با حمایت معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه اجرا شد. هم‌چنین از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی بیمارستان حضرت علی ابن ابیطالب (ع) بابت تامین تسهیلات لازم برای انجام این تحقیق، کلینیک محترم تخصصی جراحی و نیز زنان شرکت‌کننده در این طرح تقدیر و سپاس‌گزاری به عمل می‌آید.

## منابع

- [1] Salati SA, Alhumaid AA. Mastalgia: A narrative literature review of current understanding and management. *East Cent Afric J Surg* 2018; 23: 42-51.
- [2] Johnson KM, Bradley KA, Bush K, Gardella C, Dobie DJ, Laya MB. Frequency of mastalgia among women veterans: Association with psychiatric conditions and unexplained pain syndromes. *J Gen Intern Med* 2006; 21: S70-S75.

[28] Najafabadi BT, Ghamari K, Ranjbar TK, Noorbala AA, Daryani NE, Vanaki E, et al. Therapeutic effects of saffron versus fluoxetine on Irritable Bowel Syndrome: a double-blind randomized clinical trial. *Adv Integr Med* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2019.01.001>

[29] Rani PU, Naidu MU, Prasad VB, Rao TR, Shobha JC. An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions. *Anesth Analg* 1996; 83: 371-375.

and dependence through the modulation of L-type calcium channels expression in mice. *Behav Brain Res* 2019; 361: 86-94.

[27] Mitsi V, Terzi D, Purushothaman I, Manouras L, Gaspari S, Neve RL, et al. RGS9-2-controlled adaptations in the striatum determine the onset of action and efficacy of antidepressants in neuropathic pain states. *Proc Natl Acad Sci* 2015; 112: E5088-E5097.

## A comparative study on the effects of fluoxetine and tamoxifen on the treatment of mastalgia: A randomized clinical trial

Masoumeh Taghizadeh (M.D)<sup>1</sup>, Ismail Elahabadi (M.D)<sup>1</sup>, Zahra Kamiab (M.D)<sup>2,3</sup>, Nahid Zaydabadi Nejad (M.D)<sup>3</sup>, Maryam Mortazavi Lahijani (M.D)<sup>4</sup>, Reza Vazirinejad (Ph.D)<sup>5,6</sup>, Gholamreza Bazmandegan (M.D-Ph.D)<sup>\*2,3</sup>

1 – Dept. of Surgery, Ali-Ibn Abi-Talib Hospital, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

2 – Clinical Research Development Unit, Ali-Ibn Abi-Talib Hospital, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

3 - Dept. of Family Medicine, Ali-Ibn Abi-Talib Hospital, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

4 - Dept. of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

5 - Social Determinants of Health Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

6- Dept. of Community Medicine, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

\* Corresponding author. +98 9133913032 bkhrbster@gmail.com

Received: 29 Jul 2019; Accepted: 17 May 2020

**Introduction:** Mastalgia is a common complaint among women that requires proper medical treatment. The aim of this study was to investigate the comparison of fluoxetine versus tamoxifen effects on the mastalgia.

**Materials and Methods:** In this clinical trial, 62 women, who referred to surgical clinic of Rafsanjan Ali-Ibn Abi-Talib hospital in 2017, with a complaint of breast pain were selected and treated with fluoxetine or tamoxifen. Correspondingly, informed consent, demographic checklists and the visual scale of the pain were completed in pre-treatment and then 4, 8 and 12 weeks after the treatment.

**Results:** There was no significant difference between two groups in body mass index, duration of illness and duration of pain ( $P>0.05$ ). Both fluoxetine and tamoxifen significantly reduced pain ( $P<0.001$ ), but there was no significant difference between pain reduction in two groups ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** Both fluoxetine and tamoxifen were equally effective as alternative therapies against mastalgia.

**Keywords:** Mastalgia, Fluoxetine, Tamoxifen