

بررسی تأثیر فلوکستین بر گرگرفتگی در زنان یائسه

نویسندگان: وحیده یزدی زاده^{۱*}، دکتر میترا مدرس گیلانی^۲ و دکتر انوشیروان کاظم نژاد^۳

۱. مربی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران
۲. استاد گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. استاد گروه آمار زیستی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

*E-mail: yazdzadeh2008@yahoo.com

نویسنده مسئول:

چکیده

مقدمه و هدف: گرگرفتگی یکی از مشکلات شایع در دوران کلیماکتریک (حول و حوش یائسگی) و یائسگی است. مؤثرترین درمان آن هورمونی است اما نیاز جدی برای درمان جایگزین احساس می‌شود. هورمون درمانی با افزایش خطر سرطان پستان و بیماری قلبی همراه است.

مواد و روش‌ها: کارآزمایی بالینی فوق به صورت تصادفی، دو مرحله‌ای (۴ هفته برای هر مرحله) و با روش متقاطع انجام شده و تأثیر فلوکستین (۲۰ میلی‌گرم) بر گرگرفتگی در زنان سنین یائسگی که حداقل ۱۴ حمله گرگرفتگی در طی یک هفته داشتند مورد بررسی قرار گرفت. در مرحله اول درمان گروه اول به مدت چهار هفته فلوکستین دریافت کردند، در مقابل گروه دوم پلاسبو گرفتند. عمل متقاطع (کراس‌آور) بین دو گروه در مرحله دوم درمان انجام شد. بیماران به مدت یک هفته بین دو مرحله درمان هیچ دارویی نگرفتند. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی، تی زوج، ویلکاکسون، من ویتنی، کای دو و فیشر استفاده شد.

نتایج: ۸۰ زن که به صورت تصادفی انتخاب شده بودند پروتکل درمانی را شروع کردند. در پایان درمان در گروه فلوکستین دفعات گرگرفتگی ۵۵ درصد کاهش یافت و در مقابل ۲۸ درصد کاهش در گروه پلاسبو مشاهده شد. تجزیه و تحلیل حاصل از کراس‌آور نیز ثابت کرد که به طور معناداری شدت گرگرفتگی در گروه فلوکستین کاهش یافته است ($p=0/00$).

نتیجه‌گیری: فلوکستین و پلاسبو هر دو در بهبود گرگرفتگی مؤثرند اما فلوکستین به طور معناداری مؤثرتر است. بنابراین فلوکستین یک آلترناتیو حقیقی برای درمان گرگرفتگی در زنانی است که تمایلی برای دریافت هورمون به دلیل ترس یا هر علت دیگری ندارند.

واژه‌های کلیدی: فلوکستین، گرگرفتگی، یائسگی

دوماهنامه علمی -

پژوهشی

دانشگاه شاهد

سال شانزدهم - شماره ۸۱

تیر ۱۳۸۸

وصول: ۸۷/۲/۲۹

اصلاحات: ۸۷/۱۲/۲۵

پذیرش: ۸۸/۳/۱۲

مقدمه

برافروختگی یا گرگرفتگی به عنوان بارزترین علامت دوران یائسگی شناخته شده است و از شایع‌ترین شکایت‌های زنان در دوران یائسگی است. بیشترین علت مراجعه زنان به کلینیک‌های درمانی بعد از یائسگی، به علت گرگرفتگی است. ۴۰ درصد زنان در سال‌های قبل از یائسگی، ۷۵-۸۰ درصد زنان که به طور طبیعی یائسه می‌شوند و ۹۵-۱۰۰ درصد از زنانی که بدلالی مجبورند تخمدان‌هایشان را

خارج کنند، گرگرفتگی را تجربه می‌کنند. ۳۰ درصد این افراد بیش‌تر از ۱۰ حمله در یک روز را گزارش می‌کنند [۱ و ۲]. این تغییرات در دمای پایه بدن، با بیدار شدن ناگهانی از خواب شبانه همراه است که منجر به تحریک‌پذیری، افسردگی، تغییرات حافظه، کاهش تمرکز و خستگی فرد می‌شود. در نهایت این علائم منجر به کم شدن توانایی فرد برای انجام فعالیت‌های خود، اختلال در خواب و در نتیجه کاهش عملکردهای اجتماعی او می‌شود

[۲۱]. مکانیسم گرگرفتگی هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما نقش نورو اندوکراین ها و استروژن از طریق تأثیر بر هسته های مرکزی تنظیم درجه حرارت هیپو تالاموس مؤثر دانسته شده است. در بعضی از تحقیقات عدم تعادل در سروتونین مغز نیز در ایجاد گرگرفتگی مؤثر دانسته شده است [۴۳، ۴۱]. از آنجایی که زنان یک سوم عمر خود را در دوران پس از یائسگی می گذرانند و با توجه به جمعیت زیاد بزرگسالان، مشکلات بعد از یائسگی از نظر دید گاه بهداشت عمومی اهمیت زیادی دارد [۶۵]. درمان هایی که تاکنون پیشنهاد شده است برخی به دلیل داشتن عوارض جانبی نامطلوب و برخی به دلیل نامطلوب بودن تأثیرات درمانی و یا نا مشخص بودن دوزهای مناسب، در میان زنان و همچنین عوامل درمان آن ها از مقبولیت خوبی برخوردار نبوده است. در این پژوهش با توجه به اثر نورو ترانسمیترها در بروز گرگرفتگی ها، از فلوکستین که از داروهای تنظیم کننده سروتونین است برای درمان گرگرفتگی ها بهره جستیم تا تأثیر آن را بر گرگرفتگی ها ارزیابی کنیم البته در این تصمیم گیری، عوامل دیگری از جمله اینکه این دارو ارزان بوده، در دسترس است و عارضه جانبی قابل توجهی ندارد مؤثر بوده است.

مواد و روش ها

این مطالعه متقاطع (cross over) بر روی زنان یائسه مراجعه کننده به پلی کلینیک تأمین اجتماعی شماره ۲۲ در فاصله زمانی سال های (۸۶-۸۵) انجام شده است. افرادی وارد این مطالعه شدند که حداقل چهار ماه از شروع گرگرفتگی آن ها گذشته بود و حداقل ۱۴ حمله گرگرفتگی در طی یک هفته داشتند. افراد از نظر نداشتن بیماری های زمینه ای مانند فشارخون، ناراحتی قلبی، هیپرتیروئیدی و هموفیلی چک شده اند. و افرادی که با داروهای از قبیل وارفارین، هپارین، آسپرین، داروهای خوراکی کاهنده قند خون، داروهای شیمی درمانی، مولتی ویتامین، لیتیوم، ضد افسردگی ها، داروهای که با فلوکستین تداخل نشان می دهند مانند گروه دارویی MAOI. و در کل از هر دارویی به منظور درمان گرگرفتگی استفاده نموده باشد وارد این تحقیق نشده اند.

افراد به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به همه آن ها در هر دو گروه به مدت یک هفته قبل از شروع

درمان، یک چک لیست برای ثبت تعداد گرگرفتگی ها و شدت (خفیف، متوسط، شدید) گرگرفتگی ها داده شد. گروه اول به مدت چهار هفته فلوکستین و گروه دوم نیز به مدت چهار هفته پلاسبو دریافت کردند، بعد از اتمام دور اول درمان هر دو گروه به مدت یک هفته هیچ داروی دریافت نکردند (wash out). سپس عمل متقاطع انجام شد؛ گروه اول که در مرحله اول درمان، فلوکستین دریافت می کرد به مدت چهار هفته پلاسبو و گروه دوم که در مرحله اول درمان، پلاسبو دریافت می کرد به مدت چهار هفته فلوکستین گرفتند.

در تمام مراحل درمان (دور اول و دور دوم درمان) از افراد خواسته شد تا دفعات و شدت گرگرفتگی های خود را در پرسشنامه هایی که به همین منظور تهیه شده بود ثبت کنند. از پرسشنامه های استفاده شد که قبلاً به این منظور تعیین اعتبار شده بودند.

حجم نمونه بر اساس اطلاعات به دست آمده از مقاله لوپرینزی (بررسی تأثیر فلوکستین بر گرگرفتگی در خانم هایی که سابقه ای از سرطان پستان داشتند) انتخاب شده است. بر اساس نتایج مقاله ویا ضریب اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۹۰ درصد، تعداد نمونه برای هر گروه ۳۵ نفر، یعنی در مجموع ۷۰ نفر، تعیین شد.

در مجموع ۲۲۰ خانم یائسه برای انتخاب نمونه بررسی شدند که در میان آن ها ۸۰ نفر واجد شرایط و دارای مشخصات واحد نمونه بودند. افراد بر اساس دفعات گرگرفتگی به سه گروه تقسیم شدند، خفیف (۳-۲ گرگرفتگی در روز)، متوسط (۹-۴ گرگرفتگی در روز) و شدید (≥ 10 گرگرفتگی در روز). همه افراد بعد از این تقسیم بندی ابتدایی به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و دو گروه از نظر تعداد افراد موجود در هر طبقه (خفیف، متوسط، شدید) یکسان بودند.

همه افراد قبل از ورود به مطالعه، از شیوه انجام تحقیق آگاه می شدند و در صورت داشتن رضایت (پر کردن فرم رضایت نامه) وارد این مطالعه شدند.

همچنین از افراد خواسته شد در صورت داشتن مشکلات احتمالی نظیر سردرد، تهوع، ناراحتی گوارشی، بی اشتها و هر مسأله دیگری در حین هر دو مرحله درمان آن را در فرم های مربوطه ثبت نمایند و در صورت

داروهای مؤثر بر گرگرفتگی خارج شدند و در نهایت داده‌های به دست آمده از ۷۱ نفر مورد بررسی قرار گرفت. مشخصات فردی افراد در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. بر اساس جدول شماره ۱ بین دو گروه از نظر سن، سن یائسگی و BMI اختلاف آماری معنادار مشاهده نشد. همچنین افراد دو گروه از نظر سطح تحصیلات، شغل و وضعیت اقتصادی-اجتماعی نیز بر اساس آزمون کای اسکور و فیشر اختلاف آماری معنادار نداشتند.

برای مقایسه میانگین‌های سن، سن یائسگی و BMI، از آزمون t-test استفاده شده است. همسانی دو گروه نیز با آزمون kolmogorov-smirnov مقایسه شد و اختلاف معنادار بین گروه‌ها مشاهده نشد (جدول ۱).

برای مقایسه میانگین دفعات گرگرفتگی در دو گروه مورد مطالعه قبل از شروع درمان از آزمون آماری t-test استفاده شد که با توجه به $p=0/91$ اختلاف معناداری بین دو گروه وجود نداشت. در گروه اول میانگین دفعات گرگرفتگی $3/36 \pm 7/05$ و در گروه دوم $3/33 \pm 6/97$ بود.

بین دو گروه قبل از شروع درمان از نظر شدت گرگرفتگی بر اساس آزمون آماری mann-witney اختلاف آماری معنادار مشاهده نشد ($p=0/46$) (جدول ۳).

برای مقایسه شدت گرگرفتگی در دو گروه از آزمون آماری ویلکاکسون استفاده شد و اختلاف آماری معنادار بین دو گروه مشاهده شد (جدول ۴).

برای مقایسه درون گروهی میانگین دفعات گرگرفتگی در مراحل مختلف درمان از آزمون آماری pair t-test استفاده شد. بین دو گروه از نظر دفعات گرگرفتگی اختلاف آماری معنادار مشاهده شد (جدول ۵).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار مشخصات فردی افراد در دو گروه مورد مطالعه

گروه	گروه اول	گروه دوم	p-value
BMI	$29/21 \pm 3/7$	$28/97 \pm 4/21$	$p=0/79$
سن	$52/63 \pm 4/29$	$51/05 \pm 3/38$	$p=0/09$
سن یائسگی	$49/31 \pm 3/16$	$48/94 \pm 2/76$	$p=0/59$

شدید بودن عارضه به محقق اطلاع داده شود تا تصمیمات لازم اتخاذ گردد.

داروی فلوکستین مورد استفاده در این تحقیق کپسول‌های ۲۰ میلی گرمی بودند که افراد روزانه یک عدد بعد از صبحانه مصرف می‌کردند و پلاسبو که از نظر ظاهری هیچ تفاوتی با کپسول‌های فلوکستین نداشت نیز حاوی نشاسته بود و طریقه مصرف آن نیز مانند فلوکستین بود. هم دارو و هم پلاسبوی آن از شرکت دارویی اکسیر تهیه شده بود.

لازم به ذکر است برای اطمینان از مصرف دارو، عوارض دارویی و همچنین تکمیل صحیح جداول موجود در فرم‌ها، به صورت هفتگی از طریق تماس تلفنی، افراد پیگیری می‌شدند.

عوارض جانبی فلوکستین از قبیل سردرد، سرگیجه، عدم تحمل گوارشی، بی‌اشتهایی، کم شدن میل جنسی است. البته این عوارض معمولاً بعضی در مراحل اولیه مصرف (هفته اول) و یا بعضی در مصارف طولانی مدت ممکن است به وجود آید. از آنجایی که بیشترین حملات گرگرفتگی چه از نظر شدت و چه از نظر دفعات، ۶ ماه تا یک سال اول یائسگی است، این عوارض مختصر بر روی یائسه اثر چندانی (با توجه به اثر مثبت بر روی گرگرفتگی‌ها) ندارد.

پس از تکمیل پرسشنامه‌ها توسط افراد، با استفاده از نرم‌افزار spss داده‌ها وارد کامپیوتر شد و نتایج آن بر اساس همین نرم‌افزار بررسی شد در مجموع آزمون‌های آماری مورد استفاده در این پژوهش عبارتند از:

آزمون kolmogorov-smirnov برای همسانی داده‌های کمی، آزمون t-test برای بررسی‌های بین گروهی داده‌های کمی، pair t-test برای مقایسه درون گروهی داده‌های کمی، از آزمون کای دو، mann-witney و fisher exact test و ویلکاکسون نیز برای بررسی داده‌ها کیفی استفاده شد.

نتایج

در مجموع ۸۰ نفر وارد مطالعه شدند که ۹ نفر به دلیل مشکلاتی نظیر سردرد، سوزش سردل و استفاده از سایر

جدول ۴. توزیع فراوانی و درصد نسبی زنان بر حسب تعداد گرگرفتگی در دو گروه مورد مطالعه قبل از شروع درمان

دو		اول		دفعات گرگرفتگی
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۱۷/۱	۶	۱۹/۴	۷	خفیف (۲-۳) گرگرفتگی در روز
۵۴/۳	۱۹	۵۸/۳	۲۱	متوسط (۴-۹) گرگرفتگی در روز
۲۸/۶	۱۰	۲۲/۲	۸	شدید (≤ 10) گرگرفتگی در روز
۱۰۰	۳۵	۱۰۰	۳۶	جمع کل

آزمون آماری fishers exact test نشان داد که بین دو گروه از نظر عوارض جانبی دارو و همچنین تمایل به مصرف دارو در آینده اختلاف آماری معنادار وجود ندارد.

بحث و نتیجه گیری

یافته‌ها بیانگر این است که هم فلوکستین و هم پلاسبو در کاهش دفعات و شدت حملات گرگرفتگی مؤثر بوده‌اند اما فلوکستین به‌طور معناداری بیش‌تر از پلاسبو بر این دو متغیر اثر کرده و نتایج بهتری در کاهش حملات گرگرفتگی نشان داده است.

نتایج تأثیر فلوکستین و پلاسبو بر گرگرفتگی نشان می‌دهد که فلوکستین در مجموع ۵۵ درصد باعث کم شدن دفعات حملات گرگرفتگی شده است و پلاسبو نیز ۲۸ درصد مؤثر بوده است.

نتایج حاصل از کراس آور نیز نشان می‌دهد بسته به این‌که فلوکستین در مرحله اول تجویز شده یا مرحله دوم (اثر دوره) تأثیر آن بر روی شدت گرگرفتگی متفاوت است اما روی دفعات گرگرفتگی‌ها اثر ندارد. در گروه دوم که در شروع درمان پلاسبو گرفته است و سپس در مرحله دوم درمان فلوکستین دریافت کرده در مقایسه با گروه اول که ابتدا فلوکستین و بعد پلاسبو گرفته، فلوکستین کاهش بیش‌تری در شدت گرگرفتگی‌ها نشان داده است، در پایان درمان، فقط ۱۷/۱ درصد افراد گروه دوم گرگرفتگی‌های شدید داشته‌اند ولی در گروه اول ۲۲/۲ درصد افراد، از گرگرفتگی‌های شدید رنج برده‌اند.

لوپرنیزی و همکارانش مطالعات فراوانی در این زمینه انجام داده‌اند و تأثیر عوامل غیر هورمونی به خصوص ضد

جدول ۳. توزیع فراوانی و درصد نسبی افراد بر حسب شدت گرگرفتگی در دو گروه مورد مطالعه قبل از شروع درمان

دو		اول		شدت گرگرفتگی
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۲/۹	۱	۵/۵	۲	خفیف
۲۲/۹	۸	۲۷/۸	۱۰	متوسط
۷۴/۳	۲۶	۶۶/۷	۲۴	شدید
۱۰۰	۳۵	۱۰۰	۳۶	جمع کل

جدول ۴. مقایسه شدت گرگرفتگی در مراحل مختلف درمان در دو گروه

شدت گرگرفتگی	شاخص ویلکاکسون	p-value
قبل از درمان و بعد از درمان با فلوکستین	۶/۴۵	۰/۰۰۰
قبل از درمان و بعد از درمان با پلاسبو	۵/۳۲	۰/۰۰۰
پایان درمان با فلوکستین و پایان درمان با پلاسبو	۴/۳۵	۰/۰۰۰

جدول ۵. مقایسه میانگین دفعات گرگرفتگی در مراحل مختلف درمان

مراحل درمان	تفاضل میانگین دفعات گرگرفتگی	p-value
قبل از درمان و بعد از درمان با فلوکستین	$3/87 \pm 2/09$	۰/۰۰۰
قبل از درمان و بعد از درمان با پلاسبو	$1/97 \pm 1/53$	۰/۰۰۰
پایان درمان با فلوکستین با پایان درمان با پلاسبو	$1/90 \pm 2/05$	۰/۰۰۰

منابع

۱. كنت رایان. اصول بیماری‌های و بهداشت زنان کیسترن. ترجمه بهرام قاضی جهانی؛ دوم؛ انتشارات گلپان؛ ۱۳۸۰. ۶۳۹-۶۳۳.
۲. نواک. بیماری‌های زنان. ترجمه ژیلایا امیر خانی؛ تهران؛ مؤسسه فرهنگی انتشاراتی حیان؛ ۱۳۷۶. ۴۸۶-۴۸.
۳. ال. اسپروف. ام. آ فریتز. نابرووری و اندو کرینولوژی زنان. چاپ هفتم. انتشارات طبیب. ۲۰۰۵. ۱۷: ۵۶۲-۵۶۰.
4. chael E, Yvonne De. Selective serotonin-reuptake inhibitor for the treatment of hot flashes. The annals of pharmacotherapy. 2004;38(7):1293-1296.
۵. زارعی میترا. بررسی تأثیر تجویز ویتامین E بر گرگرفتگی در زنان یائسه. پایان‌نامه کارشناسی ارشد مامایی، دانشگاه تربیت مدرس. ۱۳۸۴.
۶. معظمی فرشته. مقایسه اثر رژیم تکمیلی سویا و HRT بر روی عوارض حاصل از یائسگی در زنان یائسه. پایان‌نامه کارشناسی ارشد مامایی، دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۷۹.
۷. شهرزاد سعید، غازیانی طاهره. درسنامه جامع داروهای رسمی ایران (ایران فارما). چاپ سوم. نشر طبیب. ۱۳۸۴. ۳۱۷-۳۱۶.
۸. کفافی آزاده. مقایسه اثر درمانی فلوکستین و اسپرو نو لاکتون در درمان سندرم پیش از قاعدگی. پایان‌نامه کارشناسی ارشد مامایی، دانشگاه تربیت مدرس. ۱۳۷۸.
9. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella P. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. J Clin Oncol. 2002. 20: 1578-83.
۱۰. میرسعیدی زهره سادات. بررسی تأثیر ویتاگنوس بر عوارض زودرس یائسگی در زنان یائسه تحت پوشش مراکز بهداشتی درمانی دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۱۳۸۳. پایان‌نامه کارشناسی ارشد مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۱۳۸۴.
11. Stearns V. Serotonergic agent as an alternative to hormonal therapy for the treatment of menopausal vasomotor symptoms. Treat Endocrinol. 2006; 5(2):83-7.
12. Vered Stearn, Daniel F. Cooling of hot flashes. Clinical Oncology. 2002. 20: 1436 - 1438.
13. Dana G. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. American Family Physician. 2006. 73. 3.
14. Bakken K, Eggen A.E, Lund E. Side effect of hormone therapy and influence on pattern of use among women aged 45 - 64 years. Acta Obstet et Gyn Scand. 2004. 83 - 830.
15. Michel L. Management of Menopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride. Obstetrics & Gynecology. 2005. 105: 161 -166.
16. Gardy Deborah. Manage of menopausal symptoms. The New England Journal of Medicine. 2006. 355: 2338 - 2347.
17. Jime Rosack. Antidepressants reduce hot flashes, may be estrogen alternative. Clinical & Reaserch News. 2002. 37:29.

افسردگی‌های جدید (SSRI) را بر روی زنان یائسه و همچنین بیماری‌هایی که از داروهای آنتی‌استروژنیک (بیماران مبتلا به کانسر پستان) استفاده می‌کنند را بررسی کرده‌اند. که همگی بیانگر تأثیر ضد افسردگی‌های جدید (SSRI)، فلوکستین و پاروگزنتین بر کاهش گرگرفتگی‌ها در یائسگی می‌باشند [۹-۱۸-۲۱]. در مطالعه مک‌گریگور که در ژانویه ۲۰۰۹ نتایج آن منتشر شده است، مشاهده می‌شود که عوارض یائسگی از جمله سردرد، میگرن، تعریق شبانه و گرگرفتگی با مصرف ضد افسردگی‌هایی مانند فلوکستین، پاروگزنتین و ونلافاکسین از شدت و دفعات آن‌ها کاسته می‌شود و مصرف آن‌ها به خصوص در کسانی که کنتراپکسیون مصرف استروژن‌ها را دارند یا از مصرف این عوامل هورمونی در هراسند توصیه می‌شود [۱۹]. استرن و البرتازی نیز عوامل سرتونرژیک را به عنوان یک درمان جانشین برای هورمون درمانی بر روی علائم وازوموتور در زنان یائسه می‌دانند [۲۰-۱۱].

فلوکستین که یک داروی ضد افسردگی است (مهارکننده انتخابی باز جذب مجدد سروتونین) مکانیسم اثر آن بر افسردگی از طریق متعادل‌سازی نورواندوکسین سروتونین در مغز اعمال می‌شود و باعث بهبود افسردگی می‌شود [۸]. اما مکانیسم عملکرد فلوکستین بر گرگرفتگی، شناخته نشده است. به نظر می‌رسد که این دارو و سایر داروهای این گروه عملکردی مشابه هورمون‌ها بر گرگرفتگی ندارند و به احتمال قوی، تأثیر آن‌ها مرکزی است [۹].

در پاسخ به این سؤال که آیا چهار هفته درمان، یک دوره مناسب برای نشان دادن تأثیر دارو بر گرگرفتگی است یا نه؟ می‌توان گفت که بر اساس مطالعات و تحقیقاتی که روی این دارو و سایر داروهای این گروه (SSRI) انجام شده، مشاهده شده که این داروها معمولاً اثر درمانی خود را در هفته اول یا نهایتاً در هفته دوم اعمال می‌کنند و همچنین مشخص شده که معمولاً بعد از هفته سوم درمان تأثیر این داروها بر گرگرفتگی به یک سطح ثابت (plateau) می‌رسد. بنابراین مدرکی وجود ندارد که ثابت کند درمان با مدت زمان بیش‌تر، می‌تواند سبب تأثیر بیش‌تری در کاهش گرگرفتگی‌ها شود [۹].

18. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, Novotny PJ, Wolf S. Newer antidepressants for hot flashes-should their efficacy still be up for debate?. *Menopause*. 2009. 16(1):184-7.
19. MacGregor EA. Headache and hormone replacement therapy in the postmenopausal women. *Curr Treat Options Neurol*. 2009. 11(1):10-6.
20. Albertazzi P. Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. *J Br Menopause Soc*. 2006. 12(1):7-11.
21. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, Novotny PJ, Dakhil SR, Verdirame JD. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause*. 2008. 15(4 Pt 1):655-60.