

مقایسه تاثیر درمانی نورتریپتیلین و سیتالوپرام در درمان اختلال افسردگی اساسی و مقایسه عوارض جانبی آنها

هدایت نظری¹، ماندانا ساکی²، پریرا سهرابی³، محمد جواد طراحي⁴، محمد موحدي⁵، افسانه بدری زاده⁶، خیراله باقری⁷

1- استادیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

2- مربی، گروه روان پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

3- پزشک عمومی، بیمارستان اعصاب و روان

4- مربی، گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

5- استادیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

6- کارشناس پرستاری، کارشناس پژوهشی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه

7- کارشناس پرستاری، بیمارستان اعصاب و روان

یافته / دوره نهم / شماره 3 / پاییز 86 / مسلسل 33

چکیده

دریافت مقاله: 86/1/18، پذیرش مقاله: 86/7/29

❖ مقدمه: افسردگی اساسی یکی از شایعترین اختلالات روانی در تمام دنیا می باشد. درمان موثر این بیماری موجب حفظ عملکرد بیمار در سطح قابل قبول می گردد. داروهای مختلفی در درمان افسردگی اساسی به کار برده می شود. که هر کدام از این داروها تاثیر درمانی و عوارض جانبی خاص خود را دارد. از آنجا که داروهای SSRI اخیراً برای درمان این اختلال به کار برده می شوند و هنوز مطالعات زیادی در خصوص آنها به عمل نیامده است، بر آن شدیم مطالعه ای در خصوص مقایسه تاثیر درمانی نورتریپتیلین و سیتالوپرام در درمان اختلال افسردگی و مقایسه عوارض جانبی آنها انجام دهیم.

❖ مواد و روش ها: مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور می باشد. نمونه ها شامل 80 بیمار مبتلا به اختلال افسردگی اساسی (طبق معیارهای DSMIV T-R) بوده که سابقه قبلی اختلال خلقی یا هر بیماری روانپزشکی شناخته شده قبلی یا سابقه بیماری های جسمی مزمن و سوءمصرف مواد نداشتند. نمونه ها به صورت تصادفی در دو گروه تحت درمان با سیتالوپرام و نورتریپتیلین قرار داده شدند. کلیه نمونه ها در هفته های 2، 4، 6، 8، 10 و 12 پس از شروع درمان از نظر عوارض دارویی و تاثیر درمانی مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات پس از جمع آوری از طریق نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

❖ یافته ها: نتایج نشانگر تاثیر داروهای سیتالوپرام و نورتریپتیلین در درمان افسردگی اساسی به یک اندازه بود. همچنین تفاوت معنی داری در میانگین نمرات وجود نداشت. در مقایسه عوارض دارویی نتایج نشان داد که بین بروز عارضه های پر خوابی، خشکی دهان، بی اشتها و تهوع تفاوت معنی دار بود. در حالی که بین بروز عوارض دیگر مثل اختلالات جنسی، کم خوابی، سردرد، لرزش ناشی از دارو، سرگیجه، چاقی، اسهال، درد شکم و استفراغ تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

❖ بحث و نتیجه گیری: با توجه به یافته های فوق و نتایج مطالعات مشابه داروهای سه حلقه ای به اندازه داروهای SSRI در درمان افسردگی اساسی موثرند اما از نظر پروفایل عوارض جانبی با هم متفاوتند لذا با توجه به کم بودن داروها می توان نسبت به تجویز آنها اقدام نمود.

❖ کلید واژه ها: افسردگی، درمان، نورتریپتیلین، سیتالوپرام

آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، بیمارستان اعصاب و روان

پست الکترونیک: nazari_hedayat@yahoo.com

مقدمه

افسردگی اساسی یکی از شایعترین اختلالات روانی در تمام دنیا می باشد. شیوع این اختلال در مردان 15% و در زنان 25% می باشد (1) افسردگی اساسی شایعترین علت معلولیت و ناتوانی در جهان بوده و هر ساله افراد زیادی به علت ابتلا به این اختلال از فعالیتهای اجتماعی و اقتصادی بازمانده و هزینه هنگفتی صرف مراقبت و درمان در این بیماران می گردد از آنجا که ابتلا به این اختلال می تواند موجب تغییراتی در حوزه فکر بیمار شده و احساس پوچی یا بیهودگی و بی مصرفی را در او تقویت نموده می تواند موجب بروز رفتارهای خودکشی در فرد گردد لذا ملاحظه به موقع روانپزشکی در این بیماران ضرورت دارد. آمارها نشان می دهد که درصد زیادی از افرادی که خودکشی موفق داشته اند مبتلا به افسردگی اساسی بوده اند. در مجموع می توان گفت که $\frac{2}{3}$ بیماران افسرده افکار خودکشی داشته و 10-15% دست به خودکشی می زنند (2). گاهی نیز پیش می آید که فرد افسرده ای با خصوصیات سایکوتیک به فکر کشتن فرد یا افراد دیگر می افتد به همین دلیل درمان مؤثر در این بیماران به منظور حفظ عملکرد بیمار در سطح قابل قبول، حائز اهمیت اساسی می باشد. برای درمان افسردگی اساسی از داروی ضد افسردگی و روان درمانی توأم استفاده می گردد. داروهای سه حلقه ای از رایجترین داروهای درمان افسردگی می باشند که عوارض شناخته شده بسیاری بویژه عوارض آنتی کولینرژیک، افت فشار خون وضعیتی، اختلالات خواب و اختلالات جنسی بدنال استفاده این داروها ایجاد می شود (3). داروهای SSRI از زمره داروهای جدید در درمان افسردگی اساسی می باشد که اخیراً وارد بازار دارویی ایران شده و به نظر می رسد عوارض جانبی آنها به مراتب کمتر از داروهای کلاسیک باشد. تا کنون مطالعات زیادی در خصوص تأثیر درمانی این داروها و عوارض جانبی آنها انجام نگرفته است. پژوهش حاضر به منظور مقایسه تأثیر دو داروی سیتالوپرام و نورتریپتیلین در درمان اختلال افسردگی اساسی و مقایسه عوارض جانبی آنها طراحی شده است.

مواد و روشها

مطالعه حاضر یک پژوهش کارآزمایی بالینی دوسوکور است که در کلینیک دولتی اعصاب و روان شهر خرم آباد در سال 1385 انجام گرفته است. نمونه ها شامل 80 نفر از افرادی است که بر اساس معیارهای تشخیصی D.SMIV TR دارای افسردگی اساسی بودند. بیماران پس از معاینه بالینی و مصاحبه روانپزشک انتخاب شدند و بطور تصادفی در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند. همه بیمارانی که دارای سابقه قبلی اختلال خلقی یا هر بیماری روانپزشکی شناخته شده قبلی بودند یا سابقه بیماری جسمی مزمن نظیر بیماری های مغزی، قلبی، عروقی، تشنج و یا سابقه سوء مصرف مواد داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. کلیه آزمودنی های دو گروه از لحاظ سن و وضعیت تأهل همتا گردیدند. جهت نمونه های گروه مورد سیتالوپرام با دوز 20mg روزانه تجویز گردید و در صورت نیاز بیماران تا 40 mg افزایش یافت. جهت نمونه های گروه شاهد نورتریپتیلین با دوز 25mg روزانه تجویز و در صورت نیاز تا 150mg روزانه افزایش یافت. کلیه نمونه ها در هفته های 2، 4، 6، 8، 10 و 12 پس از شروع دارو از نظر عوارض دارویی و تأثیر درمانی توسط روانشناس مورد ارزیابی بالینی قرار گرفته و نتایج در فرمی که از قبل به این منظور تهیه گردیده بود ثبت شد. در هر بار مراجعات پیگیری نمونه ها اقدام به تکمیل تست افسردگی بک نمودند. میانگین نمره کسب شده در تست افسردگی بک به منزله بهبودی و تأثیر درمانی دارو تلقی گردید. اطلاعات پس از جمع آوری از طریق نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. با توجه به ماهیت کمی پیوسته متغیر پاسخ بهبودی در اثر استفاده دو داروی نورتریپتیلین و سیتالوپرام در دوره های پیگیری از آزمون ANOVA (آزمون Repeated measure) و برای مقایسه عوارض جانبی داروها از آزمون های کای - دو استفاده گردید.

یافته ها

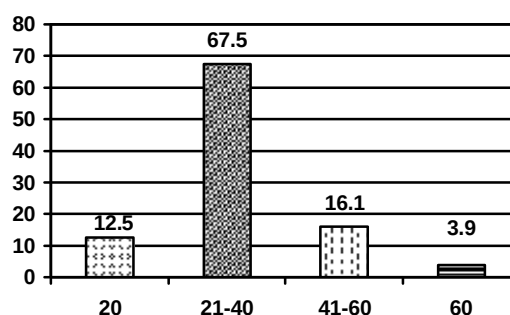
از 80 بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند اکثریت (67/5%) در دوره ی سنی 40-20 سال قرار داشتند

جدول شماره 2- میزان تاثیر داروی سیتالوپرام و نورتریپتیلین در درمان افسردگی اساسی (میزان بهبودی بیمار بر اساس میانگین نمرات تست افسردگی بک)

Upper Bound	Lower Bound	sig	std	mean	نوع دارو
22/106	17/994	-	1/033	20/050	سیتالوپرام
24/274	20/162	-	1/033	22/218	نورتریپتیلین
5/075	-0/740	0/142	1/460	2/168	سیتالوپرام
					نورتریپتیلین
0/740	-5/075	0/142	1/460	-2/168	نورتریپتیلین
					سیتالوپرام

در مقایسه عوارض ناشی از داروهای سیتالوپرام و نورتریپتیلین نتایج نشان داد که 10% از بیماران دریافت کننده سیتالوپرام و 2/5% از بیماران دریافت کننده نورتریپتیلین از اختلال جنسی شاکی بودند. 17/5% از بیماران دریافت کننده سیتالوپرام و 17/5% از بیماران دریافت کننده نورتریپتیلین از کم خوابی شاکی بودند. 10% از بیماران دریافت کننده سیتالوپرام و 67/5% از بیماران دریافت کننده نورتریپتیلین از پر خوابی شاکی بودند. 17/5% از بیماران دریافت کننده سیتالوپرام و 30% از بیماران دریافت کننده نورتریپتیلین از سردرد شاکی بودند. 7/5% از بیماران دریافت کننده سیتالوپرام و 15% از بیماران دریافت کننده نورتریپتیلین لرزش ناشی از دارو در اعضای بدن ایجاد شده بود. 7/5% از بیماران دریافت کننده سیتالوپرام و 35% از بیماران دریافت کننده نورتریپتیلین دچار خشکی دهان شده بودند. 12/5% از دریافت کنندگان سیتالوپرام و 20% از دریافت کنندگان نورتریپتیلین از سرگیجه شاکی بودند. در 2/5% بیماران دریافت کننده سیتالوپرام چاقی مشاهده شد در حالی که هیچکدام از نمونه های گروه شاهد به این عارضه دچار نشده بودند. هیچکدام از واحدهای مورد پژوهش دچار عارضه اسهال نشده بودند. 27/5% از بیماران دریافت کننده سیتالوپرام و 10% از بیماران دریافت کننده نورتریپتیلین دچار بی اشتها شده بودند. 7/5% از بیماران دریافت کننده سیتالوپرام از درد شکم، 2/5% استفراغ و 22/5% از تهوع شاکی بودند. هیچکدام از

(نمودار 1) 57/5% از گروه مورد و 55% از گروه شاهد زن بودند. 37/5% از گروه مورد و 37/5% از گروه شاهد مجرد، 61/3 گروه مورد و 60% گروه شاهد متأهل بودند (جدول شماره 1)



نمودار شماره 1- توزیع فراوانی نسبی واحدهای پژوهش بر اساس سن

جدول شماره 1- توزیع فراوانی جنسیت و وضعیت تاهل واحدهای مورد پژوهش در گروه مورد و شاهد

نوع دارو	جنسیت	سیتالوپرام		نورتریپتیلین		مجموع	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
زن	جنسیت	23	57/5	21	52/5	44	55
	مرد	17	42/5	19	47/5	36	45
مجموع	وضعیت	40	100	40	100	80	100
	مجرد	15	37/5	15	37/5	30	37/5
متاهل	تاهل	25	61/3	24	60	49	61/3
	مطلقه	0	0	1	1/3	1	1/3
مجموع		40	100	40	100	80	100

در بررسی تاثیر داروی سیتالوپرام و نورتریپتیلین در درمان افسردگی، نتایج مطالعه نشان داد که میانگین نمرات تست بک که شاخصی برای بهبودی بیمار است در بیمارانی که سیتالوپرام استفاده نموده بودند 20/05 (min=17/994) و در بیمارانی که نورتریپتیلین استفاده نموده بودند 22/218 (min=20/162 و max=24/274) بوده است. آزمون آماری Anova (آزمون Repeted measure) تفاوت معنی دار در میانگین نمرات نشان نداد (جدول 2).

نمونه های گروه شاهد به این عوارض مبتلا نشده بودند. آزمون خشکی دهان، بی اشتهایی و تهوع بین دو داروی نورتریپتیلین و های آماری تفاوت معنی داری را در بروز عوارض پرخوابی، سیتالوپرام نشان داد (جدول 3).

جدول شماره 3- مقایسه عوارض جانبی داروی سیتالوپرام و نورتریپتیلین در دو گروه مورد و شاهد

نوع اختلال	نوع دارو	سیتالوپرام		نورتریپتیلین		مجموع		سطح معناداری
		تعداد	درصد	تعداد	تعداد	تعداد	درصد	
اختلال جنسی	دارد	4	10	1	2/5	5	6/3	
	ندارد	36	90	39	97/5	75	93/8	0/17
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
کم خوابی	دارد	7	17/5	7	17/5	14	17/5	
	ندارد	33	82/5	33	82/5	33	82/5	0/61
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
پرخوابی	دارد	4	10	27	67/5	17	21/3	
	ندارد	36	90	13	32/5	63	78/8	0/01
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
سردرد	دارد	7	17/5	12	30	19	23/8	
	ندارد	33	82/5	28	70	61	76/3	0/14
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
لرزش ناشی از دارو	دارد	3	7/5	6	15	9	11/3	
	ندارد	37	92/5	34	85	71	88/8	0/24
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
خشکی دهان	دارد	3	7/5	14	35	17	21/3	
	ندارد	37	92/5	26	65	63	78/8	0/00
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
سرگیجه	دارد	5	12/5	8	20	13	16/3	
	ندارد	35	87/5	32	80	67	83/8	0/27
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
چاقی	دارد	2	2/5	0	0	2	2/5	
	ندارد	38	95	40	100	78	97/5	0/24
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
اسهال	دارد	0	0	0	0	0	0	
	ندارد	40	100	40	100	80	100	0/5
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
بی اشتهایی	دارد	11	27/5	4	10	15	18/8	
	ندارد	29	72/5	36	90	65	81/3	0/04
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
درد شکم	دارد	3	7/5	0	0	3	3/8	
	ندارد	37	92/5	40	100	77	96/3	0/12
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
استفراغ	دارد	1	2/5	0	0	1	2/5	
	ندارد	39	98/8	40	100	79	97/5	0/5
	مجموع	40	100	40	100	80	100	
تهوع	دارد	9	22/5	0	0	9	11/2	
	ندارد	31	77/5	40	100	71	88/8	0/01
	مجموع	40	100	40	100	80	100	

بحث و نتیجه گیری

با توجه به آنچه در یافته ها ذکر شد، در خصوص تاثیر درمانی دو داروی سیتالوپرام و نورتریپتیلین نتایج تحقیق نشان داد که این دو دارو به یک نسبت موجب بهبودی افسردگی اساسی در بیماران شده اند، در مطالعه ای در بارسلونای اسپانیا تعداد 58 بیمار افسردگی اساسی به صورت تصادفی دوسوکور و به مدت 12 هفته در دو گروه تحت درمان با سیتالوپرام و نورتریپتیلین قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داده بود که سرعت بهبودی در بیماران دریافت کننده نورتریپتیلین به طور قابل ملاحظه ای بالاتر از سیتالوپرام است و این در حالی است که تحمل سیتالوپرام برای بیماران راحت تر از نورتریپتیلین بود. و عوارض اتونومیکی بیماران تحت درمان با نورتریپتیلین بالاتر از سیتالوپرام بوده است. (4)

همچنین نتایج پژوهش حاضر حاکی از آن است که عوارض پرخوابی و خشکی دهان در بیماران تحت درمان با نورتریپتیلین و عوارض بی اشتها و تهوع در بیماران تحت درمان با سیتالوپرام بیشتر بوده است. نتایج مطالعه بارسلونای اسپانیا نیز نشان داد که عوارض اتونومیکی داروی نورتریپتیلین در مقایسه با سیتالوپرام بیشتر بوده است.

آخوندزاده و همکاران نیز داروهای SSRI را با نورتریپتیلین در درمان افسردگی اساسی بزرگسالان مقایسه کرده اند. نتایج این مطالعه دوسوکور نیز نشان داد که نورتریپتیلین در درمان افسردگی اساسی بزرگسالان موثرتر از SSRI ها بوده اما عوارض جانبی آنتی کولینرژیکی در گروه تحت درمان با نورتریپتیلین بیشتر بوده است (5). در مطالعاتی که به منظور بی خطر بودن و کارایی درمانی نورتریپتیلین و فلوکستین انجام شده است، بیماران مبتلا به افسردگی حاد به مدت 5 هفته تحت درمان قرار گرفتند. در هفته پنجم 71% گروه نورتریپتیلین و 65% گروه فلوکستین بهبودی نشان دادند (6 و 7). فلوکستین با عوارض جانبی بیشتری نظیر تهوع همراه بود و نورتریپتیلین نیز با عارضه خشکی دهان بیشتری

همراه بود. در تحقیقات دیگری که با هدف بررسی تاثیر درمانی سیتالوپرام و عوارض جانبی آن در کودکان و نوجوانان انجام گرفت نتایج نشان داد که سیتالوپرام در کودکان و نوجوانان موثرتر و قابل تحمل تر از سایر داروهای ضد افسردگی است و عوارض جانبی آن در کمتر از 5% بیماران که از این استفاده نموده اند، دیده شده است. عوارض جانبی شایع گزارش شده در این مطالعه بی اشتها، درد شکمی و رینیت می باشد (8 و 9). نتایج تحقیق Lue نیز نشان داده سیتالوپرام در مقایسه با داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای کمترین عارضه جانبی را در سیستم قلبی عروقی داشته و یکی از ضد افسردگی هایی است که در درمان افسردگی اساسی بیشترین تاثیر درمانی را داشته و عوارض آنتی کولینرژیکی کمتری داشته و بهتر از داروهای ضد افسردگی کلاسیک تحمل می شود (10). در مطالعه دیگری که Sharp به منظور تاثیر درمانی و تحمل بهتر داروهای SSRI در کودکان و نوجوانان بر روی 1619 کودک و نوجوان 16-18 ساله انجام داد، نتایج نشان داد که داروهای SSRI از جمله فلوکستین، پاروکستین، سرتالین و سیتالوپرام در مقایسه با داروهای ضد افسردگی کلاسیک بی خطرتر بوده و عوارض جانبی آنها بسیار ناچیز بوده و می توانند به عنوان خط اول درمان دارویی در درمان افسردگی اساسی در کودکان و نوجوانان به کار گرفته شوند (11). در یک تحقیق که در فوریه 2004 در مجله روانپزشکی به چاپ رسید گزارش شده است که سیتالوپرام میزان عود افسردگی را کاهش می دهد و همچنین بهتر از سایر داروها توسط بیماران تحمل می شود (12). با توجه به این که افسردگی یک اختلال شایع روانپزشکی بوده، تاثیر و عوارض دارویی ناشی از داروهای ضد افسردگی کلاسیک و دسته دارویی جدید SSRI ها قابل بحث است. عدم وجود تفاوت معنی دار در نمرات افسردگی قبل و بعد از درمان نورتریپتیلین و داروهای SSRI در بسیاری از مطالعات انجام شده مبین این امر است که داروهای سه حلقه ای می توانند نتایج مشابهی در درمان افسردگی داشته باشند اما از نظر

تقدیر و تشکر

به این وسیله از معاونت محترم آموزشی و پژوهشی، مدیریت محترم پژوهشی شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی لرستان و کلیه عزیزانی که در مراحل تصویب و اجرای این پژوهش ما را یاری نمودند، تقدیر و تشکر می نماییم.

پروفایل عوارض جانبی با هم متفاوت هستند. لذا با توجه به شرایط جسمی بیمار و در نظر گرفتن عوارض جانبی ناشی از هر دسته دارویی و به خصوص عوارض آنتی کولینرژیک و اتونومیک ناشی از سه حلقه ایها و عوارض گوارشی ناشی از SSRI ها می بایست در انتخاب نوع دارو اقدام نمود.

References

- 1- پور افکاری، نصرت الله، روانپزشکی بالینی ؛ کاپلان سادوک ؛ تهران، شهرآب، 1379، جلد 1-3
- 2- رفیعی، حسن، رضای، فرزین، خلاصه روانپزشکی بالینی ؛ ویرجینیا سادوک، بنیامین سادوک ؛ تهران، انتشارات ارجمند، 1382، جلد 1-3.
3. Kaplan and Sadock's. Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry, 9th, Lippincott Williams & Wilkins, vol 1
4. Navarro V, Gastó C, Terres X, Marcos T, Pintor L. Citalopram versus nortriptyline in late-life depression: a 12-week randomized single-blind study. *Acta Psychiatr Scand*. 2001; 103(6): 409-410
5. Akhondzadeh S, Faraji H, Sadeghi M, Afkham K, Fakhrzadeh H, Kamalipour A. A Double-blind comparison of Fluoxetine and Nortriptyline in the treatment of moderate to severe major. *J Clin Pharm Ther*. Depression. 2003; 28(5): 379-384
6. Joyce PR, Mulder RT, LUTY SE, Sullivan PF, Mckenzie JM, Abbott RM, Stevens I F. Patterns and predictors of remission, response and recovery in major depression treated with Aust N Z J Psychiatry 2002; 36(3): 384-391
7. Hellings JA, Sharp SC. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression in children and adolescents: practitioner review *Clin Drug Investig* 2006; 26(5): 247-255
8. Ekselius L, Von Knorring L. Effect on sexual function of long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21(2): 154-160
9. Hjalmarsson L, Corcos M, Jeammet P. Selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder in children and adolescents (ratio of benefits/risks), 2005; 31(3): 309- 316
10. Luo H, Richardson JS. A pharmacological comparison of citalopram, a bicyclic serotonin selective uptake. *Int Psychopharmacol* 1993; 8(1): 3-12
11. Jeffrey H. Newcorn Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *Current Psychiatry Reports*. 2004; 6(2): 85-87
12. Rapaport MH, Bosw A, Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(1): 44-49