

## مقایسه اثر بخشی و عوارض جانبی ترازودون و نورتریپتیلین در بیماران میانسال مبتلا به اختلال افسردگی اساسی غیر پسیکوتیک

**دکتر الهه سهیمی ایزدیان<sup>۱</sup>**

مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور

**دکتر سید علی احمدی ابهری**

گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران

**دکتر مجید صادقی**

گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران

**دکتر بیتا مسگرپور**

مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور

هدف: هدف این مطالعه، بررسی و مقایسه اثر بخشی و عوارض جانبی نورتریپتیلین و ترازودون در درمان افراد میانسال مبتلا به اختلال افسردگی اساسی غیر پسیکوتیک بود که با استفاده از روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور انجام شد. روش: ۳۰ بیمار ۴۰ تا ۶۰ ساله که بر اساس ملاک های تشخیصی DSM-IV و مقیاس سنجش افسردگی همیلتون (HDRS) (با حداقل نمره ۲۰) به اختلال افسردگی اساسی و غیر پسیکوتیک مبتلا بودند، انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه ۱۵ نفره تقسیم شدند و طی هشت هفته با مصرف روزانه ۱۰۰-۲۵ میلی گرم نورتریپتیلین یا ۳۰۰-۷۵ میلی گرم ترازودون تحت درمان قرار گرفتند. یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که هر دو دارو در درمان اختلال افسردگی اساسی مؤثرند. عوارض جانبی ترازودون و نورتریپتیلین یکسان می‌باشد، اما ترازودون با سرگیجه وضعیتی موقت همراه است، در حالی که نورتریپتیلین منجر به کاهش میل جنسی، خشکی واژن و افزایش وزن می‌گردد. نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این پژوهش، به نظر می‌رسد که مصرف ترازودون در بیمارانی که قادر به تحمل عوارض آنتی‌کولینرژیک و یا افزایش وزن نیستند، ارجحیت دارد. با این حال به عقیده پژوهشگران این مطالعه، توصیه به مصرف ترازودون و یا نورتریپتیلین در بیماران میانسال مبتلا به افسردگی اساسی غیر پسیکوتیک، به سایر شرایط بیمار نیز وابسته است.

درصد نیز گزارش شده است. میزان بروز این اختلال در بیمارانی که به پزشکان عمومی مراجعه می‌کنند، حدود ۱۰ درصد و در بیماران طبی بستری ۱۵ درصد است و این در حالی است که با وجود شیوع و بروز نسبتاً زیاد این اختلال، فقط نیمی از بیماران مبتلا، از درمان‌های خاص برخوردار می‌شوند (سادوک<sup>۳</sup> و سادوک، ۲۰۰۰).

نظر به شیوع بالای اختلال افسردگی اساسی، علاوه بر بهبود و

### مقدمه

افسردگی اساسی<sup>۲</sup> شایعترین اختلال خلقی است. سن شروع این اختلال به طور معمول ۲۰ تا ۵۰ سالگی است، گرچه ممکن است در کودکی یا پیری نیز شروع شود. شیوع مادام‌العمر اختلال افسردگی اساسی حدود ۱۵ درصد می‌باشد که در زنان تا ۲۵

<sup>۱</sup> - نشانی تماس: تهران، خیابان شهید مطهری، خیابان کوه نور، خیابان اول، پلاک ۲۶، مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور، واحد بهداشت روان.

E-mail: Elahesizadian@yahoo.com



عارضه ناشی از فلوکستین گزارش شده است (فابر<sup>۶</sup>، شارف<sup>۷</sup> و ایتیل<sup>۸</sup>، ۱۹۹۱).

نتایج مطالعه کنترل شده با دارونما و دو سوکور در مورد ایمنی و کارایی ونلافاکسین و ترازودون در ۱۴۹ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی نشان داده است که هر دو دارو نسبت به دارونما به طور معناداری مؤثرتر می‌باشند. مطالعه نیمرخ عوارض جانبی در دو گروه درمانی احتمال بیشتر بروز تهوع در اثر مصرف ونلافاکسین و بروز سرگیجه و خواب آلودگی پس از طی دوره درمان با ترازودون را نشان می‌دهد (کانینگهام<sup>۹</sup> و همکاران، ۱۹۹۴).

هدف این مطالعه، بررسی و مقایسه اثر بخشی و عوارض جانبی ترازودون و نورتریتیلین در درمان بیماران میانسال مبتلا به اختلال افسردگی اساسی غیر پسیکوتیک بوده است.

## روش

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده و دو سوکور می‌باشد.

## نمونه

جامعه مورد مطالعه، گروهی از افراد میانسال (۴۰ تا ۶۰ ساله) مبتلا به اختلال افسردگی اساسی و غیر پسیکوتیک بودند که با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج از میان مراجعان به بیمارستان روزبه انتخاب و آگاهانه با اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد تحقیق شدند. معیارهای ورود عبارت بودند از: ۱- ابتلا به اختلال افسردگی اساسی بدون ویژگی‌های پسیکوتیک طبق معیارهای DSM-IV؛ ۲- حداقل نمره مقیاس سنجش افسردگی همیلتون<sup>۱۰</sup> (HDRS) برابر ۲۰ (همیلتون، ۱۹۶۰)؛ ۳- سن ۴۰ تا ۶۰ سال؛ ۴- اخذ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از بیمار

معیارهای خروج شامل موارد زیر بودند: ۱- ابتلا به اختلالات عضوی برجسته؛ ۲- بارداری یا شیردهی؛ ۳- ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی، کبدی، کلیوی، گلوکوم یا ناراحتی‌های پروستات؛

پیش‌آگهی کلی بیمار، هرگونه اقدام در جهت کنترل بیشتر و سریعتر، جلوگیری یا کاهش موارد عود و دفعات بستری بیمار، و هزینه - اثربخشی درمان بسیار اهمیت دارد. برای درمان دارویی این اختلال، از داروهای مختلفی استفاده می‌شود. داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای از اولین داروهایی هستند که بدین منظور مصرف شده و با وجود کارایی در درمان، به دلیل عوارض جانبی، موارد منع مصرف و سمی بودن (در صورت مصرف مقادیر زیاد)، جای خود را به داروهای جدید یا داده‌اند؛ داروهایی که اثر بخشی بیشتر و عوارض جانبی کمتری دارند.

یکی از داروهای جدید، ترازودون<sup>۱</sup> است که آثار دارویی جالب توجهی دارد. این دارو در محیط برون تنی<sup>۲</sup> به عنوان آگونیست و آنتاگونیست گیرنده سروتونین (به صورت توأم) عمل می‌کند، در حالی که در مطالعات بالینی به نظر می‌آید که آنتاگونیست گیرنده سروتونین باشد. ایمنی مصرف مقادیر زیاد ترازودون، نسبت به ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای بیشتر است، ولی آثار جانبی خواب‌آوری و کاهش دهنده‌گی فشار خون آن را نیز باید در نظر داشت. نورتریتیلین نیز متابولیت اصلی آمی‌تریپتیلین است که کارایی آن در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی اثبات شده است (نیربرگ<sup>۳</sup> و همکاران، ۲۰۰۳؛ بوندارف<sup>۴</sup> و همکاران، ۲۰۰۰).

در یک مطالعه دو سوکور شش هفته‌ای روی ۴۰ بیمار، اثر دو داروی ترازودون و فلوکستین مقایسه شدند. نتایج مطالعه بیانگر تأثیر بیشتر ترازودون در انتهای هفته سوم و یکسان شدن آثار دو دارو در انتهای هفته ششم بود. به اعتقاد محققان این مطالعه، یا مصرف روزانه ۲۰ میلی گرم فلوکستین بی‌اثر می‌باشد و یا شروع اثر ترازودون نسبت به فلوکستین سریعتر است (پری<sup>۵</sup> و همکاران، ۱۹۸۹).

همچنین در دیگر مطالعه بالینی دو سوکور و تصادفی، اثربخشی، ایمنی و عوارض جانبی فلوکستین و نورتریتیلین در درمان افسردگی اساسی بررسی شدند. پس از گذشت پنج هفته، ۷۱ درصد از مصرف‌کنندگان نورتریتیلین و ۶۵ درصد از مصرف‌کنندگان فلوکستین به میزان قابل توجهی بهبود یافتند. خشکی دهان، شایعترین عارضه جانبی نورتریتیلین و تهوع، شایعترین

1- trazodone  
3- Nierenberg  
5- Perry  
7- Scharf  
9- Cunningham

2- in - vitro  
4- Bondaref  
6- Faber  
8- Itil  
10- Hamilton Depression Rating Scale



## ۴- اعتیاد به مواد مخدر یا الکل

بیماران گروه اول با داروی نورتریپتیلین و گروه دوم با داروی ترازودون که هر دو در کپسول‌های یک شکل قرار داشتند، تحت درمان قرار گرفتند. مقادیر تجویز شده به صورت بالا رونده در مدت دو هفته (نورتریپتیلین از ۲۵ به ۱۰۰ میلی گرم و ترازودون از ۷۵ به ۳۰۰ میلی گرم) تنظیم شد. بعد از دو هفته کلیه بیماران دوز ثابتی دریافت می‌کردند.

در هفته‌های صفر، اول، دوم، سوم، چهارم، ششم و هشتم مطالعه، نمره هر بیمار در مقیاس سنجش افسردگی همیلتون ارزیابی شد و سپس هر کدام از بیماران از نظر وجود عوارض جانبی احتمالی دارو مورد بررسی قرار گرفتند.

## روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

به منظور ارزیابی میزان تأثیر دو دارو از مقیاس سنجش افسردگی همیلتون (همیلتون، ۱۹۶۰) استفاده گردید. طیف بندی این مقیاس از صفر تا ۵۲ می‌باشد که در این مطالعه بیمارانی که امتیاز آنها بیشتر از ۲۰ بود، انتخاب شدند. برای مقایسه تغییر میزان این امتیاز در هر پیگیری از آزمون t جفتی<sup>۱</sup> بین هفته‌های پیاپی و جهت مقایسه اثر دو دارو و میزان کاهش امتیاز از آزمون t غیر وابسته استفاده شد.

برای مقایسه عوارض جانبی هر یک از داروها، جداول ۲ × ۲ و آزمون کای دو مورد استفاده قرار گرفت که این آزمون فقط تفاوت دو دارو را نشان می‌دهد و با آن نمی‌توان عوارض کلی یک دارو را پیدا کرد. در ابتدای ورود بیمار به مطالعه نیز عارضه دارویی بررسی و شدت آن ثبت گردید. مواردی که عارضه برای اولین بار ایجاد شده یا شدت آن بیشتر شده بود، مثبت در نظر گرفته شد.

بیماران منتخب ۳۰ نفر بودند که به روش جایگزینی تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی در یکی از دو گروه ۱ و ۲ قرار گرفتند. ۴۶/۶ درصد از بیماران مرد و ۵۳/۴ درصد آنان زن بودند (جدول ۱). جدول مذکور دو گروه بیماران را با آزمون کای دو بر حسب جنس مقایسه می‌کند. محدوده سنی بیماران ۴۰ تا ۶۰ و سن متوسط آنها در گروه اول ۴۵/۲ و در گروه دوم ۵۰/۷ سال بود. به منظور اطمینان از همسانی، دو گروه از نظر سه صفت سن، جنس و نمره مقیاس سنجش افسردگی همیلتون مقایسه شدند. میانگین سنی بیماران در گروه اول ۴۵/۲ و در گروه دوم ۵۰/۷ سال می‌باشد که با آزمون t مقایسه گردید. اختلاف دو میانگین نیز ۵/۵ سال می‌باشد ( $t = -1/73$  و  $p = 0/1$ ). میانگین امتیاز مقیاس سنجش افسردگی همیلتون نیز در بدو ورود بیماران به درمانگاه با آزمون مذکور محاسبه گردید. میانگین این نمره در گروه اول ۲۶/۷ و در گروه دوم ۲۸/۱ می‌باشد. اختلاف دو میانگین ۱/۴ است ( $t = 0/978$  و  $p = 0/337$ ). به طور کلی دو گروه از نظر سن، جنس و امتیاز همیلتون تفاوت معنی داری نشان ندادند.

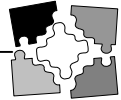
## روش اجرا

مطالعه در درمانگاه بیمارستان روزبه در مدت ۱۲ ماه انجام شد. برای ارزیابی میزان تأثیر دو دارو از مقیاس سنجش افسردگی همیلتون استفاده گردید. بدین منظور بیمارانی که نمره مقیاس سنجش افسردگی همیلتون آنها بیشتر از ۲۰ بود، انتخاب شدند و تأثیر دو دارو، همچنین عوارض جانبی و شدت آنها در هفته‌های صفر، اول، دوم، سوم، چهارم، ششم و هشتم مورد بررسی قرار گرفت.

جدول ۱- ترکیب جنسی دو گروه (گروه ۱: نورتریپتیلین و گروه ۲: ترازودون)

| گروه درمانی | مرد   |      | زن    |      | جمع   |      |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|------|
|             | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| گروه ۱      | ۶     | ۲۰   | ۹     | ۳۰   | ۱۵    | ۵۰   |
| گروه ۲      | ۸     | ۲۶/۶ | ۷     | ۲۳/۴ | ۱۵    | ۵۰   |
| جمع         | ۱۴    | ۴۶/۶ | ۱۶    | ۵۳/۴ | ۳۰    | ۱۰۰  |

1- paired t-test



## یافته‌ها

هفته و نیز در مجموع (بین ورود تا هفته هشتم) تفاوت معنی داری مشاهده نگردید.

ب) مقایسه عوارض جانبی: تعدادی از عوارض جانبی احتمالی (جدول ۳) از نظر نوع و شدت عارضه بررسی شدند که این بررسی در بدو ورود بیمار به مطالعه نیز انجام گرفته بود. با استفاده از آزمون کای دو مواردی که عارضه برای اولین بار ایجاد و یا شدت آن بیشتر شده بود، مثبت در نظر گرفته شد. با توجه به حجم زیاد مقایسه‌ها تنها موارد اختلاف در جدول ۴ آمده است.

الف) مقایسه آثار درمانی: همان‌طور که در جدول ۲ ملاحظه می‌گردد، نمره همیلتون هر دو گروه دارویی از همان هفته اول نسبت به بدو ورود به مطالعه کاهش قابل توجه و معنی داری نشان داد (آزمون t جفتی). به منظور مشخص کردن گروهی که کاهش بیشتری دارد، تفاضل دو امتیاز متوالی را در هر گروه به دست آوردیم (جدول ۲) و میانگین این اختلاف را در دو گروه مقایسه کردیم (آزمون t غیروابسته). در این مقایسه نیز بین دو دارو در هر

جدول ۲- مقایسه میانگین میزان تغییر امتیاز همیلتون دو دارو در هفته های پایایی

| زمان                      | گروه دارویی | گروه ۱ (نورتریپتیلین) | گروه ۲ (ترازودون) | سطح معنی داری |
|---------------------------|-------------|-----------------------|-------------------|---------------|
| بین بدو ورود و هفته اول   |             | ۷/۲                   | ۷/۹               | *nS           |
| بین هفته اول و هفته دوم   |             | ۹/۹                   | ۷/۸               | *nS           |
| بین هفته دوم و هفته سوم   |             | ۵/۴                   | ۶/۵               | *nS           |
| بین هفته چهارم و هفته ششم |             | ۲/۶                   | ۴/۵               | *nS           |
| بین هفته ششم و هفته هشتم  |             | ۱/۱                   | ۱/۸               | *nS           |
| بین بدو ورود و هفته هشتم  |             | ۲۶/۲                  | ۲۷/۷              | *nS           |

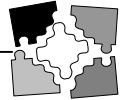
\* از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد.

جدول ۳- فهرست عوارض جانبی احتمالی ناشی از مصرف نورتریپتیلین و یا ترازودون

|                |                 |               |
|----------------|-----------------|---------------|
| اختلال تعادل   | سرگیجه وضعیتی   | اختلال نعوظ   |
| کاهش بزاق      | تپش قلب         | اختلال ارگاسم |
| تهوع و استفراغ | افزایش تعریق    | خشکی واژن     |
| اسهال          | افزایش میل جنسی | افزایش وزن    |
| یبوست          | کاهش میل جنسی   |               |

جدول ۴- مقایسه درصد بروز عوارض جانبی در دو گروه

| عارضه جانبی                     | گروه درمانی | گروه ۱ (نورتریپتیلین) | گروه ۲ (ترازودون) | سطح معنی داری |
|---------------------------------|-------------|-----------------------|-------------------|---------------|
| یبوست (پس از یک هفته)           |             | ۳۳/۳                  | ۰                 | ۰/۰۵          |
| کاهش بزاق (پس از دو هفته)       |             | ۹۳/۳                  | ۴۰                | ۰/۰۰۲         |
| سرگیجه وضعیتی (پس از دو هفته)   |             | ۴۶/۷                  | ۸۶/۴              | ۰/۰۲          |
| کاهش میل جنسی (پس از یک هفته)   |             | ۶۰                    | ۶/۷               | ۰/۰۰۲         |
| کاهش میل جنسی (پس از دو هفته)   |             | ۶۰                    | ۰                 | ۰/۰۰۰۳        |
| کاهش میل جنسی (پس از چهار هفته) |             | ۵۳/۳                  | ۱۳/۳              | ۰/۰۲          |
| خشکی واژن (پس از یک هفته)       |             | ۴۶/۷                  | ۰                 | ۰/۰۰۲         |
| خشکی واژن (پس از دو هفته)       |             | ۴۶/۷                  | ۶/۷               | ۰/۰۲          |
| خشکی واژن (پس از چهار هفته)     |             | ۴۶/۷                  | ۱۳/۳              | ۰/۰۵          |



## بحث

پس از هفته دوم، کاهش ترشح بزاق، کاهش میل جنسی و خشکی واژن در گروه نورتریپتیلین نسبت به گروه ترازودون به ترتیب ۵۳/۳، ۶۰ و ۴۰ درصد بیشتر بروز کرده است و این تفاوت‌ها نیز معنی‌دار است. اما، سرگیجه وضعیتی در گروه ترازودون نسبت به گروه نورتریپتیلین به طور معنی‌داری بیشتر می‌باشد. حتی در سه بیمار به علت بروز سردرد شدید و سرگیجه وضعیتی مصرف ترازودون پس از دو هفته قطع گردید. البته این عارضه موقتی است و به تدریج کاهش می‌یابد. در هفته چهارم درمان، بین درصد بروز عوارض کاهش میل جنسی و خشکی واژن، تفاوت هنوز معنی‌دار می‌باشد. به عبارت دیگر، می‌توان نتیجه گرفت که از عوارض عمده نورتریپتیلین، کاهش میل جنسی و خشکی واژن است که به صورت طولانی مدت بیمار را گرفتار می‌کند. همچنین مصرف نورتریپتیلین با افزایش وزن (به خصوص در خانم‌ها) همراه است. اگرچه یبوست و خشکی دهان در بین مصرف‌کنندگان نورتریپتیلین نسبت به ترازودون سریعتر بروز می‌کند، در نهایت هر دو دارو عوارض نامبرده را ایجاد می‌کنند. بنابراین با توجه به یکسان بودن اثر بخشی ترازودون و نورتریپتیلین، مصرف ترازودون در بیماران میانسال مبتلا به افسردگی اساسی که قادر به تحمل عوارض آنتی‌کولینرژیک و یا افزایش وزن نمی‌باشند، ارجحیت دارد. با این حال، پیشنهاد نهایی، توصیه به مصرف هر یک از این داروها با در نظر گرفتن تمام شرایط بیمار است.

بیمارانی که در دو گروه نورتریپتیلین و ترازودون قرار داشتند، در بدو مطالعه، از نظر متغیرهای مهم سن، جنس و نمره مقیاس سنجش افسردگی همپلتون همگون بودند. بنابراین اثر بخشی یکسان و تفاوت در نوع و شدت عوارض جانبی احتمالاً به دو شیوه مختلف درمان مرتبط می‌باشد. تا آنجا که نویسندگان مقاله اطلاع دارند، این پژوهش اولین مطالعه درباره مقایسه اثر بخشی و عوارض جانبی ترازودون و نورتریپتیلین در بیماران میانسال مبتلا به اختلال افسردگی اساسی غیر پسیکوتیک است. مهمترین یافته این پژوهش آن است که تأثیر ترازودون در درمان اختلال افسردگی اساسی غیر پسیکوتیک در بیماران میانسال به اندازه نورتریپتیلین است و عوارض جانبی کمتری به دنبال دارد، به طوری که در پایان دوره درمان بین دو شیوه درمان هیچ تفاوت معنی‌داری دیده نشد. نتیجه این مطالعه، هم سو با پژوهش‌های گذشته، ترازودون را از نظر اثربخشی ضدافسردگی در کنار داروهای گروه‌های مختلف ضدافسردگی قرار می‌دهد (پری و همکاران، ۱۹۸۹؛ کانینگهام و همکاران، ۱۹۹۴).

همان طور که جدول ۴ نشان می‌دهد، شدت و نوع برخی از عوارض جانبی دو گروه تفاوت معنی‌داری دارد. پس از هفته اول، بروز یبوست، کاهش میل جنسی و خشکی واژن در گروه نورتریپتیلین نسبت به گروه ترازودون به ترتیب ۳۳/۳، ۵۳/۳ و ۴۶/۷ درصد افزایش داشته است و تفاوت‌ها معنی‌دار می‌باشد.

## منابع

Bondareff, W., Alpert, M., Friedhoff, A.J., Richter, E.M., Clary, C.M., & Batzar, E. (2000). Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *American Journal of Psychiatry*, 157, 729-736.

Cunningham, L.A., Borison, R.L., Carman, J.S., Chouinard, G., Crowder, J.E., Diamond, B.I., et al. (1994). A comparison of venlafaxine, trazodone and placebo in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14(2), 99-106.

Fabre, L.F., Scharf, M.B., & Itil, T.M. (1991). Comparative efficacy and safety of nortriptyline and

fluoxetine in the treatment of major depression: A clinical study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 62-67.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.

Nierenberg, A.A., Papakostas, G.I., Petersen, T., Kelly, K.E., Iacoviello, B.M., Worthington, J.J., et al. (2003). Nortriptyline for treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(1), 35-39.

Perry, P.J., Garvey, M.J., Kelly, M.W., Cook, B.L., Dunner, F., & Winokur, G.A. (1989). Comparative trial



of fluoxetine versus trazodone in outpatients with major depression . *Journal of Clinical Psychiatry*, 50(8), 290-294.

Sadock, B.J., & Sadock, V.A.(2000). *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins.