مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۸، شماره ۱، پاییز ۱۳۸۵

بررسی اثر دوزهای مختلف ماپروتیلین در درمان بیماران ایرانی مبتلا به اختلال افسردگی اساسی متوسط

سیامک امانت * (M.D)، افشین عطائیان (M.D)
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه روان‌پزشکی

چکیده

سابقه و هدف: اثر درمانی ماپروتیلین به عنوان یک ضدافسردگی چهارحلقه‌ای (با اثرات عمده بر NEP و عوارض آنتی‌کولینرژیک به‌نسبت کم‌تر در مقایسه با برخی از داروهای تری‌سیکلیک) در دوزهای بین mg/d ۱۵۰ – ۵۰ در مقایسه با سایر داروها بررسی شده است. لذا در مطالعه حاضر با توجه به تفاوت‌های نژادی، فرهنگی و فارماکوکینتیک ایرانیان، به بررسی تأثیر دوزهای مختلف داروی ماپروتیلین در درمان اختلال افسردگی اساسی متوسط پرداخته شده است و میزان بهبودی و هم‌چنین فراوانی عوارض جانبی در هر دوز بررسی و در نهایت میانگین دوز مؤثر دارو تعیین گردیده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه نیمه‌تجربی بر روی بیماران با اختلال افسردگی اساسی متوسط و مراجعه کننده به درمانگاه‌های روان‌پزشکی انجام گردید. ۳۰ نفر در سنین بین ۵۰-۲۵ سال و با BMI≤۳۰ ≥۲۰ که فاقد بیماری سیستمیک هم‌راه بودند انتخاب شدند. ابتدا تست سنجش افسردگی هامیلتون (HAMD-17) انجام شد و سپس دارو با دوز mg/d ۵۰ شروع و دو هفته بعد، افراد ویزیت شدند و در صورتی‌که نمره تست هامیلتون، کم‌تر از ۵۰٪ کاهش یافته بود دوز دارو به مقدار mg/d ۲۵ به مدت دو هفته دیگر افزایش می‌یافت تا درمان کامل افسردگی حاصل می‌شد. در بررسی‌های دو هفته یک‌بار عوارض جانبی نیز بررسی می‌گردید و درنهایت تعداد افراد بهبود یافته، عوارض جانبی و میانگین دوز مؤثر تعیین شد.

یافته‌ها: از ۳۰ بیمار، ۲۷ نفر تا آخر مطالعه پی‌گیری شدند. این تعداد شامل ۱۵ نفر زن (۵۵/۵٪) و۱۲ نفر مرد (۴۴/۴٪) با میانگین سنی ۳۶/۲±۲/۳ سال بودند. در دوز mg/d ۵۰، ۵ نفر از ۲۷ نفر و در دوز mg/d ۷۵، ۱۱ نفر از ۲۲ نفر و در دوز mg/d ۱۰۰، ۶ نفر از ۱۱ نفر، در دوز mg/d ۱۲۵، ۳ نفر از ۵ نفر و در دوز mg/d ۱۵۰، ۲ نفر باقی مانده بهبودی داشتند. از نظر عوارض جانبی، خشکی دهان در ۸ نفر از ۲۲ نفر و ۷ نفر از ۱۱ نفر به ترتیب در دوزهای mg/d ۷۵ و mg/d ۱۰۰ دیده شد. تفاوت معنی‌داری بین متوسط دوز درمانی در کسانی‌که سابقه قبلی اختلال افسردگی را داشتند (mg/d ۱۰۵) در مقایسه با آن‌هایی‌که بدون سابقه قبلی افسردگی بودند (mg/d ۷۶/۵) دیده شد (P=۰/۰۱). میانگین دوز مؤثر دارو در کل mg/d ۷۸/۰۳ تعیین گردید.

نتیجه‌گیری: بیش‌ترین فراوانی بهبودی در دوزهای mg/d ۷۵ و mg/d ۱۰۰ دیده شد، که میانگین متوسط آن mg/d ۷۸/۰۳ بود. هم‌چنین متوسط دوز درمانی در کسانی‌که سابقه قبلی ابتلا به افسردگی را داشتند بیش‌تر از آن‌هایی بود که فاقد سابقه قبلی افسردگی بودند؛ علاوه بر این با افزایش دوز، فراوانی عوارض جانبی نیز افزایش داشت. لذا با توجه به محدودیت‌های مطالعه، از نظرحجم نمونه کم به‌خصوص در دوزهای بالاتر، تحقیقات بیش‌تری در این زمینه ضرورت دارد.

واژه‌های کلیدی: ماپروتیلین، اختلال افسردگی اساسی متوسط، عارضه جانبی، مقیاس سنجش افسردگی هامیلتون (HAMD-17)، دوز دارویی

* نویسنده مسئول. تلفن: ۱۱۱۶۶۲۸- ۰۹۱۳، نمابر: ۲۲۲۲۴۷۵- ۰۳۱۱، E-mail: amanat@med.mui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۵/۸/۲۸؛ تاریخ پذیرش: ۸۶/۲/۱۹

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

مقدمه

اختلال افسردگی اساسی بیماری شایعی می‌باشد که در حدود ۱۲-۵٪ از مردان و ۲۵-۱۰٪ از زنان و در مجموع بیش از ۱۵٪ از افراد را در طول عمر خود مبتلا ساخته و میانگین سنی مبتلایان به آن ۴۰ سال می‌باشد [۱]. داروهای مختلفی به صورت گسترده در درمان افسردگی به کار می‌روند که در مطالعات نشان داده شده که در بسیاری از مواقع این داروها با دوز کم‌تر از دوز درمانی تجویز می‌شوند و علت آن را درمان سرپایی افراد و ترس از عدم تحمل عوارض دارویی در دوزهای بالاتر می‌دانند [۲]. علاوه بر این در بررسی‌های دیگر گزارش شده که پاسخ درمانی به ضدافسردگی‌ها با دوز مصرفی ارتباط دارد [۴،۳]، به‌طوری که یک پاسخ درمانی مناسب در دوزهای بالای TCA (تری‌سیکلیک‌ها) دیده شده است [۵] ولی این افزایش دوز با محدودیت‌هایی از جمله افزایش عوارض جانبی همراه است [۴]. ماپروتیلین یک داروی ضدافسردگی چهارحلقه‌ای با خاصیت مهار باز جذب نورآدرنالین می‌باشد که با شدت کم‌تر خاصیت مهار آلفا آدنرژیک نیز دارد. علاوه‌براین، فعالیت آنتی‌هیستامینی وآنتی‌کولینرژیک نیز از آن دیده شده است [۶]. این دارو با دوز mg ۷۵-۵۰ در روز آغاز شده و هر دو هفته می‌توان ۷۵ mg/d به دوز اولیه افزود. سقف درمانی آن ۲۲۵ mg/d است که تنها ۶ هفته می‌توان آن را در این دوز نگه داشت وسپس باید مقدار آن را به ۱۷۵mg-۱۵۰ در روز کاهش داد [۷]. عوارض جانبی آن خشکی دهان، یبوست، تاری دید، احساس رخوت و مهم‌ترین آن‌ها تشنج می‌باشد، که احتمال رخ دادن آن در دوزهای بالاتر وجود دارد [۸]. اثرات درمانی این دارو در انواع افسردگی‌ها با سایر داروهای رایج ضدافسردگی مقایسه شده به طوری که در دوزهای بین ۱۵۰mg/d-۵۰ با دوزهای درمانی پاروکستین [۹]، موکلوبماید [۱۰]، سیتالوپرام [۱۱] و فلووکسامین [۱۳،۱۲] اثرات مشابه داشته است. لذا به علت اثرات وسیع درمانی ماپروتیلین بر علایم افسردگی به‌خصوص بر اختلالات خواب، بی‌قراری و بی‌اشتهایی [۱۴] و هم‌چنین مزایای استفاده از دوز درمانی مناسب جهت ایجاد تعادل بین دست‌یابی به بهبودی علایم و جلوگیری از عوارض جانبی [۱۵] و با توجه به تفاوت‌های نژادی، فرهنگی و فارماکوکینتیک بیماران منطقه ما با سایر کشورهای اروپایی و آمریکایی، در این مطالعه نیمه‌تجربی که بر روی ۳۰ بیمار با اختلالات افسردگی اساسی متوسط (MDD) انجام گرفت تعداد افراد بهبودیافته و عوارض جانبی آن‌ها در دوزهای مختلف درمانی ماپروتیلین بررسی و میانگین دوز مؤثر درمانی تعیین گردید.

مواد و روش‌ها

این مطالعه نیمه‌تجربی به مدت ۶ ماه بر روی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه‌های روان‌پزشکی بیمارستان‌های نور و علی‌اصغر (ع) که بر طبق معیارهای DSM-IV اختلال افسردگی اساسی نوع متوسط آن‌ها با مصاحبه کلینیکی توسط روان‌پزشک مجری طرح و دست‌یار وی ثابت شده بود انجام گردید.

به روش نمونه‌گیری آسان ۳۴ نفر از بیماران در سنین بین ۵۰-۲۵ سال و با ۳۰≥BMI≥۲۰ که بیماری‌های همراه نظیر مشکلات قلبی، کبدی و یا سایر اختلالات روان‌پزشکی مانند اسکیزوفرنی، اختلال دوقطبی، سندرم نورولپتیک بدخیم را نداشتند انتخاب شدند. پس از توجیه افراد نسبت به اهداف طرح پژوهشی و نحوه اجرا، رضایت‌نامه کتبی از آن‌ها اخذ شد و سپس وارد مطالعه شدند.

درصورتی‌که افراد، سایر داروهای روان‌پزشکی به جز لورازپام (۲mg/d-۱) را در دو هفته اخیر مصرف کرده و یا در حین درمان دچار عوارض وخیم دارویی مانند تشنج و یا شیفت دارویی می‌گشتند از مطالعه خارج می‌شدند. افراد مطالعه با مقیاس سنجش افسردگی هامیلتون (۱۷ سؤالی) (Hamilton depression rating scale) که بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی نوع متوسط طبق این تست نمره‌ای بین ۱۴ تا ۱۸ دریافت می‌کنند [۱۶]، مورد بررسی قرار گرفته و نمره تست توسط روان‌شناس مجری طرح، همراه با سایر

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

مشخصات دموگرافیک شامل سن و جنس و سابقه افسردگی قبلی، در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد.

در ابتدا به تمام بیماران به مدت دو هفته پلاسبو داده شد و پس از دو هفته ارزیابی مجدد به عمل آمد. در ۴ نفر از بیماران بهبودی (بیش از ۵۰٪ کاهش در نمره تست هامیلتون) دیده شد که در نتیجه از مطالعه خارج شدند. برای سایرین تست‌های عملکرد کبدی (LFT)، نوار قلب (ECG) و CBC with diff به عمل آمد.

سپس قرص ماپروتیلین با دوز ۵۰ mg/d برای آن‌ها شروع شد و دو هفته بعد مجدد ویزیت گردیدند. در جلسه دوم ابتدا ارزیابی کلینیکی توسط روان‌پزشک و دستیار وی از نظر میزان بهبودی و عوارض احتمالی دارو و سپس مجدداً تست هامیلتون توسط روان‌شناس مربوط از بیماران به عمل آمد، براساس نمره تست در صورتی‌که کم‌تر از ۵۰٪ کاهش در نمره تست حاصل شده بود، دوز دارو به میزان ۲۵ mg/d به مدت دو هفته دیگر افزایش می‌یافت و درصورتی‌که نمره تست مربوط مساوی یا بیش‌تر از ۵۰٪ کاهش داشت بیمار به مدت دو هفته دیگر بدون تغییر دوز دارو ارزیابی می‌شد. درنهایت بیماران تا حصول درمان کامل افسردگی (رسیدن به نمره تست عدد ۷ یا کم‌تر از آن) [۱۶] هر دو هفته یک‌بار به صورت فوق‌الذکر ارزیابی می‌شدند و در صورت کاهش کم‌تر از ۵۰٪ در نمره تست پس از دو هفته، دوز آن‌ها مرتب به مقدار ۲۵mg/d افزایش می‌یافت و اطلاعات و ارزیابی‌های کلینیکی و هم‌چنین عوارض دارویی در فرم جمع‌آوری اطلاعات، ثبت می‌شد. درنهایت داده‌های به‌دست آمده به صورت تعیین توزیع فراوانی میزان بهبودی در هر دوز دارویی با توجه به خصوصیات دموگرافیک بیماران و هم‌چنین فراوانی میزان عوارض دارویی در هر دوز آنالیز گردید و درنهایت میانگین دوز مؤثر دارو مشخص گردید.

نتایج

از ۳۰ نفر بیمار انتخاب شده با اختلال افسردگی (MDD) نوع متوسط (Moderate) ۲۷ نفر تا آخر مطالعه ادامه دادند. از این تعداد ۵۵/۵٪ (۱۵ نفر) زن و ۴۴/۵٪ (۱۲ نفر) مرد بودند. میانگین سنی آن‌ها (۲/۳±۳۶/۲) سال بود. به‌طور کلی ۳۷/۰۳٪ [۱۰ نفر (۵ نفر مرد و ۵ نفر زن)] سابقه افسردگی و مصرف دارو را در گذشته ذکر می‌کردند. توزیع فراوانی جنس با سابقه افسردگی قبلی در هر رده سنی در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی سابقه افسردگی بر حسب جنس در گروه‌های سنی مختلف

سابقه افسردگی قبلی / گروه سنی (سال)	دارد (n)		ندارد (n)		کل
	مرد٪ (n)	زن٪ (n)	مرد٪ (n)	مرد٪ (n)	٪(n)
≤۳۰	٪۰ (۰)	٪۳/۷ (۱)	٪۳/۷ (۱)	٪۱۸/۵ (۵)	٪۲۵/۹ (۷)
۳۱ – ۴۰	٪۷/۴ (۲)	٪۷/۴ (۲)	٪۱۴/۸ (۴)	٪۱۴/۸ (۴)	٪۴۴/۵ (۱۲)
۴۱–۵۰	٪۱۰/۱ (۳)	٪۳/۷ (۱)	٪۷/۴ (۲)	٪۳/۷ (۱)	٪۲۵/۹ (۷)
۵۰≤	۰	٪۳/۷ (۱)	۰	۰	٪۳/۷ (۱)
کل٪ (n)	٪۱۷/۵ (۵)	٪۱۷/۵ (۵)	٪۲۸ (۷)	٪۳۶ (۱۰)	٪۱۰۰(۲۷)

از نظر عوارض دارویی علایم آنتی‌کولینرژیک به خصوص خشکی دهان در دوزهای دارویی ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۱۲۵ و ۱۵۰ mg/d به ترتیب در ۵ نفر (از ۲۷ نفر)، ۸ نفر (از ۲۲ نفر)، ۷ نفر (از ۱۱ نفر)، ۵ نفر (از ۵ نفر) و۲ نفر (از ۲ نفر) دیده شد. در کل ۳ نفر از افراد (۱۱/۱٪) در دوز ۱۲۵mg/d دچار تاری‌دید شدند و ۱ نفر (۳/۷٪) دچار عارضه بثورات پوستی گردید (جدول ۲). هیچ‌کدام از بیماران در دوزهای مختلف دچار تشنج نشدند.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

جدول ۲. تعداد افراد با عوارض دارویی در دوزهای مختلف درمانی ماپروتیلین در بیماران با افسردگی اساسی متوسط

عوارض دارویی / دوز دارو mg/d (تعداد)	خشکی دهان	رخوت	یبوست	هایپوتانسیون ارتوستاتیک	بثورات پوستی	تاری دید
۵۰ (۲۷)	۵	۳	۱	۰	۰	۰
۷۵ (۲۲)	۸	۷	۳	۱	۰	۰
۱۰۰ (۱۱)	۷	۷	۳	۴	۱	۰
۱۲۵ (۵)	۵	۵	۳	۲	۰	۳
۱۵۰ (۲)	۲	۲	۰	۱	۰	۲

جدول ۳. تعداد افراد بهبود یافته در دوزهای مختلف ماپروتیلین در بیماران با افسردگی اساسی متوسط

دوز دارو mg/d (n)	تعداد افراد بهبودیافته (n)
۵۰ (۲۷)	۵ نفر
۷۵ (۲۲)	۱۱ نفر
۱۰۰ (۱۱)	۷ نفر
۱۲۵ (۵)	۳ نفر
۱۵۰ (۲)	۲ نفر

در جدول ۳، تعداد موارد بهبودی نهایی در هر دوز نشان داده شده است که در دوز ۷۵ mg/d، ۱۱ نفر از ۲۲ نفر (۵۰٪) بهبودی کامل داشته‌اند. درنهایت میانگین دوز مؤثر ماپروتیلین در درمان اختلال افسردگی اساسی نوع متوسط با توجه به تعداد افراد بهبودیافته ۷۸/۰۳ mg/d می‌باشد. این میانگین به تفکیک جنس ۸۷/۵ mg/d در مردان و ۸۶/۷mg/d در زنان و با توجه به سابقه افسردگی قبلی ۱۰۵ mg/d است.

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر داروی ماپروتیلین در دوزهای مختلف آن در بیماران ایرانی مبتلا به اختلال افسردگی اساسی متوسط و مقایسه میزان بهبودی و فراوانی عوارض در هر دوز بود. در مطالعه حاضر از ۲۷ بیمار مبتلا به MDD متوسط، ۵ نفر (۱۸٪) با دوز ۵۰ mg/d و۱۱ نفر (۴۰/۷٪) با دوز ۷۵ mg/d، ۷ نفر (۲۸٪) با دوز ۱۰۰ mg/d، ۳ نفر (۱۱/۱٪) با دوز ۱۲۵ mg/d و درنهایت ۲ نفر (۷/۴٪) با دوز ۱۵۰ mg/d به بهبودی کامل دست یافتند. هیچ‌کدام از بیماران به دوز بالاتر از ۱۵۰ mg/d نیاز پیدا نکردند.

در مطالعه‌ای که توسط Li و Yan به بررسی تأثیر داروی ماپروتیلین بر روی ۶۵ بیمار مبتلا به انواع اختلالات افسردگی شامل افسردگی‌های اندوژنوس، نوروتیک و ثانویه به فشار خون بالا و صدمات عروقی پرداخته شده بود. بعد از ۴ هفته درمان با مقادیر ۲۰۰-۵۰ میلی‌گرم ماپروتیلین، ۵۰٪ بیماران به بهبودی کامل و ۳۴٪ به بهبودی نسبی دست یافته بودند. خشکی دهان و یبوست، شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده بود و تشنج تنها در یک مورد گزارش گردید. محققین در این پژوهش متذکر شدند که داروی ماپروتیلین با دوز حداکثر ۱۵۰ mg/d در روز دارویی Safe و مؤثر در درمان اختلالات افسردگی می‌باشد [۱۷].

در مطالعه کارآزمایی بالینی دیگری که در سال ۱۹۹۴ توسط Vaz و سایر همکارانش انجام شد، داروی ماپروتیلین با دوز ۷۵ mg/d و موکلوبماید با دوز ۳۰۰ mg/d به مدت ۶ هفته برای ۸۱ بیمار مبتلا به انواع اختلالات افسردگی تجویز گردید، که درنهایت کاهش قابل توجه در مقیاس سنجش افسردگی هامیلتون و بهبود افسردگی در هر دو گروه دیده شد [۱۰].

در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۷ توسط Szegedi، Wetzel و سایر همکارانشان انجام گردید، بیماران سرپایی با انواع اختلال افسردگی در دو گروه پاروکستین با دوز ۲۰mg/d و ماپروتیلین با دوز ۱۰۰ mg/d به مدت ۶ هفته قرار گرفتند که درنهایت در هر دو گروه کاهش قابل توجه علائم افسردگی به‌خصوص اضطراب ملاحظه گردید [۱۸،۱۹].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

هم‌چنین در مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دیگری که توسط Dejonghe و همکارانش بر روی ۴۸ بیمار سرپایی مبتلا به MDD نوع متوسط صورت گرفت، بعد از یک هفته درمان با پلاسبو بیماران به دو گروه تقسیم شده و به یک گروه داروی فلووکسامین با دوز ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز و به گروه دوم ماپروتیلین با دوز ۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در روز تجویز شد. میزان بهبود با تست افسردگی هامیلتون بعد از ۶ هفته در هر دو گروه قابل توجه بود. از لحاظ عوارض جانبی نیز خشکی دهان و یبوست بیش‌تر با ماپروتیلین دیده شد، درحالی‌که تهوع، شایع‌ترین عارضه جانبی همراه با مصرف فلووکسامین بود [۱۹].

در مطالعه ما با توجه به افزایش تعداد افراد بهبود یافته در دوزهای ۷۵ mg/d و ۱۰۰ mg/d و میانگین دوز درمانی ۷۸/۰۳ mg/d نتایج حاصله با مطالعات قبلی قابل مقایسه است و به نظر الگوی مصرف داروی ماپروتیلین در کشور ما با سایر مناطق یک‌سان می‌باشد. در مطالعه ما متوسط دوز درمانی در کسانی که سابقه قبلی اختلال افسردگی داشتند ۱۰۵mg/d بود، که در مقایسه با میانگین دوز درمانی کسانی که قبلاً سابقه افسردگی نداشتند (۷۶/۵ mg/d) با P=۰/۰۱ تفاوت معنی‌داری تلقی می‌گردد.

از نظر تفاوت جنسی در پاسخ به درمان، مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۱ [۲۰] جهت بررسی اثر فلوکستین با دوز ۲۰mg/d در مقایسه با ماپروتیلین (که با ۱۰۰ mg/d شروع شد و به ۲۰۰ mg/d رسید) انجام شد؛ در گروه ماپروتیلین تفاوت معنی‌داری بین دو گروه جنسی از نظر درمانی وجود نداشت و در مطالعه حاضر نیز میانگین دوز درمانی مؤثر ماپروتیلین در زنان و مردان به ترتیب ۸۷/۵ mg/d و ۸۶/۵ mg/d بود که تفاوت قابل ملاحظه‌ای نمی‌باشد. درنهایت به نظر می‌رسد دوز مؤثر ماپروتیلین در درمان افسردگی اساسی متوسط در جامعه ایرانی، بین ۱۰۰ mg/d – ۷۵ می‌باشد. همان‌طورکه در این مطالعه ملاحظه گردید، عوارض وخیمی نظیر تشنج که اکثراً در دوزهای بالاتر این دارو احتمال رخ دادن آن وجود دارد، در محدوده درمانی این دارو جهت معالجه افسردگی‌های متوسط دیده نشد. با توجه به نتایج ذکر شده در بالا به نظر می‌رسد داروی ماپروتیلین حداقل برای درمان افسردگی‌های متوسط و سرپایی با دوز متوسط ۷۸/۰۳ mg/d، داروی مناسبی می‌باشد. به هر حال با توجه به اهمیت بحث درمان اختلالات افسردگی، توصیه به انجام تحقیقات بیش‌تری به‌خصوص در دوزهای بالاتر درمانی داروی ماپروتیلین با ملاحظات بومی و فارماکوکینتیک کشور ما می‌گردد.

منابع

[1] Angst J. Epidemiology of depression. Psychopharmacology (Berl), 1992; 106 Suppl:S71-4.

[2] Munizza C, Tibaldi G, Bollini P, Pirfo E, Punzo F, Gramaglia F. Prescription pattern of antidepressants in out-patient psychiatric practice. Psychol Med, 1995; 25(4):771-8.

[3] Tollefson GD. Antidepressant treatment and side effect considerations. J Clin Psychiatry, 1991; 52 Suppl:4-13.

[4] Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. J Clin Psychopharmacol, 1994; 14(4):230-40.

[5] Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenberg R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. Psychopharmacol Bull, 1993; 29(2):169-74.

[6] Delini-Stula A, Radeke E, Vassout A. Some aspects of the psychopharmacological activity of maprotiline (Ludiomil): effects of single and repeated treatments. J Int Med Res, 1978; 6(6):421-9.

[7] Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.1129.

[8] Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.534-5.

[9] Szegedi A, Wetzel H, Angersbach D, Philipp M, Benkert O. Response to treatment in minor and major depression: results of a double-blind comparative study with paroxetine and maprotiline. J Affect Disord, 1997; 45(3):167-78.

[10] Vaz-Serra A, Figueira ML, Firmino H, Albuquerque AJ, Jara JM, Pestana LC. Multicenter double-blind study of moclobemide and maprotiline. Clin Neuropharmacol, 1994; 17 Suppl 1:S38-49.

[11] Bouchard JM, Delaunay J, Delisle JP, Grasset N, Mermberg PF, Molczadzki M, et al. Citalopram versus maprotiline: a controlled, clinical multicentre trial in depressed p atients. Acta Psychiatr Scand, 1987; 76(5):583-92.

[12] Emrich H M, Berger M, Riemann D, von Zerssen D. Serotoninreuptake inhibition vs. norepinephrine reuptake inhibition: adouble-blind differential-therapeutic study with fluvoxamineand oxaprotiline in endogenous and neurotic depressives. Pharmacopsychiatry, 1987; 20:60–3.

[13] Kasper S, Dotsch M, Kick H, Vieira A, Moller HJ. Plasma concentrations of fluvoxamine and maprotiline in major depression: implications on therapeutic efficacy and side effects. Eur Neuropsychopharmacol, 1993; 3(1):13-21.

[14] Laux G, Beckmann H, Classen W, Becker T. Moclobemide and maprotiline in the treatment of inpatients with major depressive disorder. J Neural Transm Suppl, 1989; 28:45-52.

[15] Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. Br J Psychiatry, 1999; 174:297-303.

[16] Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.943.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]

[17] Li SW, Yan HQ. Maprotiline (Ludiomil) treatment of mental depression--a clinical report of 65 cases. Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll, 1989; 4(3):139-41.

[18] Szegedi A, Wetzel H, Angersbach D, Dunbar GC, Schwarze H, Philipp M, et al. A double-blind study comparing paroxetine and maprotiline in depressed outpatients. Pharmacopsychiatry, 1997; 30(3):97-105.

[19] Benkert O, Szegedi A, Wetzel H, Staab HJ, Meister W, Philipp M. Dose escalation vs. continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. Acta Psychiatr Scand, 1997; 95(4):288-96.

[20] de Jonghe F, Swinkels J, Tuynman-Qua H. Randomized double-blind study of fluvoxamine and maprotiline in treatment of depression. Pharmacopsychiatry, 1991; 24(1):21-7.

[21] Martenyi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. Eur Neuropsychopharmacol, 2001; 11(3):227-32.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-20]