

مقایسه تأثیر سیتالوپرام و نورتریتیلین در اختلال افسردگی اساسی سالمندان

*نغمه مخبر^۱، MD، علی طلایی^۲، MD، عاطفه سلطانی فر^۳ MD

^{۱،۲،۳}استادیار روان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۸۶/۱/۲۶ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۶/۵

خلاصه

مقدمه: اختلال افسردگی اساسی اختلالی شایع و ناتوان کننده است که منجر به افزایش ناتوانی و مرگ و میر می شود. نورتریتیلین که یک داروی سه حلقه ای می باشد سال ها برای افسردگی سالمندان مورد استفاده قرار گرفته است. موارد استفاده از داروهای مهارکننده اختصاصی باز جذب سروتونین در درمان افسردگی سالمندان به دلیل عوارض کمتر آن ها روز به روز افزایش می یابد. اما همچنان مقوله قابل بحثی باقی مانده است. این مطالعه به دلیل حساسیت انتخاب داروی مناسب برای سالمندان با هدف مقایسه نورتریتیلین و سیتالوپرام در درمان افسردگی بوده است.

روش کار: این پژوهش کارآزمایی بالینی یک کور در سالهای ۸۵-۸۴ به مدت یک سال در مراجعین به بیمارستان روانی ابن سینا مشهد صورت گرفت. ۷ نفر بیمار با سن بالای ۶۰ سال که بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR مبتلا به اختلال افسردگی اساسی شناخته شدند، وارد پژوهش شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: یک گروه (۳۷ نفر) تحت درمان با سیتالوپرام ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم در روز قرار گرفتند و یک گروه تحت درمان نورتریتیلین با ۲۵ تا ۱۵۰ میلی گرم (متوسط ۱۰۰ میلی گرم در روز) قرار گرفتند. اثر بخشی درمان در این مطالعه بر اساس تغییر نمره آزمون هامیلتون افسردگی پس از ۸ هفته تعریف شد. ۱۳ نفر به دلایل مختلف پژوهش را ترک گفتند (۵ نفر از گروه سیتالوپرام و ۸ نفر از گروه نورتریتیلین). مشخصات فردی، نتایج به درمان در دو گروه و نمره آزمون در پرسشنامه جمع آوری گردیده اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمون مجذور کا پردازش شد.

نتایج: شاخص های جمعیت شناسی اولیه و نمره هامیلتون افسردگی در ابتدای مطالعه در دو گروه از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت. تغییر نمره آزمون هامیلتون افسردگی پیش از درمان و پایان هفته ۸ در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت. بی خوابی در ۵ بیمار تحت درمان با سیتالوپرام مشهود بود (۱۳/۴٪). در گروه تحت درمان با سیتالوپرام ۳ نفر (۸/۱٪) و در گروه تحت درمان با نورتریتیلین تنها یک بیمار (۲/۸٪) از تهوع شدید در ابتدای درمان شاکی بودند. سردرد در گروه سیتالوپرام ۸/۱ درصد و در گروه تحت درمان با نورتریتیلین ۲/۸ درصد گزارش شد. در گروه تحت درمان با نورتریتیلین بیشترین شکایت از خشکی دهان (۲۸/۵٪) و خواب آلودگی (۲۲/۸٪) بود.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که هر دوی این داروها در کاهش علائم افسردگی سالمندان مؤثر هستند و نمره آزمون هامیلتون افسردگی در هر دو گروه بیش از ۵۰ درصد کاهش نشان داد ولی تفاوتی بین دو دارو از نظر اثر بخشی مشاهده نشد. به نظر می رسد تعمیم نتایج به کل بیماران مبتلا به افسردگی اساسی نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

کلمات کلیدی: افسردگی اساسی، سالمندان، سیتالوپرام، نورتریتیلین

مقدمه

روش کار

اختلال افسردگی اساسی اختلالی شایع و ناتوان کننده است. که منجر به افزایش ناتوانی و مرگ و میر می شود (۱، ۲). این اختلال اگر چه از شیوع بالایی در سالمندان برخوردار نیست اما در این طیف سنی مشکلات بیشتری ایجاد می کند و نه تنها باعث وخامت بیماری های جسمانی همراه می شود بلکه میزان مرگ و میر را نیز به طور چشمگیری بالا می برد (۳). از طرفی انتخاب درمان های دارویی نیز برای این سنین از حساسیت بالایی برخوردار است چرا که تغییرات سالمندی بر سوخت و ساز بدن تأثیر دارد و همچنین جذب و دفع و اثرات دارو بر گیرنده های نهایی را نیز متأثر می سازد و باعث افزایش حساسیت نسبت به عوارض جانبی دارویی می شود. در حال حاضر طیف وسیعی از داروهای ضدافسردگی در دسترس می باشند که هر کدام اثرات درمانی و عوارض جانبی ویژه ای دارند. در بین این داروها نورتریپتیلین که یک داروی سه حلقه ای می باشد، به دلیل اثرات کمتر بر سیستم قلب و عروق و تأثیرات محدود بر سیستم کولینرژیک که از جمله محدودیت های درمانی برای سالمندان است از شروع توزیع در بازار برای افسردگی سالمندان مورد استفاده قرار گرفته است. در دهه اخیر دسترسی به داروهای مهار کننده اختصاصی باز جذب سروتونین باعث شده است که به دلیل عوارض کمتر این داروها، موارد استفاده از آنها افزایش یابد. در سالمندان نیز داروهای ضد افسردگی اخیر موثر شناخته شده اند. هر چند که بعضی از بیماران افسرده به هیچ کدام از داروهای ضد افسردگی پاسخ مطلوب نمی دهند. اما حساسیت انتخاب داروی مناسب برای سالمندان همچنان مقوله قابل بحثی باقی مانده است (۴). سیتالوپرام با دوز ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم در روز یکی از داروهای مهار کننده اختصاصی باز جذب سروتونین است که به علت عوارض جانبی محدود امروزه مورد استفاده زیادی دارد، به ویژه آنکه در مقایسه با سایر داروهای این دسته عوارضی مثل مشکلات گوارشی در مصرف آن کمتر دیده می شود.

این مطالعه با هدف مقایسه (تأثیردود در روی) نورتریپتیلین و سیتالوپرام در درمان افسردگی سالمندان صورت پذیرفته است.

این پژوهش کارآزمایی بالینی یک سر کور به مدت یک سال ۱۳۸۴-۱۳۸۵ در مراجعین به درمانگاه روانپزشکی بیمارستان های قائم (عج) و امام رضا (ع) و ابن سینای مشهد صورت گرفته است. ۷۲ نفر از بیماران با سن بالای ۶۰ سال که بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR^۱ با مصاحبه بالینی نیمه ساختار یافته توسط روانپزشک مبتلا به اختلال افسردگی اساسی شناخته شدند وارد پژوهش شدند. از کلیه بیماران در ابتدای مراجعه پرسشنامه داده های شناساننده، فرم رضایت نامه آگاهانه و آزمون هامیلتون افسردگی تکمیل شد (۵، ۶).

آزمون افسردگی هامیلتون یک پرسشنامه ۲۱ سؤالی جهت ارزیابی شدت افسردگی در بیماران می باشد که اولین بار در سال ۱۹۶۰ توسط ماکس هامیلتون منتشر شد و در حال حاضر یکی از شایع ترین پرسشنامه های ارزیابی افسردگی در سطح جهان است. در روش اجرای آن مصاحبه گر بایستی پاسخ های ممکن برای هر سؤال که در مورد انواع علائم افسردگی می باشد را طی مصاحبه با بیمار مشخص نماید. ۱۷ سؤال اول آزمون نمره کلی آن و سؤالات ۲۱-۱۸ مربوط به اطلاعات اضافی در مورد افسردگی مانند وجود علائم پارانویید در صورت وجود می باشند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود اختلال جسمانی جدی، وجود هر تشخیص عمده دیگر روانپزشکی وجود علائم روان پریشی، اختلال شناختی بارز (نمره آزمون بررسی وضعیت مختصر روانی «MMSE»^۲ کمتر یا مساوی ۱۲) و مصرف هر نوع داروی روانگردان در طی دو هفته قبل از مطالعه یا داروی طولی الاثر در ۶ ماه گذشته بود. از کلیه بیماران در بدو ورود به مطالعه معاینه فیزیکی و نورولوژی و تاریخچه طی در صورت لزوم به بررسیهای آزمایشگاهی به عمل آمد.

بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه مورد (۳۷ نفر) تحت درمان با سیتالوپرام ۱۰ میلی گرم در روز قرار گرفتند و در صورت ضرورت تدریجا به ۲ میلی گرم در روز افزایش داده شد و گروه شاهد (۳۵ نفر) تحت درمان با ۲۵

¹ Diagnostic and statistical manual of mental Disorders-Text Revised

² Minimal Mental Status Examination

جمع آوری شده با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمون مجذور کافی پردازش شد.

نتایج

شاخص های جمعیت شناسی اولیه در دو گروه از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت. میانگین سنی در گروه نورتریپتیلین $3/1 \pm 63/5$ و در گروه سیتالوپرام $2/3 \pm 63/2$ بود. ۹۶/۳ درصد افرادی که در گروه نورتریپتیلین قرار داشتند و ۶۸ درصد افراد گروه سیتالوپرام را زنان تشکیل می دادند. میانگین طول دوره افسردگی در گروه نورتریپتیلین $2/5 \pm 3/9$ سال و دو گروه سیتالوپرام $2/8 \pm 3/5$ بود و از بین ۳۵ نفری که با نورتریپتیلین تحت درمان قرار گرفته بودند، ۱۸ نفر در سن بالای ۶۰ سالگی مبتلا به افسردگی شده بودند و بقیه در سن ۵۹ سال و پایین تر نخستین دوره افسردگی را تجربه کرده بودند. این تعداد در بین ۳۷ نفری که دو گروه سیتالوپرام قرار داشتند به تساوی ۱۷ نفر ۶۰ سال و بالاتر و ۱۷ نفر ۵۹ سال و پایین تر بودند.

نمره هامیلتون افسردگی در ابتدای مطالعه در گروه تحت درمان با سیتالوپرام $4/2 \pm 27/8$ و در گروه تحت درمان با نورتریپتیلین $4/5 \pm 28/2$ بود که از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت (جدول ۱).

میلی گرم در روز نورتریپتیلین قرار گرفتند که تدریجا تا ۱۵۰ میلی گرم در روز (متوسط ۱۰۰ میلی گرم در روز) افزایش داده شد.

در هر دو گروه در صورت بی خوابی اگزاپام با میزان واحد شبانه تجویز شد.

ارزیابی بالینی در هفته های ۱ و ۲ و ۴ و ۸ انجام شد. اثر بخشی درمان با آزمون هامیلتون افسردگی در هفته های ۲ و ۴ و ۸ مورد بررسی قرار گرفت.

همچنین عوارض جانبی دارو از طریق بررسی علائم حیاتی وزن و ابراز عدم رضایت خود بیمار در هر بار ویزیت بیمار مورد تجسس قرار گرفت و در صورت ضرورت بررسی های طبی بیشتر از جمله نوارنگاری قلبی و سایر ملاحظات طبی لحاظ شد. اثر بخشی درمان در این مطالعه بر اساس تغییر نمره آزمون هامیلتون افسردگی پس از ۸ هفته تعریف شد.

۱۳ نفر به دلایل مختلف پژوهش را ترک گفتند (۵ نفر از گروه سیتالوپرام و ۸ نفر از گروه نورتریپتیلین). در مورد ۸ نفر علت ترک مطالعه مشخص نشد. و ۵ نفر به دلیل عدم پاسخ مطلوب درمانی (۳ نفر از گروه سیتالوپرام و ۲ نفر از گروه نورتریپتیلین) و نیاز به تغییر پروتکل درمانی از مطالعه خارج شدند.

مشخصات فردی نتایج درمان و عوارض و نتایج آزمونهای افسردگی هامیلتون در پرسشنامه جمع آوری گردید. اطلاعات

جدول ۱ - نمره آزمون هامیلتون افسردگی قبل و بعد از درمان در گروههای مورد مطالعه ۱۳۸۴-۱۳۸۵

| تفاوت هفته ۰ و ۸ | | پیش از درمان | | قبل و بعد از درمان |
|------------------|-----------------|----------------|----------------|---------------------|
| نورتریپتیلین | سیتالوپرام | نورتریپتیلین | سیتالوپرام | گروههای مورد مطالعه |
| $-13/6 \pm 9/0$ | $-12/4 \pm 9/1$ | $28/2 \pm 4/5$ | $27/8 \pm 4/2$ | |

بی خوابی در ۵ بیمار تحت درمان با سیتالوپرام مشهود بود ($13/4\%$). در گروه تحت درمان با سیتالوپرام ۳ نفر ($8/1\%$) از تهوع شدید در ابتدای درمان شاکی بودند. این عارضه در گروه تحت درمان با نورتریپتیلین تنها در یک بیمار ($2/8\%$) دیده شد. سردرد در گروه سیتالوپرام ۸/۱ درصد و در گروه تحت درمان با نورتریپتیلین ۲/۸ درصد گزارش شد. در گروه تحت درمان با نورتریپتیلین بیشترین شکایت

تغییر نمره آزمون هامیلتون افسردگی پیش از درمان و پایان هفته ۸ در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت (جدول ۱). نمره هامیلتون افسردگی در هفته ۲ در گروه سیتالوپرام $27/9 \pm 3/1$ و در گروه نورتریپتیلین $2/8 \pm 28/1$ بود. نمره هامیلتون افسردگی در هفته ۴ در گروه سیتالوپرام $4/2 \pm 21/5$ و در گروه نورتریپتیلین $9/2 \pm 19/8$ بود. تفاوت آماری معناداری در هیچ کدام از این تغییرات در دو گروه مشهود نبود.

جمله خشکی دهان و خواب آلودگی به مراتب در گروه تحت درمان با نورتریپتیلین شایعتر بود و در مقایسه با این گروه عوارض جانبی محدودی از جمله تهوع و سردرد و خواب آلودگی در این گروه تحت درمان با سیتالوپرام دیده شد اما بی خوابی در این گروه به طور بارزی از گروه تحت درمان با نورتریپتیلین بیشتر بود. این یافته در مطالعات قبلی نیز نشان داده شده بود (۱۵)، (۱۷). علیرغم کاهش نمره هامیلتون افسردگی در پایان هفته هشتم، علایم افسردگی هنوز هم تا حدی باقی مانده بود. شواهدی در دست است که بهبود کامل علایم افسردگی در سالمندان نیاز به زمان طولانی تری در مقایسه با بالغین جوان دارد (۲۱-۲۴). در مطالعه حاضر بیماران مبتلا به حالات سایکوتیک مورد بررسی قرار نگرفتند. همچنین بیمارانی که مبتلا به اختلال جسمانی بارز یا اختلال شناختی بودند از مطالعه حذف شدند. لذا به نظر می رسد تعمیم نتایج به کل بیماران مبتلا به افسردگی اساسی نیاز به مطالعات بیشتر دارد. علاوه بر این، با توجه به معیارهای حذف و شمول و محدودیت تعداد بیماران واجد شرایط حجم نمونه مطالعه برای تعمیم نتایج تا حدی کمتر از حد مورد انتظار است. محدودیت دیگر مطالعه عدم وجود گروه کنترل تحت درمان با دارو نما بود که به دلیل مشکلات اخلاقی لحاظ نشده بود. بنابراین نمی توان دقیقاً مشخص نمود که هر کدام از داروهای فوق الذکر در مقایسه با دارو نما تاثیرات بهتری داشته اند و مطالب ارائه شده بیشتر با تکیه بر مطالعات قبلی بود که اثر بخشی این درمان ها را در مقایسه با دارو نما بیشتر گزارش کرده بودند.

در مطالعه حاضر تفاوتی بین گروه مبتلا به افسردگی دیر آغاز و با سابقه دوره قبلی افسردگی اساسی وجود نداشت لذا نمی توان مشخص نمود که اثرات درمانی بر کدام یک از این انواع شاخص تر است. علاوه بر این علی رغم پایین بودن بروز اختلال دو قطبی در سنین بالای ۶۰ سال در مورد افسردگی های دیر آغاز تعیین دقیق این که با یک افسردگی تک قطبی مواجه هستیم یا تردید همراه است و در نهایت محدودیت دیگر تحقیق عدم ارزیابی حمایت های خانوادگی و اجتماعی در بیماران بود، چرا که این عامل تاثیر زیادی در روند درمان و بهبود دارد. البته باید خاطر نشان کرد که این عامل مخدوشگر در هر

از خشکی دهان (۵/۲۸٪) و خواب آلودگی (۸/۲۲٪) بود (جدول ۲).

جدول ۲ - توزیع فراوانی عوارض جانبی در دو گروه مورد مطالعه ۱۳۸۵-۱۳۸۴

| عوارض | گروه سیتالوپرام | گروه نورتریپتیلین |
|-------------|-----------------|-------------------|
| تهوع | ۸/۱٪ | ۲/۸٪ |
| خواب آلودگی | ۸/۱٪ | ۲۲/۸٪ |
| بی خوابی | ۱۳/۴٪ | ۰٪ |
| خشکی دهان | ۰٪ | ۲۸/۵٪ |
| سردرد | ۸/۱٪ | ۲/۸٪ |
| جمع | ۳۷ نفر = ۱۰۰٪ | ۳۵ نفر = ۱۰۰٪ |

بحث

این مطالعه بر روی بیماران سالمند مبتلا به اختلال افسردگی اساسی انجام شد تا اثر بخشی درمان با یک داروی مهارکننده اختصاصی سروتونین (سیتالوپرام) و یک ضدافسردگی سه حلقه ای (نورتریپتیلین) را مقایسه نماید. نتایج این مطالعه نشان داد که هر دوی این داروها در کاهش علایم افسردگی سالمندان مؤثر هستند و نمره آزمون هامیلتون افسردگی در هر دو گروه کاهش قابل توجهی نشان داد (جدول ۱).

اثر سیتالوپرام در بهبود افسردگی سالمندان در چندین مطالعه به اثبات رسیده است (۴-۱۰) و بعضی مطالعات نیز اثر بخشی این دارو را در جلوگیری از عود افسردگی در سالمندان نشان داده اند (۱-۱۱). مطالعات چندی نیز اثرات درمانی نورتریپتیلین در بهبود افسردگی اساسی سالمندان را نشان داده اند (۲، ۱۲-۱۶). در یک مطالعه مروری که کلیه پژوهش های بین سالهای ۱۹۸۰ تا ۲۰۰۵ در زمینه مقایسه اثرات درمانی ضد افسردگی ها در سالمندان را مورد بررسی قرار داده است، نشان داده شد که هیچ برتری خاصی بین داروهای مهارکننده اختصاصی باز جذب سروتونین و سه حلقه ای ها از نظر بهبود افسردگی وجود ندارد (۱۷). یک مطالعه متأخر نیز نشان داد که سیتالوپرام و نورتریپتیلین در اختلال افسردگی اساسی سالمندان اثرات مشابهی دارند (۱۸). هر چند مطالعه ای دیگر نشان داده است که عوارض جانبی سیتالوپرام در مقایسه با سه حلقه ای ها کمتر می باشد (۱۹). در مطالعه حاضر در نیمرخ عوارض جانبی مشاهده شد که سیتالوپرام بهتر از نورتریپتیلین تحمل می شود. عوارضی از

تشکر و قدردانی

محققین بر خود لازم می دانند از جناب آقای دکتر محمودرضا آذرپژوه و جناب آقای دکتر حمیدرضا نادری که معاینات نورولوژی و داخلی بیماران را بر عهده داشتند و در تمام مراحل تحقیق همراه و راهنما بوده اند سپاسگزاری نمایند. همچنین از پرسنل محترم بیمارستان های قائم (عج)، امام رضا (ع) و ابن سینای مشهد قدردانی می شود.

دو گروه وجود داشته است. در ضمن بر اساس داده های اولیه کلیه سالمندان شرکت کننده در این تحقیق همراه با خانواده زندگی می کردند (همسر یا وابستگان درجه یک) و هیچ کدام ساکن مراکز نگهداری نبودند و یا تنها زندگی نمی کردند.

نتیجه گیری

شایان ذکر است که میانگین سن افراد در این مطالعه بالای ۶۵ سال نبود، لذا تعمیم علایم برای سنین بالاتر باید با تأمل صورت پذیرد. در پایان با توجه به محدودیت های فوق برای تعمیم نتایج بدست آمده آزمایش بالینی دیگری با حجم نمونه بیشتر و همراه با مقایسه با دارونما توصیه می شود.



References:

- 1- Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al. The functioning and well-being of depressed patients: results from the Medical Outcomes Study. JAMA 1989;262:914-919.
- 2- Murray CJL, Lopez AD, eds. Summary: The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, Mass: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, Harvard University Press; 1996.
- 3- Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, et al. Diagnosis and treatment of depression in late life: consensus statement update. JAMA 1997; 278:1186-1190.
- 4- Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, et al. Partial response and non response to antidepressant therapy: current approaches and treatment option. J Clin Psychiatry 2002; 63: 826 – 837.
- 5- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- 6- Hamilton M.A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg psychiatry 1960; 23:56-62.
- 7- Olver JS, Burrows GD, Norman TR. Third – generation antidepressants: do they offer advantages over the SSRIS? CNS Drugs 2001; 15:941-954.
- 8- Goldstein BJ; Goodnick PJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders, 3: tolerability, safety and pharmacoeconomics. J Psychopharmacol 1998; 12 (3 suppl B): S55 – 87.
- 9- Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed – dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. J Clin psychiatry 2002; 63: 331-336.
- 10- Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:503-509.
- 11- Barbey JT. Roose SP. SSRI safety in overdose. J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 15): 42 – 48.
- 12- Thase ME: Long – term nature of depression. J Clin Psychiatry 1999; 60(suppl 14):3-9.
- 13- Donoghue J. Antidepressant use patterns in clinical: compare sons among tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand suppl 2000; 403:57-61.
- 14 - Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, et al. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment option. J Clin Psychiatry 2002; 63 826 – 837.
- 15- Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10–20 mg/day) is effect-tive and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. Int Clin psychopharmacol 2003; 18:211-217.
- 16- Thase ME, for the Venlafaxine XR 209 Study Group. Efficacy and toler ability of once – daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 1997; 58:393-398.

- 17- Wade AG, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:95-102.
- 18- Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second – generation SSRIS: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001; 50:345 –350.
- 19- Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand suppl* 2000; 403:17-25.
- 20- Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIS: a pooled analysis of patients with depression. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 1166-1174.
- 21- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Bull Br J Psychiatry* 2001; 178:234-241.
- 22- Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, et al. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety* 2003; 18:53-61.
- 23- Guy W. ECDEU Assessment Manual for psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, Md: National Institute of Mental Health; 1976. 218-222.
- 24- Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomized study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuro psychobiology* 2004; 50:57-64.