



دانشکده بهداشت

عنوان:

ارزیابی اثربخشی و ایمنی داروی Duloxetine و Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو در درمان بیماری افسردگی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد ارزیابی فن آوری سلامت (HTA)

استاد راهنمای اول:

دکتر علی اکبری ساری

استاد راهنمای دوم:

دکتر حمیدرضا دهقان

استاد راهنمای مشاور:

دکتر کوروش ساکی

نام و نام خانوادگی دانشجو:

مسعود بهزادی فر

نیمسال تحصیلی:

دوم سال تحصیلی ۹۴-۹۳

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ
وَالَّذِي جَعَلَ الْمَوْتَ
وَالْحَيَاةَ وَالَّذِي
يُحْيِي الْمَوْتَى
وَالَّذِي يُخْرِجُ
الْحَبَّ وَالذُّرْءَ
وَالَّذِي يُخْرِجُ
الْحَبَّ وَالذُّرْءَ
وَالَّذِي يُخْرِجُ
الْحَبَّ وَالذُّرْءَ

تقدیم به:

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و امتنان تقدیم می نمایم به:

محضر سبزترین مرد دنیا ، حضرت صاحب الزمان مهدی (عج) ، شهیدای سرزمینم ایران ، که مردانه از خاک وطن دفاع نمودند تا آسایش و رفاه را به ما هدیه دهند.

تقدیم با تمام وجودم به :

همسر عزیز و مهربانم، که در تمام طول تحصیل همراه و همگام من بوده است او که مایه آرامش و دلگرمی من در تمام مراحل زندگی. هر چند نمی توانم جوابگوی تمام محبت های این هدیه الهی باشم، زبانم قاصر است برای تقدیر و تشکر، از خداوند بزرگ می خواهم تا به من لطف و عنایت نماید تا بتوانم در آینده لحظاتی خوب و خوش را به وی هدیه کنم.

و

محضر ارزشمند پدر و مادر عزیزم به خاطر همه ی تلاشهای محبت آمیزی که در دوران مختلف زندگی ام انجام داده اند و بامهربانی چگونه زیستن را به من آموخته اند. به آنان که نفس خیرشان و دعای روح پرورشان بدرقه ی راهم بود، با تشکر از اعضای خانواده ام بخاطر حمایت های بی دریغشان.

سپاسگزاری:

سپاس بی کران پروردگار بی همتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونمان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را رزیمان ساخت.

سپاس فراوان از اساتید گرانقدر جناب آقای دکتر علی اکبری ساری و جناب آقای دکتر حمیدرضا دهقان و جناب آقای دکتر کوروش ساکی بخاطر کمک های بی دریغشان در انجام بهتر پایان نامه

از جناب آقای دکتر احرام پوش ریاست محترم دانشکده بهداشت بخاطر حمایت های دلسوزانه و سرکار خانم خبیری بخاطر همکاری های بی نهایتشان

و تمام کسانی که من را در این راه مورد حمایت قرار دادند.

خلاصه فارسی:

مقدمه:

اختلال افسردگی یکی از شایع‌ترین تشخیص‌های روانپزشکی است که مشخصه آن خلق افسرده و با احساس غمگینی، اعتماد به نفس پایین و بی‌علاقگی به هر نوع فعالیت و لذت روزمره مشخص می‌شود؛ چیزی که از آن به عنوان "سرماخوردگی روانی" یاد می‌شود. امروز حدود ۳۵۰ میلیون نفر در دنیا مبتلا به افسردگی هستند. بزرگ‌ترین مطالعه همه‌گیرشناسی سلامت روان در کشور به وسیله آقای دکتر نوربالا و همکارانشان روی یک نمونه ۳۵۰۱۴ نفری از سراسر کشور انجام شده است. یافته‌های این مطالعه نشان داد که شیوع تخمینی مشکلات سلامت روان در مناطق روستایی کشور ۲۱/۳ درصد و در مناطق شهری ۲۰/۹ درصد است. دولکستین Duloxetine یک داروی ضد افسردگی که در سال ۲۰۰۴ مجوز FDA را دریافت نموده است. Vortioxetine نیز یک داروی ضد افسردگی که در سال ۲۰۱۳ تاییدیه FDA را دریافت نمود. با توجه به محدودیت‌های مالی در مراقبت‌های سلامت، تخصیص کارآمد منابع بسیار مهم و مورد توجه است. هدف ما از انجام این مطالعه ارزیابی جامع داروی Vortioxetine از نظر جنبه‌های ایمنی و اثربخشی، جنبه‌های اخلاقی، سازمانی، اجتماعی و مقایسه آن با داروی Duloxetine می‌باشد، تا در نهایت شواهد کافی و مناسبی جهت تصمیم‌گیری سیاستگذاران و برنامه‌ریزان داروئی کشور در مورد این دارو بمنظور ورود آن به فهرست داروئی کشور، ثبت دارو و در نهایت ورود آن به بازار داروئی کشور فراهم آوریم.

مواد و روشها:

جستجو برای یافتن مطالعات کارآزمایی بالینی که در آنها دو داروی Vortioxetine و Duloxetine و پلاسبو به عنوان سه بازوی (Arms) مطالعه در درمان بیماران مبتلا به افسردگی انجام شده بود مورد استفاده قرار گرفته بود.

پایگاه‌های استنادی Cochrane Library ، Scopus ، Pub Med و CRD جستجو شدند. همچنین جستجوی دستی در سایت‌های ثبت مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده (Randomized Controlled Trial) مانند Clinical Trial: Register ، Trial register و همچنین کنگره‌های بین‌المللی مربوط به افسردگی مانند: International depressive disorder Conference و Anxiety Disorders and Depression Conference و همچنین سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) صورت گرفت. بر این اساس استراتژی جستجو طراحی و به صورتی که در ادامه خواهد آمد در پایگاه‌های استنادی اجرا شد. برای جلوگیری از تورش انتشار (Publication Bias) جستجو به صورت گسترده انجام شد و جستجوی دستی در پایگاه‌های داده متعدد صورت گرفت و در جستجو محدودیت زبان نیز در نظر گرفته نشد. اگر چه در نهایت تمام مقالاتی که یافت شد دارای زبان انگلیسی بودند. ما در این مطالعه پیامدهای مختلفی که در مطالعات گزارش شده است را به روش مدل Mantel- Haenszel تصادفی تحلیل می‌کنیم. این شیوه تنها برای متاآنالیز متغیرهای وابسته دو حالت (Dichotomous) کاربرد دارد. این شیوه را می‌توان در ترکیب نتایج مطالعاتی که بر روی مرگ و زندگی و یا بهبود و عدم بهبود انجام شده،

بکار برد. شاخصی که در این تحلیل ها گزارش می شود تفاوت استاندارد شده میانگین ها (SMD: Standardized Mean Differences) با فاصله اطمینان ۹۵٪ و مقدار P_value گزارش می شود. تفاوت استاندارد شده میانگین ها (SMD) امکان مقایسه تفاوت های ایجاد شده در متغیرهای مختلف را فراهم می کند. همچنین برای بررسی عوارض ناشی از شاخص نسبت شانس (Odds Ratio) استفاده می شود. از شیوه Mantel- Haenszel تصادفی و با فاصله اطمینان ۹۵٪ و مقدار P_value برای گزارش نتایج استفاده می شود. همچنین برای بررسی میزان هتروژنیته مطالعات از تست های I^2 و Chi-squared استفاده شد یافته ها:

در خصوص اثربخشی دو داروی Vortioxetine و Duloxetine در مقایسه با پلاسبو کرد تحلیل های داروی Vortioxetine به صورت کلی برای پیامدهای HAM-A ، ASEX ، CGI-S ، HAM-D-24 ، SDS ، CGI-I ، MADRS دارای نتایج معنادار آماری بوده و برای پیامد $HAM \geq 20$ دارای نتیجه معنادار آماری نبوده است و برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو تحلیل ها به صورت کلی نشان می دهد که داروی مورد نظر برای پیامدهای HAM-A ، CGI-S ، HAM-D-24 ، SDS ، CGI-I ، MADRS دارای نتایج معنادار آماری بوده و برای پیامدهای ASEX و $HAM \geq 20$ دارای نتیجه معنادار آماری نبوده است. انتخاب هر کدام از این داروها برای درمان بیماران مبتلا به افسردگی با تشخیص پزشک معالج و بر اساس نتایج مورد نظر از درمان خواهد بود.

در خصوص عوارض مشاهده شده استفاده از دو داروی مورد نظر به لحاظ آماری عوارض اسهال، خشکی دهان، سرگیجه، خستگی و سردرد در داروی Vortioxetine دارای رابطه معنادار آماری نمی باشند و فقط عارضه سردرد دارای رابطه معنی دار آماری می باشد. اما در خصوص داروی Duloxetine عوارض خشکی دهان، سرگیجه، خستگی و تهوع دارای ارتباط معنادار آماری هستند و برای عارضه های اسهال و سردرد ارتباط آماری معنادار مشاهده نگردید. به نظر می رسد عوارض دارویی Duloxetine در مقایسه با Vortioxetine بیشتر مشاهده شده است. نتیجه گیری:

دو دارویی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند هر کدام دارای اثربخشی و عوارضی هستند که انتخاب یا عدم انتخاب آن برای یک بیمار تابع شرایط اوست و در نهایت تصمیم، تصمیم پزشک معالج است. امروزه نقش پزشکی مبتنی بر شواهد (Evidence Based Medicine) کمک ارزنده ای به پزشکان در استفاده مناسب و بهتر از نتایج مطالعات در خصوص فرآیندهای درمانی (مانند داروها، تجهیزات پزشکی و ...) می کند. نیاز روزمره به اطلاعات قابل اطمینان، ناکافی بودن منابع رایج و سنتی که اکثر آنها تاریخ گذشته و اشتباه می باشند، به روز کردن اطلاعات پزشکان و محدود بودن وقت پزشک جهت تشخیص بیماری و تطابق آن با شواهد موجود مختلف از نتایج استفاده از پزشکی مبتنی بر شواهد است.

واژه گان کلیدی:

افسردگی، Duloxetine ، Vortioxetine ، پلاسبو، اثربخشی ، ایمنی ، ارزیابی

فهرست

صفحه	عنوان
فصل اول: کلیات (Introduction)	
۲	۱-۱ بیان مسئله
۳	۱-۲ اهمیت موضوع
۵	۱-۳ علت انتخاب موضوع
۵	۱-۴ اهداف پژوهش
۷	۱-۵ فرضیات پژوهش
۷	۱-۵ سئوالات پژوهش
۷	۱-۶ تعریف واژه ها
۹	۱-۷ تاریخچه
۲۰	۱-۸ مروری بر مطالعات مشابه
فصل دوم: روش کار (Materials and Methods)	
۲۳	۲-۱ جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مورد مطالعه
۲۳	۲-۲ نوع و روش تحقیق
۲۳	۲-۳ روش نمونه گیری تعیین حجم نمونه و یا بر آورد حجم نمونه
۲۴	۲-۴ تعیین نوع و تعریف متغیرها
۲۵	۲-۵ روش انجام کار
۲۵	۲-۶ روش جستجو
۲۳	۲-۷ معیارهای ورود و خروج مطالعه در مرحله اول
۲۳	۲-۸ معیارهای ورود و خروج مطالعه در مرحله دوم
۳۴	۲-۹ معیارهای ارزیابی کیفیت کارکرن
۳۵	۲-۱۰ معیارهای ارزیابی کیفیت جداد
۳۶	۲-۱۱ روش تجزیه و تحلیل داده ها

۲-۱۲ محدودیت ها و مشکلات اجرایی و اخلاقی تحقیق

۳۶

فصل سوم: یافته ها (Results)

۳-۱ نتایج

۳۸

۳-۲ ارزیابی خطر سوگیری در مقالات وارد شده به متاآنالیز

۴۲

۳-۳ ارزیابی کیفیت مقالات وارد شده به متاآنالیز

۴۳

۳-۴ دوز استفاده شده در مطالعات و تعداد دفعات استفاده در روز

۴۴

۳-۵ نحوه مصرف داروها

۴۵

۳-۶ برند داروها

۴۵

۳-۷ مشکلات همراه با مصرف دارو

۴۶

۳-۸ اثربخشی

۵۵

۳-۹ ایمنی

۱۰۱

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری (Discussion & conclusion)

۴-۱ بحث

۱۳۹

۴-۲ نقاط قوت و ضعف این مطالعه

۱۴۳

۴-۳ نتیجه گیری

۱۴۳

۴-۴ اثربخشی دارو ها

۱۴۳

۴-۵ ایمنی دارو ها

۱۴۵

۴-۶ جنبه سازمانی

۱۴۸

۴-۷ انتقال دانش

۱۵۰

۴-۸ پیشنهادات

۱۱۵۱

۴-۹ چکیده انگلیسی (Abstract)

۱۵۲

۴-۱۰ منابع و ماخذ (References)

۱۵۳

پیوست ها

۱۵۹

نمودارها (شکل ها)

شماره نمودار (شکل)	عنوان نمودار (شکل)	صفحه
۱	شیوع افسردگی در ایران بر اساس مطالعه آقای علی منتظران وهمکاران در سال ۱۳۹۲	۴
۲	ساختار شیمیایی داروی Duloxetine	۱۸
۳	ساختار شیمیایی داروی Vortioxetine	۱۹
۴	فلوچارت مقالات وارد شده نهایی به متاآنالیز	۳۹
۵	ارزیابی خطر سوگیری در مقالات وارد شده بر اساس چک لیست کوکران	۴۲
۶	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد MADRS برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۵۶
۷	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد MADRS برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۵۷
۸	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد MADRS برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۵۸
۹	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد MADRS برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۵۹
۱۰	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد MADRS برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۶۰
۱۱	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد MADRS برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۶۱
۱۲	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد CGI-I برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۳
۱۳	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد CGI-I برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۴
۱۴	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد CGI-I برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۲
۱۵	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد CGI-I برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۶
۱۶	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد CGI-I برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۶۷
۱۷	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد CGI-I برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۶۸
۱۸	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد SDS برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۹
۱۹	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد SDS برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۷۰
۲۰	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد SDS برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۷۱
۲۱	نمودار انباشت (Funnel Plot) آنالیز پیامد SDS برای داروی Duloxetine در مقایسه با	۷۲

	پلاسیبو پس از ۸ هفته	
۷۳	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد SDS برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۲۲
۷۴	نمودار انباشت (Funnel Plot) آنالیز پیامد SDS برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۲۳
۷۵	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد HAM-D-24 برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۲۴
۷۶	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد HAM-D-24 برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۲۵
۷۷	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد HAM-D-24 برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۲۶
۷۷	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد HAM-D-24 برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۲۷
۷۸	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد HAM-D-24 برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۲۸
۷۹	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد HAM-D-24 برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۲۹
۸۰	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد CGI-S برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۳۰
۸۱	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد CGI-S برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۳۱
۸۲	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد CGI-S برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۳۲
۸۲	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد CGI-S برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۳۳
۸۳	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد CGI-S برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۳۴
۸۴	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد CGI-S برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۳۵
۸۵	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد HAM >20 برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۳۶
۸۶	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد HAM >20 برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۳۷
۸۶	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد HAM >20 برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۳۸
۸۷	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد HAM >20 برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسیبو پس از ۸ هفته	۳۹
۸۸	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد HAM >20 برای داروی Vortioxetine در	۴۰

	مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	
۸۹	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد $HAM > 20$ برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۴۱
۹۰	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد ASEX برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۴۲
۹۱	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد ASEX برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۴۳
۹۲	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد ASEX برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۴۴
۹۳	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد ASEX برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۴۵
۹۴	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد ASEX برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۴۶
۹۵	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد ASEX برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۴۷
۹۶	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد HAM-A برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۴۸
۹۷	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد HAM-A برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۴۹
۹۷	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد HAM-A برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۵۰
۹۸	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد HAM-A برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۵۱
۹۹	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز پیامد HAM-A برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۵۲
۱۰۰	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز پیامد HAM-A برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۵۳
۱۰۲	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه اسهال برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۵۴
۱۰۳	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه اسهال برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۵۵
۱۰۴	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه اسهال برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۵۶
۱۰۵	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه اسهال برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۵۷
۱۰۶	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه اسهال برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۵۸
۱۰۷	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه اسهال برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۵۹
۱۰۸	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه خشکی دهان برای داروی Vortioxetine در	۶۰

	مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	
۱۰۹	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه خشکی دهان برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۱
۱۱۰	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه خشکی دهان برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۲
۱۱۱	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه خشکی دهان برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۳
۱۱۲	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه خشکی دهان برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۶۴
۱۱۳	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه خشکی دهان برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۶۵
۱۱۵	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه سرگیجه برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۶
۱۱۶	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه سرگیجه برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۷
۱۱۷	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه سرگیجه برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۸
۱۱۷	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه سرگیجه برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۶۹
۱۱۸	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه سرگیجه برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۷۰
۱۱۹	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه سرگیجه برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۷۱
۱۲۰	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه خستگی برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۷۲
۱۲۱	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه خستگی برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۷۳
۱۲۲	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه خستگی برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۷۴
۱۲۳	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه خستگی برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۷۵
۱۲۴	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه خستگی برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۷۶
۱۲۵	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه خستگی برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۷۷
۱۲۶	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه سردرد برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۷۸
۱۲۷	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه سردرد برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۷۹
۱۲۸	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه سردرد برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۸۰

	پلاسبو پس از ۸ هفته	
۱۲۹	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه سردرد برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۸۱
۱۳۰	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه سردرد برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۸۲
۱۳۱	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه سردرد برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۸۳
۱۳۲	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه تهوع برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۸۴
۱۳۳	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه تهوع برای داروی Vortioxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۸۵
۱۳۴	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه تهوع برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۸۶
۱۳۵	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه تهوع برای داروی Duloxetine در مقایسه با پلاسبو پس از ۸ هفته	۸۷
۱۳۶	نمودار انباشت (Forest Plot) آنالیز عارضه تهوع برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۸۸
۱۳۷	نمودار کیفی (Funnel Plot) آنالیز عارضه تهوع برای داروی Vortioxetine در مقایسه با Duloxetine پس از ۸ هفته	۸۹

جدول ها

شماره جدول	عنوان جدول	صفحه
۱	جدول متغیرها	۲۴
۲	معیارهای Jadad	۳۵
۳	جزئیات مربوط به مقالات خارج شده از مطالعه	۴۰
۴	جزئیات مربوط به مقالات وارد شده به مطالعه	۴۱
۵	ارزیابی کیفیت مقالات وارد شده به مطالعه بر اساس معیار Jadad	۴۳
۶	شرکت های حمایت کننده مالی مطالعات وارد شده	۴۴
۷	عوارض مشاهده شده مربوط به مطالعه (۲۰۱۴) Mahableshwarkar	۴۵
۸	عوارض جدی مشاهده شده مربوط به مطالعه (۲۰۱۴) Mahableshwarkar	۴۷
۹	عوارض مشاهده شده مربوط به مطالعه (۲۰۱۲) Bladwin	۴۸
۱۰	عوارض جدی مشاهده شده مربوط به مطالعه (۲۰۱۲) Bladwin	۴۹
۱۱	عوارض مشاهده شده مربوط به مطالعه (۲۰۱۳) Boulenger	۴۹
۱۲	عوارض جدی مشاهده شده در مطالعه (۲۰۱۳) Boulenger	۵۰
۱۳	عوارض مشاهده شده در مطالعه (۲۰۱۲) Katona	۵۱
۱۴	عوارض جدی مشاهده شده در مطالعه (۲۰۱۲) Katona	۵۱
۱۵	عوارض مشاهده شده در مطالعه (۲۰۱۳) Mahableshwarkar	۵۲
۱۶	عوارض جدی مشاهده شده در مطالعه (۲۰۱۳) Mahableshwarkar	۵۴
۱۷	نتایج آنالیز پیامدهای مختلف دو داروی Vortioxetine و Duloxetine در مقایسه با پلاسبو	۱۴۴
۱۸	نتایج آنالیز عوارض مشترک مشاهده شده دو داروی Vortioxetine و Duloxetine در مقایسه با پلاسبو	۱۴۵