

DEĞİŞİK DEPRESYON GURUPLARINDA TRAZODONE'UN ETKİSİ

Doç.Dr. O.Arkonacı
Dr.M.Beyazyürek

Doç.Dr. C.Tuncer
Dr.Ç.Ersül
Dr.A.Kalyoncu
Dr.O.Karamustafalıoğlu

Dr.Arif Verimli
Dr.F.Toker

ÖZET:

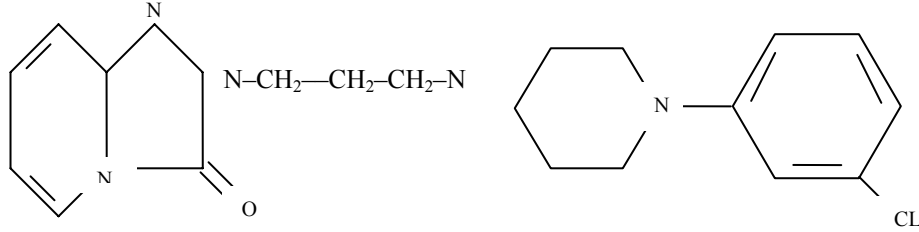
Bu araştırmada, DSM-III tanı ölçütlerine göre 10 major depresyon 28 distimik bozukluk tanısı konmuş 30 duygulanım bozukluğu vakası üzerinde amitriptilin ve trazodone'un klinik etki ve yan etkileri çift kör, yöntemi ile karşılaştırılacak incelenmiştir. Sonuç olarak her iki ilacın antidepressif ve anksiyolitik etkisi birbirinden farksız bulunmuş olup trazodone'un amitriptiline göre daha az kardiyovasküler yan etkisi neden olduğu görülmüştür.

SUMMARY:

In this Study, clinical effectiveness of trazodone and amitriptiline were compared as to their antidepressive and side effects on total 38 affective cases diagnosed by DSM-III criteria. The results shows that although antidepressive effects are not different, trazodone causes lesser and milder cardiovascular side effects.

GİRİŞ VE AMAÇ

Trazodone'un bilinen diğer antidepressan ilaçlarla ilişkisi olmayan bir triazolopiridine türevidir.



Şekil-1

İlk kez 1966 yılında sentezi yapılmış olup, farmakolojik profilinin bazı yönlerinin santral sinir sistemi üzerine etkili olduğu o zamandan beri bilinmektedir(2).

Yapılan çalışmalarda bir antidepressanda bulunması gereken çoğu özelliğin bulunmadığı bildirilmiştir. Örneğin mianserin de olduğu gibi reserpine in farelerde oluşturduğu hipotermiyi izale etmemektedir. Santral monoaminerjik fonksiyonları potansiyelize etmemekte, levodopa'ya karşı yanıtları arttırmamakta, kataleptik özellik göstermemektedir(9). 1979'da Baran ve ark. 5-HT antagonizmini belirtmişlerdir(1). Yine aynı yıllarda Maj ve ark. düşük dozlarda santral antagonizmi belirtmişlerdir. Ancak bunun düşük dozlarda olduğu ve doz yükseldikçe serotoninin etkilerini potansiyelize ettiğini ifade etmişlerdir(4). Bu biyokimyasal özellik düşük dozlardaki anksiyolitik, yüksek dozlardaki sedatif etkiyi açıklar gözükmektedir.

Trazodone bazı biyokimyasal özellikleri ile fenotiazinlere benzemektedir. Örneğin agresif davranışı azaltır, alfa-adrenerjik bloka yapar(9).

Trazodone diğer trisiklik ilaçlar gibi serotoninin beyni sinaptozomlarından geri alınmasını bloke eder. Bu etki zayıf olsa da seçici bir özellik gösterir(6). Norepinefrinin geri alınmasını minimal derecede etkilemektedir.

Bu yeni nesil antidepressif norepinefrin, dopamin ve 3-me toksin-4- hidroksi feniglikolun serebral yoğunluğunun etkilememekte, ancak yüksek dozlarda bazı monoamin metabolitlerini yükseltmektedir(10).

Trazodone'un alfa-2 reseptörlerine ilgisi mianserine göre altı kat daha fazladır. Literatürde anksiyolitik etki ve antidepressif etkinin farmakolojik olarak aynı olduğu belirtilmektedir. Anksiyolitik etki serotonin reseptörlerinin blokajı sonucu oluşurken, antidepressif etki alfa-2 reseptör blokajı ve norepinefrin serbestleşmesini minimal artırıcı etkisinin kombinasyonu ile olmaktadır(5).

Ağız yolu ile alındığında hızla emilmekte, en yüksek kan seviyesine 0,5-2 saat içinde erişmektedir. Açlık absorpsiyonu hızlandırmaktadır. Ağız yolu dışında kas içi ve damar içi verilmesi çalışmaları da olmuştur. Ağız yolu ile alındıktan sonra hemen hemen tamamı emilmektedir. Çok yüksek bir nızbette metabolize edilmekte, ancak %1'i idrarda değişmemiş olarak bulunmaktadır. Yarı ömrü yaklaşık 4 saattir. Yakılarak vücuttan atılması hidroksilasyon, oksidasyon, N-oksidasyon ve piridin halkasının ayrılması yolu ile olmaktadır(3).

Bu ilaç 1966 yılında bulunmasına rağmen klinik çalışmaları 1979 yılında sonra başlamıştır. Başlangıçta açık çalışmalar mahiyetinde olup daha sonraları diğer depressiflerle karşılaştırılmıştır. Anksiyetesi ön planda olan hastalar ve nevrotiklerde denenmiş ve bazı şizofreniklerdeki depressif semptomların tedavisinde yararlarından söz edilmiştir(2,8).

Yan etkiler bakımından güvenilir olduğunu belirten çalışmalar, yan etkilerden arındırılmış yeni bir antidepressif arayışının sürdüğü şu günlerde, ülkemizde ilk kez kullanıma girecek yeni bir ilacın klinik etkinliği ve yan etkilerini araştırmayı düşünmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Denekler Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde rastgele seçilmiş olup DSM-III tanı ölçütlerine göre (major depresyon) ve distimik bozukluk tanı ölçütlerine uyan 4'ü kadın 34'ü erkek olmak üzere toplam 38 vakadan oluşmaktadır.

Öykülerinde alkolden başka organik bir etmen tespit edilenler, fizik belirti ve işaret taşıyanlar. EEG patolojisi gösterenler, araştırmaya alınmamışlardır.

Çift kör-kontrollü araştırma desenine göre düzenlenen bu araştırmada araştırma ilaçları hastaların en az 7 gün yıkama döneminde geçmelerinde sonra verilmişlerdir.

Tüm denekler ilaç uygulanmasından önce ve ilaç vermeye başladıktan sonra haftada bir olmak üzere Hamilton anksiyete, Hamilton depresyon ölçeklerine göre değerlendirilmişlerdir.

İlaçlar hastanın klinik durumu göz önünde alınarak 4 hafta süre ile verilmişlerdir.

Yan etkiler her geçen gün yan etkiler ölçeğine göre izlenmiş. EKG'ler her hafta çekilmiştir.

Toplam 38 olgunun 10'u major depresyon vakaları olup, 3'ü kadın, 7'si erkektir. Yaşları 29-61 arasında, ortalama 46.5-10.2'dir.

25 vaka Distimik bozukluk araştırma başlamadan 20 gün önce alkol almayı bırakmaları sağlanmıştır. Yaşları 27-28 arasında, ortalama 39.4-8.72'dir. Bu olguların hepsi de erkektir.

Trazodone grubu 16'sı erkek, 1'i kadın toplam 17 hastadan oluşmaktadır. Bunlardan 5'i major depresyon olup geri kalan 12'si distimik bozukluktur. Yaşları 27-61 arasında olup, ortalama 41.47-11.41'dir.

Amitriptilin grubu ise 16'sı erkek, 2'si kadın toplam 18 hastadan oluşmaktadır. Bunların 5'i major depresyon, 13'ü distimik bozukluktur. Yaşları 29-57 arasında değişmekte, ortalama 41.72-8.24'dür.

Trazodone alan 4 hastadan biri ortaya çıkan şiddetli ataksi şeklindeki yan etki nedeni ile araştırmadan çıkarılmış, diğer ikisi ise ilaç etkilerine bağlı olmaya nedenlerle ve kendi arzuları ile araştırmadan çıkmışlardır.

Trazodone gurubundaki vakalara:

- a- Major depresyon vakalarında 200-400 mg/gün, (ortalama 300 mg/gün)
- b- Distimik bozukluk vakalarında 150-400 mg/gün, (ortalama 250 mg/gün)

Amitriptilin gurubundaki vakalara:

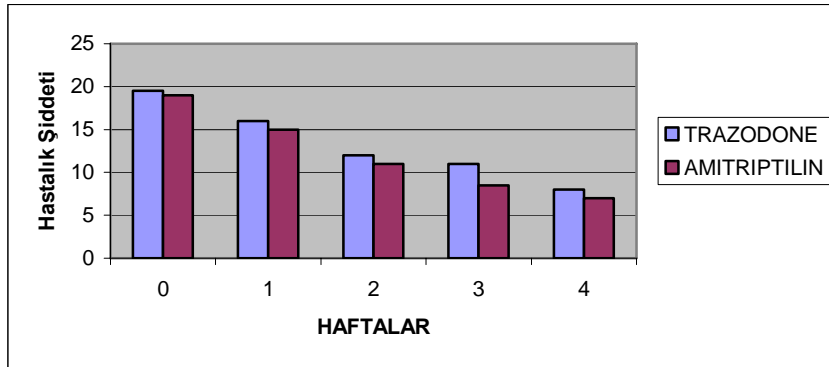
- a- Major derpresyonlarda 125-250 mg/gün, (ortalama 200 mg/gün).
- b- Distimik bozukluklarda 100-225 mg/gün, (ortalama 150 mg/gün) dozlarından ilaç verilmiştir.

SONUÇLAR

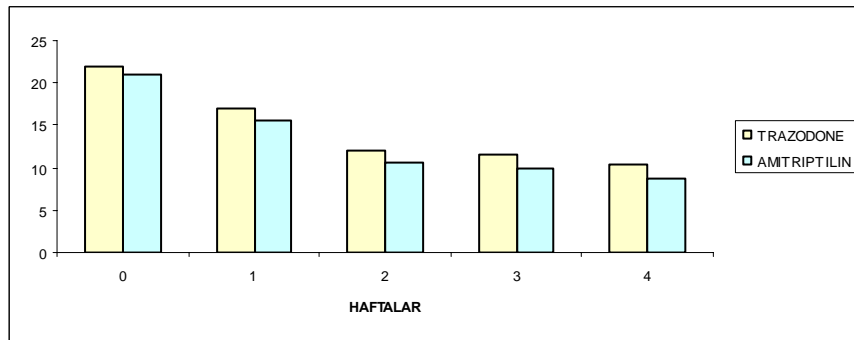
Kodlar açıldıktan ve guruplar belirlendikten sonra her gurup ayrı ayrı değerlendirilip karşılaştırılmıştır.

A-TRAZODONE ALAN 17 ve AMİTRİPTİLİN ALAN 18 HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE:

Hamilton anksiyete ve depresyon ölçeğinin tedavi öncesi ve ilaç verildiği 4 haftalık süre içinde haftalık puan ortalamaları grafik-1 ve grafik-2’de gösterilmiştir.



Grafik-1 Tüm guruplar bir arada ele alındığında, Hamilton depresyon ölçeği değerlendirilmeleri

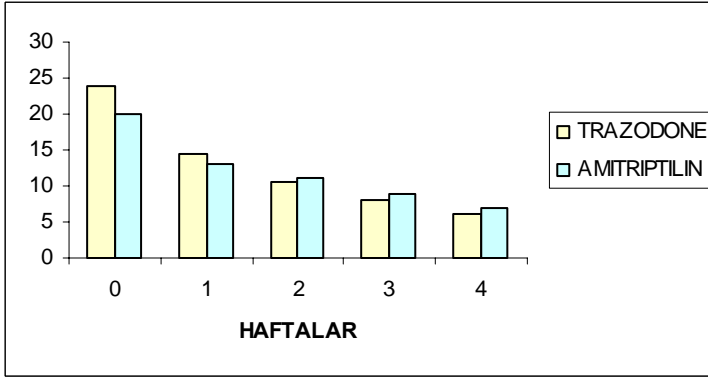


Grafik-2 Hamilton anksiyete ölçeği değerlendirilmeleri (tüm guruplar ele alındığında)

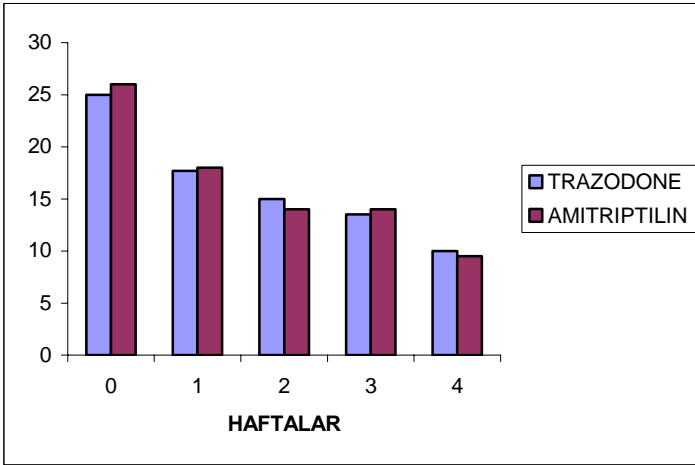
Gerek depresyon, gerekse anksiyete ölçeklerinde elde edilen puan ortalamaları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diğer bir ifade ile her iki ilaçta, anksiyolitik etki ve antidepresif etki bakımından birbirinden farklı bulunmamıştır.

B-DİSTİMİK BOZUKLUK GURUBUNDA TRAZODONE ALAN 12, AMİTRİPTİLİN ALAN 13 HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE:

Hamilton anksiyete ve depresyon ölçeklerinin tedavi öncesi ve ilaç verildiği 4 haftalık sürede haftalık puan ortalamaları grafik -3 ve grafik-4'de gösterilmiştir.



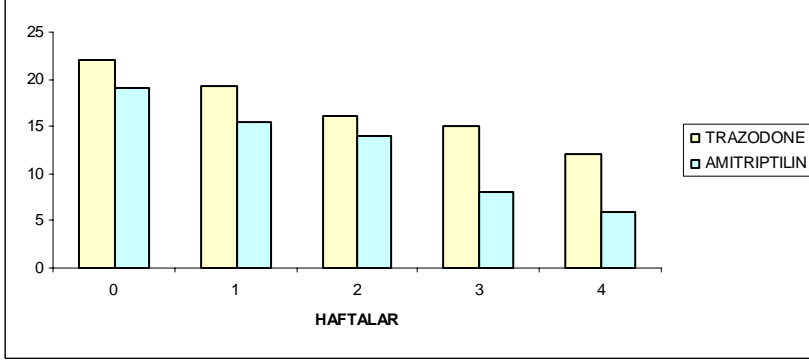
Grafik-3 Distimik bozukluk gurubunda Hamilton depresyon ölçeği değerlendirme sonuçları



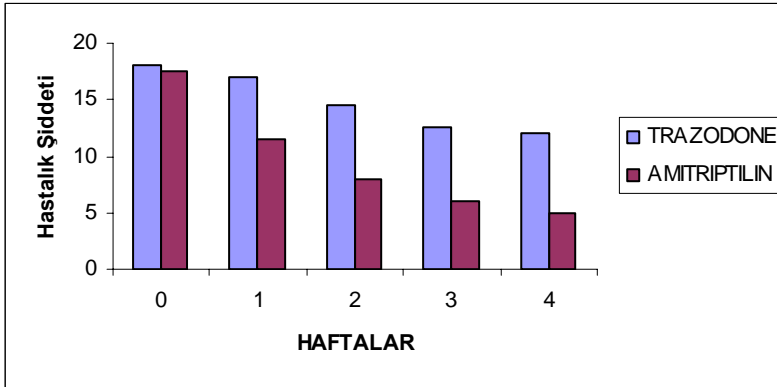
Grafik-4 Distimik bozukluk gurubunda Hamilton anksiyete ölçeği değerlendirme sonuçları.

C-MAJOR DEPRESYON GURUBUNDA TRAZODONE ALAN 5, AMİTRİPTİLİN ALAN 5 HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE:

Hamilton anksiyete ve Hamilton depresyon ölçeklerinin tedavi öncesi ve ilaç verildiği 4 haftalık sürede haftalık puan ortalamaları grafik-5 ve grafik-6'da gösterilmiştir. Anti depressif etki bakımından amitriptilin ile trazodone arasındaki fark anlamsız bulunur iken, anksiyolitik etki bakımından amitriptilin 3 ve 4. haftalarda trazodone'a göre istatistik bakımından anlamlı ($p < 0.01$) olacak şekilde daha etkili bulunmuştur. Ancak olgu sayısının düşük oluşu yorum yapmayı güçleştirmektedir.



Grafik-5 Major depresyon gurubunda Hamilton depresyon ölçeği değerlendirme sonuçları.



Grafik-6 Major derpresyon gurubunda Hamilton anksiyete ölçeği değerlendirme sonuçları.

YAN ETKİLERİ:

Trazodone alan 20, amitriptilin alan 18 hastada yan etkiler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu tablo'nun incelenmesinden de anlaşılacağı gibi trazodone alan 20 hastanın 2 tanesinde hiç bir yan etki görülmemiş olup bir tanesinde şiddetli ataksi olmak üzere geri kalan 17'sinde de hafif veya orta şiddette yan etkiler görülmüştür.

Amitriptilin alan 18 hastanın 2 tanesinde yine hiç bir yan etki görülmemiş olup-diğerlerinde de hafif veya orta derece yan etkiler görülmüştür.

EKG değişikliği bakımından amitriptilin kısmen daha fazla değişikliklere yol açmıştır.

Genel olarak yan etkilerde bir gruplaşma ve farklılaşma görülmemektedir.

Erkek hastaların hiç birinde de priapizm görülmemiştir.

TARTIŞMA:

Sonuçlarda da görüldüğü gibi:

- Tüm hasta gurupları birlikte göz önüne alındığında trazodone ile amitriptilinin antidepressif etkisi 4. haftada en yüksek düzeye ulaşmakta olup, her iki ilacın antidepressif etkileri arasında istatistik düzeyde anlamlı bir fark görülmemektedir. Trazodone gurubunda da en iyi etkinin 4.haftada elde edilmiş olması, trazodone'un etkisinin erken başladığı şeklindeki çalışmalara uymamaktadır(2).
- Yine tüm guruplar birlikte ele alındığında anksiyolitik etki bakımından da karşılaştırdığımız bu ilaçların arasında istatistik düzeyde anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- 5 hastalık küçük bir gurup olan major depresyon gurubunda amitriptilin trazodone'a göre 4.haftada anlamlı (P 0.001) olarak daha iyi anksiyolitik etki göstermişse de, gurubun küçüklüğü yorum yapmayı güçleştirmektedir.

YAN ETKİLER

	TRAZODONE 20 kişi	AMİTRİPTYLİNE 18 kişi
Santral Sinir Sistemi	Ataksi 1(% 5) Aşırı Uykululuk 2(% 10) İmsomni 1(% 5)	Parastezi 1(% 5,5) Aşırı Uykululuk
Gis	Karın ağrısı 1(% 5) Diare 1(% 5) Bulantı 1(% 5) Kabızlık 2(% 10)	Karın ağrısı 1(% 5,5) Kabızlık 3(% 11,5)
Kalp Damar Sistem	Taşikardi 4(% 20) Postural Hipotansiyon 5(% 25) EKG değişiklikleri 2(% 10) (ST elevasyonu ve T dalgası değişikliği)	Taşikardi 5(% 27.5) Postural Hipotansiyon 6(% 33) EKG değişiklikleri 6(% 33) (ST elevasyonu ve T dalgası değişikliği)
Otonomik Belirtiler	Hiposalivasyon 9(% 45) Hipersalivasyon 1(% 5) Yorgunluk 1(% 5) Halsizlik 1(% 5)	Hiposalivasyon 12(% 66) Yorgunluk 1(% 5,5) Halsizlik 1(% 5,5)
Deri Belirtileri	Deri döküntüleri 1(% 5)	-----

Tablo:1

d) Distimik bozukluk gurubunda ise her iki ilaç birlikte değerlendirildiği zaman bulunduğu gibi, hem anksiyolitik hem de antidepressif etki bakımından istatistik düzeyde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sözünü ettiğimiz bu bulgular trazodone'u amitriptilinle karşılaştıran bir diğer araştırmacılar Bickels ve ark.larının bulguları ile uygunluk içindedir.(7).

Nevrotiklerde anksiyete ve depresyon belirtilerine trazodone'un etkilerini araştıran çalışmaları da bu bulgular benzemektedir(2).

Distimik bozukluk tanı gurubu içinde yer alan ve geçmişte alkol kullanma öyküsü bulunan vakalarda elde ettiğimiz sonuçlarla Roccatagliata ve ark.nın çalışmalarını desteklemektedir.(8)

Yan Etkiler Bakımından:

- a) Trazodone gurubunda bir olgu şiddetli ve bir başka nedene bağlanamayan ataksi gösterdiği için araştırmadan çıkarılmıştır. Bunun dışında ilacı kesmeyi gerektirecek bir yan etki gözlenmemiştir. Bizim erkek olgularımızda priapizm görülmemiştir.
- b) Amitriptilin alan gurupta ise kalb-damar sistemi üzerine olan yan etkiler trazodone göre daha fazla gözükmektedir*.
Bu bulgularda literatürde sözü edilenlerden farklı değildir(2).

SONUÇ

Bu araştırmanın sonucunda:

- a) Trazodone, amitriptilin kadar etkili olup etkilerinin başlaması da eş zamanlı gözükmektedir.
- b) Yan etkiler bakımında Trazodone'un kalp-damar sistemi üzerine kısmen daha az yan etkisi olduğu gözükmektedir.

KAYNAK

- 1- Baran, L., Maj, J., Rogos, Z., Skuza, G: On the central anti-serotonin action of trazodone, Polish Journal of Pharmacology, 31:25-33, 1979.
- 2- Barnes, TRE., Bridges, P.K.; New generation of antidepressants in Drugs in psychiatric practise Ed: Tyrer, P.J., Butterworths, 1982 p: 235-238.
- 3- Koss, F.W., Busch, U: Pharmacokinetics and metabolism of trazodone in different species in depression and role of trazodone in antidepressant therapy, Proceedings of the USSR the Serbsky central research institute of forensic psychiatric and F.Angelini research institute. Rome, Italy, Moscow, 1977.(Tyrer,F.J: Drugs in psychiatric practise'den alınmıştır.)
- 4- Maj, J., Palider, W., Rawlow, A.; Trazodone, a central serotonin antagonist and agonist, Journal of Neural Transmission, 44:237-248, 1979.
- 5- Peroutka, S.J., Synder, S.H: Multiple serotonin receptors differential binding of(3H) 5-hydroxytryptamine, (3H) Lysergic acid diethylamide and (3H) Spiroperidol, Molecular Pharmacology,16:687-699, 1979.
- 6- Riblet, L.A., Gatewood, C.F., Mayol, R.F.; Comparative effects of trazodone and tricyclic antidepressants on uptake of selected neurotransmitters by isolated rat brain synaptosomes, Psychopharmacology, 63:99-101, 1979.
- 7- Rickels, K., Csanalosi, H., Newman, a, Haurowitz, J., werblowsky, J., White, N: Trazodone and amitriptyline in depressed out patients-a controlled study Ecerpta Medica, 86-101, 1980.
- 8- Roccatagliata, G., Albano, C., Mattini, M., Fareli, S:Alcohol withdrawal syndrome, treatment with trazodone international Pharmacopsychiatry, 15;105-110, 1980.
- 9- Silvestirini, B., Cioli, V., Burberi, S., Catanese, B: Pharmacological properties of AF 1161, a new psychotropic drug, International Pharmacopsychiatry, 15;105-110,1980.
- 10- Stephanini, E., Fadda, F., Porceddu, M.L., Gessa, C.L: Effect of trazodone on brain dopamine metabolism, Journal of pharmacy and pharmacology, 28:925-927, 1976.