

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA FLUOKSETİN VE VENLAFKSİNİN ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Hasan MIRSAL, Dr.Ayhan KALYONCU, Dr.Özkan PEKTAŞ, Dr.Ömer GÜMÜŞ,
Dr.Aysun AYHAN, Dr.Devran TAN, Dr.Mansur BEYAZYÜREK

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Balıklı Rum Hastanesi, Anatolia Klinikleri, İstanbul

GİRİŞ ve AMAÇ

Venlafaksin, serotonin ve noradrenalin geri alımını engelleyen bir antidepresandır. Fluoksetin ise seçici olarak serotonin geri alımını engellemektedir. Her iki antidepresanın da depresyon tedavisindeki etkinlikleri plaseboya üstün bulunmuştur (1,2,3). Bu çalışmada Majör Depresif Bozuklukta iki ilacın etkinlik ve yan etkileri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Maltepe Üniversitesi Psikiyatri Polikliniği ve Balıklı Rum Hastanesi Anatolia Polikliniği'ne ayaktan başvuran DSM-IV tanı ölçütlerine göre Majör Depresif Bozukluk tanısı alan 20-60 yaşları arasında 50 hasta alınmıştır. Psikotik özellik, distimik bozukluk, iki uçluluk, kişilik bozukluğu, intihar davranışı ve herhangi bir fiziksel hastalık varlığı çalışmaya alınmama koşullarını oluşturmuştur. Çalışma tek kör, karşılaştırma niteliğindedir. Çalışmaya katılan 25 hastaya randomize olarak sabit doz 20 mg/gün fluoksetin, 25 hastaya da 150 mg/gün venlafaksin verilmiştir. İlaçlara kör başka bir psikiyatrist tarafından aşağıda belirtilen ölçekler uygulanmıştır. Çalışmanın başında sosyodemografik veri formu doldurulmuş, SCID-I ve II ile tanıları konmuştur. Çalışmaya alınan hastalar; başlangıçta, ikinci hafta, dördüncü hafta ve altıncı hafta sonunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Ayrıca hastalar başlangıçta İntihar Davranış Ölçeği ile değerlendirilmiş ve ikinci hafta sonunda, dördüncü hafta sonunda, altıncı hafta sonunda yan etki değerlendirme formu ile takip edilmiştir. Çalışmada değerlendirme için kullanılan Hamilton Anksiyete Ölçeği somatik ve psikik olmak üzere iki alt gruba ayrılarak ilaçların anksiyete üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak araştırılmıştır.

Ölçme araçları

1-Sosyodemografik - klinik veri formu: Çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak sosyodemografik bilgileri almak ve klinik özellikleri öğrenmek amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir form kullanılmıştır.

2-SCID-I: DSM-IV ölçütlerine göre tanı koymaya yarayan yapılandırılmış klinik görüşme formudur. Ayaktan hasta Türkçe versiyonu uygulanmıştır (4). Bu form çalışmanın başında ilaç uygulayıcısı olmayan bir psikiyatrist tarafından tanı koymak ve dışlama ölçütleri için uygulanmıştır.

3-SCID-II: DSM III-R ölçütlerine göre kişilik bozukluğu tanısı koymaya yarayan yapılandırılmış klinik görüşme formudur. Türkçe versiyonu uygulanmıştır (5). Bu form dışlama ölçütleri için çalışmanın başında ilaç uygulayıcısı olmayan bir psikiyatrist tarafından uygulanmıştır.

4-Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği : Hastadaki depresyon düzeyi ve şiddetini ölçen 17 maddelik, klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. Türkiye’de geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (6). İlaça kör bir psikiyatrist tarafından başlangıçta, ikinci, dördüncü ve altıncı hafta olmak üzere 4 kez uygulanmıştır. Başlangıçta çalışmaya alınma (13 ve üzerinde olma koşulu), daha sonra etkinlik izlemi için kullanılmıştır.

5-Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (7): Anksiyete şiddetinin tayini için geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır . İlaça kör bir psikiyatrist tarafından başlangıçta, ikinci, dördüncü ve altıncı hafta olmak üzere 4 kez uygulanmıştır.

6-Yan etki değerlendirme formu: İki ilahta en çok görülen yan etkiler göz önüne alınarak araştırmacılar tarafından geliştirilen bir formdur. Fiziksel yorgunluk, uyku bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, titreme, terleme, ağız kuruması, kabızlık, idrar yapma güçlükleri, uyuklama, ödem, kilo alımı başlıkları altında hastaya doğrudan sorularak değerlendirilmiştir. Verilen yanıt ve klinisyenin gözlemlerine göre her bir item 0-3 arasında derecelendirilmiştir. “0= yok, 1=hafif, yaşamı engellemiyor, 2= orta, yaşamı engelliyor, 3= yoğun, yaşam sürdürülemiyor” şeklinde derecelendirilmiştir. Yan etki formunun geçerliliğini artırmak için on olgu “hakemler arası değerlendirmeye” alınmış ve iki kişinin verileri arasında fark bulunmamıştır. Bu form ilaca kör bir psikiyatrist tarafından ikinci, dördüncü ve altıncı haftalarda uygulanmıştır.

7-İntihar Davranışı Ölçeği: 1981 yılında Linehan ve Nielsen tarafından geliştirilen ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Bayam ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçek “intihar plan ve girişimi, intihar düşüncesi, intihar tehdidi ve intiharın tekrar edilebilirliği“ konusunu sorgulayan dört maddeden oluşmaktadır. İntihar davranışı ölçeğinden alınacak en düşük puan 0 ve en yüksek puan 14’tür. Alınan en yüksek puanın en ciddi intihar davranışı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca her madde kendi içinde de değerlendirilebilmektedir (8). Bu ölçek çalışmanın başında ilaca kör bir psikiyatrist tarafından uygulanmış, bir puan almak çalışmaya alınmama ölçütü olarak kullanılmıştır.

İstatistik işlemler

Çalışma 6 hafta sürmüş olup elde edilen veriler SPSS for windows 10.0 istatistik programında ki-kare, t-testi işlemleri yapılarak değerlendirilmiştir.

Hastalar çalışma boyunca vital işlevler açısından yakından izlenmiş, nabız ve tansiyon arteriyel değerleri ölçülmüştür. Yan etkiler nedeniyle ilk hafta içinde çalışmayı bırakmak zorunda olan hasta olmamıştır. Altı hafta sonra hastaların tedavileri doğal ortam içinde klinik yanıtı göre sürdürülmüştür. Bu çalışma; natüralistik nitelikli olduğundan etik komite onayı alınmamıştır ancak tüm hastalardan yazılı “bilgilendirilmiş onam” alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 16 erkek, 34 kadın hasta alınmıştır. Yaş sınırları 20-60 olup ortalama 41.5 (sd=13.4) tir.İki grup arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara kullanımı özellikleri açısından istatistiki farklılık yoktur ($p>0.05$). Hastaların % 16.0 (n=8) sı ilköğretim, %70.0

(n=35) i lise, %14.0 (n=7) ü yüksekokul bitirmiştir. Sigara kullananların oranı %56.0 (n=28) dir.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Hamilton Anksiyete Ölçeği sonuçları Tablo 1 ve 2 de verilmiştir.

Tablo 1:Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Hamilton Anksiyete Ölçeği Sonuçları

	Venlafaksin	Fluoksetin	T	p
HDÖ-0	25.24	26.24	1.87	>0.05
HDÖ-2	23.08	22.20	1.18	>0.05
HDÖ-4	15.76	16.48	0.84	>0.05
HDÖ-6	9.72	12.12	2.13	>0.05

*anlamlı

Tablo 2:Hamilton Anksiyete Ölçeği Sonuçları

	Venlafaksin	Fluoksetin	T	P
HAÖ-S-0	14.12	14.72	0.97	>0.05
HAÖ-P-0	13.36	13.24	0.12	>0.05
HAÖ-T-0	26.60	25.84	0.93	>0.05
HAÖ-S-2	8.80	13.24	7.10	<0.05*
HAÖ-P-2	7.96	9.80	3.60	<0.05*
HAÖ-T-2	16.76	22.80	6.90	<0.05*
HAÖ-S-4	7.72	10.88	5.20	<0.05*
HAÖ-P-4	5.92	8.32	4.20	<0.05*
HAÖ-T-4	13.64	19.20	5.05	<0.05*
HAÖ-S-6	5.20	6.56	1.92	>0.05
HAÖ-P-6	3.56	4.52	1.86	>0.05
HAÖ-T-6	8.76	11.08	2.17	<0.05*

*anlamlı

Tablo 3:Yan Etki Ortalama Değerleri

	Venlafaksin	Fluoksetin	T	P
İkinci hafta	14.08	20.08	5.59	<0.05*
Dördüncü hafta	12.16	14.08	2.01	>0.05
Altıncı hafta	8.40	11.04	3.17	<0.05*

*anlamlı

TARTIŞMA

Depresif bozuklukların tedavisinde venlafaksin ve fluoksetini karşılaştıran çalışmalarda etkinlik ve yan etkiler açısından bazı farklılıklar bildirilmiştir. Tylee ve arkadaşları (1997)

tarafından yapılan bir çalışmada 20 mg fluoksetinin 37.5 mg venlafaksin ile eşdeğer etkinlik gösterdiği, venlafaksin etkinliğinin daha erken sürede başladığı, son toplamda etkinlik ve yan etki açısından anlamlı bir farklılık gözlenmediği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda antidepresan etkinlik açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak venlafaksin dozu daha önce yapılan çalışmalardan çok daha yüksektir (150 mg/gün). Bu doz venlafaksin depresyon tedavisi için önerilen dozudur. Anksiyete ölçeği ile yapılan değerlendirmelerde ikinci ve dördüncü haftalarda HAÖ psişik, somatik ve toplam puanlarında venlafaksin grubunda belirgin azalma gözlenmiştir. Bu azalma altıncı haftada venlafaksinde daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak eşitlenme eğilimindedir. Farklılığın; “yan etki” kaynaklı olduğu düşünülebilir. Ancak yan etki toplam puanları ikinci haftada fluoksetin tarafına olmasına rağmen dördüncü haftada farklılık yok olmakta, altıncı haftada yine fluoksetin tarafına artmaktadır. Bu durum venlafaksin anksiyete üzerindeki etkinliğinin erken dönemde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

İki ilaç arasında antidepresan etkinlik açısından belirgin bir farklılık saptanmamasına rağmen anksiyete açısından venlafaksin tarafına bulgular gözlenmiştir. Ayrıca yan etkiler açısından venlafaksin daha “kabul edilir” olduğu ileri sürülebilir. Bu sonuçları yorumlarken çalışmanın bazı kısıtlılıkları olduğu unutulmamalıdır. Sonuçlar; bu konuda daha önce yapılmış kontrollü, kör çalışmaları destekler niteliktedir. Ülkemiz koşullarında da benzer özellikte çalışmaların yapılması sosyokültürel ve biyolojik farklılıkları daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1-Artigas F. Selective serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). Pharmacology and therapeutic potential in the treatment of depressive disorders. CNS Drugs. 1995;4:79-89.

2-Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Pailles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. Int Clin Psychopharmacol. 1994; 9:138-143.

3-Tylee A, Bowden M, Reynolds A, et al. A double-blind, randomised, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe depression in general practice. Prim Care Psychiatry. 1997;3:51-58.

4-Çorapçioğlu A., Aydemir Ö., Yıldız M., Esen A., Köroğlu E. “DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme”, Klinik Versiyon. Ankara. Hekimler Yayın Birliği, 1999.

5-Sorias S., Saygılı R., Elbi H., “DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi Türkçe Versiyonu, Kişilik Bozuklukları Formu: SCID II”, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 1990.

6-Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4(4):251-259.

7-Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P (1998): Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi, 9:114-117.

8-Bayam, G., Dilbaz, N., Bitlis, V., Holat, H., Tüzer, T.; “İntihar Davranışı ile Depresyon, Ümitsizlik, İntihar Düşüncesi İlişkisi: İntihar Davranış Ölçeği Geçerlilik, Güvenirlik Çalışması”, Kriz Dergisi 1995; 3 (1-2): 223-225.

REFERENCES

i

1. Guelfi JD, White C, Hacken D, Guichoux JY and Magni G (1995) Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 150-158.

1. Artigas F. Selective serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). *Pharmacology and therapeutic potential in the treatment of depressive disorders. CNS Drugs.* 1995;4:79-89.

2. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Pailles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994;9:138-143.

3. Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry.* 1996;20:57-71.

4. Tylee A, Bowden M, Reynolds A, et al. A double-blind, randomised, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe depression in general practice. *Prim Care Psychiatry.* 1997;3:51-58.

5. Preskorn S. Pharmacotherapeutic profile of venlafaxine. *Eur Psychiatry.* 1997;12 (Suppl 4):2855-2945.

6. Gram LF. Fluoxetine. *NEJM.* 1994;331:1354-1361.

7. Anderson IM, Tomenson BM: The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: A meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol.* 1994;8:238-249.

iii

1. Escobar JJ, Tuason VB. Antidepressant agents; a cross-cultural study. *Psychopharmacol Bull* 1980;16:49-52.

2. Anderson IM, Tomenson BM: The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: A meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol.* 1994;8:238-249.

3. Roose SP, Glassman AH, Attia E. et al. Comparative efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1735-1739.

4. Harvey AT, Preskorn SH. Mechanism of action of venlafaxine in normal male volunteers. Presented at the annual meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics; March 5-8, 1997; San Diego. Calif.

5. Tylee A, Beaumont G, Bowden M, et al. A double-blind, randomised, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe depression in general practice. *Primary Care Psychiatry*. 1997;3:51-58.
6. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Pailles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9:138-143.
7. Dierick M, Ravizza L, Realini R, et al. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996;20:57-71.
8. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CAL, et al. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:485-493.
9. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, et al. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:104-108.
10. Danjou P, Hacken D. Safety and tolerance profile of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10 (suppl 2):15-20.
11. Dornself BE, Dunlop SR, Porvin JH, et al. Effect of dose escalation after low-dose fluoxetine therapy. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25:71-79.