

TRAZODONE'UN ANTİDEPRESİF ETKİSİNİN AMİTRİPTİLİNE İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Doç. Dr. Oğuz Arkonaç*, Dr. Arif Verimli*, Doç. Dr. Can Tuncer*, Dr. Mansur Beyazyürek*, Dr. Çetin Ersül*, Dr. Feza Toker*, Dr. Ayhan Kalyoncu*, Dr. Oğuz Karamustafaloğlu*

***Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi**

ÖZET:

Bu araştırmada DSM-III-R tanı ölçütlerine göre 20'si Bipolar Mizaç Bozukluğu Depresyon ve Major Depresyon, 33'ü Distimik Bozukluk vakası üzerinde Amitriptilin ve Trazodone'un Antidepressif ve Antiaksiyete etkileri, çift-kör yöntemi ile karşılaştırılarak incelenmiştir.

Sonuç olarak her iki ilacın Antidepressif ve Antianksiyete etkisi birbirinden farksız bulunmuş olup Trazodone'un Amitriptilin e göre daha az kardiyovasküler ve otonomik yan etkiye neden olduğu anlaşılmıştır.

SUMMARY:

In this study, clinical effectiveness of Trazodone and Amitriptyline were compared on to their antidepressive, antianxiety and side effects on total 53 Mood Disorder cases diagnosed by DSM-III-R criteria. The results shows that although antidepressive and antianxiety effects are not different. Trazodone causes lesser and milder cardiovascular and autonomic side effects.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Yeni nesil antidepressiflerden bir Triazolapiridine olan Trazodone 1969 yılında sentez edilmiş olup, farmakolojik olarak santral sinir sistemi üzerine etkili olduğu anlaşıldıktan sonra 1979 yılından bu yana da klinik çalışmaları yapılmaktadır (6,22)

Farmakolojisinin karışık olduğu, bilinen diğer antidepressiflere benzemediği, ilk başlarda terapötik kategorisinin tespitinde zorluklar çekildiği ifade edilmektedir (12,23). Örneğin; Mianserinde olduğu gibi "reserpine"nin farelerde oluşturduğu hipotermiyi kaldırmamakta, L-dopanin etkisini potansiyalize etmekte, kataplektik etki göstermemektedir (12,23).

Zimelidin örneğinde olduğu gibi, yeni nesil antidepressiflerde serotoninin presinaptik otoregülasyonu ile sentezini artırma şeklindeki etkiyi elde etmek ağırlık taşıyan bir konu olmuştur (22). "Trazodone" da bu nedenle ilgi çeken bir ilaç olma durumundadır.

Trazodone diğer antidepressiflerde olduğu gibi tek bir transmitter sistemine etkili olmayıp diğer sistemleri de az yada çok etkilemektedir (5). NE erjik alfa-1, alfa-2 presinaptik receptörlerde de etki etmekte, beta receptörlerin duyarlılığını azaltmaktadır. Sedasyon, hipotansif etkilerde buna bağlanmaktadır (23,26,27).

Alfa adrenerjik blokaj ve agresyon azaltıcı etkisi ile fenotiazinlere benzemektedir (25).

Farmakokinetik olarak ağız yolundan alındığında, gastroentestinal traktustan hızla emilmekte, açlık absorpsiyonunu arttırmakta, en yüksek kan seviyesine 0,5 – 2 saate ulaşmaktadır. Yarı ömrü 4 – 6 saat olup, %1 kadari değişmeden atılmaktadır (20). Klinik

çalışmalarda plaseboya karşı üstün bulunmuştur (10, 13, 21). Amitriptyline, imiramine, maprotilin ve mianserinle karşılaştıran araştırmalarda ise antidepressif etkisi diğerlerine eşdeğer bulunmuştur (1,2,4,7,8,10,11,14,16).

Depressif semptomatolojisi olan şizofreniklerde yarar sağlandığına dair araştırmalar vardır (9,27). Ayrıca non-endojen depresyonlarda da olumlu sonuçlar bildirilmiştir (17). Alkol yoksunluğunda tedavi edici değerinden sözedilmektedir (24). Yapılan çalışmalarda yan etkileri Trisiklik antidepressiflere göre azdır. Antikolinerjik özelliği en az düzeydedir. Bu nedenle antikolinerjik aktivitenin istenmediği durumlarda öncelikle seçilebileceği, kardiyak toksik etkisinin olmadığı, bu nedenle de kardiyak hastalarda tercih edilebileceği ifade edilmektedir (5,15,19).

Yüksek doz halinde aşırı uyku ve sedasyon görülmektedir (18). Kullanım arttıkça, bazı zaman cerrahi müdahale gerektiren priapizm, toksik delirium, Karaciğer toksisitesi, deri döküntüleri ve ejakulasyon nihibisyonu gibi yan etkiler bildirilmektedir (5).

Trazodone'un özelliklerini genel bir gözden geçirdikten sonra 38 endojen ve distimik bozukluk gösteren hasta üzerindeki ilk çalışmamızda biz trazodone'u amitriptyline ile karşılaştırmış, her iki ilacın da gerek antidepressif gerekse anksiyolitik etkilerinin farksız olduğu sonucunu elde etmiştik. Yan etkiler bakımından da trazodone amitriptyline göre daha az kardiyak yan etki ortaya çıkardığını belirtmiştir (3).

Bu vakalarımızın sayısını arttırarak daha geniş bir hasta grubu ile bulgularımızı genişletmek amacı ile araştırmamızı tamamladık ve sonuçlarını sunuyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya alınan hastalar Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'ne başvurarak tedavi amacı ile yatırılmış olan hastalar arasından rastgele seçilmiştir.

İlk görüşmeyi takiben DSM-III-R tanı ölçütlerine göre Mizaç Bozuklukları başlığı altındaki Bipolar Bozukluk-Depresyon, Major Depresyon, Distimik Bozukluk ölçütlerini dolduranlar araştırmaya alınmışlardır.

- Öykülerinde alkolden başka organik bir neden bulunanlar,
- Herhangi bir fizik hastalık belirti veya bulgusu taşıyanlar,
- Nörolojik muayenelerinde patolojik bulgu olanlar ve EEG patolojisi taşıyan hastalar araştırmamıza alınmamışlardır.

Yukarıda sözünü ettiğimiz içerme ve dışlama ölçütlerinin uygulanmasını takiben 19-60 yaşları arasında, ortalama 37.3+14.13 olan 12'si kadın, yaşları 27-64 arasında, ortalama 41.17+9.43 olan 41'i erkek olmak üzere toplam 53 hasta çalışmaya alınmış olup, bunların 33'ü Distimik, 20'si Bipolar Depresyon veya Major Depresyondur. Araştırma çift-köt kontrollü araştırma desenine göre düzenlenip yürütülmüştür.

Hastaların seçimi yapıldıktan sonra en az 7 gün ilaçsız yıkama dönemi geçirtilmişler yada en az 7 gün ilaç almamış olmalarına azami özen gösterilmiştir.

Araştırma ilaçları dışardan hiç ayrılamayacak şekilde özel kapsüller içinde önceden işaretlenmiş olarak, verenin, alanın ve değerlendirenin bilmediği sistem içinde (çift-kör) olarak verilmişlerdir.

İlaçlar hastalara klinik durumlarına göre verilmiş ve araştırma ilaçları ile tedavi 4 hafta sürdürülmüştür. Hastalara ilaç uygulanmasından önce ilaç uygulaması içinde haftada bir olmak üzere Hamilton Depresyon, Hamilton Anksiyete ölçekleri uygulanmıştır.

Yan etkiler her hafta yan etkiler ölçeğine göre izlenmiş ve her hafta EKG'leri alınmıştır.

4 haftalık araştırma süresi içinde 7 hasta nedenlerle araştırmadan çıkarılmışlardır.

Trazodone

- 1 hasta şiddetli ataksi
- 2 hasta ailelerinin ısrarı
- 1 hasta Manik faz'a geçiş

Amitriptilin

- 1 hasta ailesinin ısrarı
- 2 hasta ilaç reddi ve suicid riski ile E.K.T. tedavisine alındı.

Bu durumda toplam 46 hasta araştırmayı tamamlamıştır. Bunların 39'u erkek, 7'si kadındır.

30 hasta distimik bozukluk, 16'sı depresyon tanısı almışlardır. Araştırmayı tamamlayan hastaların yaşları 19-64 arasında olup, ortalama 40.91+11.25 dir. Erkekler 27-64 arasında, ortalama 41.20+9.79 dur. Kadınlar 19-60 arasında ortalama 39.28+18.41 dir.

Araştırmanın bitiminde kodların açılması ile 9'u Depresyon, 14'ü Distimik toplam 23 hastaya Trazodone verilmiş ve Trazodone grubunu oluşturmuşlardır.

Trazodone grubunu oluşturan hastaların 4'ü kadın, 19'u erkek olup, yaşları 19-64 arasında ortalama 41.65+13.36 dir.

Amitriptyline grubunu oluşturan 23 hastanın 3'ü kadın, 20'si erkektir. Yaşları 21-57 arasında ortalama 40.17+8.91 dir.

Amitriptilin grubu 7 depresyon, 16 Distimik hastadan oluşmuştur.

Trazodone 150-400 mg/gün ortalama 234.6+63.1 mg/gün.

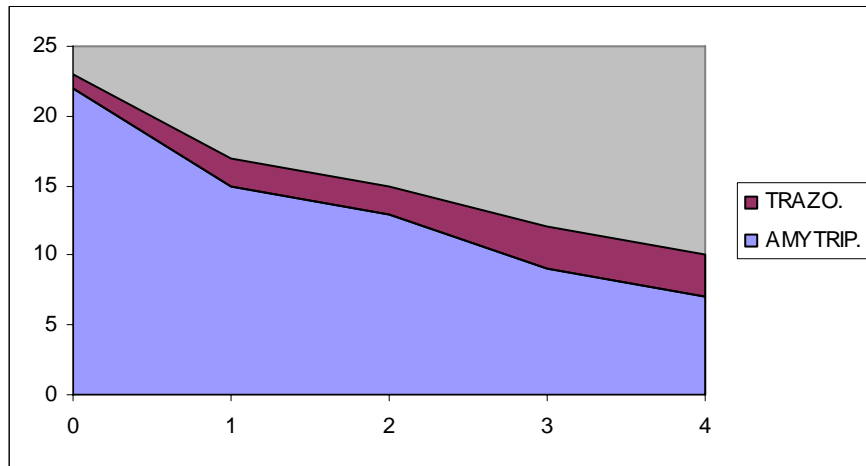
Amitriptiline ise 75-250 mg/gün ortalama 139.8+27.5 mg/gün olarak verilmiştir.

SONUÇLAR

Araştırma sonlandırıldıktan sonra yapılan değerlendirmeler ile elde edilen sonuçlar şunlardır:

- 1- Trazodone ve Amitriptiline gruplarına rastgele seçilen hastaların Hamilton Depresyon ve Anksiyete ölçeklerinde almış oldukları puanların ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark yoktur ($p>0.3$).
- 2- Tüm gruplar birlikte alındığında : Bu her iki ilacın Hamilton Depresyon Ölçeğindeki (HDÖ) puanlara etkisi grafik-1'de gösterilmiştir.

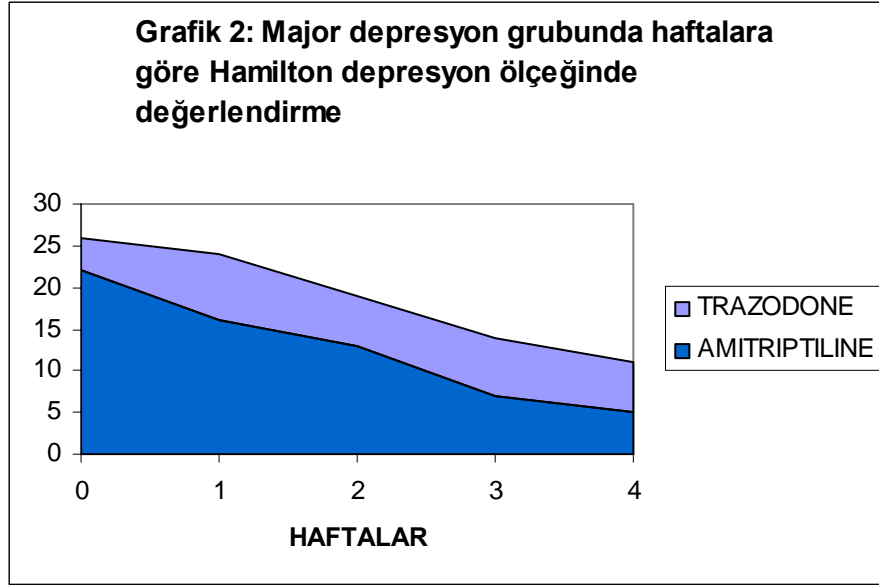
Grafik 1: Tüm depresyon gruplarında haftalara göre Hamilton Depresyon Ölçeği Değerlendirilmesi



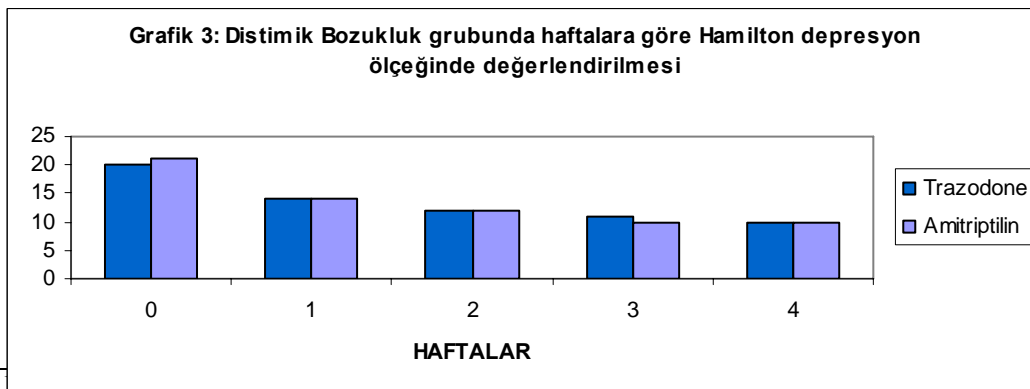
HAFTALAR

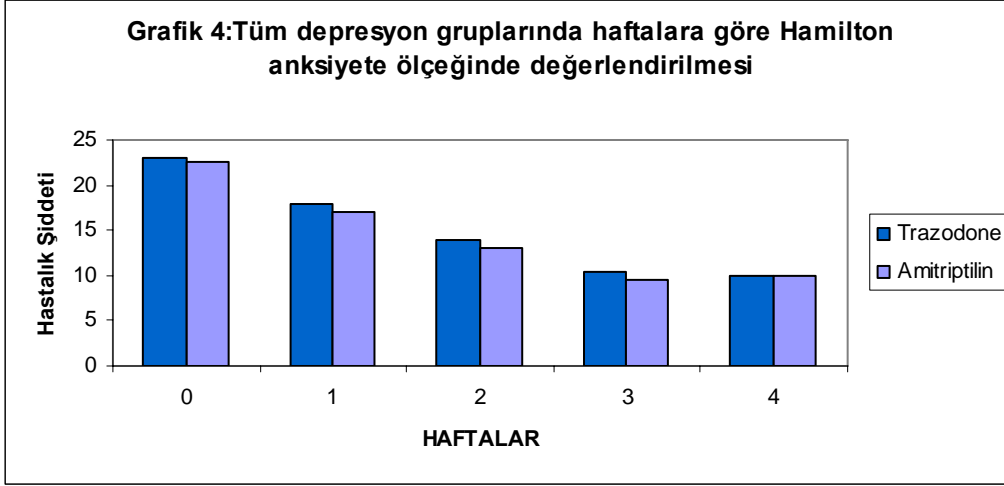
- a) Hem TR hem de AMT Depresyon puanlarını 1. haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürmektedirler ($p < 0.001$). En iyi antidepressif etki 4. haftada elde edilmektedir.
- b) TR ve AMT grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($0.2 > p > 0.1$).

3- İki Uçlu Bozukluk-Depresyon ve Major Depresyonlu hastaları içeren grupta: Her iki ilacın HDÖ puanlarına etkisi grafik 2’de gösterilmiştir.



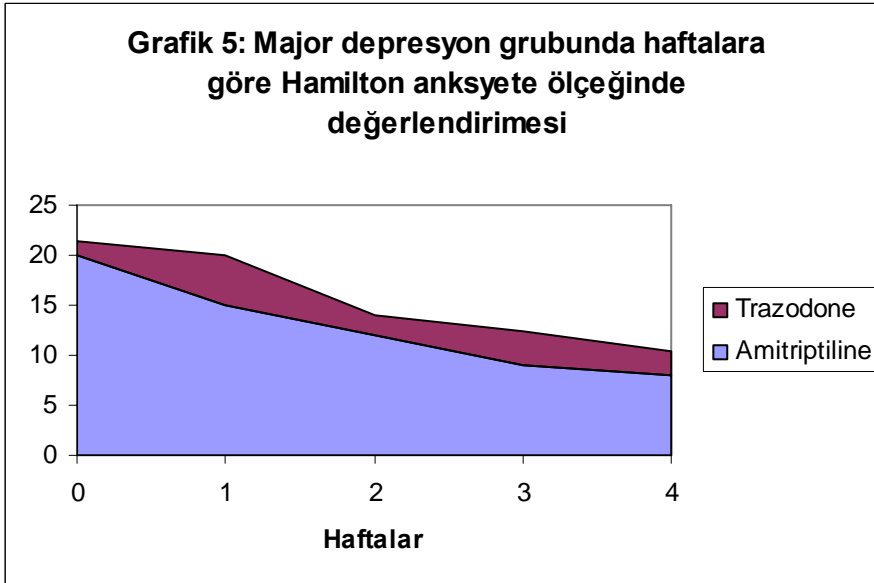
- a) Başlangıçta TR ve AMT grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($0.2 > p > 0.1$).
- b) Birinci haftada AMT daha etkili bulunmuştur ($0.2 > p > 0.01$). Diğer haftalarda ise bir fark görülmemektedir.
- 4- Distimik Bozukluk tanısı konmuş hastaları içeren grupta TR ve AMT’nin HDÖ puanlarına etkisi grafik 3’te gösterilmiştir. Her iki ilaçta birbirlerine son derece yakın bir etki gücü göstermişlerdir. Aralarında bir fark yoktur ($p > 0.5$).
- 5- Tüm hasta grupları bir arada ele alındığında, TR ve AMT’nin Hamilton Anksiyete Ölçeğindeki (HAÖ) puanlara etkisi grafik 4’te gösterilmiştir.





- a) Her ilaçta anksiyete puanlarını birinci haftadan başlayarak istatistiksel anlamlılık derecesinde düşürülmüşlerdir ($p < 0.001$).
- b) İki ilacın da bu etkileri arasında bir fark yoktur ($p > 0.5$).

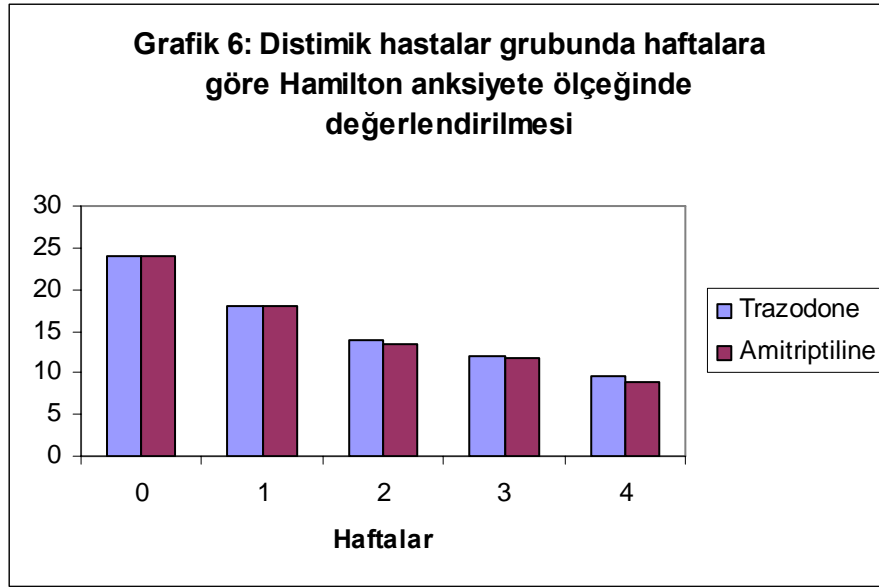
6- İki Uçlu Bozukluk-Depresyon ve Major Depresyonlu hastaları içeren grupta TR ve AMT'nin HAÖ puanlarına etkisi grafik 5'de gösterilmiştir.



- a) Tr alanlarda 1. haftada antianksiyete etki istatistik olarak bir fark göstermez iken AMT alanlarda antianksiyete etki daha anlamlıdır ($0.05 > p > 0.02$). 4. haftanın sonunda her ikisi de anlamlı derecede antianksiyete etkiye sahip bulunmuştur ($0.01 > p > 0.001$, $p < 0.001$).
- b) Her iki ilaç arasında 1. hafta dışında antianksiyete etki bakımından bir fark tespit edilmemiştir ($0.3 > p > 0.2$).

7- Distimik bozukluk tanısı almış hastaları içeren grupta TR ve AMT'nin HAÖ puanlarına etkisi grafik 6'da gösterilmiştir.

- Hem TR hem de AMT ilk haftadan başlayarak HAÖ puanlarını düşürmüşler, en iyi etki 4. haftada elde edilmiştir.
- TR ve AMT arasında istatistiksel bir fark yoktur ($p>0.3$).



YAN ETKİLER:

TR alan 27, AMT alan 26 hastada yan etkiler tablo 1'de gösterilmiştir.

TR alan 27 hastanın 4'ünde, AMT alan 26 hastanın 3'ünde hiçbir yan etki görülmemiş, TR alan bir hasta hariç diğerlerinde tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek hafif yada orta derecelerde yan etkiler izlenmiştir.

TR alan bir hastada 250 mg/gün dozunda iken şiddetli ataksi görülmüş, ilacın kesilmesi ile ataksi düzelmiştir.

Tablo 1'in incelenmesinde de anlaşılacağı gibi: SSS etkileri bakımından TR %33 oranında yan etki ortaya çıkarırken, AMT %23 oranında çıkarmıştır.

Diğer sistemlerde belirli bir gruplaşma olmamış, EKG hipotansiyon ve diğer otonomik yan etkileri AMT daha fazla yapar görülmüştür.

TR alan erkek hastalarımızda (41 erkek) hiçbir priapizm görülmemiştir.

Tablo 1: YAN ETKİLER

	TRAZODONE (27)	AMITRIPTİLİN (26)
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ	ATAKSİ 1 %3.7 AŞIRI UYKULULUK 7 %25.9 İMSOMNİ 2 %7.4 GÖRME BULANIKLIĞI 2 %7.4	PARESTEZİ 1 %3.8 AŞIRI UYKULULUK 5 % 19.2 ----- GÖRME BULANIKLIĞI 1 %3.8
GİS	KARIN AĞRISI 1 %3.7 DİYARE 1 %3.7 BULANTI 2 %7.4 KABIZLIK 2 %7.4	KARIN AĞRISI 1 %3.8 ----- ----- KABIZLIK 5 %19.2
SGOT, SGPT YÜKSEKLİĞİ	SGOT, SGPT YÜKSEKLİĞİ 3 %11.1	SGOT, SGPT YÜKSEKLİĞİ 4 %15.3
KALP-DAMAR SİSTEMİ	SİNÜSAL TAŞİKARDİ 5 %18.5 POSTURAL HİPOTANSİYON 6 %22.2 EKG DEĞİŞİKLİKLERİ 4 %14.8 (ST elevasyonu ve T dalgası değişikliği)	SİNÜSAL TAŞİKARDİ 5 %19.2 POSTURAL HİPOTANSİYON 9 %34.6 EKG DEĞİŞİKLİKLERİ 9 %34.6 (ST elevasyonu ve T dalgası değişikliği)
OTOMATİK BELİRTİLER	HİPOSALİVASYON 10 %38.5 HİPERSALİVASYON 1 %3.7 YORGUNLUK 2 %7.4 HALSİZLİK 2 %7.4	HİPOSALİVASYON 10 %38.5 ----- YORGUNLUK 1 %3.8 HALSİZLİK 1 %3.8
DERİ	ALERJİK DERİ DÖKÜNTÜSÜ 1 %3.7	-----
HEMATOLOJİK BELİRTİLER	-----	-----

TARTIŞMA:

Yeni nesil antidepressiflerden Trazodone'u bir trisiklik antidepressif olan amitriptilin ile karşılaştırdığımız bu araştırmada:

- İki Uçlu Bozukluk (Bipolar)-Depresyon, Major Depresyon ve Distimik Bozukluk tanısı almış hastalarımızda antidepressif ve antianksiyete etki bakımından amitriptilin ile Trazodone arasında belirgin bir fark olmadığı, Trazodone'un belirgin bir antidepressif ve antianksiyete etkiye sahip olduğu görülmüştür. Bu bulgumuz, literatürdeki diğer çalışmalar ile uygunluk içerisindedir (6,7).
- 9 hastalık kısmen küçük bir grup olan Major Depresyon ve İki Uçlu Bozukluk, Depresyon grubunda Trazodone, Amitriptilin'e göre daha geç etkili olmuştur. Ancak grubun küçüklüğü, yorum yapmayı güçleştirmektedir.
- Distimik bozukluk grubunda ise her iki ilaç da birbirlerine çok yakın bir etkililik göstermişlerdir. Literatürde Nevrotik Depresyonda Trazodone'un etkisini inceleyen çalışmalarda, bugün Distimik Bozukluk içinde düşünülen bu tür vakalardaki etkisini desteklemektedir (17).

Yan etkiler bakımından, özellikle bilinen trisiklik antidepresiflerin yan etkilerinden arınmış bir ilacın bulunması şüphesiz yarar sağlayacaktır. Bizim bu araştırmamızda Trazodone Amitriptiline göre daha az kardiyovasküler ve otonomik yan etki ortaya çıkarmıştır. Bu bulgumuzda literatüre uymaktadır (5). Bizim erkek vakalarımızda priapizm görülmemiştir. Bir hastamızda ataksi görülmüş ve ilacı kesmeyi gerektirmiştir.

Literatürde pek sözü edilmeyen eritmeli deri döküntüsü Trazodone alan bir hastamız da görülmüştür.

SONUÇ:

Trazodone Amitriptiline göre daha az kardiyovasküler ve otonomik yan etkiler ortaya çıkarmaktadır.

KAYNAKLAR:

- 1- All-yassiri, M.M., Ankier, S.I., Bridges, P.K.: A double blind comparison of efficacy and safety o trazodone and imipramine in endogenous depression. *J.Aff.Ds.* 5: 333,340, 1983.
- 2- Aprile, F., Dionisoi, A., De Gregorio, M.: Etoperidone, maprotiline and trazodone for the therapy of severe depressive conditions requiring hospital admission-a standart controlled study. *Acta Theuropeutica.* 9:353-366, 1983.
- 3- Arkonaç, O., Tuncfer, C., Verimli, A., Beyazyürek, M., Ersül, Ç., Kalyoncu, A., Toker, F., Karamustafalıoğlu, O.: Değişik depresyon gruplarında Trazodone'un etkisi. *Düşünen Adam*, 2: 65-69, 1988.
- 4- Beaumont, G., Gringras, M., Ankier, S.I.: Trazodone and Mianserin in general practice. *Psychopathology*, 12: 24-29, 1984.
- 5- Blackwell, B.: Newer antidepressant drugs (in psychopharmacology the third generation progress ed. H.Y. Meltzer Raver. Pres. Newyork. 1987 p: 1045.
- 6- Brodgen, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., Avery, G.J.: Trazodone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. *Drugs.* 21: 401-429, 1981.
- 7- Carney, P.A., Healy, D., Leonard, B.E.: A double-blind study to compare trazodone with amipriptyline in depressed patients *Psychopathology* 17: 37-38, 1984.
- 8- De Gregorio, M., Dionisio, A: A controlled clinical study of a new antidepressant (trazodone) *Panminerva Medica.* 13:27-30, 1971.
- 9- Deutsch, M., Ben, T.C., Lehmann, H.E.: A standart controlled clinical study with trazodone in schizophrenic patients *Psychopharm.* 3:13-14, 1977.
- 10- Fabre, L.F., Mclendon, D.M., Gainey, A: Trazodone efficacy in depression: A double blind comparison with imipramine and placebo in day hospital type patients. *Current Ther. Res.* 6:827-834, 1979.

- 11-Feigner J.P., Merideth, C., Hendrickson, G.: Maintenance antidepressant therapy: A double blind comparison of trazodone and imipramine, *J. Clin. Psychopharm.* 6:45-48, 1981, Suppl.
- 12-Georgotas, A., Forsell, T.L., Mann, J., Kim, M., Gershon, S.: Trazodone hydrochloride: A wide spectrum antidepressant with a unique. *Pharmotherapy*, 2:255-265, 1982.
- 13-Gerner, R., Estabrook, W., Steuner, J., Jarvik, L.: Treatment of Geriatric depression with trazodone, imipramine, an placebo: A double blind study. *J. Clin. Psych.* 40: 216-220, 1980.
- 14-Gershon, S., Newton, R.: A multicenter controlled evaluation of trazodone in endogenous depression. *Exc. Med* 1:42-53, 1980.
- 15-Gershon, S., Newton, R.: Lack of anticholinergic side effects with a new antidepressant-trazodone. *J. Clin Psychiatr.* 41:100-104, 1980.
- 16-Gershon, S., Mann, J., Newton, R.: Evaluation of trazodone in the treatment of endogenous depression: Results of multicenter double blind study. *J. Psychopharm.* 1:39-44, 1981.
- 17-Goldberg, H.L., Finnerty, R.J.: Trazodone in the treatment neurotic depression. *J. Clin. Psychiat.* 41:430-434, 1980.
- 18-Henry, J.A., Ali, C.J., Caldwell, R., Flanagan, R.J.: Acute trazodone poisoning: Clinical signs and plasma concentrations. *Psychopathology*. 17: 77-87, 1984.
- 19-Himmelhoch J.M. & Scheetman, K., Auchenbach: The role of trazodone in the treatment of depressed cardiac patients, *Psychopathology*, 17:51-63, 1984.
- 20-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 UUSR the Serbsky Central research institute of forensic psychiatry and F. Angelini research institute. Rome, Italy, Moscow, 1977 (tyrer, P.J. *Drugs in Practice*. Butterworths, 1982'den alınmıştır).
- 21-Mann, J.J., Georgotas, A., Newton, R., Gershon, B.: A controlled study of trazodone, imipramine and placebo in out patients with Endogenous depression. *J. Clin. Psychopharm.* 2: 75-80, 1981.
- 22-Meltzer, H.Y., Lowy, M.T.: The serotonin hypothesis of depression (in psychopharmacology. Third generation progress. Ed: Meltzer, H.Y., Raven Press, Newyork, 1987) P:513-523.
- 23-Riblet, L.A., Taylor, D.P.: Pharmacology and neurochemistry of trazodone, *J. Clin. Pharm.* 1: 17-21, 1981.
- 24-Roccatagliata, G., Albano, G., Mattini, M., Faralli, S.: Alcohol withdrawal syndrome treatment with trazodone. *Int. Pharmacopsychiat.* 15: 105-110, 1980.

- 25-Silvestrini, B., Cioli, V., Burberi, S., Catanese, B.: Pharmacological properties of AF 1161, a new psychotropic drug. *J. Neuropharm.* 7:587-599, 1968.
- 26-Silvestrini, B., Valeri, P.: Trazodone, a new anenue in the treatment of depression. *Psychopharm.* 17:3-14, 1984.
- 27-Singh, A.N., Saxene, B., Nelson, H.L.: A controlled clinical study of trazodone in chronic schizophrenic patients with pronounced depression sytmatology. *Cur. Ther. Res.* 4: 485-501, 1978.