

DEPRESYONDA MOCLOBEMİD TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Tunç ALKIN, Zeliha TUNCA

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

ÖZET

Bu 6 haftalık, açık çalışmada, moclobemide alan ve depresif bozukluğu olan 33 hasta değerlendirilmiştir. 6 haftanın sonunda çalışmayı bitiren 29 hastanın 24'ünde (%82.8) moclobemid etkili bulunmuştur. Hastaların %62.1'inde yan etkiler gözlemlenmiştir. Ancak bu yan etkiler iyi tolere edilmiş ve yalnızca 2 hastada tedavi erken sonlandırılmıştır.

Anahtar sözcükler: Moclobemide, etkinlik, yan etkiler.

SUMMARY

In this 6-week, open study, 33 patients with depressive disorder receiving moclobemide has been evaluated. At the end of 6 week, moclobemide appeared to be effective in 24 (82.8%) of 29 patients who terminated the study. Adverse side-effects were observed in 62.1% of the patients. However these side-effects were well tolerated and only in 2 patients the treatment terminated prematurely.

Key words: Moclobemide, efficacy, side-effects

Moclobemide hızlı ve kısa etkili, reversibl bir monoamino oksidaz A (MAO-A) inhibitörüdür (1,2). Bu şekilde serotonin, noradrenalin ve dopaminin deaminasyonunu inhibe etmektedir. Yeni kuşak antidepresan olarak depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Plasebodan daha etkili, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlarla aynı derecede etkili olduğu gösterilmiştir(3-6). Farklı depresyon alt gruplarında da etkili bulunmuştur(7). Yan etkileri az olup, özellikle antikolinergik yan etkilerin olmayışı nedeniyle

trisikliklerden daha iyi tolere edilmektedir(7-9). Biz de bu çalışmayla bir grup depresif hastada moclobemidin etkinliğini ve yan etki profilini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 19-64 yaşları ($\bar{X}=39.89\pm 14.48$) arasında bulunan 8 erkek ve 25 kadından oluşan, DSM-III-R ölçütlerine göre majör depresif episoda veya distimik bozukluğa uyan ve

Hamilton Depresyon Ölçeğinde (HAM-D) 17 ve yukarı puan alan 33 depresif hasta alınmıştır. Çalışma açık ve kendi içinde karşılaştırmalı olarak tasarlanmıştır.

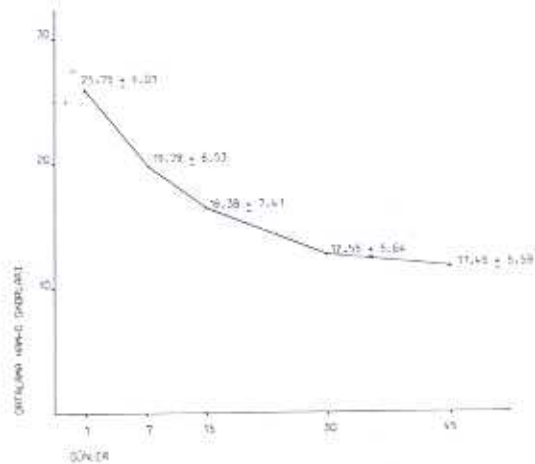
Tedaviye moclobemid 300 (3X100) - 450 (3X150) mg/gün dozla başlanmıştır. Hastalar 6 hafta izlenmiş, tedavinin 1., 7., 15., 30. ve 45. günlerinde klinik olarak değerlendirilmiş ve HAM-D ölçeği uygulanmıştır. Bu süre içinde HAM-D skorları, hastanın durumu ve yan etkiler göz önüne alınarak gerektiğinde 600mg/gün doza kadar çıkmıştır. Çalışma sırasında hastaların diyetlerinde tiramin kısıtlaması yapılmamış ve yaşam olaylarına yönelik girişimler dışında sistemli psikoterapi uygulanmamıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 16'sı (%48.5) DSM-III-R major depresyon ölçütlerini karşılamaktadır. Kalanların 5'i (%15.1) rekürren major depresyon, 5'i (%15.1) distimik bozukluk, 3'ü (%9.1) çifte depresyon, 2'si (%6.1) organik etiyojili major depresyon, 1'i (%3.0) yas reaksiyonuyla komplike distimi, 1'i (%3.0) ise post psikotik depresyon tanıları almışlardır. Görülen belirtilere göre depresyon alttıplerinin dağılımı şu şekildedir: 10 olgu (%30.3) depresyon ve anksiyete, 9 olgu (%27.2) somatik semptomlu depresyon, 6 olgu (%18.2) retarde depresyon, 5 olgu (%15.1) ajite depresyon, 3 olgu (%9.1) nörotik depresyon.

Hastaların başlangıç (1. gün) HAM-D puanları 17-38 (ortalama 25.75 ± 6.01) arasındadır. 6 hafta süresince ortalama HAM-D skorlarındaki

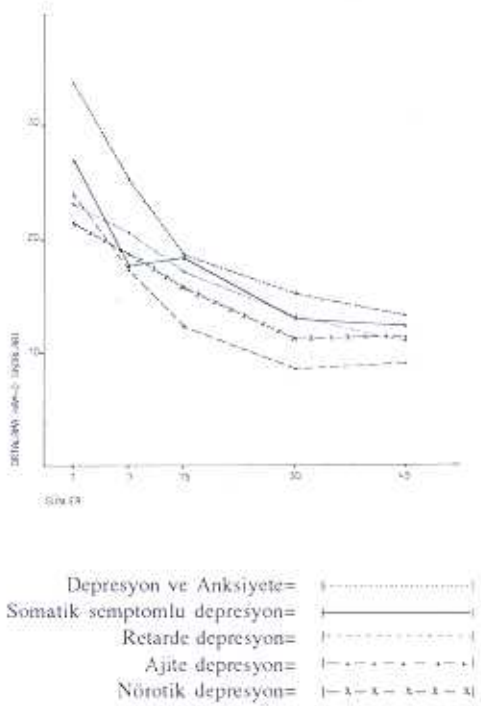
değişmeler (Şekil 1)'de gösterilmiştir. Tedavi süresince giderek azalan ortalama HAM-D puanları 6. haftada 2-22 (ortalama 11.5 ± 5.6) arasında olup, 19 olguda (%65.5) %50'nin üzerinde düşüş göstermiştir. Çalışmayı tamamlayan 29 hastada klinik gözleme göre elde edilen terapötik etki (Tablo 1)'de sunulmuştur. Klinik değerlendirmeyle "iyi" (n=10, %34.5) ve "çok iyi" (n=14, %48.3) düzelme gösteren hastaların oranı toplam %82.8'e ulaşmaktadır. Klinik görünümüne göre depresyon alttıplerinin moclobemide yanıtları (Şekil 2)'de gösterilmiştir. Farklı depresyon tiplerinin ilaca yanıt hızlarında da farklılıklar vardır.



Şekil 1. Hastaların ortalama HAM-D skorlarının tedavi boyunca değişimi

Tablo 1. Tedavi sonunda klinik gözleme göre moclobemidin etkinliği (n=29)

Sonuçtaki Terapötik Etki	n	%
Çok iyi	14	48.3
İyi	10	34.5
Orta	4	13.8
Değişme yok	1	3.5

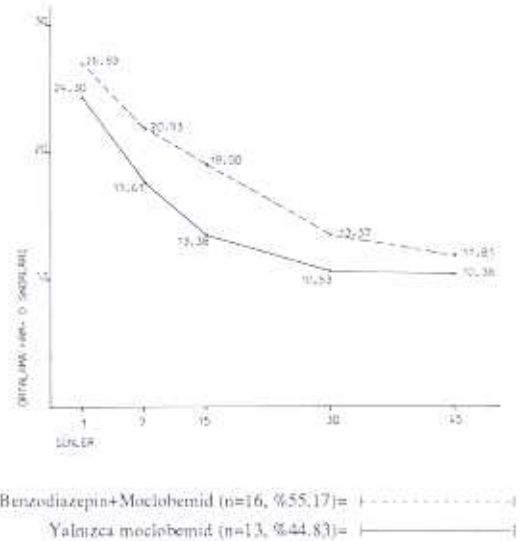


Şekil 2. Depresyon alttıplerine göre ortalama HAM-D skorlarının tedavi boyunca değişimi

Tedavi sırasında moclobemide ek olarak benzodiazepin alanlarla, yalnızca moclobemide alanların ortalama HAM-D puanlarının karşılaştırılması (Şekil 3)'te gösterilmiştir. Gözlemlenen ya da bildirilen yan etkiler 18 hastada (%62.1) saptanmıştır. Hastalarda görülen yan etkiler Tablo II'de gösterilmiştir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, GIS yakınmaları ve uykusuzluktur. İki hastada yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirmiştir. Çalışma sırasında 12 hastada (%41.4) eşlit eden başka hastalıklar ya da ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle analjezik antihipertansif, antiinflamatuvar vb. gibi çeşitli ilaçlar kullanıldı. Herhangi bir ilaç etkileşimi gözlemlenmemiştir.

Tablo I. Tedavi sonunda klinik gözleme göre moclobemidin etkinliği (n = 29)

SONUÇTAKİ TERAPÖTİK ETKİ	n	%
ÇOK İYİ	14	48.3
İYİ	10	34.5
ORTA	4	13.8
DEĞİŞME YOK	1	3.5



Şekil 3. Benzodiazepin ve moclobemid kullanan hastalarla, yalnızca moclobemid kullanan hastaların ortalama HAM-D skorlarının karşılaştırılması

Tablo II. Hastalarda belirlenen yan etkilerin dağılımı.

YAN ETKİ TÜRÜ	n	%
BAŞAĞRISI	7	24.1
BAŞ ÖDNMESİ	6	20.7
UYKUSUZLUK	4	13.8
GIS YAKINMALARI	4	13.8
HUZURSUZLUK	3	10.3
SERSEMLİK	2	6.9
PARESTEZİLER	2	6.9
TREMOR	1	3.5
ZAYIFLAMA	1	3.5
SIK İDRARA GİTME	1	3.5
DiĞER	5	17.2

TARTIŞMA

Klinik izlenime göre moclobemide iyi ya da çok iyi yanıt verenlerin oranı %82,8'dir. (Tablo I). Başka çalışmalarda bu oran %57-81,3 arasında bulunmuştur(6,7,9-12). HAM-D skorları gözönünde tutularak, skorlarda %50'den fazla azalma oranı da antidepresan ilaç çalışmalarında nesnel bir ölçü olarak kullanılmaktadır. Hastaların 19'unda (%65,5) HAM-D'de %50'nin üstünde düzelme saptanmıştır. Moclobemid için bu oranı Laux ve arkadaşları(6) %73, Baumhackl ve arkadaşları(13) ise %62 olarak bildirmiştir. İlacın etkinliği açısından bulgularımız söz konusu sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Retarde depresyonlu hastalar moclobemide daha iyi yanıt vermişlerdir(Şekil 2).

Başlangıç HAM-D skorları daha yüksek olan ajite depresyonlu hastalar da iyi yanıt vermişlerdir. Bu moclobemidin retarde depresyona olduğu kadar ajite depresyona da etkili olduğu biçimdeki bulguları desteklemektedir(7). Somatik semptomlu depresif hastaların HAM-D skorları 2.-3. haftalarda 7. gün skorlarına göre artmış olup, bu durum hastaların somatizasyon eğilimlerinin sürmesi ve/veya ilaç yan etkilerine bağlı olabilir.

Hastalarda anksiyete semptomları sık görülmüştür. Bazı hastalarda anksiyete depresyona eşlik ederken, bazılarında tedavi sürecinde ortaya çıkmıştır. Hastaların 16'sında (%55,2) uykusuzluk ve anksiyete nedeniyle benzodiazepin verilmiştir. Baumhackl ve arkadaşlarının(13) çalışmalarında da hastaların %50'sinde benzodiazepin kullanılmıştır. O çalışmada benzodiazepin

kullanan hastaların daha az düzeldikleri bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzodiazepin kullananlar daha az ve daha yavaş düzelme göstermişlerdir (Şekil 3). Benzodiazepinler, 10 hastada tedavinin başlangıcında moclobemidle birlikte başlanmış, 6 hastaya ise 7. günden sonra eklenmiştir. Tedaviye yanıtı yetersiz olarak değerlendirilen 5 hastanın 4'ü benzodiazepin de kullanmışlardır. Ancak benzodiazepin kullananlarda 1. gün HAM-D skorlarının, benzodiazepin kullananlara göre daha yüksek oluşu, benzodiazepin verilen hastalarda depresyonun nicelik ve nitelik olarak farklı olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlarımız Baumhackl ve arkadaşlarının(13) bulgularına uymaktadır, ama aynı zamanda benzodiazepin kullanımının moclobemide uyumu artırdığı izlenimi edinilmiştir.

18 hastada (%62,1) ilaç yan etkileri gözlemlenmiş ya da hastalarca belirtilmiştir (Tablo II). Çeşitli yayınlarda yan etki görülme oranı %40-83 arasında bildirilmiştir(9,10,14). Çalışmamızda en sık karşılaşılan yan etkiler; baş ağrısı (%24,1), baş dönmesi (%20,7), uykusuzluk (%13,8), GIS yakınmaları (%13,8) ve huzursuzluktur (%10,3). Uykusuzluk daha çok "uykuya dalma güçlüğü" biçimindedir. Stabl ve arkadaşlarına(8) göre en sık görülen yan etki bulantıdır ve bunu uykusuzluk, huzursuzluk, ajitasyon izlemektedir. Amrein'e(2) göre moclobemidin yan etkileri an olup, plaseboda biraz fazladır.

Bu yan etkiler hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ya da semptomatik tedaviyle kolayca denetlenmiştir. Tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etkiler yalnızca 2 hastada ortaya çıkmıştır. Ajitasyonu ön planda olan rekürren major depres-

yonlu bir hastada 600mg/gün moclobemid ajitasyonu arttırıcı bir rol oynamıştır. Anksiyetesi 40mg/gün diazepamı karşı denetlenemeyen hastada ilaç kesilmiştir. Daha önce geçirdiği bir kalp operasyonuna ikincil olarak depresyonu olan hasta ise ilaçla ilişkisi kuvvetle olası bir hipertansiyonun ortaya çıkması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Buna karşılık hipertansiyonu olan bir başka hastada moclobemidin olumsuz etkisi olmamış ve diğer hastalarda da önemli bir kan

basıncı değişikliği saptanmamıştır. Antikolinergik yan etki görülme oranı düşüktür ve yalnızca 1 hastada görülmüştür.

Sonuç olarak, yeni bir antidepresan kuşağından olan moclobemid depresyon tedavisinde etkin bir ilaç olup, tedaviyi kesecek yada kısıtlayacak düzeyde ciddi yan etkileri azdır. Şiddetli yan etkilerin azlığı hastanın ilaç uyumunu arttırdığı için tedaviden sonuç alınmasında önemli bir etken olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Da Prada M, Kettler R, Keller HH, Burkard WP, Muggli-Maniglio D, Haefely WE. Neurochemical profile of moclobemide, a short-acting and reversible inhibitor of monoamine oxidase Type. *AJ Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 400-14.
2. Amrein R, Allen SR, Guentert TW, et al. The pharmacology of reversible monoamine oxidase inhibitors. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (Suppl.6): 66-71.
3. Botte L, Gilles C, Evrard L, et al. Moclobemide versus placebo in the treatment of depression: a multicentre study in Belgium. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82 (Suppl. 360): 42.
4. Larsen JK, Holm P, Hoyer E, et al. Moclobemide and clomipramine in reactive depression. A placebo-controlled randomized clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 530-6.
5. Laux G, Beckmann H, Classen W, Becker T. Moclobemide and maprotiline in the treatment of inpatients with major depressive disorder. *J Neurol Transm* 1989; 28 (Suppl.):45-52.
6. Versiani M, Oggero U, Alterwain P, et al. A double-blind comparative trial of moclobemide V. imipramine and placebo in major depressive episodes. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (Suppl. 6): 72-7.
7. Angst J, Stabl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl.): 109-13.
8. Stabl M, Biziere K, Schmid-Burgk W, Amrein R. Review of comparative clinical trials moclobemide vs. tricyclic antidepressants and vs placebo in depressive states. *J Neurol Transm* 1989; 28 (Suppl.): 77-89.
9. Bakish D, Bradwejn J, Nair N, Mc Clure J, Remick R, Bulger L. A comparison of moclobemide, amitriptyline and placebo in depression: a Canadian multicentre study. *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl.): 98-101.
10. Bougerol T, Uchida C, Gachoud JP, Köhler M, Mikkelsen H. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with fluvoxamine in depressive disorder (DSM-III). *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl.): 102-8.
11. Ose E, Holm P. Moclobemide and placebo in mild major depression: a double blind randomized trial. *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl.): 114-5.
12. Moll E, Stabl M, Wegscheider R, Amrein R. Long-term treatment with moclobemide. An open-label, non-comparative, multiple-distributed study in patients with a major depressive episode as defined by DSM-III. *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl.): 120-2.
13. Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R et al. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III). An Austrian double-blind multicentre study. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (Suppl.): 78-83.
14. Macher JP, Mirabaud C. A double-blind comparison of moclobemide and amineptine in the treatment of depressed out-patients. *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl.): 116-7.