

MAJOR DEPRESYON SAĞALTIMINDA MOKLOBEMİD'İN ETKİNLİĞİ*

Uzm. Dr. Ayhan EĞRİLMEZ*, Dr. Ömer AYDEMİR*,
Dr. Cumhur ÖNAL*, Prof.Dr. Savaş KÜLTÜR**.

ÖZET

Bir reversibl MAO-A inhibitörü olan moklobemidin antidepresan etkinliği ve tolerabilitesi, DSM.III tanı ölçülerine göre major depresif epizod tanısı alan, Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) puanı 16 ve üzerinde olan 19 yatan hastada dört haftalık açık bir çalışma dizaynıyla araştırıldı. Çalışma sonunda HDDÖ ortalama puanlarında istatistiksel düzeyde anlamlı düşüş saptandı. HDDÖ puanlarının 10 hastada (% 52.63) başlangıç düzeyinin yarısından fazla düştüğü görüldü. Moklobemidin yan etkilerinin çok az ve geçici olduğu ve klasik MAO inhibitörlerine özgün yan etkileri sergilemediği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Moklobemid, major depresyon sağaltımı
Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 5:(1-4) (46-50),1995.

SUMMARY

The Efficacy of Moclobemide in Treatment of Major Depression

The effectiveness and the tolerance of moclobemide -one of the reversible inhibitors of MAO-A were assessed in an open clinical trial on 19 inpatients with major depression according to DSM.III and with a score of 16 or more on Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD). As a result, a statistically significant decrease at HRSD scores was observed. The scores of 10 patients (%52.63) on HRSD were decreased more than half of the initial scores. The adverse effects of moclobemide were negligible and transient and were not similar to the adverse effects of the old MAOI's.

Key Words: Moclobemide, treatment of major depression
Bull.Clin. Psychopharmacol., 5:(1-4) (46-50),1995

*Psikiyatri uzmanı, ** Psikiyatri Profesörü, İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Psikiyatri Servisi

GİRİŞ

MAO inhibitörleri antidepresan olarak kullanılan ilk ajanlardan olmalarına karşın, en başta "peynir etkisi" ve hepatik toksisite olmak üzere çeşitli ciddi yan etkileri nedeniyle 1960'lı yıllarda kullanımları belirgin biçimde azalmış ve sınırlanmıştır (1). Depresyon sağaltımında etkin olmalarına karşın irreversible yan etkilere sahip olmaları yeni arayışlara neden olmuş ve sonuçta reversibl ve selektif MAO-A inhibitörü üçüncü kuşak MAO'leri sentezlenmiştir.

Moklobemid bu yeni kuşak MAO inhibitörlerinden biridir, selektif olarak MAO-A enzimini inhibe eder ve

klasik MAO'lerinin tersine inhibisyonu reversibidir (2,3,4). İlacın antidepresan etkinliği birçok klinik çalışma ile kanıtlanmıştır (5,6,7,8). Çalışmalarda ilacın etkinliğinin trisiklik antidepresanlardan (TSA) farklı olmadığı, tolerabilitesinin ise TSA'lardan çok daha iyi olduğu vurgulanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, ülkemizde de klinik kullanıma giren moklobemid'in klinik etkinliğinin ve tolerabilitesinin major depresyonlu hastalarda araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmayı Eylül 1991-Nisan 1993 tarihleri arasında İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Psikiyatri Servisi'nde yatarak sağaltımı gören 19 hasta tamamlamıştır. Hastaların DSM.III ölçülerine göre major depresif epizod tanısını karşılamaları ve 17 maddelik Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nde en az 16 puan almaları ve 18 yaşından büyük olmaları koşulları aranmıştır. Son 3 günde antidepresan kullanan, son bir ayda elektrokonvulsif tedavi uygulanan, gebe ve emziren hastalar dışlanmıştır.

Araştırma açık ve kontrolsüz yapılmış ve moklobemid 450 mg/gün dozunda başlanmıştır, ara değerlendirmelerde yeterli klinik etkinliği sağlanmadığı düşünülen hastalarda 600mg/gün'e çıkılmıştır. 70 yaşındaki bir hastada 300mg/gün doz uygulaması yeğlenmiştir. 7. gün değerlendirmesinde 5.15. gün değerlendirmesinde ise 6 hastanın dozları

600 mg/gün'e çıkılmıştır. 1., 7., 15., ve 30. günlerde HDDÖ ve klinik etkinlik ve toleransı içeren çeşitli parametreler yinelenmiştir. Ayrıca nabız, kan basıncı, kilo değişiklikleri kaydedilmiş, sonunda terapötik etki global olarak çok iyi-iyi-orta ya da değişiklik yok seçeneklerini içeren bir derecelendirme sistemiyle değerlendirilmiştir.

Ek ilaç olarak sadece benzodiazepin kullanılmıştır. Hastalardan 16'sına insomni ve anksiyete semptomları nedeniyle değişik dozlarda diazepam verilmiştir.

Hastaların biri dışında tümü çalışmayı süresinde tamamlamışlar, bir hastada çalışmanın 22. gününde ortaya çıkan intihar girişimi nedeniyle ilaç kesilmiş ve değerlendirme o günkü HDDÖ puanı üzerinden yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların 9'u erkek, 10'u kadındı. Hastaların 14'ü (% 73.68) evli 3'ü (% 15.79) bekar, biri dul, biri ise boşanmıştır. Hastalar 23-70 yaş arasında olup yaş ortalaması 47.31 ± 14.08 idi. Kolaylaştırıcı etmenler incelendiğinde, 11 hastada (%57.89) psikososyal stres etmenleri, 2 hastada (% 10.53) psikosomatik hastalık saptanmıştır.

Hastaların 14'ünde (% 73.68) önceden depresif epizod öyküsü, 4'ünde ise manik epizod öyküsü bulunmaktaydı.

Hastaların ICD-9 tanıları Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo I. Hastaların ICD-9 tanıları.

ICD - 9 TANILARI	SAYI	%
ENDOJEN DEPRESYON, UNİPOLAR	13	68.4
ENDOJEN DEPRESYON, UNİPOLAR+NEVROTİK DEPR.	2	10.5
ENDOJEN DEPRESYON, BİPOLAR	4	21.1

Hastalardaki klinik tablo ve epizod tipi sırasıyla tablo 2 ve 3'te görülmektedir.

Tablo 2. Hastalardaki Klinik Tablo

KLİNİK TABLO	SAYI	%
Uzun süredir süren tablo	0	0
Kronik bir durumun alevlenmesi	3	15.79
Daha önceki benzer tablonun yinelenmesi	12	63.16
Daha önce görülen tablolardan farklı	0	0
İlk atak	4	21.05

Tablo 3. Hastaların epizod tipi.

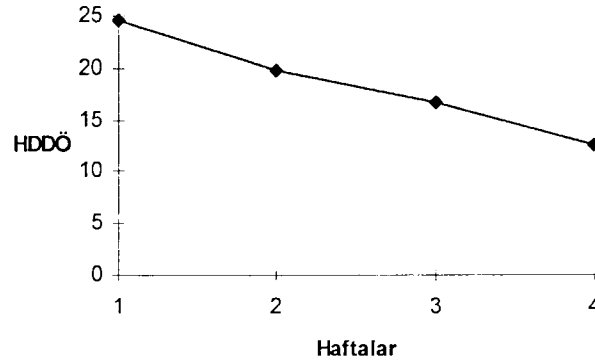
EPIZOD TİPİ	SAYI	%
Depresyon ve anksiyete	4	21.05
Somatik semptomların egemen olduğu tablo	4	21.05
Retarde depresyon	8	42.11
Ajite depresyon	03	15.79

Antidepresan Etkinlik

Hastaların HDDÖ düzey ortalamalarının çalışma sırasındaki değişimi Tablo 4'te ve şekil 1'de görülmektedir. Tablo 4'te ayrıca HDDÖ'nin 1., 2., 3., ve 7. itemlerine ait puan ortalamaları da verilmiştir. Hastaların 16'sında uykusuzluk ve/veya anksiyete

nedeniyle diazepam kullanıldığından, ve diğer itemlerin bu ek medikasyondan etkilenmiş olabilecekları düşünüldüğünden sadece bu itemlerin değerlendirmeye alınmıştır.

Şekil 1 HDDÖ düzeylerinin sağaltım süresince değişimi



Tablo 4. HDDÖ puanlarının sağaltım süresince değişimi.

	D 0	D 7	D 14	D 30	D f	p
HDDÖ (TOPLAM)	24.57	19.68	16.57	12.63	48.6	+
HDDÖ İtem 1 (Depresif mizaç)	3.57	3.11	2.68	2.00	43.9	-
HDDÖ İtem 2 (Suçluluk düşünceleri)	1.00	1.05	0.79	0.52	48.0	-
HDDÖ İtem 3 (İntihar düşünceleri)	1.57	0.53	0.53	0.52	67.2	-
HDDÖ İtem 7 (Aktivitelerle uğraşabilme)	3.10	2.68	2.16	1.57	49.3	-

D f = D 0_D 30 düzey düşüşü (% olarak), p=istatistiksel anlamlılık.

HDDÖ düzey düşüşü 10 hastada (%52.63) % 50'den fazla bulunmuştur.

HDDÖ toplam düzeylerinin sağaltım öncesi ve sonu değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (T=5.8531, p<0.005). Diğer dört itemin ortalamalarının hepsinde çalışma sonunda azalmalar olduğu ve en belirgin azalmanın intihar düşünceleri ile ilgili 3. itemde olduğu görülmektedir. Ancak bu azalmalar istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmamıştır.

Öte yandan bir hastada 22. günde intihar girişimi gözlenmiştir. Bu hastanın HDDÖ puanlarında ilk güne göre artış olduğu gözlenmiştir. Girişim hastanın kullanmakta olduğu kardiak ilaçlarla gerçekleştirilmiş ve önlem olarak pacemaker takılması gerekmiştir. Dört haftalık sağaltım sonrası ilacın terapötik etkisinin global klinik değerlendirilmesinin sonuçları Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5. Dört haftalık sağaltımı sonrası terapötik etkinin global klinik değerlendirmesi.

DEĞERLENDİRME	SAYI	%
ÇOK İYİ	4	21.05
İYİ	8	42.10
ORTA	4	21.05
DEĞİŞİKLİK YOK	3	15.80

Terapötik etki değerlendirmeleri ile ICD-9 tanıları, kolaylaştırıcı etkenler, klinik tablo, epizod tipi gibi değişkenler arasındaki ilişki gözden geçirilmiş ancak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bipolar bozukluk tanılı 4 hastada global değerlendirme sonuçlarının, 2

hastada "çok iyi", 2 hastada ise "iyi" olduğu dikkat çekmiştir. Double depresyon (nevrotik depresyon + major depresyon) olarak tanı alan iki hastadan birinde değişiklik gözlenmezken birinde "orta" derecede düzelme görülmüştür.

Yan Etkiler

Hastaların 17'sinde (%89.47) herhangi bir yan etki görülmez iken, 2 hastada % 10.53) anksiyete yoğunlaşma, bulantı ve kaşıntı yan etkileri hafif düzeyde görülmüş ve en uzun yan etki 10 gün sürerek semptomatik sağaltımlarla ortadan kalkmıştır.

Çalışma süresince hastaların 2'sinde kan basıncında düşme, birinde ise kalp atım sayısında yavaşlama

gözlenmiştir. Hastalardan 11'inde kilo artışı, 5'inde ise azalması saptanırken, 3 hastada kilo değişikliği görülmemiştir.

Bir hastada 30 gün sonrasındaki izleme sürecinde manik shift gözlenmiştir. Bipolar bozukluk tanılı daha önceki depresif epizodların tümünde TSA kullanımı sonrası manik shift ortaya çıktığı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Sonuçlar moclobemidin major depresyon olgularında antidepresan etkinliğinin belirgin, tolerabilitesinin ise oldukça iyi olduğunu göstermektedir.

HDDÖ puanları temelinde yapılan terapötik etki değerlendirmeleri ve global klinik değerlendirme sonuçları, reversibl MAO-A inhibitörü moclobemidin etkin bir antidepresif olduğunu ortaya koymaktadır. Verilerimiz ülkemiz dışında gerçekleştirilmiş birçok çalışmanın verileriyle uyumludur. Bbakish ve ark.'nın Kanada'da gerçekleştirdikleri çok-merkezli, karşılaştırmalı çalışmada HDDÖ puanı ortalama düşüş oranı % 46, çalışma sonu terapötik etki değerlendirmesinde "çok iyi" ve "iyi" olarak değerlendirilen hasta oranı % 57 olarak bildirilmiştir (7). Başka birçok karşılaştırmalı çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (5,6,9,10,11). Kırpınar'ın ülkemizde gerçekleştirdiği amitriptilin ile karşılaştırmalı çalışmada da antidepresan etkinliğinin amitriptilin ile aynı düzeyde olduğu bulunmuştur (12). Tarhan ve ark.'nın major depresyonlu hastalarda

gerçekleştirdiği plasebo kontrollü çift-kör çalışmada, iyi ve çok iyi klinik yanıt oranı % 48 olarak bildirilmiştir (13). Kaya ve ark. major depresyon ve distimi tanılı hastalarda olumlu sonuçlar bildirmişlerdir (14). Arık ve ark. da distimili hastalarda % 66.67 oranında belirgin düzelme saptamışlardır (15).

Literatürde moclobemid ve diğer antidepresanlarla birlikte benzodiazepin kullanımının genelde daha olumsuz sonuçlar ile birlikte görüldüğü, ancak bunun bu tür ek ilaca gereksinim duyulan hastaların depresyon düzeylerinin değerlerinden daha ağır olmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (8). Çalışmamızda hastaların hemen tümünde benzodiazepin kullanıldığından böylesi bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda bipolar hastalarda sonuçların oldukça iyi olduğu dikkat çekmiştir. Oysa genelde bipolar hastalarda yanıtın unipolardan biraz daha düşük olduğu belirtilmektedir (8). Örneklemimiz küçük

olmasına karşın sonuç ilgi çekicidir. Daha önce TSA'lar ile manik shift gözlenen bir hastada moklobemid ile shift ortaya çıkması, ilacın TSA'lara yakın bir etkinliğe sahip oluşunun işareti olarak değerlendirilebilir.

Double depresyonlu (nevrotik depresyon +majör depresyon) olgularda "iyi" yanıt oranını %63 olduğu bildirilmiştir (8). Çalışmamızda iki double depresyonlu hastada ise ilaçtan yararlanmanın yetersiz olduğu görülmüştür.

Moklobemid ile yapılan çalışmalarda intihar girişimi sayısı oldukça azdır. 1992 yılında derlenen verilere göre dört bine yakın hastada toplam 18 intihar girişimi bildirilmiş ve ölümcül sonuçlanma görülmemiştir (16,17). Çalışmamızdaki bir olguda intihar girişimi

gözlenmiş ancak girişim moklobemid ile değil kardiyak ilaçlarla gerçekleştirildiğinden, moklobemidin toksisitesini değerlendirmek olası olmamıştır.

Yan etkiler gözden geçirildiğinde ilacın tolerabilitesinin çok iyi olduğu görülmüştür. Klasik MAO inhibitörlerine özgü santral ve otonom yan etkiler gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, üçüncü kuşak recersibl ve selektif MAO-A inhibitörü moklobemidin majör depresyon sağaltımında belirgin bir klinik etkinliğe sahip olduğu ve klasik MAO inhibitörlerine özgü yan etkileri yaratmadığı saptanmıştır. Daha geniş hasta popülasyonlarda, ilacın depresif bozukluğun çeşitli alttıplerindeki etkinliğinin araştırılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Davis JM, Glassman All: Antidepressant Drugs in: Comprehensive Textbook of Psychiatry Eds: Kaplan III, Sadock BJ Baltimore: Williams & Wilkins 1989 pp. 1627-1655.
2. Amrein R, Allen SR, Guentrt TW: The Pharmacology of Reversible Monoamino Oxidase Inhibitors. Br J Psychiatry 1989. 155(Suppl 6): 6-71.
3. Burkard WP, Bonetti EP, Prada MD: Pharmacological Profile of Moclobemide, a Short Acting and Reversible Inhibitor of Monoamino Oxidase Type A. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1989. 248:391-399.
4. Burkard WP, Prada MD, Keller HH, Ketter R, Haefely W: Preclinical Pharmacology of Moclobemide. Br J Psychiatry 1989. 155 (suppl 6): 84-88.
5. Versiani M, Oggero U, Alterwain p, Capponi R, Dajas F, Heinze-Martin G et al.: A Double-blind Comparative Trial of Moclobemide v. Imipramine and Placebo in Major Depressive Episodes. Br J Psychiatry 1989. 155 (suppl 6): 72-77.
6. Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R, Geretseger C, Hebenstreit G, Radmayr E et al.: Efficacy and Tolerability of Moclobemide Compared with Imipramine in Depressive Disorder (DSM-III): An Austran Double-blind, Multicentre Study 1989. Br J Psychiatry. 155 (suppl 6): 78-83.
7. Bakish D, Bradwejn J, Nair N, McClure J, Remick R, Bulger L: A Comparison of Moclobemide, Amitriptyline and Placebo in Depression: A Canadian Multicentre Study. Psycho-pharmacology 1992. 106 (sup.):98-101.
8. Angst J, Stabl M: Efficacy of Moclobemide in Different Patient Groups: A Metaanalysis of Studies. Psychopharmacology 1992. 106 (sup.): 109-113.
9. 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 Neural Transm supp. 1989. 28: 77-89.
10. Laux G, Beckmann H, Classen W, Becker T: Moclobemide and Maprotiline in the Treatment of Inpatients with Major Depressive Disorder. J Neural Transm Supp. 1989. 28: 45-52.
11. Bougerol T, Uchida C, Gachoud JP, Köhler M, Mikkelsen H: Efficacy and Tolerability of Moclobemide Compared with Fluvoxamine in Depressive Disorder (DSM-III). A French Swiss Double-blind Trial. Psychopharmacology. 1992.106: 102-108.
12. Kırpınar İ: Major Depresif Bozukluk Tedavisinde Moklobemidin Etkinliğinin Amitriptilin ile Karşılaştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi. 1992. 3:217-221.
13. Tarhan N, Çetin M, Dokur M, Çilden Ş, Kaya H, Üçüncü A ve ark.: Major Depresyon Tedavisinde Moklobemid. Plasebo Kontrollü Bir Çalışma. 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.
14. Kaya N, Kucar R, Özkan İ, Çilli AS, Aktan MK: Moklobemid'in Depresif Bozukluklarda Etkinliği, 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.
15. Arık AC, Özkan A, Çopur: Distimi ve Moklobemid. 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.
16. Beaumont G, Hetzel W: Patients at Risk of Suicide and Overdose. Psychopharmacology. 1992. 106: 123-126.
17. Hetzel W: Safety of Moclobemide Taken in Overdose for Attempted Suicide. 1992. Psychopharmacology. 106: 127-129.