

TRAZODONE VE İMİPRAMİNE ARASINDA TOKSİSİTE VE YAN ETKİ BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRMALI BİR ÇALIŞMA

Dr. Z. Nur BANOĞLU_x
Dr. Ramiz BANOĞLU_{xx}

ÖZET:

Depresyon tanısı konan 46 hastada trazodone ve imipramine tedavileri sırasında görülen yan etkiler saptandı ve karşılaştırıldı. Trazodone'un imipramine'e oranla daha az yan etki oluşturduğu gözlemlendi.

GİRİŞ :

Ruh hastalıklarının çok eskiden beri var olduğu bilinmektedir. Hastalıklar insanlık tarihi ile başlayıp toplumla varlığını sürdürmüştür. Bunlar içinde özellikle depresyonlar çağımızın hastalığı haline gelmiştir. Günümüzün en önemli sağlık problemlerinden birini oluşturan depresyonların tedavisi için büyük gayretler sarfedilmektedir. Çeşitli yöntemler geliştirilip denemeler yapılmış olmasına rağmen istenilen sonuca ulaşılamamıştır. Bu yöntemlerden bir tanesi de ilaç tedavisidir.

Depresyonda farmakoterapi 1950 lerde başlamış, günümüze kadar büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Buna rağmen istenen niteliklere sahip bir antidepresan henüz bulunmamıştır. Daha etkili daha az yan etkili ve toksisitesi az ilaçlar bulma amacı ile çalışmalar sürdürülmektedir.

Yakın zamana kadar kullanılan ilaçların etkinliğinin birbirine çok yakın veya aynı olduğu, esas yakınma konusunun yan etkiler ve toksisite olduğu bilinmektedir. Bu nedenle depresyonların ilaçla tedavisi için büyük arayışlar içene girerek yan etkisi en az olan etkili antidepresanı bulma gayreti ile birtakım ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlardan biri de Trazodone'dur.

Trazodone bir triazolopiridin türevidir. İlk kez 1966 da sentezlenmiştir. Kimyasal yapısı bilinen bütün psikotrop ilaçlardan farklıdır. Merkezi sinir siste-

x: Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Yrd. Doçenti

xx: Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Profesörü.

mine affinitesi fazladır (6). Diğer antidepresanlarda var olan ortak özelliklerden santral monoaminergic fonksiyonları potansiyalize etme, levodopaya karşı yanıtları artırma ve katepsi oluşturma gibi etkiler göstermektedir(21). Dopamin ve 3-metoksi-4-hidroksi fenilglükolu etkileyerek ancak yüksek dozlarda bazı monoamin metabolitlerini yükseltmektedir(22). Serotonin re-uptake blokleri etkisi bildirilmektedir(5,19). Ağız yolu ile alındığında hızla emilmekte, iki saat içinde en yüksek kan düzeyi oluşmakta, hızlı meabolize edilmektedir(1,2,3,6,10,16).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda 250 mg/kg'a kadar dozlarda kilo azalması, hipo aktivite ve ataksi gözlenmiş, otopside önemli bir bulgu saptanmamıştır(21). Sıçanda 300 mg/kg gün dozlarında oftalmolojik, kardiyolojik, kan ve idrar biokimyasal değerlerine ait tedavi gerektirecek bir değişiklik bulunmadığı bildirilmektedir(18). Antikolinergic etkisinin olmadığı veya çok az olduğu, fisostigminin sebep olduğu ölümleri önlemediği, kalpte iletimi bozmadığı, ancak önceden geçirilmiş kardiyovasküler bir bozukluk varsa aritmi oluşturabileceği, alfa adrenergik bloker etkisi nedeniyle kan basıncını düşürebileceği ve yüksek dozlarda EKG bozukluğu rapor edilmektedir (7,18).

Çalışmamızda trazodone'un klasik bir trisiklik antidepresan olan imipramine ile karşılaştırarak insandaki yan etkilerini ve tedavi dozlarında herhangi bir toksite gösterme olasılığını araştırmaya çalıştık. Bu yayın küçük kapsamlı bir ön çalışmadır. Araştırmalarımız halen daha geniş kapsamlı olarak sürdürülmektedir.

Materyal ve Metod:

Araştırmamız, 1987 yılı sonlarından 1989 yılı başlarına kadar, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğine müracaat eden, ICD-10 ve DSM-R tanı kriterlerine göre, depresyon tanısı konan ve tedavi olmak isteyen 46 hastadan oluşmaktadır. Bunlardan, rastgele metotla 28'i trazodone, 18'i imipramine grupları oluşturulmuştur. Trazodone gurubunun 16'si kadın, 12'si erkek, imipramin gurubunun 10'u kadın, 8'i erkektir. Bu iki guruba çift-kör metoduyla trazodone ve imipramine 50mg/gün dozla başlayarak, gün aşırı 50 mg artırılarak 300 mg/gün doza kadar çıkılacak şekilde verilmiştir. Hastalar tedaviden önce rutin muayeneye tabi tutulmuş, sistemik muayene sonuçları ve EKG leri kaydedilmiştir. Her gün gözleme tabi tutulmuş, klinikman gözlenen yan etkiler kaydedilmiştir. Ayrıca yedinci, 15. ve 30 gün ile iki ay sonra rutin sistemik muayene ve labratuvar tetkikleri yapılmıştır. Saptanan yan etkiler anket formlarına işlenmiştir. Veriler kotlama cetvellerine işlenerek chi kare, student'in "t" testi ve % önemlilik testler ile istatistiki analiz uygulanmıştır(23).

Bulgular:

Tedavi süresince her iki hasta grubunda görülen yan etkiler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo-1: Tedavi gruplarında 2 ay boyunca görülen yan etkili hasta sayısı.

Tedavi Gurupları	1. Hafta	2. Hafta	1. ay	2. ay
Trazodone Gr. 28 kişi	11 % 39,2	10 % 35,7	13 % 46,42	9 %32,1
imipramine Gr. 18 kişi	14 % 77,7	16 % 88,8	17 % 94,4	12 % 66,6
	P<0.02	p<0.02	p<0.001	p<0.05

Tabloda görüldüğü gibi, 1. hafta 28 kişilik trazodone gurubunda 11 kişide, imipramine gurubunda (18 kişilik) 14 kişide halsizlik, güçsüzlük, baş dönmesi, ağız kuruluğu, konstipasyon, baş ağrısı, hipotansiyon idrar retansiyonu gibi bulgular gözlenmiştir.2. hafta sonunda trazodone gurubunda azalmış, imipramine gurubunda artmıştır. 1 ay sonraki bulgularda, imipraminde fazla olmak üzere her iki gurupta da artma gözlenmektedir. 2 ay sonra ise, her iki gurupta da 1. aya nazaran azalma görülmüştür. Tedavi müddetince imipramine gurubunda, trazodone gurubuna nazaran istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yan etkilerde fazlalık görülmektedir. Trazodone grubunda görülen yan etkiler, çokluk sırası ile: halsizlik, uyuşukluk, güçsüzlük, baş ağrısı ve baş dönmesi şeklindedir. Buna mukabil imipramine grubunda ise tremor, bulanık görme, ağız kuruluğu, halsizlik, uyuşukluk, konstipasyon ve idrar retansiyonu şeklindedir.

Tablo-2: İki aylık tedavi süresince görülen yan etkilerin ilaç gruplarına göre dağılımı.

Belirtiler	Trazodone gr.	imipramine gr.	
Halsizlik, uyuşukluk	4	4	
Güçsüzlük	2	3	
Bulanık görme	1	6	
Baş dönmesi	1	3	
Ağız kuruluğu	1	5	
Konstipasyon	—	4	
Baş ağrısı	1	1	
Hipotansiyon	1	4	
Tremor	2	13	
İdrar retansiyonu	—	3	
Ortalama yan etki	1.4	4.4	P<0.1

Trazodone grubunda imipramine 'e oranla daha az yan etki görülmektedir. Bu farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (Tablo 2).

Her iki grupta da tedavi süresince akut veya kronik herhangi bir toksik etki görülmemiştir. İmipramine grubundaki tüm hastalar iki aylık tedavi süresince

ilaç kullanımını sürdürmüş buna karşılık trazodone grubundaki bir hasta birinci ayın sonunda şiddetli baş ağrısı nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır.

Sonuç olarak diyebiliriz ki trazodone trisiklik bir antidepresan olan imipramine'e oranla daha az yan etkilidir.

TARTIŞMA :

Çalışmamız sonuçlarına göre imipramine, özellikle tremor, görme bulanıklığı, ağız kuruluğu, konstipasyon ve hipotansiyon gibi yan etkileri trazodone'a oranla daha sıklıkla ve şiddetli oluşturmaktadır. Bu bulgularımız önceki yayınları desteklemektedir.

Trazodone hakkında var olan çalışmaların bir derlemesini yapan Pohlmeimer ve arkadaşları hepatotoksik ve antikolinerjik etkilerinin azlığını, respiratuar depresyon, göz içi basıncında artma yapmadığını, serum prolaktin düzeyinin yükseltmediğini, kardiovasküler bozukluk hastalarda iyi tolere edildiğini ve kesinlikle ekstrapiramidal semptomlar yapmadığını bildirmektedirler(20). Bizim çalışmamızda da antikolinerjik etkiler olan bulanık görme, ağız kuruluğu, konstipasyon ve idrar retansiyonu gibi belirtilerin imipramine'e oranla azlığı saptanmıştır. İki hastamızda ekstrapiramidal yan etki olarak tremor görülmesi Pohlmeier ile çelişmektedir.

379 hastada antikolinerjik etkilerin göstergesi olarak ağız kuruluğu, bulanık görme barsak hareketlerinde bozukluk ve idrar retansiyonu inceleyen Gershon ve Newton plaseboya oranla trazodone alanlarda istatistiksel önemde bir yan etki farklılığı saptanmadığını bildirmektedirler. Buna karşılık imipramine alanlarda toplam antikolinerjik yan etkinin trazodone'a ve plaseboya oranla çok önemli derecede fazla görüldüğünü ilave etmektedirler(12).

Trazodone'un yan etkilerini amitriptiline ve plasebo ile kıyaslayan Goldberg ve arkadaşları tedavi süresince saptadıkları yan etkileri santral sinir sistemine ait, antikolinerjik, kardiovasküler, gastrointestinal ve allerjik olarak belirtmiş, tüm bu yan etkilerin plaseboya oranla her iki ilaç grubunda da fazla olduğunu bildirirken, trazodon grubunda sadece antikolinerjik etkilerin amitriptiline'e oranla çok az olduğunu belirtmektedirler(13).

Al-Yassiri ve arkadaşları trazodone'un imipramine ve desipramine ile kontrollü kullanıldığı hastalarda antikolinerjik yan etkilerden visuel akomodasyon bozukluklarının azlığı açısından trazodone diğer iki antidepresana oranla üstünlüğünü göstermiş, diğer yan etkilerin sıklık ve insidensinde anlamı farklılık bulamamışlardır(4).

Atipik antidepresanlar diye niteledikleri trazodone, mianserin, nomifensine ve caroxozone'i birbiri ile ve trisiklik antidepresanlar ile karşılaştıran Cassano ve

arkadaşları kendi çalışmalarının trazodon ile ilgili yan etkilerin değerlendirilmesine yetmediğini, daha çalışmalar gerektiğini, buna karşılık literatür bilgilerine göre trazodone'un yan etkilerinin azlığını ve glokomlu, prostat hipertrofili ve kardiovasküler rahatsızlıklı kişilerde kullanılabileceğini bildiriyorlar(9).

Trazodone'un kardiovasküler yan etkilerini inceleyen çalışmalar trisiklik antidepresanlara üstünlüğünden bahsederek güvenilirliğini vurgulamaktadırlar (8,11,17). Hames ve arkadaşları kan basıncını fazla değiştirmedeğini, halbuki imipramine ile farklı sürelerde farklı kan basıncı cevapları alındığını bildirmektedirler(14). Escobar ve arkadaşlarının 40 hasta üzerinde yaptığı incelemede trazodone'un imipramine'e oranla daha az hipotansiyon oluşturduğu saptanmıştır(11).

Lisciani ve arkadaşları sıçanlarda kardiovasküler yan etkiler, hipotansiyon, kollaps ve respiratuvar arrest oluşturan trazodone dozunun imipramine'den çok yüksek olduğunu vurgulayarak, trazodone'un ilk kardiovasküler yan etkisinin hipotansiyon olduğunu, daha sonra ancak toksik dozlarda kan basıncı önemli derecede düştükten sonra elektrokardiografik bozuklukların görüldüğünü, buna karşılık imipramine ile öncelikle kardiyak fonksiyonların bozulduğunu bildirmektedirler(18).

Bizim çalışmamızda hipotansif etki imipramine oranla trazodone grubunda daha az görülmüştür ki bu durum sözkonusu çalışmayı desteklemektedir.

Henry ve Ali iki yıl süre ile Londradaki zehirlenme servisine gelen yüksek dozda veya başka ilaçlarla kombine trazodone alan 47 olguyu rapor ederek bunlardan sadece birinde koma görüldüğünü, ki bu hastanın 2.5 g trazodone almış olduğunu, zehilenmelerde en sık görülen belirtilerin uyuşukluk, uykuya meyil ve baş dönmesi olduğunu belirtmektedirler(15).

Araştırmamızda herhangi bir toksik etkinin görülmemesi, kullandığımız dozun tedavi dozu sınırları içinde olması ile açıklanabilir. Henry ve Alinin bulguları bunu göstermektedir.

Özetle araştırmamız trazodone'un bir trisiklik antidepresan olan imipramine'e oranla daha az yan etki oluşturduğunu göstermiştir ki bu sonuç literatürler ile uyum içindedir.

SUMMARY:

A COMPARATIVE STUDY OF SIDE EFFECTS AND TOXICITY OF TRAZODONE AND İMİPRAMİNE

This study was performed to compare the side effects of trazodone and imipramine in 46 depressive patients. Comparisons between trazodone and imipramine, indicated the incidence of side effects was significantly lower and milder in trazodone grup.

KAYNAKLAR :

- 1- Agnoli, A., Piccione, M., Dionisio, A. , De Gregorio, M., Casagchia, M.: Psychopharmacological effects of trazodone. Results of clinical studies. 9. int. Congr. Int. Neuropsychopharmacol. Paris 1974. J. Pharm. Clin. 2: 219-219-225, 1975.
- 2- Agnoli, A., De Gregorio, M., Dionisio, A.: Trazodone, a review of clinical literature and personal experience. Psychopathology, 17: supl. 2, 88-103, 1984.
- 3- Allori, L.: A potential use trazodone in acute stroke. Curr. Ther. Res. 18: 410-416, 1975.
- 4- Al-Yassiri, M.M., Ankier, S.I., Bridges, P.K.: A double blind comparison of the efficacy and safety of trazodone and imipramine in endogenous depression. J. Affective Disord. 5: 333-340, 1983.
- 5- Baran, L., Maj, J., Rogoz, Z., Skuza, G.: On the central anti-serotonin action of trazodone, Polish J. Pharmacol. 31: 25-33, 1979.
- 6- Barnes, T.R.E., Bridges, P.K.: New generation of antidepressant in drugs in psychiatric practise, Ed. Tryrer, J.P., Butterworths, 1982, p: 235-238.
- 7- Brogden, N.R., Heel R.C., Speight, T.M., Avery, G.S.: Trazodone: A review of its pharmacological properties and therapeutics use in depression and anxiety. Drugs, 21: 401-429, 1981.
- 8- Burgess, C.D., Hames, T.K., George, C.F.: The electrocardiographic and anticholinergic effects of trazodone and imipramine in man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 23: 417-421, 1982.
- 9- Cassano, G.B., Conti, L., Dell, L., Dell'Osso, L., Massiemetti, G.: Four new atypical antidepressants (trazodone, mianserin, nomifensine, caroxazone): Results of controlled trials. Advances in Biochem. Psychopharm. 32: 125-139, 1982.
- 10- Catanese, B., Allori L., Cioli, V.: A comparative study of trazodone serum concentrations in patients. Boll. Chim. Farm. 111 424-427, 1978.
- 11- Escobar, J.I., Gomez, M.S., Constain, C., DRey, J., Santacruz, H.: Controlled clinical trial with trazodone, a novel antidepressant. A south american experience. J. Clin. Pharm. 20: 124-130, 1980.
- 12- Gershon, S., Newton, R.: Lack of anticholinergic side effects with a new antidepressant-Trazodone. J. Clin. Psychiatr. 41: 100-104,1980.
- 13- Goldberg, H.L., Rickels, K., Finnerty, R.: Treatment of neurotic depression with a new antidepressant. J. Clin. Psychopharm. 1: supl. 6: 35s-38s, 1981.

- 14- Hames, T.K., Burgess, C.D., George, C.F.: Hemodynamic responses of trazodone and imipramine. *Clin. Pharm. Therapeutic*, 32: 497-502, 1982.
- 15- Henry, J.A., Ali, C.J., : Trazodonone overdose: Experience from a poisons information service. *Human Toxicol.* 2: 353-356, 1983.
- 16- Kayalap, O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Feryal Mat b. Ankara, 1988: 19865.
- 17- Khan , M.C., White, R.: An interim report on the cardiovascular effects of night-time dosing of trazodone and mianserin in out-patients suffering from depression. *Trazodone Clin. Workshop*, Oxford, 1982, 24-25.
- 18- Lisciani, R.-Campana, A. Scorza 8arcellona, P.: Comparative cardiovascular toxicity of trazodone and imipramine in the rat. *Arch. Toxicol. Supl.* 1, 169-172, 1978.
- 19- Maj, J., Palider, W., Rawlow, A.: Trazodone, a central serotonin antagonists. *J. Neurol. Trans.* 44: 237-248, 1979.
- 20- Pohlmeier, H., De Greg ria, M., Sieroslowsky, H.: Clinical data on trazodone: a review of the literature. *Exc. Med. Ams.* 1980, p: 8-23.
- 21- Silvestrini, B., Cioli, V., Burberi, S., Catanase, B.: Pparmacological properties of AUF 1161, a new psychotropic drug. *İnt. J. Neuropharm.* 7: 587-599, 1968.
- 22- Stephanini, E., Fadda, F., Porceddu, M., Gessa, G.L.: Effects of trazodone on brain dopamine metabolism. *J. Pharmac. Pharmac.* 28: 925-927, 1976.
- 23- Sümbülođlu, K.: Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. Çađ Matbaası, Ankara, 1978, p: 121,