

## TRAZODONE'NUN DEPRESYON TEDAVİSİNDE İMİPRAMİNE VE PLACEBO İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ramiz BANOĞLU x  
Dr. Z. Nur BANOĞLU xx

### ÖZET :

*Yeni kuşak bir antidepresan olarak bulunan TRAZODONE'un, diğer antidepresanlara oranla etkinliğini kanıtlamak için, 58 hastada çift kör metoduyla imipramine ve placebo ile karşılaştırmalı bir çalışma yapıldı. Semptomların bazılarında daha erken olmak üzere, geniş spektrumlu depresyonlara en az trisiklikler kadar etkili olduğu saptanmıştır.*

### GİRİŞ

Depresyonlar, bir duygulanım bozukluğu olup sahsın uzun süre üzüntülü, sıkıntılı ve çökkün bir duruma girmesidir. Bununla beraber konuşma ve hareketlerde yavaşlama, durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık, duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama belirtileri gösteren bir sendromdur(17).

Bu hastalık, günümüzde en önemli sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır. Depresyonların tedavisi ise ruh hekimlerini en çok meşgul eden tedavi şekillerinden biridir. İlaçla tedavi eski çağlarda çeşitli bitki türlerinden faydalanılarak yapıldı. Modern anlamda psikofarmakoloji ise 20. yüzyıl ortalarında başlamış, günümüzde çok ileri safhalara ulaşmıştır. Bu günlerde çağımızın hastalığı sayılan depressif hastalıkların tedavisinde çok çeşitli ilaçlar: trisiklikler, tetrasiklikler, mao inhibitörleri ve lityum tuzları denenmesine rağmen etkin bir sonuç alınamamaktadır. Bütün bu olumsuz sonuçlar araştırmacıları yıldırmamış, bilakis daha etkili ve daha yüz güldürücü ilaçların bulunabilmesi için çalışmaları hızlandırmıştır. Bu araştırmaların sonunda bulunmuş olan TRAZODONE yeni kuşak antidepresan bir ilaç olarak nitelendirilmektedir. Amacımız, trazodone'u çeşitli tip depresyonlarda, daha önce antidepresan olarak bilinen imipramine ile mukayese ve placebo ile kıyaslayarak etkinliğinin derecesini saptamaktır.

x: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Profesörü.

xx: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Yrd. Doçenti.

**TRAZODONE:** 1966 yılında sentez edilmiştir. Beyaz ve kokusuz bir tozdur. Suda kolay erir.

**A-Kimyasal Yapısı:** Bugüne kadar bilinen psikotrop ilaçlardan farklıdır. Ne trisiklik ne de tetrasiklidir. Çok halkalı olup bir triazolopiridin türevidir(5, 14). Formülü:  $C_{19}H_{22}N_5O$  CL HCL, (m-klorofenil-4-piperazinil-1)-3 propil, veya 1,2,4-Triazolo (4,3-a) piridin-3(?H) dır.

**B- Farmakokinetik Özellikleri:** Kolay ve tam emilip bir ile iki buçuk saat arasında plazmada en yüksek seviyeye ulaşır. Kan beyin seddini kolay geçer. Sinir sistemine olan affinitesi fazladır. Alınan dozun büyük bir kısmı safra ve idrarla üç gün içinde atılır. Plazmada dengeli seviye iki-üç günde oluşur (2,3,4,8 10,15,16).

**C-Farmakolojisi:** Selektif fakat nisbeten zayıf bir şekilde seretonin reuptake'ini bloke eder. Muskarinik, serotonerjik ve a1a-2 adrenenjik reseptörleri bloke eder. Belirgin derecede sedatif etkinlik gösterir. Eliminasyon ve yarılanma ömrü alfa ila on bir saat kadardır (9,14,19).

#### **Materyal ve Metod :**

Araştırmamız, 1987 yılı sonlarından 1989 yılı başlarına kadar, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalına müracaat eden, ICD-10 ve DSM III-R tanı kriterlerine göre, depresyon tanısı konan ve tedavi olmak isteyen 58 hastadan oluşmuştur. Bunların 27 si kliniğimize yatırılarak geri kalanı ayaktan takip edilmek suretiyle tedavi edilmişlerdir. Bunlardan rastgele methodla 28'i trazodone, 18'i imipramine ve 12'si placebo olmak üzere üç gurup oluşturmuştur.

**Tablo-1: Vakaların Cinslere ve Aldıkları İlaçlara Göre Dağılımları.**

| Cinsi  | Trazodone | İmipramine | Placebo | Toplam |
|--------|-----------|------------|---------|--------|
| Kadın  | 16        | 10         | 8       | 34     |
| Erkek  | 12        | 8          | 4       | 24     |
| Toplam | 28        | 18         | 12      | 58     |

Bu hastaların yaşları 27 ile 62 arasında olup, 34'ü kadın, 24'ü erkektir. Yaş ortalamaları 38,4 olup; kadın yaş ortalaması 37,3 erkek yaş ortalaması ise 39,5 tur.

Bütün hastalara tedaviden önce, tedavinin 7., 15. ve 30. günleri ile tedaviden 2 ay sonra Hamilton Depresyon Ölçeği Skalası uygulanmıştır. Bu üç guruba çift kör (Double-Blinde-Study) methoduyla, trazodone, imipramine ve placebo uygulanmıştır.

Tablo-2: İlaç Alan Gurupların Yaş Ortalaması ve Depresyon Çeşitleri.

| İlaç Gurupları | Yaş Ortalamaları | Depresyon Çeşitleri      | Ham. Dep. Ölçeği Ortalamaları |
|----------------|------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Trazodone      | 38,3             | 20 unipolar<br>8 bipolar | 30,8                          |
| İmipramine     | 38,4             | 12 unipolar<br>6 bipolar | 31,3                          |
| Placebo        | 38,5             | 10 unipolar<br>2 bipolar | 30,2                          |

Tedaviye 50 mg/gün dozla başlıyarak, gün aşırı 50 mg artırılarak 300 mg/gün dozuna kadar çıkmıştır. Biri yan etki dolayısıyla 1 ay sonra tedaviyi terketmiştir. Placebo alanlar tedaviden istifade etmediklerini söylediklerinden 1 ay sonra ilaç tedavisine geçilmiştir. 2 ay sonra alınan Hamilton Depresyon Ölçeği Anket Sonuçları veri kodlama cetvellerine geçirilerek chi kare, student t ve % istatistikleri uygulanmıştır.

## BULGULAR

58 hastanın tedaviden önce bazı önemli semptomları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi depressif mizaç, suçluluk duygusu, anksiyete, iç görüde azalma, ve uykusuzluk en çok görülen semptomlardır.

Tablo-3:) Vakalarımızda Görülen Önemli semptomların sayısı.

| Önemli semptomlar        | Sayısı |
|--------------------------|--------|
| Depressif mizaç .....    | 58     |
| Suçluluk duygusu .....   | 58     |
| Anksiyete .....          | 58     |
| Uykusuzluk .....         | 50     |
| İş ve ilgi azlığı .....  | 58     |
| Ajitasyon .....          | 18     |
| Somatik anksiyete .....  | 47     |
| İçgörüde azalma .....    | 45     |
| Genital semptomlar ..... | 58     |
| Kararsızlık .....        | 47     |

Bunların haricinde iştahsızlık, huzursuzluk, baş dönmesi, mide barsak şikâyetleri gibi şikâyetler de bazı hastalarımızda vardı.

Tablo-4: İlaç Alan Guruplarda, 7 ve 14 gün sonra bazı önemli semptomlarda İyileşme oranları.

| Günler            | Semptomlar         | Trazodone gr.<br>iyileşme oranı % | İmipramine gr.<br>İyileme oranı % |
|-------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 0-7 gün<br>sonra  | Depressif mizaç    | 43                                | 44                                |
|                   | Suçluluk duygusu   | 32                                | 30                                |
|                   | Anksiyete          | 58                                | 49                                |
|                   | Uykusuzluk         | 55                                | 57                                |
|                   | İş ve ilgi azlığı  | 29                                | 26                                |
|                   | Ajitasyon          | 50                                | 36                                |
|                   | Somatik anksiyete  | 48                                | 29                                |
|                   | İçgörüde azalma    | 41                                | 8                                 |
|                   | Genital semptomlar | 31                                | 15                                |
|                   | Kararsızlık        | 41                                | 44                                |
| 0-14 gün<br>sonra | Depressif mizaç    | 61                                | 55                                |
|                   | Suçluluk duygusu   | 35                                | 32                                |
|                   | Anksiyete          | 72                                | 55                                |
|                   | Uykusuzluk         | 63                                | 61                                |
|                   | İş ve ilgi azlığı  | 35                                | 32                                |
|                   | Ajitasyon          | 55                                | 45                                |
|                   | Somatik anksiyete  | 52                                | 34                                |
|                   | Genital semptomlar | 35                                | 22                                |
|                   | Kararsızlık        | 52                                | 55                                |

Tablo-4 te görüldüğü gibi 1. haftanın sonunda, imipramine oranla trazodone alanlarda anksiyete, ajitasyon iç görü ve ilgi azlığında önemli derecede iyileşme görülmüştür. 2. haftanın sonunda ise bu oran daha da artarak iyileşme süreci devam etmiştir. Bu durum trazodone'uin bazı semptom grubuna daha erken tesir ettiğini göstermektedir.

Tablo-5'in incelenmesinde, trazodone ve imipramine alan grupların 1 aylık iyileşme süreçleri gözlenmektedir. Trazodone gurubunda 1. hafta başlayarak semptomların bazılarında az bazılarında çok olmak üzere iyileşme gösterdikleri saptanmıştır. Bu iyileşme haftalar geçtikçe orantılı bir şekilde artmakta ve 4. hafta sonunda bütün semptomlarda % 60-80 oranında iyileşme görülmektedir.

Halbuki imipramine alan gruptaki semptomlarda 1. haftada iyileşme görülmesine rağmen, 2. ve 3. haftadan sonra bazı semptomlarda iyileşmenin başladığı izlenmektedir. 4. hafta sonunda trazadone kadar olmasa bile ona yakın bir iyi-hali tesbit edilmiştir. Bu durum imipraminin daha geç trazadonenin daha erken tesir ettiğine işaret etmektedir.

Placebo alanlarda ise, önemli bir iyileşme hali görülmemektedir. Hernekadar bazı haftalarda Hamilton Depresyon Ölçeğinde çok küçük farklılıklar görülmekte ise de istatistiksel bir anlam taşımamaktadır.

Tablo-5: Bir aylık Tedavide Önemli Semptomlar gurubundaki, Hamilton Depresyon Ölçeği Göstergesi.

| Belirtiler ve Gurupları | T.Ö.  | 7. Gün   | 14. Gün | Bir ay sonra |
|-------------------------|-------|----------|---------|--------------|
| 1- Somat. Anks:         |       |          |         |              |
| Trazodone               | 10.71 | 8.29x    | 7.18    | 3.0          |
| İmipramine              | 11.28 | 11.10    | 8.9     | 5.4          |
| Placebo                 | 11.6  | 11.2     | 9.5     | 7.5          |
| 2- Retardation          |       |          |         |              |
| Trazodone               | 13.7  | 9.2      | 8.1     | 3.1          |
| İmipramine              | 13.4  | 10.4     | 8.3     | 5.3          |
| Placebo                 | 13.0  | 11.2     | 9.1     | 7.2          |
| 3- Diurnal Belt.        |       |          |         |              |
| Trazodone               | 1.4   | 1.5      | 1.2     | 0.2          |
| İmipramine              | 1.7   | 1.5      | 1.3     | 1.0          |
| Placebo                 | 1.5   | 1.5      | 1.5     | 1.4          |
| 4- Uyku Bozuklukları    |       |          |         |              |
| Trazodone               | 7.7   | 4.3xx+++ | 4.0     | 1.6          |
| İmipramine              | 8.1   | 56.2     | 4.2     | 2.5          |
| Placebo                 | 7.8   | 6.5      | 5.2     | 4.2          |
| 5- Denial Belirtiler    |       |          |         |              |
| Trazodone               | 0.1   | 0.01     | 0.001   | 0.0          |
| İmipramine              | 0.3   | 0.2      | 0.12    | 0.05         |
| Placebo                 | 0.1   | 0.1      | 0.1     | 0.1          |

x: Placebodan  $p < 0.1$  derecesinde önemli.

xx: Placebodan  $p < 0.05$  derecesinde çok önemli.

xxx: Trazodone imipramine'ren  $p < 0.01$  derecesindeyok çok önemli.

Tabloda, trazodone placebo ile karşılaştırıldığında, önemli derecede etkili olduğu ve diğerleri gibi iyi bir antidepresan olarak kullanılabileceği görülmektedir.

Genel olarak tedavi guruplarına iki ay sonunda toplu olarak bakıldığında, trazodone alan 28 kişiden 18'inin (% 64.28 inin), imipramine alan 18 kişiden 11'inin (% 61.11 inin) iyileştikleri görülmektedir. Bu sonuç iki ilaç arasında uzun vadede pek bir fark olmadığını göstermektedir. Trazodone ve imipramine guruplarının iyileşme oranlarında istatistiksel bir fark yoktur.

Tablo-6: İki aylık tedaviden sonra, Hasta gruplarında görülen iyileşmeler,

| Gruplar                   | İyileşenler |         | İyileşmeyenler |         |
|---------------------------|-------------|---------|----------------|---------|
|                           | Sayısı      | % oranı | Sayısı         | % oranı |
| Trazodone gurubu 28 kişi  | 18          | 64.28   | 10             | 35.71   |
| İmipramine gurubu 18 kişi | 11          | 61.11   | 7              | 38.88   |
| Placebo gurubu 12 kişi    | 1           | 8.33    | 11             | 91.66   |

x:..Placebo gurubuna 1 ay placebo uygulanmıştır. Yukardaki sonuç bir aylıktır.

### Tartışma :

Çağımızın hastalığı sayılan depresyonun tedavisinde yeni psikofarmakolojik gelişmeler görülmektedir. Bunlardan biri olarak nitelendirilen trazodone'nin, bir trisiklik antidepresan olan imipramine ve placebo ile kıyaslıyarak elde ettiğimiz sonuçları, diğer araştırmacıların sonuçları ile tartışmak suretiyle neticeye varmaya çalıştık.

Depresyon genellikle orta ve orta üzeri yaş gruplarının hastalığıdır. Hastalarımız arasında gençlerin ilaçları daha iyi tolere ettikleri ve daha çabuk iyileşme gösterdikleri gözlenmiştir. Buna rağmen yaşlı hastalarda da iyi sonuçlar alınmıştır.

Bu hususta Brogden ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonuçları bizi desteklemektedir. Ayrıca bu araştırmacılar yaşlı depresiflere, trazodone'nin daha güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir(6,7).

Klinik etkinlik bakımından yaptığımız araştırmalarda ve gözlemlerimizde, trazodone'nun placeboya oranla çok anlamlı bir şekilde istatistiksel olarak etkili olduğu belirlenmiştir. Bu husus imipramine için de söz konusudur. Ancak trazodone, bazı semptomlara ilk haftada tesir ettiği halde, imipramine daha geç ve 4. haftada etkinlik gösterebilmektedir. Trazodone bilhassa anksiyete, insomnia ve ajitasyonla genital semptomlara erken etki etmektedir.

Goldberge ve arkadaşlarının 272 hastada çift-kör metoduyla yaptıkları çalışmada, anksiyete, somatizasyon belirtileri, inhibisyon ve uyku bozukluklarına, trazodone'un imipramine oranla üstün ve erken etki gösterdiğini bildirmişlerdir (13). Ayrıca Fabre, Agnoli ve Escobar'ın yaptıkları araştırmalar da bunu teyid etmektedir. Trazodone ile imipramine arasında (trisiklikler arasında) uzun vadede pek fark olmamasına rağmen, erken etkinlik bakımından trazodone'un üstünlük taşıdığını bildirmişlerdir (1,11,12).

### Sonuç :

Klinik etkinlik bakımından en az trisiklikler kadar, hatta bazı semptomlara ondan etkili olduğu söylenebilir.

*Abstract :*

*A COMPARATIVE STUDY OF TRAZODONE, IMIPRAMINE AND PLACEBO IN DEPRESSION*

The effect of trazodone, a new broad-antidepressant, were investigated and compared effects of imipramine and placebo in a double-blind study of 58 depressive patients. Being earlier effective in some symptoms, trazodone was found at least as effective as tricyclic antidepressants in several type depressions.

**KAYNAKLAR :**

- 1) Agnoli, A., Piccione, M., Dionisio, A., De Gregoric, M., Casaecchia, M.: Psychopharmacologic effects of trazodone. Results of clinical studies. 9th int. Congr. Int. Neuropsychopharmacol. Paris 1974, J. Pharm. Clin. 2: 219-225, 1975.
- 2) Agnoli, A.: Control of L-dopa and chronic tardive dyskinesias by trazodone. *Excerpta Med*
- 3) Agnoli, A., De Gregorio, M., Dionisio, A.: Trazodone, a review of clinical literature and personal experience. *Psychopathology*, 17: suppl. 288-103, 1984.
- 4) Allori, L.: A potential use trazodone in acute stroke. *Curr. Ther. Res.* 18: 410-416, 1975.
- 5) Arkonaç O., Tuncer, C., Verimli, A., Beyazyürek, M., Ersül, Ç., Kalyoncu, A. Tokar, F., Karamustafaoğlu, O.: Değişik depresyon gruplarında trazodone'un etkisi. *Düşünen Adam*, Cilt: 2, Sayı: 2: 65-69, 1988.
- 6) Ayd, J.F., Settle, E.C.: Trazodone: A novel, Broad-spectrum antidepressant. *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.* 18: 49-69, 1982.
- 7) Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., Avery, G.S.: Trazodone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. *Drugs al.* 21: 401-429, 1981.
- 8) Catanese, B., Allori, L., Cioli, V.: A comparative study of trazodone serum concentrations in patients. *Boll. Chim. Farm.* 117: 424-427, 1978.
- 9) Clements-Jewery, S.: The development of cortical B-adrenoreceptor subsensitivity in the rat by chronic treatment with trazodone, doxepin and mianserin. *Neuropharmacology*, 17: 779-781, 1978.
- 10) Cohen, N.L., Et. Al.: Further evidence that vascular serotonin receptors are of the 5 HT<sub>2</sub> type. *Biochem. Pharmacol.* 32: 567-670, 1983.
- 11) Escobar, J.I., Gomez, J., Constain, G., Rey J., Santacruz, H.: Controlled clinical trial with trazodone, a novel antidepressant. *J. Clin. Pharmacol.* 20: 124-130, 1980.

- 12) 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. *Curr. Ther. Res.* 25: 827-834, 1979.
- 13) Goldberg, H.L., Rickels, K., Finnerty, R.: Treatment of neurotic depression with a new antidepressant. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1: 35-38, 1981.
- 14) Kayaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dördüncü baskı, Feryal Matb. Ankara, 1988 : 1865.
- 15) Koss, F.W.: Trazodone as an example drug levels in the blood and brain. *Excerpta Med. Ams.* 1980: 27-33.
- 16) Koss, F.W., Busch, U.: Pharmacokinetics and metabolism of trazodone in different species. Ed. Pozzi, L., Roma, 1978: 11-20.
- 17) Öztürk, O.M.: Ruh sağlığı ve bozuklukları, Nurol Matb., Ankara, 1988: 138-206, 435-436.
- 18) Pohlmeier, H., DeGregorio, M., Sieroslawsky, H.: Clinical data on trazodone a review of the literature. *Exc. Med. Ams.* 1980: 8-23.
- 19) Riblet, L.A., Gatewood, C.F., Mayol, R F.: Comparative effects of trazodone and tricyclic antidepressants on uptake of selected neurotransmitters by isolated rat brain synaptosomes. *Psychopharmacology*, 63: 99-101, 1979.