

Yaşlılık Depresyonunda Trazodon ve Paroksetinin Rastgele Tek-Kör Karşılaştırılması*

Mustafa AY**, A. Ertan TEZCAN**, Murat KULOĞLU**, Mustafa NAMLI**

ÖZET

Bu çalışmada yaşlılık dönemi depresyonunda, referans bir antidepresan olarak sunulan trazodon ile paroksetinin etkinlik, yan etki ve kabul edilebilirlik açısından karşılaştırılması amaçlandı. Çalışma grubunu Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri kliniğine Ocak-Aralık 1996 tarihleri arasında başvuran, DSM-IV tanı ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı konulan 60 yaş ve üzeri 40 hasta oluşturdu. Hastalar rastgele 20 kişilik iki gruba ayrıldı. Çalışma grubundaki her hastaya psikiyatrik muayeneyi takiben tedavi öncesi Hamilton depresyon ölçeği (HDÖ), Hamilton anksiyete ölçeği (HAÖ), Kısa Akıl Muayenesi (KAM) uygulandı. 20 kişilik gruplara ayrılan hastaların ilk grubuna trazodon 50 mg/gün, ikinci grubuna da paroksetin 20 mg/gün başlandı. Yeterli yanıt alınamayan olgularda aralıklı olarak doz artırımına gidildi. Hastalara çalışmanın 1,2,4. ve 6. haftalarında psikiyatrik muayenenin yanısıra HDÖ, HAÖ ve KAM uygulanarak tedavi etkinliği değerlendirildi. Her iki tedavi grubunda 6. haftada HDÖ'deki düzelleme istatistiksel olarak anlamlıydı. Altıncı haftada iki grubun düzelleme oranları karşılaştırıldığında; trazodon ile az da olsa bir üstünlük gözlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Trazodon kullananlarda baş dönmesi ve sedasyon, paroksetin kullananlarda ise titreme ve terleme göze çarpan yan etkilerdi. Her iki ilaç da, yaşlılık depresyonunda etkin bulundu.

Anahtar kelimeler: Yaşlılık depresyonu, trazodon, paroksetin

Düşünen Adam; 1998, 11 (2): 38-41

SUMMARY

The aim of our study was to compare trazodone, presenting a reference antidepressant for geriatric depression, with paroxetine aspects of efficacy side effects and acceptability. The study group consisted of 40 patients diagnosed major depressive disorder and fulfilled DSM-IV criteria between January 1996 and December 1996 in Fırat University Medical Faculty Psychiatric Department. Their ages were over 60 years. The patients were divided two groups randomizely. Hamilton depression scale (HAM-D), Hamilton anxiety scale and mini mental examination were performed to each patient following psychiatric interview and before treatment. The patients were divided in two group. 50 mg/day trazodone and 20 mg/day paroxetine were given in both of group. The dose was raised gradually in cases which was not enough responsive. The patients were performed HAM-D scale, Hamilton anxiety scale and mini mental examination at first, second, 4th and 6th weeks in addition to psychiatric examination. And so the efficacy of treatment was assessed. At sixth week improve on HAM-D score was statistically significant both groups. Also, comparison of two drugs, although there was a minimal superiority about trazodone, but the difference was not statistically significant. Dizziness and sedation in trazodone group and trembling and sweating in paroxetine group were prominent side effects. Both drugs were found efficacious on geriatric depression.

Key words: Geriatric depression, trazodone, paroxetine

* 33. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 1-4 Ekim 1997 Antalya'da bildiri olarak sunulmuştur.
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

GİRİŞ

Depresif bozukluklar, her yaş grubunda görülebilmemesinin yanında görüldüğü yaş grubuna özgü farklı klinik bulgular sergileyen rahatsızlıklardır. Rasyonel tedavi uygulamalarına iyi yanıt verirler. Tedavi edilmez ise sosyal ve klinik komplikasyonları oldukça ağırdır (1,2).

Yaşlılık dönemi depresyonu, klinik açıdan diğer yaş gruplarındaki depresif bozukluklardan farklılık gösterir. Bu yaş grubundaki depresyonda; anksiyete, ajitasyon, hipokondriak uğraşlar ve sanrı gibi semptomlar diğer yaş gruplarına oranla daha sıktır. Yaşlılık dönemi depresyonu geri dönüşü olmayan bilişsel bozulma ve yapısal beyin hasarına neden olabilir. Bu nedenle tanınması ve tedavisi oldukça önemlidir (3-6).

Yaşlılık döneminde; plazma protein üretimi ve protein bağlama kapasitesinin düşmesi, hepatik transformasyon, renal atılım değişiklikleri, merkezi sinir sistemi reseptör duyarlılığı ve nörotransmitter etkinliğinde değişiklikler nedeniyle antidepresan kullanımı dikkat ve seçiciliği gerektirir (7). Örneğin, trisiklik antidepresanların antikolinerjik yan etkileri nedeniyle bu yaş grubunda kullanılmaları güçtür (8).

Trazodon, serotonin geri alım (re-uptake) inhibitörü olarak etki gösteren atipik bir antidepresandır. Serotonin dışında az miktarda noradrenalin ve dopamin alımını da inhibe eder. Özellikle antikolinerjik yan etkilerinin ve diğer ilaçlarla etkileşiminin az olmasından dolayı yaşlılık döneminde önerilen referans bir antidepresandır (9-15).

Paroksetin, selektif bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Diğer selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) farklı olarak aktif metaboliti yoktur. Bu nedenle de yan etkileri daha azdır. Yaşlılık döneminde diğer SSRI'lara oranla daha güvenle kullanılabilmesi belirtilmektedir (16-19).

Bu çalışmada, yaşlılık dönemi depresyonunda referans bir antidepresan olarak sunulan trazodon ile paroksetinin etkinlik, yan etki ve kabul edilebilirlik açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 1996 yılı Eylül-Aralık aylarında yapılmıştır. Çalışma grubu, polikliniğe başvuran 60 yaş ve üzeri, DSM-IV ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı alan hastalardan oluşmuştur.

Her hastaya çalışmaya alınmadan önce rutin kan, idrar, biyokimya tetkikleri, elektrokardiyografi, gerekli görülen olgularda ise beyin tomografisi uygulanmış, depresif bozukluğa yol açabileceği bilinen organik patolojili ve ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmamışlardır.

Çalışmaya toplam 40 hasta alınarak, hastalar rastgele 20 kişilik iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubundaki her hastaya psikiyatrik muayeneyi takiben tedavi öncesi Hamilton depresyon ölçeği (HDÖ), Hamilton anksiyete ölçeği (HAÖ), Kısa akıl muayenesi (KAM) uygulanmıştır. HDÖ'nin uyku alt skorları ayrı ele alınarak değerlendirilmiştir. 20 kişilik gruplara ayrılan hastaların ilk grubuna trazodon 50 mg/gün, ikinci grubuna da paroksetin 20 mg/gün başlanmış, yeterli yanıt alınamayan olgularda aralıklı olarak trazodon 200 mg/gün ve paroksetin 40 mg/gün dozuna kadar çıkılmıştır.

Tedavinin etkinliği; her hastaya çalışmanın 1,2,4. ve 6. haftalarında psikiyatrik muayenenin yanısıra HDÖ, HAÖ ve KAM uygulanarak elde edilen veriler, Windows 6.0 için hazırlanmış SSPS programı kullanılarak, varyans analizi ve eşler arası farkın önemini karşılaştıran t testi uygulanarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Trazodon kullanan hastaların yaş ortalaması 65.15 ± 5.7 yıl, paroksetin kullanan grupta 64.85 ± 6.2 yıl, trazodon kullanan grupta hastaların 12'si kadın (% 60), 8'i erkek (% 40), paroksetin kullananların 11'i kadın (% 55), 9'u erkek (% 45) olup, yaş ve cinsiyetler arasında istatistiksel farklılık mevcut değildir ($p > 0.05$). Hastaların başvuru anında ve 1,2,4. ve 6. haftalarda uygulanan HDÖ, HDÖ uyku alt skoru, HAÖ ve KAM puanları ve değişimleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların başvuru anında ve takiplerinde uygulanan ölçeklere göre klinik değişimleri

	0. hafta	1. hafta	2. hafta	4. hafta	6. hafta
Trazodon (s=20)					
HDÖ	31.75	-3.05	-6.55	-12.0	-16.15*
HDÖ uyku skoru	4.76	-1.75#	-3.15#	-3.60#	-3.05*
HAÖ	10.77	-2.65'	-3.25'	-5.25'	-6.90*
KAM	27	+0.50	+0.35	+0.65"	+1.35*
Paroksetin (s=20)					
HDÖ	31.15	-4.65	-6.80	-11.80	-14.25**
HDÖ uyku skoru	3.16	-0.10#	-0.45#	-1.40#	-2.30**
HAÖ	10.17	-0.25'	-0.65'	-2.40'	-5.65**
KAM	26.65	0	-0.10	+1.45"	+2.00**

* Eşler arası farkın önemini karşılaştıran t testi, trazodon 0. hafta-6. hafta, $p<0.05$, ** Eşler arası farkın önemini karşılaştıran t testi, paroksetin 0. hafta-6. hafta, $p<0.05$, # Eşler arası farkın önemini karşılaştıran t testi, trazodon-paroksetin, $p<0.05$, ' Eşler arası farkın önemini karşılaştıran t testi, trazodon-paroksetin, $p<0.05$, " Eşler arası farkın önemini karşılaştıran t testi, trazodon-paroksetin, $p>0.05$.

Her iki tedavi grubunda 6. haftada HDÖ'deki düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı. Altıncı haftada iki grubun düzelme oranları karşılaştırıldığında ise trazodon ile az da olsa bir üstünlük gözlenmesine karşın istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. HDÖ uyku alt skorlarında ilk haftadan itibaren trazodonun iyileşme noktasında belirgin bir üstünlüğü olduğu görülmüştür. Uyku alt skorlarında, 6. haftada da trazodon paroksetine oranla daha etkili bulunmuştur (Tablo 1).

Birinci haftadan itibaren HAÖ'deki düşme oranları paroksetin alan grupta, diğer gruba oranla daha azdı; trazodonun etkinliği daha belirgindi. Son değerlendirmede ise anksiyetenin düzelmesi açısından her iki ilaç da istatistiksel olarak anlamlı bir etki yapmıştı. KAM'inde ise ilk değerlendirme ve son değerlendirmede her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gözlenirken, ikisi arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo 1).

Trazodon kullanan hastalarda; aşırı uyku, sedasyon, paroksetin kullanan hastalarda; başdönmesi, terleme bildirilen başlıca yan etkilerdi (Tablo 2).

TARTIŞMA

İlk haftadan itibaren her iki ilaç da HDÖ skorlarında belirgin bir düşme sağlamıştır. Ancak bu düşüşün,

Tablo 2. Çalışma gruplarında kullanılan ilaçların yan etkileri

Yan etki*	Trazodon s=20	Paroksetin s=20
Aşırı uyku	4	0
Sedasyon	3	1
Baş dönmesi	2	3
Bulantı	0	1
Terleme	0	3
Kabızlık	2	0
Titreme	0	1

* Tabloda, hastayı en fazla rahatsız eden yan etki kodlanmıştır.

trazodon alan grupta ilk haftalarda, uyku sorunlarında ve anksiyetelerindeki düzelmeden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Nitekim, HDÖ uyku alt skorlarına bakıldığında paroksetin alan grupta belirgin bir değişime yokken, trazodon alan grupta ilk haftadan itibaren klinik bir düzelme gözlemlendi. Bu bulgumuz, trazodonun uyku üzerine etkilerini inceleyen çalışma sonuçlarıyla uyumluydu (12-14).

Paroksetinin uyku üzerine etkisiyle ilgili bulgularımız, bu ilacın uyku düzenleyici etkisinin ilerleyen haftalarda ortaya çıktığını bildiren Dunbar ve ark. çalışma sonucuyla benzerlik göstermekteydi (19).

HAÖ puanlarına bakıldığında ise trazodon alan grupta ilk haftadan itibaren bir iyileşme görülmektedir. Rickels ve ark. HAÖ kullanarak yaptıkları çalışmalarında trazodonun anksiyolitik etkisinin ilaç kullanım başlangıcından üç hafta sonra belirginleştiğini vurgulamışlardır (20). Çalışma verilerimiz ise anksiyolitik etkinin daha erken ortaya çıktığı yönündedir. Altı haftanın sonunda ise HDÖ uyku alt skoru ve HAÖ sonuçları her iki grup açısından karşılaştırıldığında önemli sayılabilecek bir fark bulunamamıştır.

Her iki gruptaki toplam HDÖ puanları altı haftanın sonunda incelendiğinde ilk haftaya oranla istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Her iki grubun karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatür bilgileri incelendiğinde hem trazodon, hem de paroksetin için bildirilen etkin birer antidepresan oldukları yönündeki bilgiler çalışmamız sonucunda da gözlenmiştir (9-12,15-19).

KAM sonuçları incelendiğinde trazodon alan grupta bir ve ikinci haftalarda KAM skorlarında bir düşme göze çarpmaktadır. Bu bulgumuzun trazodonun belirgin sedasyon yapıcı etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Süreç içerisinde her iki grup ilaç da ilk haftaya oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde KAM puanlarında iyileşme sağlamışlardır.

Çalışmamızda, yan etkiler açısından farklılıklar gözlenmiştir. Trazodon alanlarda aşırı uyku hali ve sedasyon, paroksetin alanlarda ise başağrısı ve terleme ilk göze çarpan yan etkilerdir. Trazodonun yan etkilerini imipraminle karşılaştıran bir çalışmada, yaşlı ve organik hastalığı bulunan bireylerde trazodonun güvenle verilebileceği; trazodonun antikolinerjik yan etkilerinin plaseboya yakın olduğu belirtilmektedir (21).

Paroksetinin imipraminle karşılaştırıldığı bir çalışmada ise paroksetinin yan etkilerinin imipraminden çok daha az olduğu bildirilmiştir (17). Literatür bilgileri ve çalışma verilerimiz dikkate alındığında her iki ilaç da, yaşlı hastalar için yan etkileri açısından kabul edilebilir niteliktedir.

Sonuç olarak, trazodon ve paroksetin yaşlılık dönemi depresyonunda etkinlikleri ve yan etkileri açısından güvenle kullanılacak ilaçlardır. Yaşlı depresif hastalarda bu ilaçları seçerken dikkat edilmesi gereken konu hastaların semptom dağılımıdır. Uykusuzluk ve sıkıntının belirgin olduğu hastalarda trazodon, bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın belirgin olduğu hastalarda paroksetin ilk planda düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Kaplan HI, Benjamin S, Grebb J: Synopsis of psychiatry. 7. baskı. Williams&Wilkins, Baltimore, 1994; 1161.
2. Alexopoulos SG, Vrontou C, Kakuma T, et al: Disability in geriatric depression. Am J Psychiatry 153:877,85, 1996.

3. Harris MJ, Gierz M, Lohr J: Recognition and treatment of depression in Alzheimer's disease. Geriatrics 44:26-30, 1989.
4. Baldwin RC, Tomenson B: Depression in later life: a comparison of symptoms and risk factors in early and late onset cases. Br J Psychiatry 167:649-52, 1995.
5. Copeland JRM, Davidson IA, Dewey ME, et al: Alzheimer's disease, other dementias, depression and pseudo dementia: prevalence, incidence and three year outcome in Liverpool. Br J Psychiatry 161:230-39, 1992.
6. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al: The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. Am J Psychiatry 150:1693-99, 1993.
7. Bekaroğlu M: Depresyon. 1. baskı, Karadeniz Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, Trabzon 1995; 356.
8. Cookson J: Side-effects of antidepressants. Br J Psychiatry 163(Suppl 20):20-4, 1993.
9. Gershon S, Newton R: Lack of anticholinergic side effects with a new antidepressant: trazodone. J Clin Psychiatry 3:100-4, 1980.
10. Gerner R, Estabrook W, Steuter J, et al: Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine and placebo: a double-blind study. J Clin Psychiatry 41:216-20, 1980.
11. Van de Merve TJ, Silverstone T, Ankier SI, et al: A double-blind non-crossover placebo-controlled study between group comparison of trazodone and amitriptyline on cardiovascular function in major depressive disorder. Psychopathology 17(Suppl 2):64-76, 1984.
12. Gershon S: Comparative side effect profiles of trazodone and imipramine: special reference to the geriatric population. Psychopathology 17(Suppl 2):39-50, 1984.
13. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al: Trazodone for antidepressant-associated insomnia. Am J Psychiatry 151:1069-72, 1994.
14. Carney PA, Healy D, Leonard BE: A double-blind study to compare trazodone with amitriptyline in depressed patients. Psychopathology 17:37-38, 1984.
15. Marek GJ, McDougale CJ, Price LH, et al: A comparison of trazodone and fluoksetine: implications for a serotonergic mechanism of antidepressant action. Psychopharmacology 109:2-11, 1992.
16. Hyttel J: Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Int Clin Psychopharmacol 9 (Suppl 1):19-26, 1994.
17. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, et al: A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. Br J Psychiatry 159:394-98, 1991.
18. Thomas DR, Nelson DR, Johnson AM: Biochemical effect of the antidepressant paroxetine, a specific 5-HT (hydroxytryptamine) uptake inhibitor. Psychopharmacology 93:193-200, 1987.
19. Russell GV: Medical treatment of depression. In: Psychiatric Secrets. Jacobson JL, Jacobson AM (eds). Philadelphia, Hanley&Belfus 1996; 261.
20. Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al: Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 50:884-95, 1993.
21. Burgess CD, Hames TK, George CF: The electrocardiographic and anticholinergic effects of trazodone and imipramine. Eur J Clin Pharmacol 23:417-21, 1982.