

# DEPRESYON TEDAVİSİNDE TÜRKİYE İÇİN YENİ BİR ANTİDEPRESAN OLAN AMİNEPTİNİN STANDART TRİSİKLIK ANTİDEPRESAN AMİTRİPTİLİNİN ETKİ VE YAN ETKİLERİNİN ÇİFT-KÖR KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nevzat TARHAN<sup>X</sup>  
Dr. İsmail AKX<sup>X</sup>

Dr. Mesut ÇETİN<sup>X</sup>  
Dr. Cengiz ERDEN<sup>XX</sup>

Anahtar kelimeler: Amineptin-Amitriptyline-Disthymia  
Antidepressant-

## ÖZET

Türkiye için yeni bir ilaç olan amineptine'in DSM III-R tanı kriterlerine göre 70 Major Depresyon ve 82 Distimi (Depresif Nöroz) tanılarını almış, yatarak tedavi gören 152 hastada antidepresif etkisi ile yan etkileri standart trisiklik antidepresantlardan amitriptiline ile çiftkör karşılaştırılarak Türk nüfusta belirlenmeye çalışıldı.

8 hafta çalışmada randomize yöntemle her iki antidepresantın günlük dozları 200 mg/gün olarak verildi. 0,7,14,28 ve 56ncı günlerde Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) şiddet değerlendirilmesi yapıldı, subjektif yan etkiler standart yanetki çeklistine aynı günlerde kaydedildi. 0 ve 56ncı günlerde hastalarda kan örnekleri alındı, kardiyovasküler sistem parametrelerine (nabız, kan basıncı, EKG kaydı) bakıldı ve vücut ağırlıkları ölçüldü. kan örneklerinden karaciğer, böbrek ve hematolojik yanetkiler belirlenmeye çalışıldı. Ayrıca serum TRH'a TSH cevabı, DST ile Prolactin (PRL) düzeylerine antidepresant evtki yönünden bakıldı.

Amineptine'nin tüm hastalarda standart antidepresantlara eşdeğer etkisinin olduğu ve yan etkilerinin standart antidepresantlardan daha az şiddette olduğu görüldü.

## ŞEKİL ALTI YAZILARI

- Şekil 1. Standart Grafik
- Şekil 2. Normal kişilerin ve şizofreni teşhisi konmuş hastaların (ilaç-öncesi ve ilaç-sonrası) serum DBH aktivitesi
- Şekil3. Normal kişilerde kadın ve erkek serum DBH aktivitesi.
- Şekil4. Şizofrenilerde ilaç-öncesi kadın ve erkek serum DBH aktivitesi.
- Şekil5. Şizofrenilerde ilaç-sonrası kadın ve erkek serum DBH aktivitesi.
- Şekil 6. Haloperidol51 kullanan şizofrenilerde (ilaç-öncesi ve ilaç-sonrası) serum DBH aktivitesi.
- Şekil7. Klorpromazin kullanan şizofrenilerde (ilaç-öncesi ve ilaç-sonrası) serum DBH aktivitesi.
- Şekil 8. Trifluoperazin kullanan şizofrenilerde (ilaç-öncesi ve ilaç-sonrası) serum DBH aktivitesi.
- Şekil 9. Trifluoperazin'le tevdavöi edilen şizofrenilerde serum DBH artivitesinin % değişimi.
10. Klorpromazin'le tedavi edilen şizofrenilerde serum DBH aktivitesinin % değişimi.
11. Haloperidol'le tedavi edilen şizofrenilerde serum DBH aktivitesinin % değişimi.

Depresyon Trisiklik Antidepressantlar-  
Major depresyon

## S U M M A R Y

**A Double-Blind Comparison of the Effects and Side Effects of A Novel Antidepressant Amineptine with a Standard Tricyclic Antidepressant Amitriptyline.**

This research, aims to determine the antidepressant effects and side effects of amineptine which is a novel antidepressant of Turkish population, comparison with standard tricyclic antidepressant amitriptyline was performed as a double-blind on 152 in-patients diagnosed as, 70 Major depression and 82 dysthymia according to DSM III-R criteria.

Amineptine dosage 200 mg per day and amitriptyline dosage 200 mg per day was given on a double-blind bases over a period of two months. Assessment were made at days 0,7,14,28 and 56 using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), a standard side effects checklist and other tests as follow: day 0 and 56, blood samples were taken; cardiovascular system parameters (heart rate, blood pressure, ECG recording) were examined, and body weight of patients were measured. Side effects on liver kidney systemic and hematological were determined from laboratory examinations of blood samples. On the other hand the evaluation of the DST, TRH/TSH test, and prolactin (PRL) levels was studied in both groups patient.

Our investigation indicates that it is probable that the amineptine treatment we used is equivalent to corresponding amitriptyline treatment. It was found that side effects of amineptine was lower than amitriptyline was.

**Key Words :** Amineptine-Amitriptyline-Antidepressant-Depression-Tricyclic Antidepressants-Major Depression-Disthymia.

## G İ R İ Ş

1978'den beri Fransa'da kullanılan ve hakkında sayısız araştırmalar yapılan, ancak Türk toplumu için çok yeni bir antidepresant olan Amineptine, alışılmadık dışında nörokinamik özellikleri ve klinik deneylerde çabuk etki ettiği ilişki sonuçları alındığından beri oldukça fazla ilgi çekmiştir. (1,3,4,16)

Kimyasal olarak amineptine, bünyesindeki 7-amino-5-hiptanoic asid yan zincirinden dolayı diğer standart trisiklik antidepresantlardan ayrılır(9).

antidepressantlardan ayrılır(9).

Farmakolojik olarak amineptine'in hafif stimülant aktiviteyi(14) ve antiöserpine etkisi (9), antimobiliter aktiviteyi (2) sıçanlarda tetikleyici (exploratory) aktiviteyi artırıcı ve recessive (çekingen maymunun sosyal ıslahını içeren antidepressant testlerin çoğunda kesin etkilere sahip olduğu bulunmuştur (9).

Kendisi ve iki metaboliti aktiftir (12,13). İn vitro çalışmalarda, rat beyinde sinaptozomlarda (5), 5-HT uptake'ini etkilemeksizin, dopamine (DA) uptake'ini inhibe ederken, daha az olarak norepinefrin (NE) uptake'ini inhibe ettiği bulunmuştur (5). Amineptine DA salımı üzerine amfetaminlerden yaklaşık 10 kere daha az potent olduğu bulunmuştur (14) Amineptine, DA-Jik yollarda, presinaptik olarak DA uptake'ini inhibe ederek (1,8,9) sıçanda DA turnover'ini arttırdığı; mezolimbik ve mezokortikal yollarda in vitro DA düzeylerinde anlamlı artışa yol açtığı bildirilmiştir (9). Başka araştırmacılar (8,911) Striatumda homovalent asid (HVA) düzeylerini arttırdığını ortaya koymakla bunu desteklemiştir.

D2 reseptörlerine spesifik tüm DA agonistleri ve endi- etkili DA-Jik ajanlar gibi amineptine'in hipofiz ön londa prolaktin (PRL) salgılamasını azalttığı rapor edilmiştir. (97).

Amineptine'in seçici olarak DA-Jik yollara etki ettiği, bunun dışında hiçbir post sinaptik reseptöre farmakolojik olarak anlamlı bir affinite göstermediği, 10-4 m'den düşük konsantrasyonlarda adrenerjik, serotonerjik (5-HT-Jik), DA-Jik, GABA-Jikhostominerjik ve imipramine ya da benzo- diazepam reseptörlerine anlamlı bir ilgi göstermediği bulunmuştur (2,9,14).

Sıçanlarda amineptine ile kronik tedavi, spesifik olarak tersiyer dihydroolprenolol'un kontakste, tersiyer desespirope- dol'un de striatum da bağlanmasında bir azalmaya yol açtığı; yani amineptinin kronik kullanılmasının DA-Jik ve ad- renerjik ( $\beta$  ve  $\infty 2$ ) reseptörlerde "down regülasyonu" (bu reseptörlerin sayıca azalması) na yol açtığı,  $\beta$ -reseptör sayısındaki bu azalmaya tüm antidepressantlar yol açarlarken, aynı anda DA-Jik reseptör sayısında azalma amineptine'den aşkasında görülmemektedir. (9) bu da amineptine'in spe- sifik olarak DA-Jik etki mekanizmasını doğrulamaktadır.

Amineptinle ilgili çeşitli açık ve Q/veya çift-kör çalış- malarda (3,10) antidepressant etkisi olduğu kadar, ilacın di- inhibe edici etkisi tekrar ve tekrar gözlenmiştir. Antidep- ressant etkisinin major referans trisikliklere benzerken, ilaca hammülün daha iyi olduğu ve terapötik etkinin daha erken başladığı bildirilmiştir (6).

Bilindiği üzere ilaçların etkilerineqde ırksal faktörler büyük rol oynamaktadır. türk toplumu için yeni bir ilaç olan amineptine'in antidepressif etkilerini ve hematolojik, renal, kardiyovasküler ve sistemik yan etkileri ve subjektif kayetler tarzında ortaya çıkan yan etkilerini standart, iyi bilinen trisikliklerden amitriptyline ve imipramine ile çift-ör karşılaştırılarak belirlenmesine çalışılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

a) Hasta seçimi: 1989 yılı ikinci yarısı ile 1990 yılı ilk yarısında GATA psikiyatri yatarak tedavi gören ve DSM -

III - R tanı kriterlerine göre 70 major depresyon ve 82 disti- mi (depresif nevroz) tanısı alan; 96'sı erkek, 56'sı bayan, 152 hasta çalışmaya alındı.

Tablo I'de gösterilen kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Tablo I: Çalışmaya katılım için gerekli kriterler

- her iki cinsiyetteki hastalar,
- 18-70 yaş arası,
- hospitalize olmayı kabul etmek,
- Hamilton Depresyon Skalasında 18 ve daha yukarı skor almak,
- DSM III - R major Depresyon ve Distimi kriterlerine uymak,
- Çalışmadan en az 1 ay öncesine kadar antidepressif ilaç almamak.

Tablo II' de gösterilen dışlama kriterlerine uyan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Tablo II-Dışlama Kriterleri

- Huntington Koresi,
- Daraçılı glokom,
- Prostat hipertrofisi,
- Ciddi karaciğer, solunum, böbrek, kalp hastalıkları,
- Şiddetli asthma veya allerjik durumlar,
- Kanser,
- Alkolizm,
- İki haftadan daha kısa süreye kadar MAOI kullanıyor olma hali,
- İlaç bağımlılıkları,
- Antipileptik (barbituratlar gibi) enzim endükleyicisi kullanımlar,
- Gebelik veya süt verme,
- Gebekilen korunmayan reproduktif çağıdaki kadınlar,
- Diğer antidepressantlarla tedavi görme,
- Amineptine bağlı geçirilmiş hepatit,

Hastaların çalışma başlamadan önce en az 1 aylık süre içerisinde herhangi bir ilaç (özellikle antidepressant) alıp almadıkları soruşturularak, böyle bir tedavi görenler araştırma grubundan çıkarıldılar.

Hastalar randomize (tesadüfi örnekleme) yöntemiyle iki gruba ayrıldı. Her gruba özel kapsüllere konmuş amineptine ve amitriptyline çift-kör, başlangıçta 50 mg. amineptine ve amitriptyline günde iki kere olacak şekilde hastalara verildi. Dozaj üçüncü günden itibaren günde iki defa 100 mg'a çıkarıldı; ihtiyaç duyan hastalara bu ilaçlara ilaveten anksiyolitikler, hipnotikler ve antipsikotikler verildi (Tablo III).

Tablo III-Ek Tedaviler (n=72)

|               | Hasta sayısı |
|---------------|--------------|
| -Amineptine + |              |
| -Diazepam     | 22           |
| Okzasepam     | 13           |
| Nöroleptikler | 4            |

n=39

|                   |       |
|-------------------|-------|
| -Amitripyline+BZS |       |
| Diazepam          | 20    |
| -Okzasepam        | 8     |
| -Nöroleptikler    | 5     |
|                   | <hr/> |
|                   | n=33  |

Major depresif gruptan 1, distimik gruptan 3 olma üzere 2'si kadın 2'si erkek toplam 4 hasta çeşitli nedenlerden dolayı tedaviyi sürdürmedi. bu hastaların tedavi bırakma nedenleri tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo IV : Hastalardan tedaviyi bırakanların, bırakma nedenlerine göre

| Dağılımları  | (n = 4)          |                     |
|--|------------------|---------------------|
|  | Amineptine Grubu | Amitriptomire Grubu |
| Yetersiz etkiden dolayı istenmeyen etkilerden dolayı her iki nedenden dolayı | 1                | 1                   |
|  | -                | 1                   |
|  | 1                |                     |
| TOPLAM:  |                  | n=3                 |
|  | n=1              |                     |

Hastaların tedavi gruplarına göre, cinsiyet, yaş ve tedavi öncesi (G.O) HAM-D skorları tablo V'de gösterilmiştir.

Tablo V- Çalışmayı tamamlayan hastaların aldıkları ilaçlara, yaş, cinsiyet ve (GO) günlük HAM-D skorlarına göre Dağılımları n=148

|                           | Amineptine Grubu                           | Amitriptomire Grubu                       |
|---------------------------|--|---|
| Hasta sayıları            | 76   | 73  |
| Cinsiyeti                 | 47 E, 29 K                                 | 48E,28K                                   |
| Yaş (ort; yıl)            | 26,4± 8,2                                  | 25,9 ± 8,1                                |
| HAM-D Skoru (GO)          | 29,2±2,4                                   | 29,8± 1,2                                 |
| Hastalık süresi (ort/yıl) | Major Depr. Gr. Dist. Gr. 1,2+ 0,8 2,9+4,0 | Major De. Gr. Dist. Gr. 1,4 + 0,6 3,1+4,1 |

**b) Etki için Kriterlerin Belirlenmesi :** Etki belirlemede kullanılmak üzere tedaviden önce (GO) günü ve tedavinin son günü (G56) her hasta grubundan 20 erkek ve 8 bayandan olmak üzere deksametazon süpresyon testi (DST) alındı. Bu kan örneklerinden kortizol, TSH-PRL seviyeleri RIA yöntemi ile saptandı.

Klinik olarak antidepresant etkinin belirlenmesinde kullanılmak üzere GO,G-7, G-14, G-28 ve G-56 günlerinden hastalardan habersizce HAM-D skorları saptandı. (Tablo VII).

Deksametazon süpresyon testi (DST) için, 20 erkek ve 8 bayan hastaya her hastalık grubundan eşit sayıda olmak üzere bir gün önce saat 16.00 ve 23.00'de kan numuneleri alınarak, RIA (radyoimmunoassey) yöntemi ile plazma kortizol seviyeleri saptandı (4).

TRH'a Tsh cevabı testi için: Öncelikle hastaların serum

thyroxine (T4), triiodotironinlerine (T3), serbest thyroxin indexine (FTI) ve TSH seviyelerine bakılmış daha sonra 10 erkek ve 10 bayan hastaya her hastalık grubundan eşit sayıda olmak üzere G-O ve G 56 günlerinde sabah 9.00'da vena bir kateter aracılığı ile 1000 mikrogramlık TRH 30 saniye süreyle verilip, TRH verilmesinden 20 dakika önce ve 60 dakika sonra kan TSH değerlerine bakılmıştır.

Prolactine (PRL) tetkiki yine 10 erkek ve 10 bayan hasta üzerinde yapılmıştır (her hastalık ve tedavi grubunda eşit sayıda olmak üzere). Stresin PRL salınımı üzerine etkisini önlemek için hastalar 20 dakika sakin bir odada dinlendikten sonra, aç karnına sabah saat 8.00-10.00 arası TRH verilmesinden 20 dakika önce ve verildikten 60 dakika sonra alınan kan örneklerinde PRL düzeylerine bakılmıştır (6).

### C) Yan etkiler için Kriterlerin Belirlenmesi:

1- Her hafta subjektif yan etkilerin belirlenebilmesi için standart yan etki çeklistine (16) göre hastalardaki subjektif yakınmaların sorulup kaydedilmesi.

2- Hastaların her hafta nabızları ile oturarak ve ayakta kan basınçlarının ölçülüp kaydedilmesi

3- G-O ve G-56 günlerinde aşağıdaki tetkiklerin yapılması:

a) EKG çekimi ve vücut ağırlıklarının ölçümü,

b) Bir gün önce akşamdan aç bırakılıp, önkol venabiyokimik parametrelerin belirlenmesi için alınan kan örneklerinden tam kan (hemaglobin, hematokrit, Formül, Lökositler, trombosit, lökositler), ayrıca açlık kan şekeri serum üreaz, asid, kan üresi, serum kreatinin, serum alkaline fosfataz, sodyum, potasyum, kalsiyum, transaminozlar (SGOT, SGPT), bilirubinler (İnd. B1; D. BL), Çinko bulanıklık testi, total protein, albumin, globulin, kolesterol, total, lipitler, triglisent'nin biyokimya laboratuvarlarında değerlendirilmesidir.

d) İstatistiksel Analiz : Klinik ve biyolojik parametrelerin Student's t testi veya X2 (Ki-kare) testi ile zaman ve konum yönünden analiz edilmiştir.

### S O N U Ç L A R

Tedaviyi bırakan toplam 4 hastanın tedaviyi bırakma nedenleri tablo IV'de gösterilmiştir. Tedavi grupları arasında yaş ortalaması, hastalık şiddetleri, vücut ağırlığı ve HAM-D skorları açısından önemli farklılıklar bulunmamaktadır. Hastaların depresif yakınmalarının süreleri tablo V'de gösterilmiştir. hastalıkların dağılımı tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI - hastalıkların hastaları, aldıkları ilaçlara, cinsiyetlere göre.

Dağılımı 148

ŞEKİL GİRECEK!...

## ANTİDEPRESİF ETKİNLİĞİN KARILAŞTIRILMASI:

### HAM-D skorları ortalamalarının istatistiksel Karşılaştırmaları:

Tablo VIII ve Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo VIII-Hastaların G-0, G-7, G-14, G-28 ve G-56ncı günlerdeki - hastalardan habersizce tesbit edilen-HAM-D skorları ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması

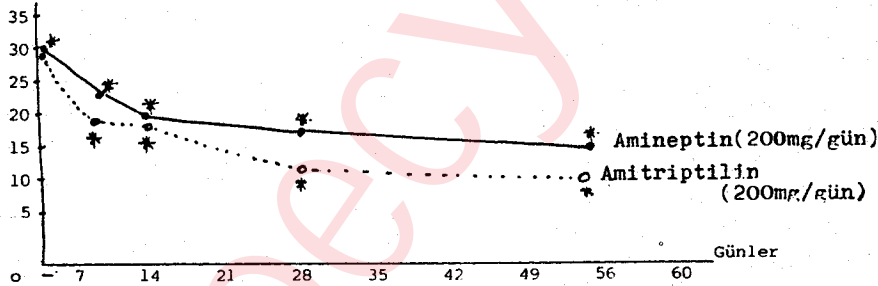
n=148

| İlaç                      | GÜNLER   |                         |                         |                         |  | İki gr. Anlamlılık un karşı |
|---------------------------|----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|-----------------------------|
|                           | G-0      | G-7                     | G-14                    | G-28                    | G-56                                     |                             |
| Amineptin (200mg/gün)     | 29,4±4,2 | 22 <sup>a</sup> , 1±4,0 | 19 <sup>a</sup> , 2±4,1 | 16 <sup>a</sup> , 4±4,2 | 15 <sup>a</sup> , 2±3.2<br>4,6           | p= 0.002                    |
| Amitriptyline (200mg/gün) | 28,6±4.1 | 19 <sup>a</sup> , 8±4.4 | 19 <sup>a</sup> , 3±5.0 | 11 <sup>a</sup> 1±4.7   | 9 <sup>a</sup> , 2±2.6<br>p<0.001<br>4.6 | Anlamsız<br>p=0.267         |

(a) p< 0.01 (G-0 ile karşılaştırıldığında)

(HAM-D)  
Ortalama total skor :

(HAM-D)  
Ortalama total skor :



(\*): p < 0,01 (G-0 ile karşılaştırıldığında)

p<0.01 (G-0 ile karşılaştırıldığında)

Grafik 1: HAM-D ortalama skorlarına göre Amineptine grubu ve Amitriptyline grubunun karşılaştırılması

Amineptine ve Amitriptyline'nin tedavi süresi boyunca HAM-D skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,267).

**Klinik İzlenime Göre:** G-56 günkü hastaların genel izlenimine göre tedavi etkinliği, hasta gruplarına ve ilaçlara göre tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII-Genel izlenime göre hastaların dağılımı

### İZLENİMLER

| Hasta Gurupu        | Çok iyi | İyi (%) | Orta (%) | Kötü (%) | Bellideğil (%) |
|---------------------|---------|---------|----------|----------|----------------|
| major Depresif Grup | 36      | 40      | 17       | 6        | 1              |
| Distimik Grup       | 46      | 36      | 17       | 2        | 1              |
| Global olarak       | 41      | 38      | 17       | 3        | 1              |

c) Laboratuvar ((Hormonal) tetkiklere göre:

1- Deksetazon supresyon testi (DST) sonuçlarına göre: 20 erkek ve 8 bayan (her iki hastalık ve ilaç grubu için eşit sayıda supresyon olurken 15 hastada supresyon görülmedi. Her iki hasta grubu ve cinsiyet için anlamlı farklılık bulunamamıştır. G-56 günü yapılan teste supresyon görülmeyen 15 hastada klinik sonuçlar şöyledir: 6 hastada antidepressif tedaviye cevap çok iyi, 4 hastada antidepressif tedaviye iyi, 3 hastada antidepressif tedaviye yeterli, 2 hastada antidepressif tedaviye cevap yok şeklinde alınmıştır.

2- TRH / TSH testi sonuçları: 10 erkek ve 10 bayan hastada her hastalık grubunda vö ilaç grubunda eşit olmak üzere G-O ve G-56 günleri arasındaki farka bakıldığında G-O günün pozitif sonucu veren 5 hastanın G-O ve G- 56 klinik sonuçları karşılaştırıldığında; ilaçlara klinik olarak 2 hastanın çok iyi ve 3 hastanın da iyi yanıt verdikleri bulundu.

3- PRL Cevabı sonuçları: Prolaktin düzeylerine G-O ve G-56 günlerinde bakılan amineptin grubu hastaların tamamında G- 60 günündeki PRL düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bu da depresyonun düzelmesine rağmen DA agonisti amineptin'in etkisinden dolayı olduğu; amitriptyline grubu hastalar da ise G-56 günün % 70 hastada TRH'a TSH cevabı ile PRL düzeyleri normal bulunmuştur. Bu da amineptin'in DA üzerinden etkili olduğuna bir başka kanıttır.

YAN ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI:

a) Subjektif şikayetlerle ilgili Sonuçlar: Her major subjektif şikayet gözlenmemiştir. Amineptine grubunda ve amitriptyline grubunda standart yanetki çeklistine tüm tedavi süresinde 92 subjektif şikayete rastlanmıştır (Tablo VIII). Amineptine grubunda 44 hastada hiç subjektif yakınma gözlenmezken Amitriptyline grubunda 32 hastadan hiç subjektif yakınma gelmemiştir. Amitriptyline grubunda, amineptine grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak fazla oranda (P=0,012 ; n=56) ağız kuruluğu şikayeti olmuştur. Ayrıca yine amineptine grubuna göre amitriptyline grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da konstipasyona daha sık rastlanmıştır.

TabloIX: Subjektif şikayet çeklistinden işaretlenen yan etkiler (16)

|                       | Amineptine<br>(n=64) | Amitriptyline<br>(n=68) | Karşılaştırma       |
|-----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| Kabızlık              | 4                    | 16                      | Anlamsız (p=0.33)   |
| Ağız kuruluğu         | 4                    | 32                      | Anlamlı (p= <0.017) |
| başdönmesi            | 4                    | 4                       | -                   |
| Kaşıntı               | 4                    | 4                       | -                   |
| Baş ağrısı            | 8                    | 8                       |                     |
| Dispepsi              | 4                    | 0                       | Anlamsız (p= <0.48) |
| Uykusuzluk            | 8                    | 1                       |                     |
| Karında yanma duygusu | 4                    | 0                       | Anlamsız            |
| Ayaklarda ağrı        | 4                    | 0                       | p= 0.48             |
| Terleme               | 0                    | 4                       |                     |
| Uyuklama              | 0                    | 4                       |                     |
| Yorgunluk             | 0                    | 4                       | Anlamsız (p= 100)   |
| Vücut yanma duygusu   | 0                    | 4                       | Anlamsız (p=0.23)   |
| Baygınlık hissi       | 0                    | 4                       | Anlamsız (p= 1.00)  |
| Paresteziler          | 0                    | 4                       | Anlamsız (p= 1.00)  |

b) Laboratuvar sonuçları : G,-0 ve G-56 günleri arasında yapılan tüm biyolojik parametrelerle ilgili tetkiklerde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

c) Kardiyovasküler Parametreler : Tablo X' da görüldüğü gibi klinik belirti vermeyen bazı bulgulara rastlanmıştır. Örneğin: nabıs sayısının G-0 ve G-56 karşılaştırıldığınd anlamlı olarak p<0.001 azaldığı görülmüştür. EKG ve kan basıncılarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo X - kalp hızı ; tedavi boyunca

| Kalp hızı<br>(n=148) | G Ü N L E R |          |          |           |           | Tamamının anlamlılığı anlamlılığı<br>p 0,01 |
|----------------------|-------------|----------|----------|-----------|-----------|---|
|                      | G-0         | G-7      | G-14     | G-28      | G-56      |   |
|                      | 85,1±1,8    | 83,6±1,4 | 83,1±1,0 | 82, 5±1,1 | 78,7±1,0* |   |

(\*) p< 0.01 G-O ile karşılaştırılmada

d) Vücut ağırlığı : Amineptine grubunda G-O günde ortalama 52,7±1,70 kg; G-56 günde ise 56,50±1,6 kg. şeklinde ve amitriptyline grubunda G-O günde ortalama 53, 4±1,4 kg. olan vücut ağırlığı ortalaması G-56 gününde 58, 1±1,4 kg. şeklinde istatistiksel olarak anlamlı bir tarzda (p<0,01) arttığı bulundu.

T A R T I Ş M A

Bu çift-kör çalışmaya amineptine ve amitriptyline'in DSM III-R tanı kriterlerine göre major depresyon ve dysthymia tanısı almış 56'sı kadın 96'sı erkek olmak üzere toplam 152 hasta katılmıştır. her iki ilacında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif antidepressan etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Depresif semptomlarda tedavinin 7nci gününden itibaren iyileşme görülmüştür. Bu iyileşme her iki antidepressan da benzer şekilde sürmüştür. Amineptine grubundan bir major depresyonlu bayan hasta tedavinin üçüncü haftası ilacın etkisini yetersiz bulmasından dolayı çekilirken, amitriptyline grubundan bir majordepresyonlu erkek hasta aynı şekilde tedavinin üçüncü haftası ilacın etkisini yetersiz bularak tedaviyi sürdürmemiştir. Bundan başka yine amitriptyline grubundan distimi tanısı almış hastalardan bir erkek hasta tedavinin birinci haftasında istenmeyen etkiler nedeniyle (ağız kuruluğu, kabızlık, baş ağrısı v.b) tedaviyi sürdürmezken; yine aynı gruptan bir bayan hasta da tedavinin ikinci haftası yetersiz etki ve fazla yanetkilerden dolayı tedaviyi yarım bırakmıştır. Buradan ve yanetkilerinin değerlendirilmesinden de anlaşıldığı üzere hastalar genelde amineptin'e daha iyi tahammül göstermişlerdir. Bu etki ve yanetkilerle ilgili bulgularımız literatürle uyumludur. (3,6,10).

Hastanemiz bir askeri hastane olmasından dolayı literatürün aksine bayan hastaların sayısı daha azdır. ayrıca çoğu askerlik çağındaki (20-22) yaş gençlerden oluştuğu için de yaş ortalaması daha düşüktür.

Her iki ilacın depresyonu tedavi edici etkilerinin laboratuvar yöntemleri ile kontrol edilmesi amacıyla yapılan DST

stinde her iki gruptaki hastalar ve her iki ilaç grupları arasında bir farklılık olmadığı halde tedavi öncesi (G-O) nü alınan kan örneklerinden kortizol cevabının başlangıç hastaların % 54'ünde disinhibe ve % 46'ında pozitif bulunmuşken; tedavi sonunda (G-56) bu % 54'lük disinhibisyon grubundaki hastalarda disinhibisyona rağmen % 40'lık lümünde antidepresif tedaviye yanıt çok iyi, % 27'lik lümünde yeterli bulunurken, % 13' lük bölümünde antidepresif tedaviye yanıt alınmamıştır. Ki bu bulgularımız antidepresif hastaların ancak % 50'inde DST'e pozitif yanıt verdiğine ilişkin DST ile ilgili klasik bilgilerle uyumludur (4).

Antidepresant etki ile ilgili diğer bir laboratuvar çalışmamız olan TRH'a TSH cevabı sonuçlarından G-O günü TRH'a pozitif TSH cevabı veren 7 hastadan tedavi sonrası 56 günü 5 (% 71)'i negatif yanıt verir hale gelir olması bu sonuçların her iki hastalık üzerinde de antidepresant etkilerinin bulunduğunu göstermektedir.

Antidepresant etkiyi ortaya çıkarıcı diğer bir laboratuvar çalışmamız olan PRL düzeylerine bakıldığında amineptine grubundaki hastaların tamamında G-56günü PRL düzeyleri G-O gününe göre düşüktür. Bu düşüklüğün nedeni düşük bulunması, amineptine'in DA agonisti olarak oluştuğuna delildir. Amitriptyline grubunda da tedavi sonucu % 70 hastada TRH / TSH cevabı ve PRL düzeylerinin normal bulunması da amitriptyline'in antidepresif etki oranı ile uyumlu bulunmuştur.

Klinik emniyet, çalışmanın başından sonuna kadar her ilaç için de çok iyi durumda idi. Hiçbir ciddi sorunla karşılaşmadı. Amineptine bağlı tedaviyi bıraktıracak derecede yan etki görülmezken; amitriptyline grubunda iki hastada gözlemlendi. Amineptine ve amitriptyline Q'in yan etkileri açısından, herne kadar sayıca amineptine grubuna göre ağız kuruluğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,012$ ;  $n=56$ ).

Yan etkilerden amineptine grubunda kardiyovasküler sistemle ilgili olarak, klinik belirti vermeyen nasıbzda hafifçe yaşlamanın olması ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif kan basıncı düşmesi, nasıbzda hafif yükselme, hastada tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek düzeyde ORS kullanılması görülmüş olması amineptine'in daha emniyetli ilaç olduğu sonucunu doğurmuştur.

Her iki grupta da vücut ağırlığının artmış olması, her iki grupta da antidepresif etkileri sonucunda hastaların iyileşerek, hastalarının açıldığını gösterir.

Sonuç olarak, amineptine Türk populasyonunda klasik antidepresantlardan amitriptyline benzer antidepresif etkiler gösterirken yan etkilerinin daha az olması ve antidepresant etkisinin daha çabuk başlaması nedeniyle tercih edilebilecek ilaçtır. İki defa (sabah-öğle) 100mg. lık dozları hem efektif ve hem de iyi tolere edilebilmektedir. (3,5,6,10). Bu sonuçlar, son zamanlarda yapılan çiftkör (amineptine / klorimipramine) çalışmaları da desteklemektedir.(16).

## KAYNAKLAR

1- Bonnet. JJ, Chagraoui A, Protais P, Costentin) : Interactions of amineptine with the neuronal dopamine uptake system: Neurochemical in vitro and in vivo studies. J. Neurol Transm. 69 : 211-20, 1987.

2- Borsini F, Bendotti C, Velkov V, Rech R, Samanin R. : Immobility test : effects of 5- hydroxy- tryptaminergic drugs and role of catecholamines in the activity of some antidepressants. J. Pharmacol. 33: 33-7-10, 1979.

4- Braddock L. : The Dexamethasone Suppression Test Br. J. Psychiatry. 148: 363 - 74,1986.

5- Ceci A, Garrattini s, Gobbi M, Mennini T: Effect of Longterm amineptine treatment on pre and postsynaptic mechanism in rat brain. Br. J. Pharmacol 88:269- 75,1986.

6- De Leo D, Dalla Barbra G: Amineptine versus amitriptyline: effects on depression, sexdrive and prolactine levels. Preliminary observations. Cur. Ther. Res , 40 : 124-32, 1986.

7- Deniker P, besançon G, Colonna L. et al: Etude multicentrique extensive de 1354 observations de sujets deprimés traités par l'amineptine. Encephale, : 355-70, 1982.

8- De simoni MG, Dal Toso G, Algeri S, Ponzio F: Differences in the effect of the antidepressant amineptine on striatal and limbic DOPAC measured by HPLC-ECD and in vivo voltammety. Eur J. Pharmacol, 1233: 433-9, 1986.

9- Garrotting S and mennini T: Pharmacology of amineptine: Synthesis and updating, clinical Neuropharmacology 12 : (suppl. 2) : 513-518, 1989,

10- Lemaine P, Achaintre A, balvay G, et al: Double-blind trial of amineptine and clomipramine in the treatment of depression. Curr. Med. Res Opin 7: 234-40,1981.

11- Ponzia F, Achilli G, Perego C, Algeri S: Differential effects of certain dopaminergic drugs on the striatal concentration of dopamine metabolites, with special reference to 3-noethoxytyramine. neurosci Lett, 27:61-7, 1981.

12- Sbarra C, Castelli M. G, Noseda A, Fanelli R: Pharmacokinetics of amineptine in man. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetics 6: 123-6, 1981.

13- Sbarra C, Negrini P, Fanelli R: Quantitative analysis of amineptine (S. 1694) in biological samples by gas chromatography-mass spectrometry J. Chromatogr. 162:31-8,1979.

14- Samanin R, Jori A, barnosconi S, Garrattini S. : biochemical and pharmacological studies on amineptine (S. 1694) and (±)- amphetamine in the rat. J. Pharm Pharmacol, 29: 555-8,1977.

15- Van Aneronger P., A Doguble - blind clinical trial of antidepressant action of amineptine. Curr. Med. Res. Opin, 6: 98-100,1979.

16- Weerosinghe DS, mendis N, Hanwella C, et al : A double-blind comparative study: Amineptine versus imipramine Clin. Neuropharmacol 12 (suppl 2): S. 5- S. 65, 1989.