

# Major Depresif Bozukluk Tedavisinde Amitriptilin ve Nefazodonun Emniyet ve Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Dr. Murad Atmaca, Dr. Murat Kuloğlu, Dr. Ömer Geçici,  
Dr. Ahmet Ünal, Dr. Burak Firidin, Dr. A.Ertan Tezcan<sup>1</sup>

## ÖZET:

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE NEFAZODON VE AMİTRİPTİLİNİN EMNİYET VE ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Nefazodon; depresyona ait başlıca semptomların ortadan kalkmasında etkili olduğu gösterilmiş yeni bir antidepresandır. Çalışmamızda ülkemiz psikiyatri kliniklerinde son yıllarda kullanıma giren nefazodonun, depresyon tedavisinde etkinliği bilinen amitriptilinle etkinlik ve yan etki profillerinin karşılaştırılmasını amaçladık. **Yöntem:** Bu çalışma, DSM IV kriterlerine göre major depresif bozukluk tanılı ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde (HDDÖ) 18 ve üzerinde puan alan hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar randomize şekilde nefazodon (n=19) ve amitriptilin (n=19) tedavi gruplarına ayrıldı. Tüm hastalar 2, 4, 6 ve 8. haftalarda klinik düzelmeyi izlem açısından HDDÖ, Hamilton Anksiyete Ölçeği ve Klinik Global İzlenim Ölçeği ile değerlendirildi. **Bulgular:** Sekiz haftalık izlemde hem nefazodon, hem de amitriptilin etkili bulunmuştur. Nefazodon grubunda hiçbir hasta yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmazken; amitriptilin grubunda iki hasta yan etki nedeniyle tedaviyi yarıda bırakmıştır. Nefazodon grubunda en sık gözlenen yan etkiler halsizlik, sersemlik ve bulantı iken; amitriptilin grubunda antikolinergik ve cinsel yan etkiler olmuştur. **Sonuç:** Sekiz haftalık izlem çalışmasında hem nefazodon hem de amitriptilin major depresif bozukluklu hastalarda oldukça etkili olduğu belirlenirken; nefazodonun amitriptiline göre daha iyi tolere edilebildiği ortaya konmuştur.

**Anahtar sözcükler:** nefazodon, amitriptilin, major depresif bozukluk

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:160-167

## ABSTRACT:

THE COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY OF NEFAZODONE AND AMITRIPTYLINE IN THE TREATMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

**Objective:** Nefazodone is a novel antidepressant whose efficacy has been demonstrated in the treatment of depression. The present study was planned to evaluate the efficiency and side effect profile of nefazodone, used recently in our country in psychiatry practice, comparing amitriptyline, an established drug in major depressive disorder. **Method:** The study consisted of the patients diagnosed as major depressive disorder according to the DSM IV criteria with above 18 Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score. The patients were randomly divided into two subgroups; nefazodone (n=19) and amitriptyline (n=19). All patients were assessed by HDRS, Hamilton Anxiety Rating Scale, Clinical Global Impression Scale. **Results:** Both nefazodone and amitriptyline were found to be efficacious. No patient in the nefazodone group, but two patients in the amitriptyline group, dropped out of the study because of experiencing adverse effect at the beginning of the study. In the nefazodone group, the most frequent adverse effects were weakness, sedation and nausea. However, in the amitriptyline group, those were anticholinergic and sexual side effects. **Conclusion:** In an eight week follow-up study, it was demonstrated that both nefazodone and amitriptyline were effective agents for the treatment of major depressive disorder and nefazodone was more tolerable compared to amitriptyline.

**Key words:** nefazodone, amitriptyline, major depressive disorder

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:160-167

## GİRİŞ

Nefazodon ülkemizde son dönemlerde kullanıma giren, nefazodon hidroklorid yapısında sentetik fenilpiperazin analogu bir antidepresandır (1). Depresif bozuklukların oluşumunda serotonerjik hipotez;

bozuklukta temel sorunun beyin ön lobu nörotransmitterleri olan serotoninin (5-HT) eksikliğinden kaynaklandığı şeklindedir (2,3). Antidepresanlar temel olarak bu eksikliği azaltıp nöron fonksiyonlarını normale yaklaştırarak etki etmektedir. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) serotonin üzerindeki

<sup>1</sup>Firat Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Murad Atmaca, Fırat Tıp Merkezi, Psikiyatri Kliniği 23119/ELAZIĞ  
İş tel: +90 (424) 233 35 55-2300 Fax: +90 (424) 238 76 88

Kabul tarihi: 18.07.2001

etkileri selektif değildir. SSRI'ların antidepresan etkinliğinin belirli serotonin reseptörleri (5HT<sub>1A</sub>) tarafından ortaya çıkan serotonerjik etki artışından kaynaklandığı; yan etkilerinin ise diğer serotonin alt grupları (5HT<sub>2</sub> ve 5HT<sub>3</sub>) üzerindeki uyanıcı etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Nefazodon ise; presinaptik serotoninin alımını inhibe etmesi yanı sıra postsinaptik 5HT<sub>2</sub> reseptörlerini seçici ve güçlü şekilde bloke etmektedir (4). Depresif hastaların frontal kortekslerinde beyin 5HT<sub>2</sub> reseptörlerinin arttığı ve uzun süreli antidepresan tedaviyle down regülasyona uğradıkları gösterilmiştir. Bu down regülasyonun da antidepresanların terapötik etkilerinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (5,6).

Nefazodonun serotonerjik iletide 5HT<sub>2</sub> reseptörlerini güçlü şekilde bloke etmesiyle SSRI'lardan daha selektif olduğu belirtilmiştir. Geri alım inhibisyonu ve 5HT<sub>2</sub> reseptör blokajı nefazodonun depresif bozukluklarda erken dönemde başlayan anksiyolitik etkisini izah edebilmektedir (7). 5HT<sub>2</sub> reseptör alt tipine olan afinitesi ise uyku ve cinsel işlev üzerindeki yan etkilerin az olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Amitriptilin, pek çok çalışmada major depresif bozukluk tedavisinde etkinliği gösterilmiş ve karşılaştırmalı çalışmalarda sıklıkla referans ilaç olarak kullanılan trisiklik yapıda bir antidepresandır. Trisiklik antidepresanların major depresif bozuklukların tedavisinde etkinliklerinin yanında belirgin antikolinergik ve kardiyotoksik yan etkileri zaman zaman kullanımlarını kısıtlamaktadır (8, 9).

Yapılan çalışmalarda (10-12) nefazodonun depresyona ait başlıca semptomların ortadan kalkmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada ülkemiz psikiyatri kliniklerinde yeni kullanıma giren nefazodonun, depresyon tedavisinde etkinliği bildirilen amitriptilinle etkinlik ve yan etki profillerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

## YÖNTEM

### Hasta Grubu

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri polikliniğine Aralık 2000-Nisan 2001 tarihleri arasında ilk defa başvurarak, DSM IV (13) kriterlerine göre major depresif bozukluk tanısı konulan, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde (HDDÖ) (14) 18 ve üzerinde puan alan, 18-62 yaşlar arasındaki hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Hastalara çalışma ile ilgili bilgiler verildikten sonra, imzalı o-

nayları alındı. Ağır fiziksel bir hastalığın varlığı, şu anda herhangi bir nedenle antidepresan bir ilaç kullanımının olması, kalpte iletim bozukluğu bulunması, prostat hipertrofisi tesbit edilmiş olması ve demans varlığı dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Bu ölçütlerle çalışmaya 38 hasta alındı. Hastalar randomize şekilde nefazodon (n=19) ve amitriptilin (n=19) gruplarına ayrıldı. Nefazodon 200-600mg aralığında ve ortalama 443±96 mg/gün kullanılırken; amitriptilin 50-225mg aralığında 118±53 mg/gün dozunda kullanıldı. İlaç doz artırımları hastanın klinik durumuna göre ayarlanmıştır.

### Gereçler

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak yaş, medeni durum, meslek, eğitim durumu, cinsiyet gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, aile öyküsü gibi klinik verileri içeren tarafımızca hazırlanmış yan yapılandırılmış bir sosyodemografik ve klinik bilgi formu kullanıldı.

*Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)*: Hastaların depresyon düzeyini ölçmek için ölçeğin 17 maddelik formu kullanılmıştır. HDDÖ, depresyonlu hastaların depresyon düzeyini ölçmede sıklıkla kullanılan ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (15) tarafından yapılmış olan bir ölçektir. HDDÖ'ye göre 7 puan depresyon yok, 8-12 puan hafif depresyon, 13-17 puan orta, 18-29 puan major depresyon ve 30-52 puan major depresyondan daha ağır olarak derecelendirilmiştir.

*Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ) (16)*: Deneklerin anksiyete düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan 13 maddeli bir ölçektir. Bu ölçek anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesinde ve bilişsel somatik anksiyete belirtilerinin saptanması ve derecelendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (17) tarafından yapılmıştır.

*Klinik Global İzlenim-Hastalığın Şiddeti Ölçeği (KGI-Ş)* ile hastalığın şiddeti saptandı (1-normal, hasta değil, 2-sınırdaki mental hasta, 3-hafif derecede hasta, 4-orta derecede hasta, 5-belirgin derecede hasta, 6-ileri derecede hasta, 7-en ileri derecede hasta).

*Klinik Global İzlenim-Hastalığın İyileşmesi Ölçeği (KGI-İ)* ile global iyileşmeler belirlendi (1-çok iyileşti, 2-oldukça iyileşti, 3-çok az iyileşti, 4-değişiklik yok, 5-çok az daha kötü, 6-oldukça daha kötü, 7-çok daha kötü).

## Çalışma İşlemi ve İzlem

Hastalara ait sosyodemografik ve klinik veriler ilk görüşmede kaydedildi. Tüm hastalar 2, 4, 6 ve 8. haftalarda klinik düzelmeyi izlem açısından HDDÖ, HAÖ, KGİ-Ş ve KGİ-l ile değerlendirilirken; 2 ve 6. haftalarda yan etkileri değerlendirme açısından, tarafımızca çalışmalarda antidepresanlara bağlı olarak çıktığı bildirilen tüm yan etkiler kaydedildi ve 'var', 'yok' şeklinde düzenlediğimiz bir form uygulandı. Her bir değerlendirme noktasında standardize ölçek uygulamaları ve yan etki için hazırlanmış yan yapılandırılmış ölçek uygulaması aynı hekimler tarafından gerçekleştirilmiştir.

Hiçbir hastada ek ilaç verilmesine (anksiyolitik, duyugudurum düzenleyicisi v.b.) gerek duyulmamıştır.

## İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS/PC 9.05 versiyonu, 1998) ile gerçekleştirilmiştir. Her değerlendirme noktasında gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney-U Testi; her bir grup için değerlendirme noktaları arasındaki farkların karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanılmıştır. Gruplar arası yan etki karşılaştırılması için Yates düzeltmesi ve Fisher's Exact Testi kullanıldı.

## BULGULAR

Amitriptilin grubunda bir hasta yoğun halsizlik, titreme gibi belirtiler ve 'ilaç beni zehirledi' düşüncesi ile, bir hasta da çarpıntı ve ateş basması yakınmasıyla yine tedavinin ilk haftasında olmak üzere iki hasta (%5.3) tedaviyi yarıda bırakırken; nefazodon grubunda hiçbir hasta yan etki nedeniyle çalışmadan

ayrılmamıştır. Böylece nefazodon grubunda 19 ve amitriptilin grubunda 17 hasta ile çalışma yürütülmüştür. Nefazodon grubunun yaş ortalaması  $27.65 \pm 4.96$  yıl iken; amitriptilin alan grubun yaş ortalaması  $28.24 \pm 4.12$  yıldır. Nefazodon grubundaki 19 hastadan 7'si erkek (%36.8) ve 12'si kadıncı (%63.2); amitriptilin grubundaki hastaların 6'sı erkek (%35.3) ve 11'i (%64.7) kadıncıdır.

HDDÖ skorlarının her bir değerlendirme noktasındaki değerlendirilmesinde; ilk iki haftalık süreçte nefazodon grubunda hem başlangıca göre hem de aynı değerlendirme noktasında amitriptiline göre anlamlı skor düşmeleri gözlenirken (sırasıyla  $t=3.843$ ,  $p<0.001$  ve  $t=4.947$ ,  $p<0.05$ ); amitriptilin grubundaki skorlarda başlangıca göre düşme istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $t=1.12$ ,  $p=0.28$ ). Nefazodon grubunda 2-4. haftalarda başlangıç skorlarına göre anlamlı düşme görülürken ( $t=3.732$ ,  $p<0.001$ ); amitriptilin grubundaki düşme anlamlı düzeyde değildi. Nefazodon grubunda 4-6. haftalar ( $t=3.830$ ,  $p=0.001$ ) ve son iki haftalık süreçte ( $t=3.840$ ,  $p=0.001$ ) başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenirken; benzer anlamlılık amitriptilin grubunda da (sırasıyla  $t=3.627$ ,  $p=0.001$  ve  $t=3.621$ ,  $p=0.001$ ) belirlendi. Grupların değerlendirme noktalarında kendi aralarında karşılaştırılmalarında, ilk iki değerlendirme noktasında nefazodon grubunda amitriptilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir skor azalması gözlenirken; diğer değerlendirme noktalarında istatistiksel bir farklılık belirlenmemiştir (Tablo 1, Şekil 1).

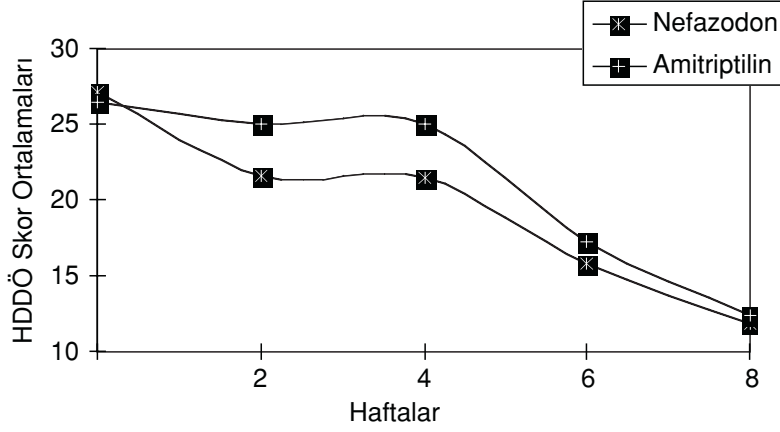
HAÖ skorlarının her bir değerlendirme noktasındaki değerlendirilmesinde, ilk iki haftalık süreçte her iki grupta da başlangıca göre skorlarda anlamlı azalma belirlendi (nefazodon grubu için  $t=3.751$ ,  $p=0.001$  ve amitriptilin grubu için  $t=3.572$ ,

**Tablo 1. Grupların HDDÖ skor karşılaştırmaları**

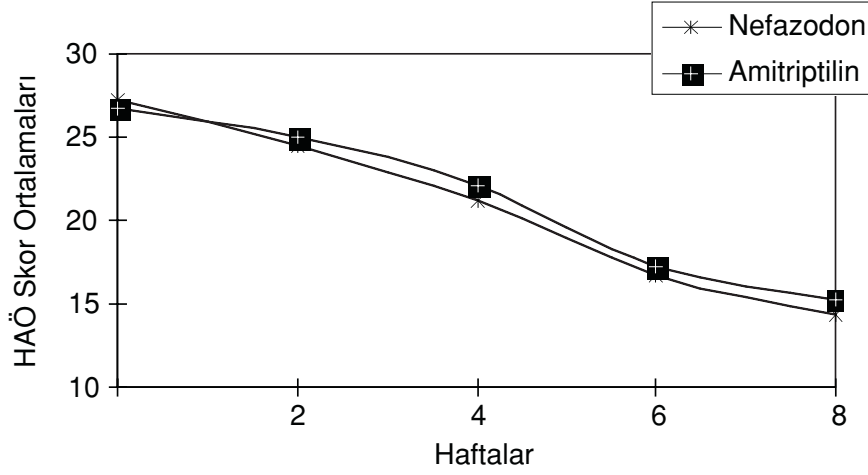
Hafta	Nefazodon (n=19)	Amitriptilin (n=17)	U	p*
	Ortalama	Ortalama		
0	27.16±4.82	26.47±4.37	0.242	0.622
2	21.63±4.03	25.06±4.28	4.947	<0.05
4	21.47±4.07	24.94±4.38	4.018	<0.05
6	15.74±2.82	17.18±3.50	1.622	0.203
8	11.79±2.94	12.41±2.85	0.515	0.473
0-2**	-3.843, <0.001	-1.120, <0.280		
2-4**	-3.732, 0.001	-1.414, 0.157		
4-6**	-3.830, <0.001	-3.627, <0.001		
6-8**	-3.840, <0.001	-3.631, <0.001		

\*. Mann-Whitney-U Testi kullanılmıştır.

\*\*., Wilcoxon Testi kullanılmıştır (sırasıyla z, p değerleri belirtilmiştir.).



Şekil 1. Grupların değerlendirme noktalarında HDDÖ skor ortalamaları



Şekil 2. Grupların değerlendirme noktalarında HAÖ skor ortalamaları

Tablo 2. Grupların HAÖ skor karşılaştırmaları

Hafta	Nefazodon (n=19) Ortalama	Amitriptilin (n=17) Ortalama	U	p*
0	27.21±4.56	26.71±4.13	0.134	0.715
2	24.42±4.46	24.94±4.23	0.146	0.702
4	21.16±3.86	22.06±4.02	0.448	0.503
6	16.74±3.53	17.24±3.29	0.135	0.714
8	14.32±2.87	15.29±2.87	1.044	0.307
0-2**	-3.751, <0.001	-3.572, <0.001		
2-4**	-3.763, <0.001	-3.646, <0.001		
4-6**	-3.841, <0.001	-3.661, <0.001		
6-8**	-3.752, <0.001	-3.449, <0.01		

\*, Mann-Whitney-U Testi kullanılmıştır.

\*\* , Wilcoxon Testi kullanılmıştır (sırasıyla z, p değerleri belirtilmiştir.).

p=0.001). Nefazodon grubunda 2-4. haftalar (t=3.763, p<0.001), 4-6. haftalar (t=3.841, p<0.001) ve son iki haftalık süreçte (t=3.752, p<0.001) başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlemlendi. Amitriptilin grubunda da 2-4. haftalar (t=3.646, p<0.001), 4-6. haftalar (t=3.661, p<0.001) ve 6-8. haftalarda (t=3.449, p<0.01) skorlarda anlamlı düşme gözlemlenmiştir. Grupların değerlendirme noktalarında kendi aralarında karşılaştırmalarında, hiçbir kontrol noktasında istatistiksel bir farklılık belirlenmemiştir (Tablo 2, Şekil 2).

Nefazodon grubunda hastalığın başlangıcında KGI-Ş ölçeği ortalama skoru 4.58±1.50 iken; 8. haftanın sonunda 1.26±0.45 idi. Amitriptilin grubunda aynı ölçek puanları sırasıyla 4.47±1.70 ve 1.24±0.44 idi. Nefazodon grubunda ilk değerlendirme noktasında KGI-İ ortalama skoru 3.68±1.46 iken; 8. haftanın sonunda 1.26±0.45 idi. Amitriptilin grubunda aynı ölçek puanları sırasıyla 3.53±1.42 ve 1.35±0.61 idi. KGI-Ş ve KGI-İ skor ortalamaları açısından hiçbir

değerlendirme noktasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi (Tablo 3 ve 4).

Nefazodon, hem 2. hafta ( $\chi^2=4.012$ , df=1, p<0.05) hem de 6. hafta ( $\chi^2=5.739$ , df=1, p<0.05) değerlendirme noktalarında, amitriptiline göre daha iyi tolere edilmiştir. Başlangıçta tedaviden ayrılanlar dışında izlemleri yan etki nedeniyle bırakan hasta olmamıştır. Nefazodon grubunda en fazla gözlenen yan etki bulantı (n=3) olmuştur. Bunu ağız kuruluğu (n=2), kabızlık (n=1) ve bulanık görme (n=1) izledi. Nefazodon grubunda 2. hafta değerlendirmesinde iki hastada bulantı bildirilmiş; 6. hafta değerlendirmesinde de bulantı bu hastalarda devam ederken, bir yeni hastada da belirlendi. Amitriptilin grubunda en fazla gözlenen yan etkiler ise ağız kuruluğu (n=6), cinsel isteksizlik ve ejakülasyon güçlüğü (n=4), halsizlik ve sersemlik (n=4) olmuştur. Çarpıntı (n=2) ve baş dönmesi (n=1) daha az görülen yan etkilerdi. Ağız kuruluğu 2. hafta değerlendirmesinde 4 hastada gözlenmiş ve aynı hastalarda 6. haftada da devam e-

**Tablo 3. Grupların KGI-Ş skor karşılaştırmaları**

Hafta	Nefazodon (n=19) Ortalama	Amitriptilin (n=17) Ortalama	U	p*
0	4.58±1.50	4.47±1.70	0.51	0.821
2	3.59±1.15	3.76±1.39	0.106	0.745
4	3.16±0.96	3.24±1.15	0.001	0.974
6	2.42±0.84	2.53±1.00	0.161	0.688
8	1.26±0.45	1.24±0.44	0.036	0.849
0-2**	-3.127, <0.01	-1.831, 0.067		
2-4**	-2.952, <0.01	-2.714, <0.01		
4-6**	-2.810, <0.01	-2.972, <0.01		
6-8**	-3.660, <0.001	-3.397, <0.01		

\*, Mann-Whitney-U Testi kullanılmıştır.

\*\* , Wilcoxon Testi kullanılmıştır (sırasıyla z, p değerleri belirtilmiştir.).

**Tablo 4. Grupların KGI-İ skor karşılaştırmaları**

Hafta	Nefazodon (n=19) Ortalama	Amitriptilin (n=17) Ortalama	U	p*
2	3.68±1.46	3.53±1.42	0.153	0.696
4	2.84±1.38	2.65±1.32	0.144	0.704
6	1.68±0.82	1.88±1.78	0.897	0.344
8	1.26±0.45	1.35±0.61	0.093	0.761
2-4**	-3.176, <0.01	-3.217, <0.01		
4-6**	-3.255, <0.01	-2.970, <0.01		
6-8**	-2.530, <0.05	-2.714, <0.01		

\*, Mann-Whitney-U Testi kullanılmıştır.

\*\* , Wilcoxon Testi kullanılmıştır (sırasıyla z, p değerleri belirtilmiştir.).

derken, iki yeni hastada da ağız kuruluğu ortaya çıkmıştır. Çarpıntı iki hastada 2. hafta görüşmesinde belirlenirken; 6. hafta değerlendirmesinde de devam etti. Cinsel isteksizlik de 2. haftada iki hastada bildirilirken, 6. hafta değerlendirmesinde de devam etmiştir (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Sekiz haftalık izlem çalışmasında hem nefazodon hem de amitriptilinin major depresif bozukluklu hastalarda oldukça etkili olduğu belirlenirken; nefazodonun amitriptiline göre daha iyi tolere edilebildiği ortaya konmuştur.

Çalışmada hastaların çalışmaya alınma kriteri olarak HDDÖ'den en az 18 puan almış olma koşulu, yani hastaların orta ve ağır depresyonlarının bulunmasının antidepresan etkinliği değerlendirme açısından önemli olduğu düşünülmüştür. Nefazodonun trisiklik bir antidepresan olan imipraminle depresif bozukluğa ait temel belirtilerin tedavi edilmesinde benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. (10-12, 18). Fontaine ve ark. (10) HDDÖ'de tedavi öncesi 22 ve üstü puan alan 180 depresif bozukluklu hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında nefazodonun ikinci haftadan itibaren depresif semptomları azalttığı ve altı haftalık çalışma sonucunda nefazodon ve imipraminin plasebodan anlamlı olmak üzere benzer antidepresan etkinliği gösterdiği bildirilmiştir. Nefazodonun depresif bozukluklu hastalarda seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kadar etkili olduğu da belirtilmiştir. Orta ve ağır şiddette depresyonu olan hastalarda nefazodonun sertralin, fluoksetin ve paroksetinle karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (19-22). HDDÖ skoru 20 ve üzerinde olan 187 hasta-

nın randomize olarak nefazodon ve fluoksetin gruplarına ayrılarak sekiz haftalık izlendiği bir çalışmada, her iki grubun da HDDÖ'de gösterdikleri azalmanın tutarlı bir seyir gösterdiği belirlenmiş ve değerlendirme noktalarında iki ilaç arasında istatistiksel bir etkinlik farklılığı gösterilememiştir (19). Nefazodonun antidepresan etkisi orta ve ağır depresyonlu 195 hastada çift-kör olarak yapılan bir çalışmada paroksetin ile karşılaştırılmıştır. Sekiz haftalık izlem sonucunda tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlılık göstermeyen belirgin düzelmeler gözlenmiştir (21). Literatürde nefazodonun amitriptilininle major depresif bozukluklu hastalarda karşılaştırıldığı tek bir çalışmaya rastlayabildik (23). Bu çalışmada amitriptilinin uygulanan tüm depresyon enstrümanlarında nefazodona belirgin üstünlük gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada nefazodonun optimal terapötik dozun altında kullanılmış olabileceği ihtimali üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda nefazodonun HDDÖ ile belirlenmek üzere depresif semptomlar üzerindeki etkinliği bildirilen çalışmaların sonuçlarıyla uyumaktadır. İlk iki haftalık süreçte nefazodon grubunda görülen fakat amitriptilin grubunda gözlenmeyen istatistiksel olarak anlamlı HDDÖ skor düşmeleri nefazodonun antidepresan etkinliğinin daha erken dönemde başlamış olabileceğini düşündürmüştü de 2-4. haftalık süreçte devam etmemesinin başlangıçtaki olası plasebo etkisine bağlı olabileceğini akla getirmektedir.

Depresif bozukluklu hastaların çoğunluğunda temel anksiyete semptomları sıklıkla birarada bulunmaktadır. Bir çalışmada depresif bozukluğu olan hastaların %67'sinde ajitasyon, anksiyete, obsesif kompulsif semptomlar ve panik atak şeklinde temel anksiyete bulgularının bulunduğu bildirilmiştir (24). Anksiyetesi bulunan depresif bozukluklu hastalarda

**Tablo 5. Gözlenen yan etkiler\***

Yan Etki	2.Hafta		p	6. Hafta		p
	Nefazodon n (%)	Amitriptilin n (%)		Nefazodon n (%)	Amitriptilin n (%)	
Ağız kuruluğu	2 (10.5)	4 (23.5)		-	2 (11.8)	
Halsizlik, sersemlik	-	3 (17.6)		-	1 (5.9)	
Cinsel isteksizlik	-	2 (11.8)		-	2 (11.8)	
Ejekülasyon güçlüğü	-	-		-	2 (11.8)	
Bulantı	2 (10.5)	-		1 (5.3)	-	
Çarpıntı	-	2 (11.8)		-	2 (11.8)	
Kabızlık	1 (5.3)	-		1 (5.3)	-	
Bulanık görme	1 (5.3)	-		-	-	
Baş dönmesi	-	1 (5.9)		-	-	
Toplam	6 (31.6)	12 (70.6)	<0.05	2 (10.53)	9 (52.9)	<0.05

\*Fisher's Exact Testi kullanılmıştır.

anksiyete semptomları altta yatan depresif bozukluğu maskeleyebilir ve iyi araştırılmadığı sürece sadece anksiyete semptomları tedavi edilebilir (24). Depresif bozukluklarda eşlik eden anksiyete semptomlarının da başlangıç döneminde iyi tanınması uzun süreli tedavi sonuçlarını düzeltebilmekte ve depresyonun suisid gibi ciddi sonuçlarını en aza indirebilmektedir. Fawcett ve ark. (25) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, dört haftalık bir süreçte nefazodon, major depresif bozukluklu hastalarda imipramin ve plasebo ile anksiyete giderici etkisi yönünden karşılaştırılmış; her iki ajan plaseboya göre belirgin bir anksiyolitik etkinlik gösterirken; nefazodonun etkisi imipramine göre anlamlı olarak yüksek olmuştur. Çalışmamızda, literatürde bildirilen çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde nefazodonun anksiyete giderici etkinliği amitriptiline eşdeğer olarak bulunmuş ve anksiyolitik etkisinin erken dönemde başladığı bildirisi (10) desteklenmiştir.

Çalışmamızda amitriptilinin başlangıç döneminde gözlenen yan etkileri nedeniyle iki hasta çalışmadan ayrılmış olup, yan etki profili açısından nefazodonun daha iyi tolere edilebildiği görülmüştür. Nefazodon, venlafaksin ve SSRI'ların yan etki oluşturma potansiyelleri açısından incelendikleri geniş bir çalışmada, nefazodon ve SSRI'ların bulantı, baş dönmesi ve halsizlik gibi sık görülen yan etkileri arasında bir benzerlik bulunduğu bildirilmiş ve nefazodonun daha çok ağız kuruluğu, sersemlik ve bulantıya neden olurken SSRI'ların uykusuzluk, sinirlilik, tremor ve terlemeye daha sık yol açtıkları belirtilmiştir (26). Bizim hasta grubunda nefazodonla ortaya çıkan yan etkiler, bu i-

laçla ortaya çıktığı bildirilen yan etkilerle örtüşmektedir. Amitriptilin grubunda en sık gözlenen yan etkiler ağız kuruluğu, çarpıntı ve baş dönmesi, bu ilacın asetilkolin reseptörlerini bloke edici etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Amitriptilin grubunda dikkat çeken bir diğer yan etki grubu da cinsel yan etkilerdir. Aslında antidepressanların büyük bir kısmında cinsel yan etkiler bildirilmiştir. Bununla birlikte hedef bölge dışında diğer bölgelere de etki ettikleri için farmakolojik olarak kirli (nonspesifik) ilaçlar olarak tanımlanan trisiklikler ve geri dönüşümsüz MAO inhibitörleri neredeyse tüm cinsel işlev bozukluğu ile ilgili durumlardan sorumlu tutulmaktadır (27-29). Serotonin-2 reseptörlerinin uyanması sonucu libido, ereksiyon ve orgazm üzerinde inhibe edici etkiyle cinsel işlev bozuklukları (anorgazmi, anejekülasyon v.b.) geliştiği ortaya konmuştur. Nitekim SSRI kullanan hastaların %10-30'unda cinsel işlev bozukluğu geliştiği bildirilmiştir (30). SSRI'ların yoğun cinsel yan etki ortaya çıkarmalarının 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri üzerindeki aşırı aktivasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (31). Nefazodonun güçlü ve seçici serotonin geri alım inhibisyonu yapmasından dolayı, çalışmamızda daha az cinsel yan etkiyle karşılaşıldığını düşünüyoruz.

Nefazodon ve amitriptilinin major depresif bozukluklu hastalarda etkinlik ve yan etki profillerinin değerlendirildiği bu sekiz haftalık çalışma her iki ilacın da bozuklukta etkili olduğunu fakat nefazodonun daha iyi tolere edildiğini ortaya koymuştur. Ancak hasta sayısının azlığı çalışmayı kısıtlayan önemli bir etken olarak düşünülmüştür. Daha geniş örnekleme yapılacak çalışmalar daha aydınlatıcı bilgiler sunacaktır.

## Kaynaklar:

1. Taylor DP, Canter RB, Eisen AS. Pharmacology and neuropharmacology nefazodone, a novel antidepressant drug. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:3-11.
2. Coppen A, Shaw DM, Malleson A, Eccleston E, Gundy G. Tryptamine metabolism in depression. *Br J Psychiatry* 1965; 111:993-8.
3. Prange AJ, Wilson IC, Lynn CW, Alltop LB, Stikeleather RA. L-Tryptophan in mania. Contribution permissive hypothesis of affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30:56-62.
4. Eison AS, Eison MS, Torrente JR, Wright RN, Yocca FD. Nefazodone: preclinical pharmacology of a new antidepressant. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:311-5.
5. Yates M, Leake A, Candy JM, Fairbairn AF, McKeith IG, Ferrier IN. 5HT<sub>2</sub> receptor changes in major depression. *Biol Psychiatry* 1990; 27:489-96.
6. Peroutka SJ, Snyder SH. Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science* 1980; 210:88-90.

7. Stahl SM, Frakes DC. Nefazodone and the serotonin receptor modulators: a new member of a unique class of antidepressant agents. *Int Rev Psychiatry* 1995; 7:29-39.
8. Moller HJ, Glaser K, Leverkus F, Gobel C. Double-blind, multicenter comparative study of sertraline versus amitriptyline in outpatients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:206-12.
9. Benedictis E. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *J Psychopharmacol* 2000; 14:61-6.
10. Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, Kensler TT, Roberts DL, Kaplita S, Ecker JA, Faludi G. A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(6):234-41.
11. Rickels K, Schweizer E, Clary C, Fox C, Weise C. Nefazodone and imipramine in major depression: a placebo controlled trial. *Br J Psychiatry* 1994; 164:802-5.
12. Feighner JP, Pambakian R, Fowler RC, Boyer WF, D'Amico MF. A comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in patients with moderate to severe depression. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(2):219-21.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4. Baskı, Washington DC, APA, 1994.
14. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
15. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4:251-59.
16. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50-55.
17. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:114-17.
18. Van Moffaert M, Pregatdien JL, Oon Frenckell R. A double-blind comparison of nefazodone and imipramine in the treatment of depressed patients. *New Trends Exp Clin Psychiatry* 1994; 2:85-7.
19. Rioux P, Kibleur Y, Frachon O. A double-blind comparison of nefazodone and fluoxetine in depressed patients. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York: 1996.
20. Feiger AD, Kiev A, Shrivastava R, Wisselink PG, Wilcox CS. Nefazodone vs sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:53-62.
21. Baldwin DS, Hawley CJJ, Abed RT, Maragakis BP, Cox J, Buckingham SA, Pover GH, Ascher A. A multicenter double-blind comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of outpatients with moderate to severe depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:46-52.
22. Rush AJ, Armitage R, Gillin JC, Yonkers KA, Winokur A, Moldofsky H, Fleming JB, Montplaisir J, Erman MK, Albala BJ, McQuade RD. Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44:3-14.
23. Ansseau M, Darimont P, Lecoq A, De Nayer A, Evrard JL, Kremer P, Devoitille J, Dierick M, Mertens C, Mesotten F. Controlled comparison of nefazodone and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology* 1994; 115:254-60.
24. Keller MB, Hanks DL. Anxiety symptom relief in depression outcomes. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:22-9.
25. Fawcett J, Marcus RN, Anton SF, O'Brien K, Schwiderski U. Response for anxiety and agitation symptoms during nefazodone treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:37-42.
26. Preskorn SH. Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:12-21.
27. Mitchell JE, Popkin MK. Antidepressant drug therapy and sexual dysfunction in men: a review. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3:76-79.
28. Monteiro WO, Noshirvani HE, Marks LM, Lelliot PT. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987; 151:107-112.
29. Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Stewart JW, McGrath PJ, Ross D, Quitkin EM. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:144-149.
30. Montejo AL, Llorca G., Izquierdo JA. Sexual dysfunction with SSRIs: a comparative analysis. In: *Abstracts of 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. 1st ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1996:266-267.
31. Baldwin D, Thomas S, Birtwhistle J. Effects of antidepressant drugs on sexual function. *Int Psych Clin Pract* 1997; 1:47-58.