

M

AJÖR DEPRESİF BOZUKLUK'TA VENLAFAKSİN XR VE REBOKSETİN'İN ETKİLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

GİRİŞ

Depresyon sık görülen, uzun süreli epizodları olan, yüksek kronisite, relaps ve rekürrens oranları gösteren, ciddi fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan son derece yıkıcı bir bozuktur.

Son yıllarda, depresyonda kapsanan nörotransmitter sistemleri hakkındaki görüşler, noradrenalin ve serotonin üzerine odaklanmıştır. Depresyonun fizyopatolojisi açısından serotonin ve noradrenalin sistemlerinin eşdeğer derecede önemli oldukları ve dopamin sisteminin de diğer iki sisteme göre göreceli olarak daha az etkili olmakla birlikte önemsenmesi gerektiği ileri sürülmüştür. Ancak, bunların dışında birçok başka madde ile ilgili varsayımlar da bulunmaktadır (Tamam ve Zeren 2002, Kırılı 2000).

Depresyon tedavisinde seçici serotonin gerilim inhibitörlerinin (SSGI) trisiklik antidepressan (TSA) ajanlar kadar etkili olmadıklarının ifâde edilmeye başlanmasıyla, trisikliklerin baskın olarak noradrenerjik sistem üzerinden etkili oldukları gerçeğinden de yola çıkarak depresyonun tedavisi için farklı arayışlar içerisine girilmiştir (Schatzberg 2000, Scates ve Doraiswamy 2000). Trisiklikler kadar etkili ancak daha kolay tolere edilebilen ve yüksek doz alımlarda güven-

Cengiz Akkaya*, Yusuf Sivrioğlu*, Aslı Sarandöl*, Selçuk Kırılı**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, "Majör Depresif Bozukluk" (MDB) tedavisinde venlafaksin ve reboksetin'in etkililik ve güvenilirliğinin karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Bu amaçla DSM-IV MDB tanı kriterlerini karşılayan ve çalışma protokolüne uygun olan toplam 46 kişiden bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Çalışma grubu venlafaksin ve reboksetin alan iki eşit gruba ayrılmıştır. Çalışma süresi olan on bir hafta boyunca toplam altı kez değerlendirilen deneklere her değerlendirme sırasında Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery ve Asberg Depresyon Derecelendirme Skalası (MADRS), Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-SI) ve Clinical Global Impressions-Global Improvement (CGI-GI) ölçekleri doldurulmuştur.

Bulgular: Her iki gruba dâhil olan kişilerin benzer şekilde ikinci hafta itibarıyla tedaviye olumlu cevap verdiği ancak venlafaksin grubuna dâhil olan kişilerin reboksetin grubuna dâhil olan kişilere göre ölçek değerlerindeki düşüşlerin daha belirgin olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Tüm ölçeklerde ve tüm vizitlerde ölçek puanlarındaki düşüş venlafaksin grubunda reboksetin grubuna göre daha fazla iken istatistiksel olarak anlamlı düşüşler vizit 5 de HAM-D, vizit 3, 4 ve 5 de MADRS ölçeklerinde venlafaksin grubu lehinedir. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme ve gruplar arası değerlendirmede vital bulgulardaki değişimlerde anlamlılık bulunmamıştır. Uykusuzluk, yüz kızarması, ağız kuruluğu ve konstipasyon yan etkilerinin reboksetin grubunda anlamlı biçimde daha sık görüldüğü, buna karşın venlafaksin grubunda sadece sersemlik hissinin anlamlı biçimde daha fazla rapor edildiği saptanmıştır. Yan etkilerin hiç biri çalışmadan ayrılmaya neden olmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışma bir açık çalışma olsa da, venlafaksin (presinaptik serotonin ve noradrenalin gerilim inhibisyonu) ile antidepressan yanıtın reboksetin'e (noradrenalin gerilim inhibisyonu) göre daha erken ortaya çıktığı ve yine bu grupta depresyon skorlarındaki düşüşün anlamlı biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki çalışma ilacını da eş oranda güvenilir ve tolere edilebilir olduğu da görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: depresyon, noradrenalin gerilim inhibitörü, serotonin gerilim inhibitörü, reboksetin, venlafaksin, klinik çalışma

COMPARISON OF VENLAFAXINE XR AND REBOXETINE IN TERMS OF EFFICIACY AND SAFETY IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to compare the efficacy, safety and tolerability of venlafaxine and reboxetine in "Major Depressive Disorder" (MDD).

Method: The study subjects consisted of 46 patients, who met DSM-IV MDD diagnostic criteria. Patients were assigned to receive either venlafaxine or reboxetine. The duration of the study was 11 weeks. Antidepressant response was measured by Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS); Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-SI) and Clinical Global Impressions-Global Improvement (CGI-GI), each scale was repeated 6 times during the study.

Findings: At the end of the second week, both groups responded to the antidepressant treatment. However, the antidepressant response to venlafaxine was more significant than the response to reboxetine. The antidepressant response to venlafaxine was greater in repeated measures. This difference reached statistical significance for HDRS scores of week 5 and for MADRS scores of weeks 3, 4 and 5. There were not any significant differences bet-

*Psikiyatri Uzmanı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

** Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

Yazışma Adresi: Dr. Yusuf Sivrioğlu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı 16059 Görükle, Bursa
Tel: 224 44284 00 / 1083 / E-posta: ysivri@uludag.edu.tr

li bir ajanın üretilmesi çalışmaları, daha hızlı etki ettiği ve daha iyi etki gösterdiği iddia edilen serotonin noradrenalin gerialım inhibitörlerinin (SNGI) (Horst ve Preskorn 1998) kullanıma girmesine olanak sağlamıştır. Presinaptik noradrenalin ve serotonin geri-alınımını inhibe eden (Montgomery 1993) ve beta-noradrenerjik sistem

üzerinde hızlı bir aşağıya-ayarlanma (down-regulation) yapan (Yardley ve ark. 1990) “ikili etkili” bileşiklerin (örn. venlafaksin) antidepresan olarak etkililiği preklinik (Mitchell ve Fletcher 1993, Muth ve ark. 1991) ve klinik çalışmalarda ispatlanmıştır (Schweizer ve ark. 1991, Silverstone ve Ravindran 1999, Rudolph ve Feiger 1999, Mehtonen ve ark. 2000).

Bir diğer gelişme depresyonda noradrenerjik sistemde aksama olduğunu vurgulayan birçok klinik ve deneysel çalışmanın olmasıdır. Bu günkü bilgilerimize göre depresyonda noradrenerjik sistemde karışıklıklar olduğu ve bu sistemin depresyon belirtilerine katkıda bulunan birçok farklı nörotransmitter sistemleriyle etkileşime girdiği açıktır (Leonard 2000). Bu bağlamda seçici noradrenerjik bir maddenin (örn. reboksetin) etkililiğinin de dikkate alınması gerektiği açıktır (Schatzberg 2000, Scates ve Doraiswamy 2000, Baldwin ve ark. 2000, Baldwin ve Carabal 1999). Noradrenalin, postsinaptik reseptörler üzerine etki ettikten sonra nöron içine bir taşıyıcı ile geri alınır. Bu taşıyıcıyı seçici veya seçici olmayan bir çok antidepresan bloke etmektedir. Nitekim reboksetin gibi ilaçların antidepresan etkisinin noradrenalin geri alımı üzerine olan etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir (Szabadi ve Bradshaw 2000). Noradrenalin sistemi üzerinden tek noktadan etki eden antidepresanların diğer antidepresanlardan aşağı olmayan bir etkililik düzeylerinin olduğu araştırmalar sonucunda gösterilmiştir (Maio ve Johnson 2000, Berzowski ve ark. 1997, Katona ve ark. 1999, Dubini ve ark. 1997, Massana 1998).

Noradrenalinin ve serotoninin depresyondaki rolleri ile ve antidepresanların etki düzenekleri ile ilgili bilgi birikimimiz “monoamin hipotezi” önerildiğinden bu yana çok gelişmiştir. Ancak model şimdi daha karmaşık bir hâl almış ve birçok farklı nörotransmitter reseptörü ile hücre içi bileşenlerin rolleri henüz netlik kazanmamıştır. Bu nedenle depresif bozukluğu olan bir kişide uygun ve özgün bir tedavinin seçilmesi hâlâ büyük bir sorundur (Racagni ve Brunello 1999).

Son zamanlarda yoğunluk kazanan bazı görüşlere göre, antidepresan aktivitesini birden fazla mekanizma aracılığıyla gösteren ilaçların, tek bir etki meka-

ween pre and post treatment vital signs. The side effects like insomnia, blushing, dry mouth and constipation was significantly greater in reboxetine group, while the only side effect reported more frequently in venlafaxine group was dizziness. None of the side effects resulted with withdrawal from the study.

Discussion and Conclusion: Although this is an open-label study, we suggest that the antidepressant treatment response to venlafaxine (presynaptic serotonin and noradrenalin reuptake inhibition) was better and appeared earlier than the response to reboxetine (presynaptic noradrenalin reuptake inhibition) alone. Both of the study drugs were equally safe and tolerable.

Keywords: depression, noradrenalin reuptake inhibitors, serotonin noradrenalin reuptake inhibitors, reboxetine, venlafaxine, clinical trial.

nizmasına sahip ilaçlardan daha iyi etki sağladıklarına inanılmaktadır (Stahl 1997, Danish University Antidepressant Group 1990). “İkili” düzenek ile ortaya çıkan antidepresan etkinin, tek sistem üzerinden etki ile karşılaştırıldığı ve cevap/tam remisyon oranları açısından üstün olduğunu gösterdiği bir çok farklı çalışma vardır (Silverstone ve Ravindran 1999, Rudolph ve Feiger 1999, Mehtonen ve ark. 2000). Ancak, bu çalışmaların tümü ikili sistem üzerinden etki eden ilaçları, serotonin sistemi üzerinden etkili antidepresanlarla karşılaştırmıştır. Şu ana kadar yapılmış olan ve presinaptik ikili etkiyi noradrenalin sistemi üzerinden etki ile kıyaslayan tek çalışma ise henüz yayınlanmamıştır.

Bütün bu bulgular ışığında bu çalışmanın amacı “Majör Depresif Bozukluğun” (MDB) tedavisinde, antidepresan tedaviye cevap kalitesi açısından presinaptik noradrenalin gerialım blokajının, serotonin ve noradrenalin geri alım blokajıyla karşılaştırılması ve antidepresan etkinin kalitesi açısından tek ve çoklu sistem üzerinden etkili olmanın bir farklılık yaratıp yaratmayacağı sorusunun cevabına katkıda bulunulmasıdır. Bu amaçla ikili geri alım baskılayıcısı olan venlafaksin ve noradrenalin geri alım baskılayıcısı olan reboksetin’in MDB’ de etkililik ve güvenilirliğinin karşılaştırılmasına karar verilmiştir.

YÖNTEM

Çalışma Grubu: Denekler, 01.10.2002 ilâ 01.02. 2003 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı’ya (DSM-IV) göre, MDB tanısı (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) alan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan kişiler arasından seçildi. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya 18-65 yaşları arasında olan, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 itemlik (HAM-D) puanı en az 16 olan, çalışma için incelenmeye alınmadan önce araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş rızası alınan, DSM-IV kriterlerine göre MDB tanısı alan kişiler dâhil edildi. Tarama vizitinde çalışmaya alma kriterlerini karşılayanlar, 1. vizit başında çalışmaya uygunlukları açısından tekrar değerlendiril-

diler. 1. vizitte toplam HAM-D skoru hâlâ 16 ve üzerinde olanlar veya toplam HAM-D skoru tarama vizitindeki skordan %30'dan daha fazla bir oranda azalmamış olan hastalarla çalışma sürdürüldü.

Psikotik semptomları olanlar, daha önce uygulanmış olan reboksetin veya venlafaksin tedavisine yanıt vermemiş olanlar, farmakoterapiye dirençli depresyon hikâyesi (uygun doz ve sürede 2 farklı antidepresan kullanmasına rağmen şu andaki depresif epizodun devamı) olanlar, son altı ay içinde elektrokonzulziv tedavi (EKT) yapılmış olanlar, DSM-IV kriterlerine göre iki uçlu duygudurum bozukluğu / siklotimi / distimi / kişilik bozukluğu / ikili depresyon tanısından herhangi birisinin kriterlerini karşılayanlar, fiziksel muayene ve / veya laboratuvar testlerinde çalışmaya dâhil olmasını engelleyecek ciddiye anormal bir bulgusu olanlar, gastrointestinal sistem / karaciğer / böbrek, klinik açıdan önem taşıyan hematolojik veya kardiyovasküler sistem hastalığı, idrar retansiyonu veya glokomu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, son altı ay içerisinde kronik solunum yetersizliği, çalışmadan önceki dört hafta içerisinde her hangi bir ciddi klinik rahatsızlık, epileptik nöbet veya kafa travması hikayesi olanlar, doğurganlık çağında olup etkili bir doğum kontrolü uygulamayan kadınlar, gebe ya da emziriyor olanlar ve intihar riski olanlar da çalışmaya alınmadı.

Çalışma Deseni: Çalışma tek merkezde, açık etiket çalışma biçiminde venlafaksin ve reboksetin'in MDB tedavisindeki etkililik ve güvenliğini test etmek amacıyla yapıldı.

Deneklerin tümü, tarama vizitinde detaylı psikiyatrik değerlendirmeden geçirildi ve DSM-IV kriterlerine göre MDB tanısına uygunlukları saptandı. Bu vizit sırasında hastaların sosyodemografik bilgileri de kaydedildi. Ayrıca, yine tarama aşamasında, biyokimyasal kan ve idrar incelemesi, tam kan sayımı, elektro kardiyografi (EKG) ve akciğer grafisi, vital bulguların ölçümünü de içeren tam bir fizik muayeneden de geçirildiler. Tarama vizitinde tüm deneklere HAM-D, Montgomery Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) ve klinik global değerlendirme-hastalık şiddeti (CGI-SI) ölçümleri de uygulandı. Bu incelemeden geçen deneklere bir haftalık bir ilâcsız dönemin ardından birinci vizitte, vital bulgu ölçümü ve HAM-D, MADRS ve CGI-SI ölçümleri yeniden uygulandı. Çalışmaya alma kriterlerini karşılayanlara venlafaksin XR 75mg/gün tek dozda veya reboksetin 4 mg/gün bölünmüş iki dozda uygulandı. İki hafta boyunca sabit tutulan bu dozlar ikinci vizitte venlafaksin için 150mg/gün tek doz ve reboksetin için 8 mg/gün bölünmüş iki doz olarak artırıldı ve çalışma sonuna kadar sabit tutuldu. Çalışma tarama vizitinden sonraki 11. haftanın sonunda bitirildi. Son değerlendirmede, tarama vizitinde uygulanan biyokimyasal kan ve id-

rar incelemesi, tam kan sayımı, EKG ve akciğer grafisi, vital bulguların ölçümünü de içeren fizik muayene yeniden uygulandı.

Etkililik ölçümü: Antidepresan etkililiğini ölçmek amacıyla primer ölçüt olarak HAM-D 17 itemlik versiyonu, CGI-SI ve klinik global izlem-global iyileşme ölçeği (CGI-GI) kullanıldı. Antidepresan yanıt, çalışma sonunda HAM-D ölçek puanının birinci vizitte elde edilen puana göre %50 veya üzerinde azalma göstermesi olarak, remisyon ise HAM-D ölçek puanının çalışma sonunda < 7 veya <10 olması biçiminde tanımlandı.

Etkililiğin ikincil ölçütü olarak MADRS kullanıldı.

HAM-D, MADRS ve CGI-SI tarama vizitinde, tarama vizitinden bir hafta (vizit 1), 3 hafta (vizit 2), 5 hafta (vizit 3), 8 hafta (vizit 4) ve 11 hafta sonra çalışma sonunda (vizit 5) uygulanarak ilaç etkililiği değerlendirildi. Ayrıca bütün hastalara tarama viziti ve birinci vizit dışındaki tüm vizitlerde CGI-GI uygulandı. Tüm ölçekler, ölçek kullanma konusunda deneyimli tek bir klinisyen tarafından uygulandı.

Güvenlik ölçümü: Uygulanan tedavilerin güvenliğini ölçmek amacıyla, çalışma deseninde söz edilen fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar incelemeler uygulandı. Ek olarak, vizit 2, 3, 4, ve çalışmanın sonunda (vizit 5) yan etkileri saptamak amacıyla, hasta bildirimlerine dayanan yan etki rapor formları dolduruldu. Yan etkilerin şiddeti, girişim gerektirip gerektirmediği de bu formlarla incelendi.

Tüm bu formlar ve ölçekler, aynı klinisyen tarafından, hastalar ile yüz yüze görüşme yoluyla dolduruldu.

İstatistik Analiz: İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) programının 10.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Gruplar arası homojenite ve iki grubun birbirleriyle karşılaştırılması Mann-Whitney-U testi kullanılarak, her iki grubun kendi içerisinde karşılaştırılması Wilcoxon testi kullanılarak ve grupların cevap ve remisyon oranlarının değerlendirilmesi Fisher'in kesin ki-kare veya ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışma Örneklemi: 01.10.2002 ilâ 01.02.2003 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatrisi polikliniğine başvuran MDB'si olan kişilerin toplam 53 tânesinin çalışma kriterlerine uygun olduğu saptandı. Bu hastaların 25'i reboksetin, 28'i venlafaksin grubuna ayrıldı. Reboksetin grubuna dâhil olan 2, venlafaksin grubuna dâhil olan 5 kişi çalışmayı tamamlayamadı. Çalışmayı tamamlamama nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışma grubunu oluşturan 46 hastanın sosyodemografik ve klinik verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. İki grup arasında sosyodemografik veriler açısından fark olmadığı görüldü. Aynı biçimde iki grup arasında MDB özellikleri açısından da fark bulunamadı.

İki gruba âit başlangıç HAM-D, MADRS ve CGI-SI skorlarının ortalamaları arasında istatistik açıdan anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 3).

Etkililik: Her grup kendi içinde, depresyon ölçek puanlarının tarama viziti ile her bir vizit arasındaki değişimi açısından karşılaştırılmıştır.

Elde edilen veriler sonucunda HAM-D ölçeğindeki düşüş, 2. vizitte reboksetin grubunda istatistiksel olarak $p<0,01$ düzeyinde anlamlı, venlafaksin grubunda ise $p<0,001$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. HAM-D ölçek puanlarındaki düşüş 3., 4. ve 5. vizitlerde her iki grup için de istatistiksel olarak eşit düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Aynı durum her iki grubun MADRS ölçeklerindeki düşüşlerde de meydana gelmiştir. CGI-SI ölçek puanlarındaki düşüş, 2. vizitte (reboksetin ($p<0,05$), venlafaksin ($p<0,01$), 3. vizitte (reboksetin ($p<0,01$) venlafaksin ($p<0,001$)) anlamlı çıkmıştır. Her iki grubun

Tablo 1. Her iki gruptan çalışma dışı kalan kişilerin ayrıntılı dökümü

	Etki Yokluğu	İzleme Kaçağı	Tıbbi Bir Nedenle İlişkili Olmayanlar	Süsid Girişimi	Toplam Sayı
Reboxetin	1 (V4)	1 (V2)	0	0	2
Venlafaksin	0	2 (V2)	1 (V2) 1 (V4)	1 (V4)	5

CGI-SI ölçeklerindeki düşüş 4. ve 5. vizitlerde istatistiksel olarak eş düzeyde ($p<0,001$) anlamlı bulunmuştur. Çalışma sonu CGI-GI ölçeği puanları değerlendirildiğinde; reboksetin grubunda MDB'si olan kişilerin, %17 (n=4)'sinin 1 puan (çok fazla iyileşti) ve %52 (n=12)'sinin 2 puan (oldukça iyileşti) aldığı, venlafaksin grubunda ise, %39 (n=9)'nun 1 puan ve %52 (n=12)'sinin 2 puan aldığı görülmüştür.

İki grup birbirleriyle, HAM-D, MADRS, CGI-SI ve CGI-GI ölçeklerindeki skorlar ortalamaları açısından karşılaştırılmıştır.

HAM-D, MADRS ve CGI-SI ölçeklerindeki düşüş

Tablo 2. Sosyodemografik ve klinik özellikler

	Reboksetin Grubu (n=23)	Venlafaksin Grubu (n=23)
YAŞ	38,91 ± 12,44 (19 -61)	41,73 ± 10,92 (19-64)
Kadın sayısı (%)	20 (87)	18 (78)
BOY (cm)	166,04 ± 6,07 (155-184)	164,39 ± 8,32 (155-186)
KİLO (kg)	70,43 ± 13,87 (42-101)	69,04 ± 11,89 (50-91)
Hastalığın süresi (yıl)	5,27 ± 6,69 (0,08-27)	4,88 ± 5,38 (0,16-22)
Mevcut epizodun süresi (ay)	5,43 ± 5,13 (1-17)	5,08 ± 3,62 (1-12)
Epizod sayısı	2,47 ± 1,41 (1-5)	3,00 ± 2,57 (1-11)
Epizod özelliği		
Melânkolik	%74 (n=17)	%87 (n=20)
Atipik	%26 (n=6)	%13 (n=3)
Depresyonun cinsi		
*296.22	%26 (n=6)	%26 (n=6)
*296.23	%9 (n=2)	%9 (n=2)
*296.32	%56 (n=13)	%48 (n=11)
*296.33	%9 (n=2)	%17 (n=4)
Epizodu başlatan stresör etmen varlığı	%87 (n=20)	%65 (n=15)
Depresyon ile ilgili aile öyküsü varlığı	%35 (n=8)	%44 (n=10)
Çalışma için hospitalize edilen hastalar	%17 (n=4)	%13 (n=3)
Daha önce depresyon nedeniyle hospitalize edilenler	%4 (n=1)	%13 (n=3)

* 296.22: Majör Depresif Bozukluk, tek epizod, orta şiddette, 296.23: Majör Depresif Bozukluk, tek epizod, şiddetli, psikotik özellikler yok, 296.32: Majör Depresif Bozukluk, tekrarlayıcı (şimdiki epizod), orta şiddette, 296.33: Majör Depresif Bozukluk, tekrarlayıcı (şimdiki epizod), şiddetli, psikotik özellikler yok.

açısından karşılaştırılan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar, venlafaksin grubu lehine olmak üzere vizit 5’de HAM-D ($p<0,05$) (Şekil 1) ve MADRS ($p<0,01$), vizit 3 ve 4’de MADRS ($p<0,05$) (Şekil 2) ölçeklerindedir. Bununla birlikte venlafaksin grubu, diğer tüm ölçeklerde ve vizitlerde reboksetin grubuna göre daha fazla düşüş göstermesine rağmen bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır.

İki grup arasında, ne HAM-D skorlarının <7 veya <10 oluşuna göre tanımlanan remisyon ne de cevap oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Ancak, venlafaksin grubunun reboksetin grubundan üstün olduğunu gösteren bir eğilim dikkati çekmektedir. Şekil 3, 4 ve 5’de her iki grup arasındaki cevap ve remisyon oranları grafik olarak verilmiştir ve bu eğilim grafiklerde net olarak görülmektedir.

Güvenilirlik: Çalışma boyunca uygulanan farmakoterapiye bağlı olarak oluşan yan etkileri tespit etmek için kullanılan, hasta bildirimlerine göre tüm çalışma boyunca toplam 416 tane yan etki bildirilmiştir. Bu yan etkilerin 249 tanesi (%60) reboksetin grubuna (178 tanesi [%43] hafif şiddetli, 67 tanesi [%16] orta şiddetli, 4 tanesi [%1] çok şiddetli), 167 tanesi (%40) ise venlafaksin grubuna (125 tanesi [%30] hafif şiddetli, 41 tanesi [%10] orta şiddetli, 1 tanesi [%0] çok şiddetli) ait çıkmıştır. Ancak, hiç bir hastanın yan etkiye bağlı olarak çalışma dışı bırakılmasına gerek kalmamıştır. Her iki grupta bildirilen yan etki sayısı ilerleyen vizitlerde azalmıştır (Şekil 6).

Her iki grupta ortaya çıkan yan etkiler sıklıkları açısından karşılaştırıldığında reboksetin grubunda uykusuzluk, ağız kuruluğu, kabızlık ve yüz kızarması yan etkilerinin venlafaksin grubuna göre anlamlı derecede fazla görüldüğü, sersemlik hissinin ise venlafaksin grubunda anlamlı derecede sık olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Çalışma vizitlerinde ölçülen vücut ısı, nabız, kan basıncı değerlerinin grup içinde ve gruplar arasında değişiminin anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür.

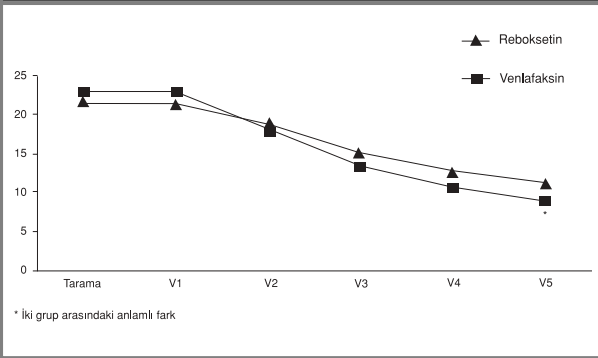
Çalışmanın başında ve sonunda ağırlıkları ölçülen hastaların, ilk ve son ağırlıkları arasında bir fark olup olmadığı eşleştirilmiş t testi ile tespit edilmiştir. Her iki grubun da ortalama ağırlıklarında, çalışmanın öncesine ve sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İki grubun değişiminin karşılaştırılması ise Mann-Witney-U testi kullanılarak yapılmış ve iki grubun ağırlıklarının istatistiksel olarak anlamlılık ortaya çıkarmayacak benzerlikte değiştiği tesbit edilmiştir (reboksetin grubunda %1’ lik, venlafaksin grubunda %0,1’ lik bir azalma).

Tablo 3. Çalışma Başlangıcında Ölçek Puanları

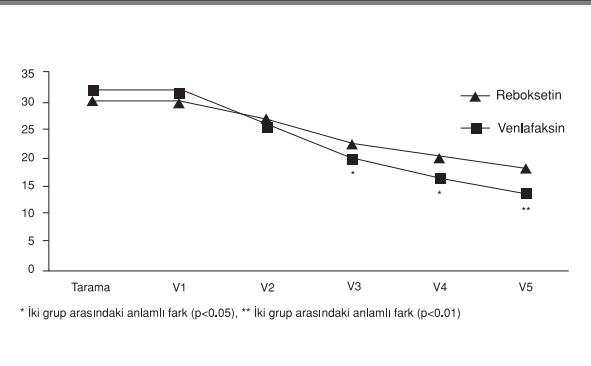
	Reboksetin (n=23)	Venlafaksin (n=23)
HAMD-D	21,73 ± 4,72 (16-35)	22,91 ± 4,59 (16-30)
MADRS	29,73 ± 5,61 (23-46)	31,47 ± 5,22 (23-41)
CGI-SI	4,47 ± 0,73 (4-6)	4,73 ± 0,61 (4-6)

Parantez içi, minimum ve maksimum değerleri göstermektedir.

Şekil 1. Vizitelere Göre HAM-D Ortalamaları



Şekil 2. Vizitelere Göre MADRS Ölçeği Ortalamaları

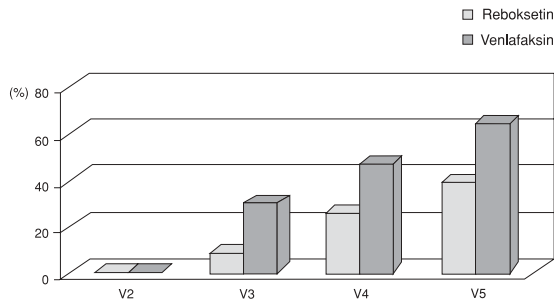


TARTIŞMA

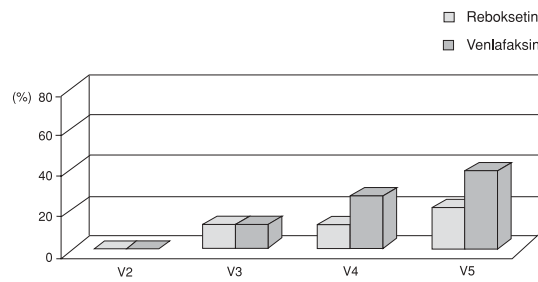
Bu çalışma, açık etiketli çalışmaların zayıf yönlerine şahittir. Çift kör yapılmamış olması araştırmacı yanlılığı payını artıran bir etmen olabilir. Ayrıca çalışma örnekleminin sayısının artırılması, istatistiksel anlamlılık vermeyen ancak anlamlılık eğilimi gösteren karşılaştırmaların daha tutarlı olmasını da sağlayacaktır. Örneklem sayısının artırılması, verilerin farkı istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesine de olanak sağlayacaktır.

Bu zayıf noktalar göz önünde tutularak, reboksetin ve venlafaksin’in antidepresan etkililiği ve güvenilirliliği açısından aşağıdaki yorumları yapmak mümkündür.

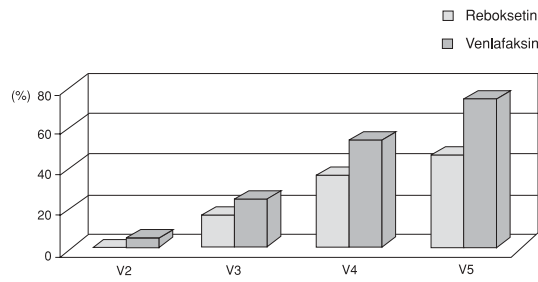
Şekil 3. Grupların Vizitler Göre Remisyon (HAM-D) Oranları



Şekil 4. Grupların Vizitler Göre Remisyon (HAM-D) Oranları

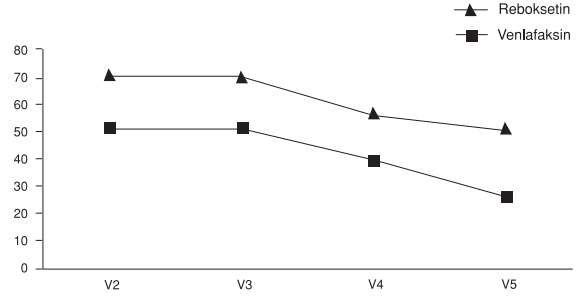


Şekil 5. Grupların Vizitlere Göre Cevap Oranları



Etkililiğin test edilmesinde, grupların kendi içerisinde değerlendirilmesi sırasında, HAM-D, MADRS ve CGI-SI skorlarındaki değişikliklerde görüldüğü üzere, hem reboksetin hem de venlafaksin gruplarında, istatistiksel olarak anlamlı düşüşler farmakoterapinin başlandığı, 2. hafta itibarıyla meydana geldiği görülmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu veri literatür ile uyumludur (Schweizer ve ark. 1991, Silverstone ve Ravindran 1999, Montgomery 1997, Benkert

Şekil 6. Bildirilen Yan Etki Sayılarının Vizitlere Göre Oranı



ve ark. 1996, Versiani ve ark. 1999, Kasper 1999). Ancak, HAM-D ve MADRS skorlarındaki düşüş, venlafaksin grubunda reboksetin grubuna göre 2. haftada belirgin olarak daha anlamlıdır (venlafaksin $p<0.001$, reboksetin $p<0.01$) fakat bu anlamlı fark 4., 7. ve 10. haftalarda görülmemektedir. Aynı şekilde CGI-SI skorlarındaki düşüşün, 2. ve 4. haftalarda venlafaksin grubunda, reboksetin grubuna göre daha belirgin oluşu (ikinci haftada: venlafaksin $p<0.01$, reboksetin $p<0.05$, dördüncü haftada venlafaksin $p<0.001$, reboksetin $p<0.01$) ve ancak 7. ve 10. haftalarda benzer oluşu dikkat çekicidir. Bu veriler venlafaksin'in daha hızlı antidepresan etki gösterdiğine işaret ediyor olabilir. Grupların birbirleriyle fark skorları açısından karşılaştırılması sırasında HAM-D, MADRS ve CGI-SI skorlarındaki değişikliklerde görüldüğü üzere, HAM-D skorları açısından, venlafaksin grubunun reboksetin grubuna vizit 5'de istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü olduğu ($p<0.05$), MADRS skorları açısından ise bu üstünlüğün 3., 4. ($p<0.05$) ve 5. ($p<0.01$) vizitlerde olduğu dikkat çekicidir. CGI-SI skorları açısından venlafaksin grubunda daha belirgin bir düşüş gözlenirken, bu fark her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmamıştır.

Bu veriler ışında serotonin ve noradrenalin gerilim inhibisyonunun, tek başına noradrenalin gerilim inhibisyonuna göre daha etkili bir düzenek olduğu iddia edilebilir.

Hâli hazırda klinik çalışmalarda tedaviye cevabın değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir parametre olan cevabın tanımı konusunda belirgin bir problem yaşanmazken, cevabın antidepresan tedavinin kalitesini yeterince vurgulamadığı iddia edilmektedir. Bu sebeple geliştirilen "remisyon" kavramı ile ilgili olarak da belirsizlikler henüz çözülmemiştir. Biz, bu nedenlerle, remisyonu hem <10 hem de <7 puana göre olan, iki farklı tanımlamayı göz önünde bulundurarak değerlendirdik. Ancak remisyon ve cevap oranlarının iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı, bununla birlikte venlafaksin grubunun reboksetin grubuna, cevap için 2. vizit, remisyon <10 için 3. vizit ve

remisyon <7 için 4. vizit itibarıyla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir üstünlük gösterdiği dikkati çekmiştir. Çalışmamızda 5. vizit itibarıyla, reboksetin grubu için elde ettiğimiz oranların, genel olarak literatür verileri ile benzerlik gösterdiğini gördük (Dubini ve ark. 1997, Massana 1998, Montgomery 1997). Ancak, Berzewski ve arkadaşlarının (1997) çalışmasındaki cevap (%68.5) ve remisyon <10 (%52), Masansa'nın (1998) çalışmasındaki, cevap (%78) (22) ve Versiani ve arkadaşlarının (1999) çalışmasındaki cevap (%74) (28) oranlarının bizim çalışma sonuçlarımızdan farklı olduğu dikkat çekmiştir. Çalışmamızda 5. vizit itibarıyla, venlafaksin grubu için elde ettiğimiz oranların ise genel olarak literatür verileri ile çok büyük ölçüde benzerlik gösterdiğini gördük (Silverstone ve Ravindran 1999, Rudolph ve Feiger 1999, Mehtonen ve ark. 2000, Clerc ve ark. 1994, Dierick ve ark. 1996, Salinas 1997, Guelfi ve ark. 1995, Rudolph ve ark. 1998). Çalışma sonu CGI-GI ölçeği puanları değerlendirildiğinde, reboksetin ve venlafaksin gruplarında, bir puan alan hastaların oranları ile çalışma sonu remisyon <7 oranlarının benzer oluşu dikkat çekicidir. Bu durum remisyon <7'nin gerçek iyileşmeyi tanımlıyor olmasına işaret edebilir.

Verilerimizde, bazı ölçek ve tedaviye cevap (CGI-SI, cevap ve remisyon oranları) oranları arasında istatistiksel farkın ortaya çıkmamasının çalışmada yer alan kişi sayısının azlığı ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte, elde ettiğimiz veriler doğrultusunda antidepresan tedaviye cevap kalitesi açısından serotonin ve noradrenalin geriliminin inhibisyonunun, tek başına noradrenalin geri alımının inhibisyonuna göre daha etkili (reboksetin grubu için; remisyon <10 %39, remisyon <7 %22, cevap %48; venlafaksin grubu için; remisyon <10 %65, remisyon <7 %39, cevap %74) ve daha hızlı etki oluşturan (grupların kendi içerisinde karşılaştırılması ile elde edilen veriler sonucunda; HAM-D ve MADRS ölçeklerindeki düşüş, 2. vizitte reboksetin grubunda istatistiksel olarak [$p<0,01$] anlamlı iken venlafaksin grubunda ($p<0,001$) kadar anlamlı çıkmıştır) bir düzenek olduğunu düşünmekteyiz. Serotonin ve noradrenalin gerilim inhibisyonunun, noradrenalin geri alım inhibisyonuna olan bu üstünlüğü "ikili etki" mekanizması ile açıklanabilir ancak

Tablo 4. %10 dan Fazla Görülen Yan Etkilerin Gruplara Göre Dağılımı

Yan Etki	Reboksetin		Venlafaksin		Anlamlılık*
	n	%	n	%	
Uykusuzluk	14	60,9	1	4,3	$p<0,01$
Ağız Kuruluğu	18	78,3	1	43,5	$p<0,05$
Kabızlık	15	65,2	5	21,7	$p<0,01$
Yüz Kızarması	7	30,4	0	0	$p<0,01$
Sersemlik Hissi	1	4,3	9	39,1	$p<0,05$
Terleme	7	30,4	5	21,7	AD
Ortostatik Hipotansiyon	6	26,1	2	8,7	AD
Baş Dönmesi	3	13	4	17	AD
Mide Bulantısı	9	39,1	13	56,5	AD
Çenede Kasılma	1	4,3	4	17,4	AD
Görme Bulanıklığı	4	17,4	4	17,4	AD
Esname	0	0	4	17,4	AD
İştah Azalması	0	0	3	13	AD

* Fisher exact test, AD anlamlı değil

* İki grup arasında anlamlı fark ($p<0,05$)

* İki grup arasında anlamlı fark ($p<0,05$), ** İki grup arasında anlamlı fark ($p<0,01$)

elimizdeki mevcut bilgi birikimi, henüz bu üstünlüğü net olarak ileri sürecektir düzeye gelmemiştir.

Tedavi gruplarının grup içi ve gruplar arası analizleri, vital bulgu ve beden ağırlığı gibi parametrelerde hem tedavi öncesi ve sonrası değerler hem de gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir. Bulgularımıza göre hem reboksetin hem de venlafaksin, bu parametreler açısından güvenli ve kolay tolere edilebilir antidepresanlardır ve bu parametreler açısından farkları yoktur.

Yan etki profillerinde ise çeşitli farklar olduğu saptanmıştır. Yapılan analiz sonucu "uykusuzluk", "ağız kuruluğu", "kabızlık" ve "yüz kızarması" gibi yan etki yakınmalarının reboksetin grubunda anlamlı derecede fazla görüldüğü saptanmıştır. Bu yan etkilerin noradrenerjik hiperaktivasyon ile ortaya çıkan yan etkiler olması durumu açıklayabilir. Venlafaksin grubunda anlamlı biçimde daha sık görülen tek yan etki ise "sersemlik hissi"dir. Bildirilen yan etkilerin ilerleyen vizitlerde azalmış olması ve bu yan etkilerin hiç birinin çalışmayı yarıda bırakmaya neden olmayışı, her iki antidepresanın da yan etki profili açısından güvenli olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Özetle, venlafaksin'in iki sisteme etkisi nedeniyle, noradrenalin geri alım engelleyicisi olan reboksetin'den, antidepresan etkililik açısından daha üstün olduğunu ve her ikisinin de eş derecede güvenilir ve

tolere edilebilir antidepresanlar olduklarını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı (DSM-IV), Köroğlu E (çeviren). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Baldwin DS, Buis C, Carabal E (2000) Tolerability and safety of reboxetine. *Rev Contemp Pharmacother*; 11: 321-330.
- Baldwin DS, Carabal E (1999) Reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of depression. *Drugs of Today*; 35: 719-724.
- Benkert O, Grieder G, Wetzel H, Hacked O (1996) A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in patients with major depression and melancholia. *J Psychiatry Res*; 30: 441-451.
- Berzowski H, Moffaert MV, Gagliano CA (1997) Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *European Neuropsychopharmacol*; 7 (suppl.1): 37-47.
- Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J (1994) A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol*; 9:139-143.
- Danish University Antidepressant Group (1990) Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord*; 18: 289-299.
- Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A (1996) A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depressions in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 20: 57-71.
- Dubini A, Bosc M, Polin V (1997) Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. *J Psychopharmacol*; 11 (4 suppl): 17-23.
- Guelfi JD, White C, Hackett D, Guicheux JY, Magni G (1995) Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry*; 56: 450-458.
- Horst WD, Preskorn SH (1998) The pharmacology and mode of action of venlafaxine. *Rev Contemp Pharmacother*; 9: 293-302.
- Kasper S (1999) Treatment benefits of reboxetine. *Int J Psychiatry Clin Pract*; 3(suppl1):3-8.
- Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tock P, Versiani M, Woelk H (1999) Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affective Disord*; 55: 203-213.
- Kırlı S (2000) Depresyonun Biyolojik oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi. Bursa: F. Özsan Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
- Leonard BE (2000) Noradrenaline and depression. *Rev Contemp Pharmacotherapy*; 11: 257-266.
- Maio DD, Johnson FN (2000) The clinical efficacy of reboxetine in the treatment of depression. *Rev Contemp Pharmacother*; 11: 303-320.
- Massana J (1998) Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry*; 59 (suppl. 14): 8-10.
- Mehtonen OP, Sogaort J, Ropanen P, Behnke K for the venlafaxine 631 study group (2000) Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*; 61: 95-100.
- Mitchell PJ, Fletcher A (1993) Venlafaxine exhibits pre-clinical antidepressant activity in the resident-intruder social interaction paradigm. *Neuropharmacology*; 32:1001-1009.
- Montgomery SA (1993) Venlafaxine: a new dimension in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry*; 54: 119-126.
- Montgomery SA (1997) Reboxetine: additional benefits to the depressed patient. *J Psychopharmacol*; 11(suppl. 4): 59-15.
- Muth FA, Mayer JA, Haskins JT, Andree TH, Husbands GEM (1991) Biochemical, neurophysiological and behavioural effects of the antidepressant venlafaxine. *Drug Dev Res*; 23: 191-199.
- Racagni G, Brunello N (1999) Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *Int Clin psychopharmacol*; 14 (suppl1):3-7.
- Rudolph RL, Fabre LF, Feigher JP, et al (1998) Randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*; 59: 116-122.
- Rudolph RL, Feiger AD (1999) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord*; 56: 171-181.
- Salinas E for the venlafaxine XR 367 Study Group (1997) Once daily extended release (XR) venlafaxine versus paroxetine in outpatients with major depression. *Biol Psychiatry*; 42 (suppl.1): 244S.
- Scates A, Doraiswamy P (2000) Reboxetine: A selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression. *The annals of Pharmacotherapy*; 34: 1302-1312.
- Schatzberg AF (2000) Clinical efficacy of reboxetine in major depression. *J Clin Psychiatry*; 61 (suppl.10): 31-38.
- Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K (1991) Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*; 11: 233-236.
- Silverstone PH, Ravindran A for the venlafaxine XR 360 study group (1999) Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*; 59: 502-508.
- Stahl SM (1997) Are two antidepressant mechanisms better than one? *J Clin Psychiatry*; 58: 339-340.
- Szabadi E, Bradshaw CM (2000) Mechanisms of action of reboxetine. *Rev Contemp Pharmacother*; 11:267-282.
- Tamam L, Zeren T (2002) Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*; 5 (ek 4): 11-18.
- Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, Arnaud-Castiglioni R (1999). Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*; 60: 400-406.
- Yardley JP, Husbands GE, Stack G, Butch J, Bicksler J, Moyer JA, Muth EA, Andree T, et al. (1990) 2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl)ethylamine derivatives: synthesis and antidepressant activity. *J Med Chem*; 33: 2899-2905.