

# MOKLOBEMİDİN DEPRESYONLU HASTALARDAKİ ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİ<sup>+</sup>

Dr. M. Erkan ÖZCAN \*  
Dr. Ramiz BANOĞLU \*\*  
Dr. Nur BANOĞLU \*\*\*  
Dr. Yahya ULAMIŞ \*\*  
Dr. M. Murat KULOĞLU \*\*\*\*  
Dr. Nazan AYDIN \*\*

*Bu çalışmada yeni ve seçici bir monoamino oksidaz inhibitörü (MAOI) olarak tanıtılan moklobemidin depresyonlu 30 hastadaki etkinliği ve yan etkileri incelendi. Hastalar tedaviden önce ve 7., 15., 30., 45. günlerde değerlendirildi. Değerlendirmelerde klinik görüşme ile birlikte Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Zung'un Depresyonda Kendini Değerlendirme Ölçeği (SDS) kullanılarak klinik etkinlik, ayrıca fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ile de yan etkiler araştırıldı. Bu çalışmada moklobemidin günlük ortalama etkili dozunun 450±118 mg olduğu görüldü. Tedavinin 15. gününden başlayarak HDDÖ ve SDS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşmeler gözlenirken, 45 günlük tedavi süresinin sonunda çalışmaya alınmış olan 30 hastanın 29'unda yeterli düzeyde iyileşme ve kullanılan değerlendirme ölçek puanlarında anlamlı düzeyde azalma gözlemlendi. İki hastada ilaca bağlı olduğu düşünülen uykusuzluk, bir hastada tedavinin 50.gününde ortaya çıkan hipomani gözlemlendi.*

**Anahtar kelimeler:** Moklobemid, depresyon, antidepresan etkinlik, yan etki, manik kayma

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri AD  
MALATYA  
\*\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri AD  
ERZURUM  
\*\*\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji AD  
ERZURUM  
\*\*\*\* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri AD  
ELAZIĞ

## Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. M. Erkan Özcan  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı  
MALATYA  
Tel: 0-422-3410660/5403  
Fax: 0-422-3410728  
[Erkanozcan@netscape.net](mailto:Erkanozcan@netscape.net)

+ Ankara'da düzenlenen 28. Ulusal  
Psikiyatri Kongresi'nde sözel bildiri olarak  
sunulmuştur

## **Efficacy And Tolerability Of Moclobemide In Patients With Depression**

*We evaluated the efficacy and tolerability of moclobemide, a new reversible MAOI in 30 patients with depression . The patients were evaluated clinically, and HRSD and SDS scores were obtained on days 0, 7, 15, 30, and 45. In terms of mean HRSD and SDS total scores, improvement tended to begin on 15<sup>th</sup> day. Efficacy was judged to be 'very good' or 'good' in 29 of 30 patients at the end of the treatment. Daily mean effective dosage of the drug was 450±118 mg. Insomnia occurred in two patients. Hypomania was another adverse effect which was observed in one patient.*

**Key words:** Moclobemide, depression, antidepressant efficacy, tolerability, manic switch

Depresyon tedavisinde etkili olduğu anlaşılan ilk ilaçlar geri dönüşümlü monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI) olduğu halde, bu ilaçların trisiklik antidepresanlardan (TCA) daha zayıf etkili oldukları ileri sürülmüştür. Bu zayıf etkinlik ve tiramin içeren gıdalarla etkileşim sonucu görülen hipertansiyon krizleri nedeniyle MAOI kullanımı atipik depresyon tedavisi ile sınırlı kalmıştır.<sup>1</sup> Ancak yapılan kontrollü çalışmalarda elde edilen veriler MAOI ilaçların, tedaviye dirençli depresyonlar (ör: TCA ilaçlara yanıt vermeyenler), atipik depresyonlar (hipokondriak, histrionik özellikleri olan alt grup), fobiler, panik bozukluğu ve anksiyete durumlarında çok etkili olduklarını göstermektedir.<sup>2</sup>

Geri dönüşümlü seçici MAO-A inhibitörlerinin özel önlemler gerektirmeden kullanılabilmesi bu gruptaki bileşiklere ilgiyi giderek arttırmış, ilaç olarak ilk kullanılan ise moklobemid olmuştur.<sup>3</sup>

Klasik MAOI ilaçların tersine, moklobemidin yan etki profilinin trisiklik antidepresanlara ya da geleneksel MAOI olmayan mianserin, trazodon, viloksazin ile serotonin (5-HT) geri alım inhibitörlerinden (SSRI) fluoksetin ve fluvoksaminin yan etkilerine benzemediği, bu yönüyle moklobemid gibi seçici ve geri dönüşümlü MAOI ilaçlara 'Kibar MAOI' denilebileceği bildirilmektedir.<sup>4</sup>

Bu çalışmada geri dönüşümlü ve seçici bir MAOI olan ve güvenli bir antidepresan olduğu ileri sürülen moklobemidin antidepresan etkinliği ile yan etkileri araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri polikliniğine başvurarak, ayaktan izlenen veya psikiyatri kliniğine yatırılan, 18 yaşın üzerindeki, DSM-III-R<sup>5</sup> majör depresif epizod tanı ölçütlerini karşılayan, 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde (HDDÖ)<sup>6</sup> 16 ve üzerinde skor alan hastalar alınmıştır. Özkıyım riski yüksek olan, son üç gün içinde antidepresan bir ilaç kullanan, son dört hafta içinde elektrokonvulzif terapi (EKT) uygulanan, gebe veya emzirmekte olan ve

depresyon öyküsü iki haftadan kısa olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalara çalışma protokolü hakkında ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onayları alınmıştır.

Yukarıda belirlenen ölçütlerin tümünü karşılayan ve çalışma kapsamına alınan 37 hastadan yedisi çalışma süreci içinde kendi istekleriyle gerekçe belirtmeden ya da kontrol görüşmelerine gelmedikleri için çalışmadan çıkarılmışlardır. Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın dördü (% 13.33) yatarak, 26 hasta ise (% 86.67) ise ayaktan izlenmiştir.

İlacın antidepresan etkinliği çalışmanın 0. (tedavinin başlamasından bir gün önce), 7., 15., 30., 45. günlerinde klinik görüşme, HDDÖ ve Zung'un Depresyonda Kendini Değerlendirme Ölçeği (SDS) (7) ile ölçülmüştür. İlacın yan etki profili arteriyel kan basıncı ve nabız sayısının ölçümü, biyokimya ve hematoloji incelemeleri yapılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın birinci gününden başlayarak üç eşit doza bölünmüş, 300 mg/gün moklobemid tablet ağızdan verilmiş ve klinik yanıtı göre ilaç dozu artırılmıştır.

Elde edilen veriler, Atatürk Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezi'nde değerlendirilmiştir. İlaç dozu, HDDÖ ve SDS skorlarına ilişkin verilerin istatistiksel analizi 'İki eş arasındaki farkın anlamlılık testi' kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Hastaların yaş sınırları 18 ile 63 arasında, yaş ortalaması ise ( $\pm$ SD)  $38.8 \pm 10.2$  olarak bulundu. Tedaviye 300 mg/gün ile başlanıp, izleyen günlerde gerekli doz yükseltmeleri yapıldı. Tedavinin 15. gününden başlayarak bazı hastalarda 600 mg/gün dozuna çıkılmasına karşın ortalama ilaç dozu  $450 \pm 118$  mg/gün oldu.

Tedaviden önce ve tedavinin 7., 15., 30., 45. günlerinde elde edilen HDDÖ ve SDS ortalama ( $\pm$ SD) skorları Tablo 2 ve Tablo 3'te görülmektedir. Tedaviden bir gün önceki ve 7.gündeki HDDÖ ve SDS ortalama ( $\pm$ SD) skorları ara-

## Moklobemidin Depresyonlu Hastalardaki Etkinliği ve Yan Etkileri

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri.

	Sayı	%
Toplam	30	100.00
Kadın	19	63.33
Erkek	11	36.67
Evli	28	93.33
Bekar	2	6.67
Ayaktan	26	86.67
Yatan	4	13.33

**Tablo 3.** Tedaviden önce ve tedavinin 7.15.30.45. günlerindeki ortalama SDS skorları arasındaki farkın anlamlılık testine ilişkin istatistiksel veriler

	N	SDS ± SD
Gün-0	30	78.07 ± 8.21
Gün-7	30	74.67 ± 9.42*
Gün-15	30	66.30 ± 10.60**
Gün-30	30	56.40 ± 10.50**
Gün-45	30	48.70 ± 13.10**

\*p>0.14 \*\* p< 0.0001, SDS: Zung'un Depresyonda Kendini Değerlendirme Ölçeği

**Tablo 5.** Hastanın kendisindeki iyileşmeyi değerlendirmesi

	N	%
Çok iyi	12	40.00
İyi	13	43.33
Orta	4	13.33
Yetersiz	1	3.33
Toplam	30	100.00

sındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken (HDDÖ için p>0.22 ve SDS için p>0.14), tedavi öncesi ile 15., 30., 45. günlerdeki skorlar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (HDDÖ için sırasıyla p<0.0001, p<0.0001, p<0.0001 ve SDS için sırasıyla p<0.0001, p<0.0001, p<0.0001). Buna ilişkin istatistiksel veriler de Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmektedir.

Kırkbeş günlük tedavi süresinin sonunda hastayı izleyen hekimin ve hastanın kendisinin iyileşmeyi değerlendirmesi sırasıyla Tablo 4'te ve Tablo 5'te gösterilmektedir. Hekim 30 hastanın 29'unda (%96.67) iyileşmeyi yeterli (çok iyi ve iyi) olarak değerlendirirken 25 hasta (%83.33) kendisindeki iyileşmeyi yeterli buldu.

**Tablo 2.** Tedaviden önce ve tedavinin 7.15.30.45. günlerindeki ortalama HDDÖ skorları arasında yapılan iki eş arasındaki farkın anlamlılık testine ilişkin istatistiksel veriler.

	N	HDDÖ ± SD
Gün-0	30	26.40 ± 6.30
Gün-7	30	24.50 ± 5.54 *
Gün-15	30	20.03 ± 5.68 **
Gün-30	30	14.67 ± 5.99 **
Gün-45	30	10.17 ± 6.22 **

\*p>0.22 \*\* p<0.0001, HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği skoru

**Tablo 4.** Hekimin hastadaki iyileşmeyi değerlendirmesi

	N	%
Çok iyi	14	46.67
İyi	15	50.00
Orta	0	0.00
Yetersiz	1	3.33
Toplam	30	100.00

Arteriyel kan basıncı ve nabız ölçümleri ile hematolojik ve biyokimyasal değerler normal sınırlar içerisinde kaldı. Hastalara uykusuzluk, bulantı, başağrısı, baş dönmesi ve sersemlik hissini olup olmadığı soruldu. Otuz hastanın ikisinde (%6.66) uykusuzluk görüldü. Bu hastalardan birinde tedavinin 22, diğerinde 30. gününde ortaya çıkan uykusuzluk akşam verilen ilaç dozunun hastanın aldığı uyku saatinden 5 saat önce verilmesiyle düzeldi. Moklobemid tedavisine ek olarak günde 40 mg mianserin de alan bir hastada (% 3.33) gözlenen tremor, ağız kuruluğu ve ortostatik hipotansiyon, mianserin kesilmesiyle kayboldu.

Kırkbeş günlük tedavi süresinden sonra da 600 mg/gün dozunda moklobemid almayı sürdürmekte olan bir hastada (% 3.33) tedavinin başlangıcından sonraki 50. günde hipomani ortaya çıktı. İlaç dozunun 450 mg/gün dozuna indirilmesi ve 600 mg/gün lityum karbonatın tedaviye eklenmesiyle hipomani belirtileri ortadan kalktı. Olguların hiçbirinde bulantı, başağrısı, baş dönmesi ve sersemlik hissi gibi yan etkilere rastlanmadı.

## TARTIŞMA

Bu çalışma günde 300-600 mg dozunda verilen moklobemidin majör depresif epizoddaki etkin-

liği ile yan etkilerini ölçmek amacıyla yapılmıştır. Moklobemidin ortalama  $450 \pm 118$  mg/gün dozunun antidepresan etki gösterdiği ve bu etkinin tedavinin 15. gününden itibaren ortaya çıktığı gözlemlendi. Bir hastada (% 3.33) tedavinin 50. gününde hipomani, moklobemide ek olarak 40 mg/gün dozunda mianserin de alan bir hastada (% 3.33) tremor, ağız kuruluğu ve ortostatik hipotansiyon, iki hastada ise (%6.66) insomnia ortaya çıktı.

Stabl ve ark<sup>1</sup> ile Baumhackl ve ark<sup>8</sup>, depresyonlu hastalarda moklobemidin etkinliğini TCA ile karşılaştırdıkları çalışmalarında günde 300-600 mg moklobemid verilmesini yeterli bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da ortalama etkili günlük doz 450 mg olarak bulunmuştur.

HDDÖ ve SDS skorlarında tedavinin 15. gününde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Nitekim Amrein ve ark<sup>9</sup> geri dönüşümlü MAOI ilaçların farmakolojisini ele aldıkları yazılarında, bu ilaçların etkilerinin hızlı başladığını bildirmektedirler. Çalışmamızda moklobemidin sağladığı antidepresan etkinliğe ilişkin bulgularımız, ilacı etkili bulmuş olan çalışmalar ile uyumludur.<sup>1,2,8,10,11</sup> Sekiz yıllık bir süre içinde yapılan çalışmaların gözden geçirildiği bir yazıda plasebo ya da bir başka antidepresan ilacın referans olarak kullanıldığı birçok çalışmada moklobemidin plaseboya göre anlamlı düzeyde yüksek, referans ilaçlarla ise eşdeğer antidepresan etki gösterdiği saptanmıştır. Plasebo ile karşılaştırılan yalnızca bir çalışmada anlamlı fark bulunmadığı, araştırmacının değerlendirmesine göre moklobemid kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir iyileşme gözlemlendiği aktarılmıştır. Bu çalışmadaki araştırma deseni, ilaç dozları ve seçilen hasta grubu diğerlerine benzerdir.<sup>12</sup> Moklobemidin imipramin ve sedatif etkili bazı antidepresanlarla (amitriptilin, mianserin ve maprotilin) karşılaştırıldığı 2416 hastayı kapsayan araştırmaların meta analizini yapan bir yazıda da ajite-anksiyöz özellikler gösteren depresif hastalarda moklobemidin imipramine ve sedatif etkili antidepresanlara eşdeğer etki gösterdiği, antidepresanların tümünün plaseboya üstün olduğu belirtilmektedir<sup>13</sup> Başka bir yazıda ise geri dönüşümlü MAO-A inhibitörlerinin çok şiddetli

depresyonlarda etkisinin az olduğu, fakat kabul edilebilirliğinin iyi olduğu, bu nedenle depresyon tedavisinde kullanılabilir olacak iyi bir seçenek olduğu bildirilmektedir.<sup>14</sup>

Çalışmamızda moklobemide bağlı yan etkiler arasında uykusuzluk iki hastada (% 6.66) görülmüştür. Bougerol ve ark<sup>15</sup> moklobemidin etkinlik ve kabul edilebilirliğine yönelik olarak yaptıkları çalışmada uyku bozukluğunu % 20.90 oranında bulmuşlardır. Bu oran bizim çalışmamızda gözlenenenden yüksektir. Amrein ve ark<sup>16</sup> moklobemidin 60 yaşın üstündeki depresyonlu hastalarda etkili bir antidepresan olduğunu, moklobemidin kabul edilebilirliğinin hastaların %90'ında çok iyi ya da iyi biçimde değerlendirildiğini bildirmiştir. Yan etkiler trisiklik ilaçlar ve SSRI'ne göre daha az sıklıkta görülmüştür. Yaşlı hastalarda da moklobemidin az yan etki yapan güvenli bir ilaç olduğu ileri sürülmüştür.<sup>17</sup> Moklobemidin iki yıl ve daha uzun süreli kullanımının sonuçlarını 1120 hastada araştıran bir çalışmada en sık gözlenen yan etkilerin uykusuzluk, baş ağrısı ve baş dönmesi olduğu gözlenmiş, uzun süreli kullanımda kısa süreli kullanıma göre yan etkilerin daha az görüldüğü bulunmuştur.<sup>18</sup> Bizim çalışmamızda bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi ve sersemlik hissi gibi yan etkilere rastlanmamıştır. Ek olarak eşlik eden uyku bozukluğu nedeniyle mianserin kullanan bir hastada tremor ağız kuruluğu ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler gözlenmiştir. Bu yakınmalar da kısa süreli olarak kullanılmış olan mianserinin kesilmesine koşut olarak ortadan kalkmıştır. Moklobemidin düşük yan etki profili nedeniyle de yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirtilmektedir.<sup>19</sup>

Bir hastada tedavinin 50. gününde ortaya çıkan hipomani, moklobemid dozunun 600 mg/gün dozundan 450 mg/gün dozuna indirilmesi ve tedaviye 600 mg/gün lityum karbonat eklenmesiyle kaybolmuştur. Bu durum antidepresan tedaviye bağlı bir manik kayma olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular moklobemidin majör depresif epizod'un tedavisinde etkili bir ilaç olarak kullanılabilirliğini göstermek-

## Moklobemidin Depresyonlu Hastalardaki Etkinliği ve Yan Etkileri

tedir. Son yıllardaki araştırmalar moklobemidin güvenilirliğini ve depresyon dışındaki endikasyonlarda ya da depresyon ile birlikte fiziksel hastalığı bulunan riskli hasta gruplarındaki etkinliğini göstermeye yöneliktir. Tüm bu bulgular bu yöndeki bilgilerin güçlendirilmesi için kapsamlı, iyi düzenlenmiş, kontrollü çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

*Katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr.Burhanettin Kaya'ya teşekkür ederiz.*

### KAYNAKLAR

1. Stahl J, Gere K, Schmidt-urgk W. Review of comparative clinical trials of moclobemide versus tricyclic antidepressants and placebo in depression states. *J Neural Transm* 1989;28 (Suppl): 77-89.
2. Laux G, Eckmann H, Classen W. Moclobemide and maprotiline in the treatment of inpatient with major depression. *J Neural Transm* 1989; 28(Suppl): 45-52.
3. Soykan N, Tuđlular I.: AO İnhibitorleri nıyen den doğuşu mu? *Türk Psikiyatri Dergisi* 1990 1(2): 82-6.
4. Prust RG. Editor's Preface: Antidepressants of the future. *Psychiatry* 1989;155 (Suppl 6): 7-8.
5. The American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 3<sup>rd</sup> edition revised (DS-III-R). İngilizce'de yayın E. Körođlu 1. askı. Ankara: Hekimler Yayınları, 1987.
6. Hamilton A. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
7. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70.
8. Baumhacker U, Gere K, Gallhofer J. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depression and dysthymia (DS-III): An Austrian double-blind multicenter study. *Focus on Depression* 1990; 1(2): 41-2.
9. Amren R, Allen SR, Guentert TW. The pharmacology of reversible monoamine oxidase inhibitors. *Psychiatry* 1989; 155 (Suppl 6): 66-71.
10. Angst J, Stahl J. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl): 109-13.
11. Kasper D, Radwejn J, Naranjo A et al. A comparison of moclobemide and imipramine and placebo in depression: a Canadian multicenter study. *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl): 98-101.
12. Freeman H. Moclobemide. *Lancet* 1993 342: 1528-32.
13. Delgado-Stula A, Kjekshus H, Angst J.: *Journal of Affective Disorders* 1995; 35: 21-30.
14. Latufo-Neto F, Trivedi P, Thase E.: Meta-analysis of the reversible inhibitor of monoamine oxidase type A moclobemide and bupropion for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(3): 226-47.
15. Cougnot T, Uchida C, Gachoud JP. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with fluvoxamine in depression and dysthymia (DS-III). *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl): 102-108.
16. Amren R, Stahl J, Henauer S et al. : Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo in tricyclic antidepressant elderly depressed patients. A clinical crossover study. *Can J Psychiatry* 1997; 42(10): 1043-50.
17. Rothbart M, CQ, Amren R and International Collaborative Study Group: moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression. *Psychiatry* 1996; 168: 149-57.
18. Koll E, Neumann N, Schmidt-urgk J et al.: Efficacy and safety of moclobemide in long-term treatment. *Clinical Neuropharmacology* 1994; 17(suppl.1): 74-87.
19. Langström S, Ntönen H, Svalaht E et al.: Antidepressant efficacy and quality of life in depression: a double-blind study with moclobemide and fluoxetine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994; 89: 363-9.