

GERİLİM BAŞAĞRILI DEPRESSİF HASTALARDA PİZOTİFENİN ANTİDEPRESAN ETKİSİ-TRAZODON VE PLASEBO KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA *

Dr. Kemal GÖKSAN **, Dr.İ. Tayfun UZBAY***
Psk. Erengül DUMAN****, Dr. Turgay GÖNCÜ*****
Dr. Muzaffer YARDIM*****

ÖZET

Pizotifen benzosikloheptatien türevi olan trisiklik bir bileşiktir ve migrenin profilaktik tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda, pizotifenin antidepresan etkisinin de bulunduğu ve trisikliklerden çok tetrasiklik antidepresan profile sahip olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada gerilim başağrılı depressif hastalarda pizotifenin antidepresan etkisi araştırılmış ve trazodon kadar etkili olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gerilim Başağrısı, Depresyon, Pizotifen, Trazodon.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2: 3 (47-49), 1992.

SUMMARY

The Antidepressant Effect of Pizotifen in Depressed Patients with Tension Headache - A Controlled Study with Trazodone and Placebo

Pizotifen, a tricyclic compound is a derivative of benzo-cycloheptathienophene and it is used in the prophylaxis of migraine. In some studies, it has been claimed that pizotifen has also an antidepressant effect and displays rather a tetracyclic antidepressant profile than a tricyclic one. In this study, we evaluated the antidepressant effect of pizotifen in depressed patients with tension headache and found that pizotifen is as effective as trazodone.

Key Words: Tension Headache, Depression, Pizotifen, Trazodone

Bull. Clin. Psychopharm. 2 : 3 (47-49), 1992.

GİRİŞ

Gerilim başağrısı 24 saate kadar sürebilen, lokalize olmayan, kişinin başın çevresinde bir bant varmış veya başın ağırlaşmış olması gibi tanımladığı künt, bulantı ve kusmanın eşlik etmediği, stres ile belirginleşen, uyku veya sakinleştiricilere cevap verip ergot alkaloidleri ile düzelmeyen bir başağrısı türüdür (1). Bu tablo 45 yaşın altındakilerde ve erkeklere göre kadınlarda daha fazla görülmektedir. Burada esas mekanizma serotoninin strese bağlı olarak artması ve temporal kaslarda vazokonstriksiyonun yanısıra iskele miye neden olmasıdır (2). Stres ve anksiyetinin gerilim başağrısında önemli bir etyolojik faktör olmasının yanısıra kronik ağrılarla birlikte depresyona da sıklıkla rastlanır (3). Gerilim başağrısı ve depresyon ilişkisinde hangisinin diğerine neden olduğu konusu tartışmalıdır. Bazı antidepresan ve anksiyolitiklerin hem gerilim başağrılarının hem de depresyonun tedavisinde yararlı olabileceği gösterilmiştir (2,4). Böylece hem hastanın ağrıya olan duyarlılığı, hem de gerilim, depresyon ve anksiyete gibi ağrı eşliğini düşüren emosyonel boyut üzerine etkili olmak hedeflenmektedir.

Pizotifen (PZT) benzosikloheptatien türevi trisiklik bir bileşiktir. Güçlü antiserotonerjik, antihistaminik, antikolinerjik ve analjezik etkileri vardır (5,6,7,8). Migren profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (9,10). Yapılan bazı çalışmalarda PZT'nin antidepresif etkinliğe de sahip olduğu ve daha çok vasküler başağrıları ile birlikte depresyonu olan veya depresyon semptomları da olan kronik şizofrenik hastalar gibi sınırlı olgularda kullanılabileceği ileri sürülmüştür (11,12,13).

Bu çalışmada gerilim başağrılı depressif hastalarda PZT'nin antidepresif etkinliğini araştırmayı ve ilacın

* Bu çalışma GATA Araştırma Merkezi tarafından desteklenmiş (Poje No : AR-72) ve XXVII. ulusal Psikiyatrik bilimler Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

** Psikiyatri Uzmanı, GİRNE Asker Hastanesi, Kıbrıs

*** Tıbbi Farmakoloji uzmanı, GATA T. Farmakoloji ABD, Ankara

**** Psikolog, Askeri Hastane Psikiyatri Kliniği, Ağrı

***** Nöroloji Uzmanı, Askeri Hastane Nöroloji Kliniği, İskenderun

***** Nöroloji Profesörü, GATA Nöroloji ABD Bşk., Ankara.

olası etkisini, serotonerjik etkisi daha seçici, ağrılı semptomlarda da yararlı olabileceği bildirilmiş (2) tetrasiklik bir antidepresan olan trazodon (TRZ) ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

a. Çalışma Grubu:

Çalışmamıza GATA Nöroloji ABD polikliniğine başvuran yaşları 18-47 arasında değişen, en az altı aydır süregelen gerilim başağrısı veya depresyon dışında başkaca psikiyatrik veya nörolojik bozukluğu olmayan 45 hasta (28 bayan, 17 erkek) alınmıştır. Hastalar çalışma öncesi en az 15 gün süreyle ve çalışmada boyunca başka bir psikoaktif ilacı veya çalışmada kullanılan ilaçlar ile bilinen klinik etkileşmesi olan ilaçları kullanmamışlardır.

b.Yöntem ve Uygulama:

Çalışma öncesi üç gruba ayrılan hastalara ilaç veya plasebo vermeye başlamadan önce Beck ve Zung depresyon ölçeği uygulandı. Daha sonra birinci gruba (n=15, 9 bayan, 6 erkek) başlangıç olarak günde iki kez 0.5 mg, daha sonra günde üç kez 0.5 mg olmak üzere PZT (Sandomigran drl, Sandoz), ikinci gruba (n=15; 8 bayan, 7 erkek) ilk hafta günde bir kez 50 mg, 1-3. haftalar arası günde iki kez 50 mg ve üçüncü haftadan itibaren günde üç kez 50 mg TRZ (Desyrel tb, Santa Farma), üçüncü gruba (n=15; 11 bayan, 4 erkek) plasebo verildi. Hastalar ilaç veya plaseboyu üç ay süre ile kullandılar. Bu arada 15 günlük aralarla polikliniğe davet edilerek ilaç yan etkileri ve ilaca uyum yönünden kontrol edildiler. Üçüncü ayın sonunda tüm hastalara Zung ve Beck depresyon ölçekleri tekrar uygulandı.

Çalışmada etik kurallara uyulmuş ve çalışma kapsamındaki tüm hastaların izinleri alınmıştır.

c. Sonuçların Değerlendirilmesi:

Sonuçların istatistik değerlendirilmesinde Student's t testi kullanılmıştır. Plasebo, PZT ve TRZ gruplarında başlangıça göre üçüncü ay sonundaki değişiklikler eşlerarası farkın önemlilik testi ile, TRZ ve PZT gruplarının çalışma başlangıcı ve üçüncü ay sonunda plasebo grubundan farkı ise gruplar arası farkın önemlilik testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ Standart Mata şeklinde verilmiştir.

BULGULAR

I. Başlangıç değerlerine göre:

a. Plasebo grubunda üçüncü ay sonunda Beck ve Zung skorlarında anlamlı bir değişiklik olmadı (Şekil 1 ve 2),

b.PZT grubunda üçüncü ay sonunda Beck ve Zung skorlarında anlamlı ölçüde ($p < 0.01$) düşüşler saptandı (Şekil 1 ve 2),

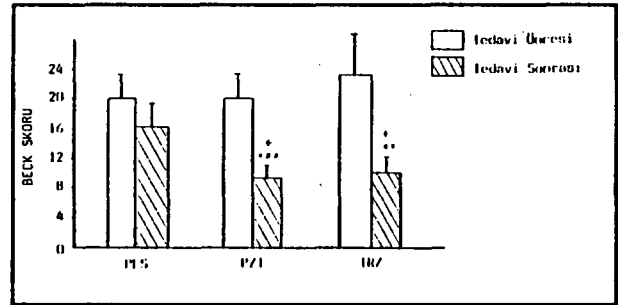
c.TRZ grubunda üçüncü ay sonunda Beck ve Zung skorlarında yine anlamlı ölçüde ($p < 0.01$) düşüşler saptandı (Şekil 1 ve 2).

II. Üçüncü ay sonundaki plasebo değerlerine göre:

a.PZT grubunda üçüncü ay sonunda Beck ve Zung skorlarında anlamlı ölçüde (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$) düşüşler saptanmıştır.(Şekil 1 ve 2),

b.TRZ grubunda üçüncü ay sonunda Beck ve Zung skorlarında anlamlı ölçüde (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.02$) düşüşler saptanmıştır (Şekil 1 ve 2).

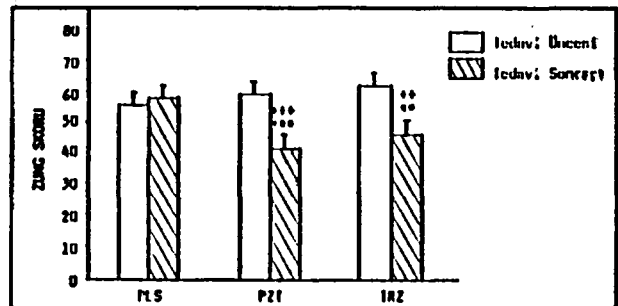
III. Üçüncü ayın sonunda Beck ve Zung skorları bakımından PZT ve TRZ grupları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.



ŞEKİL 1-Plasebo (PLS), Pizotifen (PZT) ve Trazodon (TRZ)'un BECK skoruna etkisi.

(** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$ başlangıça göre anlamlı derecede farklı; + $p < 0.05$ plasebodan anlamlı derecede farklı).

ŞEKİL 2-Plasebo (PLS), Pizotifen (PZT) ve Trazodon



(TRZ)'un ZUNG skoruna etkisi.

(*** $p < 0.01$, ** $p < 0.02$ başlangıça göre anlamlı derecede farklı; ++ $p < 0.02$, +++ $p < 0.01$ plasebodan anlamlı derecede farklı)..

TARTIŞMA

Çalışmamızda plasebo grubu dışında kalan PZT ve TRZ gruplarında Beck ve Zung skorlarında başlangıç değerlerine göre anlamlı düşüşler kaydedilmiştir. PZT ve TRZ gruplarında üçüncü ay sonunda gözlenen düşüşler plasebodan da anlamlı düzeyde farklıdır. Başka bir deyişle, bu ilaçlar ile orta derecede depresif olan hastalarda anlamlı düzeyde düzelmeler görülmüştür. Standal (12) günde 4-10 mg dozunda PZT ile Zung skorlarında anlamlı düşüşler gözlemiştir. Krumholz ve diğ. (13) ise 1-9 mg /gün dozunda PZT ile kronik şizofrenik hastalarda depresyon belirtilerinin düzenlediği ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmalarda PZT'nin antidepresan etkisi başka antidepresanlarla karşılaştırılmamıştır. Biz bu araştırmacılar farklı olarak daha düşük dozda (1.5 mg /gün) PZT ile antidepresan etkinlik saptadık ve bunu plasebonun yanısıra TRZ gibi serotonerjik etkisi daha seçici olan bir antidepressif ilaç ile de karşılaştırdık. TRZ'yi tercih ettiğimiz bir nedeni de ilacın tetrasiklik yapıda olmasıdır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda (5,11) PZT'nin trisiklik bir ajan olmasına karşın farmakolojik profilinin trisikliklerden çok tetrasiklik antidepresanlara benzediği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda PZT ve TRZ'nin antidepresif etkinlikleri arasında anlamlı bir fark bulunamaması bu görüşü destekler nitelikli bir bulgu olarak kabul edebilir.

PZT'nin antidepresan etkisinin mekanizması açıklanmamıştır. Elghozi ve diğ. (15) PZT'nin idrarla atılan 5-Hidroksiindolasetikasit düzeyini artırdığını ve bunu beyinde serotonin salıverilmesini kontrol eden otoresptörler (serotonin otoresptörleri) aracılığı ile yapabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu şekilde otoresptörlerin bloke edilmesiyle negatif feedback'in ortadan kaldırılması ve serotonin salıverilmesinin artması antidepresan etkinliğin nedeni olabilir.

Gözardı edilmemesi gereken bir konu da PZT'nin ayrıca analjezik bir etkisinin de bulunmasıdır (6,8). Gerilim başağrılarında kronik ağrının depresyon nedeni olabileceği düşüncesinden hareket ile PZT'nin analjezik etkisine bağlı olarak ağrıyı giderdiği, dolayısıyla depresyonu ağrının geçmesine bağlı olarak düzelttiği düşünülebilir. Ancak bu konuda kesin konuşabilmek için hastaların ilacın analjezik etkisi açısından da değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca gerilim başağrılı depresifler dışında başka depresif gruplarla da aynı çalışmanın tekrarlanması PZT'nin antidepresan etkisini açıklayıcı yönde bilgiler verebilir.

KAYNAKLAR

- 1-Ad Hoc Committee on the classification of headache, JAMA, 1962 179: 717-719.
- 2-Tireli H., Baybas S., Oral T., Tomruk N.: Gerilim Başağrısında Trazodon. Yeni Symposium, 1984 4:30-38.
- 3-Krishan KR., France RD.: Chronic pain and depression. Sout. Med. J., 1987 80:558-561.
- 4-Baltaş A., Mumoğlu S., Gökçebey N. ve diğ. :Gerilim

baş ağrısında mianserin. XXII. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi, Bilimsel Çalışmalar Kitabı, Marmaris, 1986, s. 527-533

5-Przegalinski E., Baran L., Palider W., Siwanowicz J.: The central action of pizotifen. Psychopharmacology, 1979 62:295-300

6-Dixon AK., Hill RC., Roemer D., Scholtysik G.: Pharmacological properties of pizotifen. Arzneim. Forsch., 1977 27:1968-1979.

7-Çelik S., Saygı Ş., Uzbay İT.: Pizotifenin analjezik etkinliği. Türk Farmakoloji ve Klinik Araştırma Dergisi, 1988 1:42-43.

8-Deniz G., Saygı Ş., Uzbay İT., Çelik S.: Siçanlarda pizotifenin analjezik etkinliğinin Tail-Flick yöntemi ile araştırılması. Pharmada, 1991 32:24-27.

9-Mylecharane EJ.: 5-HT₂ receptor antagonists and migraine therapy. J. Neurol., 1991 238 (Suppl. 1): S45-S52

10-Andersson KE., Vinge E.: Beta - adrenoceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine Drugs, 1990 39:355-373.

11-Çelik S., Kabasakal L., Çetin T., Uzbay İT.: Pizotifenin antidepresan etkinliği. GATA Bülteni, 1989 31: 679-686.

12-Standal JE.: Pizotifen as an antidepressant. Acta Psychiat. Scand., 1977 56: 276-279.

13-Krumholz WV., Yaryuva - Tobias JA., White L.: The action of BC - 105 in chronic schizophrinics with depression. Curr. Ther. Res., 1968 10: 342-344.

14-Norman RT., Burrows DG.: Second generation antidepressants. Curr. Ther., 1986 27:109-119.

15-Elghozi SL., Laucle D., Duprat P., Mignot E.: Pizotifen increases 5-HIAA urinary excretion in male healthy volunteers. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1984 27:191-196.