

# Depresif Bozuklukların Tedavisinde Moklobemid Kullanımı

Yrd. Doç. Dr. Ümit TURAL\*, Prof. Dr. Emin ÖNDER\*

## ÖZET

Monoamin oksidaz inhibitörleri'nin (MAOI) genelde depresif bozuklukların tedavisinde etkili olduğu kabul edilen diğer anti-depresan ilaçlarla (örneğin, trisiklikler-TCA, serotonin geri alım inhibitörleri-SSRI) eşit etkinlikte olduğu kabul edilmektedir. Tiramin içeren diyetler alındığında hipertansif kriz oluştuğundan kaçınma amacı ile diyet önlemlerinin gerekmesi MAOI'nin, diğer antidepresanlardan daha az reçete edilmesine neden olmaktadır. Yakın dönemde geliştirilen yeni bir MAOI grubu, geri dönüşümlü MAO-A inhibitörleridir (reversible monoamine oxidase-A inhibitors-RIMA). Bu grupta yer alan moklobemid ve brofaromin gibi ilaçların kullanımı sırasında tiraminin ortaya çıkardığı hipertansif kriz riski azalmıştır. MAO-A enzimine seçici ve reversibl bağlandığından tiraminin oluşturduğu diyet kısıtlamalarına gerek göstermez. MAO-A enzimi birincil olarak norepinefrin ve serotoninin yıkımından sorumludur. Serotonerjik iletinin MAO-A inhibisyonu ile güçlendirilmesi anti-depresan etkiden sorumlu olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Depresyon, tedavi, moklobemid.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2001;Ek 4:12-16

## SUMMARY

### Moclobemide in the Treatment of Depressive Disorders

The monoamine oxidase inhibitors (MAOI) are generally accepted as being equal in efficacy to other antidepressant drugs (for example, tricyclic drugs-TCA, serotonin re-uptake inhibitors SSRI) which are known to be effective in the treatment of depres-

sive disorders. The MAOI are currently used less frequently than other antidepressants because of the dietary precautions that must be followed to avoid tyramine-induced hypertensive crises. A new developed class of MAOI is reversible monoamine oxidase-A inhibitors (RIMA). Moclobemide is one of the RIMA class that have a specific and reversible binding to MAO-A which is degrades tyramine. The risk of tyramine induced hypertensive crises is decreased in patients who are taking RIMA such as moclobemide and brofaromine. MAO-A is relatively specific for the metabolism of norepinephrine and serotonin. Increased serotonergic activity due to MAO-A inhibition with moclobemid may be responsible for the antidepressant effect.

**Key Words:** Depression, treatment, moclobemide.

## GİRİŞ

MAOI grubu antidepresan ilaçların depresif bozuklukların tedavisinde kullanımı ve etkinlikleri iyi bilinmektedir (Martin ve ark. 1994, Krishnan 1995, Lotufo-Neto ve ark. 1999). Ancak yan etkilerinin fazla ve ciddi olabilmesi, bu grup ilaçların depresyon tedavisinde kullanımını sınırlamıştır. Klasik MAOI grubu ilaçların depresyon tedavisinde beklenenden düşük olduğu ileri sürülmektedir. Antidepresan etki düzenekleri oldukça iyi anlaşılmış olan bu grup ilaçlardan, yan etkileri azaltılmış ve etkinlikleri korunmuş yeni bir sınıf geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen bu sınıfa monoamin oksidaz-A izoenzimini seçici ve geri dönüşümlü inhibe etmelerinden dolayı geri dönüşümlü monoamin oksidaz A inhibitörleri (RIMA) adı verilmiştir. MAO-A enziminin substratlarının varlığında (tiramin, norepinefrin gibi) ilacın kolayca bu enzim-

\* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

den ayrılabilmesinden dolayı "geri dönüşümlü" betimlemesi kullanılmıştır. Böylece olağan antidepresan dozlarda ilaç tedavisi sürdüğü sırada hipertansif kriz olasılığı azaltılmıştır.

RIMA içerisinde tüm dünyadaki klinik deneylerde antidepresan etkinliği en sık incelenmiş olan molekül moklobemiddir. 300-600 mg/gün dozlarındaki kullanımının geleneksel monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) olan tranilsiprominin (Rossel ve Moll 1990), izokarboksazidin (Larsen ve ark. 1991), amitriptilinin (Bakish ve ark. 1992, Newburn ve ark. 1990, Norman ve ark. 1985), desimipraminin (Gabelic ve Kuhn 1990, Stefanis ve ark. 1984), imipraminin (Baumhackl ve ark. 1989, Biziere ve Berger 1990, Casacchia ve Rossi 1989), doksepinin (Lingjaerde ve ark. 1995) ve klomipraminin (Guelfi ve ark. 1992, Koczkas ve ark. 1989, Lecrubier ve Guelfi 1990) antidepresan etkinliğine eşit olduğu gösterilmiştir (Tablo 1). Klomipraminle karşılaştırıldığında olumsuz sonuçlar da bildirilmiştir (Larsen ve ark. 1989, 1991). Aynı zamanda moklobemidin yeni antidepresanlardan fluvoxaminle (Bougerol ve ark. 1992), toloxatone ile (Lemoine ve Mirabaud 1992) ve amineptin ile (Macher ve Mirabaud 1992) eşit antidepresan etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalarda moklobemidin plaseboya üstünlüğü bildirilmiş (Bakish ve ark. 1992, Botte ve ark. 1990, Casacchia ve ark. 1984, Ose ve Holm 1992, Versiani ve ark. 1989), bir negatif sonuç bulunmuştur (Larsen ve ark. 1991). İlk çok merkezli çalışma 1989 yılında 490 hasta ile yapılmıştır (Versiani ve ark. 1989). Bu çalışmada moklobemid, imipramin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği puanlarında moklobemid alan grupta %56, imipramin alan grupta %52, plasebo alan grupta %29 düşüş saptanarak imipramin ve moklobemidin eşit etkinlikte ve her ikisinin de plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. İkinci çok merkezli çalışma randomize ve çift kör olarak Fransa'da (Guelfi ve ark. 1992) yapılmış, moklobemid ve klomipramini karşılaştırmıştır. İki ilacın antidepresan etkinliğinin eşit olduğu görülmüştür. Üçüncü çok merkezli çalışma Kanada'da yapılmış, amitriptilini, moklobemidi ve plaseboyu karşılaştırmıştır (Bakish ve ark. 1992). Çift kör ve plasebo kontrollü olan bu çalışmada moklobemid ve amitriptilin eşit etkinlikte ve plasebodan üstün bulunmuştur. Ancak moklobemidin yan etkileri plasebo ile eşit ve amitriptilinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Atipik özellikli depresyonların ilaçla tedavisinde MAOI

seçilebilmektedir. RIMA grubunda yer alan moklobemidin etkinliği araştırılmıştır. Fluoksetin ile moklobemidin atipik depresyon tedavisinde etkinliklerinin 6 hafta süresince çift kör randomize karşılaştırılmasında, moklobemidin fluoksetine üstün olduğu gösterilmiştir (Lonnqvist ve ark. 1994). Sertralin (50-100 mg/gün) ve moklobemidin (300-450 mg/gün) atipik depresyonlu hastalarda kullanıldığı 12 haftalık çok merkezli, paralel gruplu ve çift kör bir çalışmada genel etkinlik açısından ilaçlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmasa da yaşam kalitesi, uyku kalitesi, enerjivitalite gibi bazı alt maddelerde sertralinin anlamlı olarak daha üstün olduğu bulunmuştur (Sogaard ve ark. 1999). 6 hafta süresiyle moklobemidin (300 mg/gün), isokarboksazidin (30 mg/gün) ve klomipraminin (150 mg/gün) karşılaştırıldığı çok merkezli randomize bir çalışmada ilaçlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Larsen ve ark. 1991). Anksiyolitik bir ilaç olan diazepam ile moklobemid çift kör kontrollü bir çalışmada karşılaştırılmış ve ilk dört haftalık analizlerde diazepamın moklobemide üstün olduğu görülürken 8. haftada iki ilaç arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tiller ve ark. 1989). Mevsimsel gidiş özelliği gösteren depresyon tedavisinde moklobemidin etkinliği değişik çalışmalarla araştırılmıştır. Çok merkezli, 6 haftalık çift kör randomize bir çalışmada fluoksetin ve (20-40 mg/gün) ve moklobemid (300-450 mg/gün) karşılaştırılmıştır. Her iki antidepresana yanıtta global farklar görülmezken hastalıkla ilişkili yaşam kalitesindeki düzelmenin moklobemid alan grupta daha fazla olduğu görülmüştür (Partonen ve Lonnqvist 1996). Kış depresyonu olan hastalarda moklobemidin (400 mg/gün) ve plasebonun çift kör paralel grup olarak 14 hafta süreyle karşılaştırıldığı bir çalışmada, moklobemidin plaseboya göre anlamlı olarak üstün olduğu görülmüştür (Lingjaerde ve ark. 1993).

Yaşlılarda plazma en yüksek düzeyi ve konsantrasyon zaman eğrisinde eğri altında kalan alan hafif düzeyde artmaktadır (Magiure ve ark. 1991). Moklobemidin yaşlı hastalarda yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında simetidin dışında antihipertansiflerle, benzodiyazepinlerle, hipoglisemik ilaçlarla ve oral antikoagulanlarla etkileşimi yoktur. Yaşlılarda, her ne kadar moklobemidin tiramin ile anlamlı etkileşimi olmasa da, doza bağlı etkileşime olabileceğinden moklobemidin yemek sindirildikten sonra alınması önerilir. Moklobemidin nöroendokrin etkileri minimal olsa da doza bağımlı olarak prolaktin ve testosteron

**Tablo 1. Moklobemidin depresyon tedavisindeki etkinliğini araştıran çalışmalar**

Araştırmacı	Çalışma Süresi	Karşılaştırılan Tedaviler	Çalışmaya alınan/ Tamamlayanlar	Başlangıç HAM-D skoru	Bitiş HAM-D skoru
Larsen ve ark. 1984	6 hafta	Moklobemid (100-300 mg/gün) Klompipramin 75-150 mg/gün	19/13 19/16	17.5 19.5	8.5 9.2
Casacchia ve ark. 1984	4 hafta	Moklobemid 297 mg/gün Plasebo	18/13 16/7	41.7 39.3	16.5 29.1
Versiani ve ark. 1989	6 hafta	Moklobemid (300-600 mg/gün) imipramin (33.3-200 mg/gün) Plasebo	164/138 164/135 162/126	26 25.5 25.4	12 11.3 20.9
Casacchia ve Rossi 1989	4 hafta	Moklobemid (159-300 mg/gün) imipramin (75-150 mg/gün)	20/16 20/15	32.4 32.3	10.7 11.4
Baumhackl ve ark. 1989	4 hafta	Moklobemid (300-600 mg/gün) imipramin (100-200 mg/gün)	189/154 192/171	25 24.3	10 11
Tiller ve ark. 1989	8 hafta	Moklobemid (150-450 mg/gün) Diazepam (15-45 mg/gün)	20/14 20/14	23.2 21	11.3 6.1
Larsen ve ark. 1989	6 hafta	Moklobemid (300 mg/gün) Klompipramin (150 mg/gün) Plasebo	22/16 20/17 18/13	17.5 17.8 18.3	10.5 7.5 12.5
Gabelic ve Kuhn 1990	4 hafta	Moklobemid (100-350 mg/gün) Tranilispromin (10-30 mg/gün)	20/B 20/B	B B	B B
Biziere ve Berger 1990	6 hafta	Moklobemid (300-600 mg/gün) imipramin (100-200 mg/gün) Plasebo	164/146 164/145 162/120	B B B	B B B
Lecrubier ve Gueffi 1990	6 hafta	Moklobemid (300-600 mg/gün) Klompipramin (100-200 mg/gün)	62/47 67/56	35 35	10 10
Gueffi ve ark. 1992	6 hafta	Moklobemid (75-450 mg/gün) Klompipramin (25-150 mg/gün)	62/47 67/56	27.3 27.7	11.1 9.6
Bougerol ve ark. 1992	4 hafta	Moklobemid (150-450mg/gün) Fluvoksamin (50-200 mg/gün)	65/50 61/42	24.4 25.1	8.5 9.1
Macher ve Mirabaud 1992	4 hafta	Moklobemid (450 mg/gün) Amineptin (200 mg/gün)	90/79 94/81	B B	B B
Bakish ve ark. 1992	6 hafta	Moklobemid (200-600 mg/gün) Amitriptilin (50-150mg/gün) Plasebo	8/15 19/9 18/8	22.9 22.4 23.4	10.9 12.4 16.6
Lingjaerde ve ark. 1993	3 hafta	Moklobemid (400 mg/gün) Plasebo	16/B 18/B	38 32	24 21

HAM-D= Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği B= Çalışmada belirtilmemiştir.

düzeyinde geçici artış ve pineal bezde melatonin sentezinde artış bildirilmiştir. Depresyonlu hastalarda moklobemidin non-REM döneminin evre II'sinde ve REM uykusunda ilerleyici bir düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu melatonin ile ilişkili olabilir. İlginç olarak moklobemid uygulaması ile hem yaşlı kontroller hem de depresyonlu kişiler kognitif işlevlerde düzelmeye göstermişlerdir. Bunun tersine yaşlı kontrollerde otomobil kullanım performansını etkilemeyen hafif bir psikomotor işlev bozulması da bildirilmiştir (Gareri ve ark. 2000). Moklobemidin gebelerde kullanımını ile ilgili kesin bilgiler bulunmamakla beraber, bir olgu sunumunda major depresif bozukluğu ve distimik bozukluğu olan bir kadın hastanın tüm gebelik süresi boyunca en az 300 mg/gün moklobemid aldığı halde doğan bebeğin 14 aylık izleminde kadar herhangi bir psikomotor veya bedensel bozukluk gözlenmediği bildirilmiştir (Rybakowski 2001). Tedaviye dirençli depresyonda klasik MAOİ ile güçlendirme tedavisi bilindiği halde RIMA ile güçlendirme tedavileri henüz net değildir. Güçlendirmenin olup olmadığı, eğer var ise ilaçların serum seviyeleri ile ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Açık uçlu bir çalışmada tetrasiklik veya trisiklik antidepressanların depresyon giderici dozlarındaki tedaviye ek olarak verilen 300 mg/gün moklobemidin, tedaviye dirençli depresyon olarak kabul edilen hastaların %53'ünde Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanlarında %50'den fazla düşüş yaptığı bildirilmiştir (Konig ve Waldersdorf 1997). Sitokrom P 450 oksidaz izoenzim-

lerinin inhibisyonu yolu ile moklobemid, maprotilin serum seviyelerini arttırmaktadır. Açık uçlu bu çalışmada maprotilin ve moklobemid alan 6 hastada maprotilin serum seviyeleri yükselmiştir, ancak bu antidepressan etki ile ilişkili bulunmamıştır (Konig ve ark. 1997). Klasik MAOİ ile SSRI kombinasyonunun merkezi serotonerjik sendroma neden olarak artmış mortalite riski taşıdığı oldukça iyi bilinmektedir. RIMA ve SSRI arasında böylesine bir etkileşim olabilir. Moklobemid, hızla MAO-A enziminden ayrılabilir ve bu tür etkileşimlerde asıl etki düzeneğinin, tiramin ve vazopressör aminlerden ziyade artmış serotonerjik iletimden kaynaklandığını unutmamak gereklidir (Martin ve ark. 1994). Buna uyumlu olarak SSRI ve RIMA kombinasyonunda yan etkilerde artma bildirilmiştir. Fluoksetin 20 mg/gün veya paroksetin 20 mg/gün kullanılan 50 major depresif bozukluğu olan hastanın ilaveten 600 mg/gün moklobemid kullanması ile baş ağrısı, huzursuzluk, ağız kuruluğu, myoklonik jerklerde artış bildirilmiştir. Yan etkilerde ciddi artışın gözlenmesi araştırmacıların bu ilaçlar arasında anlamlı farmakodinamik etkileşimler olduğunu düşündürmüştür (Hawley ve ark. 1996).

Bu çalışmalar, moklobemidin depresif bozuklukların tedavisinde genelde etkili olduğunu göstermektedir. Klasik MAOİ ile karşılaştırıldığında, yan etkilerinin azlığı dolayısı ile göreceli olarak kullanım kolaylığı sunmaktadır. Etkinlik ve yan etkilerinin azlığı nedeni ile moklobemid depresyon tedavisinde bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Bakish D, Wiens A, Ellis J ve ark. (1992) A double-blind placebo-controlled comparison of moclobemide and amitriptyline in the treatment of depression. *Can J Psychiatry*, 37(Suppl 1):12-17.
- Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R (1989) Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder: An austrian double blind, multicentre study. *Br J Psychiatry*, 155(Suppl 6):78-83.
- Biziere K, Berger M (1990) Efficacy of a reversible monoamine oxidase-A inhibitor versus imipramine in subgroups of depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*, (Suppl 360):59-60.
- Botte L, Gilles C, Evrard JL (1990) Moclobemide versus placebo in the treatment of depression: A multicentre study in Belgium. *Acta Psychiatr Scand*, (Suppl 360):42-43.
- Bougerol T, Uchido C, Gachoud JP (1992) Efficacy and tolerability of moclobemide compared with fluvoxamine in depressive disorder (DSM III): A French/Swiss double-blind trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 106(Suppl):102-108.
- Casacchia M, Caolei A, Barba C (1984) A placebo-controlled study of the antidepressant activity of moclobemide, a new MAO-A inhibitor. *Pharmacopsychiatry*, 17:122-125.
- Casacchia M, Rossi A (1989) A comparison of moclobemide and imipramine in treatment of depression. *Pharmacopsychiatry*, 22:152-155.
- Gabelic I, Kuhn B (1990) Moclobemide (Ro 11-1163) versus tranlylcypromine in the treatment of endogenous depression. *Acta Psychiatr*, (Suppl) 360-363.
- Gareri P, Falconi U, De Fazio P ve ark. (2000) Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Progress in Neurobiology*, 61: 353-396.
- Guelfi JD, Payan C, Fermanian (1992) Moclobemide versus clomipramine in endogenous depression: A double-blind randomized clinical trial. *Br J Psychiatry*, 160:519-524.
- Hawley CJ, Quick SJ, Ratnam S ve ark. (1996) Safety and tolerability of combined treatment with moclobemide and SSRIs: A systematic study of 50 patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 11(3):187-189.

- Koczkas C, Holm P, Karlsson A (1989) Moclobemide and clomipramine in endogenous depression: A randomised trial. *Acta Psychiatr Scand*, 79:523-529.
- Konig F, Wolfersdorf M (1997) Combination therapy using moclobemide with tricyclic and tetracyclic antidepressants to treat therapy-resistant depression. *Pharmacopsychiatry*, 30(3):93-96.
- Konig F, Wolfersdorf M, Loble M ve ark. (1997) Trimipramine and maprotiline plasma levels during combined treatment with moclobemide in therapy-resistant depression. *Pharmacopsychiatry*, 30(4):125-127.
- Krishnan KRR (1995) Monoamine oxidase inhibitors, *Textbook of Psychopharmacology*. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington, American Psychiatric Press, s.183-193.
- Larsen JK, Gjerris A, Holm P ve ark. (1991) Moclobemide in depression: A randomized, multicentre trial against isocarboxazide and clomipramine emphasizing atypical depression. *Acta Psychiatr Scand*, 84(6):564-570.
- Larsen JK, Holm P, Hoyer E ve ark. (1989) Moclobemide and clomipramine in reactive depression: A placebo controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*, 79:530-536.
- Lecrubier Y, Guelfi JD (1990) Efficacy of reversible inhibitors of monoamine oxidase: A in various forms of depression. *Acta Psychiatr Scand*, (Suppl 360):18-23.
- Lemoine P, Mirabaud C (1992) A double-blind comparison of moclobemide and toloxatone in out-patients presenting with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 106(Suppl):118-119.
- Lingjaerde O, Reichborn-Kjennerud T, Haggag A ve ark. (1993) Treatment of winter depression in Norway. II. A comparison of the selective monoamine oxidase inhibitor moclobemide and placebo. *Acta Psychiatr Scand*, 88(5):372-380.
- Lingjaerde O, Jorgensen J, Storen R ve ark. (1995) A double-blind comparison of moclobemide and doxepin in depressed general practice patients. *Acta Psychiatr Scand*, 92(2):125-131.
- Lonnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E ve ark. (1994) Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: A double-blind trial. *J Affect Disord*, 32(3):169-177.
- Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME (1999) Meta-Analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, 20:226-247.
- Macher JP, Mirabaud C (1992) A double blind comparison of moclobemide and amineptine in the treatment of depressed out-patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 106(Suppl):116-117.
- Maguire K, Pereira A, Tiller J (1991) Moclobemide pharmacokinetics in depressed patients: Lack of age effect. *Hum Psychopharmacol*, 6:249-252.
- Martin L, Bakish D, Joffe R (1994) MAOI treatment of depression. *Clinical Advances in Monoamine Oxidase Inhibitor Therapies*. SH Kennedy (Ed), Washington, American Psychiatric Press, s.147-180.
- Newburn GM, Fraser AR, Menkes DB (1990) A double blind trial of moclobemide versus amitriptyline in the treatment of depressive disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 24:475-479.
- Norman TR, Ames D, Burrows GD (1985) A controlled study of a specific MAO-A reversible inhibitor (Ro 11-1163) and amitriptyline in depressive illness. *J Affect Disord*, 154:29-35.
- Ose E, Holm P (1992) Moclobemide and placebo in mild major depression: A double-blind randomized trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 106(Suppl):114-115.
- Partonen T, Lonnqvist J (1996) Moclobemide and fluoxetine in treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 41(2):93-99.
- Rossel L, Moll E (1990) Moclobemide versus tranlycypromine in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand*, (Suppl 360):61-62.
- Rybakowski JK (2001) Moclobemide in pregnancy. *Pharmacopsychiatry*, 34:82-83.
- Sogaard J, Lane R, Latimer P ve ark. (1999) A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. *J Psychopharmacol*, 13(4):406-414.
- Stefanis CN, Alevizos B, Papadimitriou G (1984) Moclobemide (Ro 11-1163) versus desipramine: A double blind study in depressive patients, *Monoamine Oxidase and Disease: Prospects for Therapy With Reversible Inhibitors*. KF Tipton, P Dostert, M Strolin Benedetti (Ed), London, Academic Press, s.377-392.
- Tiller J, Schweitzer I, Maguire K ve ark. (1989) A sequential double-blind controlled study of moclobemide and diazepam in patients with atypical depression. *J Affect Disord*, 16(2-3):181-187.
- Versiani M, Oggero U, Alterwain P (1989) A double-blind comparative trial of moclobemide vs imipramine and placebo in major depressive episodes. *Br J Psychiatry*, 155(Suppl 6):72-77.