

Antidepresan Moklobemid'in Hastalıklı Kalp Üzerine Sakıncalı Etkileri Yok

Dr. Mustafa ŞAN, Dr. Şule GÜRSES, Prof. Dr. Esmeray ACARTÜRK, Dr. Züheyr GÜNAL

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana

ÖZET

Kalp yetersizliği olan ve olmayan depresif hastalarda moklobemidin kalp üzerine etkileri araştırıldı. Ortalama yaşları 45.4 ± 15.4 (20-73) olan, 17 erkek ve 30 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrılarak incelendi. Grup I'de konjestif kalp yetersizliği ve depresyonu olan 24 hasta, Grup II'de ise, kalp yetersizliği bulunmayan depresif 23 hasta vardı. Hastalara moklobemid başlanmadan önce DSM-3 (R) kriterleri de uygulanarak, psikiyatri uzmanınca depresyon tanısı konuldu. Moklobemid öncesi ve ilaç alırken 7.15. ve 30. günde psikiyatrik muayeneleri yapıldı ve depresyon şiddeti Zung ve Hamilton ölçekleri ile değerlendirilerek kaydedildi. Moklobemid başlamadan önce ve tedaviden bir ay sonra fizik muayene, EKG ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Grup I ve Grup II'deki hastalarda, moklobemid öncesi ve sonrasında, EKG'de ritm, iletim ve ekokardiyografik sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında istatistik anlamlı fark görülmedi. Yan etki olarak, 16 hastada ağız kuruluğu, 9'unda iştah artması, 7'sinde uyuklama ve uyuşukluk, 6'sında bulantı, 5'inde titreme ve parestezi, 5'inde görme bulanıklığı, 4'ünde başağrısı, 4'ünde kabızlık subjektif yakınması kaydedildi. Bu yan etkiler ilacın kesilmesini gerektirmedi.

Sonuç olarak moklobemidin kısa süreli izlemelerde kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına, ritm ve iletim sistemine olumsuz etkisinin görülmediği, yan etkilerinin hafif ve tolere edilebilir olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, depresyon, moklobemid

Depresyon tedavisinde etkili olduğu anlaşılan ilk ilaçlar irreversibl monoaminooksidaz inhibitörleridir (MAOI) (1). Ancak bu ilaçlar kullanıma girdikten kısa bir süre sonra, trisiklik antidepresan (TSA) ilaçlardan daha az etkili olmaları ve tiramin içeren gıdalarla etkileşim sonucu hipertansiyon krizleri görülmesi sebebiyle yeni ilaç arayışlarına yönelinmiştir (1). Son yıllarda reversibl MAOI bulunmuş ve bunlarla hipertansiyon krizi görülme riski çok daha az

olduğundan büyük ilgi uyandırmışlardır. Antidepresif ilaçların en korkulan yan etkileri kardiyovasküler sistem üzerine olanlardır. Bunun nedeni TSA'ların yüksek dozlarda yaptığı taşikardi, hipotansiyon ve kalbin ritm, iletim sistemine olan kötü etkileridir (2,3).

TSA'lar antikolinergik aktivite ile taşikardi ve AV düğümde iletim yavaşlaması yaparlar, kinidin benzeri etki ile de miyokarda ve AV iletimde gecikme yaparlar. Bu bulgu PR ve QT uzaması ile tesbit edilebilir (2-4). Bu çalışmada yeni ve selektif olarak A-tipi MAOI reversibl inhibe eden moklobemidin (5,6), kalp yetersizliği bulunan ve bulunmayan depresif hastalardaki kardiyak ve kalp dışı yan etkileri araştırıldı.

MATERYEL ve METOD

Araştırmaya ortalama yaşları 45.4 ± 15.4 (20-73) olan 17 erkek ve 30 kadın hasta alındı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Psikiyatri polikliniğine başvurup, yakınmaları ile psikiyatri uzmanı tarafından major depresyon tanısı konulan hastalar incelendi. Ağır hipertansiyonu ($>180/155$ mmHg), unstable anginası, akut miyokard infarktüsü, aktif romatizmal ateşi, endokarditi olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların son 7 gündür antidepresan ilaç almamış olmalarına dikkat edildi. Depresyonun şiddetinin değerlendirilmesinde ve takibinde DSM-3-(R) ve 20 sorudan oluşan Zung ile 17 sorudan oluşan Hamilton depresyon ölçekleri uygulandı.

Hastalar moklobemid başlanmadan önce ve ilaçtan sonra 7. 15. ve 30. günde olmak üzere toplam 4 kez psikiyatri uzmanınca değerlendirildi. Moklobemid başlangıçta 300 mg/gün, gereğinde 450 mg/gün kullanıldı. Anksiyeteleri yoğun olan 5 hastaya 5 mg/gün benzodiazepin eklendi. Her değerlendirmede depresif muayene bulguları, Zung ve Hamilton ölçekleri değerleri ve ilaç yan etkileri kaydedildi. Hastaların tanıdan sonra kardiyoloji polikliniğinde ilaç öncesi ve bir ay sonra incelemeleri yapıldı. Anamnez ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Grup I'deki hastalar, NYHA (New York Kalp Birliği)'nin kriterlerine göre, ağır eforda dispne (2), hafif eforda dispne (3), istirahat dispnesi

olan (4), klinik kalp yetersizliği tanısı konulmuş hastalardan seçildi. Oniki derivasyonlu EKG'leri Hewlett-Packard cihazı ile çekildi. Her EKG'de, PR, QRS, QTd (düzeltilmiş), kalp hızı ölçülerek kaydedildi.

Ekokardiyografik inceleme Toshiba SSH-160 A cihazı ile 2.5 mHz'lik transdüser kullanılarak yapıldı. Tüm hastalar sol yan yatış pozisyonunda parasternal uzun eksen ve apikal 5 boşluk görüntülerinden incelendi. Hastaların M-mode ve 2 boyutlu ekokardiyogramları kaydedildi. Ayrıca Doppler muayenesi de yapıldı. Hastalarda M-mode ekokardiyogram ile, aort kökü, sol atriyum (SA), interventriküler septum kalınlığı (SK), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (AD), sol ventrikül sistol sonu boyutu (SVSSB), sol ventrikül diyastol sonu boyutu (SVDSB), QA2 (Q ile aort kapak kapanması), sol ventrikül ejeksiyon zamanı (LVET) ölçüldü.

Fraksiyonel kısalma (FK), ejeksiyon fraksiyonu (EF), pre-ejeksiyon periyod (PEP), PEP/LVET ve izovolumik relaksasyon zamanı (IRT) hesaplandı. Parasternal uzun eksen kesiti ile, mitral, aort, triküspit kapak zirve akım hızları apikal beş boşluk pozisyonunda ölçülerek kaydedildi. Kalbin sistolik fonksiyonları için PEP, LVET, FK, EF değerleri, diyastolik fonksiyonları için de IRT değerleri dikkate alındı. Moklobemid'in kalp debisine etkisini ayırmak amacıyla, kalp kapaklarının zirve akım hızları ölçüldü (7). Kısa IRT, sol ventrikül diyastol sonu basıncının yükselmesi (volüm yükü) ve sol atriyum basıncı artmasının göstergesi olarak alındı (7). İstatistik analizde grupların ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı ve ortalamaların karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 24'ü major depresyonla birlikte kalp yetersizliği olanlardı (Grup I). Kalp yetersizliği olmayan depresyonlular ise 23 kişiydi (Grup II). Grup I'de 15 hasta kardiyomiyopati, 2'si mitral kapak darlığı, 1 hasta aort darlığı, 6 hasta ise geçirilmiş miyokard infarktüsüydü (Tablo 1). Grup I'de, EKG bulgularının gözden geçirilmesinde, 6 hastada geçirilmiş miyokard infarktüsü (4 inferiyor, 2 anterior), 4 hastada atriyal fibrilasyon, 2 hastada sol ventrikül

Tablo 1. Hastaların dağılımı

	Grup I	Grup II
Yaş	54.6±11.8	35.8±12.5
Cins	11 E, 13 K	6 E, 17 K
Etiyoloji	15 Kardiyomiyopati	--
	6 Geçirilmiş miyokard infarktüsü	--
	3 Valvüler kalp hast.	--
Fonksiyonel kapasite	NYHA 2-4	--

NYHA: New York Kalp Birliği

hipertrofisi, 2 hastada sağ dal bloğu, 6 hastada sol dal bloğu, 1 hastada 1. derece atriyoventriküler blok, 2 hastada ventriküler ektopik vuru, 6 hastada sol atriyal dilatasyon örneği görüldü.

Grup II'nin EKG'leri ve ekokardiyogramları normaldi. Moklobemid sonrası yapılan kontrolde, ilaç öncesine göre, Grup I ve II'nin EKG verilerinde, PR, QRS, QTd süreleri ile kalp hızı değerlerinde istatistik anlamlı fark görülmedi (Tablo 2). Grup I ve II'deki hastaların ilaç öncesi ve sonrası ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılmasında da, istatistik anlamlı fark görülmedi (Tablo 3).

Hastaların kalp hızlarının başlangıçta 82 ± 14 /dk iken, moklobemid sonrasında 79 ± 13 /dk olduğu görülmektedir ($p > 0.05$). Grup I'de, EKG'deki sürelerin incelenmesinde, PR başlangıçta 0.16 ± 0.02 , sonunda ise 0.15 ± 0.07 bulunmuştur. QRS süresi ise, önce ve sonra 0.09 ± 0.01 , QTd süresi, önce 0.39 ± 0.4 , sonra 0.36 ± 0.1 olarak tesbit edildi ($p > 0.05$). EKG'deki kalp hızları arasında da (84 ± 15 , 82 ± 12) farklılık anlamsızdı.

Ayrıca moklobemid öncesi iki hastada ventriküler ektopik vuru mevcuttu. Tedavi sonrasında da yine

Tablo 2. EKG bulguları

	Grup I		Grup II	
	Moklobemid öncesi	Moklobemid sonrası	Moklobemid öncesi	Moklobemid sonrası
PR (ms)	0.16±0.02	0.15±0.07	0.150.02	0.15±0.01
QRS (ms)	0.09±0.01	0.08±0.06	0.080.04	0.08±0.04
QTd (ms)	0.39±0.4	0.36±0.1	0.370.3	0.37±0.1
Kalp hızı (dk)	84±15	82±12	7913	7714

* Anlamlı.

Tablo 3. Ekokardiyografi bulguları

	Grup I		Grup II	
	Moklobemid öncesi	Moklobemid sonrası	Moklobemid öncesi	Moklobemid sonrası
SA (mm)	43.2±10.9	43.5±10	30±4.2	31±4
Aorta (mm)	31.6±4.6	31.4±5	27.3±3.9	27.8±4.2
SVSSB (mm)	44.7±8.6	43.5±8.4	31.1±4.7	31.9±5.1
SVDSB (mm)	55.5±8.9	53.5±8.1	44.9±4.5	45.1±4.8
SK (mm)	9.5±1.5	9.1±1.4	8.3±1	8.3±1.2
AD (mm)	9.5±1.5	9.2±0.8	8.3±1	8±1.2
QA2 (ms)	374±49	379±54	403.1±59.3	389±63
R-R (ms)	733±137	692±174	645±275	675±289
LVT (ms)	269.4±34.5	272±51	294.6±57.5	280±55
IRT (ms)	32.8±28.9	40.9±26.6	40.6±24.3	44.1±19
PEP (ms)	109±33	104±35	119±35	110±30
PEP/LVET	0.4±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1
EF (%)	41±5	41±4	65±9	60±13
FK (%)	19±4	19±6	30±6	29±6
Mit. Pik. Vel. (ms)	1±0.3	0.9±0.3	0.9±0.2	0.8±0.1
Triküspit PV (ms)	0.7±0.2	0.6±0.2	0.7±0.1	0.6±0.1
Aort PV (ms)	1±0.2	0.9±0.3	1±0.1	0.9±0.1

* Anlamlı.

iki hastada ektopik vuru devam ediyordu. Sağ ve sol dal bloğu, 1° atriyoventriküler bloğu olan hastalarda ilave komplikasyon gelişmedi. Kalp yetersizliği olan hastaların klinik olarak semptomları artmadı. Ayrıca, ölçülen ejeksiyon fraksiyonları ile fraksiyonel kısalmalarında anlamlı fark yoktu (EF 41±5, 41±4, FK 19±4, 19±6, p>0.05). Yine sistolik zaman aralıklarını ve sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren PEP, LVET, PEP/LVET değerlerinde istatistik anlamlı fark görülmedi. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun iyi bir göstergesi olan IRT değerinde de, ilaç öncesi ile sonrası arasında istatistik anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların mitral, aort ve triküspit kapak zirve hızlarında, moklobemid öncesi ve sonrası değerlendirmeler arasında anlamlı fark görülmedi (p>0.05). Grup I'in değerlendirilmesinde, moklobemid öncesi ve sonrası EKG bulguları ile (Tablo 2), ekokardiyografi verileri (Tablo 3) gösterilmiştir. Grup II'deki hastaların değerlendirilmesinde de, moklobemid öncesi ve sonrası arasında, EKG bulgularında (Tablo 2) ve ekokardiyografi verilerinde istatistik anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 3).

Yan etkilerin değerlendirilmesinde, 16 (% 34) hasta-

da hafif ağız kuruluğu (8'i kalp hastası), 9 (% 19) hastada hafif iştah artması (5'i kalp hastası), 7 (% 14.8) hastada hafif uyuklama ve uyuşukluk (3'ü kalp hastası), 6 (% 12.7) hastada bulantı (3'ü kalp hastası), 5 (% 10.6) hastada hafif titreme ve parestezi (3'ü kalp hastası), 5 (% 10.6) hastada unutkanlık veya unutkanlıkta artış (2'si kalp hastası), 5 (% 10.6) hastada görme bulanıklığı (2'si kalp hastası), 4 (% 8.5) hastada baş ağrısı (2'si kalp hastası), 4 (% 8.5) hastada kabızlık (2'si kalp hastası) ve daha az sayıda non spesifik yakınmalar kaydedildi (Tablo 4). Hastaların bu yakınmaları, bazen mevcut semptomlarının artması, bazen de hafif yeni semptomlar şeklindeydi. Bu yan etkiler ilacın kesilmesini gerektirmedi, sadece 5 hastaya anksiyeteleri yoğun olduğu için ilave benzodiazepin 5 mg/gün verildi.

TARTIŞMA

Antidepresan ilaçların kalp ve dolaşım sistemine etkileri, daha çok irreversible MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve lityum tuzlarının bilinen kardiyotoksiteleri ile sınırlıdır (3). Akut TSA intoksikasyonunda % 70-90 hastada EKG anomalileri görülmüştür (2,7,9). Bunun aksine imipramin gibi bazı antidepresif ilaçların, antiaritmik etki gösterdikleri

ve sol ventrikül fonksiyonunu değiştirmedikleri bildirilmiştir (4,13,19). Moklobemidle yapılan araştırmalarda, endojen ve atipik depresyonda plasebo ve TSA'lardan etkili olduğu, kalp ve dolaşım sistemine etkisinin istatistik anlamlı olmadığı, sadece bulantı etkisinin plasebodan fazla olduğu bildirilmiştir (1,10,11,12).

Baumhackl ve ark. (5), majör depresif epizodlu 367 hastada yaptıkları araştırmada, kalp hastalarının EKG'deki PR, QRS, QTd ile ekokardiyografik sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmiş, moklobemidin kardiyovasküler toleransının çok iyi olduğunu ve yan etkilerinin imipramin grubu ile farksız olduğunu bildirmiştir. Bekcer ve ark. (6), 4 haftalık moklobemidle antidepresif tedavide, miyokard fonksiyon bozukluğu görülmediğini bildirmiştir. Bizim araştırmamız da önceki araştırmacılar tarafından bildirilen, TSA ilaçlarla eşit antidepresif etki ve daha az kardiyak yan etki olduğu şeklindeki verileriyle uyumludur (5,6,11,12).

Himmelhoch ve ark. (8) ise, trazodon ile antidepresif tedavide, postüral hipotansiyon ve iletim defektleri geliştiğini bu nedenle kalp yetersizliği ve iletim problemi olan hastalarda tehlikeli olabileceğini bildirmiştir. Bulgularımız, konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda dahi, moklobemidin kalp fonksiyonuna ve iletim sistemine olumsuz etkisinin olmadığı yönündedir.

Stabl ve ark. (1), Veith ve ark. (11), Versiani ve ark. (12), moklobemidin kalp fonksiyonu, iletim ve ritm üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Glassman ve ark. (13), imipramin ile kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde, kalp fonksiyonunun bozulmadığını rapor etmişlerdir. Bulgularımız moklobemidin, kalbin sistolik (FK, EF, PEP/LVET) ve diyastolik fonksiyonuna (IRT), atriyoventriküler ve intraventriküler sürelerine kötü etkisinin olmadığını desteklemektedir.

Sonuçta, yeni bir antidepresif ilaç olan moklobemidin, kalp yetersizliği olan ve olmayan depresif hastalarda iyi tolere edildiği, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonuna, kardiyak ritm ve ilettime kötü etkisinin olmadığı kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Stabl M, Biziere K, Schmid-Burgk W, et al: Review of comparative clinical trials. Moclobemide vs tricyclic antidepressants and vs placebo in depressive states. *J Neural Transm (Suppl)*28:77, 1989
2. Kopera H: Antidepressants in cardiac patients. *Stress and the heart*. New York, Raven Press, 1981, p. 191-205
3. Orme ML: Antidepressants and heart disease. *Br Med J* 289:6436, 1984
4. Giardina EGV, Bigger FJT: Antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride in patients with ventricular premature complexes without psychological depression. *Am J Cardiol* 50:172, 1982
5. Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R, et al: Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-3): an Austrian double-blind, multicentre study. *Br J Psychiatry* 6 (Suppl):78, 1989
6. Becker T, Struk M, Laux G: Treatment of depression using MAOA inhibitors: an open study of a direct switch from moclobemide to tri-/tetracyclic antidepressants. *Psychiatry Prax (Suppl)*:44, 1989
7. Vancheri FS, Barberi O, Rugiano A, et al: Non-invasive assessment of changes in left ventricular diastolic time intervals after acute blood volume reduction in haemodialysis. *Eur Heart J* 7:871, 1986
8. Himmelhoch JM, Schechtman K, Auchenbach R: The role of trazodon in the treatment of depressed cardiac patients. *Psychopathology* 17(Suppl):51, 1984
9. Montgomery S: The effect of mianserin on sleep and cardiac function. *Curr Med Res Opin* 6(Suppl 17):23, 1980
10. Priest RG: The antidepressants of future. *Br J Psychiatry* 155(Suppl 6):7, 1989
11. Veith RC, Raskind MA, Caldwell JH, et al: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. *New Eng J Med* 306:954, 1982
12. Versiani M, Oggero U, Alterwain P, et al: A double-blind comparative trial of moclobemide v. imipramine and placebo in major depressive episodes. *Br J Psychiatry* 6 (Suppl):72, 1989
13. Glassman AH, Johnson LL, Giardina EGV, et al: The use of imipramine in depressed patients with congestive heart failure. *JAMA* 250:1997, 1983