



M AJÖR DEPRESYONA EŞLİK EDEN ANKSİYETE BELİRTİLERİNİN VENLAFAKSİN XR'IN TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ

GİRİŞ

Depresyon sık görülen, uzun süreli atakları olan, yüksek süregenlik, depresme ve yineleme oranları gösteren, ciddi fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan son derece yıkıcı bir bozukluktur (Davis ve Glassman 1989, Angst 1992, Angst 1999).

Bulgular, depresyonda en sık görülen belirtinin anksiyete olduğuna ve neredeyse tüm depresif hastalarda farklı şiddette kendisini gösterdiğine işaret etmektedir. Majör Depresif Bozukluğu (MDB) olan hastaların en az %65'inde orta şiddette anksiyete belirtileri görülür (Stein MB ve ark.1995, Silverstone ve Ravindran 1999, Wittchen ve ark. 1994). Majör depresyonda farklı şiddette anksiyete semptomlarının tedaviye cevabı etkileyebileceği düşünülmüştür (Fawcett ve Kravitz 1983).

Anksiyetenin eşlik ettiği depresyon hastaları daha fazla işlevsellik kaybı, süregenlik, daha kötü sağaltım sonuçları, daha yüksek depresme oranları, daha şiddetli bir seyir ve kötü gidiş gösterirler (Roy-Byrne 1996, Joffe ve ark.1993, Judd 1994).

Son yıllarda antidepresanların gösterdiği gelişme

Cengiz Akkaya¹, Saygın Eker², Bengi Yazıcıoğlu³, Yusuf Sivrioğlu⁴, Dilber Sipahioğlu⁵, Şengül Cangür⁶, Selçuk Kırılı⁷

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı depresyon ve anksiyete tedavisinde noradrenerjik sistemin önemine yapılan sık vurgulardan yola çıkarak, bir serotonin ve noradrenalin gerilim inhibitörü (SNGİ) olan venlafaksin XR tedavisinin depresyona ve eşlik eden anksiyete belirtileri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Bu amaçla DSM-IV majör depresif bozuk tanı ölçütlerini karşılayan ve çalışma protokolüne uygun olan toplam 43 hasta alındı. Çalışma ilacı olan venlafaksin XR 1. vizitte 75 mg/gün olarak başlandı, 2. vizitte ise 150 mg/ gün'e çıkıldı ve sonraki 8 hafta boyunca doz sabit tutuldu. Çalışma süresi olan on bir hafta boyunca toplam altı kez değerlendirilen hastalara her değerlendirmede Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan hastaların 2. vizitten itibaren HAM-A ve HAM-D skorlarında anlamlı düşüş olduğu ve her iki ölçek skorunda düşüşün birbirleriyle korele olduğu, anksiyetesi olan grupta (tarama vizitinde HAM-A≥22) epizot sayılarının ve başlangıç HAM-D skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Anksiyöz grubun depresyon skor ortalamalarının her vizitte daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışma sonunda anksiyetesi olmayan grupta, remisyona (HAM-D≤10) girme ve anksiyete yanıt oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. En sık ağrı kuruluğu, mide bulantısı, sersemlik ve baş ağrısı yan etkileri saptanmıştır. Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan olmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Özetle anksiyete varlığı, venlafaksin XR ile tedavide yanıt ve remisyonu azaltmakta, ortaya çıkan yanıt ve remisyonu ise geciktirmektedir. MDB'a eşlik eden anksiyetenin bu etkisi tedavi seçimi açısından önemlidir. Hangi antidepresan tedavi veya hangi sistem (serotonin, noradrenalin veya her ikisi) üzerine etkinin depresyona eşlik eden anksiyete üzerine etkililiği, karşılaştırmalı çalışmalarla test edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: depresyon, anksiyete, venlafaksin, serotonin, noradrenalin, klinik çalışma

THE EFFECTS OF COMORBID ANXIETY SYMPTOMS TO THE TREATMENT OUTCOME OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WITH VENLAFAXINE

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the efficacy of venlafaxine in major depressive disorder (MDD) with coexisting anxiety symptoms.

Method: Study subjects consisted of 43 patients, who met DSM-IV MDD diagnostic criterion. Duration of the study was 11 weeks. Venlafaxine 75mg/day was started at visit 1, increased to 150 mg/day at visit 2 and the dosage remained unchanged until the end of the study. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) were applied to each subject 6 times during the study.

Findings: At the end of visit 2 significant decreases were observed in both HDRS and

¹ Uzman Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

² Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

³ Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

⁴ Yrd. Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

⁵ Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

⁶ Araştırma Görevlisi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa

⁷ Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa

Yazışma Adresi: Uz. Dr. Cengiz Akkaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bursa
e-mail: cakkaya@uludag.edu.tr / Tel: 0.224.4428400-1083



HARS scores. Decreases in scale scores were correlated. Initial HAMD scores and number of previous depressive episodes were higher in anxious group (HARS $\geq$ 22 at study admission). Mean HARS scores were significantly higher in anxious group. Depression remission rates (HDRS $\leq$ 10) and response rates of anxiety to treatment (HARS score reduction $>50\%$) at the end of the study were both significantly higher in nonanxious group. Most prominent side effects were dry mouth, nausea, drowsiness and headache. No drop outs were recorded due to side effects.

Discussion and Conclusion: Presence of anxiety reduces the rates and delays the onset of remission and response to venlafaxine treatment. Studies comparing the efficacy of antidepressants in major depressive disorder with coexisting anxiety symptoms are needed.

Keywords: depression, anxiety, venlafaxine, serotonine, noradrenaline, clinical trial

neticesinde depresif bozuklukların tedavisinde önemli adımlar atılmıştır. Ancak depresyona anksiyetenin eşlik ettiği durumlarda standart tedaviye, anksiyete belirtilerinin tatmin edici yanıtlar vermediği görülmektedir. Eşlik eden anksiyetenin önemli olduğu ve tedavi tercihlerini değiştirdiği görülmüştür (Lydiard ve Brawman-Mintzer 1998). Bu nedenle depresyonun başarılı bir şekilde tedavisinde dirençli anksiyetenin tedavisi ve ölçümü büyük bir önem taşımaktadır (Fawcett 1997). Birçok çalışma anksiyöz depresyondaki anksiyetenin giderilmesinde antidepresan tedavinin etkili olduğuna vurgu yapmaktadır (Versiani ve ark.1999, Khan ve ark.1998, Sonawalla ve ark. 1990). MDB tedavisinde hem depresyon hem de anksiyete üzerine etkili antidepresanların kullanımı, mevcut anksiyete belirtilerinin giderilmesi ile daha hızlı ve kesin bir yanıt alınmasını sağlar. MDB tedavisinde kısa vadede amaç hem depresyon hem de buna eşlik eden anksiyete belirtilerinin semptomatik olarak sonlandırılmasıdır. Dolayısıyla antidepresan etkinlikleri birbirine eş olan antidepresanların farklı anksiyolitik ve etki etme hızları olup olmadığını bilmek oldukça önemlidir (Triverdi ve ark. 2001).

Biz bu çalışmada son yıllarda depresyon ve anksiyete etyopatogenezinde ve tedavisinde noradrenerjik sistemin önemine yapılan sık vurgulardan yola çıkarak, bir SNGİ olan venlafaksin XR'nin depresyon ve eşlik eden anksiyete belirtileri üzerine olan etkisini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler, 01.10.2002 ilâ 01.01.2004 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan kişiler arasından seçildi. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya 18-65 yaşları arasında olan, HAM-D puanı en az 16 olan, çalışma için incelenmeye alından önce araştırıcı tarafından yazılı bilgilendirilmiş oluru alınan, çalışma protokolünün gerekliliklerini kabul edebilecek ve çalışma süresince her değerlendirilmeye düzenli olarak gelebilecek, DSM-IV kriterlerine göre MDB tanısı alan kişiler alındı. Tarama vizitinde çalışmaya alınma kriterlerini karşılayanlar, 1. Vizit başında çalışmaya uygunlukları açısından tek-

rar değerlendirildiler; 1. Vizitte toplam HAM-D skoru hala 16 ve üzerinde olanların, toplam HAM-D skoru tarama vizitindeki skordan ≥ 30 'dan daha fazla bir oranda azalmamış olanların, laboratuvar parametreleri ve diğer tetkikleri çalışmaya dâhil edilmesine engel olmayanların ve hala tüm seçim kriterlerini karşılayanların çalış-

maya devamı uygun bulundu. Psikotik semptomları olanlar, daha önce uygulanmış olan venlafaksin XR tedavisine yanıt vermemiş olanlar, farmakoterapiye dirençli depresyon hikayesi (uygun doz ve sürede 2 farklı antidepresan kullanmasına rağmen şu andaki depresif epizodun devam etmesi durumu) olanlar, son altı ay içinde elektro konvülsif terapi yapılmış olanlar, DSM-IV kriterlerine göre, iki uçlu duygu durumu bozukluğu/siklotimi/distimi/kişilik bozukluğu/ikili depresyon tanılarında herhangi birisinin kriterlerini karşılıyor olanlar, fiziksel muayene ve/veya laboratuvar testlerinde çalışmaya dahil olmasını engelleyecek ciddiyette anormal bir bulgusu olanlar, gebe ya da emziriyor olanlar, özellikle psikotrop ilaçlara olmak üzere ilaç hassasiyeti hikâyesi olanlar, intihar riski olanlar ve endokrinolojik nedenlerle ilişkili bir depresyon öyküsü olanlar çalışmaya dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm kişilerin; kimlik, sosyodemografik, MDB öykü, DSM-IV'e göre; MDB ve mevcut atağın tanımlanması bilgilerinin saptanması amacıyla gerekli formlar dolduruldu. Bunların yanı sıra hastanın, depresyon düzeyini ölçmek için, HAM-D ve anksiyete düzeyini ölçmek için HAM-A kullanıldı. Tüm bu formlar ve ölçekler aynı klinisyen tarafından hastalar ile yüz yüze görüşme yoluyla dolduruldu. Çalışma süresince denekler toplam 6 kez değerlendirildi; tarama viziti (0. Gün), vizit 1 (8. Gün), vizit 2 (22. Gün), vizit 3 (36. Gün), vizit 4 (57. Gün) ve vizit 5 (78. Gün). Tarama vizitinde çalışma için uygun olduğu düşünülen kişinin, bir haftalık bir ilaç temizlenme perioduna tabi tutularak ilaçsız takibi yapıldı. Çalışma ilacı olan venlafaksin XR 1. vizitte 75 mg/gün olarak başlandı, 2. vizitte ise 150 mg/ gün'e çıkıldı ve sonraki 8 hafta boyunca doz sabit tutuldu. Dolayısıyla ilaç kullanımları toplam 10 hafta sürdürüldü. Çalışma boyunca hastalara, tarama vizitinde ve vizit 5'te; tam bir fizik muayene, geniş rutin, tam idrar tetkiki ve tam kan sayımı, tarama vizitinde, vizit 1, 2, 3, 4 ve 5'te; HAM-D ve HAM-A uygulandı. Çalışma boyunca, çalışma ilacı ile birlikte başka bir ilacın kullanımına izin verilmemiştir

İstatistik Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences for Windows programının 10.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Grubun sosyodemografik ve



MDB ile ilgili tanımlayıcı verileri saptandı. Parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. HAM-D ve HAM-A ölçek fark skorlarının korelasyonu Pearson korelasyon testi ile yapıldı. 2x2 tabloların değerlendirilmesinde Ki-kare testi ve uygun olan durumlarda Fisher exact testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun olduğu saptanan 50 hasta çalışmaya alındı. Ancak çalışmayı 43 hasta tamamladı. Hastalardan biri intihar girişimi nedeniyle 4. viziye, ikisi izleme kaçağı nedeniyle 2. viziye, üçü 2. viziye ve biri 4. viziye olmak üzere dördü çalışmadan onaylarını çekerek çalışma dışı kalmıştır. Yan etki nedeniyle çalışmayı terk eden olmamıştır. Venlafaksin XR'nin anksiyöz depresyondaki etkililiğinin değerlendirilebilmesi için karşılaştırabilmek amacıyla hasta grubu, anksiyöz (tarama vizitinde HAM-A $\geq$ 22) ve anksiyetesi olmayan depresyon grupları

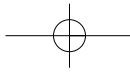
oluşturabilmek üzere ikiye ayrıldı. Anksiyöz grup (n=22) tüm grubun %51,2'sini oluştururken anksiyetesi olmayan grup %48,8'ini oluşturmaktaydı. Bu iki grubun sosyodemografik özellikleri ve MDB nitelikleri Tablo 1 de özetlenmiştir.

Anksiyetesi olanlarda, bugüne dek geçirilmiş majör depresif epizot sayıları (p=0,005) ve tarama vizitindeki HAM-D skor ortalaması (p<0,001) non-anksiyöz gruba göre daha yüksekti. Şimdiki epizodun özellikleri açısından karşılaştırıldığında, anksiyetesi yüksek olan grupta "Psikotik özellikte olmayan, şiddetli" epizodun (p<0,05), anksiyetesi olmayan grupta ise "Tek, orta şiddette" epizodun daha fazla (p=0,01) olduğu saptandı.

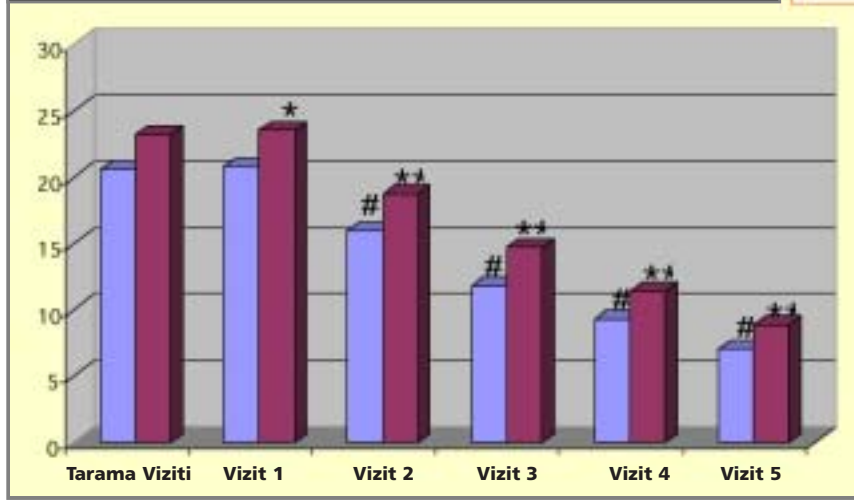
Anksiyetesi olan ve olmayan gruplar arasında yaş, boy, ağırlık, son epizod süresi, ilk epizodu kaç yıl önce yaşadığı, cinsiyet dağılımı, alkol kullanımı, sigara kullanımı, öğretim düzeyi açısından fark saptanmadı.

Tablo 1: Anksiyete şiddetine göre ayrılan grupların sosyodemografik özellikleri ve MDB nitelikleri

		Anksiyöz Grup (n=22)	Anksiyetesi Olmayan Grup (n=21)
Yaş		43 $\pm$ 11 (19-64)	41 $\pm$ 12 (20-56)
Boy		163.4 $\pm$ 7.0 (155-182)	163.0 $\pm$ 9.1 (143-186)
Ağırlık		68.3 $\pm$ 11.1 (50-90)	68.7 $\pm$ 14.8 (40-108)
Son epizodun süresi		5.3 $\pm$ 3.8 (1-12)	7.3 $\pm$ 4.3. (1-16)
Epizod sayısı		3.0 $\pm$ 2.6 (1-11)	1.4 $\pm$ 0.6 (1-3)
İlk epizodun kaç yıl önce olduğu		5 $\pm$ 6 (0.16-22)	4 $\pm$ 6 (0.1-20)
HAM-D		23.3 $\pm$ 4.4 (16-30)	17.8 $\pm$ 1.5 (16-21)
HAM-A		28.2 $\pm$ 4.0 (22-35)	18.0 $\pm$ 1.8 (13-21)
Cinsiyet	Kadın Erkek	18 (%81.8) 4 (%18.2)	17 (%81) 4 (%19)
Öğrenim durumu	Okur yazar İlkokul Ortaokul Lise Yüksekokul	2 (%9.1) 5 (%22.7) 3 (%13.6) 6 (%27.3) 6 (%27.3)	0 (%0) 6 (%28.6) 2 (%9.5) 8 (%38.1) 5 (%23.8)
Son epizodu başlatan stresör etmen	Yok Var	6 (%27.3) 16 (%72.7)	4 (%19) 17 (%81)
Alkol	Yok Var	21 (%95.5) 1 (%4.5)	21 (%100) 0 (%0)
Sigara	Yok <10 adet/gün 10-20 adet/gün	13 (%59.1) 4 (%18.2) 5 (%22.7)	17 (%81) 1 (%4.8) 3 (%14.3)
Depresyon cinsi	MDB, tek epizod, orta şiddette MDB, tek epizod, şiddetli, psikotik özellikler yok MDB tekrarlayıcı, şimdiki epizod orta şiddette MDB tekrarlayıcı, şimdiki epizod şiddetli, psikotik özellikler yok	5 (%22.7) 2 (%9.1) 11 (%50) 4 (%18.2)	13 (%61.9) 0 (%0) 8 (%38.1) 0 (%0)



Şekil 1: HAM-A ve HAM-D skorlarının vizitlerine göre ortalama değerleri



*: Tarama vizitine göre anlamlı artış ($p < 0,05$)

** : Tarama vizitine göre anlamlı düşüş ($p = 0,000$)

#: Tarama vizitine göre anlamlı düşüş ($p = 0,000$)

Tablo 2: HAM-D ve HAM-A değişimlerinin ilişkisi

		Tarama Vizitine Göre Fark Ortalaması	r (Pearson Testi)	p
V1	HAM-D HAM-A	0.21 0.35	0.22	0.152
V2	HAM-D HAM-A	-4.60 -4.47	0.74	0.000
V3	HAM-D HAM-A	-8.77 -8.51	0.79	0.000
V4	HAM-D HAM-A	-11.30 -11.81	0.78	0.000
V5	HAM-D HAM-A	-13.58 -14.33	0.73	0.000

HAM-A ve HAM-D skorlarının 2. vizitten itibaren tarama vizitine göre anlamlı azalma gösterdiği ve bu durumun çalışma sonuna dek korunduğu saptandı (Şekil 1)

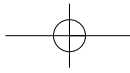
Toplam anksiyete ve depresyon skorlarının tarama vizitine göre farkları birinci vizit hâric tüm vizitler için korelasyon gösteriyordu (Tablo 2)

Tüm grup depresyon açısından son vizite remisyona ($\text{HAM-D} \leq 10$) giren ve girmeyen olarak ikiye ayrıldı. Remisyona giren grupta 28 (%65,1), girmeyen grupta ise 15 (34,9) hasta vardı. Vizit 5'de depresyon açısından remisyona giren grubun ortalama anksiyete skorları tüm vizitlerde, depresyon açısından remisyona girmeyen gruba oranla daha düşüktü (Tablo 3).

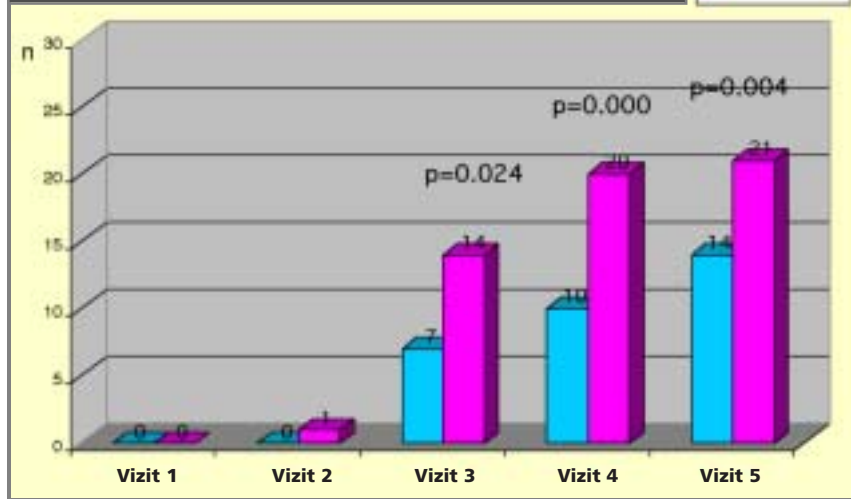
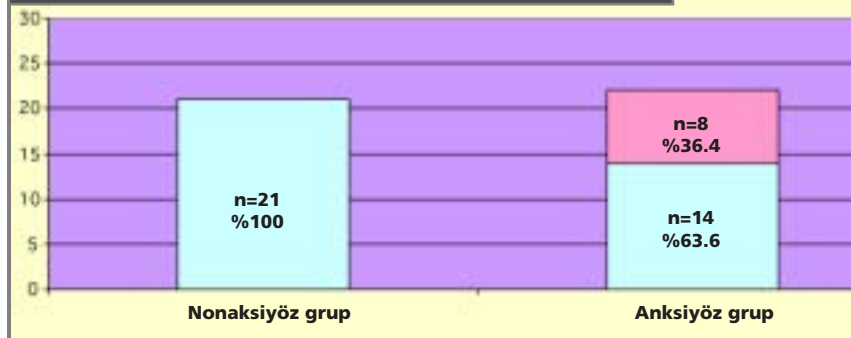
Anksiyöz ve anksiyetesi olmayan grupların vizitlerdeki HAM-D skor ortalamaları karşılaştırıldığında, anksiyöz grubun depresyon skor ortalamalarının her vizitte daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 4).

Tablo 3: HAM-A Skorlarının depresyon açısından remisyona giren ve girmeyen gruplardaki dağılımı

	HAM-A Skorları					
	Tarama Viziti	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5
Depresyon remisyona yok	27.70±5.2 (18-35)	28.1±5.31 (18-36)	23.2±4.7 (14-31)	19.3±5.1 (12-30)	17.7±5.6 (7-26)	15.5±5 (7-24)
Depresyon remisyona var	20.8±5 (13-34)	21.1±4.8 (15-34)	16.3±4.2 (10-25)	12.2±3.2 (7-20)	8.0±3.3 (2-15)	5.3±2.9 (2-14)
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

**Tablo 4: Anksiyöz ve anksiyetesi Olmayan Grupların HAM-D Skorlarının Vizitlere Göre Dağılımı**

	HAM-D Skorları					
	Tarama Viziti	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5
Anksiyöz grup	23.3±4.4 (16-30)	23.3±4.0 (17-30)	18.3±3.8 (13-26)	13.6±5.0 (4-23)	11.1±4.9 (2-25)	9.4±4.7 (1-19)
Anksiyetesi olmayan grup	17.8±1.5 (16-21)	18.2±1.6 (16-21)	13.6±2.6 (10-21)	10±2.9 (6-19)	7.3±3.2 (2-18)	4.5±2.2 (2-10)
p	0.000	0.000	0.000	0.004	0.003	0.001

Şekil 2: Anksiyöz ve nonanksiyöz grupların vizitlere göre depresyon remisyona sayılarının karşılaştırılması**Şekil 3: Anksiyöz ve nonanksiyöz grubun çalışma sonunda depresyon açısından remisyona girme oranlarının karşılaştırılması**

Anksiyöz ve anksiyetesi olmayan gruplardaki depresyon remisyona oranları da karşılaştırıldı. Anksiyöz olmayanlarda 3, 4 ve 5. vizitlerde depresyon remisyona oranları daha yüksekti (Şekil 2).

Çalışma sonunda anksiyetesi olmayan gruptaki tüm hastalar depresyon açısından remisyona girmişti. Anksiyöz grupta ise 14 hasta remisyona girerken

(%63,6) 8 hasta remisyona (%36,4) girmemişti. (Şekil 3).

Anksiyöz ve anksiyetesi olmayan gruplar, anksiyete yanıt (HAM-A skorunda %50 veya daha fazla düşüş) oranları açısından karşılaştırıldı. Dördüncü vizite anksiyetesi olmayan grupta 17 (%80.9) hastada cevap varken anksiyöz grupta 6 (%27.3) hastada ce-



vap vardı. Beşinci vizite anksiyetesi olmayan grupta 21 (%100) hastada anksiyöz grupta ise 12 (%54.6) hastada cevap olduğu saptandı.

Anksiyöz olmayanlarda yanıt oranının 4 ($p=0,000$) ve 5. vizitlerde ($p=0,000$) anksiyöz gruba oranla daha fazla olduğu bulundu. Diğer vizitlerde ise anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma boyunca tüm vizitlerde toplam 207 yanıt bildirildi. Bu yan etkiler; ağız kuruluğu (%20,8), mide bulantısı (%16,9), sersemlik (%11,1), kabızlık (%8,2), baş dönmesi (%7,2) olarak sıralanmıştır. Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan olmamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Tanımlanması ve tedavisindeki bir çok güçlükler ile genel toplum sağlığını tehdit eden ve ciddi bir halk sağlığı problemi olan depresyonun tedavisinde son 50 yıldır etkili bir şekilde kullanılan antidepresanlar ile tedavideki önde gelen hedefler şöyle sıralanabilir:

1. Depresif bozukluğun tüm belirtilerinin azaltılması ve eliminasyonu (Remisyona ulaşmak).
2. Meslekî ve sosyal yetilerin bozukluk öncesi durumuna döndürülmesi.
3. Relaps ve rekürrens oranının düşürülmesi.

Antidepresan tedaviye cevabın tanımlanması için kullanılan iki önemli kavram yanıt ve remisyonudur. Ancak son zamanlarda cevabın klinik kullanımda yeterli bir sonuç olmadığına, tedaviye cevabı olanların tortu semptomlarının olabildiğine dikkat çekilmektedir.

Depresyonda tedaviye yanıt, klinik çalışmalar sonucunda %70-80 oranında bulunurken, remisyon oranları %40-50 ve depreşme oranları %50-80 arasındadır. Kişilerin tortu depresyon semptomları gösterdiği "kısmi remisyon" oranları, %30 ile %40 arasında bildirilmektedir ve bu durum yüksek depreşme oranı, ciddi fonksiyonel kayıp ve özkıyım riski ile ilişkilendirilmektedir (Cornwall ve Scott 1997, Paykel ve ark. 1995). Daha ileri bir analiz depresif bozukluk hastalarının ancak %20 ilâ %25'inin seçilen ilâca bakılmaksızın ilk antidepresan tedavi ile tam bir remisyonla ulaşabildiklerini göstermektedir (Ferrier 1999, Ferrier 2001).

Depresyon ve anksiyete gösteren hastalar daha zor tedavi edilir. Çünkü daha öncede vurgulandığı üzere bu hastaların, tek başına depresyonu olan hastalara göre morbiditesi çok daha fazladır. Anksiyetede azalma ve depresyonun belirti kümesindeki düzelme arasında güçlü bir ilişki vardır (Fawcett ve ark. 1990). Bu nedenle bu hastalar ancak her iki durumun da tedavisinin hedeflendiği bir tedavi ile en etkin şekilde tedavi edilebilirler. Anksiyöz depresyonun tedavisi ciddi sorunlar yaratmaya devam etmektedir. Çalışmalar anksiyete belirtilerindeki erken çözülmenin remisyon ve işlevsellığe dönüşe işaret ettiğini göstermektedir (Davidson ve ark. 2002). Depresyonda anksiyetenin varlığının daha yüksek

relaps oranlarıyla ilişkilendirildiğini (Clayton ve ark. 1991) tekrar hatırlarsak tartışmamızın başında verdiğimiz antidepresanlar ile tedavideki önde gelen hedeflere ulaşmak için anksiyete ile mücadeleden önemi daha anlaşılır hale gelir.

HAM-D' nin anksiyete ile ilişkili maddeleri, toplam HAM-D puanının oluşmasına ve dolayısıyla depresyonun şiddetinin belirlenmesine neden olduğuna göre (Bech ve ark. 1981, Gibbons ve ark.1993) depresyona eşlik eden anksiyete belirtilerinin etkin tedavisi depresyon tedavisinde ana hedefe ulaşmak için önemlidir (Dunner ve ark. 2003).

Venlafaksin gibi "İkili Etkili" ajanların anksiyete ve depresyon birlikteliğinin tedavisinde, tek sistem üzerinden etkili SSGİ'lere göre daha etkili olabileceği ve daha yüksek remisyon oranlarına ulaşılmasını sağlayacağı ileri sürülmektedir. İkili etkili ajanların MDB'deki anksiyete belirtileri üzerine hızlı ve etkili anksiyolitik etkisi bu ajanlar ile sağlanan yüksek remisyon oranlarını açıklayabilir (Boyer ve ark. 2000, Gorman ve Papp 2000, Feighner ve ark.1998).

Bizim amacımız bu çalışmada anksiyetenin eşlik ettiği ve etmediği hastalarda venlafaksin XR'nin etkisini araştırmaktır.

Anksiyetesi olan ve olmayan gruplar depresyon özellikleri açısından karşılaştırıldığında, anksiyöz grupta epizot sayısının yüksek olduğu ve bu grupta tekrarlayıcı özelliğe sahip şiddetli depresyon oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu grupta HAM-D skorlarının daha yüksek olduğu da bulunmuştur. Bu bulgular, anksiyetenin depresyon şiddeti ve tekrarlama üzerine etkisi ile açıklanabilir. Anksiyetesi olmayan grupta ise orta şiddette tek epizot özelliğine sahip depresyonun daha fazla oluşu da aynı temele dayanmaktadır.

Beklendiği gibi, venlafaksin XR, çalışmaya alınan tüm hastalar dikkate alındığında, hem depresyon hem de anksiyete skorlarında başlangıca göre anlamlı derecede düşüş yaratmıştır. Vizitlerdeki depresyon ve anksiyete skorlarının değişiminin birbiri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Anksiyete bulgularının depresyon şiddeti üzerine belirleyici etkisi göz önüne alındığında bu sonuç şaşırtıcı değildir.

Çalışma sonunda depresyon açısından remisyonla giren grubun başlangıç anksiyetesinin, remisyonla girmeyenlere oranla daha düşük olduğu da saptanmıştır. Bir diğer deyişle anksiyete skorları depresyon remisyonu açısından da belirleyici özellik taşıyor olabilir. Bu bilgiyi doğrulayan bir diğer bulgu da, başlangıçta anksiyöz olan grubun anksiyetesi olmayanlara göre daha fazla depresyon remisyon oranı gösterdiğidir. Ayrıca anksiyöz grubun depresyon skorları, anksiyetesi olmayanlara göre her vizitte daha yüksektir. Dolayısıyla anksiyetesi olan grubun depresyon şiddetinin, non anksiyöz gruba oranla, tedavi başlangıcı ve süresince daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Anksiyete varlığının antidepresan yanıtı geciktir-



diği bilinmektedir (Fawcett ve ark.1990, Clayton ve ark. 1991). Bizim çalışmamızda da, anksiyetesi olmayan grupta antidepresana yanıt oranları 4. ve 5. vizitte anlamlı biçimde yüksek olması, bu grupta yanıtın daha erken ortaya çıktığı biçiminde yorumlanabilir. Benzer bir durum depresyon remisyon oranları için de geçerlidir. Remisyon oranları non anksiyöz grupta 3. vizitten başlayarak anlamlı biçimde daha fazladır. Yani anksiyete varlığı remisyon başlama süresini de belirleyen bir etmen olabilir.

Çalışmamızda yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmaması, venlafaksin XR'nin iyi tolere edildiğini göstermektedir. Tedavide sırasıyla ağız kuruluğu, mide bulantısı, sersemlik, kabızlık ve baş dönmesi yan etki olarak görülmüş, bu yan etkilerin sıralama ve sıklıklarının literatürle uyumlu olduğu saptanmıştır (Dierick ve ark.1996, Schweizer ve ark.1994, Cunningham ve ark.1994).

Özetle anksiyete varlığı, venlafaksin XR ile tedaviye yanıt ve remisyonu azaltmakta, ortaya çıkan yanıt ve remisyonu ise geciktirmektedir. MDB'a eşlik eden anksiyetenin bu etkisi tedavi seçimi açısından önemlidir. Hangi antidepresan tedavi veya hangi sistem (serotonin, noradrenalin veya her ikisi) üzerine etkinin depresyona eşlik eden anksiyete üzerine etkili olduğu karşılaştırmalı çalışmalarla test edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Angst J (1992) Epidemiology of depression. *Psychopharmacol*; 102: 571-574.
- Angst J (1999) Major depression in 1998: Are we providing optimal Therapy? *J Clin Psychiatry*; 60 (suppl 6): 5-9
- Bech P, Allerup P (1981) The Hamilton Depression Scale: evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatr Scand*; 63: 290-299.
- Boyer P, Tassin JP, Falissart B, Troy S (2000) Sequential improvement of anxiety, depression and anhedonia with sertraline treatment in patients with major depression. *J Clin Pharm Ther*; Oct; 25: 363-371.
- Clayton PJ, Grove WN, Coryell W, et al (1991) Follow-up and family study on anxious depression. *Am J Psychiatry*; 148: s 12-17.
- Cornwall PL, Scott J (1997) Partial remission in depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand*; 95: 265-271.
- Cunningham LA, Borison RL, Carmen JS, et al (1994) A comparison of venlafaxine, trazodone and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol*; 14:99-106.
- Davidson JRT, Meoni P, Haudiquet V, et al (2002) Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depression and Anxiety*; 16: 4-13.
- Davis JM, Glassman AH (1989) Antidepressant drugs. Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 5th Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1627-1655.
- Dierick M, Ravizza L, Resilni R, et al. (1996) A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depressions in outpatients; *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 20: 57-71.
- Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, et al (2003) Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depression and anxiety*; 18: 53-61.
- Fawcett J (1997). The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry*; 58 (suppl 8): 35-40.
- Fawcett J, Kravitz HM (1983) Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatry*; 44: 8-11.
- Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, et al (1990) Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry*; 147: 1189-1194.
- Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK (1998) Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord*; 47: 50-58.
- Ferrier IN (1999) Treatment of Major Depression: Is improvement Enough? *J Clin Psychiatry*; 60 (suppl 6): 10-14.
- Ferrier IN (2001) Characterizing the ideal antidepressant therapy to achieve remission. *J Clin Psychiatry*; 62 (suppl): 10-15.
- Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ (1993) Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiat Res*; 27: 259-273.
- Gorman JM, Papp LA (2000) Efficacy of venlafaxine in mixed depression-anxiety states. *Depress Anxiety*; 12: 77-80.
- Joffe RT, Bagby M, Levitt A (1993). Anxious and nonanxious depression. *Am J Psychiatry*; 150: 1257-1258.
- Judd L (1994) Comorbidity and health costs. *International Med News*; 92: 4-5.
- Khan A, Upton GV, Rudolph RL, et al (1998) The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. Venlafaxine Investigator Study Group. *J Clin Psychopharmacol*; 18: 19-25.
- Lydiard RB, Brawman-Mintzer O (1998) Anxious depression. *J Clin Psychiatry*; 59 (suppl 18):10-17.
- Paykel ES, et al (1995) Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*; 25: 1171-1180.
- Roy-Byrne PP (1996) Generalized anxiety and mixed anxiety-depression: Association with disability and health care utilization. *J Clin Psychiatry*; 57 (Suppl 7): 86-91.
- Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K (1994) Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry*; 55: 104-108.
- Silverstone PH, Ravindran A (1999) Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatient with depression and anxiety: Venlafaxine XR 360 study group. *J Clin Psychiatry*; 60: 22-28.
- Sonawalla SB, Spillmann MK, Kolsky AR, et al (1990) Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*; 60: 580-583.
- Stein MB, et al (1995) Mixed anxiety- depression in a pri-



- mary care clinic. *J. Affect Disord*; 34: 79-84.
- Triverdi MH, Rush AJ, Carmody TJ, et al. (2001) Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J Clin Psychiatry*; 62:10.
- Versiani M, Ontiveros A, Mazzotti G, et al (1999) Fluoxetine versus amytriline in the treatment of major depression with associated anxiety (anxious depression): a double-blind comparison. *Int Clin Psychopharmacol*; 14: 321-327.
- Wittchen HU, Zhau S, Kessler RC, et al (1994) DSM-III-R Generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*; 51: 355-364.