

# Obsesif-Kompulsif Bozukluğun Tedavisinde Mianserin'in Etkinliği\*

Mehmet BEKAROĞLU\*\*, A. Nuri ETİT\*\*, Cengiz SOYLU\*\*, Nafiz ULUUTKU\*\*

## ÖZET

*Bu çalışmada DSM III-R teşhis kriterlerine göre obsesif-kompulsif bozukluğu bulunan 60 hastada plasebo kontrollü çift-kör yöntemle mianserin ve clomipramine'nin etkinliği karşılaştırıldı. Tedavinin ilk haftasında 30 mg mianserin, 75 mg clomipramine ve plasebo verildi. Sonraki 3 hafta boyunca 60 mg mianserin, 150 mg clomipramine ve plasebo kullanıldı. Tedavi sonrasında yapılan değerlendirmede mianserin ve clomipramine'nin obsesif-kompulsif semptomları plasebodan üstün ve eşit şekilde iyileştirdikleri görüldü. Bunun yanında, özellikle bulantı, titreme, ağır kuruması, terleme, kabızlık ve görme bozukluğu gibi yan etkiler mianserin alan hastalarda daha azdı.*

*Anahtar kelimeler: Obsesif-kompulsif bozukluk, mianserin*

*Düşünen Adam; 1993, 6 (3):10-14*

## SUMMARY

*In this study 60 patients with obsessive-compulsive disorder according to DSM-III-R diagnostic criteria, in a double-blind, placebo controlled manner effectiveness of mianserin and clomipramine compared. In the first week of therapy 30 mg mianserin, 75 mg clomipramine and placebo were given. In following three weeks period 60 mg mianserin, 150 mg clomipramine and placebo were given. After therapy, the clinical evaluation revealed that the effectiveness of mianserin and clomipramine in obsessive-compulsive symptoms is superior or at least equal to placebo. Besides, side effects like nausea tremors, sicca, sweating, constipation and visual disturbances were less in patients on mianserin.*

*Key words: Obsessive-compulsive disorder, mianserin*

## GİRİŞ

Obsesif-kompulsif bozukluk sık görülen ve tanısı kolay olan bir psikiyatrik bozukluktur. Ancak tedaviye cevabı ve prognozu hakkında iyimser konuşmıyoruz (8,16). Bugün obsesif-kompulsif bozukluk tedavisinde davranışçı terapilerin yanısıra antidepresan, anksiyolitik ve hatta antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır (16). Çok sayıda ülkede olduğu gibi ülkemizde de obsesif-kompulsif bozukluğun ilaçla te-

davisinde en çok, bir trisiklik antidepresan ajan olan Clomipramine kullanılmaktadır.

Clomipramine'in pekçok kontrollü çalışmada obsesif-kompulsif belirtiler üzerine plasebodan daha çok etkili olduğu gösterilmiştir (12,16,19). Ancak trisiklik antidepresan ilaçların bilinen ve hepsi günlük yaşantı kalitesini bozan yan etkileri Clomipramine'in özellikle uzun süreli kullanımında ciddi sorunlar ortaya çıkmaktadır (19).

\* 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

\*\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Trabzon

Clomipramine'in antidepresan etkisi gibi obsesif-kompulsif belirtileri azaltma etkisinin de serotonin geri alınımını bloke etmesine bağlı olduğu sanılmaktadır (10). Bu arada, başta kolinergic sistem üzerinden olmak üzere, değişik istenmeyen etkilere de neden olmaktadır. Bunun için son yıllarda seçici olarak serotonergic sistem üzerinden etki eden ajanlar üzerine çalışılmıştır ve çok sayıda ilaç bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır (16,22). Mianserin bu amaçla 1966 yılında bulunmuş ve 1976 yılından beri kullanılan yeni bir tetrasiklik bileşiktir (3). Mianserin antihistaminik ve antiserotonergic özelliği olan diğer aminlerin geri-alınımını üzerine çok az etki eden ya da etkili olmayan bir maddedir (2,20). Çalışmalar Mianserin'in antikolinergic etkilerinin olmadığı, kardiyovasküler güvenliğinin tam olduğu ve yüksek doz alındığında trisiklinlere göre daha güvenli olduğunu göstermektedir (7,13,17,18).

Biz bu çalışmada Mianserin'in obsesif-kompulsif belirtileri üzerine etkilerini ve istenmeyen etkiler açısından güvenliğini Clomipramine ve Plasebo ile karşılaştırarak araştırdık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesine Ocak 1992 ile Aralık 1992 tarihleri arasında arka arkaya başvurup durumları uygun olanlar arasından rastgele seçilen 60 hasta ile çalışıldı. 43'ü kadın, 17'si erkek olan hastalarımızın yaş ortalaması  $31.4 \pm 7.1$  (18-46). Erkek  $30.8 \pm 7.2$ , kadın  $31.9 \pm 6.9$ . Somatik hastalık, gebelik, emzirme gibi sorunları olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların hepsi DSM-III-R teşhis kriterine göre obsesif-kompulsif bozukluk tanısı almışlardı (1). Bütün hastalar 15 gün ilaçsız bırakıldıktan sonra sıra ile ilk hastaya I nolu tedavi, ikincisine II nolu tedavi, üçüncüsüne de III nolu tedavi uygulandı. I nolu tedavi alan hastalar ilk hafta 75 mg/gün, sonraki üç hafta 150 mg/gün Clomipramine, II nolu tedavi alanlar ilk hafta 30 mg/gün, sonraki üç hafta 60 mg/gün Mianserin, III nolu tedavi alanlar da plasebo kullandılar. Tedavinin birinci haftasında ve dördüncü haftasının bitiminde hastalar değerlendirildi.

Obsesif-kompulsif belirtilerin durumu tedavinin başında ve sonunda Mandsley obsesif-kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ve Klinik Global İzleme Skoru ile

değerlendirildi. MOKSL, 1977 yılında Hodgson ve Rachman (9) tarafından geliştirilmiş, 1988 de Erol ve Savaşır (6) tarafından Türkçe'ye çevrilerek geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş bir kendini değerlendirme aracıdır. MOKSL aslında obsesif-kompulsif belirtilerin türünü araştırmak ve obsesif hastalıkları diğer neurotik bozukluklardan ayırtetmek için geliştirilmişse de klinik değerlendirme ve tedavi sonucu ortaya çıkan değişiklikleri de belirleyen bir araçtır.

Klinik Global İzleme Skoru (KGİS) ile de obsesif-kompulsif hastalığın tedavisinin başlangıcındaki şiddetini 7 puan üzerinden (1: normal; 7: çok şiddetli rahatsız) değerlendirildi. Tedavi sonunda da düzelme yine 7 puan üzerinden (1: çok iyi düzelme, 4: hiç değişiklik yok, 7: daha da kötüleşmiş) şeklinde değerlendirildi (21).

Yan etkilerin değerlendirilmesi için hazırlanan listedeki belirtiler tedavi başlangıcında, birinci haftasında ve dördüncü haftanın sonunda kontrol edildi. Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde student t testi kullanıldı (5).

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 60 obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastanın 8'i çalışmayı tamamlamadıklarından değerlendirmeden çıkarıldı. Bu hastalardan kontrol muayenesine gelmeyen 7'sinden 4'ü I nolu tedavi (Clomipramine), 2'si II nolu tedavi (Mianserin), 1'i de III nolu tedavi (Plasebo) alıyordu. Clomipramine alan 1 hasta da şiddetli mide bulantısı, terleme ve idrar bozukluğu şeklinde yan etki görüldüğü için tedavinin ilk haftasında ilacı bırakmıştı. Tedaviyi tamamlayan ve değerlendirmeye alınan toplam 52 hastanın yaş ortalamasının, cinsiyet ve tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1'in incelenmesinden anlaşılacağı gibi tedavi grupları yaş ortalaması arasında bir fark yoktur ( $p > 0.01$ ). Tablo 2'de hastaların MOKSL ve Klinik Global İzleme Skoru (KGİS) ile değerlendirilen toplam puanların tedavi öncesi ve sonrası dağılımı verilmiştir.

Tablo 2'nin incelenmesinden I nolu (Clomipramine) ve II nolu (Mianserin) tedavi arasında fark olmadığı, her ikisinin de III nolu tedaviden (Plasebo) anlamlı

**Tablo 1.** Hastaların yaş ortalamasının cinsiyet ve tedavi gruplarına göre dağılımı

Cinsiyet	Tedavi grupları		
	I nolu tedavi (Clomipramine)	II nolu tedavi (Mianserin)	III nolu tedavi (Plasebo)
Erkek	30.0±10.0 (n=6)	32.0±7.9 (n=5)	30.0±4.4 (n=5)
Kadın	31.3±5.6 (n=12)	32.0±7.8 (n=11)	31.9±7.5 (n=12)
Toplam	31.6±6.9 (n=18)	32.0±7.6 (n=16)	31.4±6.7 (n=17)

şekilde üstün olduğu anlaşılmaktadır. Hastalarda görülen istenmeyen etkilerin tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve sonrası MOKSL ve KGİS puanlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

	I nolu tedavi (Clomipramine) n=18		II nolu tedavi (Mianserin) n=16		III nolu tedavi (Plasebo) n=17	
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
MOKSL	25.4±4.0	14.7±3.1**	25.6±3.9	16.6±3.4**	25.9±5.2*	23.6±6.5*
KGİS	6.1±0.7	3.8±1.1**	6.0±0.7	3.8±1.0**	5.9±0.9*	5.3±1.2*

\* , \*\* : Bu parametrelerin dışında bütün parametreler arasında anlamlı farklar mevcuttur (p<0.01).

**Tablo 3.** Yan etki sıklığının tedavi gruplarına göre dağılımı

Yan etkiler	I nolu tedavi (Clomipramine) n=18		II nolu tedavi (Mianserin) n=16		III nolu tedavi (Plasebo) n=17	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ağız kuruluğu	15	83.3	4	25.0	1	5.8
Bulantı	10	55.5	2	12.5	2	11.8
Somnolans	9	50.0	8	50.0	--	--
Halsizlik	9	50.0	5	31.2	1	5.0
Başdönmesi	7	38.8	2	12.5	--	--
Konstipasyon	7	38.8	1	6.2	--	--
Terleme	7	38.8	1	6.2	--	--
Tremor	7	38.8	1	6.2	--	--
Görme bozukluğu	6	33.3	1	6.2	--	--
Baş ağrısı	3	16.7	2	12.5	--	--
Taşikardi	3	16.7	1	6.2	--	--
Ajitasyon	2	11.1	1	6.2	--	--
Erkeklerde cinsel disfonksiyon	2	11.1	--	--	--	--
İnsomnia	2	11.1	1	6.2	0	0
Dişare	--	--	--	--	1	5.8

Tablo 3'ün incelenmesinden anlaşılacağı gibi ağız kuruluğu, bulantı, halsizlik, başdönmesi, konstipasyon, terleme, tremor ve görme bozukluğu I nolu tedaviyi alan hastalarda anlamlı şekilde fazla görülmüştür (p<0.01, p<0.05). Yan etkiler açısından II nolu (Mianserin) ile III nolu (Plasebo) tedavi arasında sadece somnolans ve ağız kuruluğu açısından önemli bir fark bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Obsesif-kompulsif bozukluğun tedavisinde davranışçı tekniklerin yanısıra ilaçlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bir trisiklik antidepresan ajan olan Clomipramine bu amaçla en çok kullanılan ilaçtır. Clomipramine yaşam kalitesini bozan pekçok yan etkisi olması alternatif ilaç arayışlarını gündeme getirmiştir.

Bu arada obsesif-kompulsif bozuklukla seretonin arasında ilişki bulunduğunu gösteren çalışmalar, dikkatleri seretonergic sistem üzerinden etki eden ajanlara çevirmiştir (16,22). Bunun için Zimelidine, Fluoksetine ve Mianserin gibi daha çok ya da tamamen seretonin geri alınımı inhibisyonu yolu ile etki eden ilaçlar obsesif-kompulsif bozukluk tedavisinde denmektedir. Bu ilaçlardan biri olan Mianserin antihistaminik ve antiseretonergic etkisi olan bir tetrasiklik bileşiktir (2).

Çalışmamızda DSM-III-R kriterlerine göre obsesif-kompulsif bozukluk tanısı olan 60 hasta rastgele üç gruba ayrılarak sırasıyla Clomipramine, Mianserin ve Plasebo verildi. Hastaların birinci hafta ve dördüncü haftanın sonunda kontrol muayenesi yapıldı. 8 hasta değişik nedenlerle tedaviyi sürdürmediğinden çalışmadan çıkarıldı.

İlaçların obsesif-kompulsif tedaviler üzerinden etkinliği, Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ve Klinik Global İzleme Skoru (KGİS) kullanılarak değerlendirildi. Her iki değerlendirmede de, Clomipramine'in daha çok olmak üzere, Clomipramine ve Mianserin'in obsesif-kompulsif belirtileri yatıştırma etkisi plasebo'dan anlamlı şekilde daha iyi olduğu görüldü.

Väisänen ve arkadaşları (21) 1977 yılında, bazı çalışmaların (11,15) Mianserin'in amitriptilin ve imipramin gibi etkili olduğu, ancak antikolinergic yan etkisinin olmadığı iddialarından hareketle, yaptıkları bir açık bir çalışmada Mianserin'in obsesyonel durumların tedavisinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. 1980'de Jaskari (11) plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada Clomipramine'le Mianserin'in obsesif nevroz üzerine etkisini karşılaştırmıştır. Jaskari bu çalışmada Mianserin ve Clomipramine'in obsesif-kompulsif belirtiler üzerine etkilerinin eşit olduğunu bildirmektedir.

Çalışmamızda yan etkiler açısından Mianserin çok daha uygun bir ilaç gibi görüldü. Antidepresif ilaç kullanımında yaşam kalitesini bozarak sorun çıkaran ağız kuruluğu, bulantı, baş dönmesi, kabızlık, terleme ve bulanık görme gibi yan etkiler Mianserin kullananlarda Clomipramine kullananlara göre anlamlı şekilde az görülmüştür. Ancak somnolans ve halsizlik Mianserin kullanan grupta da Plaseboya

göre anlamlı şekilde fazlaydı. Birçok kontrollü çalışmada bizim bulgulara benzer sonuçlar bildirilmektedir (3,11,14,21).

## SONUÇ

Bu çalışmada Mianserin'in obsesif-kompulsif belirtiler üzerine Clomipramine kadar etkili olduğu, bunun yanında yan etkilerinin daha az olduğu görüldü. Bu sonuç obsesif-kompulsif hastaların ilaçla tedavilerinde Mianserin'in Clomipramine alternatif olarak düşünülebileceğini göstermektedir.

Ancak bizim çalışmamız 4 haftalık bir tedaviyi kapsıyor. İlaç kesildikten sonra belirtileri ne olacağı sorununa cevap vermiyor. Ayrıca kronik bir rahatsızlık olan obsesif-kompulsif bozuklukta uzun süre ilaç kullanımı gerektiğinde, 5000'de 1 olarak bildirilen (4) kemik iliği bozuklukları ve diğer ciddi toksik ve allerjik yan etkiler Mianserin kullanımını kısıtlayabilir. Yine Mianserin'in yatıştırıcı etkisi bir avantaj gibi görünse de özellikle H1 reseptör blokajı sonucu ortaya çıkacak olan psikomotor koordinasyon bozukluğu günlük aktivitelerini sürdürmek zorunda olan hastalarda sorun çıkarabilir.

## KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R); Washington, 1987.
2. Brancnonier RJ, Cole JO and Ghazvinian S: The therapeutic profile of mianserin in mild elderly depressives. Psychopharmacol. Bull 17(1):129-131, 1981.
3. Carman JS, Ahdieh H, Wyatt-Knowles E, Wurga BSE and Panagides J: A controlled study of mianserin in moderately to severely depressed outpatients. Psychopharmacol. Bull 27(2):135-139, 1991.
4. Cookson J: Side-effects of antidepressants. Bri J Psychiat. 163 (Suppl 20):20-24, 1993.
5. Coppen A, Gupta R, Montgomery S, Ghose K, Bailey J, Burns B and Ridder JJ: Mianserin hydrochloride: A novel antidepressant. Bri J Psychiat 129:342-344, 1976.
6. Erol N, Savaşır I: Maudsley obsesif-kompulsif soru listesi. XXIV. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi. GATA, Ankara, 1988.
7. Ghose K, Coppen A and Turner L: Autonomic actions and interactions of mianserin hydrochloride (Org GB 94) and amitriptilin in patients with depressive illness. Psychopharmacology (Suppl)49:201-204, 1976.
8. Greist JH and Jefferson JW: Anxiety disorders. In: Review of General Psychiatry Second edition (ed) H Goldman, Prentice-Hall, London 1988.
9. Hodgson RJ and Rachman S: Obsessional-compulsive complaints. Behavioral Research and Therapy 15:389-395, 1977.
10. Insel TR, Mueller EA, Alterman I, Linnoila M, Murphy DC: Obsessive-compulsive disorder and serotonine: Is there a connection? Biol Psychiat 20:1174-1176, 1985.
11. Jaskari MO: Observations on mianserin in the treatment of

- obsessive neurosis. *Cur Med Research and Opinion* 6(Suppl 7):128-131, 1980.
12. Marshall WK, Micev V: Clomipramine in the treatment of obsessional illness and phobic anxiety states. *J Int Med Res* 1:403-412, 1973.
13. Montgomery SA: The effect of mianserin on sleep and cardiac function. *Curr Med Res Opin* 6:23-28, 1980.
14. Montgomery SA, Bullack T, Pinder RM: The clinical profile of Mianserin. *Nord Psykatr Tidsskr* 45 (Suppl 24):27-35, 1991.
15. Murphy JE, Donald JF and Molla AL: Mianserin in the treatment of depression in general practice. *PRactitioner* 217:135-137, 1979.
16. Nemiah JC and Uhde TW: Obsessive-compulsive disorder. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry/V. Fifth edition* (eds) HI Kaplan and BJ Sacock Williams and Wilkins Baltimore, 1989.
17. Peet M: Recent clinical and pharmacological studies of the novel antidepressant. *Org GB 94. Drug Exp Clin Res* 1:363-367, 1987.
18. Peet M, Tienari P, Jaskari MO: A comparison of the cardiac effects of mianserin and amitriptyline in man. *Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol* 10:309-312, 1977.
19. Thoren P, Asberg M, Bertilsson L, Mellstrom B, Sjoqvist F, Trankman L: Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiat* 37:1289-1291, 1980.
20. Van der Burg WJ, Bonta IL, Delohelle J, Roman C, Vargaftig B: a novel type of substituted piperazine with high antiserotonin potency. *J Med Chem* 1:35-46, 1970.
21. Väisänen E, Ranta P, Nummikko-Pelkonen A and Tienari P: Mianserin Hydrochloride (Org GB 94) in the treatment of obsessional states. *J Int Med Res* 5:289-291, 1977.
22. Zohar J and Insel TR: Obsessive-Compulsive disorder: Psychobiological approaches to diagnosis, treatment and pathophysiology. *Biol Psychiat* 22:667-670, 1987.