

İKİNCİ JENERASYON ANTİDEPRASANLAR

İkinci jenerasyon antidepresan ilaçlar, geleneksel trisiklik antidepresanların bilinen dezavantajlarından en azından bazılarında bir çare olacak umuduyla klinik kullanıma sunulmuştur. Etkinin daha süratli başlaması, yan etkilerin daha az olması, daha yüksek etkinlik ve dozaşımında (overdose) emniyet yeni tedaviler için başlıca beklentilerdi. Bu yeni ilaçlardan ikisinin yakın bir süre önce terkedilmiş olması (Zimelidin Guillain-Barre sendromu ile ilişkisinden dolayı ve nomifensin

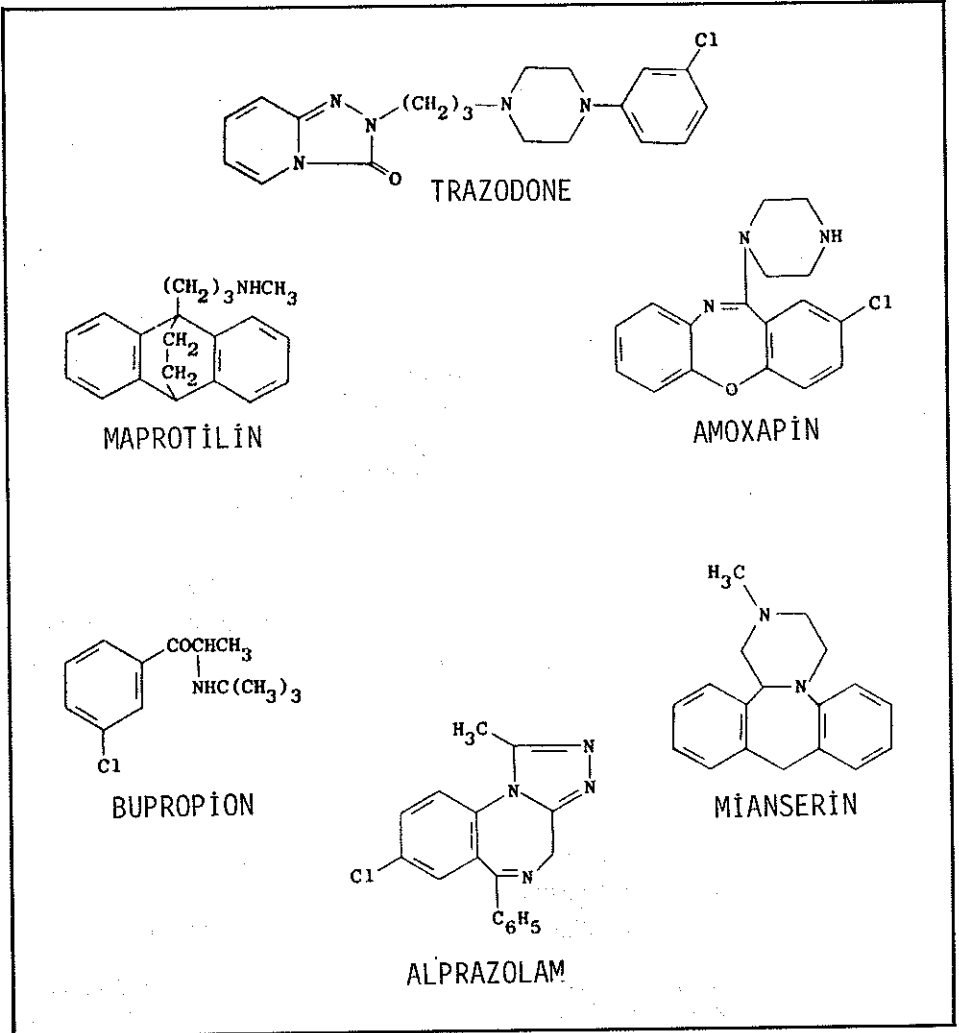
kullanıcıların % 1-2'sinde immünolojik reaksiyonlara neden olduğundan dolayı piyasadan kaldırılmıştı) ve bir diğeri hakkında bazı gecikmiş şüpheler (mianserin kan diskirezisi ile muhtemel ilişkisi) yeni ajanların iddia edilen avantajları üzerine yoğun ilgi çekmiştir. Bu makalede ikinci jenerasyon antidepresanların bazılarının (mianserin, alprazolam, maprotilin, amoxapin, trazodon, bupropion) klinik pratikteki yararları gözden geçirilmiştir.



1. YAPI, AKTİVİTE VE YARARLILIK

İkinci jenerasyon antidepresanlar, bazıları trisiklik yapı ile ilişkili olmayan (örneğin; trazodon ve bupropion) ve diğer bazıları bunların temel özelliklerini sürdüren (örneğin; mianserin, maprotilin) çeşitli kimyasal sınıflardan türetilmiştir (Şekil 1). Kimyasal yapı farkı, nörotrans-

mitterler üzerine akut in vitro etkiler bakımından ilaçların özgülüğünü tamamen değiştirebilir. İkinci jenerasyon antidepresanların in vivo ve kronik kullanımında trisiklikler ile genelde nörokimyasal etkiler sözkonusudur. Nitekim onlar presinaptik alfa 2 reseptörlerinin (otoreseptörler) sayısındaki bir düşüşün sonucu olarak, beyindeki beta adrenerjik bağlama yerlerinin sayısında azalmaya neden olur.



Şekil 1. Bazı İkinci Jenerasyon Antidepresanların Kimyasal Yapısı



İkinci jenerasyon antidepresanlarla yapılan klinik çalışmalar, onların trisiklikler ve birbirleri kadar etkili olduğunu göstermiştir. Her ne kadar bu ilaçların etkilerinin trisikliklerden daha süratli başladığı yolunda bazı yayınlar varsa da, bu iddia kontrollü klinik denemelerle kanıtlanmamıştır. İkinci jenerasyon antidepresanların avantajları, onların yan etki profillerine dayanarak trisikliklerden çoğunlukla üstün görünmektedir (Tablo 1).

2. YAN ETKİLER VE ETKİLEŞMELER

İkinci jenerasyon antidepresanlar maprotilin tarafından tipik olarak ortaya konan trisiklik profilden, gerçekte trisiklik benzeri olmayan yan etkilere sahip trazodon ve bupropion gibi ilaçlara kadar geniş bir yan etki spektrumuna sahiptir. Bu demek değildir ki yeni ilaçlar yan etkisizdir; aksine onlar trisikliklerde nadiren ortaya çıkan bazı ciddi yan tesirlere sahiptirler (Tablo 2).

TABLO 1

Yeni antidepresanların trisiklik antidepresanlara göre iddia edilen avantajları	
Etki	İlaçlar
– Düşük antikolinerjik etki.	– Trazodon, bupropion, alprozalam, mianserin
– Dozaşım emniyeti	– Mianserin, trazodon
– Düşük kardiyotoksisite	– Mianserin, trazodon, bupropion, alprozalam
– Etkinin daha süratli başlaması*	– Amantadin, maprotilin

* Bazı klinik çalışmalarda tartışmalı.

TABLO 2

Yeni antidepresanların bildirilen ciddi yan tesirleri*	
Etki	İlaçlar
– Tutank	– Maprotilin, bupropion
– Hepatotoksisite	– Alprozalam, trazodon
– Seksüel fonksiyon bozukluğu	– Amoxapin, trazodon
– Ajitasyon/Heyecan	– Alprozalam, bupropion
– Nörolojik etkiler (Tardif diskinezi dahil)	– Amoxapin
– Renal yetmezlik	– Amoxapin (dozaşımında)
– Hematolojik etkiler (Agranülositozis dahil)	– Mianserin
– Dermatolojik şikayetler	– Maprotilin, bupropion

* Bunların büyük çoğunluğu genellikle ilaçla tedavinin ilk haftalarında nadir olarak ortaya çıkan olaylardır ve sorumlu ajanın kesilmesiyle kaybolurlar (bununla beraber seksüel fonksiyon bozukluğu için metne bakınız.)

Trazodon ve bupropion yüksek dozlar da bile ancak birkaç antikolinergik yan etki oluştururlar (ağız kuruluğu, görme bozukluğu, üriner retansiyon, kabızlık, hatırlama güçlüğü gibi). Bu durum trisikliklerin problem yarattığı ve bu etkilere duyarlı deprese hastalarda özellikle faydalı olabilir. Diğer taraftan bu iki ilacın hastalar için problem yaratan yan tesirleri de vardır. Örneğin, trazadon bazı çalışmalarda % 45 olarak belirtilen oranda belirgin sedasyon yapar, fakat insidens genellikle % 10 civarındadır. Hem trazadon ve hem de bupropion gastrointestinal bozukluklara neden olurken, bupropion ile vücutta kırmızı lekeler, tremor ve istenmeyen stimülasyon oluşabilir. Bundan başka her iki ilacın kullanımında ciddi yan tesirler de bildirilmiştir. Bupropionun trisikliklere göre daha yüksek bir tutarık (seizure) insidensi ile muhtemel bir ilişkisi olabilir. Trazadon verilen hastalarda bu ilaca bağlı olarak hepatotoksite ve seksüel fonksiyon bozukluğu (erkeklerde) olduğu yolunda bazı yayınlar yapılmıştır. Seksüel fonksiyon bozukluğu (özellikle priapizm) olan ve cerrahi girişim gerektiren bazı hastalarda tedavi özellikle zordur. Bir hastada iktidarsızlık meydana gelirken, bir diğerinde ereksiyon fonksiyonu tam olarak yeniden kazanılmamıştı. Her ne kadar yayın yapılmasıysa da, teorik olarak kadınlarda da sürekli bir klitoral ereksiyon gelişebilir. Urolojik tetkiklerle beraber, trazadonun erektil fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kesilmesi tavsiye edilmiştir.

Maprotilin trisiklik antidepresanların tipik yan tesirlerini gösterir ve karşılaştırmalı kontrol çalışmalarında bu yan etkilerin aynı sıklıkla olduğu görülmüştür. Bu durum bir sürpriz değildir. Maprotilinin kimyasal yapısından dolayı (Bak. Şekil 1) literatürde sıklıkla kaydedildiği gibi bir tetrasiklik değil, bir trisiklik olarak anılması daha doğrudur. Cilt kızarıklıkları maprotilin ile muhtemelen trisikliklerden daha sık oluşmaktadır ve her ne kadar

tüm antidepresanlarda tutarık eşiği düşük ise de, maprotilinde diğer ilaçlara göre konvülsiyon görülme sıklığı muhtemelen daha yüksektir.

Miaserin antikolinergik etkileri trisikliklerden daha az olan tetrasiklik bir antidepresandır çoğunlukla tedavinin ilk iki haftasında meydana gelen uyusukluk, daha sonraki dönemlerde azalmaya başlar. Aşırı iştah nedeniyle kilo artışı ve ayrıca deri allerjileri, ciddi boyutlarda hareketsiz kalamama durumu (restlessness) ve akut psikotik semptomlar da kaydedilmiştir. Mianserinin kan diskirezisi — esasen agranülozitozis — ile ilişkisini gösteren bir kaç rapor vardır. Bu etkilerin insidensini kesin olarak ölçmek zordur. Bu yan tesirler her ne kadar seyrek olarak ortaya çıkıyorsa da, ilaç kullanımında göz ardı edilmemelidir.

Amoxapin, antipsikotik bir ilaç olan loxapinin dimetil metabolitidir. Onun trisikliklerinkine benzer bir yan etki profili vardır (ağız kuruluğu, bulanık görme, baş dönmesi, deride kızarıklıklar, ortostatik hipotansiyon gibi). İlave olarak amoxapin loxapin ile olan ilişkisinden dolayı galaktoreye varan hipoprolaktinemi gibi anlamlı klinik etkilere de sahiptir. Bundan başka amoxapin normalde antipsikotik ilaçlarla ilgili birçok hareket bozukluğu ile de ilişkilidir (akatsia, akinezi ve parkinsonizm gibi). Amoxapin alan yaşlı hastalarda tardif diskinezi tanımlanmıştır. Tardif diskinezinin prognozu kötüdür, bu nedenle deprese hastalarda depresyonun hafifletilmesi yararına karşılık, tardif diskineziye yol açma riski nedeniyle kullanımı kabul görmez. Amoxapin ile tedavide hem erkeklerde ve hem de kadınlarda nadir de olsa seksüel fonksiyon bozuklukları ile ilgili vakalara da rastlanmıştır. Genç bir kadında orgazm inhibisyonu kaydedilmesine karşın, genç bir erkekte ejakülesyon inhibisyonu kaydedilmişti. Her iki durum da tedavinin başlangıç döneminde meydana gelmiş ve ilacın kesilmesinden sonraki bir kaç gün içinde kaybolmuştu.

Depresyon tedavisinde alprozolamın etkisi açık bir soru olarak kalmaktadır, fakat bu ilaçla tedavide iyi cevap alındığını ileri süren birkaç yayın vardır. Bir triazolobenzodiazepin olan ilaç, benzodiazepinlerin tipik yan etki profilini gösterir. Bu ilaçla tedavide uyuşukluk, bulantı, sersemlik, ağız kuruluğu, baş ağrısı, kabızlık ve diare gibi yan tesirler oldukça sık yayınlanmıştır. Diğer antidepresanlar bu etkileri daha ziyade tedaviye başlandıktan itibaren 1-2 hafta içinde oluşturur, bu etkilere genellikle tolerans gelişir ve bunlar ilacın kesilmesini nadiren gerektirir. Stimülasyon, ajitasyon, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar ve kas spastisitesinde artış

gibi diğer benzodiazepinlere benzer paradoksal reaksiyonlar ile ilgili yayınlar yapılmıştır. Bu etkiler seyrek, tesadüfu ve ilacın kesilmesini gerektirir düzeydedir. Alprozolam kullananlarda düşmanca davranışların ortaya çıkması, manik reaksiyonlar gelişmesi, hepatotoksisite ve ilacın ani kesilmesini izleyen tutarık gibi bazı ciddi advers reaksiyonlar yayınlanmıştır. Her ne kadar bu vakalar relatif olarak nadir meydana geliyorsa da, alprozolamın kullanımında dikkatli olmayı gerektirirler.

Yeni antidepresanlarla etkileşmeler ve bazı etkileşmelerin klinik anlamı Tablo 3' de verilmiştir.

TABLO 3

Yeni Antidepresanlarla Etkileşmeler		
Etkileşen İlaç	Etkileşmenin klinik anlamı	Yorum
— Alprozolam/Cimetidin	— Bilinmiyor	— Alprozolam klerensinin olumsuz etkilenmesi sonucu eliminasyon yarı ömrünün uzaması
— Tüm yeni antidepresanlar /Alkol	— Ciddi	— Psikomotor kabiliyette bozulma
— ? Tüm yeni antidep. ilaçlar /Antihipertansif ilaçlar (quanedin, klonidin, debrisoquin ve bethanidin)	— Ciddi	— Şu anda kayıt yok, ancak kombinasyonları dikkatli değerlendirilmelidir.
— ? Tüm yeni antidep. MAO inhibitörleri (MAOI)	— Ciddi	— Kombine tedaviden kaçınmak en iyisidir. Bir MAOI e geçerken 2-3 hafta ara verilmelidir.

Kaynak: Norman, R.T., Burrows, D.G.: Second Generation Antidepressants, Current Therapeutics, 27(8): 109-19, 1986.



3. KARDİYOTOKSİSİTE VE DOZAŞIMINDA EMNİYET

Trisiklik antidepresanların kardiyak ileti, ritm, kalp atım hızı, kontraktilite ve ortostatik kan basıncı üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Vücutça sağlıklı genç hastaların büyük çoğunluğu için bu etkiler önemsizdir. Dozaşımında, yaşlılarda ve daha önceden kalp rahatsızlığı bulunan hastalarda kardiyak etkiler güvenilirliğin önemli bir belirteçidir. İkinci jenerasyon ilaçların halihazır farmakoterapiye göre bu alanda avantajları olabilir.

Depresyonda mianserin kullanımı için en büyük iddia, onun dozaşımındaki emniyeti ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin bulunmayışıdır. Gerçekten mianserin üç hafta süreyle günde 30-60 mg verildiğinde daha önceden kalp hastalığı olan kişilerdeki EKG parametreleri, kalp atım sayısı ve kan basıncı üzerine olan etkileri plasebodan ayırdedilememişti. Bazı hastalara depresyonun tedavisinde günde 60 mg'lık bir doz yeterli olabilirken, diğerlerinde günde 150-200 mg gibi yüksek dozların gerekebileceğine dikkat edilmelidir. Sistematik olmayan çalışmalarda mianserin kardiyovasküler etkilerini değerlendirmek için uzun süre bu dozlar kullanılmıştır. Yapılan klinik araştırma ve denemeler mianserin daha düşük bir kardiyotoksositeye sahip olduğunu göstermiştir. Mianserin tek başına alındığında dozaşımındaki emniyeti konusunda önemsiz bir tereddüt vardır. Mianserini tek başına (başka hiçbir ilaç ile kombine etmeden) 1000 mg'a kadar varan dozlarda kullanan 42 hastada ölüm ve tutarık görülmediği yayınlanmıştır. Mianserin diğer ilaçlarla kombinasyonu halinde dozaşımındaki emniyeti konusunda anlamlı sonuçlar çıkarmaya yardımcı olacak yeterli bilgi yoktur.

Daha önceki klinik yayınlarda ileri sürüldüğüne göre; kardiyovasküler emniyetinden dolayı maprotilinin hastalar için oldukça fazla avantajları vardır. Bu yayınlarda

ların büyük çoğunluğu ilacı günde 75 mg'lık dozda değerlendirmişti. Halbuki tedavide yararlı doz günde 150-200 mg'dır. Ayrıca maprotilinin dozaşımında hastaların büyük bir kısmında EKG anormallikleri, koma ve tutarık gibi ciddi toksik etkileri olduğu yolunda yayınlar yapılmıştır. Benzer şekilde amoxapin de dozaşımında koma, tutarık ve solunum depresyonu yapar ve bu ilacı kullanan bazı vakalarda bir komplikasyon olarak akut renal yetmezlik kaydedilmiştir. Yaşlı hastalarda veya daha önceden kalp hastalığı olanlarda amoxapinin intrakardiyak iletim zamanı veya EKG üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar tamamlanmamıştır.

Trazadon trisiklik antidepresanlardan daha düşük kardiyotoksositeye sahiptir. Trazadon ile palpasyon, taşikardi ve hipotansiyon gibi yan etkiler sık kaydedilmemiştir. Tabii bu böyle yan etkilerin bulunmadığından çok bu konuda bir kayıt/yayın eksikliğini ifade etmelidir. Daha önceden kardiyovasküler hastalığı olanlarda trazadonun ventriküler iritabiliteyi kötüleştirebileceğini ileri süren vaka raporları vardır. Kardiyovasküler sorunları olan hastalarda trazadonun relatif emniyeti ilave değerlendirmelere gereksinim gösterir. Dozaşımında (trazadonun) uyuşukluk, ataksi ve ağız kuruluğu meydana gelir. Bir zehirlenme merkezine bildirilen 70 kişilik dozaşımı serisinde sadece 1 ölüm vakası kaydedilmiştir ve bu vakada ölüme neden olabilecek başka faktörler de söz konusudur. Dozaşımı çalışmaları trazadonun kardiyak etkileri olmadığı fikrini desteklemektedir.

Alprozolam ve bupropionun terapötik doz ve doz aşımı seviyelerinde kardiyak etkileri üzerine yayınlanan çalışmalar anlamlı sonuçlar çıkarmak için oldukça azdır. Bir benzodiazepin olan alprozolamın, benzodiazepin benzeri bir kardiyak profile sahip olabileceği (yani önemsiz etki veya etkisiz) söylenebilir. Ortostatik hipotansiyonlu hastalarda yapılan çalışmalar bupropionun kan basıncı üzerine ve amip-



triptiline mukayesede kalp atım sayısı üzerine etkisi olmadığı fikrini vermektedir. Benzer biçimde dozaşımı konusundaki az sayıdaki bilgi de bupropionun kalp atım sayısı, kan basıncı veya EKG üzerine ters bir etkisi olmadığını göstermektedir.

4. SONUÇLAR

İkinci jenerasyon antidepresanlar olarak anılan ilaçlar hastalara herhangi bir avantaj sunmuş mudur? Bu sorunun cevabına etkinlik, etkinin başlama hızı ve yan etki profilleri açısından yaklaşılr. İlk iki açıdan bu yeni ilaçlar herhangi bir avantaj sağlamazlar. Üçüncü açıdan ise tartışmalı avantajları vardır. Onların kullanımında temel düşünce şu olmalıdır: Avantajları dezavantajlarından baskın mıdır? Bariz olarak görülmektedir ki, bu yeni ilaçlar daha az antikolinergik ve kardiyovasküler etkilere sahiptir ve dozaşımları trisikliklerden daha emniyetlidir. Fakat her ilaç kullanımında kendine özgü etkilere sahiptir. Trisiklikler ile tedavinin başarısız kaldığı vakalarda, kardiyovasküler bozukluğu olanlarda veya yaşlılarda ilk tercih edile-

cek ilaç olarak ikinci jenerasyon antidepresanlardan biri düşünülebilir. Daha süratli etki gösteren, daha fazla sayıda depresyonu hafifleten ve farklı profil yerine daha nadir yan etkiler gösteren antidepresanlar üçüncü veya dördüncü jenerasyonu oluşturabileceklerdir. Bu ilaçlar klinik kullanıma sunulabildiğinde, tedavide bariz bir gelişme sağlayacaklar ve ilk tercih edilecek ilaç olacaklardır. Bu meyanda günümüzde klinik araştırmaları süren sitalopram, femoxitin, moklobenid, deprenyl, paroxetin ve tandamin gibi bir dizi antidepresan ilaç sayılabilir. Bunlardan herhangi birinin ideal antidepresan olup olmayacağını zaman gösterecektir.

Çevirenin Notu:

1. Bu makalede anılan ikinci jenerasyon antidepresanlardan Türkiye'de sadece mianserin ve maprotilinin farmasötik preparatı mevcuttur.
2. Orijinal metnin sonundaki "ikinci jenerasyon antidepresanlardan Avustralya'da bulunanların isimleri" ile ilgili tablo çıkarılmıştır.

Çeviren: Ecz. İ.Tayfun UZBAY*

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Farmakoloji ABD.