

## Antidepresan İlaçlar

Yrd. Doç. Dr. Emrah SONGUR  
GÖÜ Tıp Fakültesi  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

## Antidepresan İlaçlar ve Depresyon

- Birçok potansiyel kullanım alanları olmasına rağmen esas kullanım endikasyonları **Major Depresif Bozukluk**'tur (MDB).
- Tedavi edilmeyen ataklar **6-24** ay sürebilir.
- MDB geçiren bir hasta **5 yıl içinde %70** olasılıkla tekrar hastalanır.
- Tedavi edilmeyen hastalık **kronikleşir**.
- MDB tanısı konmuş hastaların yaşam boyu intihar riski **%15**'dir.

## Antidepresan İlaçlarla Tedavi Tanımlar

- Antidepresan tedaviyle belirtiler en az %50 düzelmişse tedaviye yanıt alınmış (**response**) kabul edilir.
- Tüm belirtiler düzeldikten sonra ilk birkaç ay (en az 2 ay) düzelme (**remission**), 6 aydan sonra da iyileşme (**recovery**) kabul edilir.
- Depresyon düzelmeden hemen önce veya ilk birkaç ay içinde tekrar başlarsa buna depresme (**relaps**), iyileşmeden sonra tekrar başlarsa yenilenmeden (**recurrence**) bahsedilir.

## Psikiyatriye sevk edilmesi gereken depresyon hastaları

- **İntihar** riski olanlar,
- **Psikotik depresyon** olguları,
- **Bipolar bozukluğun depresyon atağında** olanlar,
- Komplikasyonlara neden olabilecek **ek bir hastalık** eşlik eden olgular,
- **Tedaviye dirençli depresyon** olguları,
- Yemeyi-içmeyi, oral ilaç alımını **reddeden** hastalar,
- **Hamile** hastalar

## Antidepresan İlaçlarla Tedavi (Devam)

- İlaç tedavisiyle başarı oranı **%70-75**'dir.
  - Dirençli olguların özel tedavisi ve değişik terapötik yaklaşımlarla tedavi oranı **%85-90**'a kadar yükselir.
- İlaç tedavisinin etkisi **2-3 hafta içinde** ortaya çıkar hatta bu süre **6-8 haftaya kadar** uzayabilir.
- Önce bedensel belirtiler (uyku, iştah, psikomotor retardasyon) → sonra karamsarlık, umutsuzluk, intihar etme düşüncelerinde düzelme olur.
  - Ara dönemde **intihar riski** artar

## PROZAC® FLUOXETINE CAPSULES, USP FLUOXETINE ORAL SOLUTION, USP FLUOXETINE DELAYED-RELEASE CAPSULES, USP

### WARNING

Suicidality and Antidepressant Drugs — Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of Prozac or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction in risk with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older. Depression and certain other psychiatric disorders are themselves associated with increases in the risk of suicide. Patients of all ages who are started on antidepressant therapy should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, or unusual changes in behavior. Families and caregivers should be advised of the need for close observation and communication with the prescriber. Prozac is approved for use in pediatric patients with MDD and obsessive compulsive disorder (OCD). (See WARNINGS, Clinical Worsening and Suicide Risk, PRECAUTIONS, Information for Patients, and PRECAUTIONS, Pediatric Use.)

## Antidepresanların Ortak Özellikleri

- Tüm antidepresanlar MSS'de **serotonerjik ve/veya katekolaminerjik sistemi** etkilerler.
  - Presinaptik gerilimi inhibe eder
  - Katabolizmayı bloke eder
  - Reseptörlerde agonist ya da antagonist etki yapar
- Sonuçta akut dönemde monoaminerjik iletim artar. → Kronik dönemde bazı reseptörlerin *downregülasyonuna* yani nöronal adaptasyon sürecine bağlı olarak klinik etkiler ortaya çıkar.
  - G proteinlerinin modülasyonu
  - İkincil haberci sistemleri
  - Gen ekspresyonu üzerine etkilerle

## Antidepresan İlaçlar (Devam)

- Antidepresan ilacın değiştirilmesi durumunda yeni seçilecek ilacın başka bir gruptan olmasına dikkat etmek gerekir.
- Hatanın **antidepresan ilaç tedavisine dirençli** olduğunu söyleyebilmek için;
  - En az iki değişik gruptan ilaç uygun dozda ve uygun sürede kullanılmış olmalıdır.

## Antidepresan Tedavisinin Temel İlkeleri

- 1. Uygun ilaç**
  - Antidepresan ilaçların antidepresan etkinlikleri arasında fark yoktur.
    - Önceden kestirilemeyen nedenlerle bazı antidepresan ilaçlar bazı hastalara daha iyi gelmektedir.
- 2. Yeterli doz**
  - Akut atağın remisyonunu sağlayan doz
- 3. Yeterli süre**
  - Akut major depresyonda uygun tedavi en az 6-8 hafta uygulanmalıdır.
  - 4 hafta ilaç tedavisinden sonra;
    - Tam yanıt alınanlarda tedavi en az 4-6 ay (1 yıl) devam ettirilir.
    - Kısmi yanıt alınanlarda 2 hafta sonra tam yanıt alınabilir.
    - Yanıt alınmayanlarda;
      - İlaç dozu artırılır ya da
      - Başka bir ilaca geçilir ya da
      - Güçlendirme tedavisi yapılır. (tiroid hormonu, Li, amfetamin veya metilfenidat gibi stimulanlar)
      - Antidepresan ilaç kombinasyonları (çok dikkatlice)

## Antidepresan İlaçlarla Tedavi (Devam)

- Depresyon çoğu zaman tekrarlayan bir hastalıktır.
  - İlk ataktan sonra %50, 3. ataktan sonra %90 tekrarlar
  - DSÖ son 5 yılda iki veya daha fazla atak geçirenler için idame tedavisi önermektedir.

## Antidepresan İlaçlarla Tedavi İlaç Tedavisinin Kesilmesi

- Antidepresanların kesimi **relaps belirtilerine dikkat** edilerek yapılmalıdır.
- Ani ilaç kesilmesi durumlarında kesilme belirtileri ortaya çıkabilir.
  - **Trisiklik Antidepresanlar**
    - Kesilme belirtileri: ishal, terlemede artış, bunaltı ve baş dönmesi
      - 3-4 haftada bir 25 mg azaltılarak
  - **Serotonerjik ajanlar**
    - Kesilme belirtileri: grip benzeri, bulantı, ishal, uykusuzluk, kas ağrısı, yorgunluk, huzursuzluk, baş dönmesi, canlı rüyalar, elektrik şoku gibi bir his
      - Bir doz fluoksetin
      - Kısa süre benzodiazepin

## Antidepresan İlaçlar

- Trisiklik Antidepresanlar (TSA)
- Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)
- Seçici Noradrenalin ve Serotonin Gerilimi İnhibitörü (SNRI)
- Geriye Dönüştürücü Monoaminoksidaz İnhibitörleri (MAOi)

## Trisiklik Antidepresanlar

- **Amitriptilin** (10, 25 mg draje)
  - Laroxyl®
- **Klomipramin** (10, 25 mg draje, SR 75 mg tb)
  - Anafranil®
- **İmipramin** (10, 25 mg draje)
  - Tofranil®
- **Opipramol** (50 mg tb veya draje)
  - Insidon®, Insomin®, Deprenil®

## Trisiklik Antidepresanlar

- Günde **25-50 mg** dozlarla başlanır ve **2-3 günde bir 50 mg** arttırılarak **150 mg/gün'e** çıkarılır.
  - Dozun **1/3'ü sabah 2/3'ü akşam** verilebilir.
    - Yaşlılarda doz üçe bölünerek verilebilir.
  - Yarı ömürleri uzun olduğundan 2 haftadan sonra geceleri tek doz 150 mg verilebilir.
    - Böylece yan etkiler gece saatlerinde uyku saatleriyle sınırlı kalır.
    - Yalnız imipramin (Tofranil®) uykunun 4. evresini bozduğundan sabah verilir. Uyku derinliğini azalttığından enürezis ve dış gıcırdatmada geceleri verilir.

## Trisiklik Antidepresanlar

### Yan Etkileri

- **Antikolinjerik**
  - Periferik
    - Ağiz kuruluğu
    - Kabızlık
    - Taşikardi
    - Görme bulanıklığı
    - İdrar retansiyonu ve yapma güçlüğü
  - Santral
    - Bellek ve dikkat bozukluğu
- **Antihistaminik**
  - Sedasyon
  - Kilo alımı
- **Kardiyak**
  - Ortostatik hipotansiyon
  - Aritmi
- **Cinsel**
  - İmpotans (erektile disfonksiyon)
  - Anormal ejakülasyon (retrograd) veya anorgazmi
- **Nörolojik**
  - Termor
  - Doza bağlı nöbet riski
- **Diğer**
  - Saç dökülmesi
  - Ciltte alerjik veya hipersensitivite reaksiyonları (nadir)

## Trisiklik Antidepresanlar

### Aşırı Doz Alımı

- TSA'lar **intihar etme maksadıyla** çok sayıda alınabilir.
  - İntihar riski yüksek hastalarda bu nedenle kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır.
- **Ana komplikasyonlar;**
  - **Nöropsikiyatrik bozukluklar,**
  - **Hipotansiyon,**
  - **Aritmiler,**
  - **Nöbetler**
- Ölüm **kinidin benzeri etkiden** olur.

## Trisiklik Antidepresanlar

### Aşırı Doz Alımı – Antikolinjerik Deliryum

- **Önemli bir acil tablodur.**
- **Belirtiler;**
  - **Kuru cilt ve mukoza membranları,**
  - **Dilate pupiller,**
  - **Bağırsak seslerinde azalma veya yok olma,**
  - **Taşikardi**
- **Tedavisinde;**
  - Antikolinesteraz inhibitörü **fizostigmin** 1 ampul IV verilir. (1-2 mg IV, dakikada 1 mg geçmemeli) → 15 dakikada hastanın bilinci açılırsa antikolinjerik zehirlenme tansısı kesinleşir. (**kolinerjik krize sebep olacağından tekrarlanarak kullanılmaz**)

## Seçici Serotonin Geri Alım

### İnhibitörleri (SSRI)

- **Sertralin** (50, 100 mg tb)
  - Lustral®, Seralin®, Selectra®, As-Sertal®, Lustec®, Misol®, Serdep®, Serotop®, Serteve®, Zelett®
- **Sitalopram** (20, 40 mg tb)
  - Cipram®, Citol®, As-Cilog®, Citara®, Citexam®, Citolap®, Citolixin®, Citrex®, Copsam®, Estioplram®, Laira®, Pasilopram®, Relaxol®, Sintab®, VodélaX®
- **Essitalopram** (5,10,20 mg tb, 10mg/ml oral damla, 10,15, 20 mg efervesan tb)
  - Cipralax®, Avertyn®, Citoles®, Elitrex®, Eslong®, Eslorex®, Esmax®, Esplus®, Esram®, Estilom®, Exeram®, Losiram®, Loures®, Sevit®, Sevpram®, Sitela®, Tiopram®, Zendor®
- **Fluoksetin** (20 mg kapsül, 20mg/5ml oral çözelti)
  - Prozac®, Depreks®, Florak®, Foxeteve®, Fulsac®, Zedprex®)
- **Fluvoksamin** (100 mg tb)
  - Faverin®, Fluvamteva®, Revoxin®
- **Paroksetin** (10,20,30,40 mg tb)
  - Paxil®, Paxera®, As-Paroks®, Limsa®, Nokturn®, Paxotin®, Seroxat®, Xetanor®

#### Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

- **Daha kolay tolere edilebilen yan etkileri ve kullanım kolaylığı** sebebiyle tercih edilirler.
- Tedavi dozları genelde preparat dozlarıyla aynıdır.

#### Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) Yan Etkileri

- Gastrointestinal
  - *Mide bulantısı, kusma, ishal*
  - Genelde **doza bağlı ve geçici**
  - Tok karna alınarak bu yan etkiler engellenebilir.
- Stimülasyon ve uyku bozukluğu
  - Bazı hastalarda; *huzursuzluk, irkilme, kas gerginliği ve uyku bozukluğundan* yakınırılar.
  - Anksiyetesi olan hastalarda ilaç düşük dozdan başlanır ve gerekirse tedavinin başlangıcında benzodiazepin kullanımı faydalı olabilir.

#### Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) Yan Etkileri (Devam)

- Kilo alımı veya kaybı
  - Çoğu hastada SSRI'lar kilo alımı yapmasa da her iki yan etki de görülebilir.
  - Özellikle **fluoksetin ile kilo kaybının geçici** olduğu gösterilmiştir.
- Cinsel yan etkiler
  - Libidoda azalma, anorgazmi, ejakülasyonda gecikme
  - Zamanla bu yan etkilere **tolerans** gelişebilir.

#### Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) Yan Etkileri (Devam)

- Sedasyon
  - Nadir de olsa görülebilir.
  - Daha düşük doz ilaç kullanılabilir.
- Nörolojik
  - Tedavinin erken dönemlerinde **gerilim tipi baş ağrıları** olabilir.
    - **Ağrı kesiciye** iyi yanıt verir.
  - Mevcut **migren ağrıları** artabilir.
    - Başlangıçta migren ağrıları artsa **da zamanla azalır**.
  - Akatizi, tremor, distoni, Parkinson hastalığının kötüleşmesi (nadir)

#### Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) Yan Etkileri (Devam)

- Canlı rüyalar
- Uygunsuz Antidiüretik salınımı
- Cilt döküntüsü

#### Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) Yan Etkileri – Serotonin Sendromu

- Genelde iki veya daha fazla serotonerjik ajanın kullanımında ortaya çıksa da mono terapide de görülebilir.
- Letarji, huzursuzluk, konfüzyon, flushing, aşırı terleme, tremor, myoklonik sızramalar → Hipertermi, hipertonsite, rabdomyoliz ve renal yetmezlik → **ÖLÜM**
- Serotonerjik ajan biran önce kesilir + destek tedavisi

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)  
Aşırı Doz Alım

- Terapötik indekslerinin yüksek olması belirgin avantajdır.
  - Her 1 milyon reçetede SSRI'lar ile görülen ölüm riski < TSA ve MAOi

Seçici Noradrenalin ve Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

- **Venlafaksin** (37,5, 75, 150, 225 mg mikropellet kapsül veya tb)
  - Efexor XR®, Faxiven XR®, Sulinex®, Venegiz XR®, Veniba XR®, Venladedep XR®, Vessril XR®
- **Duloksetin** (20, 30, 60 mg kapsül)
  - Cymbalta®, Dosetia®, Dulester®, Duloxx®, Duxet®, Dyloxia®, Ludox®, Nexetin®, Zedulox®
- **Mianserin** (25, 50 mg kapsül)
  - Ixel®

Seçici Noradrenalin ve Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

- Venlafaksin **düşük dozlarda serotonin geri alımını, yüksek dozlarda ise noradrenalin geri alımını** inhibe eder.
- Diğer antidepresanlara yanıt alınamamış hastalarda etkili olabileceği belirtilmektedir.
- Uzun salınımlı formu (XR) **günde bir kez** kullanılabilir.

Seçici Noradrenalin ve Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)  
Yan Etkiler

- Erken stimülasyon, gastrointestinal ve cinsel yan etkileri, geçici kesilme belirtileri SSRI'lara benzer.
- Daha yüksek dozlarda görülen anksiyete ve hipertansiyon yan etkilerinden noradrenerjik sistem aktivitesi sorumludur.
- Özellikle **> 300 mg/gün dozlarda hipertansiyon** yan etkisi görülür.
  - HT hastalarında dikkat edilmeli.

Geriye Dönüştürücü Monoaminoksidaz İnhibitörleri (MAOi)

- Moklobemid (Aurorix®, 150, 300 mg film tb) Türkiye'deki tek MAOi ilaçtır.
- Tedavi dozu 300-450 mg/gün.
  - Zorunlu hallerde 600 mg/gün
  - İki ya da üç doza bölünerek kullanılabilir.
- SSRI'lara geçiş için ~~ara dönem~~ gerekmez.
- Antikolinergik yan etkisi yok, kardiyovasküler etkileri çok az, ortostatik hipotansiyon, sedasyon ve cinsel işlev bozukluğuna yol açmaz.

Geriye Dönüştürücü Monoaminoksidaz İnhibitörleri (MAOi) (Devam)

- Yan etkileri;
  - Bulantı, baş dönmesi, ajitasyon, başağrısı, parestezi, ağız kuruluğu, gastrointestinal şikayetler, uykusuzluk
- Aşırı doz alım;
  - Toksikitesi düşüktür.
  - 20,5 gr'a kadar alındığında bile önemli komplikasyon görülmemiştir.

## Bupropion

- Wellbutrin®, Zyban®
  - 150, 300 mg film kaplı tb
- Depresyon ve sigarayı bıraktırma tedavisinde kullanılır.
- Özellikleri;
  - Zayıf noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörü
  - Dopamin taşıyıcısı üzerine etkileri var
  - Birçok nikotinik asetilkolin reseptörü için non-competitive antagonist
- Yan etkileri;
  - Insomnia, baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, ağız kuruluğu, kusma, kabızlık
- Nöbet eşiğini düşürdüğünde EKT etkinliğini azaltır ve epilepsi hastalarında kullanılmamalıdır.

## Antidepresanların Depresyon Dışında Kullanımları

- Obsesif Kompulsif Bozukluk
  - SSRI, klomipramin (en etkili)
  - Depresyonda kullanılanlardan daha yüksek dozlarda
  - Yanıt geç alınır (10-12 hafta)
- Panik Bozukluğu
  - Birçok antidepresan etkilidir.
  - TSA'lardan klomipramin ve imipramin tercih edilir.
  - SSRI'lar ve TSA'lar düşük doz başlanır ve yavaşça artırılır.
  - TSA'lar 75-100 mg/gün'e kadar çıkılır, SSRI'lar standart dozlarda kullanılır.

## Antidepresanların Depresyon Dışında Kullanımları (Devam)

- Yaygın anksiyete bozukluğu
  - Antidepresanların standart dozları (TSA, SSRI, MAOi)
- Blumia Nervosa
  - TSA, SSRI, MAOi
- Distimi
  - SSRI
- Sosyal fobi
  - SSRI, MAOi
- Posttravmatik Stres Bozukluğu
  - SSRI, TSA
- Spastik kolon
  - TSA
- Enürezis
  - TSA
- Nöropatik ağrı
  - TSA
- Migren
  - TSA, SSRI

## Antidepresan Seçiminde Rehber

<i>Unipolar depresyon</i>	Tüm antidepresanlar eşit etkili: Önceki yanıt, yan etki, komorbid medikal rahatsızlık ve psikotik bozukluğa göre seçim yapılır.
<i>Depresyon ve melankoli</i>	TSA
<i>Atipik depresyon</i>	SSRI, MAOi
<i>Psikotik özellikli depresyon</i>	Antidepresan + Antipsikotik veya EKT Bupropion'dan kaçın
<i>Bipolar depresyon</i>	Li, Lamotrijin
<i>Depresyon + OKB</i>	SSRI, klomipramin
<i>Depresyon + Panik Bozukluğu</i>	SSRI, TSA, MAOi
<i>Depresyon + Nöbet</i>	Bupropion ve TSA'dan kaçın
<i>Depresyon + Parkinson Hastalığı</i>	Bupropion
<i>Depresyon + Cinsel İşlev Bozukluğu</i>	Bupropion, Mirtazapin, MAOi