

Antidepresan ve antimanik ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Son güncelleme: 20.10.2010

Konuşma planı

- Bu konuda anlatılacak ilaçların toplu tanıtımı
- Depresyon ve maninin tanımlanması
- Trisiklik antidepresanlar
- Atipik antidepresanlar
- Selektif serotonin reuptake inhibitörleri
- MAO inhibitörleri
- Antimanik ilaçlar

2/51

Trisiklik antidepresanlar

- Amitriptilin (Laroxyl)
- Desipramin (*Norpramin*)
- Doksepin (*Sinequan*)
- İmipramin (Tofranil)
- Klomipramin (Anafranil)
- Nortriptilin (*Aventyl*)
- Opipramol (İnsidon)
- Protriptilin (*Vivactil*)
- Trimipramin (*Surmontil*)

3/51

Atipik antidepresanlar

- Amoksapin (*Asendin*)
 - Bupropion (Zyban)
 - Duloksetin (*Cymbalta*)*
 - Maprotilin (Ludiomil)
 - Mianserin (Tolvon)
 - Milnasipran (Ixel)*
 - Mirtazapin (Remeron)
 - Nefazodon (*Serzone*)
 - Reboksetin (Edronax)
 - Tianeptin (Stablon)
 - Trazodon (Desyrel)
 - Viloksazin (*Vivalan*)
 - Venlafaksin (Efexor)*
- * Serotonin noradrenalin reuptake inhibitörleri

4/51

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)

- Essitalopram (Cipralext)
- Fluoksetin (Prozac)
- Fluvoksamin (Faverin)
- Paroksetin (Seroxat)
- Sertralin (Lustral)
- Sitalopram (Cipram)

5/51

Monoamin oksidaz inhibitörleri

- Moklobemid (Aurorix)
- İproniazid (*Marsilid*)
- İzokarboksazid (*Marplan*)
- Fenelzin (*Nardil*)
- Tranilspromin (*Parnate*)
- Selejilin (*Emsan*)

6/51

Mani tedavisinde kullanılan ilaçlar

- Karbamazepin (Tegretol)
- Gabapentin (Neurontin)
- Lityum (Lithuril)
- Valproat (Convulex)

7/51

Depresyon ve mani I

- **Depresyon**, çökkün ve hüzünlü ruh hali ve birçok psikolojik ve fiziksel belirti oluşturan bir durumdur.
- **Reaktif depresyon**, predispozisyonu olan kişide, görünürde katlanılmaz bir duruma bağlı olarak ortaya çıkan geçici duygusal bozukluktur.
- **Bipolar affektif hastalık** (psikoz manik-depresif, PMD), ciddi mizaç değişiklikleri olan ve genellikle remisyon ve rekürrenslerle seyretme eğilimi gösteren majör mental bozukluktur. Manik fazda hasta aşırı duygusal tepkiler gösterir, hiperaktiftir, depresif fazda ise depresif bir mizaç gösterir, anksiyetesi vardır ve stupora gidebilecek fiziksel bir yavaşlama halinde olabilir. Bu bozuklukta, hasta her iki tipe en az bir kez girer.

8/51

Depresyon ve mani II

- **Majör depresyon** (endojen depresyon), görünürde çökkün ruh haline süreleyecek herhangi bir durum veya sağlık sorunu olmaksızın ortaya çıkan depresyondur.
- **Mani** (taşkınlık), aşırı heyecan, fikir uçuşması ve düzensiz dikkatle birlikte artmış psikomotor aktivite ile karakterize bir emosyonel hastalıktır.
- **Panik**, şiddetli ve sebepsiz korku ve tedirginliktir.

9/51

Depresyon yapabilen bazı ilaçlar

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Amfetamin bırakılması• β blokerler• Glukokortikoidler• İsoetretinoin | <ul style="list-style-type: none">• Levodopa• Reserpin• Santral etkili antihipertansifler |
|--|---|

10/51

Antidepresan ilaçlar (timoleptikler) I

- Hepsi direkt veya indirekt yolla beyinde noradrenalin, dopamin ve/veya serotoninin etkilerini potansiyelize ederler.
- Depresyonun beyin belli bölgelerinde noradrenalin, serotonin gibi monoaminlerin yetersizliğine, maninin ise tersi yani bu nörotransmitterlerin fazlalığına bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Başta trisiklikler olmak üzere antidepresan ilaçlar pek çok biyolojik sistemi etkilemektedirler.

11/51

Antidepresan ilaçlar (timoleptikler) II

- Elimizin altında, hangi hastanın hangi ilaçtan daha fazla yarar görebileceği yönünde somut veri yoktur.
- Benzodiazepin grubu ilaçların yeşil reçeteye satılmaları ve önemli derecede bağımlılık oluşturmaları nedeniyle antidepresanlar, anksiyolitik, sedatif ve hipnotik amaçlarla da daha çok kullanılmaya başlanmıştır.
- Bu ilaçların gittikçe daha fazla kullanılmalarının bir başka nedeni de uzun süre (yıllarca) kullanılsalar bile etkilerinin azalmamasıdır.

12/51

Antidepresan ilaçlar (timoleptikler) III

- Toplumda depresyonun insidansının yüksek olması, ilaçların tedavide uzun süre kullanılmaları, bu ilaçlardan başka endikasyonlar için yararlanılmaları, antidepresan ilaçların pazar paylarını çok fazla yükseltmiş ve onları en çok satılan ilaçların arasına yerleştirmiştir.
- Ancak, bu ilaçlar pek çok biyolojik sistemi etkiledikleri için “zararsız” kabul edilemezler. Bu bölümde bu ilaçların “artıları ve eksileri” tanımlanmıştır.

13/51

Antidepresan ilaçlar (timoleptikler) IV

- Trisiklik antidepresanlar klinikte ilk kullanılan antidepresanlardır (birinci kuşak), serotonin ve noradrenalinin nörona alınmasını nonselektif olarak engellerler.
- İkinci ve üçüncü kuşaklar (heterosiklikler) birçok açıdan trisikliklere benzerler ve yan etkilerin ve ilacın yüksek dozlarda güvenilirliğinin artırılması amacıyla geliştirilmişlerdir.
- Son zamanlarda serotoninin reuptake'ini selektif olarak inhibe eden ajanlar daha popüler olmaya başlamıştır.
- MAO inhibitörleri ise daha az sıklıkla kullanılan antidepresan ajanlardandır.

14/51

Trisiklik antidepresanlar (TCA)

- Amitriptilin
- Desipramin
- Doksepin
- İmipramin
- Klomipramin
- Nortriptilin
- Opiamol
- Protriptilin
- Trimipramin

15/51

Trisiklik antidepresanların etki mekanizmaları

- Serotonin ve noradrenalinin nörona alınmasını nonselektif olarak engellerler. Etkileri ve yan etkileri benzerdir.
- Bu ilaçlar etkilerini kaybetmeden uzun süre kullanılabilirler.
- Uygulanır uygulanmaz nörotransmitter geri alınması bloke olur, anksiyolitik etki gösterirler, ancak antidepresan etki 2-4 haftada ortaya çıkar.
- Bu durum beyinde monoamin reseptör dansitesinin değişmesine bağlanabilir.

16/51

Trisiklik antidepresanların kullanımları

- Esas olarak majör depresyon ve panik bozukluklarda kullanılırlar.
- Klomipramin ayrıca obsesif kompulsif bozukluklarda, fobik durumlarda ve narkolepsi-kataplekside kullanılır.
- İmipramin, mesane sfinkterini kastığı için 6 yaşın üstünde gece yatak ıslatan çocuklarda (*enuresis nocturna*) kullanılır. Ayrıca çocuklarda dikkat eksikliği tedavisinde endikedir.

17/51

Trisiklik antidepresanların farmakokinetik özellikleri

- Oral yoldan absorpsiyonları iyidir. Lipofilik olduklarından santral sinir sistemine geçişleri de iyidir.
- Karaciğerden değişik derecelerde ilk geçiş etkisine sahiptirler bu nedenle biyoyararlanımları düşüktür ve düşük olabilir.
- Hepatik mikrozomal enzimlerle metabolize olduktan sonra glukronik asitle konjuge olurlar.
- İnaktif metabolitleri böbrekle atılır.
- Terapötik penceresi dardır.

18/51

Trisiklik antidepresanların yan etkileri

- Trisiklik antidepresanlar, muskarinik, histaminerjik, α -adrenerjik ve serotoninerjik reseptörleri de bloke ederler.
- Başlıca yan etkileri, ağız kuruluğu, konstipasyon, midriasis, bulanık görme, sedasyon, ortostatik hipotansiyon, felç, mani, impotans, kardiyotoksisite, taşikardi, uygunsuz ADH salınımı, galaktore ve periferik nöropatidir. Fiziksel ve psikolojik bağımlılık bildirilmiştir. Epilepsi ve glokoma şiddetlendirebilirler.
- İdrar retansiyonu, konstipasyon, ağız kuruması, görmede bulanıklık, konvulsiyon, muskarinik blokaj sonucu oluşur, ancak antikolinerjik özelliklerine karşı kısa sürede tolerans gelişir. Ortostatik hipotansiyon ve sedasyon ise α -adrenerjik reseptör blokajı sonucu oluşur.

19/51

Trisiklik antidepresanların yan etkileri

Sedasyon	Uyku hali, diğer sedatif ilaçlarla aditif etkiler
Sempatomimetik	Tremor, insomnia
Antimuskarinik	Görme bulanıklığı, konstipasyon, konfüzyon, idrar yapma güçlüğü
Kardiyovasküler	Ortostatik hipotansiyon, aritmiler, ileti problemleri
Psikiyatrik	Psikozun alevlenmesi, yoksunluk sendromu
Nörolojik	Nöbetler
Metabolik-endokrin	Kilo alma, seksüel problemler

20/51

Trisiklik antidepresanların ilaç etkileşimleri

- MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılırlarsa, hipertansiyon, hiperpireksi, konvulsiyon ve koma gelişebilir.
- Etanol ve diğer santral sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanılırsa toksik sedasyon oluşabilir.
- Direkt etkili adrenerjik ilaçlar sinaptik aralıktan uzaklaştırılmalarını önleyerek biyojenik aminlerin etkilerini arttırmaları.
- İndirekt etkili sempatomimetik ilaçların etkilerini, hücre içi etki yerlerine ulaşmalarını önleyerek bloke ederler.
- Anestetiklerle etkileşim görülebilir.

21/51

Atipik antidepresanlar (heterosiklikler)

- Atipik antidepresanlarda çoğunlukla antikolinergik ve diğer yan etkiler daha az gözlenir.
- Atipiklerin daha az ilaç etkileşim olasılığı vardır.

22/51

İkinci kuşak atipik antidepresanlar I

- Amoksapin
- Amineptin
- Tianeptin
- Bupropion
- Maprotilin
- Nomifensin
- Trazodon
- Viloksazin

23/51

İkinci kuşak atipik antidepresanlar II

- **Bupropion:** Noradrenalin ve dopamin reuptake'ini hafif inhibe eder, ancak etki mekanizması kesin değildir. Santral sinir sistemine stimulan etkisi vardır; felç yapabilir; sedasyon yapmaz. Nikotin bağımlılığı tedavisinde de kullanılır.
- **Maprotilin:** Noradrenalin geri alınmasının blokeridir. Atropin benzeri etki, konvulsiyonlar, felç, alerjik döküntüler, trisiklik antidepresanlara benzer akut toksisite yapabilir. Major avantajı yoktur.
- **Nomifensin:** Noradrenalin ve dopamin geri alınmasının blokeridir. Davranış stimülasyonu, uykusuzluk, diskinezi, alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Sedasyon yapmaz, atropin benzeri etkileri yoktur, kardiyovasküler etkileri yoktur, yüksek dozu güvenlidir. Ancak, yukarıda gözlenen yan etkilerin sık görülmesi nedeniyle kullanılmamaktadır.

24/51

İkinci kuşak atipik antidepresanlar III

- **Trazodon:** Serotonin geri alınmasının zayıf blokeridir. Ayrıca, 5-HT₂- ve α_2 -reseptör blokerdir. Sedasyon, konfüzyon, hipotansiyon, kardiyak aritmi yapabilir. Atropin benzeri etkileri yoktur, yüksek dozda güvenlidir.
- **Viloksazin:** Amfetamin benzeri stimulan etkisi vardır. Antikolinergik, kardiyotoksik ve prokonvulsif etkinliği zayıftır.

25/51

Üçüncü kuşak atipik antidepresanlar I

- Mianserin
- Mirtazapin
- Nefazodon
- Reboksetin

26/51

Üçüncü kuşak atipik antidepresanlar II

- **Mianserin:** 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ ve α_2 -reseptör blokerdir. Noradrenalin, serotonin ve dopamin reuptake inhibitörü değildir. Antikolinergik, kardiyovasküler yan etkisi yoktur. Yüksek dozları güvenlidir, ancak aplastik anemi yapabilir. Plazma yarılanma ömrü 12 saat kadardır. İnflamatuar bağırsak hastalıklarının tedavisinde de yararlı olabilir.
- **Mirtazapin:** 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, H₁ ve α_2 -reseptör blokerdir. Noradrenalin, serotonin ve dopamin reuptake inhibitörü değildir. Antikolinergik, kardiyovasküler yan etkisi yoktur. Yüksek dozları güvenlidir.
- **Nefazodon:** Trazodona benzer niteliklidir. Karaciğer yetmezliği oluşturması nedeniyle Türkiye’de ruhsatı iptal edilmiştir.
- **Reboksetin:** Daha çok noradrenalin selektif etkilidir.

27/51

Serotonin noradrenalin reuptake inhibitörleri

- Venlafaksin, milnasipran ve duloksetin, serotonin-noradrenalin reuptake inhibitörü (SNRI) olarak da adlandırılır.
- **Venlafaksin:** Serotonin geri alınmasının zayıf blokerdir. SSRI’ler gibi bulantı, anksiyete, seksüel disfonksiyon gibi yan etkileri vardır.

28/51

Atipik antidepresanların yan etkileri

Amoksapin	Trisikliklerin ve antipsikotiklerin yan etkilerine benzer etkiler
Maprotilin	Trisiklik yan etkilerine benzer etkiler
Mirtazapin	Somnolans, iştah artışı, kilo alma, baş dönmesi
Trazodon, nefazadon	Uyku hali, baş dönmesi, insomnia, bulantı, ajitasyon, priapizm
Venlafaksin	Bulantı, uykuya meyil, terleme, baş dönmesi, seksüel bozukluklar, hipertansiyon, anksiyete
Bupropion	Baş dönmesi, ağız kuruluğu, terleme, tremor, psikozun alevlenmesi, yüksek dozlarda nöbet oluşturma riski

29/51

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)

(fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram)

- Bu gruptaki ilaçlar serotonin reuptake'ini güçlü olarak inhibe ederlerken, dopamin ve noradrenalin reuptake'lerine önemli etki oluşturmazlar.
- Trisiklik antidepresanlardan daha az antikolinergik ve kardiyotoksik etkileri vardır.
- Ancak bu grup ilaçların bulantı, ishal, anksiyete, rahatsızlık hissi, uykusuzluk ve seksüel disfonksiyon yapıcı yan etkileri ve ilaç etkileşimleri ön plandadır.

30/51

Fluoksetin

- SSRI'in prototipidir. Majör depresyonda trisiklik antidepresanlar kadar etkilidir ve daha az yan etkisi vardır. Depresyon, blumia nervosa, obsesif kompulsif nevroz, anoreksia nervosa, panik bozukluk, diabetik nöropati, premenstruel sendromda kullanılır. Fluoksetin, trisiklik antidepresanlar, nöroleptik ilaçlar, bazı antiaritmik ve β -adrenerjik ilaçların eliminasyonundan sorumlu hepatik sitokrom P450 enzimlerini (CYP2C9, 2C19 ve 2D6) inhibe eder.
- **Yan etkileri:** Bulantı, anksiyete, uykusuzluk, cinsel fonksiyon bozukluğu, anoreksi, kilo kaybı, tremor, yüksek dozda epileptik nöbet.

31/51

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri

- Fenelzin
- İproniazid
- İsokarboksazid
- Moklobemid
- Tranilsipromin
- Selejilin

32/51

MAO inhibitörlerinin etki mekanizmaları ve kullanımları

- Nöronlarda ve kalın bağırsak, karaciğer gibi bazı dokularda bulunan mitokondrial enzim MAO'nun görevi, noradrenalin, dopamin, serotonin gibi nörotransmitterlerin inaktivasyonudur.
- MAO inhibisyonu sinaptik aralıkta ilgili transmitterlerin miktarını artırır.
- MAO_A enzimi esas olarak noradrenalin, serotonin ve triptamin metabolizmasından sorumludur.
- Özellikle atipik depresyonlarda ve fobilerde kullanılırlar. Antidepresan etki 2-4 hafta sonra ortaya çıkar.

33/51

Tip A ve Tip B MAO substrat ve inhibitörleri.

	Tip A	Tip B
Substratları	Noradrenalin Serotonin Dopamin Tiramin	Feniletilamin Benzilamin Dopamin Tiramin
Spesifik inhibitörleri	Klorjilin Moklobemid	Selejilin
Nonspesifik inhibitörleri		Fenelzin İproniazit İsokarboksazid Nialamid Parjilin Tranilsipromin

34/51

MAO inhibitörlerinin yan etkileri

- Sedasyon, postural hipotansiyon, uykusuzluk, kilo alma, nadiren karaciğer hasarı, ağız kuruluğu, görme bozukluğu, dizüri ve konstipasyon yapabilirler.
- Moklobemid MAO_A enzimine spesifik olup, yan etkileri diğerlerinden daha azdır.
- Fenelzin ve tranilspromin, amfetamin benzeri hafif uyarıcı etkilere sahiptir. Fenelzin periferik nöropati de yapabilir.
- İsokarboksazidin MAO'yu inhibe edici etkisi irreversibldir. Yan etkileri nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

35/51

MAO inhibitörlerinin ilaçlar ve besinlerle etkileşimleri

- İlaçlar ve gıdalarda bulunabilen (bira, şarap, peynir, tavuk ciğeri) tiramin gibi toksik maddelerin oksidatif deaminasyonunu katalizleyen oksidazları da bloke ettiklerinden MAO inhibitörleriyle sıklıkla ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimi sonucu özellikle hipertansiyon gelişebilir.
- Meperidin ile etkileşip hiperpireksi ve hipotansiyona yol açabilirler.

36/51

Serotonin sendromu

- Serotonin aktivitesini değiştiren iki ilacın birlikte alınmasıyla gerçekleşir. Özellikle serotonin reuptake inhibitörleri (selektif veya nonselektif) ile MAO inhibitörlerinin birlikte kullanılmasıyla ortaya çıkan ve hayati tehlike yaratan bir durumdur.
- řu belirtilerin en azından üçünün birlikte olması ile karakterizedir: Ajitasyon, ataksi, terleme, ateş, hiperrefleksi, miyoklonus, titreme ve mental bozukluklar.
- Konvulsiyon ve kardiyovasküler kollaps da görülebilmektedir. Bunu önlemek için antidepresan ilaç gruplarının birinden diğerine geçmeden önce en az 2 hafta beklenilmelidir.

37/51

Tablo 22.2: Antidepresan ilaçların yan etkileri.

Trisiklikler	
Sedasyon	Uyku hali, diğer sedatif ilaçlarla aditif etkiler
Sempatomimetik	Tremor, insomnia
Antimuskarinik	Görme bulanıklığı, konstipasyon, konfüzyon, idrar yapma güçlüğü
Kardiyovasküler	Ortostatik hipotansiyon, aritmiler, ileti problemleri
Psikiyatrik	Psikozun alevlenmesi, yoksunluk sendromu
Nörolojik	Nöbetler
Metabolik-endokrin	Kilo alma, seksüel problemler
MAO inhibitörleri	Uyku bozuklukları, kilo alma, postural hipotansiyon, seksüel bozukluklar (fenelzin)
Atipikler	
Amoksapin	Trisikliklerin yan etkilerine benzer etkiler ve antipsikotik yan etkilerinden bazıları
Maprotilin	Trisiklik yan etkilerine benzer etkiler
Mirtazapin	Somnolans, iştah artışı, kilo alma, baş dönmesi
Trazodon, nefazodon	Uyku hali, baş dönmesi, insomnia, bulantı, ajitasyon, priapizm
Venlafaksin	Bulantı, uykuya meyil, terleme, baş dönmesi, seksüel bozukluklar, hipertansiyon, anksiyete
Bupropion	Baş dönmesi, ağız kuruluğu, terleme, tremor, psikozun alevlenmesi, yüksek dozlarda nöbet oluşturma riski
Fluoksetin ve diğer SSRI	İnsomnia, tremor, gastrojeintestinal semptomlar, döküntüler, libido azalması, seksüel disfonksiyon, akut anksiyete

Kaynak 2 Tablo 30.5 temel alınmıştır.

38/51

Tablo 22.1: Antidepresan ilaçların ana gruplarının ve lityumun özellikleri. MAO, monoamin oksidaz inhibitörü; SSRI, selektif serotonin reuptake inhibitörü.

	Trisiklikler	Atipikler	SSRI	MAO inhibitörleri	Lityum
Etki devam süresi	1-3 gün	12-24 saat	1-3 gün	2-4 hafta (moklobemidde 12 saat)	1 gün
Etkinin başlama süresi	2-4 hafta	2-4 hafta (bazıları daha hızlı)	2-4 hafta	2-4 hafta	1-2 hafta
Mizaçta erken oluşturduğu etki	Sedasyon, disfori	Değişken, genellikle zayıf	Yok	Öfori	Yok
Akut yüksek dozda risk	Yüksek (kardiyak aritmi, felç, mani)	Değişken, felç veya aritmi oluşturabilirler	Düşük	Orta (felç, mani)	Aritmiler, felç, konfüzyon
İlaç etkileşimleri	Çok sayıda* (örn. alkol, anestetikler)	Az	MAO inhibitörleri ile kullanılmamalı*	Çok sayıda* (örn. efedrin, meperidin)	Düretikler

* Ayrıca bkz. Tablo 2.6 ve Tablo 2.7.

39/51

Tablo 22.3: Antidepresanların antihistaminik, antimuskarinik ve amin pompalarını bloke edici etkileri.

İlaç	Antihistaminik etki	Antimuskarinik etki	Reuptake inhibisyonu		
			Serotonin	Noradrenalin	Dopamin
Trisiklikler					
Amitriptilin	++	+++	+++	++	0
Desipramin	0	+	++	+++	0
Doksepin	+++	+++	++	+	0
İmipramin	+	++	+++	++	0
Klomipramin	+	++	+++	+++	0
Nortriptilin	++	++	++	+++	0
Protriptilin	+	++	+++	+++	0
Atipikler					
Amoksapin	+	++	+	++	+
Bupropion	0	0	0	+	+
Maprotilin	++	++	0	+++	0
Mirtazapin	+++	0	0	0	0
Nefazodon	+	+++	+, 0	0	0
Trazodon	0	0	++	0	0
Venlafaksin	0	0	+++	++	0
SSRI					
Fluoksetin	0	+	+++	0	0
Fluvoksamin	0	0	+++	0	0
Paroksetin	0	0	+++	0	0
Sertralin	0	0	+++	0	0
Sitalopram	0	0	+++	0	0

0 yok, + hafif, ++ orta, +++ yüksek.

40/51

Tablo 22.6: Antidepresanların hipotansif, kardiyotoksik, gastrointestinal ve kilo artışı yapıcı etkileri.

İlaç	Hipotansiyon	Kardiyotoksisite	Gastrointestinal	Kilo artışı
Trisiklikler				
Amitriptilin	+++	+++	0/+	++
Desipramin	+	++	0/+	+
Doksepin	++	+++	0/+	+++
İmipramin	++	+++	0/+	++
Klomipramin	+++	+++	+	++
Nortriptilin	+	++	0/+	+
Protriptilin	+	+++	0/+	+
Atipikler				
Amoksapin	+	++	0/+	+
Bupropion	0	0	++	0
Maprotilin	++	++	0/+	+
Mirtazapin	0/+	0	0/+	0/+
Nefazodon	0	0/+	++	+
Trazodon	+	0/+	++	+
Venlafaksin	0	0/+	+++	0
SSRI				
Fluoksetin	0	0	+++	0
Fluvoksamin	0	0	+++	0
Paroksetin	0	0	+++	0
Sertralin	0	0	+++	0
Sitalopram	0	0	+++	0

0 yok, + hafif, ++ orta, +++ yüksek.

41/51

Antimanik ilaçlar

42/51

Lityum tuzları

- Lityum karbonat olarak oral yolla alınır. Sedatif, depresan veya öfori yapıcı etkisi yoktur.
- Manik-depresif hastaların tedavisinde, manik atakların profilaksisinde kullanılır. Unipolar depresyonda da etkili olabilir.

43/51

Lityumun etki mekanizması

- Lityumun etki mekanizması kesin değildir. Araştırılan başlıca olasılıklar şunlardır:
 1. Elektrolitler ve iyon transportu üzerine etkili olabilir.
 2. Nörotransmitterler ve salgılanmaları üzerine etkili olabilir.
 3. Transmitter etkisini ileten ikincil haberciler üzerine etkili olabilir.
- Üç yaklaşımın sonuncusu en muhtemel olanıdır. Buna göre lityum inozitol substratlarının yeniden döngüye girmesini inhibe ederek, ikincil haberci kaynağı fosfotidilinositol-4,5-bifosfat'ın eksikliğine neden olabilir ve bu nedenle IP_3 ve DAG oluşumunu azaltabilir.

44/51

Lityumun farmakokinetik özellikleri

- Emilimi 6-8 saat içinde tamamlanır. Pik plazma seviyelerine 0.5-2 saat içinde ulaşır.
- Total vücut suyu içinde dağılır (0.5-0.6 L/kg). Vücutta metabolize olmaz.
- Tamamı glomerüler filtrata geçer ancak %80'i proksimal tübülden geri emilir; nefronun daha distal kısımlarından emilmez. Sadece idrarla atılır.
- Plazma yarılanma ömrü 20 saattir.

45/51

Lityumun dozu ve terapötik konsantrasyonu

- 0.5 meq/kg/günlük lityum dozu verildikten 1 hafta sonra, böbrek fonksiyonları normal ise serum konsantrasyonu istenen değerler olan 0.6-1.4 meq/L'ye ulaşır.
- Toksik etkileri nedeniyle serum konsantrasyonları izlenmelidir.
- 300 mg'lık lityum karbonat tabletleri 8 meq lityum içerir ve terapötik konsantrasyonların korunması için, erişkinlerin çoğunun günde 1200-1800 mg lityum kullanmaları gerekir.

46/51

Lityumun yan etkileri

- Güvenilirliđi ve terapötik indeksi düşüktür ve çok toksiktir. Tedavi sırasında kan düzeyi izlenmelidir.
- Tremor, ataksi, konfüzyon, konvülsiyon, susuzluk, poliüri (vazopressine dirençli, amiloride cevap veren nefrojenik diabetes insipidus), halsizlik, hipotiroidizm (bu özelliğinden dolayı tirotoksikoz tedavisinde kullanılabilir), kilo alma, libido azlığı, erektil disfonksiyon yapabilir.
- Böbreklerde kronik interstisyel nefrit ve minimal lezyona sebep olduğu gösterilmiştir. Kalpte bradikardi ve T dalgasında düzleşme yapabilir.
- Lökositoz yapar ve bu özelliğinden düşük lökositli hastalarda (örn. aplastik anemi) faydalanılabilir.
- Teratojenik etkilidir (gebelik kategorisi D), fetusta Ebstein anomalisi yapabilir.

47/51

Lityumun ilaç etkileşimleri

- Tiazitler lityum klirensini azaltır ve serum lityum düzeyini arttırlar. Osmotik diüretikler ve asetazolamid lityum klirensini hızlandırır.
- Metilksantinler renal kan akımını arttırarak lityumun renal klirensini hızlandırır.
- Lityum farmakolojik dozda kullanılan iyodürün antitiroid etkinliğini arttırır.
- İndometasin plazma lityum düzeyini arttırır.

48/51

Mani tedavisinde kullanılabilen lityum dışındaki diğer ilaçlar

Akut mani ve idame tedavisinde, lityuma refrakter durumlarda veya lityum kontrendike ise kullanılabilirler.

- **Antiepileptikler:** Valproik asit, karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, topiramet, tiagabin, lamotrijin.
- **Benzodiazepinler:** Klonazepam, lorazepam, alprazolam.
- **Nöroleptikler:** Olanzapin, klozapin, ketiapin.
- **Kalsiyum kanal blokerleri:** Nimodipin
- **L-triptofan:** Serotonin prekürsürüdür. Antidepresan ve antimanik etkisi vardır. Nötoksositeye yol açabilir.

49/51

Santral sinir sistemi stimulanları ve psikotomimetik ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
www.onersuzer.com

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
internet adresi:
www.farmakoloji.net

Teşekkürler

51/51