

Depresyonda İlaç Tedavisi: Özgül Serotonin Geri Alım Engelleyicileri

Uz. Dr. Aytül Gürsu HARİRİ*, Doç. Dr. M. Emin CEYLAN*

Özgül serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI), günümüzde major depresyonda olduğu kadar panik bozukluk ve saplantılı zorlantı bozukluğu gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde de etkinliği kabul edilmiş olan bir antidepresan sınıfıdır.

1987 yılında ilk sentezlenen SSRI zimelidindir. Fakat kullanımı sırasında Gullian Barre sendromuna neden olduğu anlaşıldıktan sonra terkedilmiştir (Yüksel 1998, Curzon 1998). Ardından sırasıyla, fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin, sitalopram sentezlenmiştir. Hepsi ülkemizde bulunmaktadır.

SSRI'ların Farmakokinetiği

SSRI'lar gastrointestinal sistemden nispeten yavaş olarak, besinlerden olumsuz etkilenmeden, hemen hemen tümüyle emilirler. Plazma konsantrasyonları 3-8 saat içinde pik yapar ve geniş dağılım gösterirler. SSRI'ların, serotonin geri alım engelleme işlevi açısından özgüllükleri şu şekilde sıralanmaktadır: sitalopram > paroksetin > sertralin > fluvoksamin > fluoksetin.

Fluoksetin, paroksetin ve sertralin plazma proteinlerine (alfa 1-asit glikoprotein) %95'den fazla bağlanırlar. Sitalopram (%50) ve fluvoksaminin

(%77) ise plazma proteinlerine bağlanma oranları daha düşüktür.

Tüm SSRI'lar karaciğerde oksidasyon ile metabolize olur ve CYP enzimleri için yarışır. Fakat, farklı CYP enzim alttiplerinde etki ederler. Bu durum birlikte kullanılan ilaçların SSRI ile etkileşimleri açısından büyük önem taşır (Yüksel 1998, Harvey ve Lane 1996, Nemeroff ve ark. 1996, Bernstein 1995, Kaplan ve ark. 1994).

Daha çok oksidasyon yoluyla metabolize olduğu halde, sigara içenlerde, içmeyenlere göre %23 oranında redüksiyon ile metabolize olduğunun gözlenmesi üzerine, fluvoksamin metabolizmasında CYP 1A2 enziminin rolü olabileceği düşünülmüştür. Fluvoksaminin idrarda 11 ayrı inaktif metaboliti saptanmıştır. Farmakokinetiği nonlinear özelliكتedir. Yani, plazma düzeyleri doz artışı ile ters orantılıdır. Bu nedenle optimal terapötik dozun belirlenmesi ve bunun için de, suboptimal dozlarda yanıt alınmıyorsa, son derece yavaş ve düşük dozlar halinde artırılması uygun olacaktır.

Fluoksetinin kısmen nonlinear bir farmakokinetiğe sahip olması nedeniyle farklı konsantrasyonlarda etkileştiği CYP enzimleri de farklıdır. Fluoksetinin CYP 2D6 ve 3A3/4 enzimlerinin her ikisini de inhibe ettiği düşünülmektedir. N-demetile formu olan aktif metaboliti norfluoksetin, daha çok CYP 2D6 ile ilişkilidir; fakat, aynı zamanda yüksek

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İSTANBUL

dozlarda iken otoinhibisyona uğradığı için CYP 3A3/4, 2C19, 2C9/10 gibi diğer CYP enzimlerini de etkilediği sanılmaktadır. Hatta CYP 2D6 ve CYP 3A3/4 enzimlerini, fluoksetinden daha kuvvetli olarak inhibe ettiği bilinmektedir. Fluoksetinin aktif metaboliti olan norfluoksetin serotonin gerilimini orjinal molekülden daha etkin ve daha özgül olarak engellemektedir. Plazma fluoksetin düzeyi hem kendisinin hem de aktif metabolitinin birlikte miktarını yansıtmaktadır. Fluoksetinin yarılanma ömrü, tek doz için 1.9 gün ve uzun süre kullanımında ise (multipl dozlarda) 5.7 gündür. Fakat, aktif metaboliti fluoksetinin yarılanma ömrünü daha da arttırmaktadır. Yarılanma ömrünün bu derece uzun olması, tedavinin kesilmesinden 1 hafta sonra bile, kararlı plazma seviyesini korumasına ve böylece terapötik etkinliği minimal seviyede bile olsa sürdürmesine, dolayısıyla yoksunluk sendromu görülmemesine imkan tanır. Ayrıca, diğer SSRI'lara göre, fluoksetinin antidepresan etkinliğinin daha erken ortaya çıkması da, bir çok klinisyen tarafından bu özelliğine bağlanmaktadır.

Paroksetin, oksidasyon ile önce bir ara ürüne metabolize olur ve bu da sonradan konjuge olarak atılır. Paroksetin, CYP 2D6 enzimi tarafından yıkılmakta ve aynı zamanda bu enzimi kendisi de inhibe ettiğinden, yıkılımına otoinhibisyon uygulamaktadır. Böylece, ilaç kesildiğinde CYP enzim inhibisyonu da ortadan kalkacağı için hızla yıkılarak idrarla atılır. Paroksetin ve benzer özelliğe sahip olan fluvoksamin, bu nedenle vücuttan en hızlı atılan SSRI'lardır. Bu hızlı atılım ise, bu iki SSRI'nın -diğerlerine göre- yoksunluk sendromu çıkarma riskini arttırmaktadır. Paroksetinin de, tıpkı fluvoksamin gibi, serotonin gerilimine etkili aktif bir metaboliti olmamasına rağmen, M2 metabolitinin belirgin olarak CYP 2D6 enzimini inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Etkisinin, nonlinear özellikte olduğu düşünülmektedir.

Sertralin, genel olarak oksidasyon yoluyla yıkılır ve dominant metaboliti N-desmetilsertralindir. N-desmetilsertralin, sertralinden 1/10-1/25 kadar daha az oranda serotonin gerilimini engeller. Bu da plazma düzeyine sadece %6-%15 oranında yansıtmaktadır. Bu nedenle doz ayarlanmasına gereksinim duyulmaz. Yarılanma ömrünü yaklaşık 62-104 saat kadar uzatmasına rağmen, ilaç değişimlerinde fluoksetinde olduğu kadar uzun süre ara vermeyi

gerektirmez. Sertralinin ortalama yarılanma ömrü tek ya da multipl dozlarda 26 saat olarak saptanmıştır. Sertralin metabolizmasında esas rolü CYP 2D6 oynar. Fakat in vivo deneylerde N-desmetilsertralinin CYP 3A3/4 enziminden daha çok etkilendiği saptanmıştır. Sertralin linear doz-yantı ilişkisi gösterir.

Sitalopram ise birincil olarak CYP 2C19 enzimi, ikincil olarak da CYP 2D6 enzimi ile metabolize olur. Linear farmakokinetik özellik gösterir; yani, dozu arttıkça plazma konsantrasyonu ve etkinliği artar. Linear özelliği nedeniyle tek veya multipl dozlarda yarılanma ömründe değişme olmaz (t = 33 saat).

SSRI'lar yaşlı popülasyonda (65 yaş üstü), gençlere göre farklı farmakokinetik özellikler gösterirler. Örneğin: Yaşlılarda paroksetin ve sitalopramın plazma konsantrasyonları, gençlerdekine göre yaklaşık %100 oranında fazladır. Bu nedenle yarı doz tedavi gerektirirler. Yaşlılarda SSRI plazma düzeylerinin daha yüksek olması, hem doza bağlı etkilerinden olan yan etkileri hem de CYP enzim inhibisyonu nedeniyle - özellikle farklı rahatsızlıklar için değişik ilaçlar kullanan yaşlılarda- olumsuz ilaç etkileşimleri açısından büyük önem taşır.

SSRI'lar karaciğerde oksidatif metabolizmaya uğrayarak büyük oranda polar metabolitler olarak idrarla atıldıklarından, özellikle karaciğer, böbrek ve kalp hastalarında kullanım özellikleri gerektirirler. Sirozlu hastalarda tüm SSRI'ların yarılanma ömürlerinin neredeyse iki misli uzadığı ve atılmalarının fluoksetin ve paroksetin için ciddi oranda, Fluvoksamin için daha orta düzeyde azaldığı belirlenmiştir. Renal yetmezliklerde ise, paroksetin plazma düzeyleri, CYP 2D6 enzimini inhibe eden M2 metabolitinin de katkısıyla belirgin olarak artar. Bu durum, yaş ile birlikte renal klirens azaldığı için, renal yetmezlik olmaksızın yaşlı hastalar için de geçerlidir. Renal yetmezliği olan hastalarda tek doz uygulama ile incelenen fluoksetin, sertralin ve fluvoksamin farmakokinetiklerinde, sağlıklı olanlara göre belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Organ yetmezlikleri olan hastalarda bu sebeplerle minimal etkin dozda kullanılmaları önerilir (Yüksel 1998, Nemeroff ve ark. 1996, Bernstein 1995, Kaplan ve ark. 1994, Bauman ve Rochat 1995, Janicak ve ark. 1994, Güç 1996, Grahame-Smith 1992, Aberg-Wistedt 1989,

Preskorn 1996, Goodnick ve Goldstein 1998, Newhouse 1996).

SSRI'ların Farmakodinamiği

Yapısal olarak heterojen bir gruptur. Fluoksetin bir fenilpropilamin türevidir, paroksetin bir fenilpiperidin türevidir, sertraline ise bir naftilamin bileşimidir. Sitalopram da dimetilaminopropil yan zinciri olan bir trisiklik yapıya sahiptir. Belirgin sedatif etkileri yoktur. Fakat anksiyeteli depresyonda TCA/HCA'lara üstün oldukları ileri sürülmektedir.

SSRI'ların klinikte antidepresan etkinlik açısından birbirlerine belirgin üstünlükleri bulunmamasına rağmen, yan etki insidansı ve çeşitliliği bakımından farklılıklar gösterirler. Yine CYP enzim sistemindeki farklı etkileri nedeniyle de ilaç etkileşimleri birbirlerinden farklıdır. Farklı farmakokinetik özellikleri, kullanım şekillerinde de farklılıklar yaratır. Örneğin: Fluvoksaminin, diğerlerine göre daha kısa yarılanma ömrüne sahip olduğundan, güne eşit olarak bölünmüş iki doz halinde verilmesi uygundur. Oysa, başta fluoksetin olmak üzere diğer SSRI'larda yarılanma ömürleri -belirli süre kullanımlarında- yaklaşık 24 saati aştığından günde tek doz halinde alınmaları daha uygun olur.

SSRI'ların, suicidal düşünce ve davranışları düzeltmede ve alkol madde bağımlılığında diğer antidepresan ilaçlara göre, daha etkin oldukları kabul edilir. Antidepresan etkinlikleri de nispeten daha erken ortaya çıkarsa da, TCA'lar kadar güçlü olmadığı bazı yazarlarca iddia edilmekte ve orta dereceli depresyonlarda ve nörotik depresyonlarda tercih edilmesi önerilmektedir. Fakat, bu konudaki görüş ve izlenimler tartışmalıdır. Esas antidepresan etkinlik süregelen kullanım sonucunda beta-adrenoreseptör ve 5-HT₂ reseptör sayısı ve duyarlılığında azalmaya (downregulation) sebep olmalarıdır. Fakat bu etkilerinde de farklılıklar gösterirler.

Fluoksetin: Depresyonda olduğu kadar obsesif kompulsif bozuklukta ve blumia nervozada da etkilidir. Unipolar depresyonlarda öfke halini ve hostilitiyi azalttığı ileri sürülmektedir. Diğer antidepresanlar gibi beta adrenoreseptör sayısı ve duyarlılığında azalma yapmaz. Fakat GABA-B ve beta 1 reseptör sayısı ve duyarlılığını artırır. Serotonin geri emilimini güçlü bir biçimde engeller. Etkin doz aralığı günde 20-80 mg'dır. Yaşlılarda daha düşük dozlarda önerilir. Etkisi hızlı

başlar. Hem kendisinin hem de aktif metabolitinin güçlü etkinliği ve uzun yarılanma ömrü nedeniyle doz atlanmasında sakıncalı değildir. Yine aynı sebeplerle yoksunluk sendromu çıkarma riski yok denecek kadar azdır. Fakat bu özelliği diğer serotonin üzerinden etki eden (örneğin; klasik MAOI'ler) antidepresanlarla kombinasyonunu olanaksız kıldığı gibi, ilaç değişimlerinde de uzun süre beklenmesini gerektirir. Aksi taktirde, "Santral Serotonin Sendromu" denilen istenmeyen toksik bir tabloya neden olabilir. Nispeten uyarıcı bir etkinliğe sahiptir. Bu etkisi nedeniyle hayvan deneylerinde kokain ve amfetamin gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda bazı duyarlı kişilerde, akatizi ve diğer ekstrapiramidal sendrom (EPS) semptomlarına benzer reaksiyonlar ortaya çıkarabilir. Diğer SSRI'lara bağlı serotonerjik etki artışı, nigrostriatal ve tuberoinfundibular nöronlarda inhibisyona dolayısıyla EPS bulgularına neden olur. Oysa, fluoksetinin oluşturduğu EPS yan etkisinin, beta adrenoreseptör iletimindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. İştahta azalma ve kilo kaybına neden olur. Fluoksetin, özellikle CYP 2D6 enzimini bloke ettiğinden, bu enzim ile metabolize olan ilaçlarla etkileşir. Emziren annelerde süte geçme oranının çok düşük olması nedeniyle emniyetli olduğu görüşü hakimdir. İlk trimesterde belirgin bir major teratojenik etki saptanmamış olmasına rağmen minor anomaliye neden olma riski vardır. Son trimesterde ise prematür doğuma neden olabilir. Fluoksetin, ülkemizde 20 mg'lık kapsül formunda (Prozac, Depreks, Fulsac, Florak, Zedprex vb) satışa sunulmuştur.

Fluvoksamin: Fluvoksamin, obsesif kompulsif bozuklukta etkinliği ilk olarak kanıtlanmış ve en etkin olarak kabul edilmiş olan SSRI'dır. Etkin dozu 50-300 mg/gün'dür. Tedaviye günde 50 mg ile başlanarak ihtiyaca göre ve bulantı yan etkisinin şiddetine göre (tercihen ilk haftadan sonra) artırılır. Depresyonda sıklıkla ortalama 100-150 mg günlük doz yeterlidir. Obsesyonunda ise, bunun iki misli dozunda kullanmak gerekmektedir. Denge düzeyine 5-10 günde ulaştığından, klinik etkisinin yaklaşık 1 hafta içinde başladığı iddia edilmekteyse de, bu görüş tartışmalıdır. Yarılanma ömrünün bir günden kısa olması nedeniyle güne eşit olarak bölünmüş dozlarda 2 defada verilmesi önerilmektedir. Fluvoksaminin de, fluoksetin gibi uyarıcı ve EPS yapıcı özelliği bulunmaktadır. Süte geçişi mi-

nimal olup, süt/plazma oranı 0.29'dur. Fluvoksamin, ülkemizde Faverin ticari adıyla 50 ve 100 mg'lık tabletler halinde bulunmaktadır.

Sertralin: Serotonin gerilimine etkisi, fluoksetinden yaklaşık 5 misli daha fazla olduğu iddia edilmektedir. Trombositlerde de serotonin gerilimini engeller. Obsesyona ve düşük dozlarda (25-50 mg/gün) panik ataklara da etkilidir. Fluoksetinde ve fluvoksaminde gözlenebilen EPS etkinliği, sertralinde nadirdir. Etkin doz aralığı, 50-200 mg/gün olup (yaşlılarda 50-100 mg/gün), daima 50 mg /gün dozunda başlanır. Orta dereceli depresyonda bu doz sıklıkla yeterli olabilmektedir. Fakat, ağır depresyonlarda ve obsesif kompulsif bozuklukta yüksek dozlarda (en fazla 200 mg/gün) kullanılmalıdır. Sertralin, sabah veya akşam saatlerinde tek doz halinde ve beraber herhangi bir besin gerekmesizin alınabilir. Terapötik etkinliği yaklaşık 2-4 hafta içinde ortaya çıkarsa da, depresif semptomlarda ilk 7 günden sonra minimal iyileşme gözlenebilir. Renal ve hepatik yetmezlikli hastalarda dikkatli kullanmak gerekir. Terapötik dozlarda psikomotor aktiviteyi ve kalp işlevlerini bozmadığı gibi, EKG değişikliği de yapmaz. Karaciğerde CYP-450 enzim inhibisyonu yapmadığı için, diğer psikotrop ilaçlarla emniyetli olarak kullanılır. Fakat, serotonerjik iletimi arttıran ilaçlarla ciddi serotonin sendromuna neden olabilir. Bu nedenle ilaç değişikliği gerektiğinde, sertralin kesilmesinden sonra diğer ilaca geçişte (özellikle özgül olmayan dönüşümsüz MAOİ) yaklaşık 2 hafta beklemek gerekebilir. Sertralin, ülkemizde 50 ve 100 mg'lık tablet ve kapsül formlarında (Lustral, Serdep, Seralin, Selectra) bulunmaktadır.

Paroksetin: Fluoksetin, fluvoksamin ve sertraline göre daha seçici ve daha potent olduğu gösterilmiştir. Klinik etkinliğini beta adrenoreseptör duyarlılığını azaltarak değil, serotonin otoreseptör duyarlılığını azaltarak gösterdiği düşünülmektedir. Ortalama antidepresan dozu 20-60 mg/gün'dür. Yaşlılarda 40 mg/gün dozunun üstüne çıkılmaması önerilmektedir. Yine böbrek, kalp ve karaciğer hastalıkları olanlarda 20-30 mg/gün dozu aşılmamalıdır. Sedasyon yapmadığı gibi akşam yatmadan önce alınması uyku bozukluklarına (dalma güçlüğü, sık uyanma, kabuslar, erken uyanma gibi) neden olabilir. Besinlerden etkilenmemesi ve bulantı riski olması nedenleriyle sabah kahvaltıda yemek arası alınması uygundur. Bazı klinik

gözleme dayalı çalışmalarda, paroksetinin diğer SSRI'lara göre, dirençli depresyon olgularında daha etkin olduğu ileri sürülmüştür. Paroksetin, ülkemizde Seroxat ticari adıyla ve 20 mg'lık tabletler halinde satılmaktadır.

Sitalopram: Seçiciliği en fazla olan SSRI olarak kabul edilir. Panik bozuklukta ve ağrı bozukluğunda da etkili olup, analjezik etkinliği antidepresan etkinliğinden daha çabuk ve daha düşük dozlarda başlar. Alkol bağımlılığında da uzun süre kullanımı sonucu alkol isteğini ve tüketimini önemli düzeyde azalttığı kanıtlanmıştır. Tedaviye sıklıkla 20 mg/gün dozunda başlanır. 24-40 mg/gün dozu yeterli olmakla birlikte bazı olgularda en fazla 60 mg/gün kullanılması gerekebilir. Böbrek ve karaciğer hastaları ile 65 yaş üzerindekielerde ise, günde en fazla 40 mg kullanılmalıdır. Ticari adı ve sunuş şekli: Cipram 20 mg tablet.

SSRI'lar da -her ne kadar etkinlikleri TCA'lara göre daha hızlı ortaya çıksa da- optimal terapötik etkinliğe 2-3 haftada ulaşırlar. Fakat, maksimum etki için ya da etkili olup olmadığını anlamak için mutlaka 6-8 hafta beklemek gerekmez. Kişilerin SSRI'lara verdikleri yanıtlar da farklı olabilmektedir. Bir SSRI'a yanıt vermezken, diğerine fazlasıyla yanıt verebilir ya da genelde tüm SSRI'ların ortak yan etkilerinden olan uykusuzluk, iştah azalması, kilo kaybı, huzursuzluk gibi etkiler birinde abartılı olarak çıkarken, diğerinde hiç görülmeyebilir.

Çok nadir de olsa, bazı hastalarda yeterli süre ve etkin dozda kullanılmalarına rağmen, yan etkiler tolere edilememiş ise, başka bir ilaca geçmek yerine, doz 2-4 hafta içinde hastanın tolere edebileceği minimal etkin doza düşürülebilir. Bu nedenle Bernstein gibi bazı yazarlar, örneğin fluoksetin kullanımında 5 mg/gün doz ile tedaviye başlayıp, 2-3 hafta süreyle aynı dozda devam ettikten sonra, eğer gerekiyorsa ve özellikle de obsesif-kompulsif bozukluk söz konusu ise, doz arttırımına gitmek gerektiğini savunmaktadırlar (Yüksel 1998, Bernstein 1995, Kaplan ve ark. 1994, Janicak ve ark. 1994, Güç 1996, Grahame-Smith 1992, Aberg-Wistedt 1989, Newhouse 1996).

SSRI'ların Yan etkileri

SSRI'ların yan etkilerinin sıklığı, çeşitliliği ve ciddiyeti diğer antidepresan gruplarına nazaran daha azdır. Özellikle antikolinerjik, kardiyak ve sedatif yan etkilere rastlanmaz. Aynı zamanda epileptik

nöbetler, SSRI kullanımı sırasında görülmez. Yan etkileri genellikle doza bağlıdır; yani, doz arttıkça yan etki insidansı da artar.

1. Baş ağrısı: SSRI'ların çoğunda görülen ortak bir yan etki olup, analjezikler ile geçer.

2. Baş dönmesi: Baş ağrısı gibi ortak bir yan etki olup, hafif ve geçicidir. Rutin günlük işlevleri bozması nadirdir. Baş dönmesi daha çok ortostatik hipotansiyona bağlıdır.

3. Gastrointestinal bozukluklar: Bulantı-kusma sık görülür ve sıklıkla aç karnına alındıklarında mide irritasyonu ile birlikte. Bu nedenle yemek arası veya tok karnına alınmalıdır. Daha çok ishale neden olurlarsa da, fluvoksamin ve paroksetin ile (özellikle uzun süreli kullanımda) daha çok kabızlık bildirilmiştir.

4. Merkezi sinir sistemi ile ilgili yan etkileri: Anksiyete, sinirlilik, tremor, ekstrapiramidal sistem (EPS) bulguları ve akatizi görülebilir. Fluvoksamin ve kısmen de sertralin ile sedasyon, fluoksetin ile huzursuzluk ve uyku sorunları olabilir. EPS, en çok fluoksetin ve fluvoksamin ile ortaya çıkar. Fluoksetin ile ataksi, hiperkinezi, distoni, akatizi, koordinasyon bozukluğu, ense sertliği ve diğer parkinsonizm belirtilerinin yanısıra, nadiren nöbetler, fotofobi, myoklonus, tinnitus, migren, hipoestezi, nevralji, nöropati, akut beyin sendromu ve prolaktinemi de bildirilmiştir. Paroksetin ile oral disknezi görülebilir ve bunu amfetamin artırırken, haloperidol azaltır. Terleme, ağız kuruluğu, myoklonus ve pareteziler de nadiren görülebilmektedir. Bunun yanısıra yorgunluk, uyuşukluk, asteni ise sık görülebilen yan etkilerdendir.

5. İnsomnia/Somnolans: Çoğunlukla uykuya dalma da güçlük, sık uyanma gibi uykusuzluk şikayetlerine neden olmaktadır. Bazı kişilerde ise nadiren de olsa somnolans düzeyine varan uykuya meyil hali görülmüştür.

6. İştahsızlık ve kilo kaybı: Bu yan etki de SSRI'ların genelde ortak bir yan etkisi olup, en fazla Fluoksetin ile görülmektedir (Yüksel 1998, Kaplan ve ark. 1994, Janicak ve ark. 1994).

7. Cinsel işlev bozuklukları: Hastaların 1/3'ünde, sıklıkla da erkekte ejakülasyon, kadında ise orgazm sorunları ve her iki cinste de libido azalması ile cinsel isteksizlik yaratırlar. Bu durum ya ilaç dozunun

azaltılmasına ya da ilaç değişikliğine neden olur. Fakat, SSRI kullanımı sırasında uyarılma olmaksızın, spontan orgazm ve fluoksetin ile priapizm olguları da bildirilmiştir. Bazen ejakülasyon gecikmesi yan etkisinden dolayı, prematür ejakülasyon olgularında işe yaramaktadırlar (Yüksel 1998, Bernstein 1995, Kaplan ve ark. 1994, Baier ve Philipp 1994, Aston ve ark. 1997).

8. Santral Serotonin Sendromu: Serotonerjik ilaçların birlikte kullanımlarında (özellikle SSRI ve klasik MAOI) ya da birinden diğerine ara verilmeksizin geçişlerde ortaya çıkan ciddi bir yan etkidir. Hipertermi, rijidite, myoklonus, otonomik belirtiler, vital bulgularda bozukluklar, mental durum değişimleri ve ajitasyon ile giden bir tablodur. Bu konuda en fazla risk taşıyan fluoksetindir ve sebebi yarılanma ömrünü uzatan aktif metaboliti olmasıdır. Bir SSRI'dan bir MAOI veya diğer bir serotonerjik ilaca geçişte kural olarak 5 yarılanma ömrü kadar süre ilaca ara verilmelidir. Fluoksetinden sonra bu bekleme süresi 5 hafta, diğerlerinde sonra ise ortalama 2 haftadır. Bir klasik MAOI'den herhangi bir SSRI'a geçişte de 2 hafta beklemek yeterlidir (Yüksel 1998, Bernstein 1995, Kaplan ve ark. 1994, Lejoyeux ve ark. 1995).

9. Diğer nadir görülen yan etkiler: Özellikle fluoksetin hipoglisemiye sebep olabilir; bu nedenle diabetiklerde kontrollü kullanılmalıdır. Fluoksetin trombositleri etkileyerek kanama diyatezleri yapabilir; %4 olguda cilt döküntüleri ve kaşıntıya, beraberinde lökositoz, ateş, artralji, ödem, solunum güçlüğü, lenfadenopati, proteinüri, transaminazlarda yükselme, vaskülit ve karpal tünel sendromunun eşlik ettiği aşırı duyarlılık tablolarına neden olabilir. Aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda, bu nedenle fluoksetin kullanılmamalıdır.

10. Doz aşımı: SSRI'lar diğer antidepresanlara göre daha emniyetli ilaçlardır. Letal dozları (LD 50) oldukça yüksektir. Tek başına alındıklarında ölüm görülmesi de, kombine kullanımlarında ölüm riski taşırlar. Çünkü, Sitokrom-P 450 enzim sisteminde inhibisyon yaptıklarından, beraber alınmış olan yüksek dozdaki diğer ilaç veya ilaçların metabolizmalarını engelleyerek, kan düzeylerini daha da artırır ve şiddetli toksik etkilere, dolayısıyla da ölüme neden olabilirler. Toksik dozlarda bulantı-kusma, rahatsızlık ve huzursuzluktan ajitasyona varan durumlar, hipomani tablosu, santral sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı belirtiler ile epileptik

nöbetler görülebilir. Örneğin: Bir defada 1000 mg fluvoksamin alan vakalarda ölüm görülmemiştir. Bu nedenle fluvoksaminin 1470-2000 mg/kg LD 50 düzeyine sahip olduğu kabul edilmektedir (Garnier ve ark. 1993).

11. Yoksunluk Sendromu: Genel görüşe göre SSRI'ların ani kesilmesinde yoksunluk sendromu ortaya çıkabilmesi için ilacın en az 8 hafta süreyle düzenli ve etkin dozda kullanılmış olması gerekir. Fluoksetin oldukça uzun yarılanma ömrüne sahip olduğundan bu konuda risk taşımadığı kabul edilmektedir. Semptomlar, ilacın ani kesilmesinden sonraki 1-10 gün içinde (ortalama 3 gün) ortaya çıkar ve 5 haftaya kadar uzayabilirse de, sıklıkla 7-14 günde kaybolur. Yapılan çalışmalarda en fazla paroksetin ile, en az da fluoksetin ile yoksunluk tablosu saptanmıştır. SSRI yoksunluğunda sersemlik (%18), baş ağrısı (%7), baş dönmesi (%5), bulantı (%10), letarji (%4), en sık saptanmış olan semptomlardır (Yüksel 1998, Bernstein 1995, Güç 1996, Aberg-Wistedt 1989, Preskorn 1996, Coupland ve ark. 1996).

SSRI'ların İlaç Etkileşimleri

Diğer antidepresanlarda olduğu gibi, CYP enzim sistemi ile ilişkileri nedeniyle ilaç etkileşimleri önemlidir. Özellikle CYP 2D6 enzim alt-tipi antidepresanlar, bazı nöroleptikler, opiyatlar, antiaritmikler ve beta blokerlerin yıkımından sorumludur. Etkileşim, farmakokinetik açıdan diğer ilaçların metabolizmalarını ve dolayısıyla plazma konsantrasyonlarını değiştirerek, yan etki sıklığını artırmak; farmakodinamik açıdan ise, diğer ilaçların etkinliklerini değiştirmek şeklinde olur. Tüm SSRI'lar klasik MAOI'leri ile farmakodinamik etkileşime girerek, ölümcül olan serotonin sendromuna neden olabilirler.

Fluoksetin: Hem kendisi hem de aktif metaboliti olan norfluoksetin karaciğerde CYP 2D6 enzimini güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu nedenle CYP 2D6 enzimi ile metabolize olan diğer ilaçların yıkımlarını engelleyerek kan düzeylerini arttırır. En fazla TCA'lar ile etkileşir. Özellikle dirençli depresyonlarda bu iki tür ilacın kombinasyonu gerekebilir ki, bu durumda TCA dozunun daha düşük olmasına özen gösterilmelidir. Aynı şekilde oksidatif metabolizmaya uğrayan karbamazepin, valproik asit ve klozapin ile birlikte kullanıldığında kan düzeylerini %50 oranında arttırır ve antikonvülzan toksisite-

sine neden olabilir. Haloperidol ve fenotiyazin grubu antipsikotiklerin kan düzeylerini diğerlerine göre daha az oranda arttırmasına rağmen, bazen EPS bulgularının şiddetlendiği görülür. Aynı etki ile Bupropionun nöbet çıkarma riskini belirgin olarak arttırır. Benzodiyazepinlerin sedatif-hipnotik etkilerini, kalsiyum kanal blokerlerinin de (verapamil, diltiazem) antihipertansif etkilerini potansiyalize eder. Fluoksetin ile lityum verildiğinde ise, lityum konsantrasyonu artar ve idiosenkratik nörotoksik reaksiyon ortaya çıkabilir.

Sertralin: SSRI'lar içinde diğer psikotrop ilaçların kan düzeyini değiştirmeyen tek ilaç sertralindir. Çünkü, ne bu tür etkileşimde özellikle önemli olan CYP 2D6 enzim alt tipini ne de diğerlerini inhibe eder. Fakat sertralin çok yüksek dozda plazma proteinlerine bağlandığından, valproik asit, fenitoin, warfarin gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla etkileşerek (competition) onların dağılımlarını bozabilirse de, bunun klinik önemi olup olmadığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.

Fluvoksamin: Fluvoksaminin CYP 2D6 inhibisyonu sertralin gibi minimal düzeydedir. Fakat CYP 3A4 ve 3A5 enzimlerini inhibe ettiğinden, bu enzimler ile metabolize oldukları bilinen alprazolam, tiazolam, midazolam, zolpidem gibi psikotropik ilaçların, imipramin, amitriptilin, nefazodon gibi TCA/HCA'ların biotransformasyonunu bozarak toksisiteye neden olabilir.

Paroksetin: Paroksetin ile ilgili ilaç etkileşimleri hakkında halen bilgilerimiz azdır. İn vitro olarak, fluoksetinden daha kuvvetli CYP 2D6 enzim inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Bu nedenle bir çok ilaçla etkileşimi olması beklenir. En fazla bilinen etkileşimleri etanol, ibuprofen, diazepam, lityum, digoksin ve oral kontraseptiflerdir. Bunların yan etkilerini arttırmaktadır.

Sitalopram: Bunun da, CYP 2D6 inhibisyon etkisi yok denecek kadar azdır. Üstelik plazma proteinlerine de en düşük oranda bağlanan SSRI'dır. Kolinerjik ilaçlarla, lityum ile, alkolle, barbitüratlarla etkileşmez.

Tüm bu etkileşimlerin yanısıra, SSRI kullanımında önemli olan diğer bir nokta da kendi metabolizmaları ile ilgilidir. Bazı kişilerde genetik olarak CYP 2D6 veya CYP 2C19 enzim alt-tipleri eksik olabilmektedir. Böyle durumlarda bu enzimler ile

yıkılan SSRI alındığında, vücutta birikim sözkonusu olacağından, yan etki insidansı artacaktır. Bu nedenle, bazı yazarlar özellikle fluoksetin kullanımını öncesi CYP 2D6 ve sitalopram kullanımını öncesi de CYP 2C19 enzim aktivitelerinin ölçülmesi taraftarıdır (Yüksel 1998, Nemeroff 1996, Bernstein 1995, Kaplan ve ark. 1994, Preskorn 1996, Callahan ve ark. 1993).

SONUÇ

Özgül setotonin gerialım engelleyicileri, günümüzde tolerabiliteleri ve emniyetleri açısından her yaş grubunda ve genel tıbbi bir hastalığı olanlarda depresyon tedavisi için tercih edilebilecek, etkin doz ve süreye önem verilmek koşuluyla etkin tedavi sağlayan, bazı dirençli depresyon olgularında da yarar gösterebilen bir antidepresan sınıfıdır.

KAYNAKLAR

- Aberg-Wistedt A (1989) The antidepressant effects of 5-HT uptake inhibitors. *BJ Psychiatry*, 155 (Suppl 8):32-40.
- Aston AK, Hamer R, Rosen RC (1997) Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: A large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. *J Sex Marital Therapy*, 23.
- Baier D, Philipp M (1994) Die beeinflussungen der antidepressanten auf den sexuellen functionen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie Heft 1 62. Jahrgang Januar*.
- Bauman P, Rochat B (1995) Comparative pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: A look behind the mirror. *Int Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 1):15-21.
- Bernstein JG (1995) *Handbook of Drug Therapy in Psychiatry. Part I and Part II* Mosby-Year Book, Inc. Missouri.
- Callahan AM, Fava M, Rosenbaum JF (1993) Drug interactions in psychopharmacology. *Psychiatr Clin North Am*, 16:647-671.
- Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP (1996) Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*, 16.
- Curzon G (1998) Serotonergic mechanisms of depression. *Clin Neuropharmacol*, 2(Suppl 2):11-20.
- Garnier R, Azoyan P, Chataigner D ve ark. (1993) Acute fluvoxamine poisoning. *J Int Med Research*, 21:197-208.
- Goodnick PJ, Goldstein BJ (1998) SSRIs in affective disorders. I. The basic of pharmacology. *J Pharmacol*, 12(Suppl B):5-20.
- Grahame-Smith DG (1992) Serotonin in affective disorders. Selective serotonin inhibitors in psychiatric practice. *Int Clin Psychopharmacol*, 6(Suppl 4):5-13.
- Güç O (1996) Antidepresan tedavi: Selektif serotonin "Reuptake" inhibitörleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 27:77-80.
- Harvey A, Lane R (1996) SSRIs and Inhibition of The Cytochrome P450 2D6 Isoenzyme. *SER.OP.038 CINP*.
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH (1994) *Principles and practice of psychopharmacotherapy*. Baltimore, Williams and Wilkins.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb AJ (1994) *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences Clinical Psychiatry*. 7. Baskı, Baltimore, Williams and Wilkins, Baltimore.
- Lejoyeux M, Leon E, Ades J (1995) The Serotonin Syndrome. *Focus on Depression and Anxiety*, 6 Issue 1. 4-11.
- Nemeroff CB, de Vane CL, Pollock BG (1996) Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry*, 153:3.
- Newhouse PA (1996) Use of serotonin selective reuptake inhibitors in geriatric depression. *J Clin Psychiatry*, 57(Suppl 5):12-22.
- Preskorn HS (1996) *Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. First Edition (Second Printing) Professional Communications, Inc. USA.
- Yüksel N (1998) *Psikofarmakoloji*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi.