

ANTİDEPRESSAN İLAÇLAR

Prof. Dr. Alaattin Duran



ANTİDEPRESSAN İLAÇLAR

- 1950'lerin başlarında **klorpromazinin** psikotik hastaların tedavisinde etkili olduğu anlaşıldığında, iminodibenzillerin farmakolojik özelliklerine yeniden ilgi doğmuş ve böylece **imipramin** ilk önce potansiyel bir antipsikotik olarak geliştirilmiştir,
- Bu ilacın **deprese şizofrenik** hastalara faydalı olduğunu bulmuştur (*Kuhn 1957*).
- Bu klinik gözlemler onu sadece depresyon için kullanmaya sevk etmiştir.
- Kuhn*, yaptığı çalışmalar sonucunda imipraminin **güçlü antidepressan etkiye sahip** olduğunu bulmuş ve en iyi cevapları endojen depresyon vakalarında elde etmiştir.
- İpraniazid** bir tüberküloz ilacı olarak geliştirilmiştir. Kullanım sırasında bir yan etki olarak öforinin geliştiği gözlemi, *George Crane*'i depresse hastalarda bu ilacı kullanmaya sevk etmiştir.

ANTİDEPRESSAN İLAÇLAR

- Kısa bir süre sonra *N. Kline* ve arkadaşları (1957), depresse hastalara **iproniazid** verdiklerinde olumlu sonuçlar bildirmişler ve ilacın faydalı etkisinin MAO'nun inhibisyonundan dolayı olduğunu ileri sürmüşlerdir.
- Bu bulgulardan sonra **monoamino oksidaz inhibitörleri** (MAOI) tedavi sahasına girmiştir.
- Hipertansiyonu tedavi etmek için **reserpin** ve **alfa-metil dopan**ın verildiği hastalarda **depresyon geliştiği** hakkında gözlemler elde edilmiştir.
- MAOI'leri ve trisiklik antidepressanların fonksiyonel olarak **norepinefrin (NE) aktivitesini artırdığı**, oysa reserpinin bu **aktiviteyi düşürdüğü** gerçeği, *Schidkraut* ve *Bunney* ve *Davis*'in (1965) depresyonun **NE hipotezini** ortaya atmalarına sebep olmuştur.

ANTİDEPRESSAN İLAÇLAR

- Dört halkalı yapıya sahip olan *maprotilin* ve *amoksapin*, standart trisikliklere benzer biyokimyasal etkiler göstermektedir.
- Daha yeni ilaçlar olan *trazodon*, *bupropion* ve *fluoksetin* klasik antidepressanlardan **farklı bir yapıya** sahiptirler.
- Ancak biyolojik etkileri ve yan etkileri bakımından bazı avantajlar taşımakla birlikte **daha etkili olduklarını söylemek mümkün değildir.**
- Antidepressanların faydalı etkisinin **NE ve/veya serotonin reuptake'ini bloke edebilmelerine bağlı olabildiği** ileri sürüldüğünden beri, ilaç firmaları nörotransmitter reuptake'ini bloke etme açısından potansiyel antidepressanları araştırmaktadır.
- Kısmen bu düşüncenin sonucu olarak, NE reuptake'ini, serotonin reuptake'ini ya da her ikisini spesifik olarak bloke edebilen ajanlar geliştirilmiştir.

KULLANIM ALANLARI

- Major depresyon
- Bipolar bozukluğun depressif dönemi
- Distimi
- Şizoaffektif bozukluğun depresyon dönemi
- Depresyonda koruyucu olarak
- Postpsikotik depresyon
- Atipik depresyon
- Panik bozukluğu
- Obsessif-kompulsif bozukluk
- Organik kaynaklı depresyonlar
- Enürezis nokturna
- Anoreksiya nervoza
- Bulimi
- Dikkat eksikliği bozukluğu
- Narkolepsi
- Bağımlılık durumlarının tedavisi

İLAÇ KULLANIMI ve ÖZELLİKLERİ

- Uygun AD tedavi, uygun bir zaman ve uygun bir dozu içerir. Uygun süre **4-6 haftadır**.
- **2-3 haftadan sonra** hiçbir cevap alınmaması seyrin tatmin edici olmayacağını gösterebilir.
- Gerekirse **farklı sınıftan** bir antidepressan veya **kinik cevabı artırıcı** bir ilaç denenir.
- Çoğu antidepressanın etkisi gecikebilir. İki veya daha fazla hafta boyunca belirtilerde önemli bir azalma olmayabilir.
- Önceden hastalık hikayesi olmayan bir kişide akut bir atağın remisyonunu takiben nüksü önlemek için en azından **6-12 ay boyunca idame tedavisine devam** edilmelidir.
- Bu dönem sırasında akut doza azaltılmadan devam edilir. Dört ay sonra doz tedricen azaltılabilir ve altı ayda kesilebilir.
- Tek bir ataktan sonraki **ilk birkaç ay** içinde hastalığın yarı yarıya **tekrarlama şansı** vardır.
- Fakat her bir tekrarla gelecek atakların **tekrarlama olasılığı** artar. **Üç ataktan sonra tekrarlama olasılığı %90'ın üzerindedir.**

İLAÇ KULLANIMI ve ÖZELLİKLERİ (Devam)

- Hem tedavi etkinliği hem de toksik düzeyler için AD ilacın **kan düzeyi** önemlidir. Bir çok AD ilacın plazma tedavi düzeyleri tesbit edilmiştir.
- Major depresyonda standart antidepressanların etkinliği yüzlerce kontrollü çalışma ile desteklenmiştir. **Plasebo cevap oranı** yapılan çalışmalarda yaklaşık **%35** bulunmuştur.
- Trisiklik ve tetrasiklik (heterosiklik) ilaçlar serotonin reuptake'ini bloke etmek suretiyle **sedatif**, NE reuptake'ini bloke etmeleri sonucu **aktive edici** etki gösterirler.
- Serotonerjik ve antikolinerjik etkilere bağlı olduğu düşünülen **sedasyonun** son zamanlarda kısmen **trisikliklerin antihistaminik (H1) etkilerine** de bağlı olduğu anlaşılmıştır.
- Bu ilaçların **H2 reseptör bloke edici** etkileri **kilo artışı** ve **peptik ülserin iyileşmesine** katkıda bulunan etkileri açıklayabilir.

İMİPRAMİN (Tofranil)

- Bu ilaçla yapılan tüm çalışmalarda **plaseboda daha etkili sonuçlar** alınmıştır.
- Hastaların yaklaşık **%30'unda** düzelme sağlanamamaktadır.
- **NE reuptake'ini** ve daha az derecede olmak üzere 5-HT reuptake'ini inhibe eder.
- **Anksiyolitik ve antiobsesyonel** etkileri vardır.
- Belirgin **sedasyon** etkisi gösterir.
- **Ortostatik hipotansiyon** yapar. Bu etkisi alfa-adrenerjik reseptör blokajına bağlı olabilir.
- Günlük doz **150-300 mg'dır**.

AMİTRİPTİLİN (Laroxyl)

- İmipramine **eşit etkilidir**, ancak ondan hafifçe daha potenttir.
- Serotonin ve norepinefrin reuptake'ini oldukça **güçlü bir şekilde** bloke eder.
- **Antikolinergik etkisi** imipramininkinden daha belirgindir.
- Günlük doz **150-300 mg'dır**.

DESİPRAMİN ve NORTRİPTİLİN

- **Desipramin** imipraminin metabolitidir.
- **NE reuptake'ini** daha güçlü bir şekilde inhibe eder.
- İmipraminden daha **az sedatif** ve **daha az antikolinergik** etkiye sahiptir. Günlük tedavi doz sahası 150-300 mg'dır.
- **İkinci ilaç** ise amitriptilinin metabolitidir. Bu da NE reuptake'ini güçlü şekilde inhibe eder. **Antikolinergik yan etkisi** amitriptilinden çok daha düşüktür. Günlük doz 50-150 mg'dır.

KLOMİPRAMİN (Anafranil)

- **Serotonin ruptake'ini** imipraminden daha güçlü bir şekilde inhibe eder. Ancak **metaboliti NE sistemi** üzerinden çalıştığı için ilaca **mikst** bir özellik kazandırır.
- Panik bozukluğu ve diğer anksiyete durumlarının tedavisinde etkilidir.
- **Güçlü antiobsesyonel** etkinlik gösterir.
- Günlük doz **100-300** mg'dır. Ancak OKB'de oldukça yüksek tedavi dozu gerektirmektedir.

DOKSEPİN

- İmipraminden daha az potent olan potent olan bir ilaçtır.
- NE ve serotonin reuptake'i üzerine etkisi belirgin değildir. Belirgin sedasyon ve antikolinergik etkiye sahiptir.
- Günlük doz 150-300 mg'dır.

MAPROTİLİN (Ludiomil)

- **Tetrasiklik yapıda** antidepressif bir ilaçtır. **Selektif şekilde NE reuptake'ini** bloke eder.
- **Yarılanma ömrü uzun** olduğu için günde bir kez verilebilir.
- Antikolinergik etkisinin **düşük oluşu**, sedatif özelliklerinin **ajitasyonda** fayda sağlaması gibi avantajları; yüksekçe tedavi dozlarında **nöbet oluşturabilmesi**, bazı hastalarda **deri döküntülerine sebep olması** ve **aşırı dozlarda ölüm** meydana getirmesi gibi dezavantajları vardır.
- Günlük doz alanı **100-225 mg'dır**.

MIANSERİN (Tolvon)

- Standart antidepressanlardan hafifçe daha düşük etkinliğe sahip ve ilginç özellikleri olan **tetrasiklik** bir ilaçtır.
- NE turnover'ini artırmak için presinaptik $\alpha 2$ -adrenergik reseptörün blokajı yolu ile etki ettiği anlaşılmaktadır.
- Antikolinergik etkileri, kardiyotoksitesi ve ortostatik hipotansiyon yapıcı etkileri **oldukça düşüktür**. Günlük tedavi dozu **30-80 mg'dır**.

SELEKTİF SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİ (SSRI'lar)

- SSRI'lar geniş güvenlik sahası yüzünden TCA'lardan farklıdır.
- Bu ilaçların hayatı tehdit eden **toksik etkilere** sebep olduğu bulunmamıştır. Hastalar, günlük dozun **on katına eşit** miktarların akut alımından sonra bile hayatta kalmaktadırlar. Bu sebepten **önemli intihar riski olan** hastalarda tercih edilebilirler.
- SSRI'lar depresyon tedavisine ilave olarak **panik bozukluğun, OKB'nin, bulimia ve yeme bozukluklarının ve katalepsinin** tedavisinde de uygulanabilirler. **SSRI'lar**; fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin, sitalopram ve essitalopramı kapsamaktadır.

FLUOKSETİN: Standart AD'lara eşit etkili ve etkili bir antiobsessif ve antipanic özelliklere de sahip bir ilaçtır. Yarı ömrü yaklaşık 1-3 gündür. Uygun yan etki profiline sahiptir. En yaygın MSS etkileri **baş ağrısı, sinirlilik, uykusuzluk, sersemlik ve sıkıntıdır.** Yaygın **gastrointestinal yan etkileri** anoreksi, bulantı, diyare ve dispepsidir. **Kilo vermeye** neden olabilir. **Seksüel disfonksiyon** yapabilir. Günlük doz sahası **20-60 mg'dır.**

SELEKTİF SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİ (Devam)

FLUVOKSAMİN: Her türlü depresyonda kullanılabilen bir ilaçtır. Stimülan veya sedatif etkilerinin olmaması, antikolinergik yan etki göstermemesi ve kardiyotoksik özelliğinin olmaması gibi avantajları vardır. **En sık yan etkileri** bulantı ve dispepsi, seksüel disfonksiyon ve somnolans ya da insomniden ibaret olan uyku bozukluklarıdır. **Yarı ömrü** 15 saattir. Günlük doz 50-300 mg'dır.

SERTRALİN: 5-HT reuptake'inin **oldukça selektif** ve **potent** inhibitörüdür. **En sık yan etkiler** mide ağrısı, diyare ve bulantı gibi gastrointestinal şikayetlerdir. **Sedasyon** veya **daha az sıklıkla uykusuzluk** yapabilir. Tremor, baş dönmesi, terleme, ağız kuruluğu ve erkek seksüel disfonksiyonu (özellikle ejakülasyon gecikmesi) de seyrek olmayarak ortaya çıkabilir. **Günlük doz** 200 mg'a kadar kullanılabilir.

PAROKSETİN: Hem sertralin hem de paroksetin fluoksetinden **daha selektif** SSRI'dır. **Yarı ömrü** yaklaşık 21 saattir. **En sık yan etkileri** antikolinergik, gastrointestinal şikayetler (özellikle kabızlık) ve somnolanstır. **Seksüel disfonksiyon** ve **zayıflama** da paroksetinle ortaya çıkabilir. **Günlük doz sahası** 20-60 mg'dır.

SELEKTİF SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİ (Devam)

SİTALOPRAM: Oldukça **selektif** SSRI'dır. **Yarı ömrü** 35 saate yakındır. En **sık yan etkiler** bulantı, ağız kuruluğu, somnolans, terleme, tremor, diare ve ejakülatuvar disfonksiyonu kapsar. Oldukça iyi tolere edilen bir ilaçtır. **Günlük doz sahası** 20-80 mg'dır.

ESSİTALOPRAM (Cipralex): Sitalopramda olduğu gibi, **yüksek selektivitesinden** dolayı uygun yan etki profiline sahiptir. Sitokrom P-450 sistemleri ile onun etkileşimi, sertralin ve sitalopram ile birlikte, SSRI'ların farmakokinetik **ilaç-ilaç etkileşimlerinin en az olasılığa** sahip bir ilaç olduğunu göstermektedir. **Yarı ömrü** 27-32 saattir. **Kesilme sendromları**, daha kısa yarı ömürlü SSRI'lardan daha az olacaktır. **Doz alanı** 10-30 mg'dır. Genellikle 10 mg'lık günlük tek dozla başlanır. Çoğu vaka için uygun günlük antidepressan dozu 10 mg'dır.

MIRTAZAPİN (Remeron)

- Mirtazapin, **noradrenerjik** ve **spesifik serotonerjik** antidepressanlar (**NaSSA**) olarak tanımlanmış bir AD'dır.
- **α 2-adrenerjik** oto- ve heteroreseptörleri antagonize etmede potent etkilere sahiptir.
- 5-HT reseptörlerini de antagonize eder. Fakat monoamin uptake'ı veya monoamin oksidaz aktivitesi üzerinde minimal etkileri vardır.
- **α 2 reseptörleri** noradrenalin salınımını inhibe ettiği için onların antagonizmi, birçok beyin alanlarında **noradrenalin salınımında bir artışa** yol açar.
- Ayrıca serotonerjik nöronlar üzerinde yerleşmiş **α 2-adrenerjik** heteroreseptörlerin antagonizmi, **5-HT salımında artış** meydana getirir.
- **Muskarinik, kolinerjik** ve **dopamin reseptörleri** için **düşük affiniteye** sahiptir.
- Yan etkilerinden **uykululuk** ve **sedasyon** hafif ve geçicidir. **Ortostatik hipotansiyon** eğilimi düşüktür. **İştah artışı** ve **kilo alma** eğilimi fazladır. **Yarı ömrü** 20-40 saattir. Başlama dozu günlük 15 mg ve **Terapötik doz sahası** 15-45 mg'dır.

TRAZODON (Desyrel)

- Triazolopiridin türevi bir ilaçtır. **5-HT₂ reseptörlerini bloke eden, 5-HT reuptake'ini zayıf olarak inhibe eden ve NE reseptör yerlerini down-regüle eden** bir antideprassan ilaçtır.
- Antikolinergik etkiye sahip olmaması, sedasyon yapması nedeniyle ajitasyon ve hostilitede faydalı olması, hipnotik bir ajan olarak kullanılabilmesi ve aşırı dozlarda nisbeten emin olması gibi avantajlara; ventriküler aritmi yapabilmesi, nadiren priapizm oluşturabilmesi gibi dezavantajlara sahiptir.
- **Günlük tedavi dozları** 200-400 mg'dır.

NEFAZODON (Serzone)

- Trazodona benzer bir ilaçtır. Trazodon gibi 5-HT (özellikle 5-HT_{2A}) reseptör antagonisti ve zayıf bir monoamin uptake inhibisyon aktivitesine sahiptir. α -adrenerjik reseptörler için daha düşük aktiviteye sahiptir ve pek çok başka reseptörde inaktiftir. Nefazodon ile tedavinin, **hepatotoksisite** ile ilgili olabilmesinden dolayı ilaç, hem Avrupa hem de Kanada'da piyasadan kaldırılmıştır.

VENLAFAKSİN (Efexor XR)

- Başka antidepressanlardan kimyasal olarak farklı olan feniletilamin türevi bir antidepressan ilaçtır.
- Gastrointestinal yoldan emilir, yaklaşık **5 saatlik yarı ömre sahiptir**, karaciğerde metabolize edilir ve en azından bir aktif metabolite sahiptir.
- Venlafaksin (SNRI) **serotonin**, **norepinefrin** ve (daha yüksek dozlarda) **dopamin** gibi üç biyojenik amin reuptake'inin selektif olmayan inhibitörüdür.
- Muskarinik**, **histaminerjik** veya **adrenerjik reseptörlerde** aktiviteye sahip değildir.
- Daha hızlı bir antidepressan etki başlangıcına** sahip olduğu ileri sürülmüştür.
- En yaygın yan etkiler** bulantı, somnolens, ağız kuruluğu, baş dönmesi, sinirlilik, kabızlık, asteni, sıkıntı, anoreksi, görme bulanıklığı, anormal ejakülasyon veya orgazm ve impotansı içerir. **Bulantı** ve **somnolans** ilacın kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilir.
- Günde 300 mg'dan fazla alan hastalarda kan basıncında bir artış oluşturabilmektedir. **Günlük doz** 375 mg'ı geçmemelidir.

AMOKSAPİN

•NE ve serotonin reuptake inhibisyonu özelliklerine sahip olan bir dibenzoksazepin derivesidir. Heterosiklik bir ilaçtır. **Aktif metaboliti olan 8-hidroksiamoksapinin, antipsikotik** özelliklere sahip olduğu ve bu nedenle **psikotik depresyonlu** hastalarda faydalı olabildiği bildirilmiştir. Ancak bu metabolit antipsikotiklere benzer özelliklerinden dolayı ekstrapiramidal yan etkiler gösterebilir. **Günlük doz** 150-450 mg'dır.

BUPROPİON

•Biyokimyasal etki modeli bilinmemekle beraber, **dopamin reuptake'ini bloke etmek** suretiyle etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Aynı zamanda bir miktar amfetamine benzerlik taşımaktadır. **Sedasyon yapıcı** etkisinin olmaması, çok düşük antikolinergik etkisinin olması, kilo artışı ve hipotansiyon yapmaması gibi avantajları ve aşırı stimülasyon, uykusuzluk, tremor yapması, psikotik tablolar oluşturabilmesi ve **epileptik nöbetlere sebep olabilmesi** gibi dezavantajlara sahiptir. **Günlük tedavi dozları** 300-400 mg'dır. 450 mg'ı geçmemelidir.

MONOAMİNO OKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ (MAOI'leri)

- MAO'nun farklı proteinler gösteren A ve B diye iki tipi vardır. **MAO-A** selektif olarak serotonin ve NE'i hızlı bir şekilde parçalarken, **MAO-B** benzilamin ve feniletilamini selektif olarak parçalamaktadır. Tiramin, triptamin ve dopamin gibi bazı maddeler **her iki tipe de** parçalanmaktadır.
- MAO-A** insan karaciğerinde bol miktarda bulunur ve mide barsak kanalından emilen **tiramin** ve **feniletilaminlerin** karaciğerde yıkılmasında rol oynar.
- Depresyon tedavisinde kullanılan **klasik MAOI'leri** enzimin çeşitli tipleri üzerinde seçici bir etki göstermezler. Ayrıca **tiramin içeren besinlerle** ve **birçok ilaç türleri ile** istenmeyen etkileşimler gösterirler.
- MAOI'leri** atipik depresyon, mikst anksiyete ve depressif bozukluklar, panik bozukluğu ve başta bulimi olmak üzere yeme bozukluklarında **kullanılabilirler.**

MONOAMİNO OKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ (MAOI'leri) (devam)

- Mevcut MAOI'lerinin çoğu **irreversibl enzim inhibitörüdür**. Tedavi kesildiği zaman inhibisyon, MAO düzeyleri normale dönünceye kadar devam eder.
- Fenelzin, izokarboksazid ve tranilsipromin** irreversibl, selektif olmayan MAOI'leri, **klorgilin** irreversibl fakat selektif bir MAO-A inhibitörüdür.
- Moklobemid** (Aurorix) **reversibl ve selektif** bir MAO-A inhibitörü; **L-deprenil** irreversibl, selektif bir MAO-B inhibitörü; **pargilin** ise nisbeten selektif, irreversibl bir MAO-B inhibitörüdür.
- Bir MAOI'nün **yarı ömrü kısa** olduğu halde **MAO inhibisyonunu** yarı ömrü yaklaşık iki haftadır. Çünkü yeni enzimin sentezi zaman almaktadır.
- MAOI'leri genellikle **iyi tolere edilirler**. Yan etkiler nadiren tedaviyi sınırlar.
- Aşırı doz riski** bakımından trisiklikler ve SSRI'lar arasına düşmektedir.

MONOAMİNO OKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ (MAOI'leri) (devam)

Selektif ve reversibl MAOI'leri: Önceki ilaçların komplikasyonlarını en aza indirmek için hem selektif hem de reversibl MAOI'leri geliştirilmiştir. Bu ilaçlar **tiraminle minimal etkileşimlere sahip oldukları** için sıkıntı doğuran diyet kısıtlamaları ihtiyacı azalmaktadır.

•Reversibl MAOI'leri içersinde en iyi incelenmiş olan **moklobemid (Aurorix)**'dir. Bu ilacın plasebodan üstün ve trisikliklere eşit antidepressan etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

•Antidepressan **etkileri MAO-A üzerinden** olması nedeniyle **tiraminle etkileşime girme eğiliminin az** olması, endojen ve atipik depresyonda etkili olması gibi avantajları vardır.

•MAOI'leri, semptomları heterosikliklere veya SSRI'lara cevap vermeyen ve EKT'nin henüz gerekli olmadığı **psikotik olmayan** deprese hastalarda cevabı artırabilirler.

MAOI'LERİNİN KULLANILMASI

- İlerlemiş böbrek yetersizliği, feokromositoma ve önemli hipertansiyon durumlarında kullanılmamalıdır.
- Karaciğer, kardiyovasküler sistem hastalıkları, solunum sistemi (astma, kronik bronşit) ve dar açılı glokom gibi göz rahatsızlıklarında ise **dikkatle kullanılmalıdır**.
- En sık **yan etki** yorgunluk ve motivasyon azalması ile kendini gösteren **hipotansiyondur**.
- Yan etkiler arasında **en önemli sorun** bu ilaçların, **bazı yiyecekler** ve **soğuk içecekler** ile ters bir etkileşimdir. Böyle bir etkileşim sonucunda şiddetli oksipital baş ağrısı, boyunda sertlik, terleme ve bulantı-kusma ile kendini gösteren ile birlikte **hipertansif bir kriz** gelişir. Bu durum **nadir**, fakat potansiyel olarak **fatal bir komplikasyondur**.
- Bu tablo, **MAOI'leri** ile **tiramin içeren yiyeceklerin** veya **sempatomimetik ilaçların** etkileşiminden meydana gelmektedir.
- Böyle bir reaksiyon olduğu taktirde hastalar **acil bir servise** gitmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

MAOI'LERİNİN KULLANILMASI (devam)

- Karşılaşılabilen önemli bir sorun da **bir MAOI'den bir trisikliğe** geçildiğinde veya **tersi** halinde ortaya çıkmaktadır.
- Bir hastada amitriptilin gibi bir trisikliğe geçilirse, yeni tedaviye başlamadan **iki hafta önce MAOI'ü kesilmelidir.**
- Bir trisiklik yerine bir MAOI'ü kullanılacağı zaman **1-5 gün** gibi kısa süreli bir ilaçsız dönemin uygundur.
- Önemli bir problem bir **SSRI'dan bir MAOI'ne değişme** olduğunda ortaya çıkmaktadır. Fluoksetin kesilmesinden kısa bir süre sonra tranilsipromin başlanmasını müteakip üç fatalite vakası bildirilmiştir. Fluoksetin ve onun metaboliti desmetilfluoksetin (norfluoksetin), sinir terminallerinde serotonin birikimini artırmakta ve bir “**merkezi serotonin sendromu**” meydana getirebilmektedir.
- Fluoksetin kesilmesinden sonra bir MAOI'ne başlamadan önce en azından **5 hafta geçmelidir.**
- Böyle ilaç-ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için yeni reversibl MAOI'leri (**RIMA'lar**) seçim ilaçları olabilirler.

HETEROSİKLİK AD'LARIN YAN ETKİLERİ

Yan etkiler ve oluş mekanizmaları;

- **Antikolinergik etkiler:** Periferik antikolinergik yan etkiler muskarinik antikolinergik reseptörlerin blokajına bağlıdır. Bu yan etkiler *ağız kuruluğu*, pupiller genişleme nedeniyle *görme bulanıklığı*, dar açılı *glokomun alevlenmesi*, *idrar retansiyonu*, *kabızlık*, nadiren paralitik ileus, solunum ve sindirim salgılarında koyulaşma ve ejakülasyon gecikmesini kapsamaktadır. Merkezi antikolinergik etki ile *konfüzyon*, *hafıza bozukluğu* (anlık hafızanın kaybı) ve bazen *görme hallüsinasyonları* ile kendini gösteren *merkezi antikolinergik sendroma* yol açabilirler.
- **Sedatif etkiler:** Histamin reseptörlerin blokajına bağlıdır. Tüm ilaçlar değişik derecelerde sedasyon oluşturmaktadır. Bu blokaj muhtemelen *kilo alma etkilerine* de aracılık eder. Sedasyonda ayrıca *5-HT1 reseptör blokajının* da rolü olabilir.
- **Hipotansif etkiler:** Alfa-adrenergik reseptör blokajına bağlıdır. Yaklaşık %10 hastada ilacı kesecek kadar şiddetli olabilir.

HETEROSİKLİK AD'LARIN YAN ETKİLERİ (devam)

- Kardiyovasküler etkiler:** Kalpte ileti gecikmeleri ve aritmilere sebep olabilirler. ME geçirmiş hastalarda ilk 6 hafta kullanılmaz.
- Noradrenerjik etkiler:** Sinirlilik, taşikardi ve (özellikle üst ekstremitelerde ısrarlı, ince, hızlı bir) tremor ortaya çıkabilir. Propranolol faydalı olabilir.
- Merkezi sinir sistemi etkileri:** Özellikle yaşlı hastalarda geçici uykusuzluk yapabilirler. Yatkın hastalarda nadiren şizofrenik alevlenmeye, konfüzyon ve mani ataklarına sebep olabilir, aşırı dozlarda *nöbetlere* sebep olurlar.
- Başka etkiler:** Kilo alma, seksüel disfonksiyon ve özellikle nadiren priapizm, deri reaksiyonları ortaya çıkabilir.
- Kesilme (withdrawal) sendromu:** Alkol ve sedatiflerde görülen biçimi ile hiçbir kesilme problemi mevcut değildir. Ancak 3 ay veya daha fazla tedaviden sonra **günlük 150-300 mg ilacın ani kesilmesi** gastrointestinal bozukluklar, otonomik semptomlar, sıkıntı, ajitasyon ve uyku bozukluğu gibi semptomlar meydana getirebilmektedir. Böyle bir durumda antidepresana yeniden başlanarak yavaş yavaş kesilmesi gerekmektedir.