

# Temel Psikofarmakoloji

*Editör*

**Prof. Dr. Nevzat Yüksel**

*Editör Yardımcıları*

Doç. Dr. Haldun Soygür

Doç. Dr. Ümit Tural

Doç. Dr. Mehmet Murat Demet



Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları

## 37

## DİĞER YENİ NESİL ANTİDEPRESANLAR

Dr. Tunç ALKIN\*, Dr. Halis ULAŞ\*\*

**Y**apıları ve etki düzenekleri birbirlerinden farklı olmasına karşın, TSA'lar ya da MAOI'lerden olmayan ilaçları içeren gruptur. Çok sayıda ilacın bulunduğu bu gruba ait SSGİ'ler ve SNGİ'ler kitabın daha önceki bölümlerinde ele alınmıştır. Bu bölümde anlatılan ilaçların önemli kısmı monoaminerjik düzenekler üzerinden antidepresan etki göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Antidepresanların etki mekanizmaları

	5-HT gerialımı inhibisyonu	NA gerialımı inhibisyonu	Dopamin gerialımı inhibisyonu	5HT <sub>2A</sub> antagonizması	5HT <sub>2C</sub> antagonizması	Başka etkileri
Reboksetin	-	+	+/-	-	-	
Atomoksetin	-	+	+/-	-	-	
Mianserin	-	-	-	+	-	$\alpha$ 2 antagonizması (buna ikincil 5HT ve NA disinhibisyonu); $\alpha$ 1, H1 inhibisyonu
Mirtazapin	-	-	-	+	+	5HT <sub>1A</sub> , $\alpha$ 1 uyarımı; $\alpha$ 2 antagonizması; 5HT <sub>3</sub> ve H1 inhibisyonu
Trazodon	+	-	-	+	+	$\alpha$ 1 ve H1 reseptör antagonizması
Tianeptin	-	-	-	-	-	5HT gerialımı ↑; glutamaterjik düzenleme
Bupropion	-	+	+	-	-	
Agomelatin	-	-	-	-	+	M1 ve M2 agonistik etki

\* Prof. Dr., \*\* Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

## 37.1. Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri (NGİ'ler)

“Noradrenalin taşıyıcısını inhibe ederek” ve böylece noradrenerjik nörotransmisyonu düzenleyerek antidepresan etki gösteren ilaçlardır. Bir antidepresan reboksetin ve RKÇ'lerle antidepresan etkinliği gösterilmese de DEHB'de kullanılan atomoksetin bu gruptadır.

### 37.1.1. Reboksetin

1997'de piyasaya çıkan ve 50'nin üzerinde ülkede pazarlanan reboksetin, morfolin'in  $\alpha$ -ariloksibenzil türevidir. ABD'de antidepresan olarak ruhsatlanmamıştır.

#### 37.1.1.1. Etki düzenegi

Reboksetin, seçici noradrenalin gerilim inhibitörleri grubunun (NGİ) ilk üyesidir. İn vitro olarak bir TSA olan desmetilimipramin kadar noradrenalin (NA) gerilim inhibisyonu yapmaktadır. Sonuçta sinaptik aralıkta NA düzeyi artmaktadır. Alfa-adrenerjik, dopaminerjik, serotoninerjik, histaminerjik ve kolinerjik reseptörlere in-vivo ve in-vitro olarak doğrudan bir etkisi yoktur (Holm ve Spencer 1999, Kent 2000). Bu özelliğiyle, “özgül, seçici ve güçlü bir NET inhibitörü” olarak kabul edilmektedir (Wong ve ark. 2000). Dopamin ve serotonin gerilimi üzerinde etkisi yoktur. Fakat ikincil düzenekler ile dopamin ve muhtemelen de serotonin (5HT<sub>1A</sub> reseptörleri) üzerine etkileri vardır. Hayvanlarda prefrontal bölgede dopamin düzeylerini büyük oranda arttırmaktadır. Etkisinin adrenerjik reseptörler ertesinde adenilat siklaz sistemine ve CREB'e uzandığı bilinmektedir (Preskorn 2004b).

#### 37.1.1.2. Farmakokinetik

Şiral bir bileşik olup, “(R, R) reboksetin” ve “(S, S) reboksetinin” rasemik bir karışımı olarak pazarlanmaktadır. Farmakolojik etkilerinden daha aktif olan (S,S)-enantiomerinin sorumlu olduğu sanılmaktadır (Preskorn 2004b). Normal doz aralığında doğrusal bir farmakokinetik sergilemektedir. Oral uygulamadan sonra hızla emilir. Sağlıklılarda oral alımdan sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına 2-2.5 saatte ulaşılmaktadır. Tedavinin başlangıcından 5 gün sonra sabit plazma konsantrasyonları sağlanmaktadır. Başta  $\alpha_1$ -asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranlarda (%98) bağlanmaktadır (Holm ve Spencer 1999, Preskorn 2004b). Reboksetin, dealkilasyon, hidroksilasyon ve oksidasyonu izleyen glukronid veya sulfat konjugasyonu ile metabolize edilir. Sitokrom P450 izoenzimlerinden 3A4 ile metabolize olmaktadır ve CYP2D6 ile bir ilişkisi yoktur (Wong ve ark. 2000). Bu izoenzimin etkinliğini azaltan ilaçlar reboksetinin plazma düzeylerinde artmaya yol açabilir. Görece kısa bir eliminasyon yarı ömrü vardır (12.5 saat), bu nedenle günde iki kez, bölünmüş dozlarda kullanılmaktadır. Atılımı temel olarak idrarla olur (%78) ve yalnızca % 10'u idrarla değişmeden atılmaktadır. Yaşlılarda, karaciğer ya da böbrek yetmezliği olanlarda reboksetinin klirensi azalır, t<sub>1/2</sub> uzar ve reboksetin plazma konsantrasyonu yükselebilir (Holm ve Spencer 1999, Preskorn 2004b). Bu hastalarda reboksetin dozu azaltılmalıdır.

### 37.1.1.3. Etkinliği ve kullanım alanları

Depresyondaki etkinliği iyi çalışılmıştır. Diğer antidepresanlarda olduğu gibi terapötik etkinin başlaması yaklaşık 2-3 hafta almaktadır. Klinik araştırmalarla depresyon tedavisinde plasebodan üstün (Versiani ve ark. 2000, Montgomery ve ark. 2003) ve genel etkinliğinin SSGİ'ler kadar olduğu anlaşılmıştır (Massana ve ark. 1999, Clayton ve ark. 2003, Eker ve ark. 2005, Langworth ve ark. 2006). Reboksetine yanıt oranı çeşitli plasebo kontrollü çalışmalarda %63 (%56-%74) olarak belirlenmiştir (Montgomery ve ark. 2003). Yeni bir metaanaliz (9 RKC, n=2641), tedaviye yanıt oranlarının SSGİ'ler (%63.9) ve reboksetin (%59.2) arasında istatistiksel olarak farksız olduğunu ortaya koymuştur. Bu değerlendirmede ilacı kesme toplam oranları ve intoleransa bağlı olarak ilacı kesme oranları açısından SSGİ'ler daha üstün bulunmuştur. Yani, SSGİ'ler ile reboksetinin terapötik etkinlikleri benzer, ama yan etki profilleri birbirlerinden farklıdır (Papakostas ve ark. 2008a). Bu metaanalizin temel kısıtlılığı, incelenen 9 RKC'den 4'ünün üretici firma tarafından yayınlanmamış olmasıdır.

Cipriani ve arkadaşlarının (2009), 1991-2007 yılları arasında yayınlanmış 117 RKC'nin (n=25.928) incelendiği çoğul-tedaviler metaanalizinde, 12 yeni nesil antidepresanın, ilk 8 haftadaki etkinliği ve kabul edilebilirliği araştırılmıştır. Yapılan analizlere göre, reboksetin diğer 11 antidepresandan daha az etkilidir ve diğerlerine göre daha az tolere edildiğinden, hastalarca kabul edilebilirliği en düşük olan antidepresandır. Bu sonuçlara göre, reboksetin, majör depresyon tedavisinde rutin bir birinci sıra tedavisi olarak kullanılmamalıdır.

İki yakın tarihli çalışmada reboksetin tedaviye yanıt alınamayan depresyon hastalarında bir "ekleme/güçlendirme tedavisi" olarak incelenmiştir. López-Muñoz ve arkadaşları (2007), 12 haftalık açık çalışmada bir SSGİ tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, tedavilerine reboksetin eklenmesiyle, hastalarda %50.4 oranında tedaviye yanıt ve %34.5 oranında remisyon elde etmişlerdir. Aynı araştırmacı grubu, 60 mg/gün duloksetin ile yanıt alamadıkları bir hasta grubuna (n=79), 12 haftalık açık bir çalışmada, süren bu tedaviye 2-8 mg/gün reboksetin eklediklerinde, hastaların %95'inde düzelmeler olduğunu bildirmişlerdir (Segui ve ark. 2009). Tedaviye dirençli depresyonda bir güçlendirme tedavi seçeneğidir (Stahl 2009).

Reboksetin, depresyon dışında panik bozukluğunda yararlı olabilir. İlk kez Versiani ve arkadaşları (2002), 75 panik hastasında, reboksetinin günlük 6-8 mg dozlarında plasebodan üstün olduğunu ve hastalarca iyi tolere edilebildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, SSGİ tedavisine dirençli olan hastalarda (en az iki SSGİ'ye yanıt vermeyen ya da bu ilaçları tolere edemeyen) yapılan açık bir çalışmada reboksetin etkili bulunmuştur (Dannon ve ark. 2002). Her iki çalışmada da tedaviye yanıtın görece erken bir dönemde -2. haftada- ortaya çıktığı dikkati çekmiştir. Reboksetin, panik hastalarında sitalopramla karşılaştırılmış ve yanıt oranları reboksetin grubunda (%54), sitalopram grubundan (%82) düşük bulunmuştur (Seedat ve ark. 2003). Sitalopramın hastalardaki depresif belirtilere daha etkili olması, oranlar arasındaki farklılığı ortaya çıkarmıştır. Bertani ve arkadaşları (2004), randomize, tek kör çalışmada paroksetin ile reboksetini karşılaştırmışlar ve bu çalışmada da paroksetin panik atakları reboksetinden daha fazla azaltmıştır. Sonuçlarda bazı uyumsuzluklar olmakla birlikte SSGİ'lere yeterli yanıt vermeyen panik bozukluğu hastalarında reboksetin iyi bir seçenek olabilir.

*Mevsimsel affektif bozukluğu* olan hastalarla yapılan bir çalışmada, reboksetin alan grupta, terapötik yanıtın ve remisyonun daha hızlı ortaya çıktığı ve antidepresan etkinliğinin essitaloprama eşdeğer olduğu gösterilmiştir (Pjrek ve ark. 2009). Bunun dışında *narkolepsi* (Larrosa ve ark. 2001) ve *dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun* (DEHB) tedavisinde (Arabgol ve ark. 2009), *Parkinson hastalarındaki depresyonda* (Lemke 2002) reboksetinin yararlı bulunduğu bildirilmiştir.

#### **37.1.1.4. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı**

Çocuklarda, hamilelerde ve emzirenlerde kullanımı önerilmemektedir.

#### **37.1.1.5. Doz**

Yetişkinler için başlangıç tedavi dozu günde iki kez 4 mg'dır. Hastaların çoğunda doz arttırımı gerekmez ama yanıt alınmazsa 3 hafta sonra toplam 10-12 mg/gün dozlarına çıkılabilir. Yaşlılarda, karaciğer-böbrek yetmezliği olanlarda doz %50 azaltılmalıdır (Kent 2000). Bu hastalarda günde iki kez 2 mg dozuyla başlanmalı, 3 hafta sonra en fazla 6 mg/gün dozuna çıkılabilir.

#### **37.1.1.6. İlaç etkileşimleri**

Farmakodinamik açıdan NA işlevlerini uyaran ilaçlar ile etkileşme olasılığı vardır. Bu konuda fazla bilgi olmamakla birlikte MAOI'ler, TSA'lar, SSGİ'ler, antiaritmikler, siklosporin, azol antifungaller ve makrolid antibiyotiklerden kaçınılmalıdır. Örneğin ketakonazol, reboksetinin plazma düzeylerini %50 oranında arttırmaktadır. Bir MAOI ile değiştirilecekse, iki ilaç arasında en az 7 gün bırakılmalıdır (Kent 2000).

#### **37.1.1.7. Tolerabilite ve istenmeyen etkiler**

Yan etki profili görece benign olup, hastalarca iyi tolere edilir. En sıklıkla bildirilen yan etki uykusuzluktur. NA seçici etkisinin yansması olan ajitasyon, anksiyete, sinirlilik ile ağız kuruluğu, kabızlık, idrarda zorlanma ya da retansiyon gibi antikolinergik yan etkilerdir. Antikolinergik yan etkiler TSA'larda olduğu kadar şiddetli değildir (Kent 2000, Schatzberg ve ark. 2007). Önemli kardiyovasküler etkileri olmasa da, özellikle yaşlılar olmak üzere kullanan hastaların %20'sinden fazlasında taşikardiler görülebilmektedir. Fakat EKG değişiklikleri yapmadığından, bunun klinik önemi yoktur (Kent 2000, Preskorn 2004b). Hastaların %3'ünde hipertansiyon gelişmektedir. Fakat hipotansiyon da görülebilmektedir (Schatzberg ve ark. 2007). Bulantı, diyare, yorgunluk, somnolansa SSGİ'lerden daha az oranlarda karşılaşılmaktadır (Papakostas 2008a). Hastaların küçük bir kısmında cinsel yan etkiler -genellikle 8 mg/gün dozlarının üstünde- görülebilir. NA gerialımı inhibisyonu yapan diğer ilaçlarda olduğu gibi orgazm gecikmesi, retrograd ejakülasyona ya da spontan ejakülasyona yol açabilir.

Reboksetinin yarı ömrü kısa olduğundan yavaş kesilmesinde yarar vardır. Ancak, aniden kesilmesinden sonra özgül bir kesilme sendromu geliştiğine dair yeterli kanıt yoktur (Preskorn 2004b, Schatzberg ve ark. 2007).

### 37.1.1.8. Doz aşımı

Bu konuda veri çok azdır. Akut 48 mg reboksetin alımında ciddi bir sorun yaşanmamıştır. Sağlıklı gönüllülerde QTc uzaması yapmaması yüksek dozlarda kardiyak açıdan güvenirliliğine işaret etmektedir (Preskorn 2004b).

### 37.1.2. Atomoksetin

Bir fenoksipropilamin türevi olan atomoksetin hidroklorid seçici bir noradrenalin gerilim inhibitörüdür. Antidepresan olarak ruhsatlanmamıştır ve 6 yaş üzeri çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerdeki dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) tedavisinde kullanılmaktadır. Stimulan olmadığı için batı ülkelerinde kontrollü satılan bir ajan değildir. Etki düzeneği açısından "olası bir antidepresan" olarak görülmektedir.

#### 37.1.2.1. Etki düzeneği

Prefrontal kortekste presinaptik *noradrenalin gerilimini seçici bir şekilde inhibe etmektedir*. Noradrenalin taşıyıcılarına (NAT) güçlü bir affinite ve seçicilik gösterir. Diğer adrenerjik reseptörlere ve nörotransmitter sistemlerine afinitesi ya çok azdır ya da hiç yoktur (Findling 2008, Garnack-Jones ve Keating 2009). Özellikle noradrenerjik nöronların yaygın olduğu dikkati ve motor etkinliği kontrol eden fronto-kortikal bölgelerde etkinliğini göstermektedir. Böylece dikkat, öğrenme ve bellek işlevlerinde rol oynayan noradrenalin transmisyonunu arttırmaktadır. Hayvanlarda prefrontal bölgelerde noradrenalin üzerinden dopamini de arttırmaktadır (Heal ve ark. 2009). İnsanlarda nukleus akumbens ve striatumda dopamin düzeylerini arttırmadığından, kötüye kullanılma potansiyeli düşüktür. Atomoksetinin psikostimulanlara benzer davranışsal etkiler gösterdiği ancak stimulan ve öforizan etkilerinin bulunmadığı bildirilmiştir (Heil ve ark. 2002).

#### 37.1.2.2. Farmakokinetik

İlaç kiloya uyarlanarak verildiğinde atomoksetinin farmakokinetiği yetişkinlerde ve çocuklar ile ergenlerde benzer biçimdedir. Atomoksetin hızla emilir. Gıdalarla birlikte alındığında emilimi yavaşlarsa da bu klinik açıdan önemli boyutta değildir. Çocuk ve ergenlerdeki en yüksek konsantrasyonlarına iki saatte ulaşılır. Yarı ömrü 3 saatten biraz fazladır. Fakat davranışsal etkileri farmakokinetik özelliklerinden beklenenden çok daha uzun sürmektedir ve bu nedenle günde bir kez uygulanabilir (Anderson ve Reid 2006). Dozla orantılı olarak plazma düzeyleri, artmaktadır. Biyoyararlanımı hızlı metabolize edicilerde % 64, yavaş metabolize edici kişilerde % 98'dir. Terapötik dozlarda plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır (Drug Facts and Comparisons 2009, Garnack-Jones ve Keating 2009).

Vücutta yoğun bir biyotransformasyondan geçer. Metabolizmasında CYP2D6 önemli rol oynar. 2D6 polimorfizmi nedeniyle yavaş metabolize edici olanlarda plazmada yüksek düzeylere çıkabilir ve yavaş elimine olur. Metabolitlerinin farmakolojik etkinliği klinik açıdan anlamlı değildir. Atomoksetinin % 80'i idrarla ve % 17'den azı feçesle atılır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılması önerilmez. Yavaş metabolize edicilerde eliminasyonu bozulduğu için bu hastalarda doz düşürülmelidir (Drug Facts and Comparisons 2009).

### 37.1.2.3. Etkinliği ve kullanım alanları

DEHB hastalarının %58-64'ü atomoksetine yanıt -belirtilerde %25-30 düzelme- vermektedir (Rappley 2005). Bir metaanalizde (6 RKÇ, n=1069), DEHB hastalarında, ya tedaviye çok iyi yanıt verme (%47) ya da yanıt vermeme (%40) şeklinde, bimodal bir klinik yanıt olduğu belirtilmiştir (Newcorn ve ark. 2009). Çocuklar, ergenler ve yetişkinlerde yapılan tüm endüstri destekli plasebo-kontrollü RKÇ'lerde DEHB'nin çekirdek belirtilerini azaltmada atomoksetinin plasebodan üstün olduğu (etki büyüklüğü 0.7) saptanmıştır. Stimülan ilaçlar ile atomoksetini karşılaştıran çalışmalarda stimülanların etki büyüklüğü daha fazladır (Anderson ve Reid 2006). Yetişkinlerde DEHB'nin çekirdek belirtilerine olan olumlu etkisinin yanı sıra yürütücü işlevlerdeki bozulmaları da düzeltmektedir (Adler ve ark. 2006, Brown ve ark. 2009). DEHB ve tik bozukluğu komorbiditesi olan çocuklarda atomoksetin hem tiklere, hem de DEHB belirtilerine etkili bulunmuştur (Bloch ve ark. 2009). Tedavi kılavuzlarında stimülanları tolere edemeyenlerde, tikleri, anksiyete bozukluğu (sosyal anksiyete bozukluğu) ya da aktif madde bağımlılığı komorbiditesi olan DEHB hastalarında atomoksetinin birinci sırada düşünülmesi önerilmektedir (Pliszka ve ark. 2007).

Depresyonda tek başına kullanıldığı RKÇ yoktur. Sertraline yanıt vermeyen bir hasta grubunda, sertralin ve 40-100 mg/gün atomoksetin kombinasyonu, sertralin ve plasebodan farksız bulunmuştur (Michelson ve ark. 2007). DEHB'nin eşlik etmediği sosyal anksiyete bozukluğunda da etkisizdir (Ravindran ve ark. 2009). Küçük bir RKÇ'de tıknırcasına yeme bozukluğunun kısa dönem tedavisinde atomoksetinin etkili olduğu bildirilmiştir (McElroy ve ark. 2007).

### 37.1.2.4. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı

Gebelerde ve emzirenlerde kullanımı konusunda yeterince bilgi bulunmamaktadır. Gebelik risk kategorisi "C"dir.

### 37.1.2.5. Doz

*70 kg'a kadar olan çocuklar:* DEHB olan çocuklarda tedaviye başlangıç dozu 0.5 mg/kg/gün olup 3 günlük aralıklarla hedef doz olan 1.2 mg/kg/gün dozuna çıkılır. Sabah tek doz olarak ya da sabah ve ikindi/akşama eşit olarak bölünmüş halde verilebilir. Onaylanmış en yüksek doz 1.4 mg/kg/gün'dür. Ancak, günlük 1.2 mg/kg dozunun üzerinde ek bir yararı yoktur.

*Yetişkinler ya da 70 kg'ın üzerinde olan çocuklar:* Tedaviye başlangıç dozu 40 mg/gün olup 3 günlük aralıklarla 80 mg/gün dozuna çıkılır. Sabah tek doz olarak ya da sabah ve ikindi/akşama eşit olarak bölünmüş halde verilebilir. 2-4 hafta sonra yeterli yanıt olmaması halinde en yüksek onaylanmış doz olan 100 mg/güne çıkılabilir. Daha yüksek dozların yararı yoktur (Drug Facts and Comparisons 2009).

Atomoksetin kesilme belirtilerine yol açmadığından, kesilirken doz azaltma gereği yoktur.

### 37.1.2.6. İlaç etkileşmeleri

CYP izoenzimleri üzerine klinik olarak anlamlı bir inhibisyon ya da indüksiyon etkisi göstermez. Güçlü 2D6 inhibisyonu yapan paroksetin ile birlikte kullanıldığında atomoksetin plazma konsantrasyonları çok artmaktadır.

MAOI'lerle birlikte kullanılmalıdır. Kan basıncına etkili olabilen vazopressör ajanlar (dopamin), kalp atım hızını ve kan basıncını arttıran nebulize ya da sistemik yollardan uygulanabilen  $\beta_2$  agonistleri (salbutamol) atomoksetin ile dikkatle kullanılmalıdır. Noradrenalin düzeylerini etkileyebilecek ilaçlarla (antidepresanlar, bazı dekonjesanlar) birlikte kullanımında hastalar aditif/sinerjik etkiler açısından izlenmelidir. Atomoksetin konvülsiyonlara yol açabilir. Bu nedenle antipsikotikler ya da antidepresanlar gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçlarla kombinasyonundan kaçınılmalıdır (Garnack-Jones ve Keating 2009).

IA ve III sınıfı antiaritmikler veya antipsikotikler gibi QT uzaması yapan ilaçlar, elektrolit dengesizliğine yol açan ilaçlar (tiazidler) ya da sitokrom P450 2D6'yı inhibe eden ilaçlar ile birlikte kullanıldığında QT uzaması riski olduğu bildirilmektedir (Garnack-Jones ve Keating 2009).

### 37.1.2.7. Tolerabilite ve istenmeyen etkiler

Genellikle iyi tolere edilmektedir. Kesilme belirtilerine yol açmamaktadır. En sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, karın ağrısı, iştah azalması (%18-36), bulantı-kusma (%15-17) yorgunluk (%10) ve somnolanstır (%15-17). Hastaların %3'ü kilo kaybeder. Yaşla birlikte cinsel yan etki sıklığı artar (Garnack-Jones ve Keating 2009, Durell ve ark. 2010). Klinik çalışmalarda çocuklar ve yetişkinlerde kalp atım hızını ve kan basıncını arttırdığı, ancak, QT uzaması yapmadığı anlaşılmıştır (Wernicke ve ark. 2003). Metanaliz sonuçlarına göre 6-18 yaş grubunda ve daha çok erkeklerde intihar düşüncelerinin açığa çıkmasına yol açmaktadır (Bangs ve ark. 2008).

Atomoksetin kullananlarda, halüsinasyonlar ve diğer psikotik belirtiler ile karakterize psikoz/mani geliştiği bildirilmiştir (Mosholder ve ark. 2009).

Klinik çalışmaların sonuçlarına göre, atomoksetin kullanan çocuklarda tedavi başlangıcında, beklenen boy ve kilo açısından persantillerde bir düşme olmakla (tedavinin 15.-18. aylarında zirve yapar) birlikte, kullanımın sürdürülmesiyle 24.-36. aylarda boy ve ağırlık beklenen düzeylere dönmektedir (Spencer ve ark. 2007). Bu nedenle çocuklarda büyüme ve gelişim çok yakından izlenmelidir. Gelişme geriliği gösterenlerde ilaç kesilmelidir. Son boy ve ağırlığa etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Atomoksetin alan yetişkin hastalarda idrar tutukluğu/retansiyonu %3 oranında görülmektedir (Drug Facts and Comparisons 2009).

### 37.1.2.8. Doz aşımı

Benign seyredir. 10-1200 mg dozlarında ilaç alan 17 hastada, en sık taşikardi, kusma ve benzo-diazepin kullanmayı gerektiren ajitasyon olmuştur. Hastalar hipertansiyon gelişimi açısından da izlenmelidir. Belirtiler 30 saat içinde gerilemiştir (LoVecchio ve Kashani 2006). Tek başına atomoksetin aşırı dozuna bağlı ölüm bildirilmemiştir.

## 37.2. $\alpha_2$ Antagonistleri

Bu grupta bulunan iki ilaç, birbirleriyle kimyasal yapıları açısından benzer olan *mianserin* ve *mirtazapin*dir. Aralarındaki temel farmakolojik farklılık, serotoninerjik ve noradrenerjik sistemlere olan etki güçlerinin değişik olmasıdır.



### 37.2.1. Mianserin

Mianserin tetrasiklik yapıda bir piperazino-azepin bileşigidir. İkinci nesil antidepresanların ilklerinden olan mianserin noadrenerjik işlevleri değiştirerek antidepresan, anksiyolitik, hipnotik, antiemetik, oreksijenik ve antihistaminik etkiler göstermektedir.

#### 37.2.1.1. Etki düzeneği

Mianserin, inhibitör işlevi olan  $\alpha_2$  oto- ve hetero-adrenoseptörleri bloke ederek, nöronlardan *noradrenalin ve serotonin salınımını arttırmaktadır*. Başka bir deyişle serotonin ve noradrenalin disinhibitörüdür (Stahl 2009). TSA'lerden farklı olarak monoamin gerialımına herhangi bir etkisi yoktur. Mianserin, antidepresan etkisine doğrudan katkıda bulunmayan, ancak postural hipotansiyon ve sedasyon gibi yan etkilerini oluşturan  $\alpha$ -1 *adrenoseptör ve H<sub>1</sub> reseptörlerini de bloke etmektedir*. Bunun dışında postsinaptik 5HT<sub>2</sub> reseptörlerine güçlü; 5HT<sub>1</sub> ve 5HT<sub>3</sub> reseptörlerine zayıf bir inhibitör etkisi de vardır ve bu özelliği mianserinin anksiyolitik etkisine ve düşük oranlı bir GİS yan etki profiline katkıda bulunuyor olabilir (Leonard 1999). Hayvan deneylerinde opioid reseptörlere etki ile ağrı üzerine olumlu etki yaptığı bildirilmiştir (Schreiber ve ark. 1998).

Preparatları (S)- ve (R)-mianserin enantiomerlerinin rasemik karışımıdır. (S)-mianserin (R)'ye göre noradrenalinden daha etkilidir ve ilacın  $\alpha_2$  reseptörlere olan etkisinden sorumludur (Lerer 2002). Rasemat ve enantiomerlerinin sedatif etkisi benzerdir. Ancak S-(+)-enantiomeri farmakolojik olarak aktif olan kimyasaldır. (S)-(+)-mianserinin antidepresan etkiden sorumlu olması 5HT<sub>2</sub> reseptörlerine olan afinitesi ile ilişkili olabilir (Baumann ve ark. 2002). Çünkü (S)-enantiomeri, 5HT<sub>2A</sub> ve 5HT<sub>2C</sub> reseptörlerine, (R)-mianserinden daha fazla seçicilik göstermektedir.

#### 37.2.1.2. Farmakokinetik

Oral yoldan kolayca emilir. Yoğun olarak metabolize olur. Yalnızca %5'i değişmeden atılmaktadır. Sabit plazma konsantrasyonları, yani plazma denge düzeyi, 14 gün sonra oluşmaktadır (Tuğlular 1985). Yarı ömrü yaklaşık 17 saattir (Rotzinger ve ark. 1999). (S)-mianserin için temel metabolizasyon yolları "aromatik hidroksilasyon ve N-oksidasyon", (R)-mianserin için "N-demetilasyon"dur (Lerer 2002). Metabolitleri olan desmetilmianserin ve 8-hidroksimianserin de antidepresan özellikleri sahiptir ama sedasyon yapmamaktadır (Rotzinger ve ark. 1999). Metabolitlerinin yarı ömrü 24-32 saattir.

Mianserinin metabolizmasında CYP2D6 enzimi majör rol oynamaktadır. Nitekim S- and R-mianserin ve desmetilmianserin plazma denge düzeyleri büyük ölçüde CYP2D6'daki polimorfizmlerden etkilenmektedir (Eap ve ark. 1998, Baumann ve ark. 2002). Her iki enantiomerin 8-hidroksilasyonu büyük ölçüde 2D6 (kısmen de 2B6, 3A4 ve 1A2), her iki enantiomerin N-demetilasyonu ve (S)-mianserinin N-oksidasyonu 1A2 (kısmen de 2B6, 2C19, 3A4 ve P2D6) tarafından katalizlendiği bildirilmiştir (Koyama ve ark. 1996, Chow ve ark. 1999). Bu süreçlerde hem enantiomerlerin orantısı hem de metabolitlerin düzeylerinde önemli kişiler arası farklılıklar saptanmaktadır.

### 37.2.1.3. Etkinliği ve kullanım alanları

Depresyonda endikedir. Çoğu 70'li yıllarda yapılmış olan RKÇ'ler ile depresyon tedavisinde plasebodan üstün, amitriptilin ve imipramin kadar etkin olduğu anlaşılmıştır (Peet ve Behagel 1978). Antikolinergik yan etkilerinin az olması, kardiyotoksik olmaması nedeniyle TSA'lara yeğlenmiştir. Demansı olan ya da olmayan yaşlı depresyon hastalarında kullanımı etkin ve güvenlidir (Karlson ve ark. 2000). Hemen tüm SSGİ'lerle karşılaştırılmış olup, SSGİ ve mianserin ile yapılmış 15 RKÇ'yi de (n=1292) içeren büyük bir "SNGİ'ler / SSGİ'ler metaanalizinde" mianserin de SSGİ'lere ılımlı bir üstünlüğü (NNT=24) olabileceği belirtilmiştir (Papakostas ve ark. 2007). Bir sistematik derlemenin sonuçlarına göre, kanserli hastalarda gelişen depresif durumların tedavisinde yeri olabileceğine dair klinik kanıtlar vardır (Gill ve Hatcher 1999).

Stahl'a (2009) göre SSGİ ya da SNGİ kullanımına yanıt vermeyen hastalarda ikinci sıra kullanılacak bir tedavidir. Klinikte antidepresan tedaviye yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren hastalarda, sedasyon etkisi gerektiren durumlarda, uyku bozukluğunun baskın olduğu depresyon hastalarında bir başka antidepresan ile (SSGİ ya da SNGİ) mianserin kombinasyon/güçlendirme stratejisi işe yarayabilmektedir (Papakostas 2009).

5HT<sub>2A</sub> antagonizma özelliğinden ötürü şizofrenide yararlı olacağı düşünülmüştür. İki küçük ölçekli çalışmada şizofreni hastalarında antipsikotik tedaviye mianserin eklenmesinin anksiyeteyi ve şizofreninin çekirdek belirtilerinin şiddetini azalttığı, bilişsel performansı arttırdığı bildirilmiştir (Grinshpoon ve ark. 2000, Poyurovsky ve ark. 2003). Bir diğer kullanım alanı SSGİ'lere bağlı cinsel işlev bozukluklarıdır. Süregiden başarılı SSGİ tedavisine eklenen 7.5-15 mg/gün dozlarındaki mianserin hastaların cinsel işlevlerinde düzelmeler yapmıştır (Dolberg ve ark. 2002).

### 37.2.1.4. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı

Hayvan deneyleri ve insana ait sınırlı sayıda veriye göre mianserin fetal ve neonatal zararlarının olmaması ve anne sütüyle çok az miktarda atılmasına rağmen, gebelik ve emzirme sırasında kullanılmasının yararları ve olası zararları göz önünde tutularak değerlendirilmelidir. Mutlak gereklilik yoksa kullanılmamalıdır (Tuğlular 1985).

### 37.2.1.5. Doz

Tedaviye başlangıç dozu 30 mg/gündür. Alınan yanıtı göre 3-4 günde bir doz artırılarak, 60-90 mg/gün olan terapötik doz aralığına getirilir. Toplam doz hastanın gece uykusu ve gün içi sedasyonu göz önünde tutularak, bölünmüş dozlarda ya da gece tek doz verilebilir.

### 37.2.1.6. İlaç etkileşimleri

Mianserin, CYP2D6 ile yoğun olarak metabolize edilmekteyse de farmakokinetik ilaç-ilaç literatüründe bu tür etkileşimler bildirilmemiştir (Rotzinger ve ark. 1999). Alkolün merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisini güçlendirebileceğinden hastalara tedavi sırasında alkol almamaları önerilmelidir. MAOI'ler ile birlikte kullanılmaz. Klonidin, metildopa, guanetidin ya da propranolol ile etkileşmez. Yine de mianserinle birlikte antihipertansif ilaç kullanan hastaların kan basıncının dikkatle izlenmesi önerilir (Tuğlular 1985).

### 37.2.1.7. Tolerabilite ve istenmeyen etkiler

TSA'larda olduğu kadar sık ve şiddetli olmamakla birlikte, antikolinergik etkilerin de görülebileceği akılda tutulmalıdır. Mianserinin sık görülen yan etkileri: baş dönmesi, görme bulanıklığı, kabızlık, sedasyon, ağırlık ya da somnolans, ağız kuruluğu, iştah artması ve sonuçta da kilo almazdır. Nadiren bradikardi bildirilmiştir. Klinik açıdan en önemli yan etki sedasyon ve somnolanstır. Tedavinin ilk dönemlerinde uyuklama, hastaların psikomotor performanslarında bozulmalar olabilir. Sedatif etkisi zamanla azalmaktadır (Peet ve Behagel 1978, Tuğlular 1985, Karlsson ve ark. 2000).

Klinik araştırmalarda yalnızca mianserine özgü olmayan, ama 5HT<sub>2A</sub> antagonisti olan anti-depresan ilaçları kullananlarda, SSGİ'lerde görülen oranların (%0.5) çok üzerindeki oranlarda (%6.6) eklem sorunları (artrit, artralji) ortaya çıkmaktadır (Kling ve ark. 2009).

Ciddi yan etkiler arasında mianserine aşırı duyarlılık, bayılma ya da senkop, epileptik nöbetler ve agranulositoz sayılabilir. Genellikle tedavinin 4.-6. haftalarında kendisini granulositopeni ya da agranulositoz olarak gösteren kemik iliği depresyonu görülebilir. Yaşlılarda gelişmesi daha sıktır. Çoğu kez ilacın kesilmesiyle geri dönüşlüdür. Bu nedenle mianserin kullananlarda yüksek ateş, boğaz ağrısı ve stomatit gelişiminde kan sayımı yapılması gereklidir.

Mianserinin aniden ya da çok hızla kesilmesi depresyonu, anksiyete ve panik ataklarının yanı sıra iştahsızlık, bulantı, uykusuzluk vb. gibi kesilme belirtilerine yol açabilir (Kuniyoshi ve ark. 1989).

### 37.2.1.8. Doz aşımı

Yüksek dozlarda kardiyotoksik değildir. Myokard enfarktüsülü hastalarda kullanıldığında da kardiyak işlevleri olumsuz etkilememektedir. Yalnızca mianserinle gelişen doz aşımında oluşan uyuşukluk/somnolans genel tıbbi önlemlerle geriye döner (Tuğlular 1985).

## 37.2.2. Mirtazapin

Hem noradrenergik hem de serotoninerjik nöral iletiyi arttıran, "çifte etki" sahibi bir antidepresandır. Mianserinin 6-aza-analoğudur. Literatürde NaSSA (Noradrenergic Spesific Serotoninerjik Antidepressant) başlığı altında sınıflandırılmaktadır.

### 37.2.2.1. Etki düzeniği

Mirtazapin, hem  $\alpha$ -1 otoresptörlerin noradrenalin ile uyarılması, hem de  $\alpha$ -2 heteroresptörlerin blokajıyla dolaylı yoldan (tonik aktivasyon) *serotoninerjik nörotransmisyonu arttırmaktadır* (Westenberg 1999, Nutt 2002). Serotonerjik sistem üzerine doğrudan etkisi de vardır. Terapötik dozlarda güçlü biçimde, *5HT<sub>2</sub> ve 5HT<sub>3</sub> reseptörlerini bloke ettiği* için, net serotonerjik etkisi özgül olarak 5HT<sub>1</sub> reseptörleri üzerinden oluşmaktadır. Diğer taraftan,  *$\alpha$ <sub>2</sub> adrenoseptör blokajı* ( $\alpha$ <sub>2</sub> oto ve hetero reseptörleri antagonisti) ile *noradrenergik iletiyi arttırmaktadır*. Sonuç olarak mirtazapinin antidepresan etkisinden "*noradrenalin artışı*" ve "*postsinaptik 5HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin uyarımı*" düzenekleri birlikte sorumludur (Gorman 1999, Nutt 2002). Ancak mirtazapinle serotoninerjik sendrom (belirtilerinden 5HT<sub>1A</sub> reseptörleri sorumludur) ya da seroto-

ninerjik toksisite olgularının bildirilmemesine dayanarak mirtazapinin serotoninerjik bir etkisinin olmadığını öne sürenler de vardır (Gillman 2006).

Stahl'a göre (2009), 5HT<sub>2A</sub> ve 5HT<sub>2C</sub> antagonist özelliği nedeniyle dolaylı olarak noadrenalin ve dopamin salınımını arttırdığından bir çeşit noradrenalin-dopamin disinhibitörüdür. Mirtazapin, SSGI'ler ve SNGI'ler gibi nörotransmitter gerilim inhibisyonu yapmama özelliği ile bu grup ilaçlardan ayrılmaktadır. Bu nedenle mirtazapinin kendine özgü bir terapötik etkinliği ve yan etki profili olduğu söylenebilir. Şöyle ki, 5HT<sub>2</sub> reseptörlerinin blokajı anksiyolitik etkisi ve uyku üzerine olumlu etkisine katkıda bulunmakta; ayrıca ajitasyon, huzursuzluk yakınmalarının gelişimini ve cinsel işlev bozukluklarının oluşumunu engellemektedir. 5HT<sub>3</sub> reseptör blokajı ise bulantı-kusmayı önlemekte ve baş ağrılarını azaltmaktadır (Schatzberg 2000, Nutt 2002).

Yukarıdaki etkilerine ek olarak, histamin H1 reseptörlerine güçlü biçimde ve muskarinik reseptörlere ise orta derecede bir antagonistik etkisi olduğu unutulmamalıdır. Antihistaminerjik etki sedasyona ve kilo alımına yol açar. Dopaminerjik reseptörlere afinitesi düşüktür (Croom ve ark. 2009).

### 37.2.2.2. Farmakokinetik

Oral alımından sonra hızla ve tamamen emilir. Gıdaların emilimine etkisi yoktur. En yüksek plazma konsantrasyonlarına iki saatte ulaşır. Yarı ömrü 20-40 saattir. Fakat mirtazapinin eliminasyon yarı ömrü, kadınlarda, erkeklerden önemli oranda daha uzundur (kadınlarda 37, erkeklerde 26 saat). Plazmadaki kararlı hal düzeylerine beş günde ulaşılmaktadır. Mirtazapinin yaklaşık %85'i plazma proteinlerine bağlanmaktadır (Croom ve ark. 2009).

Rasemik yapıda bir ajan olan mirtazapinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. Vücuttan başlıca idrar (%75-80) ve feçesle (%15) atılmaktadır. Büyük oranda CYP sistemi ile metabolize edilmektedir. İn vitro 2D6, 1A2 ve 3A4 izoenzimlerinin, klinik önemi olmayacak kadar zayıf bir inhibitörüdür. Dahası, hastalarda saptanan 2D6 polimorfizminin mirtazapin farmakokinetiğine herhangi bir etkisi görülmemiştir (Dahl ve ark. 1997). Bu profil, mirtazapinin SSGI'lerden daha güvenli olduğunu göstermektedir.

Terapötik dozlarda doğrusal bir farmakokinetik sergilemektedir. Mirtazapin klirensi yaşlılarda ve orta-şiddetli böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalmıştır. Bu hasta gruplarında doz düşürülmelidir.

MAO-A promotör bölgesindeki polimorfizmlerin mirtazapinin majör depresyon hastalarında antidepresan etkinliğini etkilediği (kısa aile taşıyıcılarında remisyon oranları daha yüksek) bildirilmiştir (Tzeng ve ark. 2009).

### 37.2.2.3. Etkinliği ve kullanım alanları

Depresyonda endikasyonu vardır. 18 yaş altındaki hastalarda kullanılmamalıdır. Kısa dönemli çalışmalarda ve bir yıla kadar izlem çalışmalarında plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (Davis ve Wilde 1996). Karşılaştırmalı çalışmalar ve bunların metaanaliz sonuçlarına göre mirtazapin ortadan şiddetliye dek olan depresyonlarda TSA'lar ile eşdeğer bir etkinliğe sahip görünmektedir (Kasper ve ark. 1997, Bech 2001, Watanabe ve ark. 2008). Yaşlı depresyon hastalarında da 15 mg/gün dozlarda etkin olduğu gösterilmiştir (Schatzberg ve ark. 2002). On iki yeni ne-

sil antidepresanı karşılaştıran büyük bir metaanalizde mirtazapın depresyonun akut dönem tedavisinde en etkili antidepresanlardan biri olarak belirlenmiştir (Cipriani ve ark. 2009).

SSGİ'lerle yapılmış çalışmaların havuzlanmasıyla yapılan yeni bir metaanalizde, depresyonun akut dönem tedavisinde, mirtazapınla elde edilen tedaviye yanıt oranlarının (%67.1), SSGİ'yle oluşan yanıt oranlarından (%62.1) istatistiksel olarak farklı olmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca iki grup arasında, ilacın etkisizliği ya da advers olaylar nedeniyle ilaç kesme oranları arasında da bir farklılık bulunmamaktaydı (Papakostas ve ark. 2008b). SSGİ'lerle yapılan karşılaştırmalarda mirtazapının etkisinin görece daha çabuk çıktığı yönünde izlenimler edinilmiştir. Geriye dönük analizlerde, günlük 15-45 mg mirtazapın alan hastaların %13'ü -SSGİ'lerde saptanan oranın iki katı- tedaviye 1. haftada yanıt vermiş ve bu yanıt korunmuştur (Quitkin ve ark. 2001). Erken yanıtın prospektif olarak sertralin ile karşılaştırmalı incelendiği bir çalışmada, mirtazapın kullanan hastaların ilk 2 hafta içindeki yanıt oranlarının anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir (Behnke ve ark. 2003). Watanabe ve ark.'nın (2008) yaptığı metaanalizde (25 RKC, n=4842), "tedavinin 2. haftasında", hem tedaviye yanıt hem de remisyon oranları açısından mirtazapın SSGİ'lerden ve venlafaksinden daha üstün bulunmuştur. Bir başka metaanalizde de etki başlangıcının SSGİ'lerden daha erken olduğu sonucuna varılmıştır (Gartlehner ve ark. 2008). Akut tedavi döneminin ertesinde (6-12 hafta) ise ilaç grupları arasında etkinlik ya da tedaviye kesme oranları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Mirtazapinde etkinin görece daha erken çıkmasının özgül bir antidepresan düzeneğe dayandığı öne sürülmekle birlikte (Nirenberg 2001), bu bulgunun, ilacın anksiyete ve uyku üzerine erken dönemde olumlu etki göstermesine bağlı olup olmadığı hala tartışmalıdır.

Akut tedaviye yanıt veren depresyon hastalarında mirtazapının idame döneminde de etkin koruma sağladığı gösterilmiştir (Gorman 1999, Schatzberg 2000). Küçük bir hasta grubunda yapılan açık bir çalışmada diğer antidepresanlara yanıt vermeyen hastaların %38'inin mirtazapine yanıt verdiği bildirilmiştir (Wan ve ark. 2003). Başka küçük ölçekli çalışmalar TSSB, panik bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, OKB, inme ertesinde görülen depresyonlarda, kanser hastalarındaki depresyonda ve ayırt edilemeyen somatoform bozuklukta etkili olabileceğine dair öncü veriler elde edilmiştir (Croom ve ark. 2009). Psikiyatri dışı kullanımları kemoterapiye bağlı oluşan bulantılar ve kusmalar (Thompson 2000) ile diğer tedavilere yeterli yanıt vermeyen hiperemesis gravidarum vakalarıdır (Saks 2001).

#### **37.2.2.4. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı**

Gebe olan ve emziren kadınlarda görece güvenilir kabul edilmektedir. Mirtazapinin gebelik kategorisi çoğu antidepresan gibi 'C'dir. Deneysel çalışmalarda teratojenik etkisi görülmemiştir. Prospektif gözlemsel bir çalışmada, başka non-teratojenik ilaçlar alan kadınlara kıyasla gebelikte mirtazapın maruziyeti, yeni doğanlarda majör malformasyon oranlarını arttırmamakla birlikte, *spontan abortus* (%19) ve *ölü doğum* oranlarının yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla, gebelikte kullanımı ancak "açık bir gereklilik" varsa düşünülmelidir (Djulius ve ark. 2006).

Mirtazapın ve metabolitleri süte düşük oranda (%1.9) geçmektedir. Bebeklerde ciddi advers olaylar saptanmaz, fakat nadiren sersemlik ve iritabilite oluşturabilir. Annesi mirtazapın kullanan bebeklerin mirtazapinden etkilenmesi düşük olasılık olduğundan, kar/zarar hesabı yapılarak emzirmeye izin verilebilir (Kristensen ve ark. 2006).

### 37.2.2.5. Doz

Depresyonda önerilen tedaviye başlangıç dozu 15 mg/gündür. Sedatif özelliğinden ötürü yatmadan önce alınması uygundur. Antihistaminik yan etkiler düşük dozlarda çok daha fazla oluştuğu için 15 mg/gün dozundan aşağıda kullanılması önerilmemektedir. Hastanın yanıtı gözlenerek, 1-2 haftada bir yapılacak doz arttırmalarıyla maksimum 45 mg/gün dozlarına çıkılabilir. Doz-yanıt ilişkisi yoktur (Kent 2000). Yine de yanıt vermeyen ve ilacı tolere eden hastalarda 60 mg/gün dozları denenebilir. Araştırmalara dayalı kanıtlar olmasa da klinisyenlerce çeşitli tanılara sahip psikiyatrik hastalarda uykunun düzenlenmesi amacıyla ya da başka antidepresanlara ekleme tedavisi olarak reçete edilmektedir.

### 37.2.2.6. İlaç etkileşmeleri

Ketakonazol ve simetidin birlikte kullanıldıklarında mirtazapinin plazma düzeylerini önemli ölçüde arttırmaktadır. Fluvoksamin mirtazapin düzeylerinde 3-4 kat artışlara yol açmaktadır. Karbamazepin ve fenitoin ise mirtazapinin plazma düzeylerini azaltmaktadır. Sigara içenlerin plazma mirtazapin düzeyleri, sigara içmeyenlerden daha düşük olarak saptanmaktadır.

Benzodiazepinler ile birlikte kullanımı sedasyonu arttırmaktadır. Mirtazapin alkolün etkilerini potansiyalize eder. Bu nedenle mirtazapin ile birlikte benzodiazepin ya da alkol alımından kaçınılmalıdır (Croom ve ark. 2009). Bir MAOI'den mirtazapine ya da mirtazapinden MAOI'lere geçişlerde, iki ilaç arasında en az 14 gün olmalıdır.

### 37.2.2.7. Tolerabilite ve istenmeyen etkiler

Hastaların çoğu mirtazapini iyi tolere eder. Sedasyon en sık tedaviyi bırakma nedenidir (Biswas ve ark. 2003). Yetişkinler ve yaşlılarda yapılan klinik çalışmalarda plasebodan daha sık olarak karşılaşılan yan etkiler aşırı sedasyon (%54), ağırlık hissi, iştah artışı (%17), kilo alma (beden yağ kütlesinde artış) (%12) ve ağız kuruluğudur. Özellikle tedavinin başlangıcında psiko-motor becerileri bozabilir ve araç kullanma yetisini olumsuz etkileyebilir. Fakat tedavinin ileri evrelerinde bu durum genellikle düzelmektedir. TSA'larla karşılaştırıldığında baş dönmesi, tremor ve antikolinergic advers olay sıklıkları daha azdır. SSGİ'ler ile karşılaştırıldığında uykusuzluk ve bulantı sıklığı daha az, buna karşılık kilo alma, ağız kuruluğu, yorgunluk ve aşırı somnolans sıklığı ise daha yüksek olarak saptanmıştır (Papakostas ve ark. 2008b, Croom ve ark. 2009).

Küçük oranlarda (%2) ALT yüksekliği yapmaktadır. Sağlıklılarda, total kolesterol düzeylerini kilo artışıyla orantılı bir biçimde arttırmaktadır. Fakat koroner arter hastalığı için risk etkeni olan "LDL" ve "total kolesterol/HDL" oranlarını etkilememektedir (Nicholas ve ark. 2003). Mirtazapine bağlı kilo alımıyla birlikte leptin konsantrasyonları da artmaktadır, buna karşılık hastalarda glukoz hemostazını bozduğuna dair bir veri elde edilmemiştir (Laimer ve ark. 2006).

Cinsel işlevler üzerine olumsuz bir etki yapmamaktadır. Cinsel işlev bozukluklarının görülme oranı %1'den azdır (Schatzberg 2000). Mirtazapine geçilmesiyle SSGİ kullanan hastalarda ilaca bağlı cinsel işlev bozukluklarında düzelmeler -özellikle kadın hastalarda- olmaktadır (Boyarsky ve ark. 1999). Kan basıncına ve kalp atım hızına klinik açıdan anlamlı bir etkisi yoktur (Schatzberg 2000).

Prospektif bir çalışmada, mirtazapin alan hastalarda *huzursuz bacak sendromunun* tetiklenmesi ya da var olanın kötüleşmesi oranı (%28), diğer SSGİ'ler ve başka yeni nesil antidepresanlardan (%5-10; ort. %9) daha yüksek olarak bulunmuştur. Eğer yakınmalar şiddetliyse tedaviye başka bir antidepresan ile devam edilmesi gerekebilir (Rottach ve ark. 2009).

Üretici firma mirtazapin kullanan hastaların nötropenin klinik belirtileri açısından monitorize edilmesini önermektedir (Croom ve ark. 2009). Ancak bu yan etkinin sıklığı ve önemi bağımsız araştırmalarca yeterince incelenmemiştir. Daha ender görülen yan etkileri arasında önemli olanlar konvulsiyon, baş ağrısı, yaygın ya da lokalize ödem, kabızlık, döküntüler ve hipotansiyondur (Doksat 2008).

### 37.2.2.8. Doz aşımı

TSA'lara göre oldukça güvenlidir. Mirtazapin tek defada 1500 mg'a varan dozlarda alındığında bile yalnızca somnolans ve baş dönmesi gibi belirtilere yol açmakta ve kişiler tamamen sekelsiz düzelmektedir. Ağır entoksikasyon hastalarında, uyuklama hali, letarji, dezoryantasyon, bellek kusurları ve taşikardi bildirilmiştir. Bildirilmiş olan ölümler hemen daima mirtazapin ile birlikte alkol, benzodiazepin ya da TSA'lar gibi başka antidepresanların alımıyla ilişkilidir (Kent 2000, Schatzberg 2000, LoVecchio ve ark. 2008).

### 37.2.3. Trazodon

Trazodon depresyonda kullanımı için 1982 yılında onay almış, triazolopiridin türevi heterosiklik bir antidepresandır. 5HT<sub>2</sub> antagonisti/serotonin gerilim inhibitörü (SARİ) grubu antidepresanların bir üyesidir. Bu grupta olan diğer antidepresan ilaç, hepatotoksitesi nedeniyle piyasadan çekilen nefazodondur.

#### 37.2.3.1. Etki düzeyi

İkinci kuşak antidepresanlar arasında sınıflandırılan trazodon orta düzeyde seçici serotonin gerilim inhibisyonu ve 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptör antagonizması yoluyla etkisini göstermektedir. Ayrıca trazodon  $\alpha_1$  reseptörleri üzerine belirgin,  $\alpha_2$  reseptörleri üzerine düşük antagonistik etki göstermektedir (Mendelson 2005). Fakat 5HT düzeylerini arttıracak kadar SERT blokajı ancak yüksek dozlarda gerçekleşmektedir (Stahl 2009).

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada trazodonun REM uykusunu çok az etkileyerek yavaş dalga uykusunu arttırdığı, uykunun 1. ve 2. evrelerini kısalttığı saptanmıştır (Yamadera ve ark. 1998). Trazodonun gündüz düzeylerini etkilemeksizin *nokturnal melatonin düzeylerini arttırdığı* saptanmıştır (Morera ve ark. 2009).

#### 37.2.3.2. Farmakokinetik

Trazodon oral alımdan sonra 1-2 saat içerisinde büyük oranda emilen lipofilik bir moleküldür. Eliminasyon yarı ömrü bi-faziktir. Birinci bileşenin yarı ömrü 3-6 saat, ikinci bileşenin yarı ömrü ise 5-9 saattir. Trazodon %89-95 oranında plazma proteinlerine bağlanır (Rotzinger ve ark. 1999).

Trazodonun neredeyse tamamı karaciğerde hidroksilasyon, N-oksidasyon ve N-dealkilasyon yoluyla metabolize edilir ve trazodonun sadece %1'i idrarla değişmeden atılır. N-dealkilasyonu sonrası oluşan *1-m-klorofenilpiperazin*in (m-CPP), trazodonun etkinliğinden ve yan etkilerinden sorumlu olan aktif metaboliti olduğu belirtilmektedir. Örneğin m-CPP birçok 5HT reseptörü alttipini uyararak anksiyojenik etki gösterir. Trazodon alımı sonrasında m-CPP maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2-4 saatte ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü trazodondan daha uzundur (4-14 saat) (Mihara ve ark. 1997, Rotzinger ve ark. 1999). Ancak aynı çalışmacı grubunun daha sonra yaptıkları bir araştırmada, trazodona verilen terapötik yanıtın, m-CPP'nin plazma konsantrasyonlarıyla bağlantılı olmadığı fakat trazodonun plazma konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu (yanıt eşiği ~700 ng/mL) saptanmıştır (Mihara ve ark. 2002).

Trazodonun metabolitlerine parçalanmasında CYP enzim sistemlerinden 2D6, 1A2 ve 3A4'ün önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak Mihara ve ark.'nın (1997) 54 Japon depresyon hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada CYP2D6'nın trazodonun ve m-CPP'nin metabolizması üzerindeki etkisini gösterememişlerdir. Trazodonun metabolizması bireyler arasında büyük değişkenlikler göstermektedir (Mihara ve ark. 1997, Rotzinger ve ark. 1999). Eliminasyonu %80 idrar, %20 feçesledir. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılması gerekmemekle birlikte karaciğer yetmezliğinde dikkatle verilmelidir. Yaşlı hastalarda daha düşük dozlarda kullanılması gereklidir (Doksat 2008).

### 37.2.3.3. Etkinliği ve kullanım alanları

Trazodon depresyonda ve birinci ya da ikincil uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Trazodonun (-ve uzun salınımlı biçiminin) antidepresan etkinliği birçok RKÇ'de ve metaanalizde TSA'lar, SSGİ'ler ve diğer antidepresanlarla karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, trazodonun antidepresan etkinliğinin TSA'lardan amitriptilin ve imipramine; SSRİ'lerden fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram ve essitaloprama; SNGİ'lerden venlafaksine ve bir dopamin gerilim inhibitörü olan bupropiona benzer olduğu gösterilmiştir (Beasley ve ark. 1991, Hara ve ark. 1994, Kasper ve ark. 2005, Munizza ve ark. 2006, Gartlehner ve ark. 2008). Majör depresyonda yeni geliştirilen *uzun salınımlı* trazodonun etkinliğini araştıran çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada, HAM-D ölçeği skorlarında trazodon 11.4 puan düşüş sağlarken, plasebo 9.3 puan düşüğe neden olmuştur ( $p=0.012$ ) (Sheehan ve ark. 2009). 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonistleri olan trazodon ve nefazodonun majör depresyon tedavisinde SSRİ'ler ile etkinliğinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde, trazodonun SSGİ'ler ile tamamen benzer bir klinik yanıt profili gösterdiği saptanmıştır. Havuzlanmış verilerdeki yanıt oranları değerlendirildiğinde, trazodon ve nefazodonun yanıt oranının %61.1, SSGİ'lerin yanıt oranlarının ise %61.7 olduğu belirtilmiştir (Papakostas ve Fava 2007). Bir başka kullanıma biçimi tedaviye yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren hastalarda SSGİ ya da SNGİ antidepresanlarla kombinasyon/güçlendirme stratejileridir.

Uzun süreli etkinliği ve koruyuculuğu da çalışılmıştır. Trazodonun majör depresyonda relaps ve rekürrens üzerine etkisini araştırmak için venlafaksinle yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, 150-400 mg/gün trazodon ile 75-200 mg/gün venlafaksin tedavisi alan, toplam 225 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 1 yıllık izlemi 96 hasta tamamlamıştır. Çalışmanın sonunda trazodon grubunda dört ve venlafaksin grubunda ise üç hastada relaps ya da rekürrens saptanmıştır



ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Cunningham ve ark. 1994). Diğer anti-depresanlar kadar koruyucu olduğu belirtilmektedir (Hansen ve ark. 2008).

Trazodonun uyku bozukluklarında endikasyonu olmamasına karşın, belirgin sedasyon yan etkisi nedeniyle uykusuzluk yakınması olan depresyon hastalarında ve uyku bozukluklarında sık olarak kullanılmaktadır. Bazı uzman psikofarmakologlar MAOİ'lere bağlı uyku bozukluklarının tedavisinde de trazodon kullanmaktadır (Stahl 2009). *Depresif durumun eşlik ettiği uyku bozukluğu* olan 75 hastada tek doz trazodon uygulamasının uyku bozukluğuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, gece kullanılan 50-100 mg trazodonun uyku bozukluğunu düzelttiği saptanmıştır (Mashiko ve ark. 1999). Ancak trazodonun uyku bozukluğundaki etkinliğini değerlendiren iki gözden geçirmede, "trazodonun uyku bozukluğundaki etkinliği hakkında yeterli veri bulunmadığı" ve bu konuda çift kör, plasebo kontrollü çalışmalara gerek olduğu belirtilmiştir (James ve Mendelson 2004, Mendelson 2005).

Trazodonun *çok az cinsel yan etki yapması*, aksine, depresyon hastalarında libidoyu ve cinsel işlevleri artırdığının gözlenmesi ve  $\alpha_2$  reseptör antagonizması nedeniyle erektil disfonksiyonu olan hastalarda kullanımına ilişkin çalışmalar yapılmıştır. Bu alanda yapılmış olan 6 plasebo kontrollü çalışmanın metaanalizinde; çalışmalardan iki tanesinin trazodon lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuç bildirdiği belirtilmiştir. Tüm veriler havuzlandığında, trazodonun olumlu tedavi yanıt oranlarının (%37) plasebodan (%20) yüksek olmasına karşı yukarıdaki istatistiksel anlamlılık ortadan kalkmıştır. Trazodonun günlük 150-200 mg dozlarında kullanılmasının, daha düşük dozlarda kullanılmasına göre; ve psikojenik erektil işlev bozukluğunda kullanılmasının, organik erektil disfonksiyonda kullanılmasına göre daha etkin olduğu bildirilmiştir. Yine de, daha nitelikli plasebo kontrollü çalışmalara gerek olduğu belirtilmektedir (Fink ve ark. 2003).

#### **37.2.3.4. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı**

Sınırlı veri vardır. "C" kategorisindedir. Fetal ve neonatal zararlarının olmaması ve anne sütüyle çok az miktarda atılmasına rağmen, gebelik ve emzirme sırasında kullanılmasının yararları ve olası zararları göz önünde tutularak değerlendirilmelidir.

#### **37.2.3.5. Doz**

Majör depresyon tanılı yetişkinlerde trazodonun başlangıç dozu 50-100 mg'dır. Birinci hafta sonunda doz 200-300 mg/güne dek arttırılır. İdame dozu günde 200 mg'dır ve maksimum doz ise 600 mg/gündür (Stahl 2009). Toplam dozun günde ikiye bölünmüş olarak ve 2/3'ünün gece verilerek uygulanması önerilmektedir. Ülkemizde bulunmayan uzun salınımlı trazodon günde 1 kez verilmektedir.

Birincil ya da ikincil insomnia tedavisinde gece yatmadan önce 25-100 mg dozlarında kullanılmaktadır.

#### **37.2.3.6. İlaç etkileşmeleri**

Trazodonun CYP 2D6, 1A2 ve 3A4 enzim sistemleri aracılığı ile metabolize edildiği düşünülmektedir. Fluoksetin ve paroksetin güçlü 2D6 inhibitörüdür. Fluoksetin ve trazodonun birlik-

te kullanıldığı bir olguda, trazodonun plazma konsantrasyonunun %31 oranında arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca trazodonun paroksetin veya fluoksetin ile birlikte kullanılmasına bağlı serotonin sendromu da bildirilmiştir. Ayrıca, 2D6 inhibisyonu yapan tioridazin ve 3A4 indüksiyonu yapan karbamazepinin ve 3A4 inhibisyonu yapan ketakonazol, indinavir ve ritonavirin de, trazodonun plazma düzeyini etkilediği gösterilmiştir. Greyfurt suyu da 3A4 inhibisyonu ile aynı sonucu yaratabilir. Ayrıca sigara kullanımının 1A2 indüksiyonu yapması nedeniyle trazodonun plazma düzeyini düşürebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Rotzinger ve ark. 1999). QT uzaması yapan ilaçlarla birlikte kullanmaktan kaçınılmalıdır.

### 37.2.3.7. Tolerabilite ve istenmeyen etkiler

Trazodon kullanımına bağlı (75-500 mg/gün dozlarında) hastalarda yaklaşık %10 oranında yan etkiler görülmektedir. En sık olanları,  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  reseptörlerine etkisinden kaynaklanan sersemlik, sedasyon, baş dönmesi, ağız kuruluğu, konstipasyon, baş ağrısı, hipotansiyon ve görme bulanıklığıdır (Doksat 2008). Uykuyu düzenleme amacıyla gece uygulanması *ertesi gün uykululuğuna* yol açar. 25-75 mg/gün dozlarında bile bu uykululuk oranı %30'ları bulmaktadır (Mendelson 2005). Bulantı/kusma başta olmak üzere GIS yan etkileri de sıktır. Trazodonla yapılan klinik çalışmalarda yan etkilere bağlı çalışmadan ayrılma oranının %25-50 arasında olduğu belirtilmektedir. Tolerans, bağımlılık ya da çekilme belirtileri saptanmamaktadır.

Trazodon kullanımına bağlı hipotansiyon dışında; ortostatik hipotansiyon, senkop, ventriküler aritmiler ve kalp iletim bozuklukları gibi kardiyovasküler yan etkiler de görülebilmektedir (Mihara ve ark. 2002, Munizza ve ark. 2006).

1/1000-1/10000 sıklığında priapizm de görülebilmektedir. Tedavinin genellikle ilk 28 gününde ortaya çıkar (Mendelson 2005). 100 mg trazodon dozlarında dahi görülebilir. İskemik doğadaki bu priapizm, 4 saat içinde acilen tedavi edilmezse kavernoza fibrozis gibi ciddi komplikasyonlar oluşmaktadır (Jayaram ve Rao 2005).

### 37.2.3.8. Doz aşımı

Aşırı dozda trazodon alımı sonrasında gözlenen belirtiler TSA intoksikasyonu belirtilerine benzerlik göstermektedir. Akut zehirlenme sonrası baş dönmesi, somnolans, bulantı-kusma, ataksi ve alkolle alımı sonrasında nadiren derin koma gözlenmektedir.

Aşırı doz trazodon alımı sonrasında QTc uzaması ve *Torsades de pointes* gibi fatal aritmiler ya da tam atrioventriküler bloklar gelişebileceği bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar fatal sonlanabilir (James ve Mendelson 2004, Dattilo ve Nordin 2007).

## 37.2.4. Tianeptin

Tianeptin 1981 yılında sentezlenmiş olan ve 3-klorodibenzotiazepin çekirdeğine bağlanmış aminoheptanoik yan zincirinden oluşan bir moleküldür.

### 37.2.4.1. Etki düzeniği

Tianeptin diğer antidepresan ilaçlardan farklı bir etki düzenine sahiptir. Tianeptin *serotonin gerilimini seçici olarak hızlandırarak* etki göstermektedir. Akut ve tekrarlayan uygulamalarda

tianeptin in vivo olarak *kortekste ve hipokampusta* serotonin gerilimini hızlandırırken, bu etkiyi mezensefalonda göstermemektedir. Diğer taraftan noradrenalin ve dopamin üzerinde böyle bir etkiye sahip değildir (Preskorn 2004a). Preklinik çalışmalarda tianeptinin  $\alpha$  veya  $\beta$  adrenajik, dopamin, serotonin, GABA, glutamat, benzodiazepin, muskarinik veya histamin reseptörlerine bağlanmadığı ve kalsiyum kanallarını etkilemediği gösterilmiştir (Brink ve ark. 2006, McEwen ve Chattarji 2004, McEwen BS ve Olié 2005, Preskorn 2004a).

Kısa süreli tianeptin uygulaması preoptik alan, parietal duyuşal korteks ve dorsal rafe çekirdeğinde noradrenalin düzeyini arttırmaktadır ve pariyetal duyuşal korteks, pariyetal motor korteks ve dorsal rafe çekirdeğinde noradrenalin dönüşümünü azaltmaktadır. Bu etkinin tianeptinin serotonin sistemi üzerindeki etkisine ikincil ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca santral serotoninajik etkisinden bağımsız olarak nükleus akumbensta hücre dışı dopamin miktarını arttırmaktadır (Frankfurt ve ark. 1995, İvernizzi ve ark. 1995).

Hayvan çalışmalarda tianeptinin beyin nöroplastisitesinde değişiklikler yaptığı bilinmektedir (McEwen ve Olié 2005, Kasper ve McEwen 2008, Uzbay 2008). Tianeptin tedavisi kortikotropin salıveren faktör (CRF) ve adrenokortikotropik hormon düzeylerini azaltarak, hipokampusun CA3 hücrelerinde stresle tetiklenen dendritik atrofiyi önlemektedir (McEwen ve Olié 2005, Preskorn 2004a). Ayrıca stres ile tetiklenen dentat girustaki prekürsör hücrelerin proliferasyon oranındaki, hipokampal hacimdeki azalmaya engel olmaktadır. Bazolateral amigdalaadaki dendritik hipertrofiyi önlemektedir (McEwen ve Olié 2005, Kasper ve McEwen 2008, Preskorn 2004a, Uzbay 2008). Hipokampus ve temporal korteksteki apoptozisi de azaltmaktadır (Lucassen ve ark. 2004). Tüm bu bulgular kronik stresin beyinde oluşturduğu yapısal değişikliklerin tianeptinle önlendiğini ve geriye döndürüldüğünü göstermektedir. Tianeptin bu etkilerini bozulmuş olan *glutamaterjik sistemi düzelterek* gerçekleştirmektedir. Tianeptin, hayvan modellerinde, hipokampus ve amigdalaada stresin oluşturduğu glutamaterjik nörotransmisyon bozulmalarını önlemekte, prefrontal kortekste glutamat reseptörleri ve transporterlerin işlevlerini düzenlemektedir (Kole ve ark. 2002, Kasper ve McEwen 2008, McEwen ve ark. 2009). Bu etki düzeneği; molekülü, monoaminler üzerinden etki eden diğer tüm antidepresanlardan ayırmaktadır.

Son dönemlerde yapılan hayvan çalışmalarda tianeptinin adenosin reseptörleri ile etkileşmesi olduğu ve adenosin reseptörleri üzerinden antikonvülzan etki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca tianeptinin analjezik etkisi olduğu da belirtilmektedir (Uzbay 2008).

#### 37.2.4.2. Farmakokinetik

Tianeptin oral yoldan alımı sonrasında hızla emilir. Vücutta hızla ve yoğun olarak biyotransformasyona uğrar. Sağlıklılarda 12.5 mg. tianeptin alımı sonrası biyo-yararlanımı %99, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı ( $t_{maks}$ ) 0.94 saat ve maksimum plazma konsantrasyonunu ( $C_{maks}$ ) ise 0.3mg/l'dir. Tianeptin karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına uğramamaktadır. Yiyecekler tianeptinin emilimini değiştirmezken,  $C_{maks}$ 'ı azaltır ve  $t_{maks}$ 'ı uzatır. Tianeptin %95 oranında proteinlere bağlanmaktadır (Caccia 1998).

Tianeptinin temel metabolizma yolağı alifatik zincirin 2 basamaklı  $\beta$  oksidasyon sürecidir ve eliminasyon yarı ömrü kısadır ( $t_{1/2}$ = 2.5 saat). Tianeptinin metabolize edilmesi sonrası iki farklı metaboliti ortaya çıkar; idrarda MC3 (propionik asit), plazmada ise MC5 (pentanoik

asit türevi). Ana metaboliti olan MC5'in antidepresan etkinliği olduğu bildirilmiştir (Caccia 1998). Tianeptin metabolitlerinin %66'sı idrarla atılır. Depresyon hastalarında yapılan farmakokinetik çalışma verileri sağlıklı kontrol verilerine benzerlik göstermektedir. Karaciğer ve gastrointestinal sistem yetersizliğinin tianeptinin kan düzeyine etkisi minimaldir (Mitchell 1995, Wagstaff ve ark. 2001).

#### 37.2.4.3. Etkinliği ve kullanım alanları

Tianeptinin her şiddetteki depresyondaki etkinliği birçok kontrollü çalışmada plaseboya, imipramine, amitriptiline, fluoksetine, paroksetine ve sertraline karşı çalışılmıştır (Kasper ve Olié 2002). Tianeptinin antidepresan etkinliğini araştırmak için yapılan iki çok merkezli çift kör plasebo kontrollü çalışmada tianeptin'in plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (Cassano ve ark. 1996, Costa e Silva ve ark. 1997). Bu çalışmalarda tianeptin'in Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde sırasıyla %44 ve %54 oranında azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Plasebonun ise MADRS skorlarında sırasıyla %28 ve %38 oranında azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

Tianeptinin depresif bozukluklarda kullanımı ile ilişkili kapsamlı bir gözden geçirme çalışmasında, tianeptinin TSA'lar ve tetrasiklik antidepresanlarla eşit etkinlik gösterdiği belirtilmektedir. 25-50 mg/gün tianeptinin; 50-100 mg/gün amitriptilinle, 100-200 mg/gün klomipraminle, 100-200 mg/gün imipraminle ve 30-80 mg/gün mianserin ile eşit etkinlik gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca tianeptinin amitriptilin, klomipramin ve mianserine benzer; maprotilinden daha üstün bir anksiyolitik etki gösterdiği gösterilmiştir (Wagstaff ve ark. 2001).

Tianeptin'in tek epizod ya da tekrarlayıcı majör depresyon, bipolar bozukluk depresif epizod ve distimideki etkinliğini SSGİ'ler (fluoksetin, paroksetin ve sertralin) ile karşılaştıran çift kör kontrollü çalışmalarda etkinliklerinin benzer olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda, 25-37.5 mg/gün dozlarındaki tianeptin MADRS skorlarında %51-56 arasında azalma sağlarken; 20 mg/gün fluoksetin %50 ve 50 mg/gün sertralin MADRS skorlarında %54 azalma sağlamıştır (Kasper ve Olié 2002, Wagstaff ve ark. 2001). Tianeptinin anksiyete bozukluklarındaki yeri konusunda yeterince veri olmamakla birlikte, "anksiyöz-depresif uyum bozukluğu" olan hastalarda 60 mg/gün mianserin ve 1.5 mg/gün alprazolama eşdeğer bir *anksiyolitik etki* gösterdiği bildirilmektedir (Anseau ve ark. 1996).

#### 37.2.4.4. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı

FDA tarafından risk kategorisi değerlendirilmemiştir. Gebelik ve emzirmede kullanımı konusunda yeterli veri yoktur. Bu nedenle kullanılmamalıdır.

#### 37.2.4.5. Doz

Yetişkinler için önerilen tedavi dozu günde 3 kez 12.5 mg'dır. Sirozu olan ya da olmayan alkol bağımlılarında doz düzenlemesi gerekmemektedir. Ancak 70 yaş üzerindeki yaşlılarda ve böbrek yemeziği olan hastalarda da doz günde iki kez 12.5 mg olarak azaltılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında ise doz azaltılmasına ihtiyaç yoktur. On beş yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır (Caccia 1998, Wagstaff ve ark. 2001).

#### 37.2.4.6. İlaç etkileşimleri

Tianeptinin ilaç etkileşimleri konusunda fazla bilgi olmamakla birlikte yüksek doz salisilik asidin tianeptini bağlandığı plazma proteininden ayrılmasına neden olarak kan düzeyini arttırabileceği belirtilmektedir. Yıkımında P450 enzimlerinin rolü az olduğu için bu sistemi indükleyen ya da inhibe eden ilaçlarla etkileşmesi söz konusu değildir (Preskorn 2004a, Wagstaff ve ark. 2001). MAOI'lerle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

#### 37.2.4.7. İstenmeyen etkiler

Tianeptin genellikle çok iyi tolere edilir. Belirgin antikolinergik ve kardiyovasküler yan etkileri bulunmamaktadır. Ayrıca bilişsel işlevlere ve psikomotor performans üzerine olumsuz etkileri yoktur. En sık bildirilen yan etkiler GIS'le ilgili "bulantı, konstipasyon ve karın ağrısı", merkezi sinir sistemi ile ilgili "baş ağrısı, uyku değişiklikleri ve sersemlik" hissidir. Yan etkileri TSA'larla kıyaslandığında belirgin olarak daha azdır (Kasper ve McEwen 2008, Mitchell 1995, Preskorn 2004a). Tianeptin TSA'lar ve SSGİ'lere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az oranda cinsel yan etkilere neden olmaktadır (Kasper ve McEwen 2008).

Tianeptin kullanımına bağlı tedaviyi bırakma oranları oldukça düşüktür. 37.5 mg/gün tianeptin kullanan 1458 ayaktan hastanın 3 ay süresince izlendiği açık etiketli bir çalışmada, tedavi bırakma oranı %5 olarak saptanmıştır. Tedaviyi bırakan bu hastaların hiç birinde klinik olarak ciddi bir durum belirtilmemiştir (Guelfi ve ark. 1992). Tianeptinin ani kesilmesine bağlı serotonin çekilme belirtilerinin ortaya çıkıp çıkmadığına ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yine de 1-2 hafta içinde azaltılarak kesilmesi uygundur.

#### 37.2.4.8. Doz aşımı

Tianeptin geniş bir terapötik aralığa sahiptir. Sağlıklı gönüllülerde tek doz 337.5 mg tianeptin alımına bağlı sadece bulantı, kusma ve sedasyon gibi hafif ve geçici belirtiler belirtilmiştir. Ayrıca bir depresyon hastasının en az yedi ay boyunca 1875 mg/gün tianeptin kullanımına bağlı ciddi toksik etkilerin görülmediği bildirilmiştir (Wagstaff ve ark. 2001).

### 37.2.5. Bupropion

Bir tek halkalı amino keton olan bupropionun kimyasal yapısı bazı psikostimülanlara benzemektedir. Özellikle hidroksibupropion başta olmak üzere metabolitleri de antidepresan etki göstermektedir (Golden ve ark. 1995).

#### 37.2.5.1. Etki düzeneği

Hem noradrenalin hem de dopamin üzerine çifte etki gösterebilen tek antidepresandır. Bir *noradrenalin ve dopamin gerilim inhibitörüdür*. Postsinaptik yerleşimli serotonin,  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik, histamin, asetilkolin ve dopamin reseptörlerine herhangi bir afinitesinin olmamasıyla TSA'lardan ve diğer yeni nesil antidepresanlardan ayrılmaktadır. Deneysel çalışmalar bupropion ve aktif metabolitlerinin (hidroksibupropion, threohidropropion ve eritrohidropropion)

on), noradrenalin ve dopamin taşıyıcılarını bloke ederek, prefrontal kortekste noradrenalin ve dopamin konsantrasyonlarını arttırdığını; ancak serotoninerjik iletiye etkisiz olduğunu göstermiştir (Stahl ve ark. 2004, Stahl 2009). Depresif hastalarda tüm vücut noradrenalin turnover-rini azalttığı, PET görüntülerinde serebral dopamin taşıyıcılarının yaklaşık ¼'ünü bloke ettiğini ve dopamin taşıyıcı hücrelerde c-fos genini arttırdığı anlaşılmıştır (Stahl ve ark. 2004, Fava ve ark. 2005).

Bupropion ayrıca nikotinik asetilkolin reseptörlerinin nonkompetitif bir inhibitörüdür (Arias 2009). Nikotin bağımlılığına olan olumlu etkisinde bu özelliği de rol oynuyor olabilir.

### 37.2.5.2. Farmakokinetik

Ağız yoluyla alındıktan sonra hızla ve tamamen emilir. Gıdalar emilimini bozmamaktadır. İlk geçiş metabolizmasına uğradığından ana molekülün sistemik biyoyararlanımı %100'ün altındadır. Çok yüksek olmayan oranlarda (%82-88) plazma proteinlerine bağlanmaktadır (Jefferson ve ark. 2005).

Bupropion lineer bir farmakokinetiğe sahiptir. Ancak, emilimi, yarılanma ömrü ve sabit plazma düzeyleri kullanıldığı tablet formuna bağlı değişkenlik göstermektedir. Plazma zirve konsantrasyonları bupropionun çabuk salımlı biçiminde (Immediate Release; IR) ortalama 1.5 saat (1.3-19 saat), sürekli salım biçiminde (Sustained Release; SR) yaklaşık 3 saat ve uzatılmış salım biçiminde (Extended Release; XL) yaklaşık 5 saattir. Günde iki kez kullanılan SR ve sabah tek doz olarak uygulanan XL biçiminde emilimi de uzamaktadır. Salımı uzadıkça salıma bağlı plazma zirve sayısı azaldığından hastalarda görülen yan etki sıklığının da azalması söz konusudur (Fava ve ark. 2005).

Bupropionun birincil metaboliti olan *hidroksibupropion*, bupropionun %50'si kadar potenttir. Hidroksibupropionun  $C_{MAX}$  değerleri, ana molekülün 4-7 katıyken, eliminasyonu bupropiondan yaklaşık 10 kat uzundur. Bupropionun bir diğer aktif metaboliti olan threohidrobupropionun plazma düzeyleri bupropionun 5 katı iken, üçüncü aktif metaboliti olan eritrohidrobupropion plazma konsantrasyonu bupropion kadar saptanmaktadır. Bu son iki metabolit, ana ilacın antidepresan etkisinin yalnızca %20'sini sağlamaktadır (Jefferson ve ark. 2005).

Eliminasyon yarı ömrü bupropion için ~21, hidroksibupropion için ~20, threohidrobupropion için ~37 ve eritrohidrobupropion için ~33 saattir. Dolayısıyla bupropion ve metabolitlerinin plazma sabit konsantrasyonlarına ulaşmaları 7-10 gün almaktadır (Jefferson ve ark. 2005, Drug Facts and Comparisons 2009).

Eliminasyonu metabolitleri olarak böbrekler (%87) ve karaciğer (%10) üzerindedir. Yüzde birden azı değişmeden atılır (Jefferson ve ark. 2005). Bupropionun, hidroksibupropiona metabolize olmasından sorumlu olan ana izoenzim CYP2B6'dır. Ancak, daha az olmakla birlikte CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 ve 3A4 de bupropionun metabolizmasında rol oynamaktadır. Ayrıca, karbonil redüktaz enzimi threohidrobupropion ve eritrohidrobupropionun oluşumuna katılmaktadır. Bupropion CYP2D6 enzimini inhibe ettiği için bu izoenzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşme olasılığı vardır (Spina ve ark. 2008).

Yaşlılarda  $t_{1/2}$  değerleri uzamakta, bupropion IR için 34.2 saati, metabolitleri için ise 35-61 saati bulmaktadır. Ergenlerde  $t_{maks}$  ve  $C_{maks}$  değerlerinin gelişimsel etkenlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği akıld tutulmalıdır. Karaciğer yetmezliğinde doz azaltılmalı, ağır siroz vakala-

rında ise kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda tedaviye düşük dozlarda başlanmalı, gerektiğinde yavaş ve dikkatlice arttırılmalıdır (Jefferson ve ark. 2005).

### 37.2.5.3. Etkinliği ve kullanım alanları

Depresyon ve mevsimsel affektif bozuklukta endikedir. Bupropion IR (hızlı salım), günde 3 kez 100 mg dozlarında orta-şiddetli depresyonda plasebodan üstündür ve ayrıca TSA'lar, fluoksetin ve trazodon kadar etkili bulunmuştur. Günde iki kez uygulanan SR formu da (sürekli salım) depresyon tedavisinde etkindir ve iyi tolere edilmektedir (Fava ve ark. 2005, Dhillon ve ark. 2008). Bir metaanalizde (7 RKÇ; n=2030), bupropion SR, plasebodan üstün ve fluoksetin, sertralin ve paroksetin ile eşit etkililikte bulunmuştur. Bu metaanalize göre yanıt verenlerin oranı %62, remisyona girenlerin oranı %47'dir (Thase ve ark. 2005). Başka bir metanaliz sonuçlarına göre bupropion uyukuluk ve yorgunluk belirtilerine SSGİ'lerden daha etkilidir (Papakostas ve ark. 2006). Bupropion SR, ardışık depresyon tedavilerinin kullanıldığı STAR\*D çalışmasında sitaloprama yanıt vermeyen depresyon hastalarında ikinci sırada kullanılan ilaçlardan biridir. Ve bu çalışmada bupropion, remisyon oranları açısından, sertralin ve venlafaksin kadar etkili bulunmuştur (Rush ve ark. 2007). SR formunun, bir yıllık bir depresyon relaps önleme çalışmasında, uzun süreli etkinliği de gösterilmiştir (Weihs ve ark. 2002).

Bupropion XL'nin birincil etkinlik ölçümleri (MADRS) bakımından plasebo kolu olan 6 RKÇ'nin ikisinde plasebodan üstün olduğu; ikincil etkinlik ölçümleri açısından ise bu 6 çalışmanın 5'inde yararlanımlar sağladığı bildirilmiştir (Dhillon ve ark. 2008). Üç RKÇ'de bupropion XL'nin mevsimsel affektif bozukluğu olan hastalarda depresif epizodların yineleme oranlarını düşürdüğü (n=1042) gösterilmiştir (Westrin ve Lam 2007).

Depresyon hastalarının çeşitli nedenlerle kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır. Kanıtlar yeterli olmamakla birlikte, tek başına kullanılan "SSGİ, SNGİ veya bupropiona yanıt vermeyen depresyon hastalarında" ve "antidepresanların oluşturduğu cinsel yan etkileri düzeltmek için" bupropion bir SSGİ ya da SNGİ ile birlikte kullanılmaktadır. SSGİ'lere yanıt veren ancak cinsel sorunlar yaşayan depresyon hastalarının tedavilerine eklenen 300 mg/gün bupropion SR, cinsel istekte ve cinsel etkinlik sayısında artışlar sağlamaktadır (Zisook ve ark. 2006).

Depresyondaki anksiyete belirtilerine SSGİ'ler ile benzer bir etkililik gösterdiğini bildiren bir metaanaliz (10 RKÇ, n=2890) yayınlanmıştır (Papakostas 2008c). Öte yandan bir başka metaanaliz ise yüksek düzeyde anksiyete belirtileri olan depresyon (anksiyöz depresyon) hastalarında SSGİ'lerin bupropiondan ılımlı bir üstünlüğü olduğunu (NNT=17) göstermiştir (Papakostas ve ark. 2008d). Küçük ölçekli çalışmalar YAB'da yararlı, TSSB'de ise etkisiz olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, tek başına kullanılan bupropionun anksiyete bozukluklarındaki yerinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir.

Deprese olmayan hastalarda sigara bırakmadaki etkinliğinin gösterilmesi sonucunda (Hurt ve ark. 1997, Jorenby ve ark. 1999) bu endikasyonda onay almıştır. Nikotin bağımlılığının tedavisinde "kesilme belirtilerini azaltmak, kilo almayı engellemek, depresyon gelişmesini önlemek ve relapsın önüne geçmek" amacıyla bupropion kullanılmaktadır. Tedavi yanıtı %20-30 arasında değişmektedir. Bupropion tedavisinden sonra bir relaps olsa bile hastaların günlük sigara tüketimi 1/3 oranında azalmaktadır. Tedaviyle düzelen ve SSGİ idamesini sürdüren hastalara sigarayı bırakmaları amacıyla bupropion eklenmesi düşünülebilir (Chengappa ve ark. 2001).

Depresyon ve nikotin bağımlılığı dışında DEHB, obesite ve hipoaktif cinsel istek bozukluğunda yararlı olabileceğine dair yayınlar vardır (Clayton 2007). Cinsel yan etki oranlarının placeboya benzer ve SSGİ ile SNGİ'lerden daha düşük olması önemli bir üstünlüğüdür (Serretti ve Chiesa 2009).

#### 37.2.5.4. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı

Bupropion ve metabolitleri plasentadan ve süttten geçmektedir. Kategori C'dedir. Fetüste major malformasyon riskini arttırmamaktadır. Fakat diğer antidepresanlara benzer biçimde spontan abortus riskini arttırmaktadır. Gebelerde sigarayı bırakmak amaçlı kullanılabilir (Chan ve ark. 2005).

#### 37.2.5.5. Doz

*Depresyon:* Bupropion ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonları ile klinik yanıt arasında bir ilişki gösterilememiştir (Golden ve ark. 1995). IR formu aralarında 6 saatten fazla bir aralık olacak şekilde günde 3 kez ve toplam 300-450/gün dozlarında kullanılmaktadır. Bir öğünde 150 mg'dan fazla alınmamalıdır. Bupropion SR sabah-öğleden sonra (arada en az 8 saat olacak biçimde) uygulanan iki dozda toplam 300-400 mg/gün dozlarında uygulanır. Gece dozundan kaçınılmalıdır. XL formu sabah tek doz olarak 300-450 mg/gün doz aralığında kullanılır. Düşük doz başlanarak 4-5 gün arayla yapılan arttırmalarla hedef doza ulaşılır. Başlangıç dozları IR için 200 mg/gün, SR için 150 mg/gün ve XL için ise 150 mg/gündür (Jefferson ve ark. 2005, Dhillon ve ark. 2008, Drug Facts and Comparisons 2009). İlaç keserken dozu azaltma gerekmemektedir.

*Nikotin Bağımlılığı:* Bupropion tedavisine sigarayı bırakma tarihinden en az bir hafta önce başlanmalıdır. Başlangıç dozu 150 mg/gün olup, 3 gün sonra maksimum 300 mg/gün dozuna çıkarılır. Tedavi 7-12 hafta sürdürülür. Yoksunluğa doğru anlamlı bir gidiş yoksa 7. haftada kesilmelidir.

#### 37.2.5.6. İlaç etkileşimleri

Bupropion ve aktif metabolitleri birçok ilaçla farmakokinetik etkileşimler sergilemektedir. CYP2B6'yı indükleyen ya da inhibe eden ilaçlar, 2D6 ile metabolize olan ilaçlar (antidepresanlar, antipsikotikler,  $\beta$  blokörler ve tip 1C antiaritmiklerin düzeyi artar), MAOI'ler ve karbamazepin ile etkileşimler söz konusudur (Spina ve ark. 2008, Dhillon ve ark. 2008). Örneğin bupropion SR'la birlikte kullanıldığında venlafaksin kan düzeyleri üç kata dek artmakta buna karşılık metaboliti olan desvenlafaksin düzeyi %50 oranında azalmaktadır (Kennedy ve ark. 2002). MAOI'lerle birlikte kullanımı önerilmemektedir. Nikotin bantlarıyla birlikte kullanıldığında hastalar hipertansiyon gelişimi açısından izlenmelidir (Drug Facts and Comparisons 2009).

#### 37.2.5.7. Tolerabilite ve istenmeyen etkiler

Özellikle tedavi başlangıcında daha fazla olmak üzere uykusuzluk (%30-35), ajitasyon ve anksiyete görülebilir. Hastaların %15-25'i kilo kaybetmektedir. Diğer yan etkileri arasında baş ağrısı ya da



migren (%27), ağız kuruluğu, bulantı-kusmalar, baş dönmesi, tremor, kabızlık, terleme ve deri döküntüleri sayılabilir. Daha az olarak göğüs ağrısı, taşikardi, bazen şiddetli olabilen hipertansiyon ve postural hipotansiyon da bildirilmiştir. Nadiren alerjik-anafilaktik reaksiyonlar oluşabilir. Tüm antidepressanlarda olduğu gibi intihar düşüncelerini ortaya çıkartma, psikoz ya da maniye tetikleme/kötüleştirme riski vardır (Hansen ve ark. 2005, Fava ve ark. 2005, Baghai ve ark. 2006).

Dozla ilişkili bir biçimde nöbet eşiğini düşürebilir ve nöbetleri tetikleyebilir. Nöbet riski SR formunda %0.1, ancak IR formunda %0.4'tür. Bu risk özellikle nöbet öyküsü olan hastalarda, bulimik ya da anoreksik hastalarda ve nöbet eşiğini düşüren başka ilaçlarla birlikte kullanıldığında daha yüksektir. Yeme bozukluklarında, alkol ya da benzodiazepin kullanımını aniden kesenlerde kullanılmamalıdır (Fava ve ark. 2005, Baghai ve ark. 2006).

### 37.2.5.8. Doz aşımı

Hafif zehirlenmelerde ağırlık/letarji, taşikardi, kusma ve ajitasyon görülür. Yüksek dozlarda alındığında GIS belirtileri (bulantı-kusma), kardiyovasküler (ileti gecikmeleri, QTc ve QRS uzaması, taşikardi) ve nörolojik belirtiler (tremor, ajitasyon, görsel halüsinasyonlar, paresteziler, konfüzyon, nöbetler, koma) gelişir. Kardiyak belirtiler 1.5 gramın üzerindeki dozlarda ortaya çıkmaktadır. Taşikardi dışındaki belirtiler nadiren görülür. Hayati tehlike yaratan belirtiler status epileptikus, koma, hipotansiyon ve solunum depresyonudur. Çok nadir olmakla birlikte, 10 gramın üzerindeki dozlarda kardiyak arrest ve ölüm beklenebilir (Jepsen ve ark. 2003).

Nöbetler açısından bupropionun terapötik penceresi oldukça dardır. Sadece 600 mg alımından sonra bile nöbetlerin görülebileceği bildirilmiştir. Daha fazla IR formunda olmak üzere, aşırı doz alanların %14 ile %21'inde nöbet gelişmektedir (Belson ve Kelley 2002, Jepsen ve ark. 2003). Starr ve arkadaşları (2009), yüksek doz bupropion XL alan 117 hastanın 37'sinde (%31.6), ilaç alımından 0.5 ila 24 saat sonra nöbet geliştiğini bildirmişlerdir. SR ve XL formlarının doz aşımında geç çıkabilecek etkiler nedeniyle hastane gözleminin en az 24 saat olması gereklidir.

## 37.2.6. Agomelatin

Melatonin hormonunun sentetik analogu bir moleküldür. Agomelatin 19.02.2009 tarihinde AB ülkelerinde erişkinlerde majör depresyon tedavisinde onay almıştır. Etkinliğinin yanı sıra, diğer antidepressanlardan ayırt edici tolerabilite profili ile kendini gösteren bir antidepressandır. Kronobiyotik özellikleri ile dikkat çekmektedir.

### 37.2.6.1. Etki düzeniği

Agomelatin seçici melatoninergik MT1 ve MT2 reseptör agonisti ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörü antagonisti-dir (San ve Arranz 2008). Melatonin pineal bez tarafından sentezlenen ve insanda sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir hormondur. Melatoninin salınımı ışığa bağımlıdır ve gündüz ışığın etkisi ile salınımı azalırken, gece en üst düzeye çıkar. Yapılan çalışmalarda depresyon hastalarında kan melatonin düzeyi düşüklüğü saptanmıştır. Ayrıca majör depresyon hastalarında sirkadiyen ritmin öne kayması bulgusunun yanı sıra, vücut ısısının, tiroid uyarıcı hormonun (TSH) ve noradrenalinin sirkadiyen amplitüdündeki azalma depresyonun patogenezinde melatoninin önemli olduğunu göstermektedir (San ve Arranz 2008, Van Reeth ve ark. 2006).

Agomelatinin antidepresan etkinliğinin, suprakiazmatik nukleusta lokalize olan MT1 ve MT2 reseptörleri üzerindeki agonistik etkisi ile 5-HT<sub>2C</sub> reseptörü üzerine olan antagonistik etkisinin sinerjistik etkileşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Popoli 2009). 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri ekspresyonu, MT1 ve MT2 reseptörleri ile birlikte sirkadiyen ritim göstermektedir. Ve 5-HT reseptörleri arasında sirkadiyen dalgalanma gösteren tek reseptör alt tipi 5-HT<sub>2C</sub>'dir. Ayrıca, 5-HT<sub>2C</sub> reseptör antagonizması ışığın melatonin üzerindeki inhibitör etkisini de engellemektedir (Holmes ve ark. 1997, San ve Arranz 2008). Agomelatinin frontal kortekste dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu etki nükleus akumbens ve striatumda görülmemektedir. Agomelatinin, dopamin ve noradrenerjik sistem üzerine olan etkisinin, 5-HT<sub>2C</sub> antagonizmasına ikincil ortaya çıktığı ve antidepresan etkisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Agomelatin muskarinik, histaminik, adrenerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik reseptörlere belirgin bir afinite göstermemektedir (Zupancic ve Guilleminault 2006, Howland 2009). Birçok antidepresanın etkilediği 5HT<sub>1A</sub> reseptörlerine ve serotonin salımına etkisizdir (Kasper ve Hamon 2009).

Yapılan prelinik çalışmalarda agomelatinin melatonin taklit ederek sirkadiyen ritmin senkronizasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Gecikmiş uyku fazı sendromu modelinde *uyku fazı kaymasını düzelttiği* ve *sirkadiyen ritmi resenkronize ettiği* belirtilmektedir. Ayrıca hayvan anksiyete modellerinde *anksiyolitik etkinliği* olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Kennedy ve Eisfeld 2007). Agomelatinin *antidepresan etkinliği* de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Zorunlu yüzme testi ve kronik hafif stres modelleri hayvan çalışmalarında kullanılan depresyon modelleridir. Agomelatinin zorunlu yüzme testi modelinde hareketsiz kalma sürelerini azalttığı gösterilmiştir. Kronik hafif stres modelinde ise sıçanlarda depresyon eşdeğeri olarak kabul edilen ödüle yanıt yetersizliğinin agomelatin uygulaması ile düzeldiği saptanmıştır (Möller ve ark. 2006, San ve Arranz 2008).

Ayrıca agomelatinin anksiyete bozuklukları ve depresyon patogenezinde rol oynadığı düşünülen hipokampusun ventral dentat girusunda hücre proliferasyonunu ve *nörogenezi arttırdığı* gösterilmiştir (Banar ve ark. 2006).

### 37.2.6.2. Farmakokinetik

Agomelatin oral alım sonrası hızla emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna alımdan 1-2 saat sonra ulaşır. Ortalama yarı ömrü 2.3 saattir (Kennedy ve Eisfeld 2007). Agomelatinin biyoyararlanımı belirgin ilk-geçiş etkisi nedeniyle %5-10 arasındadır. Yüksek dozlarda biyoyararlanımı artmaktadır. Agomelatin konsantrasyondan etkilenmeksizin %95 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Bu bağlanmanın %35'i albumin, %36'sı da  $\alpha_1$  asit glikoproteinle gerçekleşir. Agomelatin karaciğerde metabolize olur ve ağırlıklı olarak idrar yoluyla atılır. Agomelatin, 7-O-demetilasyon, hidrosilasyon ve 3,4-dihidrodiol oluşumu ile metabolize olmaktadır. Agomelatinin en az 4 bilinen metaboliti vardır. 7-O-demetilasyon yoluyla metabolize olması sonucu ortaya çıkan S-21517 de agomelatin gibi 5-HT<sub>2C</sub> reseptör antagonistidir. Ancak etkinliği ana molekülden daha zayıftır. Diğer metabolitlerinin 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri üzerine bir etkisi bulunmamaktadır (Dubovsky ve Warren 2009, Zupancic ve Guilleminault 2006). Metabolizmasının %90'ından sitokrom P450 enzimlerinden 1A2 sorumludur; buna ek olarak 1A1, 2C9 ve 2C19 minör rol oynar (Dolder ve ark. 2008, Howland 2009).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda agomelatin düzeyi belirgin olarak artmaktadır. Hafif-orta şiddette karaciğer etkilenmesi olanlarda agomelatin maruz kalma 50-100 kat artmaktadır. Böbrekler yoluyla atıldığından böbrek yetmezliğinde maruziyet %25 artmaktadır (Howland 2009).

### 37.2.6.3. Etkinliği ve kullanım alanları

Beş klinik çalışmayla agomelatinin depresyon tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mevsimsel affektif bozukluk ve bipolar depresyonda da olumlu bulgular mevcuttur (Dolder ve ark. 2008). Loo ve arkadaşları (2002) tarafından gerçekleştirilen 8 haftalık, çift kör plasebo ve paroksetin karşılaştırmalı bir çalışmada, agomelatinin yanıt oranı (%30) paroksetin (%26) ile benzer ve plasebodan ise (%15) daha üstün bulunmuştur. Kennedy ve Emsley (2006) tarafından gerçekleştirilen 6 haftalık çift kör plasebo kontrollü çalışmada yanıt oranı olarak tanımlanmış HAM-D ölçeği skorunda %50 ve daha fazla azalma saptanan hastaların oranı agomelatin için %49, plasebo için %34 olarak saptanmıştır (p=0.03). Agomelatinin plasebo ile karşılaştırıldığı 3 çift kör çalışmanın gözden geçirildiği bir çalışmada da agomelatinin majör depresyonda plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (San ve Arranz 2008). Kennedy ve arkadaşları (2008) tarafından gerçekleştirilen diğer bir çift kör çalışmada agomelatinin etkinliği depresyon hastalarında venlafaksin ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada agomelatinin remisyon oranlarının (%73) venlafaksinle (%67) benzer olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın plasebo kontrollü olmamasının önemli bir eksiklik olduğu belirtilmektedir ve yüksek remisyon oranlarının hasta grubunun yüksek plasebo yanıtından ya da hasta grubunda olağan dışı tedavi yanıtından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Dubovsky ve Warren 2009).

On haftalık akut dönem depresyon tedavisini izleyen, 24 haftalık, uzun süreli koruma tedavisi çalışmasında (n=492), agomelatinin relaps oranının (~%22) plasebo relaps oranından (~%47) daha üstün olduğu ve kesilme belirtilerine yol açmadığı bildirilmiştir. Agomelatin relaps riskini %54 azaltmıştır (Goodwin ve ark. 2009).

Agomelatinin mevsimsel affektif bozukluktaki etkinliği, Pjrek ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan açık etiketli bir çalışmayla araştırılmıştır. Otuz yedi mevsimsel özellik gösteren depresyon hastası 14 hafta süresince çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç ölçütü olarak tedaviye yanıt (HAM-D puanının en az %50 oranında azalması) ve remisyon (HAM-D puanının 8'in altında olması) belirlenmiştir. Bu çalışmada yanıt oranı %76, remisyon oranı da %70 olarak saptanmıştır. Bu oranlar RKÇ'lerle doğrulandığı takdirde oldukça etkin bir tedavi seçeneği oluşturacağı söylenebilir. Bir başka çalışmada da "yaygın anksiyete bozukluğu" hastalarının tedavisinde plasebodan üstün bulunmuştur (Stein ve ark. 2008). Agomelatin henüz başka anksiyete bozukluklarında çalışılmamıştır.

Çalışmalar agomelatinin sedasyona yol açmaksızın hastalarda uykunun sürekliliğine ve kalitesine olumlu etki ettiğini ve uyku latansını kısalttığını göstermiştir (San ve Arranz 2008).

### 37.2.6.4. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı

Bu dönemlere ait özgül veriler bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmaları agomelatinin fertilitate, embriyonal ya da fetal gelişime yönelik olumsuz bir etkisi olmadığını açığa çıkarmıştır (Howland 2009).

### 37.2.6.5. Doz

Loo ve ark. (2002) tarafından yapılan doz araştırma çalışmasında, 25 mg/gün agomelatinin ma-jör depresyonda optimal doz olduğu saptanmıştır. Ancak 25 mg/gün agomelatinine yeterli yanıt vermeyen hastalarda dozun 50 mg/güne arttırılmasının düzelme sağladığı belirtilmektedir (San ve Arranz 2008).

### 37.2.6.6. İlaç etkileşmeleri

1A2 tarafından metabolize edilen ilaçlarla (potent bir 1A2 inhibitörü olan fluvoksamin gibi) birlikte verildiğinde agomelatin plazma düzeyleri artabilir. *Fluvoksamin ile birlikte kullanılma-malıdır*. Östrojen içeren oral kontraseptifler ve paroksetin de 1A2 inhibisyonu yapmakla birlik-te agomelatin düzeylerini az miktarda arttırmaktadırlar. Öte yandan, 1A2'yi indükleyen ilaçlar ve maddeler de (omeprazol, kafein ve nikotin gibi) agomelatin düzeylerini düşürmektedir. Bu hastalar yan etki gelişimi açısından izlenmelidir (Kennedy ve Eisfeld 2007, Howland 2009). Lo-razepam, valproik asit, lityum ve alkol ile etkileşmemektedir (Howland 2009).

### 37.2.6.7. Tolerabilite ve istenmeyen etkiler

Agomelatin iyi tolere edilebilen ve güvenli bir ilaçtır. Agomelatin kullanımına bağlı yan etkiler plaseboya benzerlik gösterir ve genellikle tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkar ve büyük ço-ğunlukla geçicidir. Bu etkiler hafif-orta şiddette olup, hastaların yalnızca %3.4'ü yan etkiler ne-deniyle tedaviyi kesmektedir (Montgomery 2006, Olie ve Kasper 2007). Yan etkiler dozla artış gösterir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, nazofaranjit ve GİS yakınmalarıdır. Bunların dı-şında baş dönmesi, anksiyete, ağız kuruluğu, yorgunluk, pareteziler ve görme bulanıklığı da bil-dirilmektedir (Olie ve Kasper 2007, Dolder ve ark. 2008, Howland 2009).

Kilo artışına, cinsel sorunlara ve serotonin sendromuna yol açmamaktadır. Kardiyovasküler yan etkileri plaseboya benzerdir ve böbrek üzerine olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir. Agome-latinin 25-50 mg/gün dozları ile yapılan klinik etkinlik çalışmalarında çekilme sendromu be-lirtileri görülme oranı plasebodan farksızdır (Dubovsky ve Warren 2009, Montgomery 2006, Möller ve ark. 2006, Zupancic ve Guilleminault 2006). Bu özellikleriyle hasta uyumunun yük-sek olduğu bir ilaçtır.

Hastaların %1-1.39'unda karaciğer enzimlerinde yükselmeler olmaktadır. Siroz vb. gibi çe-şitli nedenlerden kaynaklanan *karaciğer yetmezliklerinde kontrendike olduğundan* kullanılma-malıdır (Howland 2009).

### 37.2.6.8. Doz aşımı

Dozaşımıyla ilişkili sınırlı veri bulunmaktadır. Bir defada alınan 525 mg'a kadarki dozlar cid-di veya anlamlı kalıcı etkiler yapmamıştır. Erken dönem çalışmalarında, gönüllüler, 1200 mg'a dek dozları almışlar ve 800 mg.lık dozları iyi tolere etmişlerdir. Hayvanlardaki LD50 dozu in-san dozlarınının 100 katı olmasından ötürü, agomelatinin akut toksik dozlarınının güvenilir olma-sı beklenir (Howland 2009).

## Kaynaklar

- Adler L, Dietrich A, Reimherr FW ve ark. (2006) Safety and tolerability of once versus twice daily atomoxetine in adults with ADHD. *Ann Clin Psychiatry*, 18: 107-113.
- Anderson IM, Reid IC (2006) *Fundamentals of Clinical Psychopharmacology*. London, Informa Healthcare, s. 148-155.
- Anseau M, Bataille M, Briole G ve ark. (1996) Controlled comparison of tianeptine, alprazolam and mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Hum Psychopharmacol* 1996; 4: 293-298.
- Arabgol F, Panaghi L, Hebrani P (2009) Reboxetine versus methylphenidate in treatment of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 18: 53-59.
- Arias HR (2009) Is the inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by bupropion involved in its clinical actions? *Int J Biochem Cell Biol*, 41: 2098-2108.
- Baghai TC, Volz HP, Möller HJ (2006) Drug treatment of depression in the 2000s: An overview of achievements in the last 10 years and future possibilities. *World J Biol Psychiatry*, 7: 198-222.
- Banasr M, Soumier A, Hery M (2006) New antidepressant induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 59: 1087-1096.
- Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J ve ark. (2008) Meta-analysis of suicide related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47: 209-218.
- Baumann P, Zullino DF, Ear CB (2002) Enantiomers' potential in psychopharmacology-a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12: 433-444.
- Beasley CM, Dornseif BE, Pultz JA ve ark. (1991) Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating sedating effects. *J Clin Psychiatry*, 52: 294-299.
- Bech P (2001) Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 4: 337-345.
- Behnke K, Sogaard J, Martin S ve ark. (2003) Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: A prospective onset of action study. *J Clin Psychopharmacol*, 23: 358-364.
- Belson MG, Kelley TR (2002) Bupropion exposures: clinical manifestations and medical outcome. *J Emerg Med*, 23: 223-230.
- Bertani A, Perna G, Migliarese G ve ark. (2004) Comparison of the treatment with paroxetine and reboxetine in panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry*, 37: 206-210.
- Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA (2003) The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13554 patients in England. *J Psychopharmacol*, 17: 121-126.
- Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger ve ark. (2009) Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48: 884-893.
- Boyarsky BK, Haque W, Rouleau MR ve ark. (1999) Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depress Anxiety*, 9: 175-179.
- Brink CB, Harvey BH, Brand L (2006) Tianeptine: a novel atypical antidepressant that may provide new insights into the biomolecular basis of depression. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 1: 29-41.
- Brown TE, Holdnack J, Saylor K (2009) Effect of atomoxetine on executive function impairments in adults with ADHD. *J Atten Disord*, doi:10.1177/1087054709356165.
- Caccia S (1998) Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet*, 34: 281-302.
- Cassano GB, Heinze G, L o HA ve ark. (1996) A double-blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes. *Eur Psychiatry*, 11: 254-259.
- Chan B, Einarson A, Koren G ve ark. (2005) Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy. *J Addict Dis*, 24: 19-23.

- Chengappa KN, Kambhampati RK, Perkins K ve ark. (2001) Bupropion sustained release as a smoking cessation treatment in remitted depressed patients maintained on treatment with selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62: 503-508.
- Chow T, Hiroi T, Imaoka S ve ark. (1999) Isoform-selective metabolism of mianserin by cytochrome P-450 2D. *Drug Met Disposition*, 27: 1200-1204.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G ve ark. (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373: 746-758.
- Clayton AH (2007) Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother*, 8: 457-466.
- Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM ve ark. (2003) Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 18: 151-156.
- Costa e Silva JA, Ruschel SI, Caetano D ve ark. (1997) Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes. *Neuropsychobiology*; 35: 24-29.
- Croom KF, Perry CM, Plosker GL (2009) Mirtazapine: A review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs*, 23: 427-452.
- Cunningham LA, Borison RL, Carman JS ve ark. (1994) A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 14: 99-106.
- Dahl ML, Voortman G, Alm C ve ark. (1997) In vitro and in vivo studies on the disposition of mirtazapine in humans. *Clin Drug Invest*, 13: 37-46.
- Dannon PN, Iancu I, Grunhaus L (2002) The efficacy of reboxetine in the treatment-refractory patients with panic disorder: An open label study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 17: 329-333.
- Dattilo PB, Nordin C (2007) Prolonged QT associated with an overdose of trazodone. *J Clin Psychiatry*, 68: 1309-1310.
- Davis R, Wilde ML (1996) Mirtazapine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression. *CNS Drugs*, 5: 389-402.
- Djulus J, Koren G, Einarson TR ve ark. (2006) Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry*, 67: 1280-1284.
- Doksat MK (2008) Üçüncü Nesil Antidepresanları Kullanma Kılavuzu. İstanbul, Sigma Publishing.
- Dolberg OT, Klag E, Gross Y ve ark. (2003) Relief of serotonin selective reuptake inhibitor induced sexual dysfunction with low-dose mianserin in patients with traumatic brain injury. *Psychopharmacology*, 161: 404-407.
- Dolder CR, Nelson M, Snider M (2008) Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother*, 42: 1822-1831.
- Drug Facts and Comparisons Pocket Version-Central Nervous System Agents (2009) Wolter Kluwer Health, St. Louis, s. 208-211.
- Dubovsky SL, Warren C (2009) Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opin Investig Drugs*, 18: 1533-1540.
- Durell T, Adler L, Wilens T (2010) Atomoxetine treatment for ADHD: younger adults compared With older adults. *J Atten Disord*, 13: 401-406.
- Eap CB, Lima CA, Macciardi F ve ark. (1998) Steady state concentrations of the enantiomers of mianserin and desmethylmianserin in poor and in homozygous and heterozygous extensive metabolizers of debrisoquine. *Ther Drug Monit*, 20: 7-13.
- Eker SS, Akkaya C, Akgöz S ve ark. (2005) Comparison of reboxetine and sertraline in terms of efficacy and safety in major depressive disorder. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 16: 153-163.
- Fava M, Rush AJ, Thase ME ve ark. (2005) 15 Years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 7: 106-113.
- Findling RL (2008) Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: A review. *Clin Ther*, 30: 942-957.

- Fink HA, MacDonald R, Rutks IR ve ark. (2003) Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 92: 441-446.
- Frankfurt M, McKittrick CR, McEwen BS ve ark. (1995) Tianeptine treatment induces regionally specific changes in monoamines. *Brain Res*, 696: 1-6.
- Garnock-Jones KP, Keating GM (2009) Atomoxetine: A review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs*, 11: 203-226.
- Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA ve ark. (2008) Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 149: 734-750.
- Gill D, Hatcher S (1999) A systematic review of the treatment of depression with antidepressant drugs in patients who also have a physical illness. *J Psychosomatic Res*, 47: 131-143.
- Gillman KP (2006) A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine in humans: implications for its dual action status. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 21: 117-125.
- Golden RN, Behchuk JM, Leatherman ME (1995) Trazodone and Other Antidepressants. *Textbook of Psychopharmacology*, Schatzberg AF, Nemeroff CB (Ed), Washington DC. American Psychiatric Press, s. 195-214.
- Goodwin GM, Emsley R, Rembry S ve ark. for the Agomelatine Study Group (2009) Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: A 24-week randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 70: 1128-1137.
- Gorman JM (1999) Mirtazapine: clinical overview. *J Clin Psychiatry*, 60 (Suppl. 17): 9-13.
- Grinshpoon A, Valevski A, Moskowitz M ve ark. (2000) Beneficial effect of the addition of the 5-HT 2A/2C and  $\alpha 2$  antagonist mianserin to ongoing haloperidol treatment in drug-resistant chronically hospitalized schizophrenic patients. *Eur Psychiatry*, 15: 388-390.
- Guelfi JD, Dulcire C, Le Moine P ve ark. (1992) Clinical safety and efficacy of tianeptine in 1,858 depressed patients treated in general practice. *Neuropsychobiology*; 25: 140-148.
- Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN ve ark. (2005) Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med*, 143: 415-426.
- Hansen R, Gaynes B, Thieda P ve ark. (2008) Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatric Services*, 59: 1121-1130.
- Haria M, Fitton A, McTavish D (1994) Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging*, 4: 331-355.
- Heal DJ, Cheetham SC, Smith SL (2009) The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: Insights on efficacy and safety. *Neuropharmacology*, 57: 608-618.
- Heil SH, Holmes HW, Bickel WK ve ark. (2002) Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug Alcohol Depend*, 67: 149-156.
- Holm KJ, Spencer CM (1999) Reboxetine. A review of its use in depression. *CNS Drugs*, 12: 65-83.
- Holmes MC, French KL, Seckl JR (1997) Dysregulation of diurnal rhythms of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> and corticosteroid receptor gene expression in the hippocampus with food restriction and glucocorticoids. *J Neurosci*, 17: 4056-4065.
- Howland RH (2009) Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 5: 563-576.
- Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED ve ark. (1997) A comparison of SR bupropion and placebo for smoking cessation. *N Eng J Med*, 337: 1195-1202.
- Invernizzi G, Pozzi L, Garattini S ve ark. (1992) Tianeptine increases the extracellular concentration of dopamine in the nucleus. *Neuropharmacology*, 31: 221-227.
- James SP, Mendelson WB (2004) The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J Clin Psychiatry*, 65: 752-755.
- Jayaram G, Rao P (2005) Safety of trazodone as a sleep agent for inpatients. *Psychosomatics*, 46: 367-369.
- Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT (2005) Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther*, 27: 1685-1695.

- Jepsen F, Matthews J, Andrews FJ (2003) Sustained release bupropion overdose: an important cause of prolonged symptoms after an overdose. *Emerg Med J*, 20: 560-561.
- Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA ve ark. (1999) A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch or both for smoking cessation. *N Eng J Med*, 340: 685-691.
- Karlsson I, Godderis J, Lima CA ve ark. (2000) A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15: 295-305.
- Kasper S, Hamon M (2009) Beyond the monoaminergic hypothesis: Agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry*, 10: 117-126.
- Kasper S, McEwen BS (2008) Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs*, 22: 15-26.
- Kasper S, Olié JP (2002) A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry*, 17 (Suppl 3): 331-340.
- Kasper S, Olivieri L, Di LG ve ark. (2005) A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*, 21: 1139-1146.
- Kasper S, Zivkov M, Roes KC ve ark. (1997) Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing the efficacy mirtazapine with amitriptyline. *Eur Psychopharmacol*, 7: 115-124.
- Kennedy SH, Eisfeld BS (2007) Agomelatine and its therapeutic potential in the depressed patient. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 3: 423-428.
- Kennedy SH, Emsley R (2006) Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16: 93-100.
- Kennedy SH, McCann SM, Masellis M ve ark. (2002) Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: A preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry*, 63: 181-186.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K ve ark. (2008) A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*, 28: 329-233.
- Kent JM (2000) SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 355: 911-918.
- Kling A, Danell-Boman M, Stenlund H ve ark. (2009) Association between the use of serotonin receptor 2A-blocking antidepressants and joint disorders. *Arthritis Rheum*, 61: 1322-1327.
- Kole MH, Swan L, Fuchs E (2002) The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *Eur J Neurosci*, 16: 807-816.
- Koyama E, Chiba K, Tani M ve ark. (1996) Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the stereoselective metabolism of mianserin enantiomers. *J Pharmacol Exp Ther*, 278: 21-30.
- Kristensen JH, Ilett KF, Rampono J ve ark. (2006) Transfer of the antidepressant mirtazapine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol*, 63: 322-327.
- Kuniyoshi M, Arikawa K, Miura C ve ark. (1989) Panic anxiety after abrupt discontinuation of mianserin. *Psychiatry Clin Neurosci*, 43: 155-159.
- Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M ve ark. (2006) Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J Clin Psychiatry*, 67: 421-424.
- Langworth S, Bodlund O, Agren H (2006) Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a double blind study in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 26: 121-127.
- Larrosa O, de la Llave Y, Barrio S ve ark. (2001) Stimulant and anticonvulsant effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study. *Sleep*, 24: 282-285.
- Lemke MR (2002) Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *J Clin Psychiatry*, 63: 300-304.
- Leonard BE (1999) Neuropharmacology of antidepressants that modify central noradrenergic and serotonergic function: A short review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 14: 75-81.



- Lerer B (2002) Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs. West Nyack, NY, USA. Cambridge University Press, s. 183-185.
- Lile JA, Stoops WW, Durell TM ve ark. (2006) Discriminative-stimulus, self-reported, performance, and cardiovascular effects of atomoxetine in methylphenidate trained humans. *Exp Clin Psychopharmacol*, 14: 136-147.
- Loo H, Hale D, D'Haenen H (2002) Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*, 17: 239-247.
- Loo H, Dalery J, Macher JP ve ark. (2003) Blind pilot study comparing the therapeutic effect of two doses of agomelatine, an agonist of melatonin and antagonist of 5HT(2C) receptors, in 30 patients presenting with a major depressive episode. *Encephale*, 29: 165-171.
- LoVecchio F, Kashani J (2006) Isolated atomoxetine (Strattera™) ingestions commonly result in toxicity. *J Emerg Med*, 31: 267-268.
- LoVecchio F, Riley B, Pizon A ve ark. (2008) Outcomes after isolated mirtazapine (Remeron) supratherapeutic ingestions. *J Emerg Med*, 34: 77-78.
- López-Muñoz F, Alamo C, Rubio G ve ark. (2007) Reboxetine combination in treatment-resistant depression to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry*, 40: 14-19.
- Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B (2004) Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry*, 55: 789-796.
- Mashiko H, Niwa S, Kumashiro H ve ark. (1999) Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by a depressive state: dose-finding study with no concomitant use of hypnotic agent. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53: 193-194.
- Massana J, Möller HJ, Burrows GD ve ark. (1999) Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 14: 73-80.
- McElroy SL, Guerdjikova A, Kotwal R ve ark. (2007) Atomoxetine in the treatment of binge-eating disorder: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 68: 390-398.
- McEwen BS, Chattarji S (2004) Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14(Suppl 5): S497-S502.
- McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM ve ark. (2009) The neurobiological properties of tianeptine: from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry*, doi: 10.1038/mp.2009.80.
- McEwen BS, Olié JP (2005) Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Mol Psychiatry*, 10: 525-537.
- Mendelson WB (2005) A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*, 66: 469-476.
- Michelson D, Adler LA, Amsterdam JD ve ark. (2007) Addition of atomoxetine for depression incompletely responsive to sertraline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 68: 582-587.
- Mihara K, Otani K, Suzuki A ve ark. (1997) Relationship between the CYP2D6 genotype and the steady-state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology (Berl)*, 133: 95-98.
- Mihara K, Yasui-Furukori N, Kondo T ve ark. (2002) Relationship between plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, and its clinical effect in depressed patients. *Ther Drug Monit*, 24: 563-566.
- Mitchell PB (1995) Novel French antidepressants not available in the United States. *Psychopharmacol Bull*, 31: 509-519.
- Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE (2003) The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol*, 23: 45-50.
- Montgomery SA (2006) Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatine, a new melatoninergic agonist. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16: S633-S638.

- Morera AL, Abreu-Gonzales P, Henry M ve ark. (2009) Trazodone hypnotic effect and nocturnal melatonin secretion. *J Clin Psychopharmacol*, 29: 97-98.
- Mosholder AD, Gelperin K, Hammad TA ve ark. (2009) Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics*, 123: 611-616.
- Möller HJ, Eser D, Baghai TC (2006) Clinical benefits of a new approach to the treatment of depression. Kasper S, (Ed), *A New Pharmacological Approach to the Treatment of Major Depression'da*, Paris, Elsevier SAS, s. 167-177.
- Munizza C, Olivieri L, Di LG ve ark. (2006) A comparative, randomized, double blind study of trazodone prolonged release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*, 22: 1703-1713.
- Newcorn JH, SuttonVK, Weiss MD ve ark. (2009) Clinical responses to atomoxetine in attention-deficit/hyperactivity disorder: the integrated data exploratory analysis (IDEA) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48: 511-518.
- Nicholas LM, Ford AL, Esposito SM ve ark. (2003) The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. *J Clin Psychiatry*, 64: 883-889.
- Nierenberg AA (2001) Do some antidepressants work faster than others? *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl. 15): 22-25.
- Nutt DJ (2002) Tolerability and safety aspects of mirtazapine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 17: S37-S41.
- Olie' JP, Kasper S (2007) Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacology*, 10: 661-673.
- Papakostas GI (2009) Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 70[suppl 6]: 16-25.
- Papakostas GI, Fava M (2007) A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry*, 22: 444-447.
- Papakostas GI, Homberger CH, Fava M (2008b) A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *J Psychopharmacol*, 22: 843-848.
- Papakostas GI, Nelson CJ, Kasper S ve ark. (2008a) A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18: 122-127.
- Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA ve ark. (2006) Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*, 60: 1350-1355.
- Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A ve ark. (2008d) Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): A pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry*, 69: 1287-1292.
- Papakostas GI, Thase ME, Fava M ve ark. (2007) Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry*, 62: 1217-1227.
- Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE ve ark. (2008c) Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: A meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *J Psychiatric Res*, 42: 134-140.
- Peet M, Behagel H (1978) Mianserin: A decade of scientific development. *Br J Clin Pharmacol*, 5: 5S-9S.
- Pjrek E, Konstantinidis A, Assem-Hilger E ve ark. (2009) Therapeutic effects of escitalopram and reboxetine in seasonal affective disorder: A pooled analysis. *J Psychiatr Res*, 43: 792-797.
- Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A ve ark. (2007) Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 190: 575-579.

- Pliszka S, for the AACAP Work Group on Quality Issues (2007) Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46: 894-921.
- Popoli M (2009) Agomelatine. Innovative pharmacological approach in depression. *CNS Drugs*, 23(suppl 2): 27-34.
- Poyurovsky M, Koren D, Gonopolsky I ve ark. (2003) Effect of the 5-HT<sub>2</sub> antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients: An add-on, double-blind placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13: 123-128.
- Preskorn SH (2004a) Tianeptine: A facilitator of the reuptake of serotonin and norepinephrine as an antidepressant? *J Psychiatr Pract*, 10: 23-30.
- Preskorn SH (2004b) Reboxetine: a norepinephrine selective reuptake pump inhibitor. *J Psychiatr Pract*, 10: 57-63.
- Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C (2001) Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry*, 62: 358-361.
- Rappley MD (2005) Attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*, 352: 165-173.
- Ravindran LN, Kim DS, Letamendi AM ve ark. (2009) A randomized controlled trial of atomoxetine in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 29: 561-564.
- Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH ve ark. (2009) Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res*, 43: 70-75.
- Rotzinger S, Bourin M, Akimoto Y ve ark. (1999) Metabolism of some "second" and "fourth" generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine. *Cell and Mol Neurobiol*, 19: 427-442.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR ve ark. (2006) Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 354: 1231-1242.
- Saks BR (2001) Mirtazapine: treatment of depression, anxiety, and hyperemesis gravidarum in the pregnant patient. A report of 7 cases. *Arch Womens Ment Health*, 3: 165-170.
- San L, Arranz B (2008) Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry*, 23: 396-402.
- Schatzberg AF (2000) Pharmacological mechanisms of antidepressant action, p. 609. In: Keller MB, Pinder RM, Chairs. The role of mirtazapine in the pharmacotherapy of depression [ACADEMIC HIGHLIGHTS]. *J Clin Psychiatry*, 61: 609-616.
- Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C (2007) *Manual of Clinical Psychopharmacology* (6th ed.). Washington DC, American Psychiatric Publishing Inc, s. 96-100.
- Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE ve ark. (2002) Double blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 10: 541-550.
- Schreiber S, Backer MM, Kaufman JP ve ark. (1998) Interaction between the tetracyclic antidepressant mianserin HCl and opioid receptors. *Eur Neuropsychopharmacol*, 8: 297-302.
- Seedat S, van Oudtshoorn ER, Muller JE ve ark. (2003) Reboxetine and citalopram in panic disorder: A single-blind, cross-over, flexible-dose pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*, 18: 279-284.
- Seguí J, López-Muñoz F, Alamo C ve ark. (2009) Effects of adjunctive reboxetine in patients with duloxetine-resistant depression: a 12-week prospective study. *J Psychopharmacol*, March 12, doi: 10.1177/0269881109102641.
- Serretti A, Chiesa A (2009) Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants. A meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 29: 259-266.
- Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER ve ark. (2009) Extended-release trazodone in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry (Edgmont)*, 6:20-33.
- Spencer TJ, Kratochvil CJ, Sangal RB ve ark. (2007) Effects of atomoxetine on growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 17: 689-700.

- Spina E, Santoro V, D'Arrigo C (2008) Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: An update. *Clin Ther*, 30: 1206-1227.
- Stahl SM (2009) *Stahl's Illustrated Antidepressants*. New York, Cambridge University Press, s. 71-95.
- Stahl SM, Pradko JF, Haight BR ve ark. (2004) A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 6: 159-166.
- Starr P, Klein-Schwartz W, Spiller H ve ark. (2009) Incidence and onset of delayed seizures after overdoses of extended-release bupropion. *Am J Emerg Med*, 27: 911-915.
- Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C (2008) Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 28: 561-566.
- Thase ME, Haight BR, Richard N ve ark. (2005) Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: A meta-analysis of original data from 7 randomized controlled study. *J Clin Psychiatry*, 66: 974-981.
- Thompson DS (2000) Mirtazapine for the treatment of depression and nausea in breast and gynecological oncology. *Psychosomatics*, 41: 356-359.
- Tuğlular I (1985) *Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji*. MAS Ambalaj Sanayi A.Ş., İzmir.
- Tzeng DS, Chien CC, Lung FW ve ark. (2009) MAOA Gene polymorphisms and response to mirtazapine in major depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 24: 293-300.
- Uzbay IT (2008) Tianeptine: potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 32: 915-924.
- Van Reeth O, Mennuni G, Maccari S (2006) Implication of melatonergic and serotonergic receptors in depression: pharmacological treatment outcomes. Kasper S, (Ed), *A New Pharmacological Approach to the Treatment of Major Depression*'da, Paris, Elsevier SAS, s. 129-138.
- Versiani M, Amin M, Chouinard G (2000) Double-blind, placebo controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 20: 28-34.
- Versiani M, Cassano G, Perugi G ve ark. (2002) Reboxetine, a selective NE reuptake inhibitor is an effective and well tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 63: 31-37.
- Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM (2001) Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*, 15: 231-259.
- Wan DC, Kundhur D, Solomons K ve ark. (2003) Mirtazapine for treatment-resistant depression: a preliminary report. *J Psychiatry Neurosci*, 28: 55-59.
- Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A ve ark. (2008) Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 69: 1404-1415.
- Weihl KL, Houser TL, Batey SR ve ark. (2002) Continuation phase with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry*, 51: 753-761.
- Wernicke JF, Faries D, Girod D ve ark. (2003) Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf*, 26: 729-740.
- Westenberg HG (1999) Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity. *J Clin Psychiatry*, 60 (Suppl. 17): 4-8.
- Westrin A, Lam RW (2007) Long-term and preventative treatment for seasonal affective disorder. *CNS Drugs* 2007, 21: 901-909.
- Wong EHF, Sonders MS, Amar SG ve ark. (2000) Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry*, 47: 818-829.
- Yamadera H, Nakamura S, Suzuki HES (1998) Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*, 52: 439-443.
- Zisook A, Rush JR, Haight BR ve ark. (2006) Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*, 58: 203-210.
- Zupancic M, Guilleminault C (2006) Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs*, 20: 981-992.