

DEPRESYON TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞMELER.

Stuart A.MONTGOMERY, M.D., F.R.C (Psych).(*)

Eski trisiklik antidepresanların karmaşık etkileri, antidepresan etki mekanizmalarının araştırılmasında, farmakolojik preparatlar olarak onları genellikle uygunsuz kılmıştır. Trisikliklerin aşırı dozları da relatif olarak tehlikelidir. onların belirgin yan etkileri ve kardiyotoksisitetleri nedeniyle hasta tarafından kabul edilebilirliği sınırlıdır. Yeni antidepresanların gelişiminde bugünkü gidiş, farmakolojik olarak tanımlanabilen selektif etkiye sahip aktif moleküllere doğrudur. Serotonin reuptekinin blokağında selektif etkili bileşikler son günlerde geliştirilmiş bulunmaktadır. Bunların arasında, fluoxetine kuramsal olarak önemlidir, çünkü diğer serotonin uptake inhibitörlerine benzemez, daha spesifiktir ve B-reseptörlerde Down regülasyonu ortaya çıkmaz. böyle bileşiklerin relatif yararlıklarının değerlendirilmesi antidepresan etki mekanizmaları hakkında fikir edinilmesini sağlamalıdır. Yeni antidepresanların klinik denemelerde gerekli olan şeyler kısaca gözden geçirilmiştir.

Farmakolojik preparatlar olarak mevcut antidepresanların yetersizliği yüzünden orta etkili antidepresanların antidepressif etki mekanizma şekillerinin araştırılması sınırlandırılmıştır. Eski trisiklik antidepresanların çok değişik etkileri vardır, belli farmakolojik özellikleriyle terapötik etkileri arasında mantıksal bir ilişki kurmak zordur. Bundan başka asil bileşiklerden sıklıkla farklı etkiye sahip olan aktif metabolitleri nedeniyle birçok komplike durumun varlığı tarif edilmektedir.

Depresyonda amin eksikliği teorisine göre, trisiklik antidepresanlar sinapslarda monoaminlerin uptake'ni bloke ederek antidepresan etkilerini ortaya koymak suretiyle fonksiyonel olarak önemli reseptör yüzeylerinde monoamin konsantrasyonlarını artırmaktadırlar. Bu aşırı basitleştirilmiş açıklama birçok araştırmanın ürünlerinin değerlendirilmesi sonucunda yapılmaktadır. Fakat bu teori depresyonda klinik açıdan birçok olay gözlemini hesaba katmaması nedeniyle yetersizdir. Örneğin, farmakolojik etkilerinin hızla gelişimi klinik gözlemlerle karşılaştırılmıştır. Bileşiklerin hepsi uptake inhibisyonu yapmadığı halde antidepresan olduğu gibi, bütün anti depresanlarda uptake inhibisyonu yapıcı özelliği sahip değildir.

Monoamin uptake inhibisyonu antidepresyon etkinin yeterli olarak açıklanmasını ortaya koymaz. Farklı monoaminlerin hepsinin aşkar olmamakla birlikte göreceli rolleri olduğu kesindir. Geçerli antidepresanların olağan özelliklerinin araştırılmasında son günlerdeki birçok teori B-adrenoreseptörlerin down regülasyonu ve Arenilet Siklaz sisteminin duyarlılığının azalmasına ilişkin olarak antidepresan cevapta altta yatan mekanizmaların fonksiyonel olarak önemli olduğunu akla getirmektedir. Muhtemel istisnalar olmakla birlikte fluoxetine dahil birçok antidepresan ile B-reseptör down regülasyonu görüldü.

Şimdiki antidepresanların mekanizmalarının başarı kazanmasından beri onların etkileri anlaşılacaktır, yeni antidepresanların gelişiminde iki temel, güvenilir ve aşkar değildir. Hayvanlarda farmakolojik etkilere sahip gelişmiş bileşiklerin alışılmış paternleri mevcut antidepresanlarla mukayese edilebilir. Böyle herhangi bir teorisin temelinde gelişmiş bileşiklerin klinikte test edilmeleri ihtiyacı vardır. Farklı monoaminlerin relatif olarak önemli ve etkilerinin seçiciliğinin önemli olduğu sırada depresse hastalarda test edilme zorunluluğu da vardır. Hayvanlardaki olumlu görünüme göre insanlardaki tedavinin geliştirilmesi tehlikelidir.

Yeni Antidepresanların Gelişimi.

Etkinlik:

Klinikler ve onların hastaları piyasaya verilen yeni antidepresanların etkinliklerinin en az mevcut kullanılabilir antidepresanlara eşit olacaklarını beklemekte haklıdır. Bu, mevcut antidepresanların bütün etkilerini, daha fazla ilerlemeye imkan vermek üzere yeni antidepresanlara bıraktığından beri, yeni bileşiklerden minimum beklentidir. Trisiklik antidepresanlar depresyonda büyük ilerlemeler gösterdiği halde bununla birlikte hastaların büyük bir kısmında etkisizdirler. Cevap vermeyen yada cevapları müphem olan hastaların sayısındaki tahminler çok değişiktir. Fakat çok iyimser bildiriler bile hastalarının az %20 sinin yetersiz cevap verebileceklerini akla getirmektedir. Trisik-

lik antidepresanların zaten atidepressif etkileri yavaş ortalık çıkarken genellikle cevapta 3-4 haftalık bir gecikmeleri vardır. Trisiklik antidepresanlarda olduğu gibi aynı etki mekanizmasına sahip olan antidepresan tanınmamaktadır.

Fakat trisiklik antidepresanlar tarafından başarılmış cevaplarda bir ilerleme ortaya çıkmamıştır. Onların etkilerinin erken başlangıcıyla ilgili raporlar inandırıcı olmadığı gibi çelişkilidir de.

Yeni antidepresanların potansiyel etkilerinin değerlendirilmesi genellikle özel bir iştir. Son günlerde muhtemel antidepresan olarak varlığı hesaba katılan gelişim aşamalarında bulunan 100'den fazla farklı bileşiğin sayıldığı önerilir. Bir dizi metodolojik denemeler etkili antidepresanların başarısız olmasını ve etkisiz olanlarında kabul edilmemesinin tembihini gerekli kılar. Arzu edilen diğer bir şey de genellikle kullanılabilir ilaçlardan daha az etkinliğe sahip olanların uygulanabileceği birkaç hastanın varlığıdır ve iyi metodolojik klinik denemeler bunun başarılmasında daha iyi bir yoldur.

Tercih edilen deneme modeli, standart başvuru olan antidepresanlar ve plaseboyla, yeni bileşiklerin antidepressif etkinliklerinin karşılaştırma testidir. Bir bileşiğin plaseboya göre aktif olduğunu göstermek relatif olarak kolaydır. Fakat klinisyen yeni bir bileşiğin mevcut kullanılabilir antidepresanlarla karşılaştırılabilir etkinliklerindeki bilemek ister. Çünkü plaseboyla tedavi edilen hasta etkili bir tedaviden haberdar olduğu zaman etik olarak itiraz koşulu vardır. Yeni bileşikler genel olarak caha çok standart antidepresanlarla karşılaştırılarak araştırılmıştır. Aktif bileşikler arasında birbirine benzemeyen çok büyük farklar vardır ve bu nedenle dikkatli metodolojik denemeler ve relatif olarak küçük çalışmalarda farkların aranması son derece önemlidir.

Bir deneme projesinde yeterli hastalık süresinde içeren tanı kriterlerinin uygun olmasına ihtiyaç vardır. Kullanılan DSM-III-R anksiyete (depressif hastalar için) oldukça zayıf kriterler verir. Geçici mizaç bozukluğuyla birlikte olan kişilik bozukluğu ve kesin durumuna major depresyon olarak tanı konulması ve hastalık süresinin 2 hafta olması eleştirilmek zorundadır. Tedavinin minimum 4 hafta sürmesi gereklidir. Ölçümler duyarlı olmalı, ciddi olarak değerlendirilmeli ve yalnız hastalığı yeterince ciddi olanları içermelidir. Deneme periyodunda tedaviler arasında 4 haftadan 6 haftaya kadar olan farklılıklar gösterilir. Başlangıç plasebo tedavi periyodunun varlığı erken placebo cevabı verenleri tanımlar ve onların kabul edilmemesine olanak verir. Hasta sayısının yeterli olması ihtiyacı tip-2 hatanın önüne geçmeyi kapsar. Her ne kadar geniş tek merkez çalışmaları birtakım faktör farklılıklarını azaltmış ise de bu her zaman mümkün olmayabilir. Çok merkezli çalışmalarda merkezler arası farklar dışında bile, yeterli olanlar arası ve merkezler arası güvenilir.

Aşırı Dozlarda Emniyet

Trisiklik antidepresanların kritik bir dezavantajı aşırı dozlarda tehlikeli olmalarıdır. Depresyon önceden tahmin edilemeyen intihar riskiyle birlikte olan bir hastalıktır. Tedavi altındaki depresyondaki kendi kendini öldürmeyi düşünen hastalarda ölümcül dozlarda antidepresan alınması ortaya çıkabilir. Trisiklik antidepresanların aşırı dozların-

daki toksitesi sürekli olarak rapor edilmiştir ve ikinci olarak İngiltere'de fatal aşırı dozlarla muhtemel daha fazla ilaçların etkisi gösterilmiştir. Trisiklik antidepresanlarda fatal sonlaşın %3,3 olduğu Ulusal Zehirler Bilgi Servisine seri olarak rapor edilmektedir. Reçete sayısına dayanan öngörülen odur ki trisiklik antidepresanlarla tedavi edilen yaklaşık 11000 hasta kendi kendini zehirleyerek ölecektir. Trisiklik antidepresanların yaygın olarak reçete edilmesi tehlikeli iken, amitriptiline daha iyi tanınmıştır ve diğer sürekli kullanılmayan Trisiklik antidepresanlara göre relatif olarak daha güvenilir olduğu iddia edilmektedir. Şu andaki genel anlaşma aşırı dozlarda bütün trisiklik antidepresanların tehlikeli olduğu şeklindedir.

Yeni antidepresanların gelişimi aşırı doz güvenliğinde yüksek bir güvenliğe sahiptir, yeni bir antidepresanın aşırı doz güvenliğinin değerlendirilmesi kolay değildir. Yeni bir ilaç takdir edilmeden önce hayvan toksite verileri ve farmakolojik etkilerinin bilgisi verilerek beklenen etkileri hakkında tahminde bulunulur. Fakat diğer bileşiklerle gerçek karşılaştırma yalnızca ilacın belli bir süre için uygun ve geniş olarak kullanıldığı zaman yapılabilir. İkinci jenerasyon antidepresanlar İngiltere'de takdim edilmiştir. Onlar maprotilin hariç geleneksel trisiklik antidepresanların yapısını sonlandırmıştır. Aşırı dozdaki güvenlik artışı ve önemli gelişmeler tanıtılmıştır. Şimdi özellikle aşırı doz riski varsa ilk tedavide onlar tercih edilmektedir.

Kardiyotoksitesite:

Eski trisiklik antidepresanların aşırı dozları muhtemelen kardiyotoksik etkilidir ve bu etkilerinin bazıları daha fazla olarak terapötik dozlarda da görülür. İmipramin ile tedavi gören depresye hastalarda uzun zaman önce minör ST segment depresyonu ve egzersizi takiben T dalgası değişiklikleri Kristiansen tarafından rapor edilmiştir. O zamandan beri terapötik ve aşırı dozlarda çeşitli EKG bozuklukları rapor edilmiştir. Daha sık etki sinüs teşikardisidir, fakat farklı aritmler ve iletim defektleri rapor edilmiştir. Çok geniş olarak kullanılmış trisiklik antidepresan Amitriptilin üç çalışmadan ikisinde ani ölümlerle birlikte olduğu rapor edilmiştir. bu bozuklukların nedeni karmaşıktır ama muhtemelen trisiklik antidepresanların belirgin antikolinerjik etkilerine bağlıdır. Gerçek oranlarda depresif hastaların yağlı olmaları ve sonuçta kalp hastalığı riskinin yüksek olması nedeniyle depresif hastaların tedavisinde kardiyotoksitesite riski endişe vericidir. Trisiklik antidepresanlar kardiyotoksik etkiler ve yüksek plazma konsantrasyonları arasındaki bağlantı nedeniyle özellikle yaşlılarda da uygunsuz olabilir. Yaşlılarda metabolizmalarının yavaş ve yüksek, çok değişken olması nedeniyle buna bağlı olarak kardiyak anormallik riskinde artış olabilir. Terapötik dozlarda ciddi kardiyovasküler problemler sıklıkla yoktur, genelde yaşlılarda veya bunların kullanımından önce kalp hastalığı varlığı teşhis edilememişse ortaya çıkar. Kardiyotoksitesite nedeniyle yeni antidepresanlarda uygun ve önemli gelişmeler yapılmasını zorunlu kılmıştır. Yeni antidepresanların relatif olarak azalmış kardiyotoksitesite nedeniyle yeni antidepresanlarda uygun ve önemli gelişmeler yapılmasını zorunlu kılmıştır. Yeni antidepresanların relatif olarak azalmış kardiyotoksitesite normal hastalarda göstermek relatif olarak zordur, fakat invazif ve non invazif metod kullanılan çalışmalar her ne kadar hasta sa-

ysı az da olsa daha yeni antidepresanların avantajlarını göstermiştir. Yeni antidepresanlarla trisiklik antidepresanların aşırı dozlarının karşılaştırılmasına ait bulgular yeni antidepresanların relatif olarak daha emniyetli olduğunu destekler.

Kabul edilebilirlik ve uyum:

Bir tedavide tatmin etmek, güvenilirlik ve istenilen sonucu verebilme yeteneği önemli kriterlerdir. Şayet hasta tarafından isteksizliğe neden olan veya tolere edilemeyen istenmeyen yan etkilerin eşlik etmesi durumunda antidepresanlar kullanışlı olamayacaklardır. Trisiklik antidepresanların ağır kusurluğu, görme bulanıklığı, konstipasyon ve miksiyon bozukluğu gibi önemli antikolinergik etkileri sıkıntı verici yan etkilere sahip olur. Bunlar sıklıkla hasta tarafından tolere edilemez olarak düşünülür. Uyum tedavile gerçekleşir. Bu ilaçlar örneğin glokom veya üriner enfeksiyon gibi belirli hastalıkların varlığında kural dışı kullanımı sonucu yeterince ciddi yan etkiler ortaya çıkar.

Antidepresanların yan etkilere neden olan bazı mixt etkilerinin elimine edilmesine çalışılıyor. Farmakolojistler hastalar tarafından daha kabul edilebilir yeni moleküller üretmiş bulunuyorlar. Antidepresanların olağan yan etkilerinin bir çoğu depresif semptomolojinin yansımasıdır ve bazen ilaç etkileriyle hastalık semptomlarının ayırt edilmesi zordur. Geçerliliği tahmin edilen odur ki farklı ilaçların relatif olarak yan etkilerinin ciddiyetinin takdirinde daima yan etkilerle tecrübeli biri tarafından hastanın plaseboya cevabı karşılaştırılmaktadır. Yeni jenerasyon antidepresanların referans trisiklik antidepresanlarla karşılaştırılması göstermiştir ki yeni ilaçların çok az subjektif yan etkileri vardır.

Serotonin uptake inhibitörü zimelidini ile mütamadıyen bulantı ve gastrointestinal keyifsizlik rapor edilmiştir. Muhtamelen bu gastrointestinal rahatsızlık serotonin uptake inhibitörleriyle hissedilecektir.

Antidepresan Geşiminde Bugünkü Eğilim:

Depresif hastalarda amin defisit hipotezi hepsi için yetersiz olmasada birçok yeni bileşimin gelişimi için hala cevap verebilir nitelikteydi. Bugünkü eğilim farmakolojik olarak tanımlanmış, etkileri selektif olan ve tek bir amini etkilemek yoluyla etki gösteren aktif moleküller yönündedir. Bazı araştırmacılar serotonin özellikle mizaç regülasyonunu sağladığını öne sürmüşlerdir. Bu da son günlerde serotonin uptake blokajında selektif etkili bir dizi bileşimin gelişimine önderlik etmiştir.

Antidepresan etkinin selektivitesi.

Kuramsal olarak depresyonda alta yatan faktör bir veya birkaç monoamin sistemindeki fonksiyonel dengesizliktir. Eğer hastalarda bir sistem dengesizliği varsa özel sistem seçiciliği etkileri olan antidepresanlara daha iyi cevap alınabilmektedir. Şayet farklı cevaplar gösterilmişse özel hastaların seçici tedavilerinin biyolojik temelleri ortaya konulabilirdi. Bu hipotezi şimdi selektif serotonin reuptake blokörü ve selektif noradrealin uptake inhibitörü olan zimelidine ile karşılaştırmalı olarak test edilmiş bulunuyor. Bu çalışmalar klinik etkilerinin selektivitesiyle ilgili tatminkar delil ortaya koymamıştır ve o göstermiştir ki genel antidepresan etkinlikleri tarafından herhangi bir selek-

tif etki bastırılmıştır. Alternatif olarak hayvan çalışmalarında ki deliller serotonin ve noradrealin yolları arasında fonksiyonel bağlantı olduğunu ve böylece bir diğerinin etkinliği sonucu ötekide ondan etkilenir.

Keşfinden beri teorik noktalardan fluoksetinedeki gelişmeler enteresandır. Diğer serotonin uptake inhibitörüne göre daha spesifik etkinliğe sahiptir. Spesifik amin yoğun selektif etkili ilgisi nedeniyle daha iyi bir cevap ortaya çıkabilirdi. Onun serotonin reuptake blokaj selektivitesi farklı farmakolojik özelliğe sahip antidepresan bileşiklerin relatif etki profillerinin kontrolünü yapar.

Bileşiklerin farmakolojik etkileriyle, antidepresan etkileri arasında direkt mantıksal bir ilişki kurmak mümkün değildir. Muhtemeldir ki diğer biyokimyasal ajanlar bütün antidepresan etkileri içerirler ve bunların muhtemelen monoamine uptakeindeki ani etki olabileceği varsayılır. Birkaç yıldır mediatörlerin antidepresan etkilerinde reseptör affinite ve dansitesindeki değişikliklerinde muhtemelen fonksiyonel olarak önemli bir yere sahip oldukları vurgulanmaktadır. Fluoksetine muhtemelen birçok antidepresandan farklı olarak B-reseptörleriyle dawn-regülasyonuna neden olmadığı için kullanışlı bir farmakolojik preperattır. Çeşitli bileşiklerin antidepresan etkileri relatif olarak dikkatli bir klinik değerlendirmeye sonuçta antidepresanların etki mekanizmasıyla ilgili daha fazla bilgi ortaya konabilir.

Kritik bir test doprese hastalarda sözde antidepresanlarla cevap ve antidepresan etkileridir. Hayvan modelleri bileşiklerin gelişiminde faydalı olabilirler, fakat daha sonra ilaçlar antidepresan olarak kabul edilmeden önce klinike de test edilmesi gereklidir.