

Antidepresanlarla Tedavi Sırasında Ortaya Çıkan Etki Kaybı: Nedenler ve Tanısal Sorunlar

Levent SEVİNÇOK*, Nevzat YÜKSEL**

ÖZET

Antidepresanlarla yapılan tedavi sırasında hastaların bir kısmında tedavinin etkisi kaybolur. Bunun olası nedenleri arasında tedaviye uyumun iyi olmaması, başlangıçtaki plasebo yanıtının kaybolması, gerçek ilaç etkisinin kaybı ve depresif hastalığın patogeneğinde meydana gelen değişiklikler sayılmaktadır. Antidepresan tedavisinin belli dönemlerinde etkisinin kaybolmasının nedenleri tartışılırken bu tür ilaçların beyin üzerindeki farmakolojik etkilerinin de ele alınması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antidepresanlar, tedavi, etki kaybı.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2000;3:255-262

SUMMARY

Loss of Antidepressant Efficacy During Maintenance Treatment: Causes and Diagnostic Difficulties

The effect of the antidepressants disappear in some of the patients during the maintenance treatment. Poor treatment compliance, the loss of an initial plasebo response, the loss of a true drug effect, the changes in the pathogenesis of depressive disorder are among the possible explanations for it. It is required to evaluate the pharmacological effects of such drugs in the brain when discussing the loss of effect during the certain phases of antidepressant treatment.

Key Words: Antidepressants, treatment, loss of effect.

GİRİŞ

Antidepresanların genel olarak uzun süreli etkili ilaçlar olduğu kabul edilmesine karşın sürdürme tedavisi sırasında görülen alevlenme (relaps) veya yineleme (rekürens) konusu pek dikkat çekmemiştir. Antidepresanlarla yapılan uzun süreli tedaviler alevlenme ve yinelemeleri önlemede plaseboya üstün olmakla birlikte hastaların %10-30'unda bir antidepresanla sabit dozda devam etme ve sürdürme tedavisi uygulanırken depresyonun yeniden başladığı görülür. Böyle bir durumun nedenleri tam anlamıyla belli değildir. Ortaya atılan olası nedenler arasında tedaviye uyumun iyi olmaması, başlangıçtaki plasebo yanıtının kaybolması, gerçek ilaç etkisinin kaybı (ilaç tedavisinin kendisine ya da diğer nedenlere bağlı olarak) ve depresif hastalığın patogeneğinde meydana gelen değişiklikler sayılmaktadır (Byrne ve Rothschild 1998).

Bu makalede başarılı bir antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan etki kaybının tanımı ve olası nedenleri tartışılacaktır.

TANIMLAR

Antidepresan tedavide akut evre olgu remisyona girinceye dek devam eder. Bu dönemin ardından uygulanan tedavi "continuation therapy = devam tedavisi" adını alır. Remisyon döneminden sonraki tedavi ise "maintenance therapy = sürdürme tedavisi" adını alır.

Tedaviye yanıt ve yanıtızlık: Klinik araştırmalar antidepresan ilaçlarda tolerans sorunu göstermeyen-

* Doç. Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, AYDIN

** Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

lerde genel yanıt oranlarını %60-80 olarak vermektedir. Tedavi planını değiştirmeyi gerektirmeyecek düzeyde düzelmenin olması tedaviye yanıt alındığını gösterir. Yöntemine göre değişmekle birlikte araştırmalarda genel olarak başlangıçtaki klinik ölçek skorlarına göre (HDRS, CGI vb) depresif belirtilerde %50 veya daha fazla düzelme tedaviye yanıt olarak değerlendirilmektedir. Ancak bazı olgularda tedaviye yanıt verdiği kabul edilse bile klinik düzeyde depresyonun tanı ölçütlerinin karşılandığı görülmektedir. Ayrıca ilaç çalışmalarında deneklerin yaklaşık %20'sinin çalışma dışında kaldığı kabul edilmektedir. Diğer önemli bir konu da bu klinik araştırmaların sınırlı bir süre içinde yapılmasıdır. Bu sürede yanıt alınmadığı halde daha uzun sürede aynı ilaçla yanıt alınan olgular da olabilmektedir. Uzun süreli izleme çalışmalarında bir yıl içinde iyileşme oranı %67 olarak bildirilmektedir. Anlatılan bu nedenlerle uygulamada antidepresanlara gerçek yanıt ve iyileşme oranlarının daha düşük olduğu söylenebilir.

Tedaviye yanıt alınmadığı kabul edilen bir kişide tedavi planını değiştirmeyi gerektirecek kadar belirgin rezidüel depresyon belirtileri vardır. Bu durum HDDÖ'de %50'den daha az bir düzelmeye karşılık gelir.

Yatışma (Remisyon): En az iki hafta süre ile asemptomatik kalma olarak tanımlanmaktadır.

İyileşme (recovery): 6 hafta veya daha fazla süren remisyon durumudur.

Direnç: Direnç kavramının tanımında araştırmacılar arasında tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Örneğin bazıları, bir antidepresan ilacı en yüksek dozunda en az 8 hafta süre ile kullandığı halde yanıt vermeyen olguları mutlak direnç olarak tanımlamaktadırlar. İmipramin için bu doz 300 mg/gün'dür. Bazı araştırmacılar ise 3 ayrı yonteme yanıtızsızlığı (iki antidepresan monoterapi, bir tane de kombinasyon) direnç olarak tanımlamışlardır. Bazı araştırmacılara göre de standart antidepresan tedaviye yanıt vermeyen veya yanıtı sürdürmeyen, tıbbi bir nedene veya ilaca bağlı olmayan major depresyonlu kişiler dirençli olgulardır. Ancak standart antidepresan tedavinin tanımı konusunda da görüş birliği bulunmamaktadır.

Alevlenme (Relaps): Belirtilerin bir atağın remisyon döneminde yinelemesi anlamına gelmektedir.

Yineleme (Rekürrens): Yeni bir atağı ifade eder. Ancak remisyon tanımı için süre konusunda görüş bir-

liği bulunmamaktadır. Farklı araştırmacılara göre bu süre 4-6 ay arasında değişmektedir.

SÜRDÜRME TEDAVİSİ SIRASINDA DEPRESYONUN YENİDEN BAŞLAMASI

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda antidepresan tedavilerde karşılaşılan alevlenme/yineleme oranları %9-57 arasında bildirilmiştir (Byrne ve Rothschild 1998). McGrath ve arkadaşlarına (1995) göre depresyonun duyudurum, apati, yorgunluk belirtileri daha sık yinelemesine karşın vejetatif belirtiler o kadar fazla yinelemez. Bu yüzden depresyondaki vejetatif belirtileri ağırlıklı olarak değerlendiren HDDÖ gibi ölçeklerin kullanılması alevlenme ve yinelemelerin sıklığının daha düşük oranlarda tahmin edilmesi sonucunu doğuracaktır.

Sabit dozda devam veya sürdürme tedavisinde iken alevlenme veya yinelemelerin olması ilacın antidepresan etkilerine karşı tolerans geliştiğini gösterir. Bu olay trisiklik (Cohen ve Baldessarini 1985a, b), heterosiklik antidepresanlar ile monoamin oksidaz (MAO) engelleyiciler ile (Mann 1983) gözlenmiştir. Özgül serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI) ile ilgili yeterli bilgi birikimi olmamakla birlikte fluoksetin (Montgomery ve ark. 1988, Fava ve ark. 1995) ve sertalin ile de (Doogan ve Caillard 1992) gözlenmiştir.

TOLERANSIN OLASI NEDENLERİ

Farmakolojik Tolerans

Edinilmiş ilaç toleransı terimi ilacın kullanılmasında bağlı olarak ilacın bazı ya da bütün etkilerine karşı reaksiyonun azalmasını ifade eder. Örneğin, antidepresan ilaçların yan etkilerine karşı olumlu etkiler kaybolmadan sıklıkla tolerans gelişir. SSS üzerinde etkileri olan ilaçlara tolerans davranışsaldan hücresel seviyeye kadar birçok seviyede ortaya çıkar. Cohen ve Baldessarini'ye (1985a) göre antidepresanlara tolerans ilaçlara bir dönem yanıt vermiş kronik ya da yineleyici depresyon tanısı almış hastalarda gelişmektedir. Farmakokinetik tolerans hedef yerinde etki yapan bir ilacın emiliminde, dağılımında, biyotransformasyonunda ya da eliminasyonunda değişikliklere bağlı olarak konsantrasyonunda bir değişiklik olarak tanımlanır. Farmakodinamik tolerans hücresel ya da subsellüler düzeyde, hücresel reseptörlerin, ikincil mesenger sistemlerin ve iyon kanallarının duyarlılığında değişikliklerle ortaya çıkar. Mann (1983) beyin aminlerinin azalmış düzeylerinin ya da 5-HT₁ reseptörünün down-regülasyonu gibi postsi-

napetik uyum değişiklikleri MAO-engelleyicilerle görülen antidepresan etkinin kaybindan sorumlu olabilir. Lieb (1990) "antidepresan taşıflaksisi" olguları için açıklama olarak reseptör ve postreseptör uyum değişikliklerini tercih etmiştir.

Farmakokinetik Değişiklikler

Antidepresan yanıtın kaybı sabit bir doz sürdürülürken serum ilaç düzeylerinde meydana gelen bir değişikliğe bağlı olabilir (Chisholm 1986). Antidepresanların farmakokinetiği çeşitli dış etkenler tarafından değiştirilebilir. Gastrointestinal yoldan emilim lokal bir hastalık ile bozulabilir. İlaç-ilaç etkileşimleri emilimden reseptör bağlanmasına kadar birçok seviyede gerçekleşebilir. Bu tür etkileşimler antidepresan bir ilacın serum düzeylerinin artmasına ya da azalmasına neden olabilir (Brion ve ark. 1987).

Son araştırmalar "terapötik pencere" kavramının bugün artık SSRI'lar için de geçerli olduğunu göstermektedir (Cain 1992, Fichtner ve ark. 1991, Pitchot ve ark. 1992). Altamura ve arkadaşları (1988) 60 mg/gün dozunda uygulanan fluoksetinin depresyonu tedavi etmede plasebodan daha üstün olmadığını bulmuştur. Fluoksetin ve metaboliti norfluoksetinin yarı ömürlerinin uzun olması nedeniyle idame tedavide plazma düzeylerinin aşılması halinde depresif belirtilerin terapinin oldukça ileri dönemlerde yineleyeceği beklenir.

Fenelzin ve tranilsipromin ile sabit düzeyde trombosit MAO engellenmesine (Mann 1983) ve yeterli serum imipramin düzeylerine karşın (Cohen ve Baldessarini 1985a) antidepresan etkinin kaybolması nedeniyle farmakokinetik değişikliklerin her zaman depresyon yinelemesini açıklamadığı da düşünülmektedir. Literatürde fenelzin ve tranilsipromin almakta iken tam olarak platelet MAO inhibisyonu sağlanmış olmasına karşın depresif belirtileri yineleyen olgular yayınlanmıştır (Mann 1983). Tedavinin başlangıçtan itibaren 6-11. haftalar arasında (remisyondan 4-9 hafta sonra) etki kaybı ortaya çıkmıştır. Bazı olgularda tedaviye yanıt kaybı iki yıla dek uzamaktadır. Yanıt kaybı olan olgular doz artımına yanıt verebilmektedir. 3 olguluk başka bir seride birkaç ay ile 6 ay içinde (2 tanesi), diğeri 1 yıl sonra yinelemiştir. İkinci yıla dek yanıt kaybı bildirilmiştir.

Depresif alevlenme ya da yineleme bazı zararlı metabolitlerin birikimine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Örneğin, norfluoksetin ya da norzimeldinin yüksek plazma seviyeleri ana ilaca alınan antidepresan yanıt ile ters ilişkilidir (Montgomery ve ark. 1990). Her ne

kadar aralarında tam bir nedensellik ilişkisi olmasa da 10-hidroksinortriptilinin nortriptilinin antidepresan etkilerini özellikle yaşlılarda önleyebileceği yönünde kanıtlar elde edilmiştir (Young ve ark. 1988). Örneğin, norfluoksetin aylarca birikip serotonerjik aşırı uyarılma yoluyla depresif belirtilerin yeniden başlamasını taklit edebilir. Zararlı bir metabolitin yüksek düzeylerde olması metabolitin yarı ömründe bir artışa da bağlı olabilir. Ayrıca ana ilacın metabolizma hızındaki bir artış da ana ilacın metabolite oranını azaltabilir.

Plasebo Etkisinin Kaybı

Antidepresan alırken iyileşme göstermiş bazı hastalarda gözlenen alevlenme ilaç toleransına ya da ilaç etkilerine bağlanmıştır (Mann 1983, Cohen ve Baldessarini 1985a, Moldawsky 1985, Wessner ve Moyes 1988, Donaldson 1989). Bazı araştırmacılar özgül olmayan plasebo etkisinin kaybının bu alevlenmelerin bir kısmını açıkladığını ileri sürmüşlerdir. Plaseboya yanıt verenlerin prognozları ve iyileşmeyi izleyen ilk 6 hafta içinde sürdürüm tedavisine rağmen bir antidepresana ve plaseboya yanıt verenlerde alevlenme oranlarının farklı olup olmadığı konularında tam bir görüş birliği yoktur. Bir antidepresan kullanan hastalarda hangi orandaki alevlenme oranlarının plasebo etkilerinin kaybıyla açıklanabileceği tartışmalıdır. Hastalarda bir antidepresan kullanırken yineleme olmasının önemli klinik yönleri vardır. Klein ve arkadaşları tarafından gözden geçirilen 5 çalışmada ilaç tedavisinin ilk 6 ayı içindeki ortalama yineleme oranı %19 olarak bildirilmiştir. Bazı yinelemeler tedaviye uyumun iyi olmamasına bağlı olabilir. Ayrıca iş kaybı gibi yeni bir stres etkeni gerçek bir yinelemeyi andıran moral bozukluğuna neden olabilir. Bu yüzden yinelemenin olasılıkla birçok nedeni vardır. Eğer yineleme plasebo etkisinin kaybına bağlı ise hastalar yeni ilaç tedavileri konusunda teşvik edilmelidir (Quitkin ve ark. 1993a).

Yapılan bir çalışmada plasebo alan hastaların %31'inde, imipramin alanların %12'sinde ve fenelzin alanların %9'unda 7-12 haftalık evrede relaps olmuştur. Alevlenmeleri yordayan iki farklı yöntem tedavinin ilk 3 ayı sırasında ilaç alan hastalardaki alevlenmelerin önemli çoğunluğunun gerçek ilaç etkilerinden çok özgül olmayan plasebo etkilerinin kaybına atfedilebileceğini göstermektedir (Quitkin ve ark. 1993a).

Plasebo alırken iyileşen hastaların prognozu hakkın-

da çok az şey bilinmektedir. Bir ilaca yanıt verdiği kabul edilen hastalar rastlantısal olarak aynı ilaca devam ettiğinde ya da daha sonra plasebo kullanmaya başladıklarında plasebo kullanan hastalarda yineleme oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Daha sonra plasebo almaya devam eden hastalarda plasebo ya da farmakolojik etkiler nedeniyle başlangıçta iyileşme olabilir. Her iki grupta da yineleme etki kaybına bağlı olabileceği için sadece farmakolojik etkinin kaybına bağlı olan yinelemenin yordanması güçtür (Quitkin ve ark. 1993a).

İlaç tedavisi sırasındaki plasebo etkilerinin kaybına atfedilebilen yinelemeleri hesaplamak için iki model kullanılmaktadır.

Dışlayıcı model: Bu modelde 6 haftadaki plaseboya yanıt verenlerin oranı o an ilaca yanıt verenlerdeki plaseboya yanıt oranını yordar. Bu nedenle bu hesaplanan oran 7-12 haftalarda plasebo alırken yineleme olanların oranına uygulanır. Sonuçta o an ilaca yanıt veren kişilerde ne oranda 7-12. haftalarda sürdürme tedavisi alırken yineleme gelişimini yordamaya yarar. Örneğin, 100 hasta 1. haftada plasebo alıyorsa ve 6. haftaya kadar 20'si yanıt veriyorsa plasebo yanıt oranı %20'dir. Eğer 100 hasta bir ilaç alıyorsa ve 6. haftaya kadar 50'si yanıt veriyorsa bu 50 kişiden 20'sinin plaseboya yanıt veren, 30'unun ise gerçek ilaç yanıt verenler olduğu kabul edilir.

Bağımsız model: Plasebo ve ilaç yanıtlarının bağımsız olduğunu varsayarak, şayet plasebo grubunun %20'si ve ilaç yanıt verenlerin %50'si yanıt veriyorsa plasebo yanıt olasılığı %20'dir. Plaseboya yanıt verenlerde yineleme tehlikesi ilaca yanıt verenlerden üç misli daha fazladır. İlaç ve plasebo kullanırken gelişen relapslar için farklı prognozlarla farklı mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. İlaç etkileriyle relaps ilişkisinin kesin olarak değerlendirilmesi için aylarca gözlenmesi gerekir.

İmipramin için 7-12 haftalarda görülen yinelemelerin çoğunluğu plasebo etkilerinin kaybı ile açıklanmaktadır. Fenelzin için yinelemelerin %36'sının plasebo etkilerinin kaybına bağlı olduğu hesaplanmıştır. Özgül ilaç etkilerinin mekanizmalarını anlamak için ilaç uygulamasının zamanı, ilaç alıp da plasebo yanıtının olduğu düşünülen kişilerde yinelemeyi yeterli bir süre gözleyebilmek amacıyla uzatılmalıdır. Eğer bu tedavinin ilk 3 ayı içinde olursa hastaya bunun gerçek bir ilaç etkisinin kaybı olmadığı söylenebilir (Quitkin ve ark. 1993b).

İlaçla tedavi edilen hastalarda plaseboya yanıt verdikleri varsayılan kişileri tanımlamanın yöntemleri iyileşme hızının analiz edilmesi (ani ya da tedrici), iyileşmenin sürekli olup olmaması ve iyileşmenin zamanı (erken: ilk 2 hafta içinde; gecikmiş: 2 haftadan sonra) olarak belirlenmiştir. Gerçek bir ilaç etkisi denildiğinde geç başlangıç ve yanıtın sürekli olması akla gelmelidir (Quitkin ve ark. 1984, 1987, 1991a, b). Alevlenmelerin çoğu gerçek bir ilaç etkisinin kaybına bağlı değildir. Plasebo gruplarında yanıt ani ve erken başlar ve sürekli değildir (Quitkin ve ark. 1991a, b). Plaseboya hızlı yanıtlar plaseboya tedrici yanıtlardan daha az sürekli olmaya eğilimlidir. Plaseboya tedrici olan yanıtların olasılıkla kendiliğinden gerçekleşen yanıtlar olduğu düşünülmektedir. Plasebo yanıtlarının önemli bir bölümü erken olur (Quitkin ve ark. 1993b). Aktif ilaca 1-2 haftalarda daha az oranlarda sürekli yanıt gelişir (Quitkin ve ark. 1984, 1987). Birinci haftada ilaç-plasebo farkı olmazken, ikinci haftada çok az fark görülür (Quitkin ve ark. 1987). Aktif ilaca özellikle 2. haftadan sonraki yanıtlar daha sürekli olmaya eğilimlidir (Quitkin ve ark. 1984, 1987). Plasebo alan hastalarda hızlı iyileşme nedeniyle tedrici iyilik hali olan hastalara göre ilk 6 hafta içinde iyilik halinin devam etmediği bulunmuştur (Quitkin ve ark. 1991a). İlaç ilk 2 hafta içinde ani ve hızlı yanıt gösteren hastalarda ilk 6 hafta içinde relaps daha fazla görülür (Quitkin ve ark. 1991b). 7-12 hafta içinde de ani başlayan iyilik halinin sürekli olmadığı hastalarda prognoz iyileşmenin tedrici olduğu hastalara göre daha kötü olur. İlaç yanıtın sürekli olduğu hastalarda prognoz daha iyidir (Quitkin ve ark. 1991a).

Bu tür sınıflandırmalar plaseboya yanıt verenleri gerçek ilaca yanıt verenlerden ayırtmaya ve antidepresanların nasıl etki yaptığını anlamaya yardımcı olacaktır. Bu tür veriler klinisyenin relapsın nedenini belirlemeye ve gelecekteki tedavi planını yapmaya yardımcı olabilir.

Tanımlanamayan Hızlı Döngü

Tanımlanamayan bipolar bozuklukta antidepresanların yol açtığı hızlı duygudurum döngüsü eğer duygudurum yükselmeleri hafif ve maskeliyse yineleyen bir depresyonu taklit edebilir (Wehr 1985). Hurowitz ve Liebowitz (1993) hepsinde antidepresanların kesilmesi gereken böyle 6 hasta tanımlamışlardır. Zetin ve arkadaşları (1983) kendi olgu serilerinde hızlı döngüyü yineleyen depresyonlar için bir açıklama olarak ileri sürmüşlerdir.

Profilaksi Tedavisinin Yeterli Olmaması

Birçok antidepresan tedavinin sürdürüm tedavisinde etkili olduğu gösterilmesine karşın bazı istisnalar da vardır. Örneğin nortriptilin gibi bazı antidepresanlar akut dönemde etkili olmasına karşın aynı hastalarda relaps ve nöksleri önlemede etkili olamayabilir. Tedavinin farklı evrelerinde farklı farmakodinamik mekanizmalar rol oynuyorsa bazı bireylerin akut tedavidekinden daha yüksek ya da düşük ilaç dozlarına gerek duyduğu düşünülebilir (Montgomery 1996).

İlaç Tedavisine Bağlı Olarak Hastalıktaki Değişiklikler

Bir diğer olasılık da antidepresanlarla yapılan tedavilerin bazı kişilerde depresyonun fizyopatolojisinde temel değişiklikler meydana getirmesidir. Trisiklik antidepresan ilaçların bipolar bozukluklarda olduğu gibi unipolar depresyonlarda da epizodlar arasındaki süreyi kısaltabileceği ileri sürülmüştür. Hızlı döngülü bipolar bozuklukta olduğu gibi sık yineleyen unipolar depresyon (olasılıkla ilaçla ortaya çıkan) hastalığın erken evrelerinin aksine farklı farmakolojik girişimlere yanıt verebilir (Wehr 1985, Post ve Weiss 1989). Donaldson (1989) MAO engelleyicilerine karşı gelişen toleransın nörotransmitter sistemlerinde antipsikotik ilaçların tardif diskenizi gelişmesine benzer şekilde uzun değişikliklere bağlı olduğunu ileri sürmüştür. McGrath ve arkadaşları (1995) antidepresanlarla yapılan bir tedavi döneminden sonra ilacın doğrudan ya da dolaylı antidopaminerjik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan dopaminerjik etkide azalmanın depresif belirtilerin yeniden başlamasına neden olduğunu belirtmiştir.

İlaç Tedavisinden Bağımsız Olarak Hastalıktaki Değişiklikler

"Breakthrough" depresyon iskemik kalp hastalığı gibi birincil fizyopatolojinin kötüleşmeye devam ettiği başka hastalıklara benzetilebilir. Bu durumda hastalığın belirtileri olumsuz yan etkiler görünene kadar ilacın arttırılmasına yanıt verir. Bu hastaların bir kısmı ilaç alırken depresif olan hastaları kapsar. Bazı hastalar ise doz arttırılmasına rağmen remisyona girmeyebilir. Bu olgularda sürdürüm antidepresan tedaviler, hastalığın şiddetinin artması veya durağanlığının azalmasına neden olacak şekilde etkisini yitirmiş olabilir (Rappoport ve Calabrese 1993, Post ve Weiss 1989, Post ve ark. 1986). Yineleyici unipolar depresyonlarda erken dönemlerde etkili olan farmakolojik tedavi sonraki dönemlerde daha az etkili olur. Benzer

bir şekilde aynı bireydeki farklı major depresyon epizodları farklı terapilere yanıt verebilir.

ilaç bağımlılığı tolerans, duyarılılaşma, bağımlılık ve yoksunluk terimleriyle açıklanır. Tolerans bir ilacın aynı dozlarda sürekli uygulanmasının azalan bir etki göstermesi ya da aynı etkiyi elde etmek için ilaç dozunun arttırılması gereksinimidir. Duyarılılaşma ya da "ters tolerans" tersi bir durumu ifade eder. Bu durumda aynı ilacın sürekli verilmesi etkinin artmasına yol açar. Aynı ilaç birçok farklı etkilerine aynı zamanda tolerans ve duyarılılaşma ortaya çıkarabilir. Bağımlılık yoksunluk sendromundan uzak durmak için ilaç kullanmaya devam etme gereksinimi olarak tanımlanabilir. Sürekli ilaç kullanılmasına karşı bu yanıtların tümü ilacın belli beyin bölgelerinde neden olduğu moleküler ve hücresele uyumlarla gerçekleşir. Tolerans, duyarılılaşma, bağımlılık ve yoksunluk sadece bağımlılık yapan ilaçlarla değil, klonidin, propranolol, trisiklik antidepresanlar gibi bağımlılık yapmayan ilaçlarla da ortaya çıkabilir.

Bu tür klinik sorunlardan sorumlu nörobiyolojik değişikliklerin tipleri henüz pek bilinmemektedir. Örneğin ilaç arama ilaç bağımlılığı ve yoksunlukla birlikte bulunan disfori ve anksiyete gibi belirtilerin altında yatan uyumsal değişiklikleri kapsar.

Tolerans ve Bağımlılıkta Sinaps

Antidepresanların tedavinin belli dönemlerinde etkisinin kaybolmasının nedenleri tartışılırken kötüye kullanılan ilaçların beyin üzerindeki farmakolojik etkilerinin de ele alınması uygun olacaktır. Bilindiği gibi bu tür ilaçlar ve santral sinir sistemi (SSS) üzerinde etki yapan diğer ilaçların akut etkileri genel olarak sinaps üzerinde olmaktadır. Bütün bu ilaçlar başlangıçta sinapsta bulunan nörotransmitterin miktarını değiştirerek ya da belli nörotransmitter reseptörleriyle etkileşerek etki yaparlar. Bu ilaçların beyinde başlangıçta farklı nörotransmitter ve reseptör sistemlerini etkilemesi bu ilaçların akut olarak yarattığı farklı etkileri açıklar. Örneğin, beyin sapı ve spinal kordda oldukça yüksek opiyat reseptörlerinin bulunması opiyatların neden solunum ve bilinç düzeyi üzerindeki derin etkilerini açıklar. Bunun tersine kardiyak işlevlerin düzenlenmesinde noradrenerjik mekanizmaların önemi kokainin neden ciddi kardiyotoksik etkiler gösterebileceğini açıklar.

Kötüye Kullanılan İlaçların Uzun Vadeli Hedefleri Olarak Moleküler ve Hücresele Uyum

Bağımlılık ve kötüye kullanılma potansiyeli olan bir

ilacın akut farmakolojik etkileri ilacın uzun vadedeki etkilerini yeterince açıklamaz. Bir nörondaki her süreç nörotransmitter-reseptör aktivasyonundan etkilenebilir. Nörotransmitter-reseptör aktivasyonunun bir hedef nöron üzerinde sadece iyon kanallarını ve anlık elektriksel özellikleri düzenlemekten daha fazla etkileri vardır. Bu tip etkiler nöronda bulunan proteinlerin işlevsel etkinliğini etkileyerek ya da protein miktarını etkileyerek düzenlenir. Nörotransmitter-reseptör aktivasyonu bu farklı etkilerini G proteinleri ve ikincil mesaj taşıyıcıları ile protein fosforilasyonu içeren hücre içi mesaj taşıyıcıları ile oluşturur (Nestler 1994). Protein fosforilasyon fosfat gruplarının proteinlere protein kinazlar ile eklendiği ya da proteinlerden protein fosfatazlar ile kaldırıldığı bir süreci tanımlar. Nörotransmitter enzimlerinin ve taşıyıcı proteinlerin fosforilasyonunun değişmesi presinaptik reseptörlerde etki yapan nörotransmitterlerin hücre terminallerinde sentez ve depolanmasını düzenleme yeteneğini ayarlayabilir. Sinaptik vezikülün eşlik ettiği proteinlerin değişmiş fosforilasyonu nörotransmitterlerin presinaptik sinir uçlarından salınımını düzenleme yeteneğini düzenleyebilir. Reseptörlerin ve iyon kanallarının değişmiş fosforilasyonu nörotransmitterlerin hedef nöronlarının fizyolojik duyarlılığını aynı ya da farklı nörotransmitter uyarılarına değiştirme yeteneğini düzenleyebilir. Son olarak nükleer ya da ribozomal proteinlerin değişmiş fosforilasyonu nörotransmitterlerin gen transkripsiyonunu ve protein sentezini, dolayısıyla hedef nöronlardaki çeşitli protein tiplerinin toplam miktarlarını değiştirme yeteneğini düzenleyebilir.

İlacın sürekli verilmesine yanıt olarak ilaç bağımlılığının birçok özelliğinin yavaş yavaş gelişmesi ve bu değişikliklerin ilacın kesilmesinden çok sonra bile devam etmesi göz önüne alındığında gen ekspresyonu ve protein sentezi ile ilgili mekanizmalar maddenin sinir sistemi üzerindeki uzun vadeli etkileriyle ilişkilidir (Nestler 1992, Nestler ve ark. 1993). G proteinlerinin nörotransmitter düzenlemesi ve ikincil mesaj taşıyıcılarına bağımlı protein fosforilasyonu bir nöronun hücre içi düzenleyici yapısının küçük bir parçasıdır. Nöronlar aynı zamanda nörotrofinler ve diğer büyüme etkenleri için reseptör olarak görev yapan yüksek protein tirozin kinaz düzeylerini ifade eder. Büyüme etkenleri nöronal gelişimde önemli bir rol oynar.

Ayrıca nöronlar hücre dışı uyarılarla doğrudan düzenlenmeyen yüksek protein kinaz düzeyleri içerirler,

fakat bu uyarılar tarafından ikincil mesaj taşıyıcıları ve büyüme faktörüne bağımlı yolaklar aracılığı ile etkilenir.

İlaçların sürekli olarak uygulanmasının tolerans, duyarlılaşma, bağımlılık, yoksunluk ve bağımlılıktan sorumlu olan beyindeki birçok moleküler ve hücresel uyumları tetiklediği varsayılan bu hücre içi yolakların sürekli olarak bozulmasına neden olması beklenebilir.

Opiyat bağımlılığı ve yoksunluğunda lokus seruleusun (LS) önemli bir rolü hem davranışsal hem de elektrofizyolojik düzeylerde olur (Nestler 1992, Nestler ve ark. 1993, Rasmussen ve ark. 1990). LS opiyat bağımlılığında rol oynayan protein fosforilasyon sistemleri ve siklik AMP ikincil mesaj taşıyıcılarında uyum mekanizmaları gelişir. LS moleküler, hücresel ve davranışsal değişikliklerin eşlik ettiği opiyat bağımlılığının olduğu iyi tanımlanmış bir nöral sistemdir. Kronik ilaç uygulamasına benzer moleküler uyumlar ilaç pekiştirmesi ve aramasına eşlik eden beyin bölgelerinde geliştiği için LC ilaç bağımlılığının motivasyonla ilgili yönlerinin altında yatan moleküler mekanizmalarla ilgili araştırmalara rehberlik edecek bir model sistem olarak hizmet edebilir. Akut olarak opiyatlar LS nöronlarını K⁺ kanalının aktivasyonu ve Na⁺ akımının inhibisyonu ile inhibe eder (Alreja ve Aghajanian 1991). Her iki etki de G proteinleri ile olur. Opiyatlar akut olarak ayrıca LS'deki adenilat siklaz aktivitesini (Beitner ve ark. 1989) ve siklik-AMP bağımlı protein fosforilasyonu (Guitart ve Nestler 1989) inhibe eder.

Kronik olarak LS nöronları opiyatların bu akut inhibitör etkilerine karşı tolerans geliştirirken nöronal aktivite ilaçtan önceki düzeylerine doğru düzelme gösterir (Aghajanian 1978, Christie ve ark. 1987). Opiyat tedavisinin ani olarak kesilmesi nöronal ateşleme oranlarında ilaçtan önceki düzeylerin üzerinde bir artışa neden olur (Aghajanian 1978, Rasmussen ve ark. 1990). Opiyatların LS nöronları üzerindeki akut elektrofizyolojik etkilerinde G proteinleri ve siklik-AMP yolaklarının rolü düşünüldüğünde, bu yolaklar boyunca bulunan intrasellüler mesaj taşıyıcı sistemlerde uzun-vadeli uyumlar bu değişikliklerin tolerans, bağımlılık ve yoksunlukta rol oynayıp oynamadığını belirlemek için çalışılmıştır. Kronik opiyat uygulamasının LS Gi ve Go düzeylerini (Nestler ve ark. 1989), adenilat siklaz (Duman ve ark. 1988), siklik-AMP bağımlı protein kinaz (Nestler ve Tallman 1988) ve protein kinaz için çeşitli fosfoprotein substratlarını arttırdığı gösterilmiştir (Guitart ve Nestler 1989).

Kronik ilaç uygulamasından sonra mezolimbik dopamin sistemindeki uyumlar

Farklı beyin bölgeleri ilaç bağımlılığının fiziksel ve motivasyonel belirtilerine aracılık eder. İlaç bağımlılığının eşlik ettiği motivasyonel belirtiler ventral tegmental alan (VTA) ve nükleus akübens (Nac) gibi pekiştirmenin ilişkili olduğu beyin bölgelerinin normal işlevlerindeki ilacın indüklediği uyumlardan sonuçlanır. Kronik ilaç uygulamaları VTA dopamin nöronlarında moleküler ve sellüler düzeylerde ve Nac'deki hedef nöronlarda adaptasyonlar yaratır. Bu durum ilaç bağımlılığına eşlik eden davranışsal

duyarlılaşma ve toleransın altında yatan mekanizmalardır (Nestler 1992, Nestler ve ark. 1993).

Klinik Görüşler

Bu gözden geçirme çalışmasıyla bu konuda çok önemli araştırma alanları olduğunu düşünüyoruz. Antidepresanlarda etki kaybının etiyojisi, gidişi ve sonuçlarının araştırılması için geniş örneklerle yapılacak laboratuvar, moleküler ve klinik araştırmalara gereksinim vardır. Bu tür çalışmalar antidepresan kullanımı sırasında ortaya çıkan etki kaybının klinik ve farmakolojik nedenleri ile ilgili önemli bilgiler edinilmesi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Aghajanian GK (1978) Tolerance to locus coeruleus neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature*, 267: 186-188.
- Alreja M, Aghajanian GK (1991) Pacemaker activity of locus coeruleus neurons: whole-cell recordings in brain slices show dependence on cAMP and protein kinase A. *Brain Res*, 556: 339-343.
- Alreja M, Aghajanian GK (1993) Opiates suppress a resting sodium-dependent inward current in addition to activating an outward potassium current locus coeruleus neurons. *J Neurosci*, 13:3525-3532, 1993
- Altamura A, Montgomery S, Wernicke J (1988) The evidence for 20 mg a day of fluoxetine as the optimal dose in the treatment of depression. *Br J Psychiatry*, 153 (Suppl 3): 109-112.
- Beitner D, Duman RS, Nestler EJ (1989) A novel action of morphine in the rat locus coeruleus: persistent decrease in adenylate cyclase. *Mol Pharmacol*, 35: 559-564.
- Brion S, Orssaud E, Chevalier J ve ark. (1987) Interaction between cotrimaxazole and antidepressant agents. *Encephale*, 13: 123-126.
- Byrne SE, Rothschild AJ (1998) Loss of antidepressant efficacy during maintenance therapy: possible mechanisms and treatments. *J Clin Psychiatry*, 59: 279-288.
- Cain JW (1992) Poor response to fluoxetine: underlying depression, serotonergic overstimulation, or a "therapeutic window". *J Clin Psychiatry*, 53: 272-277.
- Chisholm DD (1986) Change in serum antidepressant level at a constant dose of medication (letter). *Am J Psychiatry*, 143: 388.
- Christie MJ, Williams JT, North RA (1987) Cellular mechanisms of opioid tolerance: studies in single brain neurons. *Mol Pharmacol*, 32: 633-638.
- Cohen B, Baldessarini R (1985a) Tolerance to therapeutic effects of antidepressants. *Am J Psychiatry*, 142: 489-490.
- Cohen B, Baldessarini R (1985b) Tolerance to antidepressants (letter). *Am J Psychiatry*, 142: 1520.
- Donaldson SR (1989) Tolerance to phenelzine and subsequent refractory depression: three cases. *J Clin Psychiatry*, 50: 33-35.
- Doogan D, Caillard V (1992) Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiatry*, 160: 217-222.
- Duman RS, Tallman JF, Nestler EJ (1988) Acute and chronic opiate-regulation of adenylate cyclase in brain: specific effects in locus coeruleus. *J Pharmacol Exp Ther*, 246: 1033-1039.
- Fava M, Rappe SM, Pava JA ve ark. (1995) Relapse in patients on long-term fluoxetine treatment: response to increased fluoxetine dose. *J Clin Psychiatry*, 56: 52-55.
- Fichtner C, Jobe T, Braun B (1991) Does fluoxetine have a therapeutic window. *Lancet*, 338: 520-521.
- Guitart X, Nestler EJ (1989) Identification of morphine- and cyclic AMP-regulated phosphoproteins (MARPPs) in the locus coeruleus and other regions of the rat brain: regulation by acute and chronic morphine. *J Neurosci*, 9: 4371-4387.
- Hurowitz G, Liebowitz M (1993) Antidepressant-induced rapid cycling: six case reports. *J Clin Psychopharmacol*, 13: 52-56.
- Lieb (1990) Antidepressant tachyphylaxis (letter). *J Clin Psychiatry*, 51: 36.
- Mann JJ (1983) Loss of antidepressant effect with long-term monoamine oxidase inhibitor treatment without loss of monoamine oxidase inhibition. *J Clin Psychopharmacol*, 3: 363-366.
- McGrath P, Quitkin F, Klein D (1995) Bromocriptine treatment of relapses seen during selective serotonin re-uptake inhibitor treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol*, 15: 289-291.
- Moldawsky RJ (1985) Tolerance to antidepressants (letter). *Am J Psychiatry*, 142: 1519.
- Montgomery S, Dufour H, Brion S ve ark. (1988) The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br J Psychiatry*, 153: 69-73.
- Montgomery S, Baldwin D, Shah ve ark. (1990) Plasma-level response relationships with fluoxetine and zimeldine. *Clin Neuropharmacol*, 13(Suppl 1): 71-75.
- Montgomery SA (1996) Efficacy in long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 57(Suppl 2): 24-30.
- Nestler EJ, Tallman JF (1988) Chronic morphine treatment increases cyclic AMP-dependent protein kinase activity in the rat locus coeruleus. *Mol Pharmacol*, 33: 127-132.

- Nestler EJ, Erdoş JJ, Terwilliger RZ ve ark. (1989) Regulation of G-proteins by chronic morphine treatment in the rat locus coeruleus. *Brain Res*, 476: 230-239.
- Nestler EJ (1992) Molecular mechanisms of drug addiction. *J Neurosci*, 12: 2439-2450.
- Nestler EJ, Hope BT, Widnell KL (1993) Drug addiction: a model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron*, 11: 995-1006.
- Nestler EJ (1994) Molecular neurobiology of drug addiction. *Neuropsychopharmacology*, 11: 77-87.
- Pitchot W, Gonzales-Moreno A, Ansseau M (1992) Therapeutic window for 5-HT reuptake inhibitors (letter). *Lancet*, 339: 689.
- Post RM, Rubinow D, Ballenger J (1986) Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry*, 149: 191-200.
- Post RM, Weiss SRB (1989) Sensitization, kindling, and anti-convulsants in mania. *J Clin Psychiatry*, 50(Suppl): 23-30.
- Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D ve ark. (1984) Identification of true drug response to antidepressants: use of pattern analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 41: 782-786.
- Quitkin FM, Rabkin JG, Markowitz JM ve ark. (1987) Use of pattern analysis to identify true drug response: a replication. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 259-264.
- Quitkin FM, Rabkin JG, Stewart JW ve ark. (1991a) Heterogeneity of clinical response during placebo treatment. *Am J Psychiatry*, 148: 193-196.
- Quitkin FM, McGrath PJ, Rabkin JG ve ark. (1991b) Different types of placebo response in patients receiving antidepressants. *Am J Psychiatry*, 148: 197-203.
- Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ ve ark. (1993a) Loss of drug effects during continuation therapy. *Am J Psychiatry*, 150: 562-565.
- Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ ve ark. (1993b) Further evidence that a placebo response to antidepressants can be identified. *Am J Psychiatry*, 150: 566-570.
- Rapport DJ, Calabrese JR (1993) Tolerance to fluoxetine (letter). *J Clin Psychopharmacol*, 13: 361.
- Rasmussen K, Beitner-Johnson D, Krystal JH ve ark. (1990) Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: behavioral, electrophysiological, and biochemical correlates. *J Neurosci*, 10: 2308-2317.
- Wehr T (1985) Tolerance to antidepressants. *Am J Psychiatry*, 142: 1519-1520.
- Wessner R, Moyes R (1988) Tolerance to the therapeutic effect of phenelzine in patients with panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 49: 450-451.
- Young R, Alexopoulos G, Shindeldecker R ve ark. (1988) Plasma 10-hydroxynortryptiline and therapeutic response in geriatric depression. *Neuropsychopharmacology*, 1: 213-215.
- Zetin M, Aden G, Moldawsky R (1983) Tolerance to amoxapine antidepressant effects. *Clin Ther*, 5: 638-643.