
Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar

Sibel Örsel

Doç. Dr., SSK Ankara Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Ankara

Depresyondaki patoloji bir duygulanım, yani mevcut duygusal içeriğin dışı vurulan ifadesinin patolojisi değil; duygudurum, yani bir kişinin sürekli içsel duygusal durumunun patolojisidir. Hayal kırıklığından veya "kötü bir gün geçirmekten" kaynaklanan "mutsuzluğu" duygudurum bozukluklarından ayırmak için kabul görmüş, standart tanı ölçütleri kullanılmaktadır. Bu konuda yaygın olarak kullanılan Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından geliştirilen DSM-IV (Mental Hastalıkların Tanı ve İstatistiksel El Kitabı, IV. Baskı) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen ICD-10 (Uluslararası Hastalık Sınıflandırmaları 10. Baskı) geçerli sınıflandırma sistemleridir. Burada önemli olan depresyonun belirti kümelerinden oluşan bir sendrom olduğudur. Major depresif bozukluk (MDB) için duygudurum anormalliği bu belirtilerden yalnızca biridir ve tanı için iki haftalık bir sürede önceki işlevsellik düzeyinde değişikliklerle birlikte depresif duygudurum ya da ilgi kaybı diğer belirtilerle birlikte olmalıdır. Çökkün duygudurum içinde olan hastalarda enerji ve ilgi kaybı, suçluluk duyguları, yoğunlaşma güçlükleri, iştah azalması ve ölüm ya da intihar düşünceleri vardır. Etkinlik düzeyinde, bilişsel yeteneklerde, konuşma ve vejetatif işlevlerde (uyku, iştah, cinsel etkinlik ve diğer biyolojik ritimler) değişiklikleri içermektedir. Bu değişiklikler, hemen daima kişilerarası, toplumsal ve mesleki işlevsellikte bozulmayla sonuçlanır (Stahl 2000, Yüksel 2003, Felker ve ark. 2003).

Kadınlar için daha yüksek olmak üzere, %15 oranında yaşam boyu görülme sıklığı ile MDB yaygın bir bozukluktur. Birinci basamak hastaları arasında %10, tıbbi nedenlerle yatan hastalarda %15 gibi alışılmıştan çok daha yüksektir. Depresyonun iyileşme ve yinelemlerle seyreden, yaşam boyu süren bir hastalık olduğu ve tedavi edilmeyen olguların %15 oranında süregenleştiği düşünüldüğünde konunun önemi daha iyi anlaşılır.

Depresyonun tekrarlayıcı gidişi konusundaki anekdotal veriler yüzyıl öncesine dayanmaktadır (Greden 1993). Duygudurum bozukluklarının gidişi konusundaki naturalistik çalışmaların yer aldığı gözden geçirme çalışmasında %18-80 arasında değişen bir oranda olgularda yaşam boyu 3 veya üzerinde atak saptanmıştır. Tekrarlayan ataklar sosyal, iş, aile yaşamında önemli bozukluklara yol açmaktadır. Tedaviye yanıt vermeyen veya yetersiz yanıt veren olguların oranı ise %15-35 gibi önemli bir orandır (Zis ve Goodwin 1979, Prien 1987).

Bu yazıda depresyon tedavisi sırasında dikkat edilmesi gereken genel ilkelere, antidepresan ilaçların kullanımına, dikkat edilmesi gereken ilaç etkileşimleri gibi klinik durumlara yer verilecektir. Tedaviye dirençli depresyon, ergenlik ve çocukluk çağı depresyonları, gebelik döneminde gözlenen depresyonlar, kişilik bozukluğu ya da bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklar ve medikal durumlarla birlikte seyreden depresyonlar, tedavisi

özellik gösteren klinik durumlardır, bu nedenle burada bahsedilmeyecektir.

Depresyon Tedavisinde Genel İlkeler

Yukarıda da belirtildiği gibi depresyon sık görülen, klinik gidişi sırasında tekrarlayan ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açan bir bozukluktur. 11242 hastanın yer aldığı geniş çaplı izleme çalışmasında, depresyonun kişinin yaşamında yol açtığı bozulma açısından; hipertansiyon, diabetes mellitus, artrit, pulmoner, gastrointestinal sistem hastalıklarında ortaya çıkan bozulmadan daha fazla ve kalp hastalıklarındakiyle benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir (Wells ve ark. 1989).

Depresif bozuklukların tedavisi öncelikle doğru tanı konulması ve tedavi amaçlarının belirlenmesini içerir. Bu amaçlar ve tedavide ilk hedefler Tablo 1'de özetlenmiştir. Tedavide akut ve sürdürüm dönem tedavisi olarak iki faz vardır. Akut dönem ortalama ilk 6-12 haftayı kapsar. Bu dönemde belirtilerin remisyonu ve önceki işlevselliğe dönüş amaçlanır. Bu dönemde hastayla işbirliğinin sağlanması, eğitim verilmesi, tedavi seçimi ve yanıtın değerlendirilmesi önemlidir. Sürdürüm fazı ise remisyonun ardından gelen 6 ay veya daha uzun süreyi kapsar, mevcut atağın alevlenmesi ya da tekrarlanmanın önlenmesi amaçlanır. Bu dönemde hastaya uzun süreli ilaç kullanımı konusunda eğitim verilmesi, yan etkilerin kontrolü ve işlevselliğin sağlanması gereklidir (Kennedy ve ark. 2004).

Depresyon tedavisinde öncelikle bozukluğun tedavisi amaçlanırken, ilaç yan etkileri ve hasta özellikleri nedeniyle (ek medikal durumlar, yaş grupları, gebelik gibi riskli durumlar) ek sorunlara yol açılmamasına dikkat edilmelidir. Depresyon yineleyen bir hastalıktır. Tedavinin temel amaçlarından biri de yinelemelerin önlenmesidir. Tedavide dikkat edilecek önemli noktalardan biri intiharlardır. Depresyonda intihar oranı %15'tir, bunlardan %1'i ise ölümlü sonuçlanmaktadır.

Antidepresan tedavide dikkat edilmesi gereken konulardan biri de yeterli tedaviye rağmen hastalarda %15-35 arasında kısmi yanıtın olması ya da yanıtın hiç olmamasıdır. Kısmi yanıt veya yanıtızlık işlevsel bozukluğun sürmesine ve depresme oranlarının artmasına neden olur. Depresyonun distimi üzerine gelişmesi veya altta yatan bir kişilik bozuk-

Tablo 1. Depresif bozuklukların tedavisinde ana ilkeler

1. Tedavi amaçlarının belirlenmesi
2. Uygun antidepresan ilaç seçimi
3. Ek tıbbi bozuklukların değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi
4. İntihar riskinin belirlenmesi
5. Tedaviye uyumun sağlanması
6. Tedavi gidişinin değerlendirilmesi
7. Antidepresan ilaçların uygun doz ve süre kullanımının sağlanması
8. Yan etkiler konusunda bilgilendirme
9. Elde edilen tedavi yanıtının sürdürülmesi
10. Psikoterapi gerekliliğinin değerlendirilmesi

luğunun olması da yineleme ve süregenleşmelerde belirleyici olabilmektedir.

Hasta ve yakınlarının hastalık konusunda bilgilendirilmeleri ve eğitilmeleri tedaviye uyumu arttıran önemli faktörlerden biridir. Tedavi sırasında belirtilerin zamanla düzelebileceği, tedaviye yanıtın zaman alacağı belirtilmeli, yanıt sürecinde olasılıklar açıklanmalıdır. Antidepresan ilaçların bağımlılık yapmayacağı söylenmelidir. Hastanın klinik tablosunda önde gelen belirtilere öncelik verilmesi tedaviye uyumu arttırabilir. Örneğin uykusuzluk, anksiyete, psikomotor retardasyon gibi belirtiler ilaç seçimini etkiler.

Depresyon tablosunda akut dönem kontrol altına alındıktan sonra hastalık öncesi uyum düzeyinin sağlanması ve yinelemelerin önlenmesi amaçlanmalıdır. Yinelemelerin en önemli nedenlerinden biri yetersiz süre tedavidir. İlaç etkinlik araştırmalarında tedaviye yanıt olarak belirti şiddetinde %50 oranında azalma ölçütü olarak alınmaktadır. Oysa ağır depresif olgularda standart ölçeklere göre %50 azalma olduğu halde hastalar hala ciddi düzeyde belirti gösterebilmektedir (Katerndahl ve Ferrer 2004).

Tedavi süresi: Hemen bütün antidepresif ilaçların önemli bir özelliği etkinliğin 1-3 hafta içinde başlamasıdır. Bu süre içinde, uykuda, iştahta, duygudurum ve toplumsal etkinliklerde düzelme başlar. Antidepresan tedavide doz ve yeterli süre çok önemlidir. Etkin olup olmadığına karar verirken 4-6 haftalık süre zorunludur. Bu süre içinde olumlu yanıt alınmadıysa aynı ilaçta ısrar edilmemeli,

başka gruptan bir ilaç ya da etki düzeneği gösteren ilaç seçilmelidir. Kişinin ya da aileden birinin daha önce kullandığı, tedavi olduğu antidepresan ilaca öncelik verilmelidir. Tedaviye dirençli gibi görünen hastaların bir bölümünde yeterli doz ve süreye uyulmadığı görülmektedir. Bu koşullara uyulan olguların çoğunda tedaviye dirençte subklinik hipotiroidi, inme gibi serebrovasküler olaylar eşlik edebilmektedir. Tedaviye yanıt alındığı durumlarda, düzelmeden sonra 6-12 ay tedaviye devam edilmelidir. 6-12 aylık sürdürme döneminin ardından ilaçlar aylar içinde azaltılarak kesilmelidir.

İlaç Tedavisi Ne Zaman ve Nasıl Kesilmeli? Major depresyonun uzun süreli seyri genellikle kötüdür. Tekrarlayan depresyonu olanlarda yeni bir atak olasılığını azaltmak amacıyla yapılan bir yıl ya da daha uzun süreli profilaksi amaçlı tedaviye idame tedavi denilmektedir (Keller ve ark. 1982, Keller ve ark. 1992). Uzun süreli veya yaşam boyu idame tedavi depresif ataklar açısından "yüksek risk" altında bulunanlar için endike görünmektedir. Fakat bu grupta kimlerin olduğu konusu çeşitli araştırmalara göre değişmekte ve sonuçta farklı profilaktik tedavi etkinlik sonuçları ortaya çıkmaktadır. İlk atak 50 yaş üzerinde ise, 40 yaş üzerinde iki atak geçirilmişse ya da geçirilen toplam atak sayısı üç ve üzerinde ise yaşamboyu koruyucu tedaviyi önerilmektedir. Yine idame tedavi altında üç yıl ve üzerinde iyilik halini sürdürenlerde tedavinin devamı ya da bırakılması konusunda ampirik veriye ihtiyaç vardır. APA'nın yayınladığı "Erişkinlerde Görülen Major Depresif Bozukluk İçin Uygulama Kılavuzu"nda önceki ataklarda ciddi intihar girişimlerinin olması, psikotik özelliklerin bulunması ya da işlevsellikteki bozulmanın ileri düzeyde olması gibi özelliklerin uzun süreli tedavide kararı etkilemesi gerektiği vurgulanmıştır. Burada da hastanın ilaç kullanımıyla ilgili tutumunun kararda etkili olduğu belirtilmektedir.

Klinik ve nörobiyolojik çalışmalar, santral olarak aktif maddelerin uygulanması ya da kesilmesi sırasında olan adaptif değişikliklerin daha çok haftalar hatta aylar içerisinde olduğunu ortaya koymaktadır. Uzun süreli tedavilerin kesilmesiyle ortaya çıkabilecek geri çekilme belirtilerinin önlenmesi için ilaçların azaltılarak uzun bir sürede kesilmesi gereklidir.

Trisiklik antidepresan (TSA) bırakma sendromu,

uzun süreli tedavilerin kesilmesiyle ortaya çıkabilecek geri çekilme belirtileriyle ilgili olarak tanımlanan bir klinik durumdur. Trisiklik antidepresanların antikolinergik etkiyle muskarinik reseptörlerin uzun süreli blokajına ve reseptördeki regülatör değişimlere yol açtığı ve sonuçta kolinerjik aşırı duyarlılığın meydana geldiği belirtilmektedir. TSA bırakma sendromu, somatik yakınmalar, gastrointestinal belirtiler, yoğun canlı rüya veya kabus görme, sık sık uyanma, uykusuzluk, anksiyete ve ajitasyon gibi belirtilerle ortaya çıkabilir. SSRI ve MAOI'lerin bırakılmasıyla da uyku bozuklukları, anksiyete, gastro-intestinal sistemle ilgili değişiklikler olabilmektedir. TSA ve heterosiklik antidepresanların dozlarının 3 ayda bir 1/4 oranında azaltılması, uzun yarı ömrü olan fluoxetin gibi ilaçların güneş ışığı, 3 günde bir verilmesi gittikçe artan sürelerle uygulanarak kesilmesi önerilmektedir.

DEPRESYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Antidepresan ilaçlar enzim ya da reseptör inhibitörleri ve geri alım engelleyicileri olarak etkilerini gösterirler. Tablo 2'de Türkiye'de bulunan antidepresan ilaçlar yer almaktadır (Stahl 2000).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI): İlk olarak geliştirilen antidepresanlardır, monoamin oksidaz A ve B enzimlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. Diyetle alınan aminlerin kan basıncında tehlikeli yükselmelere neden olabilmesi sebebiyle kullanımı sınırlı olmuştur. Türkiye'de bulunmamaktadır. Bu tehlikeli yan etkiyi önlemek için geri dönüşümlü MAO inhibitörleri (RIMA) geliştirilmiştir. Bu grupta ülkemizde moklobemid bulunmaktadır.

Trisiklik Antidepresanlar (TSA): Trisiklik antidepresanlar (opipramol, klomipramin, imipramin, amitriptilin, maprotilin), serotonin ve noradrenalin geri alım pompalarını, çok az olarak da dopamin geri alım pompalarını inhibe ederek etki gösterir. Yan etki profili (antihistaminik yan etki nedeniyle kilo artışı, sedasyon; antikolinergik yan etki nedeniyle konstipasyon, bulanık görme, ağız kuruluğu, sedasyon; $\alpha 1$ blokaj nedeniyle baş dönmesi ve kan basıncı düşüklüğü) ve intihar girişimlerinde kullanımında ölüm riskini arttırması nedeniyle kullanımını azalmıştır. Bilindiği gibi bu grup ilaçların yüksek dozları güvenli değildir. Yeni kuşak antidepresanlar

Tablo 2. Antidepresan ilaçların sınıflaması (Türkiye'de olan ilaçlara yer verilmiştir)

1- Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)
Seçici ve geri dönüşlü monoaminoksidaz inhibitörleri
Moklobemid
2- Trisiklik antidepresanlar
Opipramol
İmipramin
Klomipramin
Amitriptilin
3- Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri
Sertralin
Fluoksetin
Paroksetin
Fluvoksamin
Sitalopram
Essitalopram
4- Alfa 2 adreno reseptör antagonistleri
Mianserin
Mirtazapin
5- Seçici Noradrenerjik Gerialım İnhibitörleri
Reboksetin
Maprotilin
6- Noradrenalin ve Dopamin Gerialım İnhibitörleri
Bupropion
7- Serotonerjik ve Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri
Venlafaksin
Milnasipran
Duloksetin
8- Serotonerjik ilaçlar
Nefazodon
Tianeptin
Trazodon
Gepiron

resan ilaçların güvenilirliğinin yüksek oluşu bu grup ilaçların kullanımını önemli ölçüde sınırlamıştır.

Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI): Bu grupta sertralin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram yer almaktadır. Huzursuzluk,

motor hareketlerde değişim, cinsel fonksiyon bozuklukları, diyare gibi yan etkileri olabilir. Özellikle ek medikal hastalıkları olanlarda ve yaşlılarda çoklu ilaç kullanımında sorun oluşturabilecek sitokrom enzim düzeyindeki etkileşmelere dikkat edilmelidir.

Seçici Noradrenerjik Gerialım İnhibitörleri (NRI): Reboksetin bu grupta ülkemizde pazarlanan tek ilaçtır. Etkinlik açısından diğer antidepresanlarla benzerdir. Kuramsal olarak reboksetinin apati, yorgunluk, dikkat ve enerji azlığı gibi belirtilere daha iyi gelmesi beklenir. Serotonerjik özellikleri olanların ise anksiyete belirtileri üzerinde daha etkin olduğu kabul edilmektedir.

Noradrenalin ve Dopamin Gerialım İnhibitörleri (NDGI): Bupropion bu grubun tek örneğidir. Türkiye'de antidepresan olarak değil, daha düşük dozda farklı bir preparat şeklinde sigara bırakma tedavisinde kullanılmak üzere endikasyonu vardır. Dirençli olgularda tek veya diğer ilaçlara ek olarak kullanılabilir.

Serotonin ve Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri (SNRI): İkili serotonerjik ve noradrenerjik geri alım inhibitörleri olarak adlandırılan bu sınıf, benzer klinik etki profili olan TSA'lardan farklı olarak diğer reseptör sistemlerini etkilememektedirler. Dolayısıyla yan etkileri daha azdır. Bu sınıfta venlafaksin, milnasipran yer almaktadır.

Noradrenerjik ($\alpha 2$ antagonizması yoluyla) ve Serotonerjik Antidepresanlar (NaSSA): Diğer antidepresanlardan farkları, serotonin ve noradrenalin düzeylerini monoaminleri veya monoamin geri alım pompalarını inhibe etmeden arttırmalarıdır. Bu sınıfta olan mirtazapinin, antidepresan özelliklerine ek olarak serotonin 2c ve H₁ antihistaminerjik özellikleri anksiyolitik ve sedatif-hipnotik etkilerini açıklayabilir. Mianserin de mirtazapin gibi $\alpha 2$ antagonistidir.

Serotonin 2A Antagonistleri/ Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SAGI): Bu grup hem serotonin 2A reseptörlerini hem de serotonin gerialımını inhibe eder. Nefazodon ve trazodon belirgin olarak bu ikili özellikleri taşımaktadır. Nefazodon karaciğere olan toksik etkileri nedeniyle kullanımdan çekilmiştir.

Tianeptin bilinen antidepresan ilaçların aksine serotoninin geri alımında presinaptik artışa yol

Tablo 3. Klinikte ilaç etkileşimlerine yol açabilecek CYP enzimleri (Bazire 2003)

Antidepresan ilaçlar	Klinikte inhibisyonuyla soruna yol açan enzimler	Görülme olasılığı
Fluvoksamin	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	Sık
Fluoksetin	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	Sık
Paroksetin	CYP 2D6, CYP2C19, CYP2C9	Sık
Nefazodon	CYP3A4	Sık
Sertralin	CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4	Az
Mirtazapin	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4	En az
Venlafaksin	Yukarıdaki enzimlerin substratlarıyla etkileşimi az	En az
Tianeptin	Yukarıdaki enzimlerin substratlarıyla etkileşimi yoktur	Yok

açar. Etkinlik yönünden diğer antidepresan ilaçlara benzer bir etkinlik gösterir. Bu gözlem antidepresan ilaçlarda geri alım pompasının inhibisyonunun antidepresan etkiden sorumlu temel düzenek olmadığını, hücre içi adaptasyon süreçlerini başlatan bir ilk etki olduğunu düşündürmektedir. Bu süreçler tianeptin gibi çok farklı bir düzenekle de başlayabilmektedir.

DEPRESYON TEDAVİSİNDE İLAÇ SEÇİMİNDE GENEL İLKELER

Antidepresan ilaç seçerken ilaçla ilgili gözönüne alınması gereken özellikler etkinlik, yan etki profili ve ilacın güvenilirliğidir. Serotonin geri alım inhibitörleri ve ikili etki gösteren (serotonin-noradrenalin) antidepresan ilaçlar, TSA ve MAOI'lerine göre daha iyi yan etki profiline sahiptir ve birçok olguda etkinlik açısından bu ilaçlarla karşılaştırılabilir düzeydedir. Yan etki profili, klinik etkinlik, uzun süre kullanımda güvenilirlik gibi ölçütler gözönüne alındığında trisiklik antidepresan ilaçlar öncelikle seçilmemeli, dirençli olgularda ek ilaç olarak veya tek başlarına kullanılmalıdırlar. İki nörotransmitter üzerinden etki eden antidepresan ilaçların etkinliğinin daha iyi olduğu konusunda gözlemler olmakla birlikte bu konu kesinleşmemiştir. Tianeptin, mirtazapin, moklobemid gibi ilaçların cinsel işlev bozukluğu açısından daha güvenilir olduğu unutulmamalıdır.

Major depresif bozukluğun atipik ya da melankolik alttıplerine göre antidepresan ilaç seçimi farklılaşabilmektedir. Atipik özellikleri olan depresif bozukluklarla yapılan çalışmalar oldukça azdır, MAOI'lerin daha üstün olduğuyla ilgili veriler

bulunmaktadır. Melankolik alttip için yapılan meta-analizlerde farklı sonuçlar belirtilmektedir. TSA'lar ve ikili etkililerden venlafaksin daha iyi olduğunu belirten çalışmalar olmakla birlikte paroksetin, sertralin ve moklobemidin de etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Kennedy ve ark. 2004).

İlaç seçiminde vurgulanması gereken bir nokta da çoklu ilaç kullanımında önemli olan sitokrom izoenzimleri nedeniyle olan ilaç etkileşimleridir. Tablo 3'te antidepresan ilaçlar tarafından inhibe edilmeleri nedeniyle klinikte önemli ilaç etkileşimlerine yol açabilecek durumlara yer verilmiştir (Bazire 2003, Yüksel 2003).

Bir ilacın optimal kullanımı için uygulama yerinden emilim, dağılım ve eliminasyon özelliklerinin -farmakokinetiğinin- ve ilacın etki mekanizmasının -farmakodinamiğinin- bilinmesi gereklidir. Farmakokinetik esasların hastaların terapötik değerlendirilmesi için kullanılması klinik farmakokinetik alanına girmektedir. Bu alandaki çalışmalar bize uyguladığımız ilacın zaman içerisinde plazmada ve dokudaki konsantrasyonlarını düzenleyebilmemizi sağlar. Fakat farmakokinetik çalışmalar çoğunlukla genç, fiziksel olarak sağlıklı, ilaç kullanmayan kişilerle yapılmaktadır. Yaşlılarda yapılan çalışmalarda ise çoğunlukla tek doz uygulamalarının sonuçları verilmektedir. Bu sonuçlara dayanarak yaşlı grupta, özellikle doza bağlı olmayan (non-lineer) ilaçlar için, farklı farmakokinetik durumları saptayabilmek güç olmaktadır (Pollock 2000). Yaşa bağlı olarak ortaya çıkan fizyolojik değişimler, hastalıklar, diyet uygulamaları, sigara ve ilaç kullanımı, hepatik enzimlerin

genetik polimorfizmine göre ilacın emilim, dağılım, metabolizma veya eliminasyon fazı sırasında farmakokinetik değişim gözlenmektedir (Shulman ve Özdemir 1997, Kayaalp 1994, Gareri ve ark. 2000).

Yaşlılık döneminde ilaç kullanımı, bu döneme özgü fizyolojik değişimler, ek hastalıkların neden olduğu sistem değişiklikleri, kullanılan ilaçlarla etkileşim olasılığı nedeniyle daha erken yaşlara göre özellik göstermektedir (Salzman ve ark 1995). Yaşlı hastalarda yaşlılıkta ortaya çıkan fizyolojik değişimler ve ilaç etkileşimlerinin yanı sıra sistemik hastalık belirtileri ilaç yan etkileri ve psikiyatrik bozukluk belirtileriyle karışabilmektedir. Toplumda yaşlı bir kişinin günde ortalama 5-6 ilaç kullandığı, yaşlıların toplam nüfusun yaklaşık %12'sini oluşturmalarına rağmen tüm ilaçların %25'ini kullandıkları belirtilmektedir. Tedavi planlanırken klinik pskofarmakoloji esaslarına göre bireysel değerlendirme gereklidir. Bu konudaki dikkat ilaç yan etkilerinin azalmasına ve tedaviye uyumu arttırmaya yardımcı olur (Montamat ve ark. 1989).

Yaşlı hastaların tedavisi sırasında dikkat edilmesi gereken noktaları rutin olarak değerlendirme aşamasında gözden geçirmeliyiz. Hastanın medikal durumu, yüksek riskli ilaçların kullanımı (antikoagülanlar, antiaritmikler, antihipertansifler gibi), diyet, alkol kullanımı gibi hastaya özgü risk etkenleri belirlenmelidir. Hasta ve yakınlarından kullanılan ilaçlar öğrenilmeli, her kontrolde bilgiler yeniden gözden geçirilmelidir. Çoklu ilaç kullanımından kaçınarak, en düşük doz kullanılmaya özen gösterilirken yetersiz tedaviye yol açılmamalıdır. İlacın farmakokinetiği bilinmeli, hastanın durumunda bir kötüleşme olduğunda akla yan etkiler ve ilaç etkileşimi olasılığı gelmelidir.

Tıbbi hastalığı olanlarda antidepresan ilaçların kullanımı: Depresyon tedavisini güçleştirebilen diğer medikal durumlar ve tedavilerine yönelik önlemler alınmalıdır. Yaşlılık döneminde ek tıbbi hastalıkların sıklığının artmasıyla antidepresan ilaç seçimi dikkat gerektirmektedir.

TSA ilaçların hepsi yaşlılık dönemi depresyonunda etkili olmasına rağmen sekonder aminler (desipramin, nortriptilin, protilin) daha tolere edilebilir yan etki profili nedeniyle tercih edilmektedir. Genel olarak ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, taşikardi, üriner retansiyon, ağız kuruluğu, sedasyon, bilişsel bozukluk, deliryum gibi yan etki-

leri olmasına rağmen doz ayarlaması yapılabilmesi, SSRI'lara göre daha uygun farmakokinetik özelliklerinin olması -ilaç etkileşimleri açısından- diğer ilaçlara tercih nedeni olabilmektedir. Ülkemizde bulunmayan nortriptilin ve desipramin plazma düzeylerine bakılarak düşük ve etkili doz ayarlaması yapılabilmektedir. Alzheimer tipi demans olan hastalar, bilişsel bozukluklara yol açabilen antikolinerjik etkisi yüksek ilaçlara duyarlıdır. Bu hastaların terapötik düzeyde plazma konsantrasyonunda olsa bile bazı TSA'ları tolere edemedikleri bildirilmiştir. TSA başlanmadan önce EKG kontrolü yapılmalıdır. Kalp problemi olanlarda trisiklik tersiyer amin antidepresifler (amitriptilin, imipramin, klomipramin, doksepin) kalp ileti sistemi üzerine olan etkileri nedeniyle uygun değildir. Eş zamanlı olarak kullanılan guanetidin ve klonidin gibi ilaçların antihipertansif etkilerini önemli ölçüde bloke ederler. Diğer ilaçlar gibi düşük dozda başlanmalı ve yavaş arttırılmalıdır (Preskorn ve ark. 1995).

SSRI'lar antidepresan etkinlikleri açısından farklılık göstermezken metabolizma, yarı-ömür, plazma düzeyinin lineer olması, yaşa bağlı metabolik değişiklikler ve CYP enzimleri açısından farmakokinetik değişiklikler göstermektedir. Bu gruptaki ilaçlar genellikle klinikte ciddi soruna yol açmamakta ve yaşlılarda güvenle kullanılmaktadırlar. Bu gruptaki ilaçlar, kardiyak ileti üzerine etkilerinin olmaması, antikolinerjik etkilerinin çok az olması ve yan etki açısından daha kolay tolere edilebilmeleri nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (Feighner ve Cohn 1985, Fredericson ve ark. 1985, Reynolds 2000). Bupropion, farmakokinetik açıdan yaşlı grup depresyonunda kullanımının uygun olduğunu ortaya koymaktadır, epilepsi eşliğini düşürmesi nedeniyle dikkat edilmelidir. Nefazodonun yüksek sedasyon etkisi hastanın klinik durumuna göre istenen veya istenmeyen bir etki olabilir. Venlafaksinde yaşa göre doz ayarlaması gerekli olmadığı halde 225 mg gibi yüksek dozlarda kan basıncında artışa neden olabilir, dikkat edilmelidir (Preskorn 1995). Tianeptin metabolizması CYP sisteminin dışındadır. Bu özelliği ile önemli bir etkileşmeye neden olmadan her yaş grubunda güvenle kullanılmaktadır.

Antikolinerjik özellikleri olan ilaçlar gastrik boşalmayı geciktirerek emilimi engelleyebilirler. Bazik ilaçların, örneğin zayıf bazik olan antidepresanların emilimi artan pH nedeniyle artabilir. Antasidler,

kolestiramin (kolesterol bağlayan resin) TSA'ların emilimini bozabilir. İlaç uyumunu arttırmak için aynı saatte ilaçların alımı önerilse de emilim faz etkileşimlerine dikkat edilmelidir (Tumer ve ark. 1992).

İlaç dağılımını doku kan akımı, plazma protein bağlanması, ilacın fizikokimyasal özellikleri, yağ/yağsız vücut kitle oranı, total ve ekstrasellüler sıvı hacmi belirlemektedir. Yağ dokusu yaşla artarken sıvı hacmi azalır. Dolayısıyla lipofilik ilaçların dağılım hacmi artarken, hidrofilik olanların azalmaktadır. Diazepam gibi benzodiazepin sedatif-hipnotikler, amitriptilin gibi TCA'lar ve nöroleptikler lipofilik özellikleri nedeniyle geniş bir dağılım hacmi, daha uzun yarılanma ömrü ve birikme eğilimi gösterirler. Lityum ve digoksin gibi hidrofilik ilaçlarda ise dağılım hacimlerinin azal-

masıyla güvenlik aralıkları daralmaktadır.

Yaşlılarda glomeruler filtrasyon hızında %30-35 oranında azalma söz konusudur. Bu yolla atılan ilaçların çoğu digoksin, lityum, aminoglikozidler gibi potansiyel olarak toksiktir. Yaşlılarda normal serum kreatinini yanıltıcı olabilir. Yaşla birlikte kreatininin en büyük kaynağı olan kas kitlesinin azalması nedeniyle böbrek işlevleri bozalsa bile serum kreatinin düzeylerinde artış olmayabilir. Bu nedenle kreatinin klirensine bakılarak karar verilmelidir. Risperidon, venlafaksin, bupropion, nortriptilin gibi ilaçların hidroksile edilmiş, etkinliği az olan metabolitlerinde birikme gözlemlenebilir, klinik açıdan önemi bilinmemektedir. Düşük tuz diyetlerinde, SSRI'ların yol açabileceği uygunsuz ADH salınımı gibi durumlarda lityum tedavisinde dikkatli olunmalıdır (Örsel ve Doğruer 2001).

KAYNAKLAR

- Bazire S (2003) Psychotropic Drug Directory 2003/2004. Fivepin Publishing, Bath.
- Feighner JP, Cohn JB (1985) Double-blind comparative trials of fluoxetine and doxepin in geriatric patients with major depressive disorders. *J Clin Psychiatry*, 46: 20-25.
- Felker BL, Hedrick SC, Chaney FE ve ark. (2003) Identifying depressed patients with a high risk of comorbid anxiety in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 5:104-110.
- Fredericson OK, Toft B, Christophersen L ve ark. (1985) Kinetics of citalopram in elderly patients. *Psychopharmacol*, 86:253-257.
- Gareri P, Falconi U, De Fazio P ve ark. (2000) Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Prog Neurobiol*, 61: 353-396.
- Greden FJ (1993) Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop. *J Clin Psychiatry*, 54:(Suppl 8)39-45.
- Katerndahl D, Ferrer RL (2004) Knowledge about recommended treatment and management of major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder among family physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 6:147-151.
- Kayaalp O (1994) Genel Farmakoloji, Farmakokinetik ve Toksikoloji. *Tıbbi Farmakoloji*, 7. Baskı, 1. Cilt, Güneş Kitabevi, s. 271-298.
- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI ve ark. (1992) Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression: a 5-year prospective follow up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 49:809-816.
- Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW (1982) Recovery in major depressive disorder: Analysis with the life table and regression models. *Arch Gen Psychiatry*, 39:905-910.
- Kennedy SH, Lam WR, Nutt DJ ve ark. (2004) Treating Depression Effectively. Applying Clinical Guidelines. Thomson Publishing, Hampshire, UK.
- Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE (1989) Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med*, 321:303-309.
- Örsel S, Doğruer Z (2001) Yaşlılıkta ilaç Etkileşimleri. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*, 9: 263-270.
- Pollock GB (2000) Psychopharmacology: general principles. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, BJ Sadock, V Sadock (Ed), 7. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, s.3086-3090.
- Preskorn HS (1995) Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 56(Suppl 6):12-21.
- Prien FP (1987) Long term management of affective disorders. *Psychopharmacology: Third Generation of Progress*. YH Meltzer (Ed), Raven Press Book Ltd, New York, s.1051.
- Reynolds CF (2000) Psychopharmacology: Antidepressants and mood stabilizers. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, BJ Sadock, V Sadock (Ed), 7. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, s.3090-3093.
- Salzman C, Satlin A, Burrows BB (1995) Geriatric psychopharmacology. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, FA Shatzberg, BC Nemeroff (Ed), 1. Baskı, Washington DC, American Psychiatric Press, s.803-823.
- Shulman WR, Özdemir V (1997) Psychotropic medications and cytochrome P450 2D6: Pharmacokinetic considerations in the elderly. *Can J Psychiatry*, 42(Suppl 1): 4-9.
- Stahl MS (2000) Classical Antidepressants, Serotonin Selective Reuptake Inhibitors, and Noradrenergic Reuptake Inhibitors. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 2. Baskı, Cambridge University Press, s.199-245.
- Stahl MS (2000) Depression and Bipolar Disorders. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical*

Applications, 2. Baskı, Cambridge University Press, s.135-199.

Tumer N, Scarpace PJ, Lowenthal D (1992) Geriatric Psychopharmacology: basic and clinical considerations. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 32: 271-302.

Wells KB, Hays RD, Burnam MA (1989) Detection of depressive disorder for patients receiving prepaid or free-foservice care. J Am Med Assoc, 282: 3298-3302.

Yüksel N (2003) Antidepresan İlaçlar. Psikofarmakoloji. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s. 169-264.

Yüksel N (2003) Psikotrop İlaç Etkileşimleri. Psikofarmakoloji. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s. 521-629.

Zis AP, Goodwin FK (1979) Major affective disorders as a recurrent illness: a critical review. Arch Gen Psychiatry, 36:835-839.