

Antidepresan Tedavinin Kardiyovasküler Yan Etkileri

Uz. Dr. Sema TANRIÖVER, Prof. Dr. Baki KOMSUOĞLU, Doç. Dr. Nafiz ULUKUTLU, Doç. Dr. Mehmet BEKAROĞLU, Uz. Dr. Hayrettin KIZILKAYA

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve İç Hastalıkları Anabilim Dalları, Trabzon

ÖZET

Antidepresan tedavi sırasında kardiyovasküler yan etkiler görülmektedir. Bunlar EKG değişiklikleri, iletim bozuklukları ve ortostatik hipotansiyondur. Yüksek doz kullanımda bu yan etkiler daha sık oluşur ve letalitede en önemli faktördür. Kardiyak yan etkileri açıklayan mekanizmalar en iyi trisiklik antidepresanların (TSA) incelenmesiyle ortaya konulmuştur.

Bu yazıda çeşitli antidepresif ilaçların kardiyak hastalarda kullanımı ve kardiyovasküler yan etkileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Antidepresan tedavi, kardiyovasküler yan etkiler

Antidepresan ilaçlar ruhsal çöküntülerin tedavisinde etkin oldukları için bu adı almışlardır. Ancak çöküntülerin yanı sıra başka ruhsal bozukluklarda da (örneğin; panik bozukluğu, agorafobi, obsessif-kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, dikkat eksikliği bozukluğu, enürezis ve narkolepsi) yararlı olabildikleri görülmüştür. Bu nedenle etkilerini yalnızca antidepresan olarak nitelendirmek doğru olmamaktadır (1).

Günümüzde antidepresanların sınıflandırılması yeni ve değişik ilaçların geliştirilmesi nedeni tartışmalıdır. Klinik kullanımdaki antidepresanlar eldeki bilgilere göre şu şekilde sınıflandırılabilir:

A. Heterosiklik antidepresanlar: 1- Trisiklikler, 2- Tetrasiklikler, 3- Başka türler

B. MAO inhibitörleri

C. Lityum tuzları

A. HETEROSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

1. Trisiklik antidepresanlar: Üç halkalı antidepresanların prototipi imipramindir. İmipramin, amitriptilin, doksepin ve trimipramin tersiyer aminler olarak adlandırılır. Desipramin, nortriptilin, protitriptilin sekonder aminler olarak gruplandırılır.

2. Tetrasiklik antidepresanlar: Kimyasal olarak maprotilin köprülü, üç halkalı yapıya ve mianserin dört halkalı bir yapıya sahiptir. Bu yüzden tetrasiklik olarak anılırlar. Bunlar üç halkalı bileşiklere göre daha az antikolinergik yan etkilere neden olmaktadır.

3. Başka tür antidepresanlar: Viloksazin iki halkalı, trazodon çok halkalı olmakla birlikte trisiklik ya da tetrasiklik değildir. Amoksapin bir dibenzozepindir; yapıca antipsikotik lokzapin'e benzer.

B. MAO İNHİBİTÖRLERİ

MAO inhibitörleri "monoaminooksidaz" adlı aminleri yikan bir enzime kalıcı biçimde bağlanan ilaçlardır. Bu ilaçlar 1960'lı yıllarda yaygın olarak kullanılmış, ancak yan etkileri ve özel kullanım güçlükleri nedeni ile bırakılmışlardır. Son yıllarda bu ilaçlara ilgi yeniden gösterilmeye başlanmıştır. Bir dönem ülkemizde de kullanılmış olan bu ilaçlar günümüzde bulunmamakta ve kullanılmamaktadır (1).

Tablo 1. Heterosiklik antidepresanlar (1)

Adı	Ticari adı	Preparatı	Eşdeğer dozu *
Trisiklikler			
- İmipramin	Tofranil	10-25 mg dr.	100
- Amitriptilin	Triptilin	10-25 mg tb.	100
	Laroxyl	10-25 mg dr.	100
		25 mg. Amp. İM	
- Doksepin	Doksepan	10-25 mg. kap.	100
	Sinequan	10-25 mg. kap.	100
- Trimipramin	Surmontil **	25 mg. dr.	100
- Klomipramin	Anafranil	25 mg. dr.	100
		25 mg. Amp. İM	
- Desipramin	Norpramin	25 mg. tb.	100
- Protriptilin	Vivactil **	5-10 mg. tb.	20
- Nortriptilin	Aventyl **	10-25-75 mg. kap.	50
- Opipramol	İnsidon	50 mg. dr.	100
Tekrasiklikler			
- Maprotilin ***	Ludiomil	25-75 mg. tb.	100
		25 mg. Amp. IV	
- Mianserin	Tolvon	10-30 mg. tb.	50
Başka tür			
- Trazodon	Desyrel	50-100 mg. tb.	200
- Amoksapin	Ascendin **	25-50-100 mg. tb.	200
- Viloksazin	Viloksan	50 mg. tb.	150

* Eşdeğer doz 100 mg. Tofranile göre belirtilmiştir, ** İşaretili ilaçlar Türkiye'de yoktur, *** Maprotilinin tetrasiklik olarak sınıflandırılması tartışmalıdır.

C. LİTYUM

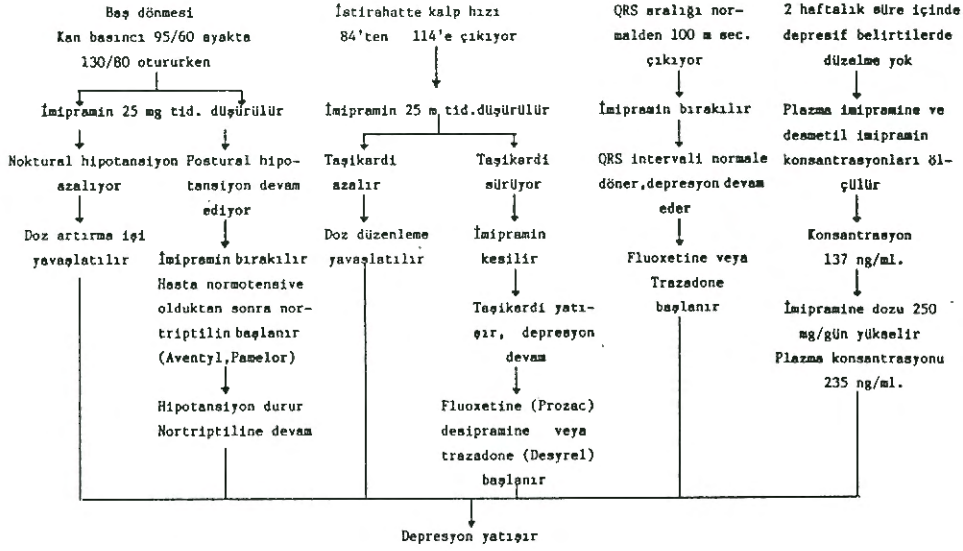
Özellikle antidepresan tedaviye dirençli hastalarda, heterosiklik antidepresanlarla birlikte kullanımı önerilmektedir. Kimyasal olarak tek değerli bir alkali metal olup sodyum ve potasyum ile aynı kümeye aittir. İnsan dokusunda doğal olarak eser miktarda bulunur, fizyolojik önemi bilinmemektedir. 1960'ların

sonuna doğru antimanik bir ilaç olarak yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Mani tedavisinin yanısıra bipolar ve unipolar bozuklukta koruyucu olarak kullanılmaktadır. Ayrıca dürtü bozuklukları, madde bağımlılıkları, geç diskinezi tedavisi ve genel tıpta sitotoksik ilaçların hematopoetik toksisitesini azaltmak amaçlarıyla kullanılabilir (1).

Tablo 2. MAO inhibitörleri (1)

Adı	Ticari adı	Preparatı	Eşdeğer dozu *
Hidrazin türevleri			
- Fenelzin	Nardil	15 mg. tb.	15
- İzokarboksazid	Marplan **	10 mg. tb.	10
- Nialamid	Niamid **	100 mg. tb.	75
Hidrazin türevi olmayan			
- Tranilsipromin	Parnate	10 mg. tb.	10

* Eşdeğer doz 15 mg. Fenelzin'e oranla verilmiştir, ** Türkiye'de kullanılmış ruhsatlı ilaçlar.



Şekil 1.

Trisiklik Antidepresanların Kardiyak İletim Üzerine Etkileri

Trisiklik antidepresanlar antikolinergik etkileri sonucu kalp hızını artırır. Nonspesifik ST-T değişiklikleri ve T dalgalarının yüksekliğinde azalma EKG' de en sık görülen bozukluklardır. Buna ilaveten PR-QT intervalleri ve QRS kompleksi süresi uzar. His hüzmeleri kayıtları gecikmelerin iletim sisteminin distal parçasından olduğunu göstermektedir (2).

Kardiyak hücre kültürleriyle yapılan in vitro çalışmalar da trisiklik antidepresanların majör etkilerinin hücre içi sodyum akışı üzerine olduğunu göstermiştir. Bu durum kardiyak aksiyon potansiyelinin faz sıfır depolarizasyonundan sorumludur. Bu etki aksiyon potansiyel süresinde uzamaya ve refrakter periyod ve QT intervalinin uzamasına sebep olur. Bu nedenle bu ilaçlar Tip I-a (kinidin benzeri) anti-aritmik ilaçlar olarak sınıflandırılmışlardır. Bu etkiler daha çok nortriptilin, imipramin ve desipramin için gözlenmekle birlikte amitriptilin için de belirtilmiştir. Nortriptilin ile ilgili ilk çalışmalarda EKG değişiklikleri ve HV interval uzamaları plazma düzeyi 200 ng/ml'den yüksek olduğu zaman gözlenmiştir. Bununla birlikte 200 ng/ml'den düşük seviyelerde de hastaların çoğunda yakınmalar bulunabilir.

Birçok hastada kandaki terapötik düzeyin hemen biraz üstünde ilaç alımı olduğu zaman kardiyak değişikliklerin görülmeye başladığı gözlenmekle birlikte;

bazı özgün hastalarda da bu belirtiler tedavi dozunda görülmektedir. Bireyler arası bu heterojenite akut doz imipramin verilen normal deneklerdeki His hüzmeleriyle ilgili çalışmalarda görülmüştür. EKG değişiklikleri sıklıkla nortriptilin supratherapötik düzeylerinde görülmekle birlikte imipramin, desipramin ve amitriptilin terapötik düzeyde kullanımında da görülmektedir. Doksepin daha az kardiyovasküler sistem etkisi olan bir ilaç olarak açıklanmasına karşın, bu kısmen doğrudur, düşük biyoyararlılık ve düşük plazma düzeylerinde geçerlidir (3).

QRS süresinin % 25 oranında uzaması birçok olguda antidepresan dozunu düşürmek için geçerli bir neden olarak kabul edilirse de bu görüşü desteklemek için sistematik çalışmalar yapılmamıştır. Klinik uygulamada QT intervalinin uzaması bir toksisite olasılığını düşündürerek dikkat çekilmesini sağlar. Bu potansiyel problemlere rağmen dikkatle monitörize edildiğinde normal EKG'li olguların trisiklik antidepresan kullandıklarında genelde oldukça emniyet içinde oldukları gözlenir. Bununla birlikte 2:1 kalp bloğunun geliştiğini bildiren yayımlar da vardır (3). Trisiklik antidepresanlarla tedavi stratejisi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Trisiklik Antidepresanlar ve Aritmiler

Tedavi dozlarında nortriptilin ve imipramin ventriküler prematüre kontraksiyonlarda etkilidirler. Trisiklik antidepresanların kinidin benzeri etkisiyle

uyumluluk gösterir. Daha da ötesi hem aritmisi hem de depresyonu olan olgularda bunların kontrolü için trisiklik antidepresan ile kinidin benzeri (Tip I-a) bir antiaritmik ilacık kombinasyonu toksisite gösterebilir, bu yüzden kontrendikedir (3).

Trisiklik antidepresanlar antiaritmik özelliklerine karşın diğer antiaritmik ajanlar gibi aritmileri artırır veya aritmi oluştururlar. Bu fenomen kinidin de içinde bulunduğu antiaritmik ajanlar için iyi bilinmektedir. Daha çok toksik düzeyde görülmek üzere ventriküler fibrilasyon da dahil tehlikeli aritmiler oluşabilir.

Bu aritmiler kinidin terapötik düzeylerinde de görülebilir ve uyarıcı EKG değişiklikleri olmadan ortaya çıkabilir. Antidepresan kullanımıyla beraber ani ölüm insidansının artması konusunda bir bağlantı kurulamamakla birlikte trisiklik antidepresanlar aritmilere ve tam kalp blokuna yol açılabilen kinidin benzeri etkilerinden dolayı ani ölümlerinin potansiyel nedeni olabilirler (3).

Trisiklik Antidepresanlar ve Ortostatik Hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon antidepresanların majör yan etkisi olup problemin halk sağlığı boyutu önemlidir. Yaşlı vakalarda görülen kalça kırıkları ile ilgili yapılan bir çalışmada bu kırıkların trisiklik antidepresan kullanımı ile yakın bir ilgisi olduğu bulunmuştur (4). Glassman bir çalışmasında imipramin kullanan hastalarda kırık insidansının % 4 olduğunu belirtmiştir (5). Buna ilaveten ortostatik hipotansiyonun miyokard infarktüsünü veya serebrovasküler olayları presipite ettiği gözlenmiştir. Ayrıca ortostatik hipotansiyon klinik tedavinin de kesilmesine önemli bir etken olmaktadır.

İmipramin bu yan etki açısından en iyi incelenen ilaç olmakla birlikte amitriptilin, desipramin ve doxepin de ortostatik hipotansiyon oluşturabilir. Ancak serebrovasküler atak, miyokard infarktüsü veya kalça kırığı olmaya aday yaşlı hastalar daha fazla ortostatik hipotansiyon sonucu oluşan morbidite riski altındadırlar (5).

Tablo 3. Postural hipotansiyon ve taşikardi oluşturan antidepresanların reseptörlere affinitelerine göre değerlendirilmesi (6)

	Postural hipotansiyon	Taşikardi
Trisiklik + Tetrasiklik	++++ Doxepin (Adapin, Sinequan)	++++ Amitriptyline
	++++ Trimipramine (Surmantil)	++++ Protriptyline
	++++ Amitriptylene (Amitril, Elavil, Endep)	+++ Trimipramine
	+++ Amoxapine (Asondin)	+++ Doxepin
	+++ İmipramine (Tofranil)	++ Nortriptyline
	+++ Nortriptyline (Aventyl, Pamelor)	+ Desipramine
	+++ Maprotiline (Ludiomil)	+ Maprotiline
	++ Desipramine (Norpramin, Pertofrane)	+ Amoxapine
	++ Protriptyline (Vivactil)	
MAO inhibitörleri	++++ Tranilycypromine (Pamate)	+ Tranilycypromine
	++++ Phenelzine (Nardil)	+ Phenelzine
		+/- Fluoxetine
Serotonin re-uptake blokerleri	++++ Trazodone (Desyrel)	0 Trazodone
	+ Fluoxetine (Prozac)	
Sonuçlar	MAO inhibitörleri hariç, reseptör blokerleri hipotansiyon yapabilir. (Yalancı transmitter hipotezi)	Muscarinic reseptör blokaj aktivitesi taşikardi potansiyeli ile paralel gider. Trisiklik/tetrasiklik ilaçların hiçbiri klinik olarak düzenli gözlenebilen taşikardi yapmazlar. (Kalp hızının artması ilaçların anti-muscarinic etkisine bağlı)

* "Düşük antikolinergic aktiviteli antidepresan ilaçlar kalp hızını arttırmazlar".

Ortostatik hipotansiyon subterapötik dozlarla başlar ve çoğu hasta için maksimum etkisine bu düzeylerde erişir. Eğer hasta bu subterapötik dozdaki (örneğin 75 mg imipramin) ortostazı iyi tolere ediyorsa imipramin dozu terapötik düzeye çıkarılır ve ortostazda önemli bir artış olmaz. Bu artırma yapılırken dikkatli olunmalıdır. Çünkü bir kısım hastada doza bağımlı olarak gelişen hipotansiyon görülebilir (6).

Ortostatik hipotansiyonun zamanla azalacağı konusunda fikir birliği yoktur. Değişik çalışmalarda değişik sonuçlar bulunmuştur. Sonuçta imipramin ile tedavi gören hastaların yaklaşık % 20'sinde ortostatik hipotansiyonun devam eden bir yan etki olduğu ve/veya tedavide değişiklikler, kesmeler gerektirdiği bir bulgu olarak kabul edilmektedir (6).

Freyschuss'un (7) öncü çalışmaları nortriptilinin diğer ajanlardan daha az ortostatik hipotansiyon oluşturduğunu ortaya çıkardı. Nortriptilin kaynaklı hipotansiyonun imipramin ile görülene göre morbiditesinin daha az olduğu gözlemlendi. Bu problemin öneminin aksine mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir. Trisiklik antidepresanların alfa-adrenerjik bloke edici etkilerine bağlanmasına karşın bu konuda kuşku vardır. Nortriptiline göre daha az alfa-1 adrenerjik etkisi olan desipramin daha fazla derecede ortostaz oluşturmaktadır. Trisiklik antidepresanların kardiyak pompa faaliyetinde azalma oluşturması ortostatik hipotansiyonun gelişme nedenlerinden biri olarak düşünülmüşse de kardiyak hastalığın tedavi edilmemiş olması başlı başına bir predispozan faktördür. Trisiklik antidepresan kullanımı ile görülen kardiyak hızdaki artma kardiyak debiyi arttırarak kan basıncını koruma ilkesiyle açıklanmak istenmektedir.

Daha sonraları trisiklik antidepresan alan depresyonlu hastalarda hastalık ilaç etkileşmesinin ortostatik hipotansiyon gelişmesinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Bu iddia imipramin alan depresyonlu hastalarda, ariumileri olan depresyonu olmayan ve imipramin ile tedavileri yapılan hastalara göre daha fazla ortostatik hipotansiyon insidansı olduğu gözlemine dayanılarak ortaya atılmıştır (8). Antidepresan kaynaklı hipotansiyonu ortadan kaldırmanın en basit yolu ilacı kan basıncını en az düşüren desipramin, fluoksetin veya nortriptilin ile değiştirmektir. Bu ilaçlar antidepresif ilaçlar nedeni ile kan basıncı

kolay düşebilen genç kalp hastaları için de iyi bir seçenektir (6).

Kardiyak Hastalığı Olan Hastalarda Anti-depresif Tedavi

Klinisyenler sıklıkla kardiyak hastalarda antidepresif ilaç kullanımı konusunda gönülsüz davranırlar. Buna karşın ağır kalp rahatsızlığı gösteren hastalar bile antidepresif tedavi yaklaşımlarına iyi yanıt verirler. Bunun ötesinde eğer ciddi kardiyak disfonksiyon ve majör depresyon hastada birlikte bulunuyor ise her iki durum için de tedavi gerekmektedir ve iyi bir planlama ile başarılı olunabilir (6).

Klinik olarak belirgin angina pectoris, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler veya hipertansiyon tedavisinden antidepresan tedaviye önemli bir yer ayrılarak sonuç alınabilir. Tedavinin başında EKG çekilir ve periyodik EKG çekimleri yapılması gereklidir. QRS kompleksinin genişliğinin ve QR ve PR intervallerinin incelenmesinde yardımcı olur. Ek olarak tedaviden önce ve tedavi sırasında ayakta kan basıncının ölçülmesi ortostatik hipotansiyonu teşhis etmek ve yan etkilerini minimuma indirmek için çok önemlidir (6,16).

Birçok ilaç duygulanım bozukluklarını ortaya çıkarabilir veya neden olabilirler. Bunların içinde en yaygınları alkol, oral kontraseptifler, barbituratlar, antipsikotik ilaçlar ve santral etkili antihipertansif ajanlardır (özellikle reseprine (Serpasil), metildopa (Aldomet) ve propranolol (İnderal) günde 160 mg'dan fazla verildiği zaman). Her depresif kardiyak hastada farmakoterapiye başlamadan önce ilaç nedeni bir depresyon olup olmadığının araştırılması önemlidir. Eğer bir sorun var ise depresyona neden olabilecek bütün ilaçlar kesilmeli veya yerine birbaşkası konmalıdır. Böylece depressif belirtiler çözülür ve antidepresif tedaviye gerek kalmaz. Etken ilaç değilse farmakoterapi gereklidir. Bu durumda antidepresanların değişik kardiyovasküler yan etkilerini bilmek ve bu hastalarda ilaçların güvenilir tarzda kullanılmasını sağlamak durumundayız (6). İmipramin ve nortriptilinin iletim bozukluğu olan hastalardaki sistemik etkisi üzerine ilk çalışma son zamanlarda yayınlanmıştır. Sürpriz bulgu kardiyak hastalığı olan hastalarda ortostatik hipotansiyonun iletim bozukluğuna göre daha fazla sorun olmasıydı (12). İletim bozukluğu

olan (konjestif yetmezliği olan veya olmayan) ve depresyonu için imipraminle tedavi edilen 35 hastanın 12'sinde tedaviyi kestirecek şekilde ortostatik hipotansiyon gelişti. Ancak bununla birlikte kardiyak hastalığı olan (ortostatik hi-potansiyon nedeni ile imipramin tedavisi kesilenler de dahil) ve nortriptilin ile tedavi edilen 20 hastanın sadece birinde ortostatik hipotansiyon gelişti. Trisiklik antidepresan ile tedavi edilen depresyonlu hastalarda yeni aritmilerin başladığı bildirilmiştir (8). Yine aritmileri nedeni ile trisiklik antidepresan tedavi edilen nondeprese hastalarda aritminin arttığı bildirilmiştir (13).

Kardiyak hastalığı olan hastalarda sonuçları özetlersek trisiklik antidepresanların ventriküler fonksiyonu azaltmadıkları görülmektedir. Sürpriz olan bir başka nokta trisiklik antidepresanların yatarken kan basıncını düşürmeleridir ki, bu durum ortostatik hipotansiyonu maskeleyebilir. Bundan dolayı ayakta kan basıncını ölçme birbirine benzer etkileri olan ilaçlarda ortostatik hipotansiyonu ölçme açısından daima hassastır. Yatma durumunun fizyolojik etkileri ve ortostatik hipotansiyon additiv etki yapar gözükmemektedir. Bununla birlikte ortostaz semptomları ve düşmeler nadir değildir. Kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda MAO inhibitörleri kullanıldığında nonkardiyak hastalarla kıyaslandığında ortostatik hipotansiyona rastlanmamıştır (14).

İkinci Jenerasyon Antidepresanlar

Son yıllarda ABD'de dört tane ikinci jenerasyon antidepresan ilaç klinik kullanımdadır: Trazodon, maprotilin, amoxepin ve fluoxetin. Bupropion şimdilik piyasadan çekilmiştir. Bu ilaçların çok güvenli olacağı ve çok az kardiyovasküler sistem yan etkisi yapacağı umut edilmesine rağmen bu iddia trazodon için ispat edilmemiştir. Maprotilin ve amoxepin için iddia doğru değildir. Bupropion EKG değişiklikleri, ortostatik hipotansiyon ve ejeksiyon fraksiyonundaki azalma gibi ters yan etkilerden bağımsız görülmektedir (3). Maprotilinin trisiklik antidepresanlara çok benzeyen kardiyovasküler sistem profili vardır: EKG üzerine kinidin benzeri etkisi vardır ve aritmilerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ortostatik hipotansiyon ve antikolinergik etkilere neden olabilir. Terapotik veya yüksek doz düzeylerinde tehlikeli ventriküler aritmilere neden olabilir (17). Amoxepine ekstrapramidal semptomlara

neden olabileceğinden ve yüksek dozlarında nöbetler çıkabile-ceğinden özel dikkat gösterilmelidir (17). Amoxepinin antikolinergik ve ortostatik etkisi nedeniyle kardiyovasküler sistemi etkileyeceği açıktır. Yapılan çalışmalarda EKG değişiklikleri gözlenmediği söylenmişse de tersi bildiriler de vardır.

Trazodonun kardiyovasküler yan etkilerinin karakteri özellikle şaşırtıcıdır. İlk klinik kullanıma giridiği zaman yoğun hayvan ve insan çalışmaları, ortostatik hipotansiyon hariç (büyük ihtimalle alfa-adrenerjik reseptör bloğuna bağlı) antikolinergik ve kardiyak etkilerinden bağımsız olduğunu gösteriyordu. Daha da ileri, yüksek dozda bile güvenilir olduğu iddia ediliyordu. Bu iddianın doğru yanı olarak şu söylenebilir: Trazodondan ciddi bir kardiyak toksite veya ölüm olduğuna dair bir yayın henüz yoktur. Bununla birlikte 1983'ten başlayarak bu ilaca bağlanan çeşitli kardiyak ritim bozukluklarına dikkat çekilmiştir. Bu bozuklukların içinde daha önceden var olan ventriküler ektopinin derece ve ağırlığında artma doza bağlı AV blok ve ventriküler ektopi ile bağıntılı angina gelişmesi sayılabilir (9).

Trazodon kullanımıyla ortaya çıkan komplikasyonlar hakkında birçok bildiriler vardır, örneğin normal vakalarda EKG değişiklikleri görülebilmekte, buna karşın kronik hastalarda herhangi bir EKG değişikliği saptanamamaktadır. Himmelboch ve arkadaşları (18,19) trazodonun aritmojenik potansiyelini saptamak için yaptıkları bir çalışmada "stabil aritmiler" in de içinde bulunduğu hafif kardiyak hastaların trazodon almalarından sonra aritmilerinde bir değişiklik ve artma olmadığını saptadılar.

Mianserin Avrupa'da geniş ölçüde kullanılırken, ABD'de kan diskrazi ilişkisi nedeniyle kullanıma tam girememiştir. Birçok çalışmada, kardiyak hız veya EKG etkisi gösterilmemiştir, ancak QT sürelerinde geçici uzamalar bildirilmiştir. Antikolinergik özelliğinin olmaması nedeniyle kalp hızında artma yoktur. 10 depresyonlu hasta üzerinde yapılan çalışmada his hüzmesi araştırmaları yapılmış, başlangıçta ve 3 hafta sonraki incelemelerde HV intervallerinde değişme görülmemiştir (20). Bu çalışma mianserinin kardiyak etkisi olmadığı şeklindeki düşüncüyü desteklemektedir. Ortostatik hipotansiyon normal olgularda depresyonlu hastalarda normal terapötik dozda nadiren görülmüştür. Bununla birlikte

60 mg mianserinin aniden verilmesinin normal olgularda hipotansif etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Dozajı ayarlarken dikkat gösterilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (20).

Sonuçta mianserin, trisiklik antidepresanların aksine, kardiyovasküler etkiler bakımından oldukça benign bir profil taşımaktadır. Ortostatik hipotansiyon ve kardiyovasküler sistem üzerine yukarıda belirtilen etkilerinden dolayı ve antikolinergik etkisinin olmaması sebebi ile özellikle yaşlı kişilerde güvenle kullanılabilir. Fluoxetin selektif bir serotonin re-uptake inhibitörü olup ABD'de 1988 Şubat'ından beri klinik kullanıma girmiştir. Çok yönlü şikayetler nedeni ile fluoxetin ile tedavi edilen 312 hastanın yapılan EKG analizlerinde kalp (nabız) hızında çok hafif bir azalma görülmüştür, bunun yanında ortalama PR, QRS ve QT sürelerinde bir değişiklik olmamıştır (3).

Sonuç

Kardiyovasküler yan etkiler TSA'ların kullanımındaki başlıca sınırlamayı temsil eder. Bu yan etkiler ileti bozukluklarını, ortostatik hipotansiyonu ve aritmileri kapsar. Buna ilaveten kardiyovasküler etkiler yüksek dozlarda daha belirgindir. Yeni ilaçların eskilerine oranla daha az kardiyotoksiste oluşturacağı şeklindeki umutlar şu an için kaybolmuştur. Bupropion ve mianserin kardiyak yan etkilerden bağımsız görülmelerine rağmen diğer yan etkilerinden dolayı tedavideki yerleri kesin değildir. Maprotilinin kardiyovasküler yan etkileri klinik ve prelinik çalışmalarla sabittir. Trazodon'un yan etkileri hakkındaki bilgiler vaka bildirilerinden gelmektedir.

Selektif serotonin inhibitörlerinden fluoxetin kardiyovasküler yan etki profili açısından oldukça uygun görülmektedir, ancak halâ çok dikkatli çalışmalarla özellikle kardiyak hastalardaki etkileri titiz bir şekilde incelenmektedir. İlaveten TSA'larla kıyaslandığında intrinsik kardiyak hastaların tedavisinde daha az yan etkiye sahip olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Öztürk MA: Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, İstanbul, 1989, p. 434.
2. Vohra J, Burrows GD, Hund D, Soloman G: The effect of toxic and therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs on intracardiac conduction.

Eur J Cardiol 3: 219, 1975

3. Halper JP, Mann JJ: Cardiovascular effects of antidepressant medications. Br J Psych (Suppl. 3) 153: 87, 1989
4. Pollack MH, Rosenbaum JF: Management of antidepressant-induced side effects: a practical guide for the clinician. J Clin Psych. 48: 3, 1987
5. Glassman AH, Giadine EV, Pfler JM, Bigger JT, Kanior SJ, Davies M: Clinical characteristics of imipramine induced orthostatic hypotension. Lancet 35: 468, 1979
6. Pary R, Tabias CR, Lippman S: Antidepressants and the cardiac patient. Postgrad Med 85: 267, 1989
7. Freyschuss V, Sjoquist F, Tuck D, Asberg M: Circulatory effects in man of nortriptyline a tricyclic antidepressant drug. Pharmacol Clin 2: 68, 1970
8. Giardina, EGV, Bigger JT, Glassman AH, Perel JM, Kantor SJ: The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. Circulation 60: 1045, 1979
9. Glassman AH: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. Ann Rev Med 35: 503, 1984
10. Glassman AH: The new antidepressant drugs and their cardiovascular effects. Psychopharmacol Bull 20: 272, 1984
11. Glassman AH, Bigger JT: Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. Rev Arch of Gen Psych 38: 815, 1981
12. Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV, Johnson LL, Walsh BT, Bigger JT: Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in depressed patients with congestive heart failure. J Clin Psychopathol 7: 274, 1987
13. Connolly SJ, Mitchell B, Swerdlov CD, Mason JW, Winkle RA: Clinical efficacy and electrophysiology of imipramine for ventricular tachycardia. Am J Cardiol 53: 516, 1984
14. Lippman S, Manshadi MS, Gultchin A: Monoamine oxidase inhibitors for depressed cardiac patients. J Clin Psych 46: 545, 1985
15. Glassman R, Soltzman C: Psychopharmacology interactions between psychotropic and other drugs an update. Hospital Gen Psych 38: 236, 1987
16. Veith RC, Raskind MA, Caldwell JH, Barner RF, Gumbrecht G, Ritchie JL: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. N Eng J Med 306: 254, 1982
17. Beaumont G: The toxicity of antidepressants. Br J Psych 155: 454, 1989
18. Himmelboch JM: Cardiovascular effects of trazodone in humans. J Clin Psychophol (Suppl 1) 1: 765, 1981
19. Himmelboch JM, Schechtman K, Auchenbach R: The role of trazodone in the treatment of depressed cardiac patients, Psychopathology (Suppl. 2) 17: 51, 1984
20. Burrows GD, Davies B, Hamer A, Vohra J: Effect of mianserin on cardiac conduction. Med J Austral 2: 97, 1979