

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TÜRKÇE EĞİTİM, DÖNEM 3 ÖĞRENCİLERİNE VERİLEN
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ DERSİNİN NOTLARI

Prof. Dr. Eyüp S. Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

e-posta: akarsu@medicine.ankara.edu.tr

Genel açıklama: Dersler, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Editörler: Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann; 13th edition, Mac Graw-Hill Education, 2018) ders kitabı esas alınarak anlatılmaktadır. Gerekli yerlerde konuların tarihi bir perspektifle ele değerlendirilmesi için, aynı kitabın eski baskılarından da yararlanılmıştır. Kitabın Türkçe bir tercümesi de bulunmaktadır.

Ankara Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi Dönem 3 müfredatı içinde Santral Sinir Sistemi konularına ayrılan ders saatlerinin kısıtlılığı sebebiyle, verilecek bilgilerin daha dar bir kapsamda tutulması gerekmiştir. Kapsam belirlenirken Tıp Eğitiminde Ulusal Çekirdek Program (UÇEP) göz önüne alınarak, ilaç grupları farmakolojik etkileri ve bu etkilerin mekanizmaları bağlamında tartışıldıktan sonra, ilaçlara bağlı istemeyen (yan) etkiler bakımından daha ağırlıklı bir değerlendirme yapılmıştır.

İlaçlar jenerik isimleriyle verilmiştir. Yararlanılan ana kaynağın Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlı ilaçları kapsadığı bilindiği için, ilaç grupları tanıtılırken Türkiye piyasasında ruhsatlı ilaç grupları dikkate alınmıştır. Bu amaçla Rx Media Pharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı'nın 2019 sürümü kullanılmıştır. Aynı kaynak, ilaç gruplarının (kapsam kısıtlaması nedeniyle burada değinilemeyen) daha ayrıntılı klinik endikasyonlarını, piyasada var olan farmasötik formlarını, bu formların ticari isimlerini ve dozlamalarını incelemek amacıyla da kullanılabilir.

Eğer varsa, yararlanılan diğer ek kaynaklar ilgili dersin sonunda belirtilmiştir.

9. ve 10 DERSLER: DUYGU DURUMU BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE
KULLANILAN İLAÇLAR: ANTİDEPRESANLAR VE DUYGU DURUMUNU
STABİLİZE EDEN İLAÇLAR

Dersin amacı: Günümüzde yaygın bir klinik kullanımı olarak antidepresan ilaçların temel farmakolojik özellikleri hakkında bilgi vermek. Ayrıca, bipolar duygu durumu bozukluğunun tedavisinde kullanılan farmakolojik seçenekleri sıralamak.

I-ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Giriş: Buraya kadar Santral Sinir Sistemine etkili ilaçları farmakosentrik bir yaklaşımla ele almış olduk. Altını çizmek istediğimiz nokta, ilaç vermekle beyin fonksiyonlarında nelerin değiştiğini bir sistematik içinde ele almaktır. Bunu şu amaçla yaptık: Buraya kadar tartışılan ilaçlar beyinle ilgili çeşitli bozuklukların tedavisinde kullanılmakla beraber, bu bozukluklara ilişkin fizyopatolojik mekanizmalar bilinmediği için, kullanılan ilaçların neden bu bozuklukların tedavisinde kullanıldıklarını kavramak kolay olmamaktadır. Önerdiğimiz farmakosentrik yaklaşım bu ilaçların farmakolojisini, progressif nöronal depresyon veya santral stimülasyon eksenine oturarak, herbir eksenle etkileşen ilaçların klinik olarak ne şekilde kullanılabilirliğinin rasyonelini daha kolay anlaşılabilir hale getirebilir. Böyle bir kurgu, nöro-psikofarmakolojinin biraz rastlantısal olarak geliştiği izlenimini yaratsa da, tarihsel perspektifle bu izlenim çok da yanlış sayılamayacağı gibi, rastlantısal olguların bilimsel metodoloji kullanılarak irdelenmesiyle, insan yaşamını ne denli değiştirdiğine dair iyi bir örnek oluşturmaktadır.

Bu bağlamda antidepresan ilaçlar, oluşturmaya çalıştığımız farmakosentrik yaklaşım kapsamının dışında kalmaktadırlar. Çünkü bu ilaçların deneysel olarak uygulanmasıyla normal beyin fonksiyonları üzerine herhangi bir değişiklik yapmadıkları bilinmektedir. Ancak, depresyon bulguları olan bireylere uygulandıklarında, bu bulguları giderebildikleri tartışmasız olarak ortaya konmuştur. Bununla birlikte, antidepresan etki profiliyle ilgili bazı kritik bilgilerin göz ardı edilmemesi gerekir:

Antidepresan ilaçlar, depresyonla seyreden çeşitli affektif bozuklukların veya jeneralize anksiyete bozuklukları (anksiyolitik tedaviye dirençli olan vakalarda) ve panik bozuklukları veya fobi gibi bazı özel anksiyete bozukluklarının tedavisinde farmakolojik bir seçenek oluştururlar.

Klinik etkililik en az 2 haftalık bir kullanım sonrasında görülebilir. 6-8 haftalık tedavi sonrasında, depresyon bulgularını gidermede plaseboya göre daha başarılıdırlar. Şiddetli depresyonda özellikle daha etkilidirler. Tedavi 4-6 aylık bir dönemi kapsar. Bu noktada depresyonla seyreden affektif bozukluklarının plasebo etkisine oldukça duyarlı olduğu ve plasebo kullanan bireylerde % 30 oranında bir remisyon görülebileceği hatırlanmalıdır. Antidepresan ilaçlar bu % 30'luk oranı % 60'a çıkarabilirler. Bu detay antidepresan ilaçların etkisiz oldukları gibi bir algıya sebep olmaktadır. Günümüz klinik uygulamalarında depresyon tanısının biraz yaygın (veya esnek) olarak konuluyor olması ve hafif depresif bulgularla seyreden vakalara antidepresan başlanması bu algıyı pekiştirmektedir. Oysa depresyon ciddi bir klinik durumdur ve şiddetli depresyon vakalarında antidepresanlar çok değerli ilaçlardır. Klinik bir antite olarak depresyon antidepresanların varlığında da ciddiyetini korumaktadır. Çünkü depresyon vakalarının yaklaşık % 40'ı antidepresan tedaviye dirençlidir.

Antidepresanlarla spesifik bir antidepresan etkinlik oluşmadığı vurgulanmalıdır. Antidepresanlar beyinde monoamin ve/veya indolaminlerle oluşan nörotransmisyonu arttırmırlar. Dolayısıyla örneğin; noradrenerjik bir sinapta noradrenalin, serotonerjik bir sinapta ise serotonin düzeyleri artar. Bu etkilerin akut olarak görülmesine rağmen antidepresan etkinliğin görülmesi için 2-3 haftalık bir süreye gereksinim vardır. Antidepresan ilaçların etki mekanizmaları göz önüne alınarak depresif bozukluğun etyopatogenezi için öne sürülen noradrenalin veya serotonin yetersizliği veya disfonksiyonu hipotezleri (tıpkı psikoza açıklamak üzere öne sürülen dopamin hipotezi gibi) farmakosentriktir ve depresyonu açıklamak için yeterli değildir.

Noradrenerjik bir sinaps gözönüne alındığında bazı antidepresan ilaçlar, nöronal uyarı sonucunda sinaptik aralığa salınan noradrenalin geriye alan presinaptik membranda lokalize noradrenalin taşıyıcılarını (*transporter*) bloke ederler. Presinaptik uca geri alınamayan noradrenalin daha uzun süre sinaptik aralıkta kalır ve özellikle postsinaptik reseptörleriyle etkileşebilme şansı artar. Öte yandan bazı antidepresan ilaçlar, presinaptik aralığa geri alınan noradrenalin metabolize eden monoamin oksidaz (MAO) enzimini bloke ederek sinaptik noradrenalin konsantrasyonunu arttırmış olurlar. Ayrıca, bazı antidepresan ilaçlar noradrenerjik sinapta lokalize adrenerjik reseptörlerle de etkileşebilirler.

Benzer şekilde, serotonerjik bir sinaps düşünüldüğünde, bazı antidepresan ilaçlar, sinaptik aralığa salınan serotoninin presinaptik uca geri alınmasını sağlayan taşıyıcıyı bloke ederler. Böylelikle sinaptik aralıkta serotonin konsantrasyonu artar. MAO enzimini bloke eden antidepresanlar serotonin yıkılımını da engelleyerek serotonin konsantrasyonunu artırırlar. Bazı antidepresan ilaçlar serotonerjik sinapta serotonerjik reseptörlerle de etkileşebilirler.

Bu şekilde özetlenebilecek etki mekanizmaları bakımından antidepresan ilaçlar noradrenalin veya serotoninin geri alınımından sorumlu taşıyıcıları bloke etmek bakımından selektif veya nonselektif olabilirler. MAO enziminin inhibisyonu bakımından bu enzimin izoformlarından MAO-A'yı selektif olarak inhibe eden ilaçlar antidepresan etkinlik

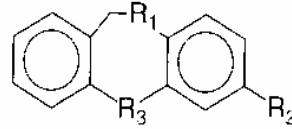
gösterirler. Hemen belirtmek gerekir ki, etki mekanizması ne olursa olsun, antidepresan ilaçların antidepresan etki potansi bakımından birbirlerine bir üstünlükleri yoktur. Antidepresan etkinlikleri bireyden bireye farklılık gösterebilir. Bu durum, affektif bozukluk tanımlamasının homojen bir klinik antite olmayışından kaynaklanır.

Antidepresan ilaç gruplarını şu şekilde incelemek mümkündür:

1- TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR (1. kuşak antidepresan ilaçlar):

Klinik uygulamaya ilk olarak giren depresyon ilaçlarıdır. Antitüberküloz bir ilaç olan Izoniazidin, depresyon fenotipiyle seyreden tüberküloz vakalarında, antidepresan etkili olduğunun fark edilmesiyle, bu bozukluğun farmakolojik olarak düzeltilebileceği fark edilmiştir (20. yüzyılın ortaları). Bu yöndeki çabaların ilk ürünü Trisiklik antidepresanların keşfi olmuştur.

Trisiklik antidepresanlar, aşağıdaki şekilde gösterilen üçlü halka yapısına sahip moleküllerdir. R_1 , R_2 veya R_3 ile sembolize edilen açıl gruplarına farklı yan zincirlerin eklenmesiyle çeşitli Trisiklik antidepresan türevleri elde edilmiştir.



Bu grubun klinik olarak kullanılmış üyelerinden bazıları **İmipramin**, **Amitriptilin** ve **Klomipramindir**. Tetrasiklik bir yapıya sahip olmasına rağmen farmakolojik özellikleri çok benzer olduğu için **Maprotilin** de bu grupta ele alınabilir.

Trisiklik antidepresanlar sinaptik aralıkta noradrenalin veya serotonin geri alımından sorumlu taşıyıcıların nonspesifik inhibitörüdür. Uygulandıklarında, beyinde hem noradrenalin hem de serotonin artışına sebep olurlar. Etkin antidepresan özelliklerine rağmen sıklıkla kullanılmayıp, gerçekten ilaçla müdahale edilmesi gereken şiddetli vakalarda tercih edilmişlerdir. Çünkü, bir grup özelliği olarak sık ve ciddi sayılabilecek yan etkileri vardır. Sedatif etkileri belirgindir. Otonomik Sinir Sistemiyle olan etkileşimleriyle hipotansiyon, antikolinergik etkiler ve seksüel disfonksiyonlara sebep olurlar. Kilo alımını arttırabilirler. Kardiyotoksikite gösterip, ciddi ritm bozukluklarına yol açabilirler. Bu grupta belirtilen ilaçların yan etkiler bakımından birbirlerine belirgin bir üstünlükleri yoktur.

2- SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM (*Reuptake*) İNHİBİTÖRLERİ (SSRI): (2. kuşak antidepresanlar)

1980'li yılların sonundan itibaren klinik kullanıma girmiş ilaçlardır. Serotonerjik sinapta serotonin geri alımını selektif olarak bloke ederler. Antidepresan etki potansi bakımından 1. kuşaktaki ilaçlara bir üstünlüğü yoktur. Ancak, kolay tolere edildikleri, uzun süreli kullanımlarıyla ciddi yan etkiler oluşturmadıkları için tercih edilmektedirler. Özellikle 20. yüzyılın sonlarından itibaren depresif bozukluk yaygınlığının giderek artması sebebiyle SSRI'ların da kullanımı artmış ve bu eğilimle birlikte antidepresan ilaç etkililiğiyle ilgili kuşku uyanmaya başlamıştır. Oysa SSRI'nın özellikle şiddetli depresyon vakalarında etkili oldukları tartışılmazdır. Bununla birlikte, kendini depresyonda hisseden ve adeta vitamin preparatı kullanır gibi antidepresan kullanan bireylerde istenen etki ortaya çıkmamaktadır. Çünkü, bu bireyler büyük olasılıkla antidepresan kullanılmasını gerektirecek şiddette bir klinik fenotipe sahip değildir. Sonuç olarak, rasyonel olmayan antidepresan kullanımı sonucunda karşılaşılan etkisizlik hali, depresyona farmakolojik olarak müdahale edilmesi gerekliliğini tartışmalı hale getirmemelidir. Depresyon ciddi ve yaygın bir psikiyatrik sorundur. Güncel epidemiyolojik projeksiyonlarla, halen yaşamakta olarak popülasyonun

1/20'sinin kalan yaşam süreleri içinde en az 1 defa depresif bir atak geçireceği tahmin edilmektedir.

SSRI olarak sıralayabileceğimiz moleküller **Fluoksetin, Fluvoksamin, (+) Essitalopram, (-) Paroksetin ve (+) Sertralindir**. Antidepresan etki potansiyeli bakımından birbirlerine veya 1. kuşaktaki ilaçlara üstünlükleri yoktur. Antidepresan etkinlikleri bireysel farklılıklar gösterebilir. Bu durum (dersin giriş bölümünde de vurgulandığı gibi) affektif bozukluk tanımlamasının homojen bir klinik antite olmayışıyla ilgilidir.

Bununla birlikte, SSRI'lar yan etki çeşitliliği ve şiddeti bakımından 1. kuşaktakilere göre çok avantajlı bir durumdadırlar. SSRI'larla daha sıklıkla seksüel fonksiyon bozuklukları veya gastrointestinal yan etkiler belirgindir. 1. Kuşak ilaçları incelerken belirtilen diğer yan etkiler SSRI'larla gözlenmez.

3- ATİPİK ANTİDEPRESANLAR:

Kimyasal yapı bakımından heterojen bir grup oluşturular. Genellikle, sinaptik aralıkta lokalize nörotransmitter reseptörleriyle etkileşebilme özelliğine sahiptirler. Antidepresan etkinlikleri bakımından diğer iki gruba veya birbirlerine bir üstünlükleri yoktur.

a- Trisiklik antidepresan benzerleri ilaçlar:

Mianserin: Selektif noradrenalin geri alımı inhibitörü (SNRI) olması yanında, serotonin 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin antagonistidir.

Trazodon: Serotonin geri alımını bloke edici özelliğinin yanı sıra, serotonin 5-HT_{2C} reseptörlerinin antagonistidir

b- Selektif noradrenalin geri alımı (*Reuptake*) inhibitörleri (SNRI):

Duloksetin, Milnasipran veya Reboksetin.

c- Adrenerjik alfa-2 reseptör antagonisti:

Mirtazapin

d- Selektif noradrenalin ve serotonin geri alımı inhibitörü:

Venlafaksin

4- MONOAMİN OKSİDAZ (MAO) İNHİBİTÖRLERİ

Non-selektif inhibitörler:

Fenelzin, İzokarboksazid veya Tranilsipromin

Selektif MAO-A inhibitörü

Moklobemid

4- AGOMELATİN

Klasik monoamin hipotezi dışında bir mekanizmayla etki gösterebilen ilk ilaçtır. Kronoterapötiktir. Sirkadien ritmi resenkronize eder.

Melatonerjik MT₁ ve MT₂ reseptörleri üzerinde agonist, serotonerjik 5-HT₂ reseptörleri üzerinde antagonist etkilidir. (Ek kaynak 1). Bu dual etkinlik antidepresan özellikten sorumlu olabilir. İlaçla ilgili olarak hepatotoksisite riski bildirilmiştir: Sayın Doktor mektubu: 30.Ocak.2013

http://www.ieg.gov.tr/Folders/Docs/valdoxan%20SSMMM%20imzal%C4%B1_e28664f.pdf

ANTİDEPRESANLARLA ANTİDEPRESİF ETKİNLİK NASIL OLUŞUR?

Hangi mekanizmayla etki ederlerse etsinler antidepresanların uygulanmasıyla beklenen farmakolojik etki akut dönemde gelişir. Ancak bu değişikliklerin klinik olarak iyileşme sürecine yansması haftalar alır. Elde dilen yararlı etkinin sürdürülebilmesi için antidepresan ilacı kullanmaya devam etmek gerekir. Aradan geçen süreçte hangi mekanizmaların antidepresan etkililiğe katkı sağladığı tam olarak bilinmemektedir. Yine de, uzun süreli antidepresan kullanımına bağlı olarak gözlenenler şöylece özetlenebilir:

- Adrenerjik ve serotonerjik sinapslarda adaptif değişiklikler meydana gelir.
- Presinaptik oto/hetero reseptörler aracılığı ile, nörotransmitter salıverilmesi akut dönemde azalır. Kronik dönemde, presinaptik reseptörlerin duyarlılığında azalma ile nörotransmitter salınımı artar.
- Postsinaptik β_1 adrenerjik reseptörlerinin *down*-regüle oluşu, dolaylı olarak antidepresan etkinliğe katkıda bulunabilir.
- Kronik uygulamaya bağlı olarak gen ekspresyonları değişebilir. Örneğin *Brain – Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) ekspresyonu artabilir ve nöroenez indüklenebilir.

Sirkadien ritm üzerine olan etkileri bu açıklana değişikliklere eklendiğinde toparlanma (*resilince*) süreci hızlanır ve depresif evre bu sayede aşılmış olur.

Öte yandan, sözünü ettiğimiz ilaçların antidepresan etkilerini daha kısa sürede ortaya çıkarmaları için yapılmış çeşitli farmakolojik yaklaşımlar henüz olumlu sonuçlar vermemiştir.

ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ:

Antidepresan ilaçlarla gelişebilecek yan etkiler ilgili bölümlerde belirtilmiş olmakla birlikte, bu bölümde topluca tekrar vurgulanacaktır. Çünkü, antidepresan ilaç seçiminde yan etki profili temel belirleyici faktördür.

Özellikle, Trisiklik antidepresanlarla sedasyon, hipotansiyon, antikolinerjik etkiler, kilo alımında artış ve kardiyak yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu ilaçların akut miyokard enfarktüsü sonrasında kullanımları kontrendikedir. Bu grup ilaçlarla konvülsiyon eşiği de düşebilir.

Birinci ve 2. kuşak antidepresanlarla ortak olarak, seksüel fonksiyon bozuklukları veya gastrointestinal yan etkiler görülebilir.

Özellikle 2. kuşak antidepresanları kullanılırken uygunsuz Antidiüretik Hormon (ADH) salıverilmesine bağlı olarak hiponatremi gelişebilir. Ayrıca, duyu durumu değişiklikleri gözlenebilir ve muhtemelen bununla ilişkili olarak intihar davranışı sıklığında artış beklenmelidir. Tüm bunlar bu grup ilaçların yakın bir klinik takip planında uygulanmasını gerektirmektedir.

ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN METABOLİZMALARI VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Oral yolla abzorbe edildikten sonra plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar. Bu nedenle plazma proteinlerine bağlanarak taşınan Asetilsalisilik asit veya Fenitoin gibi ilaçlarla etkileşerek kan seviyelerinin yükselmesine sebep olabilirler.

Sitokrom P450 izoenzimlerinin substratıdır. Aynı metabolik yolu kullanan ilaçlarla ciddi ilaç-ilaç etkileşimlerine girebilirler. Örneğin; Klozapinin, Benzodiazepinlerin veya Warfarinin kan seviyelerini yükseltebilirler

Uzun etki süreli ilaçlardır. Metabolitlerinin aktif oluşu etki sürelerinin uzamasına sebep olur. Kronik kullanımları sonrasında antidepresan ilaçların kesilmesi sorunlu bir süreç olabilir. Dozun basamaklı olarak azaltılarak birkaç hafta içinde kesilmeleri önerilir.

Antikolinerjik yan etkilerine bağlı olarak kendilerinin veya diğer ilaçların abzorbsiyon kinetiğinde değişiklikler oluşturabilirler.

ANTİDEPRESANLARIN ETKİLİ OLABİLDİĞİ DİĞER KLİNİK DURUMLAR

Antidepresan ilaçlar, affektif bozuklukların tedavisinin yanı sıra aşağıda belirtilen klinik durumlarda da etkili oldukları bildirilmiş ilaçlardır. Bu klinik kullanımları Psikiyatri dışındaki uzmanlık alanlarıyla ilgili olabilir. Tek başlarına veya primer tedaviye eklenmek suretiyle kullanılabilirler.

Enürezis nokturna: Spesifik olarak İmipramin.
Stres inkontinansı: Spesifik olarak Duloksetin.
Dikkat Eksikliği-Hiperaktive Hastalığı
Tik bozuklukları
Obsesif-Kompulsif bozukluk

Kronik ağrı
Fibromyalji
Migren

EK KAYNAK:

1- European Neuropsychopharmacology, 2012, suppl 3. Bu ek sayının tümü depresif bozuklukta sirkadien ritm değişiklikleri üzerinedir.

II- DUYGU DURUMUNU STABİLİZE EDEN İLAÇLAR: BİPOLAR (MANİK-DEPRESİF) BOZUKLUK VE FARMAKOLOJİK SEÇENEKLER

Depresif bozukluk, depresyon semptomlarıyla karakterli tek kutuplu bir duygu durumu bozukluğudur. Ancak, bazı bireylerde depresif dönemi, duygu durumunda aşırı aktiviteyle karakterize mani durumu takip eder. Birey ikinci kutbu oluşturan mani ile depresif durum arasında geçişler gösterebilir. İşte böyle bir klinik tabloda duygu durumunu stabilize etmeye yönelik bazı farmakolojik seçenekleri tercih etmek gerekecektir. Bu seçenekler aşağıda sıralanmıştır:

1- **Lityum:** Duygu durumunun stabilizasyonunu sağlar. Bipolar hastalıkta profilaksi ajanıdır. Mani döneminde tedavi edicidir. Ancak, öncelikli kullanım sebebi profilaktik oluşudur. Yineleyen depresyonun (unipolar depresyonun) profilaksisinde de endikedir.

2- **Semisodyum Valproat:** Valporik asitle, sodyum valproatın eşit molar miktardaki karışımı olarak kullanılır. Manik dönemde tedavi seçeneğidir.

3- **Karbamazepin:** Lityuma cevap vermeyen hastalarda bipolar bozukluğun profilaksisi için endikedir.

4- **Lamotrijin:** Bipolar bozuklukta profilaksi için önerilebilir.

Lityum haricindeki diğer ilaçlar farmakolojik anlamda antiepileptik olarak sınıflandırılırlar ve bu ilaçlarla ilgili daha ayrıntılı farmakolojik bilgiler antiepileptik ilaçlar kapsamında verilmiştir. Burada Lityumun bazı farmakolojik özellikleriyle ilgili kısaca bilgi verilecektir.

Normal koşullarda Lityum, santral etkili olabileceğini düşündüren bir etkinliğe sahip değildir. Ancak manik hastalara verildiğinde antimanik etkinlik gösterir. Major ilaç reseptörleri üzerine bir etkinliği yoktur. Direkt olarak ikinci haberciler üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir. G-proteinlerinin aktivitelerini inhibe edebildiği gösterilmiştir. Glikojensentaz kinaz-3 β enzimini inhibe eder. Ayrıca protein kinaz C aktivitesini azaltır. Fosfatidilinozitol yolu üzerine etki ederek inozitol 3-fosfat düzeyini azaltabildiği de bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında, reseptör aracılı bütün ikinci haberci sistemlerin Lityumun hedefi olabileceği anlaşılmaktadır.

Lityum, terapötik indeksi düşük bir ilaçtır. Serum düzeylerini izlemek suretiyle kullanılır.

Serum düzeyi: 0,4 – 1,0 mmol/Lt arasında olmalıdır. Serum düzeyi ölçülürken Lityumun son dozu aldıktan 10-12 saat sonra kan numunesi alınarak ölçüm yapılmalıdır.

1,5 mmol /Lt üzerinde toksik belirtiler görülür.

2,0 mmol /Lt üzerinde ise acil zehirlenme tedavisine başvurulmalıdır.

Lityum tedavisi sırasında ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Tiyazid ve benzeri diüretikler,

Bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar: İndometazin, Naproksen, veya selektif COX-2 inhibitörleri,

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri: Lityumun kan seviyesini arttırarak toksik belirtilerin daha kolay oluşumuna yol açabilirler.