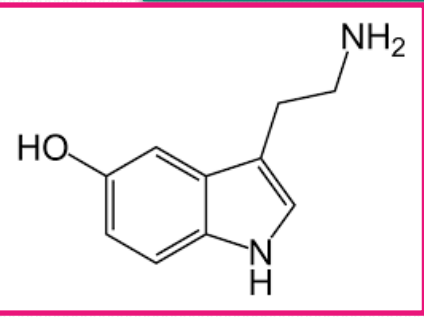


ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Prof. Dr. Meral Tunçbilek



Nörotransmitterlerin eksikliğine bağlı sendromlar ve etkileşimleri



Serotonin, 5-HT

- anksiyete
- panik
- fobi
- obsessif kompulsiyon

depresyon

- asiri yemek yeme
- bulemia

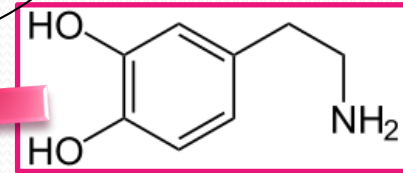
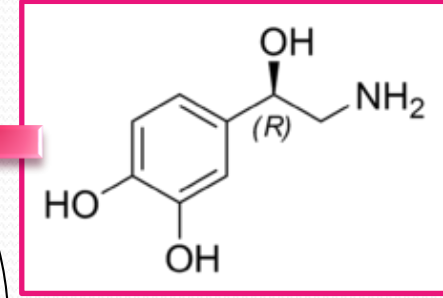
Norepinefrin, NE

- yorgunluk
- konsantrasyon ve bellek azalması

- dikkat azalması
- psikomotor yavaşlama

Dopamin, DA

- bilissel yavaşlama
- çok fazla uyuma
- zevk alamama



Depresyonun temelinde daha önceden isteyerek ve severek yaptığı günlük aktivitelere karşı **isteksizlik** ve **hayattan zevk alamama** durumu vardır.

Ek olarak depresyondaki kişide kederli ve üzgün bir duygu durum ile birlikte görülen bazı değişiklikler zamanla oluşur. Bu durumda kişi her şeyi **olumsuz** olarak değerlendirerek **karamsarlık** düşünceleri ile geçmiş ve geleceği düşünmeye başlar. Bu düşünceler istemese de kişinin aklına gelir. Yani günlük yaşantıda her şeyin olumsuz taraflarını görür.

Yalnız normal sınırlarda kabul edilecek gün içerisindeki duygulanımdaki çökkünlükler depresyon sayılmaz.

Depresyon diyebilmemiz için aşağıda sıralanmış belirtilerin gün içerisinde hemen hemen gün boyu ve en az son on beş gündür devam ediyor olması gerekir.

- * Hemen her gün ve günün büyük bir kısmında gözlenen çökkün bir duygu-durum hali (kendini mutsuz, ağlamaklı, kederli hissetme hali).
- * Hemen her gün yaklaşık gün boyu süren tüm ya da çoğu etkinliğe karşı ilgi ve zevk almada azalma (daha önce keyif alınan işler, hobiler ve alışkanlıklardan artık hoşlanmama , bıkkınlık, cinsel isteksizlik).
- * Diyet uygulanmamasına karşın önemli derecede kilo kaybı ya da alımı (bir ay içinde vücut ağırlığının %5 inden fazlasının artması ya da azalması) ya da hemen her gün iştahta artma yada azalmanın olması.
- * Hemen her gün uykusuzluk yada aşırı uyku hali.
- * Hemen her gün olağan beyinsel ve vücutsal işlevsellik, hareketlilik halinde azalma ya da huzursuzluk
- * Hemen her gün halsizlik, yorgunluk hisleri, daha önceki günler kadar enerjik hissetmeme.
- * Hemen her gün kendini değersiz hissetme,küçük görme,kendini beğenmeme, suçlu ya da günahkar hissetme hali.
- * Hemen her gün düşünme ya da konsantrasyon yeteneğinde azalma olması (konuşulanlara, okunan şeylere, izlenen dikkatini verememe, gibi) ya da kararsızlık hali.
- * Tekrarlayan ölüm düşünceleri,intihar planları veya eylemlerinin varlığı.

Depresyonun Nedenleri

Depresyon sık görülen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu sıklık yaklaşık her dört kişiden biri olarak ifade edilebilir. Depresyon tedaviye cevap verir ve kişilerin çoğunluğu iyileşir. Hiçbir neden olmaksızın depresyon başlayabilir. Nedenleri şöyle özetleyebiliriz :

- * Olumsuz yaşam olayları ile karşılaşma
- * Büyük üzüntülere neden olabilecek kayıplar ve yas
- * İş yaşamı sorunları
- * Partner, evlilik, aile sorunları
- * Hamilelik ve lohusalık süreci
- * Kalıtsal yatkınlık
- * Fazla alkol kullanımı
- * Bazı hastalıklar (Kanser, Multiple Skleroz, Epilepsi, Aids vb.)
- * Bazı ilaçlar (Kardiyak ve hipertansifler gibi)
- * Doğum ve hamilelik süreci
- * Menapoz - Antrapoz dönemi
- * Mevsim değişiklikleri
- * Ülke, şehir değiştirme, yeni yaşam koşulları

Depresyon, en yaygın olarak görülen psikiyatrik bozukluklardandır ve genel olarak insanların %15'nin yaşamlarının belli bir süresinde depresyona girdiği tahmin edilmektedir.

Depresyon kaynađına göre 3 grupta incelenebilir:

1.Reaktif (sekonder) depresyon

En sık görülen depresyon şeklidir. Üzüntü, hastalık, ilaçlar ve diğer psikiyatrik bozukluklar gibi **uyarılaraya cevap olarak** ortaya çıkar. Depresyon, anksiyete, gerginlik, suçluluk hissi gibi duygular, yorgunluk gibi bedensel şikayetler görülür. Reaktif depresyon spontan olarak düzelebilir veya antidepresanlar ile tedaviye cevap verebilir.

2. Majör (endojen) depresyon

Genetik olarak belirlenen biyokimyasal bir bozukluk vardır. Her yaşta olabilir ve **stresle** başa çıkamama ile kendini gösterir. Depresyon, anksiyete, bedensel şikayetler, bellek zayıflaması, karasızlık, gerginlik, suçluluk hissi gibi depresif sendromlara anormal uyku, motor aktivite, libido ve iştah düzeninde değişiklikler oluşur. Yaşam boyunca tekrarlama eğilimindedir. Genellikle antidepresanlara ve elektrokonsülsif tedaviye spesifik olarak cevap verir.

3. Bipolar affektif (manik depresif) depresyon

Affektif bozuklukla birlikte olan depresyon şeklidir. Mani belirtileri olan keyif, çok ve yüksek sesle konuşma, bir fikirden diğerine geçme, pekçok şeyi birden düzensiz yapma, kendine güvenin aşırı artması, uyku gereksiniminin azalması, genellikle erken ve enerji dolu kalkma gibi bulgular depresyonla birlikte görülmektedir. Lityum karbonat ruh halini stabilize eder. Mani antipsikotik ilaçları da gerektirebilir, depresyon antidepresanlarla tedavi edilir.

Antidepresanlar, depresyonu çözerler, karamsarlığı ve endişeyi düzeltirler. Psikomotor fonksiyonları aktive ederler, psikomotor aktiviteyi azaltırlar ve anksiyolitikler gibi etki gösterirler.

Etki Mekanizmaları

Antidepresanların etki mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. Deneysel bulgular, bu bileşiklerin nörotransmitter metabolizmasında olduğu kadar **nörotransmitter-reseptör etkileşmesinde** de rol oynadıklarını göstermektedir.

1960'lardan beri depresyon oluşumuna beyinde **norepinefrin** veya **serotonin biyosentezindeki bir eksikliğin** neden olduğu bilinmektedir.

1960'lı yıllarda kateşolamin hipotezi,

1970'li yıllarda indolamin hipotezi ile antidepresan ilaçların aktivitelerini, sinaptik yapılarda norepinefrin ve serotoninin etkisini arttırmak suretiyle gösterdiği kabul edilmiştir. Buna en iyi kanıt, majör veya bipolar depresyonlu kişilerde norepinefrin veya serotonin geri alım inhibisyonu yapan ilaçlarla tedaviye cevap alınması olmuştur.

Birinci jenerasyon antidepresan ilaçların çoğu, beyinde noradrenerjik veya serotonerjik sinapslarda sinaptik aralıktan aksoplasm içine nörotransmitter geri alım inhibisyonu ile aşırımı güçlendiriler, nörotransmitter depolanması ve metabolizmasını yavaşlatırlar. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri bunu parçalanma inhibisyonu üzerinden yapmaktadırlar ve merkezi sinir sisteminde MAO enzimini bloke ederek monoaminlerin kons.da artışa neden olurlar.

İkinci jenerasyon antidepresan ilaçlarla birlikte seçimli amin hipotezi ortaya atılmış, söz konusu ilaçlarla **norepinefrin ve serotonin düzeylerinde seçici olarak artış sağlanmıştır**. Norepinefrin geri alım inhibisyonu drive artışı, serotonin geri alım inhibisyonu karamsarlıkta düzelmeye meydana getirmektedir.

Nomifensin ve bupropiyon bulunana kadar, **dopamin**'in antidepresan etki için önemsiz olduğu görüşü mevcuttu. Bu ilaçlar norepinefrin üzerinde zayıf, dopamin üzerinde kuvvetli etki gösterirler.

Ayrıca **kolinergik, α -adrenergik ve histaminergik** reseptörler üzerinde **antagonist etki** ile de antidepresan aktivite görülmektedir.

Nörotransmitterlerin geri alımı antidepresan ilacın alınımından hemen sonra gerçekleşmesine rağmen, etkilerinin ortaya çıkması günleri, hatta haftaları almaktadır.

Sonuç olarak, antidepresan etki noradrenergik ve serotonergik nörotransmisyonun düzenlenmiş şekli olarak açıklanabilir.

Sınıflandırılmaları

Antidepresan ilaçlar etki mekanizmaları ve kimyasal yapıları açısından 5 grupta incelenirken, elektrokonvülsif şok tedavide diğer bir seçenektir.

1. Trisiklik antidepresanlar
2. Tetrasiklik antidepresanlar
3. MAO inhibitörleri
4. Lityum tuzları
5. Diğer antidepresan ve antimanik ilaçlar
6. Elektrokonvülsif tedavi (elektrokonvülsif şok)

1. Trisiklik Antidepresanlar

Antidepresan etki, tedaviye başlandıktan 2-3 hafta sonra görülür.

5 Grupta incelenir

1. Dibenz[b,f]azepin türevleri

-10,11-Dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin türevleri

-5H-Dibenz[b,f]azepin türevleri

2. Dibenzosiklohepten türevleri

-Dibenzosikloheptadien türevleri

- Dibenzosikloheptatrien türevleri

3. Dibenz[b,e]-1,4-diazepin türevleri

4. Dibenz[b,e]oksepin ve dibenz[b,e]tiyepin türevleri

5. Diğer trisiklik antidepresanlar

Bu grup ilaçların seçimi, hedef semptomların analizinin doğru yapılmasını gerektirir.

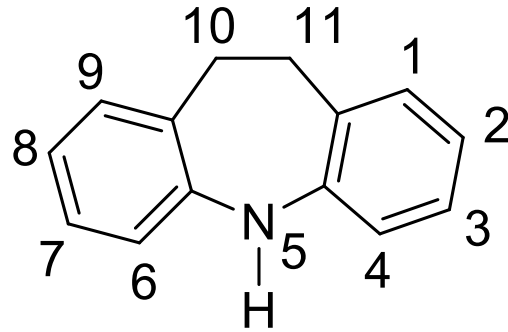
Ör. Heyecan, telaş ve korkuya dibenzosikloheptadien türevi, düşük dürtülü depresyonlarda 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin türevi antidepresanlar önerilirken intihar riski olan durumlarda antidepresanların nöroleptik veya trankilizanlar ile kombinasyonu önerilmektedir.

Yapı-Aktivite İlişkileri

Trisiklik antidepresanların yapı-aktivite ilişkilerinde, antidepresan aktivitenin halkalar arasındaki dönme ve açıyla bağlantılı olduğu görülür. Yan alifatik zincir ve amino grubunun karakteri de aktiviteyi etkilemektedir.

Genellikle HCl tuzları kullanılır.

Tuzları suda iyi çözünen beyaz kristalize bileşiklerdir.

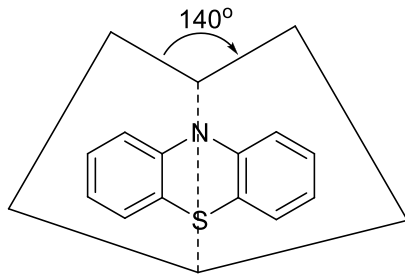


10,11-Dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin

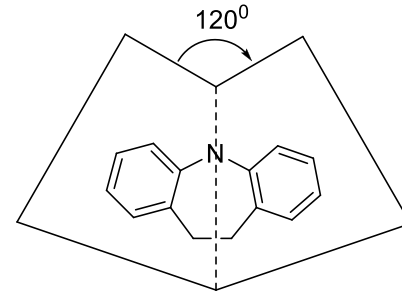
Trisiklik antidepresanlar **fenotiyazin** ve **tiyoksanten** türevi **nöroleptikler**den farklılıklar gösterir.

Antidepresan bileşiklerde trisiklik sistemin merkez halkası genellikle 7 veya 8 üyeli olup moleküllere daha çok bükülme sağlar.

2 Fenil halkası arasındaki açı nöroleptik fenotiyazin ve tiyoksanten türevlerinden daha küçüktür, böylece düzlemsellikten daha çok uzaklaşmıştır. 2 fenil halkası arasındaki açı nöroleptiklerde $139-150^\circ$ iken, antidepresanlarda $115-130^\circ$ dir.



Fenotiyazin (Nöroleptik)



Dibenzazepin (Antidepresan)

- Antidepresanlarda **yan zincir** nöroleptiklerde olduğu gibi genellikle 3 karbondan oluşurken, bazı antidepresanlarda sadece 2 karbon bulunur. 4 Karbon ve dallanmış yan zincir taşıyan bileşiklerde aktivite düşmektedir.
- Antidepresanlarda **amino grubu** nöroleptiklerde olduğu gibi tersiyer ve sekonder yapıdadır. Amino'ya bağlı Me olduğunda aktivite yüksektir. Me yerine etil veya daha büyük alkil grupları olduğunda aktivite azalır ve toksisite artar.
- **Dibenz[b,f]azepin** ve benzeri türevlerde 10-11 köprüsü doymuş veya doymamış olabilir. Etilen köprüsü yerine izosterleri olan -CH₂-N-, -CH₂-O- ve CH₂-S- getirilebilir.
- 5 Nolu konumdaki halka azotunun karbon atomu ile yer değiştirmesi aktiviteyi etkilemez. 3-Cl, 10-Me, 10,11-diMe'de aktivite mevcuttur.
- Benzen'lerden birinin kalkması aktivitenin kaybolmasına neden olur.

Trisiklik antidepresanlar, bu etkilerinin yanı sıra yan etki olarak **antikolinergik** etki de gösterirler. Bu özelliklerine bağlı olarak ağız kuruluğu, uyum Őikayetleri, kabızlık ve sık idrara çıkma, hipotansiyon, taŐikardi, aritmi gibi kardiyovasküler yan etkilerinin yanı sıra telaş ve heyecan, zihin karıŐıklıđı, uykusuzluk, titreme, nöbet, kasılmalar, iştah artışı ve kilo alma gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili yan etkiler de gösterirler.

Diğer yan etkiler karaciğer fonksiyon bozuklukları, seksüel bozukluklar ve allerjik reaksiyonlardır.

Glokom, riner retansiyon, akut deliryum, alkol ve hipnotiklerle zehirlanmelerde kontrendikedir.

Trisiklik antidepresanlarla yüksek doza bağlı zehirlenmede tehlikeli kardiyovasküler semptomlar (kan basıncında düŐme, taŐikardi, aritmi), hipertermi, huzursuzluk ve kasılmalar görülür.

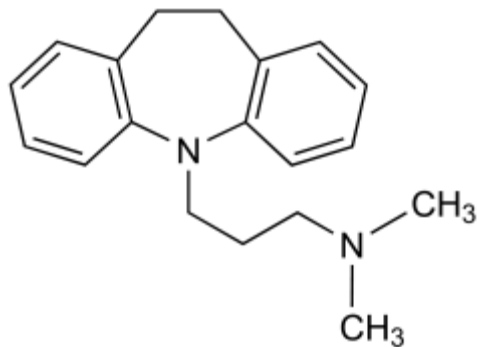
Semptomlar atropin zehirlenmesine benzer. Antidotu fizostigmin salisilatıdır (kolinesteraz inhibitörü)

1. Dibenz[b,f]azepin türevleri

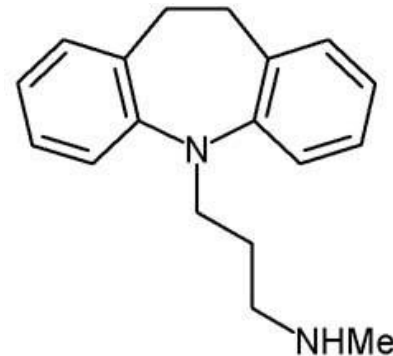
a) 10,11-Dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin türevleri

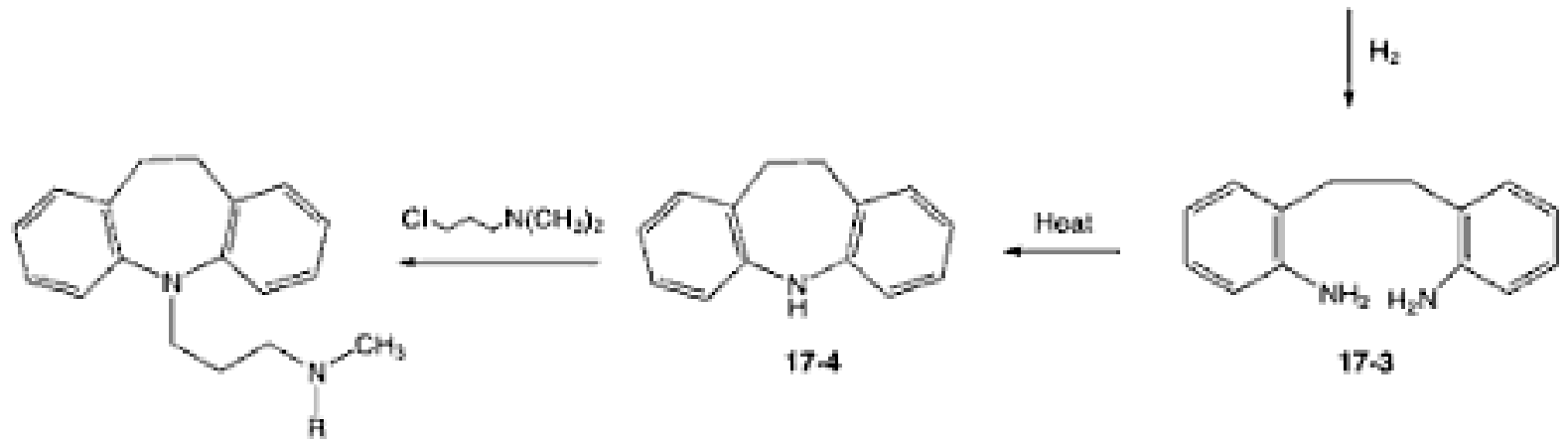
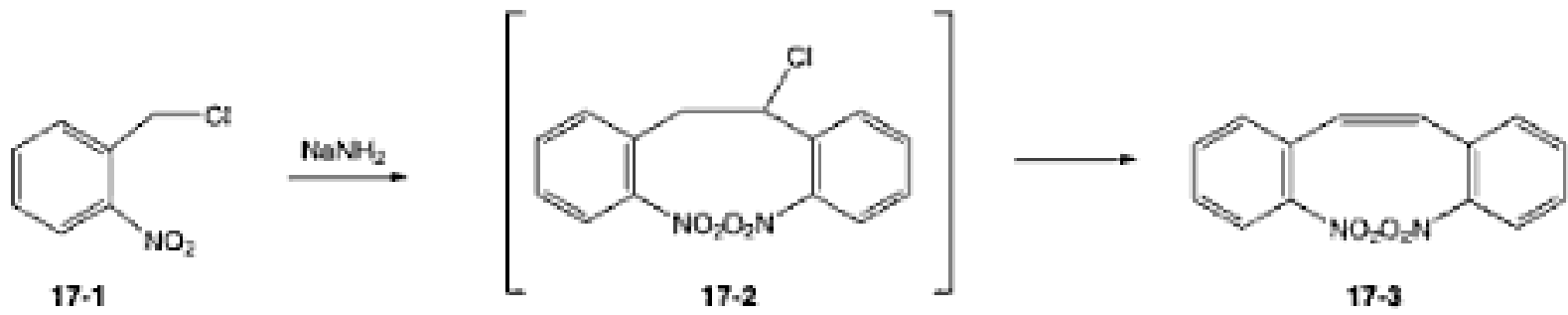
İmipramin 5-[3-(Dimetilamino)propil]-
10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin

Tofranil (Novartis)



Dezipramin 5-[3-(Metilamino)propil]-
10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin

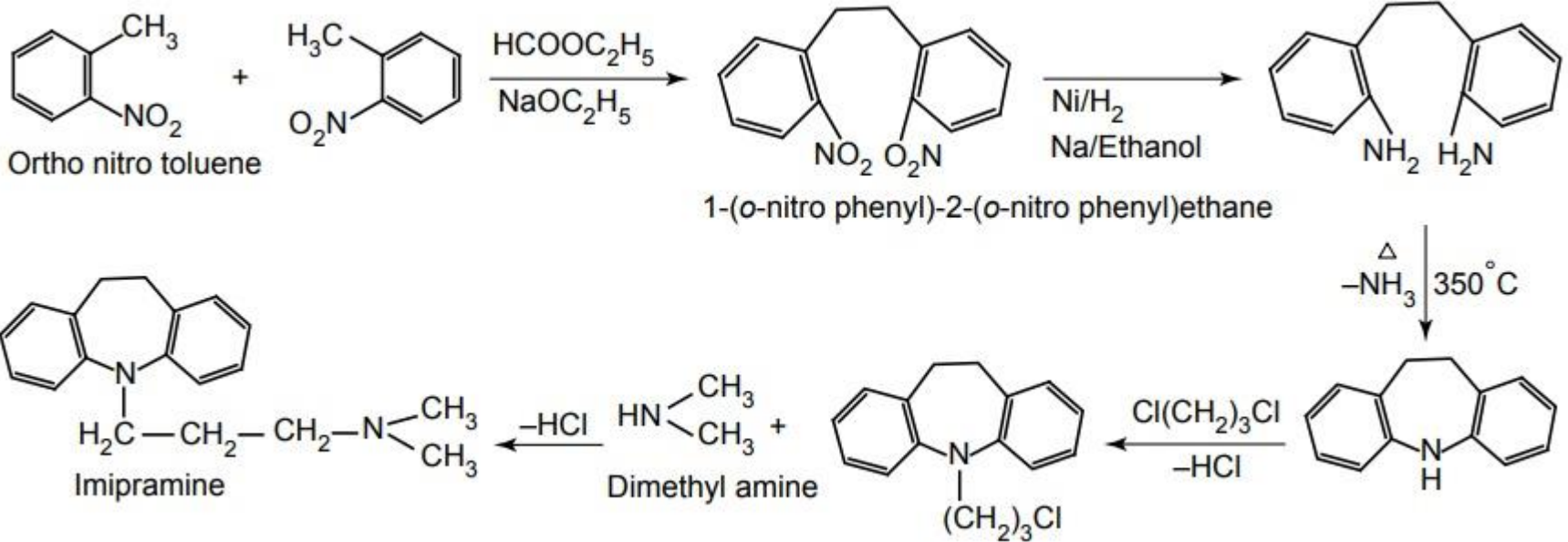




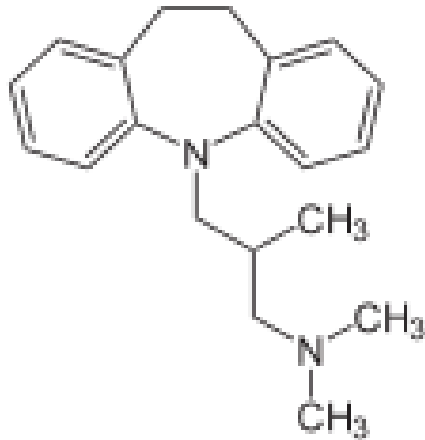
R = CH₃
 R = H

İmipramin ve Dezipramin Sentezi

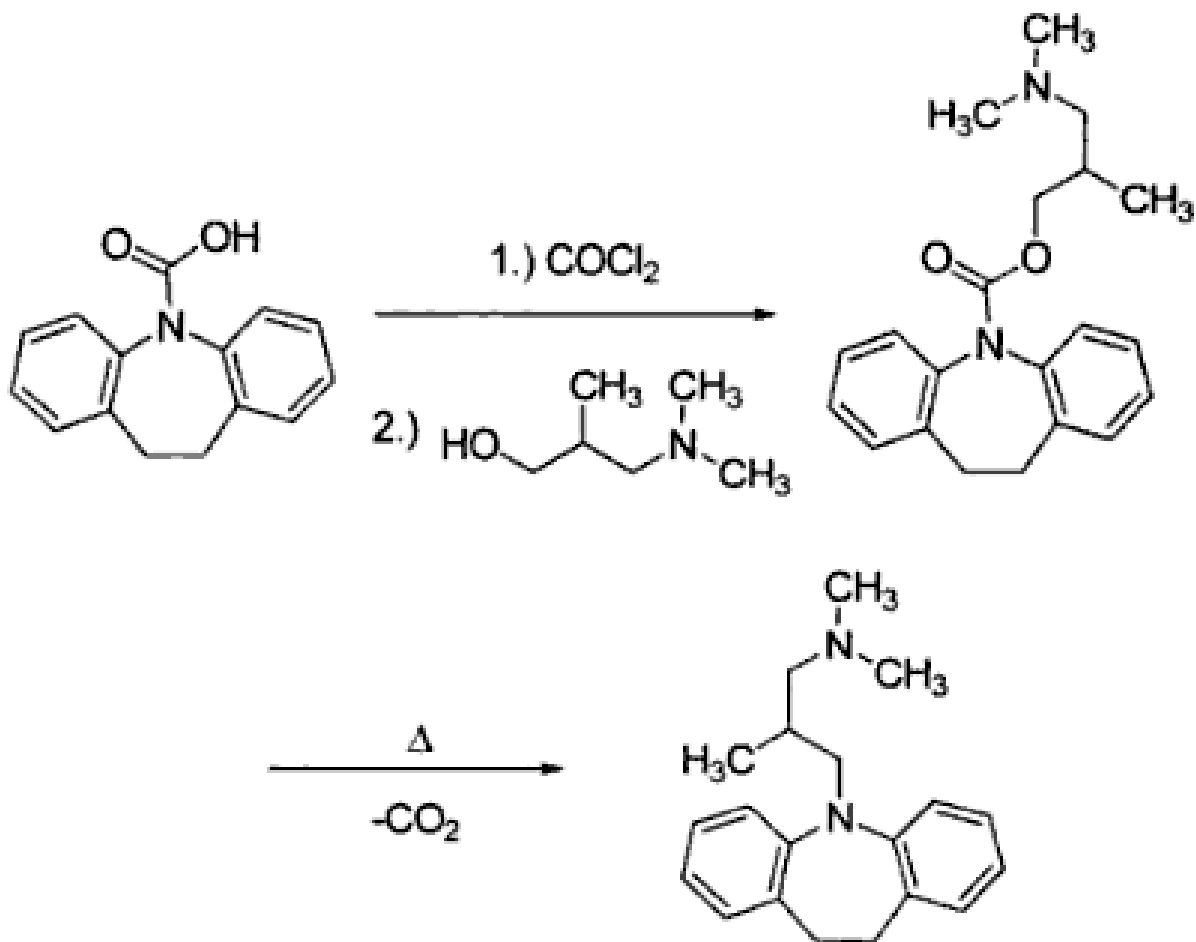
İmipramin Sentezi

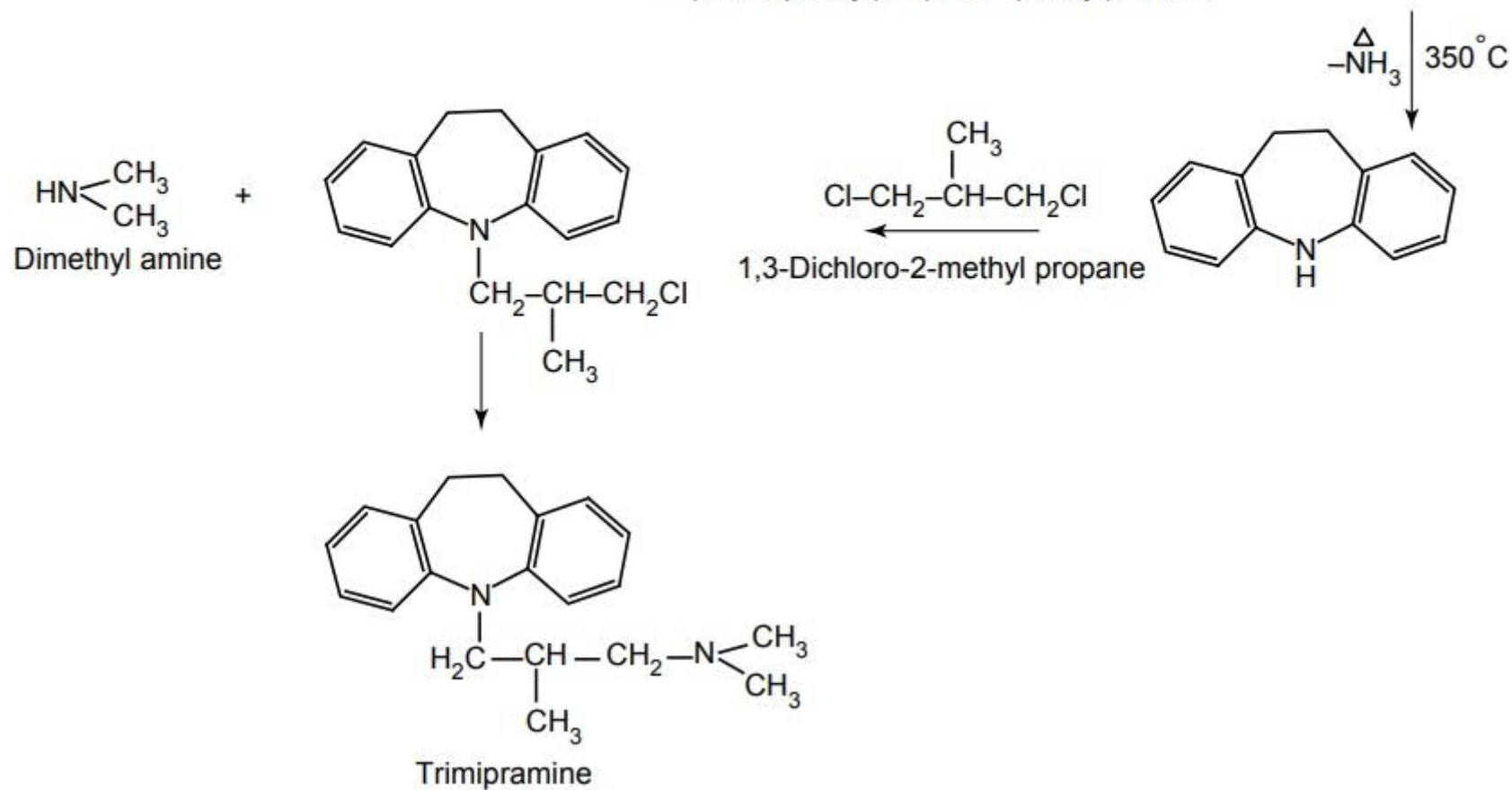
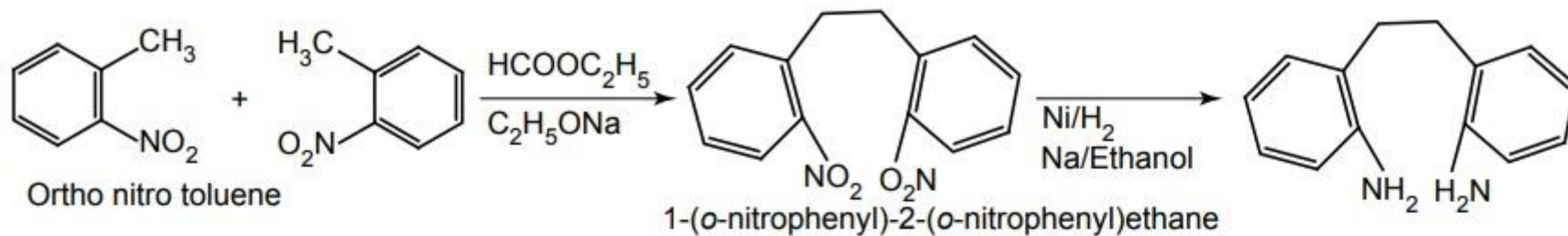


- **Trimipramin**

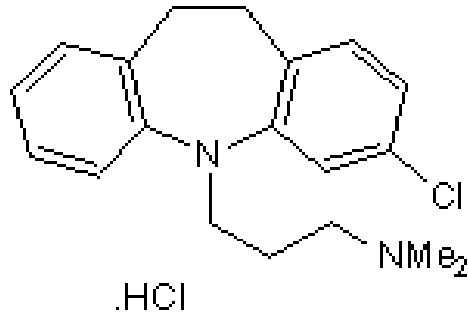


Kimyasal Okunuşu: 5-[3-(Dimetilamino)-2-metil-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin



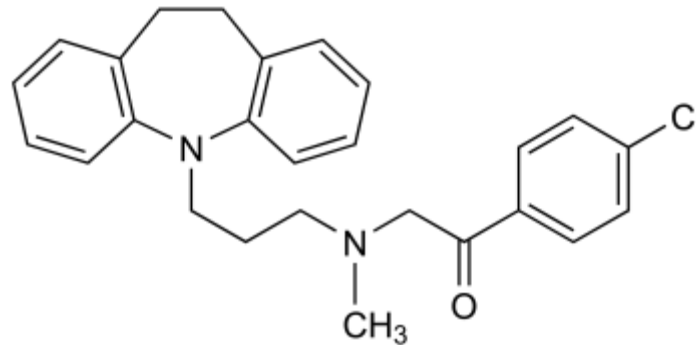


- **Klomipramin** Anafranil (Novartis)



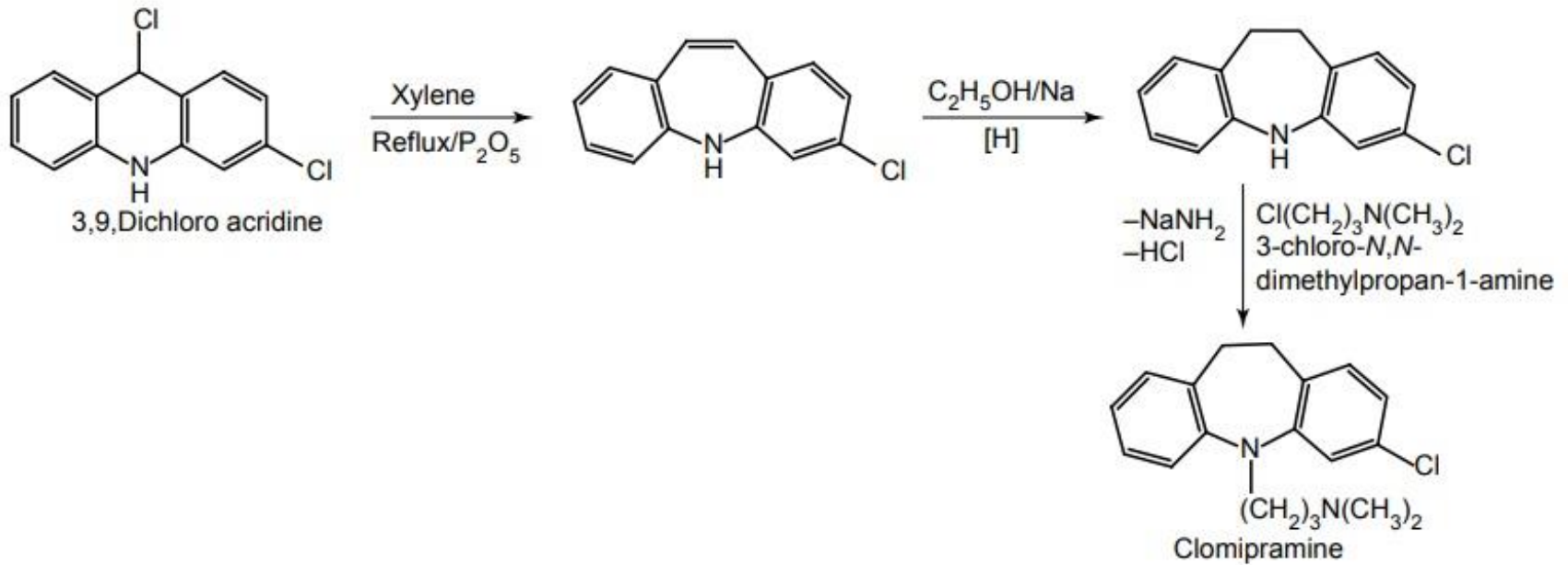
- Kimyasal Okunuşu: 3-Kloro-5-(3-(dimetilamino)propil)-10,11-dihidro-5*H*-dibenz(b,f)azepin

- **Lofepramin**

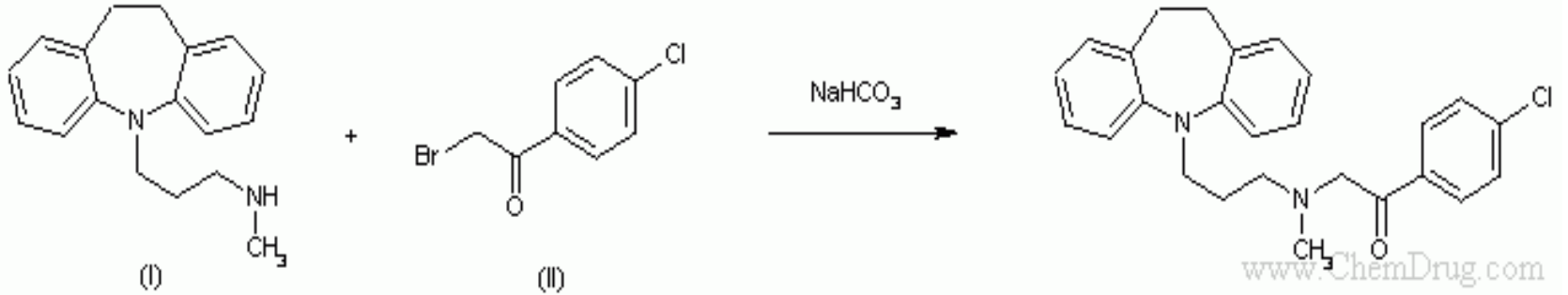


- Kimyasal Okunuşu: 5-[3-[N-Metil-N-(4-klorobenzoilmetil)amino]propil]-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[b,f]azepin

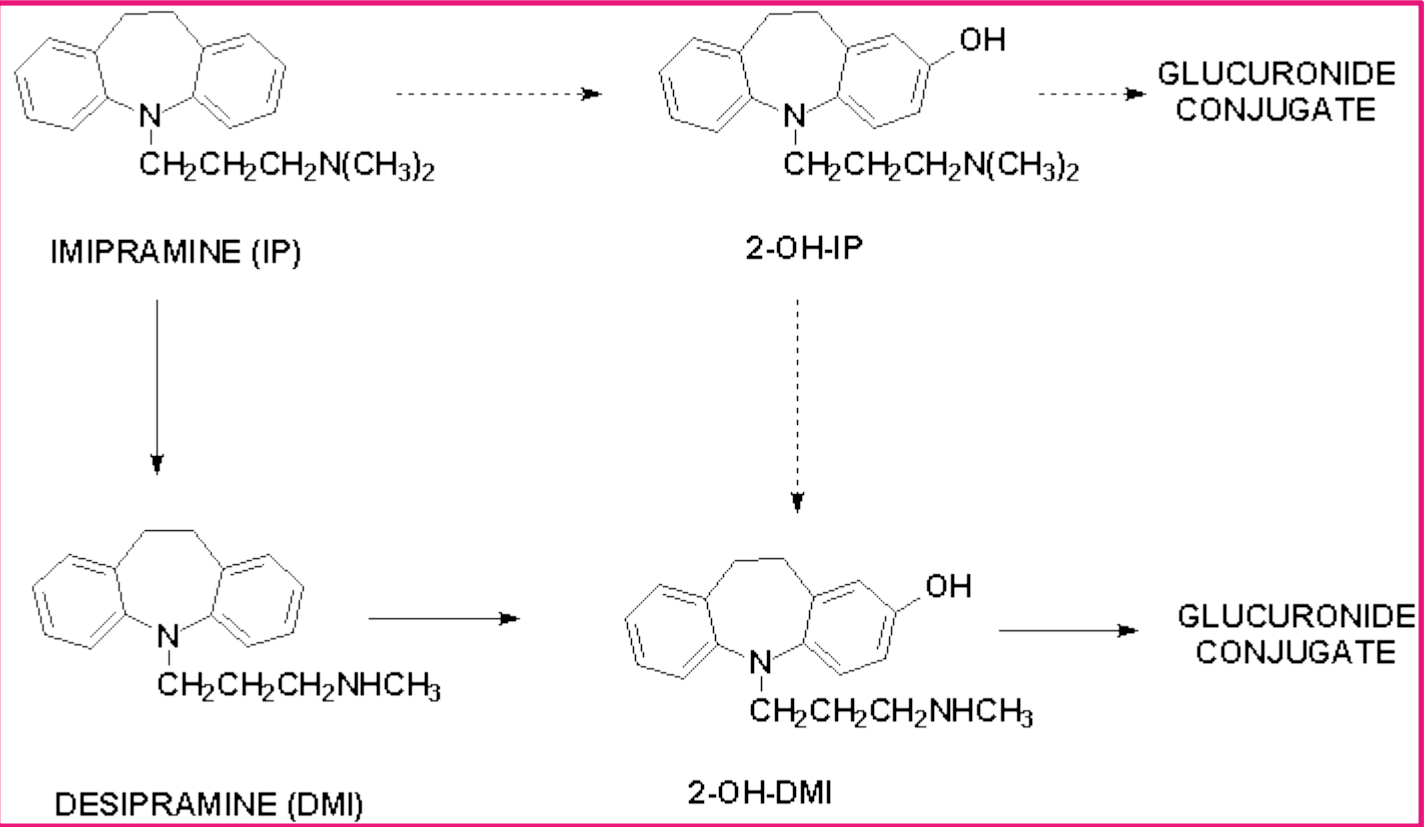
Klomipramin Sentezi



- Lofepramin Sentezi**

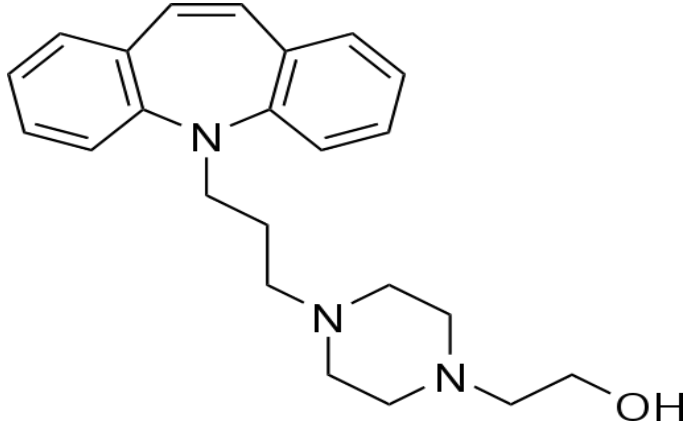


- Bu bileşikler oral olarak alındıklarında, %90 oranında absorpsiyon gösterirken, plazma yarılanma ömürleri yaklaşık 15 saattir. Esas itibariyle karaciğerde metabolize olur ve önemli ölçüde presistemik metabolizasyona uğrarlar.
- İmipramin'in N-demetil türevi aktif olan dezipramindir. Oluşan 2- ve 10-hidroksi türevleri de aktivite gösteren bileşiklerdir. Bu bileşiklerde ileri aşamada glukuronat konjugatları halinde vücuttan atılırlar. Diğer metabolitleri arasında N-oksit türevleri yer almaktadır.



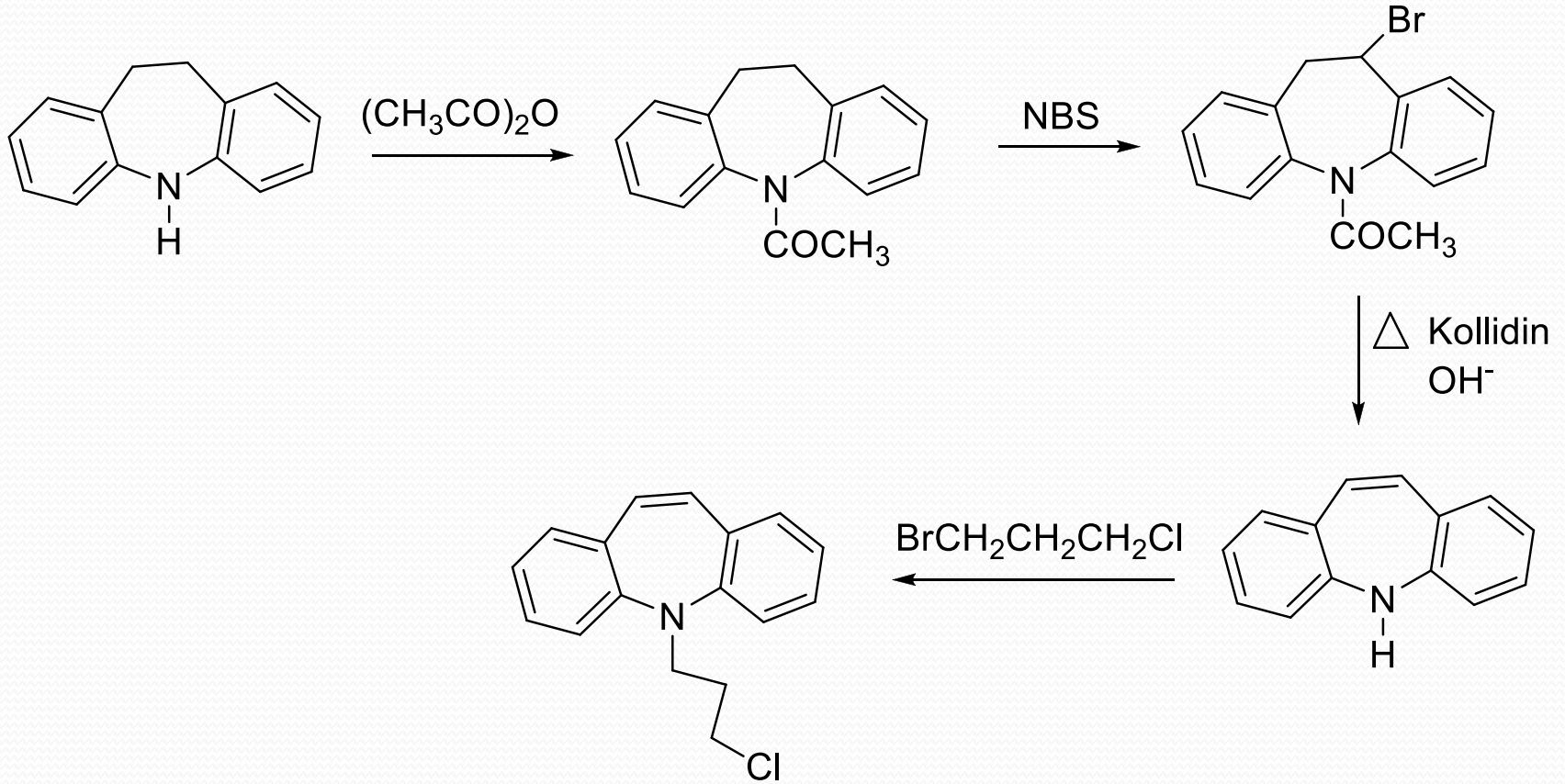
a) 5H-dibenz[b,f]azepin türevleri

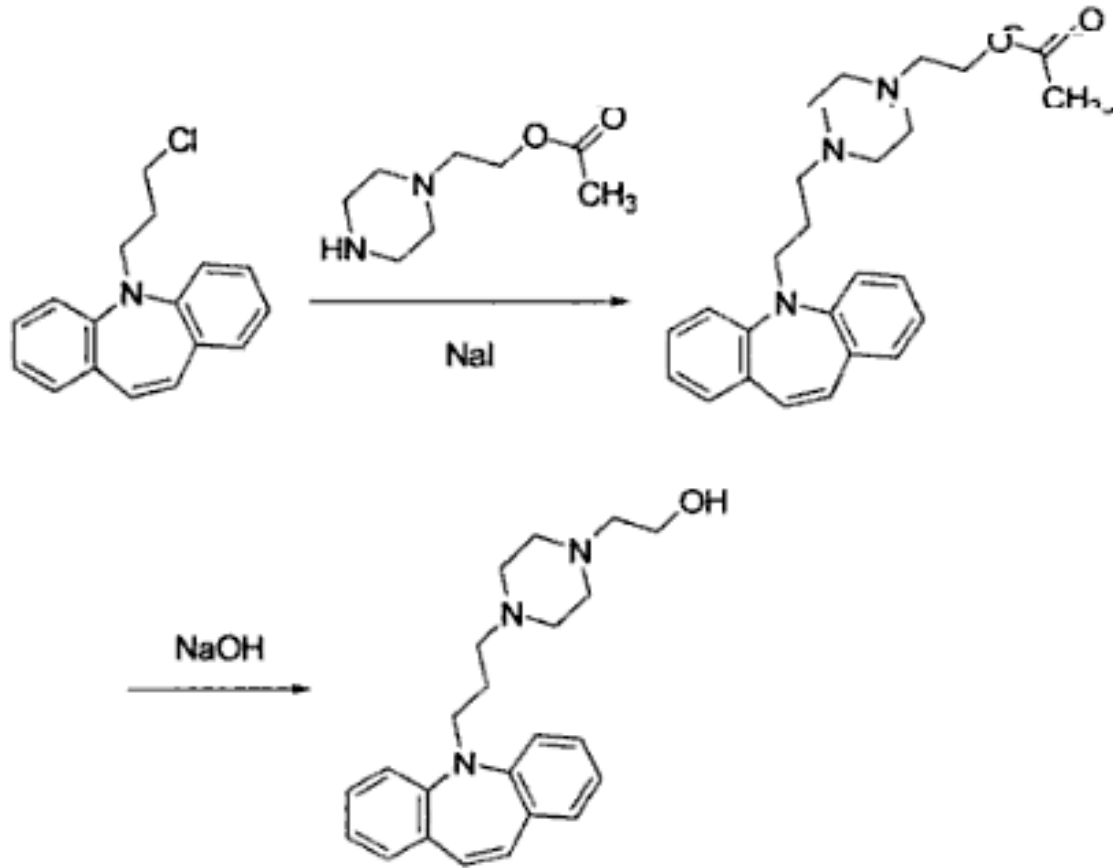
Opipramol, İnsidon (Novartis), Deprenil (Terra), İnsomin (A.İbrahim), İnzeton (BioKem), Opridon (Deva), Oprimol (Fako)



Kimyasal okunuşu: 5-[3-[4-(2-Hidroksietil)piperazino]propil]dibenz[b,f]azepin

Opipramol Sentezi



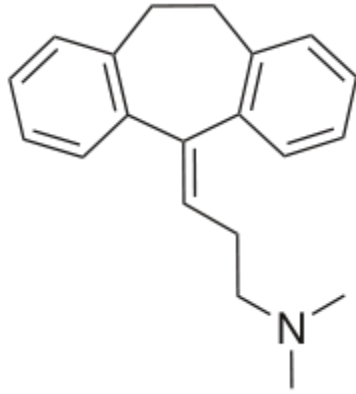


- Yan etki olarak dikkat gerektiren işlerdeki beceriyi olumsuz etkileyebilir, alkolün etkilerini şiddetlendirir.

2. Dibenzosiklohepten türevleri

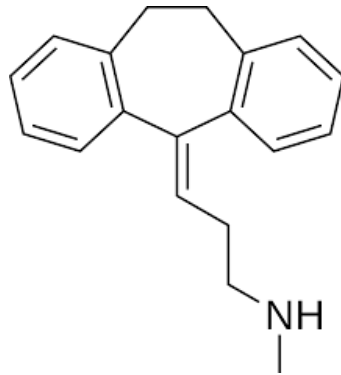
a) Dibenzosikloheptadien türevleri

- **Amitriptilin** Laroxyl (Roch), Triptilin (İ.E.Ulagay)

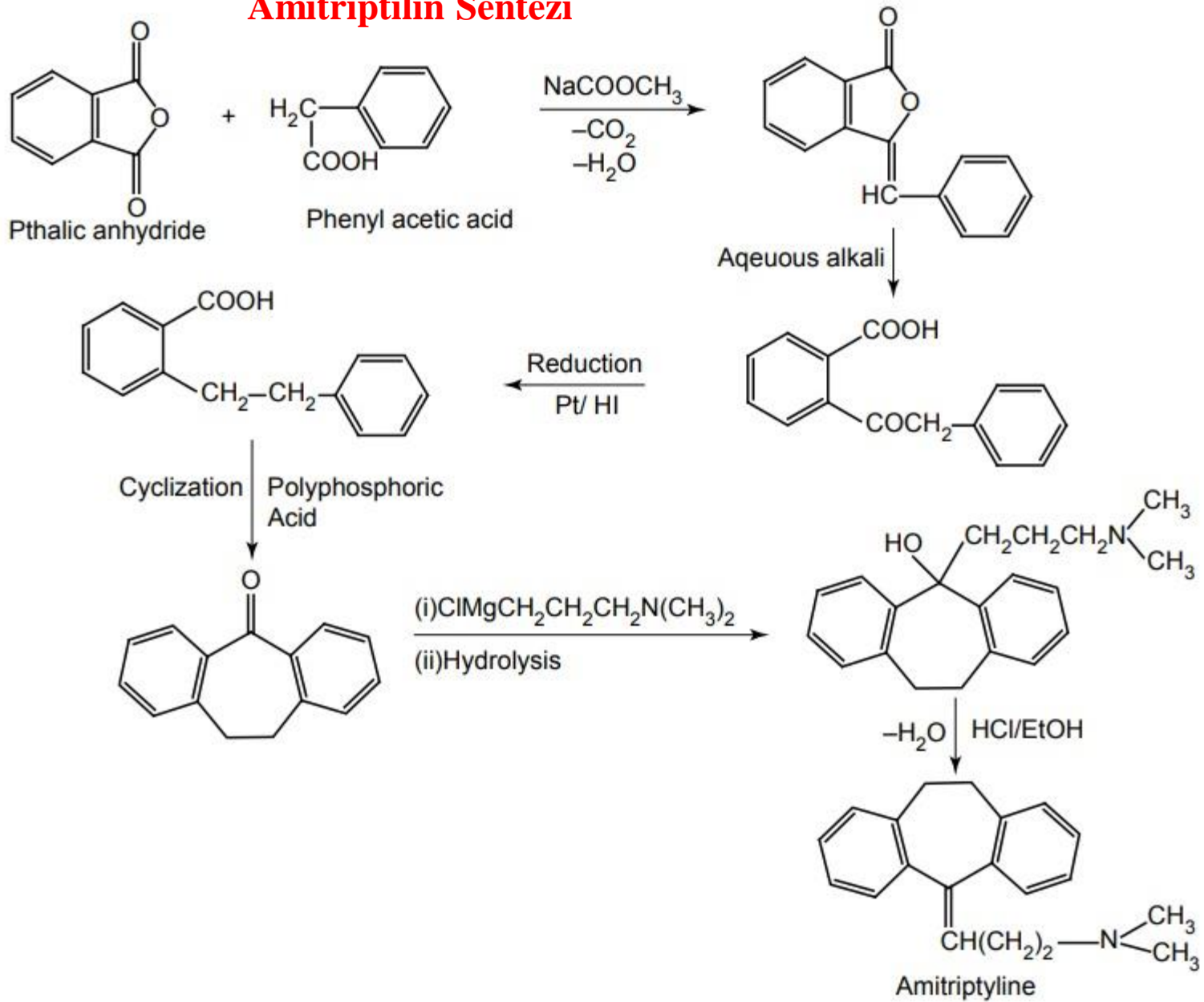


- Kimyasal Okunuşu: 3-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]siklohepten-5-iliden)-N,N-dimetil-1-propanamin

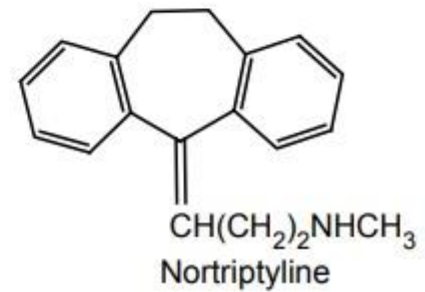
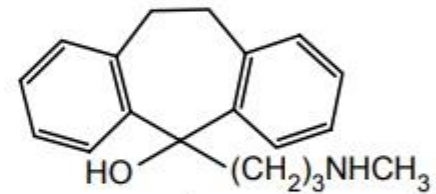
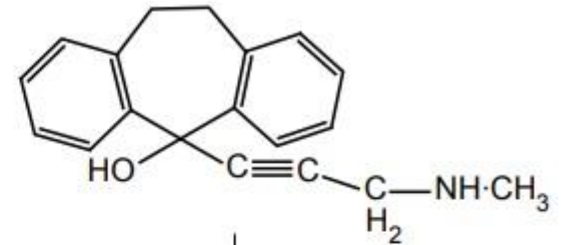
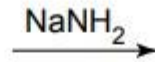
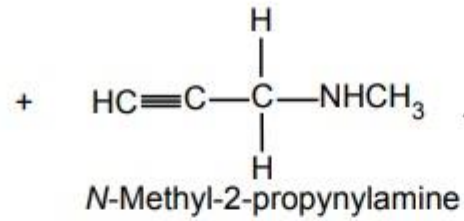
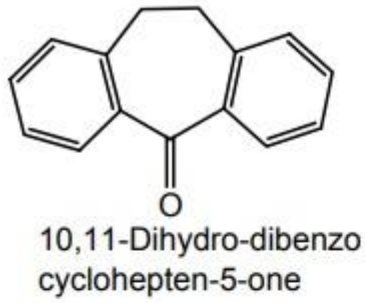
Nortriptilin



Amitriptilin Sentezi



Nortriptilin Sentezi Yöntem II



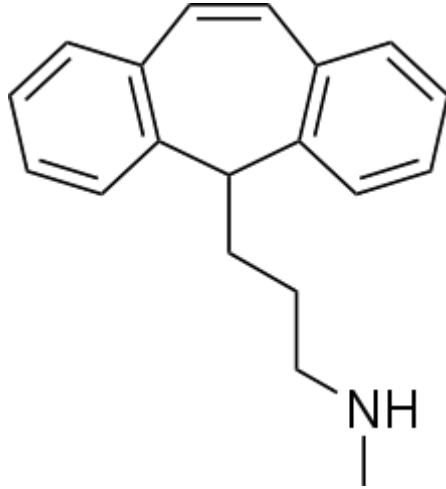
Bu grup bileşiklerin absorpsiyonları %95'in üzerindedir, %40-50 oranında presistemik metabolizasyona uğrarlar. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %90, plazma yarılanma ömürleri 20-30 saattir.

Amitriptilin, karaciğerde oksidatif reaksiyonlarla metabolize edilir. Yan zincirin **demetilasyonu**, yan zincir ve halka hidroksilasyonu ve mikrozomal enzimlerle **konjügasyonu** görülen başlıca metabolizma yollarıdır.

Demetil türevi olan **nortriptilin**, ilaç olan bir **metabolittir**. Amitriptilin ve nortriptilin'in 10.konumdan **hidroksilasyon** ile oluşan türevler **glukuronik asit** ile konjuge olarak vücuttan atılır.

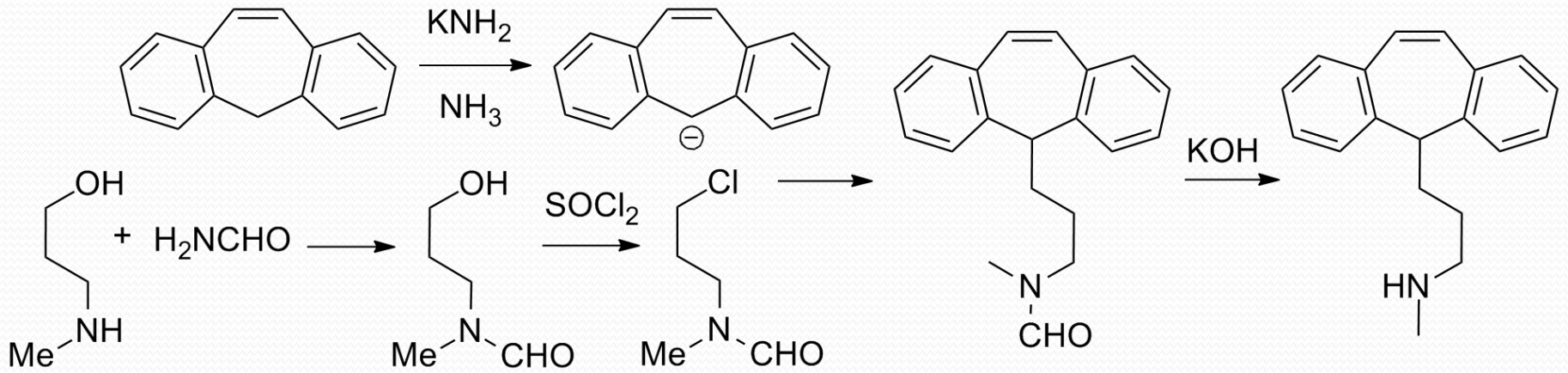
b) Dibenzosiklohepten türevleri

Protriptilin



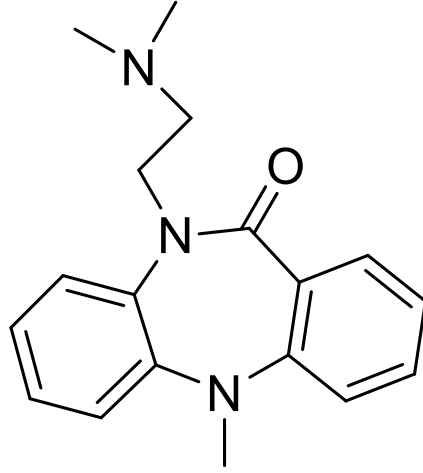
Kimyasal Okunuşu: 5-(3-Metilaminopropil)-5H-dibenzo[a,d]siklohepten

Protriptilin Sentezi



3. Dibenzo[b,e]-1,4-diazepin türevleri

- Dibenzepin

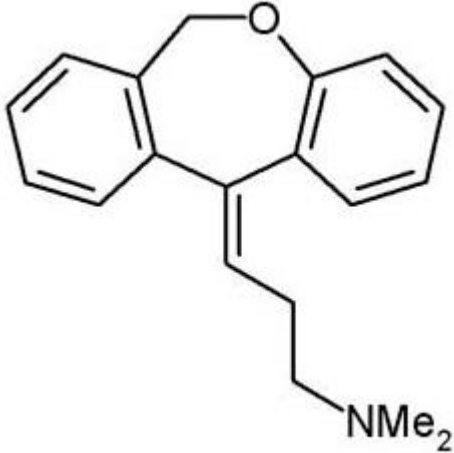


Kimyasal Okunuşu: 10-(2-(Dimetilamino)etil)-5-metil-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11(10*H*)-on

- Bileşik vücuttan büyük oranda değişmeden atılır. **N-Demetilasyon** ve **aromatik hidroksilasyon** sonucu metabolize olan dibenzepin, bu metabolitin **glükuronat konjugatı** halinde itrah edilir. Trisiklik antidepresanları sahip olduğu etki ve yan etkileri gösterir.

4. Dibenz[b,e]oksepin ve dibenzo[b,e]tiyepin türevleri

Doksepin

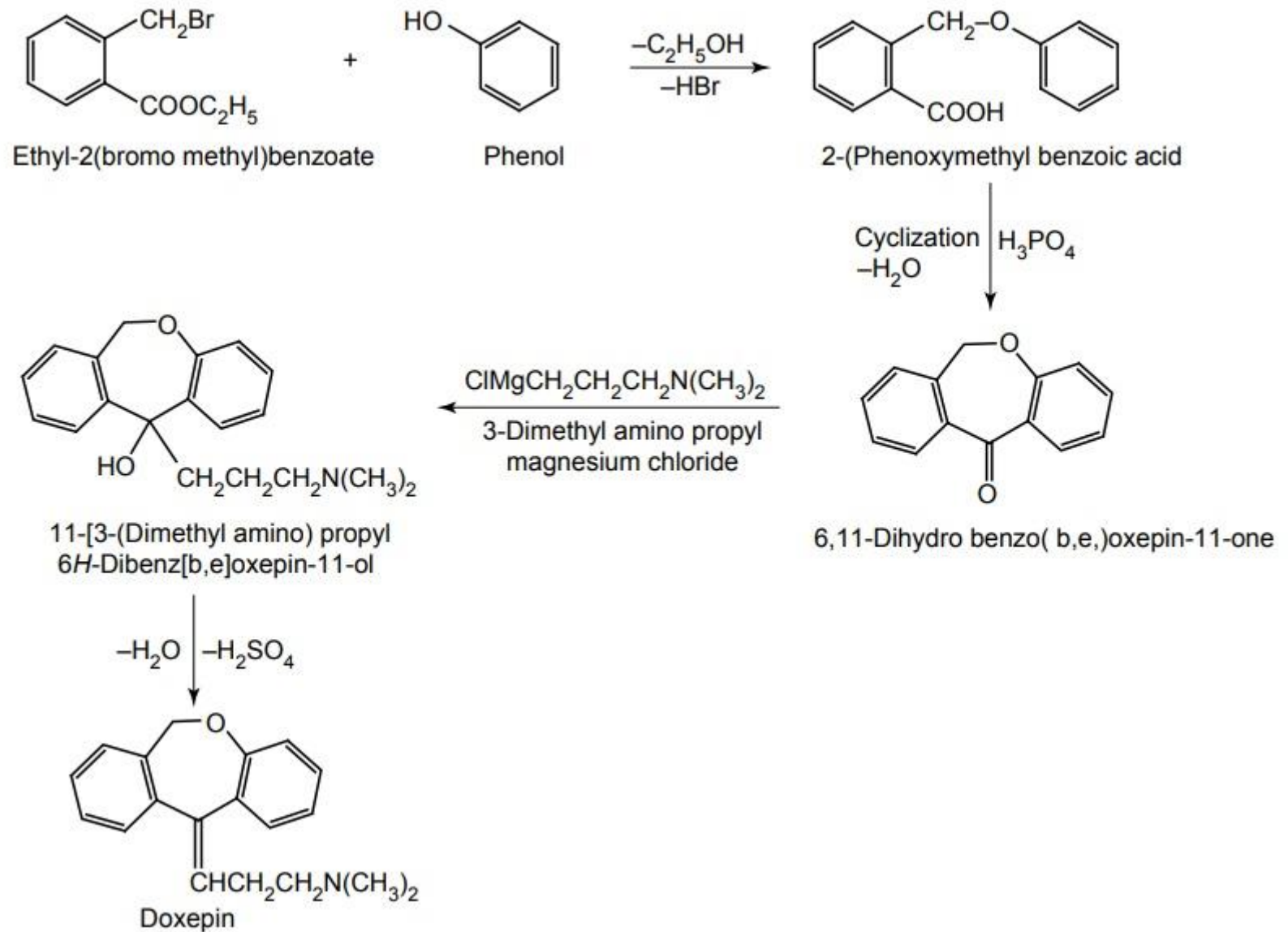


Kimyasal Okunuşu: 3-Dibenz[b,e]oksepin-11(6H)-iliden-N,N-dimetil-1-propanamin

“O” “S” ile yer deđiştirdiđinde **Dosulepin**

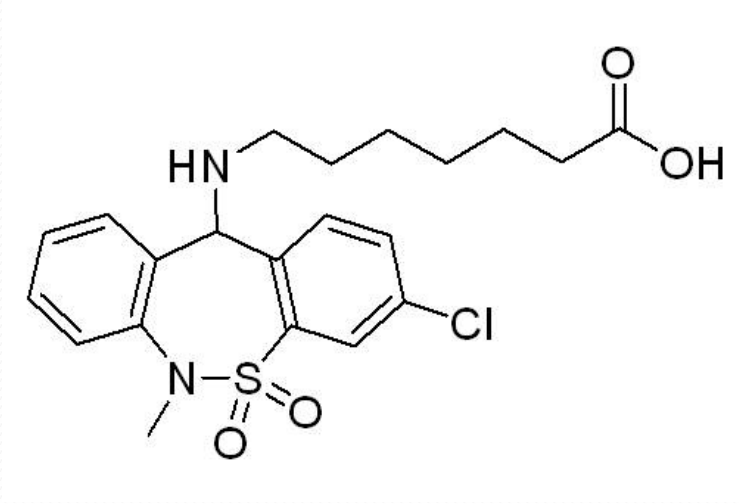
Doksepin’in imipramin ve desipramin gibi sedatif etkisi mevcuttur. Klinik kullanımda atropin benzeri yan etkiler görölmektedir. Ağız kuruluğu, bulanık görme, kardiyak aritmi ve bazen miyokard infaktüsüne neden olabilir.

Doksepin Sentezi

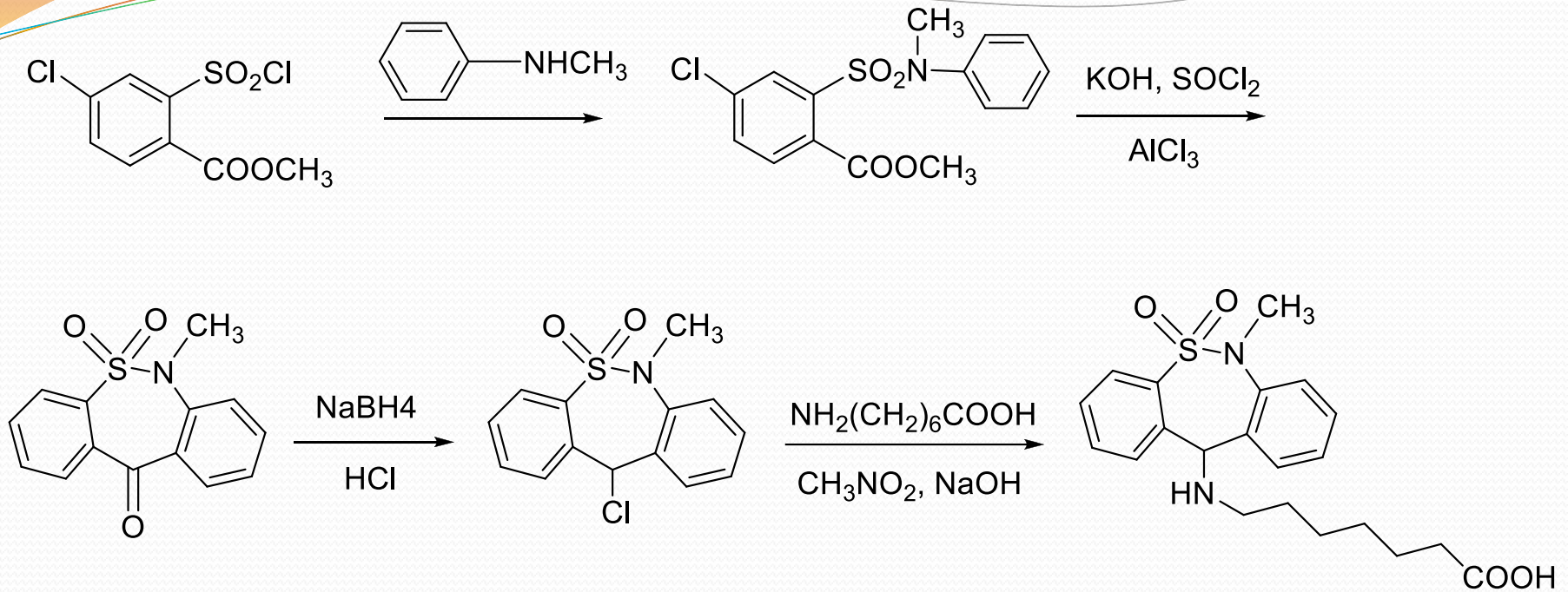


5. Diğer trisiklik antidepresanlar

Tiyanentin. Stablon (Servier)



Kimyasal Okunuşu: 7-[(3-Kloro-6,11-dihidro-6-metil-dibenzo[c,f][1,2]tiyazepin-11-il)amino]heptanoik asit-S,S-dioksit



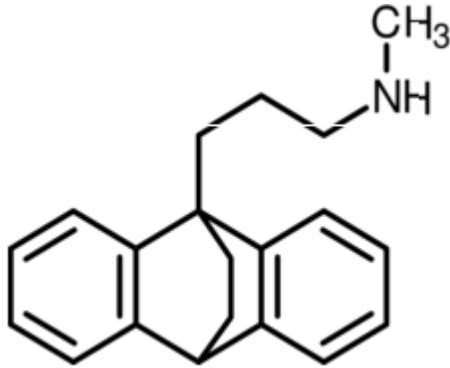
Tiyanepin, spesifik olarak **serotonin** üzerine etkili yeni bir bileşiktir.

Nörotik ve reaktif depresyonlarda olduğu kadar anksiyete ile ilişkili depresif hastalıklarda da kullanılmaktadır.

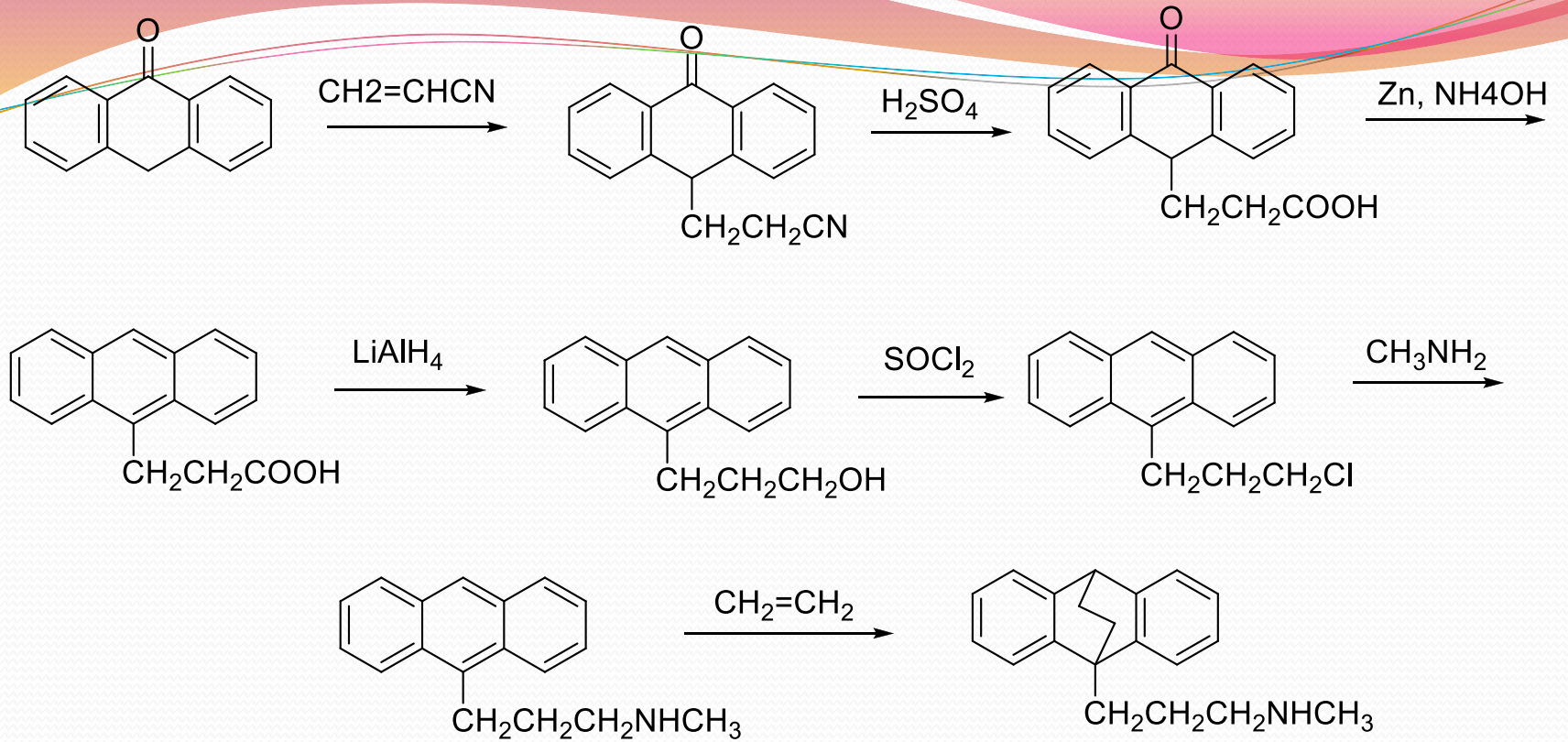
Bu etkileri yanı sıra **antiülser** ve **antiemetik** özellikleri vardır.

2. Tetrasiklik Antidepresanlar

Maprotilin, Ludiomil (Novartis), Maprotil (Terra)



Kimyasal Okunuşu: 1-(3-Metilaminopropil)dibenzo[b,e]bisiklo[2.2.2]oktadien



Maprotilin'in antidepressan etkisi trisiklik antidepressanlara göre çok daha **kısa sürede (7-10)** başlamaktadır.

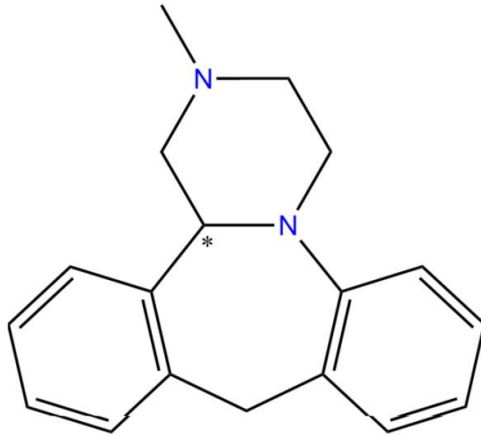
İmipramin ile aynı yan etkilere sahiptir.

Konvülsyon eşiğini düşürmesi nöbet riskini artırırken, trisiklik antidepressanlar gibi yüksek dozda **kardiyotoksik** olabilir.

Oral alınımı takiben %95 oranında absorpsiyon gösterir. Presistemik metabolizasyona uğramadan %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Ortalama yarılanma ömrü 40 saattir.

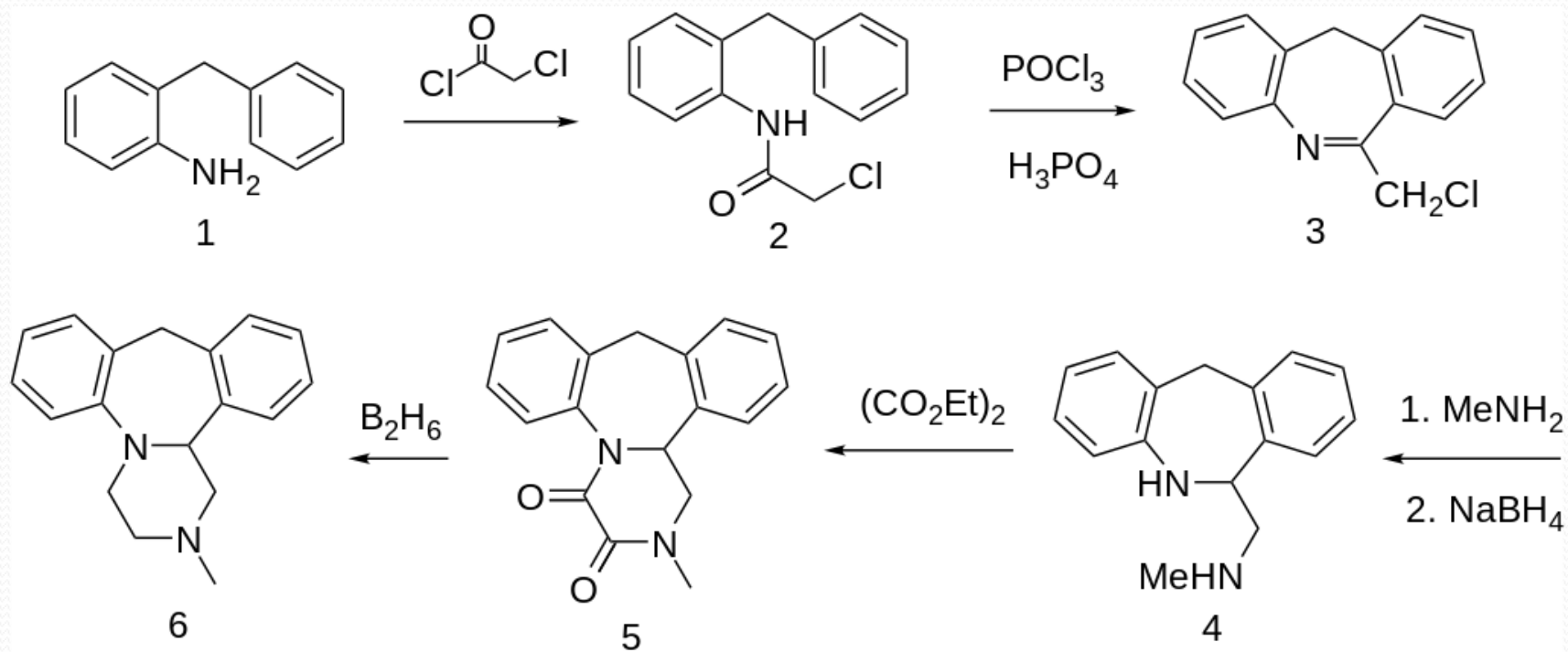
Bileşğin tamamına yakını metabolize olarak vücuttan atılmaktadır. Ana metabolit demetil türevinin yanısıra, daha düşük oranlarda fenolik metabolitlerle bu türevlerden oluşan aromatik metoksi bileşikleri ve glukuronat konjugatları izole edilmiştir.

Mianserin, Tolvon (Organon)



Kimyasal Okunuşu: 1,2,3,4,10,14b-Hekzahidro-2-metildibenzo[c,f]pirazino[1,2-a]azepin

Mianserin Sentezi



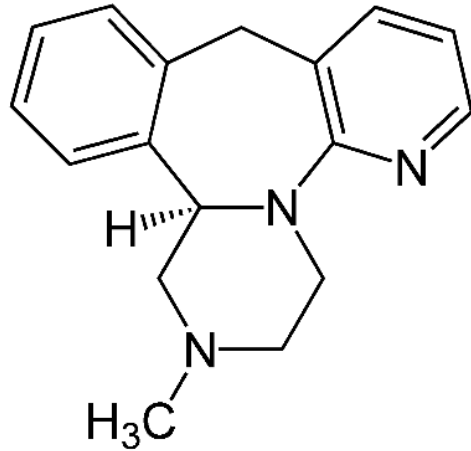
Trisiklik antidepresanlara üstünlüğü ajitasyon, zihin yorgunluğu ve depresyonun karışım halinde olduğu durumlarda etkili olmasıdır.

Yüksek dozlarda bile kardiyotoksik değildir.

Nadiren **aplastik anemi** yapar.

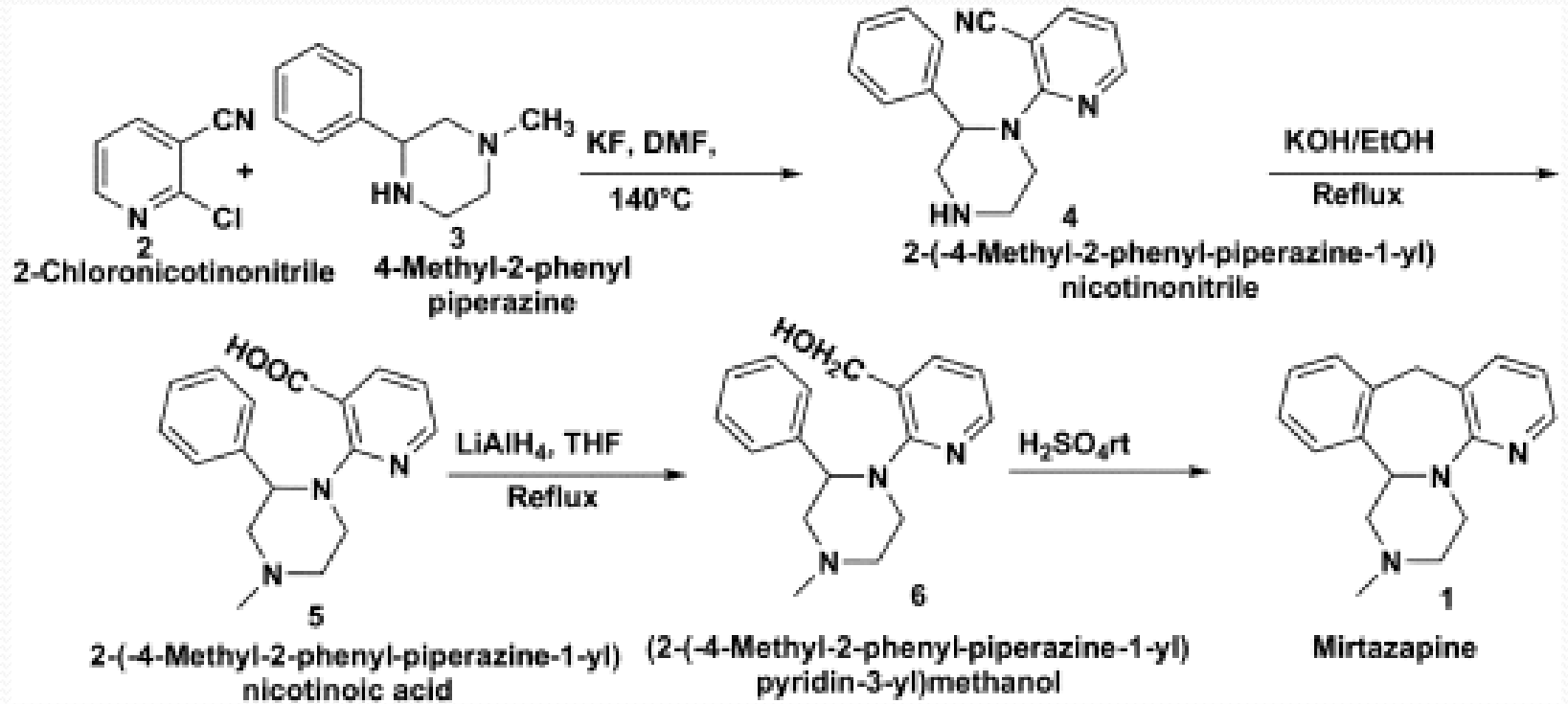
Metabolizasyonunda; bileşiğin hidrosillenmesi ile aromatik hidroksi, N-demetil ve oksidasyonu sonucu N-oksit türevleri oluşmaktadır.

Mirtazapin, Remeron (Organon)



Kimyasal Okunuşu: 1,2,3,4,10,14b-Hekzahidro-2-metilpirazino[2,1-a]pirido[2,3-c]benzazepin
Etkisini α -adrenerjik reseptörleri bloke ederek gösterir.

Mirtazapin Sentezi



3. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri

- **MAO** oksidatif deaminasyondan sorumlu mitokondriyal bir enzimdir.
- Vücutta noradrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik sinir uçları, karaciğer, akciğer ve barsak çeperinde yoğun olarak bulunmaktadır.



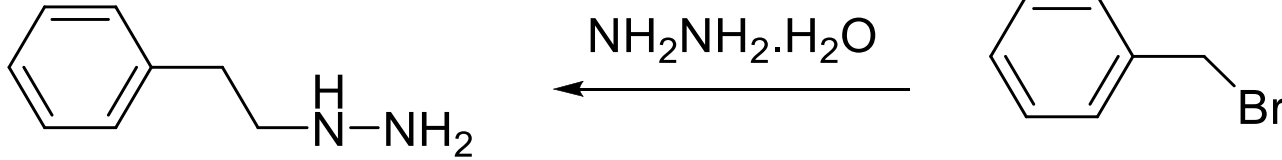
- MAO dopamin, epinefrin, norepinefrin, serotonin, yiyeceklerde bulunan tiramin (toksik), benzil amin vb deamine eder.
- MAO'nun yapısı ekstre edildiği doku, organ ve canlı türüne göre çeşitlilik gösterir.
- **MAO-A**: nörotransmitter aminleri
- **MAO-B**: benzil amin ve fenil etil amin'i
- triptamin ve tiramin'i ise hem MAO-A hem de MAO-B deamine eder.
- MAO inhibitörleri bu aminlerin oksidatif deaminasyonunu engeller.

- **MAO inhibitörleri karamsarlığı düzelten ve aktiviteyi arttıran ilaçlardır.**
- Rezerpin'in depresif etkisini antagonize ederler
- MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanların yeterince etkili olmadığı nörotik depresif hastalıkların tedavisinde kullanılır.
- Bu ilaçlar trisiklik antidepresanlar ile karşılaştırıldığında, etkileri daha zayıf, yan etkileri çok daha şiddetlidir.
- MAO inhibitörü ilaç kullanan hastaların peynir, fasulye, salamura balık, maya ekstresi, tavuk karaciğeri, konserve incir, çikolata, alkollü içecekler ve tiamince zengin diğer gıda maddelerini almaması gerekir.
- Bu bileşikler **peynir reaksiyonu** olarak bilinen ve ölüme sonuçlanabilen **hipertansif krize** neden olurlar.
- **Kriz** oluştuğunda tansiyonu düşürmek için **fentolamin** kullanılmalıdır.
- **Alkol, amitriptilin ve benzeri antidepresanlar, amfetaminler, anestezipler, antihistaminikler, antihipertansifler, meperidin, morfin, metildopa, kas gevşeticiler, rezerpin ve sempatomimetiklerle beraber kullanılmaları sakıncalıdır.**
- Sonuç: MAO inhibitörleri,
- Fobi ve panik reaksiyonların ve atipik depresyon tedavisinde,
- Lityum ile kombine olarak diğer tedavi şekline cevap vermeyen depresyonda kullanılır.

Sınıflandırma

- **1.Jenerasyon MAO inhibitörleri:** Geri dönüşsüz etkili, substrat seçici değil
- **2.Jenerasyon MAO inhibitörleri:** Geri dönüşsüz etkili, etkileri seçici
- **3.Jenerasyon MAO inhibitörleri:** Değişik biyojenik aminleri geri dönüşümlü ve seçici olarak etkilerler.

Fenelzin



(2-Feniletıl)hidrazin

- Kuvvetli antidepresandır.
- Bileşik metabolize olduğunda: oksidatif deaminasyona uğrayarak fenil asetaldehiti takiben fenil asetik asit verir ve glukuronat konjugatına dönüşür.

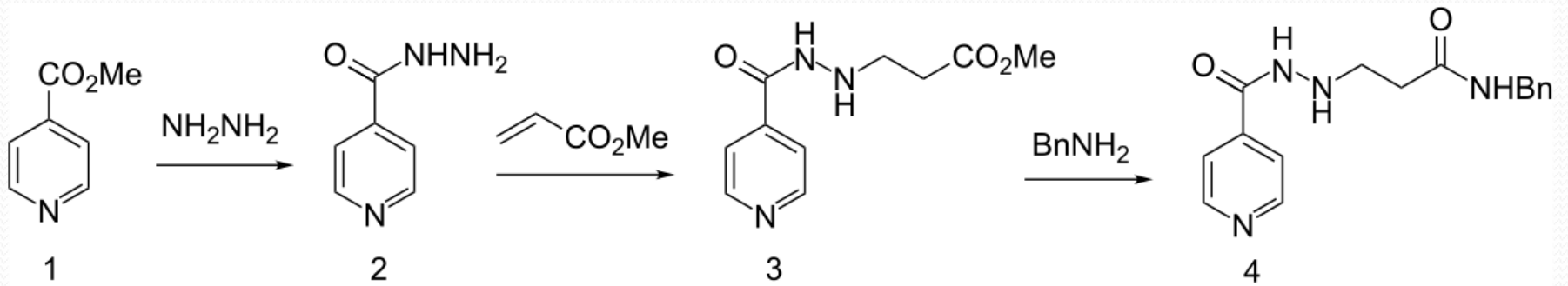
- **Nialamit**



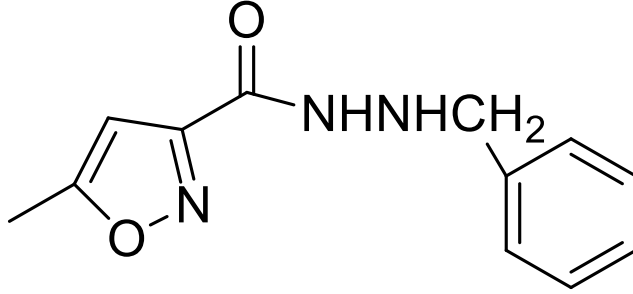
N-benzyl-3-(2-isonicotinoylhydrazinyl)propanamide

- **Metabolizasyon ürünleri:** 3-(4-piridinoilhidrazino)propiyonik asit,
izonikotik asit,
benzilamin,

Nialamit Sentezi



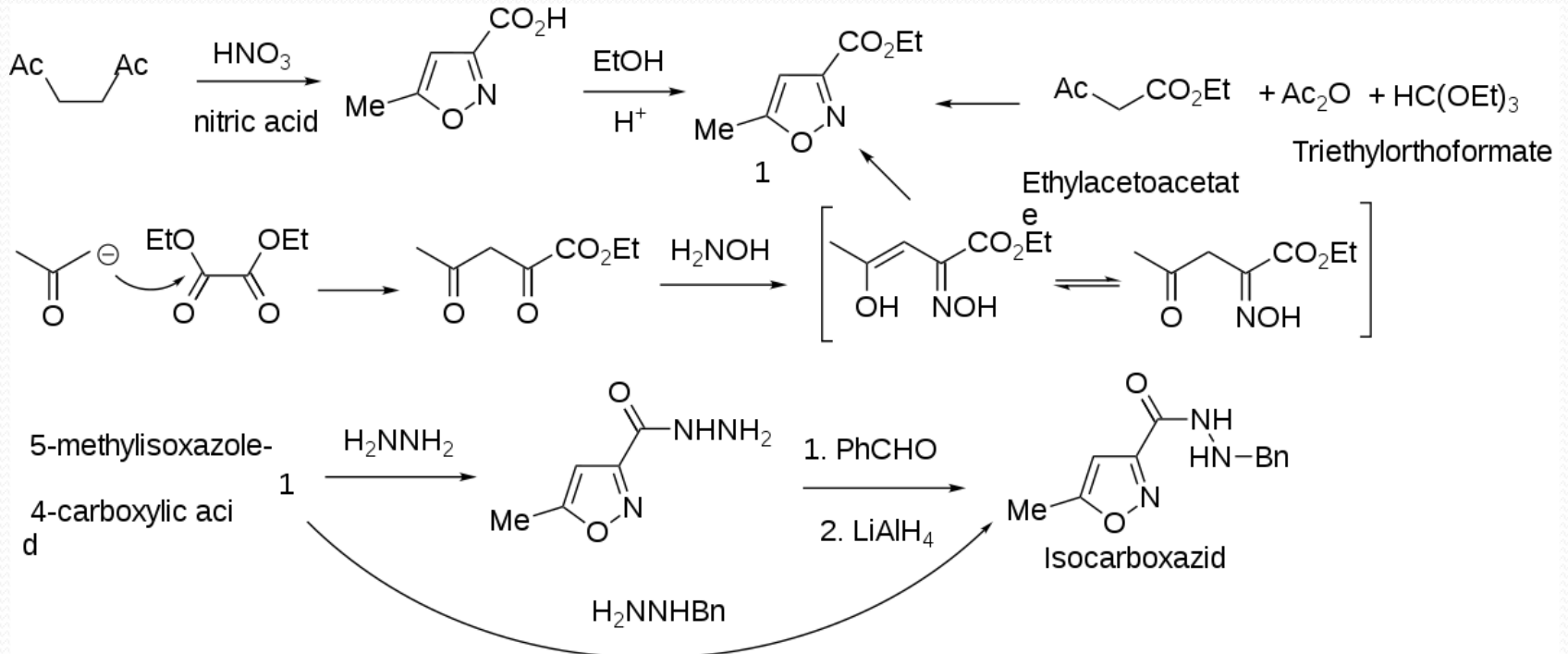
İzokarboksazit



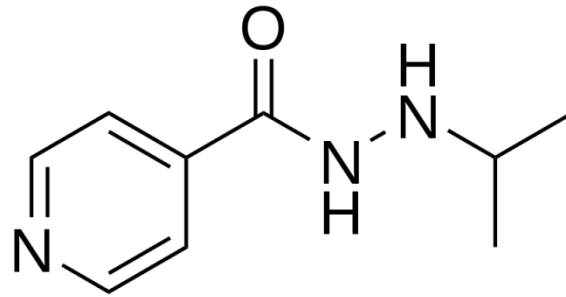
5-Metil-3-izoksazolkarboksilik asit 2-(fenilmetil)hidrazit

- **İzokarboksazit** ve benzeri hidrazit türevleri **ön ilaç** yapısındadır. Amid grubunun hidrolizi ile aktif hidrazin grubunu verir.
- **Metabolitler:** benzil hidrazin
benzaldehit
benzoik asit
benzoilglisin

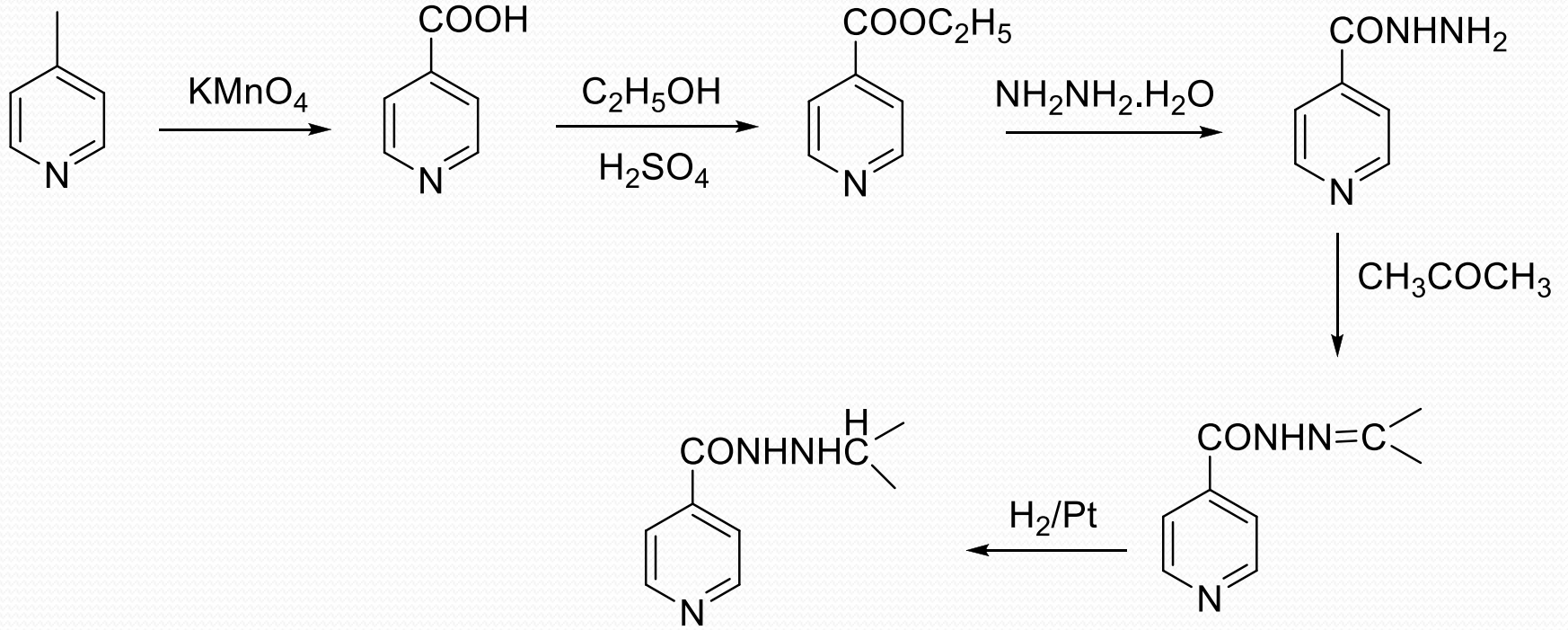
İzokarboksazit Sentezi



- İpronyazit



4-Piridinkarboksilik asit 2-(1-metiletil)hidrazit



İpronyazit metabolitleri: İzonyazit, asetilizoniyazit, izopropilidenhidrazin, aseton, CO₂

Tranilsipromin

Trans-2-Fenilsiklopropilamin

Kimyasal Formül ÖDEV

Trifluperazin ile beraber kullanılır. Tedavinin başlarında hastaların intihar eğiliminin artması nedeniyle dikkatli izlemek gerekir.

Metabolitler: benzoik asit

benzoilglisin

N-asetiltranilsipromin

N-glükuronat

Pargilin

N-Metil-N-(2-propinil)benzilamin

Formül ve sentezi ÖDEV

Pargilin feniletilamin substratları için spesifik MAO inhibitörüdür.

- Hepatotoksisite düşük, amfetamin benzeri psikomotor stimülan etkileri düşük bu nedenle hidrazin türevi ilaçlara tercih edilir.

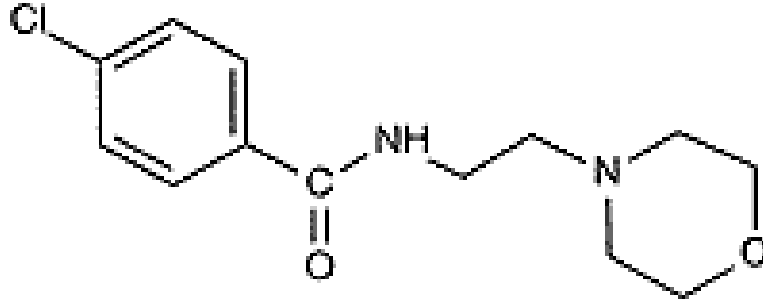
Klorjilin

N-Metil-N-(3-propinil)-3-(2,4-diklorofenoksi)propilamin

Formül ve sentez Ödev

- Metabolize olduğunda; 2,4-diklorofenol ve glüküronat'ı oluşur.

Moklobemid Aurorix (Roche), Lobem (Eczacıbaşı)



4-Kloro-N-[2-(4-morfolinil)etil]benzamid

- **MAO-A inhibitörü**, hidrazin yapısı taşımayan yeni bir bileşiktir. Kardiyovasküler ve kolinerjik yan etkileri yoktur. Klinik olarak dezipraminden daha üstündür.

4. Lityum Tuzları

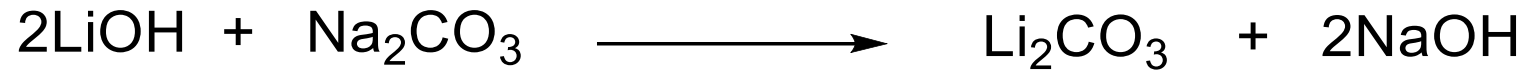
Lityum karbonat

Lityum aspartat

Lityum asetat

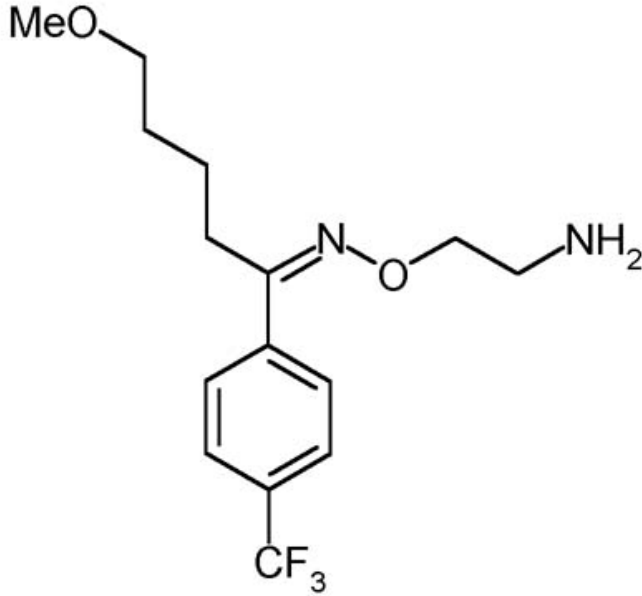
Lityum sitrat

Lityum sülfat bu tuzlar **manik depresif psikozlarda** kullanılır.



5. Değişik kimyasal yapıdaki antidepresanlar

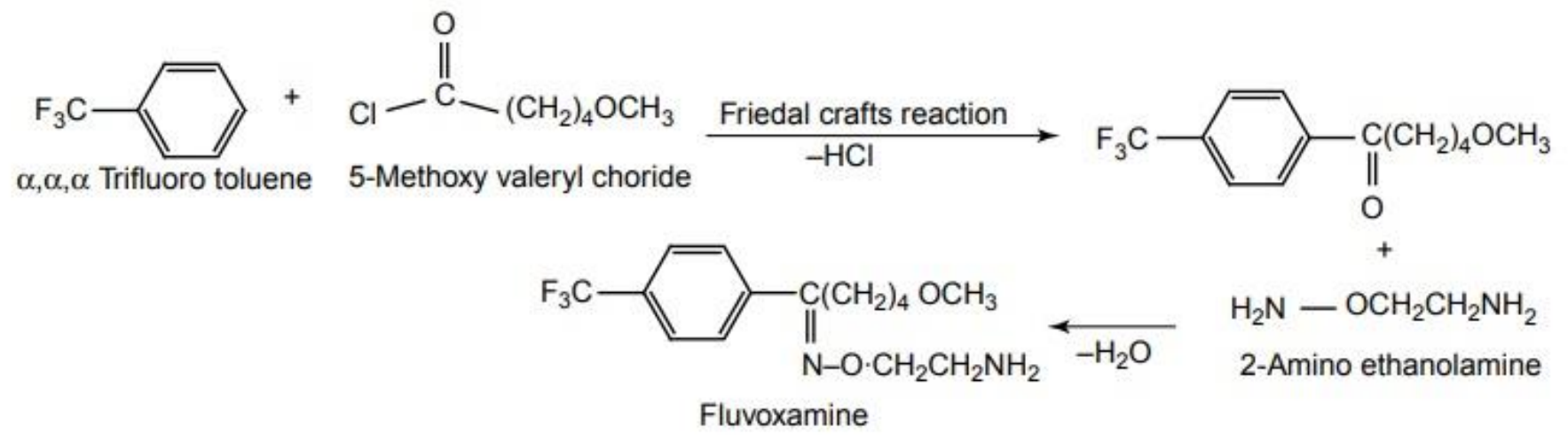
Fluvoksamin Faverin (Solvay)



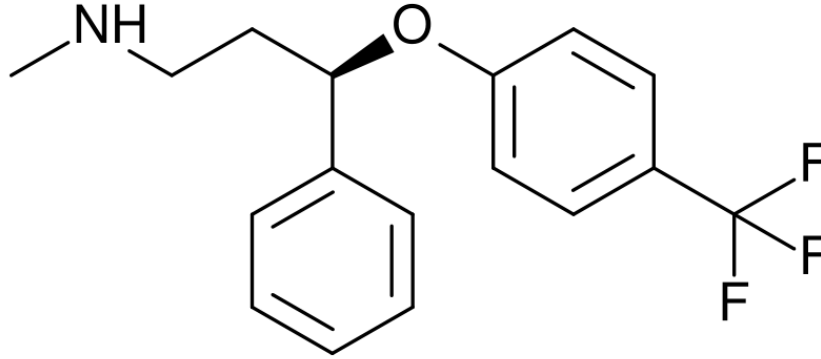
(E)-5-Metoksi-1-[4-trifluorometil)fenil]-1-pentanon O-(2-aminoetil)oksim

- Ana metabolizma yolları; metoksi grubunun karboksilik aside oksidasyonu ve oksidatif deaminasyondur.

Fluvoksamin Sentezi



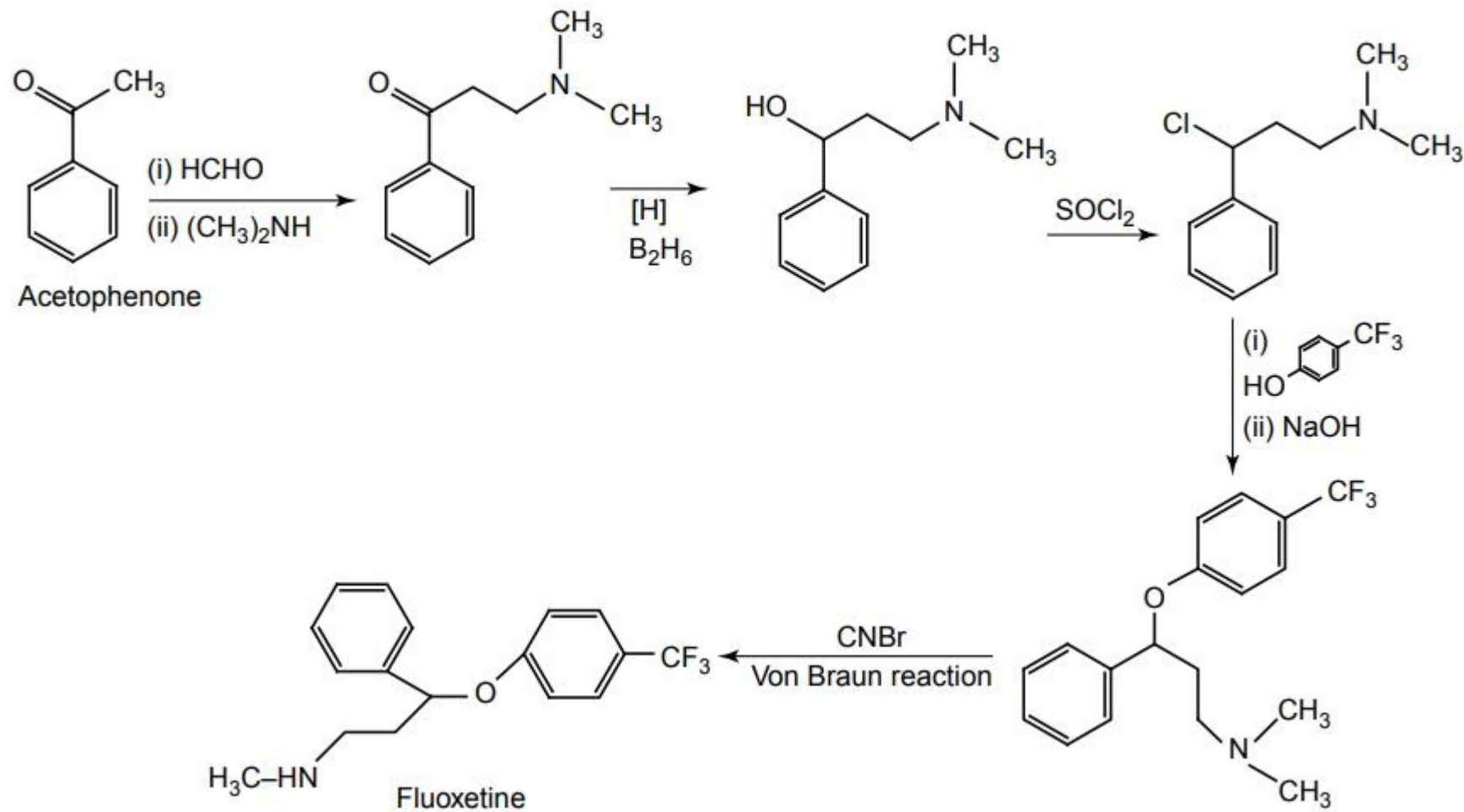
Fluoksetin Depreks (A.İbrahim), Depset (Eczacıbaşı), Florak (Deva), Loksetin (Nobel), Prozac (Lily), Seronil (Drogsan), Zedprex (Adeka)



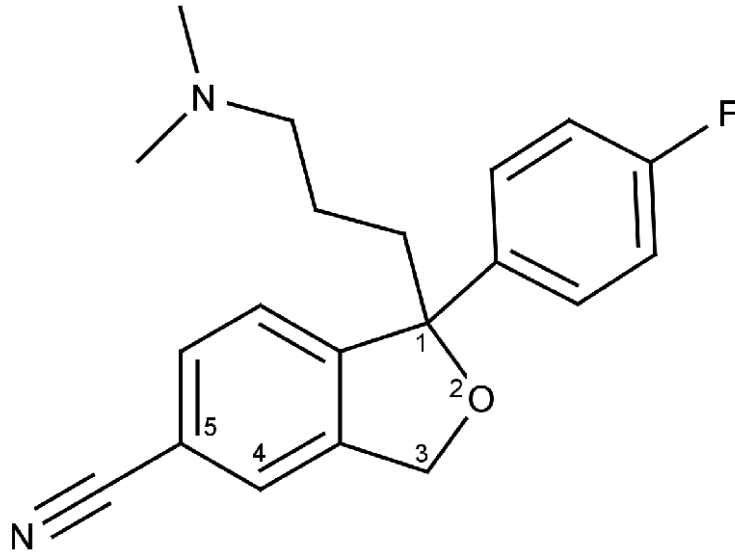
N-Metil-3-fenil-3-[(4-trifluorometil)fenoksi]propilamin

- Son yıllarda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır.
- Santral sinir sisteminde ve plateletlerde serotonin geri alımını bloke eder.

Fluoksetin Sentezi



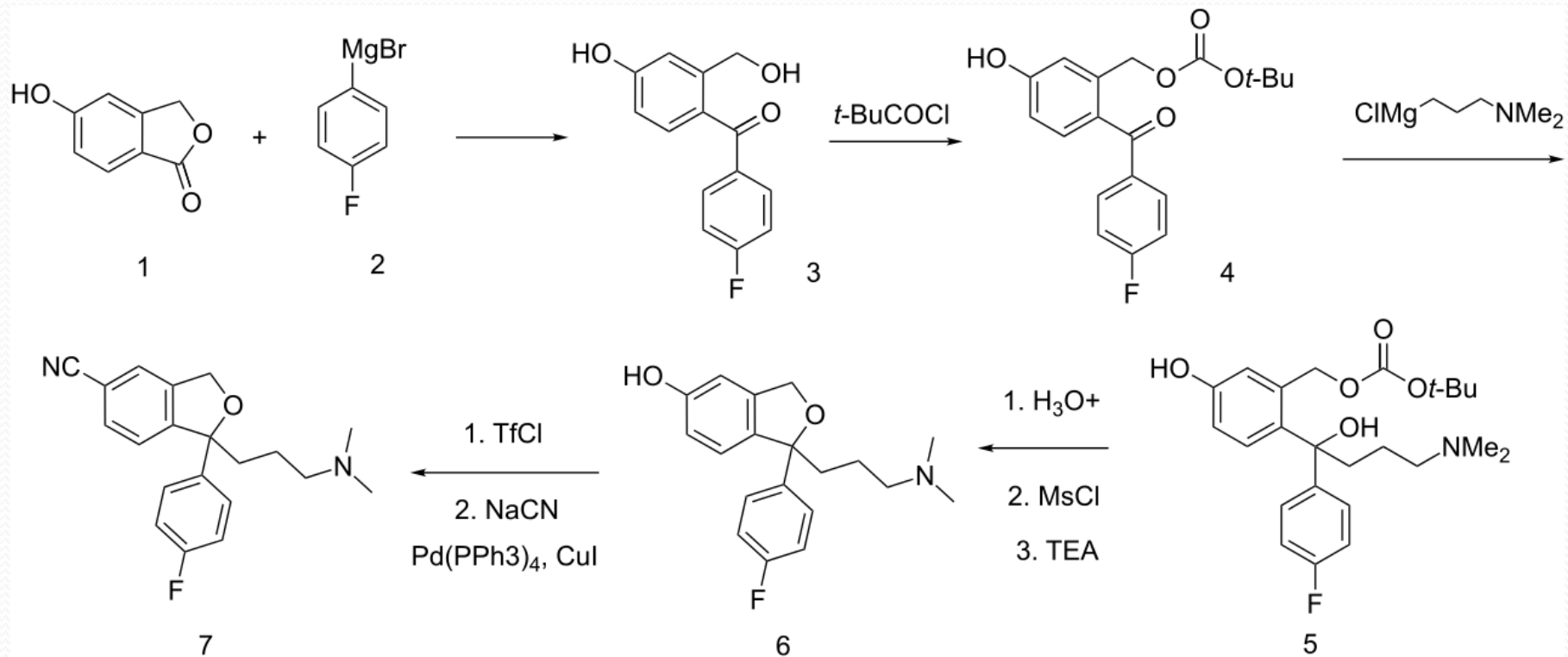
Sitalopram Cipram (lundbeck)



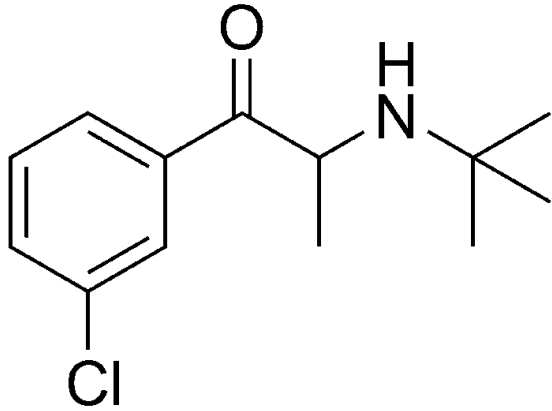
1-[3-(Dimetiletilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-5-siyano-1,3-dihidroizobenzofuran

- **Selektif serotonin reuptake inhibitörüdür.**

Sitalopram Sentezi

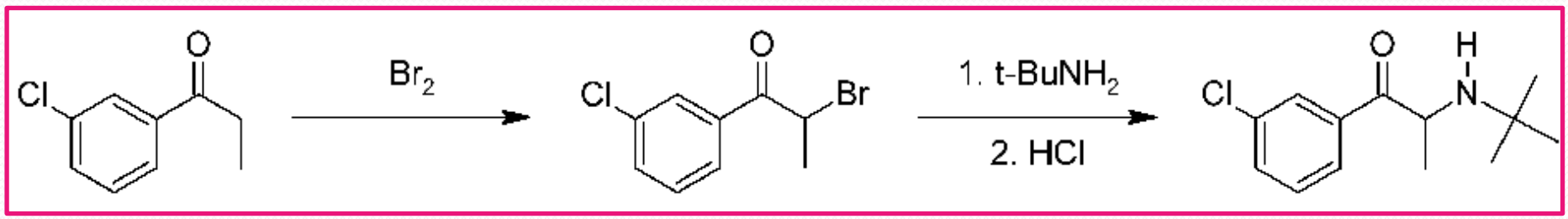


Bupropiyon Zyban (Glaxo-Smith Kline)

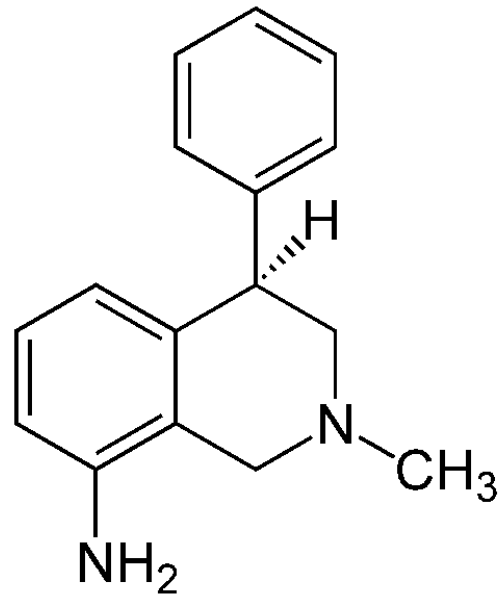


1-(3-Klorofenil)-2-[(1,1-dimetiletıl)amino]-1-propanon

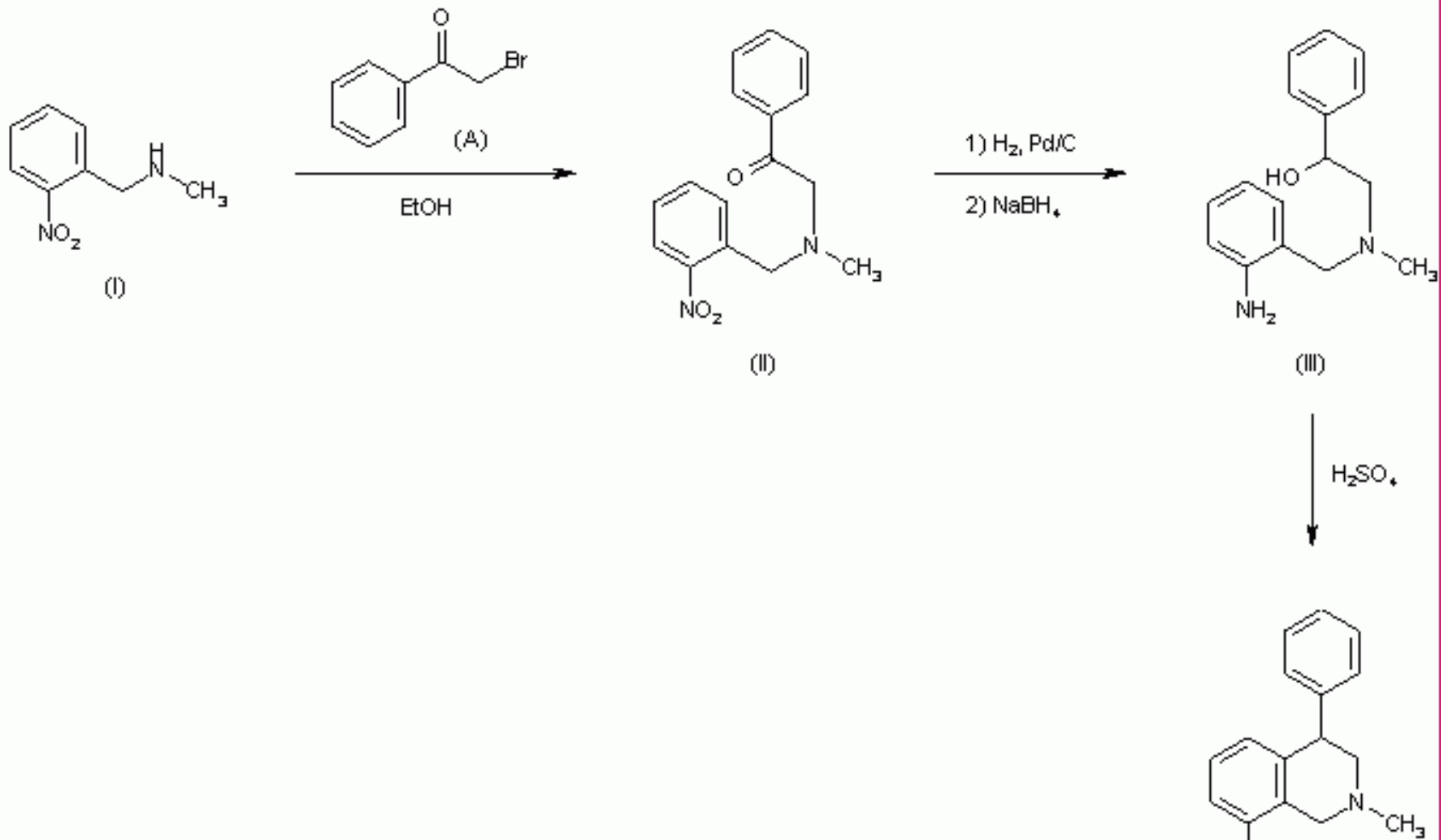
- Etkisini dopamin geri alımını inhibe ederek gösterir



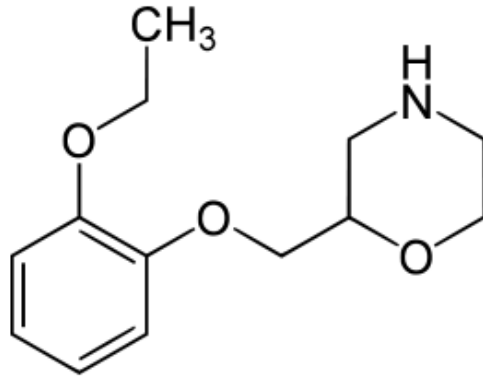
Nomifensin



8-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-metil-4-fenilizokinolin



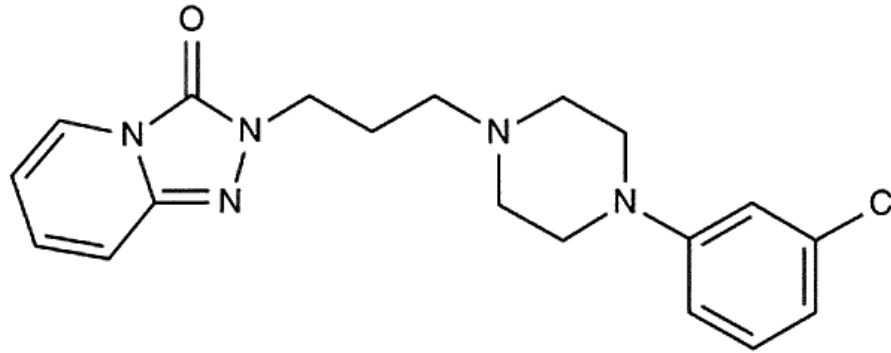
Viloksazin



2-[(2-Etoksifenoksi)metil]morfolin

- İmipramin kadar etkili bir antidepresandır.
- Norepinefrin geri alım inhibitör etkisi imipramine benzer

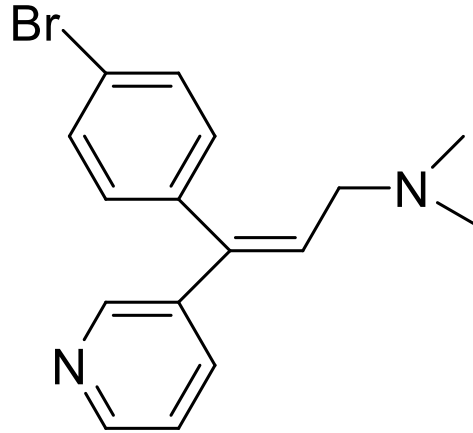
Trazodon Desyrel (Çınay)



2-[3-[4-(3-Klorofenil)-1-piperazinil]propil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-on

- Depresyonda amitriptilin ve imipraminden daha etkili bir ilaçtır.
- Yaşlılar tarafından iyi tolere edilir.
- Nörolojik yan etkileri yok denecek kadar azdır.

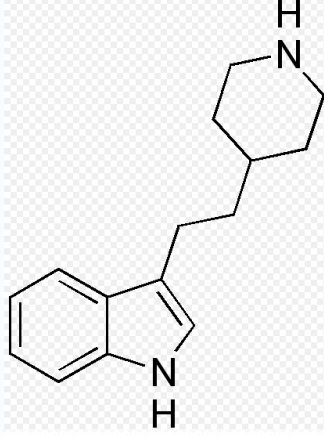
Zimelidin



3-Dimetilamino-1-(3-piridinil)-1-(4-bromofenil)propen

- Trisiklik antidepresanlardan daha kuvvetli etki gösterir.
- Selektif seratonin geri alım inhibitörüdür.

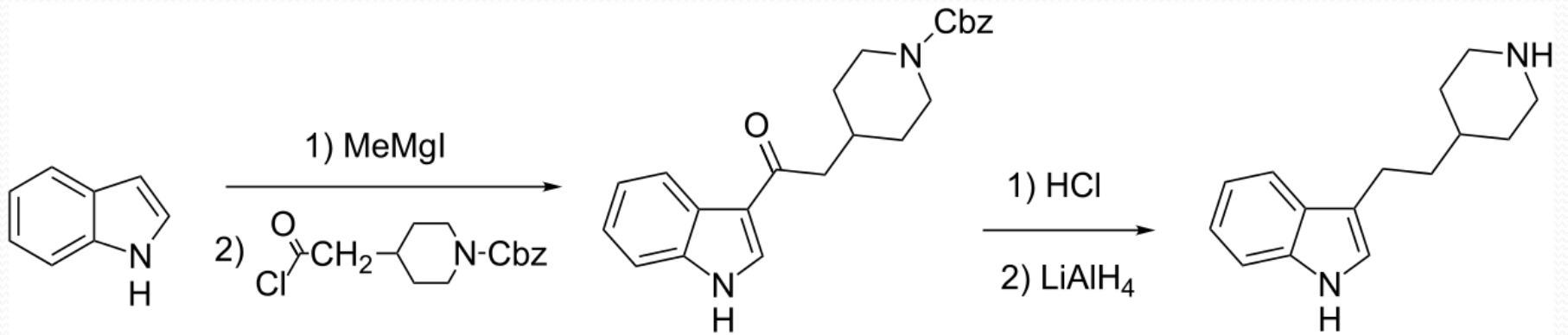
İndalpin



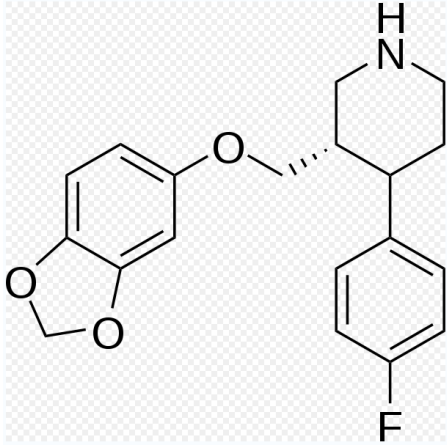
Kimyasal Okunuşu: 3-[2-(4-Piperidinil)etil]-1H-indol

- Selektif seratonin geri alım inhibitörü bir bileşiktir. Fluoksetin ve klomipraminden 6-7 kez daha aktif
- 1 Hafta içinde etki gösterir
- Antidepresan etki yanında anksiyolitik etki de var
- Antikolinergik yan etkileri yok

İndalpin Sentezi



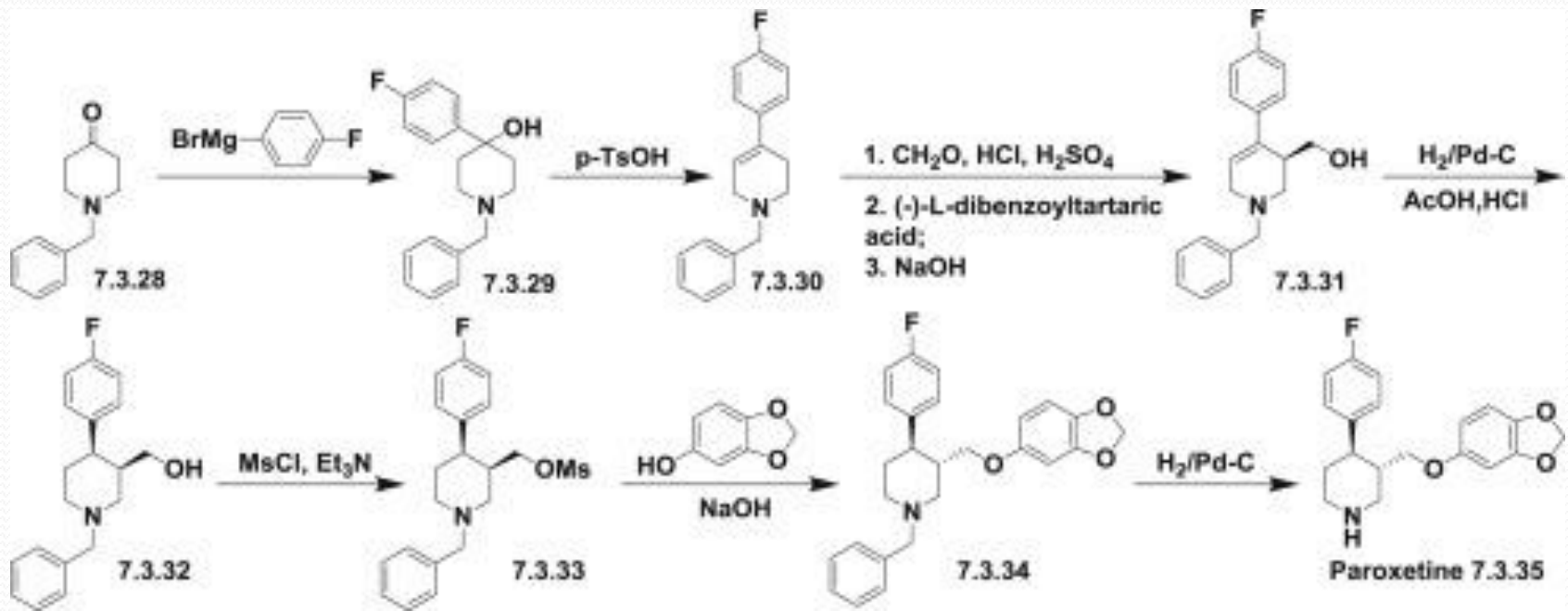
Paroksetin Seroxat (Novartis)

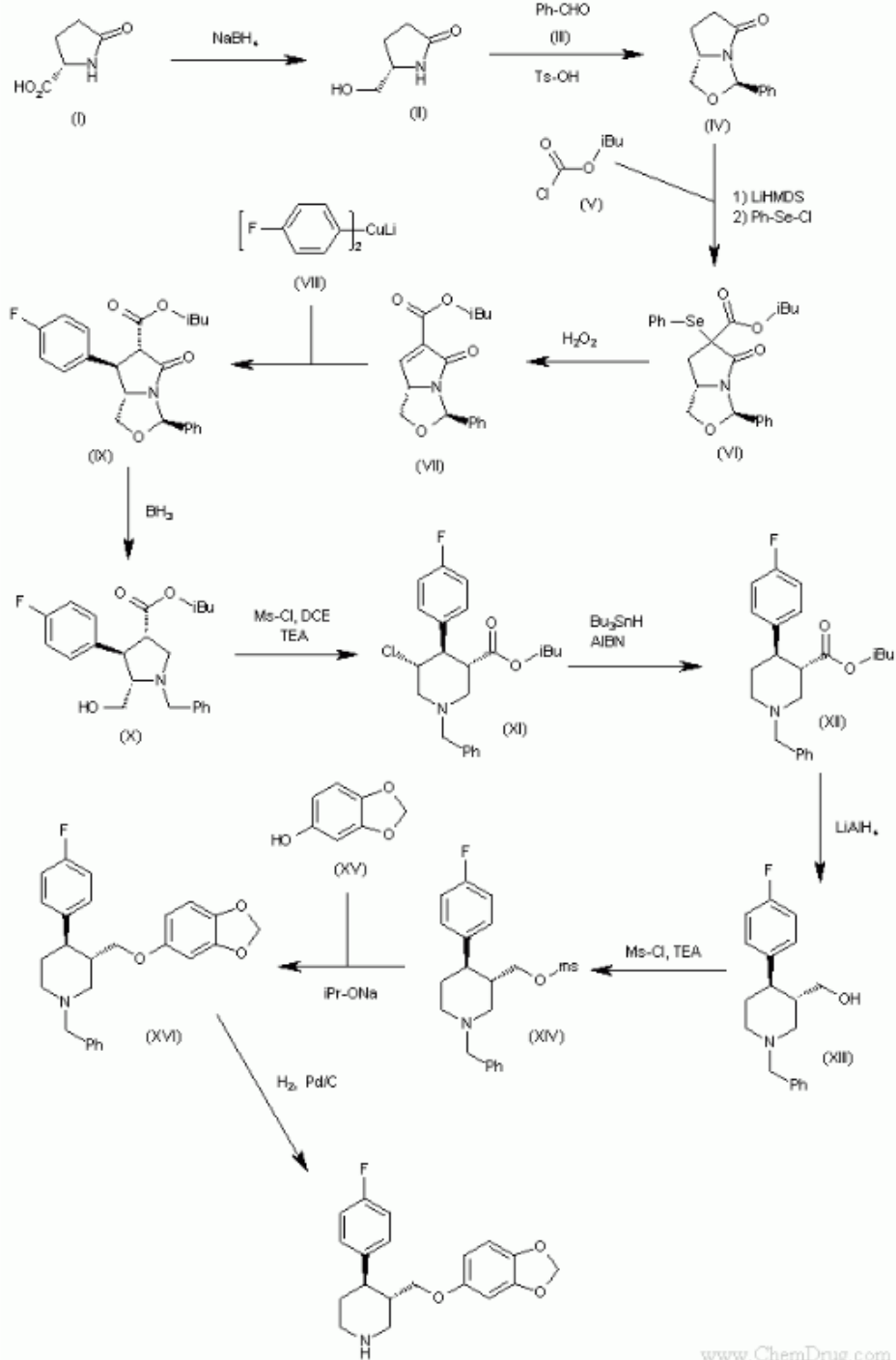


Kimyasal Okunuşu: (3*S*,4*R*)- 3-([benzo[*d*] [1,3]dioxol-5-yloxy] methyl)- 4-(4-fluorophenyl) piperidine

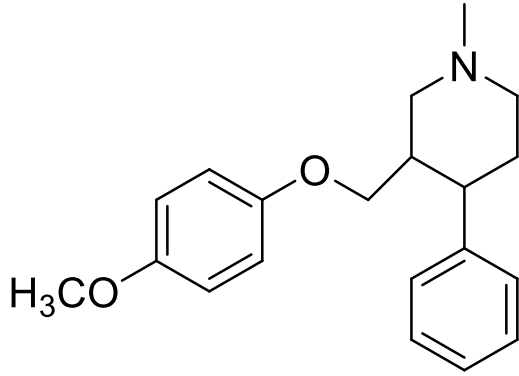
- Selektif seratonin uptake inhibitörü
- Anksiyete ile ilgili depresyonu da içeren her türlü depresif hastalıkta kullanılır
- Obsesite, alkolizm ve obsesif-kompulsif hastalıkların tedavisinde denenmektedir.

Paroksetin Sentezi





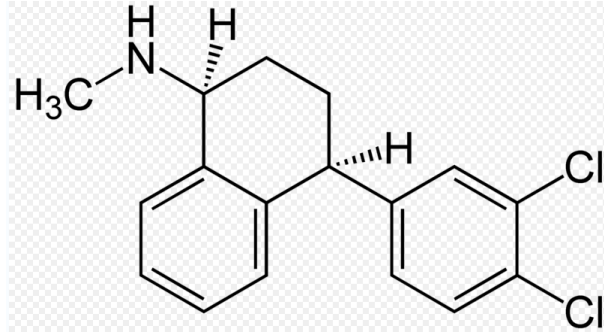
Famoksetin



(+)-*trans*-1-Metil-3-[(4-metoksi)fenoksimetil]-4-fenilpiperidin

- Paroksetin ile benzer etki ve yan etki profiline sahiptir

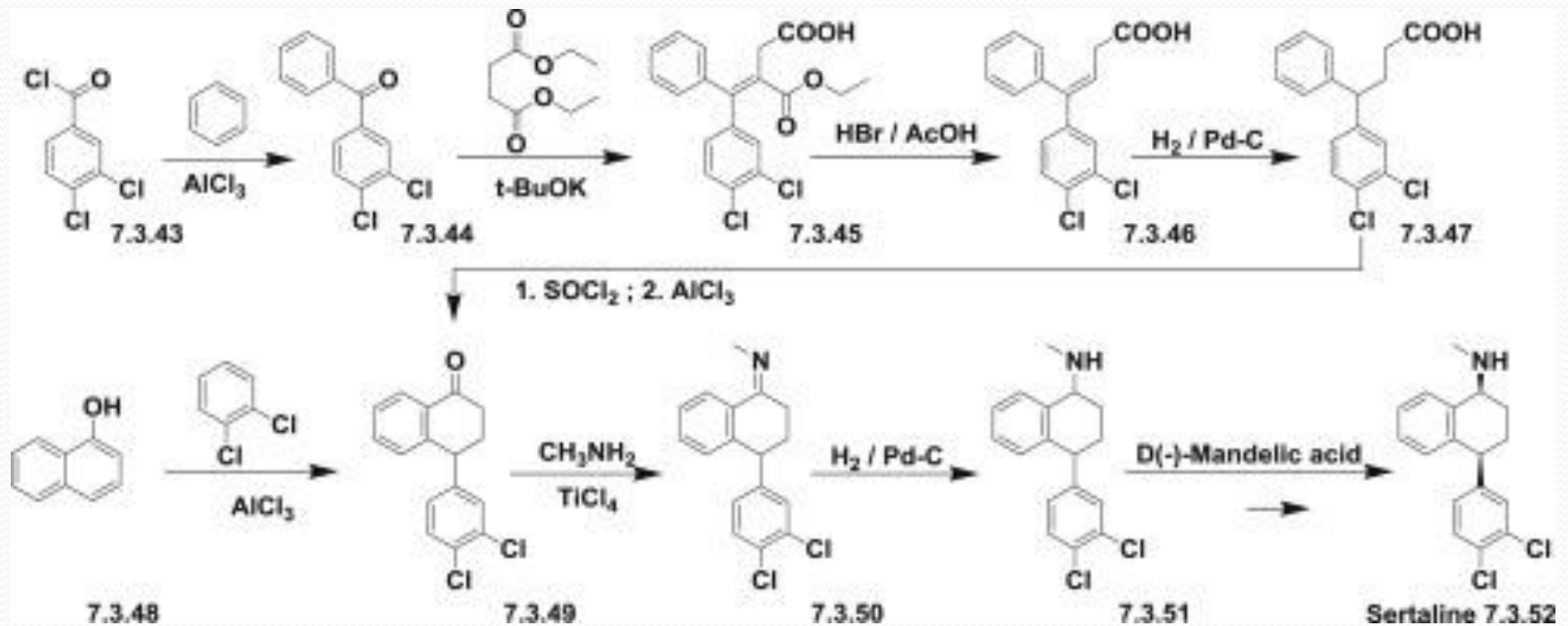
Sertralin Lustral (Pfizer), Selectra (Sanovel), Seralin (Eczacıbaşı), Serdep (Fako)



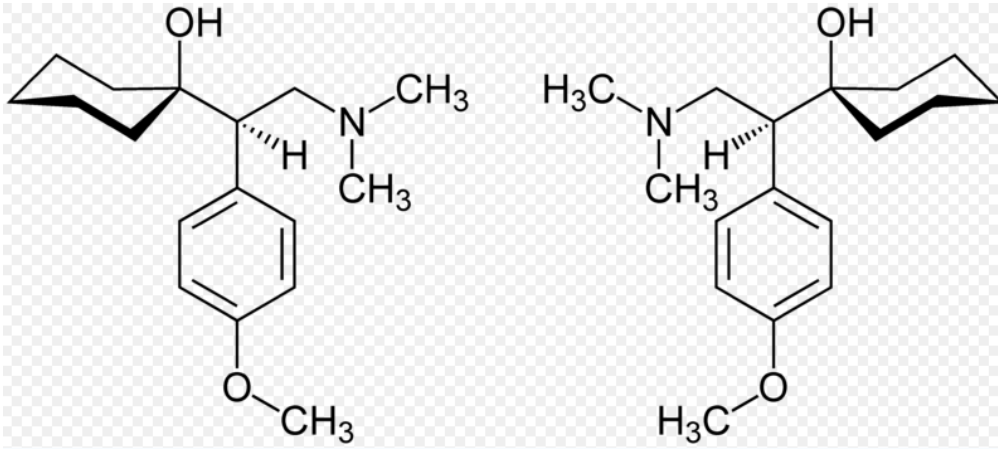
(1*S*,4*S*)-4-(3,4-dichlorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine

- Uzun süreli depresyonların tedavisinde kullanılır
- Selektif serotonin geri alım inhibitörü

Sertralin Sentezi

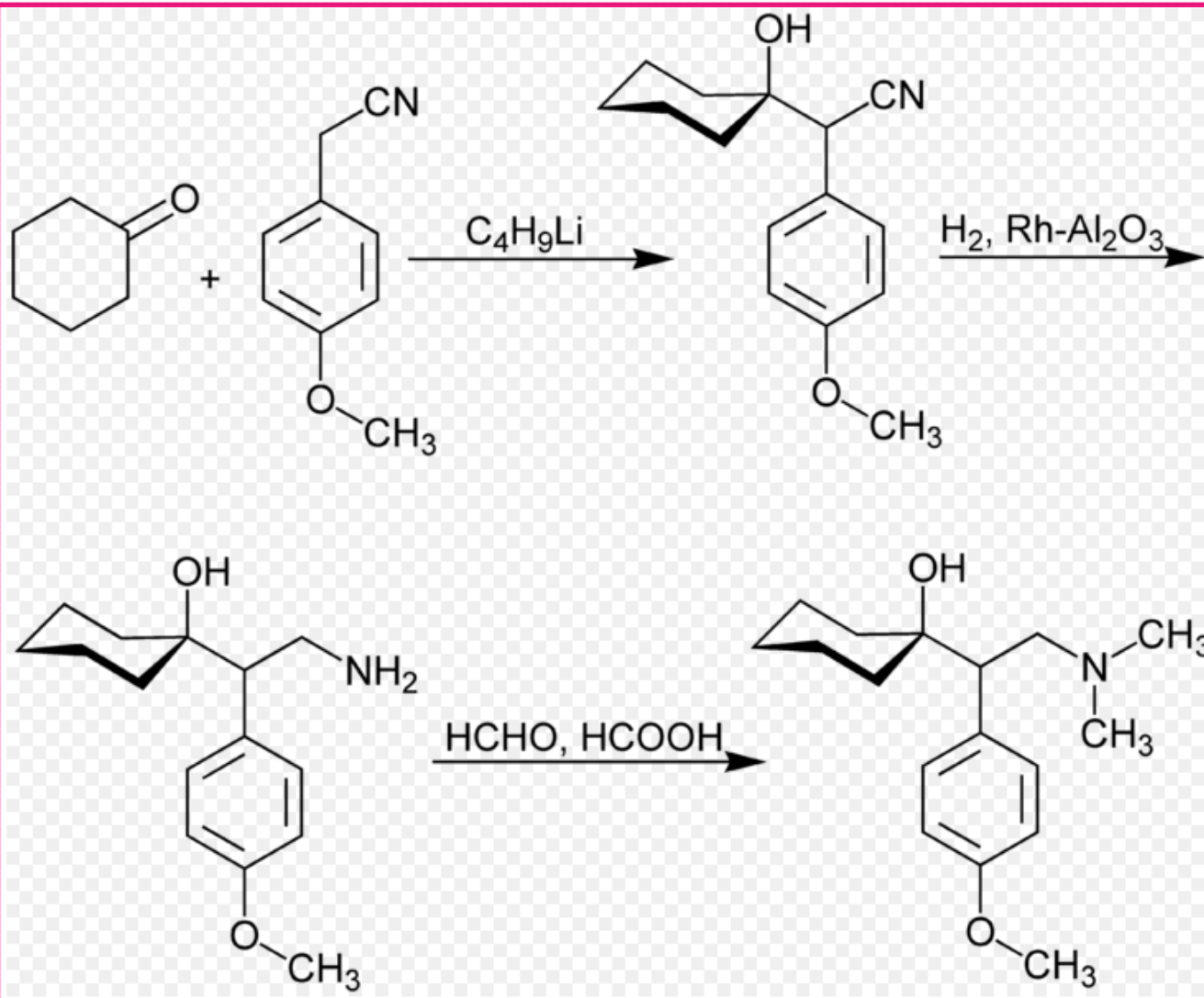


Venlafaksin Efexor (Wyeth)

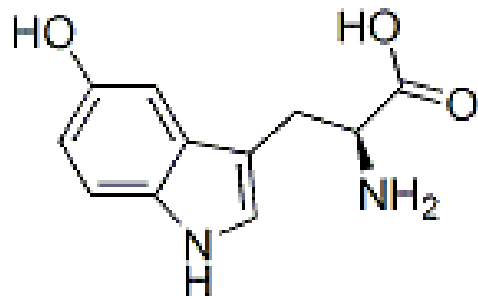


Kimyasal Okunuşu: *(RS)*-1-[2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]cyclohexanol

- Venlafaksin ve aktif metaboliti O-dezmetilvenlafaksin **serotonin ve noradrenalin reuptake'ni inhibe ederek** etki gösterir



Oksitriptan (Hidroksitriptofan)



L-5-Hidroksitriptofan

6. Elektrokonvülsif Tedavi

- Beyne elektrotlarla akım uygulanır.
- Antidepresan ilaçlara yeterli cevap vermeyen depresyonlarda
- İntihar eğilimi olanlarda ve bazı yaşlı hastalarda iyi cevap alınmaktadır
- Lityum ile birlikte uygulanmamalıdır
- Lityum'un nörotoksisitesini arttırır.