

AFEKTİF HASTALIKLARIN
(DUYGULANIM BOZUKLUKLARI HASTALIKLARI)
TEDAVİSİNDE KULLANILAN
ANTİDEPRESAN İLAÇLAR
VE
YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

Prof. Dr. İsmail Yalçın
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

● 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 :

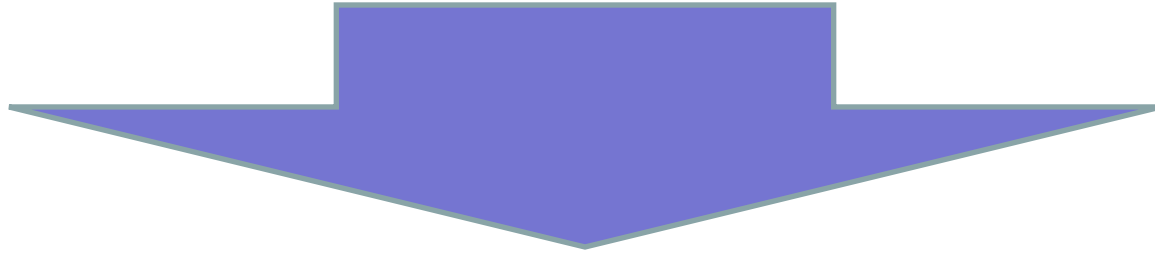
- * Olumsuz yaşam olayları ile karşılaşma
- * Büyük üzüntülere neden olabilecek kayıplar ve yas
- * İş yaşamı sorunları
- * Partner, evlilik, aile sorunları
- * Hamilelik ve lohusalık süreci
- * Kalıtsal yatkınlık
- * Fazla alkol kullanımı
- * Bazı hastalıklar (Kanser, Multiple Skleroz, Epilepsi, Aids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



DUYGULANIM BOZUKLUKLARI (AFEKTİF) HASTALIKLAR



DUYGULANIM BOZUKLUKLARI (AFEKTİF) HASTALIKLAR



UNİPOLAR



MAJÖR (Endojen) DEPRESYON
REAKTİF (Sekonder) DEPRESYON

BİPOLAR



MANİK DEPRESİF HASTALIK

Reaktif (sekonder) Depresyon:

En sık görülen depresyon şeklidir. *Üzüntü, hastalık, ilaçlar ve diğer psikiyatrik bozukluklar gibi uyarılara cevap olarak ortaya çıkar.*

Depresyon, anksiyete, gerginlik, suçluluk hissi gibi duygular, yorgunluk gibi bedensel şikayetler görülür.

Reaktif depresyon kendiliğinden düzelebilir veya antidepresanlar ile tedaviye cevap verebilir.

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 ve anormal uyku, motor aktivite, libido ve iştah düzeninde değişikliklere neden olur.**

Yaşam boyunca tekrarlama eğilimindedir. Genellikle antidepresanlara ve elektrokonsülsif tedaviye cevap verir.

Manik Depresif Hastalık:

Mani belirtileri olan keyif, çok ve yüksek sesle konuşma, bir fikirden diğerine geçme, pek çok 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.

Lityum Tuzları

BİPOLAR (Manik depresif psikozlarda) kullanılan lityum tuzları;

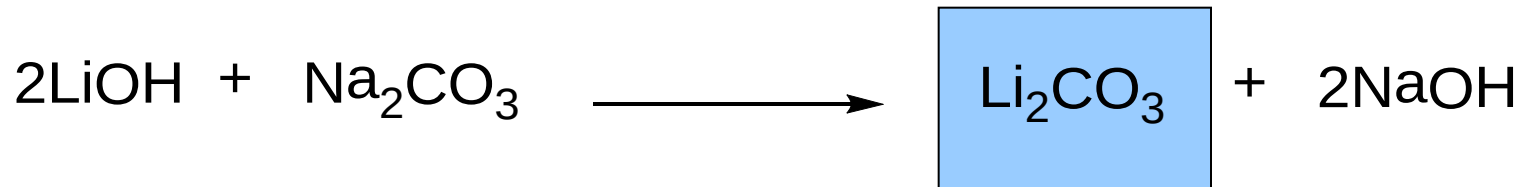
Lityum karbonat

Lityum aspartat

Lityum asetat

Lityum sitrat

Lityum sülfat



Lityum karbonat



ANTİDEPRESAN İLAÇLAR



Presnaptik Nöron

Nörotransmitter
Depolama
Keseleri

MAO içeren
Mitokondri

Sinaps Aralığı

Synaptic
Cleft

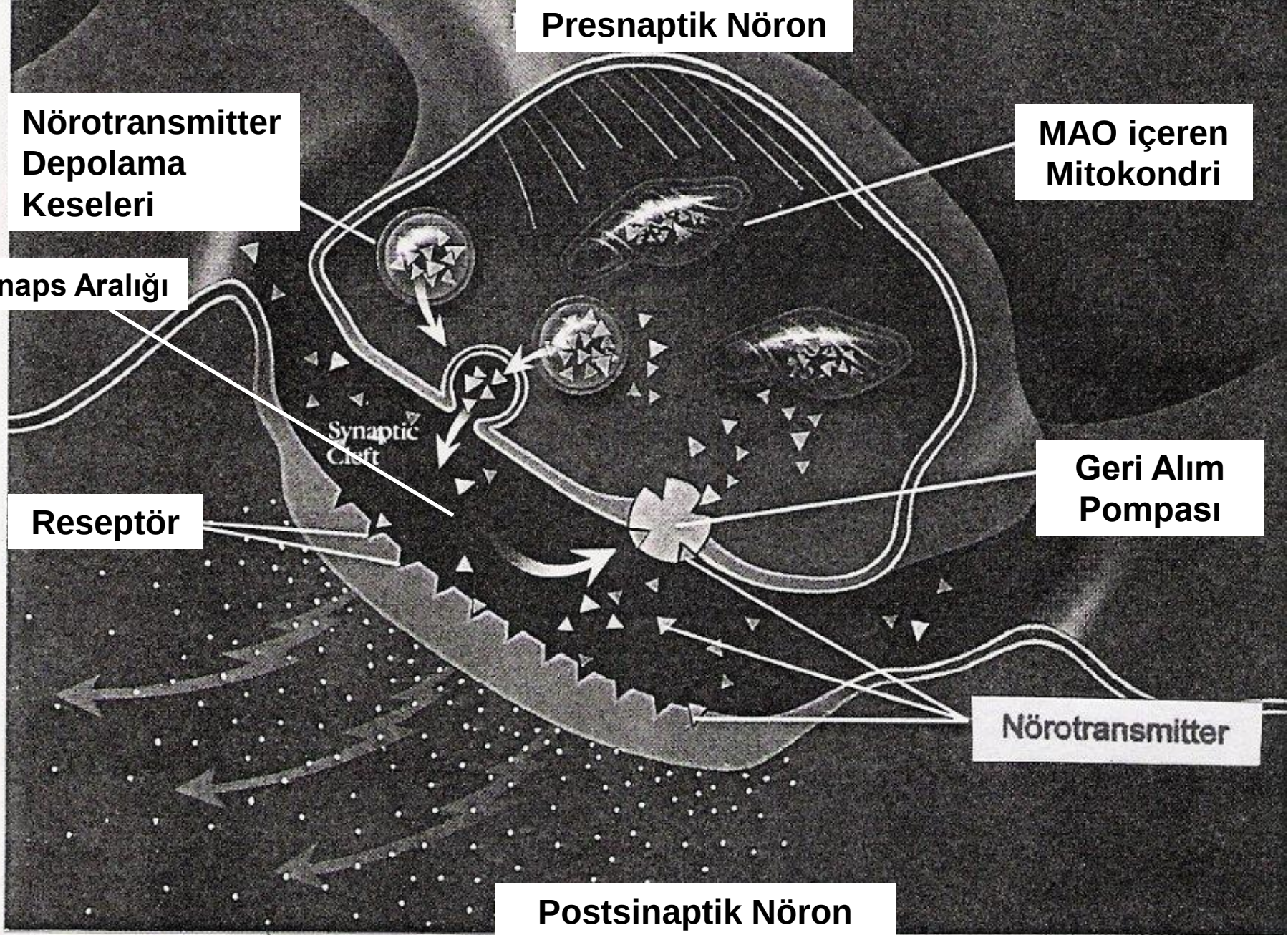
Reseptör

Geri Alım
Pompası

Nörotransmitter

Postsinaptik Nöron

1. **NORMAL NÖROTRANSMİSYON**



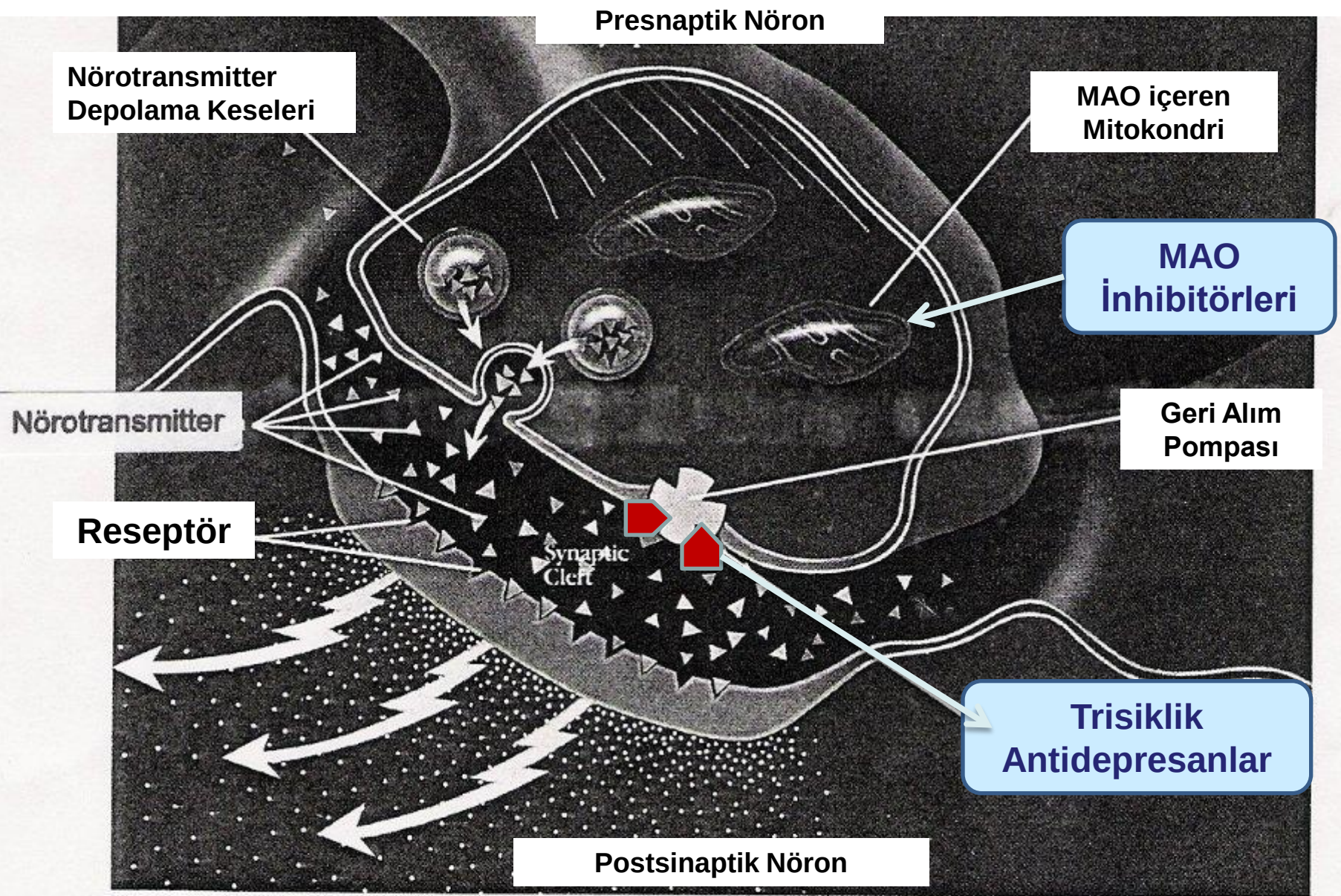


Figure 2.

NÖROTRANSMİSYONDA NÖROTRANSMİTTERLERİN PRESİNAPTİK NÖRONLARA GERİ-ALIMININ BLOKAJİ

DEPRESYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

A. MONOAMİN OKSİDAZ (MAO) ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

B. GERİ - ALIM BLOKERLERİ;

- **TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR**

- Non-Selektif Geri -Alım Blokerleri

- **2. KUŞAK ATİPİK ANTİDEPRESANLAR**

- Selektif Norepinefrin Geri -Alım Blokerleri

- Selektif Seretonin Geri -Alım Blokerleri

MONOAMİN OKSİDAZ (MAO) ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

- **MAO**; oksidatif deaminasyondan sorumlu mitokondriyal bir enzimdir.
- Vücutta noradrenerjik, dopaminerjik, seratonerjik sinir uçları, karaciğer, akciğer ve barsak çeperinde yoğun olarak bulunmaktadır.
- MAO dopamin, epinefrin, norepinefrin, serotonin, yiyeceklerde bulunan tiramin (toksik), benzil amin vb deamine eder.



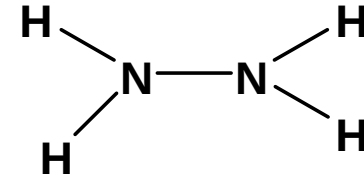
- MAO'nun yapısı ekstre edildiği doku, organ ve canlı türüne göre çeşitlilik gösterir.
- MAO-A: nörotransmitter aminleri
- MAO-B: benzil amin ve fenil etil amin'i
- triptamin ve tiramin'i ise hem MAO-A hem de MAO-B deamine eder.
- MAO inhibitörleri bu aminlerin oksidatif deaminasyonunu engeller.

- **MAO inhibitörleri karamsarlığı düzelter ve aktiviteyi arttıran ilaçlardır.**
- Rezerpin'in depresif etkisini antagonize ederler
- MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanların yeterince etkili olmadığı nörotik depresif hastalıkların tedavisinde kullanılır.
- 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 ölümle sonuçlanabilen **hipertansif krize** neden olurlar.
- **Kriz** oluştuğunda tansiyonu düşürmek için **fentolamin** kullanılmalıdır.
- **Alkol, amitriptilin ve benzeri antidepresanlar, amfetaminler, anestezikler, antihistaminikler, antihipertansifler, meperidin, morfin, metildopa, kas gevşeticiler, rezerpin ve sempatomimetiklerle beraber kullanılmaları sakıncalıdır.**
- MAO inhibitörleri;
Fobi ve panik reaksiyonların ve atipik depresyon tedavisinde,
Lityum ile kombine olarak diğer tedavi şekline cevap vermeyen depresyonda kullanılır.

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

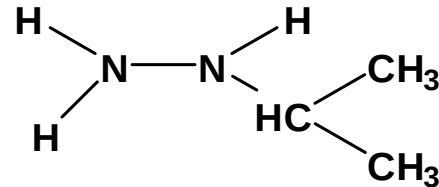
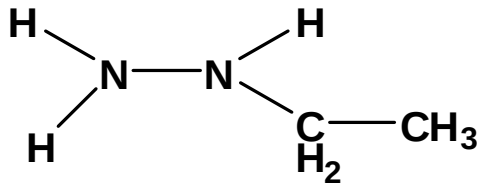
MONOAMİN OKSİDAZ (MAO) ENZİM İNHİBİTÖRLERİ VE YAPI - ETKİ İLİŞKİLERİ

HİDRAZİN YAPISI TAŞIYAN BİLEŞİKLER

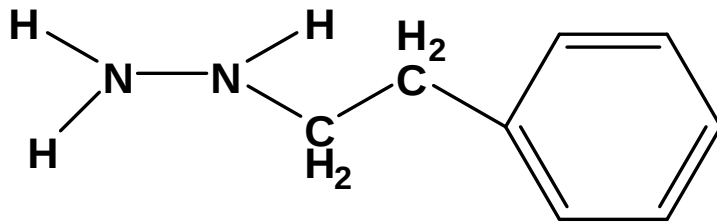


SÜBSTİTÜE HİDRAZİNLER:

Alkil Hidrazinler:



Aralkil Hidrazinler:

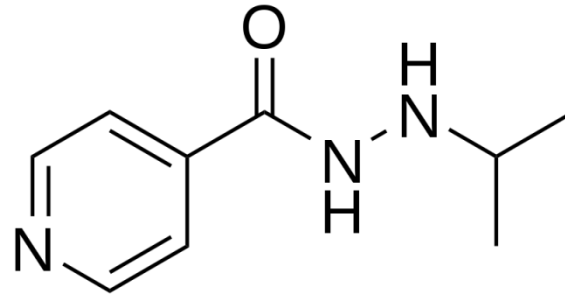


2-Feniletihidrazin (FENELZİN)

SÜBSTİTÜE HİDRAZİNLER:

Hidrazitler (İzonikotinik Asit Türevleri):

- İproniyazit



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

- Nialamit (Niamid) irreversible ve nonselektif (MAO) inhibitörü.



N-benzil-3-(2-izonikotinoilhidrazino)propanamit

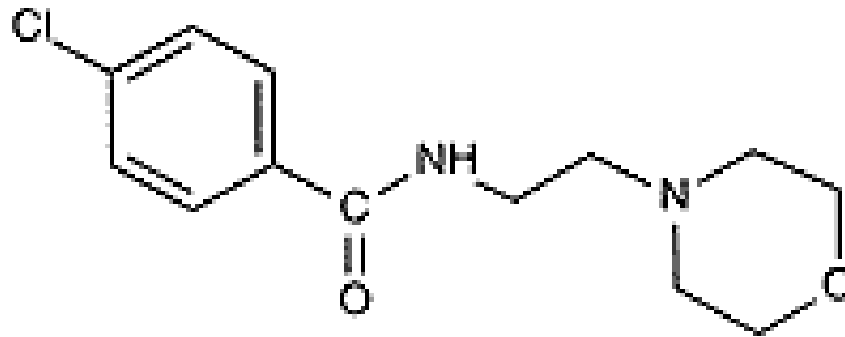
N-benzil-3-(*N'*-(piridin-4-karbonil)hidrazinil)propanamit

NON-HİDRAZİN BİLEŞİKLER

MORFOLİNO ETİLBENZAMİT YAPISI:

Moklobemit

Aurorix (Roche), Lobem (Eczacıbaşı)



4-kloro-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]benzamidit

Geri dönüşümlü ve Selektif MAO-A inhibitörü.

GERİ - ALIM BLOKERLERİ

- **TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR**
- **2. KUŞAK ATİPİK ANTİDEPRESANLAR**
 - Selektif Norepinefrin Geri -Alım Blokerleri
 - Selektif Serotonin Geri -Alım Blokerleri

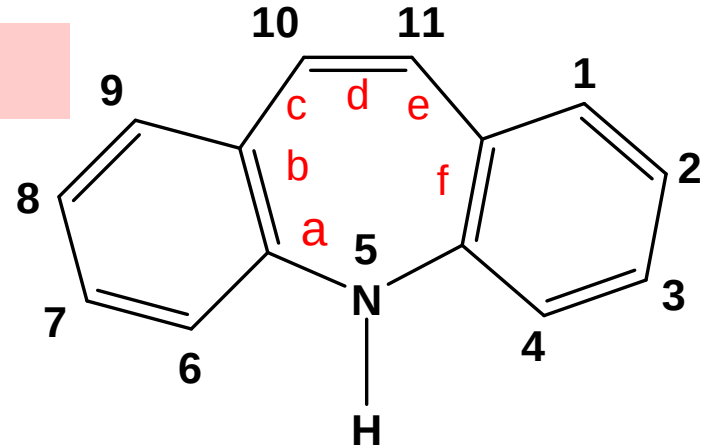
TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

NONSELEKTİF GERİ ALIM
BLOKERLERİ

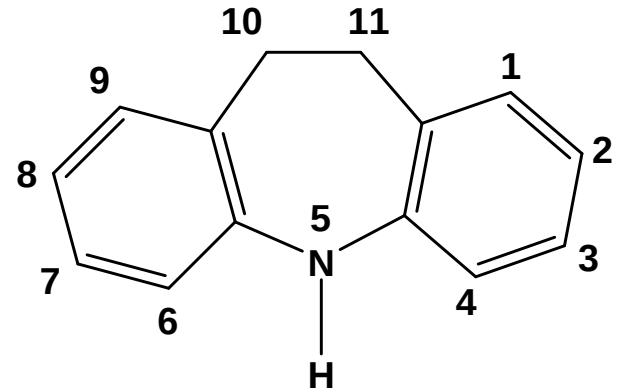
TRİSİK LİK ANTİDEPRESANLAR

DİBENZAZEPİN TÜREVLERİ:

5H-dibenz[b,f]azepin

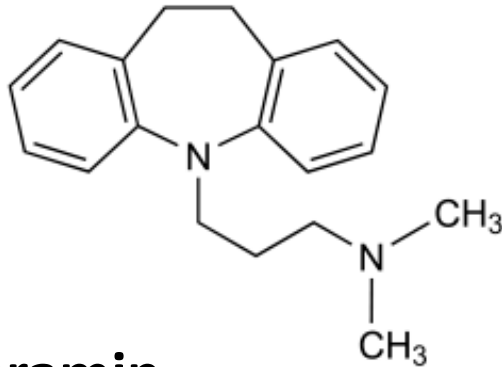


10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin



Dibenzazepin türevleri

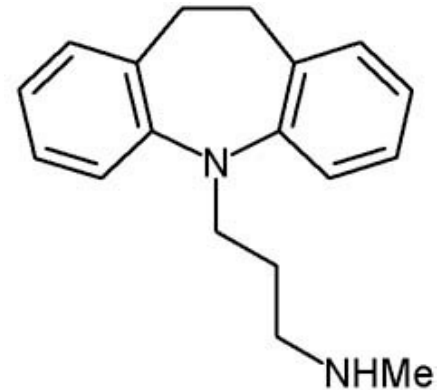
10,11-Dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin türevleri



İmipramin

Tofranil (Novartis)

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



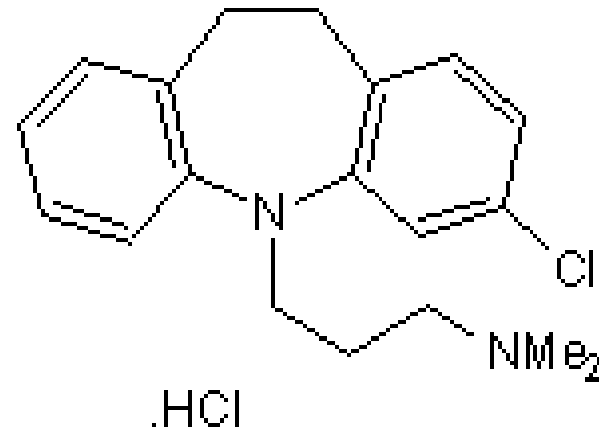
Dezipramin

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

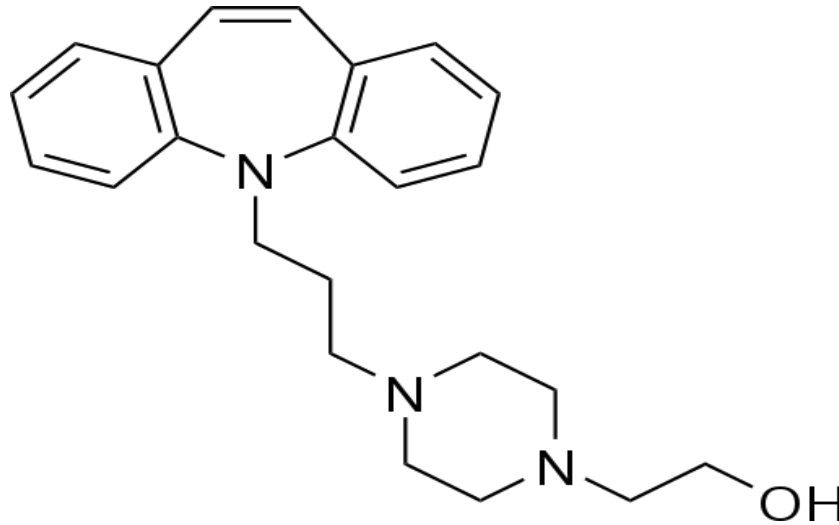
Klomipramin

Anafranil (Novartis)

3-Kloro-5-[3-(dimetilamino)propil]-
10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin
HCl tuzu



5H-Dibenz[b,f]azepin türevleri



Opipramol,

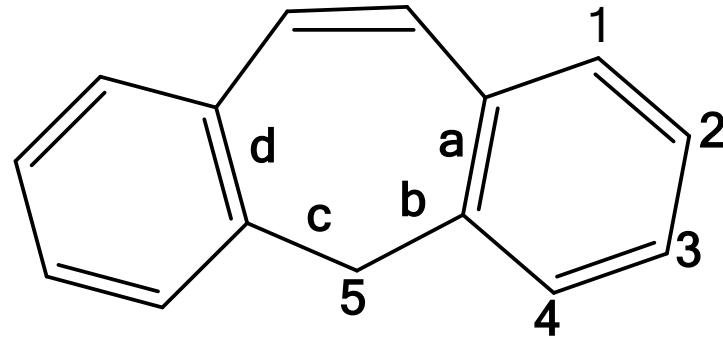
İnsidon (Novartis), Deprenil (Terra), İnsomin (A.İbrahim), İnzeton (BioKem), Opridon (Deva), Oprimol (Fako)

5-[3-[4-(2-Hidroksietil)-1-piperazinil]propil]-5H-dibenz[b,f]azepin

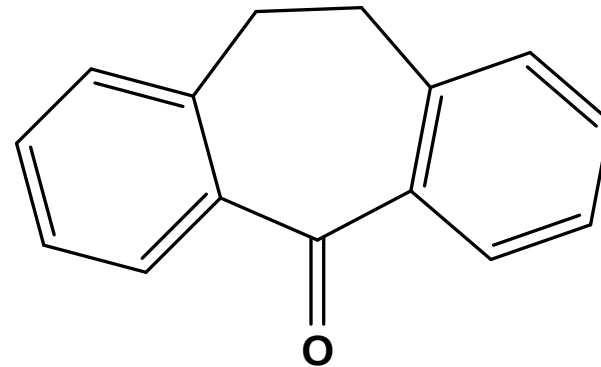
TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

DİBENZSİKLOHEPTEN TÜREVLERİ:

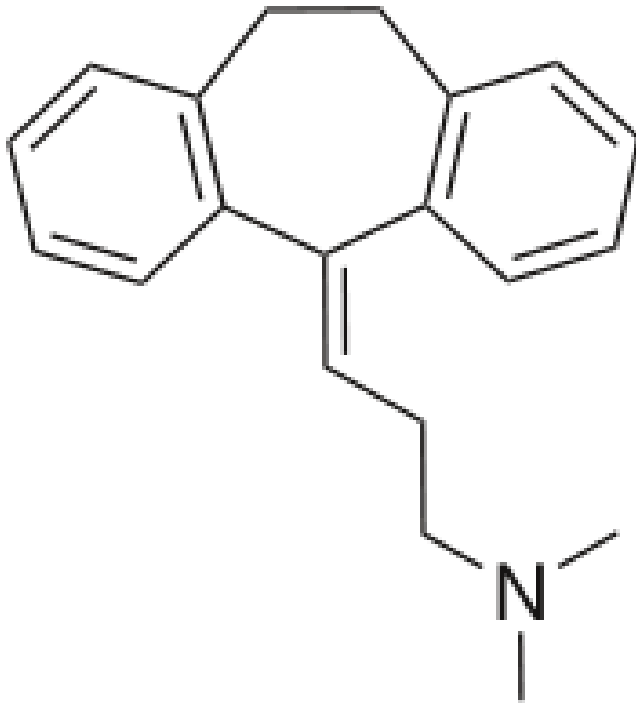
5H-dibenz(a,d)siklohepten



10.11-dihidro-5H-
dibenz(a,d)siklohepten-**5-on**



10,11-DİHİDRO-5H-DİBENZSİKLOHEPTEN TÜREVLERİ



Amitriptilin

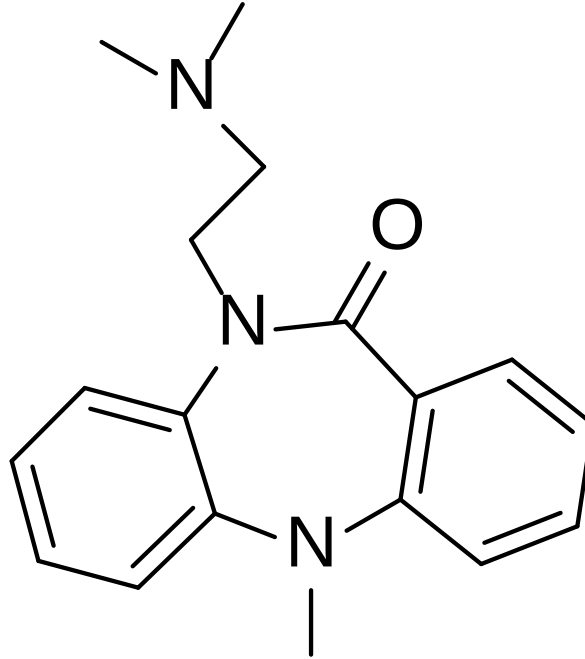
Laroxyl (Roch), Triptilin (İ.E.Ulagay)

5-(3-(Dimetilamino)propiliden-10,11-dihidro-5H-dibenz(a,d)siklohepten

DİĞER TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

Dibenzo[b,e]-1,4-diazepin türevleri

- **Dibenzepin**



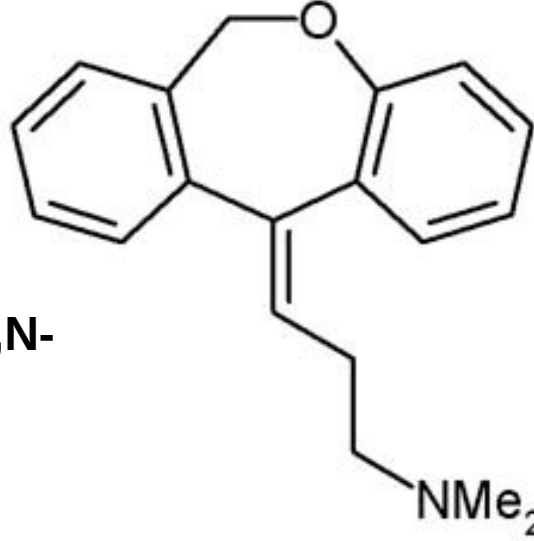
- 10-(2-(dimetilamino)etil)-5-metil-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11(10*H*)-on
- Trisiklik antidepresanları sahip olduğu etki ve yan etkileri gösterir.

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

Doksepin

(Dibenz[b,e]oksepin türevi)

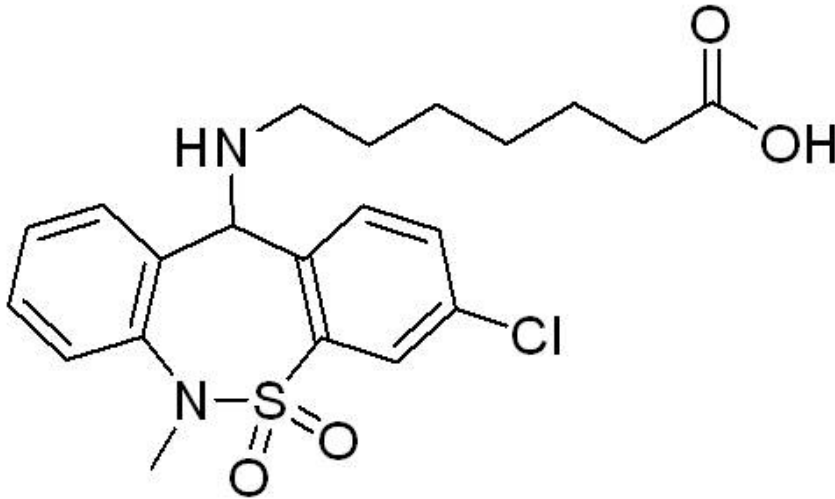
3-Dibenz[b,e]oksepin-11(6*H*)-iliden-N,N-dimetil-1-propanamin



“O” “S” ile yer deđiřtirdiđinde **Dosulepin** (Dibenz[b,e]tiyepin türevi)

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 infarktüsüne neden olabilir.

Dibenzo[c,f]-1,2-tiyazepin türevi



Tiyanepitin,
Stablon (Servier)

Kimyasal Okunuşu:

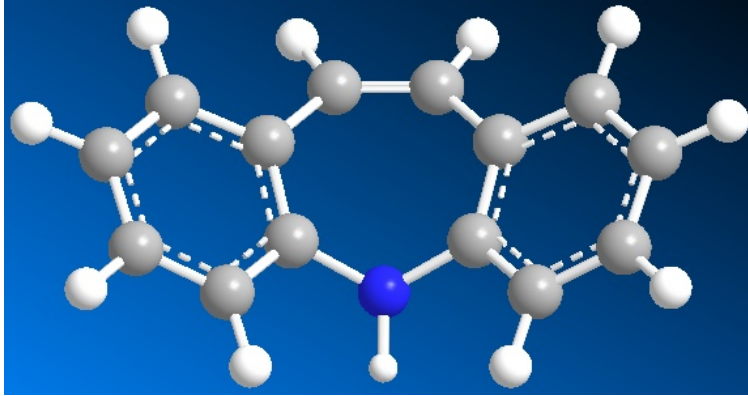
7-[(3-Kloro-6,11-dihidro-6-metil-dibenzo[c,f][1,2]tiyazepin-11-il)amino]heptanoik asit-S,S-dioksit

TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLARIN YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

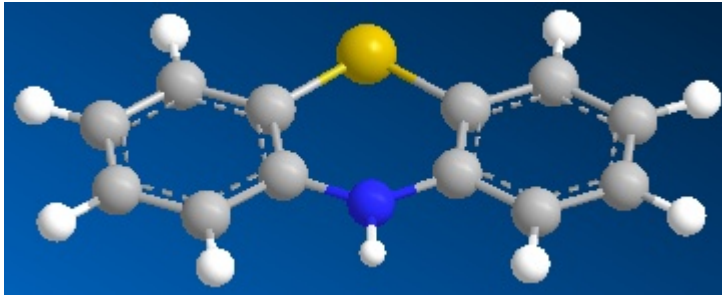
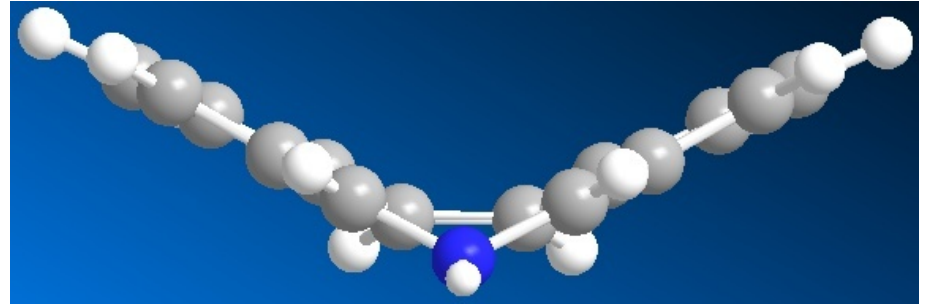
- ❖ Trisiklik Halkanın Uzaydaki Konformasyonu
- ❖ Alifatik Yan Zincir ve Amino Grubunun Karakteri

Yapı-Aktivite İlişkileri

TRİSİKLİK HALKANIN UZAYDAKİ ŞEKLİ



5H-DİBENZ(b,f)AZEPİN



BENZOTİYAZİNLER



Yapı-Aktivite İlişkileri

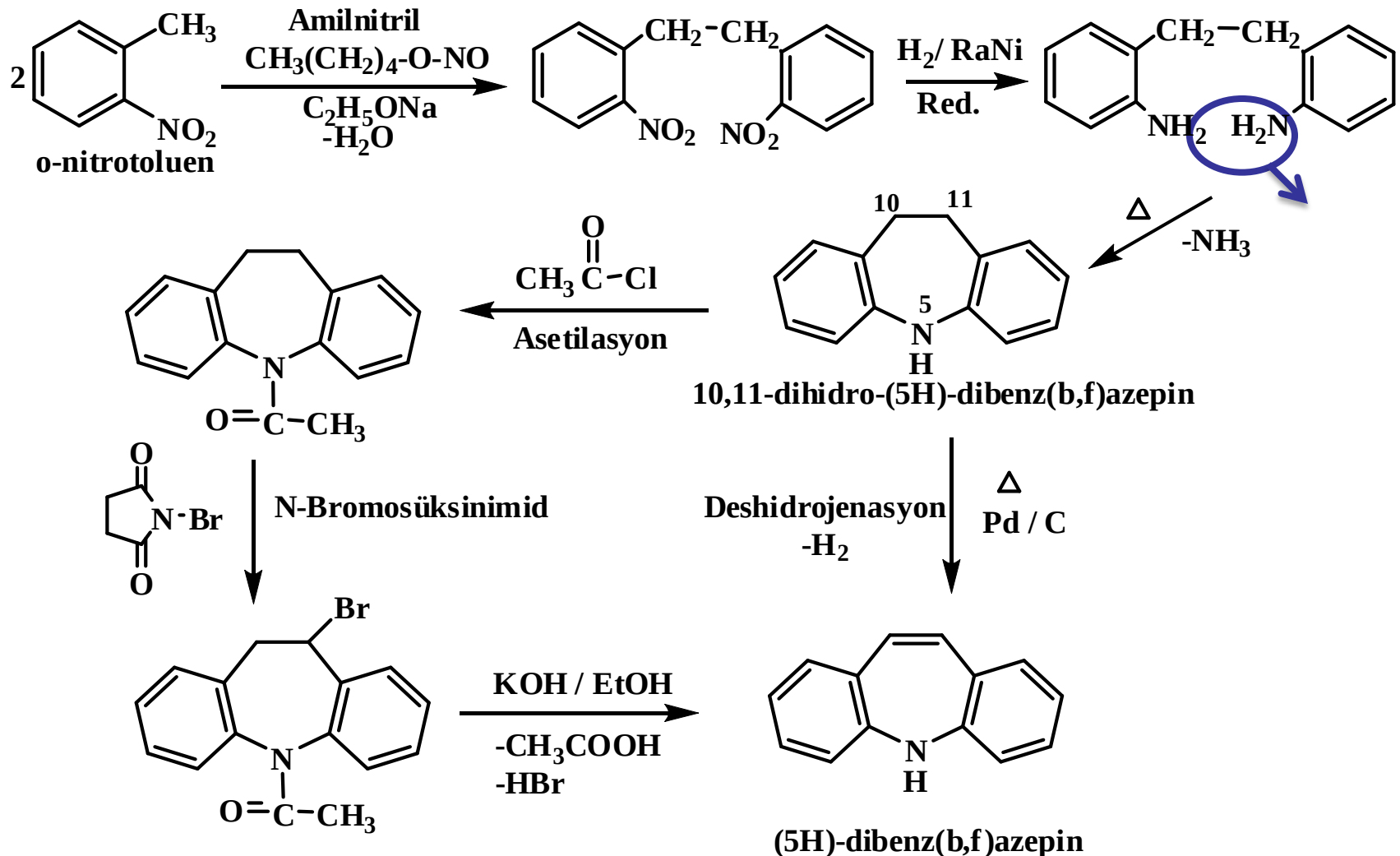
Alifatik Yan Zincir ve Amino grubu:

- Optimum antidepresan aktivitenin görülebilmesi için Trisiklik halkaya bağlı yan zincir 3 karbon atomu taşır şekilde bulunmalıdır. Daha farklı sayıda karbon ve dallanmış yan zincir taşıyan bileşiklerde aktivite düşmektedir.
- Antidepresan aktivitenin gözlenebilmesi için yan zincirin terminal konumunda yer alan azot atomunun primer amin yapısı taşıması istenir. Bu amin grubu Me veya Etil yerine daha büyük alkil grupları taşırsa aktivite azalır ve toksisite artar.
- Dibenz[b,f]azepin ve benzeri türevlerde 10-11 köprüsü doymuş veya doymamış olabilir. Etilen köprüsü yerine izosterleri olan $-\text{CH}_2\text{-N-}$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ve $\text{CH}_2\text{-S-}$ getirilebilir.
- 5 Nolu konumdaki halka azotunun karbon atomu ile yer değiştirmesi aktiviteyi etkilemez. 3-Cl, 10-Me, 10,11-diMe'de aktivite mevcuttur.
- Benzenlerden birinin kalkması aktivitenin kaybolmasına neden olur.

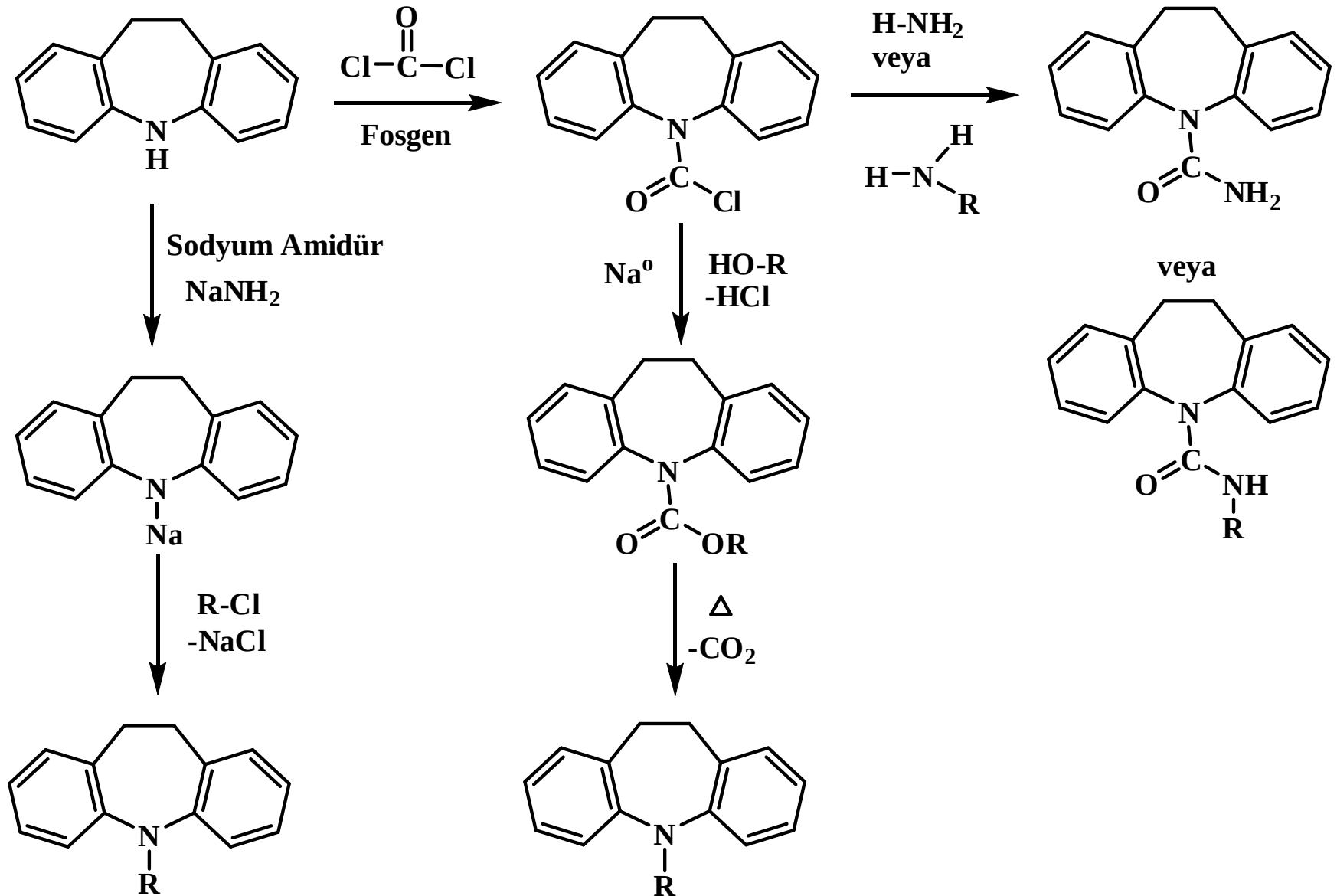
Trisiklik Yapıdaki Antidepresan İlaçların Sentezi

I- Dibenzoazepin Halka Sistemi Taşıyan Bileşiklerin Sentezi

A- 5(H)-Dibenz(b,f)azepin Halka Sisteminin Eldesi :

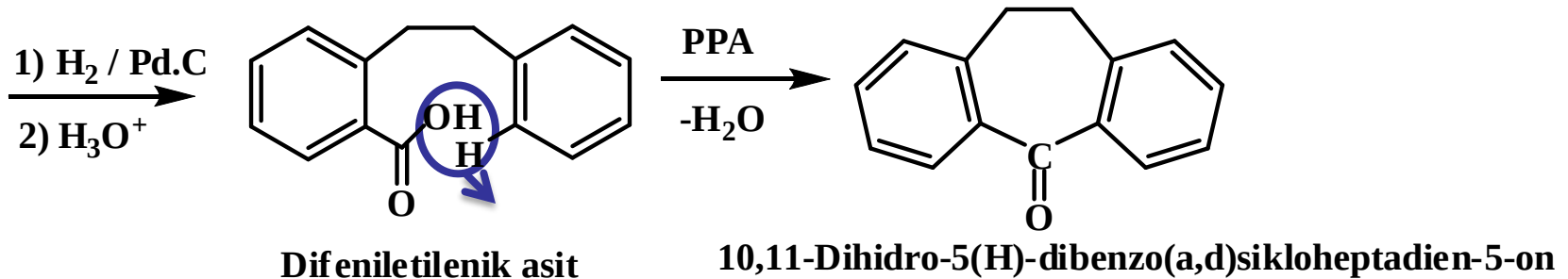
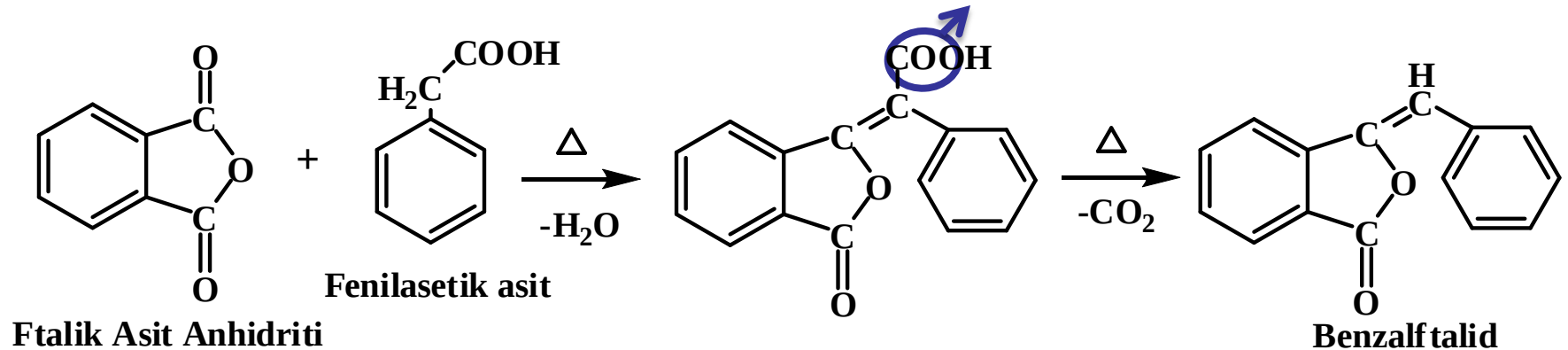


B- Dibenzazepin Halka Sisteminin 5. Konumuna Yan Zincir Takılması:

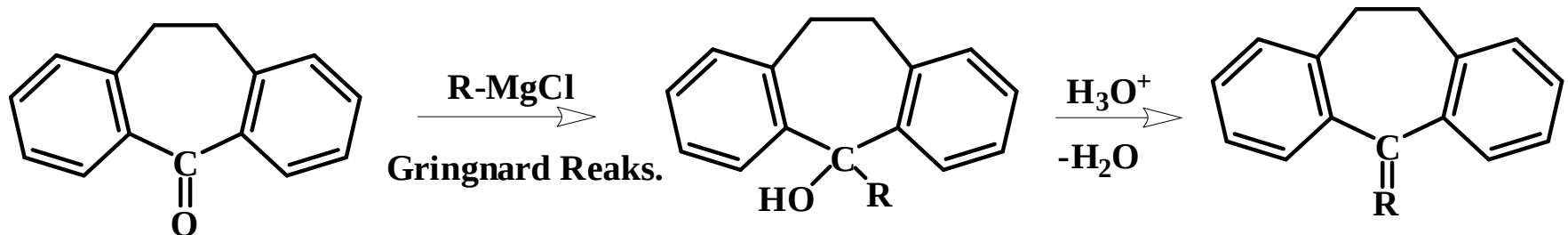


II- Dibenzosiklohepten Halka Sistemi Taşıyan Bileşiklerin Sentezi

A- Halkanın Elde Edilmesi :



B- Halka Sistemine 5. Konumuna Yan Zincir Takılması:



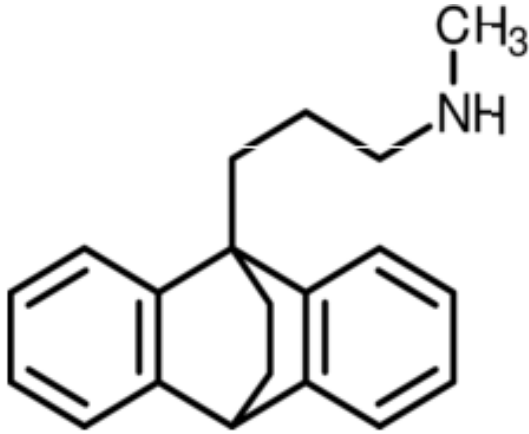
2. KUŞAK ATİPİK ANTİDEPRESANLAR

SELEKTİF
NOREPİNEFRİN VE SEROTONİN
GERİ ALIM BLOKERLERİ

SELEKTİF NOREPİNEFRİN GERİ ALIM BLOKERLERİ

TETRASİKLIK YAPIDAKİ
ANTİDEPRESANLAR

TETRASİKLIK ANTİDEPRESANLAR



Maprotilin,
Ludiomil (Novartis), Maprotil (Terra)

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

Selektif Norepinefrin geri alım blokeridir.

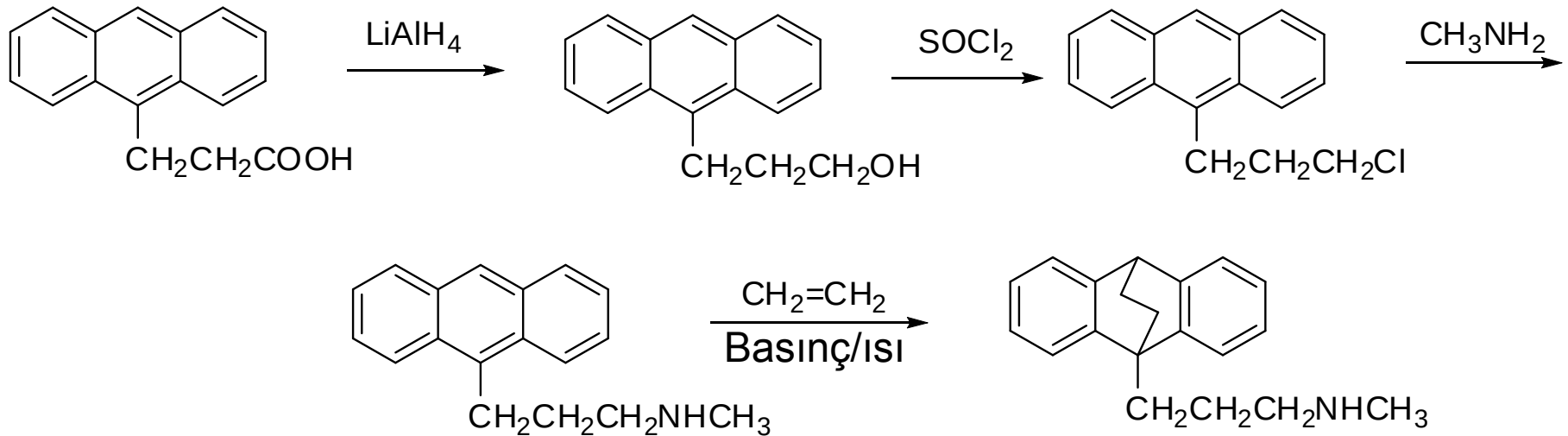
Maprotilin'in antidepresan etkisi trisiklik antidepresanlara göre çok daha kısa sürede (7-10) başlamaktadır.

İmipramin ile aynı yan etkilere sahiptir, trisiklik antidepresanlar gibi yüksek dozda **kardiyotoksik** olabilir.

Metabolizasyona uğramadan %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Ortalama yarılanma ömrü 40 saattir.

MAPROTİLİN SENTEZİ

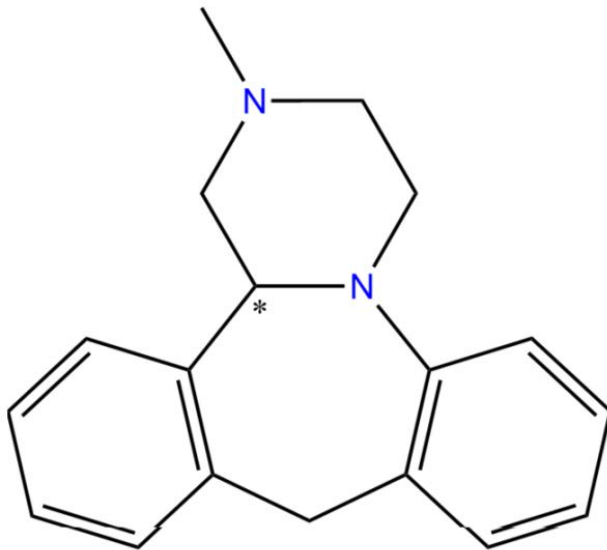
3-(9-Antrasenil)propiyonik asit



TETRASİKLIK ANTİDEPRESANLAR

Mianserin

Tolvon (Organon)

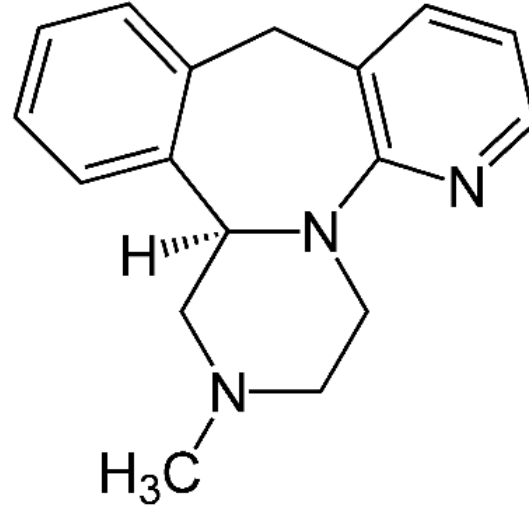


1,2,3,4,10,14b-Hekzahidro-2-metildibenzo[c,f]pirazino[1,2-a]azepin

TETRASİKLIK ANTİDEPRESANLAR

Mirtazapin

Remeron (Organon)



1,2,3,4,10,14b-Hekzahidro-2-metilpirazino[2,1-a]pirido[2,3-c]benzazepin

Etkisini α -adrenerjik reseptörleri bloke ederek gösterir

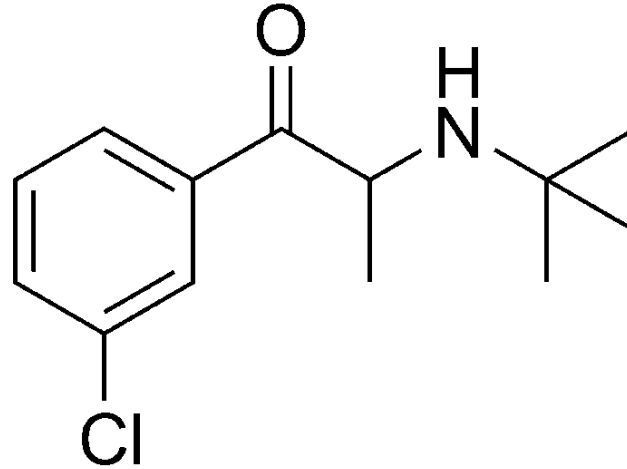
Trisiklik antidepresanlara üstünlüğü ajitasyon, zihin yorgunluğu ve depresyonun karışım halinde olduğu durumlarda etkili olmasıdır.

Yüksek dozlarda bile kardiyotoksik değildir.

Nadiren **aplastik anemi** yapar.

Bupropiyon

Zyban (Glaxo-Smith Kline)



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

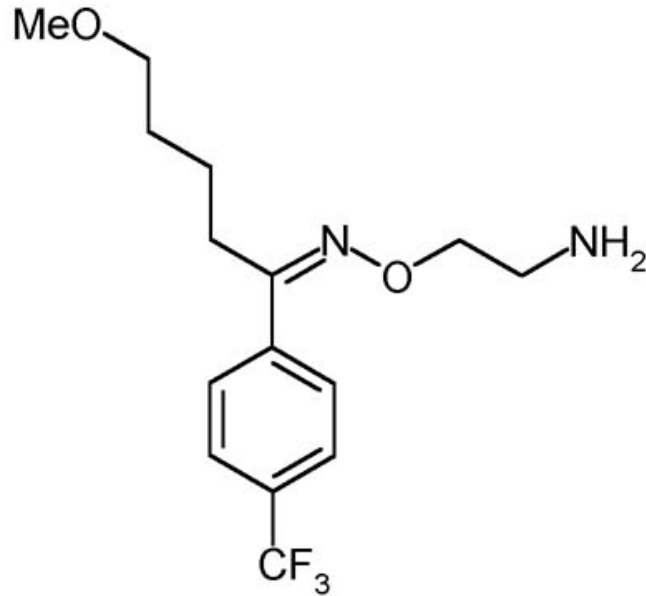
- **Etkisini dopamin geri alımını inhibe ederek gösterir**

SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM BLOKERLERİ

SERATONİN GERİ ALIM BLOKERLERİ

Fluvoksamin

Faverin (Solvay)

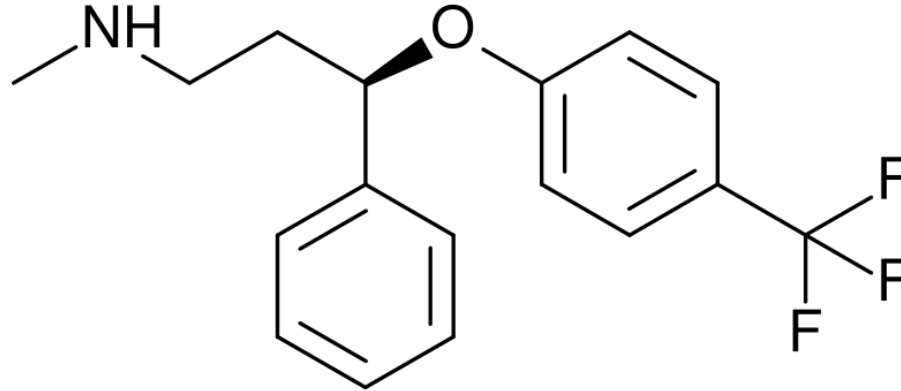


5-Metoksi-1-[4-trifluorometil]fenil]-1-pentanon O-(2-aminoetil)oksim

SERATONİN GERİ ALIM BLOKERLERİ

Fluoksetin

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



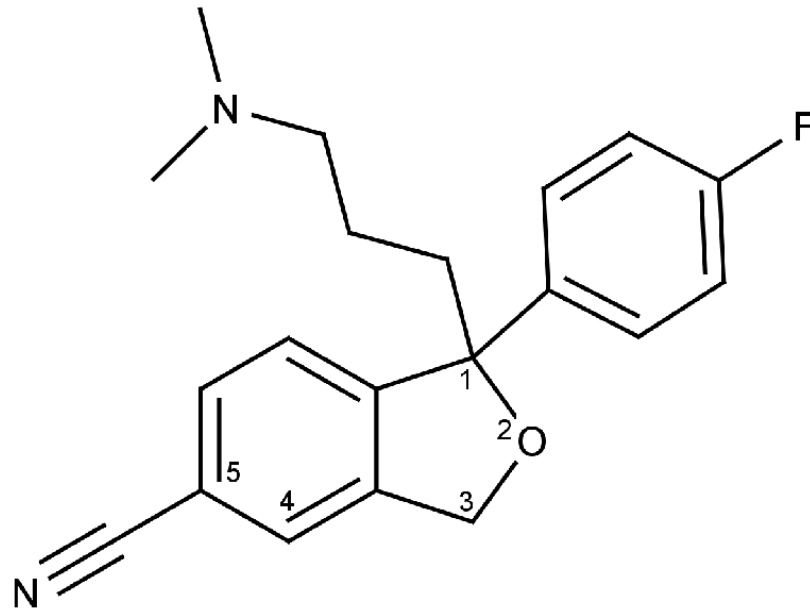
N-Metil-3-fenil-3-[(4-trifluorometil)fenoksi]propilamin

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

SERATONİN GERİ ALIM BLOKERLERİ

Sitalopram

Cipram (Lundbeck)

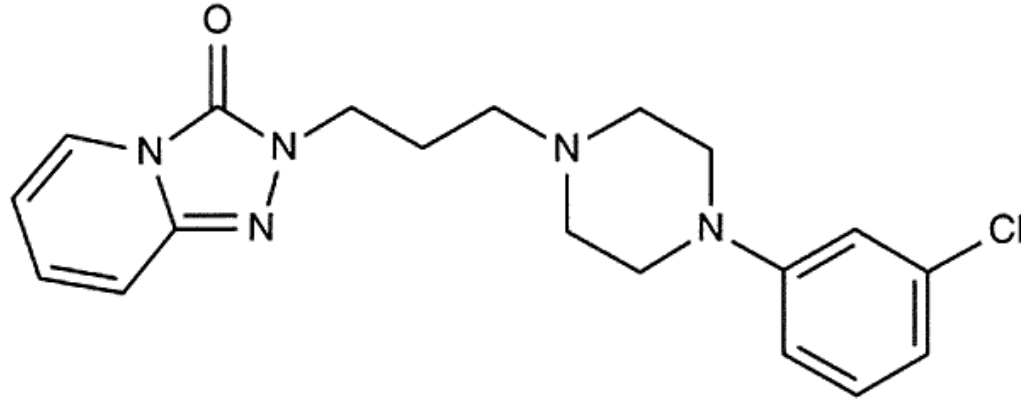


1-[3-(Dimetiletilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-5-siyano-1,3-dihidroizobenzofuran

SERATONİN GERİ ALIM BLOKERLERİ

Trazodon

Desyrel (Çınay)



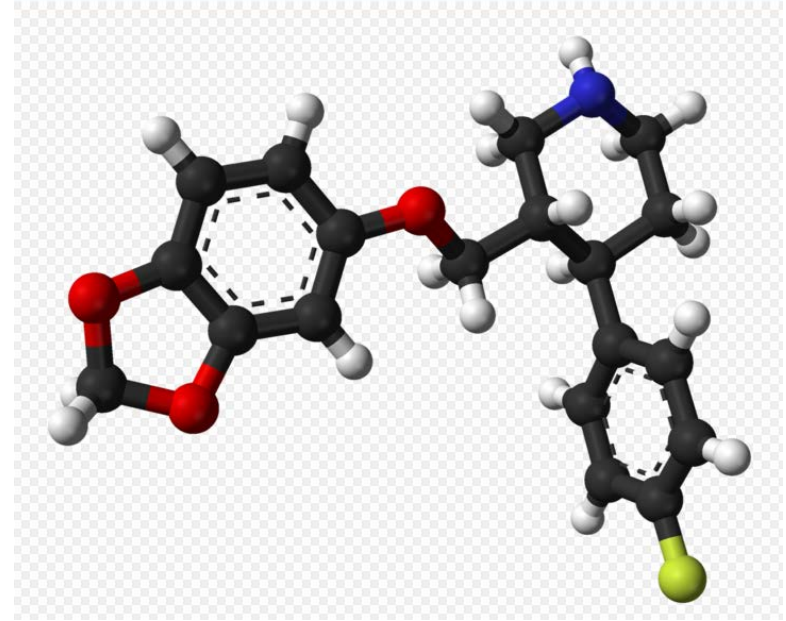
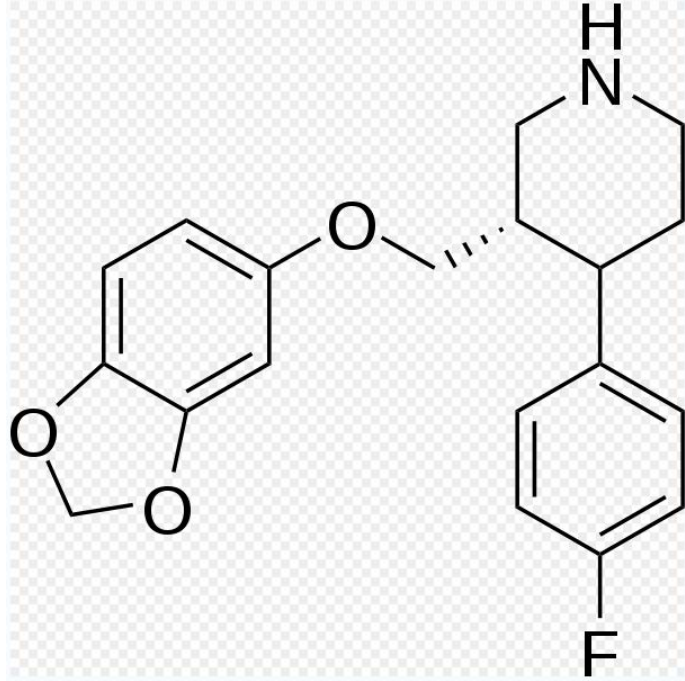
2-[3-[4-(3-Klorofenil)-1-piperazinil]propil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-on

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

SERATONİN GERİ ALIM BLOKERLERİ

Paroksetin

Seroxat (Novartis)



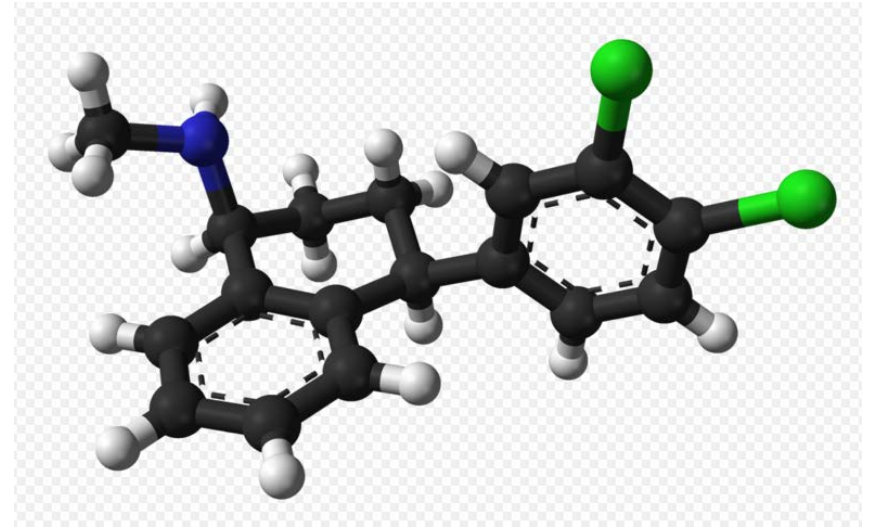
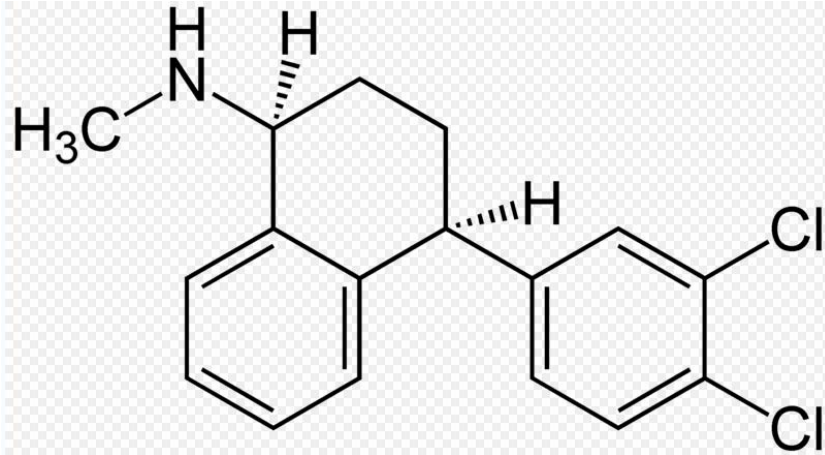
(3*S*,4*R*)- 3-([benzo[*d*] [1,3]dioxol-5-iloksi] metil)- 4-(4-florofenil) piperidin

- Anksiyete ile ilgili depresyonu da içeren her türlü depresif hastalıkta kullanılır

SERATONİN GERİ ALIM BLOKERLERİ

Sertralin

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



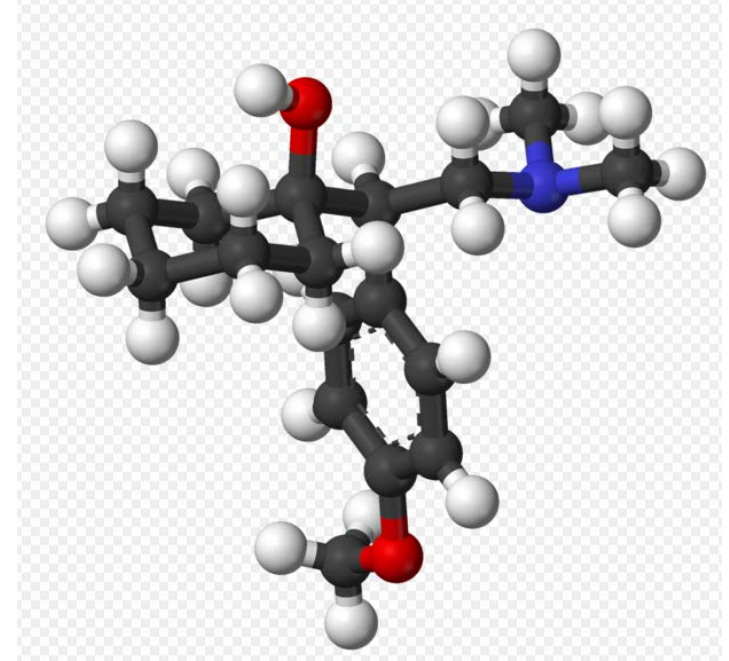
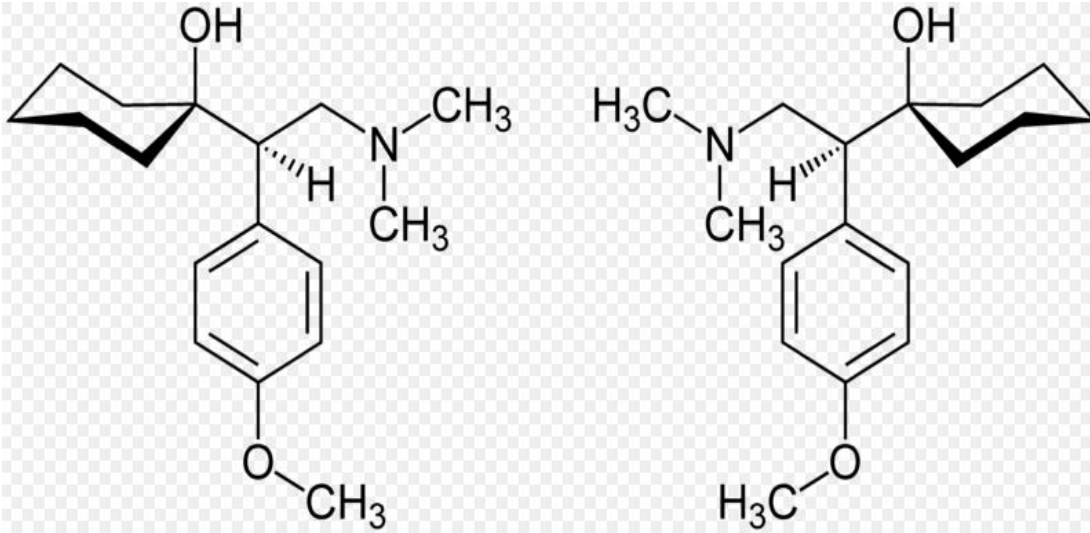
(1*S*,4*S*)-4-(3,4-diklorofenil)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amin

- Uzun süreli depresyonların tedavisinde kullanılır

SERATONİN GERİ ALIM BLOKERLERİ

Venlafaksin

Efexor (Wyeth)



(*RS*)-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoksifenil)-etil]sikloheksanol

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

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 nörotoksitesitesini arttırır.

