

Yeni Bir Antidepresan: Sertralin (Bir inceleme)

Haluk A. SAVAŞ*, Ahmet COŞKUN*, Oğuz ARKONAÇ*

ÖZET

Sertralin bir seçici merkezi serotonin geri alım inhibitörüdür. Dolayısıyla serotonerjik iletiyi artırır. Bu, sertralinin antidepresan etkisini de açıklar. Günlük atılım yarı-ömrü 26 saattir, ve sunumu tek dozdur. Klinik deneyimlerin azlığına karşı sertralin, amitriptilin, dothiepin kadar etkinliğe sahiptir. İmipraminden biraz daha iyi plasebodan bariz derecede farklıdır. Ek olarak bu ilaç, obsesif-kompulsif bozukluk tedavisinde de etkilidir. Sertralin ve diğer seçici serotonin geri alım inhibitörleri trisiklik antidepresanlara nazaran daha fazla tolere edilir. Sertralinin minimal antikolinergik etkisi ve geniş tedavi indeksi vardır. Kardiyovasküler yan etkisi yoktur. Yaşlı hastalarda ve kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda kullanılabilir. Sertralin diğer seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi gastrointestinal yan etkilere yolaçar. Ve erkek cinsel disfonksiyonuna (öncelikle ejakülasyon bozukluğuna) yolaçar. Fakat bu yan etkilerin sıklığı tedaviye devam edildikçe azalır.

Anahtar kelimeler: Sertralin, etki mekanizması, yan etkiler

Düşünen Adam; 1994, 7 (3): 46-48

SUMMARY

Sertraline is a selective inhibitor of central serotonin reuptake. Thus, it enhances serotonergic transmission a property which appears to explain its antidepressant activity. Its elimination half-life (approximately 26 hours) makes it suitable for one daily administration. Although clinical experience with sertraline is limited, it appears to possess antidepressant efficacy similar to that of amitriptyline and dothiepin, marginally better than imipramine and significantly better than placebo. Sertraline and other serotonin reuptake inhibitors possess tolerability advantages over tricyclic antidepressants. Sertraline has minimal anticholinergic activity, is essentially devoid cardiovascular effects, has a wide therapeutic index and may be administered to elderly patients or those with underlying cardiovascular disorders. However, as with other serotonin reuptake inhibitors, sertraline has been associated with gastrointestinal disturbances (nausea, diarrhoea/loose stools) and male sexual dysfunction (primarily ejaculatory disturbance), although each of these effects usually mild and transient, decreasing in frequency with continued treatment.

Key words: Sertraline, mechanism of action, adverse effects

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Sertralin, serotoninini seçici ve güçlü olarak hem in vitro hem de in vivo hayvan deneylerinde inhibe ettiği gösterilen bir naftilamin türevidir (3,12,18,21).

Sertralinle sıçan beyinde yapılan çalışmalarda fluoksetin, fluoksamin ve amitriptilinden serotonin geri-alımı hususunda sırasıyla 5, 9, 21 kez daha güçlü olduğu, fakat dopamin ve nodadrenalin alınımı üzerine etkilerinin az olduğu bulunmuştur.

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Birimi

Sertralin bunun yanında sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada doza bağımlı olarak trombosit serotonin alınımını da inhibe etmiştir (3). Sertralin, merkezi noradrenerjik ve dopaminerjik sistemler üzerine doğrudan etkide bulunmaz. Fakat merkezi beta-adreno-reseptörlerin down-regulasyonuna neden olur. Bunun ötesinde sertralinin merkezi muskarinik ve histamin reseptörlerine belirgin afinitesi yoktur. Bu da sertralinin antikolinergik ve sedatif yan etkileri olmayışını açıklar (16). Sertralin sıçan beyinlerinde muskarinik reseptörlere bağlanan quinuclidinyl-benzilate'in çok zayıf inhibitörüdür (Amitriptiline göre 1/60, Paroksetine göre 1/4) (2,15). Sertralinin H1 reseptörlerine bağlanan mepiramin üzerinde de çok az etkisi vardır. Sertralinin tek doz ve birden çok alınımında (25 mg'dan 200 mg'a kadar) psikomotor ve bilişsel performansında gerileme yapmadığı görülmüştür (13,14,20).

Sertralinin günlük 200 mg dozlarıyla gönüllülerde yapılan çalışmalarda sedasyon yapmadığı ve major depresyon hastalarında REM'i belirgin ölçüde bastıracağı gösterilmiştir (24). Bilindiği üzere trisiklik antidepresanlar klinikte postural hipotansiyona ve kardiyotoksisiteye yol açarlar (17). Sertralinin 50-400 mg/gün dozlarında kardiyovasküler yan etkisi yoktur (10,30). Sıçanlarda belirgin olarak azaltmıştır (8,19,22). Bununla birlikte sertralin ve plaseboyla tedavi edilmiş hastalarda, gıda alınımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (24).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Sağlıklı gönüllülerde, sertralin ağızdan alındığında yavaş emilir ve en yüksek plazma konsantrasyonuna (20-55 mg/lt) 100 mg tek dozla yaklaşık 4-8 saatte ulaşır (3,23,28,29). Sertralin farmakokinetiği 50-100 mg doz aralığında doğrusaldır (lineer). Sağlıklı gönüllülerde, sertralinin gıda ile alınımı biyoyararlanımı ve maksimum plazma konsantrasyon düzeyini % 25 artırır. Sertralin tüm dokular arasında geniş ölçüde yayılır (yayılma hacmi 20 lt/kg'den büyüktür) ve büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Sertralinin % 0.2'den daha az kısmı değişmemiş olarak 48 saat sonra idrarda görülür. Sertralinin primer metaboliti demetil-sertralin in vivo inaktif kabul edilmektedir. İlacın atılım yarı-ömrü yaklaşık 26 saatten düşük olması günlük tek doz kullanımını izah eder (3,27,28). Yaşlı gönüllülerde, plazma zirve konsant-

rasyon-zaman eğrisinin altında kalan değerler artmıştır. Ve atılım yarı-ömrü uzamıştır (32). Fakat bu farmako-kinetik özellikler yaşlılarda doz ayarlanmasını gerekli kılmaz. Sıçan deneylerinde serum proteinine bağlanma her ne kadar % 97 ise de, insanlarda bu oran % 99'dur.

TEDAVİ ETKİNLİĞİ

Sertralinin 50-200 mg/gün'lük dozu ile yapılan çift kör çalışmalardaki antidepresan etkinliği, 50-100 mg/gün amitriptilin ve 75-150 mg/gün dotriepin kadar etkili bulunmuştur (1,11). Etkinliği 50-200 mg/gün kadar imipramin ve plasebodan iyi bulunmuştur. Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ve Klinik Global İzlenim (KGİ) skorlarına dayanılarak sırasıyla % 61'den % 80 ve % 63'den % 75'e cevaplar alınmıştır. Sertralin, amitriptilinden daha iyi tolerabiliteye sahiptir ki, bu daha az sedatif, antikolinergik ve kardiyovasküler yan etkilerdir. Depresyonun nüks ve relapsından korunmak amacı ile sertralin belirgin olarak daha düşük oranlar sağlar (HDÖ ve KGİ skorlarına göre). Sertralin 295 major depresyonlu ve 325 obsesif-kompulsif hastada plaseboya göre bariz olarak daha iyidir (9).

TOLERABİLİTE

Sertralinin 50-200 mg/gün dozu tolere edilebilir. Ters etkileri genellikle doza bağlıdır, hafif ve geçici özelliktedir. Tedaviye devam edildiği sürece sıklığında azalma görülür. Sertralin kullanan 1902 kişide en yaygın ters etki gastrointestinal sisteme aittir (bulantı, ishal.gibi..) % 10-20 hastada ağız kuruması, uykusuzluk, tremor, yorgunluk, ajitasyon, somnolans, sersemlik, baş dönmesi göbi şikayetler görülmüştür. % 1-4 hasta da ilacı kesmek gerekmiştir (4). Sertralin psikomotor işlevler üzerinde bozucu bir etkiye sahip değildir. Kardiyovasküler ve hemodinamik sistem üzerine olumsuz etki yapmaz. Böbrek ve hemodinamik parametrelerde değişiklik yapmaz. Sertralin % 17 düzeyinde erkek cinsel fonksiyon bozukluğu yapar (bu düzey amitriptilin ve desimipraminde % 8.8'dir). Genellikle artmış ejakülasyon bozukluğu ile birlikte (5,26).

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Trisiklik antidepresanlardan desipraminin, plazma

konsantrasyonu sertralin ile birlikte verildiğinde belirgin düzeyde artmamıştır. Oysa fluoksatinle desipramin birlikte verilirse desipraminin konsantrasyonu 4 kat artar⁽²⁵⁾. Lityumla birlikte verildiğinde sertralin, lityumun plazma konsantrasyonunu ve klirensini etkilemez. Fakat, hafif ve orta düzeyde tremorlara yolaçar⁽³²⁾. Birlikte verildiğinde sertralin, diazepam klirensini değiştirmez⁽⁷⁾. Sertralinle gönüllülerde yapılan bir çalışmada digoksinin farmakokinetiği üzerinde değişiklik yapmadığı da gözlenmiştir⁽⁶⁾.

DOZ ve SUNUM

Depresyonun tedavisi ve nüksün önlenmesi için 50 mg/gün tavsiye edilir. 50 mg günlük doza cevap vermeyen hastalarda 200 mg/gün'e kadar artırılması faydalı olur. Sertralinin 50-200 mg/gün'lük dozu obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastalarda da yeterli olur. Sertralin yaşlılarda doz ayarlaması yapılmaksızın güvenle kullanılabilir. Karaciğer ve böbrek yetersizliği olanlarda dikkatli olmak gerekir. Sertralinin insanlarda hafif bir mikrozomal enzim induksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Bu etki klinik açıdan önemsiz görülmele birlikte karaciğerde metabolize olan, terapötik oranı düşük ilaçlarla birlikte sertralin verilen hastalarda dikkatli olunması gerekir; örneğin, warfarinle sertralin birlikte kullanılması halinde, protrombin zamanı dikkatle izlenmelidir. Çünkü uzamış olabilir. Günde tek doz alınan sertralinin farmakokinetik özellikleri hafif, orta derecede ya da ağır böbrek bozukluğu bulunan hastalarda hiçbir değişiklik göstermemektedir. Ancak birden çok dozlar hakkında herhangi bir bilgi bulunmadığından, sertralinin önemli böbrek hastalığı bulunan kişilerde dikkatle kullanılması tavsiye edilir⁽³²⁾.

KAYNAKLAR

- Bersani G, et al: Sertraline in the treatment of major depression: an open clinical stratification study in Italian outpatients. *Abstract. Eur Neuropsychopharmacology* 1:444, 1991.
- Dechant KL, et al: Paroxetine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, therapeutic potential in depressive illness. *Drugs* 2:225-253, 1991.
- Doogan DP, Caillard V: Sertraline: A new antidepressant. *J Clin Psych* 49(Suppl):46-51, 1988.
- Doogan DP: Tolerant and safety of sertraline: experience world-wide. *Int Clin Psychopharmacology* 6(Suppl 6):47-56, 1991.
- Fabre LF, Abuzahab FS, Amin M, et al: Sertraline safety and efficacy in major depression: a double blind fixed-dose multisite comparison with placebo. Submitted *Br J Psych* 1992.

- Forster PL, et al: The effects of sertraline on plasma, concentration and renal clearance of digoxin. *Biol Psych* 29:35-55, 1991.
- Gadner, et al: The effects of sertraline on the pharmacokinetics of diazepam in healthy volunteers. *Abstract. Biol Psych* 29:3354S, 1991.
- Gill K, et al: A further examination effects of sertraline reduces voluntary ethanol consumption in rats. *Alcohol* 5:349-354, 1988.
- Greist JH, et al: Double-blind comparison of three doses of sertraline and placebo in the treatment of outpatients with obsessive-compulsive disorder. 18. Uluslararası Nöropsikofarmakoloji Kongresinde Poster olarak sunulmuştur 28-6/2-7, Nice, 1992.
- Guy S, et al: The ECG as a tool for therapeutic monitoring: a critical analysis. *J Clin Psych* 51(Suppl B):37-39, 1990.
- Guy W, et al: Double-blind dose determination study of new antidepressant-sertraline. *Drug Dev Res* 9:267-272, 1986.
- Heym J, Koe BK: Pharmacology of sertraline: A review. *J Clin Psych* 49(Suppl):40-45, 1988.
- Hindmarch, et al: Psychopharmacological effects of sertraline in normal, healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 35:221-223, 1988.
- Hindmarch, et al: The effects of sertraline on psychomotor performance in elderly volunteers. *J Clin Psych* 51(Suppl B):34-36, 1990.
- Koe BK, et al: Sertraline a new uptake inhibitor with selectivity serotonin. *J Pharm Exp Ther* 226:686-700, 1983.
- Koe BK, et al: Preclinical pharmacology of sertraline: A potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. *J Clin Psych* 51(Suppl B):13-17, 1990.
- Lemberger L, et al: Use of specific serotonin uptake inhibitors as antidepressants. *Clin Neur* 8:299-317, 1985.
- Leonard BE: Pharmacological effects of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psych* 49(Suppl):12-17, 1988.
- Lucki I, et al: Reduction of feeding behavior by the serotonin uptake inhibitor sertraline. *Psychopharmacology* 96:289-295, 1988.
- Mattila MJ, et al: Acute effects of sertraline, amitriptyline, and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. *J Clin Psych* 49(Suppl):52-58, 1988.
- Murdoch D, Tavish D MC: *Drugs*, 1992.
- Nielsen JA, et al: Sertraline, a serotonin-uptake inhibitor, reduces food intake and body weight in lean rats and genetically obese mice. *Am J Clin Nutr* 55:185S-188S, 1992.
- Pages, et al: Safety and pharmacokinetics of sertraline in healthy young males. *J Clin Pharm* 28:908-959, 1988.
- Preskorn SH: Pharmacology and pharmacokinetics of sertraline. Sempozyumda (New directions in antidepressant therapy: a review of sertraline, a unique serotonin reuptake inhibitor) sunulmuş tebliğ. Sam Gimignano, İtalya, Haziran, 1991.
- Preskorn, et al: Desipramine levels after sertraline or fluoxetine. Amerikan Psikiyatri Birliğinin Mayıs 1992 toplantısında sunulmuş tebliği.
- Reimhher FW, et al: Antidepressant efficacy of sertraline: A double-blind, placebo and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psych* 51(Suppl B):18-27, 1990.
- Rickels K, et al: Clinical overview serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psych* 51(Suppl B):9-12, 1990.
- Ronfeld RA, et al: Distribution and pharmacokinetics of the selective 5-HT uptake blocker sertraline in man, rat and dog. *Psychopharmacology* 96(Suppl):269, 1988.
- Saletu B, et al: Drug profiling by computed EEG and brain maps, with special consideration of sertraline and its psychometric effects. *J Clin Psych* 49(Suppl B):59-71, 1988.
- Segar D: Effects of sertraline on cardiovascular system. Sempozyumda sunulmuş tebliğ. Sam Gimignano, İtalya, Haziran, 1991.
- Tremaine LM, et al: Metabolism and disposition of the 5-HT uptake blocker sertraline in the rat and dog. *Drug Metab Dis* 17:542-550, 1989.
- Warrington SJ: Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Int Clin Psychopharmacology* 6(Suppl 2):11-21, 1991.
- Wilner KD, et al: The effects of sertraline steady state lithium levels and renal clearance of lithium. *Abstract Biol Psych* 29:3555, 1991a.
- Winokur A: The effects of sertraline on sleep architecture. Sempozyumda sunulmuş tebliğ. Sam Gimignano, İtalya, Haziran, 1991.