

1950'li Yıllar ve Antidepresif Psikofarmakoterapi: Prototiplerinden Bugüne Klinik Antidepresanların Tasnif ve Tarihi

The 1950s and Antidepressive Psychopharmacotherapy: Classification and History of Clinical Antidepressants from Their Prototypes to Today

 M. Kemal TEMEL^a

^aTıp Tarihi ve Etik AD,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 16.11.2018
Received in revised form: 21.12.2018
Accepted: 25.12.2018
Available online: 08.01.2019

Correspondence:
M. Kemal TEMEL
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
mkemaltemel@gmail.com

ÖZET Bugün, farklı farmasötik sınıflardan çeşitli antidepresif ajanlar klinik depresyon tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Ne var ki Türkçe tıp literatüründe bu ilaçların güncel klinik kullanım ve sonuçlarına dair bol miktarda yayın bulunmasına karşın, bunların tarihi klinik gelişim sürecini kökenlere inerek, teferruatla bildiren çalışmalar çok azdır. Bu çalışmada, literatürdeki bu boşluğun doldurulmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır. Araştırmada, antidepresif ajanların kısmen etki mekanizmalarına kısmen de kimyasal yapılarına göre düzenlenmiş olan klasik tasnifi izlenmiştir. PubMed ve ScienceDirect gibi veri tabanlarının ve çeşitli bilimsel dergilerin arşivlerinin retrospektif taranışı ile her bir farmasötik alt sınıfın başlangıcını teşkil eden prototipik antidepresanın keşfi; tarihi olay örgüsüne, ilgili tıbbi figürlere ve orijinal klinik araştırma sonuçlarına dair ilk elden bilimsel yayınlar üzerinden işlenmiştir. Antidepresif psikofarmakoterapi tarihindeki dönüm noktaları üzerinde durulmuş, başlıca ilaç sınıfları (monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik ve tetrasiklik ajanlar ve monoaminerjik geri alım inhibitörleri) arasında bağlantılar kurulmuş ve yerine göre analogiler yapılmış ya da farklılıklar vurgulanmıştır. Varılan başlıca bir sonuç, antidepresif psikofarmakoterapi tarihinde tesadüfi gözlem eseri ("ilk kuşak/klasik") ajanlardan rasyonel dizaynla ilaç üretimine ("ikinci kuşak" antidepresanlara) geçişin interdisipliner iş birliğine borçlu olunan gelişmelerle mümkün olmuş olduğudur. Çeşitli bilimsel branşlardan kişilerce monoaminerjik konsantrasyon hipotezinin ortaya atılışı, monoamin oksidaz-A ve -B enzimlerinin keşfi, floresans mikroskopiyeye dayanan histokimyasal görüntüleme yönteminin geliştirilişi, antidepresif ajanların etki mekanizmalarının sistematik in vitro ve in vivo tetkikleme aydınlatılışı ve de antihistaminikler gibi mevcut kimyasalların ya da yeni maddelerin klinik çalışmalarla antidepresif potansiyelleri bakımından sınanışı gibi aşamalardan geçilerek, sonunda bugün majör depresif bozukluk tedavisinde başvurulan birincil ilaçlar olan monoaminerjik geri alım inhibitörlerine ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan; antidepresanların tarihi; fluoksetin; imipramin; iproniazid; klorpromazin; monoamin hipotezi; tarih

ABSTRACT Various antidepressive agents from different pharmaceutical classes are used successfully to treat depression today. Despite their well-documented clinical use and outcomes, however, the Turkish medical literature appears to lack studies dilating upon their historical development with reference to the origins and key events. Aimed at contributing to filling this gap, this study was built on the classical classification of antidepressive agents based partly on mechanism of action and chemical structure. PubMed, ScienceDirect, and various journal archives were reviewed retrospectively concerning the discovery of each agent that prototyped the pharmaceutical subclass investigated, with a focus on the timeline events, medical figures, and original clinical research results. The milestones in the history of antidepressive psychopharmacotherapy were highlighted, with connection and comparison between the main drug classes (monoamine oxidase inhibitors, tricyclics and tetracyclics, and monoaminergic reuptake inhibitors) through analogies and distinctions identified when appropriate. A main conclusion was that the consequential transition from the serendipitously obtained ("first-generation/classical") agents to rationally designed drug production (the "second-generation" antidepressants) was achieved by developments brought about by interdisciplinary collaboration. Production of the MRIs, pharmaceuticals used primarily in treating major depressive disorder today, was processed through various stages by various scientific contributors propounding the monoaminergic concentration hypothesis, discovering the monoamine oxidase-A and -B enzymes, developing the histochemical visualization methodology by fluorescence microscopy, elucidating mechanisms of action of antidepressive agents through in vitro and in vivo investigation, and testing the existing chemicals such as antihistamines or new derivatives in clinical studies for their antidepressive potentials.

Keywords: Antidepressant; history of antidepressants; fluoxetine; imipramine; iproniazid; chlorpromazine; monoamine hypothesis; history

Klinik depresyonun etiolojisi henüz kesin olarak çözülememiş olmakla birlikte, tarihte öne sürülen ve genel kabul gören açıklamalardan biri, düşük sinaptik monoaminerjik konsantrasyon hipotezi olmuştur. Buna göre klinik depresyon; serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi monoamin (tek amino gruplu) nörotransmitterlerin santral sinir sistemindeki konsantrasyonunun düşmesi sonucunda ortaya çıkan klinik tablodur. Temelleri 20. yüzyıl ortalarında atılan bu hipotez, monoamin oksidaz enzimlerinin ya da monoaminerjik geri alımın inhibisyonu gibi çeşitli etki mekanizmalarıyla bu monoaminlerin sinaptik konsantrasyonunu artıran birtakım farmasötiklerin depresyon semptomlarını giderebildiği ya da hafifletebildiği yönündeki gözlemlerle (ve intihar eden depresif hastalarda söz konusu monoaminerjik konsantrasyonların başka nedenlerden ölenlerdeki kıyasla düşük olduğuna dair postmortem bulgular gibi tespitlerle) desteklenmiştir. Depresyon semptomlarını ortadan kaldıran, deprese duygudurumu yükselten bu ajanlar “antidepresanlar”dır ve belirtildiği üzere, aradaki neden-sonuç ilişkisi tarihte beklenenin tersi yönde gelişmiştir. Öyle ki antidepresanlar, “düşük monoaminerjik konsantrasyon hipotezi” ortaya konduktan sonra bilinçli olarak bu hipotez doğrultusunda üretilmemiştir; bu kimyasalların tesadüfen gözlemlenen etkilerinden hareketle bu hipotez ortaya atılmıştır. Dolayısıyla, antidepresif ajanların önemli bir bölümü (spesifik olarak, monoamin oksidaz [MAO] inhibitörleri ve trisiklik ajanlar) rasyonel dizaynla geliştirilmiş farmasötikler değil ama 20. yüzyıldaki ilk antibiyotikler, antipsikotikler ve antikanser ilaçlar gibi etkileri tesadüfen gözlemlenmiş olan bileşiklerdir. Tesadüfi gözlemlere borçlu olunan ve 1950’li yıllarda klinik kullanıma giren bu “klasik, ilk kuşak antidepresanlar”ı, sonrasında selektif monoaminerjik geri alım inhibitörleri gibi bilimsel gelişme ve bulgular ışığında rasyonel tarama ve tasarımlarla elde edilen “ikinci kuşak antidepresanlar” (1980’li yıllarda selektif serotonerjik inhibitörler, 1990 ve 2000’li yıllarda selektif serotonerjik-noradrenerjik inhibitörler ve 2010’larda serotonerjik antagonist ve modülatörler) izlemiştir.

Böylece günümüzde, klinik depresyon (majör depresif bozukluk) tedavisinde başvurulabilecek

ajanlardan oluşan farmasötik repertuar oldukça genişlemiş bulunmaktadır; bugün farklı sınıflardan çok çeşitli antidepresif ajanlar, klinik depresyon tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Ne var ki Türkçe tıp literatüründe bu ilaçların güncel klinik kullanım ve sonuçlarına dair bol miktarda yayın bulunmasına karşın, bunların tarihi klinik gelişim sürecini kökenlere inerek, teferruatla bildiren çalışmalar çok azdır.

Bu çalışmada, bu tarihinin yine kısaca, fakat aşağıda (Gereç ve Yöntemler) sıralanan hususlar gözetilerek sunum ve yorumunun yapılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Antidepresif psikofarmasötiklere dair bu çalışma, bu ajanların kısmen etki mekanizmalarına ve kısmen de kimyasal yapılarına göre düzenlenmiş olan klasik tasnifi üzerinden tasarlanmıştır. PubMed ve ScienceDirect gibi veri tabanlarının ve çeşitli bilimsel dergilerin arşivlerinin retrospektif taranışı ile her bir farmasötik alt sınıfın başlangıcını teşkil eden prototipik antidepresanın keşfi, bu keşifle neticelenen tarihi olay örgüsüne, tıbbi figürlere ve orijinal klinik araştırma sonuçlarına dair ilk elden bilimsel yayınlar üzerinden işlenmiştir. Antidepresif psikofarmakoterapi tarihindeki dönüm noktaları üzerinde durulmuş, ilaç sınıfları arasında bağlantılar kurulmuş ve de yerine göre analogiler yapılmış ya da farklılıklar vurgulanmıştır. İlaç etken madde ve künyelerine dair bilgileri teyit için ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi kimyasal moleküller veri tabanına başvurulmuştur (PubChem).

Günümüzde antidepresif ajanların etki mekanizmalarına ve kimyasal yapılarına göre düzenlenen ve kısmen de bir kronoloji içeren klasik tasnifi aşağıdaki gibidir:

- MAO inhibitörleri
 - İlk (nonselektif) MAO inhibitörleri
 - Selektif MAO inhibitörleri
- Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar
 - Trisiklik antidepresif ajanlar
 - Tetrasiklik antidepresif ajanlar

- Monoamin geri alım inhibitörleri
 - Serotonerjik geri alım inhibitör ve modülatörleri
 - √ Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs])
 - √ Serotonin antagonistleri ve geri alım inhibitörleri (serotonin antagonists and reuptake inhibitors [SARIs])
 - √ Serotonin modülatör ve stimülatörleri (serotonin modulators and stimulators [SMSs])
 - Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors [SNRIs])
 - Noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors [NDRIs])
 - Noradrenalin geri alım inhibitörleri (norepinephrine reuptake inhibitors [NRIs])

BULGULAR

MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

İlk (Nonselektif) Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

1950'li yılların ortalarında Amerikan psikofarmakolojisi, bir süredir Fransa'da anestezi amaçlarla kullanılmakta olan klorpromazinin bu kez antipsikotik potansiyeline dair yeni makale ve bildirimlerin etkisiyle, büyük bir atılımın eşiğinde idi. Öyle ki Fransız psikiyatristler Jean Delay ve Pierre Deniker, 1952 yılında Fransız kimyager Paul Charpentier tarafından sentezlenmiş ve ardından sedatif gücünü fark eden Fransız cerrah Henri Laborit tarafından anestezi olarak kullanılmış olan klorpromazinin antipsikotik potansiyelini değerlendirmek için bir dizi klinik deney gerçekleştirmiş ve elde ettikleri çok başarılı sonuçları neşretmişlerdi.¹⁻⁸ Madde, Fransa'da alınan sonuçlardan etkilenen Kanadalı psikiyatristler Dr. H. Lehmann ve Dr. G. Hanrahan tarafından gerçekleştirilen ve Delay ile Deniker'nin deneylerindeki benzer bulgular elde edilen psikiyatrik çalışmaların 1954 yılında ilk kez Amerikan bilimsel dergilerinde yayımlanmasıyla birlikte ABD'li bilim çevrelerinin dikkatini çekmişti.⁹⁻¹¹ Aynı dönemde bu Fransız bilim insanları gibi bir başka psikiyatrist, ABD'li Nathan Kline

da, *Rauwolfia serpentina* bitkisinden elde edilen ve ABD'de antihipertansif olarak kullanılmakta olan rezerpinin antipsikotik kullanım potansiyelini değerlendirmek üzere geniş örneklemli çalışmalar yürütmekte idi.¹²⁻¹⁵ Klorpromazine dair bu gelişmeler üzerine psikotik hastaların tedavisinde klorpromazin ve rezerpinin kombine kullanımını da değerlendiren Kline, tüm bu çalışmalarından aldığı olumlu sonuçlarla, klinik kullanımı gitgide artmakta olan klorpromazin gibi rezerpinin de psikiyatride Amerika Birleşik Devletleri genelinde kullanılmasının önünü açmıştır.^{16,17} Klorpromazin ve rezerpin, psikotik semptomların tedavisinde 20. yüzyılın ilk yarısındaki invaziv mekanik yöntemlerin (örneğin; mekanik tespit, hidroterapi, lobotomi dâhil psikoşürüji) yerini giderek farmakoterapiden yana bir tedavi anlayışının ve bu yönde uygulamaların almasını sağlayan ilk psiko-farmasötik ajanlar olduğundan, psikiyatri kliniklerinde bunların kullanımının yaygınlaşmasını sağlayan kişiler olan Deniker ve Kline, 1957 yılında Albert Lasker Ödülü ile taltif edilmişlerdir.¹⁸

Rezerpinin ardından Nathan Kline'ın bir sonraki projesi ise iproniazid olmuştur: Bugün hâlâ tüberküloz tedavisinde kullanılan bir antibiyotik olan izoniazid, türevi iproniazid ile birlikte 1952 yılında sentezlenmiş olan bir antibiyotiktir.^{19,20} Aynı yıl iki ABD'li doktor, Irving J. Selikoff ve Edward H. Robitzek, bu yeni antitüberküler ajanlar-izoniazid (o dönem Rimifon®) ve iproniazid (Marsilid®)-ile tüberküloz hastaları üzerinde klinik çalışmalar gerçekleştirmişlerdir.²¹⁻²³ İki araştırmacı, bu çalışmaları sırasında beklenmedik bir gözlemlenerek, raporlarından birinde şöyle yazmıştır: "İlk gelişme genel iyilik hâlinde kaydedildi. Takat ve enerji hızla yerine geldi; letarjik hâl ortadan kalktı. Hastalara yeniden bir yaşam gücü, canlılık geldi; öyle ki bu canlanma kimi hastalarda bu kez disiplin problemlerinin başlamasına yol açtı."²¹ Yatalak ve bitkin tüberküloz hastalarında tanık olunan bu ilginç gelişme, aynı raporun "Gözlemler" bölümünde ise "Duygudurumdaki Değişiklikler" alt başlığı altında, "bilhassa Marsilid® [iproniazid] ile olmak üzere, doz artırıldıkça [hastalarda görülen] genel stimülasyon" şeklinde ifade edilmiştir.²¹ Selikoff ve Robitzek, 1955 yılında tüberküloz tedavi-

sine yönelik çalışmaları için Albert Lasker Ödülü ile taltif edilirken, özellikle iproniazid olmak üzere bu antitüberküler ajanların kullanımına bağlı olarak hastalarda gerçekleştiği bildirilen bu “canlanma,” başta ABD ve Fransa’da bu etkinin depresyondan muzdarip letarjik hastalar için kullanılabilmesini akıl eden kimi psikiyatristlerin ilgisini çekmiştir.²⁴ 1952 yılında Selikoff ve Robitzek tarafından izoniazid ve türevi iproniazidin stimulan etkilerinin bildirilmesinden hemen sonra, Harry Salzer ve Max Lurie, Gordon Kamman ve ark., Delay ve ark. ve de Smith, her biri kendi ülkelerinde olmak üzere bu droglarla depresif hastalar üzerinde klinik çalışmalar gerçekleştiren ilk doktor grupları olmuştur.²⁵⁻²⁸ Bunlardan Salzer ve Lurie, iproniazidin antidepresif etkisini tarif etmek için “antidepresan” terimini türeterek literatüre kazandıranlardır.²⁹⁻³¹ Yine 1952 yılında ABD’li biyokimyager Ernst A. Zeller ve ekibi, iproniazidin bir MAO inhibitörü olduğunu saptamışlardır.^{32,33} Ne var ki bu bilim insanlarınca bildirilen münferit sonuçlar, o dönem psikofarmakoterapiye ve nörobiyolojiye yabancı, Freudyen psikanalize ve psikodinamik psikoterapiye aşına olan psikiyatri çevrelerince önceleri temkin ve kuşkuyla karşılanmıştır. Bu ilk raporları dikkate alarak bu potansiyel psikofarmasötiklerle yine kendi çalışmalarını gerçekleştiren Nathan Kline sayesinde ki iproniazid, henüz “antidepresif ilaç” kavramının yeni yeni tasavvur edildiği 1950’li yıllar psikiyatrisinde depresyona karşı muhtemel bir ilaç olarak ciddiye alınmıştır. Zira belirtildiği üzere Kline, hâlihazırda 1954-1956 yıllarında klorpromazin ve özellikle rezepin üzerine gerçekleştirdiği başarılı psikofarmakolojik çalışmalarla dikkat çekmiş ödüllü bir psikiyatrist olduğundan, öteki araştırmacılardan çok daha etkili olabilmıştır.³⁴ Nathan S. Kline ve ark. tarafından, 1957 yılında yayımlanan bir makalede, iproniazid bir “ruhsal enerji verici” (psychic energizer) olarak bilim camiasına takdim edilmiştir.³⁵ Bu yazıda, iproniazidin bir antitüberküler ajan olmanın yanı sıra psikiyatrik hastalarda bir MAO inhibitörü olarak da yararlı olduğu, beş aydır izlenen “17 [psikiyatrik] hastanın %70’inde değişen derecede iyileşme” sağladığı, en çok da kötü durumdaki depresif ve regrese hastalarda etkili olduğu

bildirilmiştir.³⁵ Kline ve meslektaşlarının 1957 tarihli bu yayınının ardından, ABD genelinde 400.000’i aşkın depresif hasta iproniazid (Marsilid®) ile tedavi edilmiştir.³⁶ Sonrasında da iproniazid üzerine yayınlar yapmayı sürdüren Nathan Kline, bu kez iproniazidin depresyon tedavisindeki rolünü ortaya koyduğu için olmak üzere, ikinci kez Albert Lasker Ödülü ile taltif edilmiştir.^{37,38} Bugün psikiyatrik hastalıkların tasnifinde iki başlıca sınıfa teşkil eden depresyon ve psikozlara karşı 1950’li yıllarda klinik kullanıma girmiş olan bu iki ilaç, çoğu kez ilk klasik antipsikotik kabul edilen klorpromazin ve ilk klasik antidepresan kabul edilen iproniazid, 20. yüzyılın ikinci yarısında gerçekleşen psikofarmakoloji devriminin başlangıcı sayılabilir.

İproniazid ile elde edilen olumlu sonuçlar, sonrasında araştırmacıları depresyon tedavisinde kullanılabilen başka MAO inhibitörlerinin üretimine sevk etmiştir. Ne var ki 1960’lı yılların başında bunların bir bölümünün “peynir reaksiyonu” olarak adlandırılan metabolik tepki gibi, tehlikeli yan etkileri olduğu gözlemlenmiştir: Peynir gibi süt ürünlerinde metabolizmada yıkımı MAO enzimlerine bağlı olan tiramin bol miktarda bulunur ve selektif olmayan MAO inhibitörleri her iki tür MAO (MAO-A ve MAO-B) enzimini de inhibe ettiğinden, depresif hastalarda tedavi için bu inhibitörlerin kullanımı metabolizmada tiramin konsantrasyonunun artmasına ve dolayısıyla kimi kullanıcıların şiddetli baş ağrıları, taşikardi ve hipertansif kriz yaşamalarına neden olmuştur.^{39,40} Bu tehlikeli etkiler süt ürünlerinin yanı sıra, MAO inhibitörleri başka ilaçlarla birlikte kullanıldığında birer ilaç etkileşimi olarak da bildirilmiştir.^{41,42} Sonrasında bu yan etkilerin üstesinden, 1960’lı yıllarda iki tür MAO enzimi olduğu keşfedilerek MAO-A-spesifik ya da MAO-B-spesifik bir etki mekanizmasına sahip olan, selektif inhibitörlerin geliştirilmesiyle gelinmiştir. Selektif MAO inhibitörlerinin ortaya çıkışıyla birlikte antidepresan olarak kullanılan iproniazid (1950’li yıllar) ve benmoks, oktamoks, feniprazin, mebanazin, nialamid (1960’lı yıllar) gibi kimi nonselektif, irreverzibl MAO inhibitörleri zaman içinde piyasadan kalkmıştır.^{43,44} İzokarboksazid, fenelzin, tranilsipromin

gibi örnekler ise depresyon tedavisinde hâlâ kullanılmaktadır.

Selektif Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

1960'lı yılların başlarında gerçekleştirilen ampirik çalışmalarda, birden fazla tür MAO enzimi olabileceği fark edilmeye başlanmıştır.⁴⁵ 1968 yılında iki tür MAO enziminin (MAO-A ve MAO-B) olduğu ilk kez öne sürüldükten sonra, bu iki enzimin spesifik substrat ve inhibitörleri araştırılmıştır.⁴⁶ Depresyon tedavisi gibi terapötik kullanımlarında nonselektif, irreverzibl MAO inhibitörlerinin yukarıda sayılanlar gibi yan etkileri gözlemlenmiş olduğundan, bu yeni gelişmeler ışığında 1970'li yıllarda, bu gibi olumsuzlukları bertaraf edecek yeni terapötik ajanlar olarak selektif ve reverzibl MAO inhibitörleri üzerinde çalışılmıştır; nonselektif, irreverzibl MAO inhibitörlerinin aksine, selektif reverzibl inhibitörler kullanıldığında total ya da irreverzibl inhibisyon gerçekleşmediğinden, tiramin konsantrasyonunun yükselmesinden ve "peynir reaksiyonu"ndan kaçınılabilmektedir.⁴⁷ Zaman içinde MAO-A'nın daha çok serotonin ve noradrenalin metabolize ettiği ve klorjilin tarafından inhibe edildiği, MAO-B'nin ise feniletamin ve benzilamin metabolize ettiği ve selejilin tarafından inhibe edildiği görülmüştür.^{48,49} Klorjilin, tanımlanan ilk selektif MAO inhibitörlerinden olmakla birlikte irreverzibl bir inhibitör olduğundan ve bu nedenle selektivitesine rağmen hipertansif krize yol açtığından sonrasında görece gözden düşmüştür.⁴⁶ Onun yerine 1972 yılında İsviçre'de sentezlenmiş ve önceleri antihiperlipidemik ve antibiyotik potansiyeli ile ilgilenilmiş bir bileşik olan moklobemid, Avrupa'da onaylanan ilk reverzibl MAO-A inhibitörü ve dünya genelinde pek çok ülkede satılan bir antidepresan olmuştur.^{47,50} İlk selektif MAO-B inhibitörü olan selejilin ise esasen 1962 yılında sentezlenmiş bir bileşik olup, geliştiricileri tarafından Kline ve meslektaşlarının 1957'de iproniazid için kullanmış olduğu "ruhsal enerji verici" tabiriyle tarif edilmiştir.^{51,52} MAO-B inhibisyonu ilerleyen yıllarda Parkinson hastalığının tedavisinde değerlendirilirken, MAO-A inhibisyonunun depresyon farmakoterapisi için daha önemli olduğu anlaşıldıkça moklobemidin yanı sıra brofaromin, toloksaton gibi başkaca

MAO-A inhibitörleri geliştirilmiştir.⁵³⁻⁵⁷ Bugün başta moklobemid, hâlen depresyon tedavisinde kullanılan selektif reverzibl MAO inhibitörlerindedir.

TRİSİKLIK VE TETRASİKLIK ANTİDEPRESANLAR

Trisiklik Antidepresif Ajanlar

1950'li yıllarda psikofarmakoterapide 1920'lerdeki antibiyotik devrimi gibi önemli bir gelişme, bir milat teşkil etmiş olmasından ötürü bugün kimi psikiyatristlerce "ruhi penisilin" olarak nitelenen klorpromazinin keşfi, tıpkı somatik penisilin keşfi gibi, tesadüfi gözlem sonucunda gerçekleşmiştir.⁵⁸ Ve bu gelişmeden birkaç yıl sonra, yine tesadüfen ve yine 1950'li yılların başlarında, MAO inhibitörlerinin ortaya çıkışı gibi bir diğer antidepresif ajan grubu daha doğmuştur: trisiklik antidepresanlar.

Tarihte klorpromazin ya da önceki adıyla RP 4560, –veyahut da sonraki bilindik ticari adıyla Largactil® (Largactil® maddenin terapötik gücüne atfen İng./Fr. large ve İng./Fr. activity/activité sözcüklerinden türetilmiş olup "geniş etki(li)" anlamına gelmektedir),–Aralık 1950'de Fransız ilaç ve kimya şirketi Rhône-Poulenc çalışanlarından kimyager Paul Charpentier tarafından fenotiazin grubu antihistaminiklerden sentezlenmiş bir bileşiktir.^{1,59-61} Güçlü sedasyon sağladığı kaydedilen madde, yıllardır böyle preoperatif sedatifler aramakta olan Fransız cerrah Henri Laborit tarafından anestetik olarak test edilmiş, başka maddelerle kombine edilerek –Laborit'in tabiriyle "litik/anestetik kokteyl" hâlinde– kullanılmıştır.^{2,60,62} Bu sedasyondan psikiyatrik hastaların tedavisinde de yararlanılabileceğini akıl eden Laborit, bu yöndeki tavsiyeleriyle bir grup psikiyatrist arkadaşının klorpromazini Paris'teki Val-de-Grâce Hastanesi'nde manik ajitasyonlu psikotik bir hasta üzerinde denemesine önayak olmuştur.⁶³ Yine Paris'te çalışmakta olan ve bu deneyin Şubat 1952'de yayımlanan başarılı sonuçlarını duyan ve Laborit gibi bu sakinleştirici etkinin psikozlara karşı kullanılabileceğine inanan iki Fransız psikiyatrist, Jean Delay ve asistanı Pierre Deniker, takip eden aylarda çalıştıkları St. Anne Hastanesi'nde "psikoz"lardan, "ajite ve konfüzyonel hâller"den muzdarip yaklaşık 40 kadar hasta üstünde klorpromazinle denemeler yapmış ve

Temmuz 1952'ye dek bunların neticelerini neşretmişlerdir.^{3-8,62} Bu birkaç aylık dönemde bildirdikleri başarılı sonuçlar klorpromazini bir antipsikotik olarak dünyaya duyurmuş ve diğer ülkelerdeki bilim insanlarını da bu gibi sakinleştirici, antipsikotik etkiler sağlayabilecek benzer kimyasallar aramaya sevk etmiştir. Bu antipsikotik geliştirme yarışında ilaç şirketleri, hastanelerde çalışmakta olan psikiyatristlerle, buradaki psikiyatrik hastalar üzerinde yeni bileşikler denemek üzere iş birliği arayışına girmiştir ki bunun örneklerinden biri de yeni bir antipsikotik geliştirmek isteyen ve böylece ilaç-kimya şirketi Geigy ile iş birliği yapmayı kabul eden İsviçreli psikiyatrist Roland Kuhn olmuştur. Kuhn, şizofreni hastaları üzerinde klorpromazine benzer kimyasal yapıya sahip bir dizi Geigy bileşiğini denemiş, fakat hiçbirinde umulan antipsikotik etkiyi elde edememiştir. Ne var ki bunlardan biri olan bileşik G22355'in (sonraki adıyla imipramin) depresif semptomları olan kimi şizofren deneklerde hipomaniye yol açarak bu semptomların hafiflemesini sağladığını gözlemlemiştir. Bunun üzerine bileşiği 100 kadar depresif hastaya vermiş ve bunlarda yine kayda değer iyileşmelere tanık olmuştur. İmipraminin antidepresif klinik etkilerine dair ilk yayını 1957 yılında yapmış olan Kuhn, 1958 tarihli bir diğer makalesinde üç yıl boyunca 500'ü aşkın hasta üzerinde yapılan çalışmalarda imipraminin "güçlü bir antidepresan olduğunu[n] görüldü[ğünü]; klorpromazin, elektroşok ve psikoterapi ile kombine edilerek kullanıldığında nörotik ve şizofrenik vakalarda ve başka tür depresyonlardan muzdarip hastalarda da yarar sağladı[ğın; ama] en etkili ve endike olduğu birincil [hastalığın] endojen depresyon" olduğunu bildirmiştir.⁶⁴⁻⁶⁶ Böylece bir başka antipsikotik değil ama yeni bir tür antidepresan, Kuhn'un antipsikotik arayışı sırasında kaydettiği tesadüfi gözlem ve ardından sonuçlarını yayımladığı deneyler sonucunda doğmuştur. Geigy, imipramini Tofranil® adı altında 1957'de İsviçre'de, 1959'da ABD'de piyasaya sürmüştür.⁶⁷

Avrupa kıtasında bir psikiyatrist 1957'de bu prototip ile tarihte yeni bir antidepresan sınıfını başlatır iken, bir diğer meslektaşı, Kuzey Amerika'ya bunun bilimsel lansmanını gerçekleştirmiş-

tir: Birkaç yıl önce klorpromazine dair kendi klinik çalışmalarıyla uluslararası bir üne kavuşmuş ve bu raporlarıyla klorpromazinin ABD'ye tanıtılışında önemli bir rol oynamış olan psikiyatrist Heinz Lehmann, yine imipraminle yaptığı kendi çalışmalarını Amerikan bilimsel dergilerinde İngilizce yayımlayarak imipraminin ABD'ye tanıtılışında da çok önemli bir rol oynamıştır.^{68,69} Almanya'da Musevi bir baba ve Protestan bir anneden doğmuş olan Lehmann, Nazi soykırımı öncesinde mecburen babasıyla Kanada'ya göç etmiş, burada ana dili Almancaya Kanada'nın son derece iyi öğrendiği resmi dillerini (Fransızca ve İngilizce) eklemiş, böylece Delay ve Deniker'nin klorpromazine dair Fransızca yayınlarını ve Kuhn'un imipramine dair Almanca raporlarını ilk okuyup haberdar olan, bu bileşiklerle Kuzey Amerika'daki ilk klinik çalışmaları gerçekleştirip sonuçlarını İngilizce yayımlayabilen bilim insanlarından biri olmuştur.^{3-8,64,70}

İmipraminin keşfini müteakip birkaç yıl içinde yapıca imipramine benzeyen ve tarihte ikinci trisiklik antidepresif ajan olan amitriptilin (bugün Türkiye'deki ticari adıyla Laroxyl®) sentezlenmiş olup, kullanımının klinik etki ve sonuçları, bu yeni ajanla olan 14 aylık klinik çalışmasında imipramine kıyasla "daha az rahatsız edici yan etki" ve "daha yoğun terapötik faaliyet" gözlediğini bildiren ABD'li psikiyatrist Frank Ayd tarafından yayımlanmıştır.⁷¹ 1961 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan amitriptilini sonrasında hızla desipramin, nortriptilin, trimipramin, protriptilin, iprindol, dotiepin (dosulepin), doksepin gibi başkaca trisiklik antidepresanlar izlemiştir.^{44,72}

Tetrasiklik Antidepresif Ajanlar

İmipramin, amitriptilin ve bunların türevleri gibi ilk seri trisiklik ajanlarla kaydedilen klinik başarıların ardından, yeni ilaçlar üretip pazarlayabilmek amacıyla, trisiklik (üç halkalı) bileşiklerin kimyasal yapısı modifiye edilerek tetrasiklik (dört halkalı) yeni bileşikler türetilmiştir. İlk tetrasiklik antidepresan olan maprotilin (CIBA 34, 276-Ba), 1967 yılında Geigy gibi bir diğer İsviçreli ilaç-kimya şirketi olan Ciba bünyesinde çalışan kimyagerlerce sen-

tezlenmiştir.^{69,73} Bu bileşiğin terapötik potansiyelerini değerlendirmeye yönelik ilk klinik çalışmalar ise imipraminde olduğu gibi, yine Roland Kuhn tarafından gerçekleştirilmiştir. Kuhn, gözlemlediği 300 kadar hastaya nazaran maprotilinin “iyi bir antidepresan” olduğu sonucuna varmıştır.⁷⁴ Hâlen klinik kullanımda olan mianserin ve mirtazapin gibi örnekler, maprotilini izleyen diğer tetrasiklik ajanlardan olmuştur.⁴⁴

Böylece 1970’li yılların başı itibarıyla MAO inhibitörleri ve trisiklik ajanlar gibi iki ana antidepresan sınıfı mevcut hâle gelmiştir. İlerleyen yıllarda bu iki gruptan ajanların gerek kombine farmakolojik kullanımının değerlendirildiği gerekse etkililik, güvenilirlik, yarar–zarar bilançosu gibi bakımlardan birbiriyle kıyaslandığı birtakım klinik çalışmalar gerçekleştirilmiş, ikinci türden çalışmaların bir bölümünde çeşitli bakımlardan trisiklikler, bir bölümünde ise MAO inhibitörleri yeğ bulunmuştur.⁷⁵⁻⁸⁰

MONOAMİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ

Serotonerjik Geri Alım İnhibitör ve Modülatörleri

Bugünkü nörobiyolojik bilgilerimize göre, MAO inhibitörlerinde etki mekanizması başlıca monoamin nörotransmitterlerin (serotonin, dopamin, noradrenalin) metabolize edilmesinde rol oynayan enzimlerin (MAO-A/B) inhibisyonu iken, monoamin geri alım inhibitörlerinin etki mekanizması daha çok bu nörotransmitterlerin geri emiliminin inhibisyonu ve böylece bunların sinaptik konsantrasyonunun artırılması biçimindedir. Belirtildiği üzere, klinik depresyonun bu sinaptik monoaminerjik konsantrasyonların düşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. “Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar” ise bu gruptaki ajanların etki mekanizmasına göre değil, kimyasal yapısına göre yapılmış olan bir adlandırmadır; örneğin trisiklik ajanlardan nortriptilin ve amitriptilin, noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ederek etki etmektedirler, bu bakımdan monoamin geri alım inhibitörü de sayılabilirler. Antidepresif ajanların tasnifinde görülen bu “birden çok sınıfa aitlik hâli” ile başka ilaç ailelerinin tasnifinde de karşılaşılabilmektedir, örneğin antikanser ilaçlarındaki. Antikanser ajanlar için ekstravazasyon hâlinde doku tahribatı potansiyellerine göre “vezikanlar, iritan-

lar ve diğerleri” olmak üzere üç ana grup oluşturulabilir. Burada vezikanlar grubunda yer alan üç kemoterapötik ajan-örneğin; paklitaksel, vinblastin ve daktinomisin-etki mekanizmalarına dayalı bir kategorizasyonda farklı gruplara girecek, paklitaksel ve vinblastin antimikrotübüller grubunda, daktinomisin ise sitotoksik antibiyotikler grubunda yer alacaktır.⁸¹

Antidepresanlar ve antikanser ilaçlar arasındaki benzerlik, tasniflerinde görülen multipl aidiyet hâli ile de sınırlı değildir; bu iki farmasötik ailenin tarihi gelişimleri arasında da bir analogi kurulabilir: 20. yüzyılın ilk yarısında kimyasal bileşikler tarayarak antikanser potansiyeli olanları tespit ve test etmek hedeflenmiş, ancak bu testler kanser hastaları üzerinde yapılamayacağından, bu amaçla -Sarkoma 37 (S37), Sarkoma 180 (S180), Ehrlich Fare Karsinomu ve Ehrlich Assit Tümörü gibi- birtakım hayvan modelleri geliştirilmiştir. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından efektif kemoterapötik ajanlar bulmak amacıyla çok geniş kapsamlı tarama çalışmalarının başlatıldığı 1950’li yıllarda, binlerce aday drog ile in vivo prelinik deneyler, yine L1210 ve P388 fare lösemileri gibi hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilmiştir.⁸¹ 1960’lı yıllara gelindiğinde, benzer biçimde nörokimyasalların ve nörofarmasötiklerin in vivo gözlemlenebileceği ve çalışılabileceği bir dizi önemli gelişme yaşanmıştır: İsveçli bilim insanları Bengt Falck, Nils-Ake Hillarp ve ark. tarafından, monoaminlerin floresans mikroskopuyla nöronal ağlarda görülebilmesini ve böylece çeşitli monoaminerjik-sinaptik olayların anlaşılabilmesini olanaklı kılan histokimyasal bir yöntem geliştirilmiştir.⁸²⁻⁸⁴ Bu yöntemle, fare ve tavşan gibi hayvanların beyni kullanılarak, santral sinir sistemindeki nöronal ağlarda monoaminlerin hücresel lokalizasyonunu deşifre etmeye yönelik hücresel düzeyde çalışmalar gerçekleştirilebilmiş, sonrasında monoaminerjik nöronların hücre zarındaki nörotransmitter geri alım mekanizması gösterilebilmiş, hatta trisiklik ajanların prototipi olan imipraminin noradrenalin ve serotoninin geri alımını inhibe ettiği tespit edilebilmiştir.^{83,85-87} Böylece, bu ajanların yaptığı ve önceleri nasıl ortaya çıktığı meçhul olan antidepresif etki, bunların bu inhibisyon ile santral sinir

sistemindeki serotonin konsantrasyonunu artırma özelliği ile açıklanmış ve bu nörobiyolojik keşfin ardından doğal olarak serotonin geri alımını inhibe edici psikofarmasötikler geliştirmeye odaklanılmıştır.

Yine intihar eden depresif hastalar üzerinde yapılan postmortem çalışmalarda bu kişilerde serotonerjik konsantrasyonun başka nedenlerle ölmüş olan insanlardakine göre düşük olduğunun gözlenmesi, 1960'lı yıllarda depresyon ile monoaminerjik metabolizma arasındaki bağlantıya dair hipotezleri destekleyen bir diğer gelişme olmuştur.^{88,89} Aynı zamanda 1960'lı yıllar, MAO inhibitörlerinin ve trisiklik ajanların yan etkilerinin giderek daha fazla bildirildiği ve de istenmediği ve dolayısıyla daha az toksik ve zararlı antidepresif farmasötiklerin düşünüldüğü bir dönem olmuştur. Tüm bu nörobiyolojik yöntem, gözlem, keşif ve gelişmeler ışığında, birçok kimyasal bileşik monoaminerjik antidepresif etki potansiyelleri bakımından taranmıştır. Taranan bileşiklerde, klorpromazinin keşfi ve etkileri göz önünde bulundurulduğunda makul olacağı üzere, yine antihistaminiklere ağırlık verilmiştir. Bunlardan bromfeniraminin serotonerjik nöronlar üzerindeki inhibe edici etkisinin özellikle güçlü olduğu saptanmış ve bu tespitten hareketle, İsveçli nörofarmakolog Arvid Carlsson ve ark. tarafından, kimyasal yapısı model alınan bromfeniraminden ilk selektif serotonin geri alım inhibitörü olan zimelidin türetilmiş ve 1972 yılında patentlenmiştir.⁹⁰ Carlsson sonrasında "sinir sistemindeki sinyal iletimine dair keşifleri" için 2000 yılı Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü ile taltif edilen üç bilim insanından biri olmuştur.⁹¹

Zimelidin 1982 yılında, sonrasında benzer biçimde geliştirilen iki diğer selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan indalpin ve fluvoksamin ise sırasıyla 1983 ve 1984 yıllarında piyasaya sürülmüştür.⁹² Bu yeni nesil antidepresanlar belirtildiği üzere daha az yan etki hedeflenerek geliştirilmiş olmakla birlikte, zimelidin yüksek nörolojik toksisitesine (özellikle de Guillain-Barré sendromuna yol açtığına), indalpin ise yüksek hematolojik toksisitesine (örneğin agranülozitosa neden olduğuna) dair bildirimlerin ardından kısa süre içinde piyasadandan çekilmek zorunda kalmıştır.⁹²⁻⁹⁴

Ancak, rasyonel dizayn ürünü bu ilk antidepresanlarla yaşanan hayal kırıklıkları, Falck ve Hillarp'ın histokimyasal yöntemi ve müteakip in vivo hücresel çalışmalar ile ivme kazanan rasyonel farmasötik dizayn sürecinde 1980'li yılların sonuna gelindiğinde yerini muazzam bir başarıya bırakmıştır: fluoksetin. Laboratuvarlarda 1970'li yılların başlarında geliştirilip 1980'li yıllarda gün yüzüne çıkan öteki SSRI'ler –zimelidin, indalpin, fluvoksamin, paroksetin, sitalopram, sertralin (Lustral®)– gibi, fluoksetin de ilaç şirketi Eli Lilly bünyesinde 1971'de sentezlenmiş (bileşik LY-110140), dış dünyaya ilk kez 1974'te ifşa edilmiş ve yaklaşık 15 yıllık bir klinik ar-ge sürecinin ardından 1986'da Belçika'da ve Ocak 1988'de de (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nce 1987'de onaylanarak) ABD'de piyasaya sürülmüştür.⁹⁵⁻⁹⁹ Fluoksetin (günümüzde hemen herkesçe bilinen ticari adıyla Prozac®), kendinden önceki gerek öteki cinsten antidepresanlardan (MAO inhibitörleri ve trisiklikler) gerekse hemcinslerinden (zimelidin ve selefi diğer birkaç SSRI) hem daha etkili hem de daha güvenli bir farmakoterapötik profil çizmek suretiyle, araştırmacıları monoamin geri alım inhibitörleri geliştirmekle hedeflenene ulaştırmıştır. Piyasaya çıkışını izleyen yıllar içinde milyonlarca kullanıcıya ulaşan Prozac®, en çok sattığı dönemde dünya genelinde yıllık 2,8 milyar dolarlık bir satış hacmi yakalayarak nöropsikofarmakoloji tarihindeki ilk milyar-dolar ciro (blockbuster) ilaç olmuştur.⁹⁷ Bu ticari başarısının yanı sıra, terapötik başarısıyla da yine depresyon patogenezi için düşük sinaptik monoaminerjik (spesifik olarak serotonerjik) konsantrasyon hipotezini destekleyici ve yeni SSRI'ler başta olmak üzere yeni geri alım inhibitörlerinin sentezlenmesi için teşvik edici bir gelişme teşkil etmiştir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinde farmakolojik etki mekanizması (kimi kez noradrenalin ve dopamin gibi diğer monoamin nörotransmitterlerin geri alınımının eser düzeydeki inhibisyonu da söz konusu olabilmekle birlikte) başta serotoninin sinaptik boşluklardan geri alınımının inhibisyonu iken, yıllar içinde monoaminerjik metabolizma ve mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, buna ilave ya da bunun haricinde

etki mekanizmalarına sahip daha başka serotonerjik antidepresif ajanlar da tanımlanmıştır. Örneğin “serotonin antagonistleri ve geri alım inhibitörleri” (SARI) olarak nitelenen antidepresif (ve anksiyolitik) ajanlar olan lorpiprazol, mepiprazol, etoperidon, nefazodon ve trazodon; serotonin (ve/veya noradrenalin ve dopamin) geri alımını inhibe etmenin yanı sıra, serotonin reseptörlerini antagonize ederek de etki etmektedirler.^{44,100-102} “Serotonin modülatör ve stimülatörleri” (SMS) olarak nitelenen ve Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi’nce 2010’lu yıllar gibi görece çok daha yakın bir dönemde onaylanarak klinik kullanıma girmiş olan vilazodon ve vortiooksetin gibi ajanlarda ise, serotonerjik reseptörlerin gerek agonize gerekse antagonize edilmek suretiyle modülasyonu ve aynı zamanda yine serotonerjik geri alım inhibisyonu gibi, çeşitli farmakodinamik etkilerin bir kombinasyonu söz konusudur. Örneğin Lundbeck ve Takeda iş birliğiyle geliştirilen ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi’nce Eylül 2013’te onaylanan vortiooksetinin, serotonerjik reseptörlerden bir bölümünü agonize, bir bölümünü ise antagonize ettiği ve yanı sıra serebral serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik, kolinerjik, histaminerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonu artırdığı bildirilmiştir.^{103,104}

Böylece 1970’li yıllarda, o dönemki yeni nörobiyolojik bulgular ışığında rasyonel stratejilerle geliştirilmeye başlanan ilk selektif serotonerjik inhibitörlerle, “klasik antidepresanlar” olarak nitelenebilecek MAO inhibitörleri ve trisiklik ajanlar karşısında yeni ve farklı bir antidepresan sınıfı doğmuştur (SSRI’ler). İlk serotonin geri alım inhibitörü olan zimelidin; ilk MAO inhibitörü iproniazid ve ilk trisiklik ajan imipramin gibi tesadüfi gözlem sonucunda değil, rasyonel dizaynla geliştirilen bir antidepresan olmuştur. Bu bakımından zimelidinin klinik kullanım bulan ilk serotonerjik inhibitör olmanın yanı sıra, psikofarmakoloji tarihinde rasyonel dizaynla geliştirilen ilk antidepresif ajan olduğu da öne sürülebilir. SSRI’lerin klasik antidepresanlardan bir diğer farkı da 1960’lı yıllarda bildirilen ve istenmeyen yan etkilere yol açmamaları olmuştur. Zaman içinde farmakodinamik mekanizmalar daha iyi çözüldükçe, ya mevcut SRI’lerin yeniden

tasnifi ya da mevcut ajanlara yenilerinin eklenmesi suretiyle, dual (inhibisyon+ antagonizm) ve hatta multipl (inhibisyon+antagonizm+agonizm) etki mekanizmalarının söz konusu olduğu SARI’ler ve SMS’ler gibi alt dallar tanımlanmış ve küme giderek genişlemiştir. Bu serotonerjik antidepresif inhibitör, modülatör ve stimülatörler; klasik antidepresanlarla sağlanana yakın ya da üstün bir terapötik etkiyi, hipertansif kriz, ağız kuruluğu, bulanık görme, kilo alımı gibi klasik yan etkilere yol açmadan sağlamak suretiyle daha iyi bir etkililik-güvenlilik profili çizdiklerinden, günümüzde çoğu kez klasik antidepresanlara yeğlenen, öyle ki depresyon tedavisinde artık standart bir modalite teşkil eden farmasötikler konumundadır.

NORADRENALİN, NORADRENALİN-DOPAMİN VE NORADRENALİN-SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ

1970’li yıllarda 1960’lardan beri sürdürülmekte olan in vivo ve in vitro klinik çalışmalarda santral sinir sistemindeki monoaminerjik nörotransmisyon mekanizmasının gitgide deşifre edilmesinin ve de fluoksetin gibi serotonerjik inhibitörlerle (SSRI) kaydedilen büyük başarıların ardından, bu kez öteki monoaminerjik nörotransmitterlerin, yani dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin geri alımının inhibisyonunun başrolde olacağı/olduğu yeni antidepresanlar hedeflenmiş/tanımlanmıştır. Esasen çoğu monoaminerjik geri alım inhibitöründe birden çok monoaminin geri alımının inhibisyonu söz konusu olmakla birlikte; inhibitör, geri alımını en güçlü inhibe ettiği (bir diğer deyişle etki etmeyi seçtiği, “selekte ettiği”) monoamin(ler) üzerinden adlandırılmaktadır. Örneğin; selektif serotonin geri alım inhibitörlerinde esas etki mekanizması serotonerjik bir inhibisyon iken, eser düzeyde noradrenerjik ve dopaminerjik inhibisyon da söz konusu olabilmektedir. Buna göre, daha sonraki yıllarda kimi monoaminerjik inhibitörler, geri alım mekanizmasına etki etmeyi selekte ettikleri görülen monoaminlere göre; (i) “noradrenalin geri alım inhibitörleri” (NRI), (ii) noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI), (iii) noradrenalin-serotonin geri alım inhibitörleri (SNRI) gibi başlıklar altında toplanmıştır. Gelgelelim sonradan geliştirilen bu farmasötik kategori-

zasyon, belirtilen nedenlerden ötürü kusursuz değildir; yine örneğin “selektif noradrenalin-serotonin geri alım inhibitörü” addedilen venlafaksin, zayıf da olsa aynı zamanda bir dopaminerjik inhibitördür.¹⁰⁵

Bu kesitte değinilen ve genellikle 1990’lı yıllarda piyasaya sürülmüş olan bu üç grubun (NRI’ler, NDRI’ler ve SNRI’ler), trazodon gibi SARI’ler için de söylenebileceği üzere, antidepresanlar tarihinde 1970’lerdeki ilk selektif serotonerjik inhibitörlerden 2010’lardaki vortiooksetin gibi çoklu etki mekanizmalı antidepresanlara geçişte hem kronolojik açıdan hem de farmakodinamik kompleksite bakımından bir ara basamak teşkil etmiş olduğu öne sürülebilir. Bununla birlikte, çeşitli mukayese edici klinik çalışmalarda bildirilen sonuçlar göz önüne alındığında, monoaminerjik geri alım inhibitörlerinin tasnif edildiği sınıflar arasında aynı hiyerarşiden etkililik ve güvenlilik bakımından söz edilemeyebilir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Düşük modu yükseltmek amacıyla geleneksel, folklorik tıpta *Hypericum perforatum* gibi drog-lar asırlardır kullanılmaktaysa da, klinik antidepresanların tarihi, sayısız medikal keşif ve icatla konvansiyonel tıbbın muhteşem yüzyılı olan 20. yüzyılda, 1950’ler gibi yakın bir zamanda başlamıştır. Fransız cerrah Laborit’nin anesteziik arayışının tesadüfi gözlemler neticesinde ilk klinik antipsikotikle sonuçlanması gibi, ABD’li doktorlar Robitzek ve Selikoff’un antitüberküler mücadelesi de tesadüfen ilk antidepresif “MAO inhibitörü” ile, Alman psikiyatrist Kuhn’un ise antipsikotik geliştirme deneyleri, ilk “trisiklik” antidepresanla sonuçlanmıştır.

Antidepresif ajanlar kronolojisinde klasik (nonselektif irreverzibl) MAO inhibitörleri ve trisiklik ajanlarla ilgili kilometre taşları için neredeyse bir eş zamanlıktan söz edilebilir: İlk klasik MAO inhibitörü olan iproniazidin antidepresif etkileri 1952 yılında keşfedilirken, prototipik trisiklik antidepresan olan imipraminin benzer etkileri 1957’de bildirilmiştir ve her ikisinin de (sırasıyla Marsilid® ve Tofranil® ticari adları altında) piyasaya

sürülerek kitlesel ölçekte kullanılmaya başlaması 1957-1959 döneminde gerçekleşmiştir.^{21,64}

1950’li yıllarda bu iki sınıftan ajanlar ile tedaviler sonucunda başlamış olan depresyon farmakoterapisi serüveninde, zaman içinde giderek daha rasyonel ve başarılı hâle gelinmiştir. Bu, interdisipliner iş birliğine borçlu olunan gelişmelerle mümkün olmuştur: Çeşitli tıbbi/bilimsel branşlardan kişilerce monoaminerjik konsantrasyon hipotezinin ilk ortaya atılışı, MAO-A ve -B enzimlerinin keşfi, floresans mikroskopuyla nöronal ağları ve monoaminerjik yolları görüntüleme yönteminin geliştirilişi, antidepresif ajanların etki mekanizmalarının sistematik in vitro ve in vivo tetkikatla aydınlatılışı ve de antihistaminikler gibi mevcut kimyasalların ya da sentezlenen yeni türevlerin klinik çalışmalarla antidepresif potansiyelleri bakımından sınanışı gibi aşamalardan geçilerek, sonunda yeni bir antidepresan sınıfı olarak monoaminerjik geri alım inhibitörlerine ulaşılmıştır. Yakın geçmişte piyasaya sürülen ve agonist, antagonist ve stimüle ya da inhibe edici aktivite gösteren ajanlarla ise farmakodinamik mekanizmalar daha da çeşitlenmiştir. Günümüzde serotonerjik aktiviteli olanlar başta olmak üzere, monoaminerjik geri alım inhibitörleri depresyon için standart ve efektif bir terapötik modale teşkil etmektedir.

Yine bahsedilen “tesadüfi gözlem/rasyonel dizayn” ürünü olmak farkından ötürü, literatürde antidepresif ajanlar için burada izlenenden daha farklı tasnifler ile karşılaşılabilceğini de not düşmek gerekir. Tamamen tesadüfi gözlem eseri kabul edilebilecek olan MAO inhibitörleri ile trisiklik ajanlar kimi kez “klasik” ya da “ilk kuşak antidepresanlar” olarak da adlandırılabilir. Buna karşılık, (örneğin her monoamin nörotransmitterin değil bunlardan belli bir ya da ikisinin geri alımını inhibe edecek, selektif ajanlar aramak ya da geliştirmek suretiyle) rasyonel dizayn içeren serotonin ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SSRI’ler ve SNRI’ler) ise “ikinci kuşak antidepresanlar” addedilebilmektedir. Etki mekanizması itibarıyla bu kategorilerden hiçbirine girmeyen (çoğu antidepresanca paylaşılan tipik farmakodinamik özellikleri göstermeyen) ajanlar (örneğin

burada “serotonin modölatör ve stimölatörleri” kategorisinde yer verilen vortiooksetin) ise burada zikredilen kategorilerin dışında “atipik antidepresan” olarak da nitelenebilmektedir.

Vurgulamak gereken son bir husus ise tarihte antidepresanlara bakışın geçirdiği çarpıcı değişim olabilir: İlk antipsikotik klorpromazin, ilk MAO inhibitörü iproniazid ve ilk trisiklik antidepresan imipramin, esasen psikiyatride “mucize ilaç”lara hiç de inanılmadığı, psikotik hastalıkların ve depresyonun şok terapileriyle, mekanik yöntemlerle ya da en insani örneklerde psikoterapiyle tedavi edilmeye çalışıldığı bir dönemde ortaya çıkan psikofarmakoterapötikler olmuştur. Bu farmasötik dönüm noktaları, en azından depresyon için, beyin kimyasını terapötik kimyasallarla düzenlemek suretiyle tedavi ya da en azından kontrol sağlanabileceğini düşündürmüş, psikodinamik yaklaşımlar karşısında nörobiyolojik yaklaşımları güçlendirmiştir. Psikofarmakoterapinin psikoterapiye göre daha pratik ve daha ucuz olması gibi faktörler, alınan yüz güldürücü neticelerle birleşince, yıllar içinde antidepresif ajanlara giderek daha fazla ağırlık verilmesini sağlamıştır. Hatta öyle ki yine psikofarmakoloji tarihinde yeni bir sayfa sayılabilecek olan “Prozac sonrası dönem”de bu ilaçlara ağırlık vermenin ötesinde bel bağlama noktasına gelindiği sıklıkla iddia edilmektedir. Milyonlarca kez reçete edilmiş ve ilaç endüstrisine milyarlar kazandırmış ürünlerden biri olan Prozac, bugün tıbbi literatürün çok dışında, gerek ana akım medyada gerekse popüler yazında antidepresif ajanların günümüzde klinisyenler tarafından

nasıl lüzumsuzca ve halk tarafından nasıl şuursuzca kullanılır hâle gelmiş olduğuna dair eleştirilerde bolca kullanılan, antidepresanlarla özdeşleşmiş bulunan bir sözcüktür.

Günümüzde depresyon tedavisinde farmakoterapinin psikoterapinin yerini aldığı belki henüz iddia edilemez; ama ilk antidepresif farmasötiklerin kuşku ve hatta alayla karşılandığı Freudyen 1950’ler anımsandığında ve antidepresanların yılda 10 milyonlarca kutuluk güncel satış hacimleri göz önünde bulundurulduğunda farmakoterapinin depresyon tedavisinde artık psikoterapiden ayrı düşünülemez bir modalite, depresyondan şifaya giden yolda uğranmadan geçilmeyen bir durak hâlini almış olduğu öne sürülebilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Charpentier P, Gailliot P, Jacob R, Gauchon J, Buisson P. Recherches sur les diméthylaminopropyl-N phénothiazines substituées. *C R Acad Sci.* 1952;235:59-60.
- Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. [A new vegetative stabilizer; 4560 R.P]. *Presse Med.* 1952;60(10):206-8.
- Delay J, Deniker P, Harl JM. [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. *Ann Med Psychol (Paris).* 1952;110(2 2):112-7.
- Delay J, Deniker P, Harl JM. [Therapeutic method derived from hiberno-therapy in excitation and agitation states]. *Ann Med Psychol (Paris).* 1952;110(2 2):267-73.
- Delay J, Deniker P, Harl JM, Grasset A. [N-dimethylamino-propylchlorophenothiazine (4560 RP) therapy of confusional states]. *Ann Med Psychol (Paris).* 1952;110(2 3):398-403.
- Delay J, Deniker P. Le traitement des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie (le 4560 RP utilisé seul en cure prolongée et continue). *Comptes Rendus du 50 Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de Langue Française (22-26.7.1952).* Paris: Masson & Cie; 1952. p.495-502.
- Delay J, Deniker P. Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continuée de 4560RP. *Comptes Rendus du 50 Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de Langue Française (22-26.7.1952).* Paris: Masson & Cie; 1952. p.503-13.
- Delay J, Deniker P. Réactions biologiques observées au cours du traitement par le chlorte de deméthylaminopropyl-N-chlorophénothiazine. *Comptes Rendus du 50 Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de Langue Française (22-26.7.1952).* Paris: Masson & Cie; 1952. p.514-8.
- Lehmann HE. Selective inhibition of affective drive by pharmacological means. *Am J Psychiatry.* 1954;110(11):856-7. [[Crossref](#)]
- Lehmann HE, Hanrahan GE. Chlorpromazine; new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1954;71(2):227-37. [[Crossref](#)]
- Stip E. Who pioneered the use of antipsychotics in North America? *Can J Psychiatry.* 2015;60(3 Suppl 2):S5-13.
- Kline NS. Use of Rauwolfia serpentina Benth. In neuropsychiatric conditions. *Ann N Y Acad Sci.* 1954;59(1):107-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Barsa JA, Kline NS. Treatment of two hundred disturbed psychotics with reserpine. *J Am Med Assoc.* 1955;158(2):110-3. [[Crossref](#)]
- Kline NS, Stanley AM. Use of reserpine in a neuropsychiatric hospital. *Ann N Y Acad Sci.* 1955;61(1):85-91. [[Crossref](#)]
- Barsa JA, Kline NS. Use of reserpine in disturbed psychotic patients. *Am J Psychiatry.* 1956;112(9):684-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Barsa JA, Kline NS. Combined reserpine-chlorpromazine in treatment of disturbed psychotics. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1955;74(3):280-6. [[Crossref](#)]
- Barsa JA, Kline NS. A comparative study of reserpine, chlorpromazine, and combined therapy. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1956;76(1):90-7. [[Crossref](#)]
- The Albert and Mary Lasker Foundation. 1957 Albert Lasker Clinical Medical Research Award: chlorpromazine for treating schizophrenia. Erişim: 8.1.2017. [[Link](#)]
- Newbould BB. The future of drug discovery. In: Walker BC, Walker SR, eds. *Trends and Changes in Drug Research and Development.* 1st ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1988. p.109. [[Crossref](#)]
- Ramachandrai CT, Subramanyam N, Bar KJ, Baker G, Yeragani VK. Antidepressants: from MAOIs to SSRIs and more. *Indian J Psychiatry.* 2011;53(2):180-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Selikoff IJ, Robitzek EH. Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Dis Chest.* 1952;21(4):385-438. [[Crossref](#)]
- Selikoff IJ, Robitzek EH, Ornstein GG. Toxicity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the chemotherapy of human tuberculosis; a preliminary report. *Q Bull Sea View Hosp.* 1952;13(1):17-26.
- Robitzek EH, Selikoff IJ, Mamlok E, Tendlaw A. Isoniazid and its isopropyl derivative in the therapy of tuberculosis in humans: comparative therapeutic and toxicologic properties. *Dis Chest.* 1953;23(1):1-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- The Albert and Mary Lasker Foundation. 1955 Albert Lasker Clinical Medical Research Award: isoniazid for treating tuberculosis. Erişim: 8.1.2017. [[Link](#)]
- Salzer HM, Lurie ML. Anxiety and depressive states treated with isonicotinyl hydrazide (isoniazid). *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1953;70(3):317-24. [[Crossref](#)]
- Kamman GR, Freeman JG, Lucero RJ. The effect of 1-isonicotinyl 2-isopropyl hydrazide (IIH) on the behavior of long-term mental patients. *J Nerv Ment Dis.* 1953;118(5):391-407. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Delay J, Laine B, Buisson JF. [The action of isonicotinyl-hydrazide used in the treatment of depressive states]. *Ann Med Psychol (Paris).* 1952;110(2 5):689-99.
- Smith JA. The use of the isopropyl derivative of isonicotinylhydrazine (marsilid) in the treatment of mental disease; a preliminary report. *Am Pract Dig Treat.* 1953;4(8):519-20.
- Healy D. *The Creation of Psychopharmacology.* Cambridge (MA/ABD): Harvard University Press; 2002. p.56.
- Noll R. Antidepressant drugs. In: *The Encyclopedia of Schizophrenia and Other Psychotic Disorders.* 3rd ed. New York: Facts on File; 2007. p.20-2.
- Phelps L. Psychopharmacology for pediatric neuropsychologists. In: Davis AS, ed. *The Handbook of Pediatric Neuropsychology.* 1st ed. New York: Springer Publishing Company; 2011. p.1077-85.
- Zeller EA, Barsky J, Fouts JR, Kirchheimer WF, Van Orden LS. Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinic-2-isopropyl-hydrazide (IIH) on bacterial and mammalian enzymes. *Experientia.* 1952;8(9):349-50. [[Crossref](#)]
- López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des.* 2009;15(14):1563-86. [[Crossref](#)]
- Healy D. The intersection of psychopharmacology and psychiatry in the second half of the twentieth century. In: Wallace ER, Gach J, eds. *History of Psychiatry and Medical Psychology: With an Epilogue on Psychiatry.* 1st ed. New York: Springer Science+Business Media; 2008. p.XXXI, 424. [[Crossref](#)]
- Loomer HP, Saunders JC, Kline NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc.* 1957;8:129-41.
- Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs.* 2013;27(10):789-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Kline NS. Clinical experience with iproniazid (marsilid). *J Clin Exp Psychopathol.* 1958;19(2 Suppl 1):72-8.
- The Albert and Mary Lasker Foundation. 1964 Albert Lasker Clinical Medical Research Award: iproniazid for the treatment of severe depression. Erişim: 8.1.2017. [[Link](#)]
- Lurie ML, Salzer HM. Tranlycypromine (Par-nate) in the ambulatory treatment of depressed patients. *Am J Psychiatry.* 1961;118:152-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Blackwell B. Hypertensive crisis due to monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet.* 1963;282(7313):849-50. [[Crossref](#)]
- Dally PJ. Fatal reaction associated with tranlycypromine and methylamphetamine. *Lancet.* 1962;279:1235-6. [[Crossref](#)]

42. Taylor DC. Alarming reaction to pethidine in patients on phenelzine. *Lancet*. 1962; 280(7252):401-2. [[Crossref](#)]
43. Bilden BF. Antidepressants. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, Adams J, Barsan WG, Biros MH, et al., eds. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 7th ed. St Louis: Mosby; 2010. p.1964-78. [[Crossref](#)]
44. PubChem. ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi kimyasal moleküller veri tabanı. Erişim: 20.10.2016. [[Link](#)]
45. Youdim MBH, Sourkes TL. The effect of heat, inhibitors, and riboflavin deficiency on monoamine oxidase. *Can J Biochem*. 1965;43:1305-18. [[Crossref](#)]
46. Johnston JP. Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem Pharmacol*. 1968;17(7):1285-97. [[Crossref](#)]
47. Da Prada M, Kettler R, Keller HH, Cesura AM, Richards JG, Saura Marti J, et al. From moclobemide to Ro 19-6327 and Ro 41-1049: the development of a new class of reversible, selective MAO-A and MAO-B inhibitors. *J Neural Transm Suppl*. 1990;29:279-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:197-217. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Gaweska H, Fitzpatrick PF. Structures and mechanism of the monoamine oxidase family. *Biomol Concepts*. 2011;2(5):365-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(3):226-47. [[Crossref](#)]
51. Knoll J, Ecseri Z, Kelemen K, Nieve J, Knoll B. Phenylisopropylmethylpropylamine (E250), a new spectrum psychic energizer. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1965;155(1):154-64.
52. Riederer P, Laux G. MAO-inhibitors in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol*. 2011;20(1):1-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Nagatsu T, Sawada M. Molecular mechanism of the relation of monoamine oxidase B and its inhibitors to Parkinson's disease: possible implications of glial cells. *J Neural Transm Suppl*. 2006;71:53-65. [[Crossref](#)]
54. Fernandez HH, Chen JJ. Monoamine oxidase inhibitors: current and emerging agents for Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(3):150-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Lipper S, Murphy DL, Slater S, Buchsbaum MS. Comparative behavioral effects of clorgyline and pargyline in man: a preliminary evaluation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1979;62(2):123-8. [[Crossref](#)]
56. Tural Ü, Önder E. [Pharmacology of reversible monoamine oxidase-a inhibitors]. *Klinik Psikiyatrisi*. 2001;(Ek 4):5-11.
57. O'Connor AD, Mills KC. Monoamine oxidase inhibitors. In: Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, eds. *Critical Care Toxicology*. New York: Springer; 2016. p.1-18.
58. Turner T. Chlorpromazine: unlocking psychosis. *BMJ*. 2007;334 Suppl 1:s7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Courvoisier S, Fournel J, Ducrot R, Kolsky M, Koetschet P. [Pharmacodynamic properties of 3-chloro-10-(3-dimethylaminopropyl)-phenothiazine hydrochloride (R.P. 4560); experimental study of a new substance used in potentialized anesthesia and in artificial hibernation]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1953;92(3-4):305-61.
60. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(4):495-500.
61. Folsom TD, Merz A, Grant JE, Fatemi N, Fatemi SA, Fatemi SH. Profiles in history of neuroscience and psychiatry. In: Fatemi SH, Clayton PJ, eds. *The Medical Basis of Psychiatry*. 4th ed. New York: Springer Science+Business Media; 2016. p.925-1008. [[Crossref](#)]
62. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(3):113-35. [[Crossref](#)]
63. Hamon J, Paraire J, Velluz J. [Effect of R.P. 4560 on maniacal agitation]. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1952;110(1 3):331-5.
64. Kuhn R. [Treatment of depressive states with an iminodibenzyl derivate (G22355)]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1957;87(35-36):1135-40.
65. Brown WA, Rosdolsky M. The clinical discovery of imipramine. *Am J Psychiatry*. 2015;172(5):426-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*. 1958;115(5):459-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Shorter E. Glossary. In: *Before Prozac: The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2009. p.215-29.
68. Lehmann HE, Cahn CH, de Verteuil RL. The treatment of depressive conditions with imipramine (G 22355). *Can Psychiatr Assoc J*. 1958;3(4):155-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Fangmann P, Assion HJ, Juckel G, González CA, López-Muñoz F. Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part II: tricyclics and tetracyclics. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):1-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Paris J. Heinz Lehmann: a pioneer of modern psychiatry. *Can J Psychiatry*. 1999;44:441-2. [[Crossref](#)]
71. Ayd FJ. Amitriptyline (Elavil) therapy for depressive reactions. *Psychosomatics*. 1960; 6(1):320-5. [[Crossref](#)]
72. Gottfried R, Frosch E, Riddle M. Antidepressants II: other agents. In: Martin A, Scahill L, Kratochi C, eds. *Pediatric Psychopharmacology: Principles and Practice*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2011. p.286-96. [[Crossref](#)]
73. Amin M, Brahm E, Bronheim LA, Klingner A, Ban TA, Lehmann HE. A double-blind, comparative clinical trial with ludiomil (CIBA 34,276-Ba) and amitriptyline in newly admitted depressed patients. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1973;15(10):691-9.
74. Healy D. The trials of therapeutic empiricism. In: *The Antidepressant Era*. Cambridge (MA/ABD): Harvard University Press; 1997. p.111-43.
75. Schuckit M, Robins E, Feighner J. Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. *Arch Gen Psychiatry*. 1971;24(6):509-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
76. White K, Simpson G. Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment: a reevaluation. *J Clin Psychopharmacol*. 1981;1(5):264-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
77. Lader MH. Combined use of tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1983;44(9 Pt 2):20-4.
78. Goldman LS, Alexander RC, Luchins DJ. Monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants: comparison of their cardiovascular effects. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(5):225-9.
79. Ryan ND, Puig-Antich J, Rabinovich H, Fried J, Ambrosini P, Meyer V, et al. MAOIs in adolescent major depression unresponsive to tricyclic antidepressants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1988;27(6):755-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
80. Roth M, Guelfi JD. The efficacy of reversible monoamine oxidase inhibitors in depressive illness. *Can J Psychiatry*. 1992;37 Suppl 1:18-24.
81. Temel MK. [The development of cytotoxic chemotherapeutics in the twentieth century]. *Türk Onkoloji Derg*. 2015;30(2):96-108. [[Crossref](#)]
82. Falck B, Hillarp NA, Thieme G, Torp A. Fluorescence of catechol amines and related compounds condensed with formaldehyde. *J Histochem Cytochem*. 1962;10:348-54. [[Crossref](#)]

83. Carlsson A. A historical note on the development of zimelidine, the first selective serotonin reuptake inhibitor. *Eur Psychiatry*. 1996;11 Suppl 4:235s-6s. [[Crossref](#)]
84. Wallenberg Neuroscience Center. The Falck-Hillarp Method-a revolution in the study of monoamine systems in the CNS. Erişim: 10.8.2017. [[Link](#)]
85. Carlsson A, Falck B, Hillarp NA. Cellular localization of brain monoamines. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1962;56(196):1-28.
86. Vos R. The enigma of drug discovery. In: *Drugs Looking for Diseases: Innovative Drug Research and the Development of the Beta Blockers and the Calcium Antagonists*. 1st ed. New York: Springer Science+Business Media; 1991. p.267-79.
87. Falck B, Torp A. New evidence for the localization of noradrenalin in the adrenergic nerve terminals. *Med Exp Int J Exp Med*. 1962;6:169-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
88. Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG. 5-hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. *Br J Psychiatry*. 1967;113(505):1407-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
89. Bourne HR, Bunney WE Jr, Colburn RW, Davis JM, Davis JN, Shaw DM, et al. Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients. *Lancet*. 1968;2(7572):805-8. [[Crossref](#)]
90. Carlsson A. The discovery of the SSRIs: a milestone in neuropsychopharmacology and rational drug design. In: Stanford SC, ed. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Past, Present and Future*. Austin (TX/ABD): R.G. Landes Company; 1999. p.1-7.
91. The Nobel Prizes. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2000. Erişim: 5.2.2018. [[Link](#)]
92. Badiani A. History of psychopharmacology. In: Stolerman I, ed. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Vol. 1. New York: Springer Science+Business Media; 2010. p.593-603.
93. Fagius J, Osterman PO, Sidén A, Wiholm BE. Guillain-Barré syndrome following zimeldine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(1):65-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
94. Laaban JP, Lebras P, Dugay J, Texier F, Vayrac A, Renou P, et al. [3 cases of agranulocytosis during polytherapy including indalpine]. *Rev Med Interne*. 1985;6(4):433-5. [[Crossref](#)]
95. Bogeso KP, Bang-Andersen B. Dopamine and serotonin receptor and transporter ligands. In: Liljefors T, Krogsgaard-Larsen P, Madsen U, eds. *Textbook of Drug Design and Discovery*. 3rd ed. New York: Taylor & Francis; 2002. p.366-78.
96. Wong DT, Hornig JS, Bymaster FP, Hauser KL, Molloy BB. A selective inhibitor of serotonin uptake: lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci*. 1974;15(3):471-9. [[Crossref](#)]
97. Wong DT, Perry KW, Bymaster FP. The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(6):764-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
98. Wenthur CJ, Bennett MR, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: fluoxetine (Prozac). *ACS Chem Neurosci*. 2013;5(1):14-23. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
99. Stossel S. Medication and the meaning of anxiety. In: *My Age of Anxiety: Fear, Hope, Dread, and the Search for Peace of Mind*. 1st ed. New York: Knopf Doubleday Publishing Group; 2014. p.200-28.
100. Placheta P, Singer E, Kriwanek W, Hertting G. Mepiprazole, a new psychotropic drug: effects on uptake and retention of monoamines in rat brain synaptosomes. *Psychopharmacology (Berl)*. 1976;48(3):295-301. [[Crossref](#)]
101. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(12):1033-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
102. Taciak PP, Lysenko N, Mazurek AP. Drugs which influence serotonin transporter and serotonergic receptors: pharmacological and clinical properties in the treatment of depression. *Pharmacol Rep*. 2018;70(1):37-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
103. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015;145:43-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
104. Lundbeck. Brintellix® (vortioxetine) fact sheet. Erişim: 7.2.2018. [[Link](#)]
105. Mendlewicz J. Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacology*. 1995;10 Suppl 2:5-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]