

Eski Bir Farmakolojik Ajan, En Yeni Antidepresan: Gepiron

An Old Pharmacological Agent, the Newest Antidepressant: Gepirone

Doğancan Sönmez^{1,a,*}

¹Rize Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Rize, Türkiye

*Sorumlu yazar e-posta: dogancansonmez@gmail.com

^a<https://orcid.org/0000-0003-0937-8264>

Sayın editör;

Günümüzde, depresyon gibi yaygın ruh sağlığı sorunlarına karşı etkili tedavilerin önemi giderek artmaktadır. Mevcut literatür ışığında en güncel antidepresan Gepiron ER olmuştur. Birçok antidepresan ilaç, cinsel işlev bozuklukları gibi yan etkilerle ilişkilendirilmiştir, bu da tedaviye uyumda ve hastaların yaşam kalitesinde önemli bir azalmaya neden olabilir. Bu bağlamda, Gepiron ER'nin diğer antidepresanlardan ayrılan en önemli özelliği, cinsel işlev bozukluklarına sebep olmamasıdır. Bu özellik, hastaların tedaviye uyumunu artırabilir ve yaşam kalitelerini olumlu yönde etkileyebilir. Günde bir kez uygulanabilen, oral yoldan alınan ve seçici bir 5HT-1A reseptör agonisti olan Gepiron HCL uzatılmış salınım formülü (Gepiron ER; EXXUA™), psikiyatrik bozuklukların tedavisi için Fabre-Kramer Pharmaceuticals, Inc. tarafından geliştirilmiştir. Eylül 2023'te, Gepiron ER, ABD'de yetişkinlerde majör depresif bozukluk (MDB) tedavisi için onaylanmıştır. Gepiron, 1986 yılında Bristol-Myers Squibb tarafından geliştirildi, ancak 1993'te Fabre-Kramer'e lisans verildi.¹ Gepiron ER'nin onayı, FDA'ya yaklaşık yirmi yıl süren başvuruların ardından geldi. FDA 2004, 2007 ve 2015 yıllarında ürünün başvurusunu, etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunmadığını düşünmeleri nedeniyle reddetmişti. Gepiron ER, iki yeni klinik araştırmadan elde edilen

verilere dayanarak uzun süren bir süreç sonrasında FDA onayını aldı.² Gepiron MDB tedavisinde 5-HT-1A reseptörlerinde kısmi agonist etki gösteren FDA onaylı ilk ilaç olmuştur. Gepiron; Buspiron, Tandospiron ve Perospiron gibi ilaçlarla birlikte Azapiron grubunda yer alan bir psikotrop ilaçtır. Gepiron, kimyasal yapısal bir benzerlik taşıdığı Buspiron gibi, 5-HT-1A reseptörlerinde kısmi agonist olarak etki gösterir.³ Gepiron da mirtazapin gibi benzer α_2 antagonistik aktiviteye sahip olan 1-PP'ye (1-pirimidinilpiperazin) metabolize edilir. Gepiron'un metabolize olduğu birinci geçiş metaboliti 1-PP, mirtazapine'e benzer şekilde α_2 antagonistik aktivite gösterir. Bu durum, Gepiron'un vücutta metabolize olduğunda, oluşan metabolitin mirtazapine gibi α_2 adrenerjik reseptörleri bloke etme yeteneği olduğunu ifade eder. Bu etki, Gepiron'un terapötik etkilerini açıklamaya yardımcı olabilir, çünkü α_2 antagonistik aktivite, anksiyolitik ve antidepresan etkilerin yanı sıra uyku düzenleyici etkiler de sergileyebilir. Bu nedenle, Gepiron'un etkileri üzerindeki anlaşılması gereken bir faktördür.⁴ Buspiron yaygın anksiyete bozukluğu için 1986 yılında onaylanırken Gepiron MDB için 2023 yılında onaylanmıştır. Bununla birlikte, buspiron, MDB'de SSRI'ların etkinliğini arttırmaktadır. Aynı zamanda SSRI ilişkili cinsel işlev bozukluğu ve bruksizmi önlemede yardımcı olmak için başarıyla kullanılmıştır.⁵

Gepiron'un diğer antidepresanlara göre kendisini ön plana çıkararak en önemli özelliği cinsel işlev bozukluğuna sebep olmamasıdır.⁶ Gepiron'un etkinliği, yetişkinlerde (18 ila 69 yaş arası) yapılan, MDB tanı kriterlerini karşılayan sekiz haftalık iki randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, doz çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır. Her iki çalışmada da Gepiron'un günlük dozu kademeli olarak 72,6 mg'ye kadar titre edildi. Her iki çalışmanın birincil etkililik ölçüsü, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği kullanılarak skorun başlangıçtan sekiz haftaya kadar değişmesiydi. Her iki çalışmada da Gepiron ER alan hastaların skorlarında plasebo alanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla iyileşme görüldü. Gepiron ER tedavisi, ABD'de yürütülen 8 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü, iki ayrı faz 3 çalışmasında MDB'li yetişkin hastalarda depresyon semptomlarını azaltmada etkili olmuştur. 8. haftada, Gepiron tedavisi verilen grupta Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD-17) toplam skorunda başlangıca göre anlamlı derecede daha büyük bir iyileşme görüldü.^{7,8} Avrupa'da yürütülen bir faz 3 çalışmada, Gepiron ER, 8-12 haftalık açık etiketli Gepiron ER tedavisinden sonra remisyona giren MDB'li yetişkin hastalarda nüksetmenin önlenmesinde etkili olmuştur.⁹

Klinik uygulamada MDB için Gepiron ER'nin önerilen başlangıç dozu, günde yaklaşık olarak aynı saatte yemekle birlikte günde bir kez 18,2 mg'dır. Klinik yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak dozaj, tedavinin 4. gününde günde bir kez 36,3 mg'a yükseltilebilir, ayrıca 7. günden sonra günde bir kez 54,5 mg'a ve ilave bir hafta sonra günde bir kez 72,6 mg'a titre edilebilir. Gepiron ER'nin önerilen maksimum günlük dozu günde bir kez 72,6 mg'dır.¹ Geriatrik hastalarda, kreatinin klerensi < 50 mL/dak olanlarda ve orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh B), önerilen başlangıç dozu günde bir kez 18,2 mg'dır. Klinik cevaba ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak dozaj, 7. günden sonra günde bir kez 36,3 mg'lık maksimum önerilen doza yükseltilebilir. Kreatinin klerensi ≥ 50 mL/dak olan veya hafif karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh A) hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.¹ Gepiron QT aralığını uzatır ve konjenital uzun QT sendromlu bireylerde ve başlangıçta uzamış QTc aralığı >450 milisaniye olan hastalarda kontrendikedir. Gepiron ayrıca şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve Gepiron plazma konsantrasyonlarının artması nedeniyle güçlü CYP3A4 inhibitörleri alan

hastalarda kontrendikedir.¹ Tedavi sırasında QTc ≥ 450 milisaniye gelişirse Gepiron ER dozajı artırılmamalıdır. Orta dereceli CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulandığında Gepiron ER dozajı %50 azaltılmalıdır. Eş zamanlı CYP3A4 inhibitörleri veya QTc aralığını uzatan ilaçlar kullanan hastalarda, tedavi sırasında QTc ≥ 450 milisaniye gelişen hastalarda ve torsade de pointes gelişme riski önemli olan hastalarda EKG izlemesi daha sık gereklidir. Gepiron ER tedavisine başlamadan önce elektrolit anormallikleri düzeltilmelidir. Gepiron plazma konsantrasyonlarının azalması nedeniyle güçlü CYP3A4 indükleyicileri alan hastalarda Gepiron ER'nin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.¹ Tüm antidepresanlar gibi Gepiron da 25 yaşın altındaki kişilerde intihar düşüncesini aktive etme konusunda kara kutu uyarısına sahiptir. Serotonin sendromu riski nedeniyle MAOI'lerle kombine edilmemelidir. Gepiron bipolar duygudurum bozukluğu hastalarında manik kayma riski nedeniyle önerilmez.⁷ Yapılan klinik çalışmalarda en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, bulantı, baş ağrısı, uyku hali, uykusuzluk, ishal, üst solunum yolu enfeksiyonu, ağız kuruluğu, kusma, karın ağrısı, hazımsızlık ve iştah artışıdır. Klinik çalışmalarda Gepiron ER tedavisi, SSRI'larda yaygın olarak görülen olumsuz olaylar olan cinsel işlev bozukluğu ve kilo alımı ile ilişkili değildi.¹

Sonuç olarak, Gepiron, uzun süren klinik çalışmalar sonrasında FDA tarafından MDB tedavisinde onay almış en yeni antidepresan özelliğini taşımaktadır. Gepiron ER, MDB tedavisinde yeni bir seçenek sunarak bu alandaki terapötik seçenekleri çeşitlendirmiş bulunuyor. Yapılan çalışmalar ve klinik deneyimler, Gepiron ER'nin etkinliğini ve güvenilirliğini desteklemekte, bu da MDB hastaları için umut verici bir gelişmedir. Ancak, tıbbi araştırmaların sürekli olarak izlenmesi ve gelişmelerin takip edilmesi gerekmektedir. Bu, hem hastaların en iyi tedaviye erişimini sağlamak hem de sağlık uzmanlarının en güncel bilgilerle dayanarak tedavi seçeneklerini belirlemesine yardımcı olur.¹⁰ Gepiron ER gibi yenilikçi ilaçlar, MDB tedavisindeki ilerlemelerin sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, tıbbi toplumun, araştırmacıların ve klinik uzmanların bu alandaki gelişmeleri yakından takip etmesi önemlidir. Bu yeni ilaçla ilgili klinik deneyim arttıkça, literatüre daha fazla klinik veri aktarımı olacaktır. Gepiron ER'nin etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla bilgi edinildikçe, depresyon tedavisindeki rolü daha iyi anlaşılacak ve hastalar için daha etkili bir tedavi seçeneği olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Keam SJ. Gepirone extended-release: First Approval. *Drugs*. 2023;83(18):1723-1728. doi:10.1007/s40265-023-01975-5
2. Aschenbrenner DS. New drug class for major depressive disorder. *Am J Nurs*. 2024;124(2):18-19. doi:10.1097/01.NAJ.0001006684.66510.11
3. Yocca FD. Neurochemistry and neurophysiology of buspirone and gepirone: interactions at presynaptic and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10(3 Suppl):6S-12S. doi:10.1097/00004714-199006001-00003
4. Moodliar S, Naguy A, ElSORI DH. Add-on mirtazapine to clozapine-responsive early-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2020;284:112701. doi:10.1016/j.psychres.2019.112701
5. Naguy A, ElSORI D, Alamiri B. Methylphenidate-induced nocturnal bruxism alleviated by adjunctive clonidine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(1):75-76. doi:10.1089/cap.2018.0114
6. Fabre LF, Brown CS, Smith LC, Derogatis LR. Gepirone-ER treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) associated with depression in women. *J Sex Med*. 2011;8(5):1411-1419. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02216.x
7. Feiger AD, Heiser JF, Shrivastava RK, et al. Gepirone extended-release: new evidence for efficacy in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(3):243-249.
8. Bielski RJ, Cunningham L, Horrigan JP, Londborg PD, Smith WT, Weiss K. Gepirone extended-release in the treatment of adult outpatients with major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):571-577. doi:10.4088/jcp.v69n0408
9. Keller MB, Ruwe FJ, Janssens CJ, Sitsen JM, Jokinen R, Janczewski J. Relapse prevention with gepirone ER in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(1):79-84. doi:10.1097/01.jcp.0000150221.53877.d9
10. Naguy A. Gepirone-the latest antidepressant on market state of the art or run of the mill?. *Asian J Psychiatr*. 2024;94:103937. doi:10.1016/j.ajp.2024.103937

To Cite: Sonmez D. An Old Pharmacological Agent, The Newest Antidepressant: Gepirone. *Farabi Med J*. 2024;3(2):68-70. doi:10.59518/farabimedj.1436648