

Dirençli Depresyonların Tedavisi

Nevzat YÜKSEL*

ÖZET

Antidepresan ilaçları tolere eden depresif olguların bu ilaca yanıt verme oranı %60-70 kadardır. %5-10 olgu bir çok yönetime karşın yanıtız kalmaktadır. Bu nedenle terapötik etkiyi arttırmak gereklidir. İlk ilacı değiştirmek uygun bir yaklaşımdır. Terapötik etkiyi arttırmak için diğer önemli önlemler trisiklik tedavisine serotonin geri alım inhibitörlerinin eklenmesi, serotonin geri alım inhibitörlerine trisiklik bir ilacın eklenmesi, tiroid hormonları, lityum, buspiron veya nöroleptik eklenmesidir.

Anahtar Sözcükler: *Dirençli depresyon, terapötik etkiyi artırma yöntemleri.*

KLİNİK PSİKİYATRİ 1998;2:115-119

SUMMARY

Among depressive patients who can tolerate the antidepressant drugs, rate of response is 60-70%. 5-10% of the cases remain depressed despite multiple interventions. It is necessary that maximizing the effect of initial treatment and augmentation strategies should be used. Switching the antidepressants are useful strategies. Other options are addition a tricyclic to serotonin reuptake inhibitors, a serotonin reuptake inhibitors to tricyclic, and addition of thyroid hormones, lithium, buspiron or neuroleptic.

Key Words: *Resistant depression, augmentation strategies.*

GİRİŞ

ABD'de major depresyon yaygınlığı %3-5 kadardır. Hayat boyu risk, erkekler için %3-12, kadınlar için %20-26'dır. Olguların önemli bir bölümünün tıbbi uygulama dışında kaldığı düşünülmektedir. Major depresyon, bipolar bozukluk ve alkolizm tanısı alanların birinci derece akrabalarında major depresyon olasılığı yüksektir. Ortalama başlangıç yaşı 20-30 yaşlar arasındadır. Ancak çocuk ve ergenlerde artıyor gibi görünmektedir. Kadınlarda sıklıkla ilk atak, doğum sonrası dönemde çıkabilmektedir. Postpartum depresyon olguları daha sonraki doğumların ardından depresyona girme yönünden de daha duyarlıdır. Menapoz döneminde depresyon olasılığı daha yüksek değildir. Akut atak geçirenlerin yaklaşık %12-20 kadarında depresyon süregenleşme eğilimi göstermektedir. Yineleyici depresyonlar kadınlarda daha siktir.

Toplumda anksiyete bozuklukları daha sık görülmele birlikte psikiyatrik nedenlerle hastaneye yatışlarda depresyon, anksiyete bozukluklarından önde gelir. Erişkinlerin hayatı boyunca bir depresif atak gösterme olasılığı %15 kadardır. Distiminin de katılması halinde bu oranın %20-30 kadar olacağı ileri sürülmektedir. Ancak bu hastaların tamamı tıbbi yardım aramamaktadır.

Duygudurum bozuklukları için sıklık (bir yıl içinde izlenen yeni olgu sayısı) %0.01-0.02 olarak verilmektedir. Bu olguların %10-20 kadarını mani, kalanlarını da depresyon oluşturur. Depresyon konusunda yapılan

* Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

çok merkezli çalışmalara göre depresyon hızında artış vardır. Buna ek olarak başlangıç yaşı daha erken olmakta, kadın-erkek oranı da giderek azalmaktadır.

Depresyon her yaşta olabilir. Ancak ECA çalışmaları ortalama başlangıç yaşını major depresyon için 27 olarak vermektedir. Genel kabul edilen ise 30 yaşdır. Depresif bozukluklar için hastaneye başvuru 40-60 yaşlar arasında yoğunlaşmaktadır.

Evliliğin kadınlarda depresyon için bir dezavantaj olduğu, depresyona duyarlılığı arttırdığı ileri sürülmektedir. Gerçekte evli kadınlarda depresyon evli erkeklerle göre daha sıktır. Bekar bir kadın, bekar bir erkeğe göre daha az psikiyatrik bozukluk göstermektedir. Evlilikteki ayrılma stresi ya da boşanma depresyon olasılığını arttırmaktadır.

TEDAVİYE YANIT VE YANITSIZLIK

Klinik araştırmalar antidepresan ilaçlarda tolerans sorunu göstermeyenlerde genel yanıt olasılığını %60-80 olarak vermektedir. Ancak bu çok yanıltıcı olabilir. Birçok araştırmada tedaviye yanıt, başlangıç düzeyine göre belirtilerde %50 veya daha fazla düzelmeyi tedaviye yanıt olarak değerlendirmektedirler. Gerçekte bu kadarlık bir düzeltme tedaviye yanıt anlamına gelebilir, ancak bu kadar düzeldiği halde depresyon tanı ölçütlerini karşılayan birçok olgu bulunmaktadır. Bu tür çalışmalarda önemli miktarda olgu da çalışma dışı kalmaktadır. Bu tür klinik araştırmalarda araştırma dışı kalma olasılığı %20 kadar verilmektedir. Bu bilgiler bize pratikte yanıt olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir.

Diğer önemli bir konu da bu klinik araştırmaların sınırlı süre yapılmış olmasıdır. Bu sürede yanıt alınmadığı halde daha uzun sürede aynı ilaçla yanıt alınan olgular da olabilmektedir. Uzun süreli izleme çalışmalarını bir yıl içinde iyileşme oranını %67 olarak vermektedir.

Direnç kavramının tanımında bilim adamları arasında görüş birliği bulunmamaktadır. Örneğin bazıları, bir antidepresan ilacı en yüksek dozunda en az 8 hafta süre ile kullandığı halde yanıt vermeyen olguları mutlak direnç olarak tanımlamaktadırlar. İmipramin için bu doz 300 mg/gün'dür. Diğer bazıları ise 3 ayrı yöntem yanıtı (iki antidepresan monoterapi, bir tane de kombinasyon) direnç olarak tanımlamaktadırlar.

Başkalarına göre ise standart antidepresan tedaviye yanıt vermeyen veya yanıtı sürdürmeyen, tıbbi bir nedene veya ilaca bağlı olmayan major depresyon olgu-

ları dirençli olgular olarak tanımlanmaktadır. Ancak standart antidepresan tedavinin tanımı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır.

Thase ve Rush (1995), bu kavramları aşağıdaki gibi formüle etmişlerdir.

Tedaviye yanıtızsızlık: Tedavi planını değiştirmeyi gerektirecek kadar belirgin rezidüel depresyon belirtileri vardır. Bu durum Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'nde (HRSD) %50'den daha az bir düzelmeye karşılık gelmektedir.

Tedaviye yanıt: Tedavi planını değiştirmeyi gerektirmeyecek düzeyde düzelmeye ulaşılması. HRSD'de %50'den daha fazla bir düzelmeye karşılık gelmektedir.

Remisyon: En az iki hafta süre ile asemptomatik kalma.

İyileşme (recovery): 6 veya daha fazla hafta remisyon.

Göreceli tedaviye direnç (relative treatment resistance): Uygun doz ve süreye karşın yanıt alamama.

Mutlak direnç: Bir tedavi yöntemine en yüksek doz ve yeterli süreye karşın yanıt alamama. İmipramin için bu doz 300 mg/gün, süre ise 6 haftadır.

Refrakter depresyon: Farklı gruplardan en az iki ilaca uygun doz ve süreyle kullanmaya karşın yanıt alamama.

Uygun doz: Üreticinin önerdiği en yüksek doza yakın doz. Bu doz yaşlılarda daha düşüktür.

Uygun süre: En az 3 haftası uygun dozda olmak üzere 4 hafta süre ile ilacın kullanımı.

İlacı tolere edememe: İdiosinkratik bir olay veya yan etkilere bağlı olarak uygun doza çıkamama veya bu dozda tedaviyi sürdürmemeye (Thase ve Rush 1995).

Daha önce de belirtildiği gibi depresyon kendi kendini sınırlayan bir olaydır. Doğal seyri tedavi edilmeyen olgularda 8-12 ay kadardır. Doğal seyir mevsimsel özellik gösterenlerde daha önemlidir. Antidepresanlar ve diğer somatik yöntemlerle depresif olgularda yüksek oranda etkin olunabiliyorsa da tedaviye yanıt alınmayan olgular da olabilir. Tedaviye yanıt alınmaması durumunda çeşitli etkenler söz konusu olabilir. Bu etkenler aşağıda belirtilmiştir. Yanıt alınamayan olgularda, ilacın plazma düzeyinin kontrolü, ilacın alımı kontrolünün kontrolü ve yeniden tanınış değerlendirme yapılması zorunludur.

Antidepresan tedaviye yanıt alınamaması durumunda olasılıklar:

- * Tanı yanlışlığı
- * Kan düzeyinin düşüklüğü
- * Uygun olmayan tedavi
- * Fiziksel hastalıklar
 - Subklinik hipotiroidi
 - Gastrointestinal sistem bozukluklarına bağlı emilim bozukluğu
 - Tanı konmamış malign durumlar
 - Süregen böbrek yetmezliği
 - Depresyonun demans ile birlikte olması
 - Otoimmün hastalıklar
 - Influenza
 - Aynı anda ilaç kötü kullanımının varlığı
- * Sosyal desteklerin yetersizliği
- * İlaç almama
 - Yan etkiler nedeni ile
 - Tedavi ile ilgili bilgi eksikliği
 - İlaç tedavisine karşı tutumlar
 - İlacın maliyeti
 - Tedavi planının karmaşıklığı
- * Daha önce tedaviye yanıt alınamamış olması
- * İndeks atağın yinelenmesi
- * Distimi
- * Depresyon atağının süresi
- * İkincil depresyon
- * Aynı anda diğer psikiyatrik durumların varlığı
 - Madde kullanımı
 - Kişilik bozukluğu
 - Sanrılı bozukluklar
 - Obsesif kompulsif bozukluk
 - Panik bozukluğu
 - Yaygın anksiyete bozukluğu
 - Yeme bozukluğu

* Hekimle ilgili olarak

- Hastayı tolere edememe
- Hastadan kaçma
- Disfori
- Öfke

* Sorunları bir kişilik sorunu gibi ele alma (DSM tanı sistemine göre II. eksen tanısı koyma eğilimi veya tanıyı değiştirme eğilimi) (Rush ve Thase 1997a,b).

TERAPÖTİK ETKİYİ ARTTIRMA

Bir trisiklik ilaca yanıt alınmadığında, diğerine geçildiğinde yanıt olasılığı %9-30 kadardır. Oysa trisikliklerden MAOI ve SSRI'lara geçildiğinde yanıt olasılığı %43-75 kadardır. SSRI'lardan birinden diğerine geçişte yanıt olasılığı yeterince araştırılmamıştır. Bir ilacı tolere edemeyen veya yanıt vermeyen bir olgunun diğerini tolere etmesi veya yanıt vermesi mümkündür. Bu nedenle yanıt alınmadığında ilacı değiştirmek uygun bir yaklaşımdır. Bireyler arasında metabolik farklar nedeni ile çok yüksek doz veya çok düşük doz kullanılanlarda tedaviye yanıt alınabilmektedir.

İkinci ilaca geçerken ilaç farklı gruptan seçilmelidir. Örneğin ilk ilaç noradrenerjik ise ikincisi serotonerjik olmalıdır. Ancak bu yöntem kesin sonuç vermeyebilir. Uygun ilaç seçimi ancak deneme yanılma yolu ile olmaktadır. Psikotik depresif olgular genellikle tek ilaçtan yararlanmaz. Antidepresanlarla antipsikotiklerin birlikte kullanımı veya EKT'den yararlanırlar. Amoksa-pinin psikotik depresyonda diğerlerinden üstün olduğu ileri sürülmektedir. Bu ilacın aktif metabolitinin antipsikotik etkisi vardır. Aynı anda panik belirtileri gösterenlerde antidepresan ilaçlar benzodiazepinlerle kombine edilebilir veya yalnızca özgül serotonin geri alım engelleyicileri kullanılabilir (Goldberg 1997a,b).

Terapötik etki, tedaviye diğer bir ilacın eklenmesi ile de arttırılabilir. Özgül serotonin geri alım engelleyicilerine heterosiklik antidepresan ilaçları eklemek, heterosiklik bir ilaç kullanan olguya özgül serotonin geri alım engelleyicilerinin eklenmesi uygun seçeneklerdir.

Lityum ekleme: Lityum serotoninin presinaptik salınımını arttırır. Böyle bir kombinasyonda yanıtın kısa sürede çıktığı kabul edilmekle birlikte iki haftaya dek uzayabilir. 600-1200 mg/gün (0.4-0.8 mmol/l) genellikle yeterli olmaktadır.

Lityum karbonatın antidepresan etkinliği konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Birçok araştırmada bu ila-

cın antidepresan etkisine dikkat çekilmektedir. Anti-depresan tedaviye yanıt vermeyen olgularda lityum trisiklik antidepresanlar veya MAOI ile kombine olarak kullanılabilir. Birçok dirençli olgu bu kombinasyona yanıt vermektedir. Kontrollü çalışmalarda lityumun, trisiklikler ve MAOI'ya yanıtı arttırdığı kanıtlanmıştır. Çoğu kez düşük doz lityum yeterli olmaktadır. Bazı yineleyen depresyon olgularında lityum ve anti-depresan kombinasyonu yüksek oranda koruyuculuk sağlayabilir.

Karbamazepin veya valproat ekleme: Karbamazepin, 200-600 mg/gün dozunda, tek başına veya siklik antidepresanlar veya monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte antidepresan etki göstermektedir. Buna ek olarak karbamazepin, impulsif davranışları ve yineleyen depresif dönemleri olan olgularda, lityumun kullanılmadığı veya tolere edilemediği durumlarda özellikle önerilmektedir. Valproat eklemek de karbamazepine benzer şekilde terapötik etkiyi arttırabilir. Ancak bu konudaki bilgilerimiz daha azdır.

Tiroid hormonu ekleme: L-triyodotironin (T3) kullanımı konusu tartışmalıdır. Tedaviye 25 -50 µg dozunda T3 eklendiğinde yanıtın arttığına ilişkin birçok yayın vardır. Tedavi öncesi tiroid işlevleri normal bulunan olgular için de bu geçerlidir. Olguların çoğunda yanıt alındıktan sonra birkaç hafta içinde T3 kesilebilir. Bu durumda sıklıkla yineleme olmaz. Bazı olgularda uzun süre bu kombinasyona devam etmek gerekebilir. Tiroid hormonlarının aynı anda başlanması durumunda kadınlarda yanıt hızlanmaktadır. Tiroid hormonları, noradrenerjik reseptör duyarlılığını değiştirerek, noradrenerjik iletimin etkinliğini arttırarak ve gizli tiroid bozukluğunu düzelterek etki eder.

Buspiron ekleme: Antidepresan tedaviye buspiron eklemek antidepresan etkiyi arttırır. Bu etki hem heterosiklik antidepresanlar hem de özgül serotonin geri alım engelleyicileri için geçerlidir. Terapötik etkinin ortaya çıkışı genellikle ilk 48-72 saat içinde olmaktadır. Buspiron bu etkiyi serotonerjik iletimi arttırarak yapar. Bu kombinasyonda serotonin sendromu belirtileri nedeni ile ciddi tolerans sorunu yaşanabilmektedir.

Benzodiazepinlerin eklenmesi: Bazı olgular bu kombinasyondan dramatik biçimde yararlanırlar.

Antipsikotiklerin eklenmesi: Terapötik etkinin artmasında antipsikotik ilaçların bunaltı ve ajitasyon üzerindeki etkilerinin rolü vardır. Ajitasyonu güçlü bir biçimde önler. Bazı fenotiyazinler trisiklik metabolizmasını azaltarak arttırır. Antipsikotik eklemek için hastanın psikotik olması zorunlu değildir. Ancak psikotik depresyonlarda özellikle önerilir.

Antidepresan tedaviye uyarıcıların eklenmesi (metilfenidat ve amfetamin gibi): Konusu yeterince araştırılmamıştır. Bazı olgularda etkin olabilmektedir.

Tedaviye rezepin eklenmesi veya tedavi öncesi parenteral rezepin verilmesi yanıt olasılığını arttırır. Bu yöntem postsinaptik reseptör duyarlılık değişiklikleri ve rezepinin antipsikotik etkisi ile açıklanmaktadır. Bilindiği gibi rezepin beyinde monoamin depolarını boşaltır.

Kadınlarda tedaviye östrojen eklenmesi antidepresan etkiyi arttırmaktadır. Ancak bu konu yeterince araştırılmamıştır.

Monoamin agonistleri ve prekürsörleri: α2 antagonist etkili yohimbin merkezi sinir sistemi β adrenerjik down regülasyonu hızlandırarak antidepresan etkiye katkıda bulunur. Benzer bir düşünceyle β agonistlerinin eklenmesi de aynı etkiyi yapar.

Uyku deprivasyonu: Antidepresan etkisinde birleşilmektedir. Ancak bu konuda sistematik araştırmalar yeterli değildir.

Dirençli olgularda bu yöntemler EKT ile kombine edilebilir. Klinik durum stabilize olduktan sonra koruyucu tedaviye devam edilebilir. Monoterapiye yanıt vermeyen olguların %50-89 kadarı EKT'ye yanıt vermektedir.

Steroid supresyon tedavisi: Aminoglutetimid, ketokonazol veya metirapon gibi steroid baskılayıcı ilaçlar bazen olumlu sonuç vermektedir.

L- triptofan ve 5-hidroksi triptamin eklenmesi bazı olgularda terapötik etkiyi arttırır. Ancak bu yöntemlerde fluoksetinle idiyosinkratik reaksiyonlar bildirilmiştir (Shelton 1997, Tyrer ve Brittelbauh 1993, Yüksel 1998).

KAYNAKLAR

- Goldberg JF (1997a) Relaps during SSRI treatment for depression. Medscape Mental Health, 2/1.
- Goldberg JF (1997b) The treatment of chronic depression: Current strategies and future directions. Medscape Mental Health, 2(6), Medscape, Inc.
- Rush AJ, Thase ME (1997a) Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. J Clin Psychiatry, 58(Suppl 13):14-22.
- Rush AJ, Thase ME (1997b) When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry, 58(Suppl 13):14-22.
- Shelton RC (1997) Treatment-resistant depression: Therapeutic approaches. Medscape Mental Health, 2/1.
- Thase ME, Rush AJ (1995) Treatment-Resistant depression. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. FE Bloom, DJ Kupfer (Ed), New York, Raven Press.
- Tyrer SB, Brittlebauh AD (1993) Misdiagnosis of bipolar affective disorder as personality disorder. Can J Psychiatry, 38(9):587-589.
- Yüksel N (1998) Antidepresan ilaçlar. Psikofarmakoloji, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.

8. Anadolu Psikiyatri Günleri

22-26 Haziran 1999 - Diyarbakır

Konu: Bedenselleştirme

- * Akrilik
- * Anksiyete
- * Cinsellik
- * Çocuk ve Ergen
- * Depresyon
- * G
- * Kadın
- * Konversiyon - Temaruz
- * Kitle
- * Travma ve İddet

Kongre Sekreteri: Doç. Dr. Aytekin Sir
 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
 21280 - Diyarbakır
 Tel: 0412 248 82 84
 Faks: 0412 248 84 40-248 85 20
 e-mail: a.sir@usa.net

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI &
 PSİKİYATRİ DERNEĞİ