

Antidepresan Güçlendirme Tedavileri

M. Hakan TÜRKÇAPAR*, Süreyya Özel ERVATAN**

ÖZET

Uygun antidepresan tedavi almalarına karşın önemli bir oranda depresif hastanın tedavisinde hala başarısız kalınmaktadır. Major depresif hastaların yaklaşık %30'u bilinen antidepresan tedavilere cevap vermemektedir. Bilinen bütün antidepresan tedavilerinde klinik olarak gözlenebilir etkinin başlaması için 1-2 haftalık bir bekleme süreci geçmektedir. Antidepresan tedavi-lerle ilgili bir diğer önemli sorun ise devam eden tedaviye karşın etkinliğin kaybolması ya da depresif belirtilerin yeniden ortaya çıkmasıdır. Bu nedenlerle alternatif yaklaşımlara gereksinim duyulmaktadır. Güçlendirme tedavisi bu alternatif yöntemlerden biridir. Bu yazıda lityum, tiroid hormonu gibi bilinen güçlendirme yöntemlerinin yanı sıra pindolol ve atipik antipsikotik ilaçlarla güçlendirme yöntemi gibi yeni yöntemler son literatürün ışığında gözden geçirilecektir.

Anahtar Sözcükler: Tedaviye direnç, depresyon, güçlendirme.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2001;4:261-267

SUMMARY

Antidepressant Augmentation Treatments

Despite attempts to optimize antidepressant therapy, a substantial number of patients still fail to respond to the antidepressant prescribed. Up to 30% percent of patients with major depression fail to respond to conventional treatment. All antidepressant re-gimens are associated with a latency period of 1-2 weeks before beginning of noticeable clinical effects. Another problem with the antidepressant treatment is loss of efficacy or emergence of depressive symptoms despite ongoing antidepressant treatment.

That's why alternative approaches are still required. Augmentation treatment is one of these alternative strategies. In this paper, beside major augmentation strategies such as lithium and thyroid hormone augmentation, novel strategies such as pindolol and atypical antipsychotics augmentation of antidepressant treatment is reviewed in view of the recent literature.

Key Words: Treatment-resistance, depression, augmentation.

GİRİŞ

Kavramlar ve Terimler

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saptanan %1.5'den %19'a kadar değişen yaşam boyu sıklık oranı ile depresyon, en sık görülen psikiyatrik rahatsızlıklardandır (Lépine 2001). Antidepresan ilaçların ilk kez keşfinden günümüze dek depresyonun etiyojisi ve psikofarmakolojisi ile ilgili yapılan pek çok araştırmaya ve ilerlemeye rağmen, farmakoterapinin sonuçları günümüzde de hastaların önemli bir kısmı için yüz güldürücü olmaktan uzaktır (Sussman ve Russell 1998).

Neden Güçlendirme Tedavisi?

Depresyonun tedavisine dönük ilaç araştırmalarında tedavi cevabı (response), kullanılan depresyon ölçeğindeki skorlarının %50 ve daha fazla azalma olarak tanımlanmıştır (Nierenberg 1990). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) antidepresan ilaç çalışmalarında 6-8 haftalık tedavi sonrası başlangıç Hamilton depresyon ölçeği skorunun %50'den fazla azalmasını cevap

* Doç. Dr., ** Dr., SSK Ankara Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ANKARA

(response) olarak belirlemiştir (Schatzberg 1999). Düzeltme (remisyon) ise kişinin depresyon belirtilerinin depresyonu olmayan kişilerle ayırt edilemeyecek düzeyde tama yakın ortadan kalkmasıdır (Thase 1999). Remisyonun bir diğer ölçüğe bağlı tanımı Hamilton depresyon ölçüğü skorunun 7 ve daha altına inmesidir (Intercom 2000). Değişik ilaçlarla yapılan çalışmalarda farklı oranlar elde edilmekle birlikte genellikle yeterli doz ve süreyle ilk kez bir antidepresan tedavi alan hastaların %60-80'i tedaviye cevap verir, fakat bunların sadece %25-30'unda tam düzeltme (remisyon) gerçekleşir (Shelton 1999, Intercom 2000).

Depresyon tedavisinde asıl amaç tam düzeltmedir. Depresyonun tam düzelmemesi kronisite, artmış yinleme (relaps) riski, daha fazla işlevsel bozukluk ve yüksek intihar riskiyle ilişkilidir. Antidepresan tedaviyle ilgili sorunlar sadece etki yetersizliği ile ilgili değildir. Etkinin geç başlaması, düzeltmeyi sağlayan dozda ilaç kullanımına devam edilmesine rağmen hastanın klinik durumunun tekrar kötüleşmesi gibi sorunlar da söz konusudur. Bu gibi sorunlar nedeniyle antidepresan tedavilerin etkinliğini arttırmaya dönük girişimlere gereksinim duyulmaktadır. Güçlendirme (augmentation) tedavileri bu nedenlerle ortaya çıkmıştır.

Güçlendirme tedavisi, kullanılagelmekte olan ilacın endikasyonu ile ilgili etkisini arttıran ilaçların eklenmesidir. Antidepresan tedavi için güçlendirme tedavisi, etkisiz kalan bir antidepresan ilacın daha etkili hale geçmesi amacıyla çeşitli yöntemlerin kullanılmasıdır. Etkisiz kalan bir trisiklik antidepresan tedaviye lityum eklenmesi gibi. Güçlendirme tedavileri, kombine ya da yardımcı tedavilerden farklıdır. Kombinasyon tedavisi aynı endikasyon için kullanılan iki ilacın birarada verilmesi (iki antidepresanın eş zamanlı kullanımı) veya ayrı endikasyonlar için iki ilacın birarada kullanılmasıdır (psikotik depresyonu olan bir hastaya anti-psikotik ve antidepresan uygulanması). Yardımcı tedavi ise, ek klinik etkilerin sağlanması için verilen ilaçlardır. Örneğin, anksiyetenin kontrolüne yardımcı olması amacıyla antidepresan tedaviye anksiyolitik eklenmesi gibi (Intercom 2000, Thase ve ark. 1998). Geçmişte tedavi cevabını güçlendirmek için birden fazla sayıda ilaç verilmesi kötü bir klinik uygulama olarak kabul edilirken, günümüzde ilaçların merkezi sinir sistemini nasıl etkilediğinin daha fazla anlaşılmasıyla tedavi yanıtının güçlendirilmesi için birden fazla sayıda ilacın birlikte kullanımı daha fazla kabul görür ve daha yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir (Sussman ve

Russell 1998, Stahl 1997). Bu yazıda yukarıda tanımlandığı şekliyle depresyon tedavisinde kullanılan güçlendirme yöntemleri ele alınacaktır. Dirençli depresyonlarda kullanılabilen EKT, TMS (Transkranyal manyetik stimülasyon), kombine antidepresan tedavileri gibi yöntemler bu yazının sadece yukarıda tanımlanan güçlendirme tedavilerine ilişkin olması nedeniyle ele alınmayacaktır.

Güçlendirme Tedavisine Ne Zaman Başlanmalıdır?

Güçlendirme tedavileri başlıca kullanım yeri tedaviye dirençli depresyonlardır. Tedaviye dirençli depresyon tanısı koymadan önce antidepresan tedavinin yeterli doz ve sürede alındığından emin olunmalıdır. Çok sayıda antidepresan ilacın başarısızlığı durumunda öncelikle tanı yeniden gözden geçirilmeli, eş zamanlı başka bir mental hastalığın varlığı, antidepresan tedaviye ek madde yada alkol kullanım öyküsü araştırılmalıdır (Sussman ve Russel 1998). Bunlar dışlandıktan sonra geriye gerçek tedaviye direnç durumları kalır. Thase tedaviye direnci 5 aşamalı olarak tanımlar;

1. Aşama Direnç: En az bir major sınıftan antidepresanın yeterli doz ve sürede verilmesine rağmen yanıtızsızlık.
2. Aşama Direnç: Birinci aşama direnç ve birinci aşamada kullanılan ilaçtan farklı bir sınıf antidepresana cevapsızlık.
3. Aşama Direnç: İkinci aşama direnç ve uygun bir trisiklik antidepresan (TCA) tedavisine cevapsızlık.
4. Aşama Direnç: Üçüncü aşama direnç ve MAO inhibitörüne cevapsızlık.
5. Aşama Direnç: Dördüncü aşama direnç ve bilateral EKT'ye cevapsızlık.

1. Aşama direnç durumunda tedaviye farklı yollarla devam edilebilir. Aynı sınıftan ikinci bir antidepresan verilebilir, başka bir sınıftan monoterapiye geçilebilir, güçlendirme tedavileri kullanılabilir, antidepresan kombinasyonları kullanılabilir yada EKT uygulanabilir (Thase ve ark. 1998).

Güçlendirme tedavisi genel olarak antidepresan tedaviye cevap vermeyen yada kısmi cevap veren hastalarda kullanılır. Genel tercih ilaca yeterli süre ve dozda hiç yanıt yoksa ilacın değiştirilmesi, kısmi bir yanıt varsa güçlendirme stratejilerinin uygulanmasıdır (Thase ve ark. 1998, Arana ve Rosenbaum 2000). Günümüzde uygulanan güçlendirme ilaçları tedaviye

dirençli depresyonların %50'sinden fazlasında etkili gibi görünmektedir (Gomez ve Perramon 2000).

Güçlendirme tedavisinin temel farmakolojik alternatifi aynı yada farklı sınıftan ikinci bir antidepresana geçilmesidir. Bu iki tedavi stratejisini doğrudan karşılaştıran bir çalışma bulunmamasına rağmen, Nelson her iki tedavinin eşit etkinlikte olduğunu ileri sürmüştür (Nelson 1998). Genelde, farklı bir antidepresan tedaviye geçişle, güçlendirme tedavisine yanıt oranları benzerdir ve %50 ile 60 arasında değişmektedir (Joffe 1997). Ancak bunun tersine bulgularda söz konusudur. Posternak ve Zimmerman'ın 74 tedaviye dirençli depresyon hastası ile yaptığı bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte güçlendirme tedavisi, farklı bir antidepresan tedaviye geçilmesinden daha etkili bulunmuştur (Posternak ve Zimmerman 2001).

Tedaviye dirençli depresyonda güçlendirme tedavi stratejisinin, farklı bir antidepresana geçişe göre bazı avantajları mevcuttur. Bunlardan birincisi, güçlendirme stretejilerinin çoğuna tedavinin ilk 2-3 haftası içinde yanıt alınmasıdır (Dording 2000). Farklı bir antidepresan tedaviye geçildiğinde ise, ilk antidepresanın azaltılarak kesilmesi ve ikinci antidepresana başlanarak etkin doza ulaşılması genelde 4-6 haftalık bir süreyi gerektirir (Arana ve Rosenbaum 2000, Joffe 1997). Güçlendirmenin diğer bir avantajı ise kullanılan antidepresanın etkisini arttırmasıdır. Bu özellikle bir antidepresana kısmi yanıt veren hastalar için önemlidir. Güçlendirme tedavisi antidepresana kısmi yanıt veren bu hastaların yarısında yanıtı arttırırken, diğer yarısında depresif epizodu kötüleştirmeyecektir. Antidepresanın değiştirilmesi durumunda ise cevap gecikirken, kullanılan ikinci antidepresan birinciye oranla daha az etkili ise hastanın durumu kötüleşecektir. Güçlendirmenin dezavantajı ise ilaçlar arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerin neden olabileceği ciddi yan etkilerdir. Aynı zamanda birden fazla ilacın kullanımı da hasta uyumunu bozan bir faktör olabilir (Joffe 1997).

Lityum Güçlendirmesi

Lityum antidepresan etkiyi güçlendirmek için 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmış; 1978'de 8 dirençli depresyon hastasıyla yapılan ilk klinik çalışmada 48 saat gibi kısa bir sürede olumlu cevap alındığının bildirilmesiyle dikkatler lityum kullanımına çevrilmiştir (Rouillon ve Gorwood 1998). Lityum antidepresan etkiyi artırmasında rol oynadığı düşünülen iki etkisi

söz konusudur. Bunlar serotonerjik aşırımı güçlendirme ve fosfotidol inositol sistemine düzenleyici etkidir (Dording 2000, Thase ve ark. 1998). Yapılan çalışmalarda lityumla %50'den %100'e kadar değişen oranlarda olumlu cevap elde edilmiş ve cevabın hızlı ortaya çıktığı gösterilmiş olmasına rağmen, bu çalışmaların çoğu trisiklik antidepresanlardır (Rouillon ve Gorwood 1998). Son yıllarda yapılan bir dizi açık ve kontrollü çalışmayla fluoksetin, sertralin ve sitolopram gibi seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI), lityumla güçlendirilmesinin tedaviye yanıt vermeyen hastalarda yaklaşık %50 oranında olumlu sonuç verdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, SSRI'lara lityum eklenmesiyle yapılan çalışmaların hepsinin sonuçları olumlu değildir (Boyer ve Feighner 1996). Bu durumu bazı yazarlar SSRI'ların zaten serotonerjik nörotransmisyonu arttırdığı için, bu nedenle lityumun ek katkısının olmaması ile açıklamışlardır (Marangell 2000). Hangi özelliklere sahip hastaların lityum eklenmesine daha olumlu cevap vereceğini araştıran bir çalışmada indeks epizodun süresi kısa olan, depresyon şiddeti fazla olan ek kişilik bozukluğu tanısı olmayan hastalarda daha olumlu sonuç elde edildiği bildirilmiştir (Bschor ve ark. 2001).

Hastaların lityum eklenmesine olumlu yanıt verme süreleri değişkendir. 48 saat gibi kısa bir süreden 1 aya dek uzanan süreler söz konusudur. Ancak çalışmalar gözden geçirildiğinde tedaviye olumlu cevap veren hastaların %73.5'inde bu olumlu sonucun ilk 2 hafta içinde elde edildiği dikkati çekmektedir (Rouillon ve Gorwood 1998). Lityumun güçlendirme tedavisi için önerilen başlangıç dozu 600 miligram, ortalama günlük doz 900-1200 miligramdır. Kan düzeyi ve yanıt arasındaki ilişki tartışmalı olmasına rağmen, lityum kan düzeyininin 0.6-0.8 mEq arasında tutulması önerilir. Olumlu yanıt alınırca tedavi, epizodun tedavisi boyunca devam edilmesi önerilmektedir; lityumun sürdürülmesinin relapsı azaltıcı bir etki gösterdiği saptanmıştır (Bauer ve ark. 2000). Güçlendirme için kullanıldığında lityumun bilinen yan etkilerin ortaya çıkma ihtimali artar. Trisikliklerle yapılan güçlendirme iyi tolere edilir ve her iki grubun kendi başına olan yan etkileri dışında ek bir tehlike söz konusu değildir; ancak SSRI'larla yapılan güçlendirmede serotonin sendromu riski söz konusu olduğu için dikkatli olunması gerekir (Schweitzer ve Tuckwell 1998).

Diğer Duygudurum Düzenleyicilerle Güçlendirme

Valproik Asit ve carbamazepine duygudurum düzenleyici etkinliğe sahip iki antikonvulsandır. Bu iki ilacın

duygudurum düzenleyici etkileri lityum gibi antidepresan tedaviyi güçlendirme amacıyla yararlı olabilecekleri görüşüne yol açmıştır. Duygudurum düzenleyici etkileri olan carbamazepin, valproik asit, gabapentin ve lamotriginin antidepresanların etkisini güçlendirdiğini gösteren vaka örnekleri ve açık çalışmalar olmakla birlikte henüz gerçekleştirilmiş bir kontrollü çalışma bulunmamaktadır (Dording 2000). Valproik asitin belirgin labilite, öfke belirtilerinin olduğu depresif hastalarda güçlendirme tedavisi olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (Intercom 2000).

Tiroid Güçlendirmesi

Tek başına yeterli antidepresan etkiye sahip olmalarına rağmen, tiroid hormonları güçlendirme ajanı olarak depresyon tedavisinde 1970'li yıllardan bu yana yer almışlardır. Depresyon tedavisinde tek başına T3 (Triiodothyronine) ilk kez 1958'de uygulanmıştır (Sullivan ve Gorman 2000). Etki mekanizması ile ilgili öne sürülen başlıca varsayımlar noradrenerjik (NA) nörotransmisyonu güçlendirme, subklinik hipotiroidizmi düzeltme, hücre içi tiroid aktivitesinin down-regülasyonu ve frontal lobta serotonini arttırmasıdır (Marangell 2000, Thase ve ark. 1998). Tedaviye dirençli depresyonun tedavisinde güçlendirme amaçlı kullanımlarda T3, T4'e (Thyroxine) oranla daha etkili bulunmuştur. T4'ü de suprafizyolojik yüksek dozlarda (200-400 µg/gün) etkili bulan çalışmalar vardır (Sullivan ve Gorman 2000). T3'le yapılan çalışmalarda sonuçlar incelendiğinde hastaların yaklaşık yarısında olumlu sonuç alınabildiği görülmektedir (Joffe ve Sokolov 2000). Güvenli ve etkili olması, çok sayıda antidepresanlarla birlikte kullanımına ait çalışmaların bulunması, etkisinin çabuk başlaması, kullanıldığı dozlarda genelde yan etkiye neden olmaması tiroid hormon tedavisinin başlıca avantajlarıdır. Etkiğinin lityuma kıyasla daha az oluşu, SSRI'lara eklendiğinde elde edilen sonuçların TCA'lar kadar iyi olmaması ise dezavantajdır (Marangell 2000, Joffe ve Sokolov 2000). Tiroid güçlendirmesi koroner kalp hastalığı, patolojik aritmi, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda kullanılamaz (Sullivan ve Gorman 2000).

Başlangıç dozu T3 için 25 µg. Bu doz bir hafta içinde 37.5-50 µg'a dek yükseltilir. Ortalama kullanılan günlük doz ise 25-50 µg'dır. Çalışmalarda tedavi cevabının genellikle ilk 2-3 hafta içinde çıktığı saptanmıştır (Joffe 1997). Tiroid hormonları güçlendirme için 20 yılı aşan bir süredir kullanılmasına rağmen, tedaviye ne zaman son verileceği açık değildir. Genelde önerilen, tedaviye

yanıt alındıktan 8-12 hafta sonra T3'ün kesilmesi, semptomlar tekrar ortaya çıkarsa eklenmesidir (Dording 2000). T3 kesilirken 3-7 günde bir 12.5 µg azaltılarak yavaş biçimde kesilmelidir (Sullivan ve Gorman 2000).

Pindolol

Pindolol bir beta adrenoseptör ve 5-HT_{1A} reseptör antagonistidir (Dording 2000). Pindololun antidepresan etkiyi güçlendirdiğine ilişkin açık ve kontrollü çalışmalara ait yayınlar 1994'den bu yana literatürde yer almaktadır (Olver ve ark. 2000). Pindololun antidepresanların etkinliğini artırmanın yanı sıra daha hızlı etki çıkmasını sağladığı öne sürülmektedir. Olası etki mekanizması 5-HT_{1A} presinaptik otoreseptör antagonizması ve hipokampüste 5-HT_{1A} presinaptik otoreseptör antagonizması yaparken 5-HT_{1A} postsinaptik reseptörü etkilememesidir (Marangell 2000). Pindololun presinaptik 5-HT_{1A} blokajı yoluyla serotenerjik aşırımı daha hızlı biçimde artırdığının prelinik çalışmalar vardır (Blier 2001). Yapılan çalışmalar özellikle etkiyi artırma açısından pindololun üstünlüğünü gösterememiş ancak etkinin ortaya çıkışını hızlandırdığı varsayımı desteklenmiştir (Mc Askill 1999, Olver ve ark. 2000). Yaptığımız literatür taramasında bulduğumuz Pindololle ilgili kontrollü 7 çalışmanın üçünde antidepresana cevabı arttırdığı; 4'ünde ise böyle bir etkisi olmadığı bulunmuş, ancak cevabın artmadığı 2 çalışmada da etki çıkışını hızlandırdığı bulunmuştur (Mc Askill 1999, Olver ve ark. 2000, Perez ve ark. 2001). Pindololun etki çıkışını daha önceden tedavi almamış yeni hastalarda hızlandırabilmesine karşılık dirençli hastalarda bunun geçerli olup olmadığı tartışmalıdır. Perez ve arkadaşlarının 1999 yılında tedaviye dirençli hastalarda yaptıkları kontrollü bir çalışmada tedaviye dirençli hastalarda böyle bir etki görülmediği saptanmıştır. Pindololun prelinik olarak umut verici özelliklerine karşılık klinik çalışmalarda etkisinin net biçimde ortaya çıkmayışını klinik çalışmaların çoğunda kullanılan 7.5 mg dozun dorsal rafe nukleuslardaki 5-HT_{1A} reseptör blokajı için yetersiz olduğunu öne sürenler vardır (Martinez ve ark. 2001).

Pindolol depresyon tedavisinde kullanılan dozlarda genellikle iyi tolere edilir. Birçok antidepresanlarla (moklobemid, fluoksetin, nefazodone, trazodone, sertraline, fluvoksamine, citalopram, paroksetin vb) birlikte kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Beta blokerlerin kullanılmasının sakıncalı olduğu durumlarda (astım, bazı kardiyak ileti sorunları, diyabet) kullanıla-

maz. Kullanım dozu 2.5 mg günde üç kez yada 5 mg günde iki kezdir. Olumlu yanıt genelde ilk hafta içinde ortaya çıkar. İlk iki haftada yanıt yoksa ilaç kesilebilir. Cevap alındığı takdirde tedavi remisyon sağlanana dek sürdürülmelidir (Marangell 2000).

Buspiron

Buspiron presinaptik 5-HT_{1A} otoreseptörünün tam agonisti, presinaptik 5-HT_{1A} post sinaptik reseptörünün kısmi agonistidir (Dording 2000). Anksiyolitik bir ilaç olarak kullanıma çıkan Buspironun antidepresanların güçlendirilmesi amacıyla kullanımı 1990'lı yıllarda başlamıştır. Depresyonu olan hastalarda güçlendirme amacıyla kullanımında 5-HT_{1A} reseptörlerinin aracılık ettiği aktivitenin artışı yoluyla etki ettiği düşünülmektedir. Önceleri açık çalışmalar ve vaka serileri ile fluoksetin, imipramin, fluvoksamin, clomipramin gibi ilaçlarla kombine edilerek olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Buspironun güçlendirme amacıyla kullanımını ele alan iki kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan 1998 yılında yayınlanan ilk kontrollü çalışmada (Landen ve ark. 1998). Buspiron alan hastalarda ilk 4 haftalık kontrollü dönemde %50.9 oranında etki saptanmakla birlikte bu plasebodan (etki oranı %46.7) farklı bulunmamıştır. Çalışmanın devam eden 2 haftalık açık bölümü sonunda buspiron alan hastaların %69.4'ünde tedaviye cevap saptanmıştır. 2001 yılında yayınlanan ikinci çalışmada sadece ağır depresyonu olan grupta plasebodan daha yüksek bir yanıt elde edilmiş, etkinin çabuk başlamasına yol açmakla birlikte son noktada farklı bulunmamıştır. Proulx ve Fontaine ise buspironun bazı hastalarda birlikte kullanıldığında fluoksetinin antidepresan etkisini engellediğini bildirilmişlerdir (Boyer ve Feighner 1996). Buspirona kombine kullanımlarda genellikle iyi tolere edilir. Kullanım dozu günde ikiye bölünmüş şekilde 15-30 mg'dır. Tedaviye ne kadar süre ile devam edilmesi gerektiği ise açık değildir.

Atipik Antipsikotikler

Duygudurum üzerine etkileri olduğu bilinen atipik antipsikotiklerin depresyonda güçlendirme tedavisi amacıyla klinik pratikte kullanılmaktadır. Bu endikasyonda üzerinde en çok durulan ilaçların başında olanzapin gelmektedir. Olanzapinin sitalopram ve paroksetinle birlikte kullanıldığı açık çalışmalar ve fluoksetinle kullanıldığı çift kör kontrollü bir çalışma vardır. Bu çalışmalarda olanzapinin antidepresan etkiyi güçlendirdiği saptanmıştır. Shelton ve arkadaşlarının tedaviye dirençli bir grup hastada fluoksetinin olanza-

pinle güçlendirilmesini tek başına fluoksetin ve olanzapin tedavisiyle karşılaştırdıkları çift kör çalışmada güçlendirme tedavisi %60'lık cevap oranı ile anlamlı biçimde daha iyi bir sonuç vermiştir (Shelton 2001). Bir diğer atipik antipsikotik olan risperidonla yapılan kontrollü bir çalışma bulunmamasına karşılık açık bir çalışmada süregiden SSRI tedavisine risperidon eklenmesiyle olumlu cevap elde edildiği görülmüştür (Ostroff 1999). Önerilen başlangıç dozları olanzapin için 2.5 mg/gün risperidon için 0.5 mg/gün'dür. Bu dozlar klinik cevaba ve yan etkiye göre artırılabilir. Bu şekilde yapılan uygulamalarda ilaç yan etkilerinde belirgin bir artma saptanmadığı bildirilmektedir.

Diğer Güçlendirme Stratejileri

Bahsedilen ajanlar dışında klonazepam (rivotril) (Smith ve ark. 1998), testosteron, östrojenler (peri ve postmenapozal kadın hastalarda) (Kornstein ve Mc Enany 2000, Soares ve ark. 2001), krom (McLeod ve ark. 1999), stimülanlar (metilfenidat, pergolin, pemolin) ve dopamin agonistleri de (Dording 2000), tedaviye dirençli depresyonlarda güçlendirme tedavileri için kullanılmaktadır.

Sözü geçen alternatif yaklaşımlar içinde en fazla öne çıkanlarından birisi kadın hastalarda östrojen kullanımınıdır. Postmenapozal kadın hastalarda seçici serotonin geri alım inhibitörü olan Sertralin ve Fluoksetinle birlikte uygulanan östrojenin antidepresan etkiyi güçlendirdiği saptanmıştır (Kornstein ve Mc Enany 2000). Güçlendirme tedavisi olarak dikkati çeken bir diğer araştırmada çift kör plasebo kontrollü olarak 80 hastanın katıldığı bir çalışma ile Fluoksetinle birlikte başlanan ve ilk 3 hafta verilen klonezapaminin tedavi cevabının daha hızlı elde edilmesine yol açtığı saptanmıştır (Smith ve ark. 1998).

Uyarıcı İlaçlar

Dekstroamfetamin, metilfenidat gibi psikostimülanların yaşlı, anejik ve medikal hastalığı olan bireylerin depresyonlarının tedavisinde bir seçenek olarak yer aldığı bilinmektedir (Hackett ve Casem 1987). Bu ilaçların TCA, MAOI'leri ve SSRI'lar ve Venlafaksin tedavisini güçlendirme amacıyla kullanılmasıyla depresyon tedavisinde olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Fava 2001). Klinik kullanımda metilfenidat 10-40 mg/gün veya dekstroamfetamin 5-20 mg/gün olarak bölünmüş dozlar halinde kullanılır. Yeni bir uyarıcı ilaç olan modafinille antidepresan etkinin güçlendirilebildiğini gösteren yeni yayınlar bu ilacın da

yeni bir seçenek sunabileceğini göstermektedir. (Menza ve ark. 2000).

Sonuç

Antidepresan tedavilerle ilgili etkinlik sorununun aşılmasında güçlendirme tedavileri umut vericidir. Bu tedaviler arasında lityum ve tiroid hormonları etkileri çalışmalarla en fazla destek bulan ajanlardır. Bu iki ilaç dışında antikonvülzan ilaçlar, buspiron, klonazepam,

östrojen gibi ajanlar seçilmiş vakalarda etki gösterebilirler.

Yazıda geçen ilaç isimleri: Lityum (Lithuril kapsül 300mg, Lithuril tablet 400 mg, Litinat 300 mg), T₃ (Tiromel tb 25 µgr T₃, Bitiron tb 12.5 µgr T₃, 50 µgr T₄), Pindolol (Visken® tb 5mg), Buspiron (Buspon® kapsül 5 mg, Nopiron tb 5/10 mg); Risperdal (Risperidon® 1, 2, 3,4 mg tb; Olanzapin (Zyprexa® tb 5/10 mg), Klonezapam (Rivotril® 2 mg tb).

KAYNAKLAR

- Arana GW, Rosenbaum JF (2000) Handbook of Psychiatric Drug Therapy. 4. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins.
- Bauer M, Bschor T, Kunz D ve ark. (2000) Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry*, 157:1429-1435.
- Blier P (2001) Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl);13:4-10.
- Boyer WF, Feighner JP (1996) Practical use of the selective serotonin re-uptake inhibitors, Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors: Advances in Basic Research and Clinical Practice. JP Feighner, WF Boyer (Ed), 2. Baskı, 5. Cilt, England, s.315-327.
- Bschor T, Canata B, Muller-oerlinghausen B ve ark. (2001) Predictors of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant-resistant depression. *J Affect Disord*, 64:261-265.
- Dording CM (2000) Antidepressant augmentation and combinations. *Psychiatr Clin North Am*, 23: 743-755.
- Fava M (2001) Augmentation and combination strategies in treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 18):4-11.
- Gomez JMG, Perramon CT (2000) Combined treatment with venlafaxine and tricyclic antidepressants in depressed patients who had partial response to clomipramine or imipramine: Initial findings. *J Clin Psychiatry*, 61:4:285-289.
- Hackett TP, Cassem NH (1987) Handbook of General Hospital Psychiatry. 2. Baskı, Massachuttes, PSG Publishing Company Inc. s.245.
- Intercom the experts converse (2000) Depression insight series: Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 1-12.
- Joffe RT (1997) Refractory depression: Treatment strategies, with particular reference to the thyroid axis. *J Psychiatry Neurosci*, 22:5:327-331.
- Joffe RT, Sokolov ST (2000) Thyroid hormone treatment of primary unipolar depression: A review. *Int J Neuropsychopharmacol*, 3(2):143-147.
- Kornstein, Mc Enany (2000) Enhancing pharmacologic effects in treatment of depression in women. *J Clin Psychiatry*, 61(Suppl)11:18-27.
- Landen M, Bjorling G, Agren H ve ark. (1998) T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry*, 59(12):664-668.
- Lépine JP (2001) Epidemiology burden and disability in depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl)13:4-10.
- Marangell LB (2000) Augmentation of standard depression therapy. *Clin Ther*, 22 Suppl A:A25-38; discussion A39-41.
- Menza MA, Kaufman KR, Castellanos AM (2000) Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry*, 61:373-381.
- Nelson JC (1998) Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic combinations. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 5):65-68.
- Nierenberg AA (1990) Methodological problems in treatment resistant depression research. *Psychopharmacology Bull*, 26:4:461-464.
- Olver JS, Cryan JF, Burrows GD ve ark. (2000) Pindolol augmentation of antidepressants: A review and rationale. *Aust N Z J Psychiatry*, 34:71-79.
- Perez V, Puigdemont D, Gilaberte I ve ark. (2001) Augmentation of fluoxetine's antidepressant action by pindolol: Analysis of clinical, pharmacokinetic, and methodologic factors. *J Clin Psychopharmacol*, 21(1):36-45.
- Perez V, Soler J, Puigdemont D ve ark. (1999) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry*, 56:375-379.
- Posternak MA, Zimmerman M (2001) Switching versus augmentation: A prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *J Clin Psychiatry*, 62:135-142.
- Rouillon F, Gorwood P (1998) The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 5):32-39.
- Schweitzer, Tuckwell (1998) Risk of adverse events with the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression. *Drug Saf*, 19(6):455-464.
- Shelton RC (1999) Treatment options for refractory depression. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 4):57-61.
- Smith WT, Londborg PD, Glaudin V ve ark. (1998) Short term

augmentation of fluoxetine with cloazepam in the treatment of depression: A double blind study. *Am J Psychiatry*, 155: 1339-1345.

Soares CN, Almeida OP, Joffe H ve ark. (2001) Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 58:529-534.

Stahl S M (1997) Are two antidepressant mechanisms better than one. *J Clin Psychiatry*, 58:339-340.

Sullivan GM, Gorman JM (2000) The use of thyroid hormones in mood disorders. *Psychiatric Annals*, 30:2;129-136.

Sussman N, Russell TJ (1998) Augmentation of antidepressant medication. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 5):3-4.

Thase ME, Howland RH, Friedman ES (1998) Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: An overview. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 5):5-12.