

Tedaviye Dirençli Depresyon

Dr. Olcay YAZICI¹

ÖZET

TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON

Günlük uygulamada %25 olgunun antidepresan tedavilere dirençli kaldığı bildirilmekteyse de, tedaviye dirençli depresyonun (TDD) tam bir tanımı yapılamamıştır. Bu yazıda literatürdeki tedaviye dirençli depresyona tanı ve tedavi yaklaşımları incelenecek ve bizim uygulama planımız sunulacaktır.

Anahtar Sözcükler: Tedaviye dirençli depresyon, antidepresanlar, ogmentasyon.,
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:2 (68-77), 1999

SUMMARY

TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION

Although it is reported that 25% of depressive patients remain resistant to antidepressant treatments, treatment resistant depression (TRD) has not yet been defined clearly. In this report, the approach to diagnosis and treatment of TRD in the literature will be discussed and our TRD management plan will be presented.

Key Words: treatment-resistant depression, antidepressants, augmentation.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:2 (68-77), 1999

Antidepresan bir tedavinin uygun kullanımına karşılık, yaklaşık %25 olgunun tam bir düzelmeye göstermeyerek, en azından rezidüel belirtilerin devam ettiği gözlenmektedir (1). TDD, geniş anlamıyla uygun tedavilere yanıtız kalan majör bir depresif episod gibi anlaşılabilir. ne türdeki kaç tedaviye yanıtızlığın ölçüt alınması gerektiği belirsiz kalmış ve tedavi stratejileri standardize edilememiş görünmektedir (2-4). Buna karşın, Thase ve Rush, depresif bir episodun tedaviye yanıt durumunu derecelendirerek, TDD tanımlamasında bir standardizasyonu denemesi yapmışlardır. Ancak, yazarların 1995 (Tablo-1) ve 1997'deki (Tablo-2) iki bölümündemesi karşılaştırıldığında, son yıllarda bu konuya bakışlarındaki değişime anlaşılabilir (3,5).

Görüldüğü gibi son 3 yılda, TDD kararı için, yeni ve farklı gruplardan antidepresan denemesinin sayısını artırmak önemsenirken, ogmentasyon denemeleri daha az önemsenmekte ve o antidepresan denemesinin süren bir parçası gibi kabullenilerek, derecelenmeden kaldırılmaktadır. Bu son bölümündemesinin TDD araştırmaları için uygun bir ölçüt sistemi oluşturduğu, ancak ogmentasyonların ayrıca belirtilmesi gerektiği düşünülebilir. Vurgulanması gereken bir nokta, yazarların bu sıralamayı, depresyon tedavisi için izlenmesi gereken bir algo-

ritma olarak değil, o episodun kaçınıcı evre direncini temsil ettiğini standardize etmek için önerdikleridir. Tedavi seçimi bireyselleştirme ilkesine göre olup, o hastanın özellikleri tarafından belirlenmelidir, örneğin ağır ve suisidalitesi yüksek bir 2. evre olgusunda doğrudan EKT seçilebilir.

TEDAVİNİN SIFIRINCI HAFTASI

TDD'ye yaklaşım, depresif bir episodun doğru tanı ve tedavi ilkeleri ile başlamak zorundadır, çünkü tanı yanlış ya da tedavi teknik olarak hatalıysa, direnç de gerçek değil yalancısıdır. Günümüzde standardize tanı ölçütlerinin giderek yaygınlaşan kullanımı ile, depresyon tanısının çok zor olmayacağı düşünülse bile, eşlik eden hastalıklar ya da ilaç kullanımları TDD için önemli bir risk oluşturduğundan, doğru tedavi tekniği, bu durumların aynı anda tedavisini ve ilaç etkileşimlerinin göz önüne alınmasını gerektirir. Eşlik eden medikal hastalıklar açısından, tiroid bozuklukları ve diabet gibi endokrinopatiler; neoplazmalar ve enfeksiyöz hastalıklar gibi immün işlevli bozukluklar; hipertansiyon; Parkinson Hastalığı, multipl skleroz, serebrovasküler ve epileptik bozukluklar gibi nörolojik hastalıklar akla gelebilir. Psikiyatrik bozukluğa, medikal bir bozukluğun eşlik etmesinin, yatan psikiyatrik has-

¹ Psikiyatri Profesörü, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul.

Yazışma Adresi/Address reprint requests to: Prof. Dr. Olcay Yazıcı, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul.

Tablo 1: Depresif Bir Episodun Tedaviye Yanıt Durumu⁽⁵⁾

Evre	Tedavi yanıtı
0	Uygun bir ilaç denemesi yok (0 AD)
1	Bir antidepresanın uygun denemesine yanıt yok (1 AD)
2	Farklı gruplardan iki ayı antidepresan uygun denemesine yanıt yok (2 AD)
3	Evre 2+ Bir augmentasyon (li, T3 vb) denemesine yanıt yok (2AD+1OGM)
4	Evre 3+ İkinci bir augmentasyona yanıt yok (2AD+2OGM)
5	Evre 4+ EKT'ye yanıt yok (2AD+2OGM+EKT)

Tablo 2: Depresif Bir Episodun Tedaviye Yanıt Durumu⁽⁶⁾

Evre	Tedavi yanıtı
1	Bir antidepresanın uygun denemesine yanıt yok (1 AD)
2	Farklı gruplardan iki ayı antidepresan uygun denemesine yanıt yok (2 AD)
3	Bir TSA olmak üzere, 3 farklı antidepresana yanıt yok (2 AD+TSA)
4	İkisi TSA ve MAOI olmak üzere, 4 antidepresana yanıt yok (2 AD+TSA+MAOI)
5	Evre 4+ bilateral EKT'ye yanıt yok (2 AD+TSA+MAOI+EKT)

taların yarısında depresif belirtilerin ortaya çıkması ya da kötüleşmesine neden olduğu (2); bu durumdaki hastaların ancak % 40'ının antidepresana yanıt verdiği ve eşlik eden medikal bir hastalığın, antidepresan etkiyi engellediği gibi, toksisite riskini de artırdığı (4) bildirilmektedir. Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar açısından, distimi, anksiyete bozuklukları ve kişilik bozuklukları TDD riski yaratan önemli faktörler olarak öne çıkar. Alkol kullanımının antidepresan etkiyi bozma olasılığı günlük pratikte genellikle ihmal edilen bir nokta olarak vurgulanmaktadır (1). Alkol ve madde kötüye kullanımı ise TDD için önemli bir faktördür. Eşlik eden ilaç kullanımlarının verilen antidepresanla etkileşimini göz önüne almak, gene başarılı bir tedavi ve olası yan/toksik etkilerden kaçınmak için zorunludur.

Tedavi öncesi, yani sıfırıncı haftanın, tanı ve eşlik eden durumlar dışındaki ikinci sorunu, antidepresan seçimidir. Doğru antidepresanı seçmek için, biyolojik değişkenler gibi daha bilimsel ölçütler henüz bilinmemektedir. Bu konudaki klasik üç ölçüt, daha önce iyi ya da kötü yanıt alındığı bilinen antidepresanları saptamak, o hasta için yan etki profilini gözetmek, hastanın yeterli süre tedavi maliyetini karşılayabileceği bir ilacı seçmek şeklindedir. TDD incelemeleri bu üç ölçüte iki ölçüt daha eklemiş görünmektedir: İlki, depresif alt tip özelliklerini göz önüne almak, ikincisi, uygun bir tedavi sonuçsuz kal-

dığında, tanı ve organik nedenleri tekrar daha ayrıntılı araştırmak. Alt tip özellikleri açısından şunlar söylenebilir:

1. *Delüzyonel depresyon:* Delüzyonel depresiflerde yalnızca TSA'ya yanıt % 20-40, yalnızca antipsikotiklere yanıt % 20-30 olarak saptanırken, antipsikotikle kombine TSA tedavisine yanıt %70-80 olarak saptanmıştır. Delüzyonel depresyonun EKT'ye yanıt oranı % 69 ve retarde-delüzyonel depresyondaki yanıt oranı ise % 89 olarak bildirmektedir (7,8).
2. *Atipik depresyon:* Belli bir klinik profile de bağlantılanan bu tipin özelliği, TSA'lara göre klasik MAOI'ne daha iyi yanıt vermesidir. SSRI'lar, bupropion ya da moklobemid'in de bu grupta etkin olabileceği ileri sürülmüştür.
3. *Mevsimsel depresyon:* Görece hafif ya da orta şiddette ve genellikle atipik semptom profiline yakın bir depresyonun yılın aynı mevsiminde, genellikle kışın ortaya çıkmasıdır. Atipik depresyondaki gibi TSA'ların pek etkili olmadığı, MAOI'leri, moklobemid ve SSRI'ların daha etkili olabileceği ve ışık tedavisi+antidepresan kombinasyonunun daha etkili olduğu düşünceleri ileri sürülmektedir.
4. *Çift depresyon ve kronik depresyon:* Distimik bozukluğa major depresif bir episodun eklenmesi halinde söz edilen çift depresyon durumunda, major depresyonun yalnız bulunma haline göre düzelme oranlarının düşük, nüksetmenin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumda belli bir antidepresan tipinin daha fazla etkin olduğu gösterilmiş değildir ama, tedavinin daha yüksek dozda ve daha uzun süre devam ettirilmesi gereği vurgulanmaktadır.
5. *Depresyon-anksiyete bozukluğu birlikteliği:* Anksiyete bozuklukları ve özellikle panik eşliğinin, depresyonun tedavisini güçleştiren bir etken olduğu gösterilmiştir. Bu açıdan MAOI'nin TSA'ya üstünlüğü gösterilmiştir. SSRI'ların ya da anksiyolitik özellikli antidepresanların daha etkin olduğu düşüncesi ise sınırlanmaktadır (2).
6. *Depresyon-kişilik bozuklukları:* Kişilik bozukluğunun eşlik etmesi, depresyon tedavisine kötü yanıtla bağımlı bulunmuştur. Depresyon-kişilik bozukluğu birlikteliğindeki gerçek TDD oranının ne olduğu sorusu ise tartışmalı kalmıştır. Bu oran % 53 gibi bildirilmişse de, bu çalışmalarda kişilik bozukluğu ölçülürken depresyonun bulunmaması gerekmektedir ki, henüz bu yöntemle bir çalışma bulunmamaktadır (6).
7. *Bipolar depresyon:* Bipolar depresiflerin yalnızca antidepresana yanıt olasılığının düşük, buna karşılık duygudurum düzenleyicileri (özellikle lityum+antidepresan kombinasyonlarına iyi yanıt verdikleri düşüncesi araştırılma gereksini-

mindedir. Bu grupta, antidepresan olarak da bupropion ya da MAOI'lerine ve belki SSRI'lara yanıtın daha iyi ve mani riskinin daha düşük olduğu savı da kanıtlanma gereğindedir (6).

BİRİNCİ HAFTA

Uygun tedavinin ilk basamağı işbirliğidir. Klinisyenin aile ve hastayı hastalık, tedavi ve yan etkiler konusunda bilgilendirerek, iyi işbirliği sağlayabilmesi, tedavinin küçümsenemeyecek psikoterapötik boyutunu oluşturur. Birinci hafta, iyi işbirliği sağlama ve yan etkilerden kaçınılması tedavinin yerleştirilmesini amaçlar. Bu nedenle genellikle suboptimal dozda antidepresan başlayıp bunun optimal doza çıkarılması sürecini kapsar. Önemli bir yan etki çıkarsa ilacın değiştirilmesi için de deneme süresidir. Gerçi Katz ve ark.'ları 1. hafta sonunda düzelme belirtilerinin ortaya çıkmasını sonuçtaki iyi yanıtla korrele eder bulmuştur (9), ama erken iyi yanıtın plasebo etkisini düşündürmesi ve sonucu yargılama için uygun olmayacağı düşüncesi genelde hakimdir (6).

İKİNCİ-DÖRDÜNCÜ HAFTA

İkinci adım, antidepresanı yeterli dozda ve sürede kullanmaktır. Antidepresan tedavi süresi daha önceleri 4 haftayı kapsamaktaydı, çünkü bu süre içinde çoğu hastanın ilaca yanıt vereceği varsayılmıştı. Antidepresan ile plaseboya yanıt arasında bir fark ortaya çıkmasının, terapötik kan düzeyine ulaşıldıktan sonra 3 haftaya gereksindiği gösterildiğinden, etkin kan düzeyine hızlı, 1 haftada ulaşılması halinde 4. haftada yanıtı yargılamak olasıdır ama bu düzeye daha yavaş çıkılması halinde bu 6 ya da daha fazla hafta gerektirecektir (2,10,11). Georgotas ve ark.'ları ise TSA'ya yanıt yargılamasına ulaşabilmek için, 12 haftaya gereksinim olduğunu ileri sürerler (12). Diğer yandan, gerek hasta gerek klinisyenin anlamlı bir düzelme işareti görmeden o tedaviyi sürdürmesi zor, işbirliğinin bozulması, umutsuzluk ve suisidalitenin artması kaçınılmazdır. Günümüzde antidepresan akut tedavisinin yargılanma süresi 6-8 hafta olarak kabullenilmiştir. Yanıt hangi aşamada nasıl değerlendirilecektir? Thase ve ark.'ları, 6 haftalık antidepresan kullanımı sonunda, depresif belirtilerin %20-25'den az düzelmesini yanıtızsızlık, %25-40 arasında düzelmesini kısmen yanıt, %40-50'den fazla düzelmesini ise yanıt olarak nitelendirmektedirler (6). Nelson da, 4. haftada depresif skor düşüşü %20'nin altında kalan olguların yanıtızsız sayılması ve tedavinin düzeltilmesi gerektiğini vurgular (2). Bu durumda, yanıt yargılamasını subjektif izlemlerden, daha objektif ve kantitatif bir çizgiye çekmek, hastayı tedavi öncesinden başlayarak depresyon şiddetini ölçen skalalar ile izlemek ve tedavinin etkinliği konusundaki ilk yargılamayı 4. haftada

Tablo 3: TDD'ye Eşlik Eden Klinik Faktörler⁽⁸⁾

- 1) Yanlış tanı / Depresif alttip özelliklerine ilişkin eksik tanı
- 2) Yanlış tedavi tekniği:
 - a) Yetersiz işbirliği
 - b) Yetersiz antidepresan dozu ya da plazma düzeyi
 - c) Yetersiz kullanım süresi
- 3) Medikal hastalıkların ya da başka psikiyatrik bozuklukların eşlik etmesi
- 4) Birlikte kullanılan ilaçlarla etkileşim

yapmak uygun görünmektedir.

İkinci sorun, antidepresanı yeterli doz ya da kan düzeyinde kullanmaktır. Psikiyatrların yarısının antidepresanları terapötik pencere dışında, genellikle düşük bazen aşırı dozlarda kullandığı ortaya konmuştur. Yetersiz doz antidepresan kullanımı, TDD olgularının % 30-80'inde saptanmış ve genelde doz düzeltimi olguların yarısında iyileşmeyle sonlanmıştır (13). TSA'larda 150 mg/gün'lük dozun üstüne çıkma oranının pratikte düşük kaldığı, oysa 300 mg.'lık dozun 150 mg.'lık dozdan üstün olduğu, 150 mg TSA alanların 4. hafta sonunda % 20'si düzelirken, 300 mg alanların %50 sinin düzeldiği gösterilmiştir. 200-225 mg.'lık dozlarda bile, % 50 olguda terapötik kan düzeylerine ulaşamadığının saptanması düşündürücüdür. Sonuçta, bir direnç yarısından önce önemli bir yan etki olmayan hastalarda 300 mg. TSA eşdeğeri antidepresanının denemesi bir koşul görünmektedir (13). Hastaların ilacı metabolize etme farklılıkları nedeniyle, etkin dozun daha iyi bir değerlendirmesi, antidepresan serum düzeyini ölçmektir. Bu uygulama rutin tedavi programlarının bir parçası olmasa bile, TDD durumunda önemli bir araçtır. Ancak, bu konudaki veriler TSA'lara aittir ve bunlardan en iyi incelenmiş olanı da imipramindir. İmipramin ve demetile metabolitinin 200 ng/ml üstünde olması iyi yanıtla ilişkili iken, 250 ng/ml nin üstünde yan etki artmakta ama yanıt artmamaktadır. Nortriptilin de bu pencere daha çarpıcı olarak, 50-150 ng/ml arasında olup bunun altı ve üstü kötü yanıtla korrele etmektedir. Desipramin, amitriptilin ve metaboliti nortriptilin, doksepin ve metaboliti demetildoksepin için plazma konsantrasyonlarının 125 ng/ml üstünde olması gerektiği bildirilmekle birlikte, bunlardan yalnızca desipramin için sonuçlar net, diğerleri için daha çelişkili görünmektedir (2,13). MAOI'leri için de trombosit MAO aktivitesinin % 80'den fazla inhibe olduğu dozların daha etkin olduğu ileri sürülmüştür. Diğer yandan yeni antidepresanların optimal dozları daha belirsiz kalmaktadır. Özetle, eskiden uygun antidepresan dozu olarak kabul edilen 150 mg/gün imipramin ve eşdeğerleri, bugün düşük kalmaktadır. Günlük pratikte bu doz 200 mg/gün imipramin eşdeğerlerine ve rezistans durumunda 300'e çıkmıştır.

Özetle, tedavinin 2. haftasında ulaşılan optimal

Tablo 4: Antidepresan Terapötik Serum Düzeyleri⁽¹⁴⁾

Imipramin+desipramin	200-250 ng/ml
Nortriptilin	50-150 ng/ml
Desipramin	125 ng/ml ↑
Amitriptilin+nortriptilin	125 ng/ml ↑ (?)
Doksepin+demelil doksepin	125 ng/ml ↑ (?)

doz (150 mg/gün imipramin eşdeğeri) antidepresan uygulamasının 4. haftada yargılanarak, hızlı bir yanıt eğilimi (%40 ya da fazla düzelmeye) görülmüyorsa, dozun maksimal ya da tolere edilebilen en yüksek doza çıkılarak 6. haftaya ulaşılması uygun bir strateji gibi görünmektedir. Gerçi ogmentasyon için de 4. hafta önerilen bir başlama noktasıdır ancak, 6 haftalık tam doz uygulama yapılmadan ogmentasyon anlamlı görünmeyebilir ve antidepresan dozunun yan etki vb nedenle artırılmadığı ya da yanıt hızının en önemli sorun olarak görüldüğü durumlara sınırlı (6) bir strateji olarak algılanabilir.

ALTINCI-SEKİZİNCİ HAFTA

Maksimal doza çıkmış 6 haftalık bir antidepresan uygulanması yanıtın asıl yargılanma noktasıdır ve yeterli bir yanıt yokluğunda, evre-1 direnç durumunu gösterir.

BİRİNCİ EVRE DİRENÇİ (E-1)

Thase'e göre ogmentasyon (güçlendirme), temelde etkisiz kalan bir antidepresanın eklenen bir başka ajanla (lityum, T3, buspiron, pindolol, psikostimulanlar gibi) etkinliğinin artırılması anlamındadır. Ek (adjunctive) tedavi, antidepresan etkinliği artırmak için değil, depresyona eşlik eden diğer belirtileri azaltmak için tedaviye eklenen ilaçları (benzodiazepinlerle anksiyete, insomnia ve ajitasyonun düzeltilmesi gibi) anlatır. Birleşik (kombine) tedavi ise, iki ayrı etkinlik alanı birleştiğinde, bu alanlar için endike olan ajanların birlikte kullanılmasına başlanmasını ifade eder (psikotik depresyonda antidepresan-antipsikotik, ya da bipolar depresyonda antidepresan-lityum kullanımı gibi) (6).

Bir antidepresan denemesinin başarısız kalması durumunda, klinisyenin önünde şu seçenekler bulunur: Aynı gruptan bir başka antidepresana geçmek, farklı gruptan bir antidepresana geçmek, ogmentasyon, antidepresan kombinasyonları, EKT. Aynı gruptan bir ilaca yanıtızlılığın diğerine de yanıtızlılık anlamına gelmeyeceğine ilişkin veriler bulunsa da, eldeki antidepresan gruplarının yaygınlığı düşünülürse, farklı farmakolojik profildeki bir antidepresana geçmek daha akıllıca görünmektedir. Bu karar verildiğinde, Thase&Rush'ın 1997 sıralaması (5) (Tablo-2) dikkate alınarak, denemiş antidepresan gruplarının TSA, MAOI ve diğer grupları

içererek şekilde dağılımına dikkat etmek uygun görünmektedir. EKT, psikotik, suisidal ya da ilaç işbirliği veya yan etkisi sorun olan ağır bir depresyonda ön sıraya geçebilir. Antidepresan kombinasyonları ise, birlikte başlandığında kombine, etkisiz kalan bir antidepresana ikinci bir antidepresan eklendiğinde ogmentasyon tedavisi gibi görülebilir. Bu durumda ana ilgi, Evre-1 direncinde antidepresanı değiştirmek mi, ogmentasyona geçmek mi daha uygundur sorusunda yoğunlaşmaktadır.

Ogmentasyonun avantajları, ilaç kesimini izleyen muhtemel bir depresif şiddetlenmeden kaçınmak, bir yanıt alınacaksa bunu daha hızlı elde etmek gibi düşünülebilir. Buna karşılık, başka bir antidepresana geçmenin avantajları, muhtemel ilaç etkileşim ve yan etkilerinden kaçınmak, antidepresan ilaçların etkinlik açısından daha iyi araştırılmış ajanlar olması oysa ogmentasyon etkinliklerinin daha az kanıtlara dayanması, en iyi ogmentasyon başarısı olan %50'lik yanıtın, herhangi bir ikinci antidepresan denemesinde de elde edildiği şeklinde özetlenebilir (6).

Bu iki strateji etkinliğini karşılaştıran anlamlı bir çalışma henüz bulunmadığından, seçim için net ölçütler olmasa ve her iki stratejiyi savunan yazarlar bulunsada, Thase ve ark. m (6) yaklaşımı anlamlı gelebilir: Thase, bu süre sonunda yanıtızlık varsa antidepresanın değiştirilmesini, parsiyel bir yanıt varsa antidepresanın güçlendirilmesini (ogmentasyon) önermektedir.

Özetle, 6 haftalık maksimal ya da tolere edilebilen en yüksek doza çıkmış bir antidepresan uygulaması sonunda yanıt derecesinin yüksek olması (%40 ve üstü düzelmeye) tam yanıt için o ilaca devamını; parsiyel bir yanıtın varlığı (%20-40 düzelmeye) iki haftalık bir ogmentasyon denemesinin; yanıtızlık (%20 nin altında kalan bir düzelmeye) ise antidepresanın değiştirilmesinin doğru olacağını düşündürebilir.

OGMENTASYON (GÜÇLENDİRME)

Yeterli etkinlik gösteremeyen bir antidepresana başka bir ajan eklenerek, etkinin 2-3 hafta gibi kısa bir sürede artırılması stratejisi ogmentasyon (güçlendirme) adını alır. Bu amaçla çok sayıda ajan belli başarılarla denemişse de, bunlardan oldukça iyi incelendiği düşünülecek, lityum, tiroid hormonları, pindolol, buspiron, psikostimulanlar ve yeterince kanıtlanmamış olsa da popüler olan antidepresan kombinasyonları bugünkü temel ogmentasyon stratejilerini oluşturmaktadır (6).

Aşağıda incelenecek olan 7 ogmentasyon stratejisi bugün ön sırada düşünülecek yöntemlerdir. Bunlardan ilk ikisi (lityum ve T3) iyi incelenmiş ve güven verici, sonraki ikisi yeni, umut verici ve oldukça iyi incelenmiş (pindolol ve buspiron), beşin-

Tablo 5. Ogmentasyon Stratejileri⁽⁴⁾

oldukça iyi incelenmişler		
Stimulanlar	1960 lar	NA-jik güçlenme/ Serum TSA düzeyi ↑ (?)
Tiroid	1970 ler	NA-jik güçlenme/Subklinik hipotiridü düzelmesi/ Intraseföler tiroid etkinlik azaltımı
Lityum	1980 ler	5HT-jik güçlenme/fosfatidil inositol düzenlemesi
Buspiron	1990 lar	Parsiyel 5HT _{1A} agonizmi/ α -2 adrenerjik antagonizm
Pindolol	1990 lar	Somatodendrik 5HT _{1A} antagonizmi
diğerleri		
Antidepresan kombinasyonları		Popüler ama kanıtlanmamış
Östrojen		Peri-post menopozal kadında etkili
Testosteron		Kadınlarda sorunlu yan etkiler
Deksametazon ve ketokonazol		Hiperkortikolizmi olgularda etkili
Dopamin agonistleri		Retarde depresyonda etkili

cisi iyi incelenmemiş, yan etki sorunu daha fazla gibi düşünülen ama günlük uygulamalarda giderek yaygınlaşan ve ağır depresyonlarda güçlü bir yöntem gibi görünen (antidepresan kombinasyonları), diğer ikisi ise bunlar işe yaramaz ise düşünülebilecek, etkinlik kanıtları daha bulanık yöntemler gibi görünmektedir (antikonvulsanlar ile dopamin agonistleri ve stimulanlar).

1. LİTYUM OGMENTASYONU

Lityum en iyi incelenmiş ogmentasyon ajanı olup, 64 çalışmadaki 969 olgunun sonuçları etkinliğini doğrulamaktadır. TDD'deki etki oranı, %50'lik düzelmeye iyileşme olarak alınırsa %50, daha ileri bir düzelmeye ölçüt alınırsa %30'dur (15,16). Optimal doz ve serum Li düzeyi belirsiz görünse de, 250 mg/gün Li ile (ortalama 0.25 meq/lit) sonuçların plaseboya eşit, 750 mg/gün ile (0.4 meq/lit) üstü plasebodan üstün olduğu gösterildiği için (4), 750-900 mg/gün'lük doz ve 0.4 meq/lit üstündeki kan düzeyleri uygun görünmektedir. Tedaviye bu dozlarla başlayıp, 2 haftada sonuç yoksa kan Li düzeyini 0.6-1 meq/lit'e çıkarmak doğru bir strateji olabilir. Çünkü, etki hızı, olguların %37'sinde 2 gün içinde olmak üzere, yaklaşık %75'inde ilk 2 hafta içinde, kalan grupta ise, genellikle 6 hafta içindedir. Yanıt alındığında lityuma devam etme süresi belirsiz olup, bazı hastalarda lityum kesiminde nüks görülmemesi bireysel deneme gereğini göstermektedir. Lityum ogmentasyonuna iyi yanıt \neq rediktörleri bilinmemektedir. Bipolar olgular bir avantaj sunabilir ama tüm TDD olguları denemeye açık durmaktadır. Lityum ogmentasyonunun etki mekanizması da anlaşılmuş değildir (2,13). 5HT-jik bir güçlenme yaratarak etki ettiği savı doğrulanmamış olup, iki çalışmada lityum güçlendirmesinin 5HT-jik etkili antidepresanlarla, NA-jik etkili antidepresanlardan daha etkili olabileceği düşüncesi de desteklenmiştir (9,17). Böylece lityum ogmentasyonu her çeşit antidepresanla etkin olabilme potansiyelinde görünmektedir. Yan etki olasılığı çok yüksek değilse de, monoterapiye göre daha fazla ve özellikle yaşlı-

da lityum dozunu fazla yüksek tutmamak, SSRI'larla serotonin sendromuna dikkat etmek doğru bir yaklaşımdır. Mani-hipomani olguları bildirilmişse de bunlar yüksek bir oranda değildir (2,13).

2. TİROİD HORMONU OGMENTASYONU

TDD'de TSA+T3 ogmentasyonunu inceleyen 4'ü çiftkör kontrollü toplam 11 çalışmada %55-60 etkinlik bildirilmiştir. MAOI ve SSRI'larla da etkinlik bildiren olgu sunumları da bulunmaktadır. Bu ogmentasyonu plasebodan farksız bulan 2 çalışma ise yöntemsel açıdan eleştirilmiştir. Buna karşılık, pozitif çalışmalar için de, çoğu olgunun TDD sayılamaya çağrı, gerçek TDD'de yanıt oranının daha düşük kaldığı ileri sürülmüştür (2,10). Etkinlik üzerindeki bu kuşku, Joffe ve ark.'larının 1993'de, TSA'ya dirençli depresif olgularda T3 ogmentasyonunu plasebodan üstün ve lityum ogmentasyonuna eşit etkinlikte bulması (11) ile oldukça dağılmış ve T3 ogmentasyonu etkili bir yöntem olarak kabul edilmiş görünmektedir. Hipotalamusdan salınan TRH, ön hipofizden TSH salınımını uyarak, tiroidin iki ana hormonu tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3)'in salınımını sağlar. T4 fizyolojik olarak T3'e dönüşmektedir. Ancak, ilginç bir şekilde, Joffe ve Singer, T3'ün TSA'yı ogmente edici etkisini, T4'ünkünden üstün bulmuşlardır (18). T4 ogmentasyonunun da etkin olduğunu gösteren bir çalışma ise (17), hastaların genelde subklinik hipotiroidik olması nedeniyle, sonuçların ogmentasyondan çok, tiroid durumunun düzelmesiyle bağlantılı olabileceği düşüncesiyle eleştirilmiştir (10). T3 ogmentasyonunun da, subklinik hipotiroidisi olanlarda mı etkili olduğu sorusu, olguların ötiroid seçilmesi nedeniyle doğrulanmamış, subklinik hipotiroidin T3'e daha iyi yanıt için bir prediktör olup olmadığı sorusu da, çalışmalarda bu tip olgular dışlandığı için, test edilememiştir. Şimdilik yanıt prediktörü olarak anlamlı bir bulgu yoktur. (10). T3 için bir doz-yanıt ilişkisi saptanmamıştır ama, kabul edilen doz 25-50 μ g/gün'dür. T3'ün yaşam süresi kısa olmasına karşın gece tek doz kullanımı önerilmektedir. Joffe, bu çelişkiyi

belki reseptörleri sürekli işgal etmemenin ayrı bir terapötik bir etkisi olduğundan söz ederek yanıtlamaya çalışır (10). 25 µg/gün'lük bir dozda geçici başağrısı dışında bir yan etki olmadığı, yanıtın genellikle 2-3 haftada yargılanabileceği bildirilmektedir. Ancak, başarılı bir ogmentasyon durumunda T3'e ne süre devam etmek gerektiği ve uzun süredeki yan etkilerin neler olabileceği de belirlenmemiş olup, tiroidin düzenli kontrolü ve aylara uzamayan sürelerde kesim denemeleri önerilmektedir (10). T3 ogmentasyonunun da etki mekanizması bilinmemektedir. NA-jik sistem üzerine olası bir etki ya da subklinik bir hipotiroidinin düzeltilmesi gibi spekülasyonlar ileri sürülmüştür. Ancak, Joffe ve Sokolov, depresyonda aslında hipertiroidi belirtilerinin bulunduğunu, bunun kendini T4 yüksekliği, antidepresan tedavi sırasında T4'ün düşmesi, BOS TRH düzeyinin yüksek bulunması ve TRH'ya TSH yanıtının bulunması gibi işaretlerle ortaya koyduğunu, dolaşımdaki fazla T4'ün merkezi sinir sisteminde T3'e dönüşerek, T3 reseptörlerine etkideğini ileri sürerler. Bu durumda, T3 verilmesinin dolaşımdaki T4'ü azaltarak bu etkiyi normalleştirdiği speküle edilmiştir (2,10).

3. PİNDOLOL OGMENTASYONU

1990'larda ön plana çıkarak, ilk beş ogmentasyon arasında kendinden söz ettirmeyi başaran bu yöntemin, antidepresan etki mekanizmasının aydınlatılmasına kuramsal katkılarına karşın, gerçekte bir ogmentasyon olduğu kuşkuyla görünebilir. Çünkü, diğer ogmentasyon yöntemlerinden farklı olarak, temel kuramsal hedefi antidepresan etkiyi güçlendirmek değil hızlandırır ve pindolol kullanımına da tedavinin daha geç evrelerinde değil, antidepresanla birlikte başlamak önerilmektedir.

Antidepresanların eylem mekanizması olarak 90 başlarında ileri sürülen düşünce şöyleydi: Antidepresanlar monoamin (MA) gerilimini bloke eder. Bu, presinaptik otoreseptörleri aktive ederek, nöron ateşleme hızını düşürür. Bu olay geridenetim mekanizmasıyla postsinaptik reseptörlerin artış ya da duyarlılaşmasına neden olur. 2-3 haftalık bir gecikme süresinde presinaptik otoreseptörler duyarlılaşır ve nöron ateşleme hızı normale döner. Sonuçta normal işleyen nöron ateşlemesi, artmış postsinaptik reseptör etkinliği ile birleşince, antidepresan eylemi yaratan, daha yüksek düzeydeki bir MA-jik aktiviteyle sonlanır. Pindolol örneğinin getirdiği yeni görüşün farklılığı şudur: Yeni varsayım özellikle 5HT-jik nöron üzerine yoğunlaşmakta ve nöron ateşlemesini düzenleyen otoreseptörlerin somatodendrik 5HT-1A reseptörleri olduğunu kabul etmektedir. Antidepresan kullanımı ile 5HT gerilim blokajı bu inhibitör otoreseptörlerin uyarılarak nöron ateşlemesinin azalmasına neden olur ve 2-3 haftalık bir süre sonunda bu reseptörlerin duyarlılaş-

ması ile nöron ateşlemesi normale döner. Bu sırada postsinaptik reseptör sayı ya da duyarlılığında bir artma olmamıştır ama, normal ateşlemesine dönen nöronda TSA ya da SSRI'ların neden olduğu gerilim blokajı nedeniyle 5HT artması bulunmaktadır. MAOI'leri örneğinde ise, sinaptik aralıktaki 5HT artmasına yol açan, intranöronal yıkım azalmasıdır. Sonuç olarak, antidepresanın özelliğine göre değişik mekanizmalarla da olsa, artan monoaminerjik etkinlik antidepresan eylemi yaratarak, nöron ateşlemesini düzenleyen otoreseptörün başlangıçta uyarılıp ateşlemenin düşmesi ve sonra 2-3 haftada duyarlılaşarak ateşlemenin normale dönüşmesi de, antidepresan etkinin latent süresinden sorumlu olmaktadır. Pindolol, somatodendrik 5HT-1A otoreseptörlerini bloke eden bir ajan olduğu için, antidepresanla birlikte kullanımına başlanmasının, başlangıçtaki ateşleme düşmesini yani 2-3 haftalık latent süreyi engelleyerek, hızlı ve belki daha güçlü bir antidepresan etkiye yol açması beklenebilir (4). Pindololu güçlü ve zayıf 5HT gerilim blokerleri olan paroksetin ve nefazodon ile birlikte kullanılan 2 açık çalışmada, hastaların 1 hafta içersinde %50'den fazla düzeldiği, düzelleme hızının bu antidepresanların yalnız kullanımına göre anlamlı şekilde daha hızlı olduğu doğrulandı. Buna karşılık pindololun NA-jik bir antidepresan olan imipraminle kombinasyonu başarısız kaldı, yan etki ve depresyonun kötüleşmesiyle sonlandı. Bu veriler, pindolol ile serotonerjik bir antidepresanın etkisinin hızlandırılabilirliği görüşünü doğrulamaktadır. Pindolol bir β-bloker olmasına ve β-blokerlerin depresojenik olduğu düşünülmesine karşılık, antidepresan güçlendirici etkinliği açısından bu özelliği engelleyici görünmemektedir. Dirençli depresyonda ogmentasyon açısından bakıldığında, SSRI ya da MAOI'ne dirençli olgularda, tedaviye pindolol eklenmesinin 1 hafta içinde önemli bir düzelmeye neden olduğu ve çeşitli ogmentasyon denemelerine yanıtız kalmış TDD olgularında gene 1 hafta içinde önemli bir düzelleme bildirilmesi umut verici görünmektedir. Bu açıdan tek negatif çalışma, sertralinele yapılan ogmentasyonun sonuçsuz kılmasıdır. SSRI'larla yapılan 5 çiftkör plasebo kontrollü çalışmanın 4'ünde pindolol ile antidepresan etkinin hızlandığı savı doğrulanmıştır. 1 ay sonundaki düzelen hasta sayısı açısından antidepresan monoterapisi ile fark olmadığı ya da pindolol grubunun daha üstün olduğu bulguları bildirilmiştir. Özetle, pindololun özellikle SSRI'larla kombinasyonun antidepresan etkiyi hızlandırabileceği ve bazı TDD olgularında ogmentasyonunun denenebileceği anlaşılmaktadır. Ancak, etki mekanizması nedeniyle, antidepresan 2-3 haftadır kullanmakta olan bir hastada etkisiz kalması beklenebilir ve kullanımına antidepresanla birlikte başlanması önerilmektedir. Bu durumda yanıtız kalman değil de, yeni başlanan bir antidepresana

eşlik etmesi planlanabilir ama yanıt alınsa da, bu yeni antidepresana mı, kombinasyona mı yorulmalıdır? Kısaca yöntemin kuramsal çekiciliklerine karşın, TDD de etkinliği test beklemektedir. Etkinliğin 1 haftada belirginleşip, 3 haftada tamamlanacağı düşünülmüştür. Doz, yarı ömrü kısa olduğu için 3x2.5 mg/gün, yaşlıda 2x2.5 mg/gün olarak bildirilmektedir. Yan etki nadir olup, nabız ve kan basıncı izlenmelidir, bazan anksiyete ve insomnia görülebilir. Sorunlu hasta grubu, bronkospazmı provoke edebileceği ve adrenerjik ajanlarla girişimi beta-bloker özelliğiyle etkisizleştirilebileceği için astım, gene aynı ajanlarla tedaviyi engellemesi nedeniyle ciddi allerji, beta-bloker özelliğiyle kardiyak ileti bozukluğu, gene beta-bloker özelliğiyle hipoglisemi belirtilerini maskeleyebileceği için diabetes olarak özetlenebilir. Ani kesiminde hızlı bir kötüleme bildirilebilmesi nedeniyle, 2 hafta içinde doz azaltımı ile kesim doğru görünmektedir. İyi yanıt durumunda ne süre kullanılması gerektiği ise belirsizdir (2,4).

4. BUSPİRON OGMENTASYONU

Pre ve postsinaptik 5HT-1A reseptörlerinin parsiyel agonisti olan bupironun, antidepresanlar gibi ve pindololun tersine, somatodendrik (presinaptik) 5HT-1A reseptör uyarılmasına neden olarak, nöron ateşlenmesinin 2-3 haftalık düşüşünü yaratması beklenir. Buna karşılık, postsinaptik 5HT-1A reseptörlerini de uyarma gücünün postsinaptik reseptör yanıtını artırması beklenir. Böylece 5HT-jik bir güçlenmeye neden olurken, major metaboliti 1-pp (pirimidinil piperazin)'nin α -2 adrenerjik agonist olması nedeniyle NA-jik bir güçlenmeye de yol açması umulabilir. Bu özellikleriyle, antidepresan ilaçlara benzer bir eylem profilindedir. Nitekim, 30-90 mg/gün'lük dozlarda bupiron monoterapisinin belli bir antidepresan güçte olduğu da ileri sürülmektedir. Bupironun pindolol ile kombinasyonunda ise, pindolol postsinaptik değil yalnızca presinaptik 5HT-1A reseptörlerine etkiğinden, etkiyi hızlandırması ve bupironun postsinaptik etkisi dokunulmadan kaldığı için antidepresan eyleminin bozulmaması beklenebilir. Bu görüşü test eden bir çalışmada bu kombinasyonla hızlı bir antidepresan eylem bildirilmiştir (4). TDD ve ogmentasyon açısından ise, 3 çalışmada genellikle SSRI'larla denemiş ve %65-80'e çıkan etkinliği ile lityum ya da T3 güçlendirmesine benzer değerlerde görülmüştür. Yan etki seyrek olup, başdönmesi, bulantı, başağrısı, mani ve 5HT sendromu risklerinden oluşmaktadır. Sorun, etkinliği doğrulayan çiftkör plasebo kontrolü çalışmaların bulunmamasıdır. Etki, genellikle 30 mg/gün ile ve 3 haftada ortaya çıkmaktadır (2,11).

5. ANTİDEPRESAN KOMBİNASYONLARI

Yan etkilerinin yüksekliği nedeniyle, TSA'ların depresyon tedavisindeki yerleri giderek geriler görünmesine karşın, yeni ve daha az yan etkili anti-

depresanların, özellikle ağır depresyondaki etkinliğinin TSA larda daha düşük olduğu düşüncesi sili-nememiştir. Nitekim, Anderson'un 101 çalışma üzerindeki metaanalizi, TSA etkinliğini SSRI'lardan hafifçe yüksek, en belirgin farkın ciddi depresyonda ve ilaç olarak klomipramin ile olduğunu ortaya koymaktadır (19, 20). TSA'ların bu etki üstünlüğünü yaratan özellikleri ne olabilir? Bu ilaçlar hem NA hem 5HT'ye etkindir. Bu durumda, depresyon bu iki MA ile birden mi ilişkilidir? Özellikle depresyonun şiddeti arttıkça her iki MA'da işe karışmakta mıdır? Yoksa, NA-jik ve 5HT-jik ayrı depresyon tipleri mi bulunmakta, bu nedenle TSA'lar daha geniş bir spektruma mı etkili olmaktadır? İlk düşünce test edilmemiş görünmektedir. İkinci varsayım ise önceki araştırmaların yoğun ilgi konusu olmuş, ancak çalışmalar böylesi iki ayrı tip depresyon varlığını doğrulayamamışlardır (8).

Gene de, dirençli depresyonların zorlaması ile, noradrenerjik ve serotonerjik etkili antidepresan kombinasyonlarının uygulamalarda şaşırtıcı bir başarı göstermesi, konuyu yeniden ilginçleştirmiş görünmektedir. Gerçekten de, TSA'ya dirençli 30 olguda, tedaviye fluoksetin eklenmesi ile %90 olgunun yanıt verdiğinin bildirilmesi (4) ardından, TSA ve EKT'ye yanıtız kalan 8 dirençli depresyon olgusunda, TSA'ya SSRI eklenince %100 yanıt bildirilmesi (1), bunu izleyen bir çalışmada desipramin + fluoksetin tedavisinin desipramin monoterapisine göre daha hızlı ve etkin bulunması (13) ilgi çekmiştir. Buna karşılık çiftkör kontrollü bir çalışmada, fluoksetine yanıtız kalan olgularda lityum ya da desipramin ogmentasyonları başarısız olarak bildirilmişse de (2) bu çalışmadaki ogmentasyon dozlarının düşük olması, sonuçların eleştirilmesine neden olmuştur (20).

Özetle, NA-jik etkili TSA'ya direnç durumunda bir SSRI'nın, ya da tersine SSRI'a direnç durumunda NA-jik etkili bir TSA'nun tedavide eklenmesi, ogmentasyon ya da ikinci bir antidepresana geçiş durumunda ortalama yanıt beklentisi olan %50'nin üzerinde, ortalama %80'lik bir başarı sağlar ve bu özellikle ağır depresyonlarda geçerli gibi görünmektedir. Sorun, oldukça yaygın bir kullanımı olan bu stratejinin güvenilir çalışmalarla yeterince kanıtlanmamış ve daha çok gözlemlere dayanıyor olmasıdır (20). Bir başka dezavantaj, bu kombinasyonda yan etki riskinin daha yüksek olduğu inancı ve bu nedenle ogmente edilen ilaç dozunun minimal tutulması önerisidir. Örneğin önerilmiş desipramin dozu 25-50 mg/gün'dür. Oysa Nelson, 75-120 mg/gün desipramin ile etkinliğin çok daha yüksek olduğunu işaret eder (20). Bizim gözlemlerimiz de SSRI'lar ile NA-jik antidepresan olarak ülkemiz keşullarında seçilebilecek olan imipramin ve literatürde çalışılmadığı görülen maprotilinin 50-120 mg/gün'lük dozlarda, anlamlı bir yan etki gözler meksizin başarılı sonuçlar verebildiği yönündedir.

Gene de etkinlik ve yan etki konusunun netleşmesi, bu konudaki çiftkör kontrollü çalışmalara gereksinmektedir.

Literatürde SSRI ile kombinasyonu, her ikisinin birine dirençli olgularda etkili bulunan bir başka antidepresan bupropiondur. Bupropionun etki mekanizması belirsiz kalmakla birlikte, DA geri alım blokajı ile etkilediği ileri sürülmüştür. %70'lik bir başarıdan söz edenler olmakla birlikte, yan etki ve tedavi terkinin yüksek bildiren çalışmalar da vardır. Yan etki yüksekliğinin bupropion dozunun yüksek olması ile ilişkili olduğu, maksimal 450 ve optimal dozu 300-400 mg/gün olan bu ilacın, kombinasyonda 250 mg/günü geçmeyecek şekilde kullanımının uygun olduğu düşünülebilir. Benzer şekilde TDD için önerilen bir başka antidepresan kombinasyonu, TSA+venlafaksindir.

Antidepresan kombinasyonuna iyi yanıt durumunda, yanıtız kalınmış olan ilk antidepresanın yavaş bir azaltımla kesilerek, ikinci antidepresanla monoterapi avantajı görünmektedir. Ancak, denemeler bu stratejinin olguların ancak yarısında geçerli olduğunu, diğerlerinin kombine tedaviye devamı gerektirdiğini işaret etmektedir. Teknik olarak, ikinci eklenen antidepresanın küçük dozda başlayıp yanıt durumuna göre yavaş artırılması; 2D6 yoluna pek etkimeyen sertralin ve fluvoksamin gibi bir SSRI ya da venlafaksin kullanılıyorsa, TSA dozunun optimal ya da bunun %75'i düzeyine kadar artırılabilir, diğerlerinde daha düşük tutulabileceği önerilmektedir (20).

6. ANTIKONVULSAN OGMENTASYONU

Duygudurum düzenleyicilerinin eylem mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konudaki bir varsayım, bilişsel-algısal süreçlerin, limbik sistem içinde başlıca amigdala merkezli, korteks-amigdala arasındaki etkileşim ile yönetildiği düşüncesine dayanmaktadır. Kognitif süreçlere afektif yanıt boyutunu düzenleyen bu sistemde, karbamazepin ve valproatın amigdaldaki kindling işleyişini inhibe edebildiklerinin gösterilmesi, duygudurum düzenleyicilerinin olumsuz emosyon ve kavramsallaştırmayı azaltarak, yani kognitif-algısal etkilere emosyonel yanıt aşırılığını düşürerek etdikleri varsayımını ortaya atmıştır.

Karbamazepin ve valproatın akut depresyondaki monoterapi sonuçları, bazan antidepresanlarla benzer düzeydeki bir etkinliği gösterse de, genelde düşük bir etkinlikte kalmıştır. Buna karşılık, kronik ve tedaviye dirençli olgularda ogmentasyonlarının başarılı olabildiği gözlemleri bulunmaktadır. Bunun özellikle bipolar depresyonlarda netleştiği gözlemleri de bildirilmiştir. Diğer yandan, duygudurum düzenleyici yeni antikonvulsanlar olan, lamotrijin ve gabapentinin antidepresan özelliklerinin daha belirgin olduğu da ileri sürülmektedir. Buradaki

sorun da henüz etkinliği gösteren güvenilir çalışmaların bulunmaması ve sonuçların gözlemlere dayanmasıdır. Karbamazepin ogmentasyonunda anımsanması gereken, TSA düzeylerini %50 düşürüp, SSRI ile kullanımda kendi serum düzeyinin artabileceğidir. MAOI ile pek etkileşmemekte, trazodon düzeyini artırabilmekte ve mianserin ve bupropion düzeyini düşürebilmektedir. Buna karşılık valproat, TSA kan düzeyini %50 artırabilmekte, SSRI ile kullanımında kendi kan düzeyi artabilmekte ve bupropion düzeyini de yükseltebilmektedir (3).

Özetle, antikonvulsan ogmentasyonu TDD da denenebilecek bir strateji olarak, kanıtları yetersiz kalsa da, etkileşim konusuna dikkat edildiğinde test edilebilecek bir yöntem olarak görünmekte, ancak bu açıdan daha geri sıralarda bulunmaktadır.

7. DOPAMİNERJİK AGONİST VE PSİKOSTİMULAN OGMENTASYONU

Dopaminerjik agonistlerden, bromokriptin ve piribedil monoterapileri bazı depresyonlarda antidepresan bir etkinliğe işaret etmişse de, TDD'da ogmentasyon denemeleri bulunmamaktadır. Buna karşılık, bromokriptinden 20-30 kat güçlü bir DA agonisti olan pergolid, TDD'da antidepresanlara eklenince etkili bulunmuştur. Psikostimulanlardan dekstroamfetamin, metilfenidat ve pemolin ise, depresyonda kendi başlarına etkisiz bulunurken, SSRI ve MAOI ile ogmentasyonda, dirençli olgulardaki %50-80'lik bir etkinlik göstermişlerdir. Ne var ki, bu etkinin geçici olduğu, ancak %10 hastanın düzelmesini koruyabildiği, ayrıca yan etki olasılıkları bulunduğu da düşünüldüğünde cazip bir yöntem gibi görünmemektedirler. Başlıca yan etkiler, empotans, ortostatik hipotansiyon, kan basıncı yükselmesi, sersemleme, bellek sorunları, dengesizlik, somnambulizm, insomnia, bitkinlik, kilo alma ya da verme, anoreksia, ajitasyon, mani ve psikoz olarak özetlenebilir. Dozlar, pergolid için, 0.05 mg/gün başlayıp, bölünmüş dozlarla ve yavaş artımla (2-3 günde bir 0.1 mg/gün) maksimal 5 mg/güne çıkmak; bromokriptin için 2x1.25 mg/gün başlayıp, 2 haftada bir 1.25 mg/gün artımla maksimal 20-30 mg/gün'e çıkmak; dekstroamfetamin için 2.5 mg/gün ve metilfenidat için 5 mg/gün başlayıp, yavaş artımla her ikisi için de maksimal 60 mg/gün'e çıkmak; pemolin için 18.75 mg/gün ile başlayıp, yavaş artımla maksimal 112.5 mg/g'e çıkmak şeklinde önerilmektedir. Son doz saat 20.00'den önce alınmalıdır. Etkinlik bir kaç gün içinde test edilebilir, etkin bulunması halinde tedavinin süresi ise bilinmemektedir (21-40). Prediktör bilinmemekte, retarde TDD bir endikasyon olarak önerilebilmektedir (6). Özetle, ancak diğer yöntemlerin işe yaramadığı durumda düşünülebilecek bir strateji olarak ele alınabilir.

**İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Biriminin
TDD Olgularına Yaklaşımı:**

İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Biriminin TDD olgularına yaklaşımı ve uygulamaları zaman içerisinde şu ilkelere yönelmiştir:

1. Depresyon tanı ve şiddetini kesinleştir.
2. Antidepresan seçimi (Eşlik eden durum ve ilaçlar- Depresyon alttipi- Önceki antidepresan yanıtları- Yan etkiler- Maliyet)
3. İşbirliğini sağla (1 haftada optimal doza yüksel- Aileyle işbirliği-Gerekirse hospitalizasyon)
4. 2-4 haftalarda optimal dozda kal
5. Değerlendirme (4. Hafta):
 - a. Belirgin yanıt eğilimi var (HRSD skorları %50 ya da fazla düştü)
AYNI DOZ DEVAM
 - b. Belirgin yanıt eğilimi yok (MAKSİMAL YA DA TOLERE EDİLEBİLEN EN YÜKSEK DOZA ÇIK)
6. Değerlendirme (6. Hafta):
 - a. HRSD düşüşü %50 ya da fazla-AYNI DOZ DEVAM
 - b. HRSD düşüşü %25-50 - OGMENTE ET.
 - Lityum 900 mg/gün, 1 hafta bekle -Hızlı yanıt yok- Kan lityum düzeyini 0.8 meq/l'te getir, 2 hafta bekle
 - SSRI-Noradrenerjik bir antidepresan kombinasyonu, 3 Hafta
 - HRSD düşüşü%25 den az:

TDD FAKTÖRLERİNİ TEKRAR İNCELE- İLAÇ DEĞİŞTİR

7. Değerlendirme (9. Hafta)
 - a. HRSD düşüşü%50 ya da fazla-AYNI TEDAVİYE DEVAM
 - b. HRSD düşüşü%50 den az:
 - BAŞKA GRUPTAN BİR ANTİDEPRESANA GEÇ
 - EKT'YE GEÇ (Depresyon şiddeti zorlayıcı, hastanın talebi var)

KAYNAKLAR

1. Rouillon, F., Gorwood, P. The use of lithium to augment antidepressant medication. J. Clin. Psychiatry, 1998;59 (suppl. 5):32-41.
2. Quitkin, F.M., McGrath, P.J., Stewart, J.W., et al. Chronological milestones to guide drug changes: when should clinicians switch antidepressants? Arch Gen Psychiatry, 1996;53:785-792.
3. Targum, S.D., Greenberg, R.D., Harmon, R.L., et al. Thyroid hormone and the TRH stimulation test in refractory depression. J. Clin. Psychiatry, 1984;45:345-346.
4. Thase M.E., Howland, R.J., Friedman, E.S. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. J. Clin. Psychiatry, 1998;59 (suppl. 5):5-15.
5. Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). Psychopharmacology: The fourth generation of progress. New York: Raven: 1995:1081-1097.
6. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. J. Clin. Psychiatry 1997;58(suppl. 13):23-29.
7. Nierenberg, A.A., Dougherty, D., Rosenbaum, J.F. Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. J. Clin. Psychiatry, 1998;59 (suppl. 5):51-59.
8. Weilburg, J.B., Rosenbaum, J.F., Eiederman, J., et al. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. J. Clin. Psychiatry, 1989;50:447-449.
9. Nobler MS, Sackeim HA. Refractory depression and electroconvulsive therapy. In: Nolen WA, Zohar J, Roose S (eds). Refractory depression. Chichester: John Wiley & Sons: 1994:69-82.
10. Ontiveros, A., Fontaine, R., Elie, R. The addition of lithium to fluoxetine or desipramine. Acta Psychiatr Scand 1991;83:188-192.
11. Sussman, N., Joffe R.T. Augmentation of antidepressant medication. J. Clin. Psychiatry, 1998;59 (suppl. 5):3-5.
12. Georgotas A, Friedman E, McCarthy M, et al. Resistant geriatric depressions and therapeutic response to monoamine oxidase inhibitors. Biol Psychiatry, 1983;18:197-205.
13. Rosenbaum JF, Fava M, Nierenberg AA. The pharmacologic treatment of mood disorders. In: Jefferson JW, Greijl JI, eds. Annual of drug therapy, vol.1. Philadelphia: W Saunders, 1994: 17-51.
14. Roose SP, Glassman AH. Treatment with tricyclic antidepressants: Defining the refractory patient. In: Nok WA, Zohar J, Roose SP (eds). Refractory depression. Chichester: John Wiley & Sons: 1994:31-36.
15. Nelsen MR, Dunner DL. Treatment resistance in unipolar depression and other disorders. The Psychiatric Clinics North America, 1983;16:541-566.
16. Nemeroff CB. Augmentation regimens for depression. Clin Psychiatry, 1991;52(suppl. 5):21-26.
17. Sussman, N. Anxiolytic antidepressant augmentation. Clin. Psychiatry, 1998;59 (suppl. 5):42-50.

18. Joffe, R.T. The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. *J. Clin. Psychiatry*, 1998;59 (suppl. 5):26-31.
19. Anderson, I. SSRIs in depression: what can we learn from meta analysis. Presented at the 6th World Congress of Biological Psychiatry; June 23, 1997, Nice, France.
20. Nelson, J.C. Pharmacologic augmentation strategies in depression. In: Dunner DL, Rosenbaum, JF, eds. *Annual of drug therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 69-84.
21. Nierenberg, A.A., Dougherty, D., Rosenbaum, J.F. Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J. Clin. Psychiatry*, 1998;59 (suppl. 5):51-59.
22. Blier, P., Bergeron, R. The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J. Clin. Psychiatry*, 1998;59 (suppl. 5):16-25.
23. Dietrich, D.E., Emrich, H.M. The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J. Clin. Psychiatry*, 1998;59 (suppl. 5):51-59.
24. Fava, M., Rosenbaum, J.F., Grossbard, S.J., et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression, a double blind, controlled study. *Am J psychiatry*, 1994;151:1372-1374.
25. Fawcett J. Progress in treatment-resistant and treatment-refractory depression: We still have a long way to go. *Psychiatric Annals* 1994;24:214-216.
26. Katona, C.I.E., Abou-Saleh, M.T., Harrison, D.A., et al. The benefit of lithium carbonate adjunct in refractory depression-fact or fiction? *Can J Psychiatry*, 1986;31:416-418.
27. Gold MS, Pottash ALC, Extein I. Hypothyroidism and depression. *JAMA*, 1981;245:1919-1922.
28. Hornig-Rohan M, Amsterdam JD. Clinical and biological correlates of treatment-resistant depression: An overview. *Psychiatric Annals* 1994; 24: 220-227.
29. Joffe, R.T., Singer, W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychol Res*, 1990;32:241-251.
30. Stein, G., Bernadt, M. Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression: a controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br J Psychiatry*, 1993;162:634-640.
31. Katz, M.M., Koslow, S.H., Frazer, A. Onset of antidepressant activity: reexamining the structure of depression and multiple actions of drugs. *Depression and Anxiety*, 1997;4:257-267.
32. Nelson, J.C., Mazure, C.M., Bowers, M.B., et al. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1991;48:303-307.
33. Nelson, J.C. Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic combinations. *J. Clin. Psychiatry*, 1998;59 (suppl. 5):65-69.
34. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: Definition and treatment approaches. *J. Clin. Psychiatry* 1990;51(suppl. 6):39-47.
35. Nierenberg, A.A., Fava, M., Alpert, J., et al. Early nonresponse to fluoxetine predicts poor eight week outcome. *Am J psychiatry*, 1995;152:1500-1503.
36. Quitkin FM. The importance of dosage in prescribing antidepressants. *Br J Psychiatry*, 1985;147:593-597.
37. Seth, R., Jennigs, A.L., Bindman, J., et al. Combination treatment with noradrenaline and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. *Br J Psychiatry*, 1992;161:562-565.
38. Shapria B, Kindler S, Lerer B. Medication outcome in ECT-resistant depression. *Convulsive Ther*, 1988;4:192-198.
39. Joffe, R.T., Singer, W., Levitt, A.J., et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1993;50:387-393.
40. Yazıcı, O., Arıcıoğlu, F., Gürvit, G., et al. Noradrenergic and serotonergic depression ? *J Affect Disord*, 1993;27:123-129.