

# Tek uçlu Dirençli Depresyonda Kombine İlaç Kullanımları

Özcan Uzun<sup>1</sup>

## ÖZET:

Tek uçlu dirençli depresyonda kombine ilaç kullanımları

Uygun antidepresan tedavi almalarına karşın önemli bir oranda depresif hastanın tedavisinde başarısız kalmaktadır. Majör depresif hastaların yaklaşık %30'u antidepresan tedavilere cevap vermemektedir. Antidepresan tedavilerle 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 veya kombinasyon tedavisi bu alternatif yöntemlerden biridir. Bu yazıda lityum, tiroid hormonu gibi bilinen güçlendirme yöntemlerinin yanı sıra pindolol, atipik antipsikotik ilaçlar ve psikostimülanlarla güçlendirme gibi yeni yöntemler gözden geçirilecektir.

**Anahtar sözcükler:** tedaviye direnç, depresyon, güçlendirme, ilaç kombinasyonu

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S48-S50

## ABSTRACT:

Drugs combinations for treatment-resistant unipolar depression

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. 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 or drug combination 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, atypical antipsychotics and psychostimulant augmentation of antidepressant treatment is reviewed in view of the literature.

**Key words:** treatment-resistance, depression, augmentation, drug combination

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S48-S50

<sup>1</sup>Dr.,GATA Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Özcan Uzun, GATA Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara - Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: ozcanuzun@gmail.com

## GİRİŞ

Majör depresyonda hastaların yaklaşık üçte biri ilk uygulama antidepresana iyi yanıt vermemekte ve yalnızca %25-50'sinde iyileşmeye ulaşabilmektedir. STAR-D çalışması, depresyon için mevcut tedavi yöntemlerinin daha önceleri bildirilenden daha az etkili olduğunu göstermiştir. Kümülatif düzelme oranları I. aşamada %33, IV. aşamada %67 oranında bulunmuştur (1).

### Dirençli Tek uçlu Depresyonda Antidepresan Güçlendirme

Güçlendirme, antidepresan ilaca eklenen başka bir ajanla antidepresan etkinliğin artırılmasıdır. Tedaviye kısmi yanıt alınan veya dirençli olgularda, öncelikle güçlendirme önerilmektedir. Başlıca güçlendirme seçenekleri şunlardır;

#### I. Lityum

Bu strateji, lityumun bir trisiklik antidepresana (TSA) eklendiğinde sinerjik bir etkisi olduğuna dair rasyonel nörokimyasal hipoteze dayanmaktadır. Lityumun serotonerjik transmisyon üzerinde güçlendirici etkisi bulunmaktadır ve TSA postsinaptik serotonin reseptör duyarlılığını artırır (2).

STAR-D çalışmasında, III. aşama bir strateji olarak lityum güçlendirmesi triiyodotironin (T3) güçlendirmesi ile karşılaştırılmıştır. Bu hastalar önceki en az iki antidepresan denemesinde iyileşme olamamıştır. Lityum ile remisyon hızları hafif düzeyde kalmış ve T3 güçlendirmesinden anlamlı fark göstermemiştir (3).

#### II. Tiroid Hormonları

Bu alanda T3, T4'den daha etkilidir. Bu tedavide T3 dozu 25-50 mcg/gün olmalı ve 3 hafta sonra tedaviye yanıt gözden geçirilmelidir. En az 8-12 hafta kullanmaya devam edilmelidir.

TSA'ya yanıtı hızlandırmak için T3 kullanılan 6 çalışmanın meta analizi yapılmıştır. Çalışmaların 5'inde yanıt hızını artırmakta anlamlı etki görülmüştür. Etki kadınlarda özellikle dikkate değerdir (4). Ancak, TSA'ların T3 ile güçlendirilmesine ilişkin veriler ikna edici değildir. İki güçlendirme çalışması selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte T3 verilmesinin yanıtta hızlanmaya yol açacağını ortaya çıkarmıştır (5). Ancak, Joffe ve ark. 5 haftadır kullanılan antidepresana yanıt vermeyen, psikotik olmayan majör depresif bozukluk hastalarında 2 haftalık randomize, çift-kör, plasebo kontrollü güçlendirme çalışması yapmıştır (6). Hastalar dört farklı güçlendirme olasılığından birine (37.5 µg/gün T3, 600 mg/gün lityum, 37.5 µg/gün T3 ve 600 mg/gün lityum kombinasyonu ya da plasebo) randomize edil-

miştir. Bu çalışmada tedavi grupları arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Buna rağmen, bu tek-kör çalışmada T3 güçlendirilmesine randomize edilen hastalarda yan etkiler daha az ve çalışmadan çıkma oranı daha düşük bulunmuştur.

### III. Pindolol

Beta adrenerjik reseptör blokörüdür. Pindololun SSRI tedavisinde yanıtın başlangıcını hızlandırmak için kullanıldığında etkili olduğu gösterilmiş, ancak dirençli hastalarında etkili bulunmamıştır. Geretsegger ve ark. tarafından yapılan yeni bir randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, yatan hastalarda tedavi başlangıcında paroksetinin pindolol ile güçlendirilmesi başarısız olmuştur (7).

### IV. Buspiron

Postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptör kısmi agonistidir ve 5-HT salınımını modüle etmektedir. Antidepresan etkinliği yüksek dozlarda (60–90 mg/gün) görülmesine karşın, güçlendirme yönteminde 25–50 mg/gün yeterli olmaktadır. Tedaviye yanıt için 3 hafta beklenmelidir. Anksiyete ve SSRI'ya bağlı cinsel işlev bozukluğuna olumlu etkileri vardır (4).

Ancak, Landen ve ark., 119 hastada SSRI başarısızlığının ardından yapılan buspiron güçlendirmesinin plasebodan daha etkili olmadığını saptamıştır (8). Buspiron güçlendirmesi STAR-D çalışmasının II. aşamasında kullanılmıştır. Toplam düzelleme hızı ümit verici görünse de, güçlendirme için seçilen hastalarda iyileşme oranı düşük olmuştur.

### V. Atipik Antipsikotikler

Serotonerjik transmiseyona bağlı antidepresan benzeri etkileri nedeniyle son zamanlarda güçlendirme tedavilerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmalardan gelen veriler risperidon, olanzapin, ketiapin, aripiprazol ve ziprasidonun SSRI'ya yanıt vermeyen olgularda etkili olduğunu düşündürmektedir. Güçlendirme çalışmalarındaki tipik dozlar risperidon için 0.5–2.0 mg/gün, olanzapin için 5–20 mg/gün, ketiapin için 50–400 mg/gün, aripiprazol için 10–30 mg/gün ve ziprasidon için ise 40–160 mg/gün'dür. Risperidon, olanzapin ve ketiapinin dirençli olgularda güçlendirme ajanları olarak etkinliği randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda desteklenmiştir (9,10).

Randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada aripiprazol güçlendirme ajanı olarak kullanılmıştır. Çalışmada aripiprazol alan hastalarda, plaseboya kıyasla, depresyon puanlarında anlamlı bir azalma görülmüştür (11). Veriler bazı antipsikotiklerin güçlendirme için etkinliğini gösterme konusunda örtüşse de, klinisyenin ortaya çıkan önemli yan etkileri dikkate alması gerekir.

### VI. Psikostimülanlar

Modafinil, dopamin reseptör agonisti olan ilaçlar beyin sapındaki dopamini etkileyerek mizacı uyarmaktadır. Narkolepsi ve uyku apnesinin gün içi uyku ataklarını düzenlemekte kullanılır.

maktadır. Dirençli depresyonda güçlendirme tedavisinde orta derecede etkili bulunmuştur (12). Modafinil depresyondaki yorgunluk ve uykululuk gibi özgül rezidüel belirtileri hedeflemedeki etkinliği açısından test edilmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında modafinilin majör depresif bozukluğu olan hastalarda rezidüel yorgunluk ve gün içi uykululuğu iyileştirdiği belirtilmektedir. Fava ve ark., majör depresif bozukluğu olan 136 hastadan oluşan bir örnekleme, antidepresan tedaviye kısmi yanıtı takiben ek modafinil (100–400 mg) ile 6 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapmıştır. Birinci haftada uykululuk ve ikinci haftada yorgunlukta, plaseboya kıyasla, başlangıca göre anlamlı bir ortalama iyileşme bulunmuştur, ancak sonlanım noktasında böyle bir iyileşme saptanmamıştır (13).

Metilfenidat ve dekstroamfetamin etki güçlendirmede küçük serilerde test edilmiştir. Stimülanlar genellikle anejrik ya da yorgun hastalarda kullanılmıştır. Patkar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, SSRI'ya dirençli majör depresif bozukluk hastaları randomize olarak uzun salınımlı metilfenidat (18–54 mg/gün) ya da plasebo gruplarına ayrılmıştır. Yanıt hızları metilfenidat ile %40, plasebo ile %23 olmuş, ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (14).

### VII. Antikonvülzanlar

Bu ilaçlar, travma sonrası stres bozukluğu, dürtü kontrol bozuklukları, alkol bağımlılığı ve sınırda kişilik bozuklukları gibi ekhastalık durumları düşünüldüğünde öncelikli olarak tercih edilebilir. Valproik asit diğer psikotropik ajanlarla birlikte yaygın olarak kullanılmakta ve iyi tolere edilmektedir (15).

Lamotrijinin az ya da çok antidepresan etkinliği vardır. Birkaç geriye dönük çalışma lamotrijinin güçlendirme ajanı olarak etkili olduğunu düşündürmektedir. Santos ve ark.'nın yaptığı 8 haftalık randomize, çiftkör, plasebo kontrollü bir çalışmada, daha önce en az iki antidepresan denemesine yanıt vermeyen 34 hastada lamotrijin (200 mg/gün) güçlendirmesinin etkileri araştırılmıştır (16). Yazarlar çalışmanın sonunda yanıt hızlarında lamotrijini destekleyen farklılıklar bulamamıştır.

### VIII. Diğer Ajanlar

Bromokriptin, amantadine, östrojen, testosteron, dihidroepiandrosteron (DHEA), glukokortikoidler, inositol, ketamin infüzyonu ve omega-3 yağ asitlerinin anekdotal kullanımları vardır (17–19).

### Dirençli Tek uçlu Depresyonda İlaç Kombinasyonları

Antidepresan etkinliği olan iki veya daha fazla ilacın bir arada kullanılması, farklı mekanizmaları harekete geçirerek tedavi yanıtını artırmaktadır. İlaç kesilmesine bağlı çekilme belirtileri olmaması, etkinin hızlı başlaması ve kısmi yanıt alınan ilaca devam edilmesi avantajları arasında sayılırken; güvenilir çalışmalarla yeterince desteklenmemesi, kombine ilaç kullanımının ne kadar süreceği ve ilaç dozları konusundaki belirsizlik, tedavi

maliyetindeki artma, hasta uyumunun azalması ve ilaç etkileşim riski dezavantajlarından (20).

STAR-D'nin II. aşamasında, sitalopramla tam düzelmeyen olgularda, sitaloprama 12 hafta süreyle, bupropion eklendiğinde, %34 düzelmeye sağlanmıştır. Ancak, bu basamaktaki SSRI ile buspiron güçlendirmesi de benzer başarıyı gösterdiğinden, birleştirme stratejisi güçlendirmeye üstün görünmemektedir.

STAR-D'nin IV. aşamasında, daha önce üç antidepresan uygulamayla tam düzelmeyen olgularda, venlafaksin ile mirtazapin kombinasyonu ya da tranilsipromine geçiş stratejileri karşılaştırılmıştır. Düzeltme oranı venlafaksin-mirtazapin kombinasyonu ile ortalama %14.7, tranilsipromin ile %10.3 şeklinde benzer bulunmuştur. Etkinliğin düşük kalması, bu olguların yüksek derecede dirençli özellikleriyle açıklanmıştır (21).

Dirençli olgularda kombine tedavileri araştıran Dodd ve ark. 8 kontrollü, 16 açık uçlu çalışmanın sonuçlarını derlemiştir (22). Bu derlemeden ortaya çıkan sonuçlar şunlardır:

1. Moklobemid ile trisiklik, tetrasiklik, sertralin, fluvoksamin kombinasyonları tedaviye iyi yanıt vermekte ve iyi tolere edilmektedir. Ancak, moklobemid ile paroksetin veya fluoksetin

kombinasyonlarında ciddi yan etkiler ortaya çıkmaktadır.

2. MAOI ile TSA kombinasyonlarında ciddi yan etkiler ortaya çıkmakta, serotonin sendromu meydana gelme olasılığı artmaktadır.

3. Bupropion ile sitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin veya venlafaksin kombinasyonları iyi tolere edilmektedir.

4. Yüksek doz SSRI veya SSRI ile SNRI kombinasyonuna mirtazapin eklendiğinde %50'ye yakın yanıt alınabilmektedir. Ancak, bazı hastalar kilo alımı ve sedasyon nedeniyle tedaviyi yarım bırakmaktadır.

5. Reboksetin ile SSRI kombinasyonunda tedaviye yanıt ile ilgili veriler çelişkilidir. Yüksek doz reboksetinde yan etkiler meydana gelmektedir.

## SONUÇ

Antidepresan tedavilerle ilgili etkinlik sorununun aşılmasını güçlendirme ve kombinasyon tedavileri umut vericidir. Bu tedaviler arasında lityum, atipik antipsikotikler ve tiroid hormonları; etkileri çalışmalarla en fazla destek bulan ajanlardır.

## Kaynaklar:

- Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243-52.
- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:935-40.
- Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR-D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1519-30.
- Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, Lima MC. Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:415-28.
- Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001;158:1617-22.
- Joffe RT, Sokolov ST, Levitt AJ. Lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants. *Can J Psychiatry* 2006;51:791-3.
- Geretsegger C, Bitterlich W, Stelzig R, et al. Paroxetine with pindolol augmentation: a double-blind, randomized, placebo controlled study in depressed in-patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:141-6.
- Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:664-8.
- Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:253-9.
- Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:826-31.
- Marcus RN, McQuade RD, William C, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive treatment in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:243-5.
- DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, et al. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1057-64.
- Fava M, Thase ME, DeBattista C, et al. Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19:153-9.
- Patkar AA, Masand PS, Pae CU, et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:653-6.
- Ros S, Agüera L, de la Gandara J, Emilio Rojo J, de Pedro JM. Potentiation strategies for treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112(Suppl.428):14-24.
- Santos MA, Rocha FL, Hara C. Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10:187-90.
- Fleck MP, Horwath H. Pharmacologic management of difficult to- treat depression in clinical practice. *Psychiatric Services* 2005;56:1005-11.
- Keitner GI, Mansfield AK. Management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35:249-65.
- Mathys M, Mitchell BG. Targeting treatment-resistant depression. *J Pharm Pract* 2011;24:520-33.
- Thase ME. Antidepressant combinations: widely used, but far from empirically validated. *Can J Psychiatry* 2011;56:317-23.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR-D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1531-41.
- Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord* 2005;89:1-11.