

# Depresif Bozuklukların Tedavisinde Psikostimulanlar

## *Psychostimulants in the Treatment of Depressive Disorders*

Okan Ekinci, Aslı Erkan Ekinci, Selahattin Bölek

### Özet

Uygun doz ve sürede antidepresan tedaviye rağmen depresif hastaların yaklaşık %50-60'ında yeterli tedavi cevabı sağlanırken, sadece %35-40'ında remisyona ulaşılır. Psikostimulanlar depresyon tedavisinde rezidüel belirtilerin iyileştirilmesi ve tedavi cevabını hızlandırmak için aday ilaçlardır. Klinisyenler günümüzde onaydışı olarak psikotimulanların ve alternatiflerini depresyonda güçlendirici tedavi olarak kullanmaktadırlar. Bu yazıda psikostimulan ajanların bipolar ve unipolar depresyonda etkinliği gözden geçirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Depresyon, metilfenidat, modafinil, psikostimulanlar.

### Abstract

Despite antidepressant therapy of appropriate trial duration and dose optimization, 50-60% of depressed patients have an adequate treatment response, whereas only 35-40% achieve remission. Psychostimulants have been suggested as potential candidates to promote acceleration of response and to alleviate residual symptoms of depression. Nowadays, clinicians often consider the off-label use of stimulants or stimulant alternatives as adjunctive antidepressants. In this review study, we reviewed the available literature on the efficacy of these agents for treatment of refractory unipolar and bipolar depression.

**Key words:** Depression, methylphenidate, modafinil, psychostimulants.

**PSİKOSTİMULAN İLAÇLAR** psikiyatride kullanılan en eski ilaçlardır. Yirminci yüzyılın erken dönemlerinde amfetaminin keşfini takiben bu ve benzeri ilaçlar narkolepsi, yorgunluk ve depresif bozuklukların tedavisinde oldukça geniş olarak çalışılmıştır. Tıp dışında ise, psikostimulanlar yirminci yüzyılın ortasındaki mücadele döneminde savaş gücünün gerekli bir parçası olarak silahlı kuvvetlerin üyeleri ve işçiler tarafından büyük oranda kullanılmıştır (Rasmussen 2008).

Psikostimulanların sentezini ve salınımını takiben, uzun dönem etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin yeterli kanıt olmamasına rağmen antidepresan etki sağlamak için de kullanılmışlardır. Psikostimulanlar öfori sağladıkları ve yorgunluğu azalttıkları için depresyonda ideal tedavi yöntemi gibi yorumlanmış ancak bu etkilere tolerans geliştiği ve bununda doz artırımına ve bazen de bağımlılığa neden olduğu çok çabuk fark edilmiştir. 1950'li yıllarda depresyon tedavisinde monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve trisiklik antidepresanlar (TSA) kullanılmaya başlanmıştır ve psikostimulanlar ikinci

ve hatta üçüncü sıraya gerilemişlerdir. Ayrıca amfetaminlerin yasadışı kullanımlarının yaygınlaşması sonrası, bu ajanların temini ve bulundurulması daha sıkı denetlenmiş ve kullanımları daha da azalmıştır. Günümüzde depresyon tedavisinde MAOI ve TSA'ların yerini seçici serotonin geri alım inhibitör (SSRI) grubu ilaçlar almış, psikostimulanların rolü daha da azalmıştır. Psikostimulanlar çoğunlukla dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve narkolepsi tedavisinde kullanılmaktadırlar, depresyon içinse kabul edilebilir veya faydalı tedaviler olarak nadiren göz önünde tutulurlar (Fawcett ve ark. 1991, Habel ve ark. 2011).

Son yıllarda amfetamin ve türevi psikostimulanlara (diğer adıyla “gerçek psikostimulanlar”) alternatif olarak modafinil ve atomoksetin de dirençli depresyonda kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde modafinil narkolepsi, obstruktif uyku apnesi ve hipersomnia için, atomoksetin ise yalnızca DEHB tedavisi için onay almıştır. Bununla birlikte çeşitli çalışmalar bu ilaçların depresyonda güçlendirici ajan olarak potansiyel rollerini araştırmıştır (Rasmussen 2008).

Bu gözden geçirme yazısında, psikostimulanların (amfetamin ve türevleri, metilfenidat, modafinil ve atomoksetin) depresyon tedavisindeki rolleri ile ilgili güncel bilgiler özetlenmiştir. Modafinil, atomoksetin ve “gerçek” psikostimulanlar arasında etki mekanizması ve tedavi edici etkiler açısından olası farklılıklar da tartışılmıştır.

## Psikostimulanların Farmakolojik Özellikleri

Amfetamin ve türevleri dopamin, noradrenalin ve serotoninin geri alımını inhibe edip salınımlarını arttırarak santral sinir sistemini aktive ederler. Bu, retikuler aktive edici sistem, nucleus accumbens ve prefrontal kortekste dopaminin düzeyini arttırır. Psikostimulanlar postsinaptik sinir ucunda dopaminin hücre içi salınımını da arttırırlar. Ayrıca amfetamin ve türevleri dopaminin hücre içi monoaminooksidaz ile yıkımını azaltıp sinaptik aralıkta konsantrasyonunu da arttırırlar (El-mallakh 2000, Trivedi ve ark. 2013).

Çok yaygın şekilde bir psikostimulan olarak sınıflandırılmasına rağmen modafinil amfetamin benzeri ilaçlardan önemli noktalarda farklılık gösterir. Amfetamin türevlerinden farklı biçimde modafinilin noradrenalin veya dopamin salınımına neden olmadığı veya sterotipiye tetiklemediği ve muhtemelen histamin salınımı ve noradrenalin reseptörlerinde agonizma yoluyla etki ettiği düşünülmektedir (Fava ve ark. 2005). Atomoksetin ise başlıca prefrontal kortekste olmak üzere nöroepinefrin geri alımını seçici olarak inhibe eder. Bu grup ilaçlar nucleus accumbensteki dopamin miktarını arttırmazlar ve klasik psikostimulanların aksine uyamıklığı sağlayan bazı beyin bölgelerini seçici olarak aktive ettikleri düşünülmür (Michelson ve ark. 2007).

## Depresyon Tedavisinde Psikostimulanların Monoterapi Olarak Kullanımı

Literatürde major depresyonda monoterapi olarak psikostimulanların kullanımını değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genel olarak psikostimulanlar ve plasebo arasında anlamlı etkinlik farkı bulunmadığı rapor edilmiştir. Waishvani ve arkadaşlarının çalışmasında atipik depresyonlu hastalarda modafinil ile plasebo karşılaştırılmış ve modafinilin Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D) ve Klinik global iyileşme skalası (CGI-S) skorlarında anlamlı düzelme sağladığı bildirilmiştir. Buna

rağmen tüm çalışmalar birlikte ele alındığında depresyonda amfetamin benzeri psikostimulanların ve modafinilin monoterapi olarak kullanımını destekleyen kanıtlar oldukça zayıftır (Hare ve ark. 1962, Kaplitz 1975, Mattes 1985, Wagner ve Rabkin 2000, Kafman ve ark. 2002, Vaishvani ve ark. 2006).

**Tablo1. Depresyonda Güçlendirici Ajan Olarak Psikostimulanlar**

| Çalışma                 | Örneklem                                     | İlaç                                  | Doz<br>(mg/gün) | Desen                                     | Sonuç   |
|-------------------------|--|---------------------------------------|-----------------|---|---|
| DeBattista ve ark. 2004 | MDB'lu 35 ayaktan hasta                      | Modafinil+ çeşitli AD                 | 100-400         | Açık çalışma                              | Anlamli düzelmeye %42 (HAM-D de %50 azalma)   |
| Gwirtsman ve ark. 1994  | MDB'lu 20 yatan hasta                        | Metilfenidat +çeşitli TSA             | 10-30           | Açık çalışma                              | TSA cevabı hızlandırmış %63 (HAM-D'de %50 azalma)   |
| Rasmussen ve ark. 2005  | 21 MDB ayaktan hasta                         | Modafinil +çeşitli AD                 | 100-400         | Varolan AD ilaca ekleme                   | Hastaların %43'ünde düzelmeye %43 hastada MDI 'da %50'de fazla azalma izlendi   |
| Fava ve ark. 2007       | SSRI'a kısmi cevap vermiş 311 depresif Hasta | Modafinil veya plasebo ekleme         | 200             | 8 haftalık çift kör RKÇ                   | Modafinil>plasebo HAM-D ye göre %44 modafinil'e %36 plaseboya cevap izlendi   |
| DeBattista ve ark. 2003 | AD'a kısmi cevap vermiş 136 depresif Hasta   | Modafinil veya plasebo                | 100-400         | 6 haftalık çift kör paralel karşılaştırma | Yorgunluk için Modafinil>plasebo Depresyon için Modafinil=plasebo %71 hastada modafinil'e %61 hastada plaseboya cevap izlendi |
| Schwartz ve ark. 2004   | SSRI ile sedasyon olan 19 MDB hasta          | Modafinil +çeşitli AD                 | 50-400          | Açık çalışma                              | Duygudurum ve yorgunluk için yardımcı %71 hastada HAM-D'de %50 den fazla azalma   |
| Frye ve ark. 2007       | 85 tedaviye dirençli bipolar depresyon       | Mevcut DDD' e Modafinil ya da plasebo | 100-400         | Çift kör plasebo kontrollü RKÇ            | Gruplar arasında %50 klinik düzelmeye oranı açısından anlamlı farklılık   |
| Calabrese ve ark. 2010  | 257 tedaviye dirençli bipolar –I depresyon   | Mevcut DDD + armodafinil /plasebo     |                 | Çift kör plasebo kontrollü RKÇ            | Gruplar arasında klinik iyileşme oranı açısından anlamlı farklılık  |
| Fawcett ve ark. 1991    | Depresif 32 Hasta                            | Pemolin veya deksamfeta-              | 18.75-112.5;    | Açık çalışma                              | İyi tolere edilen etkin adjuvanlar %78' i 6 ay boyunca semptomsuz   |

|                          |  | min MAOI ekleme                                     | 5-40    |                                | kaldı  |
|--------------------------|--|---|---------|--------------------------------|--|
| Postolache ve ark. 1999  | 9 ayaktan depresif hasta                                   | Sertralin metilfenidat ile güçlendirilmiş           | 10      | Çift kör plasebo kontrollü RKÇ | Hiçbir hastada hızlı veya ek cevap sağlamadı<br>Hiçbir hastada %50'den daha fazla HAM-D azalması yok   |
| Markowitz ve Wagner 2003 | 27 bipolar ya da unipolar depresif hasta                   | Varolan AD'a modafinil ekleme                       | 200-400 | Açık çalışma                   | İyi tolere edildi ve etkindi<br>%41 hastada GAF'da 61 den daha fazla puan  |
| Price ve Taylor 2005     | 45 major depresif hasta                                    | Monoterapi ya da anti-depresanlara ekleme           | 50-450  | Retrospektif                   | İyi tolere edildi ve etkin bulundu<br>BDI da istatistiksel anlamlı düzelmeye sağladı   |
| Konuk ve ark. 2006       | 21 major depresif hasta                                    | Çeşitli AD lara ekleme tedavisi                     | 100-200 | Açık çalışma                   | Rezidüel yorgunluk ve uyku halinde etkin<br>%76.4 hasta HAM-D de anlamlı düzelmeye izlendi   |
| Patkar ve ark. 2006      | 60 tedaviye dirençli depresif hasta                        | AD'lara Metilfenidat XR ya da Plasebo               | 18-54   | Çift kör plasebo kontrollü RKÇ | İyi tolere edildi, ancak etkinlik plasebo ile aynıydı<br>%40 hastada metilfenidat'a<br>%23 hastada plaseboya cevap   |
| Parker ve Brotchie 2010  | 50 tedaviye dirençli bipolar ya da unipolar depresif hasta | AD a metilfenidat ya da dextroamfetamin             | 18-54   | İleriye dönük                  | MADRS skorlarına göre Hastaların %34 ü anlamlı düzelmeye sağlandı.   |
| Trivedi ve ark. 2013     | 129 kısmi cevap veren major depresyon                      | SSRI'a lis-dexamfetamin                             |         | Çift-kör plasebo kontrollü     | MADRS skorlarında anlamlı düzelmeye  |
| Ravindran ve ark. 2008   | 145 tedaviye dirençli hasta                                | ADlara Osmotik salınımlı metilfenidat ya da plasebo | 18-54   | Çift kör plasebo kontrollü RKÇ | MADRS, CGI-S, CGI-I, MAF, AES Plasebo ile arasında anlamlı fark yok, yorgunluk ve apati hariç Plaseboya göre MAF ve AES skorlarında anlamlı düzelmeye sağladı. |
| Fava ve ark. 2005        | 2 çalışmada-ki 348 depresyon hastasının verileri           | SSRI modafinil ya da plasebo eklenmiş               | 100-400 | Çift kör plasebo kontrollü RKÇ | İyi tolere edildi ve plaseboya üstün bulundu<br>Plaseboya göre HAM-D'de 1.haftadan itibaren anlamlı düzelmeye  |

|                         |  |   |         |                                |   |
|-------------------------|--|---|---------|--------------------------------|---|
| Thase ve ark. 2006      | 194 SSRI'a cevapsız major depresyon hastası              | SSRI'a moda-finil ya da plasebo eklenmiş                | 100-400 | Çift kör plasebo kontrollü RKÇ | İyi tolere edildi ve plaseboya üstün bulundu<br>%70 hasta HAM-D, MDRS, ESS, FSS skorlarında modafinil'e cevap alınmış |
| Abolfazli ve ark. 2011  | 46 unipolar depresif hasta                               | Fluoksetin 40 mg/gün'e modafinil ya da plasebo eklenmiş | 400     | Çift kör plasebo kontrollü RKÇ | Gruplar arasında başlangıç ve son değerlendirme arasında HAM-D skorlarında anlamlı klinik düzelme                     |
| Michelson ve ark. 2007  | 146 sertraline kısmi cevap veren unipolar depresif hasta | Sertraline atomoksetin ya da plasebo eklenmiş.          |         | Çift kör plasebo kontrollü RKÇ | HAM-D skorlarında Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı.  |
| Papakostas ve ark. 2006 | 12 AD'a kısmi cevap vermiş hasta                         | Mevcut AD a atomoksetin eklenmiş                        |         | Açık çalışma Geriye dönük      | HAM-D ve BFI skorlarında anlamlı düzelme  |
| Carpenter ve ark. 2005  | 15 AD a kısmi yada hiç cevap vermeyen depresif hasta     | Mevcut AD a atomoksetin eklenmiş                        |         | Açık çalışma prospektif        | Başlangıç ve son değerlendirme IDS skorlarında anlamlı düzelme  |

AD: antidepresan; RKÇ: Randomize çift kör çalışma; DDD:duygudurum düzenleyici; MDB: major depresif bozukluk; TSA:trisiklik antidepresan; SSRI: serotonin geri alım inhibitörü; BDI: Beck depresyon envanteri; HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği; MADRS: Montgomery Asberg depresyon ölçeği; BFI: Kısa yorgunluk envanteri; IDS: Depresif belirti ölçeği; CGI-S: Klinik global iyileşme skalası

## Depresyonda Adjuvan Tedavi Olarak Psikostimulan Kullanımı

Çok sayıda çalışma modafinil de dahil olmak üzere çeşitli psikostimulan ilaçların adjuvan tedavi olarak depresyon tedavisindeki yerlerini araştırmıştır (Fawcett ve ark. 1991, Gwirtsman ve ark. 1994, Postolache ve ark. 1999, DeBattista ve ark. 2003, Markovitz ve Wagner 2003, Schwartz ve ark. 2004, DeBattista ve ark. 2004, Rasmussen ve ark. 2005, Fava ve ark. 2005). Bu çalışmalar iki grup halinde incelenebilirler. İlk grup daha önce ilaç kullanmamış hastalarda antidepresanlarla birlikte kullanımlarında artmış etkinlik olup olmadığını değerlendiren çalışmalar, diğer grup ise antidepresanlara hiç cevap vermemiş tedaviye dirençli hastalar ya da kısmen cevap vermiş hastalarda etkinliği veya cevabı sağlayıp sağlamadıklarını değerlendiren çalışmalarıdır (Tablo.2).

Fawcett ve arkadaşları (1991) en az 4-6 haftalık TSA tedavisi sonrası cevap alınmayan unipolar veya bipolar depresif hastaları değerlendirmişlerdir. Bu hastalara MAOI ile pemolin ya da dextroamfetamin kombinasyonu verilmiş ve hastaların %78 inde 6 ay devam eden pozitif cevap alınmıştır. Diğer bir çalışmada ise SSRI tedavisi alan 7 depresif hastanın tedavisine psikostimulan eklenmesi sonucu anlamlı klinik düzelme rapor edilmiştir. Bu çalışmada özellikle vakaların yorgunluk ve apati belirtilerinin düzelmiştir.

Pozitif antidepresan etkinin kalıcı olması ve tolerans gelişmemesi ve ilaç arama davranışının gözlenmemesi de avantajlar olarak belirtilmiştir (Masand ve ark. 1998).

Güncel bir çalışmada 23 unipolar 27 bipolar depresyonlu hastada psikostimulanlar monoterapi ve kombine tedavi olarak kullanılmış. Tüm hastalar önceki antidepresan tedaviye yan etki geliştirmiş hastalardı ve unipolar depresif hastalar melankolik özellikli hastalardan seçilmişti.44 katılımcı metilfenidat 6 tanesi amfetaminle tedavi edilmiş. Ortalama 57 haftalık takip süresinin ardından 17 hastanın açık bir düzelme 14 hastanın ise kısmi düzelme gösterdiği rapor edilmiştir. Belirgin iyileşme gösteren 17 kişinin 7'sinin monoterapi olarak psikostimulan alması ise dikkat çekici olarak yorumlanmıştır (Parker ve Brotchie 2010).

Ravindran ve arkadaşları (2008) yaptıkları çift kör kontrollü çalışmada 1 ile 3 arasında başarısız antidepresan tedavi almış 145 major depresif hastayı değerlendirmişlerdir. Tüm katılımcılara yeterli dozdaki antidepresana ek olarak metilfenidat yada plasebo verilmiş ve Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) değerlendirmelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Apati ve yorgunlukta ise anlamlı düzelme izlenmiştir. Benzer bir sonuç Patkar ve arkadaşları (2006) tarafından da bildirilmiştir. Bu negatif sonuçlara karşın 2013 yılında yapılan bir çiftkör randomize çalışmada plasebo ile karşılaştırınca uzun etkili lisdexamfetaminin (20-60 mg), 8 haftalık essitalopram tedavisine kısmi cevap vermiş depresif hastalarda anlamlı klinik düzelme sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada EKG ve laboratuvar tetkiklerinde değerlendirilmiş ve plasebo ile lisdexamfetamin arasında yan etki açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (Trivedi ve ark. 2013). Madhoo ve arkadaşları ise depresif hastalarda anti-depresanlara eklenen lisdexamfetaminin depresyonda klinik düzelme sağlamanın yanında bilişsel yetilerdeki kaybı da iyileştirdiğini bildirmişlerdir (Madhoo ve ark. 2014).

Debattista ve arkadaşları (2004) modafinilin (100-400 mg/gün) depresyon ve yorgunlukta etkinliğini antidepresana kısmi cevap vermiş unipolar depresif hastalarda değerlendirmiş ve ikinci haftanın sonunda anlamlı Hamilton depresyon ölçeğinde (HAM-D) düzelme rapor etmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada dördüncü haftanın sonunda Stroop teste de belirgin düzelme olduğu izlenmiştir. Bu durumu yazarlar modafinilin depresyonla ilişkili kognitif bozuklukta da yararlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Benzer bir sonuç açık bir çalışmada da bildirilmiştir (Markovitz ve ark. 2003). Fava ve arkadaşları (2007) iki modafinil güçlendirme çalışmasından elde ettikleri 348 hastanın verilerini geriye dönük olarak analiz etmişlerdir. Çalışmada Epworth uyukuluk ölçeğinde 10 un üzerinde puan alan ve yorgunluk ciddiyet ölçeğinden 4 ün üzerinde puan alan vakalar değerlendirmeye alınmıştır. 1. Haftada ve çalışma sonunda modafinil grubunda Klinik global iyileşme skor puanlarına göre tedaviye cevap verenlerin oranı plaseboya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (1. Hafta; %21'e karşı %10, Son değerlendirme %42 'e %31). HAM-D ve Epworth uyukuluk ölçeği puanlarında da modafinil grubunda hem 1. Haftada hem son değerlendirmede istatistiksel anlamlı düşüş sağlanmıştır. Yorgunluk ölçeğinde ise 1. hafta belirgin düzelme sağlandıysa da bu düzelmenin son değerlendirmede plasebodan farklı olmadığı bildirilmiştir. Yazarlar bu durumu toleransla ilişkilendirmişlerdir. Güncel bir çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada fluoksetin 40 mg/gün alan hastaların (n=46) tedavisine 400 mg/gün modafinil tedavisi eklenmiş ve sonuçta modafinilin bilinen uyanıklık sağlayıcı etkisinden bağımsız olarak, HAM-D ile değerlendirilmiş depresif belirtilerde anlamlı iyileşme gözlenmiştir.

Çalışmada modafinil kullanan hastaların %36'sının 6. Haftanın sonunda tam belirti remisyonu gösterirken plasebo grubunda hiçbir hastada remisyon gözlenmemesi dikkat çekicidir (Abolfazli ve ark. 2011).

Bipolar depresyonda manik nöbet tetiklenme riski nedeni klinisyenler geleneksel yaklaşımları tercih ederler. Ancak son yıllarda alternatif yaklaşımlar da gözönünde tutulmaya başlanmıştır. 2000 yılında yapılan bir açık çalışmada 14 bipolar depresyon olgusu devam eden duygudurum düzenleyici ilaçlara 5-10 mg/gün ortalama dozda metilfenidat eklenerek değerlendirilmiştir. 12. Haftanın sonunda HAM-D ile yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamlı değişiklik bulunamamıştır. Çalışma sonunda sadece bir olguda manik hecme ortaya çıkmıştır (El-Mallakh 2000). Geriye dönük yapılan diğer bir çalışmada ise mevcut antidepresana eklenmiş metilfenidat ya da amfetaminin rezidüel depresyonu ve ilaca bağlı sedasyonu belirgin düzelttiği rapor edilmiştir (Carlson ve ark. 2004).

Frye ve arkadaşları (2007) 85 bipolar depresyon hastasını değerlendirdikleri plasebo kontrollü bir çalışmada depresif belirtilerde anlamlı klinik düzelmeye ulaştığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmadaki hastaların bir kısmı duygudurum düzenleyiciye ek olarak antidepresan tedavi alırken bir grup hasta sadece duygudurum düzenleyici alıyordu. Ortalama 177 mg/gün modafinil kullanılan çalışmada plasebo ile kıyaslandığında depresyon tedavisinde daha yüksek cevap ve remisyon oranları rapor edilmiştir (%43.9'a karşı %22.7 cevap; %39'a karşı %18 remisyon oranı). Yorgunluk ve uykululuk ölçeklerinde plasebo ile farklılık olmayışı yazarlar tarafından modafinilin duygudurum üzerinde bağımsız bir etkisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Modafinilin R izomeri olan olan armodafinili bipolar depresyonda güçlendirici ajan olarak değerlendirmiş yalnızca bir randomize plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada 257 bipolar depresyon hastasının aldıkları kombinasyon tedavisine (olan-zapin ve lityum yada divalproat) plasebo yada armodafinil eklenmiştir. Bu çalışmada armodafinil grubunda suicidal fikirler ve depresyon insidansı açısından plasebo ile farklılık olmadığı rapor edilmiştir. Ancak uykusuzluk, huzursuzluk ve anksiyete ise armodafinil grubunda daha yüksek oranlarda rapor edilmiştir (Calabrese ve ark. 2010).

Son zamanlarda daha sık kullanılmaya başlayan atomoksetinle ilgili ise literatürde yalnızca bir randomize kontrollü çalışmaya rastlandı. Etkin doz ve sürede sertralinin 8 haftalık tedavisine rağmen ısrarcı depresif belirtiler gösteren 146 hasta atomoksetin (40-120 mg/gün) veya plasebo eklemesi sonrası karşılaştırılmıştır. 8 haftanın sonundaki değerlendirmede gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (Michelson ve ark. 2007). İki açık çalışmada ise atomoksetinin depresyonda pozitif etkinliği olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların küçük örneklemlili ve takip süresi kısa çalışmaları olması bulgularının dikkatli yorumlanmasını gerektirmektedir (Carpenter ve ark. 2005, Papakostas ve ark. 2006).

Tümüyle değerlendirildiğinde az sayıda çalışmanın randomize-çift kör olması gibi metodolojik yetersizliklere rağmen son yıllarda depresyon tedavisinde psikostimulanların adjuvan olarak kullanılması desteklenmeye başlamıştır. Ayrıca çalışmalardan bazıları yorgunluk belirtisinin ciddiyetini de depresyon hastalarını değerlendirirken dikkate almışlar ve daha önce antidepresanlara bağlı sedasyon yaşayan hastalarda özellikle psikostimulanlardan fayda gördüklerini bildirmişlerdir. Esasında bu çalışmalarda psikostimulanların kullanımında tek şüphe götürmez ve açık fayda yorgunlukla ve uykululukla

ilişkili belirtileri azaltmalarıdır. (DeBattista ve ark. 2004, Schwartz ve ark. 2004, Rasmussen ve ark. 2005, Fava ve ark. 2005, Konuk ve ark. 2006, Fava ve ark. 2007).

**Tablo2. Eştanı-Depresyon Tedavisinde Uyarıcılar**

| Çalışma                             | Olgular  | İlaç                              | Doz<br>mg/gün   | Desen             | Ölçek | Sonuç   | Düzelme<br>hasta % |
|-------------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------|-------------------|-------|---|--------------------|
| Macleod<br>1998                     | Son dönem<br>kanserli 26<br>yatan hasta          | MPH                               | 5-20            | Açık<br>çalışma   |       | Yüksek dozlar gerekmesine rağmen<br>duygudurum ve enerjide düzelme<br>%27 hasta CGI-S de anlamlı ya da orta<br>düzeyde iyileşme |                    |
| Homsı ve<br>ark. 2000               | İleri evre<br>kanserli 41<br>depresif<br>hasta   | MPH                               | 10-30           | Açık<br>çalışma   |       | Klinisyen değerlendirmesi ile İleri evre<br>kanserdeki depresyonda etkin tedavi<br>%73 hasta çökkün olmadığını bildirdi.        |                    |
| Olin ve<br>Masand<br>1996           | 59 kanserli<br>depresif<br>yatan hasta           | Dexamfe-<br>tamin veya<br>MPH     | 2.5-20;<br>5-30 | Geriyeye<br>dönük |       | İyi tolere edilen ve etkin tedavi seçenek-<br>leri olduğu bulundu.<br>%73 hastada anlamlı ve etkin iyileşme                     |                    |
| Fernandez<br>ve ark<br>1987         | 30 depresif<br>kanser<br>hastası                 | MPH                               | 30-80           | Açık<br>çalışma   |       | İyi tolere edilen ve etkin bir tedavi<br>seçeneği olduğu bulundu.<br>%77 hastada anlamlı ve etkin iyileşme                      |                    |
| Meyers ve<br>ark. 1998              | 30 beyin<br>tümörlü<br>hasta                     | MPH                               | 20-60           | Açık<br>çalışma   |       | Nöropsikol. testler ve BDI ile ölçülen<br>Nörodavranışsal fonksiyonları ve depres-<br>yonu iyileştirdiği bulundu                |                    |
| Woods ve<br>ark. 1986               | 66 depresif<br>dahili ya da<br>cerrahi<br>hasta  | Dexamfe-<br>tamin veya<br>MPH     | 2.5-30;<br>5-30 | Geriyeye<br>dönük |       | İyi tolere edildi ve etkin bulundu<br>CGI-S ile %48 hastada anlamlı düzelme   |                    |
| Masand ve<br>ark. 1991              | 198 depresif<br>dahili ya da<br>cerrahi<br>hasta | Dexamfe-<br>tamin veya<br>MPH     | 2.5-30;<br>5-30 | Geriyeye<br>dönük |       | İyi tolere edildi ve etkin bulundu<br>CGI-S ye göre %70 hastada anlamlı<br>düzelme  |                    |
| Rosenberg<br>ve ark.<br>1991        | 29 depresif<br>dahili yada<br>cerrahi<br>hasta   | MPH                               | 10              | Geriyeye<br>dönük |       | İyi tolere edildi ve etkin bulundu,<br>Deliriyöz hastalarda düşük etkinlik,<br>CGI-S ye göre %55 hastada anlamlı<br>düzelme     |                    |
| Rothens-<br>hausler ve<br>ark. 2000 | 7 depresif<br>yoğun<br>bakım<br>hastası          | MPH                               | 2.5-15          | Açık<br>çalışma   |       | Hızlı etkinlik ve iyi tolerabilite<br>CGI-S ye göre %71 hastada anlamlı<br>düzelme  |                    |
| Wagner<br>ve<br>Rabkin<br>1997      | 23 HIV'li<br>depresif<br>hasta                   | Dexamfe-<br>tamin veya<br>plasebo | 5-40            | RKÇ               |       | Dexamfetamin >Plasebo<br>%73'e<br>%27 hastada<br>Düzelme (HAM-D ile değerlendirme)  |                    |
| Wagner<br>ve<br>ark. 2000           | 24 HIV'li<br>depresif<br>hasta                   | Dexamfe-<br>tamin                 | 5-30            | Açık<br>çalışma   |       | Etkin ve hızlı başlangıçlı etki<br>HAM-D,CGI-S ye göre %75 hastada<br>düzelme   |                    |



|                     |                          |                            |                 |                                 |   |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------|---------------------------------|---|
| Grade ve ark. 1998  | 21 inmeli hasta          | MPH/<br>plasebo            | 5-30            | Çift kör Plasebo. kontrollü RKÇ | HAM-D sonuçlarına göre Metilfenidat=plasebo                                 |
| Lazarus ve ark.1992 | 10 inmeli depresif hasta | MPH                        | 5-40            | Açık çalışma                    | İyi tolere ve etkin bulundu. %40 hastada HAM-D'de >%50 düzelme              |
| Masand ve ark. 1991 | 17 inmeli depresif hasta | Dexamfe-<br>tamin veya MPH | 2.5-20;<br>5-15 | Geriye dönük                    | İyi tolere ve etkin bulundu %47 hastada CGI de anlamlı iyileşme             |
| Lingam ve ark. 1988 | 25 inmeli depresif hasta | MPH                        | 15-40           | Geriye dönük                    | Hızlı etkinlik ve iyi tolere %52 hasta klinik gözleme göre remisyon a girdi |

MPH: metilfenidat; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

## Tıbbi Hastalıklarda Eş Tanı Olarak Görülen Depresyonda Psikostimulanlar

Depresyon tedavisinde hızlı etkinlik sağlamanın avantajlı olduğu bir hasta grubu tıbbi hastalığı olan depresif hastalardır. Az sayıda plasebo kontrollü olmak üzere çeşitli çalışmalar psikostimulanların bu hasta grubunda, depresyon tedavisindeki rollerini araştırmıştır (Landman ve ark. 1958, Woods ve ark. 1986, Masand ve ark. 1991, Rosenberg ve ark. 1991, Rothenhausler ve ark. 2000). Yapılan tüm çalışmalar çeşitli yaş gruplarından çeşitli tıbbi hastalığı olan veya cerrahi geçirmiş hastalardan oluşan geniş aralıktaki hasta popülasyonlarını incelemişlerdir. Çalışma sonuçları açık bir şekilde psikostimulanların bu hastalarda etkin antidepresan ajan olabileceklerini işaret etmektedir. Her şeye rağmen bu alanda kesin sonuçlara varabilmek için iyi tasarlanmış plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Tablo 2).

Psikostimulanların kullanım alanlarından bir diğerinin ilerlemiş kanser hastalarının depresyon olduğu düşünülmektedir. Bu türden ajanların hızlı etki göstermeleri ve bu grup hastalarda bağımlılık ve tolerans gelişmesi ile çok ilgilenilmemesi psikostimulanlara bu alanda kullanım olasılığı sunmaktadır. Tablo.2 de ilgili çalışmalar ve sonuçları özetlenmiştir (Femandez ve ark. 1987, Olin ve Masand 1996, Meyers ve ark. 1998, Macleod 1998, Homsı ve ark. 2001). Yapılan çalışmaların hiçbiri plasebo kontrollü olmamakla birlikte genel olarak pozitif sonuçlar bildirmektedirler. Yalnızca bir çalışma %70 den daha az hastada bir düzelme olduğunu bildirmektedir. Bu çalışmada vakaların yalnızca %27 sinde depresif belirtilerde anlamlı ya da orta düzelme olduğunu bildirmektedir. Bu sonucun; bu çalışmadaki hastaların diğer çalışmalardaki daha iyi prognozlu hastaların aksine ileri evre ve genellikle yaşamlarının son haftalarındaki kanser hastaları olmaları ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (Macleod 1998). Bir olgu serisi son dönem kanser hastalarında depresyon tedavisinde psikostimulanların kullanımını tartışmıştır.

Bir diğer çalışmada 10 son dönem kanser hastasında depresif belirtiler için metilfenidat kullanılmış ve başarılı tedavi sonucuna ulaşılmıştır. Bu hastaların depresif belirtileri özellikle de dikkat, iştah, yorgunluk ve sedasyon belirtileri herhangi bir yan etki olmaksızın belirgin şekilde düzelmiştir (Homsı ve ark. 2000). Yorgunluk belirtileri ön planda olan 11 kanser hastasında metilfenidat ile depresif belirtiler ve yorgunlukta anlamlı düzelme ve ağrı semptomlarında kısmi düzelme izlenmiştir (Sarhill ve ark.

2001). Çoğu çalışma depresyonun yanı sıra bu ilaçların iştahsızlık, yorgunluk, dikkat, uyku hali ve ağrı gibi belirtilerde de düzelmeye sağladığını bildirmektedir. Bununla birlikte, pozitif bulgulara rağmen iyi kurgulanmış ve plasebo kontrollü çalışma olmayışı bu bulguların dikkatle yorumlanmasını gerektirmektedir (Homsı ve ark. 2001).

**Tablo 3. Depresif Yaşlı Hastalarda Psikostimulanlar**

| Çalışma                 | Olgular                                      | İlaç                           | Doz mg/gün    | Desen                   | Sonuç   |
|-------------------------|--|--------------------------------|---------------|-------------------------|---|
| Wallace ve Ark. 1995    | 16 yaşlı ve tıbbi hastalıklı depresif hasta  | Metilfenidat veya plasebo      | 10-20         | Çift kör çapraz çalışma | Metilfenidat>Plasebo %62 hastada HAM-D 'de >%55 azalma  |
| Lavretsky ve ark.2003   | 11 yaşlı depresif hasta                      | Metilfenidat ve sitalopram     | 5-20; 20-40   | Açık çalışma            | İyi tolere edildi ve sitaloprama cevabı hızlandırdı %55 hastada HAM-D skoru 10'un altına düştü. |
| Lavretsky ve Kumar 2001 | 10 yaşlı depresif hasta                      | Metilfenidat ve sitalopram     | 2.5-20; 10-40 | Açık çalışma            | İyi tolere edildi ve sitaloprama cevabı hızlandırdı %60 hastada HAM-D skoru 10'un altına düştü. |
| Pickett ve ark. 1990    | 129 yaşlı ve tıbbi hastalıklı depresif hasta | Metilfenidat veya Dexamfetamin | 5-20; 2.5-30  | Geriye dönük            | İyi tolere edilen etkin bir antidepressan%66 hasta CGI'da anlamlı düzelmeye gösterdi            |
| Kaplitiz 1975           | 44 içe çekilmiş, ilgisiz yaşlı hasta         | Metilfenidat veya plasebo      | 20            | Plasebo kontrollü RKÇ   | Metilfenidat>Plasebo%76 hastada metilfenidat ile %16 hastada plasebo ile düzelmeye              |
| Mantani ve ark. 2008    | 73 depresif yaşlı hasta                      | Metilfenidat                   | 5-20          | Retrospektif            | Etkin ve iyi tolere edildi %82 hasta HAM-D'de >%50 düzelmeye                                    |

İnme sonrası depresyon tedavisinde psikostimulanları spesifik olarak değerlendirmiş az sayıda çalışma bulunmaktadır (Lingam ve ark. 1988, Masand ve ark. 1991, Lazarus ve ark. 1992, Grade ve ark. 1998). Bu çalışmalar genellikle makul cevap oranları bildirmişlerdir. Bir çalışma plasebo kontrollüdür ve plasebo ile metilfenidat arasında istatistiksel fark olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmanın yazarları başlangıç özelliklerindeki farklılıkların bu etki yokluğunu açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir. Bunlara karşın çalışmanın yazarları yine de metilfenidatın inme sonrası hastaların rehabilitasyonu için etkili bir tedavi olduğunu öne sürmüşler ve bunu motor fonksiyonlarda ve günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğinde görülen düzelmeye bağlamışlardır (Grade ve ark. 1998). Tümüyle bakıldığında çalışma sonuçları bu hasta grubunda psikostimulan kullanımını ile ilgili olarak ikna edici görünmemektedir.

AIDS'li hasta grubunda depresyon tedavisinde psikostimulan kullanımını değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Az sayıdaki çalışma yüksek cevap oranları bil-

dirmektedir ve deksamfetamin plaseboya istatistiksel olarak üstün bulunmuştur. Bu sonuçlar bu hastalarda psikostimulanların depresyon tedavisinde yeri olabileceğini düşündürmektedir (Wagner ve ark. 1997, Wagner ve Rabkin 2000)

## Yaşlılarda Depresyon ve Psikostimulanlar

Yaşlı hasta popülasyonu geleneksel antidepresanlara genel erişkin popülasyonundan daha az oranda cevap verirler. Buna karşın özellikle depresyonları ciddiye daha yüksek mortalite oranlarına sahiptirler (Geerlings ve ark. 2001). Bu hasta grubunda üçü plasebo kontrollü olmak üzere psikostimulanların kullanımını araştırmış bir dizi çalışma bulunmaktadır (Kaplıtz 1975, Pickett ve ark. 1990, Wallace ve ark. 1995, Lavretsky ve Kumar 2001, Lavretsky ve ark. 2003, Mantani ve ark. 2008). Tablo.3 de ilgili çalışmalar ve sonuçları özetlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda yaşlı hastaların sıklıkla tıbbi hastalığa sahip oldukları ve psikostimulan ilaçların kardiyak problemlili hastalarda dahil olmak üzere iyi tolere edilmesi dikkat çekicidir. Çalışmaların büyük çoğunluğu %50 'inin üzerinde cevap oranları ile çok olumlu sonuçlar bildirmişlerdir. İki çalışma cevap zamanını kısaltmada sitaloprama adjuvan olarak metilfenidatın etkinliğini değerlendirmiş. Her iki çalışmada da, yaşlılarda sitalopramın olası cevap zamanından daha hızlı ve anlamlı olarak iki hafta içinde cevap alındığı bildirilmiştir (Lavretsky ve Kumar 2001, Lavretsky ve ark. 2003). Bununla birlikte metodolojik yetersizlikler bu hasta grubunda psikostimulanların etkinliği ile ilgili kesin bir sonuca varmayı güçleştirmektedir.

## Yan Etkiler ve Güvenlik

Psikostimulanların depresyonda kullanımları ile ilgili yapılmış çalışmalar yan etki sıklığı ve şiddeti hakkında sınırlı bilgiler sunmaktadır. Burada bahsedilen çalışmalar arasında %2.3 yan etki sıklığı bildiren çalışmaların yanı sıra %100'e yakın yan etki bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (Lavretsky ve ark. 2003). Modafinil çalışmaları en yüksek oranda yan etki bildiren çalışmalardır. Ancak bu göreceli olarak bu çalışmaların daha sağlam yöntemlerle yürütülmüş yeni çalışmalar olmaları ile ilişkili olabilir.

Uykusuzluk ve ajitasyon gerçek psikostimulanların en çok bildirilen yan etkileridir. Baş ağrısı ise modafinilin en sık bildirilen yan etkisidir. Armodanifilin en sık görülen yan etkileri ise baş ağrısı diare ve uykusuzluktur. Modafinil ve armodanifil laboratuvar ve ekg değerlendirmeleri açısından plasebodan farksız bulunmuşlardır (DeBattista ve ark. 2003, Markowitz ve Wagner, 2003, DeBattista ve ark. 2004, Rasmussen ve ark. 2005, Fava ve ark. 2005, Schwartz ve ark. 2005, Calebrese ve ark. 2010). Bildirilen diğer yan etkiler atrial fibrilasyon, çarpıntı, spastisite, nefes darlığı ve hiperventilasyon (gerçek psikostimulanlarla), hipotansiyon (metilfenidat ile), sedasyon (modafinil dahil tüm psikostimulanlarla), kilo artışı (gerçek psikostimulanlarla) ve aşırı terleme (gerçek psikostimulanlarla) dir.

Son yıllarda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) bu ilaçların güvenli kullanımları konusunu incelemeye almıştır. Bu ilaçlardan kardiyovasküler ve santral sinir sistemlerini güçlü biçimde uyanan amfetamin benzeri ilaçlar ve metilfenidat özellikle dikkati çekmektedir. Bu ajanlar kan basıncını ve kalp hızını artırırlar ve kronik kalp yetmezliğini indükleyebilirler. Hatta bazı hayvan modellerinde dilate kardiyomyopatiye raslanmıştır. Kardiyak aritmiler gözlenebilir. DEHB'li çocuklarda kullanımı sonrası myokard infark-

tüsü, inme ve ani ölüm olabileceği bildirilmiştir. FDA bu tür bildirimlerin dikkatli yorumlanması gerektiğini bildirmiş ve bu ilaçların yan etkilerinin farkında olunarak daha seçici kullanılmaları konusunda vurgu yapmıştır. Bu tür ciddi yan etkiler bu ajanların depresyonda kullanılmalarını da kısıtlamaktadır (FDA 2006, Nissen 2006, Anders ve Sharfstein 2006). Diğer yandan erişkin dikkat eksiklikli hastalarda 2011 yılında yapılan 4 merkezli 150.359 erişkin psikostimulan kullanıcısı ile gerçekleştirilen bir kohort çalışmasının sonuçlarına göre ise metilfenidatın kardiyak yan etkiler açısından plasebo ile arasında anlamlı farklılık olmadığı da bildirilmiştir (Habel ve ark. 2011).

Psikostimulan kullanımı ile ilgili diğer önemli konuda tolerans ve bağımlılık gelişimidir. Literatüre bakıldığında ilginç olarak bu ajanların uzun dönem kullanımları ile düşük oranda bağımlılık yaptıkları bildirilmiştir. Bu hastaların yetersiz gözlemlenmesini ya da gözlemlerin yetersiz kaydedilmesini yansıtır olabilir. Yapılan çalışmalarda hastaların çoğunluğunun tolerans geliştirdiği ancak bağımlı olmadığı bildirilmiştir. Klinik pratikte bu durum depresyonda kullanılan dozlarda bağımlılık gelişiminin zor olduğunu ancak alkol ve ilaç kötüye kullanımı olan kişilerde kullanımın dikkat gerektirdiği şeklinde yorumlanabilmektedir. Ancak uygulamada bu ajanların uzun dönem kullanımlarının tolerans ya da bağımlılığa yol açabileceği her zaman hatırd tutulmalıdır. Preklinik çalışmalar, ergenlik öncesi dönemde kronik psikostimulan kullanımının ters duyarlılaşma veya tolerans oluşmasına yol açtığı ve bunun da ergenlik ve sonrasında psikostimulanların etkinliğinde azalmaya yol açacağına işaret etmektedir. Preklinik çalışmaların bildirdiği uzun dönem olası etkilerin klinik olarak hangi düzeyde olabileceğinin araştırılması ve psikostimulan ilaçların beyin üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için farklı yaş gruplarında yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmektedir (Durukan ve ark. 2013). Diğer yandan modafinil daha lokal etki mekanizması dikkate alındığında kardiyak ve santral yan etkiler açısından daha güvenli olabilir ve FDA tarafından kötüye kullanım potansiyeli açısından daha güvenli olarak değerlendirilmiştir. Modafinil bu bağlamda farklılaşabilir, ancak depresyonda uzun dönem kullanımı ile ilgili yeterli bilgi olmaması yorum yapmayı güçleştirmektedir (FDA 2006).

## Sonuç

Psikostimulanların depresyonda monoterapi olarak kullanılmaları hem yeterli kanıt olmaması hem de alternatif ruhsatlı antidepresanların varlığı göz önüne alınırsa desteklenebilir gibi görünmemektedir. Amfetamin benzeri psikostimulanların depresyonda adjuvan tedavide kullanılmalarına ilişkin genel görüş ise, kötüye kullanım olasılıklarının yüksekliği ve destekleyen bilimsel verilerin sayıca yetersiz ve sonuçları açısından uyumsuz olması nedeni ile depresyonun yorgunluk ve apati gibi ısrarcı belirtilerinde kullanılmalarıyla sınırlı kalması yönündedir. Bu tür kullanım için ise kötüye kullanım ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hastaların dikkatle seçilmesi önerilmektedir. Literatüre bulgularına göre psikostimulan ajanlar tıbbi hastalığa eşlik eden depresyonda özellikle de son dönem kanser hastalarında, depresyon tedavisinde uygun olabilirler. Hızlı etki başlangıçları ve kısa dönemde iyi tolere edilmeleri bu ajanların kullanımda tercih nedenleri olabilir. Ancak tümüyle bakıldığında bu ajanların kullanımına bağlı tolerans, bağımlılık, kardiyak toksisite gibi ciddi olasılıklar ikinci ve üçüncü sıra tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalarını gerektirmektedir.

Güçlendirici tedavi olarak kullanılmalarına ilişkin son yıllarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalar göz önüne alındığında özellikle modafinil ve armodafinil dikkate değer

görülmektedir. Modafinil amfetamin benzeri stimulanlara göre daha az kötüye kullanıma neden olmaktadır, kardiyovasküler açıdan düşük riske sahiptir, tolerans ve bağımlılık ise düşük bir olasılıktır. Ayrıca şu ana kadar bipolar depresyonlu hastalarda güçlendirici ajan olarak sadece modafinil ve armodafinil plasebo kontrollü çalışmalarla değerlendirilmiştir. Tedaviye dirençli bipolar depresyon olgularında hızlı düzelme sağlandığının gözlenmesi ve duygudurum iyileşmesinin uzun süreli olması dikkat çekmektedir. Ayrıca hem bipolar hem unipolar depresif bozukluklu hastalarda eşik altı depresif belirtiler ve vejetatif belirtiler üzerinde sağladıkları pozitif etki depresyonun işlevsellik üzerine olumsuz etkilerinde düzelme sağlayabilir. Ancak değerlendirme yapılırken modafinil ve armodafinille ilgili çalışmaların küçük örneklemli ve istatistiki güçlerinin zayıflığı da göz önüne alınmalıdır.

## Kaynaklar

- Abolfazli R, Hosseini M, Ghanizadeh A, Ghaleiha A, Tabrizi M, Raznahan M et al. (2011) Double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination fluoxetine plus modafinil versus fluoxetine plus placebo in the treatment of major depression. *Depress Anxiety*, 28:297-302.
- Anders T, Sharfstein S (2006) ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 354:2296-2298.
- Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Frye MA (2010) Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry*, 71:1363-1370.
- Carlson PJ, Merlock MC, Suppes T (2004) Adjunctive stimulant use in patients with bipolar disorder: treatment of residual depression and sedation. *Bipolar Disord*, 6:416-420.
- Carpenter LL, Milosavljevic N, Schecter JM, Tyrka AR, Price LH (2005) Augmentation with open-label atomoxetine for partial or nonresponse to antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 66:1234-1238.
- DeBattista C, Doghramji K, Menza MA (2003) 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*, 64:1057-1064.
- DeBattista C, Lembke A, Solvason HB (2004) A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 24:87-90.
- Durukan I, Erdem M, Kara K, Karaman D (2013) Psikostimülan ilaçların gelişen beyin üzerindeki etkileri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5:528-539.
- El-Mallakh RS (2000) An open study of methylphenidate in bipolar depression. *Bipolar Disord*, 2:56-59.
- Fava M, Thase ME, DeBattista C, Doghramji K, Arora S, Hughes RJ (2007) Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry*, 19:153-159.
- Fava M, Thase ME, DeBattista C (2005) A multicenter, placebocontrolled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry*, 66: 85-93.
- Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM (1991) CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*, 11:127-132
- Fernandez F, Adams F, Holmes VF (1987) Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients. *Psychosomatics*, 28:455-461
- FDA [Food and Drug Administration] (2006). Drug Safety and Risk Management Advisory Committee meeting, 9-10 February 2006, [online]. Available from URL: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202\\_00\\_TOC.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm)
- Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Walden J (2007) A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 164:1242-1249.
- Geerlings SW, Beekman AT, Deeg DJ (2001) The longitudinal effect of depression on functional limitations and disability in older adults: an eight-wave prospective community-based study. *Psychol Med*, 31:1361-1371.
- Grade C, Redford B, Chrostowski J (1998). Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*, 79:1047-1050.
- Gwirtsman HE, Szuba MP, Toren L (1994) The antidepressant response to tricyclics in major depressives is accelerated with adjunctive use of methylphenidate. *Psychopharmacol Bull*, 30:157-164.
- Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG et al. (2011) ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*, 306:2673-2683.

- Hare EH, Dominian J, Sharpe L (1962) Phenelzine and dexamphetamine in depressive illness; a comparative trial. *BMJ*, 5270:9-12.
- Homsí J, Nelson KA, Sarhill N (2001) A phase II study of methylphenidate for depression in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*, 18:403-407.
- Homsí J, Walsh D, Nelson KA (2000) Methylphenidate for depression in hospice practice. *Am J Hosp Palliat Care*, 17:393-398.
- Kaplitz SE (1975) Withdrawn, apathetic geriatric patients responsive to methylphenidate. *J Am Geriatr Soc*, 23: 271-276.
- Kaufman KR, Menza MA, Fitzsimmons A (2002) Modafinil monotherapy in depression. *Eur Psychiatry*, 17: 167-169.
- Konuk N, Atasoy N, Atik L, Akay O (2006) Open-label study of adjunct modafinil for the treatment of patients with fatigue, sleepiness, and major depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Adv Ther*, 23:646-654.
- Landman ME, Preisig R, Perlman M (1958) A practical mood stimulant. *J Med Soc N J*, 55:55-58.
- Lavretsky H, Kim MD, Kumar A (2003) Combined treatment with methylphenidate and citalopram for accelerated response in the elderly: an open trial. *J Clin Psychiatry*, 64:1410-1414.
- Lavretsky H, Kumar A (2001) Methylphenidate augmentation of citalopram in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 9:298-303.
- Lazarus LW, Winemiller DR, Lingam VR (1992) Efficacy and side effects of methylphenidate for poststroke depression. *J Clin Psychiatry*, 53:447-449.
- Lingam VR, Lazarus LW, Groves L (1988) Methylphenidate in treating poststroke depression. *J Clin Psychiatry*, 49:151-153.
- Little KY (1993) d-Amphetamine versus methylphenidate effects in depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*, 54:349-355.
- MacLeod AD (1998) Methylphenidate in terminal depression. *J Pain Symptom Manage*, 16:193-198.
- Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, Sambunaris A, Wu J, Trivedi MH et al. (2014) Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39:1388-1398.
- Mantani A, Fujikawa T, Ohmori N, Yamawaki S (2008) Methylphenidate in the treatment of geriatric patients with vascular depression: a retrospective chart review. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16:336-337.
- Markovitz PJ, Wagner S (2003) An open-label trial of modafinil augmentation in patients with partial response to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol*, 23:207-209.
- Masand P, Pickett P, Murray GB (1991) Psychostimulants for secondary depression in medical illness. *Psychosomatics*, 32:203-208.
- Masand P, Pickett P, Murray GB (1991) Psychostimulants in poststroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 3:23-27.
- Masand PS, Anand VS, Tanquary JF (1998) Psychostimulant augmentation of second generation antidepressants: a case series. *Depress Anxiety*, 7:89-91.
- Mattes JA (1985) Methylphenidate in mild depression: a double-blind controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 46:525-527.
- Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD (1998) Methylphenidate therapy improves cognition, mood and function of brain tumor patients. *J Clin Oncol*, 16:2522-2527.
- Michelson D, Adler LA, Amsterdam JD, Dunner DL, Nierenberg AA, Reimherr FW et al (2007). Addition of atomoxetine for depression incompletely responsive to sertraline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 68:582-587.
- Nissen SE (2006) ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 354:1445-1448.
- Olin J, Masand P (1996) Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics*, 37:57-62.
- Papakostas GI, Petersen TJ, Burns AM, Fava M (2006) Adjunctive atomoxetine for residual fatigue in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 40:370-373.
- Parker G, Brotchie H (2010) Do the old psychostimulant drugs have a role in managing treatment-resistant depression? *Acta Psychiatr Scand*, 121:308-314.
- Patkar AA, Masand PS, Pae CU, Peindl K, Hooper-Wood C, Mannelli P et al. (2006) 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*, 26:653-656.
- Pickett P, Masand P, Murray GB (1990) Psychostimulant treatment of geriatric depressive disorders secondary to medical illness. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 3:146-151.
- Postolache TT, Rosenthal RN, Hellerstein DJ (1999). Early augmentation of seitaline with methylphenidate. *J Clin Psychiatry*, 60:123-124.
- Price CS, Taylor FB (2005). A retrospective chart review of the effects of modafinil on depression as monotherapy and as adjunctive therapy. *Depress Anxiety*, 21:149-153.
- Rasmussen N (2008) America's first amphetamine epidemic 1929-1971: a quantitative and qualitative retrospective with implications for the present. *Am J Public Health*, 98:974-985.

- Rasmussen NA, Schroder P, Olsen LR (2005) Modafinil augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants: a pilot study on self-reported symptoms covered by the major depression inventory (MDI) and the symptom checklist (SCL-92). *Nord J Psychiatry*, 59:173-178.
- Ravindran AV, Kennedy SH, O'Donovan MC, Fallu A, Camacho F, Binder CE (2008) Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 69:87-94.
- Rosenberg PB, Ahmed I, Hurwitz S (1991) Methylphenidate in depressed medically ill patients. *J Clin Psychiatry*, 52:263-267.
- Rothenhauser HB, Ehrentauf S, Degenfeld GV (2000) Treatment of depression with methylphenidate in patients difficult to wean from mechanical ventilation in the intensive care unit. *J Clin Psychiatry*, 61:750-755.
- Sarhill N, Walsh D, Nelson KA (2001) Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care*, 18:187-192.
- Schwartz TL, Azhar N, Cole K (2004) An open-label study of adjunctive modafinil in patients with sedation related to serotonergic antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry*, 65:1223-1227.
- Trivedi MH, Cutler AJ, Richards C, Lasser R, Geibel BB, Gao J et al. (2013) A randomized controlled trial of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with escitalopram. *J Clin Psychiatry*, 74:802-809.
- Vaishnavi S, Gadde K, Alamy S, Zhang W, Connor K, Davidson JR (2006) Modafinil for atypical depression: effects of open-label and double-blind discontinuation treatment. *J Clin Psychopharmacol*, 26:373-378.
- Wagner GJ, Rabkin R, Rabkin JG (1997) Dexamphetamine as a treatment for depression and low energy in AIDS patients: a pilot study. *J Psychosom Res*, 42:407-411.
- Wagner GJ, Rabkin R (2000) Effects of dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV: a double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Psychiatry*, 61:436-440.
- Wallace AE, Kofoed LL, West AN (1995) Double-blind, placebocontrolled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients. *Am J Psychiatry*, 152:929-931.
- Woods SW, Tesar GE, Murray GB (1986) Psychostimulant treatment of depressive disorders secondary to medical illness. *J Clin Psychiatry*, 47:12-15.

---

**Okan Ekinci**, Uzm.Dr. Tarsus Devlet Hastanesi, Mersin; **Aslı Erkan Ekinci**, Uzm.Dr. Tarsus Devlet Hastanesi, Mersin; **Selahattin Bölek**, Uzm.Dr. Tarsus Devlet Hastanesi, Mersin.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Okan Ekinci, Uzm.Dr. Tarsus Devlet Hastanesi, Mersin, Turkey.

E-mail: drokanekinci@yahoo.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

**Çevrimiçi adresi / Available online:** www.cappsy.org/archives/vol17/no3/

**Geliş tarihi/Submission date:** 13 Kasım/Nov 13, 2014 - **Çevrimiçi yayım/Published online** 1 Aralık/Dec 1, 2014

---