

Tedaviye Dirençli Tek uçlu Depresyonda İlaç Seçimini Etkileyen Etmenler

Atıla Erol¹

ÖZET:

Tedaviye dirençli tek uçlu depresyonda ilaç seçimini etkileyen etmenler

Tedaviye Dirençli Depresyon (TDD), insanların yaşam kalitesini azaltan yaygın ve malüliyete neden olan bir hastalıktır. Major depresyonlu hastaların üçte ikisi ilk antidepresan tedavisine cevap vermezler. Ancak TDD için uzlaşma sağlanmış bir tanım ve değerlendirme yöntemi henüz geliştirilmemiştir. TDD olarak değerlendirilen hastaların çoğu yanlış tanı veya yetersiz tedavi almışlardır. TDD hastaların ilk değerlendirilmesinde psikiyatrik tanıları ve tıbbi durumu ayrıntılı ele alınmalıdır. TDD tedavisinin düzenlenmesinde üç farmakolojik strateji vardır: antidepresan dozunu optimize etmek; güçlendirme/kombinasyon tedavisi ve ilaç değişikliğidir.

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

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S7-S8

ABSTRACT:

Factors effecting drug selection for treatment resistant unipolar depression

Treatment Resistant Depression (TRD) is a common and debilitating disease affecting much of people during their lifetime and leads to significant reductions in quality of life. Up to two thirds of patients with major depression will not respond to the first antidepressant medication. However, a clear consensus regarding the criteria defining and assessing method of TRD is not developed yet in the psychiatric community. Many patients who are considered treatment resistant are actually misdiagnosed or inadequately treated. Diagnostic reassessment is the first step during evaluation of patients with treatment-resistant depression and must include examining psychiatric and organic causes of depression. In managing TRD, three pharmacotherapy strategies are in clinical use: optimization of antidepressant dose, augmentation/combination therapies and switching pharmacotherapy.

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

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S7-S8

¹Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Sakarya-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Atıla Erol, Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Sakarya-Türkiye

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

GİRİŞ

Major depresyon en yaygın psikiyatrik hastalıklardan biridir. Tüm hastalıklar içinde en çok malüliyete neden olan hastalıklardan ikincisidir ki Dünya Sağlık Örgütü yakın zamanda birinci sraya geçeceğine dikkat çekmektedir. Tedavi edilemeyen depresyon hastasında nüks riskinde artma, yaşam kalitesinde düşme, sosyal ilişkilerinde ve ekonomik durumunda bozulma ve ölüm oranlarında artma görülmektedir.

Depresyon tedavisinde amaç düzelmektir fakat birçok çalışma ile gösterilmiştir ki ilk antidepresan tedavilerinin büyük çoğunluğunda hastalar düzelmemekte ve yarıya yakın kısmı ise tedaviye cevap seviyesinde kalmaktadır. Uygun ve yeterli dozda antidepresan tedaviyle düzelen hasta oranı %30 ila 40 arasında olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.

Tedaviye Dirençli Depresyon (TDD) için en yaygın tanım, farklı gruplardan en az iki farklı gruptan antidepresan ile yeterli doz ve sürede tedaviye rağmen düzelmeye sağlanamayan depresyon, tedaviye yetersiz cevap durumudur (1,2). Fakat farklı tanımlar da yapılmaktadır ve TDD'nin tanımı tartışmalı bir konudur;

TDD'nin uzlaşma sağlanmış bir tarifi olmadığı gibi varlığının nasıl değerlendirileceğine ait anlaşma da yoktur. TDD tanımı tedaviye direnç dereceleri için operasyonel sınıflama içermektedir: Tedavi başlangıcındaki depresyon puanında en az %50 azalma sağlanması tedaviye cevap olarak kabul edilmektedir. Tedaviye depresyon puanlarındaki %25-50 arasındaki azalma oranı ise yetersiz cevap, %25'in altındaki azalma ise tedaviye cevapsız olarak kabul edilmektedir. Düzelmeye ise depresyon belirtilerinde tama yakın azalmaya işaret etmektedir. Depresyon belirtilerinin ölçekler bazında ne kadar azalmış olması gerektiği Hamilton için 7 puan, MADDÖ için 10 puanın altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Kısaca, tedaviden beklenen düzelmeye, iyileşmenin olmadığı durumlar için tedaviye dirençli depresyon denmektedir.

Yalancı Direnç

TDD vakalarına yaklaşımda öncelikli olarak depresif dönemin teşhis açısından yeniden değerlendirilmesi gerekir; çünkü yanlış depresyon tanılı vakalar antidepresan tedavisine cevap vermezler ve hatalı bir şekilde TDD olarak değerlendirilebilirler. Bu açıdan

TDD vakalarının ilk olarak teşhisleri doğrulanmalıdır; ikinci aşamada uygulanan tedavinin teknik olarak yeterli olup olmadığı (yeterli doz ve süre) araştırılmalıdır. İlaç dozunun terapötik aralıkta ve yeterli süre (8 - 12 hafta) uygulandığı ve hastanın tedavi planına riayet ettiğinden emin olunmalıdır. Yalancı direncin en çok karşılaşılan nedeni yetersiz doz ve ilacı erken bırakmadır.

Bazı farmakokinetik etmenler yalancı direnç durumuna neden olabilirler. İlaç plazma/serum seviyesi tedavi aralığında olmadığına tedaviye cevap alınmaz.

Birlikte kullanılan metabolizma hızlandırıcılar antidepresan ilaçların plazma seviyelerini tedavi aralığının altına çekmiş olabilirler. Diğer yandan yeni antidepresanların doz-cevap ilişkisi iyi çalışmadığı için farmakokinetik özelliklerden dolayı direnç geliştirmeye karar vermek çok güçtür.

TDD'nin Değerlendirilmesi

Teshis değerlendirmesi sırasında depresyonun diğer nedenlere bağlı olup olmadığı ayrıntılı sorgulanmalıdır. Tıbbi ilaçlara, madde kullanımına, metabolik bozukluklara ve diğer tıbbi nedenlere bağlı depresyon ihtimali gözden geçirilmelidir. Depresyonun şiddeti yanında özellikleri de belirlenmelidir; TDD olarak değerlendirilen durumlar iki uçlu depresyon, melankolik depresyon, ikincil depresyon ve tıbbi durumlar olabilir. Psikotik depresyon, iki uçlu depresyon, atipik depresyon, tek uçlu depresyon ve diğer depresyon tiplerine göre tedavi yaklaşımlarının değişmesi gerektiği gösterilmiştir.

Ek hastalık olan tıbbi durumlar, hipotiroidi, kanser, diyabet, süregelen ağrı, uyku apnesi, artrit ve birçok diğer tıbbi durumlar dışlanmalıdır; varsa da uygun tedavileri düzenlenmelidir. Ek hastalık anksiyete ve madde iptilalığı varsa tedavi edilmelidir. Ek hastalık kişilik bozukluğu varlığı tedaviye cevabı olumsuz etkileyen önemli bir faktör olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Tedavi sonrasında kalıntı belirtilerin olması nüksler ve TDD için büyük risktir. Sosyal destek ağlarının belirlenmesi, araştırılması gerekmektedir; destekleyici ilişkiler depresyon etkisini tamponlayabilir, diğer yandan sorunlu ilişkiler iyileşmeyi engelleyebilir.

Kaynaklar:

1. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*. 2007;52:46-54.
2. Keitner GI, Mansfield AK. Management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35:249-65.
3. Souery D, Serretti A, Calati R, Oswald P, Massat I, Konstantinidis A, Linotte S, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Zohar J, Mendlewicz J. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:512-6.

TDD için Tedavi Stratejileri

TDD için mevcut tedaviyi optimize etmek dışında; güçlendirme veya kombine tedaviler ve ilaç değiştirme seçenekleri vardır. Sekiz haftalık yeterli dozda SSRI tedavisine rağmen kısmi cevap olan hastalarda ilaç dozunda yükseltmeye gidilmesi önerilmektedir. Güçlendirme geniş psikoaktif ilaçlar içinden seçilerek denir. Antidepresan değiştirme aynı grup içinden veya farklı gruptan bir antidepresanla değiştirmek şeklindedir (2); avantajı polifarmasi ve yan etkiden kaçınma ve düşük maliyettir. Dezavantaj ise ilk başlanılan antidepresan ilacın kısmi etkisini ilaç kesilmesine bağlı olarak kaybetmektir. Farklı gruptan antidepresana ve aynı gruptan antidepresana geçmenin tedaviye cevap veya düzelmeye açısından farklılık göstermediği bildirilmiştir (3).

Güçlendirme tedavisinin avantajı kısmi cevabın üzerine etki katmaktadır; fakat polifarmasiye bağlı olarak yan etkiler ve maliyet artar; ayrıca yan etkiler sebebiyle tedaviyi bırakanlar artar. Güçlendirme tedavilerinde lityum plaseboya göre etkili bulunmuştur. Lityum ve T3'ün güçlendirme tedavisi ile düzelmeye oranlarına katkısı gösterilmiştir (4). T3 fayda/risk açısından antidepresan kombinasyonunda avantajlı görünmektedir(5). Atipik antipsikotiklerin güçlendirme tedavisinde etkisi en azından kısa süreli dönemde gösterilmiştir (6).

SONUÇ

TDD yaygın karşılaşılan klinik durum olduğu halde tanımı ve değerlendirilme şekliyle ilgili uzlaşma sağlanmamış ve operasyonel ölçütler üretilmemiştir. Yalancı TDD ve tıbbi durumlara ikincil depresyon vakalarının dikkatle ayırılması gerekmektedir. Tedavi dozunun optimize edilmesi, güçlendirme/kombinasyon tedavileri ve ilaç değişikliği seçeneklerinin hem hastanın klinik durumu hem de yaklaşımların avantaj ve dezavantajlarının göz önünde bulundurularak kullanılması gerekmektedir. Halihazırda TDD için ideal strateji belirlenmemiştir ve bu alanda daha fazla kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, Alpert JE, Warden D, Luther JF, Niederehe G, Lebowitz B, Shores-Wilson K, Rush AJ. 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.
5. Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011; 71:43-64.
6. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2009;166:980-91.