

Depresyon Tedavisinde Yetersiz Yanıt Durumunda Güçlendirme Tedavileri

Nesrin Dilbaz¹, Serçin Yalçın Çavuş²

ÖZET:

Depresyon tedavisinde yetersiz yanıt durumunda güçlendirme tedavileri

Major depresif bozukluk (MDB) nedeniyle antidepresan tedavi alan hastaların önemli oranında tedaviye yeterli yanıt alınamamaktadır. Antidepresan monoterapi ile tedaviye başlanan hastaların en azından %50'si yanıt vermemekte, bu hastaların %30'u da bir seri tedavi denemesinden yarar görmemektedir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) ve selektif serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGI) ile yapılan akut faz tedavilerinde ancak %25-45 oranında remisyon görülmektedir.

Tedavide asıl amaç yanıt değil remisyonun sağlanmasıdır çünkü remisyonun ulaşamama, daha yüksek relaps riski, işlevsellikte bozulma ve uzun dönem prognozda kötüleşme ile ilişkilidir. Bu nedenlerle alternatif yaklaşımlara gereksinim duyulmaktadır. Bu alternatif yaklaşımlardan biri olan güçlendirme stratejileri, yanıt oranlarını artırmak ve kalıntı belirtileri iyileştirmek için kullanılır.

Bu makalede, lityum, tiroid hormonu ekleme gibi bilinen güçlendirme yöntemlerinin yanı sıra buspiron, pindolol, modafinil, stimulanlar ve atipik antipsikotik ilaçlarla güçlendirme gibi yeni yöntemler güncel literatürün ışığında gözden geçirilecektir.

Anahtar sözcükler: Major depresyon, tedaviye direnç, güçlendirme

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2010;20(Suppl. 1):S4-S14

ABSTRACT:

Augmentation strategies for inadequate response in major depressive disorder

A substantial number of patient, treated for major depressive disorder (MDD), fail to achieve an adequate response to antidepressant medication. At least 50% of those who begin treatment with antidepressant monotherapy fail to respond and 30% of those do not benefit from a series of treatment trials. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) medications tend to show remission rates of just 25-45% in acute trials.

Remission- not the response, is the goal of treatment, because failure to achieve remission is associated with greater relapse rates, poorer functional outcome and perhaps a worsening in the long-term prognosis. That's why alternative approaches are still required. Augmentation strategies are one of these alternative strategies and used to improve response rates and target residual symptoms.

In this paper, beside common augmentation strategies such as lithium and thyroid hormone augmentation, novel strategies such as buspiron, pindolol, modafinil, stimulants, and atypical antipsychotics augmentation of an antidepressant treatment is reviewed in view of the recent literature.

Key words: Major depression, treatment-resistance, augmentation

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20(Suppl. 1):S4-S14

¹Doçent Doktor, ²Asistan Doktor, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Nesrin Dilbaz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Psikiyatri Kliniği, Sıhhiye, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-508-5612

Faks / Fax: +90-312-310-3731

Elektronik posta adresi / E-mail address: dilbaz@superonline.com

Bağıntı beyanı:

N.D.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.
S.Y.Ç.: yok.

Declaration of interest:

N.D.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.
S.Y.Ç.: none.

GİRİŞ

Major depresif bozukluğun (MDB) yaşam boyu prevalansı %17 ile %21 arasında olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre yeti kaybı nedenleri arasında birinci sırada gelen ruhsal hastalıktır (1,2). Hastaların %80'inden fazlasında orta-şiddetli depresyon olmasına karşın, birçok hasta doğru tanı ve uygun tedavi almamaktadır (3,4,5). DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre son 2 ay süresince belirgin belirti ve bulguların olmamasına tam remisyon; belirtilerin olmasına karşın tam bir major depresif atak ölçütlerini karşılamaya yeterli değilse veya belirtisiz dönem 2 aydan daha kısa sürüyorsa kısmi remisyon adı verilmektedir. Hasta iyileşmeden önce ama tedaviye yanıt

verdikten sonra depresif atak gelişirse relaps, iyileşme gerçekleşikten sonra tekrar atak gelişirse rekürrensenden söz edilir.

Depresyon tedavisinde ilaç etkinliği ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hastaların ancak %30 ila %40'ının tam remisyonun ulaştığı (belirtilerin tümüyle ya da tama yakın kaybolması), %60 ila %70'inin halen depresif belirtilerinin devam ettiği, hatta %10-15 hastada hiç yanıt (en az %50'lik düzelme) olmadığı gösterilmiştir (6,7).

Tam remisyonun giren hastalarla kıyaslandığında kısmi remisyonu olanlarda, relaps riskinde artma, ataklar arası süresinde kısalma ve kronisitede artma, iş ve sosyal işlevsellikte bozulma ve intihar riskinde artış gözlenmektedir

(8,9,10).

Bu makale, depresyon tedavisinde halen geçerli olan tedavi algoritması ve depresyon tedavisinde yetersiz yanıt durumunda güçlendirme tedavileri hakkında güncel yaklaşımları ele almayı hedeflemiştir.

Major Depresyonda Tedavi Stratejileri:

Psikiyatrik tedavi yönetiminde dikkatle ele alınması gereken ana konular; ayrıntılı bir tanınal değerlendirmeyi, diğer psikiyatrik ve bedensel hastalıkların varlığının, hastanın kendisine ve başkalarına zarar verme olasılığının, işlevsellikte bozulma derecesinin belirlenmesini, hasta ile terapötik anlaşmanın sağlanmasını, hasta ve yakınlarına eğitim vermeyi, tedavi basamaklarının belirlenmesini ve hastayı relapsın erken belirtileri konusunda bilgilendirmeyi içermektedir.

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından önerilen tedavi kılavuzuna göre, tedavi, remisyonun sağlandığı akut faz, remisyonun korunduğu devam fazı ve zaten yatkın olan hastanın yeni bir major depresif döneme karşı korunmasının amaçlandığı sürdürüm fazı olmak üzere üç fazdan oluşmaktadır. Major depresif bozuklukta psikiyatristler tek başına veya kombine biçimde ilaç tedavilerini, çeşitli psikoterapötik yaklaşımları, elektrokonvülsiv terapiyi (EKT) ve diğer tedavi seçeneklerini (örn; ışık terapisi) başlangıç tedavisinde uygulayabilmektedir. Tedavi seçimi, hastanın iyileşmesi ve uygulanan yöntemin güvenilirliği göz önüne alınarak yapılmalıdır (11).

Akut faz tedavide psikiyatrist, hem hastalık şiddeti gibi klinik faktörleri, hem de hastanın tercihi gibi diğer faktörleri göz önüne alarak, farmakoterapi, psikoterapi, ikisinin kombinasyonu veya EKT gibi çeşitli tedavi modalitelerinden birini seçmelidir.

Spesifik farmakolojik tedavinin seçimi:

MDB'li olgularda remisyon sağlayabilmek için kritik nokta, etkin antidepresanın seçimidir. Bu seçim, ilacın etki mekanizmasına, yan etkilerine, bireysel olarak güvenilirlik ve tolerabilitesine göre, hastanın tercihinine, klinik çalışmaların verilerine ve maliyetine göre yapılmaktadır. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında pek çok hasta grubu için uygun olan ilaçlar: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGI), atipik antidepresanlar (mirtazapin, nefa-

zodon, bupropion, trazodon), trisiklik antidepresanlar (TSA) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) dir (11,12). Antidepresan tedavi almaya başlayan hastalar düzenli olarak değerlendirilmeli, ilaca yanıtın yanı sıra, yan etkiler de gözden geçirilmelidir. Hastanın kontrollerinin sıklığı, hastalığın ciddiyetine, sosyal desteğinin varlığına, eşanlı başka bir tıbbi hastalığının olup olmamasına, öz-kıyım düşüncelerine, tedaviye uyumuna göre belirlenmelidir.

Bu aşamada APA tarafından önerilen major depresif bozuklukta akut faz tedavisine yönelik basamakların klinik referans olarak alınması da uygun olabilir. Bu algoritma Şekil-1 de gösterildiği gibidir (11,13).

Antidepresan monoterapisinde STAR-D (The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) çalışmasının ilk basamağında gösterildiği gibi, hastaların %56 sı tedaviye yanıt vermemiştir. Depresyon tedavisinde ilk basamak monoterapiye yanıtların orta düzeyde olması nedeniyle; yanıt vermeyen, kısmi yanıt veren veya yan etkileri tolere edemeyen hastalarda bir sonraki basamaklar aşağıdaki şekilde olabilir (12,13).

1. İlacın değiştirilmesi: İlaç değiştirme, SSGI'ların başka bir SSGI'a, SNGI'a, TSA'lara, MAOI'lerine, mirtazapin, bupropion gibi atipik antidepresanlara olabilmektedir. Hastaların ve klinisyenlerin birçoğu, kısmi yanıt durumunda doz optimizasyonunu veya ilaç eklenmesini daha çok tercih ederlerken, ilaç değiştirme, ilk antidepresanın yol açtığı yan etkilere karşı gelişen intolerans nedeniyle daha tercih edilebilir görünmektedir (13).
2. Güçlendirme veya kombinasyon: Eğer önceki monoterapilere hiç yanıt alınmaz ise veya kısmi yanıt alınırsa, yan etkileri tolere edebilecekse, sinerjistik veya additif etki isteniyorsa bu durumda MDB'li hastalara mevcut antidepresan tedavilerinin yanına güçlendirme amacıyla ek tedavi önerilir.

Nelson ve Thase'a göre, güçlendirme, ana tabloya etkililiği FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylı olmayan bir ilacın, antidepresan etkiyi artırmak için eklenmesi anlamındadır (antidepresana triiyodotiroinin (T3) eklenmesi gibi). Birleştirme ise, ana tabloya etkililiği FDA tarafından onaylanmış birden fazla ilacın birlikte kullanımını içerir (psikotik depresyon için antidepresan ile antipsikotik birleştirmek; ya da dirençli depres-

yonda birden fazla antidepresanı birlikte kullanmak gibi).

Güncel pratiğimize öncülük eden, yanıt değil remisyonu kriter olarak alan en geniş depresyon tedavisi çalışması STAR-D çalışmasının sonuçlarına göre her tedavi basamağında remisyona oranları azalmaktadır. Daha da ötesi, akut faz tedavi basamağında yanıt veren fakat remisyonu ulaşamayan hastaların, relaps oranlarının hızla arttığı gösterilmiştir.

STAR-D çalışmasında güçlendirme tedavileri, ikinci ve üçüncü basamaklarda iki kez yapılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın ikinci basamağında, SSRI ile düzelmeme halinde, ilacın yanına 12 hafta süreyle bupropion veya buspiron eklenmiş, sonuçta remisyona oranları %30 civarında ve benzer olarak bulunmuştur. Dirençli depresyon açısından daha önemli olan ise üçüncü basamak tedavide yer alan güçlendirme sonuçlarıdır, çünkü bu aşamada hastalar önceki iki denemeye yanıt vermeyen gerçek dirençliler olarak düşünülebilir. Lityum ve T3 güçlendirmesindeki remisyona oranlarına bakıldığında lityumda %14.5, T3 de %24.7 olarak benzer sonuçlar gözle çarpılmaktadır. Her iki basamak sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, direnç derecesi arttığında etkinliği düşse de, güçlendirme, tedaviye dirençli depresyonda (TDD) etkili bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Özetlenecek olursa; tedavinin 4. haftasında yanıt yoksa, ilacı tolere edilebilen en yüksek doza çıkmak gerekli olabilir. 6. haftada değerlendirildiğinde tam yanıtızlık durumu varsa antidepresan değiştirilebilir, kısmi yanıt varsa güçlendirme veya birleştirme seçenekleri denenebilir. Bu aşamada giderek ağırlaşan bir depresyon söz konusu ise EKT tedavisi de akılda tutulmalıdır (14).

DİRENÇ KAVRAMI

Güçlendirme tedavilerinin uygun olabileceği bir kavram da tedaviye dirençli depresyonlardır. Uygun tedaviye yanıt vermeyen bir major depresif dönemi tanımlayan TDD kavramında, hangi türden ve kaç tedaviye yanıtızlığın ölçüt alınması gerektiği konusunda halen görüş birliği olmamakla birlikte, tedaviye direnç kavramını, ortak bir dil oluşturmak amacıyla yeterli doz ve sürede en az 2 farklı ve uygun antidepresan tedaviye yanıt vermeme olarak tanımlayabiliriz (15). Geleneksel olarak yanıt kavramı ise standart ölçekler olan HAM-D (Hamilton Depresyon Ölçeği) ve MADRS (Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği) skorlarında %50'den fazla bir azalmanın olması ola-

rak kabul edilir (16). Literatüre göre depresyon hastalarının sadece belki %25 ila %40'ı ilk tedavide tam remisyonu ulaşmaktadır (17). Depresyonun tam düzelmemesi ise, kronisite, artmış relaps riski, daha fazla işlevsel bozukluk ve yüksek intihar riski ile ilişkilidir.

Klinikte tedaviye direnç durumu ile karşı karşıya kalındığında öncelikle yalancı direnç kavramı dışlanmalıdır. Burada, depresyon tanısı yeniden gözden geçirilmeli, özellikle depresyon alt tiplerinin özel tedavileri dikkate alınmalıdır ki, melankolik depresyonun TSA veya EKT ile, psikotik depresyonun antidepresan antipsikotik kombinasyonu veya EKT ile, atipik depresyonun, MAOI veya SSRI lar ile bipolar depresyonun antidepresan-duygudurum düzenleyici kombinasyonu ile, mevsimsel depresyonun SSRI ve ışık terapisi ile daha iyi tedavi edilebileceği akılda tutulmalıdır. Eşlik eden tıbbi bozukluklar, tiroid patolojileri, diyabet, serebrovasküler olaylar ve epilepsi gibi nörolojik bozukluklar varsa tedavi edilmelidir. Eşlik eden psikiyatrik hastalıklardan, anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları, distimi, alkol ve madde kötüye kullanımı da tedaviye dirence yol açacak faktörlerdir (18). Yine hastanın ilacı tolere edememesi, uygun doz ve sürede kullanmaması da yalancı direnç nedenleri olarak değerlendirilmelidir.

Yukarıda tartışılan direnç nedenleri dışlandığında, tedaviye dirençli depresyonun kontrolü amacıyla güçlendirme tedavilerine geçilmesi önerilmektedir.

Yeterli bir antidepresan uygulamasına yanıt alınamayan hastalarda bir sonraki adım var olan tedaviyi güçlendirmek veya tedaviyi bir başka tedaviye değiştirmektir. Kişi uygulanan antidepresan tedaviyi tolere edemiyorsa ve/veya depresif belirtilerde çok az bir azalma oluştuysa ilacın değiştirilmesi uygun olacaktır. Tersine ilaç iyi tolere ediliyor fakat belirtilerde kısmi remisyona sağlanıyorsa var olan tedavinin güçlendirilmesi önerilmektedir.

Zararlı ilaç etkileşimlerinin olmaması, maliyetin düşük olması ve çoklu ilaç kullanımına kıyasla tedaviye uyumun daha iyi olması, değiştirme tedavisinin güçlendirme üzerine olan üstünlükleridir. Bir SSRI'dan bir başka SSRI'a veya bupropion, venlafaksin veya mirtazapine değişim en etkili değiştirme stratejilerindedir. Güçlendirme veya ekleme stratejilerinin üstünlüğü ise, var olan tedavinin kısmi etkinliğinin kaybolmasına ve kesilme belirtilerinin gelişmesine neden olmamasıdır. Ayrıca güçlendirme tedavisi olarak seçilen ilaç yalnız major depresif atağın çözülmesini sağlamakla kalmaz, anksiyete veya insomnia

gibi belirgin kalıntı belirtileri veya sedasyon gibi ilacın yan etkilerini hafifletmeyi hedefler.

GÜÇLENDİRME STRATEJİLERİ

Lityum ile güçlendirme: Lityum ile güçlendirme en iyi incelenen yöntem olup dokuz çift kör çalışmanın yedisinde plasebodan üstün bulunmuş ve yapılan bir meta analizde de, tedaviye yanıtın plasebo grubunda %14,4 iken, lityum grubunda %41.2 olarak anlamlı derecede üstün olduğu gösterilmiştir (19). Lityumun 2 hafta süre ile 600-900 mg/gün dozunda veya 0,5 mmol/L serum düzeyinde uygulanması önerilmektedir. STAR-D çalışmasında ise lityum ile güçlendirme sonunda remisyona giren hasta oranları %16 olmuştur. Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte son yıllarda, serotonin döngüsünü hızlandırdığı ve nöroplastisitede rol aldığı üzerinde durulmaktadır. Etki hızı hastaların yaklaşık üçte birinde ilk iki hafta içinde, kalan grupta ise genellikle altı hafta içindedir. Yaşlı hastalarda lityum düzeyinin düşük tutulması, SSRI kullananlarda serotonin sendromuna dikkat edilmesi önerilir. Lityum güçlendirme tedavisinin ne kadar olacağı konusunda yapılan çalışmalar göz önüne alındığında en az 6 ay devam etmesi konusunda görüş birliği bulunmaktadır (20).

Tiroid hormonu ile güçlendirme: Bu konudaki veriler çelişkili olup yapılan çeşitli çalışmalarda TSA'lara dirençli olgularda (triiodotironin) T3 tedavisinin eklenmesinin %55-60 oranında yanıt sağladığı bildirilmektedir. Dört plasebo kontrollü çalışmayla yapılan bir meta analizde TSA'lara T3 güçlendirmesinin tedaviye dirençli hastalarda etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (21). STAR-D çalışmasında T3 güçlendirme tedavisi ile lityum güçlendirme tedavisi arasında bir fark izlenmemiş, ancak lityuma göre daha iyi tolere edildiği ve T3 eklenenlerde remisyona giren hasta sayısının daha yüksek olduğu bulunmuştur (22). Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte norepinefrin, serotonin ve HPA eksenini üzerinden etkili olduğu belirtilmektedir. Genellikle 25-50 mcg/gün dozda 2-3 haftalık bir kullanım güçlendirmenin etkili olup olmayacağı hakkında bilgi verir. Genellikle antidepresan tedavisi süresince verilmesi önerilir. Bu durumun kalp hastaları için bir risk oluşturabileceği göz önüne alınmalıdır.

Buspiron ile güçlendirme: Post sinaptik 5HT1A re-

septörlerinin parsiyel agonisti olarak anksiyolitik bir etki gösteren buspiron ile ilgili olarak güçlendirme çalışmaları, lityum ve T3'den farklı olarak SSRI'lara eklenerek yapılmıştır. Genellikle 25-30 mg/gün dozlarında kullanılan buspironun etkinliği, lityum ve T3 tedavilerine benzer düzeylerde bulunarak etkisinin üç haftada ortaya çıktığı bildirilmiştir (23). STAR-D çalışmasında ise buspiron ile güçlendirmenin, tedaviye bupropion eklenmesi kadar etkili olduğu (%30 remisyon oranı) bulunmuştur (24). Buspironun tedaviye yanıtı erken başlatma konusunda gösterdiği olumlu etki ile ağır depresyonlu hastalarda iyi bir seçenek olduğu düşünülebilir. Etkisini 3 haftada göstermesi beklenir.

Pindolol ile güçlendirme: Bir β - reseptör blokörü olan pindololün aynı zamanda 5HT1A oto reseptörlerini de bloke ederek serotonin salınımını artırdığı ileri sürülmektedir. Yapılan plasebo kontrollü altı çalışmanın beş tanesinde pindolol ile güçlendirme tedavisinin tedaviye yanıtı hızlandırdığını göstermiştir (25,26). Geç dönemde eklenildiğinde ise plasebodan farkı bulunamamıştır. Ancak yapılan PET çalışmasında klinik araştırmalarda kullanılan 7,5 mg/gün dozun dorsal rafe nükleuslardaki 5HT1A reseptörlerini yeterince bloke edemediği, reseptörlerin %50'sinin blokajını sağlayabilecek olan 15-25 mg/gün dozun ise yaratacağı hipotansiyon gibi yan etkiler dolayısıyla kullanılmadığı bildirilmiştir (27). İrritabilite, uykusuzluk, sinirlilik gibi yan etkilerin gözlemlenmesinin yanısıra, astımı, kardiyak iletim bozuklukları ve diyabeti olan hastalarında kullanılmamalıdır. Kesilirken doz azaltımının 2,5 mg/hafta şeklinde olması önerilmektedir (28).

Modafinil ile güçlendirme: Narkolepsi tedavisinde endikasyonu olan modafinil uyarıcı bir ilaçtır. Histamin reseptörlerini uyararak etki ettiğine dair bildirimler vardır. Yapılan bir çalışmada tedaviye yanıt vermeyen depresyon hastalarında fluoksetin veya paroksetine eklenen 200 mg/gün dozlarının ilk haftadan itibaren etki göstermeye başladığı, hastaların %40'ının ikinci haftada, %58'inin de altıncı haftada remisyona girdiği bildirilmiştir (29). Çalışmalarda kullanılan dozların genellikle 100-300 mg arasında olduğu ve uykululuk ve yorgunluk semptomlarının belirgin olduğu vakalarda tercih edildiği görülmektedir. En sık izlenen yan etkiler baş ağrısı, sinirlilik ve bulantıdır. Modafinilin yol açtığı mani ve psikoz olguları bildirildiğinden bu konuda dikkatli olunmalıdır (30,31).

Stimulanlar ile güçlendirme: En sık metilfenidat ve dekstroamfetamin ile ilgili veri bulunmaktadır. Paroksetin ve fluoksetinin gibi SSRI'ların depresif hastalarda metilfenidat ile güçlendirildiği daha önce bildirilmiştir. Tüm hastalarda 10-40 mg/gün arasında değişen metilfenidat dozlarıyla belirtilerde hızlı ve kalıcı bir azalma sağlanmıştır (32). Yakın zamanda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada 60 hastada SSRI'lar, uzun salınımlı metilfenidat ile güçlendirilmiş, yanıt oranları %40'a %23 olarak saptanarak aradaki fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (33). Yine başka bir çalışmada tedavi seyri içinde erken dönemde verildiğinde antidepresanlara yanıt süresini kısalttığı bildirilmiştir (34). Yakın zamanda lorazepamı yanıt vermeyen, katatonik depresyonlu hastalarda yapılan bir çalışma sonucunda, metilfenidatın yaşlı, katatonik, aporetik hastalarda etkili olabileceği bildirilmiştir (35). Metilfenidatın bu etkiyi göstermesinin kesin mekanizması ortaya konulamamakla birlikte öne sürülen nörokimyasal etkiler, nöronların presinaptik membranlarından akut dopamin salıverilmesini artırdığı, aynı zamanda presinaptik membranlardaki dopamin taşıyıcılarına bağlanarak dopamin geri alınmasını önlediği yönündedir (36). Etkilerinin kısa sürmesi, beraberinde anksiyeteyi artırması, bağımlılık riski olan hastalardaki çekinceler, kardiyovasküler yan etkileri kullanımındaki sıkıntılarıdır. Bu yan etkilere rağmen hızlı yanıt istenen hastalarda denenebilir. MAOI lerinin dekstroamfetamin ile güçlendirilmesiyle 32 hastalık bir seride hastaların %78'inde en az 6 aylık hızlı ve kalıcı düzelleme bildirilmiştir (37). Bunlar dışında dopaminerjik etkili ajanlardan amantadin, pergolid, bromokriptin, pramipeksol ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda çelişkili bulgular mevcuttur.

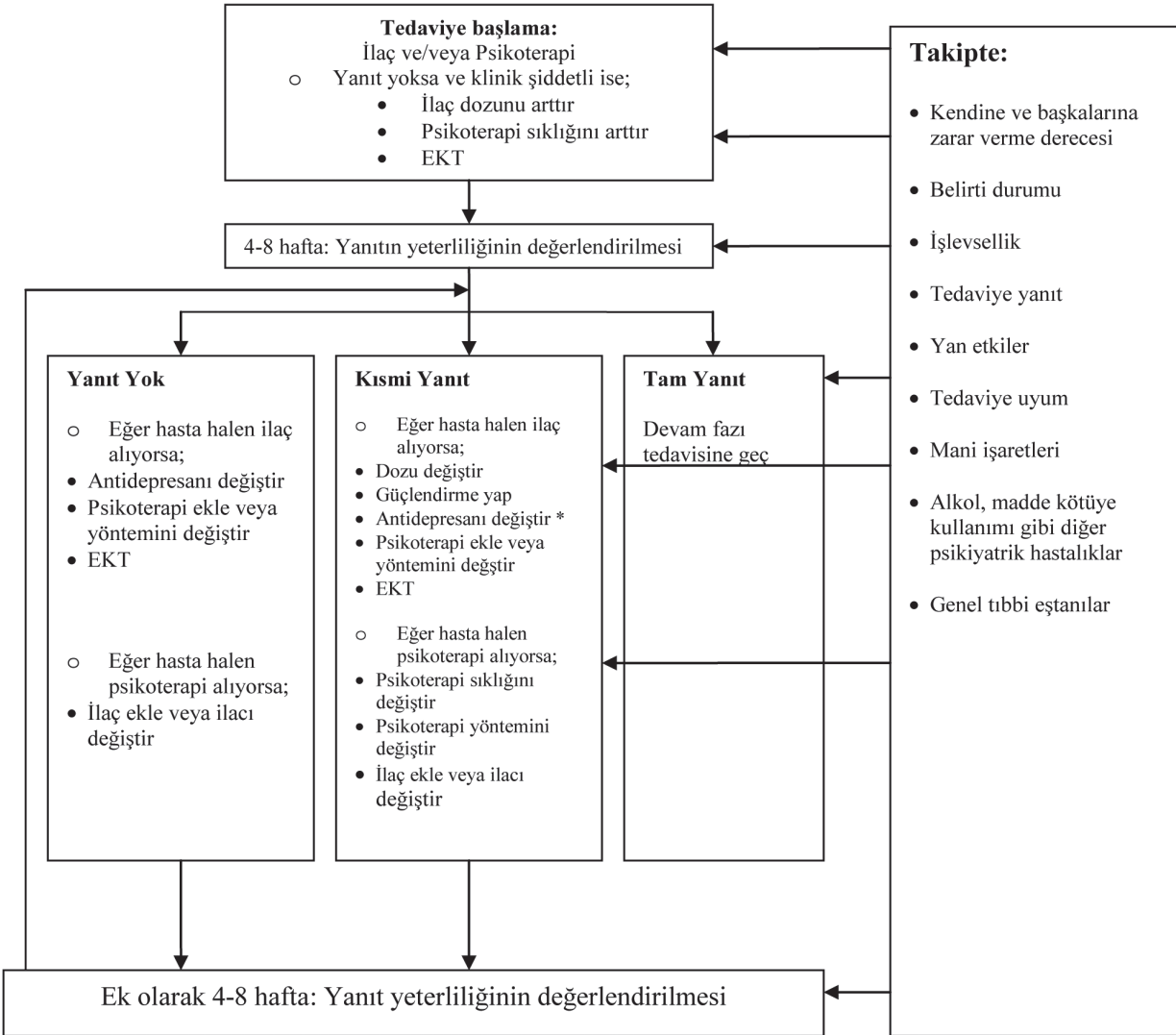
Benzodiazepinlerle güçlendirme: Benzodiazepinler antidepresanlara eklendiğinde anksiyeteyi ve çekirdek depresyon belirtilerini tedavi edebilir. Lormetazepamın TSA güçlendirme tedavisinde etkili olduğuna dair plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma bulunmaktadır (38). Zolpidem, SSRI'lara eklendiğinde depresif belirtilere değil ama uyku sorunlarına plasebodan daha iyi gelmiştir (39). Çift kör plasebo kontrollü olarak 80 hastayla yapılan diğer bir çalışmada fluoksetin ile birlikte başlanan ve ilk 3 hafta verilen klonazepamın tedavi cevabının daha hızlı elde edilmesini sağladığı saptanmıştır (40). Dezavantajlar arasında potansiyel kötüye kullanım riski ve sedasyon sayılabilirken, avantajları anksiyolitik etkisidir.

Lityum dışındaki duyudurum düzenleyicileri ile güçlendirme: Birçok antikonvülzan güçlendirme ajanı olarak araştırılmıştır. Bu ilaçlar arasında lamotrijin, gabapentin, topiramet, karbamazepin ve valproik asit bulunmaktadır. Karbamazepin 200-600 mg/gün dozunda, TSA'lara veya MAOI'lerine eklenerek güçlendirme tedavileri yapılabilmektedir. Özellikle impulsif davranışları olan, yineleyen epizodları olan ve lityum tedavisini tolere edemeyen olgularda iyi bir seçenek olabilir. Valproik asit ile güçlendirme tedavileri de benzer etki göstermekle birlikte bu konuda bilgiler sınırlıdır. Güçlendirme tedavisi açısından en fazla çalışma yapılan ilaç lamotrijindir. Tedaviye dirençli olan ve 20 mg/gün fluoksetin kullanan hastalara 25-100 mg lamotrijin veya plasebo eklenerek yapılan bir çalışmada HAM-D skorlarında bir fark izlenmemiştir (41). Yine başka bir çalışmada, tedaviye dirençli olan ve paroksetin kullanan hastalara eklenen 200 mg/gün lamotrijin 9 hafta sonunda HAM-D skorlarında belirgin bir değişikliğe neden olmamıştır (42).

Atipik Antipsikotiklerle Güçlendirme: Duyudurum üzerine etkili olduğu bilinen antipsikotiklerin, psikotik özellik göstermeyen depresyonda hangi mekanizmalar ile işe yaradığı konusu tam olarak anlaşılacak kadarla birlikte serotonerjik ve noradrenerjik iletiyi artırdıkları ve nöroplastisite üzerinden etki gösterdikleri düşünülmektedir. Bu güçlendirme tedavisinin avantajları anksiyete ve ajitasyon belirtilerine iyi gelmesi, dezavantajları ise metabolik sendrom riski ve maliyettir. Papakostas tarafından yapılan risperidon, olanzapin ve ketiapinin güçlendirme tedavisi olarak SSRI'lara eklendiği 10 plasebo kontrollü çalışmanın meta analizi sonucunda, güçlendirme alan hastaların yanıt oranları %57,2, remisyon oranları ise %47,4 olarak bildirilmiş olup, plasebo grubunda bu oranların %35,2 ve %22,3'lerde kaldığı göze çarpmaktadır (43). Shelton ve arkadaşlarının tedaviye dirençli bir grup hastada fluoksetinin olanzapinle güçlendirilmesini tek başına fluoksetin ve olanzapin tedavisiyle karşılaştırdıkları çift kör çalışmada güçlendirme tedavisi %60'lık cevap oranı ile anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (44). Ziprasidon ile yapılan açık bir çalışmada ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (45). Aripiprazol, üretici firma tarafından desteklenerek yapılan iki plasebo kontrollü, çift kör çalışma ile FDA tarafından tedaviye dirençli depresyonda güçlendirme seçeneği olarak tek onay alan atipik antipsikotiktir. SSGI ve SNGI ilaçlara 10,7 ve 11,4 mg/gün dozlarında

eklenerek yapılan 6 haftalık izlem çalışmasında remisyon oranları plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur (46). Yine tedaviye dirençli depresyon olgularında aripirazol-SSGI güçlendirme tedavisinde, yanıt hızı ile ilgili olarak, ilk hafta içinde olumlu sonuçlarının olduğunu gösteren çalışmalar vardır (47). Yakın zamanda yapılan, MDB'li hastalarda güçlendirme tedavisi olarak aripirazolün güvenilirliğinin ve tolerabilitesinin araştırıldığı çift kör, plasebo kontrollü, post hoc çalışmada aripirazol güvenilir ve kolay tolere edilebilir bulunmuş, yanı sıra depresyonun kor belirtilerine iyi gelmiş ve HAM-D skorlarında anksiyete ve uykusuzluk komponentlerinde anlamlı düzelme sağladığı görülmüştür (48,49). Diğer bir çalışmada, plase-

boya kıyasla aripirazol eklenen grupta remisyon hızı anlamlı olarak daha hızlı bulunmuştur. Bu farklılık 10. haftada başlamış, 14. haftada remisyon oranı aripirazolda %36.8, plaseboda %18.9 olarak bildirilmiştir (50). Anti-depresan tedavite yanıt vermeyen major depresyonlu hastalarda 150-300 mg /gün olarak eklenen uzatılmış salınımlı ketiapin eklenmesiyle yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, depresif semptomlarda ilk haftadan itibaren anlamlı gerileme izlenerek, ketiapinin güçlendirme tedavisinde güvenilir ve tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (51). Yakın zamanda 16 tane randomize çift kör, plasebo kontrollü atipik antipsikotik ile güçlendirme çalışmasının meta analizinde, önceki tedaviye



Şekil 1: Major Depresif Bozuklukta Akut Faz Tedavisi (11)

* Ya aynı gruptan başka bir antidepresan seç ya da önceki iki tedavi aynı gruptan ve etkisiz idi ise farklı gruptan bir antidepresan seç.

yanıt vermeyen 3480 major depresyon hastası dahil edilecek, sonuçlar yanıt, remisyon açısından değerlendirilerek atipik antipsikotik güçlendirme tedavisinin plasebodan üstün olduğu, ancak tedaviyi bırakma oranları açısından olumsuz sonuçları olduğu bildirilmiş, bu durum antipsikotiklerin yan etkilerine bağlanmıştır (52). Güçlendirme tedavileri sırasında, atipik antipsikotiklerin, ekstrapiramidal sistem semptomları, akatizi, prolaktin yüksekliği, menstrual düzensizlikler, galaktore, jinekomasti, seksüel disfonksiyon, kilo alımı, metabolik sendrom ve kariyovasküler hastalık gibi olası yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır (53).

Antipsikotiklerle güçlendirme çalışmaları Tablo-1'den incelenebilir.

Diğer Güçlendirme Tedavileri:

Folik asit: Nelson ve arkadaşları, folik asit düzeylerinin depresyonla ilişkili olduğunu belirterek, düşük folat seviyelerinin tedaviye azalmış yanıtı yordadığını ve artmış relaps riskiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (67,68,69). Yapılan bir randomize çift kör çalışmada, fluoksetine folik asit eklendiği çalışmada erkeklerde değil ancak kadınlarda artmış yanıtla ilişkili bulunarak ,erkeklerde daha yüksek

Tablo 1: Atipik antipsikotikler ile güçlendirme çalışmaları (66)

İlaç	n:hasta sayısı	Çalışma dizaynı	İlaç Dozları	Sonuçlar	Referans
Olanzapin+Fluoksetin Olanzapin Fuoksetin	28	Çift kör	Olanzapin:5-20 Fluoksetin:20-60	Olanzapin+fluoksetin güçlendirmesi diğer 2 gruptan üstün	54
Olanzapin+Fluoksetin Nortriptilin Olanzapin	500	Çift kör	Olanzapin:6-12 Fluoksetin:25-50 Nortriptilin:25-175	Gruplar arasında anlamlı fark bulunamamış	44
Olanzapin+SSRI Venlafaksin	483	Açık etiketli	Olanzapin:6-12 Venlafaksin:75-375	Çalışma sonunda etkileri eşit	55
Olanzapin+Fluoksetin Olanzapin Fuoksetin	605	Çift kör	Olanzapin: 6 Fluoksetin:50	Olanzapin+fluoksetin güçlendirmesi diğer 2 gruptan üstün	56
Aripiprazol+antidepresn	30	Açık etiketli	Veri yok	Dirençli depresyonda güçlendirme tedavisinde etkili bir ajan	57
Antidepresan+aripiprazol Antidepresan+placebo	362	Çift kör	Aripiprazol:2-20	Aripiprazol güçlendirmesi plasebodan üstün	58
Ketiapin +Venlafaksin Ketiapin+Essitalopram	27	Açık etiketli	Ketiapin:50-800 Venlafaksin:75-375 Essitalopram:20	Ketiapin güçlendirmesinin depresyona ve uykuya olumlu etkileri saptanmış	59
Ketiapin+antidepresan	27	Açık etiketli	Ketiapin:206-424	Depresyon/uykusuzluk/ anksiyete üzerine olumlu etki	60
Ketiapin+antidepresan	40	Çift kör	Ketiapin:200-400	Ketiapinle anlamlı derecede düzelmeye. Remisyon; ketiapinde %43, plaseboda %15	61
Ketiapin Lityum	20	Açık etiketli	Lityum:600 Ketiapin:200	Ketiapinle depresyonda anlamlı gerileme	62
Risperidon+SSRI	489	Çift kör Açık etiketli	Risperidon:2	Risperidon güçlendirmesi etkili	63
Ziprasidon+antidepresan	20	Açık etiketli	Ziprasidon:40-160	6 haftalık güçlendirmede hastaların %62 sinde HAM-D skorlarında %50 gerileme	64
Ziprasidon+sertraline Sertraline+placebo	64	Açık etiketli	Ziprasidon:80-160 Sertraline:100-200	Placeboya göre anlamlı düzelmeye	65

doza ihtiyaç olabileceği belirtilmiştir (70).

Omega-3 Yağ Asidi: Yapılan bir ön çalışmada plaseboya göre anlamlı olarak yararlı sonuçlar elde edilmiştir (71).

Östrojen: Östrojen kadın hastalarda potansiyel güçlendirici olarak çalışılmıştır. İki tane geniş çaplı retrospektif çalışmada, SSRI kullanmakta olan post menopozal kadınlardan beraberinde hormon replasman tedavisi alanların ilaca daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir (72,73). Fakat prospektif çalışmalara bakıldığında sonuçlar çelişkili görünmektedir. Sertralin tedavisinin östrojenle ve venlafaksin tedavisinin östrojen/progesteron ile güçlendirildiği postmenopozal kadınlarda yapılan iki plasebo kontrollü çalışmada bu stratejinin avantajlı olmadığı görülmüştür (74,75). Post menopozal kadın hastalarda sertralin ve fluoksetin ile birlikte uygulanan östrojenin antidepresan etkiyi güçlendirdiği saptanmıştır (76).

Testosteron: Pope ve arkadaşlarının, 4 hafta antidepresan tedaviye yanıt vermeyen ve düşük ya da sınırda testosteron düzeyleri olan 22 depresif erkek hastada, devam eden antidepresan tedavilerinin yanına testosteron jel veya plasebo ekleyerek yaptıkları bir çalışmada bu güçlendirme stratejisinin etkili olduğu bildirilmiştir (77). Yapılan ikinci randomize kontrollü çalışma, önceki tedaviye kısmi yanıt veren, hipogonadizmi olan 18 hastaya testosteron jel veya plasebo eklenerek yapılmış ancak 12 hafta sonunda avantajlı bulunmamıştır (78). Üçüncü randomize kontrollü çalışmada, önceki iki antidepresan tedaviye yanıt vermeyen 26 depresif hastaya SSRI'ın yanı sıra intramusküler testosteron veya plasebo verilmiş ve bu güçlendirme stratejisi plasebodan üstün bulunmamıştır (79).

S-Adenozil-L-Metionin (SAM): SAM'ın parenteral uygulandığında (intravenöz veya intramuskuler) MDB'yi

tedavi etmekte plasebodan üstün, TCA'lara eşit etkinlikte olduğunu gösteren kontrollü çalışmalar vardır. SAM'ın oral kullanımı ile ilgili kanıtlar ise sınırlı olmakla birlikte, antidepresana yanıtız MDB'de güçlendirme tedavisi olarak oral kullanımının tolere edilebilir, güvenli ve etkili olduğuna dair bildirimler göze çarpmaktadır. Ancak bu konuda kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (80).

Diğer güçlendirme ajanlarının birçoğu, antidepresan çalışmalarında başarısız olmuşlardır, ancak hiçbirini derinlemesine çalışılmamıştır. İnositol, çift kör bir çalışmada, yaklaşık 12 mg/gün dozlara çıkılmış ancak plasebodan üstünlüğü gösterilememiştir (81). Dihidroepialdosteron, yohimbin, anti glukokortikoidler ve opioidler güçlendirme tedavisinde denenmiş ancak henüz anlamlı yol gösterici sonuçlar elde edilememiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak eldeki verilerle, depresyon tedavi basamakları şu şekilde olabilir; antidepresan uygun dozda ve monoterapi şeklinde başlanarak, 4. haftada doz ayarlaması yapılarak, yanıt 6. haftada değerlendirilerek, yanıtızlık durumunda, yalancı direnç dışlandıktan sonra ilaç değiştirilebilir, kısmi yanıt durumunda ise güçlendirme tedavileri uygulanabilir. Bu tedaviler arasında lityum ve tiroid hormonları en fazla destek bulan ajanlar gibi görünmekle birlikte son yıllarda atipik antipsikotiklerin de bu alanda etkili olduğunu gösteren çok sayıda araştırma göze çarpmaktadır. Ayrıca buspiron, pindolol, modafinil, stimulanlar, benzodiazepinler, duyudurum düzenleyicileri, ve diğer bazı ajanlar da bu alanda gelecekte umut vermekle birlikte halen daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar:

1. World Health Organization. Depression. www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/. Updated 2008. Accessed Oct. 23,2008.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
3. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617-627.
4. Wang PS, Berglund P, Olfson M, Pinkus HA, Wells KB, Kessler RC. Failure and delay in initial treatment contact after first onset of mental disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:603-613.
5. Wang PS, Lane M, Olfson M, Pinkus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:629-640.
6. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, Ninan PT, Thase ME, Gelenberg AJ, Kupfer DJ, Regier DA, Rosenbaum JF, Ray O, Schatzberg AF. Report by the ACNP Task force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1841-1853.

7. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179-200.
8. Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB. Does incomplete recovery from first life-time major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000;157:1501-1504.
9. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF. The treatment of chronic depression, pt 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:608-619.
10. Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord*. 1997;45:5-18.
11. American Psychiatric Association . Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (Revision). *Am J Psychiatry*, 157 (4 suppl)S1-S45.
12. Howland R.H. Treatment decisions in major depressive disorder: Choosing an augmentation strategy. *MEDscape CME Psychiatry & Mental Health*, 2009.
13. Trivedi M.H, Fava M, Thase ME, Nelson JC. Easing the burden of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2009;70:273-280.
14. Yazıcı O. STAR-D sonrası: sağaltıma direnen depresyon. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2009;46:61-69.
15. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: Definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990;51(suppl.6):S39-S47.
16. Thase M.E. New approaches to managing difficult-to-treat depressions. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (suppl.1):S3-S4.
17. Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62:26-31.
18. Sussman N, Joffe RT. Augmentation of antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl.5):S3-S5.
19. 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;68:9359-40.
20. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B. Double blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:1429-1435.
21. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-848.
22. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME. A comparison of lithium and T3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR-D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519-1530.
23. Sussman N. Anxiolytic antidepressant augmentation. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl.5):S42-S50.
24. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-1242.
25. Nelson JC. Augmentation strategies in depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61 suppl.2:S13-S19.
26. Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius. Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:375-379
27. Martinez D, Mawlawi O, Hwang DR, Kent J, Simpson N, Parsey RV, Hashimoto T, Slifstein M, Huang Y, Van Heertum R, Abi-Dargham A, Caltabiano S, Malizia A, Cowley H, Mann JJ, Laruelle M. Positron emission tomography study of pindolol occupancy of 5-HT(1A) receptors in humans: preliminary analyses. *Nucl Med Biol* 2000;27:523-527.
28. Blier P, Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl.5):S16-S23
29. Ninan PT, Hassman HA, Glass SJ, McManus FC. Adjunctive modafinil at initiation of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor enhances the degree and onset of therapeutic effects in patients with major depressive disorder and fatigue. *J Clin Psychiatry* 2004;65:414-420.
30. Mariani JJ, Hart CL. Psychosis associated with modafinil and shift work. *Am J Psychiatry* 2005;162:1983
31. Vorspan F, Warot D, Consoli A, Cohen D, Mazet P. Mania in a boy treated with modafinil for narcolepsy. *Am J Psychiatry* 2005;162(4):813-814.
32. Stoll A, Pillay SS, Diamond L, Workum SB, Cole JO. Methylphenidate augmentation of serotonin selective reuptake inhibitors: a case series. *J Clin Psychiatry* 1996;57:72-76.
33. Patkar AA, Masand PS, Pae CU, Peindl K, Hooper-Wood C, Mannelli P, Ciccone P. 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;26:653-656.
34. Satel SL, Nelson JL. Stimulants in the treatment of depression: a critical review. *J Clin Psychiatry* 1989;50:241-249.
35. Prowler ML, Weiss D, Caroff SN. Treatment of catatonia with methylphenidate in an elderly patient with depression. *Psychosomatics* 2010;51:74-76
36. Hurd YL, Ungerstedt U. In vivo neurochemical profile of dopamine uptake inhibitors and releasers in rat caudate-putamen. *Eur J Pharmacol* 1989;166:251-260.
37. Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM, Schaff MR. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:127-132.
38. Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Hypnotics as concurrent medication in depression: a placebo-controlled, double-blind comparison of flunitrazepam and lorazepam in patients with major depression, treated with a (tri) cyclic antidepressant. *J Affect Disord* 1993;28:179-188.

39. Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, Krystal A, Londborg PD, Rosenberg R, Roth-Schechter B, Scharf MB, Walsh JK. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI treated depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60:668-76.
40. Smith WT, Londborg PD, Glaudin V, Painter JR. Short term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: A double blind study. *Am J Psychiatry* 1998;155:1339-1345.
41. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003;64:403-7.
42. Normann C, Hummel B, Scharer LO, Horn M, Grunze H, Walden J. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:337-44.
43. 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.
44. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, Briggs SD, Tollefson GD. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1289-97.
45. Dunner DL, Amsterdam JD, Shelton RC, Loebel A, Romano SJ. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open label, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1071-7.
46. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:843-53.
47. Worthington JJ, Kinrys G, Wygant LE, Pollack MH. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:9-11.
48. Nelson JC, Thase ME, Trivedi MH, Fava M, Han J, Van Tran Q, Pikalov A, Qi Y, Carlson BX, Marcus RN, Berman RM. Safety and Tolerability of Adjunctive Aripiprazole in Major Depressive Disorder: A Pooled Post Hoc Analysis (studies CN138-139 and CN138-163). *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11:344-352.
49. Nelson JC, Mankoski R, Baker RA, Carlson BX, Eudicone JM, Pikalov A, Tran QV, Berman RM. Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression: a post-hoc, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies. *J Affect Disord*. 2010;120:133-40.
50. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Adson D, Taylor L, Hazel J, Marcus RN. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009;14:197-206.
51. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:540-9. *Epub* 2009 Apr 7.
52. Yellowlees P. Atypical Antipsychotic Augmentation in Major Depressive Disorder. *Medscape Psychiatry & Mental Health*, <http://search.medscape.com/medscape-search?newSearch=0&queryText=peter+yellowlees>. February 2010
53. Gitlin MJ. Augmentation strategies in the treatment of major depressive disorder. Clinical considerations with atypical antipsychotic augmentation. *CNS Spectr*. 2007;12(12 Suppl 22):S13-S15.
54. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:131-134.
55. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006;23:364-372.
56. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, Henley DB, Case M, Watson SB, Campbell GM, Corya SA. A randomized, double-blind, comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:224-236.
57. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:189-194.
58. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 843-853.
59. Baune BT, Caliscan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:1-9.
60. Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T, Jakovljević M. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Psychopharmacology* 2006;187:511-514.
61. Mattingly GLH, Canale J, Anderson R. Quetiapine combination for treatment resistant depression. 159th Meeting of the American Psychiatric Association 2006;20-25:Toronto.
62. Doree JP, Des Rosiers J, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E, Tourjman SV. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin* 2007;23:333-341.
63. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, Mahmoud RA, Keller MB, Bossie CA, Turkoz I, Lasser RA, Loeschner A, Bouhours P, Dunbar F, Nemeroff CB. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2505-2513.
64. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:217-221.

65. Dunner DL, Amsterdam JD, Shelton RC, Loebel A, Romano SJ. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open label, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1071-1077.
66. DeBattista C, Hawkins J. Utility of atypical antipsychotics in the treatment of resistant unipolar depression. *CNS Drugs* 2009;23:369-377.
67. Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonikas C, Wen W, Naidoo D, Christensen H, Jorm AF. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychol Med* 2005;35:529-538.
68. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Rosenbaum JF, Alpert JE, Fava M. Serum folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder. Pt 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1096-1098.
69. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Green CH, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Rosenbaum JF, Alpert JE, Fava M. Serum folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder. Pt 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1096-1098.
70. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomized, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000;60:121-130.
71. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:477-479.
72. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997;5:97-106.
73. Schneider LS, Small GW, Clary CM. Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:393-399.
74. Rasgon NL, Altschuler LL, Fairbanks LA, Dunkin JJ, Davtyan C, Elman S, Rapkin AJ. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(suppl 7):S45-S48.
75. Dias RS, Kerr-Correa F, Moreno RA, Trinca LA, Pontes A, Halbe HW, Gianfaldoni A, Dalben IS. Efficacy of hormone therapy with and without methyltestosterone augmentation or venlafaxine in the treatment of postmenopausal depression: a double-blind controlled pilot study. *Menopause*. 2006;13:202-211.
76. Kornstein, Mc Enany. Enhancing pharmacologic effects in treatment of depression in women. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 11):S18-S27.
77. Pope HG, Cohane GH, Kanayama G. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:105-111.
78. Orenge CA, Fullerton L, Kunik ME. Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:20-24.
79. Seidmann SN, Miyazaki M, Roose SP. Intramuscular testosterone supplementation to selective serotonin reuptake inhibitor in treatment-resistant depressed men: randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:584-588.
80. Papakostas GI. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;70 Suppl 5:S18-S22.
81. Nemets B, Mishory A, Levine J, Belmaker RH. Inositol addition does not improve depression in SSRI treatment failure. *J Neural Transm* 1999;106:795-798.