

Tedaviye Dirençli Depresyonlarda Yeni Antipsikotiklerin Yeri

Mesut Çetin¹

ÖZET:

Tedaviye dirençli depresyonlarda yeni antipsikotiklerin yeri

Yeterli dozda, yeterli sürede, uygun antidepresan ilaçlar verildiği halde major depresif hastaların yaklaşık 1/3'ü antidepresan tedavilere cevap vermemekte ve tedaviye dirençli kalmaktadır. Ayrıca intihar düşüncesine sahip depresyonlu hastalara verilen antidepresan ilaçların, etkisinin çıkışına kadar geçen birkaç haftalık gecikme de önemli ve çözülmemiş bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Antidepresan tedavi ile ilgili bir diğer önemli sorun ise, devam eden tedaviye zamanla toleransın gelişerek antidepresan etkinliğin kaybolması ve hastalığın depresmesidir. Bütün bu gibi sebepler, günümüzde antidepresan tedavilere dirençli bu gibi olgularda alternatif tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine neden olmuştur. Güçlendirme tedavileri bu alternatif yöntemlerden biridir. Bu yazıda kısaca antidepresan tedaviye direnç ve dirençli olgularda atipik antipsikotik ilaçların etkinliği konuları gözden geçirilecektir.

Anahtar sözcükler: Tedaviye direnç, depresyon, güçlendirme.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2010;20(Suppl. 1):S15-S25

ABSTRACT:

The place of atypical antipsychotics in the treatment-resistant depressions

A third of major depressive disorder patients do not respond to treatment and are declared treatment resistant despite being prescribed appropriate antidepressants at adequate dose for adequate duration. Also few weeks lag period between the start of antidepressants and the emergence of antidepressant effect remains as a significant and unresolved problem, as suicidality in depressed patients is a serious condition requiring urgent treatment. Another significant problem about antidepressant treatment is the development of tolerance to ongoing treatment over time resulting in relapse of depression. These and similar issues caused the development of alternative treatment approaches for treatment resistant cases. Adding other medications and augmentation are examples of these approaches. In this article we reviewed the resistance to antidepressants in depression and the effectiveness of atypical antipsychotics in treatment resistant cases.

Key words: Treatment resistance, depression, augmentation, second generation antipsychotics

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20(Suppl. 1):S15-S25

¹Psikiyatri Profesörü, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni Editörü, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Mesut Çetin, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Öğretim Üyesi, Üsküdar 34668, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-464-2888

Faks / Fax: +90-216-464-5724

Elektronik posta adresi / E-mail address: editor@psikofarmakoloji.org

Bağntı beyanı:

M.Ç.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.

Declaration of interest:

M.Ç.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

GİRİŞ VE KONUNUN ÖNEMİ

Bu güne kadar ruhsal bozukluklar arasında sayıca en çok, kapsam bakımından en geniş araştırma ve çalışmalar depresyon ve depresyonun tedavisi ile ilgili olarak yapılmıştır (1-38). Bunun nedeni depresyonun tüm dünyada en sık görülen psikiyatrik bozukluk olmasının yanı sıra, beraberinde taşıdığı ciddi ve hayatî komplikasyonlardandır. Çok sık görülür, çünkü depresyon hem kendi başına, münhasıran bir ruhsal bozukluk olduğu gibi ve hem de hemen bütün bedensel ve ruhsal bozukluklara 'bir gölge gibi' eşlik etmektedir. Bunu alan çalışmalarından elde edilen veriler kadar, hastanelerde yatan hastalarda görülen depresyon prevalansının yüksekliğine bakarak da rahatlıkla söyleyebiliriz. Son 20-25 yılda, tüm dünyada antidepresan ilaç kullanımının dramatik bir şekilde artması bunun bir

diğer bir kanıtıdır. Ayrıca depresyon, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre tüm dünyada kişisel, sosyal ve ekonomik kayıplar ile üreticilik kaybı ve yardım gereksinimi niteliklerine dayanarak yapılan bir hesaplamalarda tüm hastalıklar arasında hastalık yükü olarak dördüncü sırayı oluşturmaktadır (3,10). Türkiye'de de depresyon "Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik" çalışması sonuçlarına göre aynı şekilde dördüncü sırada yer almıştır (3). Böyle ciddi sağlık, ekonomik, kişisel, toplumsal ve meslekî yönden kişilerarası ilişkilerini oldukça bozabilen ve bazen de intihar gibi çok daha dramatik ve de geri dönüşü imkânsız komplikasyonlarla neticelenebilen bir ruhsal bozukluk olan depresyon tedavisi ile ilgili, 1958'de imipraminin bu hastalığın tedavisinde yararlı olduğunun Ronald KUHN tarafından yayınlanmasından bu güne geçen 62 sene içerisinde psikofarmakolojik açıdan çeşitli te-

davi girişimleri olmuştur. Kanıta dayalı tıp (evidence-based medicine) uygulamalarının esas alındığı günümüz tıp pratiğinde, depresyon tedavisinde iki tedavi biçimi vardır: 1- psikofarmakolojik tedavilerden antidepresanlar ve 2- kognitif davranışçı terapi (KDT). Ancak, tüm dünyada gerek depresyonun yaygınlığı ve hasta sayısının fazlalığına karşın yeteri sayıda KDT yapabilecek yetkin profesyonelin bulunmaması ve KDT'in daha maliyetli olması gibi sebeplerden dolayı bir çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de pratikte depresyon tedavisinde en sık kullanılan aracın antidepresanlar olduğunu görürüz (1-9,11-34).

Antidepresanlara kısaca göz atacak olursak 1958'den günümüze geçen 42 yılda trisiklik antidepresan (TSA)'lardan seçici serotonin gerialım inhibitörleri (SSGİ, örn; fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin,

sitalopram, essitalopram)'ne, serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ, örn; venlafaksin, duloksetin, milnacipran, bisifidin, desvenlafaksin), norepinefrin dopamin geri alım inhibitörleri (NDGİ, örn; bupropion, radafaksin, SEP 227,2279), alfa-2 antagonistleri (örn; mirtazapin, mianserin, setiptilin), seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ, örn; reboksetin, atomeksetin, desipramin, maprotilin), serotonin antagonist/gerialım inhibitörleri (örn; trazodon, nefazodon)'a kadar çok farklı reseptörlerden etkili antidepresan ilaç vardır (1,6) (Tablo 1-5). Bu ilaçların reseptör afiniteleri, CYP 450 izoenzimleri ile olan ilişkileri, yarı ömürleri vs birçok farmakodinamik ve farmakokinetik parametreleri, etkililikleri veya etkisiz kalmaları olduğu kadar, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri gibi klinikte elde edilen bir çok sonucun oluşmasında

Tablo 1: SSGİ sınıfı antidepresanlar ve reseptör afiniteleri (Stahl SM,2008'den değiştirilerek)

Sınıf	Jenerik adı	Serotonin (5-HT) Gerialım inhibisyonu		H1	Dopamin Gerialım inhibisyonu	Norepinefrin Gerialım inhibisyonu	Muskarinik/ kolinerjik	Sigma 1	NOS	CYP 450	Yarı Ömür
SSGİ'ler	Fluoksetin	+	+	-	-	+	-	-	-	3A4, 2D6	4-7 gün aktif metaboliti norfluoksetin 14-17 gün
	Sertralin	+	-	-	+	-	-	+	-	önemsiz	25 saat
	Paroksetin	+	-	-	-	+	+	-	+	2D6	7-10 saat
	Fluvoksamin	+	-	-	-	-	-	+	-	1A2,3A4	7-10 saat
	Sitalopram	+	-	+	-	-	-	-	-	2D6	30 saat
	Essitalopram	+	-	-	-	-	-	-	-	-	30 saat

Tablo 2: SNGİ sınıfı antidepresanlar ve reseptör afiniteleri(Stahl SM,2008'den değiştirilerek)

Sınıf	Jenerik adı	Serotonin (5-HT) Gerialım inhibisyonu	Dopamin Gerialım inhibisyonu	Norepinefrin Gerialım inhibisyonu	CYP 450
SNGİ'ler	Venlafaksin XR	++++	+(300mg/gün)	++	-
	desvenlafaksin	++++	-	+++	2D6
	Duloksetin	++++	-	++++	2D6
	Milnacipran	+++	-	+++++	Renal itrah etkileşme yok

Tablo 3: Alfa-2 antagonisti (NaSSA) ve Serotonin Antagonisti (SARIs) sınıfı antidepresanlar ve reseptör afiniteleri (Stahl SM, 2008'den değiştirilerek)

Sınıf	Jenerik adı	Serotonin (5-HT) Gerialım inhibisyonu			H1	Alfa-1	Alfa-2	Norepinefrin Gerialım inhibisyonu	CYP 450	Yarı Ömür
NaSSA	Mirtazapin	+	+	+	++	-	+++++	-	önemsiz	30 saat
	SARIs	Nefazodon	++++	++	-	-	+++	+	++	3A4
	Trazodon	++++	++	-	++++	+++	-	-	3A4	7-10 saat

Tablo 4: Monoamin Reseptörler ve olası işlevleri (6).

Transmitter	Altıtip	Beklenen Klinik Etki
Serotonin	5HT1A	Antidepresan, anksiyolitik etki; parsiyel agonist;
	5HT1B	5HT1Db'nin Rodent homoloğu
	5HT1Da	Antimigren ilaç sumatriptan'ın hedefi
	5HT1Db	Antimigren ilaç sumatriptan'ın hedefi
	5HT1E	Bilinmiyor
	5HT1F	Antimigren ilaç sumatriptan'ın hedefi
	5HT2A	Hallüsinojenler, atipik antipsikotiklerin hedefi
	5HT2B	Mide kasılmalarının düzenlenmesi
	5HT2C	İştah, anksiyete, nöbetlerin düzenlenmesi; Hallüsinojenler, antipsikotiklerin hedefi
	5HT3	Antiemetik, anksiyolitik, bilişsel güçlendirme
	5HT4	Bilişsel modülasyon, anksiyete
	5HT5a	Bilinmiyor
	5HT5b	Bilinmiyor
	5HT6	Hallüsinojenler, atipik antipsikotiklerin hedefi
	5HT7	Sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesi (olası)
Histamin	H1	Sedasyon, kilo alımı
	H2	Peptik ülser antagonisti etki
	H3	Uyanıklık, iştah antagonisti etki
Dopamin	D1	D1 ve D2 reseptör stimülasyonu sinerjistik; kokainin stimulant etkileri için gereklidir
	D2	Tipik antipsikotikler'in terapötik etki ve EPS etkileri
	D3	Bilinmiyor
	D4	Bazı 'atipik antipsikotikler'in hedefi
	D5	Bilinmiyor
Adrenerjik	α 1A,B,C	Antihipertansif antagonisti etki
	α 2A,B,C	Antihipertansif ve sedatif antagonisti etki
	β 1	Kardiyak işlev düzenlenmesi
	β 2	Bronşiyal kas kontraksiyonu düzenlenmesi
Kolinerjik	β 3	Yağ dokusu işlevi düzenlenmesi
Kolinerjik	M1	Biliş ve nöbet düzenlenmesi
	M2	Kardiyak işlev düzenlenmesi
	M3	Düz kas kontraksiyonu düzenlenmesi
	M4	Antiparkinsoniyen antikolinerjik ilaçların etki
	M5	Bilinmiyor
	NACHR	Tütün kullanımı, nöbet; olası Bilişsel güçlendirmenin düzenlenmesi

Tablo 5: CYP Enzimlerinin güçlü inhibitörleri (6)

CYP 2D6	CYP 2C
Desimipramin	Fluoksetin
Desmetilsertralin	Noretindron
Diltiazem	Omeprazol
Flufenazin	
Fluoksetin	CYP 1A2
Haloperidol	Fluvoksamin
Kinidin	Teofilin
Klorpromazin	
Levopromazin	CYP 3A4
Lobelin	Eritromisin
Moklobemid	Fluoksetin
Norfluoksetin	Flukanazol
Paroksetin	Greyfurt suyu
Perfenazin	Ketokonazol
Sertralin	Nefazodon
	Sertralin
	Simetidin

önemlidirler. Bu yüzden de aşağıda geniş olarak izah edileceği üzere özellikle tedaviye dirençli depresyonlarda kombinasyon ve güçlendirme tedavilerinin rasyonelini ve alt yapısını teşkil ederler.

Antidepresan tedavi, tedaviye cevap, tedaviye direnç ve sonuçları

Depresyonun tedavisine dönük ilaç araştırmalarında tedavi cevabı (response), kullanılan depresyon ölçeğindeki skorlarındaki %50 ve daha fazla azalma olarak tanımlanmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) antidepresan ilaç çalışmalarında 6-8 haftalık tedavi sonrası başlangıç Hamilton Depresyon Ölçeği (Hamilton Depression

Rating Scale =HAM-D) veya Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale= MADRS) skorunun %50'den fazla azalmasını tedavi cevabı olarak belirlemiştir. Remisyonda ise 17 maddelik HAM-D de depresyon puanının 7 ve daha altına düşmesi beklenir. Genellikle bu hastalarda depresyon tedavisi yaklaşık 2/3'ünde belirli bir ölçüde bir kaç hafta sonra (2-8 hafta da olsa) cevap verecektir (reponders). Değişik ilaçlarla yapılan çalışmalarda farklı oranlar elde edilmekle birlikte genellikle yeterli doz ve 8 hafta süreyle ilk kez bir antidepresan tedavi alan hastaların %60-80'i tedaviye cevap verir, fakat bunların sadece %25-30'unda şifa= tam düzelme (recovery) gerçekleşir. Buna karşılık geriye kalan 1/3 hasta ise genellikle tedaviye cevap vermez (non-responders) (1).

Depresyondaki hasta, antidepresan tedavinin başlangıcından 6-12. haftaya kadar geçen akut tedavi döneminde normal duygudurum çizgisine ulaşabilmektedir. Antidepresan tedaviye devam edildiğinde yaklaşık %30-50'sinde 4-6. haftadan başlayıp 4-9 ay boyunca süren depresyon belirtilerinin kaybolması haline iyileşme (remission) denmektedir. Tam iyileşme (full remission=recovery) ise bir yıldan sonra yıllarca devam eden iyileşmeyi temsil eder. Tedavinin 4-6. aylarında (remisyon dönemi) meydana gelen yeniden depresyona girme durumlarına nüks= depresme(relapse); bir yıldan sonraki (recovery) dönemdeki nükslere de yineleme (recurrence) denmektedir (1).

Hastaların monoterapiye cevap vermediği veya yeterli cevap verdiği durumlarda çok sayıda yaklaşımlar geliştirilmiş olup, bu yaklaşımların bazıları oldukça etkili olmaktadır. Bunlar arasında aynı etki veya farklı etki mekanizmasına sahip antidepresanlar arasında geçişler (switching), iki veya daha fazla farklı antidepresanların kullanımı (kombinasyon stratejileri", "ekleme=güçlendirme (augmentation) stratejileri, elektro konvulsif terapi (EKT) ve psikoterapi sayılabilir. Bu stratejilerin bazılarının temel antidepresanların etki mekanizmaları gibi mevcut nörobiyolojik anlayışa dayanırken; diğerleri tamamen ampirik olarak yapılmaktadır (1,4).

Depresyon tedavisine cevap yoksa şu sorular gözden geçirilmelidir: Tanı doğru mu konuldu? Kalan belirtiler temel hastalıktan dolayı mı, yoksa kullanılan ilaçların yan etkisi mi? İlaç yeterli doz ve sürede verildi mi? Hasta ilacı kullandı mı? Diğer ilaçlarla etkileşim söz konusu mu?, komorbid başka bir mental hastalık var mı? Madde yada alkol kullanım öyküsü var mı? (6).

Güçlendirme ve Kombinasyon Tedavileri

Antidepresan tedavi için güçlendirme tedavisi, etkisiz kalan bir antidepresan ilacın endikasyonu ile ilgili etkisini arttıran ilaçların daha etkili hale gelmesi amacıyla eklenmesidir. Örneğin, etkisiz kalan bir SSGİ'e lityum, T3, v.s. eklenmesi gibi. Kombinasyon tedavisi ise, aynı endikasyon için kullanılan iki ilacın birarada verilmesi (iki antidepresanın eş zamanlı kullanımı) veya ayrı endikasyonlar için iki ilacın birarada kullanılmasıdır (psikotik özellikli depresyonda antipsikotik ve antidepresanların birlikte kullanılması gibi). Yardımcı tedavi ise, ek klinik etkilerin sağlanması için verilen ilaçlardır. Örneğin, depresyondaki kaygı belirtilerine karşı antidepresan tedaviye benzodiazepin eklenmesi gibi. Günümüzde ilaçların merkezi sinir sistemini nasıl etkilediğinin daha fazla anlaşılmasıyla tedavi cevabının güçlendirilmesi için rasyonel polifarmasi yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir (1,4). Bu yazıda tedaviye dirençli depresyon (TDD) tedavisinde kullanılan güçlendirme ve kombinasyon yöntemleri ile ilgili mekanizmalara kısaca değinilirken, özellikle yeni antipsikotiklerin eklenmesi konusuna yoğunlaşılacaktır.

Depresyon tedavisinde kombinasyon ve güçlendirme stratejilerinin amacı, yan etkileri azaltma ve/veya farklı reseptörler üzerinden etkinin güçlendirilmesi esasına dayanır. Farmakodinamik açıdan bakıldığında birkaç monoaminerjik transmitterle ilgili müdahaleler ön plana çıkmaktadır: serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik olmak üzere. Serotonerjik stratejiye bir örnek verecek olursak; trazodon ile SSGİ kombinasyonu. 5-HT2A reseptör blokajı yararlı olabilir: ajitasyon ve uykusuzluk tedavi edilebilir. Noradrenerjik stratejinin rasyonelinde nörotansmisyonun azalması nedeniyle bazı depresif hastalarda, özellikle yorgunluk, ilgisizlik gibi belirtilere yol açmasıdır. Noradrenerjik etkili antidepresanlar bu belirtiler üzerine olumlu etkiler yapmaktadır. Örnek olarak bir SSGİ'e bir NRI'in (reboksetin, desimipramin, v.b. gibi) eklenmesi gösterilebilir. Nitekim, major depresyon tedavisinde randomize, çift kör bir çalışmada fluoksetin ve desipramin kombinasyonu alan hastalarda daha fazla remisyon görülmüştür. Özellikle dirençli depresif hastalarda, çoklu nörotransmitter sistemlerinin harekete geçirmek remisyonuna ulaşmada yararlı olabilmektedir (1,2,4,5-9, 11-34).

Serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik stratejiye örnek olarak bupropion-SR (yavaş salınımlı) ile kombine

bir SSGİ olan sitalopram ile bir naturalistik, açık etiketli kohort çalışmasında en az 6 hafta sitalopram veya bupropion-SR tedavisine cevap vermeyen major depresyonlu hastalar sitalopram ve bupropion-SR kombinasyonu ile tedavi edildi. Dirençli depresif hastalarda bu kombinasyon tedavisi tek başlarına verilen bu ilaçlardan daha üstün bulundu. Bir açık çalışma da da SSGİ'lara kısmen dirençli depresyonlu hastalarda, lityum ekleme tedavisi ve noradrenerjik etkili antidepresanlar (bupropion veya desipramin) eklenmesi daha iyi sonuç verdi (13).

Güçlendirme tedavisi genel olarak antidepresan tedaviye cevap vermeyen yada kısmî cevap veren hastalarda kullanılır. Genel tercih ilaca yeterli süre ve dozda hiç cevap yoksa ilacın değiştirilmesi (switching), kısmî bir cevap varsa güçlendirme (augmentation) stratejilerinin uygulanmasıdır. Günümüzde uygulanan güçlendirme ilaçları tedaviye dirençli depresyonların %50'sinden fazlasında etkili gibi görünmektedir (1).

Güçlendirme tedavileri olarak uyarıcıların kullanımı, trisiklik antidepresanlar ve T3 yaklaşık kırk yıl önce tanımlanmıştır. Yakın zamana kadar lityum ekleme tedavisi en iyi güçlendirme stratejisi olarak bildirilmiştir. Ancak lite-

ratürdeki lityum eklemesi ile ilgili 10 plasebo-kontrollü çalışmadan (toplam hasta sayısı 269) 9 tanesinde en fazla 35 hastanın yer alması, lityum ekleme tedavisinin başarısı ile ilgili kanıtın zayıf yönünü oluşturmaktadır (11-13).

Tedaviye Dirençli Depresyonların Tedavisinde Atipik Antipsikotikler

Depresyonda antipsikotik ajanların kullanımının uzun bir geçmişi vardır, ancak klasik antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkiler ve geç diskinezi riski gibi yan etkileri nedeniyle bu ilaçların depresyonda kullanımı cesaret kırıldı. Atipik antipsikotiklerle ilgili majör depresif bozuklukta ekleme tedavisi hakkında ilk yayın 1999 yılında yapıldı. Bu ilk bildiri Ostroff ve Nelson (14) SSGİ'ne cevap vermeyen 8 depresif hastada risperidonu düşük dozlarda eklediler ve hızlı cevap gözlediler. Bu gözlemi ilk plasebo-kontrollü çalışma izledi: Shelton ve ark. (15) bu olanzapinin ve fluoksetin kombinasyonunun daha önce fluoksetine dirençli majör depresyonlu 30 hastada, tek başına fluoksetinden daha etkili olduğunu kaydettiler. Bütün bu çalışmalardan sonra atipiklerden aripiprazol 2008 yı-

Tablo 6: Tedaviye dirençli unipolar depresyonda antidepresanlara atipik antipsikotik ekleme tedavileri

Çalışma	Tasarım	N	Antidepresan	Atipik Antipsikotik	Primer Etklilik Ölçüm ve sonuç	Remisyon ve cevap oranı(%)
Ostroff ve Nelson 1999	Vaka serisi	8	Paroksetin 10-30 mg/gün Veya Fluoksetin 10-30 mg /gün	Risperidon 0,5-1 mg/gün	Başlangıçta ve tedavi sonrası HAM-D skorları 20,5 ve 3,7 sırasıyla	100
Hirose ve Ashby, 2002	6 hafta açık	36	Fluvoksamin 150 mg/gün	Risperidon 0,5-1 mg/gün	HAM-D skorlarında anlamlı olmayan azalma	Remisyon 76 Cevap 17
Rapaport ve ark 2004	4 hafta açık 6 ay çift-kör	119	Sitalopram 20-60 mg/gün	Risperidon 0,25- 2 mg/gün yaşa göre	4. haftadaki MADRS skorları	Remisyon Kombinasyon 61 Sitalopram 10 Cevap Kombinasyon 58 Sitalopram 9
Dube ve ark 2002	Metaanaliz 8 hafta açık 12 hafta çift-kör	797	Fluoksetin rapor edilmedi	Olanzapin rapor edilmedi	MADRS başlangıca göre 1 hafta Kombine -7,31 *** Olanzapin -5,18 Fluoksetin -5,26 Son hafta Kombine -11,60 *** Olanzapin -7,55 Fluoksetin -8,33	Remisyon Kombinasyon 24,9a Olanzapin 13,1 Fluoksetin 15,2 Cevap Kombinasyon 37,3b Olanzapin 21,1 Fluoksetin rapor edilmedi
Papakostas ve ark 2004	6 hafta açık	20	Paroksetin, sitalopram, veya Fluoksetin ≤ 20 mg /gün sertraline ≤ 50	Ziprasidon 20-80mg /gün başlangıca azalma	HAM-D -17 maddelik	Remisyon 25 Cevap 50
Simon ve Nemeroff 2005	8 hafta açık	15	Değişik SSGİ'ler veya SNGİ leri	Aripiprazol 15-30 mg/gün	HAM-D -17 maddelik başlangıca azalma	Remisyon 60 (tedavi denenenler) 88 (tamamlayanlar)

Tablo 7: Major depresif bozuklukta plasebo kontrollü atipik antipsikotik ekleme tedavileri (2).

Yazarlar	Yıl	Atipik antipsikotik	Antidepresan	N	Süre (hafta)	Önceki başarısız deneme	Ölçek
Shelton ve ark	2001	olanzapin	fluoksetin	20	8	2 prospektif çalışma	MADRS
Shelton ve ark	2005	olanzapin	fluoksetin	288	8	1-2 prospektif çalışma	MADRS
Corya ve ark	2006	olanzapin	fluoksetin	286	12	1-2 prospektif çalışma	MADRS
Thase ve ark	2006	olanzapin	fluoksetin	206	12	1-2 prospektif çalışma	MADRS
Mahmood ve ark	2007	risperidon	çeşitli	268	6	4 hafta prospektif çalışma	HAM-D
Reeves ve ark	2008	risperidon	çeşitli	23	8	3 hafta deneme sonucu	MADRS
Keitner ve ark	2009	risperidon	çeşitli	95	4	En az 5 hafta bir ilaç denemesi	MADRS
Khullar ve ark	2006	ketiapin	SSGİ, SNGİ	15	8	En az 6 hafta bir ilaç denemesi	MADRS
Mattngly ve ark	2006	ketiapin	SSGİ, SNGİ	37	8	En az 6 hafta bir ilaç denemesi	MADRS
McIntyre ve ark	2006	ketiapin	SSGİ, SNGİ	58	8	En az 6 hafta bir ilaç denemesi	HAM-D
Earley ve ark	2007	ketiapin	SSGİ, SNGİ	487	6	En az 6 hafta bir ilaç denemesi	MADRS
El-Khalili ve ark	2008	ketiapin	SSGİ, SNGİ	432	6	En az 6 hafta bir ilaç denemesi	MADRS
Berman ve ark	2007	aripirazol	SSGİ, SNGİ	353	6	En az 1-3 eski deneme ve bir prospektif deneme	MADRS
Marcus ve ark	2008	aripirazol	SSGİ, SNGİ	369	6	En az 1-3 eski deneme ve bir prospektif deneme	MADRS
Berman ve ark	2007	aripirazol	SSGİ, SNGİ	343	6	En az 1-3 eski deneme ve bir prospektif deneme	MADRS

İnada ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından majör depresif bozuklukta ekleme tedavisinde onaylanmış ilk atipik antipsikotik oldu (17-19). Yine tedaviye dirençli unipolar depresyonların tedavilerinde de atipik antipsikotikler kullanılmıştır (Tablo 6-7).

Atipik antipsikotik eklemelerinin dirençli depresyonlarda etkinliklerinin gözlenmesi, tolerabiliteilerinin iyi oluşları gibi nedenlerle son yıllarda giderek daha fazla kullanılır olmuşlardır. Papakostas ve arkadaşları (16) 2007'de dirençli majör depresif bozukluk tanısı konmuş toplam 1,500 hastadan oluşan atipik antipsikotiklerin ekleme tedavileri üzerine 10 plasebo kontrollü çalışma ile ilgili bir sistematik gözden geçirme ve meta-analiz yaptılar. Bu meta-analiz dirençli majör depresif bozukluk tedavisinde atipik antipsikotiklerin ekleme tedavilerinin etkinliğini doğruladı. Bu meta-analizden sonraki dönemde yine Papakostas ve arkadaşlarının 2009'da yayınladıkları meta-analize kadar geçen sürede altı yeni çalışma yapılmış; bunlardan üç büyük çalışma aripirazol (17-19), iki büyük çalışma (20, 21) uzun etkili ketiapin (ketiapin- XR) ile yapılmıştır. Böylece ketiapin ile yapılan çalışmalardaki hasta sayısı 109'dan 1028'e çıkmış, atipik antipsikotiklerin ekleme tedavileri üzerine yapılan çalışmalardaki olguların sayısı 2007'e yükselmiştir (2).

Atipik antipsikotiklerin tek bir sınıf olmayıp, D2 ve 5-HT2A blokajı gibi (amisulprid hariç) ortak özelliklerin dışında farklı reseptörlere affiniteleri (α 1, antihistaminik, adrenerjik ve antimuskarinik etkinliği), farklı yarı ömürlerinin olması, D2 reseptörlerine affiniteleri ve bağlanma farklılıkları ile farklı CYP 450 sistemlerini etkilemeleri nedeniyle farklı ilaç etkileşmelerine neden olmaları ve bunlardan dolayı da birbirlerinden çok farklı yan etkileri-

nin olması nedeniyle aslında heterojen bir grupturlar (2,22-24). Bunlardan aripirazol ve ziprasidon 5-HT1A parsiyel dopamin agonizması etkisine sahiptir (2,22). Tüm atipik ajanlar dopamin D2 reseptör afinitesine sahipken, bu reseptöre (2,25) sadece aripirazol parsiyel agonist olarak davranır ve diğerlerinin antagonist özellikleri vardır. Ketiapinin N-metaboliti desalkilketiapinin, son norepinefrin geri alım transporterine orta derecede afinitesi olduğu kanıtlanmıştır, ancak desalkilketiapin sağlıklı deneklerde norepinefrin düzeyini artıracak yeterli plazma konsantrasyonlarına yükselmemektedir (2,26). Ziprasidon dopamin, norepinefrin ve serotonin transporterleri üzerinde önemli etki gücü ile ilişkilidir (2,27). Olanzapin-fluoksetin kombinasyonu tek başına olanzapin veya SSGİ'ler ile sıçan prefrontal korteksinde dopamin ve norepinefrin ile ekstraselüler seviyeleri daha büyük bir artışa yol açmaktadır (2,28). Tüm bu etkilerin antidepresan tedaviye katkıları bulunuyor olabilir (2) (Tablo 8).

Tekrarlayan nonbipolar ve nonpsikotik majör depresyonlu ve antidepresan tedaviye cevap vermeyen hastalarda fluoksetine olanzapin eklenmesinin etkinliğinin, fluoksetinin yalnız başına verilmesinden daha üstün olduğu hem çift-kör karşılaştırmalı çalışmalarda hem de geriye dönük grafik kart izleme çalışmalarında gösterilmiştir. Benzer sonuçlar SSGİ'lerden fluoksetin, paroksetin, sitalopram, sertralin ile ziprasidon eklenmesinde de elde edilmiştir. Olgularında milnasiprana dirençli hastalarda risperidon ekleme tedavisi faydalı bulundu. Ayrıca, risperidon ekleme tedavisinin tedaviye cevabı hızlandırdığı (en az 5 gün) yönündeki önceki çalışmalarla paralellik arz ediyordu. Bu güçlendirme etkisi hayvan çalışmalarının sonuçlarına bakılarak da kısmen 5-HT2A reseptör blokajı

Tablo 8: Yeni antipsikotikler ve reseptör afiniteleri (Stahl SM,2008'den değiştirilerek)

Jenerik adı	DOPAMİN			Serotonin (5-HT)							NRI	H1	Muskarinik/ kolinerjik				CYP 450	Yarı Ömür
	D1	D2	D3	D4	5HT1A Parsiyel agonist	5HT2A	5HT2C	5HT3	5HT6	5HT7			Alfa-1	Alfa-2	M1	M3		
Klozapin	+	++	+	+	+	+++	+	+	+	+	-	+++	+	+	+	+	1A2	10-16 saat
Olanzapin	+	+++	+	+	-	+++	+	+	+	-	-	++	++		+	+	1A2	ortalama 31 saat
Risperidon	-	++++	-	-	-	+++++	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	2D6	3 saat metaboliti
Paliperidon XR	-	+++	-	-	-	+++++	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	2D6	24 saat 24 saat (XR formu)
Ketiapin	+	++	+	+	+	+++	+	-	+	+	++	+++	+	+	+	?	3A4	7 saat
Ziparsidon	+	++	+	-	+	+++	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	3A4	5-10 Saat Yemekle alınmalı!!!
Zotepin	+	++++	+	+	-	+++	+	-	+	+	+	+++	+	-	-	-		
Perospin	+	++++	-	-	+	+++++	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-		
Loksapin	+	++	-	+	-	+++	+	-	+	+	-	+++	+	-	+	+		
Sertindol	-	++++	+	-	-	+++	+	-	+	+	-	+++	+	-	-	-	2D6	27 saat
Siyamemazin	+	++	+	+	-	++++	+	-	-	+	-	++	+	-	+	?		
Aripiprazol	-	++++															2D6	75 saat
		Parsiyel gonist	+	-	+	+++++	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-		
Amisulprid	-	++++	++	-														Renal İtira Etkileşme yok
		Parsiyel agonist																
Bifeprunoks	-	++++	+	+	+													
		Parsiyel agonist			+													
					Parsiyel agonist													

sonucu olarak açıklanabilir. Olanzapin ve diğer antipsikotiklerin fluoksetin ile birlikte verildiklerinde, sıçan prefrontal korteks ve hipotalamusunda yalnız başına fluoksetin verilmesinden daha fazla dopamin ve noradrenalin düzeylerinde sürekli artışa yol açtıkları bulundu. Aynı anda 5-HT transporter ve 5-HT2A reseptörlerinde yapılan blokajın in vivo ekstraselüler üniter kayıtlar ile sinaptik noradrenalin miktarını artırdığı gösterilmiştir. Birçok atipik antipsikotik de 5-HT1A reseptör agonist özelliklerine sahiptir. Bunun antipsikotiklerin SSGİ ile birlikte verilmesi durumunda özellikle prefrontal korteksde noradrenalin ve dopamin salımlarında artış ile ilişkili olduğunu söylemek mümkündür. Önerilen başlangıç dozları olanzapin için 2.5 mg/gün risperidon için 0.5 mg/gün'dür. Ketiapinle ilgili yapılan çalışmalarda da özellikle bipolar depresyonda 300-600mg/gün dozlarında tek başına yararlı olduğu bulunmuş, bundan dolayı FDA'den ruhsat almıştır. Bu dozlar klinik cevaba ve yan etkiye göre arttırılabilir. Bu şekilde yapılan uygulamalarda ilaç yan etkilerinde belirgin bir artma saptanmadığı bildirilmektedir (11,15,16,22-34).

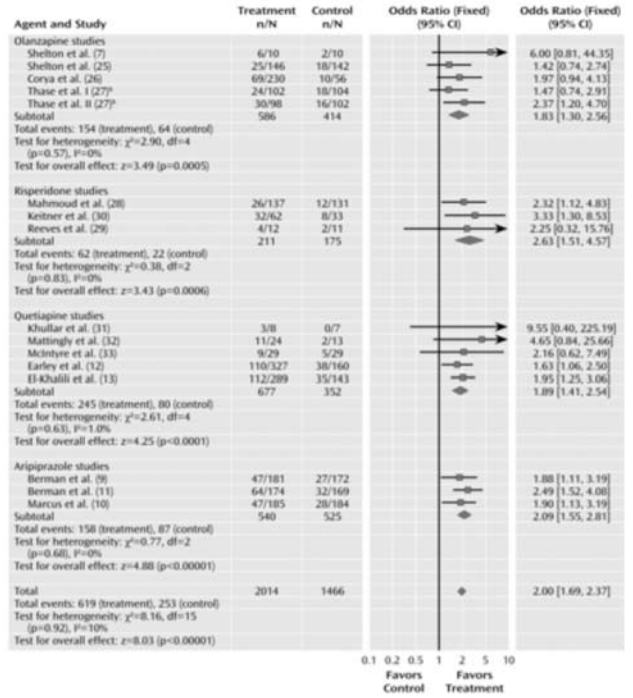
Yukarıda bahsedilen Papakostas ve arkadaşlarının

2007'de yaptıkları meta-analizde (16) risperidon, olanzapin ve ketiapinin güçlendirme tedavisi olarak SSGİ'lere eklendiği 10 plasebo kontrollü çalışmanın metaanalizi 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'lerinde kaldığı göze çarpmaktadır (16). 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 üstün bulunmuştur (28). Yukarıda da geçtiği gibi, 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 (17-19).

Berman ve ark (17) tarafından yapılan bir çalışmada SSGİ ve SNGİ'lere aripiprazolün 10,7 ve 11,4 mg/gün dozlarında eklenmesiyle yapılan 6 haftalık izlem çalışmasında remisyon oranları plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. Yine tedaviye dirençli depresyon olgularında aripiprazol-SSGİ güçlendirme tedavisinin tedaviye cevabı

hızlandırdığına yönelik bulgular vardır (35). Yakın zamanda yapılan, major depresyonlu hastalarda güçlendirme tedavisi olarak aripiprazolün güvenilirliğinin ve tolerabilitesinin araştırıldığı çift kör, plasebo kontrollü, post hoc çalışmada aripiprazol güvenilir ve kolay tolere edilebilir bulunmuş olup depresyonun çekirdek belirtilerine iyi gelmiş ve HAM-D skorlarının anksiyete ve uykusuzluk komponentlerinde anlamlı düzelme sağladığı bildirilmiştir (2). Diğer bir çalışmada, plaseboya kıyasla aripiprazol eklenen grupta remisyon oranı anlamlı olarak daha hızlı bulunmuştur. Bu farklılık 10. haftada başlamış, 14. haftada remisyon oranı aripiprazolde %36.8, plaseboda %18.9 olarak bildirilmiştir (19). Antidepresan tedaviye dirençli major depresyonlu hastalarda 150-300 mg /gün uzatılmış salımlı ketiapin (ketiapin-XR) eklenmesiyle yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, depresif semptomlarda ilk haftadan itibaren anlamlı gerileme saptanmış olup ketiapinin güçlendirme tedavisinde güvenilir ve tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (20,21,26). Yakın zamanda 16 tane randomize çift kör, plasebo kontrollü atipik antipsikotik ile güçlendirme çalışmasının meta analizine önceki tedaviye dirençli 3480 major depresyon hastası dahil edilerek, sonuçlar yanıt, remisyon açısından değerlendirilmiş ve sonuç olarak; atipik antipsikotik güçlendirme tedavisinin plasebodan üstün olduğu, ancak tedaviyi bırakma oranları açısından olumsuz sonuçları olduğu bildirilmiş olup bu durum antipsikotiklerin yan etkilerine bağlanmıştır. Güçlendirme tedavileri sırasında, atipik antipsikotiklerin, ekstrapiramidal sistem semptomları, akatizi, prolaktin yükselmesine bağlı, kadınlarda amenore, galaktore; erkeklerde jinekomasti ve her iki cinsiyette de cinsel işlev bozukluğu yapmasının yanında, kilo alımı, metabolik sendrom ve karyovasküler hastalık gibi olası yan etkileri göz önünde bulundurulması gerektiği özellikle belirtilmiştir (36).

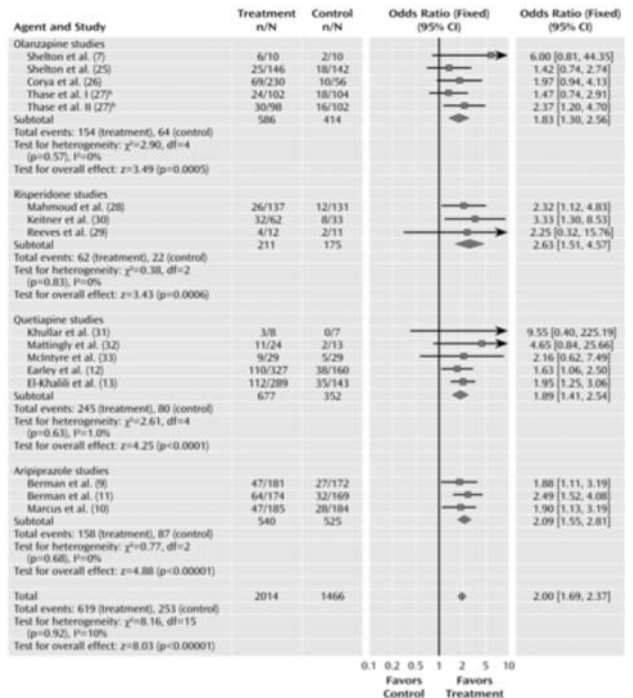
Nelson ve Papakostas (2) meta analizlerinde major depresif bozuklukta ek atipik antipsikotik ajanların etkinliği ve tolerabilite belirlenmesini amaçlamışlardır. Bu amaçla, MEDLINE / PubMed (1966 Ocak 2009 kadar), Cochrane veritabanı, özetler online araştırma kayıtları 2000 yılından bu yana önemli psikiyatrik toplantılarda sunulan yayınları taramışlardır. Akut-faz, paralel-grup, rastgele atama ile çift kör kontrollü çalışmalardan ek atipik antipsikotik veya plasebonun kullanıldığı çalışmalar seçilmiş ve daha önce verilen antidepresan tedaviye dirençli nonpsikotik unipolar majör depresif bozukluk has-



^a Odds ratios for remission on drug and placebo are grouped by atypical agent.

^b This report included two separate trials of identical design.

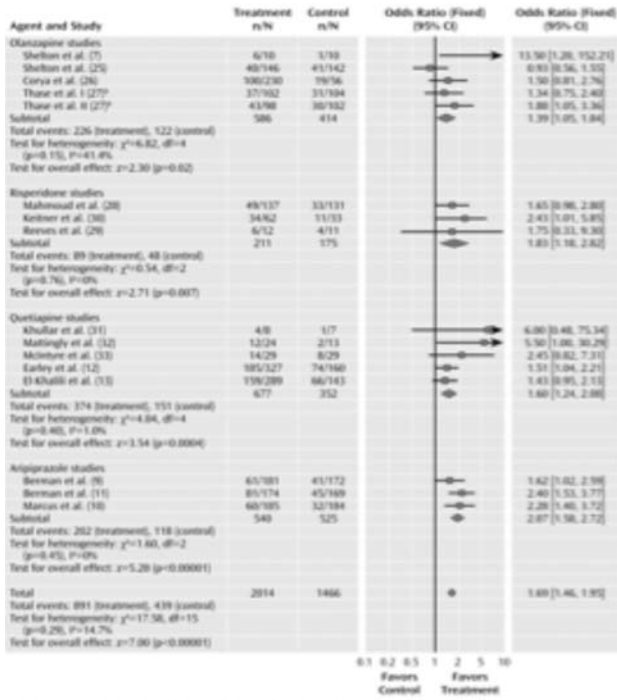
Şekil 1: Major depresif bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik ajanların yanıt oranları meta-analizi (2).



^a Odds ratios for remission on drug and placebo are grouped by atypical agent.

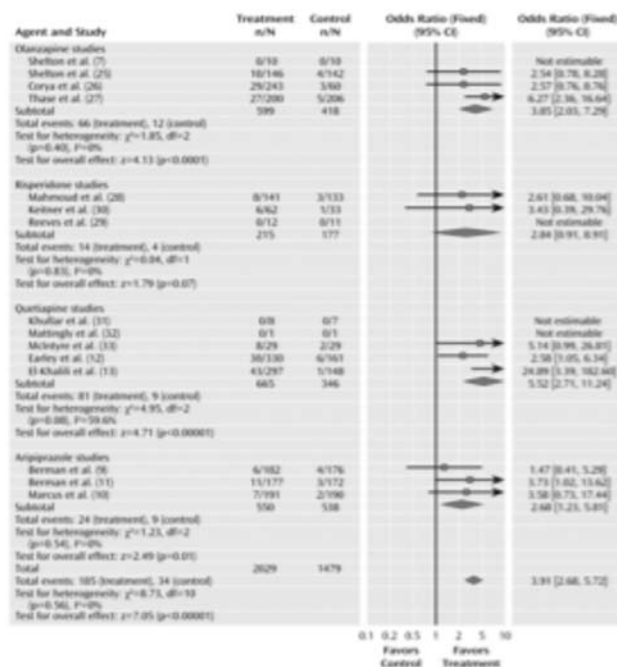
^b This report included two separate trials of identical design.

Şekil 2: Major depresif bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik ajanların remisyon oranları meta-analizi (2).



* Odds ratios for response on drug and placebo are grouped by atypical agent.
 † This report included two separate trials of identical design.

Şekil 3: Major depresif bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik ajanların herhangi bir nedenle tedaviyi sonlandırma oranları meta-analizi (2).



* Odds ratios for discontinuation rates due to adverse events on drug and placebo are grouped by atypical agent.

Şekil 4: Major depresif bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik ajanların yan etkiler nedeniyle tedaviyi sonlandırma oranları meta-analizi (2).

talarda; tedavi cevabı, remisyon ve kesilme oranları rapor edilmiştir. Çalışma tasarımı, hasta özellikleri, tedaviye direnç, ilaç dozları, ek ilaç verme süresi kurma yöntemleri, depresyon ölçeği, kullanılan çalışma amacı, hasta sayısı dahil herhangi bir nedenle tepki ve remisyon oranları ve kesilmesi oranları veya advers olay verilerini içermiştir. Sonuç olarak 3.480 hastalık 16 çalışmada, ek atipik antipsikotikler anlamlı olarak plaseboda etkili bulunmuşlardır (cevap: odds ratio= 1,69,% 95 CI = 1,46-1,95 $z = 7,00$, $N = 16$, $p < 0.00001$; remisyon: odds ratio = 2.00,% 95 CI = 1,69 - 2,37, $z = 8,03$, $N = 16$, < 0.00001 p). Yan etkinlikler nedeniyle ilaçların kesilmesi oranları atipik antipsikotik kullanan hastalarda plasebo grubundan daha yüksek bulunmuştur (odds ratio = 3,91, 95% CI = 2,68-5,72 $z = 7.05$, $N = 15$, < 0.00001 P). Sonuç olarak, atipik antipsikotikler majör depresif bozuklukta ekleme tedavisinde etkili ajanlar olduğu ve ancak advers olaylar nedeniyle tedavinin kesilmesi riski ile de ilişkilidir denebilir (Şekil 1-4).

SONUÇ

Duygudurum üzerine etkili olduğu bilinen antipsikotiklerin, nonpsikotik depresyonların tedavisinde de kullanımları sırasında yukarıda anlatıldığı gibi serotonerjik ve noradrenerjik iletiyi artırdıkları ve nöroprotektif etkileriyle plaseboya göre anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk ve iştahsızlık gibi belirtiler üzerine daha etkili oldukları çeşitli çalışmalar ve metaanalizlerin sonuçlarına göre kanıtlanmıştır. Ancak uzun süreli kullanımda, maliyet, yan etkileri (kilo alımı, prolaktin yükselmesi, ekstrapiramidal yan etkiler v.b.) plaseboya göre daha fazla olduğundan, hastaların uyuncunu bozmakta ve bu nedenle atipik antipsikotik eklenmiş gruplarda tedaviyi bırakma oranları daha yüksektir (2,35).

Depresif bozukluğun doğası ve belirtilerin tipi tedavi seçiminde klinisyene rehberlik eder. Bir algoritma kullanımı, klinisyene hastanın tedaviye uyumu ve en iyi kombinasyonu bulmak için yardım sağlayabilir. Ne yazık ki, literatürde bulunan bazı kombinasyonlar ve güçlendirme stratejilerinin çoğu, olgu raporlarına, çok açık olan büyük kontrollü çalışmalara, pilot denemelere ve hatta anekdot bulgularına dayanmaktadır.

Ancak yine de, tedaviye dirençli depresyonların tedavisinde, psikofarmakolojiyi çok iyi bilmek kaydıyla, halihazırda bir klinisyenin elinde ona yakın farklı grup antidepresan sınıfı üzerinden yaklaşık yirmiden fazla farklı

Kaynaklar:

1. Stahl SM, Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, Third edition. Cambridge University Press, Cambridge; New York, 2008
2. Nelson JC, Papakostas GI: Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166:980-991
3. Cetin M, Acikel C: Meta-analizler ışığında: Bütün antidepresanlar aynı mıdır? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:87-92.
4. Turkcapar MH, Ervatan SO: Antidepresan güçlendirme tedavileri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2001; 4:261-267
5. Meyers BS, Flint AJ, Rothschild AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Peasley-Miklus C, Papademetriou E, Leon AC, Heo M; STOP-PD Group: A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs. olanzapine plus placebo for psychotic depression: the Study of Pharmacotherapy of Psychotic Depression (STOP-PD). *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:838-847
6. Cetin M, Psikofarmakoterapinin genel ilkeleri, İçinde: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Cilt I: Şizofreni. Editörler Ceylan ME, Cetin M, 4. Baskı, İstanbul, Küre, 2009, s.849-861
7. Papakostas GI: Pharmacologic and therapeutic strategies in treatment-resistant depression: switching antidepressants vs conventional augmentation strategies. *CNS Spectr* 2009; 14 (3 suppl4):S11-S14
8. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, Mahmoud RA, Keller MB, Bossie CA, Turkoz I, Lasser RA, Loescher 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
9. Thase ME, Trivedi MH, Nelson JC, Fava M, Swanink R, Tran QV, Pikalov A, Yang H, Carlson BX, Marcus RN, Berman RM: Examining the efficacy of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: a pooled analysis of 2 studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10:440-447
10. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS: The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095-3105
11. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-1917
12. Crossley NA, Bauer M: Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:935-940
13. Nelson JC: Augmentation strategies in the treatment of major depressive disorder: recent findings and current status of augmentation strategies. *CNS Spectr* 2007; 12(12 suppl 22):S6-S9
14. Ostroff RB, Nelson JC: Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:256-259
15. 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
16. 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; 68:826-831
17. 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
18. Marcus R, McQuade R, Carson W, Hennicken D, Fava M, Simon J, Trivedi M, Thase M, Berman R: The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:156-165
19. 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
20. Earley W, McIntyre A, Bauer M, Pretorius HW, Shelton R, Lindgren P, Brecher M: Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine extended release) as add-on to antidepressants in patients with major depressive disorder (MDD): results from a double-blind, randomized, phase III study, in American College of Neuropsychopharmacology 2007 Annual Meeting Abstracts (Boca Raton, Fla, Dec 9-13, 2007). Nashville, TN, ACNP, 2007
21. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak R, Datto C, Lindgren P, Eriksson H, Brecher M: Adjunctive extended-release quetiapine fumarate (quetiapine-extended release) in patients with major depressive disorder and inadequate antidepressant response, in American Psychiatric Association 2008 Annual Meeting: New Research Abstracts (Washington, DC, May 3-8, 2008). Washington, DC, APA, 2008
22. Reynolds GP: Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacology* 2004; 18:340-345
23. Stahl SM, Shayegan DK: The psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 19):S6-S12
24. Farah A: Atypicality of atypical antipsychotics. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7:268-274
25. Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T: Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D(3) receptors. *Eur J Pharmacol* 2008; 597:27-33
26. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL: N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine re-uptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:2303-2312

27. Zhang W, Perry KW, Wong DT, Potts BD, Bao J, Tollefson GD, By-master FP: Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:250-262
28. 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 SSGI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1289-1297
29. Corya SA, Williamson DJ, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson GD: A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006; 23:364-372
30. Thase M, Corya SA, Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM, Watson SB, Dube S: 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
31. Mahmoud RA, Pandina G, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ, Gharabawi-Garibaldi GM: Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2007; 147:593-602
32. Reeves H, Batra S, May RS, Zhang R, Dahl DC, Li X: Efficacy of risperidone augmentation to antidepressant in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1228-1336
33. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, Ninan PT, Solomon DA, Nemeroff CB, Keller MB: A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009;43:205-214
34. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A: Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety* 2007; 24:487-494
35. Dilbaz N, Yağın Çavuş S. Depresyon Tedavisinde Yetersiz Yanıt Durumunda Güçlendirme Tedavileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni- Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2010; 20: (Ek sayı-Suppl.1):S4- S14
36. 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
37. Karamustafalıoğlu O. Depresyon tedavisinde tedaviye yanıt, Remisyon nedir? Nasıl ölçülür? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2010; 20: (Ek sayı-Suppl.1):S1-S3
38. Savas HA, Kocamer S. Depresyon tedavisinde aripiprazol: Bir gözden geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2010;20: (Ek sayı-Suppl.1):S26-S30