

# KRONİK VE TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYONLARIN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Doç.Dr. Oğuz ARKANOÇ, \* Dr. Erdoğan ÖZMEN \* Dr. Feza TOKER \*

## ÖZET

Depresif hastalığın, sık ve tekrarlayıcı özellik gösteren ciddi bir tıbbi hastalık olduğu bilinmektedir. Depresif hastaların büyük bir çoğunluğunun tedavi edilebilir olmasına karşın, önemli bir azınlığı düzenlenen yeterli antidepresif tedaviyle de iyileşmemekte ve depresyon çeşitli derecelerde sürüp gitmektedir.

Bu makalede tedaviye dirençli depresyon (TDD) ve sürüp giden depresyon (KD) kavramları tartışılmış ve özellikle TDD'nin iyileştirilmesine ilişkin literatür gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler :** Kronik depresyon, Tedaviye dirençli depresyon, Farmakolojik tedavi yaklaşımları.

## PHARMACOLOGIC TREATMENT CHRONIC and TREATMENT RESISTANT

### SUMMARY

To day depressive illness is recognized as a medical illness which occurs frequently and recurrent and potentially lethal.

While all kinds of depressions can be treated successfully in the majority of cases an important minority of patients appears to be refractory to all kinds of pharmacologic treatments.

Clinical management of these patients is a major challenge to all psychiatrists, pharmacologists and others.

In this article concepts of treatment resistant depression and chronic depression and their pharmacotherapy are discussed.

Depresif hastaların çoğunluğunun, uygulanan ilk anti-depresan tedaviye çok iyi cevap veriyor olmasına karşın, birçok hastada da (toplam depresif hastaların yaklaşık %30'u) bu tedaviye direnç gelişmekte ve farklı tedavi yaklaşımları gerekmektedir. (Kennedy ve Joffe, 1989, Keller, 1990) Tedaviye dirençli depresyonun tanımı konusunda süregiden bir muğlaklığı rağmen, oluşan bir görüş birliğine göre yeterli bir antidepresan (AD) dozunun (200,250) mg imipramin veya eşdeğeri antidepresan) 4 ila 6 hafta süreyle uygulanmış olmasına karşın, düzelmeyen bir tablo ve Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğindeki toplam skorun %50 den daha az bir gerileme göstermesi tedaviye dirençli depresyon anlamına gelmektedir. (Nierenberg ve Amsterdam 1990, Keller 1990)

Tedaviye direnç tam veya nisbi olmaktadır. Yukarıda belirtilen dozlarda ve süre ile yapılan tedaviye bir cevap vermeyen depresyonlar mutlak dirençli, belirtilen doz ve süreden daha düşük dozlarla ve daha kısa süreyle yapılan tedaviye cevap vermeyen depresyonlar kısmen dirençli depresyonlar olarak tanımlanmaktadır.

Tedaviye dirençli depresyonun (TDD) farklı bir biyokimyasal alt, grup olabileceği varsayımından hareketle yapılan uyku EEG'si deksametazon supresyon testi araştırmalarında anlamlı sonuçlar ortaya konamamıştır. (Leonard 1988) Bu amaçla birisi noradrenalin (maprotilin), diğeri serotonin geri-alınımı (klomipramine) bastıran iki antidepresan ilaçla yapılan ve yanıt veren ve vermeyen hasta gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada (Ulrich ve ark.

1988), tespit edilen uyanıklık EEG'sindeki farklı EEG dinamiklerinin değişmez ve ayırtedici bir özellikten daha çok, aynı patofizyolojik sürecin farklı aşamaları ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür.

Günümüzdeki ilgili literatürde sürüp giden (kronik) depresyon; belli bir süre içinde iyileşmeyen, tedaviye cevap vermeyerek ve çeşitli şiddet derecelerinde sürüp giden bir depresyon olarak tanımlanmaktadır.

Sürüp giden depresyonlar başlığı altında distimik bozukluk, iyileşemeyen major depresyon ve distimik bozukluğu bir major depresyon ilavesi ile oluşan çifte depresyon çeşitleri toplanmaktadır.

Depresyon'un seyrini uzatan etmenler olarak :

A. Major depresyon hecmesi ile bir diğer psikiyatrik/fizik bozukluğun beraber gözükmesi (ikincil depresyonlar)

1. Anksiyete bozuklukları :

a) Panik bozukluğu ± agorafobi

b) Genelleşmiş anksiyete

2. Madde kullanım bozuklukları

3. Anorexia/bulemia nervosa

4. Kişilik bozuklukları

5. Çeşitli fizik hastalıkları (sinsi habis süreçler, temporal lop işlev bozukluğu) ve ilaçlar

B. Tedaviden önce uzun bir zaman geçmesi

C. İlk ergenlik çağıında/ ileri yaşlarda başlama

D. Sık tekrarlama/hızlı döngü

E. Depresyonun şiddeti

(\*) Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 2. ci Psikiyatri Birimi

## F. Depresyonun atipik olması,

gibi etmenler sıralanabilir. (Akiskal ve Haykal 1988, Klerman 1989)

Depresyonların sürgit bir nitelik kazanmasında katkısı olan etmenler konuşulurken tedavi etmeni de hatırlanmalıdır.

Diğer bir anlatımla, depresyonların sürgit bir nitelik kazanmalı kimi zaman tedavinin bir işlevi olmaktadır.

Bu tür etmenleri şu şekilde sıralamak olasıdır.

### A. Farmakolojik etmenlerin katkısı

1. Yetersiz doz/kısa süre uygulama
2. Gereksiz Çok ilaç kullanma-- ağır yan etkiler -- tedavinin kesilmesi
3. TCA cevabın gecikmesi -- tedavinin kesilmesi
4. Yeterli doza karşın düşük palsam düzeyi (Farmakokinetik)
5. Reseptör bozuklukları (farmakodinamik)

### B. Hasta ve ailenin katkıları

Tedaviyi red etme (bağımlılık korkusu, yan etkiler korkusu v.b) Zehirlenme korkusu (hezeyan)  
Yetersiz bilgi

### C. Doktor etmeninin katkısı

1. Psikolojik bir durumu ilaçlarla düzeltmede ikircilikli davranma
2. Hastanın kişilik yapısının özelliklerine ağırlık vererek ilaç tedavisinden kaçınma
3. Belli bir tip ilacı tercih ederek diğerlerini (MAOI.Yeni Kuşak. EKT) kullanma
4. Hasta/ailesini bilinçlendirmeme ve dolayısıyla tedavi işbirliğinin yeterli olmaması (Mac Even ve Remick 1989, Quitkin 1985, Scott 1988)

TDD ve KD ile ilgili çalışmalarda kronik major depresyon ikili depresyon, karakter depresyonu veya kronik minor depresyon distimik bozukluk, tortu depresyon, tekrarlayıcı depresyon gibi çeşitli terimlerin ve tanımlanmaksızın kullanılması yapılan araştırmaların sonuçlarını karşılaştırma işlemini ileri derecede güçleştirmektedir. (Keller ve Shapiro 1982, Akiskal ve Haykal 1988, Thase 1990)

Bu bilgiler ışığında depresyonların sürüp giden bir seyir göstermelerini önlemek için :

1. DSM- III-R tanısı, ayırıcı tanısı, tanıdan emin olma
2. Doz/süre ölçütüne mutlak uyum
3. Durumun psikolojik olması/karakter özelliklerinin ağır basması görünümünde ve ikincil olması hallerinde de tam depresyon tedavisini uygulama
4. TCA ve nöroleptiklerin faz değiştirme, iatrogenik depresyon gibi psikiyatrik komplikasyonlarına dikkat ederek kişiye özel tedavi formülleri/ ilaç seçme

gibi tedavi önlemlerinin alınması gerektiği vurgulanmaktadır. TDD ve KD'na ilişkin bu açıklamalardan sonra bu durum-

lara temel tedavi yaklaşımları konusuna geçilebilir.

KD ve TDD ların tedavisinde önerilenler dört temel farmakolojik strateji içerisinde toplanmaktadır :

1. Optimizasyon: Yararlılığını en üst düzeye çıkartmak için halen uygulanmakta olan ilaç düzeninde yapılan değişiklikler.
2. İlaç değiştirme (substitusyon) : Uygulanmakta olan ilacın kesilmesi ve başka bir ilacın uygulanması.
3. Kombinasyon : Her biri farklı etki mekanizmasına sahip iki veya daha fazla ilacın aynı anda kullanılması.
4. Etkiyi artırma (Augmentation) : Özgül tedavi edici ve farmakodinamik etkisini artırmak için kullanılmakta olan ilaca bir ikinci veya daha çok ilacın eklenmesi (Price 1990)

**1. OPTİMİZASYON** : Antidepresanların farmakokinetikleri özellikle de ilacın plazma düzeyi ve klinik yanıt arasında ilişkilerin giderek daha iyi anlaşılması ile, yararlılığı en üst düzeye çıkartmak için mevcut AD tedavide uygun düzenlemeleri yapmak mümkün olmuştur. (Rudorfer ve Potter 1987)

**Doz** : TCA dozu konusunda agresif bir yaklaşımın gerekli olduğu vurgulanarak, çoğu TCA için (imipramin, desipramin, Amitriptilin, trimipramin) günlük 250-300 mg'lık dozların, daha düşük dozlara göre daha etkili olduğunu savunulmaktadır. (Keller ve Lavori 1988, Nierenberg ve Amsterdam 1990). Bundan da öte imipramin, Desmetilimipramin, nortriptilin için yeterli dozu tanımlamanın en uygun yolun bu ilaçların kan düzeyi ölçümleri olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu ölçümler yapılırken hastaların metabolizmaları arasındaki farkların ve plazmada daha çok ilacın bağlanmasına neden olan plazma a1 asit glukoprotein artışlarının (inflamatuar süreçlerin) göz önünde bulundurulması önerilmektedir. (Glasman ve Roose 1990)

Farmakokinetik/farmakodinamik çalışmalar bağlamında; antidepresan ilaçların metabolitlerinin ana ilacından farklı bir biyolojik ve kimyasal özelliğe sahip olmaları ilaca yanıtın olmamasını veya aşırı duyarlılığı açıklayabilir. (Potter ve Manji 1990)

**Süre** : Özellikle TCA larla tedavi açısından önemi vurgulanan bir diğer konu da, tedavinin süresidir. Tedaviye yanıtın alınıp alınmadığına karar verebilmek için genellikle önerilen 4-6 haftalık sürenin bazen yetersiz kalabileceği ve 12-17 haftaya varan sürelerin gerekebileceğini ileri süren ve gösteren çalışmalar mevcuttur. (Greenhouse ve Ark. 1987, Georgotas ve Ark. 1989) Standart tedavi süresi olarak bilinen 6-12 aylık sürelerin de bazen yetersiz kalabileceği (özellikle I. II ekseninde diğer tanıların varlığında) ve tedaviin daha uzun süre (36 ay) devam ettirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. (Aronson ve Shukla 1989)

**2.İLAÇ DEĞİŞTİRME** : TCA'larla tedavide süre/doz/farmakokinetik metabolizmadaki bireysel farklılıkları ve ilaç kan düzeyine ilişkin sorunları değerlendirerek aştıktan sonra da klinik yanıt alınmayan hastalar için önerilen bir yöntemdir. Bu yöntem dahilinde bir TCA nın farklı reseptör sistemlerine etki eden bir başkası ile veya MAOI leri ve ECT ile ya da daha seçici olarak geri-alım inhibisyonu yapan yeni kuşak bir antidepresan ile değiştirilmesi seçenekleri tartışılmaktadır. MAOI lerinin anksiyete ve panik belirtilerin,

aşırı uyku ve aşırı yeme gibi atipik özelliklerin eşlik ettiği bir depresyon-art grubunda belirgin bir biçimde etkili olduğu ileri sürülmektedir. (Cowen 1988, Ouitkin ve ark. 1989, Devlin ve Walsh 1990) Yapılan bir çalışmada TCA lara ve oxaprotiline ve fluoxamine gibi daha seçici noradrenalin ve serotonin geri-alım inhibitörlerine de yanıt vremyen dirençli depresyonda MAOI lerinin (Tranilsipromin) etkili bir tedavi seçeneği oluşturduğu gösterilmiştir. (Nolen ve ark. 1989 a,b)

Uygulanmakta olan AD nin farklı bir reseptör sistemi üzerinden etki gösteren başka bir AD nin etkisinin başlaması için beklenmesi gereken yeni bir 4-6 haftalık sürenin de bu yaklaşımın zayıflığı olduğu konusunda görece bir görüş birliği vardır. (Geogotas ve Mc Cue 1988, Nierenberg ve Amsterdam 1990) Fluoxetin gibi serotonin veya amineptin gibi dopamin için seçici olarak geri-alım inhibisyonu yapan yeni AD larla ilgili çalışmaların azlığına karşın, örneğin fluoxetin'in uygulanmakta olan AD na (imipramin, desipramin, tradazon, amitriptilin gibi) eklenmesinin daha önce görülmemiş klinik yanıt ortaya çıkarmada etkili olduğu (Weilburg ve ark. 1989),yanısıra d-Amfetamin ile birlikte kullanıldığında da TDD larda hayli etkili olduğu (Linet 1989) yolundaki çalışmaların artışı dikkati çekmektedir.

TDD larla ECT yanıtı konusunda yapılmış kontrollü çalışmaların azlığına karşın, yanıtın kabaca hastaların %50 sinde görüldüğü (Sackeim ve ark. 1990), ancak yine daha önce uygulanan ilaç tedavisine yanıt vermemiş bu hastalarda ECT sonrası nüks oranının ilaç tedavisi denemesinden geçmemişlere göre 2 kat daha fazla olduğu (Sackeim ve ark. 1989), bu nedenle ECT sonrası idame tedavisi için TCA+Lityum, MAOI veya antekonvülzan gibi farklı seçeneklerin düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Sackeim ve ark. 1990)

**3. KOMBİNASYON :** En iyi bilinen örneği psikotik depresyonların tedavisinde etkinliği kanıtlanmış Nöroleptik + TCA kombinasyonudur. (Price 1990) Bu yaklaşım bağlamında değerlendirilmesi gereken bir başka tedavi seçeneği ise, TDD larla Maprotilin (nörepinefrin geri-alım inhibitörü) ve Klomipramin'in (serotonin geri-alım inhibitörü) 10-20 gün süreyle düşük ve orta dozlarda IV olarak uygulanması ve sonra oral dozlara geçilmesidir. (Geogotas ve McCue 1988)

#### **4. ETKİYİ-ARTIRMA YAKLAŞIMI VE BU AMAÇLA KULLANILAN İLAÇLAR :**

a) Lityum : TDD larda uygulanmakta olan AD na (TCA, MAOI vb.) 900 mg/gün dozunda eklenen lityumun tedavide önemli yararları olduğu, etkisini Serotonerjik iletimi artırarak gösterdiği konusunda bir görüş birliği mevcuttur. (Katona 1988) TCA ların tedavi edici düzeylerine rağmen yanıt alınmadığı durumlarda 2. haftanın sonunda Lityumun eklenmesinin yararı üzerine durulmaktadır. (Glassman ve Roose 1990) Keza, Lityumun imipramin ile birlikte kullanıldığı zaman tekuçlu depresyon nükslerini önlemede, her iki ilacın tektek kullanıldığı durumlara göre üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (Kim ve ark. 1990) Yine konu ile ilgili olarak bildirilen tedaviye dirençli ve psikotik özellikleri olan hızlı döngülü bir tek uçlu depresyon vakasında denenen bütün tedavi yaklaşımlarına rağmen yanıt alınmadığı, ancak 2100 mg/gün Lityum (lityum düzeyi 1-1,5 mEq/lt) ve 800 mg/

gün Karbamazepin (6-12 mEq/lt Karbamazepin düzeyi) kombinasyonu ile tedavinin mümkün olabildiği anlatılmaktadır. (Arana ve ark. 1989) Lityumun TCA lara eklenmesiyle birlikte yanıtın 48 saat gibi kısa bir sürede ortaya çıkabilmesi yanında bazen 6 haftaya kadar uzadığı belirtilmektedir. (Thase ve ark. 1989b)

b) Tiroid Hormonları : 25-50 mg/gün dozunda T<sub>3</sub> hormonunun özellikle TCA lara eklenmesinin 3 haftalık bir süre sonunda ortaya çıkabilen yararlarından söz ediliyorsa da (Price 1990), klinik sonucun trisiklik tedavinin tek başına uygulandığı durumdan farklı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Thase ve ark. 1989a) Keza bir TCA tedaviye tiroid hormonu eklenmesiyle yanıt alınan TDD durumlarında, gizli bir işlev bozukluğu (subklinik hipotiroidizm) olasılığını da düşünmek gerekir (Price 1990, Gewirtz ve ark. 1988) T<sub>3</sub> ün  $\beta$ -adrenerjik reseptör duyarlılığını artırarak etkisini gösterdiği iddiası kanıtlanmamıştır. (Stein ve Avni 1988)

c) Serotonin (5-HT) prekürsörleri: Triptofan ve 5-Hidroksi tritofan gibi 5-HT prekürsörleri, 5-HT sentezini kolaylaştırarak, böylece sinaptik aralıkta kullanılabilir 5-HT düzeyini yükselterek, 5-HT nöro-iletimini artıran TCA'ların ve MAOI'lerin veya 5-HT geri alım inhibitörleri ile birlikte ve 2-10 gram/gün dozlarında kullanılması önerilmektedir. (Price, 1990)

d) Psikostimülanlar: Genellikle kullanılan ajanlar, D-Amfetamin ve metil fenidat'tır. Günlük doz 5-30 mg(gün sınırlarıdır). TDD'larda devam eden antidepresif tedaviye eklendiğinde, etkili oludğu iler sürülerek, sabahları ve düşük dozlarda başlanması ve dozun giderek artırılması önerilmektedir. Yaşlı, yavaşlamış/enerji ve diğer bir tıbbi hastalığı olan depresiflerde, özellikle etkili ve güven sınırlarının geniş olduğu bildirilmektedir. Anksiyete, uykusuzluk ve psikoz gibi ciddi yan etkileri bildirilmiştir. (Feigner ve ark. 1985, Satel ve Nelson, 1989)

e) Östrojen : Bağlı östrojen halinde ve 0,625 mg ile 6,25 mg/gün dozlarında ve 3 hafta kullanıp 1 hafta ara vermek şeklinde bir uygulama önerilmektedir. TDD'larda etkili olduğu bildirilmektedir. Yaygın yan etkilerinin su tutulumu, göğüste gerginlik ve menstrual siklus değişiklikleri olduğu bildirilmektedir. (Berlana, 1988, Price, 1990)

f) Rezerpin: TDD'larda, yüksek dozlarda ve paranteral olarak uygulanması önerilmektedir. Genellikle, birkaç gün kullanılması önerilmektedir. Kullanıldığı dönemde, etkili olmasına karşın, hemen ardından relaps oranının yüksek olduğu bildirilmektedir. Yaygın yan etkilere, ajitasyon, vazomotor flushing ve ortostatik hepotansiyondur. Etki mekanizmasının, nöron içi monoamin sentez süreçlerini yeniden kurarak ve TCA'ların neden olduğu post-sinaptik reseptör duyarlılığını arttırdık olduğu söylenmektedir. (Price, 1990)

g) Karbamazepin : Daha çok maninin akotu tedavisinde ve iki uçlu hastalığın idame tedavisinde yararlılığı kanıtlanmış bir ilaç olmasına karşın, bazı kliniseler tarafından TDD vakalarının tedavisinde de bir seçenek olarak denenmesi önerilmektedir. Özellikle de EEG bozukluğu olan hastalarda oldukça etkili olduğundan bahsedilmektedir. (Klerman 1989)

Bütün bunlara ek olarak: doğrudan monoamin agonistleri, GABA erjik ajanlar (fengabin, baclofen) (Potter ve ark. 1990), psikiyatrik hastalıkların nedenlerinin araştırmasında gündeme gelmiş bulunan metilasyon varsayımı ile uyumlu olarak önerilen ve bir metil grubu vericisi olan S-

den ve iki uçlu hastalarının idame tedavisinde yararlılığı kanıtlanmış bir ilaç olmasına karşın, bazı kliniseler tarafından TDD vakalarının tedavisinde de bir seçenek olarak denenmesi önerilmektedir. Özellikle de EEG bozukluğu olan hastalarda oldukça etkili olduğundan bahsedilmektedir. (Klerman 1989)

Bütün bunlara ek olarak: doğrudan monoamin agonistleri, GABA erjik ajanlar (fengabin, baclofen) (Potter ve ark. 1990), psikiyatrik hastalıkların nedenlerinin araştırmasında gündeme gelmiş bulunan metilasyon varsayımı ile uyumlu olarak önerilen ve bir metil grubu vericisi olan S-Adenozimetiyonin (Janicak ve ark. 1988, Kagan ve ark. 1990) TDD un tedavisinde üzerinde durulan yeni ilaçlar olarak dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak;

- 1) TDD un klinik tanımında varolan muğlaklık önemli ölçüde aşılmıştır.
- 2) Yeterli bir AD tedavinin neleri içermesi gerektiğine dair bir fikir birliği olmasına karşın, birçok depresif hasta hala oldukça yetersiz bir biçimde tedavi edilmektedir.
- 3) Depresyonun ve eşlik eden özelliklerinin yanlış tanınması uygun tedavi seçeneğinin belirlenmemesine yolaçarak, bir tür yalancı-dirence neden olabilmektedir.
- 4) TDD un tedavisinde, olası karışıklıkları önlemek ve "terapötik bir nihilizme" kapılmamak için sistemli bir yaklaşım içinde olunmalıdır.
- 5) TDD vakalarında etkiyi artırma yöntemi belirli bir düzen içinde uygulanmalı ve sağlıklı klinik ve deneysel verilere dayanmalıdır. Her durumda hasta açısından, olası tehlike ve yarar derecesi mutlaka değerlendirilmelidir. (Tablo 1)

TCA	--- Psikotik depresyon --- Atipik depresyon --- İkincil depresyon (fizik hastalığa veya başka bir psikiyatrik bozukluğa) --- Aynı anda varola başka bir psikiyatrik bozukluk --- başka bir TCA veya Heterosiklik bir AD
yanıt yok ise	
taniyı yeniden değerlendir süre?, doz?, plazma düzeyi?	
Yanıt yok ise	

#### Etkiyi artırma yöntemi

- 1- TCA + Lityum
- 2- TCA + Antikonvülzan (karbamazepin)
- 3- TCA + Psikostimülan
- 4- TCA + Tiroid hormonu
- 5- TCA + Rezerpin
- 6- TCA + Östrojen
- 7- TCA + Fluoksetin

Yanıt yok ise

MAOI veya MAOI+TCA      ECT (Klerman 1989, Nierenberg ve Amsterdam 1990)

#### KAYNAKLAR

- 1- AKISKAL HS, Haykal RF (1988) : Dysthymic, "atypical", and residual depressive disorders. In : Georgotas A, Cancro R (eds). Depression and mania. New York. Elsevier science publishing Co. P : 96-103
- 2- Arana GW, Santos AB, Knox EP et al. (1989) : Refractory rapid cycling unipolar depression responds to lithium and carbamazepine treatment (letters to the editor). J Clin Psychiatry 50 : 356-357
- 3- Aranson TA- Shukla S (e1989) : Long- term continuation antidepressant Treatment : A comparison study. J Clin Psychiatry 50 : 285- 2389
- 4- Berlanga C (1988) : Potentiating effect of estrogen in a patient with treatment-resistant depression (letters to the editor). J Clin Psychiatry 49 : 504
- 5- Byerley WF, Risch SC (1985) : Depression and serotonin metabolism : rationale for neurotransmitter precursor treatment. J Clin Psychopharmacol 5 : 191-206
- 6- Cowen PJ (1988) : Depression resistant to tricyclic antidepressants. BMJ 297 : 435-436
- 7- Devlin MJ, Walsh BT (1990) : Use of monoamine oxidase inhibitors in refractory depression. In : Tasman A, Goldfinger SM, Kaufmann CA (Eds). Review of psychiatry, volume 9. Washington. American psychiatric press, Inc. P: 74-90
- 8- Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N (1985) : Combined MAOI, TCA And direct stimulant therapy of treatmentresistent depression. J Clin Psychiatry 46 : 206-209
- 9- Garvey MJ, Cook BL- Tollefson Gd et al. (1989) : Antidepressant response in chronic major depression Comprehensive Psychiatry 30 : 214-217
- 10- Georgotas A, McCue RE (1988) : Refractory depressions. In : Georgotas A Cancro R (Eds)? Depression and mania. New York. Elsevier science publishing Co. p: 389-391
- 11- Georgotas A, McCue RE (1989) : Factors affecting the delay of antidepressant effect in responders to nortriptyline and phenelzine. Psychiatry Res 28 : 1-9
- 12- Gewirtz GR- Malaspina D, Hattarer JA et al. (1988) : Occult thyroid dysfunction in patients with refractory depression. Am J Psychiatry 145: 1012?1014
- 13- Glassman AH, Roose SP (1990) : Tricyclic treatment : What is adequate and who is refractory? In : Tasman A, Goldfinger SM- Kaufmann CA. Review of psychiatry. Volume 9. Washington. American psychiatric press, Inc. P: 60-73
- 14- Greenhouse JB, Kupfer DJ, Frank E et al. (1987) : Analysis of time to stabilization in the treatment of depression : Biological and clinical correlates. J Affective Disorders 13:259-266
- 15- Janicak PG, Lipinski J, Davis J et al (1988) : S- Adenosylmethionine in Depression : A literature Review and preliminary report. The Alabama Journal of medical sciences 25: 306-313
- 16- Kagan BL, Sultzer DL, Rosenlicht N, Gerner HR (1990) : Oral S- Adenosylmethionine in depression : A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 147: 591-595
- 17- Katona CLE (1987) : Lithium augmentation in refractory depression. Psychiatric Developments 2: 153-171
- 18- Keller MB, Shapiro RW (1982) : "Double depression": Superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. am J Psychiatry 139: 438-442
- 19- Keller MB, Lavori PW (1988) : The adequacy of treating depression. J Nerv Ment Dis 176: 471-474
- 20- Keller MB (1990) : Diagnostic and course-of illness variables pertinent to refractory depression. In: Tasman A, Goldfinger SM, Kaufmann CA. Review of psychiatry. volume 9. Washington. American psychiatric press, Inc. p: 10-32
- 21- Kennedy SH, Joffe RT (1989) : Pharmacological management of refractory depression. Can J Psychiatry 34: 451-455
- 22- Kim HR, Delva NJ, Lawson JS (1990) : Prophylactic medication for unipolar depressive illness: the place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication. Can J Psychiatry 35: 107-114
- 23- Klerman GL (1989) : Drug treatment of resistant depression. In: American Psychiatric Association: Treatments of psychiatric disorders: A task force report of the American psychiatric Association. Washington, DC. Volume 1. p: 1787-1802
- 24- Leonard BE (1988) : Biochemical aspects of therapy-resistant depression. British journal of psychiatry 152: 453-459
- 25- Linet LS (1989) : Treatment of a refractory depression with a combination of fluoxetine and d-amphetamine. (letters to the editor). Am J Psychiatry 146: 803-804

- 32- Price LH (1990): Pharmacological strategies in refractory depression. In: Tasman A, Goldfinger SM, Kaufmann CA. Review of psychiatry. Volume 9. Washington. American psychiatric press, Inc. p: 116-131
- 33- Quitkin FM, (1985): The importance of doseage in prescribing antidepressants. British journal of psychiatry 147: 593-597
- 34- Quitkin FM- Mc Grath PJ, Stewart JW, et al. (1989) Phenelzine and imipramine in mood reactive depressives. Arch Gen psychiatry 46: 787-793
- 35- Rudorfer MW, Potter W2 (1987): Pharmacokinetics of antidepressants In: Meltzer HY (ed), psychopharmacology. Raven press, New York, p: 1353-1364
- 36- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP et al. (1989): The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. J Clin psychopharmacol 10: 96-104
- 37- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, (1990). Treatment of medication-resistant depression with electroconvulsive therapy In: Tasman A, Goldfinger SM, Kaufmann CA. Review of psychiatry-volume 9. Washington. American psychiatric press, Inc. p: 91-115
- 38- Satel SL, Nelson JC, (1989) : Stimulants in the treatment of depression: A critical overview. J Clin psychiatry 50: 241-249
- 39- Scott J (1988): Chronic depression. British journal of psychiatry 153:287-297
- 40- Stein D- Avni J (1988). Thyroid hormones in the treatment of affective disorders. Acta psychiatr scand. 77: 623-636
- 41- Thase ME, Kupfer DJ, Jarret DB (1989 a) : Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: I an open clinical trial of adjuactive L- triiodothyronine. J clin psychiatry 50: 385-388
- 42- Thase ME, Kupfer DJ, Frank E et al. (1989b): Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: 11 an open clinical trial of lithium augmentation. J clin psychiatry 50: 413-417
- 43- Thase ME (1990): Relapse and recurrence in unipolar major depression: Short-term and long-term and approaches. J clin psychiatry. 51(6Suppl): 51-57
- 44- Ulrich G, Haug HJ, Stieglitz RD, Fahndrich E (1988) : Are there distinct biochemical subtypes of depression? Journal of Affective Disorders 15:181-185
- 45- Weiburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J et al. (1989): Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: A preliminary report. J Clin Psychiatry 50: 447-449