

## YAYGIN BİR UYGULAMA HATASI: ANTİDEPRESAN TEDAVİDE DOZ ARTTIRIMI İÇİN ACELE EDİLMELİ MİDİR?

Dr. Selçuk KIRLI\*

### ÖZET

Bu yazıda, depresif hastaların tedavisinde yapılan oldukça yaygın bir uygulama hatasına dikkati çekmek amaçlanmıştır. Bu hata, antidepresan ilaçların dozunun zamanından önce ve gereğinden fazla artırılmasıdır. Tartışmayı somut temellere oturtmak amacıyla Türkiye de yapılmış olan, geniş ölçekli bir antidepresan tedavi araştırması örnek alınmış ve bu araştırma sırasında uygulanan doz stratejileri ve bunların sonuçları tartışılmıştır. Sonuç olarak Türkiye'nin her köşesinden ve her türlü tedavi ortamında çalışan psikiyatr hekimlerin katıldığı bu çalışmada da söz edilen uygulama hatasının yapıldığı gözlenmiştir.

**Anahtar kelimeler;** Antidepresan tedavi, doz, sertralin.

### SUMMARY

The aim of this article is to focus on a frequent mistake in antidepressant therapy practice. This mistake is early and unnecessary dose increase of antidepressants. In order to rationalize this debate a multicenter antidepressant therapy study conducted in Turkey has been analyzed and the dose strategies applied during this study and their outcome has been discussed. The afore mentioned application was observed again in this multicenter study in which many psychiatrists working in different settings throughout Turkey took part.

**Key words;** Antidepressant therapy, dose, sertraline.

Antidepresan tedavi, psikiyatr hekimlerin günlük pratiklerinde en sık uyguladıkları tedavi yöntemlerinden birisidir. Son zamanlarda satışa çıkan antidepresanların, değişik antidepresan etkinlik yelpazelerine sahip olmaları ve güvenilir olarak kullanılabilir özellikler taşımaları, bu ilaçların depresyon tedavisinde giderek artan oranlarda kullanılmalarını da beraberinde getirmiştir. Sık olarak uyguladığımız bu tedavi yöntemi üzerinde şüphesiz tüm hekimlerin belli düzeylerde bilgi birikimleri vardır, ancak bu birikimlerimizin pratik uygulamalarımıza yansıyor yansımadığı ayrı bir boyuttur.

Antidepresan ilaçlar kimyasal yapıları ile bağlantılı olarak çeşitli kimyasal taşıyıcı sistemleri üzerinden etki gösterirler. Depresyonun altında yatan mekanizmaları açıklamak anlamında, halen en fazla kabul gören düşünce olan "monoamin hipotezi" nin temel kabulü, depresif belirtilerin serotonin ve noradrenalininden birisi veya her ikisinin santral defisitleri sebebiyle ortaya çıktığıdır. Seçici serotonin gerialım inhibitörleri, serotonin geri alımının aktif taşıma sis-

temini inhibe etmek yoluyla, sinaptik aralıktaki serotonin konsantrasyonunu ve dolayısıyla serotoninin post sinaptik reseptörlerdeki aktivitesini artırırlar; serotonin gerialımının inhibisyonu bir "negatif geribildirim" mekanizması yoluyla serotonin deverenını (turnover) azaltır. Bu mekanizma seçici serotonin gerialım inhibitörlerinin antidepresan aktivitesinin temelidir (*Murdock ve McTavish*, 1992). Trisiklik veya tetrasiklik antidepresanların etki düzenekleri de benzer şekilde, serotonin ya da noradrenalin gerialım pompasının inhibe edilmesine dayanır. Bu pompalar üzerinden çalışmayan diğer antidepresan ilaçlar için önerilen etki düzenekleri, genellikle kimyasal yapıları ile bağlantılı olarak, bu ilaçların 5-HT<sub>2</sub> antagonizması yapmaları, dopamin sistemi üzerinde etkileri ya da serotonin gerialımının hızlandırmaları gibi özelliklerine bağlıdır.

Bir ilacın verilmesi sinaptik aralıkta ilgili kimyasal taşıyıcının miktarını hemen arttırmasına rağmen, antidepresan etkinlik hemen başlamaz. Bu etkinliğin başlaması genellikle birkaç hafta zaman alır. Çünkü antidepresan etkinliği oluşturan gelişim sadece sinaptik aralıktaki taşıyıcı miktarının artması değildir.

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD Öğretim Üyesi

Bu etkinliğin ortaya çıkabilmesi için "sekonder adaptif reseptör değişiklikleri"nin oluşması gerekir. Bu değişikliklerden birisi "β-adrenoreseptörleri down-regulasyonu"dur. Araştırmalar klomipramin ve amitriptilin gibi geleneksel antidepresanların bu değişikliği ortaya çıkardığını göstermiştir. Aynı zamanda seçici serotonin gerialım inhibitörlerinden sertralin, fluoxetin ve fluvoxamin de bu değişikliğe yol açabilmektedirler (Byerley ve ark, 1990; Coppen ve Dogan, 1988; Koe ve ark, 1987; Koe ve ark, 1987). Down-regulasyon yoluyla norepinefrin reseptörlerine birleşmiş olan adenil siklaz tarafından cAMP üretimi azaldığı için bu değişikliğin fonksiyonel önemi vardır (Byerley ve ark, 1990). Bütün bu bulgulara rağmen bu konudaki çalışmaların yeterli olduğunu ve konunun tümüyle açığa çıktığını ileri sürmek akılcı olmaz çünkü bu sistemler üzerinden etkili olmayan bir çok kimyasal bileşik de antidepresan ilaç olma özelliğini sürdürmektedir. Örneğin paroksetin ve citalopram'ın β-adrenoreseptör reseptör down-regulasyonu yapmadıkları bilinmektedir (Dechand ve Clissold, 1991).

İlaçların antidepresan etkinliklerinin olduğu terapötik aralık üzerindeki tartışmalara kısaca ve amaca uygun şekilde bir göz atarsak. Antidepresan cevabın oluşabilmesi için beyindeki serotonin gerialım pompalarının %70-80 oranında inhibe edilmesi gereklidir. Serotonin pompalarının %80 den fazla blokajı antidepresan etkinlikte artış ortaya çıkarmamasına rağmen (düz doz-cevab eğrisi), ajitasyon, gaitada yumuşama, bulantı gibi yan etkilerin çoğalmasına neden olmaktadır (Dunner ve Dunbar, 1992; Wernicke ve ark, 1991; Preskorn, 1993). Bu yüzden en az etkin dozun uygun süre (yaklaşık 4 hafta) kullanılmasından önce yüksek dozlara çıkılmaması gerekir. Trisiklik antidepresanlar kullanıldığında doz-yanıt ve istenmeyen etki konusu daha da önem kazanır. Çünkü trisiklikler birden fazla reseptörü etkileyen bileşiklerdir ve yan etkilerini çoğunlukla arzulananın dışında etkiledikleri reseptörler nedeniyle yaparlar. Bunun da ötesinde bu ilaçların histaminik ve muskarinik reseptörlere bağlanma eğilimleri, antidepresan etkinliklerinin altında yatan mekanizma olarak tahmin edilen serotonin ve norepinefrin gerialım pompalarına olan bağlanma eğilimlerinden çok daha güçlüdür. Bu yüzden doz artışı antidepresan etkinliğe bir miktar katkıda bulursa da yan etki sıklığındaki artış bu katkının kat be kat üzerinde olacaktır (Preskorn, 1996). Burada önemli olan, seçici seroto-

nin gerialım inhibitörlerinin hepsinin etkili en az dozlarının serotonin gerialım pompalarını, antidepresan etkinlik için gerekli oranlarda bloke ediyor olmalarıdır. Bu oranlar sertralin, paroksetin ve fluoxetin için %80, fluvoxamin için %70, citalopram için %60'dır (Preskorn ve Harvey, 1996; Marsden ve ark, 1987; Lemberger ve ark, 1988; Wood ve ark, 1993; Bjerkens-*tedi ve ark, 1985*).

Bu özet farmakolojik bilgilerin ardından, Depresif Bozukluğun tedavi stratejisine bakarsak bu stratejinin aşamalı bir yaklaşım gerektirdiğini görürüz. Depresyon tedavisinin ilk aşaması "düzelmenin sağlanması"dır. Bu aşama genellikle 2-6 hafta kadar sürer, ilk kez tedavi edilen hastalarda, 4 haftalık bir değerlendirme yapmak akla uygundur ancak tedaviye dirençli bir hasta söz konusuysa süre uzayabilir. Düzelmenin sağlanmasından sonraki aşama "düzelmenin sürdürülmesi"dir. Bu aşama düzelmenin sağlanmasından sonraki 4-6 ayı içine alır. Bu dönem tekrarlama riski açısından oldukça hassastır ve ilacın erken kesilmesi genellikle tekrarlama ile sonuçlanır. Son aşama "tekrarlamayı önleme" olarak tanımlanabilir. Bu aşamanın süresi çok değişkendir. İlk kez rahatsızlanan hastaların çoğu, hatta birkaç tekrar yaşamış hastaların önemli bir kısmı sürekli bir tedaviye ihtiyaç göstermezler ancak ataklar çok sık tekrarlıyorsa, atağın şiddeti ağırsa ve başlangıcı ani ise böyle bir tedavi şansının da olduğu hasta ile paylaşılması gereken bir gerçektir. Antidepresan ilaçların düzelmenin sağlanması aşamasında etkili oldukları yüzlerce araştırma ile ispat edilmiştir ve antidepresanlar ile yapılan tedavi çalışmalarının meta analizleri herhangi bir ilacın diğerine tedavi etkinliği açısından bir üstünlüğü olmadığını da ortaya koymuştur. Trisiklik antidepresanlarla yapılan plasebo kontrollü çalışmaların meta analizlerinin sonucu, bu ilaçların depresyonu olan hastaların ortalama % 62.8'ini tedavi ettiklerini göstermiştir Bu oran seçici serotonin gerialım inhibitörleri için % 66.5'dir. Trisiklikler ve seçici serotonin gerialım inhibitörlerinin (SSGİ) tedavi etkinliklerini kıyaslayan çalışmaların sonuçlarının meta analizleri ise trisiklikler için %76.9, SSGİ'leri için %77.2 oranlarını vermiştir, iki grup arasında istatistik açıdan anlamlı farklılık yoktur (Janicak ve ark, 1993). Bu ilaçların sürdürüm tedavisinde etkinlikleri de araştırılmış ve çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar ile bu aşamada da etkin oldukları tespit edilmiştir (Frank ve ark, 1990; Montgomery ve Evans, 1993).

### Sertralinin Etkinlik ve Emniyetinin Değerlendirilmesi Çalışması:

Bu çalışma "depresyona uyan yakınmalar ile hekime baş vuran hastalarda" gerçekleştirilecek, açık bir tedavi çalışması olarak planlanmıştır. Araştırmacılar Türkiye'nin her yanında ve her türlü tedavi ortamında çalışan 304 hekimden oluşmaktadır. Bu 304 hekimin büyük çoğunluğu psikiyatr olup psikiyatrin bulunmadığı bölgelerde az sayıda nörolog hekim çalışmacı olarak alınmıştır. 914 hasta üstünde gerçekleştirilen bu çalışmada, fleksibl doz stratejisi uygulanmış ve hastalar 8 hafta süre ile izlenmiştir.

DSM-III-R kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk ve Distimik Bozukluk tanısı alan hastaların dahil edildiği bu çalışmada, depresyonun ağırlığı Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ile tespit edilmiş ve tedaviye cevap bu ölçek ve Klinik Global İzlenimler Ölçeği (KGİ) ile izlenmiştir. Sonuçları oldukça geniş değerlendirmelere dayanan çalışmanın burada sadece konu ile ilişkili kısmından söz edilecektir. Tablo 1' de çalışma başlangıcında ve kontrollerin yapıldığı 1.,2.,4.,6. ve 8. haftalarda hastaların aldıkları HDÖ puan ortalamaları görülmektedir; Tablo 2'de KGİ Öl-

**Tablo 1. Ortalama HDÖ puanları**

	Ortalama	Standart sapma
Başlangıç	27.49	8
1. Haftanın sonu	23.06	8.85
2. Haftanın sonu	17.98	8.5
4. Haftanın sonu	13.29	8.3
6. Haftanın sonu	9.11	7.05
8. Haftanın sonu	6.74	5.9

**Tablo 2. KGİ Ölçeğindeki değişim**

	Baş.	1.Hs	2.Hs	4.Hs	6.Hs	8.Hs
A	3	17	43	114	182	285
B	12	26	92	113	173	122
C	105	115	185	200	103	37
D	337	224	211	97	33	18
E	297	157	76	27	8	4
F	68	28	12	5	3	0
G	10	3	1	0	1	1

A Normal, hasta değil.  
B Sınırdaki ruh hastası.  
C Hafif hasta.  
D Orta derecede hasta.  
E Belirgin derecede hasta.  
F Çok ağır hasta.  
G En ağır hastalardan biri.

**Tablo 3. Uygulanan sertralin dozu.**

	Baş	1.Hs	2.Hs	4.Hs	6.Hs	8.Hs
50	604	376	327	263	239	239
100	80	88	155	151	114	96
150	6	8	17	32	30	17
200		1	1		2	8
250			1			5
300			1	2	1	

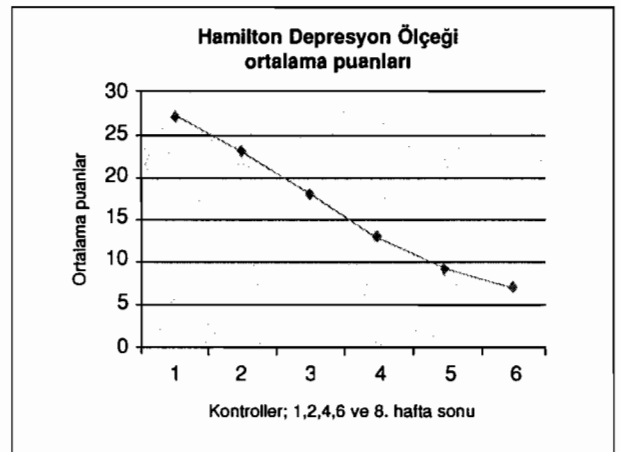
çeğindeki değişim izlenmektedir.

Tablolardaki rakamlardan anlaşılacağı gibi çalışma yoğunlukla hafif ve orta derecede depresyonu olan hastalar üzerinde yapılmıştır. Tablo 2'de görülen rakamlar o item içinde değerlendirilen hasta sayılarını göstermektedir.

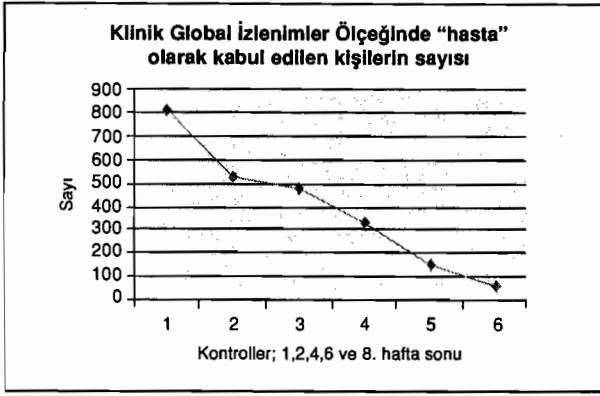
Tablo 3'de kullanılan sertralin dozları gösterilmiştir. Tablodaki rakamlar o kontrol kesiti için kaç hastanın o dozda ilaç aldığını göstermektedir. Tabloda dikkati çeken en belirgin özelliklerden birisi, daha çalışmanın başlangıcında bile, etkili en az dozun üzerinde ilaç başlanan hastaların bulunmasıdır ve bu hastaların sayısı 86 gibi azımsanamayacak bir rakama ulaşmaktadır.

Bu tablolardaki değerleri grafik haline getirirsek her halde izlenmesi daha kolay olacaktır. Grafik 1,2 ve 3 tablolardaki değerlerin grafik ortamdaki görüntülerini yansıtmaktadır.

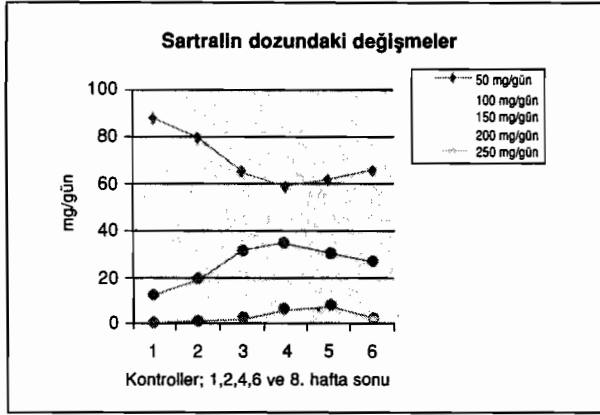
Grafik 1 ve 2'deki görüntüler, tedavinin olumlu gidişini açıkça yansıtmaktadır. Her iki grafikte de görüldüğü gibi, hastaların Hamilton ortalama puanları 1. haftanın sonundan itibaren gerilemeye başlamıştır ve buna paralel olarak KGİ Ölçeğinde de hasta ola-



**Grafik 1. HDÖ ortalama puanları.**



**Grafik 2. KGI Ölçeğinde "hasta" olarak kabul edilen kişilerin sayısı.**



**Grafik 3. Sertralin dozundaki değişimler.**

rak değerlendirilen kişilerin sayısı azalma göstermiştir. 4. haftanın sonunda yapılan kontrollerde her iki ölçekteki değişimler %50 oranına yaklaşmış, 6. haftanın sonundaki kontrolde ise iyileşme çok daha yüksek oranlara ulaşmıştır.

Dozları gösteren grafikteki değerler ise, giriş bölümünde söz edilen ve hepimizin zaten bildiği farmakolojik ve klinik çalışmalara dayanan verilerle uyuşmamaktadır.

Gözlenen ilk problem daha önce de söylenildiği gibi, çalışmanın başlangıcında hiçbir bilimsel veri ile uyuşmayan bir davranışla etkili en az dozun üzerinde bir uygulama ile başlanmış olmasıdır. Bunun ötesinde 50 mg/gün ve 100 mg/gün dozların zaman içinde değişimlerini gösteren eğrilere dikkat edilirse, 50 mg/gün lük uygulamanın, ilk kontrolün yapıldığı 1. hafta sonundan itibaren giderek azaldığı, 2. hafta sonunda azalmanın sürdüğü ve 4. hafta sonunda ya-

pılan 3. kontrolde ise 50 mg/gün sertralin kullanan hastaların sayısının yaklaşık % 40 azaldığı görülecektir. 50 mg/günlük uygulamadaki değişikliğe paralel olarak 100 mg/günlük uygulamada tersine bir değişim gerçekleşmiştir. Yine 1. hafta sonundan itibaren bu dozda ilaç kullanan hastaların sayısı artmaya başlamış, bu artış 2. hafta sonunda da devam etmiş ve 4. hafta sonunda yaklaşık % 40 oranında artmıştır. Benzer gidiş 4. ve 6. hafta sonları arasında da sürmüştür ve değişim oranları her iki yönde % 50 ye ulaşmıştır. 6. hafta sonundan itibaren doz değişim grafiğindeki eğilim tersine dönmüştür. 8. haftanın sonundaki değerlendirmelerde kullanılan dozlar 4. hafta sonundaki yüzdelere benzemektedir.

Bu gelişimi giriş bölümünde verdiğimiz bilgiler ile karşılaştırsak, uygulamadaki hatayı açıkça görürüz. Eğer tolere edilemeyen bir yan etki ortaya çıkmamışsa, her hangi bir antidepresanın ve özellikle tedaviye etkili en az dozu ile başlanan bir SSGİ nin dozunu arttırmanın hiçbir mantıklı açıklaması yoktur (Preskorn, 1993; Preskorn, 1996). Trisiklikler ile tedavi sırasında doz titrasyonu gerekebilir, ancak bu durumda da başlangıçtaki doz zaten etkili en az dozun altındadır. Eğer trisiklik etkili en az dozunda başlandıysa, bu süre içinde doz artışı gerekmez. Dozlarda değişiklik tolere edilemeyen yan etkiler nedeniyle yapılabilir ama bu durumda da etkili en az dozun arttırılması değil, azaltılması ya da ilacın değiştirilmesi gerekir. Başlangıçtaki açıklamalarda açıkça belirtildiği gibi antidepresan etkinliğin ortaya çıkabilmesi için zaten asgari 4 belki de 6 haftanın beklenmesi gerekir ve süre trisiklikler için daha uzun da tutulabilir (Preskorn 1993). Bu uygulamanın antidepresan etkinliğin artmasına veya etkinliğin daha kısa süre içinde ortaya çıkmasına bir katkısı olmayacağı gibi, yan etkilerin artmasına neden olabileceği de açıktır çünkü antidepresanların yan etkileri büyük oranda doza bağlıdır. Nitekim 6. hafta sonundan itibaren 50 ve 100 mg/günlük dozların değişim eğrilerinin tersine dönmesi büyük ihtimalle tolere edilemeyen ya da sıkıntı veren yan etkilerin ortaya çıkmasına bağlıdır. Eğer böyle değilse, doz arttırımına ihtiyaç hissedilmişken, iki hafta içinde tekrar doz azaltmanın mantığını izah etmek mümkün olmayacaktır. Tablo 3'te gösterilen rakamlar çalışma boyuca 50 ve 100 mg/günlük doz kullanan hastaların, hasta grubunun büyük çoğunluğunu oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Sonuçta varılan nokta, çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunda antidepresan tedavi kurallarına

uymayan, hatalı bir uygulamanın yapıldığıdır.

Bu hatalı uygulama, etkinliğin devamı konusunda büyük bir problem yaratmamıştır. Ancak yan etki yoğunluğunun artmasına neden olmuş olabileceği rahatlıkla düşünülebilir. Büyük ihtimalle bu doz artırımı yapılmasa idi, etkinlik konusundaki sonuçta büyük bir değişiklik ortaya çıkmayacaktı. Çünkü zaten 4. veya 6. haftadan itibaren etkili en az dozun antidepresan etkinliği başlayacak ve etkinlik grafiği, benzer eğimi gösterecekti. Eğer çalışmada gözlenen yan etkilerin haftalara göre dağılımı hesaplanmış olsaydı, yan etkilerde bu doz değişikliğine paralel artışlar olduğu ortaya konulabilirdi. Bu analizlerin yapılmamış olması tahminlerimizi daha somut hale getirmemizi engellemektedir.

Yan etkiler bir tarafa bırakılsa bile, gereksiz ve erken doz artışının neden olduğu bir önemli sorunu daha göz ardı etmemek gerekir. Yukarıda söz ettiğimiz gibi, ilacın maliyet/etkinlik oranı, hasta uygun ilaç seçimindeki temel kriterlerden birisidir. İlacın dozunun artırılması doğal olarak maliyeti yükseltecektir. Özellikle SSGİ'lerin çoğunun tek tableti etkili en az doz olduğuna göre, ilk artışta maliyet iki katına çıkacaktır, ikinci artışta bir 1/3 ek maliyet daha.

## SONUÇ

Bu yazıda, antidepresan tedavi ile ilgili çok temel birkaç kavramı gözden geçirdik ve doz stratejisi konusunda olması gerekenlerle, yaygın olarak yapılan bir hatanın üzerinde durduk. Böyle bir hatadan söz etmek ya da hepimizin bildiğini düşündüğümüz antidepresan tedavinin temel kavramları üzerinde konuşma gereğini duymak şaşırtıcı gelebilir. Ancak şu son cümle, basit gibi görünen bir çok konuda dünyanın her yanındaki psikiyatrların hala ve belki de daha uzun süre tartışmalarının gerekli olduğunun açık delilidir; **"yeni tanı konmuş depresif hastalardan oluşan 6000 kişinin üzerinde bir grubun sadece 3.5'unun uygun (doz, süre) bir antidepresan tedavi aldığı gösterilmiştir"** (McCombs ve ark, 1990).

## KAYNAKLAR

Murdock D, McTavish D. Sertraline a review of the psychodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs*, 44(4): 604-624, 1992

Byerley WF, Mc Connell EJ, Mc Cabe RT, Dawson TM, Grosser BI. Decreased  $\beta$ -adrenergic receptors in rat brain

after chronic administration of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Psychopharm Bull*, 26:279-284, 1990

Coppen AJ, Doogan BP. Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. *J Clin Psych*, 49 (suppl):4-11, 1988

Koe BK, Koch SW, Lebel LA, Minor KW, Page MG. Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, induces subsensitivity of  $\beta$ -adrenoreseptör system of rat brain. *Eur J Pharmacol*, 141:187-194, 1987

Koe BK, Vinick FJ. Adaptive changes in central nervous system receptor systems. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 19: 41-49, 1984

Dechand KL, Clissold SP. Paroxetine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs*, 41(2):225-253, 1991

Dunner DL, Dunbar GC. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psych*, 53 (suppl 2): 21-26, 1992

Wernicke JF, Dunlop S, Dorset B, Zerbe R. Fixed dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull*, 23:164-168, 1987

Preskorn SH. Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J Clin Psych* 54 (suppl 19): 14-34, 1993

Preskorn SH. Clinical Psychopharmacology of Antidepressants. *Professional Communications, Caddo OK*, pp 51-52, 26, 1996

Preskorn SH, Harvey A. Biochemical and clinical dose-response curves with sertraline. *Clin Pharmacol Ther*, 59: 180, 1996b

Marsden CA, Tyrer P, Casey P, Seivewright N. Changes in human whole blood 5-hydroxytryptamine (5-HT) and platelet 5-HT uptake during treatment with paroxetine, a selective 5-HT uptake inhibitor. *J Psychopharmacol* 1: 244-250, 1987

Lemberger L, Rowe H, Bosomworth JC, Tenbarger JB, Bergstrom RF. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 43: 412-419, 1988

Wood K, Swade C, Abou-Saleh M, Millin P, Coppen A. Drug plasma levels and platelet 5-HT uptake in rat brain. *Neuropsychopharmacol*. 8: 337-344, 1993

Bjerkenstedt L, Flyckt L, Overo KF, Ligjaerde O. Relationship with clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated with citalopram. A double-blind comparison of three dose levels. *Eur J Clin Pharmacol*, 28: 553-557, 1985

Janicak PG, et al. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Williams and Wilkins, Baltimore pp 209,226,232,260, 262,271,272,285, 1993

Frank E, et al. Three year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psych*, 47: 1093-1099, 1990

Montgomery SA, Evans R. Relapse prevention with antidepressants. *Nordic J Psych*, 47 (suppl 30): 83-88, 1993

McCombs JS, et al. The cost of antidepressant drug therapy failure: a study of antidepressant use patterns in a Medicaid population. *J Clin Psych*, 51 (suppl 6): 60-69, 1990