

Tedaviye Dirençli Depresyonda Metilfenidat İle Güçlendirme: Bir Olgu Bildirimi ve Literatürün Gözden Geçirmesi

Dr. Kurt BUHAGIAR¹, Dr. Joseph CASSAR²

Özet / Abstract

Metilfenidat ve diğer psikostimulanlar tıbbi ek tanıları olan hastalarda depresyonun tedavisinde kullanılmaktadır. Başka nöropsikiyatrik bozuklukların semptomatik tedavisinde kullanımları da ilgi çekmektedir. Bu ilaçlar depresif bozuklukların birinci sıra tedavisinde çok az kullanılmaktadır ama bazı kanıtlar bu ilaçların antidepresan tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, antidepresan güçlendirme stratejisi olarak yararlı olabileceklerini düşündürmektedir. Ne var ki bu iddialar tümüyle olgu bildirimlerine dayanmaktadır ve günümüze kadar sağlıklı genç bireylerde plasebo kontrollü, uygun desenli bir çalışma yapılmamıştır. Bu yazıda fluvoksaminin metilfenidat ile güçlendirilmesine başarılı yanıt veren dirençli depresyon hastası bir kadın bildiriyoruz. Hastanın klinik tablosunda apati, anergi, iştah artışı ve uyku hali gibi biyolojik belirtiler ön plandaydı ve işlevsel bozulma çok belirgindi. Elektrokonvülsif tedavinin de aralarında olduğu birkaç antidepresan tedavi yöntemi denenmiş ancak hastanın belirtilerinde çok az düzelleme olmuştu. Son olarak fluvoksaminin metilfenidat ile güçlendirilmesi depresyonda hızlı ve kalıcı remisyon sağladı. Bu yazıda metilfenidat ve diğer psikotimulanların, kısmi etkili yada etkisiz seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin aralarında olduğu antidepresan tedavilerin güçlendirilmesinde nasıl etkili olabileceği anlatılmaktadır. Bu ilaçların kötüye kullanıma potansiyeli olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Ne yazık ki metilfenidatın bu şekildeki kullanımı halen büyük ölçüde deneyseldir ve bu sebeple bu iddiayı desteklemek ya da çürütmek için plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Depresyon güçlendirmesi, dirençli depresyon, fluvoksamin, metilfenidat, psikostimulanlar

SUMMARY: Methylphenidate Augmentation of Fluvoxamine for Treatment-resistant Depression: A Case Report and Review Literature

Methylphenidate and other psychostimulants have received substantial attention for the management of depression in patients with medical co-morbidities as well as for the symptomatic palliation of various neuropsychiatric disorders. Despite having been of little use in the first-line treatment of depressive disorders, some evidence does suggest that they may be of potential benefit as an antidepressant augmentation strategy in patients who fail to respond to stand-alone antidepressant regimens. However, such claims appear to be based entirely on case reports and to date, no appropriate placebo-controlled studies have been carried out on healthy young subjects. We report a case of a woman with refractory depression who successfully responded to methylphenidate augmentation of fluvoxamine. Her clinical picture was dominated by significant biological symptoms, which included apathy, anergia, increased appetite, and somnolence, with marked secondary functional impairment. Several antidepressant treatment modalities were attempted, including electroconvulsive therapy, with little improvement in her symptomatology. Augmentation of fluvoxamine with methylphenidate ultimately brought about a rapid and sustained complete remission of her depression. We will highlight how methylphenidate and other psychostimulants, when used with caution and an appreciation of their potential risk for abuse, may prove to be remarkably effective agents for antidepressant augmentation, including that of partially-effective or ineffective selective serotonin re-uptake inhibitors. Evidence for such use of methylphenidate unfortunately remains largely empirical and adequate placebo-controlled studies are therefore required to support or refute this claim.

Key Words: Depression augmentation, refractory depression, fluvoxamine methylphenidate, psychostimulants

¹Uzm., ²Asis., Mount Carmel Hospital Psikiyatri Bl., Malta.
Dr. Kurt Buhagiar, e-posta: kbuha@malta.net

GİRİŞ

Metilfenidat, yapısal olarak endojen katekolaminlere benzeyen çok kısa etkili bir psikostimulandır (Biedermann 1998). Dekstroamfetamin ve pemolin ile birlikte depresyonun birinci sıra tedavisinde kullanılan ilk psikotrop ilaçlardan biridir (Schatzberg ve Cole 1991). Ancak 1950'ler ve 1960'larda trisiklik antidepresanlar (TSA) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi antidepresan ilaçların kullanıma girmesiyle primer antidepresan daha az tercih edilir olmuşlardır (Warneke 1990). Bu sebeple günümüzde metilfenidatın klinik kullanımı asıl olarak dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve narkolepsi içindir ve bu endikasyonlar için ABD Gıda ve İlaç Kurulu (U.S. Food and Drug Administration; FDA) onayı almıştır (Thomas ve Lipsky 2000).

Bununla birlikte metilfenidatın tıbbi ek tanıları olan yaşlı hastalardaki majör depresif bozukluk ve inme sonrası depresyonun tedavisinde monoterapi şeklinde kullanılmasıyla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Araştırma yapılan bir başka alan da kanserde ve insan immün yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus; HIV) enfeksiyonunda nöropsikiyatrik belirtilerin palyatif tedavisinde metilfenidatın kullanılması hakkındadır. Metilfenidat ve diğer psikostimülanların primer depresyonda kullanımlarına dair ilgi sürmekle birlikte az sayıda yazar bu ilaçların dirençli depresyonda, standart antidepresan tedavilerin etkinliğini artırmak için kullanılmalarını savunmuştur (Nierenberg ve ark. 1998). Metilfenidatın başka hastalığı olmayan kişilerde, dirençli depresyonun tedavisinde, plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (Warneke 1990; Satel ve Nelson 1989). Metilfenidatın kötüye kullanıma potansiyeli bilinmekle birlikte hızlı etki başlangıcı, doz şemasının kolay olması ve şiddetli ilaç etkileşimi ve ilaç yan etkilerinin neredeyse hiç olmaması bu ilacın reçete edilmesiyle ilgili düşünmeyi gerektirmektedir (Stoll ve ark. 1996).

Burada bildirilen unipolar depresyon hastası orta yaşlı kadın elektrokonvülf tedavinin de aralarında olduğu tedavilere yanıt vermeyip fluvoksaminin metilfenidat ile güçlendirilmesiyle düzelmiştir. Bu yazıda dirençli depresyonda, deneysel kanıtlarla da desteklenen, tedavi protokolüne psikostimulan eklenmesinin yararı üzerinde durulacaktır.

Olgu

Hasta A 2 çocuğu olan 40 yaşında beyaz bir kadındır. 25 yaşından beri DSM-IV-TR (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2004) majör depresif bozukluk tanısı bulunmak-

tadır. Art arda yaklaşık 10 depresif yineleme yaşamış ve bunlar hastaneye yatmasına gerek kalmadan, standart tedavi yöntemleriyle genellikle tam düzelmiştir. Gelişimsel öyküde özellik yoktur ve sosyal öyküsünde majör bir sorun bulunmamaktadır. Ailede psikiyatrik öykü yoktur. Madde kötüye kullanımı öyküsü de yoktur.

Hasta A'nın ilk hastaneye yatışı 2004 Eylül ayında, 38 yaşındayken gerekti ve tedavisini üstlendik. Daha sonra gün içi uykuda ve iştahta artma ile giden şiddetli bir depresif nöbet yaşadı. Çocuklarına bakımı ciddi bir biçimde bozulmuştu. Ardından kendini asmaya çalışarak intihar girişiminde bulundu. Bu girişim hastaneye yatırılmasına yol açtı. Hastaneye kabulünde içine kapanmıştı, apatik ve motivasyonu kaybolmuştu. Çok zor ilişki kuruyordu, halsiz ve ümitsizdi. Yoğun intihar fikirleri de ifade etti. İlk ilaç tedavisi fluoksetin 40 mg/gün ve lorazepam 1 mg günde üç kez şeklindeydi. Fizik muayenede özellik yoktu; tam kan sayımı, elektrolitler, B12, folat, tiroid işlev testleri, karaciğer işlev testleri ve idrar tahlilinin aralarında olduğu laboratuvar tetkikleri normaldi. Fluoksetin 60 mg/güne çıkıldı ancak nesnel yada öznel bir düzelme olmadı; bunun üzerine güçlendirme stratejisi olarak yüksek doz imipramin başlandı ve kademeli olarak artırılarak 300 mg/güne kadar çıkıldı. Beş hafta sonra belirtilerde orta düzeyde iyileşme sağlandı ve böylece hastanın tekrar ayaktan izlemi mümkün oldu.

Ne var ki hasta A birkaç gün sonra iştahında artma ve aşırı kilo alma sebebiyle imipramini kesti ve yaklaşık 4 hafta sonraki poliklinik vizitinde depresif belirtileri tekrarladı. Apati, psikomotor retardasyon, ümitsizlik, pasif intihar fikirleri ve nörovejetatif belirtiler yine belirgindi. Bu sebeple fluoksetine lityum eklendi; 0,6 mmol/plazma düzeyine erişildi ve duygudurumda bir miktar düzelme oldu. Ancak hasta A hastalık öncesindeki işlev düzeyini kazanamadı. Anerji, apati, konsantrasyon güçlüğü ve yeme ve uyuma alışkanlıklarının tersine dönmesi hastada sıkıntıya yol açıyordu. Bir huzurevinde bakıcı olarak çalıştığı işini bıraktı ve bir yıl sonra tekrar hastaneye yatması gerekti.

Normal laboratuvar bulguları ile birlikte beyin manyetik rezonans görüntülemesi ve elektroensefalografinin normal olması sonucunda depresyona sebep olabilecek organik sebep yine dışlandı. Bu noktada, fluoksetinin lamotrijin 200 mg/gün ile güçlendirilmesi denendi, ancak anlamlı bir etki gözlenmedi. Venlafaksin 200 mg/güne geçilmesi denendi ancak bunun klinik yararı da çok az oldu. Venlafaksin kesildi yerine fluvoksamin başlandı ve 6 hafta içinde maksimum 300 mg/güne kadar çıkıldı. Depresif belirtilerde kayda değer bir düzelme oldu öyle

TABLO 1. Antidepresanların Psikostimulanlarla Güçlendirilmesine İlişkin Yayınlanmış Çalışmaların Özeti.

Güçlendirme stratejisi	Çalışma türü	Sonuç	Kaynak
Fluoksetin + Pemolin	Olgu serisi	Dört hastada hızlı remisyon	Metz ve Shadder, (1991)
MAOI + Pemolin yada Dektroamfetamin	Olgu serisi	Otuz iki hastanın 25'inde hızlı, kalıcı düzelme	Fawcett ve ark., (1991)
TSA + Metilfenidat	Açık etiketli	İki hafta sonunda hastaların %63'ünde tam yada tama yakın remisyon	Gwirtsman ve ark., (1991)
Venlafaksin + Metilfenidat	Olgu bildirimi	Bir hastada beş günde tam remisyon	Bader ve ark., (1998)
Sertralin + Metilfenidat	Çift kör, plasebo kontrollü	Kombinasyon alan 5 hastada düzelme yok; plasebo alan 4 hastanın 2'sinde düzelme	Postolache ve ark., (1999)
Fluoksetin + metilfenidat Paroksetin + Metilfenidat	Açık etiketli	Beş hastada belirtilerde hızlı, kalıcı düzelme	Stoll ve ark., (1996)
Sitalopram + Metilfenidat	Çift kör plasebo kontrollü	Kombinasyon alanların %50'sinde iyileşme; Plasebo alanlarda değişiklik yok	Lavretsky ve ark., (2006)

ki 4 hafta daha geçtikten sonra hastanın hastanede yatması artık gerekmiyordu. Yüksek doz fluvoksamine rağmen bir ay sonra, ortada herhangi bir tetikleyici faktör olmadan tekrar şiddetli bir depresyona girdi. Konsantrasyonda bozulma, apati, letarji ve iştah artışı bildiriyordu. Güçlendirme amacıyla başlanan risperidon 0,5 mg, günde iki kez ile hastaneye yatışına kadar kısa süreli hafif bir fayda sağlandı. Bu evrede antidepresan tedaviye devam edilirken elektrokonvülsif tedavi başlanması gerekti fakat beş haftadaki 10 seanstan sonra çok az düzelme kaydedildi.

Hasta A'nın depresif nöbetlerinde apati, enerji azlığı, konsantrasyonda azalma, iştahta ve gün içi uykuda artma yeti kaybı yaratan majör bileşenler olduğundan, teorik bilgilere dayanılarak, metilfenidatın tedaviye eklenmesinin yararlı olabileceği düşünüldü. Metilfenidat başlanmadan önce hastanın 21 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'ndeki (HDDÖ) (Hamilton, 1960) puanı 32 idi. Apati Değerlendirme Ölçeği Hekim Versiyonunda (ADÖKV) (Apathy Evaluation Scale, Clinician Version; Marin 1960), bazal skoru 54 idi. Metilfenidat günde iki kez 5 mg dozundan başlandı ve iki hafta içinde kademeli olarak günde iki kez 10 mg'a çıkarıldı. Hastada dikkate değer hızlı bir düzelme görüldü. İkinci haftanın sonunda duygudurumu büyük ölçüde kalkındı, intihar fikirleri tümüyle ortadan kalktı ve apati ve letarji büyük ölçüde ortadan kalktı. Metilfe-

nidat dozu 15 mg'dan 20 mg'a çıkıldığında bir miktar iritabilite ortaya çıktı ama bunun dışında önemli bir yan etki gözlenmedi ve bu yan etki de kısa sürede geçti. İştah da azaldı ve bu durum hastanın iyilik hissine katkı yaptı. HDDÖ ve ADÖKV'deki puanları 3 haftanın ardından sırayla 8 ve 32'ye düştü. Taburcu olduktan dört hafta sonraki poliklinik takibinde anlatılan belirtilerin hiçbirinin olmadığı tam remisyon halindeydi. Fluvoksamin 100 mg günde üç kez ve metilfenidat 10 mg günde iki kez almaya devam ediyordu. Altı ayın sonunda dengede kalmaya devam etti, işi dahil normal sosyal aktivitelerin bir bölümüne geri döndü ve yaşama aktif bir ilgisi vardı.

TARTIŞMA

Paroksetin ve fluoksetinin aralarında olduğu seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin eşlik eden önemli medikal hastalıkları olmayan depresif hastalarda metilfenidat ile başarıyla güçlendirildiği daha önce bildirilmiştir (Stoll ve ark. 1996). Tedavi seyri içinde, yeterince erken dönemde verildiğinde, metilfenidatın antidepresanlara yanıt süresini kısalttığı da öne sürülmüştür (Satel ve Nelson 1989). Medline taramasından (1966-Nisan 2006) bildiğimiz kadarıyla bu yazı dirençli majör depresif bozukluk tedavisinde fluvoksaminin metilfenidat ile başarılı güçlendirilmesine dair ilk olgu bildirimidir. Dirençli depresyonu olan hastamız aralarında fluoksetin monoterapisi, fluvoksamin ve venlafaksin, fluoksetinin imipramin, lityum

ve lamotrijin ile güçlendirilmesi, fluvoksaminin risperidon ve EKT ile güçlendirilmesinin yer aldığı tedavi girişimlerine yanıt vermemiştir. Maksimum dozdaki fluvoksamine metilfenidat eklenmesiyle hastada hızlı ve kalıcı bir iyileşme oldu ve belirtiler tama yakın düzeldi. Bu durum yirmi bir maddelik HDDÖ puanındaki azalmadan da anlaşılmaktadır. Hastamızın depresyonunda majör bir bileşen olan apati de metilfenidatın uyarıcı özelliğinden beklendiği üzere hızla düzeldi ve bu etki ADÖHV ile doğrulandı. İlave olarak kısa dönemde majör bir yan etki kaydedilmedi ve dengelenme sağlandıktan sonra ilaca tolerans gelişmedi.

Metilfenidatın bu etkiyi göstermesinin kesin mekanizması tam olarak ortaya konulamamakla birlikte birkaç muhtemel nörokimyasal etki öne sürülmüştür (Thomas ve Lipsky 2000). Hayvanlarda yapılan çalışmalar metilfenidatın nöronların presinaptik membranlarından akut dopamin salıverilmesini artırdığını (Chisch ve Moore 1975) ve presinaptik membranlardaki dopamin taşıyıcılarına bağlanarak sinaptik yarıda dopamin alınmasını önlediğini göstermiştir (Hurd ve Ungerstedt 1989). Metilfenidat SSGİ'lerin zararlı dopamin tüketici etkilerinin geri çevrilmesinden de sorumlu olabilir (Stein 1993). Dahası, başka antidepresanların metabolizmasında yer alan sitokrom p450 2D6 enzimlerinin inhibisyonu (Lavretsky ve Humar 2001) yoluyla birlikte verilen antidepresanların kan düzeylerini artırarak farmakodinamik bir etki de gösterebilir (Thase ve ark. 1988).

Metilfenidatın depresyonda kullanılması, medikal ek tanısı olan yaşlı hastalarla sınırlı olmak üzere, savunulmaktadır. Bunu destekleyen bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada hastaların %75'inde hızlı bir düzelme olmuş ve hiçbir önemli yan etki bildirilmemiştir (Wallace ve ark. 1995). Ancak medikal hastalığı olmayıp depresyonu olan genç hastalarda metilfenidat ve diğer psikostimulanların yararlı etkileri olup olmadığı konusunda çalışma bulunmamaktadır. Psikostimulanların Depresyon tedavisinde potansiyeli olduğuna dair teorik temeller olmakla birlikte kanıtlar tümüyle birkaç olguya ve olgu serilerine dayanmaktadır (Stoll ve ark. 1996).

SSGİ'lerin metilfenidat ile güçlendirilmesinin etkin olduğu da daha önce bildirilmiştir. Stoll ve arkadaşları (1996) tek uçlu majör depresif bozukluğu olan 5 hastada SSGİ'lerin (fluoksetin yada paroksetin) metilfenidat ile güçlendirilmesine dair açık bir çalışma bildirmiştir. Tüm hastalarda, 10-40 mg/gün arasında değişen metilfenidat dozlarıyla belirtilerde hızlı ve kalıcı bir azalma sağlanmıştır. Belirtilerde remisyon eşlik eden DEHB'den bağımsız olarak ortaya çıkmıştır.

Yakın zamanda, Lavretsky ve arkadaşları (2006) majör depresyon tedavisinde bir SSGİ olan sitalopramın metilfenidat ile güçlendirilmesine dair ilk çift kör, plasebo

kontrollü çalışmayı bildirmiştir. Bu 10 haftalık çalışmada başka hastalığı olmayan, 65 yaşından büyük, birçoğunda tedaviye dirençli majör depresyon yada tekrarlayan depresyon öyküsü olan 16 poliklinik hastasına odaklanılmıştır. Kombinasyon tedavisi alan 10 hastanın 5'inde üçüncü hafta gibi erken bir dönemde hızlı yanıt görülürken sitalopram ve plasebo alanların hiçbirinde bu etki görülmemiştir. Yanıt verenlerin üçünde tedavinin üçüncü haftasında tam remisyon sağlanmıştır. Ne yazık ki bu ön verilerin genç hastalara genelleştirilebilir olup olmadığı net değildir. Diğer yandan bir poliklinikte takip edilen, majör depresyonu olan dokuz bireyde sertralinin metilfenidat ile güçlendirildiği, kısa, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçları daha az yüreklandirici olmuştur (Postolache ve ark. 1999). Bu 9 haftalık çalışmanın sonucunda kombinasyon tedavisi alan 5 hastanın hiçbirisi tam remisyon kriterlerini karşılamazken sertralin artı plasebo alan dört hastanın ikisi yanıt vermiştir. Klinik izlemde tam yanıt vermeyen tüm hastaların bir başka antidepresana geçildikten yada bir başka güçlendirme ilacı verilmeye başlandıktan sonra tam remisyona eriştiği görülmüştür.

Başka sınıflardan antidepresanların metilfenidat ile güçlendirilmesiyle de tatmin edici sonuçlar bildirilmiştir. Açık bir çalışmada Gwirtsman ve arkadaşları (1991) metilfenidat ile birlikte TSA verilen depresif bireylerde hızlı düzelme olduğunu bildirmiştir. İkinci haftanın sonunda bireylerin %63'ünde tam yada tama yakın remisyon sağlanmıştır. Bader ve arkadaşları (1998) da tedaviye dirençli yaşlı bir hastada venlafaksin metilfenidat ile başarılı güçlendirilmesini bildirmiştir.

Metilfenidat dışında başka psikostimulanlar da güçlendirme ilaçları olarak kullanılmışlardır. Metz ve Shader (1991)'in majör depresif bozukluğu olan 4 hastadan oluşan vaka serisinde fluoksetine ilave edilen pemolin başarıyla kullanılmıştır. Tedaviye dirençli iki uçlu yada tek uçlu depresyonu olan 32 hastalık bir seride Fawcett ve arkadaşları (1991) MAOI'lerin pemolin yada dekstroamfetamin ile güçlendirilmesiyle hastaların %78'inde en az 6 aylık hızlı ve kalıcı düzelme bildirmiştir. Yan etki nadir olmakla birlikte 6 hasta mani yada hipomaniye kaymıştır. Tablo 1 bu bildirimleri özetlemektedir.

Önerilen dozdaki standart ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda (hastaların yaklaşık %33'ü) belirtileri düzeltmek için başka birkaç güçlendirme stratejisi daha tarif edilmiştir (Stimpson ve ark. 2002). Bunlar arasında bir antidepresan ile birlikte genellikle monoterapide kullanılmayan lityum, tiroksin ve pindolol gibi bir ilacın yada SSGİ'lere ilave olarak TSA'lar gibi 2 onaylı anti-

depresanın kullanılması yer alır (Craig Nelson 1998). Genellikle klinikte etkili olsa da böyle güçlendirme protokollerinde toksisite riskinin de aralarında olduğu yan etkiler görülebilir (Stoll ve ark. 1996). Bu sebeple aralarında metilfenidatın da olduğu psikostimulanlar, yan etkilerinin az olması ve kullanımlarının kolay olması da düşünüldüğünde, motive hastalarda akla uygun bir alternatif olabilirler. Dikkat edilmesi gereken tek sorun bazı hastalar tarafından sorunlu kullanım potansiyeli olmasıdır ve bu sebeple reçetelerle ilgili dikkatli kayıt tutulması zorunludur (Goldman ve ark. 1998). Metilfenidat ile önerilen tedavi süresi hakkında veri bulunmamaktadır; ancak metilfenidat ile güçlendirme yapılması gereken hastalar büyük olasılıkla kronik, tedaviye dirençli hastalardır ve depresyonun şiddetli formlarından yakınmakta-

dırlar. Bu sebeple antidepresan tedavinin idame dönemi boyunca metilfenidata devam edilmesi önerilir. Reçete kayıtları dikkatli tutulduğu sürece, uzak bir ihtimal olan sorunlu kullanım endişesiyle, uzun süreli psikostimulan kullanımından kaçınılmalıdır.

Özet olarak, bu bildirimimiz, antidepresana yanıt vermeyen hastalarda psikostimulanların bir güçlendirme stratejisi olarak kullanılmasına, ışık tutmaktadır. Kısmi etkili yada etkisiz SSGİ tedavilerine metilfenidat eklenmesi, motive olmuş ve uyumlu hastalarda hızlı, etkili ve genellikle güvenli bir çözüm olabilir. Yeterli miktarda plasebo kontrollü çalışma verisi bulunmamaktadır ve bu sebeple bu tür iddiaları doğrulamak ya da çürütmek için, özellikle geriyatrik olmayan hastalarda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (2004) Ruhsal Bozukluklar için Tanı ve İstatistik El Kitabı Dördüncü Baskı, Metin Gözden Geçirmesi. Washington DC: Amerikan Psikiyatri Birliği.
- Bader GM, Hawley JM, Short DD (1998) Venlafaxine augmentation with methylphenidate for treatment-refractory depression: a case report. *J Clin Psychopharmacol*, 18: 255-256.
- Biederman J (1998) Attention-deficit/hyperactivity disorder: a lifespan perspective. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 7): 4-16.
- Chiuch CC, Moore KE (1975) Blockade by reserpine of methylphenidate-induced release of brain dopamine. *J Pharmacol Exp Ther*, 193: 559-563.
- Craig Nelson J (1998) Treatment of antidepressant nonresponders: augmentation or switch? *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 15): 35-41.
- Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM ve ark. (1991) CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*, 11: 127-132.
- Goldman LS, Genel M, Bezman RJ ve ark. (1998) Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*, 279: 1100-1107.
- Gwirtsman HE (1994) The antidepressant response to tricyclics in major depressives is accelerated with adjunctive use of methylphenidate. *Psychopharmacol Bull*, 30: 157-164.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23: 56-62.
- Hurd YL, Ungerstedt U (1989) In vivo neurochemical profile of dopamine uptake inhibitors and releasers in rat caudate-putamen. *Eur J Pharmacol*, 166: 251-260.
- Lavretsky H, Kumar A (2001) Methylphenidate augmentation of citalopram in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 9: 298-303.
- Lavretsky H, Park S, Siddarth P ve ark. (2006) Methylphenidate enhanced antidepressant response to citalopram in the elderly: a double blind, placebo-controlled pilot trial. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14: 181-185.
- Marin RS (1996) Apathy: concept, syndrome, neural mechanisms, and treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 1: 304-314.
- Metz A, Shader RI (1991) Combination of fluoxetine with pemoline in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 6: 93-6.
- Nierenberg AA, Gougherty D, Rosenbaum JF ve ark. (1998) Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 15): 60-63.
- Postolache TT, Rosenthal RN, Hellerstein DJ ve ark. (1999) Early augmentation of sertraline with methylphenidate. *J Clin Psychiatry*, 60: 123-124.
- Satel SL, Nelson JC (1989) Stimulants in the treatment of depression: a critical review. *J Clin Psychiatry*, 50: 241-249.
- Schatzberg AF, Cole JO (1991) Manual of clinical pharmacology. Washington DC: American Psychiatric Press, p. 247-259.
- Stein EN (1993) Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurol*, 43: 211-213.
- Stimpson N, Agrawal N, Lewis G (2002) Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. *Br J Psychiatry*, 181: 284-294.
- Stoll A, Pillay SS, Diamond L ve ark. (1996) Methylphenidate augmentation of serotonin selective reuptake inhibitors: a case series. *J Clin Psychiatry*, 57: 72-76.
- Thase ME, Howland RH, Friedman ES (1998) Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 15): 5-12.
- Thomas C, Lipsky JL (2000) Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc*, 75: 711-721.
- Wallace AE, Kofoed LL, West AN (1995) Double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients. *Am J Psychiatry*, 152: 929-31.
- Warneke L (1990) Psychostimulants in psychiatry. *Can J Psychiatry*, 35: 3-10.