

第 104 回日本精神神経学会総会

教 育 講 演

気分障害の神経化学と臨床：最先端の状況

## うつ病のアルゴリズム治療

吉野 相英 (防衛医科大学校精神科学講座)

### 1. はじめに

うつ病の多くは初期治療に充分反応しない。抗うつ薬単剤による急性期治療に対する反応率（症状の 50% 以上の改善）は 50%，寛解率は 20～35% と見積もられている<sup>1)</sup>。初期治療で効果が得られなかった患者に対して next step の治療をどのように組み立てていけば、最も高い治療効果を発揮させることができるのであろうか。アルゴリズム治療はそのような治療手順の合理的決定を支援する方法のひとつとして考案されたものである。今回は非精神病性大うつ病の急性期治療のアルゴリズムについて考えてみたい。

治療アルゴリズムは 1) 戦略（何を治療に用いるか、抗うつ薬の切り替え、強化療法、併用療法）、2) 戦術（その治療をどのように実行するか、投与量、投与方法、症状評価法、治療期間など）、3) 治療ステップ（どの治療をどの順番で実行するか）という 3 つの指針を提供する<sup>1)</sup>。そして、治療効果を判定する意思決定点を適当な間隔で置き、この評価を元に IF-THEN ルールに従って治療を修正していく。また、最良の戦術を作成するためには、その治療効果を見極めるのに最適な治療期間も決定しなくてはならない。もちろん、すべてのエビデンスが揃っているわけではない。Next step に関する比較試験は限られているために、現時点ではどの治療法が最適なのかはわからない。それでも、アルゴリズム治療は従来型の経験論的治療法よりも質の高い医療を提供できる可能性を秘めている<sup>34)</sup>。小論では治療アルゴリズム

を組み立てる際に必要となるエビデンスを渉猟した上で実際の治療アルゴリズムについて検討したい。

### 2. 治療目標の設定

大うつ病の治療転帰はかつては反応（症状の 50% 以上の改善）の有無で評価することが多かった<sup>15)</sup>。しかし、たとえ反応が得られても寛解していない場合の再発リスクは寛解に比べて明らかに高くなる<sup>18,29)</sup>。また、抑うつ症状が残っていると、復職の障害になったり、自殺企図のリスクを高めたりする。したがって、症状が閾値下であっても、あくまでも治療の目標は寛解に置くべきであると考えられている。

### 3. アルゴリズム治療で用いる戦略

アルゴリズム治療のオプションには抗うつ薬の切り替え、強化療法、併用療法がある。しかし、どの治療戦略を用いるかを決定する際に利用できる比較研究データは非常に少ない。したがって、現在の治療アルゴリズムには恣意的な部分が数多く残されている。

### 4. 抗うつ薬の切り替え

切り替えについて議論する前に、現在利用可能な抗うつ薬の中で最も効果が高いと断言できるものはあるのかどうかを確認したい。これについては SSRI と三環系抗うつ薬 (TCA)、SSRI と SNRI の無作為化比較試験 (RCT) のメタ解析

が参考になる。SSRIとTCAのRCTのメタ解析(102件, 10706名)<sup>2)</sup>によると、全体では有効性に差異はないが、amitriptylineだけはSSRI全体よりも有効であった。忍容性については、SSRIはTCAよりも有害作用による治療中断率が有意に低かった。しかし、そのNNTは33であり、TCAの有害作用による治療中断率が飛び抜けて高い訳ではない。NNTとは治療効果発現必要症例数 number needed to treat のことであり、この場合、TCAの代わりにSSRIで33名を治療したとき、1名の副作用による脱落を防ぐことができることを意味する。MilnacipranとSSRIを比較したメタ解析(6件, 1082名)ではそれぞれの反応率は58.9%、58.3%であり、差がなかった。したがって、現在利用可能なTCA、SSRI、SNRIの治療効果には顕著な差はないと言えることができるだろう。

抗うつ薬の切り替え療法は同種内と異種間に分けられる。同種内切り替えは基本的な作用メカニズムが同じであっても個々の抗うつ薬の薬理学的「指紋」は異なるという根拠に基づいている。異種間切り替えは基本的な作用メカニズムを変えることによって効果の発揮を期待するものである。つい最近、切り替え療法のメタ解析が報告された<sup>25)</sup>。これはSSRIによる初期治療に反応しなかった患者を対象として、別のSSRIへの切り替えとSSRI以外の抗うつ薬(SNRIなど)への切り替えの治療効果を比較している4件(1496名)のRCTをメタ解析したものである。同種内、異種間切り替えによる寛解率はそれぞれ23.5%、28.0%であり、NNTは22、オッズ比は1.29と計算され、異種間切り替えの方が若干有効であった。

TCAとSSRIの切り替え効果の比較についてはクロスオーバー試験が1件報告されている<sup>32)</sup>。Imipramine また sertraline で12週間治療しても反応が得られなかった患者を対象として、治療薬を入れ替えて12週間治療した。その結果、切り替えによって50%強の患者が反応を示した。Imipramine から sertraline への切り替えはその

逆の切り替えよりも有害作用による脱落が有意に少なかったが、寛解率に差はなかった。

## 5. 強化療法

抗うつ薬以外の薬剤を抗うつ薬の効果を増強するために用いるのが強化療法である。これには甲状腺ホルモン、lithium (Li)、非定型抗精神病薬がある。

甲状腺ホルモン強化療法では triiodothyronine (T3) が用いられ、1958年に最初に報告された<sup>13,14)</sup>。治療抵抗性うつ病(甲状腺機能正常)に対するT3強化療法の比較試験8件、292名(一部双極性障害のうつ病エピソードが含まれている)のメタ解析が報告されている<sup>3)</sup>。そのうち、RCTは4件である。T3の投与量は0.025から0.05 mg、観察期間は7から35日間である。何れもTCAの強化療法であり、SSRIについての試験はない。T3強化療法を受けた患者の反応率(57%)はコントロール群(24%)に比べて有意に高く、NNTは3、オッズ比は2.09であった。しかし、4件のRCTに限るとオッズ比は有意ではなくなった。なお、T3とthyroxine (T4)の強化療法の比較ではT3の抗うつ効果が明らかに優れていた。T3の作用機序は不明であるが、Joffeら<sup>16)</sup>は一部のうつ病では相対的T4過剰状態にあり、T3はTSHの抑制を介してT4の血中濃度ひいては脳内濃度を低下させることによって作用するという仮説を提唱している。

Li強化療法が最初に報告されたのは1981年である<sup>8)</sup>。9件、269名のRCTのメタ解析によると、Li強化療法による治療反応率(45%)はプラセボ(18%)に比べて有意に高く、オッズ比は3.11、NNTは5であった。なお、Liの有効投与量は600から800 mgと見積もられている<sup>5)</sup>。作用機序としては、Li自体がセロトニン神経伝達を増強する作用を有していることから、セロトニン神経系における抗うつ薬との相乗作用によるものと考えられている<sup>6)</sup>。また、Li強化療法は再発予防効果が唯一実証されている強化療法でもある。Bauerら<sup>4)</sup>はLi強化療法に反応した患者29

名を対象として、抗うつ薬の投与量は変えずに、Liかプラセボのどちらかを4ヵ月間継続投与した。プラセボ群の47%は再発したが、Li継続群ではひとりも再発しなかった。このようなデータがあるにもかかわらず、Li強化療法を受けている患者は0.5%未満であるという報告がある<sup>36)</sup>。Liは治療用量と中毒用量が接近しているために定期的な血液検査によるモニタリングが必要であり、治療手順が煩雑である。Li強化療法が日常診療で用いられない理由はその安全性、利便性に対する懸念に由来するのかもしれない。

T3強化療法とLi強化療法の比較試験が1件だけ報告されている<sup>23)</sup>。寛解率に差はなかったが、有害作用による脱落率はT3の方が低かった。

非定型抗精神病薬を用いた強化療法が最初に報告されたのは2001年である。その試験結果は劇的であった。このSheltonら<sup>31)</sup>による最初の研究ではfluoxetine (SSRI) に反応しなかった患者28名をfluoxetine単剤、olanzapine単剤、fluoxetine+olanzapineの3群に無作為に割り付け、8週間治療した。反応率はfluoxetine 10%、olanzapine 0%、強化療法60%であり、強化療法の反応率が群を抜いて高かった。ただし、olanzapine服用群では体重増加が顕著であった。歴史的には、phenothiazine系抗精神病薬に抗うつ効果が期待された時期もあったが、錐体外路系の有害作用のために強化薬として利用されることはなかった。Sheltonらの報告が契機となり、非定型抗精神病薬強化療法は俄然注目を浴び、最近数年の間に10件以上のRCTが実施されるに至っている。そのうち10件、1500名のRCT (olanzapine, quetiapine, risperidone) に関するメタ解析<sup>26)</sup>によると、非定型抗精神病薬による寛解率(47.4%)はプラセボ(22.3%)よりも有意に高く、NNTは4、オッズ比は1.75と見積もられている。また、Aripiprazole強化療法も有効であることが最近報告されている<sup>20)</sup>。非定型抗精神病薬は5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用などを介して抗うつ効果を増強すると考えられている。このように、非定型抗精神病薬を用いた強化療法

は有望と考えられるが、再発予防効果は実証されていない。Rapaportら<sup>27)</sup>はrisperidone強化療法によって寛解した患者の再発率をrisperidoneとプラセボで比較した。24週後の累積再発率はrisperidone継続群53.3%、プラセボ群54.6%であり、差はなかった。

## 6. 併用療法

SSRIとそれ以外の抗うつ薬の併用療法については6件のRCTが報告されている<sup>9)</sup>。そのうち4件でSSRI単剤よりも併用療法の方が有効であった。Nelsonら<sup>22)</sup>は治療抵抗性うつ病患者39名をfluoxetine単剤、desipramine (TCA) 単剤、fluoxetine+desipramine併用の3群に割り付け、6週間治療した。併用療法の寛解率(53.8%)は単剤療法(7.1%, 0%)よりも有意に高かった。セロトニン系抗うつ薬とノルアドレナリン系抗うつ薬の併用はそれぞれの単剤療法よりも治療効果が高くなることを示唆する結果である。Favaら<sup>10)</sup>はfluoxetineで8週間治療しても反応しなかった患者386名を高用量fluoxetine、fluoxetine+desipramine、fluoxetine+Liの3群に無作為に割り付け、反応率を比較した。反応率は高用量fluoxetine群42.4%、併用群29.4%、Li強化群23.5%であったが、その差は有意ではなく、この3つの治療法の効果は同等と考えられた。抗うつ薬併用療法では相互作用に注意が必要である。たとえば、TCAはCYP2D6で代謝されるが、paroxetineなどの一部のSSRIはCYP2D6を阻害するので、この併用によってTCAの血中濃度が上昇することがある<sup>19)</sup>。

## 7. 治療期間

SSRIの投与期間と治療効果の関係についてはTrivediら<sup>35)</sup>の報告が参考になる。この研究によるとcitalopram (SSRI) による寛解患者の50%は6週以内に寛解していた。したがって、抗うつ薬の有効性を判断するには8週間は経過観察することが望ましい。Li強化療法では投与後1週間で反応率がプラセボを有意に上回るようになり、

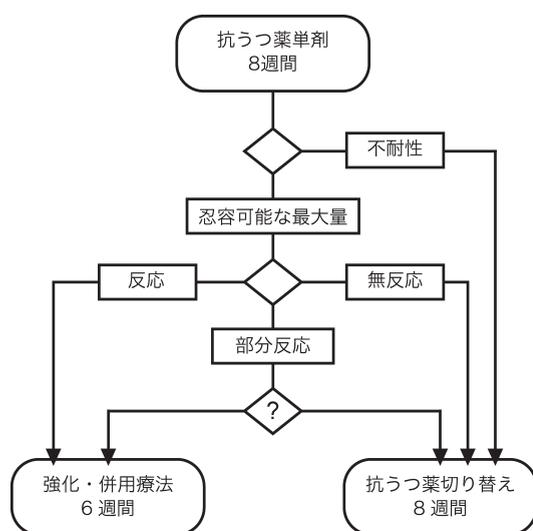


図1 アルゴリズムの組み立て

寛解患者の50%は4週以内に寛解している<sup>23)</sup>。したがって、Li強化療法の有効性を判断するには6週間は経過観察すべきである。

## 8. 治療アルゴリズムの組み立て

以上で治療アルゴリズムを組み立てるために必要な戦略、戦術の吟味をようやく終えたことになる。治療転帰はあくまでも寛解とすべきであり、各治療法の有効性を判断するには抗うつ薬単剤の場合は8週間、強化療法の場合は6週間が目安となる。抗うつ薬の選択については、SSRI、SNRI、TCAともに効果はほぼ同等であり、有害作用による治療脱落率もTCAで極端に高い訳ではない。50%以上の治療反応が得られたものの寛解に至らない場合には強化療法か併用療法が望ましい。この場合、患者自身も切り替えよりも強化・併用療法を希望することが多い<sup>29)</sup>。すでに反応が得られているのであるから、それを増強するのは理に適っている。どの強化・併用療法が最も優れているのかは不明である。強化・併用療法ではセロトニン症候群に充分注意しなくてはならないし、強化療法については適応外処方であることを患者に伝える必要がある。無反応の場合は抗

うつ薬を切り替えるのが合理的だし、一般的であろう。切り替えの場合、異種間で切り替えた方が同種内切り替えよりも効果が若干高いが、同種内切り替えの治療成績が極端に劣る訳ではない。別の抗うつ薬に切り替えること自体に治療的な意義があると考えられる。問題は無反応ではないものの50%未満の反応しか得られなかった場合のnext stepの選択である(図1)。切り替え、強化・併用療法のどれを選択すべきかを決定するための合理的根拠は今のところ見当たらない。Next stepによっても寛解が得られなかった場合の治療法選択については指針となるようなエビデンスはほとんどない。この場合、殆どのアルゴリズムでは別の抗うつ薬に切り替え、それでも寛解が得られなければ再度強化・併用療法を行なう治療ステップを繰り返すようになっている。

## 9. アルゴリズム治療の実際

TMAPは大うつ病のアルゴリズム治療を検証した最初の大規模研究である<sup>34)</sup>。TMAPのアルゴリズムは5段階のステージで構成されている。ステージ1から3は抗うつ薬の単剤治療であり、各ステージで部分反応が得られた場合にはLi、T3などの強化療法を選択することもできる。ステージ4はLi強化療法、ステージ5は抗うつ薬の併用療法となっている。この研究ではアルゴリズム治療と従来型治療の治療効果が比較された。その結果、アルゴリズム治療群は従来治療群に比べて治療反応性、副作用の両方において有意に優れていた。両群とも1年間の治療期間を通じて症状は改善し続けたが、アルゴリズム群の優位性は変わらなかった。

SMAPは防衛医大病院で実施された治療アルゴリズムである(図2)。この治療アルゴリズムはステージ1:SSRIまたはSNRI、ステージ2:SSRIとSNRIの切り替え、ステージ3:TCAへの切り替え、ステージ4:SNRIとTCAの併用の4段階で構成されている。各治療ステージで抗うつ薬の最大投与量で寛解が得られなかった場合にはその都度Li強化療法を行う点がこの

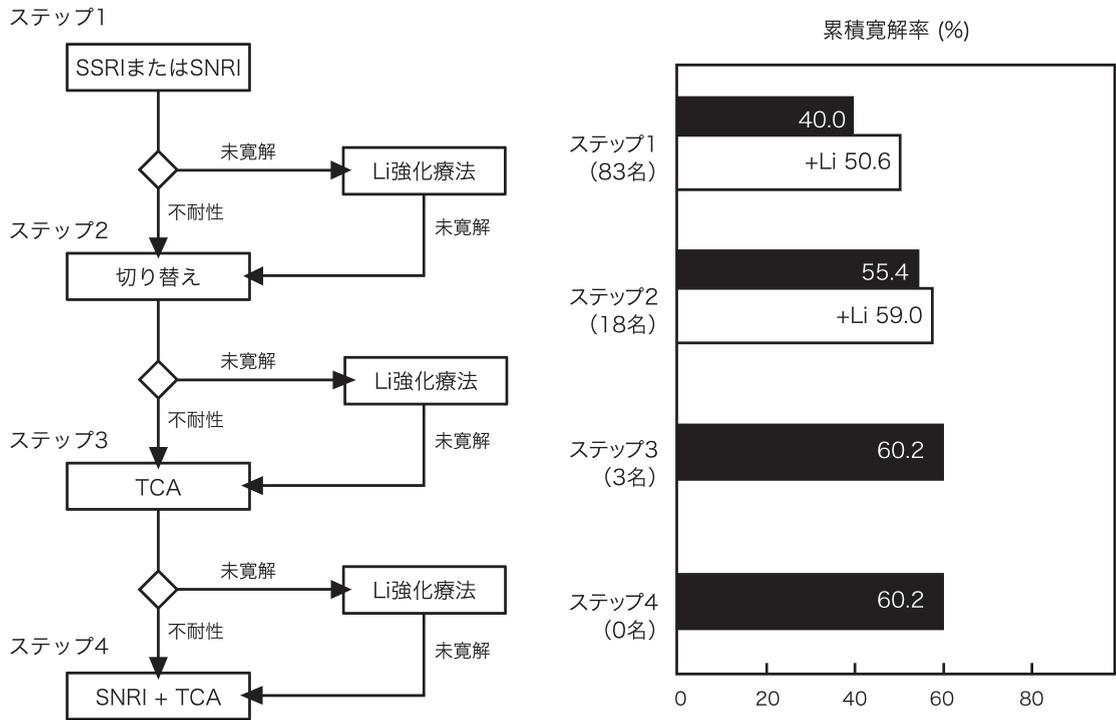


図2 SMAPの治療アルゴリズム

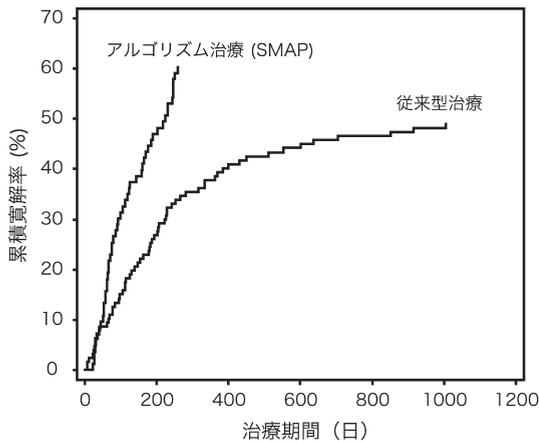


図3 アルゴリズム治療 (SMAP) と従来型治療の累積寛解率の比較

アルゴリズムの特徴である。アルゴリズム治療群 (83名), 従来治療群 (127名) の寛解率はそれぞれ 60.2%, 49.7%, 寛解に至るまでの治療期間の中央値はそれぞれ 93日, 181日であり, アルゴリズム群の治療転帰が明らかに優れていた (図3)。このアルゴリズム治療の優位性は二つに分けて説明できる。まず第一に従来型の経験論的治療では意思決定点があいまいな点である。アルゴリズム群では2週間毎に設定した意思決定点によって治療期間が短縮したと考えられた。第二に, 強化療法の積極的導入である。興味深いことに, Li強化療法を追加しない場合の寛解率はアルゴリズム治療群 (45.8%) と従来治療群 (45.7%) と同じであった。Li強化療法の実施率はアルゴリズム治療群 20.5%, 従来治療群 4.7% であり, 両群の寛解率の差はLi強化療法実施率の差に由来していた。

初期治療に反応しなかった大うつ病患者にとっ

て最も好ましい次の治療法は何か。この疑問に答えるために、米国精神保健研究所によって STAR \* D 計画が実施された。治療アルゴリズムを用いたこの研究には 4041 名が参加し、丸 6 年、3500 万ドルが費やされた。STAR \* D は「現実世界」の臨床現場に適用できるように無作為化非盲検試験を採用し、治療者はガイドラインを用いて薬剤の用量と投与期間を自己決定することができるようになってきている。参加者は全員、レベル 1 で citalopram (SSRI) の単剤治療を受ける<sup>35)</sup>。Citalopram で寛解しなかった患者はレベル 2 に進み、7 つの異なる治療法のどれかに割り付けられる<sup>30,33)</sup>。これには 4 つの切り替え治療オプション [bupropion (新世代抗うつ薬), sertraline, venlafaxine (SNRI) 何れかの単剤治療または認知療法] と 3 つの強化療法オプション [bupropion, buspirone (5HT1A 作動薬), 認知療法何れかと citalopram の併用] がある。抗うつ薬の切り替えを選ぶか、強化療法を選ぶかは患者自身が決めることができる。レベル 2 でも寛解しなかった患者はレベル 3 に進む<sup>12,23)</sup>。これには 2 つの切り替えオプション [nortriptyline または mirtazapine (新世代抗うつ薬) の単剤治療] と 2 つの強化療法オプション (Li または T3) がある。それでも反応しなかった患者はレベル 4 に進み、tranylcypromine (MAOI) の単剤治療、venlafaxine と mirtazapine の併用のどちらかに割り付けられる<sup>21)</sup>。レベル 1 から 4 までの累積寛解率はそれぞれ、33%、57%、63%、67%であった。しかし、どの治療法が最も優れているかはわからなかった。各レベルでは切り替えよりも強化・併用療法の方が寛解率が高かったが、どちらの治療法を選択するかは患者が決定しているために両者の寛解率を比較することはできないのである。実際、割り付け時点における症状改善率は強化・併用療法を選択した患者の方が高かった。STAR \* D は寛解に時間を要した患者ほど再発しやすいという厳しい現実も改めて明らかにした<sup>29)</sup>。治療抵抗性うつ病の治療には数多くの難問が残されたままである。

## 10. おわりに

Best next step と呼べるような治療法は存在しない。だからこそ治療アルゴリズムのようなアプローチが重要になるとも考えられる。充分量の抗うつ薬で十分な期間観察し、効果が得られなければ抗うつ薬の切り替えや強化・併用療法を行う。アルゴリズムではこの常識的な治療手順を繰り返しているにすぎない。しかし、アルゴリズム治療は従来型の経験論的治療よりも効果が高いことが示唆されている。これは従来型治療ではあいまいであった意思決定点、治療変更手順などがアルゴリズム治療によって明確化された結果なのであろう。

もちろん、アルゴリズム治療は完全無欠な訳ではないし、治療抵抗性うつ病の治療には数々の難問が残されている。まず、たとえアルゴリズム治療を用いても 2 つの治療ステップの後では症状改善の見込みは非常に低くなる。ステップ 3 以降に参加する患者も極めて少なくなり、エビデンスの蓄積はなかなか進まない。SMAP ではステップ 3 に移行した患者は僅か数名にすぎず、ステップ 4 にはひとりも進まなかった (図 2)。治療の恩恵に浴せない患者のためにアルゴリズムに更なる next step を積み増しても、そこまで到達する患者がどれだけいるのかという疑問が生じる。その前にほとんどの患者は受診を中断し、脱落してしまうのである。また、SMAP では軽症と中等症の大うつ病を対象としているので、アルゴリズム治療のような画一的な治療は症状の軽い患者にしか適用できないと批判されるかもしれない。

アルゴリズム治療は効率性、計算可能性、予測可能性、制御といった現代合理主義的発想に基づいているが、これには画一化による醜悪化という批判があることを忘れてはならないだろう。たしかに構造化面接、評価尺度、治療アルゴリズムは精神医学をより科学的にはしたが、一方で医療のファーストフードチェーン化を招くという批判もある。しかしながら、現実にはうつ病治療を現代合理主義的パラダイムに乗せるには不明な点が多すぎる。医療において全てのエビデンスが揃うこ

となどあり得ず、実地臨床の現場では各自が困難な治療を手探りで進めていかななくてはならない。しかし、各自の経験に基づく従来型の治療が陥りやすい落とし穴をアルゴリズムは埋めてくれるものと信じている。

## 文 献

- 1) Adli, M., Bauer, M., Rush, A.J.: Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry*, 59; 1029-1038, 2006
- 2) Anderson, I.M.: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*, 58; 19-36, 2000
- 3) Aronson, R., Offman, H.J., Joffe, R.T., et al.: Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 53; 842-848, 1996
- 4) Bauer, M., Bschor, T., Kunz, D., et al.: Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry*, 157; 1429-1435, 2000
- 5) Bauer, M., Dopfmer, S.: Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*, 19; 427-434, 1999
- 6) Bschor, T., Bauer, M.: Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des*, 12; 2985-2992, 2006
- 7) Crossley, N.A., Bauer, M.: Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*, 68; 935-940, 2007
- 8) de Montigny, C., Grunberg, F., Mayer, A., et al.: Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry*, 138; 252-256, 1981
- 9) Dodd, S., Horgan, D., Malhi, G.S., et al.: To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord*, 89; 1-11, 2005
- 10) Fava, M., Alpert, J., Nierenberg, A., et al.: Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*, 22; 379-387, 2002
- 11) Fava, M., Davidson, K.G.: Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*, 19; 179-200, 1996
- 12) Fava, M., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., et al.: A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR \* D report. *Am J Psychiatry*, 163; 1161-1172, 2006
- 13) Feldmesser-Reiss, E.E.: The application of triiodothyronine in the treatment of mental disorders. *J Nerv Ment Dis*, 127; 540-545, 1958
- 14) Flach, F.F., Celian, C.I., Rawson, R.W.: Treatment of psychiatric disorders with triiodothyronine. *Am J Psychiatry*, 114; 841-842, 1958
- 15) Frank, E., Prien, R.F., Jarrett, R.B., et al.: Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 48; 851-855, 1991
- 16) Joffe, R.T., Roy-Byrne, P.P., Udhe, T.W., et al.: Thyroid function and affective illness: a reappraisal. *Biol Psychiatry*, 19; 1685-1691, 1984
- 17) Joffe, R.T., Singer, W.: A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res*, 32; 241-251, 1990
- 18) Judd, L.L., Akiskal, H.S., Maser, J.D., et al.: A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 55; 694-700, 1998
- 19) Leucht, S., Hackl, H.J., Steimer, W., et al.: Effect of adjunctive paroxetine on serum levels and side-effects of tricyclic antidepressants in depressive inpatients. *Psychopharmacology*, 147; 378-383, 2000
- 20) Marcus, R.N., McQuade, R.D., Carson, W.H., et al.: 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*, 28 ; 156-165, 2008

21) McGrath, P.J., Stewart, J.W., Fava, M., et al. : Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression : a STAR \* D report. *Am J Psychiatry*, 163 ; 1531-1541, 2006

22) Nelson, J.C., Mazure, C.M., Jatlow, P.I., et al. : Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression : a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry*, 55 ; 296-300, 2004

23) Nierenberg, A.A., Fava, M., Trivedi, M.H., et al. : A comparison of lithium and T (3) augmentation following two failed medication treatments for depression : a STAR \* D report. *Am J Psychiatry*, 163 ; 1519-1530, 2006

24) Papakostas, G.I., Fava, M. : A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 17 ; 32-36, 2007

25) Papakostas, G.I., Fava, M., Thase, M.E. : Treatment of SSRI-resistant depression : a meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biol Psychiatry*, 63 ; 699-704, 2008

26) Papakostas, G.I., Shelton, R.C., Smith, J., et al. : Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder : a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 68 ; 826-831, 2007

27) Rapaport, M.H., Gharabawi, G.M., Canuso, C. M., et al. : Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression : Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacol*, 31 ; 2505-2513, 2006

28) Ritzer, G. : *The McDonaldization of Society*. Pine Forge Press, Thousand Oaks, CA, 1993

29) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., et al. : Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps : a STAR \* D report. *Am J Psychiatry*, 163 ; 1905-1917, 2006

30) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., et al. : Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 354 ; 1231-1242, 2006

31) Shelton, R.C., Tollefson, G.D., Tohen, M., et al. : A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*, 158 ; 131-134, 2001

32) Thase, M.E., Rush, A.J., Howland, R.H., et al. : Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 233-239, 2002

33) Trivedi, M.H., Fava, M., Wisniewski, S.R., et al. : Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 354 ; 1243-1252, 2006

34) Trivedi, M.H., Rush, A.J., Crismon, M.L., et al. : Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry*, 61 ; 669-680, 2004

35) Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., et al. : Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR \* D : implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 163 ; 28-40, 2006

36) Valenstein, M., McCarthy, J.F., Austin, K.L., et al. : What happened to lithium? Antidepressant augmentation in clinical settings. *Am J Psychiatry*, 163 ; 1219-1225, 2006