

Psikotik Depresyonun Farmakolojik Tedavisi

Dr. Abdurrahman Altındağ, Dr. Mustafa Özkan¹

ÖZET:

PSIKOTİK DEPRESYONUN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Psikotik depresyon hezeyan ya da hallüsinasyonlarla karakterize, ağır bir duygudurum bozukluğu formudur. Psikotik depresyonlu hastalar bir trisiklik antidepresan ile bir antipsikotik kombinasyonuna ya da bir seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ile bir antipsikotik kombinasyonuna, amoksapine ya da elektrokonvülsif tedaviye (EKT) yüksek düzeyde olumlu yanıt verir. Tek başına SSRI'ların ya da atipik antipsikotiklerin, psikotik depresyon tedavisinde ilk seçenek olabileceğini öneren yakın zamandaki bazı çalışmalar yaygın bir kabul görmemiştir. Bu yazıda, psikotik depresyonun farmakolojik tedavisi ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: psikotik depresyon, farmakolojik tedavi, antidepresanlar, antipsikotikler

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:212-218

ABSTRACT:

THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PSYCHOTIC DEPRESSION

Psychotic depression is a severe form of mood disorder characterized by delusions or hallucinations. Patients with psychotic depression have a considerably better response rate to the combination of a tricyclic antidepressant with an antipsychotic or the combination of serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) with an antipsychotic, amoxapine, or electroconvulsive therapy. The SSRIs alone or atypical antipsychotics alone have yet to receive any widespread recognition, despite some recent studies which indicate that they might be recommended as first-line treatment in psychotic depression. In this paper, the studies about the pharmacological treatment of psychotic depression were reviewed.

Key words: psychotic depression, pharmacological treatment, antidepressants, antipsychotics

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:212-218

GİRİŞ

Psikotik depresyon hezeyan ya da hallüsinasyonlarla karakterize, şiddetli bir duygudurum bozukluğu formudur (1). Psikotik depresyon prevalansı depresif epizod geçiren hastalar arasında yaklaşık %20, genel popülasyonda yaklaşık %0.6 olarak hesaplanmıştır (2,3). Yatarak tedavi gören tek uçlu depresif bozukluk hastaları arasında psikotik depresyon oranı %25 olarak bildirilmiştir (3).

1970'lerin sonlarına doğru, psikotik depresyonun ayrı bir klinik sendrom olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varan çalışmaların sayısında bir artış olmuştur (4-8). Psikotik depresyonun yaygın bir şekilde kabul gören tanı kriterleri, ilk kez ayrıntılı olarak 1980 yılında yayınlanan DSM-III'te yer almıştır (9).

Schatzberg ve Rothschild (1) psikotik majör depresyonlu hastaların, psikotik olmayan majör depresyonlu hastalara göre daha şiddetli suçluluk hissi ve psikomotor ajitasyon gösterdiğini, bipolar bozukluk

yönünden daha yüksek ailevi yüklülük taşıdığını, daha yüksek morbidite ve intihar girişimi sıklığına sahip olduğunu, plasebo ve tek başına trisiklik antidepresan (TSA) tedavisine daha düşük yanıt verdiğini, elektrokonvülsif tedavi (EKT), amoksapin ya da antidepresan-antipsikotik kombinasyonuna daha iyi yanıt verdiğini; ayrıca hipotalamik-adrenokortikal aks fonksiyonları, dopamin β-hidroksilaz enzim aktivitesi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntülemesi sonuçları, uyku elektroensefalografisi profili, beyin-omurilik sıvısındaki serotonin metabolitlerinin düzeyi ve platelet serotonin alımı gibi serotoninjik fonksiyonlar açısından her iki majör depresif bozukluk tipi arasında belirgin farklılıklar olduğunu bildirmişlerdir.

Yeni kuşak antidepresan ve antipsikotik ilaçların piyasaya girmesi ile birlikte, psikotik depresyon tedavisinde farklı alternatifler tartışılmaya başlanmıştır. Bu yazıda, psikotik depresyonun farmakolojik tedavisi ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir.

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Abdurrahman Altındağ, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, 21280-DIYARBAKIR
Tel: +90 (412) 248 80 01 (4358) Mobil: +90 (532) 599 37 38 Fax: +90 (412) 248 85 20 e-posta: aaltindag@yahoo.com

Kabul tarihi: 16.07.2001

PSİKOTİK DEPRESYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Psikotik depresyonun farmakolojik tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda prospektif, çift-kör, kontrollü çalışma vardır (10,11). Bu hastalarda kontrollü çalışma yapmayı zorlaştıran nedenler arasında; plasebo kullanımı konusunda etik sınırlamalar, tanısız homojenitenin sağlandığı yeterli örneklem sayısına ulaşmak-taki güçlükler, hastalardan çalışmaya katılmak konusunda onay almak ve klinik çalışmalara finansal destek sağlamak konusundaki zorluklar bulunmaktadır (12).

Psikotik depresyonun farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında trisiklik antidepresanlar (tek başına ya da bir antipsikotikle kombine olarak), antipsikotikler, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), venlafaksin (serotonin-noradrenalin geri-

alım inhibitörü-SNRI), monoamin oksidaz inhibitörle-ri (MAOI'ler), lityum ve pindolol yer almaktadır. Psi-kotik depresyonun farmakolojik tedavisi ile ilgili ça-lışmalar Tablo 1'de özetlenmektedir.

Spiker ve Kupfer (13), psikotik depresyon hastala-rının plaseboya yanıt vermediğini bildirmiştir. Bu ça-lışmada, ilaç tedavisine geçmeden önceki 15 günlük arındırma (wash-out) döneminde, psikotik ve psiko-tik olmayan depresif hastalarda, plaseboya yanıt sıra-sıyla %0 ve %13,3 olarak saptanmıştır. Psikotik dep-ressyonda plaseboya yanıtı araştıran diğer çalışmala-rda da, %0 ile %18 arasında değişen düşük yanıtlar bildirilmiştir (6,10,14). Bu çalışmalar sonucunda, psi-kotik depresyonun psikotik olmayan depresyona gö-re; plaseboya daha düşük oranda yanıt verdiği görü-şü genel bir kabul görmüştür. (1,12).

Trisiklik antidepresan (TSA) ilaçların psikotik dep-ressyon tedavisinde etkinliği, gerek tek başına gerekse

Tablo 1. Psikotik depresyon ile ilgili ilaç tedavisi çalışmalarının sonuçları.

Araştırmacılar	İlaç	Tedavi süresi	Doz	Yanıt
Charney ve Nelson 1981 (7)	İmipramin/Amitriptilin/Nortriptilin	En az 3 hafta	250 mg/gün	%22
Anton ve Burch 1990 (10)	Amoksapin	4 hafta	400 mg/gün	%82
	Amitriptilin+Perfenazin		200 mg/gün (AMI)+ 32 mg/gün (PERF)	%86
Spiker ve ark. 1985 (11)	Amitriptilin	35 gün	217±46 mg/gün	%41
	Perfenazin		49±15 mg/gün	%19
	Amitriptilin+Perfenazin		170±45 (AMI)+ 54±16 (PERF)	%78
Glassman ve ark. 1975 (15)	İmipramin	4 hafta	3,5 mg/kg/gün	%23
Kocsis ve ark. 1990 (18)	İmipramin/Amitriptilin	4 hafta	250 mg/gün	%32
Sonntag ve ark. 1997 (22)	Trimipramin	4 hafta	400 mg/gün	%53
Gatti ve ark. 1996 (26)	Fluvoksamin	6 hafta	300 mg/gün	%84
Zanardi ve ark. 1996 (28)	Sertralin	6 hafta	150 mg/gün	%75
	Paroksetin		50 mg/gün	%46
Zanardi ve ark. 2000 (30)	Fluvoksamin	6 hafta	300 mg/gün	%78
	Venlafaksin		300 mg/gün	%58
Rothschild ve ark. 1993 (33)	Fluoksetin+Perfenazin	5 hafta	20 mg/gün FLU+ 32 mg/gün PERF	%73
	Sitalopram/Paroksetin+Olanzapin		20 mg/gün Sitalopram/Paroksetin 5-10 mg/gün Olanzapin	%69
Rothschild ve ark. 1999 (44)	Olanzapin+çeşitli antidepresanlar	14 gün	5-20 mg/gün	%67
Muller-Siecheneder ve ark 1998 (46)	Risperidon+Amitriptilin	6 hafta	6.9 mg/gün RIS +180 mg/gün AMI	HAL+AMI daha etkili
	Haloperidol+Amitriptilin		9 mg/gün HAL+ 180 mg/gün AMI	

AMI: Amitriptilin, PERF:Perfenazin, FLU:Fluoksetin, HAL:Haloperidol, RIS:Risperidon

bir antipsikotik ile kombine olarak, bir çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu konudaki öncü çalışmalarından birisi Glassman ve arkadaşları (15) tarafından yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalara 3,5 mg/kg/gün dozunda imipramin, 4 hafta süreyle uygulanmıştır. Psikotik depresyonlu 13 hastadan yalnızca 3'ü (%23), psikotik olmayan depresyonlu 21 hastadan 13'ü (%67) tedaviye olumlu yanıt vermiştir. Yazarlar psikotik unipolar depresyon tedavisinde TSA'ların yararlı olmadığı, tedavide EKT'nin uygun bir seçim olduğu sonucuna varmışlardır. Quitkin ve arkadaşları (16,17), bu çalışmayı eleştirirken, imipramin tedavisinin yeterli doz ve sürede (en az 300 mg/gün ve 6 hafta) uygulanmadığını öne sürmüşlerdir. İmipramin, amitriptilin, nortriptilin gibi TSA'ların, psikotik depresyon tedavisinde tek başına kullanıldıklarında, düşük oranda olumlu yanıt alındığı çok sayıda çalışmacı tarafından bildirilmiştir (7,8,11,14,18).

Amoksapin, TSA'ların sekonder aminler sınıfından, dört halkalı, antipsikotik loksapinin metaboliti olan, antidepresan bir ilaçtır (19). Bir olgu bildirimini ardından (20), yapılan kontrollü bir çalışmada (10), amoksapinin psikotik depresyon tedavisinde, tek başına kullanıldığında, TSA-antipsikotik kombinasyonuna benzer oranda (sırasıyla %82, %86) olumlu yanıt sağladığı bildirilmiştir. Amoksapin kullanan hastalarda daha düşük oranda ekstrapiramidal yan etki gözlenmiştir. Yazarlar, amoksapinin serotonin-2/ dopamin-2 reseptörlerine bağlanma oranının, bazı atipik antipsikotiklerle benzerlik gösterdiğini, bu durumun ilacın antipsikotik etkisini açıklayabilecek olası mekanizmalardan biri olduğunu öne sürmüştür. Amoksapin'in öncülü olan, dibenzoksazepin grubu antipsikotiklerden loksapin, tek başına ya da amoksapin ile kombine olarak psikotik depresyon tedavisinde kullanılmıştır (21).

Trimipramin, TSA'ların tersiyer aminler sınıfından bir ilaç olup, antidepresan imipraminin üçlü halkası ile, antipsikotik levomepromazinin bir yan halkasından oluşmuştur. 4 haftalık açık bir çalışmada, trimipramin kullanımının psikotik depresyon tedavisinde %53 oranında (15 hastadan 8'i) olumlu sonuç verdiği bildirilmiştir (22). Yazarlar, trimipraminin dopamin-2 ve serotonin-2 reseptörleri üzerine antagonist etkisinin ve prolaktin düzeyini arttırmasının ilacın olası antipsikotik özellikleri ile bağdaşır olduğunu öne sürmüşlerdir.

Tek başına TSA tedavisine yanıt vermeyen hastaların, TSA-antipsikotik tedavisine olumlu yanıt verdi-

ği pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (5,7,8,11). Charney ve Nelson (7), psikotik depresyon hastalarının tek başına TSA tedavisine %22, tek başına antipsikotik tedavisine %31, TSA-antipsikotik kombinasyonuna %68 oranında olumlu yanıt verdiğini bildirmiştir. Spiker ve arkadaşları (11), psikotik depresyon hastalarının amitriptilin tedavisine %41, perfenazin tedavisine %19, amitriptilin-perfenazin kombinasyonuna %78 oranında olumlu yanıt verdiğini saptamıştır. TSA-antipsikotik birlikte kullanımının serotonin-2 reseptörlerinin down-regülasyonundaki sinerjistik etkisinin, bu kombinasyonun psikotik depresyondaki etkinliğini açıklayabileceği öne sürülmüştür (23). Psikotik depresyon tedavisinde, TSA-antipsikotik kombinasyonlarına yetersiz yanıt veren olgularda, tedavi başarısızlığının başlıca nedenlerinden birisi, geç diskinezi gibi çeşitli yan etkilerden kaçınmak amacıyla, hastalara yetersiz dozda ve sürede antipsikotik ilaç verilmesidir (24,25).

Seçici serotonin gerilim inhibitörlerinin (SSRI'lar), psikotik depresyon tedavisinde tek başına kullanıldığında, klasik TSA-antipsikotik kombinasyonuna benzer oranlarda olumlu yanıt alınabileceği ve daha düşük yan etki profili nedeniyle tercih nedeni olabileceği, İtalyan bir araştırmacı grubu tarafından öne sürülmüştür (26-29). Bu çalışmalarda, psikotik depresyon tedavisinde fluvoksamin %84, sertraline %75, paroksetin %46 olumlu sonuç vermiştir. Fluvoksamin-plasebo kombinasyonu, desipramin-plasebo'dan daha iyi (sırayla %69, %40), desipramin-haloperidol'e benzer (%64) sonuç vermiştir. Fluvoksamin ile venlafaksin (SNRI)'in karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, fluvoksamine %78, venlafaksine %58 olumlu yanıt alınmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (30). Yazarlar, psikotik depresyonun patofizyolojisinde serotonerjik sistemin de önemli rolü olduğunu; serotonin-1A reseptör blokleri pindololun psikotik depresyonda fluvoksamine yanıtı hızlandırmasının da (31), bu savı desteklediğini öne sürmüşlerdir (29). Bu çalışmalar, Rothschild ve Phillips (32) tarafından plasebo kontrol grubunun olmadığı, hastaların tanılarının yapılandırılmış bir klinik görüşme ile konmadığı yönünde eleştirilmiştir. Vücut dismorfik bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk ya da borderline kişilik bozukluğunda da depresyona ek olarak sanrı ya da sanrıya yakın düşünceler, psikotik ya da psikotik benzeri belirtiler olabileceği, bu bozuklukların da tek başına SSRI tedavisine olumlu yanıt verebileceği; söz konusu çalışmalarda yapılandırılmış bir klinik görüşme kullanılmaması ne-

deniyle, psikotik depresyonun bu bozukluklardan ayırıcı tanısının yapılamayacağını öne sürmüştür.

SSRI'ların antipsikotiklerle kombinasyonu, psikotik depresyon tedavisinde, TSA-antipsikotik, amoksa-pin ve EKT'ye yakın oranlarda olumlu yanıt sağlamıştır. Fluoksetin ile perfenazinin kombine olarak kullanıldığı bir çalışmada, %73 oranında olumlu yanıt alınırken, TSA-antipsikotik kombinasyonu ile bildirilenden daha az yan etki gözlenmiştir (33). Lipinski ve arkadaşları (34), fluoksetinin serotonin-2 reseptör antagonizması ile ventral tegmental alandaki dopamin nöronlarının ateşleme hızını düşürerek, dopaminerjik hücrelerin serotonerjik inhibisyonunu arttırabileceğini öne sürmüştür. Fluoksetin ve diğer SSRI'ların dopaminerjik aktivite üzerine baskılayıcı etkilerinin, psikotik depresyon tedavisinde bu ilaçlara; TSA'lara göre ek bir üstünlük sağlayabileceği düşünülmüştür (33).

Sitalopram ve paroksetinin olanzapin ile kombine olarak kullanıldığı bir açık çalışmada, psikotik depresyon hastalarının %69'unun tedaviye olumlu yanıt verdiği bildirilmiştir (35). Sitalopram-haloperidol kombinasyonuna, 7 psikotik depresyon hastasından oluşan bir olgu serisinde (sitalopram 20-40 mg/gün, haloperidol 4-9 mg/gün, 7 haftalık tedavi süresi), tüm hastaların olumlu yanıt verdiği bildirilmiştir (36). Yeni kuşak antipsikotik ilaçların (örneğin; klozapin, risperidon, olanzapin), merkezi dopamin-2 ve serotonin-2 reseptör antagonistik etkileri gibi özgün farmakolojik özellikleri nedeniyle, psikotik depresyonda etkili olabileceği öne sürülmüştür (37). Geleneksel antipsikotik ilaçların geç diskinezi ve ekstrapiramidal yan etkilerinin, affektif bozukluğu olan hastalarda şizofrenlere göre daha sık gözlenmesi (38), psikotik depresyon tedavisinde yeni kuşak antipsikotiklere olan ilgiyi arttırmıştır. Ancak, bu konudaki bilgilerin çoğu olgu bildirimleri ve açık çalışmalardan gelmekte olup, psikotik depresyonda kullanımları ile ilgili bir yargıya varabilmek için kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Dassa ve arkadaşları (39), EKT dahil olmak üzere, geleneksel tedavi yöntemlerine dirençli bir psikotik depresyon hastasının klozapin tedavisine olumlu yanıt verdiğini bildirmiştir. Psikotik depresyon ve mani hastalarında, klozapin tedavisi %55-72 oranında olumlu sonuç vermiştir (40). Diğer bir çalışmada, bipolar psikotik depresyon hastalarının, unipolar psikotik depresyon hastalarına göre klozapin tedavisine daha iyi yanıt verebileceği öne sürülmüştür (41).

Olanzapin, iki olgu sunumunda, 10 mg/gün dozunda, ek bir antidepresan verilmesine gerek kalmadan, psikotik depresyon tedavisinde etkili bulunmuştur (42,43). Retrospektif bir çalışmada, olanzapinin psikotik depresyon tedavisinde, geleneksel antipsikotiklere göre daha etkili ve güvenli bir ilaç olabileceği ve etkisinin daha erken başlayabileceği sonucuna varılmıştır (44).

Zotepin, dibenzotiepin türevi, orta potensli, düşük oranda ekstrapiramidal yan etki profiline sahip, sedatif-anksiyolitik etkisi de olan bir antipsikotik ilaçtır. Psikotik depresyon tedavisinde, zotepin-amitriptilin/maprotilin kombinasyonunun, butirofenon grubu antipsikotik- amitriptilin/maprotilin kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, benzer etkinlik oranına sahip olduğu, ancak daha düşük yan etki profili nedeniyle tercih edilebileceği bildirilmiştir (45).

Risperidon-amitriptilin kombinasyonu ile haloperidol-amitriptilin kombinasyonu, psikotik depresyondaki etkinlikleri açısından karşılaştırıldığında, hem psikotik hem de depresif belirtilerin ikinci kombinasyona anlamlı düzeyde daha iyi yanıt verdiği saptanmıştır (46). Lane ve Chang (47) tek başına risperidon tedavisine olumlu yanıt veren diğer tedavilere dirençli bir psikotik depresyon olgusu bildirmiştir.

Ketiapin ile yapılan bir çalışmada, psikotik depresyonun, bipolar ve şizoaffektif bozukluğa göre daha düşük oranda bu ilaca olumlu yanıt verdiği bildirilmiştir (48). Bu çalışmada hastaların %20'si tek başına ketiapin, %80'i ketiapine ek olarak antidepresan, duygudurum düzenleyici ve diğer antipsikotik ilaçları kullanmıştır.

Lityum-TSA ve lityum-TSA-antipsikotik kombinasyonlarının bipolar psikotik depresyonda bir tedavi alternatifini olabileceği, ancak, unipolar psikotik depresyonda sonuçların etkinliğinin yetersiz olduğu bildirilmiştir (49,50). Psikotik depresyon tedavisinde EKT'nin, lityum-TSA-antipsikotik kombinasyonundan daha iyi sonuç verdiği (sırasıyla %60, %25) ortaya konmuştur (50). Parker ve arkadaşları (51), psikotik depresyon tedavisinde kullanılan tedavileri karşılaştırdıkları bir makalede, EKT'nin kombine ilaç tedavilerine üstünlük gösterdiğini bildirmişlerdir. Ancak, psikotik depresyon yineleyici bir bozukluk olduğundan, hastalık proflaksisinde yardımcı olabileceğinden dolayı, EKT'ye geçmeden önce ilaç kombinasyonlarının denenmesi önerilmiştir (7).

MAOI'lerinin psikotik depresyon tedavisinde kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda yayın vardır. Tranilsipromine olumlu yanıt bildiren bir olgu sunumuna karşı-

lık (52), isokarboksazid-haloperidol kombinasyonunun psikotik depresyon tedavisinde başarısız olduğu bildirilmiştir (53).

PSİKOTİK DEPRESYONDA TEDAVİ SÜRECİ

İlk epizod psikotik depresyon hastalarında tedavi seçenekleri TSA-antipsikotik kombinasyonu, SSRI ya da venlafaksin-antipsikotik kombinasyonu ya da amoksapin olmalıdır. Farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen, ilaçların yan etkilerini tolere edemeyen, tedaviye daha erken yanıt gereken durumlarda (yüksek intihar riski) ya da öyküsünde EKT'ye iyi yanıt verdi-

ği saptanan hastalarda EKT öncelikli olarak düşünülebilir. EKT'ye yanıt alınamayan hastalarda antidepresan-antipsikotik kombinasyonunun lityum ile güçlendirilmesi düşünülebilir. Psikotik depresyon sıklıkla tekrarlayıcı bir seyir gösterdiğinden, üçüncü psikotik depresyon epizodu geçiren hastaların tümü ve ikinci epizodu geçiren hastaların bir kısmının sürdürüm tedavisi alması uygundur. Sürdürüm tedavisinde ilaçlar tam doz olarak uygulanmalıdır. Antipsikotik ilaçlar, geç diskinezi riski nedeniyle, psikotik belirtiler kaybolduktan sonra kesilmeli; antidepresan ilaç tedavisine risk faktörlerine bağlı olarak en az bir yıl devam edilmelidir (54).

Kaynaklar:

- Schatzberg AF, Rothschild AJ. Psychotic (delusional) major depression: Should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1992; 149:733-745.
- Johnson J, Horwath E, Weissman MM. The validity of major depression with psychotic features based on a community study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1075-1081.
- Roose S, Glassman AH. Delusional depression. In: Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: A pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:26-29.
- Kantor SJ, Glassman AH. Delusional depressions: natural history and response to treatment. *Br J Psychiatry* 1977; 131:351-360.
- Nelson JG, Bowers MB. Delusional unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:1321-1328.
- Glassman AH, Roose SP. Delusional depression: a distinct clinical entity? *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:424-427.
- Charney DS, Nelson C. Delusional and nondelusional unipolar depression: Further evidence for distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 1981; 138:328-333.
- Frances A, Brown RP, Kocsis JH, Mann JJ. Psychotic depression: A separate entity? *Am J Psychiatry* 1981; 138: 831-833.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
- Anton RF Jr, Burch EA Jr. Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1203-1208.
- Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, Perel JM, Rossi AJ, Soloff PH. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142:430-436.
- Carpenter LL, Price LH. Psychotic depression: What is it and how should we treat it? *Harvard Review of Psychiatry* 2000; 8:40-42.
- Spiker DG, Kupfer DJ. Placebo response rates in psychotic and nonpsychotic depression. *J Affect Disord* 1988; 14:21-23.
- Chan CH, Janicak PG, Davis JM, Altman E, Andriukaitis S, Hedeker D. Response of psychotic and nonpsychotic depressed patients to tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:197-200.
- Glassman AH, Kantor SJ, Shostak M. Depression, delusions and drug response. *Am J Psychiatry* 1975; 132:716-719.
- Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Imipramine response in deluded depressive patients. *Am J Psychiatry* 1978; 135:806-811.
- Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Dr. Quitkin and associates reply (to Glassman et al.). *Am J Psychiatry* 1979; 136:463.
- Kocsis JH, Croughan JL, Katz MM, Butler TP, Secunda S, Bowden CL, Davis JM. Response to treatment with antidepressants of patients with severe or moderate nonpsychotic depression and of patients with psychotic depression. *Am J Psychiatry* 1990; 147:621-624.

19. Szabadi E, Bradshaw CM. Antidepressants. In: Seminars in clinical psychopharmacology. Edited by King DJ, Gaskell, London: Royal College of Psychiatrists; 1995:138-193.
20. Anton RF Jr, Sexauer JD. Efficacy of amoxapine in psychotic depression. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1344-1347.
21. Goldschmidt TJ, Burch EA. Use of loxapine to treat a patient with psychotic depression. *Am J Psychiatry* 1982; 139:946-947.
22. Sonntag A, Frieboes R, Zobel A, Steiger A: Trimipramine in the treatment of psychotic depression (abstract). *Pharmacopsychiatry* 1997; 30:215.
23. Arora RC, Meltzer HY. Effect of subchronic treatment with imipramine, chlorpromazine and the combination on 3H-imipramine binding in rat blood platelets and frontal cortex. *Life Sci* 1986; 39:2289-2296.
24. Nelson JC, Price LH, Jatlow PI. Neuroleptic dose and desipramine concentrations during combined treatment of unipolar delusional depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1151-4.
25. Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Thase ME, Malone KM, Mann JJ, Pettinati HM, Sackeim HA. Low use of neuroleptic drugs in the treatment of psychotic major depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154:559-561.
26. Gasperini M, Gatti F, Bellini L, Anniverno R, Smeraldi E. Perspectives in clinical psychopharmacology of amitriptyline and fluvoxamine. A double-blind study in depressed inpatients. *Neuro Psychobiology* 1992; 26:186-92.
27. Gatti F, Bellini L, Gasperini M, Perez J, Zanardi R, Smeraldi E. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:414-416.
28. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1631-1633.
29. Zanardi R, Franchini L, Perez J, Gasperini M, Smeraldi E. Dr. Zanardi and colleagues reply (to Rothschild AJ, Phillips KA. Selective serotonin reuptake inhibitors and delusional depression). *Am J Psychiatry* 1999; 156:978.
30. Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: A pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:26-29.
31. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Lucca A, Smeraldi E, Perez J. Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:441-446.
32. Rothschild AJ, Phillips KA. Selective serotonin reuptake inhibitors and delusional depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156:977-978.
33. Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT. Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1993 Sep;54:338-42.
34. Lipinski JF Jr, Mallya G, Zimmerman P, Pope HG Jr. Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:339-342.
35. König F, VonHippel T, Petersdorff T, Neuhofer-Weiss M, Wolfersdorf M, Kaschka WP. First experiences in combination therapy using olanzapine with SSRIs (citalopram, paroxetine) in delusional depression. *Neuropsychobiology* 2001; 43:170-174.
36. Bonomo V, Fogliani AM. Citalopram and haloperidol for psychotic depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1706-1707.
37. Rothschild AJ. Management of psychotic treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19:237-252.
38. Cole JO, Gardos G, Boling LA, Marby D, Haskell D, Moore P. Early dyskinesia-vulnerability. *Psychopharmacology* 1992; 107:503-510.
39. Dassa D, Kaladjian A, Azorin JM, Giudicelli S. Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. *Br J Psychiatry* 1993; 163:822-824.
40. Naber D, Hippus H. The European experience with use of clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:886-890.
41. Banov MD, Zarate CA Jr, Tohen M, Scialabba D, Wines JD Jr, Kolbrener M, Kim JW, Cole JO. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:295-300.
42. Debattista C, Solvason HB, Belanoff, Schatzberg AF. Treatment of psychotic depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1625-1626.
43. Malhi GS, Checkley SA. Olanzapine in the treatment of psychotic depression. *Br J Psychiatry* 1999;174:460.
44. Rothschild AJ, Bates KS, Boehringer KL, Syed A. Olanzapine response in psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(2):116-118.
45. Wolfersdorf M, König F, Straub R. Pharmacotherapy of delusional depression: Experience with combination of antidepressants with zotepine and haloperidol as neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 1994; 29:189-193.

46. Muller-Siecheneder F, Muller M, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:111-120.
47. Lane HY, Chang WH. Risperidone monotherapy for psychotic depression unresponsive to other treatments. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:624.
48. Zarate CA Jr, Rothschild A, Fletcher KE, Madrid A, Zapatel J. Clinical predictors of acute response with quetiapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2000 Mar; 61:185-9.
49. Ebert D. Lithium-TCA combination treatment of psychotic depression, comparison with TCA-neuroleptic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:129-130.
50. Nelson JG, Mazure CM. Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *Am J Psychiatry* 1986; 143:363-366.
51. Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D, Pedic F. Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments. *J Affect Disord* 1992; 24:17-24.
52. Minter RE, Verdugo N, Mandel MR. The treatment of delusional depression with tranylcypromine: a case report. *J Clin Psychiatry* 1980; 41:178.
53. Davidson J, Miller R, Wingfield M, Dougherty G. Failure of isocarboxazid and haloperidol to alleviate delusional depression in a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2:408-11.
54. Crismon ML, Trivedi MD, Pigott TA, Rush J, Hirschfeld RM, Kahn DA, DeBattista C, Nelson JC, Nierenberg AA, Sackeim HA, Thase ME. The Texas medication algorithm project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:142-156.