

LÉČBA PSYCHOTICKÉ DEPRESE – AKUTNÍ A POKRAČOVACÍ FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

MUDr. Martin Bareš, MUDr. Miloslav Kopeček

Psychiatrické centrum Praha, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Centrum neuropsychiatrických studií, Praha

Psychotická deprese patří mezi relativně častý typ depresivní poruchy. Existují odlišnosti mezi psychotickou depresí a nepsychotickými formami depresivní poruchy (odpověď na léčbu, riziko suicidia, průběh a prognóza onemocnění atd.). V článku autoři rekapituluji účinnost různých farmakologických léčeb psychotické deprese (tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, antipsychotika). Nejúčinnější akutní farmakologickou léčbou je podle výsledků klinických studií kombinace antidepresiv s antipsychotiky. Užití atypických antipsychotik v kombinaci se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu je novým nadějným způsobem léčby psychotické deprese. Vodítka pro pokračovací léčbu psychotické deprese nejsou založena na důkazech, protože nejsou k dispozici dvojitě slepé, kontrolované studie.

Klíčová slova: psychotická deprese, tricyklická antidepresiva, antipsychotika 1. generace, antipsychotika 2. generace, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, akutní léčba, pokračovací léčba.

Klíčové slova MeSH: psychózy afektivně – farmakoterapia; depressia – farmakoterapia; antidepresiva tricyklické; antipsychotiká; inhibitory vychytávání serotoninu.

THE TREATMENT OF PSYCHOTIC DEPRESSION – ACUTE AND CONTINUATION DRUG TREATMENT

The psychotic depression is relatively common type of depressive disorder. It is different from non – psychotic form of unipolar depression in certain characteristics (eg. response to treatment, risk of suicide, course and prognosis of illness etc.). Authors review efficacy of various pharmacological treatment of psychotic depression (tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, antipsychotics). The most effective pharmacological acute treatment of psychotic depression is according to results of clinical trials combination of antidepressant and antipsychotic. The use of atypical antipsychotics with selective serotonin reuptake inhibitors could be new promise in the treatment of psychotic depression. Guidelines for continuation treatment are not evidence – based, because controlled, double-blind study are lacking.

Key words: psychotic depression, tricyclic antidepressants, 1st generation of antipsychotics, 2nd generation of antipsychotics, selective serotonin reuptake inhibitors, acute phase of treatment, continuation phase of treatment.

Key words MeSH: affective disorders – drug therapy; depression – drug therapy; antidepressive agents, tricyclic; antipsychotic agents; serotonin uptake inhibitors.

Psychiatr. prax, 2006; 1: 25–29

Depresivní epizoda s psychotickými příznaky (psychotická deprese) představuje nejzávažnější formu depresivní poruchy. Vyskytuje se u 14 % pacientů trpících depresí a u 1/4 pacientů, kteří jsou pro depresi hospitalizováni (8, 15). Ačkoli je psychotická deprese (dále PD) jasně definována jako klinická jednotka (těžký depresivní syndrom v kombinaci s halucinacemi či bludy jinými než typicky schizofrenními nebo v kombinaci s depresivním stuporem) v současných diagnostických manuálech, není mezi výzkumníky jasné shody v tom, zda je PD od nepsychotických depresí odlišná pouze kvantitativně, či zda se jedná o onemocnění kvalitativně odlišné ve své etiologii, odpovědi na léčbu či laboratorních nálezech. Nejčastěji popisované odlišnosti PD od nepsychotických forem deprese uvádí tabulka 1.

V léčbě PD byly používány obdobné farmakologické postupy jako u nepsychotických depresí. V úvodu této části článku je nutno předeslat, že z nefarmakologických biologických metod jsou v léčbě PD prokazatelně účinné elektrokonvulze (dále EKT). V metaanalýze nebyl nalezen signifikantní rozdíl v účinnosti mezi EKT

a kombinací tricyklických antidepresiv (dále TCA) s antipsychotiky 1. generace (AP1), ale byl zjištěn trend směrem k lepší účinnosti EKT (24). Stejná je i klinická zkušenost autorů tohoto článku, kteří preferují EKT jako metodu volby u hospitalizovaných pacientů s PD. Zajímavým faktem ověřeným zatím pouze otevřenými studii je vyšší účinnost EKT u PD než u nepsychotických forem depresivního onemocnění (4, 25).

V další části článku budou rekapitulovány dosažité hlavní farmakologické léčebné přístupy k PD a jejich účinnost.

Inhibitory monoaminoxidázy (dále IMAO) v léčbě PD

IMAO nejsou považovány za účinnou léčbu PD. V otevřené studii dosáhly cca 3× nižšího procenta odpovědi u psychotických (21 %) než u nepsychotických pacientů (14).

TCA v monoterapii PD

TCA v monoterapii také nebývají považovány za adekvátní léčbu PD. V dvojitě slepé studii po-

rovnávající účinnost amitriptylinu oproti perfenazinu a kombinaci amitriptylinu s perfenazinem dosáhla monoterapie TCA odpovědi cca u 40 % pacientů (32). Ke stejným výsledkům došly i otevřené studie a ani již výše citovaná metaanalýza Parkera et al. z roku 1992 (24) nehodnotila monoterapii TCA u PD jako dostatečně účinnou. Nicméně i v 80. letech minulého století několik studií překvapivě zjistilo účinnost TCA v léčbě PD. Většinou byly kritizovány za metodické nedostatky (otevřené studie, retrospektivní hodnocení aj.). Typické pro ně bylo také vysoké dávkování antidepresiva (dále AD) a prodloužená doba léčby. O dvě dekády později ve studii porovnávající účinnost imipraminu dávkovaného podle hladin v séru bylo dosaženo statisticky významnější redukce skóre v hodnotících škálách pro depresi a vyššího počtu remitérů ve skupině pacientů s PD s psychotickými příznaky odpovídajícími náladě oproti nepsychotickým pacientům (6). Dvojitě slepá studie u gerontologických depresivních pacientů prokázala vyšší účinnost monoterapie nortriptylinem dávkovaným dle hladiny v séru (55 % odpovědi) oproti jeho

Tabulka 1. Odlišnosti psychotické deprese od nepsychotických forem

znak	psychotická deprese
epidemiologie	nižší celoživotní prevalence
příznaky	vyšší závažnost celkové depresivní symptomatologie závažnější psychomotorické poruchy vyšší sebevražedné riziko
průběh nemoci	horší krátkodobý výsledek léčby vyšší riziko psychotických příznaků při další epizodě dlouhodobá prognóza stejná
komorbidita	vyšší společný výskyt OKP, somatizační poruchy a fobie vyšší riziko komorbidity při první epizodě
rodinná anamnéza	vyšší výskyt BAP, UD, PD a SCH
biologické faktory	vyšší hladina kortizolu v séru a moči vyšší incidence pozitivity v DST vyšší hladiny DA metabolitů v krvi a cerebrospinálním moku vyšší hladina DA v krvi vyšší hladina 5-HT metabolitů v cerebrospinálním moku a vyšší hladina reuptaku 5-HT v krevních destičkách mozková atrofie a vyšší VBR
odpověď na léčbu	pravděpodobně nižší odpověď na monoterapii AD vyšší odpověď na EKT než u nepsychotické deprese
odpověď na placebo	velmi nízká
neuropsychologické koreláty	výraznější kognitivní deficit

Vysvětlivky: OKP – obsedantně kompulzivní porucha, BAP – bipolární afektivní porucha, UD – unipolární deprese, PD – psychotická deprese, SCH – schizofrenie, DA- dopamin, DST – dexmetazonový supresní test, 5-HT – serotonin, AD – antidepressiva, EKT – elektrokonvulzivní léčba, VBR – poměr mozkové hmoty a komor
Upraveno dle Nelson a McElroy, 1997 a Fleming et al., 2004

kombinaci s perfenazinem, která dosáhla odpovědi na léčbu u 44 % pacientů (21). Dvojitě slepá studie porovnávací účinnost imipraminu a mirtazapinu v léčbě hospitalizovaných depresivních pacientů prokázala statisticky významný rozdíl v procentu odpovědí (>50 % redukce skóre v HAMD) na léčbu ve prospěch imipraminu (69 % vs 29 %) při fixním dávkování nutném k dosažení předem definované hladiny AD v séru (7).

Ačkoli výsledky těchto studií nejsou důvodem ke změně vodítek léčby, upozorňují na možnost existence skupiny pacientů s PD odpovídajících na terapii TCA, a to zvláště pokud je dávkování upraveno podle hladin AD v séru.

Kombinovaná léčba TCA s antipsychotiky 1. generace

Antipsychotika 1. generace (dále AP 1) v monoterapii neosvědčila v léčbě PD dostatečnou účinnost, a navíc jejich podávání je komplikováno nežádoucími účinky (32, 34). Oproti tomu jejich kombinace s TCA představovala při dosahovaných odpovědích kolem 75 % společně s EKT metodu volby pro PD (24, 32).

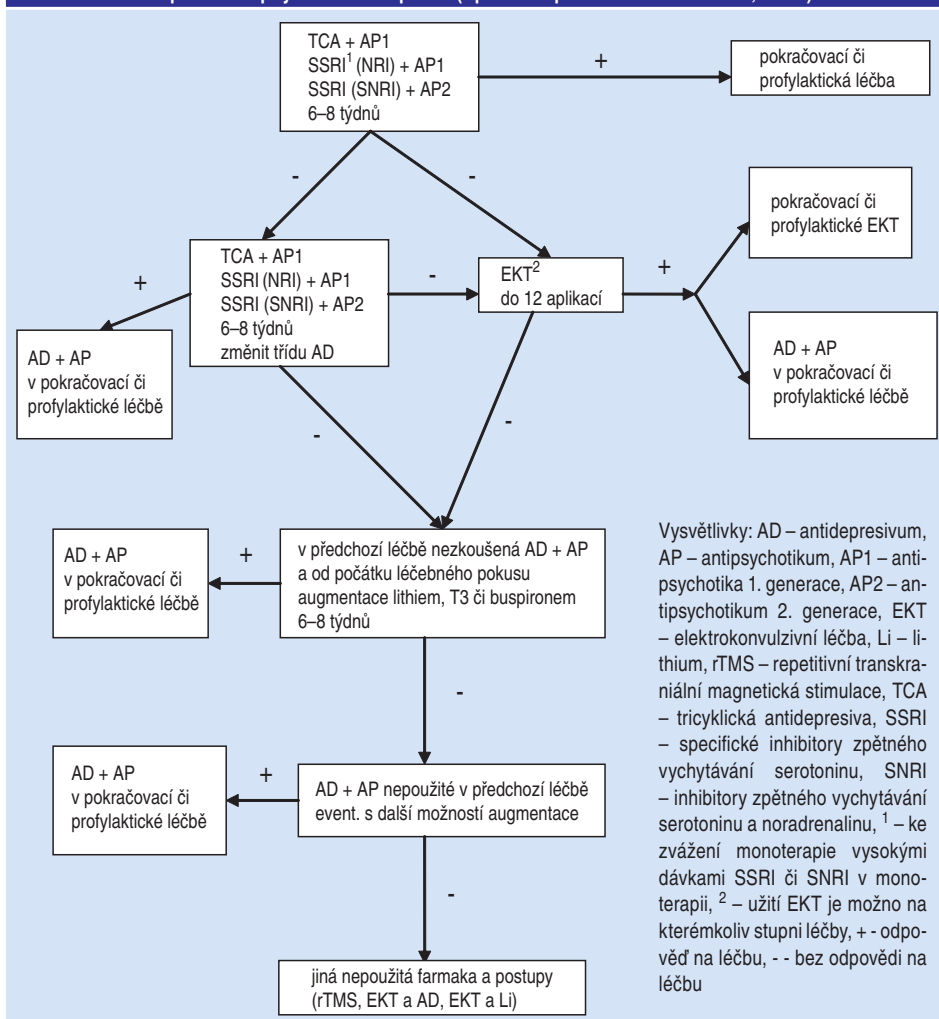
Překvapující však bylo zjištění, že pouze 4% pacientů s PD dostávalo adekvátní kombinovanou léčbu (antidepressivum podávané alespoň po 4 týdny

Tabulka 2. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu v monoterapii psychotické deprese

studie	látka	dávka	délka a typ studie	počet pacientů	definice odpovědi či remise	výsledek
Bellini et al., 1994	F + pl F + H D + pl D+H	F 300 mg H 0,1 mg/kg D 150 mg	5 týdnů DB, paralelní	48	> 50% redukce v HAMD	F + pl – 69% D + H – 64% F + H – 45% D + pl – 40% F + pl > F+H (p < 0,05) F + pl > D + pl (p < 0,05)
Gatti et al., 1996	F	F 300 mg	6 týdnů O	57	HAMD < 8	84%
Zanardi et al., 1996	P, S	P 50 mg S 150 mg	6 týdnů DB, paralelní	46	HAMD < 8	S – 75%** P 46%** S=P (p=0,23) S – 75%*** P – 27%*** S > P (p=0,003)
Zanardi et al., 1998	F F+PIN	F 300 mg PIN 7,5 mg	6 týdnů DB, paralelní	72	HAMD < 8	F = F+PIN = 80% 3. a 4. týden: F+PIN > F (p = 0,0001, p = 0,02)
Zanardi et al., 2000	F, V	F 300 mg V 300 mg	6 týdnů DB, paralelní	28*	HAMD < 8	F 78% V 58% F = V (p = 0,4)
Simpson et al., 2003	S	S – 200 mg	8 týdnů O, paralelní	50	> 50% redukce v HAMD	NPD – 68% PD – 32% NPD > PD (p = 0,01)

Vysvětlivky: F – fluvoxamin, S – sertralin, P – paroxetin, V – venlafaxin, PIN – pindolol, D – desimipramin, pl – placebo, HAMD – Hamiltonova stupnice pro hodnocení deprese, DB – dvojitě slepá, O – otevřená, * – 6 pacientů trpělo psychotickou depresí v rámci bipolární afektivní poruchy, ** – pro pacienty, kteří dokončili studii, *** – vyhodnocení pro pacienty „intended to treat“, PD – psychotická deprese, NPD – nepsychotická deprese

Obrázek 1. Postup v léčbě psychotické deprese (upraveno podle Bareš a Praško, 2004)



v adekvátní dávce v kombinaci s AP 1 v dávce odpovídající 400 mg chlorpromazinového ekvivalentu), zatímco u pacientů s nepsychotickou depresí to bylo u 52% pacientů (20). Dávka 400 mg chlorpromazinového ekvivalentu byla odvozena z předchozích studií, kde byla pozorována nižší odpověď u pacientů léčených nižší dávkou AP 1 v kombinaci s antidepressivem. Výsledek studie je jasným upozorněním na fakt, že tak závažná porucha, jako je PD, má být léčena adekvátně a razantně. Přes současnou dostupnost antipsychotik 2. generace, která jsou podstatně lépe tolerována než AP 1, zůstává kombinace TCA a AP 1 nadále jednou z osvědčených metod léčby PD.

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu v monoterapii

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (dále SSRI) jsou považovány díky své účinnosti a bezpečnosti za léčbu první volby u nepsychotických forem unipolární depresivní poruchy. V léčbě PD byla jejich účinnost v monoterapii (fluvoxamin, sertralin, paroxetin) ověřována několika studiemi včetně dvojité slepých s překvapivě pozitiv-

ními výsledky (3, 12, 37, 38, 40). V těchto studiích dosahovala SSRI odpovědi až u 80% pacientů, a to při použití velmi přísného kritéria odpovědi – skóre v Hamiltonově hodnotící stupnici deprese (HAMD) <8, což odpovídá remisi onemocnění. SSRI byla podávána v maximálních dávkách po dobu 6 týdnů. Detaily o účinnosti a uspořádání studií přináší tabulka 2. Obdobného výsledku v léčbě PD bylo dosaženo i pro venlafaxin (40).

Výsledky těchto studií jsou zpochybnovány hlavně v USA (ačkoli byly publikovány v amerických psychiatrických časopisech s vysokým „impakt“ faktorem). Jsou napadány z pohledu metodologického pro nezařazení kontrolní (placebové skupiny) a nesprávnou diagnostiku (možná psychiatrická komorbidity, užití nevhodné hodnotící škály pro psychotické příznaky – Dimensions of Delusional Experience Rating Scale a nepoužití strukturovaného klinického interview pro DSM III – R) (28). Autoři prací odmítli zpochybnění diagnostického zařazení pacientů a zdůraznili, že zařazení kontrolní placebové skupiny nebylo možné z etických důvodů (předpokládaná velmi nízká placebo odpověď u PD). Smířlivější kritické komentáře uvádějí možnou rozdílnost v chápání diagnózy PD v USA

a v Evropě, kde podle kritiků jsou prý někdy těžké depresivní poruchy diagnostikovány jako PD, ačkoli regulérní psychotické příznaky nejsou přítomny (9). Nepominutelným faktem však je, že všechny pozitivní výsledky pocházejí od jedné výzkumné skupiny a že výsledky se nepodařilo replikovat při porovnání účinnosti sertralinu u PD a nepsychotické deprese (31) (tabulka 2). Autoři tohoto článku ve své klinické praxi monoterapii SSRI v léčbě PD používají minimálně, upřednostňují EKT či kombinovanou léčbu AD s antipsychotiky.

SSRI v kombinaci s antipsychotiky 1. generace

Jestliže kombinace TCA a AP 1 představovala spolu s EKT metodu volby pro léčbu PD, je překvapivé, že po uvedení SSRI do klinické praxe bylo velmi málo pozornosti věnováno výzkumu účinnosti kombinace SSRI a AP 1. V již zmíněné (tabulka 2) dvojité slepé studii Beliniho et al. dosáhla kombinace fluvoxaminu a haloperidolu odpovědi u 45% pacientů. Kombinace fluoxetinu a perfenazinu v malé otevřené studii (n = 30) dosáhla odpovědi u 73% pacientů (29). Paroxetin kombinovaný s haloperidolem či zotepinem dosáhl 57% odpovědi v otevřeném sledování u 12 pacientů a pozitivní byl i výsledek kazuistické série, ve které byl citalopram kombinován s haloperidolem (5, 36). Ačkoli existují předpoklady pro účinnost této kombinované léčby, chybí o ní důkazy podané dvojité slepými studiemi. Pouze malá studie porovnávala účinnost kombinace AD s AP 1 oproti kombinaci AD s lithium (10). Kombinace s lithium byla účinná, avšak pouze u pacientů trpících PD v rámci bipolární poruchy.

Antipsychotika 2. generace

V současné době nejsou k dispozici důkazy potvrzující účinnost antipsychotik 2. generace (dále AP 2) v monoterapii PD a lze konstatovat, že zatím nebyly provedeny dvojité slepé, kontrolované studie, které by ji ověřily. Existuje dvojité slepá studie porovnávací účinnost risperidonu a kombinace haloperidolu s amitriptylinem u pacientů trpících depresivním psychotickým syndromem v rámci unipolární deprese, schizofrenie a schizoafektivní poruchy, kde ve skupině PD byl risperidon méně účinný než kombinovaná léčba (19). Dále jsou k dispozici pozitivní výsledky z otevřených studií s monoterapií klozapinem a zotepinem a několik kazuistik užití AP 2 v léčbě PD (13, 22, 26, 35).

Vzhledem k příznivějšímu profilu nežádoucích účinků AP 2 oproti AP 1 se pozornost psychiatrů upřela na možnost jejich kombinace s AD v léčbě PD. V otevřené studii (n = 26) dosáhl olanzapin v kombinaci s SSRI odpovědi (>50% redukce skóre v HAMD) po 5 týdnech u 69% pacientů a v další stu-

dii (n = 27) po 6 týdnech v kombinaci s fluoxetinem u 56 % pacientů (16, 17).

Relativně nadějně jsou i závěry dvojité slepé, multicentrické, placebem kontrolované studie porovnávací účinnost olanzapinu a kombinace olanzapinu s fluoxetinem (30). Tato studie sestávala ze 2 dvojité slepých klinických hodnocení, což mělo zajistit možnost replikace výsledků. V 1. studii (n=124) se redukce skóre v HAMD statisticky významně nelišila mezi placebovou a olanzapinovou skupinou, zatímco skupina pacientů léčená kombinací olanzapinu a fluoxetinu dosáhla statisticky významné redukce skóre oproti oběma dalším skupinám. V dosažení odpovědi (>50 % redukce skóre v HAMD) se statisticky významně nelišila placebová skupina (28 %) od olanzapinové (35%), zatímco skupina olanzapin + fluoxetin dosáhla statisticky významně vyššího procenta odpovědi (63,6%) oproti oběma předchozím. Rozdíl v procentu dosažených remisí (skóre <8 v HAMD) mezi léčebnými skupinami statisticky významný nebyl.

V 2. studii nebyl shledán statisticky významný rozdíl mezi léčebnými skupinami v redukci skóre v HAMD ani v procentu dosažených odpovědí či remisí, ačkoli byl ve všech parametrech zachován trend k lepšímu výsledku pro skupinu olanzapin + fluoxetin (odpověď na léčbu: olanzapin 36%, olanzapin + fluoxetin 47,8%, placebo 31,8%). První studii nedokončilo 41 % pacientů a druhou studii 47 % pacientů. Překvapivá byla i relativně vysoká odpověď na placebo v obou studiích, protože dříve publikované studie uváděly, že se pohybuje mezi 0–20%. Nedostatkem studie je rovněž nezařazení fluoxetinové větve. Autoři nepředpokládali možnost dosažení odpovědi na monoterapii SSRI (viz SSRI v monoterapii). Přes tyto poněkud rozporné výsledky je kombinovaná léčba SSRI a AP 2 zařazena do současných zahraničních vodítek léčby psychotické deprese (9, 33).

Ačkoliv v akutní léčbě PD zůstávají otevřené mnohé otázky, je obecně za nepochybnou považována účinnost EKT, kombinace TCA a AP1 a doporučována kombinace SSRI a AP2. Podobu českých vodítek pro léčbu PD přináší obrázek č. 1 (2). K dispozici nejsou práce, které by se zabývaly problematikou rezistentní PD.

Pokračovací a profylaktická léčba

Ačkoli otázka pokračovací a profylaktické léčby PD je nesmírně důležitá (vyšší riziko relapsu či recidivy a vyšší riziko nového rozvoje PD oproti nepsychotické formě unipolární deprese), je psychiatrická literatura zabývající se touto oblastí velmi chudá.

Předpokládá se, že pro délku podávání AD platí stejná vodítka jako pro nepsychotickou depresi. AP 1 či AP 2 v monoterapii v pokračovací a profy-

laktické léčbě podle znalostí autorů článku nebyla zkoušena nikdy. Monoterapie AD je hodnocena v několika naturalistických studiích a k dispozici je otevřená, 30měsíční studie (n=25) léčby fluoxaminem, která udržela stav remise (skóre v HAMD <8) po 24 měsících u 80 % pacientů (39). Zřejmě kardinálním problémem pokračovací a udržovací léčby PD je doba podávání AP po ukončení akutní fáze léčby. Sledování výskytu relapsů po zvládnutí PD popsalo, že 25 % z relapsů do 1 roku se objevuje do 2 měsíců po vysazení AP (1). V 26týdenní studii porovnávací účinnost nortriptylinu s kombinací nortriptylinu s perfenazinem v pokračovací léčbě u gerontologických pacientů s PD nebyl shledán statisticky významný rozdíl v počtu relapsů mezi oběma skupinami a byl pouze naznačen trend k lepšímu výsledku pro nortriptylin v monoterapii (18). V otevřené studii byl pacientům po dosažení remise podáván fluoxetin s perfenazinem 3 měsíce a poté byl vysazen perfenazin a k relapsu došlo v průběhu dalších 9 měsíců u 23 % pacientů (27). Z tohoto pohledu by se jako dostatečná jevila 1–3měsíční pokračovací léčba AP, kterou také navrhuje algoritmus TMAP (Texas Medical Algorithm Project, 33). Existují však i názory opačné, doporučující 12měsíční pokračování léčby AP (23). Autoři článku se přiklánějí k podávání alespoň 6měsíčnímu, a to zvláště v případech podávání AP 2 s méně nežádoucími účinky oproti AP 1.

Diskuze

Ačkoli je PD relativně častou formou depresivní poruchy, mnoho otázek v její léčbě zůstává nejasných. Nelze vyloučit, že inkonzistence výsledků

jednotlivých studií (kupř. v otázce účinnosti monoterapie AD) jsou způsobeny relativně obtížným diagnostickým rozlišením těžké nepsychotické formy od psychotické deprese, tj. možným zařazením obou typů pacientů do klinického hodnocení.

Další otázkou, která se objevuje v souvislosti s názorem o nedostatečné účinnosti monoterapie AD je, zdali by studie ze 70. a 80. let minulého století s TCA naplnily i dnes metodologické požadavky na kontrolované dvojité slepé studie (metoda statistického zpracování, analýza velikosti souboru, placebová skupina atd.). Nicméně i dvě dvojité slepé, velmi pečlivě metodologicky designované studie, používající kontrolní placebo skupinu, koordinované jedním výzkumným týmem, dospěly k rozdílným výsledkům ohledně léčby novou progresivní kombinací AP 2 a SSRI. To ilustruje obtížnou interpretovatelnost našich dosavadních znalostí o léčbě PD.

Závěr

Přestože jak naznačila diskuze lze některé závěry dosavadních studií zpochybnit či diskutovat, je v klinické praxi poměrně jasno. PD je léčena nejčastěji kombinací antidepresiva (TCA či SSRI) s antipsychotikem nebo EKT. Nelze než doufat, že psychiatrický výzkum přinese definitivní jasno do otázky léčby a diagnostiky PD.

Podpořeno projektem MZČR MZOPCP2005.

MUDr. Martin Bareš

Psychiatrické centrum Praha,
Ústavní 91, 181 03 Praha 8 - Bohnice
e-mail: bares@pcp.lf3.cuni.cz

Literatura

1. Aronson TA, Shukla S, Gujavarty J, Hoff A, DiBuono M, Khan E. Relapse in delusional depression: A retrospective study of the course of treatment. *Compr. Psychiatry* 1988; 29: 12–21.
2. Bareš M, Praško J. Depresivní porucha. In: eds. Seifertová D, Praško J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch. *Academia Medica Pragensis* 2004; Praha: pp. 67–91.
3. Belini L, Gasperini M, Gatti F, Franchini L, Smeraldi E. A double – blind study with fluvoxamine versus desimipramine combined with placebo or haloperidol in delusional depression. Preliminary results. In: Langer SZ, Brynelo N, Racagni G, Mendlewicz J (eds): *Critical issues in the treatment of affective disorders*. *Int Acad Biomed Drug Res*.1994; 9: 32–36.
4. Birkenhäger TK, Pluijms EM, Lucius SAP. ECT response in delusional versus non-delusional depressed inpatients. *J Affect Disorder* 2003; 74: 191–195.
5. Bonomo V, Fogliani AM. Citalopram and haloperidol for psychotic depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1706–1707.
6. Buijn JA, Moleman P, Mulder PGH, van den Broek WW. Treatment of mood- congruent psychotic depression with imipramine. *J Affect Disorder* 2001; 66: 165–174.
7. Buijn JA, Moleman P, Mulder PGH, van der Broek WW, van Hulst AM, van der Mast RC, van de Wetering BJM. A double – blind, fixed blood – level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. *Psychopharmacology* 1996; 127: 231–237.
8. Coryell W, Pfuhl B, Zimmerman M. The clinical and neuroendocrine features of psychotic depression. *J Nerv Ment Dis* 1984; 172: 521–528.
9. DeBattista C, Rothschild AJ, Schatzberg AF. A dynamic algorithm for the treatment of psychotic major depression. *Psychiatric Annals* 2002; 32: 681–691.
10. Ebert D. Lithium–TCA combination treatment of psychotic depression: Comparison with TCA – neuroleptic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 129–130.
11. Flemming SK, Blasey C, Schatzberg AF. Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: A review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research* 2004; 38: 27–35.
12. Gatti F, Belini L, Gasperini M, Perez J, Zanardi R, Smeraldi E. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 414–416.
13. Hillert A., Maier W., Wetzel H., Benkert O.: Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome – a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 213–217.