

# Tedaviye Dirençli Majör Depresyonu Olan Yaşlı Hastalarda Olanzapin Ekleme Tedavisi: bir Açık Çalışma\*

Hasan Mırsal<sup>1</sup>, Ayhan Kalyoncu<sup>1</sup>, Özkan Pektaş<sup>1</sup>,  
Devran Tan<sup>2</sup>, Mansur Beyazyürek<sup>3</sup>

## ÖZET:

Tedaviye dirençli majör depresyonu olan yaşlı hastalarda olanzapin ekleme tedavisi: bir açık çalışma

**Amaç:** Standart antidepresan ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastalar için bir çok tedavi yaklaşımı vardır. Bunlardan birisi de ilaç ekleme tedavisidir. Bu çalışmada dirençli majör depresyon tanısı alan 60 yaş üstü tedaviye dirençli hastalarda olanzapin ekleme tedavisinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu çalışma açık, kontrolsüz ve tek merkezlidir. Çalışmaya DSM-IV ölçütlerine göre yineleyici majör depresif bozukluk tanısı alan 60 yaş üstü 23 hasta alınmıştır. Dirençli hastalar, geriye doğru değerlendirilmede farklı iki grup antidepresan ilacı yeterli süre ve dozda kullanmış olma ve son değerlendirmede 17 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ)'nden 20'nin üzerinde puan alma ölçütü kullanılarak seçilmiştir. Birinci aşamada hastanın kullandığı antidepresan ilaç iki hafta süre ile en yüksek düzeye çıkarılmış (optimizasyon), ikinci aşamada olanzapin (10 mg/gün) ekleme tedavisi verilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya 15 kadın (%65.2), 8 erkek (%34.8) hasta alınmıştır. Yaş ortalaması 65.5 (SS=5.6)'dir. Kullanılan antidepresanın optimizasyonu öncesi HDÖ ortalama puanı 25.6 (SS=3.1), sonrası 25.2 (SS=2.9)'dir. Olanzapin eklenmesinin birinci haftasının sonunda HDÖ ortalama puanı 15.8 (SS=1.9), dördüncü haftasının sonunda 12.6 (SS=2.1), altıncı haftasının sonunda 11.3 (SS=2.7) olarak bulunmuştur. Ortalamalar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ). Altı haftalık olanzapin eklenmesi sonunda hastaların %65.2 (n=15)'sinde HDÖ puanlarında %50'nin üzerinde azalma olmuştur. **Sonuç:** Tedaviye dirençli depresyonu olan 60 yaş üstü hastalarda antidepresan tedaviye olanzapin eklenmesinin tedavi yanıtını güçlendirdiği saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** dirençli depresyon, ekleme tedavisi, olanzapin, yaşlılık

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:1-5

## ABSTRACT:

Olanzapine augmentation in elderly patients with treatment-resistant major depression: an open trial

**Objective:** Multiple therapeutic approaches are available for the treatment of patients who are not responding to standard antidepressant medications. One of them is drug augmentation. The effectiveness of olanzapine augmentation treatment for refractory or treatment-resistant major depression in patients over 60 years of age was studied. **Methods:** An 6-week open label study was conducted in 23 patients with recurrent major depression without psychotic features. The refractory or treatment-resistant depression was defined retrospectively by history of failure to respond to antidepressants at an acceptable therapeutic doses and duration and, patients were required to score >20 on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Subjects were assigned to two phases of treatment; optimization with antidepressant monotherapy at two weeks, and then augmentation with olanzapine (10mg/day). **Results:** The study subjects were 15 female patients (65.2%), 8 male patients (34.8%). The mean age of the study group was 65.5 years (SD=5.6). The mean HDRS score before and after optimization was 25.6 (SD=3.1) and 25.2 (SD=5.6), respectively. The mean HDRS score at the end of one week of olanzapine augmentation treatment was 15.8 (SD=1.9), at the end of 4 weeks 12.6 (SD=2.1) and at the end of 6 weeks 11.3 (SD=2.7). The differences between the means were statistically significant ( $p < 0.001$ ). HDRS scores for 65.2% of patients (n=15) at the end of 6 weeks of olanzapine augmentation treatment decreased more than 50%. **Conclusions:** Olanzapine plus standard antidepressant treatment demonstrated superior efficacy for treating refractory or treatment-resistant depression in over 60 age patients.

**Key words:** treatment-resistant major depression, augmentation, olanzapine, elderly people

Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:1-5

## GİRİŞ

Yaşlılardaki dirençli majör depresyonun tedavisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yaşlı hastalardaki depresyonun tedavisi ile ilgili uygulamalar daha çok gençlerde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler yorumlanarak yapılmaktadır (1,2). Tedaviye dirençli depresyon (TDD) tanımı konusunda da farklı görüşler vardır. Bir-

çok araştırmacı TDD ölçütlerini farklı şekillerde tanımlamışlardır. Tüm antidepresan ilaçlar orta derece ile şiddetli depresyonu olan hastaların %60-70 kadarında etkili bir tedavi gücüne sahiptir. Buna karşılık hastaların %30-40'ı plasebo ile iyileşir (3). Bunun anlamı; hastaların üçte biri özgül bir ilaca yanıt vermekte, üçte biri de özgül olmayan bir tedavi ile düzelmekte, üçte bir hasta ise ilk ilaç denemesine yanıt vermemektedir.

\*38.Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde (22-27 Ekim 2002 Marmaris) poster bildiri olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup>Yrd.Doç.Dr. <sup>2</sup>Dr. <sup>3</sup>Prof. Dr., Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Balıklı Rum Hastanesi Anatolia Klinikleri İstanbul

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd.Doç.Dr. Hasan Mırsal, Balıklı Rum Hastanesi Anatolia Klinikleri, Zeytinburnu, İstanbul - Turkey

Elektronik posta adresi / E-mail address: hmırsal@superonline.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Aralık 2002 / Dec. 25, 2002

Antidepresan bir ilaca yanıt konusunda, araştırmalarda yaygın olarak kullanılan tanım; Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ)'nden alınan puanda %50'den fazla bir azalma olması şeklindedir (4). Başka bir ölçüt ise HDÖ puanlarının 7'nin altına düşmesinin "iyileşme" olarak kabul edilmesidir (5).

## Tedaviye Dirençli Depresyonda Önerilen Tedavi Yaklaşımları (6)

### 1-Yararlanımın artırılması (Optimization):

Antidepresan ilacın dozu, serum seviyesi ve kullanım süresi yanıtı belirleyen önemli etkenlerdir. İlacın dozu artırılır ve/veya kullanma süresi uzatılır.

### 2- İlacın değiştirilmesi (Substitution):

Bir antidepresanın yerine bir başkası kullanılır. Trisiklik antidepresan (TSA) yerine seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ) veya diğer ikinci kuşak bir antidepresan kullanılabilir. Diğer bir durum ise SSGİ yerine diğer bir SSGİ kullanımıdır.

### 3- Yardımcı ilaç eklenerek etkinin artırılması (Augmentation):

Tedaviye birincil olarak antidepresan olmayan bir yardımcı ilacın eklenmesidir. TSA veya SSGİ'ne lityum veya TSA veya SSGİ'ne T3 eklenebilir. Son zamanlarda bir atipik antipsikotik olan olanzapin ile etkinin artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır (7,8).

### 4-Birlikte kullanma (Combination):

İki birincil antidepresanı birlikte kullanma durumu. Örneğin; TSA + Mono amin oksidaz inhibitörü (MAOI) veya SSGİ + TSA gibi.

TDD tanımı konusundaki karmaşa yaşlı hastalarda daha da artmaktadır. Yaşlı hastalarla ilgili tedavi karar ve stratejilerinin genellikle gençlerdeki bulgulara göre yapıldığı ileri sürülmüştür (2). Son zamanlara kadar TDD hastalarına atipik antipsikotik verilmesi konusunda klinik deneyimlerin ötesinde kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. TDD hastalarına antipsikotik verilmesi ve bu konudaki etkin mekanizmanın ne olduğu konusundaki veriler klinik gözlemlerin yorumlanmasına dayanmaktadır (7). Farmakolojik olarak ise olanzapinin dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik mekanizmalar üzerindeki etkisi üzerinde durulmuştur (9). Klinik olarak olanzapinin fluoksetin ile birlikte kullanılmasının farmakodinamik sinerji oluşturduğu yorumu yapılmıştır (8). Yaşlı hastalarda olanzapinin etkinliği ve tolere edilmesi üzerine bazı çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, "dirençli depresyon" tanımı içinde antidepresan tedaviye eklenecek etkinin artırılmasına yönelik bir çalışmaya rastlan-

mamıştır (10,11).

Bu çalışmada; farklı gruptan iki antidepresan ilacın etkin dozda, en az iki ay kullanılmasına rağmen yeterli yanıt alınamayan 60 yaş üstü, tedaviye dirençli yineleyici majör depresyonu olan hastalarda 6 hafta süre ile 10mg/gün olanzapin ekleme tedavisinin etkinliği araştırılmıştır.

## YÖNTEM

Çalışmaya DSM-IV (12) tanı ölçütlerine göre yineleyici majör depresif bozukluk tanısı alan 60 yaş üstü 27 hasta alınmış, ancak çalışmayı 23 hasta tamamlamıştır. Hastaların %65.2 (n=15)'si olanzapin kullanımı sırasında bir süre kliniğe yatırılmıştır. Bunun dışında hastalar tedavi süresince ayaktan izlenmiştir. Çalışma süresince hastaların toplam izlenme süresi 8 haftadır. Psikotik özellikli majör depresyon, distimik bozukluk, kişilik bozukluğu ve demans tanıları dışlama ölçütü olarak alınmıştır. Hipertansiyon dışında fiziksel hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma Aralık 1998-Aralık 2001 tarihleri arasında yürütülmüştür. "Dirençli depresyon" tanımı geriye doğru değerlendirme yapılarak farklı iki grup antidepresan ilacın yeterli süre ve dozda kullanılmasına rağmen son değerlendirmede HDÖ'nden 20'nin üzerinde puan almak olarak yapılmıştır. Çalışma iki aşamada yürütülmüştür. Birinci aşamada hastanın halen kullandığı antidepresan ilaç iki hafta süre ile en yüksek düzeye çıkarılmış (optimizasyon), ikinci aşamada ekleme tedavisine ilk hafta 5mg/gün olanzapin ile başlandıktan sonra izlem süresince 10mg/gün olanzapin sabit doz olarak verilmiştir. Optimizasyonun sağlanmasında 150mg/gün amitriptilin eşdeğeri doz kullanılması yaklaşımı uygulanmıştır (6). Süre iki hafta olarak yeterli görülmüş, çünkü hastaların çalışma öncesi kullandıkları ilaç dozları bu eşdeğerde bulunmuştur. Hastalar optimizasyon öncesi, olanzapin tedavisi öncesi, olanzapin eklenmesinin birinci, dördüncü ve altıncı haftalarında HDÖ ile değerlendirilmişlerdir. Son değerlendirmede HDÖ puanlarında %50 ve üzerinde azalma olanlar "yanıt var"; olmayanlar ise "yanıt yok" olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Hastaların gerektiğinde hipnotik (zopiklon) kullanımlarına izin verilmiştir. Tüm hastalardan ve yakınlarından yazılı "aydınlatılmış onam" alınmıştır. Hastalar fiziksel işlevler ve yan etkiler açısından yakın olarak izlenmiş, yan etkiler nedeniyle ve/veya kendi istekleriyle 4 hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

## Ölçme araçları

*Sosyodemografik-klinik veri formu:* Çalışmanın a-

maçları gözönünde bulundurularak sosyodemografik bilgileri almak ve klinik özellikleri öğrenmek amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir form kullanılmıştır.

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (13):** Hastadaki depresyon düzeyi ve şiddetini ölçen 17 maddelik klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. Türkiye’de geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (14).

**Yan etki değerlendirme formu:** Fiziksel yorgunluk, uyku bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, titreme, terleme, ağız kuruması, kabızlık, idrar yapma güçlükleri, uyuklama, ödem, kilo alımı başlıkları altında hastaya doğrudan sorularak değerlendirilmiştir. Yan etkiler; kilo alımı dışında hastanın bildirimine göre HDÖ uygulaması ile eş zamanlı olarak saptanmıştır. Ayrıca klinik olarak ekstrapiramidal belirtiler açısından takip yapılmıştır. Bir görüşme sırasındaki toplam yan etki sayısı kaydedilmiştir.

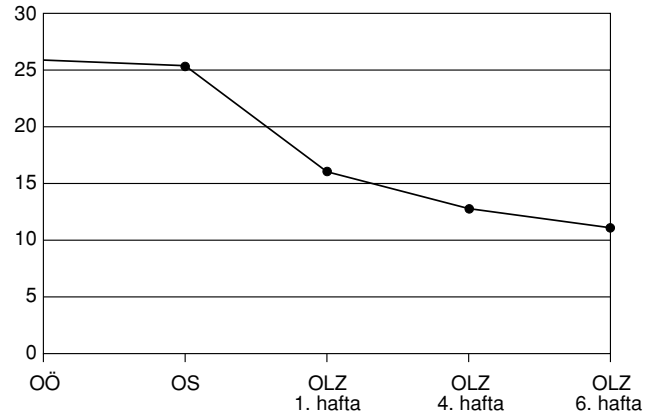
## İstatistiksel değerlendirmeler

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için “SPSS for Windows version 10.0” paket programı kullanılmıştır. Değişkenlerin tanımlanmasında sıklık, HDÖ ortalama puanlarında değerlendirme noktaları arasındaki farkların tümünün karşılaştırılmasında t-testi (paired t-test) kullanılmıştır. Değerlendirme noktaları arasındaki yan etki sıklıklarının karşılaştırılmasında ise ki-kare testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık %95 ( $p < 0.05$ ) olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 15’i kadın (%65.2), 8’i erkek (%34.8) olmak üzere 23 hasta alınmıştır. Yaş ortalaması 65.5 (SS=5.6) dir. Eğitim durumu: ilkokul %56.5 (n=13), orta öğretim %30.4 (n=7), yüksek okul %13.0 (n=3); medeni durum: evli %69.6 (n=16), eşi ölmüş %30.4 (n=7) şeklindedir. Hastaların depresif atak sayıları dağılımı; ikinci atak %43.5 (n=10), üçüncü atak %30.4 (n=7), dördüncü atak %21.7 (n=5), altıncı atak %4.3 (n=1)’dir. Tedavi gerektirecek düzeyde hipertansiyon varlığı %26.1 (n=6)’dir. Tedavi boyunca aralıklı olarak zopiklon alan hastaların oranı %65.2 (n=15)’dir. Kullanılan antidepresanların sayı dağılımı ve optimizasyon sonrası ortalama günlük dozları; sertralin (n=8) 200mg/gün, sitalopram (n=6) 60mg/gün, venlafaksin (n=4) 300mg/gün, fluoksetin (n=2) 60mg/gün, fluvoxamin (n=1) 300mg/gün, paroksetin (n=1) 50mg/gün şeklindedir. Hastaların bu ilaçlardan önce kullandıkları ilaçların dağılımı ve ortalama dozları; imipramin (n=8) 210mg/gün, amitriptilin (n=3) 175mg/gün, klomipramin (n=4) 200mg/gün, mianse-

rin (n=1) 90mg/gün, paroksetin (n=2) 50mg/gün, maprotilin (n=1) 175mg/gün, sertralin (n=1) 200mg/gün, fluoksetin (n=1) 60mg/gün, venlafaksin (n=2) 300 mg/gün şeklindedir. Optimizasyon öncesi HDÖ ortalama puanı 25.6 (SS=3.1) iken optimizasyon sonrası olanzapin eklenmeden önce ise 25.2 (SS=2.9) olarak bulunmuştur. Bu ortalamalar arasındaki farklılık anlamlı değildir ( $t=2.11$   $p > 0.05$ ). Olanzapin eklenmesinin birinci haftasının sonunda HDÖ ortalama puanı 15.8 (SS=1.9), dördüncü haftasının sonunda 12.6 (SS=2.1) ve altıncı haftasının sonunda ise 11.3 (SS=2.7) olarak bulunmuştur. Bu ortalamalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla  $t=10.90$   $p < 0.001$ ;  $t=8.52$   $p < 0.001$ ;  $t=4.60$   $p < 0.001$ ) (Şekil 1).



**OÖ= optimizasyon öncesi, OS= optimizasyon sonrası, OLZ= olanzapin tedavisi**

**Şekil 1: HDÖ puanlarındaki değişim**

Olanzapin eklenmesi sonrasında HDÖ puanlarındaki en fazla düşme birinci hafta sonunda görülmektedir. Altı hafta sonunda ise hastaların %65.2 (n=15)’sinde HDÖ puanlarında %50 nin üzerinde azalma olmuştur. Altı hafta sonunda ortalama kilo alımı 2.8 kg (SS=0.7)’dir. Bildirilen yan etkilere göre optimizasyon sonrası ve olanzapin ekleme tedavisinin birinci haftasındaki değerlendirme arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $X^2=13.4$   $p < 0.01$ ). Birinci hafta ile takip eden değerlendirmeler arasında (sırasıyla dördüncü ve altıncı haftalarda  $X^2=0.97$   $p > 0.05$ ;  $X^2=1.01$   $p > 0.05$ ) ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Olanzapin ekleme öncesi ile ikinci, dördüncü ve altıncı haftalarda yapılan değerlendirmelerde ise ikinci hafta ile ( $X^2=9.00$   $p < 0.05$ ) anlamlı farklılık bulunurken dördüncü ( $X^2=4.01$   $p > 0.05$ ) ve altıncı ( $X^2=3.01$   $p > 0.05$ ) haftalar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Klinik olarak yapılan değerlendirmelerde yan etki olarak ekstrapiramidal bulgu saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Son yıllara kadar TDD'da genel tedavi yaklaşımı olarak ikinci antidepresan denemesinden sonra lityum veya tiroid hormonu eklenmesi kabul görmüştür (15). Antipsikotikler sadece psikotik özellikli depresyonlarda kullanılmıştır ve bu çalışmalarda "dirençli depresyon" tanımı yapılmamıştır (16,17). Atipik bir antipsikotik olan olanzapin ile ilgili olarak ise son yıllarda olgu serileri şeklinde de olsa TDD'da kullanımına yönelik yayınlar vardır. Weisler ve arkadaşları (7) tarafından yapılan çalışmada bildirilen 5 olgudan yalnızca biri unipolar depresyondur. Bu olguda tedaviye olanzapin eklenmesinin iyilik sağladığı ileri sürülmektedir.

Olanzapin thienobenzodiazepin türevi atipik bir antipsikotiktir. Yarılanma ömrü 24 saatten daha uzundur ve bu nedenle 5-20 mg dozunda günde bir kez verilebilir. Etki mekanizmasının dopamin ve serotonin tip 2 reseptörlerinin bloke edilmesi olduğu düşünülmektedir (7). Shelton ve arkadaşları (8) tarafından yapılan çalışmada olanzapinin TDD'da "yeni bir güçlendirme stratejisi" olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmada fluoksetin tedavisine olanzapin eklenmiş ve bu stratejinin TDD'da etkili olduğu gösterilmiştir. Olgu sayısının az olduğu bu çalışmanın sonuçları dirençli depresyonun topluma olan yükü düşünüldüğünde dikkate değer bulunmuştur. Bu çalışmada olanzapin eklenmesinin olası antidepresan mekanizmasının farmakodinamik sinerji şeklinde olduğu ileri sürülmektedir. Bu konuda da TDD'da noradrenerjik sistemin olası etkinliği için hedef gösterilmektedir.

Bilebildiğimiz kadarıyla yaşlı TDD hastalarında olanzapin kullanımı ile ilgili yayın mevcut değildir. Bunun yanında yaşlı hastalarda değişik tanı gruplarında olanzapinin etkinliği ve özellikle güvenliği konusun-

da bir çok yayın vardır. Bu yayınlarda antidepresan ilaçlarla birlikte de olsa olanzapin kullanımının güvenli olduğu ileri sürülmüştür (10,11,18).

Zimmerman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iyileşme HDÖ puanlarının 7'nin altına düşmesi olarak tanımlanmıştır (5). Çalışmamızda en son değerlendirme noktasında HDÖ puanlarında bu sayının altına düşme olmamıştır. Bu nedenle çalışmada ortaya çıkan klinik sonuçlar tedaviye yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda; tekrarlayıcı depresif bozuklukta "direnç yordayıcı" olarak kabul edilen bir çok etmen dışlanmasına rağmen (kişilik bozukluğu veya distimik bozukluk tanıları almış olmak, 35 yaş altında olmak, hezeyanlara sahip olmak vd.) (19), "önceki depresif ataklara verilen tedavi yanıtı" bazı hastalarda belli tedavi dönemleri için tam olarak değerlendirilememiştir. Bu etmenin dışlanmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak kabul edilmiştir.

Olanzapin eklenmesine bağlı yan etki yoğunluğunun ilk hafta içinde belirgin olduğu anlaşılmaktadır. İlk haftadan sonra yan etkilerin artmadığı hatta dördüncü haftadan sonra başlangıçtaki düzeye gerilediği saptanmıştır. Yaşlılarda yapılan çalışmalarda da benzer bulguların elde edildiği görülmektedir (10,11).

Sonuç olarak; az sayıda olgu ile kontrolsüz ve açık olarak yaptığımız bu çalışmada dirençli depresyon tanısı alan 60 yaş üstü hastalarda standart antidepresan tedaviye olanzapin eklenmesinin tedavi yanıtını güçlendirdiği görülmektedir. Bu çalışmanın bulguları örneklem grubunun yaş ortalaması dikkate alındığında dirençli depresyonu olan "yaşlı" hastalarda atipik antipsikotiklerle yapılacak ekleme tedavileri için dikkate değer bir ön sonuç olarak görünmektedir.

## Kaynaklar:

1. Katz IR. Drug treatment of depression in the frail elderly: discussion of the NIH consensus development conference on the diagnosis and treatment of depression in late life. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29:101-108
2. Schneider LS. Efficacy of treatment for geropsychiatric patients with severe mental illness. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29:501-524
3. Amsterdam JD, Hornig-Rohan M. Treatment algorithms in treatment-resistant depression. *Psychiatric Clin North Am* 1996; 19:371-386
4. Endicott J, Cohen J, Nee J, Fleiss J, Sarantakos S. Hamilton depression rating scale. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:98-103
5. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B. The treatment validity of DSM-III melancholic subtyping. *Psychiatry Res* 1985; 16:37-43
6. Aksoy S, Demirarslan P. Dirençli depresyon tedavisi: bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1995; 6(2):138-143
7. Weisler RH, Ahearn EP, Davidson JR, Wallace CD. Adjunctive use of olanzapine in mood disorders: five case reports. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9:259-262
8. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:131-134
9. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124:2-34
10. Solomons K, Geiger O. Olanzapine use in the elderly: a retrospective analysis. *Can J Psychiatry* 2000; 45:151-155
11. Madhusoodanan S, Brenner R, Suresh P, Concepcion NM, Florita CD, Menon G, Kaur A, Nunez G, Reddy H. Efficacy and tolerability of olanzapine in elderly patients with psychotic disorders: a prospective study. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12:11-18

12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV), Washington DC: The American Psychiatric Press, 1994
13. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23:56-62
14. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4:251-259
15. Shelton RC. Treatment options for refractory depression. J Clin Psychiatry 1999; 60(Suppl 4):S57-S61
16. Nelson JC, Price LH, Jatlow PI. Neuroleptic dose and desipramine concentrations during combined treatment of unipolar delusional depression. Am J Psychiatry 1986; 143:1151-1154
17. Kaskey GB, Nasr S, Meltzer HY. Drug treatment in delusional depression. Psychiatry Res 1980; 2:267-277
18. Madhusoodanan S, Suresh P, Brenner R, Pillai R. Experience with the atypical antipsychotics--risperidone and olanzapine in the elderly. Ann Clin Psychiatry 1999; 11:113-118
19. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI. Characteristics of desipramine-refractory depression. J Clin Psychiatry 1994; 55:12-19