

ZDRAVLJENJE Z ANTIDEPRESIVI PRI STAREJŠIH

Aleš Kogoj

IZVLEČEK

Čeprav je depresija pri starejših lahko povsem očitna, pa je klinična slika pogosto neznačilna. Zavajajoče je prekrivanje simptomov s spremembami pri starejših, ki niso depresivni, ali s spremembami pri demenci. Zato je postavitve diagnoze pri starejših bolnikih pogosto težka.

Depresija, ki se prvič pojavi v starosti, je pogosteje posledica organskih sprememb, neredko so istočasno prisotne druge telesne bolezni ali demenca, kar običajno otežuje zdravljenje. V starosti so pogoste izgube in z njimi povezano žalovanje, ki se lahko sprevrže v depresivno stanje.

Zdravljenje depresije zahteva celovit pristop. S starostjo so povezane spremembe farmakokinetike zdravil, občutljivost za terapevtske in stranske učinke zdravil. Bolniki pogosto prejemajo različna zdravila, ki lahko sprožijo depresivnost ali pa so pomembna zaradi interakcij z antidepresivi.

ZNAČILNOSTI DEPRESIJE PRI STAREJŠIH

Pri nastanku depresije v starosti so lahko pomembni različni dejavniki. S staranjem se zmanjša koncentracija biogenih aminov v možganih. Starejši se večkrat soočijo z izgubami: fizičnimi (slabljene čutov, telesne bolezni in operacije, slabša mobilnost), mentalnimi (spomin, mišljenje, samozaupanje), interpersonalnimi ("prazno gnezdo", smrt partnerja) in socialnimi (upokojitev, manjši dohodki, socialni umik, sprememba bivališča, dom starejših občanov).

mag. ALEŠ KOGOJ, dr. med.

Klinični center Ljubljana

Psihiatrična klinika, Center za klinično psihiatrijo

Študenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

Depresija je najpogostejša psihiatrična motnja starejših ljudi. 1% - 2% starejših izpolnjuje kriterije za veliko depresijo in 2% za distimijo. Simptome depresije ima dodatnih 10% - 27% starejših (1,2). Depresija je zelo pogosta pri telesno bolnih starejših in med oskrbovanci različnih ustanov, kjer je prevalenca 5% - 43% (3,4,5).

Simptomi depresije so pri starejših enaki kot pri mlajših. Kljub vsemu pa je nekaj posebnosti, ki nas lahko zavedejo pri ocenjevanju. Ocena čustvovanja je gotovo med najpomembnejšimi diagnostičnimi kriteriji. Depresivno čustvovanje je prisotno tako pri mlajših kot pri starejših bolnikih. Pogosto je pri starejših čustvovanje plitvejše in dolgotrajnejše kot v mladosti, manj verjetno pa je, da bodo kazali odkrito depresivno razpoloženje. Kljub globoki depresiji lahko starejši delujejo čustveno neprizadeti. Redkeje in težje poročajo o svojem čustvenem doživljanju in neradi omenjajo samomorilna razmišljanja. Bolnika moramo zato vedno povprašati o želji po smrti in samomorilnih razmišljanjih.

Dva izmed treh starejših, ki napravijo samomor, sta depresivna. Glede na število poskusov je število uspešnih samomorov veliko, zlasti v primerjavi z mlajšimi. Količnik samomora s starostjo narašča. V letih 1990-1994 je koeficient samomora v Sloveniji naraščal do starostne skupine 75 - 79 let, ko je dosegel vrednost 71,9 (za moške 136,3) in je tako bistveno presegal povprečje celotne populacije, ki je za to obdobje znašalo 31,1 (6,7,8,9,10). Zmanjševanje količnika samomorilnosti za starejše od 80 let ne pomeni nujno, da je depresivnih bolnikov v tej starostni skupini manj. Nekateri telesno oslabei starejši so namreč že pri vsakodnevnih opravilih, osebni negi in hranjenju odvisni od fizične pomoči svojcev.

Starejši depresivni bolniki pogosteje kot mlajši tožijo zaradi trdovratnih telesnih simptomov, abdominalnih težav, zaprtja, motenj spanja in so pogosteje psihomotorno agitirani. "Hipohondrične" pritožbe navajata dve tretjini bolnikov. Kot začetni simptom bolezni pa so telesne težave prisotne pri 30% starejših bolnikov (11). Pogosto sta prisotna izguba samospoštovanja in občutek izgube pomoči. Pogosteje se pritožujejo zaradi težav s spominom, zbranoostjo ali motenj drugih kognitivnih funkcij (12,13).

Pri starejših je več možnosti za ponovitev depresije kot pri mlajših (14). Vsaka ponovitev pa poveča možnost za naslednje ponovitve in za kronično obliko depresije (15). Flint zato meni, da je potrebno vsako depresijo, ki se prvič pojavi po 60. letu starosti, obravnavati kot ponavljajočo depresijo v mlajšem življenjskem obdobju (16). V Ameriki priporočajo nadaljevanje zdravljenja z antidepresivi še šest mesecev po

doseženi remisiji, če je šlo za prvo epizodo depresije, oziroma eno leto ali več po drugi in naslednjih epizodah depresije (17). Kljub zdravljenju ostane 20% starejših kronično depresivnih (18). Pravilno in zadostno zdravljenje bistveno zmanjša možnost ponovitve depresije in razvoja kronične oblike. Georgotas in sod. so po več kot enem letu vzdrževalne terapije ugotovili petkrat pogostejšo ponovitev depresije pri bolnikih, ki so prejeli placebo (65%), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli fenelzin (13%) (19).

Depresivni starejši pogosto niso deležni ustreznega zdravljenja. Simptomi depresije ostajajo zaradi opisanih posebnosti neprepoznani ali pa si bolniki, njihovi svojci in tudi zdravniki simptome depresije razlagajo kot spremembe povezane s staranjem, kot nujno zlo, za katerega ni pomoči. Bolniki morda ne vedo, da so njihove težave znak bolezni, ki bi jo lahko zdravili. Včasih tudi ne želijo govoriti o težavah, ki se jih sramujejo, kar še podžiga sama depresija. K poznemu odločanju o zdravljenju z antidepresivi pripomorejo še pogosti stranski učinki zdravil. Psihoterapevtske obravnave pa ovira prepričanje, da starejši niso sposobni spremeniti ustaljenega kognitivnega zaznavanja ali vedenjskih vzorcev.

DIFERENCIALNO DIAGNOSTIČNE DILEME

DEPRESIJA IN PSEVDODEMENCA

Depresija je lahko sekundarni znak demence. V začetnih stadijih demence je prevalenca 30% - 60%, kasneje pa upada in znaša v poznejših stadijih bolezni še približno 10% (20). Depresijo pri bolniku z demenco še teže zanesljivo prepoznamo, ker so nekateri simptomi enaki: n.pr. apatija, anhedonija in socialni umik. Antidepresivi izboljšajo razpoloženje, nevrovegetativne simptome in dnevno aktivnost bolnika. Izboljšanja kognitivnih funkcij dementnih bolnikov s spremljajočo depresijo niso potrdili v vseh študijah (21). Demenco povezujejo z motnjami holinergičnega sistema, ki ga lahko še dodatno ovirajo antidepresivi z izrazitejšim antiholinergičnim učinkom.

Lahko pa so motnje kognitivnih funkcij sekundarni znak depresije (sindrom demence, povzročene z depresijo). Pseudodemence ni enotna entiteta, temveč heterogeni klinični sindrom, ki se lahko razvije pri bolnikih z različnimi psihiatričnimi motnjami in pri številnih nevroloških okvarah možganov. Pri mlajših je pseudodemence lahko del osebnostne

motenosti, stresnih in drugih motenj. Pri starejših bolnikih je psevdodemenca običajno del izrazite depresije, ki jo spremljajo retardacija, depresivne blodnje, anksioznost, občutek nemoči in brezizhodnosti. Ob pogovoru izstopajo tipični odgovori, kot so: ne vem, se ne spominjam, ne morem misliti (tabela 1). Psevdodemenca domnevno nastane zaradi porušene regulacije aminergičnega sistema. Je zmerna motnja kognitivnih funkcij, ki se pojavijo med epizodo depresije in minejo, ko depresija izzveni. Običajno izstopajo motnje pozornosti in težave s priklicem informacij. Izkazalo se je, da motnje kognitivnih funkcij pogosto ne izzvenijo povsem. V enem letu se pokaže demenca pri 9% - 25% tistih bolnikov, pri katerih je bila psevdodemenca uspešno zdravljena, kar je več kot pri ostalih starejših. Zdi se, da psevdodemenca lahko napoveduje večjo verjetnost za razvoj demence. Psevdodemenco predstavljajo kognitivne motnje, ki so na eni strani posledica depresije, na drugi strani pa predstavljajo pomemben vzrok možganske okvare. Večina bolnikov pa je verjetno v širokem razponu med obema skrajnostima. Včasih je edina možnost, da izvemo, ali so kognitivne motnje posledica depresije in ali so reverzibilne, ta, da predpišemo antidepresiv (22).

Tabela 1: Psevdodemenca in demenca

	psevdodem.	demenca
predhodne motnje čustvovanja	da	ne
časovno dokaj točno določen začetek, kratko trajanje, hiter razvoj	da	ne
družinski člani zaznajo težave in se zavedajo resnosti problema	da	ne
bolniki se pogosto pritožuje zaradi kognitivnih motenj	da	ne
zgodnje jutranje prebujanje	da	ne
nočno poslabšanje (zmedenost)	ne	da
čustvena labilnost, zbledelost	ne	da
afazija, agnozija, apraksija	ne	da
izkušnje na socialnem področju so v začetnem obdobju ohranjene	ne	da
tavanje	ne	da
trudijo se pri reševanju nalog, veseli so pohvale spominske motnje so za nedavne dogodke	ne	da
izrazitejše kot za davne	ne	da
spominske luknje za določena omejena čas. obdobja	da	ne
motnje pozornosti	ne	da
tipični odgovor	"ne vem"	napačen
orientiranost	"ne vem"	"dom"

DEPRESIJA PRI TELESNIH BOLEZNIH

Starejši imajo pogosto bolezni, pri katerih je depresija del kliničnega sindroma ali pa nespecifičen spremljajoč simptom. Poleg demence so to še razne telesne bolezni, kot so: Parkinsonova bolezen, srčna obolenja, kapi, artritis, bolezni ščitnice in obščitničnih žlez ter rakava obolenja. Demenco in depresijo lahko posnema tudi hiponatrijemija. Že samo virusna infekcija (še posebno gripa) lahko povzroči dramatično spremembo čustvene lege (24). V splošnih bolnišnicah izpolnjuje 5% starejših bolnikov kriterije za veliko depresijo (25,26). Opazili so tudi, da depresija poveča smrtnost, za kar pa ni zadovoljive razlage.

Bolniki z rakavim obolenjem so lahko depresivni zaradi možganskih metastaz, povečanega intrakranialnega tlaka, paraneoplastičnega sindroma z endokrinimi motnjami ali zaradi porušenega imunskega sistema. Depresija pogosto spremlja karcinom pankreasa, želodca in pljuč in se lahko pokaže celo pred telesnimi simptomi bolezni (27,28). Ocenjujejo, da je 25% hospitaliziranih bolnikov z rakom depresivnih.

Šest mesecev po možganski kapi je izpolnjevalo kriterije za veliko depresijo 34% bolnikov (29). Pomembno pa je, da pravočasno zdravljenje lahko uspešno ublaži depresivno razpoloženje, kognitivne in funkcionalne sposobnosti in celo nevrološke motnje (30). Rehabilitacija po kapi je odvisna od ponovnega učenja. Zato ni priporočljiva uporaba benzodiazepinov in sedirajočih tricikličnih antidepresivov, ki vplivajo na spominske funkcije (31).

Depresija se razvije pri 40-90% bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. Pri približno petini bolnikov se razvije depresivna epizoda pred nastopom nevroloških simptomov (27,31).

Z ZDRAVILI POGOJENA DEPRESIVNOST

Različna zdravila, med katerimi so najpogostejša: antihipertenzivi, nevroleptiki, antihistaminiki, analgetiki, sedativi ali antiparkinsoniki, lahko sprožijo ali okrepijo simptome depresije (tabela 2) (32). Izmed antihipertenzivov so pogostejši povzročitelji depresivnosti metildopa (Aldomet), propranolol (Inderal) in reserpin. Starejši bolniki pogosto jemljejo več različnih zdravil iz omenjenih skupin istočasno. Zato je potrebna previdnost pri predpisovanju omenjenih zdravil depresivnim bolnikom (24).

Tabela 2: Zdravila, ki lahko pospešijo nastanek depresivnosti

zdravila centr. živčevja	kardiovaskular. zdravila	antimikrobna zdravila	analgetiki	hormoni
L-dopa	atropin	sulfonamidi	indometacin	kortikosteroidi
karbidopa	digitalis	etambutol	fenacetin	estrogen
amantadin	prokainamid	aminoglikozidi	fenilbutazon	progesteron
benzodiazepini	kvinidin	kvinoloni	opiat	
barbiturati	rezerpin	ciprofloksacin		
kloral hidrat	metildopa			
alkohol	gvanetidin			
fenotiazini	klonidin			
haloperidol	hidralazin			ostala zdravila
metoklopramid	propranolol			
litijev karbonat	indapamid			
karbamazepin	prazosin			disulfiram
valproat	pravastatin			fizostigmin
fenitoin	simvastatin			ciklosporin
sukcinamid				azatioprin
kokain				cimetidin
amfetamini				bromidi

STARANJE

Tudi starejši, ki niso depresivni, lahko tožijo o utrujenosti, težavah s spominom in pozornostjo, oženjem interesov, pojemanjem libida. Zgodnje jutranje prebujanje, ki je značilno za depresijo, težko ločimo od zgodnjega prebujanja, ki je posledica spremenjenega ritma spanja v starosti.

Misli na lastno smrt ali smrt ljubljene osebe so v starosti lahko izrazite (33). Normalna žalost ob izgubi začne bledeti najkasneje po dveh mesecih in uporaba antidepressivov ni potrebna, razen če se žalovanje stopnjuje in se sprevrže v depresijo.

Antidepresive uporabljamo, podobno kot pri mlajših, za zdravljenje depresij in obsesivno-kompulzivnih motenj. Kaže, da so serotoninski antidepresivi lahko uspešni tudi pri lajšanju vedenjskih težav dementnih bolnikov (34). Žal je število ustreznih študij premajhno, da bi jih lahko priporočali za redno klinično uporabo.

Pri zdravljenju depresije pri starejših se uspešno uporabljajo psihoterapevtske metode (vedenjska, kognitivna, psihodinamska terapija in psihoanaliza), elektrokonvulzivna terapija in medikamentozna terapija. V prispevku se bom omejil le na slednjo.

Antidepresivi izboljšajo klinično sliko pri približno 60% starejših bolnikov. Zdravljenje ni nič manj uspešno kot pri mlajših bolnikih. Vendar pa se pogosteje zgodi, da starejši ne prejemajo zadostnih odmerkov dovolj dolgo, bodisi zaradi motečih stranskih učinkov ali pa zaradi podcenjevanja depresije. Nobeden izmed antidepresivov ni bistveno učinkovitejši od ostalih. Zato je izbor prvenstveno odvisen od vrste prevladujočih simptomov depresije, stranskih učinkov, ki jih pričakujemo, in od tega, kateri antidepresiv se je ob morebitnih predhodnih epizodah izkazal kot uspešen. Pri izboru so pomembne tudi spremljajoče telesne bolezni in zdravila, ki jih bolnik že prejema.

SELEKTIVNI ZAVIRALCI PONOVNEGA PRIVZEMA SEROTONINA (SSRI)

Pri starejših bolnikih, zlasti tistih s kognitivnimi motnjami, je zaradi ugodnejšega profila stranskih učinkov bolj priporočljiva uporaba antidepresivov, ki delujejo selektivno na serotoninski sistem, kot so sertralín (Zoloft), fluvoksamin (Avoxin) in fluoksetin (Portal, Prozac, Fluval). Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ne povzročajo ortostatske hipotenzije ali sedacije. Ne poslabšujejo kognitivnih sposobnosti (35). Začetni odmerki so večinoma lahko enaki kot pri mlajših bolnikih. Plazemske koncentracije fluoksetina so pri starejših podobne kot pri mlajših osebah (36).

Od že omenjenih nekoliko odstopa trazodon (Devidon), ki je relativno selektiven zaviralec ponovnega privzema serotonina. Ima anksiolitične lastnosti, sedirajoč učinek in lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo.

REVERZIBILNI INHIBITORJI MONOAMINOOKSIDAZE A (RIMA)

Brez antiholinergičnih stranskih učinkov so tudi inhibitorji monoaminooksidaze (MAO). Pri nas je registriran moklobemid (Aurorix), ki je reverzibilni inhibitor MAO-A. Farmakokinetične lastnosti moklobemida se pri starejših ne razlikuje bistveno v primerjavi z mlajšimi (37,38). Razpolovni čas je daljši pri bolnikih z okvaro jeter (37). Stranski učinki niso pri starejših bolnikih nič pogostejši kot pri mlajših.

Ker MAO razgrajuje dopamin, noradrenalin in serotonin, ne deluje pa na holinergični sistem, lahko pričakujemo, da ne vpliva pomembno na kognitivne sposobnosti. Pri uporabi RIMA pri mladih prostovoljcih ni bilo opaznega poslabšanja kognitivnih funkcij (40). Moklobemid zmanjša kognitivne deficite, povzročene s skopolaminom pri zdravih mladih prostovoljcih (41). Pri starejših prostovoljcih so opazili blažje motnje psihomotornih sposobnosti, ki pa niso pomembno vplivale na sposobnost vožnje avtomobila (42). Ker so pri demenci povečane koncentracije MAO, bi morda lahko pričakovali določeno korist pri uporabi antidepressivov iz skupine inhibitorjev MAO. Pri depresivnih bolnikih z upadom kognitivnih funkcij ali demenco so opazili celo izboljšanje (43,44). Vendar pa je bolj verjetno, da je izboljšanje kognitivnih sposobnosti posledica uspešno zdravljenega depresije kot pa neposredni učinek zdravila. Salzman poroča, da lahko ireverzibilni inhibitorji MAO, podobno kot ciklični antidepressivi, povečajo težave s spominom in zmedenost pri bolnikih z demenco (24).

CIKLIČNI ANTIDEPRESIVI

Klasični triciklični antidepressivi imajo večinoma zmerne do močno izražene antiholinergične stranske učinke (centralne in periferne), antihistaminske stranske učinke (sedacija) in povzročajo alfa adrenergično blokado (posturalna hipotenzija). Ker so pri terciarnih aminih (doksepin - Aponal, Sinequan, amitriptilin - Amyzol, imipramin - Eupramin) stranski učinki izrazitejši, so za uporabo pri starejših manj primerni. Primernejši so sekundarni ciklični antidepressivi, kot je maprotilin (Ladiomil) (tabela 3) (23,27). Zelo malo antiholinergičnega učinka imata tudi mianserin (Miansan) in viloksazin (Vivalan). Začetni odmerki so pri starejših bolnikih praviloma manjši od tistih, ki jih uporabljamo pri mlajši. Ciklični antidepressivi so kontraindicirani pri svežem miokardnem infarktu, prevodnih motnjah srca in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila gvanidinskega tipa s kardiodepresivnim učinkom. Previdnost pa je potrebna pri uporabi pri bolnikih z glavkomom in hipertrofijo prostate (31).

Nekateri bolniki, ki so prejeli antidepresive, so poročali o težavah s spominom za nedavne dogodke (24), kar povežemo z antiholinergičnimi učinki zdravil.

Tabela 3: Stopnja inhibicije muskarinskih receptorjev (23,27)

zdravilo	učinek
ciklični antidepresivi	
amitriptilin (Amyzol)	+++
klomipramin (Anafranil)	+++
doxepin (Sinequan)	++(+)
maprotilin (Ladiomil)	+(+)
trazodon (Devidon)	0
selektivni inhibitorji privzema serotonina	
	0
inhibitorji MAO	
	0
litijev karbonat	
	0
antikonvulzivi (karbamazepin, valproat)	
	0

OSTALA ZDRAVILA

Litijev karbonat, karbamazepin in valproat lahko uporabljamo kot dodatna zdravila, kadar samo z antidepresivom ne dosežemo želenega uspeha. Psihostimulansi (metilfenidat, d-amfetamin) in trijodotironin sicer tudi ne sodijo med antidepresive, jih pa omenjajo nekateri avtorji kot dodatno sredstvo zlasti pri zdravljenju rezistentne depresije telesno bolnih, čeprav je terapevtska učinkovitost vprašljiva.

LITERATURA

1. Blazer D. Depression in the elderly. *New England Journal of Medicine* 1989; 320: 164-166.
2. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL et al. Six months prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980-1982. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41: 959-967.
3. Reynolds CF, Lebowitz BD, Schneider LS. Diagnosis and treatment of depression in late life. *Psychopharmacology Bulletin* 1993; 29: 83-95.

4. Abrams RC, Teresi JA, Butin DN. Depression in nursing home residents. *Clin Geriatr Med* 1992; 8: 309-322.
5. Small GW, Natterson B. The elderly critically ill patient. *Problems in critical care* 1988; 2: 101-115.
6. Virant Jaklič M. Samomor in samomorilni poskus v Sloveniji v letu 1990. Ljubljana: Univerzitetna psihiatrična klinika, 1992: 1-15.
7. Virant Jaklič M. Samomor in samomorilni poskus v Sloveniji v letu 1991. Ljubljana: Univerzitetna psihiatrična klinika, 1992: 1-15.
8. Virant Jaklič M. Samomor in samomorilni poskus v Sloveniji v letu 1992. Ljubljana: Univerzitetna psihiatrična klinika, 1993: 1-15.
9. Virant Jaklič M. Samomor in samomorilni poskus v Sloveniji v letu 1993. Ljubljana: Univerzitetna psihiatrična klinika, 1994: 1-15.
10. Virant Jaklič M. Samomor in samomorilni poskus v Sloveniji v letu 1994. Ljubljana: Univerzitetna psihiatrična klinika, 1995: 1-15.
11. Raskind MA. Depression in the elderly. *Canadian Journal of Psychiatry* 1992; (suppl 1) 37: 4-6.
12. Sunderland T, Lawlor BA, molchan SE, Martinez RA. Depressive syndromes in the elderly: special concerns. *Psychopharmacology Bulletin* 1988; 24: 567-569.
13. Weiss IK, Nagel CI, Aronson MK. Applicability of depression scales to the old old person. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 215-218.
14. Zis AP, Grof P, Webster M, Goodwin FK. Prediction of relapse in recurrent affective disorder. *Psychopharmacology Bulletin* 1980; 16: 47-9.
15. Scott J. Chronic depression. *British Journal of Psychiatry* 1988; 153: 287-97.
16. Flint AJ. The optimum duration of antidepressant treatment in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1992; 7: 617-9.
17. National Institutes of Health. Diagnosis and treatment of depression in late life: the NIH consensus development conference statement. *Psychopharmacology Bulletin* 1993; 29: 87-100.
18. Brodaty H, Harris L, Peters K, et al. Prognosis of depression in the elderly: a comparison with younger patients. *British Journal of Psychiatry* 1993; 163: 589-96.
19. Georgotas A, McCue RE, Cooper T. A placebo-controlled comparison of nortriptylin and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 783-6.
20. Fischer B, Lehl S, Woelk H, Fisher U. Early diagnosis of dementing disorders of old age. In: Meier-Ruge W, ed. *Dementing brain disease in old age*. Basel: Karger, 1993: 35-88.

21. Fuchs A, Hehnke U, Erhart C, Schell C, Pramshohler B et al. Video rating analysis of effect of maprotiline in patients with dementia and depression. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 37-41.
22. Bajulaiye R, Aleksopoulos G. Pseudodementia in geriatric depression. V: Chiu E, Ames D, ed. *Functional psychiatric disorders of the elderly*: Cambridge: Cambridge University Press, 1994: 126-141.
23. American Psychiatric Association. Practice guideline for major depressive disorder in adults. *American Journal of Psychiatry* 1993; 150: 1-26.
24. Salzman C, Van der Kolk B. Treatment of depression. In: Salzman C, ed. *Clinical geriatric psychopharmacology*. New York: McGraw-Hill, 1984: 77-114.
25. Snowden J. The epidemiology of affective disorder in old age. In: Chin E, Ames D, eds. *Functional psychiatric disorders in the elderly*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994: 95-110.
26. Pitt B. Depression in the general hospital setting. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1991; 6: 363-370.
27. Williams GO. Management of depression in the elderly. *Primary care* 1989; 16: 451-474.
28. Whitlock FA. Suicide, cancer and depression. *British Journal of Psychiatry* 1978; 132: 269-274.
29. House A. Depression after stroke. *British Medical Journal* 1987; 294: 76-8.
30. Gonzalez-Torrecillas JL, Mendlewicz J, Lobo A. Effects of early treatment of poststroke depression on neuropsychological rehabilitation. *International Psychogeriatrics* 1995; 7: 547-560.
31. Brodaty H, Anstey K. Treatment of depression in the elderly. In: Chin E, Ames D, eds. *Functional psychiatric disorders in the elderly*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994: 177-220.
32. Fernandez F, Levy JK, Lachar BL, Small GW. The management of depression and anxiety in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: suppl 2: 20-29.
33. Kivela SL, Nissinen A, Toumilehto J et al. Prevalence of depressive and other symptoms in elderly Finnish men. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1986; 73: 93-100.
34. Kunik ME, Yudofsky SC, Silver JM, Hales RE. Pharmacological approach to management of agitation associated with dementia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: suppl 2: 13-17.
35. Altamura AC, Mauri MC. Aspects of treatment of elderly depression. The fluoxetine experience. V: Freeman HL. *The uses of fluoxetine in clinical practice*. Royal Society of Medicine Services, 1991: 53-59.

36. Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, Farid NA, Enas GG, Aronoff GR. Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition. *Journal of Clinical Psychiatry* 1985; 46: 14-19.
37. Stoeckel K, Pfeifen JP, Mayersohn M et al. Absorption and disposition of moclobemide in patients with advanced age or reduced liver and kidney function. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: Suppl 360: 94-97.
38. McGuire, Pereira A, Tiller J. Moclobemide pharmacokinetics in depressed patients: lack of age effect. *Hum Psychopharmacol* 1991; 6: 249-252.
39. Versiani M, Oggero U, Alerwain P et al. A double-blind comparison trial of moclobemide versus imipramine and placebo in major depressive episodes. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 72-77.
40. Hindmarch I, Kerr J. The behavioral toxicity of antidepressants with particular reference to moclobemide. *Psychopharmacology* 1992; Suppl 106: S49-55.
41. Wesnes K, Anand R, Lorscheid T. Potential of moclobemide to improve cerebral insufficiency identified using scopolamine model of aging and dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990; 80: suppl 360: 71-72.
42. Ramaekers JG, Swijgman HF, O'Hanlon JF. The effect of moclobemide and mianserine on highway driving, psychometric performance and subjective parameters, relative to placebo. *Psychopharmacology* 1992; Suppl 106: S562-567.
43. Postuma JU, Vranesic D. Moclobemide in the treatment of depression in demented geriatric patients. *Arch Ther* 1983; 11: 1-4.
44. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R et al. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 148-157.
45. Schneider LS, Olin JT. Efficacy of acute treatment for geriatric depression. *International Psychogeriatrics* 1995; 7: 7-25.
46. Goodwin FK, Prange AJ, Post RM, Muscettola G, Lipton MA. Potentiation of antidepressant effects by L-triiodothyronine in tricyclic nonresponders. *American Journal of Psychiatry* 1982; 139: 34-38.