

ДЕПРЕСИЯ В КЪСНА ВЪЗРАСТ

Особености, затруднения и дилеми

В последния век в световен мащаб е налице стабилна тенденция към застаряване на населението, което носи със себе си нарастващ риск от проява на много присъщи за късната възраст здравословни проблеми, сред които депресия. Това отрежда на геронтопсихиатрия или психиатрията на късната възраст централно място в медицинското обслужване. Тя е сравнително нова област, която възниква преди около 50 години именно в отговор на демографските промени, насърчаващи разрастването на гериатричната медицина.



Милена Пангова,
гм, Даниел
Апталюдис, Мария
Стоянова, гм,
Росица Якимова

УМБААНП „Свети
Наум“, гр. София

Епидемиологичните проучвания откриват сходна честота на депресивното разстройство сред възрастните хора (1 до 4%). Тази честота е по-ниска от съобщаваната за по-младите възрастови групи, но високият абсолютен брой на засегнатите в съчетание със сериозните последици както за тях, така и за техните близки и обществото като цяло, правят заболяването изключително социално-значимо. За депресията в късна възраст (ДКВ) са присъщи по-чести и продължителни епизоди, по-лоша прогноза и тенденция към хронифициране. Дори субсиндромната депресия в тази популация е свързана с тежки затруднения във функционирането, съизмерими с тези при голям депресивен епизод (ГДЕ). Соматичният и неврологичен коморбидитет е по-скоро правило, а прогнозата на

придружаващите заболявания при наличие на афективно разстройство е влошена и се свързва с по-високи нива на смъртност. По-висок е и рискът от реализиран суицид, от последващи когнитивни затруднения и деменции. Всички тези особености изискват задълбочена оценка и комплексен подход.

Етиология

ДКВ може да представлява проява на: вече съществуващо афективно разстройство с депресивни епизоди, с начало в по-ранна възраст; нововъзникнала на този етап от живота депресия; депресия, вторична на системни и неврологични болести. По-малко от 10% от „новите“ случаи на депресия възникват в късна възраст, а 60-75% са асоциирани с те-

лесна болест.

Към възникване на ДКВ преградолагат редица психосоциални неблагоприятности, считани за „очаквани“ за хората в напреднала възраст. Застрашаващи и свързани със загуба житейски събития, съществени финансови затруднения, както и невнезапни, но продължителни (2 години) неблагоприятности – всички са свързани значимо с депресия. Те могат да поемат и функцията на преципитиращи фактори. В късна възраст особено чест такъв е вдовството.

Фамилната история за афективно разстройство има по-малко значение при дебют на депресия в късна възраст. Единственото изключение е БАР, с начало в по-ранен етап от живота, когато наследствеността има голямо влияние. История за депресивно разстройство обаче е несъмнен рисков фактор за изява на ДКВ.

Взаимовръзката между депресия и телесни болести е двупосочна – тежко заболяване може да предизвика депресия и да влоши прогнозата ѝ, а тя, от своя страна, може да влоши изхода от заболяването. Сред рисковите състояния са загуба на зрение и слух, исхемична болест на сърцето, болест на Паркинсон, болест на

Алцхаймер, прояви на съдова болест на мозъка като съдова демения или инсулт, фрактура на тазобедрена става, ХОББ, болкови синдроми с различна етиология. Приемът на голямо многообразие от медикаменти (само малка част от тях включват неселективни β -блокери, калциеви антагонисти, кортикостероиди, бензодиазепини), така често използвани в късна възраст, също е обвързан с по-висока честота на депресия. В тази връзка следва да се упомене и т.нар. съдова депресия, хипотезата за която е издигната още през 90^{те} години на миналия век. Тя отрежда централна роля на съдовата болест на мозъка, която посредством еднична лезия или акумулация на лезии, надвишаващи определен праг, е в състояние да предразположи, преципитира или предизвика ДКВ и е подкрепяна от резултатите от редица образни изследвания.

Клинична картина

Предвид специфичните биопсихосоциални особености, свързани с напредналата възраст, индивидуалните фактори, които имат отношение към етиологията, клиничната презентация и лечебния подход се различават от тези в по-млада. Така психичните разстройства в този етап на живота могат да се проявят с много от сърцевинните черти, характерни за същите заболявания в другите периоди на живота, но много често клиничната им картина се изменя съществено от уникалните условия, характерни за него.

Две от основните различия в клиничната презентацията на ДКВ са минимално оплакване от „депресия“ за сметка на водещи соматични опасения.

Много от възрастните хора възприемат загубите като „очаквани“ и в съответствие с това се оплакват по-малко. С напредване на възрастта все повече negliжират усещането за тъга и доклагват потиснато настроение по-рядко от обективно регистрираното. Така „класическите“ симптоми отстъпват място на раздразнителност, тревожност, телесни оплаквания. При това често прави впечатление несъответствието между хипохондричните опасения на пациентите в депресия и реалното им телесно здраве. В късна възраст те могат да достигнат дори степен на налудна убеденост понякога от абсурдни величини (синдром на Котар). Всъщност някои типове депресия, напр. психотична и някои типове симптоми, напр. психомоторна ажитация или ретардация, набелязано оттегляне, тежка вина, са по-чести сред по-възрастни хора и са асоциирани повече с актуалната възраст, отколкото с възрастта на дебют. Освен хипохондричните и виновеностовите, сред класическите депресивни налудности, характерни за напреднала възраст се подреждат и такива за обедняване и безполезност. При тежка депресия могат да се наблюдават и вербални халюцинации. Те обичайно са под формата на обиждащи и нецензурни забележки във второ лице, а съдържанието им често е съответстващо на настроението.

При депресия в тази възрастова група определено ниво на когнитивни затруднения се регистрира при поне 70% от засегнатите, особено при трудоемки задачи. Клинично към т.нар. псевдодеменция насочват анамнеза за предшестващи депресивни епизоди, потиснато настроение, биологични симптоми, „островчетата на нормалност“, преувеличава-

не и натъртване на оплаквания от страна на паметта, малко усилия при тестване, чести коментари от типа на „не мога да се напъягам“, „твърде трудно е“ на сравнително лесни задачи, отговор на антидепресивно лечение. За съжаление, в последните години стана ясно, че псевдодеменцията може да е предвестник на дементен синдром и регистрираните по време на депресия когнитивни нарушения често персистират и след отзвучаването ѝ, вероятно заради комбинирания ефект на депресията и възрастово обусловените мозъчни промени като атрофия и съдова болест. При това пациентите с ясен когнитивен дефицит при дебюта на депресивния епизод изглежда са с по-висок риск от последваща демения.

Проявата на депресивен епизод може да доведе до граматична акцентуация на преморбидната личност. Предшестващо тревожен и зависим човек може да се гържи театрално и натрапливо. Други поведенчески проблеми, които могат да индицират подлежащо депресивно разстройство сред възрастни хора е късно начало на алкохолна зависимост. Оплакване от самота у човек, който до неотдавна се е справял прилично сам, често придружено от желание да бъде приютен другаде, също следва да насочи към оценка за депресия. Налице е комплексна взаимовръзка между безсъние и депресия. Безсънието може да бъде както предвестник на настъпващ епизод, така и рисков фактор за проявата му. Тъй като инсомния често съпътства остаряването, лесно би могла да бъде пропусната под този знаменател. В действителност е сериозен симптом на депресия, един от последните, които се възстановяват при лечението, и допринасят за рис-

ка от самоубийство при депресия.

Въпреки че суицидните идеи намаляват с възрастта, възрастните със суицидни мисли с по-висока вероятност ще реагират на тях и ще успеят да реализират суицид в сравнение с по-млади хора. Късната възраст е значимо асоциирана с по-решителни и планирани себеувреждащи актове и с по-малко предупредяващи сигнали за намерението. При тях смъртоносният потенциал на себеувреждащите действия е по-висок. Тези пациенти рядко биха приели свръхдоза, само за да привлекат вниманието, да уталожат напрежението или по недоглеждане, така че е необходимо винаги да им се обръща сериозно внимание, тъй като най-често подлежи депресия.

Предшествващото себеувреждащо поведение е най-предиктивно за самоубийство. Към риска добавят и мъжки пол, самота, негативни житейски събития, хроничен стрес, загуба, слаба социална подкрепа, безсъние и др.

Диференциална диагноза

Соматичният коморбидитет и когнитивните нарушения са двата най-съществени фактора, които усложняват диагностицирането и менажирането на ДКВ. Психиатричната оценка в гериатрията изисква методичен подход, който обхваща изследване както на медицинските, така и на неврокогнитивните и психологични прояви при пациента. В диференциално диагностичен план следва да се имат предвид първично психиатрични, сред които афективни, тревожни и психотични

разстройства, соматични и неврологични болести.

При инициалната оценка е важно да се обърне внимание на замъгляване на съзнанието, бързопреходни промени в състоянието и остър неврологичен дефицит с оглед изключване на делир.

БАР с начало в късна възраст не е често срещано явление, но пореден депресивен епизод в рамките на БАР с начало в зряла възраст не е рядкост.

Манифестациите на скърбене и симптомите на депресия се припокриват, но в хода на първата година след загубата проявите на мъка се снижават. Персистирането им и след това насочва към усложняване на скърбта с депресия. Други симптоми, които подсказват за същото са суицидни мисли или желание да не си жив, всепроникваща вина (а не просто угризения за това достатъчно ли е направено, за да се избегне смъртния изход), персистиращо чувство за безпомощност и безнадеждност, „мумифициране“ (поддържане на скърбта посредством запазване на всичко без промяна), психомоторна ретардация.

Връзката между депресия и деменция е многопосочна. Депресията е често срещана при деменция, а хроничната депресия е рисков фактор за деменция. Депресията може да бъде и продромален симптом на деменция. Когнитивните нарушения пък са рисков фактор за изява на депресия. При болест на Алцхаймер честотата ѝ възлиза на 17%, а при съдовите и подкоровите деменции е дори по-висока. Деменцията обичайно започва и прогресира по-плавно в сравнение с депресията. В типичния случай при деменция роднините са

първите, които забелязват проблемите с паметта, докато при депресия обичайно пациентът се оплаква от „слаба памет“. На тестове за формална оценка дементните често опитват да отгатнат отговора, докато депресивните се борят да наберат сили и просто се отказват с „не зная“. Освен това при деменция пациентът често опитва да прикрие паметовите нарушения, докато при депресия напротив – набляга на тях. Неуслужливата памет при депресия обичайно се подобрява с подсказки, докато при деменция – не, тъй като в този случай страда най-ранният етап на паметта – регистрацията, така че информацията на практика не може да бъде закодирана, а не припомнена. Независимо от това паметови затруднения и депресия могат да бъдат ранен признак на болест на Алцхаймер, докато при хронична депресия хиперсекреция на кортизол поради дисрегулация на оста ХХН може да доведе до хипокампадна увреда и затруднения в паметта. При ДКВ се регистрира и т.нар. синдром на езекутивна дисфункция – дефицит не във висшите корови функции, а в езекутивни задачи като планиране, инициране, постоянство при изпълнението и скорост на обработка на информацията особено при необходимост от продължителни усилия. Така клинично тези пациенти изглеждат мудни и неефективни в мисленето, с дупки в паметта и често апатични.

Под внимание следва да се вземат и редица соматични и неврологични заболявания с доказана връзка с депресия.

Инсулт

През първата година след инсулт при

ФАКТ

Пиенето на кафе предпазва от развитието на болестта на Паркинсон.





около 20% от пациентите се изяснява депресия, като рискът е най-висок между 3 и 6 месец и се снижава след 2-3 години. Слединсултна депресия е доказан рисков фактор за когнитивен спад и затруднено функционално възстановяване. Предразполагащи фактори за изява на депресия след инсулт са по-късна възраст, анамнеза за голямо депресивно разстройство, по-голям размер на инфарктната зона, женски пол, резидуален дефицит, говорни нарушения. Депресията също може да предразположи към инсулт вероятно с действието си върху автономните функции и тромбоцитната активация. С мозъчно-съдова болест се асоциира и т. нар. съдова депресия. Сред характеристиките за нея черти са по-малко депресивни идеи и чувство за вина, повече психомоторна ретардация (по-рядко ажитация), по-слаб инсайт, ексекютивна дисфункция с акцент върху плавността на изказа и наименуването и начало обикновено след 60 год.

Болест на Паркинсон

Значими депресивни симптоми се регистрират при около 40% от пациентите с БП в хода на болестта, а при около 12-37% те предшестват двигателните прояви и допринасят за когнитивните нарушения. Депресията при тези пациенти се отличава от първичната депресия по по-ниската честота на тежко изразени негативни идеи като самоупреци, вина, чувство за провал, суицидни мисли, анхедония, загуба на енергия и повече проблеми в концентрацията.

Коронарна болест на сърцето

Скоро след коронарен инцидент при около 15-20% от пациентите се изяснява депресия. Същевременно

сърдечно болни с дори минимални прояви на депресия (подпрагова депресия) имат повишен относителен риск от последваща сърдечна смърт, който се покачва допълнително при разгърнат ГДЕ. Това негативно влияние върху изхода след сърдечен инцидент е изяснено независимо от предшестващото здравословно състояние и се наблюдава в продължение на години след него, но е най-силно в рамките на първата година след ОМИ.

Диабет

Небезизвестен факт е, че болестността от диабет тип 2 нараства с напредване на възрастта, а връзките между диабет и депресия са многопластови и комплексни. Оказва се, че нивото на HbA1c е предиктор на рекурентна депресия. Налице са данни за взаимовръзка между депресия и възникването на усложнения от диабет и лош гликемичен контрол. Болестните диабетни полиневропатии от своя страна, могат да предизвикат депресия. Диабетът може да допринесе и за възникването на болест на малките съдове на мозъка, което води до подкорова енцефалопатия, сходна с тази, наблюдавана при съдова депресия. Това може да доведе до когнитивни нарушения и потиснато настроение.

Рак и болка

Онкологични заболявания и болка са често спътници на късната възраст, а депресията често ги придружава. Депресия може да предшества диагноза карцином особено при засягане на бял дроб и панкреас. Висока честота на депресия е регистрирана и при рак на млечна жлеза и тумори в областта на шията. Противораковите медикаменти също

могат да тригерират депресия, а ракът може да повиши проинфламаторните цитокини, за които е открита връзка с ДКВ.

Диагностичен и терапевтичен подход

Резидуалните симптоми предразполагат към релапс и хроничност. Ето защо целта на лечението е постигане на симптоматична ремисия на всички нива. Това предполага насочване на усилията както към обхващане на свързаните с депресия прояви и рискове (снижаване на риска от себеувреда – суицид или занемаряване; ремисия на всички депресивни симптоми; подпомагане в постигането на оптимално функциониране; превенция на релапс и рекурентност), така и лечение на „целия“ човек, в това число соматичните проблеми.

При първоначалната оценка, освен, разбира се, анамнезата на симптомите и развитието им във времето и изследването на актуалния психичен статус, от значение е и оценката на редица други показатели. Важно е скринирането за когнитивни нарушения, което се провежда лесно с помощта на тестове от рода на MMSE. Физикален преглед според наличните симптоми също е необходим. Лабораторните изследвания трябва да включват хемоглобин и брой еритроцити, които могат да насочат към недоимък на фолиева киселина, витамин B12 или алкохолна злоупотреба. Възрастните хора декомпенсират лесно, тъй като имат ограничен физиологичен резерв, а депресията води до малнутриция и дехидратация. Тези промени настъп-

ват по-бързо, отколкото при по-млади пациенти. Повишените нива на калций понякога водят до депресия. Такива се наблюдават например при първичен хиперпаратиреоидизъм или метастатичен рак, които сами по себе си могат да предизвикат потиснато настроение дори преди поставянето на същинската/подлежащата диагноза. Хипотиреоидизъм може да бъде пропуснат при възрастни, а „апатичен“ хипотиреоидизъм може да бъде сгрешен с депресия.

Антидепресанти (АД) и електро-конвулсивна терапия (ЕКТ) са ефективни в късна възраст, също колкото и в другите етапи на жизнения цикъл. При обмислянето на медикаментозното лечение на ДКВ следва да се имат предвид възрастово обусловените промени във фармакокинетика и фармакодинамика. Най-важното съображение е признаването на факта, че междуиндивидуалните различия във фармакодинамиката са много по-големи при възрастни отколкото при млади индивиди. Обичайно това води до повишена чувствителност към различни странични ефекти при сравнително ниски концентрации на АД, напр. повишен риск от антимиускаринови странични ефекти при употребата на трициклици, нарушени ортостатични реакции, терморегулация и делир, а същевременно отговорът към някои медикаменти може да е понижен. Във фармакокинетичен аспект от съществено значение е редуцираният бъбречен клирънс, пониженият микрозомален метаболизъм (P450 системата), пониженият обем на черния гроб и чернодробния кръвоток, възрастово обусловеният спад в общия албумин и плазменото свързване, намаленото количество мускулна за сметка на мастната тъкан. Ето защо е препоръчително да се

избягват медикаменти, които блокират 1-адренорецепторите, имат антимиускаринови свойства и са твърде седращи или имат изявен ефект върху P450 ензимните системи. Уместно е лечението да започва с ниска доза, която да се повишава постепенно и плавно, да се ограничава до възможния минимум броят на медикаментите и на дневните приеми. В тази възрастова група е необходимо внимание и при промяна в дозата на дълготрайно прилаган АД, тъй като това нерядко може да доведе до релапс дори при хора, които са били стабилни с години.

Всички антидепресанти са ефективни за повлияване на ДКВ. Ето защо подходът в избора на конкретен медикамент следва да включва обмисляне и взимане под внимание на поносимост, безопасност, възможни странични ефекти, лекарствени взаимодействия и противопоказания.

Като цяло, някои общи препоръки могат да бъдат обмислени. СИСТ като едни от най-често използваните медикаменти, не предизвикват седация. Това снижава риска от падания, особено опасни в напреднала възраст. От тях сертралин, циталопрам и есциталопрам са с най-нисък потенциал за ангажиране във взаимодействие със системата P450 и често са препоръчвани като средство на избор в лечението на ДКВ. Възможни рискове при тяхната употреба са несомния, тревожност и/или ажитация. Тъй като са свързани с риск от кръвене, при възрастни хора на лечение с НСПВ, аспирин или история за предшестваща язва или кръвоизлив е уместно да се прилагат съвместно с гастропротективни медикаменти. В допълнение могат да предизвикат синдром на нарушена секреция на

АДХ, изявяващ се с летаргия, умора и нарушения в съня, главоболие, мускулни крампи – симптоми, които се припокриват с тези на депресията. Рискът от изявата му нараства с напредване на възрастта, женски пол и медикаменти, понижаващи нивата на натрий в кръвта. Оказват обаче минимално влияние върху когнитивните функции.

Венлафаксин действа като СИСТ с минимален ефект върху цитохром 2D6. Той е също като цяло добре понасян, стига дозата да се титрира постепенно. Все пак с него е известен рискът от хипертензия, а при възрастни и от постурална хипотензия. Не се препоръчва при известни кардиологични заболявания, предразполагащи към аритмии.

Подобно на него Миртазапин има минимално влияние върху цитохром 1A2, C9 и 2D6. С него са възможни и антихистаминови ефекти като седация и покачване на теглото, ретенция на урина при възрастни мъже.

Трицикличните антидепресанти, макар ефективни, са като цяло не-препоръчителни заради изявените рискове от антимиускаринови и антихистаминови странични ефекти, кардиотоксичност, която при предозиране може да доведе до фатална сърдечна аритмия, постурална хипотензия. При наличие на придружаващи заболявания е необходимо да се внимава и за делир.

Налице са известни данни, че при съдова депресия е разумно добавянето на вазопротективни агенти (добавяне на нимодипин към АД е довело до скъсяване на времето до постигане на ремисия и удължаване на периода до релапс).

ЕКТ е лечение от първа линия при тежко изразено разстройство и

особено при тежка ажитация, живото-застрашаващ ступор, суицидалност, контраиндикации за медикаментозно лечение, неповлияване или ексцесивни странични ефекти от медикаменти. Като цяло е ефективно и безопасно. Деменция не е противопоказание.

С различна степен на успех са прилагани и различни видове психотерапевтични намеси, транскраниална магнитна стимулация.

Препоръчва се поддържащото лечение да е с продължителност от минимум година при първи епизод, две години при втори и три години при трети или последващ. При психотична депресия приемът на антипсихотик обикновено е за 6 месеца с последващо постепенно преустановяване, ако пациентът е добре. Налице са значителни данни, че приемът на медикаменти предпазва от релапс. Както и при останалите възрастови групи общото правило е поддържащата доза на антидепресанта да е възможно най-близо до тази, довела до възстановяване. ■

Книгопис:

1. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC et al. "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(10): 915-22.
2. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC et al. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(4): 562-5.
3. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005; 365(9475): 1961-70.
4. Allain H, Schuck S, Mauditt N. Depression in Parkinson's disease. *British Medical Journal*. 2000; 320: 1287-8.
5. Aziz R, Steffens DC. What are the causes of late-life depression? *Psychiatry Clin North Am*. 2013; 36(4): 497-516. Doi: 10.1016/j.psc.2013.08.001.
6. Baldwin RC. Delusional depression in elderly patients: characteristics and relationship to age at onset. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1995; 10: 981-5.
7. Baldwin RC, Chiu E, Katona C, Graham N. Guidelines on depression in older people: practising the evidence. Under the auspices of the World Psychiatric

Association Sections of Old Age Psychiatry and Affective Disorders. 2002. Martin Dunitz. London.

8. Baldwin RC, Anderson D, Black S et al. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18: 829-38.
9. Baldwin RC. Is vascular depression a distinct sub-type of depressive disorder? A review of causal evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20: 1-11.
10. Baldwin RC. *Depression in later life*. ed. 1. 2010. Oxford University Press, NY, US.
11. Berra C, Torta R. Therapeutic rationale of antidepressant use in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007; 44(Suppl.1): 83-90. Doi: 10.1016/j.aechger.2007.01.12.
12. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *Journal of gerontology: Medical Sciences*. 2003; 58A: 249-65.
13. Blazer DG, Hybels CF. Origin of depression in later life. *Psychological Medicine*. 2005; 35: 1241-52.
14. Brodaty H, Luscombe G, Parker G et al. Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord*. 2001; 66(2-3): 225-36.
15. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(6):587-95.
16. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1147-56.
17. Copeland JRM, Beekman ATF, Dewey ME et al. Depression in Europe: geographical distribution among older people. *BJPsych*. 1999; 174: 312-21.
18. Culang-Reinlieb ME, Johnert LC, Brickman AM et al. MRI-defined vascular depression: a review of the construct. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26(11): 1101-8.
19. Dines P, Hu W, Sajatovic M. Depression in later-life: an overview of assessment and management. *Psychiatr Danub*. 2014; 26(Suppl. 1): 78-84.
20. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1992; 55: 768-73.
21. Eht U, Bronnick K, Leentjens AF et al. Depression symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21(3): 252-8.
22. Evans DL, Charney DS, Lewis L et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biological Psychiatry*. 2005; 58: 175-89.
23. Lotrich FE, Pollock BG. Raging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2005; 45: 1106-22.
24. Maraldi C, Volpato S, Penninx BW et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and incident depressive symptoms among 70- to 79-year-old persons: the health, ageing, and body composition study. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1137-44.
25. Paranthaman R, Baldwin RC. Treatment of psychiatric syndromes due to cerebrovascular disease. *Int Rev Psychiatry*. 2006; (185): 453-70.
26. Penninx BW, Beekman AT, Honig A et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(3): 221-7.
27. Prince MJ, Harwood RH, Thomas A et al. A prospective population-based cohort study of the effects of disablement and social milieu on the onset and maintenance of late-life depression. *The Gospel Oak Project VII*. 1998; 28: 337-50.
28. Prince MJ, Beekman ATF, Deeg DJH et al. Depression symptoms in late life assessed using the EURO-D scale: effect of age, gender and marital status in 14 European centers. *BJPsych*. 1999; 174(4): 339-45.
29. Rovner BW, Castlen RJ, Hegel MT. Preventing depression in age-related macular degeneration. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(8): 886-92.
30. Simple D, Smyth R. Chapter 14: Old age psychiatry: in *Oxford handbook of psychiatry*. 3rd ed. 2013. Oxford University Press. Oxford, UK.
31. Spina E, Scordo MG. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. *Drugs aging*. 2002; 19: 299-320.
32. Tarangano FE, Bagnatti P, Allegrì RF. A double-blind, randomized clinical trial to assess the augmentation with nimodipine of antidepressant therapy in the treatment of vascular depression. *Int Psychogeriatr*. 2005; 17: 487-98.
33. Taylor D, Paton C, Kerwin R. *The Maudsley prescribing guidelines*. 9th ed. 2007. Informa Helath Care. London.
34. Taylor WD. Depression in the elderly. *N Engl J Med*. 2014; 37: 1228-36.
35. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A et al. Antidepressants versus placebo for depressed elderly (Cochrane Review). *The Cochrane Database for Systematic Reviews*; 2001; 2: CD000561.
36. Wollmer MA, Muller-Spahn F. Pharmacotherapy of the elderly. *Ther Umsch*. 2009; 66: 459-465. doi: 10.1024/0040-5930.66.6.459.