

Geriatrik Hastalarda İki Uçlu ve Tek uçlu Depresyon Tedavi Yönetimi

Işın Baral Kulaksızoğlu¹

ÖZET:

Geriatrik hastalarda iki uçlu ve tek uçlu depresyon tedavi yönetimi

Major depresyon distimik bozukluk eşik altı depresyonlar 65 yaş sonrasında en sık görülen psikiyatrik bozukluklardır. İki uçlu bozukluk zemininde depresyon ise ya yaşlanan eski hastalar yada ilk atağını ileri yaşta geçiren hastalar olarak karşımıza çıkar. Yaşlı kişilerde tedavinin en önemli basamağı olası tıbbi nedenlerin sorgulandığı etyolojik araştırmadır.

Farmakolojik tedavi de ise antidepresanlar mizaç düzenleyicileri elektrokonvulsif terapi ve çeşitli güçlendirme tedavileri uygulanabilir. Tedavi yanıtı gençlere göre daha geç ortaya çıkabilir. Bu arada polifarmasiden, başta antikolinerjik etkiler olmak üzere yan etkilerden kaçınmak önemlidir. Yaşlılık depresyonunda birinci sırada serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) önerilir. Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) de kullanılabilir.

Lityum, valproat, karbamazepin gibi duygudurum dengeleyiciler gençlere göre düşük dozlarda kullanılmalı ve çok çabuk toksik olabilecekleri akıld tutulmalıdır.

Yaşlı iki uçlu depresyon tedavisinde yeterince çift kör randomize çalışma olmaması uzlaş raporlarının yetersizliği önemli bir eksiklik olarak görülmektedir.

Anahtar sözcükler: geriatrik toplum, iki uçlu bozukluk, tek uçlu

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S33-S36

ABSTRACT:

Management of bipolar and unipolar depression in geriatric population

Major depression, dysthymic disorders and subclinical depressions are common psychiatric problems after the age of 65. Bipolar depression in elderly, however, is either an aging previous patient or someone whose first attack has appeared on late life. The first step of treatment in the elderly depression is the investigation of the etiology for excluding any medical background.

Treatment involves pharmacological agents such as antidepressants and mood stabilizer drugs, electroconvulsive therapy and various enforcement therapies. Response to drug therapy maybe more delayed than younger patients.

Polypharmacy, and especially those drugs with anti-cholinergic properties should be avoided. The first line treatment of choice for geriatric depression should be serotonin-uptake-inhibitors (SSRI's). Serotonin- noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRI) may also be used.

Mood stabilizers such as lithium, valproate, and carbamazepine should be utilized in much lower doses in older people, keeping in mind that they can easily be toxic.

Insufficient double blind, randomized studies on the treatment of bipolar depression treatment in the elderly and the inadequacy of guidelines are the major downsides in this situation.

Key words: geriatric population, bipolar disorder, unipolar

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S33-S36

¹Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Yaşlılık Psikiyatrisi Birimi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Yaşlılık Psikiyatrisi Birimi, İstanbul-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: isinbaral@yahoo.com

GİRİŞ

İleri yaşlarda depresyonun yaşam boyu yaygınlığı %10-20 civarında belirlenmiştir. Huzurevleri ve bakımevlerindeki sıklığı ise %25'e kadar çıkan bir hastalıktır (1). Major depresyon gençlere göre daha az ama DSM-IV'e göre majör depresyon kriterlerini doldurmayan, eşikaltı ya da minör depresyon olarak adlandırılan klinik sendromlar ise daha siktir. Toplamda yaşlı nüfusunun üçte ya da dörtte birini etkiler. Depresyon yaşlıda hem yaşam kalitesini etkilemektedir hem de fiziksel hastalıklarla yakından ilişkili olup onların, mortalite ve morbiditesinde de değişmelere neden olmaktadır (2). Bununla birlikte yaşlılıkta sık görülen Alzhiemer demansı gibi nörodejeneratif süreçlerin de önemli bir eşlikçisidir (3).

Yaşlılarda depresif belirtiler daha silik, daha kronik ve atipik seyirler gösterir bu da tanı aşamasında gecikmelere neden olur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 75 yaş üstü 1070 kişinin taranmasında %16 oranında ciddi depresif belirti bulunmuş ancak bu

kişilerden sadece %8'inin bir antidepresan kullanmakta olduğu tespit edilmiştir (4). Bu denli yaygın bir soruna ait tedaviler ise maalesef o kadar gelişmiş değildir. Tedavi ile ilgili başlıca sorunlar arasında; mevcut ilaçların genç gruplarda geliştirilmiş olması, yaşlanan beyindeki depresif süreçlere ait mekanizmaların yeterince araştırılmamış olup gençlerdeki ile aynı olduğunun varsayılması, ilaçların yan etkilerine yaşlıların çok daha duyarlı olması ve bu ilaçlara yaşlıların daha geç yanıt vermesi sayılabilir. Ayrıca yaşlıda eşlik eden fiziksel ve nörodejeneratif hastalıklarla da etkileşimi tedavi direncine sebep olmaktadır.

Tek uçlu Depresif Spektrumda Tedavi

Yaşla birlikte meydana çıkan vücuttaki değişiklikler ilaçların farmakodinamiğini ve farmakokinetiğini etkilemektedir Serebral atrofının varlığı, beyaz madde ve hedef reseptör değişiklikleri de ilaçların etki ve yan etki potansiyellerini değiştirir.

Aşağıda ilaçların etkileri ile ilgili çeşitli faktörler sıralanmıştır (5,6).

*Gastrik Ph artışı,

*gastrik boşalmanın gecikmesi,

*absorbsiyon yüzeyinin azalması,

*total vücut kütlelerinin azalması,

*vücut yağının azalması,

*genel metabolizma yavaşlaması,

*vücut suyunun azalması,

*plazma albüminin azalması,

*karaciğer kütlelerinin azalması ve metabolizmasının değişmesi, Faz I metabolizma %30-50 düşer. Faz II metabolizma yaşla değişmez.

*böbrek aktivitesinin- glomeruler filtrasyon ve böbrek tübuler fonksiyonlarının azalması

Yaşlılık depresyonunda ilaç verilirken faydalı olmak kadar "zarar vermemek" de amaçlar arasındadır.

Dikkat edilecek faktörler (7-9):

*Hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyon düzeyinin ölçülmesi ve EKG çekilmesi

*Ek fiziksel hastalıklarının özelliklerinin bilinmesi Örn: parkinson hast veya KOAH, aritmi, prostat hipertrofisi, glokom, gibi antidepresanlarla durumu değişebilecek hastalıkların bilinmesi

*Hastanın halen kullandığı ve ilaç etkileşimine girebilecek ilaçların bilinmesi

*Dahili kontrollerinin rutin olarak devam edilmesi; özellikle yemek yemeyen, dehidrate hastalarda önemlidir.

*Gerekli olmayan ilaçların kesilmesi

*Mümkün olan düşük dozlarda başlanması ve dozun kontrollü bir şekilde artırılması

*Hastanın ve yakınının tedavinin olası yan etki ve etkinlik profili hakkında bilgilendirilmesi

*Birden fazla psikotrop ilacı aynı anda başlamakten kaçınılması

*Benzodiazepinleri gerek ek ilaç olarak gerekse tek başına yaşlı hastalara vermekten kaçınmak; özellikle uzun etkili benzo diazapinlerin düşme ve deliryum riskini artırdığı bilinmektedir

Antidepresan ilaç grupları arasında yaşlı hastalarda çok dikkatle kullanılması gerekenler trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlardır.

Amitriptiline, İmipramine, Maprotilline, Clomipramine iyi bir antidepresif etkinliğe sahip olmalarına rağmen yan etki profilleri nedeni ile yaşlı hastalarda kullanımda ilk tercihler arasında kesinlikle olmamalıdır. Güçlü sedasyon yapmaları yaşlıda sersemlik ve düşmeğe, istenmeyen kırıklara neden olabilir. Aşırı sedasyona bağlı beslenme ve hidrasyon bozulmaları da olabilir. TCA'ların güçlü antikolinergik yan etkileri vardır. Bu da kardiyak out putun azalmasına neden olacak taşikardilere neden olabilir. Kardiyak kontraktibilitiyi azaltırlar. Aritmi ve postdural hipotansiyona yol açarlar. Konfüzyonel durumun ortaya çıkması, ağız kuruması ve buna bağlı diş protezi kullanım zorlukları, üriner retansiyon ve prostat hipertrofisi belirtilerini arttırması, glokomu kötüleştirilmesi, kabızlık ve buna bağlı sorunları arttırması bu ilaçların yaşlılarda kullanımını kısıtlamaktadır (5,7,8).

Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve ikinci kuşak anti-depresanlar (venlafaxine, duloksetin mirtazapin, trazodon) ise görece daha güvenli bir şekilde kullanılabilirler (9,10).

Bu grup ilaçlar yaşlı hastalarda trisikliklere eş miktarda ama güvenli antidepresan yanıt sağlamaları, görece daha tahammül edilebilir yan etki profilleri, doz aşımında daha güvenli olmaları ve ilaç etkileşimine daha az girmeleri sebebi ile daha rahat kullanılırlar. Dikkat edilmesi gereken diğer bir noktada ise 90 yaş civarında etkinliği gösterilmiş bir antidepresan ilacın bulunmamasıdır (11-13).

Özellikle sertralin ve sitalopram yaşlılarda en sık çalışılmış olanlardır ve bazı uzlaşılı kılavuzlarında yaşlılık depresyonunda ilk seçenek olarak gösterilmişlerdir. Sertralinle yapılan çalışmalarda diyabet, artrit gibi tıbbi eş hastalıklarda ilaç etkinliğinin değişmediği de görülmüştür. Öte yandan bir araştırma da sertralinin, hastalık yinelemesi veya koruma açısından etkinliğinin kalmadığı da görülmüştür. Sitalopram ile küçük ölçekli pozitif çalışmalar olsa da 75 yaş üstündeki depresif hastalar açısından plasebodan farksız olduğu bulunmuştur (14,15).

Essitalopramda bu ilaçlara benzer etkinlikte olduğu düşünülp ilk tercih grubuna konabilir ancak 2 çift kör randomize kontrollü çalışma (ÇKR) negatif sonuç vermiştir. İlaç etkileşiminin yüksek olması nedeni ile fluvoksamin ve görece yüksek antikolinergik etkinliği ile paroksetin yaşlıda ilk seçenek olmamalıdır (15,16).

İlaçların düşük dozda başlanması önerilir ama uygun yanıt alınabilmesi için mutlaka tahammül edilebilen en yüksek doz yaşlıda da denenmelidir (17). SSRİların yaşlılık depresyonunda hangisinin daha etkili olduğuna dair sınırlı karşılaştırma çalışmaları yoktur.

Venlafaksin, duloxetine, milnasipran SNRI (serotonin noradrenalin reuptake inhibitörü) grubu antidepresanlardır. Hem serotonin hem noradrenalin arttırmaları antihistaminik ve antikolinergik etkilerinin olmaması avantajdır. Yaşlıda bu ilaçların etkilerini tamamen ortaya koyacak yeterli sayıda ÇKR çalışma yoktur. Ancak venlafaksin SSRI ile karşılaştırmalı çalışmalarında benzer etkinlik bulunmuştur, yaşlılarda etkili ve iyi tahammül edildiğini gösteren veriler de mevcuttur (18,19). Yan etki profilleri açısından hipertansiyon ağız kuruluğu, sersemlik gibi belirtilere dikkat ederek SSRİ'lara yanıt vermeyen yaşlılarda tercih edilebilir. Özellikle nöropatik ağrı üzerine etkileri nedeniyle duloksetin ağırlı depresyonda seçilebilir. Yaşlılarda duloksetinin depresyon tedavisinde etkin olduğuna dair 2 çalışması vardır. Bu çalışmalarda duloksetinin medikal eşanlılıktan etkilenmediği ve kognisyonu bozmadığı gösterilmiştir. Yaşlıda en sık yan etki ağız kuruluğudur (20).

NaSSA (Noradrenergic and specific serotonergic antidepresants): Mirtazapin, presinaptik alfa 2 reseptör antagonist etkisi ile adrenergik aktiviteyi artırır. Sedasyon ve iştah artırıcı etkisi mevcuttur. Yaşlıda kullanımında SSRI ve TCA'lar kadar etkili olduğu ve iyi tolere edildiğine dair çalışmalar mevcuttur. Yine demanslı hastalarda olumlu bir açık nitelikte etkinlik çalışması vardır. Uyku verici ve iştah artırıcı etkisi yaşlıda bir avantaj olabilir. Yeterli veri olmasa da kombine kullanımı da klinik uygulamada yaygındır (21).

SAGİ (Serotonin Antagonisti Gerilim İnhibitörleri): Trazodon, yaşlı hastalarda uykunun sağlanması ve demanslı hastalarda ajitasyon kontrolü için kullanılmaktadır. Yaşlılarda oksidatif metabolizmalardaki bozulma nedeni ile hem yarı ömrü uzun hem klirensi düşüktür. Aritmi yan etkisi ile akut kalp hastalığı olan yaşlıda uygun değildir. Gençlerde sık yan etkisi olan pirapizme yaşlılarda rastlanmaz (22).

Atipik antipsikotikler: Bu grup ilaçlar genç hastalarda dirençli majör depresyon destekleme tedavisinde kullanılsa da yaşlı kişiler için veri yoktur. Ayrıca nedeni tam açıklanamasa da demanslı yaşlılarda atipik antipsikotiklerin inme ve ani ölüm riskini ciddi oranda artırdığı bilinmektedir, bu ilaçların QT uzaması ve diyabetojenik etkileri de göz önüne alındığında yaşlıda çok dikkatle seçilmiş durumlarda kullanmak gerekir (23).

Diğer ilaçlar milnasipran, bupropiyon, reboksetin ve tianepetine gibi ülkemizde mevcut antidepressanların geriatrik depresyon tedavisinde etkinliği hakkında öneri oluşturabilecek bir veri bulunmamaktadır.

İlaç Yan Etkileri

SSRI'ların yaşlıda kullanımında beklenen bradikinezi bulantı ve kusma, ishal, iştah azalması, uykusuzluk, baş ağrısı, cinsel disfonksiyon ve titreme yapma tarzında yan etkiler de görülebilir. Yine yaşlı hastalarda fluoksetin gibi bazı SSRI'ların ekstrapiramidal sistem belirtisi de sık görülür. Ancak yaşlıda gençlerden farklı olarak uygunsuz ADH salınımına bağlı olarak monitörizasyon gerektiren veya deliryuma neden olan hiponatremi görülebilmektedir. Kadın hastalar, diüretik kullanan ya da tuzsuz diyet yapan hastalarda risk daha fazladır. Aspirin ya da başka antiagregan kullanan hastalarda trombositlerdeki serotonin aktivitesinin bozulmasına ikincil gelişebilecek kanama riskine dikkat edilmelidir. Yaşlı kadın hastalarda osteoporozu artırabilir, takip gerekir. Esansiyel tremoru olan hastalarda artan titremeler yaşam kalitesini bozabilir. Düşme riskinde artış mutlaka akılda tutulmalıdır (14-16).

Antipsikotik kullanımı: Geriatrik depresyonda antipsikotik augmentasyonu ya da sürdürüm tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yapılmış ÇRK (çift kör randomize kontrollü) çalışma yoktur. Hekimin deneyimi ve muhtemel yan etkilerin iyi değerlendirdiği bir şekilde kullanılabilir.

Elektro Konvülsif Terapi

EKT tedaviye dirençli, medikal sorunlar nedeni ile acil tedavi gerektiren, anoreksik, tedavi uyumu bozuk ve ciddi özkiyim riski olan yaşlı hastalarda yüksek düzelleme oranlarına sahiptir. Bellek sorunlarını azaltmak amaçlı non dominant hemisferden tek taraflı uygulanması önerilir. Konfüzyon kontrolü açısından tedavi sırasında tüm ilaçların kesilmesi önerilir. Teknikler konusunda konu ile ilgili detaylı derlemelere bakılabilir (23,24).

Yaşlılık depresyonunun ilaçlarla akut tedavisinde yanıt geç çıkabilir 6-8 hafta beklemek uygundur. Dozu etkili ve tolere edilebilen maksimum düzeye çıkmak gerekebilir. Hastanın ilk haf-

talarda Na (sodyum) seviyesi takibi gerektirebileceği unutulmalıdır.. Önce haftalık daha sonra aylık takipler önerilir. Tedavi dozu ile 6-12 ay daeme uygundur. İki ya da daha fazla atak öyküsü olanlarda en az 3 yıllık idame tedavi önerilir (25).

İki uçlu Bozukluk Tedavi Yönetimi

Bu konuda bir öneri getirmek yapılmış çift kör randomize çalışmaların olmaması nedeniyle zordur. Gençlerdeki verilere dayalı sağduyulu bir tedavi yaklaşımı oluşturmak gerekir.

Yaşlılıkta iki uçlu bozukluğu iki başlıkta değerlendirmek uygundur; yaşlanan iki uçlu hastalar ki genetik yakınlığı olan ve genç yaşlardan itibaren atakları olan hastalar ve ilk atağını ileri yaşta geçiren hastalar. İkinci grupta bu durumu tetikleyen nörodejeneratif, vasküler yada medikal hastalık sıklıkla bulunur. Bu nedenle tedavini ilk adımı altta yatabilecek hastalıkların araştırılmasıdır. Nörogörüntüleme ve nöropsikiyatrik değerlendirme önem taşır.

Yaşlanan iki uçlularda manik ataklar azalırken depresif ataklar artma eğilimindedir. İlk mani atağını yaşlılıkta geçiren hastalar için depresif dönemlerle maniye kadar aradaki uzun latent dönemi genetik yakın kişilerde normal yaşlanmanın dejeneratif süreçlerine bir tepki olarak da değerlendiren araştırmacılar da vardır (26,27).

Hipomanik ve manik atakların tedavisi

Akut tedavide ilk tercih olarak nöroleptik ilaçların yüksek potensli olanlarının kullanımı önerilir (28).

Risperidon 1-4 mgr gün

Olanzapine 2.5-10 mgr gün

Haloperidol 1-2 mgr gün önerilir. İlaç yan etkileri takip edilmelidir.

Sedasyon amaçlı ketiapin de 50-400 mgr dozunda uygulanabilir. Ancak nöroleptik grubu ilaçların her türlü yan etkisine yaşlılar aşırı duyarlıdır. Düşme, diskinezi, kardiak sorunlar, parkinsonizm, konfüzyon gibi yan etkilere dikkat edilmelidir (28,29).

Lityum genç yaştaki iki uçlu hastalarda altın standart olsa da yaşlıda kullanımı oldukça zordur. 150 mgr gibi düşük dozlarla başlamalı yakın takip edilmelidir. Genellikle 300-600 mg yeterli olmakla birlikte yaşlıda 900 mg geçilmemelidir.

0.3-.07 mmol/Elt gibi doz aralığı yaşlıda yeterli olabilir. Yaşlılarda dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta lityumun normal doz aralığında da toksik olabileceğidir. Mutat yan etkileri dışında ekstrapiramidal sistem belirtisi kognitif küntlük ve düşme, deliryum ve kardiak ritm sorunları gibi ek yan etkiler görülebilir. Yaşlılıkta sık kullanılan diüretik ve antienflamatuar ilaçlarla da etkileşimine dikkat etmek gerekmektedir (30).

Valproat ikinci sırada seçilebilecek ilaçtır ancak yine geriatrik iki uçlu hastalarında kullanımı ile ilgili yayınlamış çalışmalar sınırlıdır. 500 mgr gün ile başlayıp kan düzeyi takibi uygundur. Hepatotoksisite, sedasyon, kilo alımı ve parkinsonizm gibi ciddi yan etkileri olabilir. İlaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Demanslı hastalarda beyinde atrofiyi artırdığı şeklinde yeni çalışmalar

vardır (31).

Karbamazepin, yeterli veri olmamakla birlikte 2. veya 3. seçenek olarak denenebilir. İlaç etkileşimi kardiovasküler sistem, karaciğer fonksiyonları ve hematolojik sistem yan etkileri ve hiponatremi açısından dikkatle izlenmelidir. Başlangıç dozu 200

mg/gün olmalıdır (32).

Okskarbamazepin topiramate gabapentin ve lamotrijin gibi duygudurum düzenleyici olarak kullanılan diğer ilaçların yaşlı hastalarda kullanımına yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Kaynaklar:

- Chiu E, Ames D, Draper B, Snowden J. (1999) Depressive disorders in the elderly: a review In (Eds. Maj, M, Sartorius, N. Depressive Disorders John Wiley & Sons Ltd. 313-363.
- Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider L. et al. Consensus statement. Diagnosis and treatment of depression in late life. JAMA 1997;278:1186-90.
- Blazer D, Williams CD. Epidemiology of dysphoria and depression in an elderly population. Am J Psychiatry. 1980;137: 439-44.
- Kulaksızoğlu IB, Gurvit H, Polat A, et al. Unrecognized Depression in Community-Dwelling Elderly in Istanbul. Int psychogeriatrics 2005;17:303-12.
- Bernstein JG: Pharmacologic management of the elderly patient.(1984) İn Bernstein JG(ed): Clinical psychopharmacology, ed 2. Boston, John Wright-PSG, pp 233-56.
- Abernathy DR: (1992) Psychotropic drugs and the aging process: pharmacokinetics and pharmacodynamics, in Clinical Geriatric Psychiatry, 2nd edition. Edited by Salzman C. Baltimore, MD, Williams&Wilkins, p 61-76.
- Alexopoulos GS.(1992) Treatment of depression , in Clinical Geriatric Psychiatry, 2nd edition. Edited by Salzman C. Baltimore, Md, Williams& Wilkins, pp 137-74.
- Bressler R, Katz MD. Drug therapy for geriatric depression. Drugs Aging 1993;3:195-219.
- Flint AJ. Recent developments in geriatric psychopharmacotherapy. Can J Psychiatry 1994;39:9-18.
- Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, et al. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age. Am J Ger Psychiatry 2004;12:342-57.
- ReynoldsCFIII, LebowitzBD, SchneiderLS. The NIH consensus development conference on the diagnosis and treatment of depression in late life: an overview. Psychopharmacol Bull 1993;29:83-5.
- Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS et al. Diagnosis and treatment of depression in late life: consensus statement update. JAMA 1997;278:1186-90.
- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000;58:19-36.
- TaylorWD, Doraiswamy PM. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future. Neuro- psychopharmacology 2004;29:2285-99.
- Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, et al. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev 2005(3):CD000561.
- Bains J, Birks JS, Denning TR. The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. Cochrane Database Syst Rev 2005(3):CD003944.
- American geriatrics society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. The American geriatrics society expert panel 2012 doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x
- Mahatapa SN, Hackett D. A randomized, double blind, parallel group comparison of venlafaxine and dothiepine in geriatric patients with major depression. Int J Clin Pract 1997;51:209-13.
- Wilson K, Mottram P et al. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. Cocrane database Syst rev. 2001(2); CD 000561
- Raskin J, Wiltse CG, Siegal A et al: Efficacy of duloxetine on cognition, depression and pain in elderly patients with major depression: 8 week double blind placebo controlled trial. Am. J Psychiatry 2007;164:900-9.
- Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE et al. Double blind randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. Am J Geriatr Psychiatry 2002;10:541-50.
- Gerner R, Estabrook W, Stuer J. et al. Treatment of geriatric depression with trazadone , imipramine and placebo. J Clin Psychiatry 1980;41:216-20.
- Van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, et al. The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review. Int J Geriatr Psychiatry 2003;894-904.
- Sackeim HA, Haskett RF, MulsantBH, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1299-307.
- Alexopoulos G, Katz I, Reynolds CI et al. The expert consensus guideline series pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. Postgraduate Medicine Report 2001(oct):1-88.
- Young R. Evidence based pharmacological treatment of bipolar disorder in geriatric patients Psychiatr Clin N Am 2005;28:837-69.
- Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR et al. Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13:305-11.
- Alexopoulos G, Stream JE, Carpenter D. Expert consensus guidelines for using antipsychotic agents in older patients. J Clin Psychiatry 2004;65: 5-99.
- Essali A., Ali G.: Antipsychotic drug treatment for elderly people with late onset psychosis. Cocrane database of systematic reviews 2012 issue 2 art no: CD004162.
- Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, et al. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age. Am J Ger Psychiatry 2004;12:342-57.
- Mc Farland BH, Miller MR, Strumfjord AA. Valproate use in the older manic patient. J Clin Psychiatry 1990;51:479-81.
- BowdenC. Anticonvulsantsin bipolar elderly. n:NelsonJC, editor. Geriatricpsychopharmacology. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 285-99.