

TADEUSZ PARNOWSKI

### 3. Farmakoterapia depresji wieku podeszłego

#### 3.1. ROZPOWSZECHNIENIE DEPRESJI W WIEKU PODESZŁYM

Depresje należą do najczęściej występujących zaburzeń psychicznych w wieku podeszłym; rozpowszechnienie oceniane jest na 6–50% populacji w zależności od współwystępowania chorób somatycznych i neurologicznych. Depresje występujące w wieku podeszłym uwarunkowane są polietiologicznie; do głównych mechanizmów patologicznych powodujących ich występowanie należą: zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej prowadzące do nadaktywności glikokortykoidów oraz choroby naczyń mózgu. Depresje w wieku starszym charakteryzuje oporność na leczenie, częstsze występowanie objawów niepożądanych, długotrwałość przebiegu oraz znaczna nawrotność (do 90% w ciągu 3 lat).

Ocena rozpowszechnienia depresji jest trudna z powodu licznych problemów związanych z atypowym obrazem klinicznym, nakładaniem się objawów depresji i chorób somatycznych oraz stereotypów społecznych w odniesieniu do zachowań osób starszych. Wśród zaburzeń nastroju o charakterze depresyjnym występujących w wieku podeszłym znajdują się również: dystymia, żaloba, zaburzenia adaptacyjne z zaburzeniami nastroju, „mała depresja”, depresja naczyniowa, depresja z zaburzeniami procesów poznawczych (Unutzer, 2002; Lam i wsp., 2005). Typowe depresje w chorobie afektywnej jedno- i dwubiegunowej, w porównaniu z depresjami o innych przyczynach, występują względnie rzadko.

Dane z badań amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego (NIMH-ECA) wykazują, że około 0,1% osób po 65 r.ż. spełnia kryteria zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w nowszych badaniach rozpowszechnienie ocenia się na około 0,5% populacji. Częstość występowania jest więc podobna lub mniejsza niż w wieku 45–64 lat (0,4%) i w wieku 18–44 r.ż. (1,4%) (Sajatovic i wsp., 2005).

Poza trudnościami w ocenie rozpowszechnienia zaburzeń afektywnych, równie trudno jest ocenić liczbę chorych zgłaszających się do lekarza i pacjentów przyjmujących leki. Uważa się, że depresję rozpoznaje się tylko u 8–20% chorych mieszkają-

cych w środowisku i u 17–35% chorych w opiece podstawowej, a w tych grupach tylko 10–15% chorych przyjmuje regularnie zalecane leki (Gurland i wsp., 1996; Gallo i wsp., 1999).

#### 3.2. ODRĘBNOŚCI FARMAKOKINETYCZNE I FARMAKODYNAMICZNE W STARSZYM WIEKU

W wieku podeszłym dochodzi do licznych zmian fizjologicznych i patofizjologicznych, których obecność musi być wzięta pod uwagę przy planowaniu leczenia. W czasie stosowania leków obserwuje się wzrost ilości objawów niepożądanych, zarówno z powodu gorszego wchłaniania i eliminacji z organizmu (farmakokinetyka), jak i zwiększonej wrażliwości (farmakodynamika). Zmiany farmakokinetyczne związane są zwykle ze zwiększonym ryzykiem odkładania się leku w tkance i przedłużonym czasem wydalania. Zwiększenie masy tkanki tłuszczowej powoduje zwiększenie akumulacji i spowalnia eliminację leków rozpuszczalnych w lipidach. Obniżenie metabolizmu wątrobowego, spowodowane zmniejszeniem przepływu krwi przez wątrobę i obniżoną aktywnością enzymatyczną, zmniejsza wydalanie leku. Przepływ krwi przez wątrobę w wieku podeszłym może obniżyć się o 12–40% z powodu zmniejszonego wyrzutu krwi przez serce. Obniżona aktywność enzymatyczna wpływa także na wydłużenie czasu wydalania leków (np. pochodnych benzodiazepin, teofiliny). Osłabienie metabolizmu wątrobowego (zarówno demetylacji, jak i hydroksylacji) leków przeciwdepresyjnych powoduje nieliniowe zwiększenie stężenia leków w surowicy, częstsze występowanie toksyczności i pogorszenie wydalania z moczem (Alexopoulos i wsp., 1998).

Wśród niepożądanych objawów leków przeciwdepresyjnych częściej występujących w wieku podeszłym i odpowiedzialnych za inwalidyzację, najbardziej istotne są:

1. sedacja: dotyczy zwłaszcza amin trzeciorzędowych, np. amitriptyliny, doksepiny, imipraminy, klomipraminy, natomiast stosowanie dezipraminy lub leków z grupy SSRI (np. fluoksetyna, sertralina) może powodować bezsenność lub pobudzenie;

2. ortostatyczny spadek ciśnienia krwi: wywiad w kierunku występowania upadków, udaru, zawrotów głowy powinien informować o zwiększonym ryzyku obniżenia ciśnienia nawet w przypadku stosowania amin drugorzędowych (np. nortryptylina, dezipramina) lub leków o innej budowie (np. trazodon);
3. działanie antycholinergiczne: zaparcia i suchość śluzówek jamy ustnej stwarzają chorym problemy z jedzeniem (np. wypadanie protez, stany zapalne dziąseł, zaparcia); należy pamiętać, że spośród leków z grupy SSRI pewne działanie antycholinergiczne posiada paroksetyna;
4. kardiotoxyczność: leki heterocykliczne wydłużają czas przewodnictwa w m. serca (poszerzenie zespołu QRS), co może spowodować blok przewodzenia i komorowe zaburzenia rytmu (zespół długiego QT); hydrofilne metabolity amin trzeciorzędowych i drugorzędowych mogą być kardiotoxyczne z powodu obniżenia czynności wydzielniczej nerek;
5. zaburzenia funkcji poznawczych: wynikają z bezpośredniego wpływu antycholinergicznego leków, które powodują zaburzenia pamięci bezpośredniej i krótkotrwałej, a także zwiększają dezorientację i powodują lub nasilają zaburzenia świadomości.

### 3.3. ANALIZY SKUTECZNOŚCI LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH W STARSZYM WIEKU

W badaniach przeprowadzanych w grupach chorych powyżej 60 r.ż. wykazano w ciągu roku leczenia znaczącą poprawę stanu psychicznego u 33% chorych i brak poprawy depresji także u 33% chorych. W badaniach porównawczych stosowania mianseryny i sertraliny odsetek odstawienia leków z powodu braku efektywności leczenia wynosił w grupie leczonej mianseryną 29%, w grupie leczonej sertralina 26%, w grupie otrzymującej placebo 5%. U chorych w wieku podeszłym charakterystyczna jest także spontaniczna poprawa stanu psychicznego u 47% chorych otrzymujących placebo (Freudenstein i wsp., 2001).

Koncepcja liczby osób potrzebnych do osiągnięcia poprawy u jednego chorego (number needed to treat - NNT), jak i ocena liczby chorych leczonych, wśród których u jednej osoby występują objawy niepożądane (number needed to harm - NNH) zakłada przeprowadzenie analizy badań randomizowanych i kontrolowanych. Analiza badań prowadzonych przed 1997 rokiem, porównujących lek z placebo, oraz badania porównawcze dwóch leków

(Medline i Embase Search 1966–1997) wykazały, że paroksetyna charakteryzuje się niższym wskaźnikiem NNT niż fluoksetyna, a efektywność citalopramu i wenlafaksyny jest porównywalna z amitriptylina. Lek nowej generacji cechuje także wyższa wartość wskaźnika NNH. Efektywność leków z grupy SSRI (poza fluoksetyna) w depresjach wieku podeszłego jest porównywalna z TLPD, natomiast bezpieczeństwo leczenia lekami nowych generacji (wpływającymi na neuroprzebieżność serotoninową i noradrenergiczną) jest znacząco wyższe od TLPD, od 6–500 razy. (Mittmann i wsp., 1997; Kato i wsp., 2002). Przeprowadzona ostatnio analiza efektywności grup leków przeciwdepresyjnych, obliczonych jako liczba osób leczonych w celu uzyskania poprawy u 1 osoby (NNT), według ogólnej oceny klinicznej (CGI) oraz redukcji o 50% objawów w Skali Oceny Depresji Hamiltona wykazała, że największą efektywność uzyskuje się w czasie stosując trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (NNT wg kryteriów CGI = 5), natomiast efektywność leczenia SSRI jest nieco niższa (NNT wg kryteriów CGI = 8). Analiza efektywności leczenia wszystkimi lekami przeciwdepresyjnymi (uwzględniając także leki działające na monoaminooxidazę, układ serotoninowy i noradrenergiczny) wykazała, że aby uzyskać efekt terapeutyczny u jednej osoby, należy leczyć 7 chorych (NNT wg kryteriów CGI = 7; wg kryteriów 50% redukcji objawów w HRS = 8) (Taylor i wsp., 2004).

Istotnymi zmiennymi oceny działania leków w wieku podeszłym może być także miejsce dokonywania oceny (środowisko-szpital-dom pomocy społecznej) oraz wiek osób badanych (przedział 55–85 lat). Badania wykazują, że więcej wyników negatywnych dotyczących efektywności leków przeciwdepresyjnych uzyskuje się wśród chorych przebywających w zakładach opiekuńczych oraz wśród osób w bardzo podeszłym wieku.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa z lat 1996–2001, który dotyczył chorych powyżej 65 r.ż. w porównawczych, otwartych badaniach z placebo oraz chorych opisywanych w seriach przypadków (*case series*), metaanalizach i rozdziałach książek, włączono do analizy 33167 chorych. Wnioski wyciągnięto na podstawie 107 badań. W badaniach porównawczych najczęściej stosowanymi lekami była nortryptylina (25 badań), fluoksetyna (10 badań), paroksetyna (9) i sertralina (8). Efektywność TLPD i SSRI była porównywalna, odnotowano natomiast mniejszą efektywność nieselektywnych inhibitorów monoaminooxidazy (IMAO) (nie stosowanych w naszym kraju). W analizie badań

otwartych stwierdzono efektywne działanie leków z grupy SSRI i reboksetyny, chociaż po jej stosowaniu odnotowano więcej objawów niepożądanych. W depresji odpornej na leczenie zmiana leku (np. SSRI na nortryptylinę, TLPD na IMAO) powodowała poprawę stanu psychicznego, podobnie jak dodanie do leku przeciwdepresyjnego metylofenidatu lub estrogeny. Efektywność działania leków przeciwdepresyjnych u chorych psychotycznych i z chorobami somatycznymi była znacząco mniejsza (Salzman i wsp., 2002).

Przeprowadzona ostatnio analiza skuteczności stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo, dotyczyła danych z 17 randomizowanych badań z lat 1989–2006, u chorych powyżej 55 r.ż. Skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego oceniano u 245 chorych leczonych TLPD (223 – placebo), 365 chorych leczonych SSRI (372 – placebo) i 58 leczonych IMAO (63 – placebo). Łącznie w badaniach zamieszczonych w bazach danych Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Review Group oraz pojedynczych w różnych ośrodkach brało udział około 2000 chorych. Nie wszystkie grupy leków były wystarczająco reprezentowane w badaniach, toteż wnioski należy wyciągać z ostrożnością (np. w grupie SSRI dane dotyczyły tylko fluoksetyny). Różnice efektywności leczenia nie były istotne, jednak analiza dostarczyła danych, że leki z grupy SSRI (fluoksetyna) i innych grup (mirtazapina) wykazują efektywność wyższą niż IMAO i TLPD, natomiast nieco częściej niż TLPD, IMAO i inne nowe leki są odstawiane z powodu objawów niepożądanych. W miarę kumulowania doświadczeń klinicznych dane o bezpieczeństwie i efektywności leczenia ulegają niewielkim zmianom. Metaanaliza wykazała, że w leczeniu chorych z depresją w wieku po 55 r.ż. efektywność wszystkich stosowanych leków jest podobna niezależnie od nasilenia depresji. Skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego jest także podobna u chorych hospitalizowanych i leczonych w środowisku, ale także u chorych z licznymi chorobami somatycznymi. U chorych z depresją i chorobami somatycznymi niskie dawki TLPD są efektywne i bezpieczne. Korzystny efekt działania leków obserwuje się już po 4 tygodniach leczenia (Wilson i wsp., 2006).

### **3.4. DEPRESJA W ZESPOŁACH OTEPIENNYCH**

Wśród licznych zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych występujących w przebiegu choroby Alzheimera, najczęstszym stanem jest depresja, która jest obecna nawet u 50% chorych. Przebieg

depresji i związek z otępieniem jest słabo poznany. Prawdopodobnie przyczyną depresji w otępieniu jest utrata neuronów noradrenergicznych w miejscu sinawym i jądrze grzbietowym szwu, dlatego (zgodnie z koncepcją) do leków II rzutu zalicza się inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny – wenlafaksynę, mirtazapinę, drugorzędowe aminy leków trójpierścieniowych. Ponieważ obecność depresji pogarsza jakość życia u chorych, aktywność codzienną, zwiększa ryzyko występowania autoagresji i agresji fizycznej oraz powoduje szybsze umieszczenie w domu opieki, efektywne leczenie ma istotne znaczenie dla chorych.

Z powodu szczególnych trudności w rozpoznawaniu depresji w przebiegu choroby Alzheimera, oceny efektywności leczenia i występowania objawów niepożądanych, leczenie powinno być poddane szczególnym wymaganiom, do których należy szczegółowa ocena stanu somatycznego chorego przed zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych (np. ocena czynności pracy serca, równowagi elektrolitowej, stanu tarczycy, układu moczowego, zaparc, dolegliwości bólowych).

W zależności od nasilenia depresji leczenie trwa 4–8 tygodni. Najlepiej tolerowanymi lekami (I rzutu) jest citalopram (10 mg dziennie, do dawki maksymalnej 40 mg) lub sertralina (25 mg dziennie, do dawki maksymalnej 150 mg). Wyniki dotyczące efektywności leczenia moklobemidu są niespójne. Mniej efektywnie działającymi lekami jest fluoksetyna i leki z działaniem antycholinergicznym (paroksetyna). W przypadku depresji z objawami psychotycznymi lekami z wyboru są leki przeciwpsychotyczne II generacji (kwetiapina, risperidon, olanzapina), a w depresji z pobudzeniem – leki normotymiczne (karbamazepina, kw. walproinowy, lamotrygina) (Lyketsos i wsp., 2002).

### **3.5. ROLA PSYCHOTERAPII**

Połączenie farmakoterapii z oddziaływaniami psychospołecznymi zwiększa efektywność terapeutyczną u osób w wieku podeszłym. Liczba nawrotów depresji u chorych osiąga 90%, natomiast po zastosowaniu przewlekłej terapii leku przeciwdepresyjnego (np. nortryptyliny) i psychoterapii (np. interpersonalnej, poznawczej) odsetek ten obniżał się o 80% (US General Surgeon, 2006).

Ocena efektywności różnych typów psychoterapii stosowanych w ciągu ostatnich 20 lat przyniosła wyniki niespójne. W nielicznych badaniach randomizowanych (15) wykazywano niewielkie różnice w efektywności terapii poznawczo-behawioralnej (CBT), interpersonalnej (IPT) i ukierunkowanej na

problem (PST). Stosowanie psychoterapii łączonej z farmakoterapią w depresji wieku podeszłego sugeruje większą efektywność w depresji dużej, mniejszą w małej depresji i dystymii. Pojedyncze badania sugerują, że stosowanie psychoterapii u chorych poddanych farmakoterapii przez dłuższy czas (kilkanaście tygodni) znacząco zmniejsza odsetek pogorszeń stanu psychicznego (Arean i wsp., 2002).

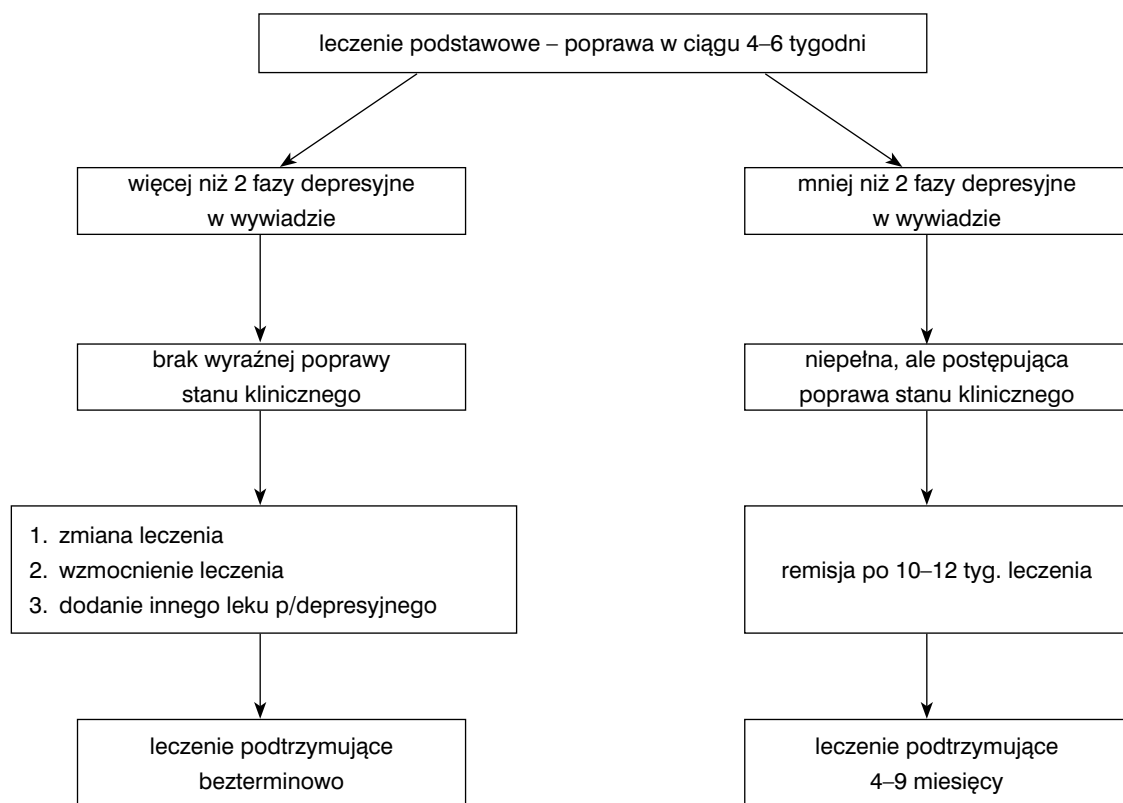
Psychoterapia może okazać się przydatna w depresjach wieku podeszłego wśród chorych z chorobami somatycznymi i zaburzeniami procesów poznawczych. Efektywność psychoterapii stosowanej łącznie z farmakoterapią u chorych somatycznie zmniejsza nasilenie depresji o 35–45% (Unutzer i wsp., 2001). Wstępne doniesienia sugerują także pozytywny wpływ terapii behawioralnej i reminiscencyjnej u chorych z depresją i zaburzeniami funkcji poznawczych (Teri i wsp., 1997).

### 3.6. ALGORYTMY POSTĘPOWANIA

Podstawą algorytmu postępowania w leczeniu depresji wieku podeszłego jest założenie, że wszystkie leki mają taką samą efektywność, ale nowsze leki przeciwdepresyjne są lepiej tolerowane i bezpieczniejsze przy przedawkowaniu. W czasie stosowania leków z grup

SSRI i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI) występuje nieco mniej objawów niepożądanych niż po TLPD. Zalecane są zwłaszcza: sertralina, citalopram, fluwoksamina z powodu krótkiego czasu biologicznego półtrwania i linearnej farmakokinetyki, oraz wenlafaksyna i mirtazapina, które wykazują niewielki wpływ na izoenzymy CYP450, ale wymagają ostrożności przy podawaniu chorym somatycznie. W depresji odpornej na leczenie zalecane jest stosowanie leczenia łączonego, np. SSRI lub wenlafaksyna z lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, dodanie do SSRI bupropionu, soli litu lub nortryptyliny (Alexopoulos, 2005).

Długość leczenia depresji zależna jest od reakcji na leczenie podstawowe. Jeżeli uzyskuje się niewystarczającą poprawę stanu psychicznego w ciągu 4–6 tygodni leczenia u chorego, który przeżył więcej niż 2 fazy depresyjne w przeszłości, należy zmienić leczenie lub dodać lek przeciwdepresyjny o innym mechanizmie działania. Ocena stopnia poprawy może być oparta o wynik skali oceny, np. redukcję objawów o 50% według Skali Oceny Depresji Hamiltona. W zależności od stopnia poprawy, czas leczenia może być przedłużony do 12 tygodni. W wieku podeszłym istotną zmienną dla farmakoterapii jest

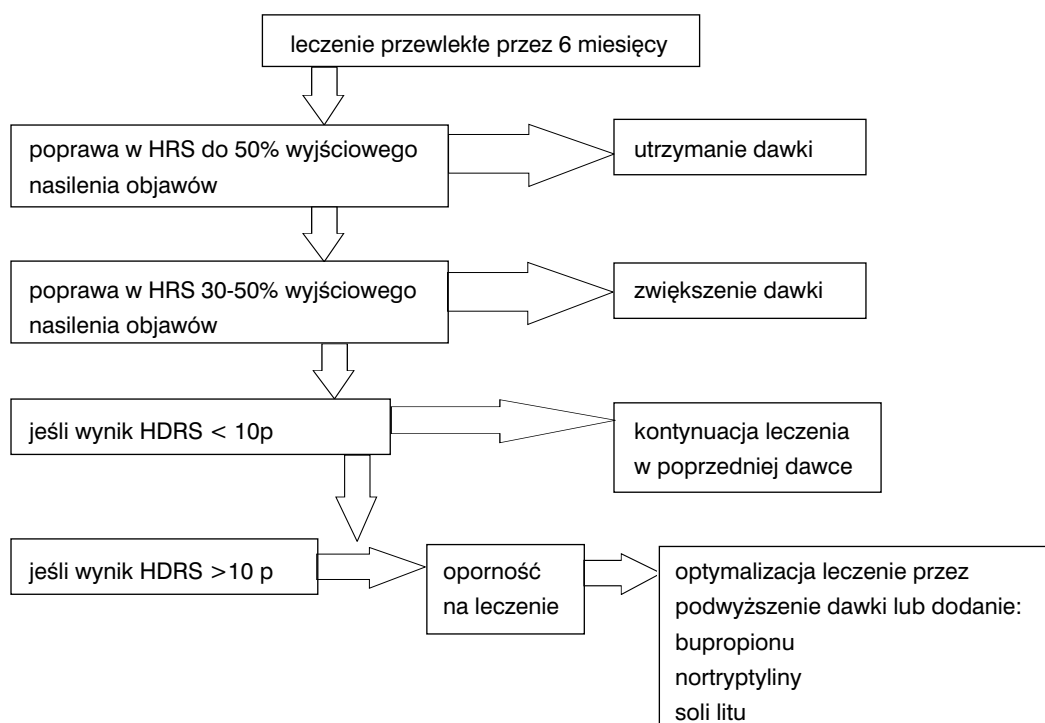


**Rycina1.** Algorytm postępowania terapeutycznego w depresji w wieku podeszłym

liczba przebytych faz, niezależnie od wieku początku choroby oraz jakość remisji. Im mniej przebytych faz depresyjnych i lepsza jakość remisji, tym leczenie podtrzymujące po zakończeniu ostatniej fazy może być krótsze, nie powinno jednak trwać krócej niż 6 miesięcy. Jeżeli u chorego wystąpiły więcej niż dwie fazy depresyjne w przeszłości, brak jest wyraźnej i trwałej poprawy stanu psychicznego, po 6–8 tygodniach leczenia należy dokonać zmiany terapii i zastosować lek przeciwdepresyjny o innym mechanizmie działania, wzmacniając jego działanie innym lekiem przeciwdepresyjnym, lekiem normotymicznym lub lekiem przeciwpsychotycznym II generacji. W przypadku kuracji łączonej należy uwzględnić możliwość interakcji o nasileniu klinicznym, mimo braku informacji o objawach niepożądanych u chorych w wieku średnim. Leczenie podtrzymujące powinno być stosowane do końca życia (Harpole i wsp., 2004) (Rycina 1).

Zgodnie z algorytmem PROSPEKT zmiana leczenia zależna jest od stopnia poprawy mierzonej Skalą Oceny Depresji Hamiltona (HDRS). Leczenie podstawowe depresji występującej w wieku podeszłym powinno trwać przez 6 miesięcy. Zmniejszenie nasilenia depresji o 50% w HDRS w trakcie leczenia 6-miesięcznego sugeruje konieczność dalszego leczenia w dotychczasowej dawce, natomiast zmniejszenie nasilenia objawów o 30–50% wymaga optymalizacji leczenia poprzez zmianę na leki o szerszym działaniu (np. bupropion SR 100-200 mg

2 x dz; wenlafaksynę XR 150–300 mg/dz; nortryptylinę 50–75mg/dz; mirtazapinę 30–45 mg na noc). Po zmianie leczenia należy je kontynuować, przez co najmniej 12 tygodni (Mulsant i wsp., 2001; 2004; Gutman i wsp., 2004). W leczeniu podtrzymującym istotny jest także wynik HDRS – wynik poniżej 10 punktów sugeruje znaczną poprawę, co oznacza utrzymanie dotychczas stosowanego leku przeciwdepresyjnego bez obniżania dawki (jeśli tolerancja leku jest dobra i nie występują objawy niepożądane). Utrzymujący się wynik HRS powyżej 10 punktów oznacza niepełną poprawę i sugeruje zmianę leczenia poprzez podwyższenie dawki dotychczas stosowanego leku lub zastosowanie leczenia łączonego, nie zwiększającego możliwości wystąpienia objawów niepożądanych. Bezpieczeństwo stosowania węglanu litu jako leku wzmacniającego leczenie lub leku normotymicznego w depresjach wieku podeszłego nie jest wystarczająco zbadane. Obowiązuje zasada, że dobra tolerancja i efektywność węglanu litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej w wieku średnim pozwala na jego stosowanie w wieku podeszłym. Należy jednak uwzględnić możliwość częstszego wystąpienia względnych przeciwwskazań do stosowania litu (np. subkliniczna niedoczynność tarczycy) i indywidualnego dostosowania dawki (efektywne stężenie w surowicy 0,2–0,6 mmol/l). Badania kazuistyczne wskazują na dobrą tolerancję i efektywne działania normotymiczne pochodnych kwasu walproinowego i lamotryginy w depresjach wieku podeszłego.



**Rycina 2.** Schemat leczenia depresji o nasileniu umiarkowanym – algorytm PROSPEKT

**PODSUMOWANIE:**

1. efektywność leków przeciwdepresyjnych w depresji wieku podeszłego jest podobna, nowsze leki wykazują bardziej korzystny profil objawów niepożądanych w porównaniu z TLPD;
2. lekami I rzutu w leczeniu depresji o nasileniu lekkim i umiarkowanym są leki z grupy SSRI i SNRI;
3. w depresji lekoopornej metodą z wyboru jest optymalizacja leczenia polegająca na dodaniu leków o innym mechanizmie działania;
4. w depresji występującej u chorych somatycznie, lekoopornej i psychotycznej, niezależnie od wieku chorych metodą terapeutyczną z wyboru jest terapia elektrowstrząsowa;
5. aktywna terapia depresji w zaburzeniach afektywnych jednobiegunowych trwa do 6 miesięcy, podtrzymująca – do 12 miesięcy;
6. w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych należy jak najwcześniej rozważyć dodanie do leku przeciwdepresyjnego leku normotymicznego (walproinian, lamotrigina, sole litu).