

Commentary on the recommendations of the national consultant in the field of psychiatry concerning the treatment of depression

Komentarz do zaleceń konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczących leczenia depresji

Jan Jaracz

ABSTRACT

The commentary presents recommendations on pharmacological prevention of depression and treatment of geriatric depression.

STRESZCZENIE

W komentarzu przedstawiono zalecenia dotyczące profilaktyki farmakologicznej depresji oraz leczenia depresji wieku podeszłego.

Introduction

More than three years have passed since the publication of the last edition of the standards for pharmacological treatment of some mental disorders (Jarema 2015). One of the chapters of the handbook was devoted to the treatment of affective disorders, including depression, and included the principles of prophylactic treatment of recurrent depressive disorder (Rybakowski, Dudek and Jaracz 2015). Hence, I read with great interest the Recommendations of the national consultant in the field of psychiatry of prof. dr med. Piotr Gałęcki on the treatment of depressive episode and recurrent depressive disorder. Although there has been no significant progress in the treatment of depression in recent years, the promotion of up-to-date evidence-based medical knowledge among psychiatrists, residents and doctors of other specialities is important for improving the quality of medical care.

Treatment manuals containing therapeutic standards for the pharmacological treatment of affective disorders are published by various bodies comprised by outstanding specialists, such as the American Psychiatric Association (APA 2010), the World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP (Bauer *et al.* 2015) or the British Association for Psychopharmacology (Cleare *et al.* 2015). The most recent publication of this kind is the Canadian guidelines (CANMAT) of 2016.

There have been conducted significantly more randomised clinical trials dedicated to the treatment of a depressive episode when compared to clinical trials which



Receive 6.11.2018

Accepted 6.11.2018

AFFILIATION / AFILIACJA

Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

KEYWORDS

- depression
- prophylactic treatment
- depression in the elderly
- pharmacological treatment

SŁOWA KLUCZOWE

- depresja
- leczenie profilaktyczne
- depresje wieku podeszłego
- leczenie farmakologiczne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jan Jaracz

Klinika Psychiatrii Dorosłych

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland

email: jjjaracz@gmail.com

could constitute the basis for establishing the principles of further treatment of depression for many months or years of preventive treatment; however, the former trials may be used for establishing such guidelines. Therefore, this commentary elaborates on item 6 of the Principles of depressive episode treatment of the recommendations of the national consultant.

The treatment of geriatric depression is also noteworthy. This issue is the subject of the second part of my commentary.

1. Prevention of recurrence in recurrent depressive disorder (RDD).

a. Clinical evidence of the efficacy of antidepressants in the prevention of recurrence of depressive episodes in recurrent depressive disorder.

According to an illustration published by D. Kupfer in 1991 (Kupfer's curve), pharmacotherapy of depression includes the treatment of depressive episode, whose aim is the remission of symptoms, achievement of the maintenance phase of treatment and prevention of recurrence.

Observation of patients in the period of remission indicates that the risk of recurrence increases with time, amounting to 20–24% after 2 months, 28–44% after four months, 27–50% after six months and 37–54% after one year (Belsher and Costello, 1988). The high risk of recurrence was an incentive for taking up attempts at prevention. The first data on the prophylactic efficacy of long-term (three years) use of the tricyclic antidepressant (TCA), imipramine, in the prevention of relapses of depression were published by E. Frank and D. Kupfer in 1990. Subsequent meta-analysis of research lasting 6–36 months showed the effectiveness of prophylactic use of antidepressants of the newer generation, but no one drug proved to be more effective than the others (Geddes *et al.* 2003, Hensen *et al.* 2008). The relevance of such a procedure was further confirmed by the results of another recently published meta-analysis (Borges *et al.* 2014). This procedure is also justified in the elderly (Kok *et al.* 2011). There is a consensus that the medication used in relapse prevention should be the antidepressant whose administration resulted in the remission of symptoms (APA 2010, Bauer 2015, Cleare 2015, Kennedy 2016).

b. In which cases should treatment be continued for years?

When deciding whether to continue treatment for the following months or years, it is important to assess the risk of recurrence. According to CANMAT guidelines, a longer (>2 years) use of antidepressant to prevent recurrence is recommended in the following cases:

- Frequent recurrence of depression in case history;
- Severe episodes with psychotic symptoms and suicidal behaviour;
- Prolonged episodes;
- Coexistence of other mental disorders or somatic diseases;

- Occurrence of residual symptoms during the improvement period;
- Difficulties in treatment of previous episodes.

According to the APA, the list of these indications also includes:

- Family history of mental disorders;
- Current occurrence of stressors;
- Negative cognitive style;
- Chronic sleep disorder.

As an additional risk factor for recurrence of depression, the authors of the British Pharmacological Society recommendations (Cleare *et al.* 2015) indicate late age and advice prolonging the use of antidepressants in the group of the elderly.

c. End of treatment

A difficult dilemma faced by psychiatrists is the decision to discontinue the antidepressant treatment after many months/years of prophylaxis. According to some studies, the risk of recurrence during a prophylactic treatment decreases the longer the remission period lasts (Franchini *et al.* 2000, Solomon *et al.* 2000). According to the authors of the WFSBP treatment guidelines (Bauer *et al.* 2015), a three-year prevention period is recommended for patients with recurrent depression, especially if the previous depressive episode occurred in the last 5 years or if there were problems with achieving remission. Continuation of treatment for 5 years or longer should be recommended for high-risk patients or if the previous 2 or 3 withdrawal attempts were followed by recurrence of depression.

After several months/years of use of antidepressants from the class of TCAs, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), the dose of the medication needs to be gradually reduced in order to minimise the likelihood of withdrawal symptoms. It is, therefore, recommended that the reduction of the drug dose after a long period of use lasts 4–6 months before the withdrawal. Within this period and for the following several months after withdrawal from the medication, the patient's visits to the doctor should be more frequent as this is a time of increased risk of recurrence. As part of the psychoeducation process, the patient should also be informed about the guidelines they should follow in case they observe deterioration of their mental health (Bauer *et al.* 2015). Recurrence of symptoms after withdrawal from the treatment is an indication for the use of the medication that previously effected in improvement (Fava *et al.* 2002).

d. Recurrence during prophylactic treatment

The recurrence of depression in a patient using antidepressants for prophylactic purposes is a clinical problem. The results of several open-label trials indicate good effects of increasing the medication dose (Fava 2006, Schmidt 2002). Unfortunately, no randomised trials on the efficacy of various options for further pharmacotherapy in such cases have been published so far.

2. Treatment of geriatric depression

a. Prevalence of geriatric depression

Epidemiological studies of the Cache County Study conducted in the USA in the population of people between 65 and 100 years of age showed that the prevalence of depression in men of this age group is 3%, and in women – 4% (Steffens *et al.* 2000). The prevalence of depression is highest in patients hospitalised in somatic departments (12%) and in patients who live in residential care (22%). In most cases, depressive episodes in the elderly are recurrences of affective disorders that started earlier in their lives (Luijendijk *et al.* 2008). According to demographic data, the percentage of people aged ≥ 65 years is expected to increase steadily compared to the current situation. It is estimated that it will double in the next 30 years. Taking into account the specificity of this age group, attempts are being made to formulate standards for the treatment of mental disorders, including depression.

b. Difficulties in the diagnosis of geriatric depression

Geriatric depression is generally under-diagnosed. One of the reasons for this is the fact that its clinical picture differs from the picture of depression seen in younger age groups. Among the elderly, anxiety, sense of hopelessness, fear and thoughts of death are usually more severe. The most common somatic symptom of depression in the elderly is pain. Cognitive dysfunctions in the form of attention, memory, executive functions disturbances and a slowing in cognitive processing speed are also more frequent. Patients with geriatric depression spontaneously complain about their cognitive function disturbances, somatic ailments, fatigue, loss of interest, but rarely complain about lowering of their mood. For this reason, Gallo and Rabins (1999) proposed the term “depression without sadness”. The unusual features of the clinical picture of geriatric depression are probably one of the reasons that depression is underdiagnosed in this age group. This applies in particular to patients of family doctors and those who are staying in general hospitals or in residential care.

c. Consequences of geriatric depression

Untreated depression causes shorter life, increased disability and the cost of care for the patient. Depression in elderly people results in reduced quality of life and higher mortality for both somatic and psychiatric reasons. In the age group of people aged over 75 years, the suicide rate is higher than in younger groups. It was shown that depression occurred in about 85% of elderly people who committed suicide. Factors which increase the risk of suicide in the elderly also include co-occurrence of addiction or somatic diseases such as cancer, chronic lung diseases, kidney failure or visual and hearing disorders. For these reasons, elderly depression patients should be thoroughly assessed for the risk of suicide.

d. Risk factors in geriatric depression

Elderly depression is a heterogeneous group of disorders. An episode of depression can be:

- Another recurrence of an affective disorder that started earlier or
- the first episode of depression (late-onset depression).
- When manifested for the first time late in one's life, depression tends to have complex conditions.
- Psychosocial risk factors for late onset depression include life events, death of a loved one, disability related to somatic diseases and social isolation (Bruce 2002).
- The probability of depression in this period of life is higher in people with somatic diseases, which are common in this age group. This includes cardiovascular diseases and vascular changes in the brain.
- Due to the frequent occurrence of vascular changes in the white matter of the brain in people with late-onset depression, the term “vascular depression” was proposed (Alexopoulos *et al.* 1997). The relationship of depression and heart disease (myocardial infarction, ischaemic disease), cancer, stroke and Parkinson's disease is also well documented.
- The following medications can also induce depression: beta blockers, calcium channel inhibitors, corticosteroids, some antiparkinson medications, cytostats, benzodiazepines (BZD) and interferon alpha. Cognitive impairment may be caused by anticholinergic effect of certain medications (tricyclic antidepressants TCAs, typical antipsychotics) and the use of BZD (Alexopoulos *et al.* 2001, Alexopoulos 2005, Baldwin *et al.* 2003).

When planning the treatment of geriatric depression, all medical, mental and sensory issues as well as social situations of the patients need to be taken into account. Based on all these factors, a comprehensive management plan should be drawn up.

e. Nature of pharmacological treatment of geriatric depression

In the elderly, the drug metabolism in the liver with the use of CYP450 isoenzymes is slower, which results in a longer time of elimination from the body. The half-life of medications and their fat-soluble and water-soluble metabolites as well as the absorption of drugs are also reduced. For this reason, at the beginning of the treatment the doses of medication should be lower, usually reduced by 50%. The half-life of medications can also be prolonged due to pharmacokinetic interactions. Therefore, potential interactions of the antidepressant with drugs currently taken by the patient should be considered before treatment (Ismail and Pollock 2008).

When choosing the antidepressant, the following possible side effects should be taken into account:

- Orthostatic hypotension (TCA);
- Collapsing (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRIs, TCAs, second-generation antidepressants and BZD);

- Anticholinergic effects (TCAs, paroxetine);
- Hyponatremia (SSRIs, SNRIs) due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIDAH);
- Dose-dependent prolongation of the corrected QT interval (citalopram);
- Gastrointestinal bleeding caused by decreased platelet aggregation (fluoxetine, paroxetine, sertraline).

f. Efficacy of antidepressants in geriatric depression

In the 1990s, results of three meta-analyses were published (e.g. Gerson *et al.* 1999), which showed that different groups of antidepressants (mainly TCAs and SSRIs) used in elderly patients do not differ in terms of efficacy and tolerance in comparison with younger age groups. There is also data indicating higher efficacy of TCAs in the treatment of severe depression (Gerson *et al.* 1999).

In recent years, the classes of medications used most commonly in the treatment are SSRIs and SNRIs. A meta-analysis of the results of the studies evaluating the efficacy of SSRIs and SNRIs in the treatment of geriatric depression showed that the percentage of patients with clinical improvement or remission was higher in the group of actively treated patients compared to placebo. More beneficial effects of the treatment were noted in studies lasting 10–12 weeks in comparison with studies, in which the observation period lasted 6–8 weeks (Nelson *et al.* 2008). This proves that in elderly patients the improvement occurs later than in younger people. Dolder *et al.* (2010) presented the outcome of their review of studies on efficacy and tolerance of escitalopram and duloxetine. The results of 8 clinical trials of escitalopram and 6 clinical trials of duloxetine confirm their moderate efficacy and positive tolerance profile in geriatric depression patients. A meta-analysis of 74 studies published between 1980 and 2010, including patients with recurrent depression <65 years of age and patients with late-onset of depression ≥55 years of age, generally confirms the efficacy of antidepressants in patients with geriatric depression, however, secondary analysis of the data indicates that it may be limited in people >65 years of age (Tadeschini 2011).

Cohort studies on the risk associated with the use of antidepressants of various classes in depression patients over 65 were also carried out. The hazard ratio (death, suicide and other serious side effects) in the case of using of using SSRIs, TCAs and other antidepressants (trazodone, mirtazapine, venlafaxine) was compared. Compared to people not taking antidepressants:

- The use of SSRIs was associated with a higher risk of collapses and hyponatremia;
- The use of other medications was associated with a higher risk of all causes of death, suicide/suicide attempts, stroke/transient ischemic attack, fractures and convulsions. The total annual risk

of death, regardless of cause, was 7.04% in people who did not take antidepressants, 8.12% for TCA users, 10.61% for SSRI users and 11.43% for patients taking other antidepressants. The authors explain the position of TCAs on the safety scale with the frequent use of this group of antidepressants in small, often non-therapeutic doses (Coupland *et al.* 2011).

The results of trials conducted in various institutions also confirmed the efficacy of quetiapine XR monotherapy (50–300 mg) in the treatment of depression in patients ≥66 years of age. Improvement was observed as soon as in the first week of the treatment and the medication was well tolerated (Katila *et al.* 2013).

g. Recommendations regarding the treatment of geriatric depression

British recommendations for the treatment of depression in elderly patients (Cleare *et al.* 2015) indicate the necessity for antidepressant use in the case of:

- moderate and severe depression;
- mild depression if its occurrence affects the treatment of concomitant somatic disorders;
- subclinical depression if the symptoms last longer than 2 years.

The authors of these standards recommend sertraline or escitalopram as first-line medications because of their low risk of interaction with other medications. In the case of mild depression, the risks associated with the use of medications outweigh the benefits; therefore, the decision to conduct pharmacotherapy needs to be preceded by thorough analysis.

WFSBP recommendations (Bauer *et al.* 2013) also indicate SSRIs and other newer antidepressants as first-line treatment for geriatric depression due to their lower risk of orthostatic hypotension, cardiotoxic and anticholinergic effects.

The authors of CANMAT guidelines (MacQueen *et al.* 2016) found the most evidence for the effectiveness of duloxetine, mirtazapine (level 1 clinical evidence), sertraline, venlafaxine, vortioxetine (level 2), citalopram, desvenlafaxine and escitalopram.

It is not easy to decide how long the period of use of the first antidepressant has to be to consider the medication ineffective and change it to another one. Although some studies indicate a later onset of improvement in the elderly compared to younger patients (Nelson *et al.* 2008), the data on this subject seems to be poorly documented. Based on the results of one study, it was proposed that in case a 3–4 week treatment of elderly patients does not result in a decrease in the severity of depression of at least 30%, the drug should be changed because the chance of improvement in the future is low (Kok *et al.* 2009).

In the treatment of depression occurring in dementia, it is recommended to use one of the medications from the SSRI class. Other appropriate medications include

bupropion, venlafaxine and myrtazapine. Due to their anticholinergic effect, TCAs should not be used (American Psychiatric Association 2007).

Data on the efficacy of antidepressant treatment of depression in the course of dementia are not congruent. In four conducted studies, the effects of the medication and placebo administration were similar and only in two of them the medication proved to be more effective than placebo (Modrego 2010).

Resistance to pharmacological treatment is a common therapeutic problem in elderly patients. Like in other age groups, what constitutes the basis of a successful treatment is the choice of a right medication, which should be used at an appropriate dose for the recommended period of time. Therefore, first of all, it should be considered whether the dose of the antidepressant was optimal. Co-occurrence of somatic diseases and the use of some medications recommended by doctors of other specialties can make it difficult to achieve improvement. In the case of poor treatment response, it is recommended to analyse the correctness of the diagnosis of depression.

The efficacy of different procedures in the case of treatment-resistant elderly depression patients is less well known than in younger patients. Adding nortriptyline (TCA class medication not available in Poland), bupropion or lithium to an ineffective paroxetine treatment resulted in an improvement of symptoms in 50% of patients (Dew *et al.* 2007). The efficacy of lithium used with TCAs or with venlafaxine was confirmed by another open-label randomised study. Lithium augmentation resulted in the remission of symptoms in 33% of patients, which was significantly more than in the case of patients treated with the addition of phenelzine (a medication not registered in Poland) (Kok *et al.* 2007). However, lithium salts should be used in the elderly with great carefulness. A review of 14 studies on the efficacy of different treatment management strategies for geriatric drug-resistant depression (addition of a second antidepressant, change of the medication, addition of lithium) led to the conclusion that active treatment may effect in an improvement in 52% of patients and in the case of lithium augmentation in 42% (Cooper *et al.* 2011). It should be emphasised that only three of the trials were randomised. Clinical data were also published concerning the reduction of depression severity after the inclusion of aripiprazole into an ineffective antidepressant treatment (Lenze *et al.* 2015).

h. Electroconvulsive therapy (ECT)

Treatment with EC is considered to be a safe and effective method of depression treatment in the elderly. The percentage of therapeutic responses is 80% and is probably higher than in younger people (O'Connor *et al.* 2001). A recently published meta-analysis of 34 studies on predictors of the effectiveness of EC procedures indicates that ECT is more effective in the treatment of depressive episode with psychotic symptoms, severe depression and geriatric depression (van Diermen *et al.* 2018). Due to the higher risk of cognitive dysfunctions in the case of this treatment method, it is recommended to use unilateral ECT, placing the electrodes over the non-dominant hemisphere.

i. Psychotherapy

Clinical trials have proved various psychotherapy methods to be effective in the treatment of geriatric depression. The most commonly used methods of therapy include cognitive behavioural therapy, problem-solving therapy and short-term psychodynamic psychotherapy. A meta-analysis of 86 controlled studies, which included 5328 patients, indicates the efficacy of antidepressants and psychotherapy to be similar (Pinquart *et al.* 2006). It is recommended that both these methods are used together; however, the benefits resulting from such an approach have not been comprehensively assessed.

j. Recurrence prevention

In view of the high risk of recurrence of depressive episodes in the elderly, it is necessary to use the antidepressant for a prolonged period of time in order to prevent them.

On the basis of the results of a randomised trial, it was shown that the risk of recurrence in the group of patients who received placebo was 2.4 times higher compared to the group treated with paroxetine (Reynolds *et al.* 2007). Recently, there were published the results of a meta-analysis of 8 placebo-controlled randomised trials, which included 925 patients over 60 years of age. Their aim was to evaluate the effectiveness of tricyclic antidepressants and SSRIs in preventing recurrence of depressive episodes. The number of patients who need to be treated for one clinical improvement to occur (Number Needed to Treat; NNT) was 2.9 for TCAs (95% CI: 2.2–4.6) and 4.2 for SSRIs (95% CI: 3.2–5.9). The use of prophylactic treatment results in a decrease in the number of recurrences compared to placebo (Kok *et al.* 2011). ■

Wstęp

Od opublikowania ostatniego wydania standardów leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych minęły ponad trzy lata (Jarema 2015). Jeden

z rozdziałów tego podręcznika poświęcony był leczeniu zaburzeń afektywnych, w tym depresji i uwzględnił zasady leczenia profilaktycznego zaburzeń depresyjnych nawracających (Rybakowski, Dudek i Jaracz 2015). Dlatego z zainteresowaniem przeczytałem „Zalecenia

konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii” prof. dra med. Piotra Gałęckiego dotyczące leczenia epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających. Mimo że w ostatnich latach nie nastąpił istotny postęp w leczeniu depresji, to propagowanie aktualnej wiedzy medycznej opartej na dowodach klinicznych wśród lekarzy psychiatrów, rezydentów oraz lekarzy innych specjalności ma istotne znaczenie dla poprawy jakości leczenia.

Przewodniki terapeutyczne zawierające standardy terapeutyczne dotyczące leczenia farmakologicznego zaburzeń afektywnych publikowane są przez różne gremia wybitnych specjalistów, takie jak Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (APA 2010), Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej – WFSBP (Bauer i wsp. 2015) czy Brytyjskie Towarzystwo Psychofarmakologiczne (Cleare i wsp. 2015). Najnowszą publikacją tego typu są zalecenia kanadyjskie (CANMAT) z 2016 roku.

Randomizowanych badań klinicznych, które mogą być podstawą ustalania zasad dalszego, wielomiesięcznego lub wieloletniego leczenia profilaktycznego depresji, jest znacznie mniej w porównaniu z badaniami poświęconymi leczeniu epizodu choroby, jednak można na ich podstawie takie wytyczne ustalić. Dlatego komentarz ten stanowi rozwinięcie punktu 6 Zasad leczenia epizodu depresyjnego zaleceń konsultanta krajowego.

Na uwagę zasługuje także problematyka leczenia depresji wieku podeszłego. Zagadnienie te są przedmiotem drugiej części mojego komentarza.

1. Profilaktyka nawrotów zaburzeń depresyjnych nawracających (ZDN)

a. Dowody kliniczne skuteczności leków przeciwdepresyjnych (LPD) w profilaktyce nawrotów zaburzeń depresyjnych nawracających

Zgodnie z opublikowanym przez D. Kupfera w 1991 roku schematem (tzw. krzywa Kupfera) farmakoterapia depresji obejmuje leczenie epizodu depresji, którego celem jest uzyskanie remisji objawów, etap leczenia podtrzymującego i profilaktykę nawrotów.

Obserwacje chorych w okresie remisji wskazują, że ryzyko nawrotu zwiększa się wraz z czasem i po dwóch miesiącach wynosi 20–24%, po czterech – 28–44%, po sześciu – 27–50%, a po roku – 37–54% (Belsher i Costello 1988). Wysokie ryzyko nawrotów stanowiło przesłankę do podjęcia prób ich zapobiegania. Pierwsze dane na temat skuteczności profilaktycznej wieloletniego (trzy lata) stosowania trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego (TLPD) – imipraminy – w zapobieganiu nawrotom depresji opublikowali E. Frank i D. Kupfer w 1990 roku. Późniejsze metaanalizy badań trwających 6–36 miesięcy wykazały skuteczność profilaktycznego stosowania leków przeciwdepresyjnych (LPD) nowszej generacji, nie stwierdzono jednak, aby któryś lek był skuteczniejszy od pozostałych (Geddes i wsp. 2003, Hensen i wsp. 2008). Zasadność takiego postępowania uzyskała dalsze potwierdzenie w wynikach innej, niedawno opublikowanej

metaanalizy (Borges i wsp. 2014). Postępowanie takie jest także uzasadnione u osób starszych (Kok i wsp. 2011). Istnieje zgodność co do tego, że w profilaktyce nawrotów należy stosować LPD, przy zastosowaniu którego uzyskano remisję objawów (APA 2010, Bauer 2015, Cleare 2015, Kennedy 2016).

b. W jakich przypadkach leczenie należy kontynuować przez lata?

Przy podejmowaniu decyzji o kontynuowaniu leczenia przez kolejne miesiące czy lata istotna jest ocena ryzyka nawrotów. Według zaleceń CANMAT dłuższe (> 2 lat) stosowanie leku przeciwdepresyjnego w celu zapobiegania nawrotom wskazane jest w następujących przypadkach:

- częste nawroty depresji w wywiadzie,
- ciężkie epizody z objawami psychotycznymi i zachowaniami samobójczymi,
- epizody przewlekające się,
- współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych lub chorób somatycznych,
- występowania objawów rezydualnych w okresie poprawy,
- trudności w leczeniu poprzednich epizodów.

Według APA lista tych wskazań obejmuje ponadto:

- obciążenie rodzinne chorobami psychicznymi,
- aktualne występowanie czynników stresowych,
- negatywny styl poznawczy,
- przewlekłe zaburzenia snu.

Autorzy rekomendacji Brytyjskiego Towarzystwa Farmakologicznego (Cleare i wsp. 2015) dodają natomiast późny wiek jako czynnik ryzyka nawrotu depresji i w tej grupie wiekowej zalecają dłuższe stosowanie leku przeciwdepresyjnego.

c. Zakończenie terapii

Trudnym dylematem, przed którym stoją psychiatrzy, jest decyzja o odstawieniu LPD po wielomiesięcznym/wieloletnim okresie profilaktyki. Według niektórych badań ryzyko nawrotu w trakcie leczenia profilaktycznego zmniejsza się wraz z długością remisji (Franchini i wsp. 2000, Solomon i wsp. 2000). Według autorów przewodnika terapeutycznego WFSBP (Bauer i wsp. 2015) trzyletni okres profilaktyki powinien być zalecany pacjentom z nawracającą depresją, szczególnie gdy poprzedni epizod depresji pojawił się w ostatnich 5 latach lub gdy wystąpiły problemy z uzyskaniem remisji. Kontynuowanie leczenia 5 lat lub dłużej powinno być zalecane u chorych wysokiego ryzyka lub gdy po wcześniejszych 2 lub 3 próbach odstawienia leku nastąpiły nawroty depresji.

Po wielomiesięcznym/wieloletnim stosowaniu LPD z grupy TLPD, inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI, SNRI) dawkę leku należy zmniejszać stopniowo w celu zminimalizowania prawdopodobieństwa wystąpienia objawów odstawianych. Zaleca się w związku z tym, aby zmniejszanie dawki leku po długim

okresie zażywania trwało 4–6 miesięcy. W tym czasie, a także kilka miesięcy po zaprzestaniu podawania leku, wizyty chorego powinny być częstsze, ponieważ jest to okres zwiększonego ryzyka nawrotu. Należy także w ramach psychoedukacji poinformować pacjenta o zasadach postępowania w przypadku pogorszenia stanu psychicznego (Bauer i wsp. 2015). Nawrót objawów po przerwaniu leczenia jest wskazaniem do zastosowania leku, który wcześniej spowodował poprawę (Fava i wsp. 2002).

d. Nawrót na lekach

Nawrót depresji u chorego stosującego LPD w celach profilaktycznych stanowi problem kliniczny. Wyniki kilku badań typu otwartego wskazują na dobre efekty zwiększenia dawki leku (Fava 2006, Schmidt 2002). Niestety, nie opublikowano jak dotąd randomizowanych badań skuteczności różnych możliwości dalszej farmakoterapii w takich przypadkach.

2. Leczenie depresji wieku podeszłego

a. Rozpowszechnienie depresji w wieku podeszłym

Badania epidemiologiczne *Cache County Study* przeprowadzone w USA w populacji osób między 65. a 100. rokiem życia wykazały, że punktowe rozpowszechnienie depresji u mężczyzn w tym przedziale wiekowym wynosi 3%, a u kobiet – 4% (Steffens i wsp. 2000). Rozpowszechnienie depresji jest największe u osób hospitalizowanych na oddziałach somatycznych (12%) i rezydentów zakładów opiekuńczych (22%). W większości przypadków epizody depresji w wieku podeszłym są nawrotami choroby afektywnej, która rozpoczęła się wcześniej (Luijendijk i wsp. 2008). Według danych demograficznych odsetek osób ≥ 65 . roku życia będzie systematycznie wzrastał, w porównaniu ze stanem obecnym, w ciągu następnych 30 lat ma ulec podwojeniu. Biorąc pod uwagę specyfikę tej grupy wiekowej podejmuje się próby sformułowania standardów leczenia zaburzeń psychicznych w tym depresji.

b. Trudności diagnostyczne depresji w wieku podeszłym

Depresja w starszym wieku często nie jest rozpoznawana. Jest to spowodowane między innymi tym, że jej obraz kliniczny różni się w porównaniu z młodszymi grupami wiekowymi. W wieku podeszłym zwykle większe jest nasilenie obaw, poczucia beznadziejności, lęku, a także myśli o śmierci. Wśród objawów somatycznych depresji u osób starszych na plan pierwszy wysuwają się dolegliwości bólowe. Częstsze są także dysfunkcje poznawcze w postaci zaburzeń uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych, a także zwolnienie tempa procesów poznawczych. Chorzy na depresję w wieku podeszłym podczas wizyt lekarskich spontanicznie wypowiadają skargi na zaburzenia funkcji poznawczych, dolegliwości somatyczne, zmęczenie, utratę zainteresowań, natomiast rzadko skarżą na obniżenie nastroju. Z tego powodu Gallo i Rabins (1999) zaproponowali określenie „depresja bez smutku”. Specyficzne cechy obrazu klinicznego depresji w wieku podeszłym są prawdopodobnie jedną z przyczyn częstego nierozpoznawania depresji w tej grupie

wiekowej. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów lekarzy rodzinnych oraz osób przebywających w szpitalach ogólnych lub w zakładach opiekuńczych.

c. Konsekwencje depresji w wieku podeszłym

Nieleczona depresja jest przyczyną skrócenia życia, zwiększenia niesprawności i kosztów opieki nad chorym. Następstwem depresji u osób starszych jest pogorszenie jakości życia oraz wyższa śmiertelność, tak z powodów somatycznych, jak i psychiatrycznych. W grupie wiekowej powyżej 75. roku życia wskaźnik samobójstw jest wyższy niż w grupach młodszych. Wykazano, że depresja występowała u około 85% osób w wieku podeszłym, które popełniły samobójstwo. Do czynników zwiększających ryzyko samobójstwa u osób starszych zalicza się także współistniejące uzależnienie oraz takie choroby somatyczne, jak nowotwory, przewlekłe choroby płuc, niewydolność nerek zaburzenia wzroku i słuchu. Z wymienionych powodów u chorych na depresję w wieku podeszłym należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka samobójstwa.

d. Czynniki ryzyka depresji w wieku podeszłym

Depresja w wieku podeszłym jest niejednorodną grupą zaburzeń. Epizod depresji może być:

- kolejnym nawrotem choroby afektywnej, która rozpoczęła się wcześniej lub
- pierwszym epizodem depresji (depresja o późnym początku).

Depresja, która ujawnia się po raz pierwszy w tym wieku, ma na ogół złożone uwarunkowania.

- Do psychospołecznych czynników ryzyka depresji o późnym początku zalicza się wydarzenia życiowe, śmierć osoby bliskiej, niesprawność związaną z chorobami somatycznymi, izolację społeczną (Bruce 2002).
- Prawdopodobieństwo wystąpienia depresji w tym okresie życia zwiększa się u osób chorych na choroby somatyczne, które w tej grupie wiekowej występują powszechnie. Dotyczy to między innymi chorób układu krążenia i zmian naczyniopochodnych w mózgu.
- Z uwagi na częste występowanie zmian naczyniowych w istocie białej mózgu u osób z późnym początkiem depresji zaproponowano termin „depresja naczyniowa” (*vascular depression*) (Alexopoulos i wsp. 1997). Dobrze udokumentowano także związki depresji z chorobami serca (zawał, choroba niedokrwienna), chorobami nowotworowymi, udarem mózgu, chorobą Parkinsona.
- Działanie depresjogenne wywierają także leki: beta-adrenolityczne, hamujące kanał wapniowy, kortykosteroidy, niektóre leki przeciwparkinsonowskie, cytostatyki, benzodiazepiny (BDA) i interferon alfa. Pogorszenie sprawności poznawczej może być spowodowane działaniem antycholinergicznym leków (trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne TLPD, klasyczne neuroleptyki)

oraz stosowaniem BDA (Aleksopoulos i wsp. 2001, Alexopoulos 2005, Baldwin i wsp. 2003).

Przy planowaniu sposobu leczenia depresji w wieku podeszłym należy uwzględnić wszystkie problemy medyczne, psychiczne, deficyty w zakresie narządów zmysłów i sytuację społeczną osób starszych i na tej podstawie zaplanować kompleksowe postępowanie.

e. Specyfika leczenia farmakologicznego depresji u osób w wieku podeszłym

U osób starszych metabolizm leków w wątrobie, przy udziale izoenzymów CYP450, ulega spowolnieniu, na skutek czego wydłuża się czas eliminacji z organizmu. Zmniejszeniu ulega także absorpcja leków, okres półtrwania dla leków i ich metabolitów rozpuszczalnych w tłuszczach oraz w wodzie. Z tego powodu terapię należy rozpoczynać od niższych, zwykle o 50%, dawek leków. Wydłużenie okresu półtrwania leku może być także spowodowane interakcjami na poziomie farmakokinetycznym. Dlatego przed podjęciem leczenia należy przeanalizować potencjalne interakcje leku przeciwdepresyjnego z lekami zażywanyymi aktualnie przez chorego (Ismail i Pollock 2008).

Przy wyborze leku przeciwdepresyjnego należy wziąć pod uwagę następujące potencjalne działania niepożądane:

- hipotensja ortostatyczna (TLPD),
 - upadki (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny – SSRI, TLPD, a także leki przeciwpsychotyczne II generacji LPIIG i BDA),
 - działania antycholinergiczne (TLPD, paroksetyna),
 - hiponatremia (SSRI, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny-SNRI) spowodowana nieadekwatnym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (SIDAH),
 - wydłużenie odcinka QTc zależne od dawki (citalopram)
 - krwawienia z przewodu pokarmowego spowodowane zmniejszeniem agregacji płytek (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina)
- f. Skuteczność leków przeciwdepresyjnych w wieku podeszłym

W latach 90. XX wieku opublikowano wyniki trzech metaanaliz (m.in. Gerson i wsp. 1999), w których wykazano, że różne grupy leków przeciwdepresyjnych (głównie TLPD i SSRI) stosowane u chorych w wieku podeszłym nie różnią się pod względem skuteczności i tolerancji w porównaniu z chorymi w młodszych grupach wiekowych. Przedstawiono także dane wskazujące na większą skuteczność TLPD w leczeniu depresji ciężkiej (Gerson i wsp. 1999).

W ostatnich latach najczęściej stosowane w terapii są leki z grupy SSRI oraz SNRI. Metaanaliza wyników badań, których celem była ocena ich skuteczności w leczeniu depresji w wieku podeszłym, wykazała, że odsetek chorych, u których uzyskano poprawę kliniczną lub remisję, był większy w grupie chorych aktywnie leczonych w porównaniu z placebo. Korzystniejsze efekty terapii

obserwowano w badaniach trwających 10–12 tygodni w porównaniu z badaniami, w których okres obserwacji wynosił 6–8 tygodni (Nelson i wsp. 2008). Świadczy to, że u chorych w wieku podeszłym poprawa następuje później niż u osób młodszych. Dolder i wsp. (2010) przedstawili rezultaty przeglądu badań skuteczności i tolerancji: escitalopramu i duloksetyny. Wyniki ośmiu badań klinicznych z zastosowaniem escitalopramu i sześciu z użyciem duloksetyny potwierdzają ich umiarkowaną skuteczność i korzystny profil tolerancji u chorych na depresję w wieku podeszłym. Natomiast metaanaliza 74 badań opublikowanych w latach 1980–2010, które obejmowały chorych z nawracającą depresją < 65. roku życia oraz chorych z późnym początkiem depresji ≥ 55. roku życia generalnie potwierdza skuteczność LPD u chorych z depresją w późnym wieku, jednak wtórna analiza danych wskazuje, że może być ona ograniczona u osób w wieku > 65 lat (Tadeschini 2011).

Przeprowadzono także kohortowe badania ryzyka związanego ze stosowaniem LPD różnych klas u chorych na depresję w wieku powyżej 65 lat. Porównano hazard ratio (zgon samobójstwo i inne poważne działania niepożądane) w przypadku stosowania SSRI, TLPD oraz innych LPD (trazodon, mirtazapina, wenlafaksyna). W porównaniu z osobami niezażywającymi LPD:

- zastosowanie SSRI wiązało się z większym ryzykiem upadków oraz hiponatremii,
- zastosowanie innych leków z większym ryzykiem wszystkich przyczyn śmierci, prób samobójczych/samobójstw, udaru/przebiegu ataku ischemicznego, złamań oraz drgawek. Całkowite ryzyko wystąpienia zgonu w ciągu roku, niezależnie od przyczyny wynosiło 7,04% dla chorych na depresję niezażywających LPD, 8,12% – dla chorych zażywających TLPD, 10,61% – SSRI i 11,43% – dla stosujących inne leki przeciwdepresyjne. Pozycje TLPD w skali bezpieczeństwa autorzy tłumaczą zjawiskiem częstego stosowania tej grupy leków w małych, często nieterapeutycznych dawkach (Coupland i wsp. 2011).

Wyniki wielośrodkowych badań potwierdziły także skuteczność monoterapii kwetiapią XR (50–300 mg) w leczeniu depresji u chorych ≥ 66. roku życia. Poprawę obserwowano już w pierwszym tygodniu leczenia, a lek był dobrze tolerowany (Katila i wsp. 2013).

g. Zalecenia dotyczące leczenia depresji w wieku podeszłym

Brytyjskie zalecenia dotyczące leczenia depresji u chorych w wieku podeszłym (Cleare i wsp. 2015) wskazują na konieczność stosowania LPD w:

- depresji o nasileniu umiarkowanym i ciężkim,
- depresji o nasileniu łagodnym, jeżeli jej obecność komplikuje leczenie współwystępujących chorób somatycznych,
- depresji subklinicznej, jeżeli objawy trwają ponad 2 lata.

Autorzy tych standardów zalecają sertralinę lub escitalopram jako leki pierwszego rzutu z uwagi na niskie ryzyko interakcji z innymi lekami. W przypadku depresji o nasileniu łagodnym ryzyko związane ze stosowaniem leków przeważa nad korzyściami, dlatego decyzja o podjęciu farmakoterapii wymaga starannego przeanalizowania.

Także zalecenia WFSBP (Bauer i wsp. 2013) wskazują na leki z grupy SSRI oraz inne nowsze leki przeciwdepresyjne jako leczenie pierwszego rzutu w leczeniu depresji wieku podeszłego z uwagi na mniejsze ryzyko wystąpienia hipotensji ortostatycznej, działania kardi toksycznego i antycholinergicznego.

Autorzy CANMAT (MacQueen i wsp. 2016) znaleźli natomiast najwięcej dowodów skuteczności duloksetyny (poziom 1 dowodów klinicznych), mirtazapiny, sertraliny, wenlafaksyny, wortioxyetiny (poziom 2) oraz citalopramu, deswenlafaksyny, escitalopramu.

Decyzja, po jakim okresie stosowania pierwszego leku przeciwdepresyjnego można uznać, że jest on nieskuteczny i zmienić na drugi nie zawsze jest łatwa. Mimo że niektóre badania wskazują na późniejszy początek poprawy u osób starszych w porównaniu z młodszymi (Nelson i wsp. 2008), to dane na ten temat wydają się słabo udokumentowane. Na podstawie wyników jednego z badań zaproponowano, aby w przypadku gdy po 3–4 tygodniach leczenia chorych w wieku podeszłym, nasilenie depresji nie zmniejszyło się o co najmniej 30%, należy podjąć decyzję o zmianie leku, bowiem szansa, że w okresie późniejszym nastąpi poprawa jest mała (Kok i wsp. 2009).

W terapii depresji w przebiegu otępienia zaleca się zastosowanie leku z grupy SSRI. Spośród innych leków wymienia się bupropion, wenlafaksynę i mirtazapinę. Z uwagi na wpływ antycholinergiczny nie należy stosować TLPD (American Psychiatric Association 2007).

Dane na temat skuteczności leków przeciwdepresyjnych w leczeniu depresji w przebiegu otępienia nie są zgodne. W czterech przeprowadzonych badaniach efekty leczenia lekiem i placebo były podobne, a tylko w dwóch lek był skuteczniejszy od placebo (Modrego 2010).

Oporność na leczenie farmakologiczne jest częstym problemem terapeutycznym u chorych w wieku podeszłym. Podobnie jak w innych grupach wiekowych podstawą skutecznej terapii jest wybór odpowiedniego leku, który powinien być stosowany w odpowiedniej dawce przez zalecany okres. W pierwszej kolejności zatem należy rozważyć, czy zastosowano optymalną dawkę leku przeciwdepresyjnego. Współwystępowanie chorób somatycznych może utrudniać uzyskanie poprawy, podobnie jak stosowanie przez chorego z tego powodu niektórych leków zalecanych przez lekarzy innych specjalności. W przypadku słabej odpowiedzi terapeutycznej sugeruje się przeprowadzenie analizy trafności rozpoznania depresji.

Skuteczność różnych metod postępowania w przypadku depresji lekoopornej u chorych na depresję w wieku

podeszłym jest słabiej poznana niż u chorych młodszych. Dołączenie do nieskutecznej kuracji paroksetyną nortryptyliny (lek z grupy TLPD w Polsce niedostępny), bupropionu lub litu spowodowało u 50% chorych poprawę w zakresie objawów depresji (Dew i wsp. 2007). Skuteczność litu dodanego do TLPD lub do wenlafaksyny potwierdzono w innym badaniu randomizowanym typu otwartego. W efekcie augmentacji litem u 33% chorych uzyskano remisję objawów, istotnie częściej niż u chorych, u których dołączono fenelzynę (lek w Polsce niezarejestrowany) (Kok i wsp. 2007). Zwraca się jednocześnie uwagę, że sole litu u osób starszych powinny być stosowane z dużą ostrożnością. Przegląd 14 badań skuteczności różnych strategii postępowania w przypadku depresji lekoopornej w wieku podeszłym (dodanie drugiego LPD, zmiana na inny, dodanie litu) doprowadził do wniosku, że aktywne leczenie może spowodować poprawę u 52% chorych, a w przypadku augmentacji litem u 42% (Cooper i wsp. 2011). Należy podkreślić, że tylko trzy były badaniami randomizowanymi. Opublikowano także dane kliniczne na temat zmniejszenia nasilenia depresji w wyniku suplementacji nieskutecznego LPD aripiprazolem (Lenze i wsp. 2015).

h. Elektrowstrząsy (EW)

Leczenie EW jest uważane za bezpieczną i skuteczną metodę leczenia depresji u osób w wieku podeszłym. Odsetek odpowiedzi terapeutycznych wynosi 80% i jest prawdopodobnie wyższy niż u osób młodszych (O'Connor i wsp. 2001). Opublikowana niedawno metaanaliza 34 badań dotyczących predyktorów skuteczności zabiegów EW wskazuje, że są one skuteczniejsze u chorych na depresję z objawami psychotycznymi, depresję o nasileniu ciężkim oraz u chorych starszych (Van Diermen i wsp. 2018). Z uwagi na większe ryzyko wystąpienia dysfunkcji poznawczych zaleca, aby stosować zabiegi jednostronne, a elektrody umieszczać nad półkulą niedominującą.

i. Psychoterapia

Badania kliniczne wykazały skuteczność różnych metod psychoterapii w leczeniu depresji wieku podeszłego. Do najczęściej stosowanych należą terapia poznawczo-behavioralna, terapia oparta na rozwiązywaniu problemów oraz krótka terapia psychodynamiczna. Metaanaliza 86 kontrolowanych badań, która objęła 5328 osób, wskazuje na podobną skuteczność leków przeciwdepresyjnych i psychoterapii (Pinquart i wsp. 2006). Zaleca się, aby metody te stosować łącznie, jednak korzyści z tego wynikające nie zostały dokładnie ocenione.

j. Profilaktyka nawrotów

Z uwagi na wysokie ryzyko nawrotów depresji u osób w wieku podeszłym konieczne jest długotrwałe stosowanie leku przeciwdepresyjnego w celu ich zapobiegania.

Na podstawie wyników badania randomizowanego wykazano, że ryzyko nawrotu w ciągu 2-letniej obserwacji było w grupie chorych otrzymujących placebo 2,4 razy większe niż w grupie leczonej paroksetyną (Reynolds

i wsp. 2007). Niedawno opublikowano wyniki metaanalizy ośmiu badań randomizowanych z użyciem placebo, którymi objęto 925 chorych w wieku powyżej 60 lat. Ich celem była ocena skuteczności trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków z grupy SSRI, w zapobieganiu nawrotom depresji. Liczba chorych, których

trzeba poddać leczeniu, aby uzyskać u jednego poprawę kliniczną (*Number Needed to Treat* – NNT) wynosiła dla TLPD 2,9 (95% CI: 2,2–4,6), a dla SSRI – 4,2 (95% CI: 3,2–5,9). Stosowanie leczenia profilaktycznego powoduje zmniejszenie ich liczby w porównaniu ze stosowaniem placebo (Kok i wsp. 2011). ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med.* 2001; Spec No Pharmacotherapy: 1–86.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC *et al.* “Vascular depression” hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 915–922.
- Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365: 1961–1970.
- American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer’s disease and other dementias. American Psychiatric Association: 2007.
- Apa Practice Guideline For The Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Third Edition 2010.
- Baldwin RC, Anderson D, Black S, Evans S, Jones R, Wilson K *et al.* Guideline for the management of late-life depression in primary care *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 829–838.
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders *The World Journal of Biological Psychiatry* 2013; 14: 334–385.
- Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World J Biol Psychiatry* 2015; 16(2): 76–95.
- Belsher G, Costello CG. Relapse after recovery from unipolar depression: A critical review. *Psychol Bull* 1988; 104: 84–96.
- Borges S, Chen YF, Laughren TP, Temple R, Patel HD, David PA *et al.* Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(3): 205–214.
- Bruce ML. Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 175–184.
- Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ *et al.* Members of the Consensus Meeting. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 459–525.
- Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ *et al.* Members of the Consensus Meeting. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015; 29(5): 459–525.
- Cooper C, Katona C, Lyketsos K, Blazer D, Brodaty H, Rabins P *et al.* A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 681–688.
- Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011; 343: 4551.
- Dew MA, Whyte EM, Lenze EJ. Recovery from major depression in older adults receiving augmentation of antidepressant pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 892–899.
- Dolder C, Nelson M, Stump A. Pharmacological and clinical profile of newer antidepressants: implications for the treatment of elderly patients. *Drugs Aging* 2010; 27: 625–640.
- Fava M, Detke MJ, Balestrieri M *et al.* Management of depression relapse: Re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 328–336.
- Fava M, Schmidt ME, Zhang S *et al.* Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 2: reinitiation of antidepressant treatment. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 195–199.
- Franchini L, Rossini D, Bongiorno F *et al.* Will a second prophylactic treatment with a higher dosage of the same antidepressant either prevent or delay new depressive episodes? *Psychiatry Res* 2000b; 96: 81–85.
- Frank E, Kupfer DJ, Perel JM *et al.* Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1093–1099.
- Gallo JJ, Rabins PV. Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life. *Am Fam Physician* 1999; 60: 820–826.
- Geddes JR, Carney SM, Davies C *et al.* Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653–661.
- Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry* 1999; 7: 1–28.

25. Hansen R, Gaynes B, Thieda P *et al.* Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv* 2008; 59: 1121–1130.]
26. Ismail Z, Pollock BG. General principles of pharmacologic therapy. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M, editors. *Psychiatry* 3rd ed Chichester (UK:): John Wiley; 2008. pp. 2097–2111.
27. Jarema M. (ed.), *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*, wydanie 2 (2015).
28. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W *et al.* Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21(8): 769–784.
29. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P *et al.* CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. *Pharmacological Treatments*. *Can J Psychiatry* 2016; 61(9): 540–560.
30. Kok RM, Heeren TJ, Nolen WA. Continuing Treatment of Depression in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blinded Randomized Controlled Trials With Antidepressants. *Am J Geriatric Psychiatry* 2010.
31. Kok RM, Heeren TJ, Nolen WA. Continuing treatment of depression in the elderly: a systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 249–255.
32. Kok RM, Heeren TJ, Nolen WA. Continuing treatment of depression in the elderly: A systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 249–255.
33. Kok RM, van Baarsen C, Nolen WA, Heeren TJ. Early response as predictor of final remission in elderly depressed patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 1299–1303.
34. Kok RM, Vink D, Heeren TJ, Nolen WA. Lithium augmentation compared with phenelzine in treatment-resistant depression in the elderly: an open, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1177–1185.
35. Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, Karp JF, Newcomer JW, Anderson SJ *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 2404–2412.
36. Luijendijk HJ, van den Berg JF, Dekker MJ, van Tuijl HR, Otte W, Smit F *et al.* Incidence and recurrence of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1394–1401.
37. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ *et al.* CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry* 2016; 61(9): 588–603. Erratum in: *Can J Psychiatry* 2017; 62: 356.
38. Modrego PJ. Depression in Alzheimer's Disease. *Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*. *J Alzheimers Dis* 2010; 6.
39. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 558–567.
40. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G *et al.* The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 382–390.
41. Pinquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Treatments for later-life depressive conditions: a meta-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1493–1501.
42. Reynolds CF III, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD *et al.* Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006; 354: 1130–1138.
43. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Choroby afektywne. In: *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Red. nauk. M. Jarema. Via Medica 2015.
44. Schmidt ME, Fava M, Zhang S *et al.* Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 1: dose increase. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 190–194.
45. Solomon DA, Keller MB, Leon AC *et al.* Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 229–233.
46. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL *et al.* Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 601–607.
47. Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(12): 1660–1668.
48. van Diermen L, van den Amele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, Birkenhäger TK. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*.

