

IZZIVI V ZDRAVLJENJU DEPRESIJE PRI STAROSTNIKI H: OD IZBIRE ANTIDEPRESIVA DO REZISTENTNE DEPRESIJE

TREATMENT CHALLENGES IN THE DEPRESSION IN THE ELDERLY: FROM ANTIDEPRESSANT SELECTION TO RESISTANT DEPRESSION

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Matej Štuhec, mag. farm., spec. klin. farm.^{1,2}

¹ Psihiatrična bolnišnica Ormož,
Ptujška cesta 33, 2270 Ormož

² Katedra za farmakologijo in eksperimentalno
toksikologijo. Medicinska fakulteta v Mariboru,
Taborska ulica 8, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matejstuhec@gmail.com

POVZETEK

Velika depresivna motnja (depresija) pri starostnikih predstavlja eno izmed najbolj pogostih bolezni v tej populaciji. Depresija je v porastu v razvitih državah. Zdravljenje z zdravili predstavlja osnoven pristop zdravljenja depresije pri starostnikih. Antidepresivi predstavljajo osrednjo skupino zdravil v zdravljenju depresije. Učinkovitosti antidepresivov pri starostnikih so podobne tistim v odrasli populaciji, kar so dokazali v randomiziranih kontroliranih in naturalističnih študijah. Prenosljivosti antidepresivov so različne. Ostala zdravila imajo manjšo vlogo v zdravljenju depresije starostnikov. Izbira zdravila temelji tudi na drugih lastnostih, kot so: komorbidnost, potencialne interakcije med zdravili, primernost zdravil za starostnika, polifarmakoterapija (polifarmacija) ter potencialni neželeni učinki. V članku opisujemo značilnosti zdravljenja depresije starostnikov, z dokazi podprte raziskave ter posledično izbiro zdravil v tej populaciji.

KLJUČNE BESEDE:

antidepresivi, depresija, starostnik, zdravljenje, z dokazi podprta farmakoterapija

ABSTRACT

Major depressive disorder (depression) in the elderly is one of the most common diseases and has recently increased in developed countries. Pharmacotherapy represents a fundamental approach to the treatment of depression in the elderly. Antidepressants are essential medications in depression treatment. The effectiveness of antidepressants in the elderly is similar to that in the adult population, as was shown in randomized controlled and naturalistic studies. The tolerability of antidepressants varies among different groups. Other medications play a minor role in treating depression in the elderly. The choice of drugs is based primarily on other patient characteristics, such as comorbidity, potential drug-drug interactions, suitability of drugs for the elderly, polypharmacotherapy (polypharmacy) and potential adverse effects. In this paper, we describe the characteristics of depression treatment in the elderly, evidence-based pharmacotherapy, and consequently medication selection in this population.

KEY WORDS:

antidepressants, depression, elderly, evidence-based pharmacotherapy, treatment



1 UVOD

Velika depresivna motnja (v nadaljevanju depresija) predstavlja eno izmed najbolj pogostih duševnih motenj v Evropi, pri čemer je letna prevalenca v evropski populaciji v letu 2010 bila 6,9 %. To depresijo postavlja na tretje mesto za anksioznimi motnjami in motnjami spanja. Depresija je v porastu v vseh starostnih skupinah v Evropi (tudi med starostniki) (1). Zdravljenje depresije predstavlja zdravljenje z zdravili (t. i. farmakološko zdravljenje) in nefarmakološko zdravljenje. Zdravila predstavljajo najpomembnejšo obliko zdravljenja v celotni populaciji, pri čemer imajo osrednjo vlogo antidepressivi, sledijo antipsihotiki ter ostala zdravila (npr. stabilizatorji razpoloženja). Veliko bolnikov z depresijo še vedno ni prepoznanih in ustrezno zdravljenih, zato je v obvladovanju depresije pomembna vloga vseh zdravstvenih delavcev (2).

Depresija predstavlja pomembno skupino duševnih motenj. Duševne motnje so natančno opredeljene v diagnostičnih kriterijih, med katerimi se najbolj pogosto uporabljata Mednarodna statistična klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, 10. in 11. verzija oz. MKB-10 ali MKB-11 (*International Classification of Diseases, Eleventh Revision*) in Diagnostični in statistični priročnik duševnih motenj (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-V*) (3, 4). Oba navedena natančno opredeljujeta depresijo. V Evropi najbolj pogosto upora-

bljamo kriterije MKB-10 (sedaj tudi uradno MKB-11), ki depresivne motnje uvrščajo med razpoloženske (afektivne motnje) (4). V prispevku bomo govorili v glavnem o depresivni epizodi ter ponavljajoči se depresivni motnji (v nadaljevanju depresija) pri starostnikih, pri čemer ne bomo govorili o depresivnih epizodah ali fazah drugih motenj (npr. bipolarni motnje).

Depresija je pogosto povezana z anksioznostjo (v 50 % primerov). V primerih trajanja simptomov več kot dve leti pravimo, da gre za kronično depresijo, katero bo imelo kar 20 % bolnikov v akutni fazi. Kronična depresija predstavlja pogosto terapevtsko rezistentno depresijo, kar vodi v slabši potek depresije (2). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije bo depresija v letu 2030 predstavljala največje breme bolezni v svetu med vsemi obolenji (5). Glede na podatke raziskav depresija še vedno ni optimalno zdravljena v vseh primerih, kar predstavlja izziv za zdravstvene delavce. V obsežni ameriški raziskavi Kessler in sod., so avtorji raziskali, da je bilo samo 21,7 % bolnikov z depresijo ustrezno obravnavanih (N = 9090). Avtorji so vključili bolnike, ki so bili stari 18 let ali več, kar pomeni, da so vključili tudi starostnike z depresijo. Avtorji so raziskali, da je bila prevalenca depresije pri starostnikih (definirali kot stare 60 ali več) nižja kot v odrasli populaciji. Opazili so, da se je pojavnost depresije linearno višala od 60. leta naprej (kumulativna življenjska prevalenca je bila približno 10 %). Izmed vseh bolnikov jih je 51,6 % (95-odstotni interval zaupanja, 46,1–57,2) prejemalo zdravljenje z zdravili in samo 41,9 % (95-odstotni interval zaupanja, 35,9–47,9) tistih, ki je prejemalo antidepressive v 12-mesečnem obdobju, je bilo ustrezno zdravljenih. Avtorji so vključili bolnike na primarnem nivoju zdravstvenega varstva, ki so bili zdravljeni s strani osebnih zdravnikov in zdravnikov psihiatrov (6). Navedena raziskava predstavlja izziv v zdravljenju depresije odraslih in starostnikov in kaže na potrebne intervencije na tem področju.

ALI STE VEDELI?

- Depresija pri starostnikih predstavlja pomembno družbeno breme, zato jo moramo zdraviti z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi in zgodaj pričeti z zdravljenjem, da preprečimo hitro poslabšanje depresije.
- Zdravljenje ponavljajoče depresije je ob vsaki naslednji epizodi manj učinkovito, zato moramo bolnike zadržati v remisiji. To ima prednost pred potencialnimi tveganji zdravljenja, kot so interakcije med zdravili ali potencialni neželeni učinki.
- Antidepressivi predstavljajo osrednjo skupino zdravil v zdravljenju depresije in so podobno učinkoviti, a se razlikujejo predvsem po svojih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnostih, kar pogosto odtehta izbiro zdravila.

2 ZDRAVLJENJE DEPRESIJE

Zdravljenje depresije obsega farmakološko in nefarmakološko zdravljenje. Nefarmakološko zdravljenje obsega psihoterapijo in elektrokonvulzivno terapijo (ECT). Psihoterapija je prva linija zdravljenja blage depresije pri odraslih in starostnikih, medtem, ko antidepressivi predstavljajo osrednjo strategijo zdravljenja srednje do hude depresije, pri čemer

je seveda kombinacija psihoterapije in farmakoterapije najbolj priporočljiva (7). V literaturi zasledimo metaanalize, kjer so avtorji primerjali zdravljenje z antidepresivi in psihoterapijo. Raziskali so, da so velikosti učinka (*effect sizes*) podobne za psihoterapijo in farmakoterapijo. Dodatno so raziskali, da je v raziskavah bilo zaznati počasnejšo izgubo učinkovitosti zdravljenja pri psihoterapiji kot farmakoterapiji in rahlo večjo učinkovitost farmakoterapije v primerjavi s psihoterapijo. Velikosti učinka so bile izmerjene kot standardizirana razlika povprečij (SMD), kar je za psihoterapijo znašalo 0,5 in za farmakoterapijo 0,5–0,7, kar pomeni, da je vrednost števila oseb, ki jih je potrebno zdraviti, da dosežemo en pozitiven izid v primerjavi s primerjalno skupino (*number needed to treat* oz. NNT) približno 7 (7, 8, 9). Veliko omejitev vseh metaanaliz predstavlja to, da avtorji niso vključili izključno starostnikov (ali da so vključili samo odrasle) (7, 8, 9). Pri starostnikih je uporaba psihoterapije pogosto težavna, saj imajo številni bolniki fizične in kognitivne omejitve (npr. demenca, težave s sluhom, težave z motoričnim sistemom), ki ovirajo proces psihoterapije. Navedeno izpostavlja zdravljenje z zdravili kot ključen pristop zdravljenja v tej populaciji (10, 11, 11, 13). V nadaljevanju bomo bolj natančno opisali zdravljenje z zdravili, psihoterapija pa je obsežno opisana drugje (11, 11, 13).

Antidepresivi predstavljajo ključno skupino zdravil v zdravljenju depresije. Zdravljenje z zdravili ima pomembna cilja zdravljenja – odziv in remisija. Odziv pomeni izboljšanje začetnega stanja depresije, remisija pa praktično popolna odsotnost začetnih simptomov depresije (merjeno z uporabo različnih validiranih lestvic, kot je npr. Hamiltonova lestvica) (7). Remisija tako predstavlja osrednji cilj zdravljenja v vseh starostnih skupinah. Antidepresivi se uvajajo v začetni fazi (titracijski fazi zdravljenja), ki traja predvidoma 6–12 tednov. V tej fazi je primarni cilj odziv na zdravilo in odsotnost neželenih učinkov zdravljenja, kar vodi lahko do popolne remisije, ki je glavni cilj zdravljenja ob koncu akutne faze. V kolikor je remisija dosežena, bolniki vstopijo v vzdrževalno fazo zdravljenja, ki traja predvidoma 6–12 mesecev, pri čemer je obdobje čakanja na učinke antidepresivov pri starostnikih pogosto podaljšano (10). V primerih ponovitve depresivne epizode se to obdobje lahko podaljša, kar pomeni, da bolniki po številnih depresivnih epizodah prejemajo antidepresive praktično trajno (10).

Pri starostnikih imamo nekatere pomembne posebnosti v zdravljenju depresije, ki so intenzivno opisane v novejših smernicah in so vezane predvsem na izbiro zdravila glede na ostale posebnosti (npr. verjetnost neželenih učinkov, prisotnost polifarmakoterapije oz. polifarmacije in prisotnost somatskih obolenj) (11, 11, 13). Glede na kanadske naj-

novejše smernice za zdravljenje depresije starostnikov se predlaga začetno zdravljenje s psihoterapijo v primerih blage depresije (depresija je praviloma definirana kot blaga, zmerna in huda glede na število doseženih točk po različnih lestvicah pred zdravljenjem z zdravili) (11). Zdravila se uvedejo po štirih tednih neuspešne psihoterapije. Pri starostnikih z zmerno depresijo se priporoča antidepresiv ali psihoterapija ali oboje (moč priporočila A, kar je zavedeno kot priporočilo, ki temelji na najkvalitetnejših dokazih, pridobljenih iz dobro zasnovanih randomiziranih študij). Pri hudi depresiji se svetuje kombinacijo obojega. Zdravilo izbora je sertralin ali duloksetin. Alternativa je escitalopram (problem pri escitalopramu predstavlja podaljšanje intervala QT in kombinacije z zdravili, ki podaljšujejo QT; moč priporočila A). V prejšnji verziji priporočil je bil med zdravili prvega izbora še mirtazapin, katerega so iz priporočil umaknili zaradi sedativnih in metabolnih neželenih učinkov zdravila. Predlaga se tudi zdravljenje z antidepresivi, ki imajo minimalni antiholinergični potencial in malo interakcij med zdravili (moč priporočila D). Bolnike je potrebno opazovati na 1–2 tedna po uvedbi zdravljenja. Če ni dosežene remisije po 4 tednih, se predlaga nadaljevanje zdravljenja z monoterapijo ali augmentacija z litijem ali antipsihotikom (npr. aripiprazol) ali psihoterapijo. Aripiprazol navajajo kot učinkovino izbora pri starostnikih (NNT = 6). Avtorji smernic navajajo, da imamo pozitivne študije o uporabi antidepresivov in antipsihotikov pri starostnikih. ECT uporabimo po 4–8-tedenski neuspešni terapiji s kombinacijo zdravil (moč priporočila B) (11). Triciklični antidepresivi (TCA) niso priporočljivi, razen v izjemnih primerih, ko ni druge možnosti. Paroksetina se ne priporoča zaradi njegovih antiholinergičnih lastnosti, fluoksetina ne zaradi dolgega razpolovnega časa. Svetujejo redno spremljanje natrija v plazmi (2–4 tedne po uvedbi antidepresiva SSRI/SNRI), manj težav v tem pogledu povzročajo TCA, bupropion in mirtazapin (moč priporočila C). Avtorji smernic kot zelo učinkovit ukrep v zdravljenju predlagajo multidisciplinarni pristop različnih strokovnjakov (moč priporočila A) (11). Starostniki so vključeni tudi v posebna poglavja najnovejših NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) smernic za zdravljenje depresije (2022) in smernic Ameriškega združenja za psihologijo (2019), kar navajamo v nadaljevanju (11, 13). Antidepresivi so statistično bolj učinkoviti pri tej populaciji v doseganju remisije kot zdravljenje s placebom (45 % vs. 35 %). Pri uporabi antidepresivov je potrebno pregledati ostala stanja ter interakcije med zdravili (npr. somatska stanja). Neželeni učinki so bolj pogosti pri antidepresivih kot pri placebo, zato je pomembno pozorno spremljanje bolnikov, prav tako je povečana verjetnost pad-



cev (predvsem pri antidepresivih, ki povečajo verjetnost za sedacijo in padec krvnega tlaka, npr. TCA). Pri večini antidepresivov je povečana verjetnost hiponatriemije (diuretiki dodatno povečajo verjetnost, predvsem tiazidni diuretiki), veliko podatkov je za SSRI-je in inhibitorje ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI-je). Avtorji smernic navajajo, da pri blagi do zmerni depresiji, če je le mogoče, uporabimo najprej nefarmakološke ukrepe. Sledijo farmakološki ukrepi. Najbolj se priporoča uporaba SSRI-jev, SNRI-jev in bupropiona. Avtorji od vseh antidepresivov najbolj priporočajo uporabo sertralina, ki ima malo interakcij z ostalimi zdravili in dobro prenosljivost. Kot opcijo navajajo ECT predvsem pri depresiji s psihotičnimi simptomi in bolnikih, ki ne jemljejo zdravil redno. V večini primerov depresije je pri starostnikih potreben daljši čas za odziv na zdravilo kot pri odraslih (10–12 tednov), kar podaljšuje trajanje doseganja remisije in izpostavlja pomen čakanja na učinek, s čimer se izognemo prehitri menjavi antidepresiva (11, 13). Za primerjavo različnih strategij v praksi se najbolj pogosto uporablja ameriška naturalistična raziskava, ki predstavlja mejnik pri primerjalni učinkovitosti v realnem kliničnem okolju antidepresivov – raziskava STAR-D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*). Gre za naturalistično prospektivno raziskavo odprtega tipa (N = 4041 bolnikov) iz leta 2006, kjer so raziskovali dogodke ob prvi neuspešni terapiji z antidepresivi na primarnem nivoju zdravstvenega varstva pri bolnikih z depresijo. Avtorji so v raziskavo vključili vse odrasle bolnike (tudi starostnike) (14). V prvi stopnji (14 tednov) so bolniki z depresijo prejeli citalopram in dosegli 28–33 % remisije in odziv v 47 % primerov. V drugi stopnji so bolniki, ki niso dosegli remisije v prvi stopnji, prejeli dodatno zdravilo (buspiron, bupropion ali psihoterapijo) ali drugo zdravilo (sertralin, venlafaksin, bupropion ali psihoterapijo). Rezultati so bili podobni, ne glede na izbrano strategijo, kar je vodilo v dodatnih 15 % remisije. V nadaljevanju so bolniki, ki niso dosegli remisije, vstopili še v tretjo in četrto fazo zdravljenja, kar je celokupno prispevalo približno 67 % remisije in tretjino bolnikov, ki so bili neodzivni tudi na štiri zaporedna zdravljenja (14). Rezultati navedene raziskave kažejo, da številni bolniki v praksi prejemajo kombinacije antidepresivov za obvladovanje depresije, a tudi pri nekaterih to ni dovolj za doseganje remisije, kar privede do kronične depresije. Omejitev raziskave predstavlja dejstvo, da avtorji niso proučevali zgolj starostnikov, ampak so vključili starostnike v odraslo populacijo. Za rezistentne oblike depresije (neodzivnost na dve strategiji) se uporabljajo številne strategije zdravljenja, npr. monoterapija litija ali kot dodatek antidepresivom, antipsihotiki v kombinacijah z antidepresivi, dodatek hormonov ščitnice, kombinacije antidepresivov ter

dodatek stabilizatorjev razpoloženja. Večino teh dokazov temelji na priporočilih za odraslo populacijo, zato so na tem področju potrebne nove raziskave (14, 15).

Učinkovitost in prenosljivost antidepresivov pri starostnikih je bila raziskana tudi v metaanalizah, kjer so raziskovalci proučevali izključno populacijo starostnikov z depresijo (16, 17, 18). V prvi enosmerni metaanalizi so raziskovalci vključili 12 randomiziranih kontroliranih raziskav, kjer so primerjali učinkovitost in prenosljivost antidepresivov v primerjavi s placebom pri starostnikih z depresijo (65 let ali več). Raziskali so, da SSRI-ji niso bili statistično značilneje učinkovitejši kot placebo v doseganju remisije (razmerje obetov oz. OR 0,79, 95-odstotni interval zaupanja oz. CI 0,61–1,03) ali odzivu na zdravljenje (OR 0,86, 95-odstotni CI 0,51–1,10) po osmih tednih zdravljenja depresije. Nasprotno, SSRI-ji so se izkazali za bolj učinkovite v preventivi ponovnega zagona depresije (t. i. relaps) kot placebo, v vzdrževalnem obdobju zdravljenja depresije (OR 0,22, 95 % CI 0,13–0,36; NNT = 5, 95 % CI 3–6; N = 2). Duloksetin se je izkazal za statistično značilneje učinkovitejši kot placebo v doseganju remisije (OR 1,78, 95 % CI 1,20–2,65; NNT = 9; 95 % CI 6–20; N = 3) in odziva na zdravljenje (OR 1,83, 95 % CI 1,96–4,08; N = 2) pri ponavljajoči se depresivni motnji v 8 tednih zdravljenja. Na drugi strani je bila verjetnost za neželene učinke pri duloksetinu večja (16). V drugi metaanalizi so raziskovalci primerjali učinkovitost in varnost antidepresivov pri starostnikih, ki so hkrati sodili med krhke starostnike (*frailty*) (n = 2704 udeležencev, N = 9) (17). Avtorji so raziskali, da ni bilo statistično značilne razlike v odzivu in remisiji, ko so antidepresive proučevali v primerjavi s placebom. Pri bolnikih, zdravljenih z antidepresivi, je bilo 45,3 % odzivnih na zdravilo in 40,5 % na placebo. Remisijo je doseglo 33,3 % bolnikov z antidepresivi in 31,3 % s placebom. Več bolnikov je zapustilo raziskave zaradi pojava neželenih učinkov pri antidepresivih (13 %) kot pri placebo (5,8 %) (razmerje tveganja oz. RR 2,30, 95 % CI 1,45–3,63; *number needed to harm* oz. NNH 14, 95 % CI 10–28). Neželeni učinki so bili v večini blagi (17). Omejitev obeh metaanaliz predstavlja nizka ali srednja stopnja kvalitete dokazov in številne raziskave z relativno majhnim vzorcem bolnikov in kratkotrajne raziskave. Ti rezultati pa niso v skladu z rezultati tretje metaanalize, kjer so raziskovalci primerjali učinkovitost antidepresivov napram placebo v obliki delnega odziva, in so se antidepresivi izkazali za statistično značilneje učinkovitejše kot placebo (RR za sertralin 1,28, RR za duloksetin 1,62 in RR za paroksetin 1,48) (18). Rezultati vseh metaanaliz kažejo, da so antidepresivi sicer učinkoviti, a je potrebno večinoma počakati ustrezno dolgo na odziv in doseganje

remisije (klinično pomembno). Na drugi strani izkazujejo učinkovitost v preprečevanju relapsa (dolgotrajna učinkovitost), kar preprečuje pojav nove epizode pri bolnikih v remisiji (z vsako naslednjo epizodo depresije pri bolnikih je učinkovitost antidepresivov manjša) in dosegajo srednje do nizke velikosti učinka (NNT-ji okoli 7–10) (14). Na drugi strani so avtorji v mrežni metaanalizi primerjali pojav neželenih učinkov pri antidepresivih v vseh mogočih primerjavah v sistemu navedene mrežne metaanalize (18). Raziskali so, da sta duloksetin in venlafaksin v večjem obsegu statistično značilneje povzročala slabost pri bolnikih kot placebo (RR = 3,18 za duloksetin in RR = 2,94 za venlafaksin). V primerjavi s placebo je imel sertralin najmanjšo verjetnost za neželene učinke slabosti napram placebo, pri čemer razlika ni bila statistično značilna (RR = 1,1). Podobno so se izkazali vsi ostali SSRI-ji (citalopram, escitalopram in paroksetin) (18).

Ti rezultati so v skladu z rezultati sistematičnega pregleda, v katerem sta raziskovalca Štuhec in Serra-Mestres predlagala uporabo sertralina pri starostnikih s polifarmacijo, ki sicer predstavljajo zelo pomembno populacijo starostnikov v realnem kliničnem okolju (19).

Na izbiro antidepresiva vplivajo še nekatere druge lastnosti, kot so prisotnost potencialnih interakcij med zdravili, kontraindikacij (npr. pri duloksetinu neurejena hipertenzija ter zelo okrnjeno delovanje ledvic), manjša primernost antidepresiva za starostnike (t. i. potencialno neprimerna zdravila starostnike oz. PIM), farmakokinetične lastnosti (npr. razpolovni čas zdravila), potencialni neželeni učinki in izkušnje zdravnika ter nekateri ostali dejavniki. Na listi PRISCUS (PIM lista) in Beersovih kriterijih so navedeni TCA, monoaminooksidazni inhibitorji (MAO-inhibitorji), pri čemer je na listi PRISCUS priporočilo uporabe SSRI-jev ter trazodona v tej populaciji (20, 21). Na Beersovi kriterijih je prav tako priporočilo o neuporabi TCA (npr. amitriptilin), paroksetina (močno priporočilo in visoka kvaliteta dokazov). Beersovi kriteriji prav tako vključujejo priporočilo proti neuporabi antidepresivov in antipsihotikov ob sočasno 2 zdravilih s področja delovanja na centralno živčni sistem (npr. benzodiazepini) (21). Zdravljenje depresije z antidepresivi je torej relativno učinkovito in varno zdravljenje. Sčasoma antidepresivi izgubljajo svojo učinkovitost zaradi prilagoditve oz. desenzitizacije receptorjev (10). Na tem mestu je potrebno izpostaviti še najnovejši antidepresiv vortiooksetin, ki se pogosto uporablja za zdravljenje rezistentne depresije, ima večreceptorski sistem delovanja in priporočen odmerek za starostnike je 10 mg (polovico odmerka za odraslega). Bolniki imajo pogosto težave s slabostjo, zato je boljše zdravilo vzeti z obrokom. V praksi se pogosto uporablja po neuspešnem zdravljenju s predhodnim antidepresivom (10). Velja

za učinkovito zdravilo, nima aktivnih metabolitov in ima nizki potencial za interakcije med zdravili (10). Raziskovali so ga v primerih neučinkovitosti SSRI-jev ali SNRI-jev v zdravljenju depresije in ga primerjali z agomelatinom v dvojno slepi randomizirani raziskavi, pri čemer je bil statistično značilneje učinkovitejši od agomelatina (pomembno sporočilo, s katerim zdravilom pričeti zdraviti v praksi). Avtorji so kot primarni izid študije izbrali spremembo v učinkovitosti glede na začetek zdravljenja v 12 tednih zdravljenja. Vortiooksetin je povzročal več slabosti kot agomelatin, a tudi manj zaspanosti. Omejitve raziskave predstavlja sorazmerno nizko število starostnikov, ki so bili vključeni v raziskavo, zato so potrebne nove raziskave na tem področju (22). Ob tem je potrebno omeniti tudi zdravila z izvlečki šentjanževke, ki so indicirana za zdravljenje simptomov blagih depresivnih stanj. Zaradi interakcij med zdravili in učinkovinami iz šentjanževke morajo biti farmacevti še posebej pozorni pri izdaji zdravil z izvlečki šentjanževke in zdravnika opozoriti, da se ne pojavi v kombinaciji z antidepresivom ali ne vstopa v pomembne interakcije med zdravili (zdravnik pogosto nima vpogleda v zdravila brez recepta). Zdravila z izvlečki šentjanževke zaradi velike verjetnosti interakcij niso priporočljiva v zdravljenju starostnikov (11, 11). Pomembno vlogo v zdravljenju depresije starostnikov s polifarmakoterapijo ima tudi sodelovanje s kliničnim farmacevtom, kar je bilo dokazano v ambulantah farmacevta svetovalca v Sloveniji. Sledenje smernicam se je po intervencijah v obliki farmakoterapijskega pregleda statistično značilno izboljšalo (23). Prav tako pomembno vlogo v izbiri zdravila lahko predstavlja zmožnost bolnika za jemanje zdravila.

Farmakološke skupine antidepresivov, učinkovine in vzdrževalni odmerki v Sloveniji (povzeti po Povzetku glavnih značilnosti zdravila) so podani v preglednici 1. V praksi ima večina bolnikov navedene odmerke, a je potrebna previdnost pri prenizkih odmerkih, ki so lahko razlog za neuspešnost terapije. V praksi imamo malo podatkov o primerjalni učinkovitosti odmerkov posameznih antidepresivov v zdravljenju starostnikov z depresijo, zato se predlaga počasna titracija in priporočeni odmerki za starostnike, ki so praviloma nižji kot priporočeni odmerki za odraslo populacijo (10, 24).

3 SKLEPI

Starostniki z depresijo predstavljajo ranljivo skupino bolnikov, zato je zdravljenje depresije pri njih zelo pomembno in vodi do zmanjšane verjetnosti za poslabšanje stanja depresije.

Preglednica 1: Farmakološke skupine antidepresivov, učinkovine in vzdrževalni odmerki v Sloveniji za odrasle bolnike in starostnike. Odmerki za zdravljenje depresije so povzeti po povzetku glavnih značilnosti posameznega zdravila.

Table 1: Antidepressant groups, medications and daily recommended doses for adults and elderly patients with depression in Slovenia (doses for the treatment of depression are summarized according to the summary of the Summary of Product Characteristics).

Farmakološka skupina antidepresivov	Učinkovina in vzdrževalni odmerki
TCA – triciklični antidepresivi	<p>Odrasli: Amitriptilin (50–100 mg), maprotilin (75–150 mg)</p> <p>Starostniki: Amitriptilin. Priporočeni začetni odmerek je 10–25 mg zvečer. Odmerke, večje od 75 mg, je treba uporabljati previdno. Na splošno se priporoča, da se zdravljenje začne z nižjim odmerkom kot je priporočeno za odrasle.</p> <p>Maprotilin: V splošnem se priporočajo manjši odmerki. Priporočeni začetni odmerek je 10 mg trikrat dnevno ali 25 mg enkrat dnevno. Odmerek se lahko, če je to potrebno, postopno povečuje do 25 mg trikrat dnevno ali 75 mg enkrat dnevno.</p>
MAO – monoaminooksidazni inhibitorji	<p>Odrasli: Moklobemid (150–600 mg)</p> <p>Starostniki: Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka zdravila ni potrebno.</p>
SSRI – selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina	<p>Odrasli: Citalopram (20–40 mg), escitalopram (10–20 mg), fluoksetin (20–60 mg), sertralin (50–200 mg), paroksetin (20–60 mg)</p> <p>Starostniki: Sertralin (ni posebnega priporočila odmerjanja za starejše, le, da je pri starejših bolnikih treba zdravilo odmerjati previdno, saj je tveganje za hiponatriemijo pri njih lahko večje), escitalopram (začetni odmerek je 5 mg enkrat dnevno glede na odziv posameznega bolnika se lahko odmerek zviša do največ 10 mg dnevno), fluoksetin (pri višanju odmerka je potrebna previdnost, odmerek pa naj v splošnem ne presega 40 mg na dan, najvišji priporočeni odmerek je 60 mg/dan), paroksetin (pri starejših osebah se pojavijo zvišane plazemske koncentracije paroksetina, vendar se obseg koncentracij sklada s tistim, ki so ga opazili pri mlajših osebah, odmerjanje je potrebno pričeti z začetnim odmerkom za odrasle, nekaterim bolnikom lahko koristi povečevanje odmerka, vendar pa največji odmerek ne sme preseči 40 mg dnevno).</p>
SNRI – inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina	<p>Odrasli: Duloksetin (30–120 mg), venlafaksin (75–375 mg)</p> <p>Starostniki: Duloksetin (potrebna previdnost, posebno z odmerkom 120 mg dnevno, na voljo malo podatkov), venlafaksin (posebno prilagajanje odmerka venlafaksina zaradi starosti ni potrebno).</p>

NRI – inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina	Odrasli: Reboksetin (4–12 mg) Starostniki: Reboksetina, tako kot drugih antidepresivov, ki jih niso preskušali ob nadzoru s placebom, za uporabo pri starejših ni mogoče priporočiti.
NaSSA – noradrenergični in selektivni serotoninški antidepresivi	Odrasli: Mirtazapin (15–45 mg) Starostniki: Priporočeni dnevni odmerek je enak kot pri odraslih.
NDRI – inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in dopamina	Odrasli: Bupropion (150–300 mg) Starostniki: Pri starejših ljudeh se je učinkovitost izkazala za nezanesljivo. V kliničnem preskušanju je bil pri starejših ljudeh uporabljen enak režim odmerjanja kot pri odraslih.
SARI – serotoninški antagonisti in inhibitorji ponovnega privzema serotonina	Odrasli: Trazodon (150–600 mg) Starostniki: Na splošno se je treba pri teh bolnikih izogibati enkratnim odmerkom, večjim od 100 mg. Malo verjetno je, da bo potrebno preseči odmerek 300 mg na dan.
Ostali	Odrasli: Agomelatin (25–50 mg), tianepin (12,5–37,5 mg), vortioksetin (10–20 mg) Starostniki: Agomelatin: Učinkovitost in varnost agomelatina (25 do 50 mg/dan) sta bili dokazani pri starejših bolnikih z depresijo (< 75 let). Pri bolnikih ≥ 75 let učinka niso dokazali. Agomelatin se zato v tej starostni skupini bolnikov ne sme uporabljati. Tianepin: Učinkovitost in varnost tianeptina sta bili dokazani pri starejših bolnikih z depresijo (≥ 65 let). Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Pri krhkih starejših bolnikih (< 55 kg) je odmerjanje omejeno na 2 tableti/dan. Vortioksetin: Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, je za začetni odmerek treba uporabljati najnižji učinkovit odmerek, 5 mg vortioksetina enkrat na dan. Pri zdravljenju z odmerki, višjimi od 10 mg vortioksetina enkrat na dan, je pri bolnikih, starih ≥ 65 let, potrebna previdnost, saj so podatki omejeni.
Naravni pripravki	Izleček šentjanževke (ni posebnih omejitev glede na starostnike)

Antidepresivi predstavljajo ključno skupino zdravil v zdravljenju, pri čemer imata največ priporočil za uporabo v tej populaciji sertralin in duloksetin. Učinkovitost antidepresivov

kaže nizke do srednje velikosti učinka in je primerljiva z odraslo populacijo, ampak so starostniki bolj občutljivi na neželene učinke. Na izbiro zdravil vplivajo dodatno tudi

številni ostali parametri, kot sta prisotnost drugih bolezni in številnih zdravil, zato je potrebno pri izbiri zdravila upoštevati celosten pristop v zdravljenju depresije.

4 VIRI

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–79.
2. Kessler RC, Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl* 1996; 30: 17–30.
3. American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
4. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)*. <https://icd.who.int/browse10/2019/en> Dostop 3-3-2023.
5. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* 2018; 392(10161): 2299–2312.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095–105.
7. Practice guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition, APA. American Psychiatric Association (APA) treatment guidelines (2010). https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf Dostop 3-3-2023.
8. Cristea IA, Gentili C, Pietrini P, Cuijpers P. Sponsorship bias in the comparative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017; 210: 16–23.
9. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1219–29.
10. Stahl S. *Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th Edition*, Cambridge UK, 626 strani, 2013.
11. Kanadske smernice v zdravljenju depresije. CCSMH Depression Guidelines. https://ccsmh.ca/wp-content/uploads/2021/06/CCSMH_Depression_Guidelines_FIN_AL_EN.pdf Dostop 3-3-2023.
12. *Depression in adults: treatment and management NICE guideline [NG222]* Published: 29 June 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222> Dostop 3-3-2023.
13. American Psychological Association. (2019). *Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts*. <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf> Dostop 3-3-2023.
14. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163(11): 1905–1917.
15. Carvalho AF, Machado JR, Cavalcante JL. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22: 7–12.
16. Tham A, Jonsson U, Andersson G, Söderlund A, Allard P, Bertilsson G. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – a systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 205: 1–12.
17. Mallery L, MacLeod T, Allen M, et al. Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: questionable benefit and considerations for frailty. *BMC Geriatr* 2019; 19: 306.
18. Thorlund K, Druyts E, Wu P, Balijepalli C, Keohane D, Mills E. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 1002–9.
19. Stuhec M, Serra-Mestres J. Antidepressant drugs for older patients on polypharmacy: a systematic review reveals best evidence for sertraline. *Global Psychiatry* 2018; 1: 17–24.
20. Holt S, Schimedel S, Thürmann AP. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 543–51.
21. American Geriatrics Society. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 674–694.
22. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29(5): 470–82.
23. Stuhec M, Lah L. Clinical pharmacist interventions in elderly patients with mental disorders in primary care focused on psychotropics: a retrospective pre-post observational study. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021; 22: 11: 20451253211011007.
24. Povzetki o glavnih značilnostih zdravila (povzeto iz Centralne baze zdravil). <http://www.cbz.si/> Dostop 3-3-2023.