

***Skuteczność i bezpieczeństwo nowych leków
przeciwdepresyjnych w populacji osób starszych***

Praca pogłówna w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

mgr farm. Sylwia Czekala

Kierownik specjalizacji: dr hab. n. med. Michał Karbownik, prof. UM

Spis treści:

- 1. Definicja i epidemiologia depresji**
- 2. Przyczyny depresji**
- 3. Kryteria rozpoznania epizodu depresyjnego wg klasyfikacji ICD-10**
- 4. Wytyczne leczenia depresji**
- 5. Depresja w populacji osób w starszym wieku (60+)**
- 6. Hipotezy rozwoju depresji w starszym wieku**
- 7. Diagnostyka depresji u osób starszych**
- 8. Leczenie depresji w wieku podeszłym**
 - 8.1 Metody nefarmakologiczne**
 - 8.2 Leczenie farmakologiczne**
- 9. Nowe leki w leczeniu depresji**
 - 9.1 Wortiooksetyna**
 - 9.2 Agomelatyna**
 - 9.3 Esketamina**
 - 9.4 Wilazodon**
 - 9.5 Lewomilnacipran**
 - 9.6 Bupropion + Dekstrometorfan**
- 10. Podsumowanie i rola farmaceuty klinicznego**
- 11. Piśmiennictwo**

Streszczenie

Populacja osób starszych jest szczególnie obciążona ryzykiem wystąpienia depresji i co niezwykle istotne, grupę tą charakteryzuje wysokie ryzyko samobójcze w przypadku tej choroby. Jednocześnie, starsi pacjenci to osoby leczone przez wielu specjalistów i stosujące wielolekowe schematy leczenia, dlatego wystąpienie interakcji lek - lek i lek - choroba jest u nich wysoce prawdopodobne. Ponadto, przy ustalaniu skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii, należy wziąć pod uwagę zmieniająca się w starości farmakokinetykę i farmakodynamikę leków. Do leków najczęściej stosowanych w leczeniu depresji u osób w starszym wieku należą sertralina, citalopram, escitalopram, wenlafaksyna, duloksetyna, trazodon i tianeptyna. Z nowych leków przeciwdepresyjnych na uwagę zasługuje wortioksetyna, która korzystnie wpływa na funkcje poznawcze, rzadko wchodzi w interakcje lekowe i jest bezpieczna dla pacjentów ze współwystępującymi chorobami somatycznymi. Podobnie agomelatynę charakteryzuje wysoki stopień bezpieczeństwa stosowania u pacjentów ze współwystępującymi chorobami somatycznymi, z wyjątkiem uszkodzenia wątroby. Esketamina dostępna jest w programie lekowym do leczenia depresji odpornej na leczenie oraz jest stosowana w intensywnej krótkotrwałej terapii depresji, określanej jako nagły przypadek psychiatryczny. Wilazodon nie jest zarejestrowany w Europie i dostępne dane kliniczne nie wskazują, aby lek ten przewyższał stosowane obecnie leki przeciwdepresyjne. Podobnie lewomilnacipran nie jest dostępny w Europie. Jego silniejsze działanie noradrenergiczne, w porównaniu z innymi lekami z grupy SNRI, sprawia, że jest mniej pożądaną opcją do leczenia depresji w grupie starszych pacjentów. Bupropion w połączeniu z dekstrometorfanem odznacza się potencjalnie szybkim efektem terapeutycznym, notowanym w badaniach już po jednym tygodniu terapii. Nie jest dostępny w Polsce i brakuje danych, aby określić bezpieczeństwo stosowania leku w populacji osób powyżej 65 lat.

1. Definicja i epidemiologia depresji.

Depresja jest zaburzeniem afektywnym i charakteryzuje się obniżeniem nastroju, utratą zainteresowań i zdolności odczuwania przyjemności oraz obniżonym poziomem energii życiowej, co prowadzi do zmniejszonej aktywności [1].

Depresja jest schorzeniem o niezwykle wysokim rozpowszechnieniu. Choruje na nią 280 mln ludzi na świecie, co stanowi 3,8% populacji. Wg szacunków WHO do 2030 depresja będzie chorobą najczęściej występującą globalnie [3].

Ocenia się, że w Polsce na depresję choruje ok. 1,2 mln osób [3].

Depresja występuje dwa razy częściej u kobiet i dwa razy częściej u osób w wieku podeszłym niż u młodych dorosłych, a jej rozpowszechnienie wzrasta znacząco wraz z wiekiem oraz w przypadku osób znajdujących się w opiece instytucjonalnej (DPS, ZOL, domy spokojnej starości, oddziały geriatryczne) [4].

2. Przyczyny depresji.

Depresja jest zaburzeniem o etiologii wieloczynnikowej, obejmującej komponenty biologiczne, psychologiczne i społeczne. Należą do nich:

- przewlekły stres: nadaktywność osi podwzgórze – przysadka - nadnercza powoduje chronicznie podwyższony kortyzol, wydzielany przez korę nadnerczy do krwi, który znacznie hamuje neurogenezę i zaburza neuroplastyczność - zdolność tworzenia połączeń synaptycznych i syntezy głównych neuroprzekazników
- przewlekła aktywacja układu odpornościowego i zapalenie (niewielkie ilości mediatorów stanu zapalnego, wydzielane stopniowo i stale, powodują osłabienie lub zanik plastyczności neuronalnej)
- zmiany w hipokampie i korze przedczołowej (u pacjentów z depresją zaobserwowano zmniejszenie objętości tych struktur oraz gęstości synaptycznej w tych strukturach)
- zaburzenia rytmów dobowych (praca zmianowa, loty samolotem)
- czynniki genetyczne wpływające na metabolizm i transport monoamin
- powikłania innych chorób z obszaru psychiatrii (ADHD, zaburzenia lękowe, zaburzenia snu, ChAD, uzależnienia, psychozy)
- czynniki psychospołeczne (wczesnodziecięcy stres i traumy) [5].

Również każda choroba przewlekła, spoza dziedziny psychiatrii, która prowadzi do istotnego zmniejszenia jakości życia pacjenta, unieruchomienia, utraty aktywności społecznej, może być przyczyną depresji. Szczególnie z depresją korelują choroby z obszaru:

- onkologii
- pulmonologii (POChP, choroby zwłóknieniowe)
- endokrynologii (niedoczynność tarczycy)
- geriatry (zmiany fizjologiczne)
- obesitologii
- reumatologii (ból, stan zapalny) [2].

3. Kryteria rozpoznania epizodu depresyjnego wg klasyfikacji ICD-10

- Epizod depresyjny trwa co najmniej dwa tygodnie
- W tym czasie obecne są co najmniej dwa z trzech poniższych objawów
 - obniżony nastrój
 - utrata zainteresowań lub zdolności do odczuwania przyjemności (anhedonia)
 - zmniejszenie energii prowadzące do wzmożonej męczliwości i zmniejszenia aktywności
- Oraz dwa lub więcej spośród następujących objawów:
 - osłabienie koncentracji i uwagi

- niska samoocena i mała wiara w siebie
- poczucie winy i małej wartości
- pesymistyczne, czarne widzenie przyszłości
- myśli i czyny samobójcze
- zaburzenia snu
- zmiany łaknienia (wzrost lub spadek) wraz z odpowiednią zmianą masy ciała [4].

4. Wytyczne leczenia depresji

W leczeniu depresji o łagodnym nasileniu można stosować leki przeciwdepresyjne, jednak interwencje psychoterapeutyczne i psychospołeczne mogą okazać się wystarczające. Wstępny wybór leczenia jest w tym wypadku często podyktowany preferencjami chorego i dostępem do psychoterapeuty. Wśród dostępnych metod psychoterapeutycznych w leczeniu depresji preferowana jest psychoterapia poznawczo-behawioralna [39].

W zaburzeniach depresyjnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu leczeniem z wyboru jest farmakoterapia lekami przeciwdepresyjnymi [39]. Psychoterapia jest również zalecana w tym czasie, ponieważ znacznie zwiększa szanse na powodzenie leczenia farmakologicznego, bez względu na podtyp depresji i wariant jej obrazu klinicznego. Połączenie psychoterapii i farmakoterapii jest skuteczniejsze niż każda z tych terapii osobno i zmniejsza ryzyko nawrotu. Wynika to z faktu, że zarówno farmakoterapia, jak i psychoterapia wiążą się z powstawaniem zmian aktywności różnych struktur OUN, obrazowanych w czynnościowym rezonansie magnetycznym, przy czym często obszary tych zmian nie pokrywają się, co przemawia za komplementarnością obu metod i uzasadnia dodatkowo ich łączenie [4].

Jako leczenie pierwszego wyboru, mogą być stosowane leki o różnych mechanizmach działania. Należą do nich:

- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRI) – sertralina, fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina, citalopram, escitalopram; grupa leków najczęściej stosowanych
- inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors – SNRI) – wenlafaksyna, duloksetyna; następna grupa leków najczęściej stosowana w leczeniu depresji
- antagoniści receptorów serotoninowych i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (Serotonin Antagonists and Reuptake Inhibitors - SARI) – trazodon
- inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (Noradrenaline and Dopamine Reuptake Inhibitors - NDRI) – bupropion.
- noradrenergiczne i specyficzne serotonergiczne leki przeciwdepresyjne (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants - NaSSA) – mirtazapina i mianseryna.
- odwracalne inhibitory monoaminoooksydazy A (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase A - RIMA) – moklobemid.

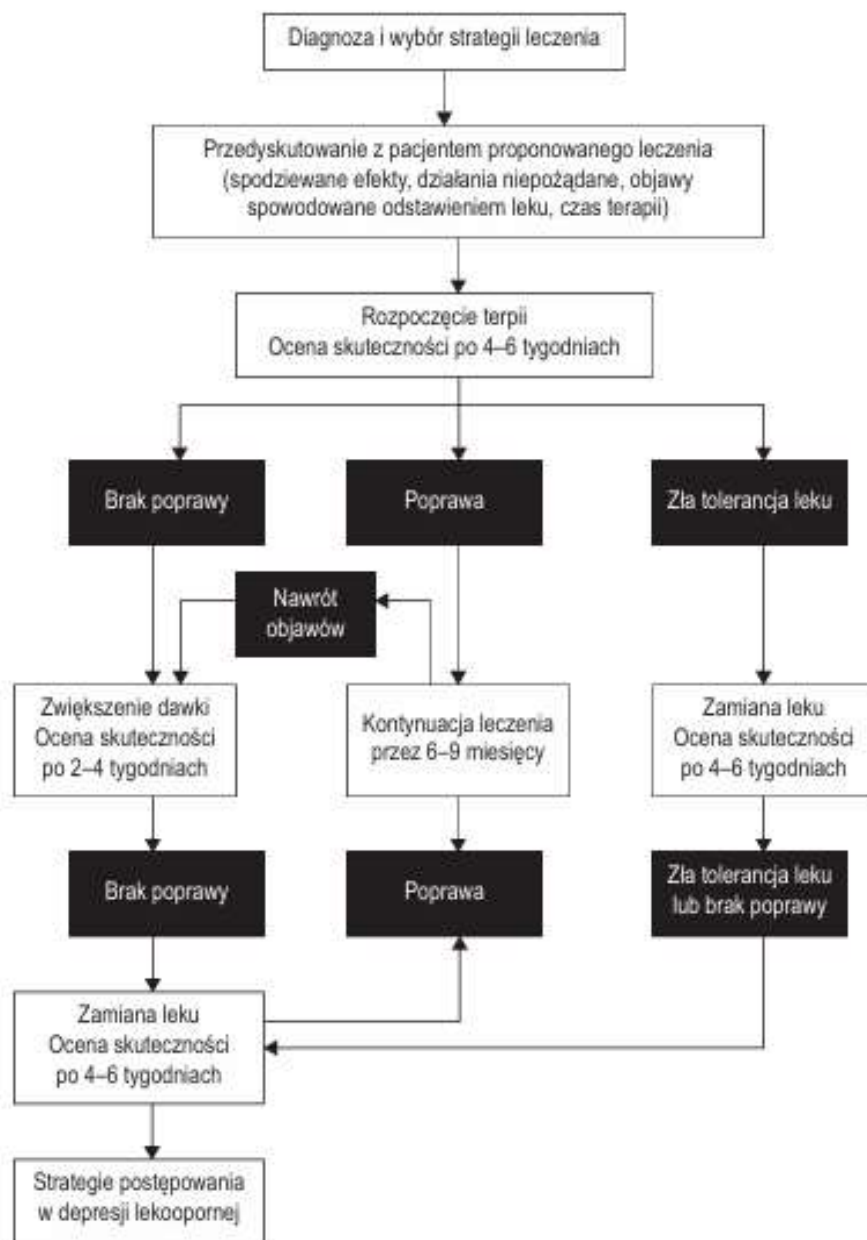
- leki działające wieloreceptorowo:
 - hamują wychwyt zwrotny serotoniny oraz bezpośrednio pobudzają lub blokują wybrane receptory serotoninowe (serotonin modulator and stimulator – SMS) – wortioksetyna, wilazodon
 - inne: agomelatyna, tianeptyna

Leki drugiego wyboru:

- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – TLPD; mają wysoką skuteczność w leczeniu objawów depresyjnych, ale ze względu na liczne objawy uboczne traktowane są jako leki drugiego rzutu
- selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (Noradrenaline Reuptake Inhibitors - NRI) – reboksetyna [39]
- augmentcja: lit, aripiprazol, brekspiprazol, kwetiapina XR [40].

Trzecia linia leczenia:

- klasyczne inhibitory monoaminooksydazy (Inhibitors of Monoamine Oxidase – IMAO) - fenelzyna, tranylcypromina – nieselektywne, nieodwracalne inhibitory monoaminooksydazy, nie są zarejestrowane w Polsce
- antagoniści wobec receptora NMDA: ketamina podawana dożylnie lub esketamina podawana donosowo [40].



Rycina 1. Zasady leczenia epizodu depresyjnego. Źródło: Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące leczenia epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających. Na każdym etapie zalecane rozważenie psychoterapii [38].

Tabela 1. Długość leczenia w zależności od epizodu depresji (na podstawie [39])

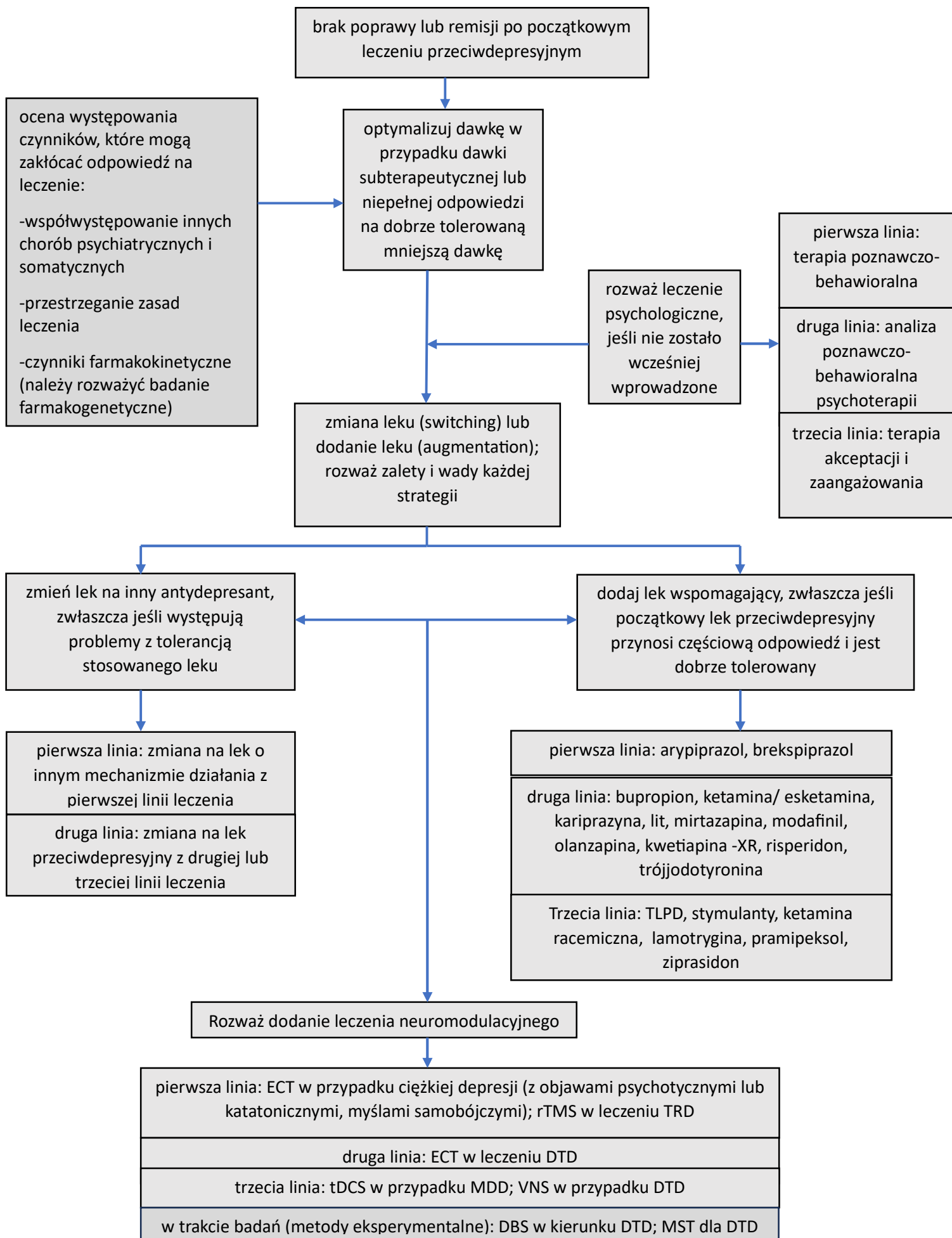
Epizod depresji	Długość leczenia
Pierwszy	6–12 miesięcy po uzyskaniu remisji
Drugi	24–36 miesięcy po uzyskaniu remisji
Trzeci lub przewlekłość/nieppełna remisja/ szybki nawrót depresji/współchorobowość psychiatryczna	leczenie bezterminowe

Zarówno wytyczne brytyjskiego Narodowego Instytutu Zdrowia i Opieki (NICE - National Institute for Health and Care Excellence) z 2022 [41], jak i wytyczne kanadyjskiej Sieci Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych (CANMAT - Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) z 2023 [40], w odniesieniu do leczenia dużej depresji (major depression *MD*, odpowiednik epizodu depresyjnego wg ICD-10 w amerykańskiej klasyfikacji DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), zgodnie uznają leki z grupy SSRI oraz niektóre nowsze leki o podwójnym mechanizmie działania (jak wenlafaksyna, duloksetyna czy bupropion) za podstawę farmakoterapii.

Również zgodnie rekomendują psychoterapię poznawczo-behawioralną (CBT) jako metodę o udowodnionej skuteczności, zwłaszcza w łagodnej i umiarkowanej depresji.

Ponadto, obie organizacje podkreślają konieczność oparcia terapii na ścisłym monitorowaniu objawów oraz dostosowaniu metod leczenia w oparciu o dialog z pacjentem (shared decision making). Szczególnie to ostatnie mocno wybrzmiewa we wspomnianych, zaktualizowanych wytycznych. Uwzględnianie potrzeb i preferencji pacjenta, ułatwia psychoedukację i wzmacnia sojusz terapeutyczny, czyli stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza [40, 41].

W przypadku braku remisji CANMAT proponuje rozbudowany algorytm modyfikacji dawkowania, zmiany leku lub wprowadzania leków wspomagających (wskazuje np. arypiprazol jako lek pierwszego rzutu przy augmentacji) [40]:



Rycina 2. Algorytm leczenia w przypadku niepełnej odpowiedzi na początkowe leczenie przeciwdepresyjne

Rycina 2. cd: wytyczne CANMAT 2023; leczenie neuromodulacyjne jest zazwyczaj rozważane w przypadku nieskuteczności zmiany leku lub leczenia wspomagającego (np. w przypadku depresji opornej na leczenie); DTD (Difficult to Treat Depression) = depresja trudna do leczenia; TRD (Treatment Resistant Depression) = depresja oporna na leczenie; MDD (Major Depressive Disorder) = duże zaburzenie depresyjne (inaczej MD=Major Depression=duża depresja); MDE (Major Depressive Episode) = ciężki epizod depresyjny; ECT (Electroconvulsive Therapy) = terapia elektrowstrząsowa; rTMS (Repetitive Transcranial Magneti Stimulation) = powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna; tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation) = przezczaszkowa stymulacja prądem stałym; VNS (Vagus Nerve Stimulation) = stymulacja nerwu błędnego; DBS (Deep Brain Stimulation) = głęboka stymulacja mózgu; MST (Magnetic Seizure Therapy)

Depresja oporna na leczenie (TRD – treatment resistant depression) to termin używany do opisanego braku odpowiedzi na leczenie wstępne. Nie ma powszechnego konsensusu co do definicji TRD, ale najczęściej używaną jest brak odpowiedzi na dwa lub więcej prób leczenia przeciwdepresyjnego w dawce terapeutycznej i przez odpowiedni czas. Definicja ta pomija terapie psychologiczne i neurostymulacyjne, zakłada, że preferowaną strategią początkową jest zmiana leku przeciwdepresyjnego, a pomija strategię wspomagającą.

Depresja trudna do leczenia (DTD – difficult to treat depression) to termin zaproponowany w celu rozszerzenia koncepcji TRD i lepszego scharakteryzowania wspólnej drogi pacjentów i ich lekarzy, gdy standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. W modelu DTD nacisk terapeutyczny przesuwa się z remisji objawów na ich leczenie, aby osiągnąć jak najlepszą poprawę jakości życia i funkcjonowania pacjenta. W literaturze naukowej termin DTD jest używany do opisu uporczywej depresji, której leczenie nie przyniosło rezultatów pomimo licznych standardowych metod leczenia (w przeciwieństwie do minimalnej dawki 2 leków przeciwdepresyjnych zdefiniowanej przez TRD) i znajduje się na dalszym etapie terapii [40].

Leczenie neuromodulacyjne, o ile ma dobre dowody naukowe w przypadku skuteczności w TRD i DTD, rzadziej bierze się pod uwagę na wczesnym etapie algorytmu leczenia w tych przypadkach, ze względu na ograniczoną dostępność, obciążenie pacjentów (np. konieczność codziennych wizyt w klinice w przypadku rTMS) oraz potrzebę obecności wyspecjalizowanego personelu (np. anestezjologów w przypadku EW).

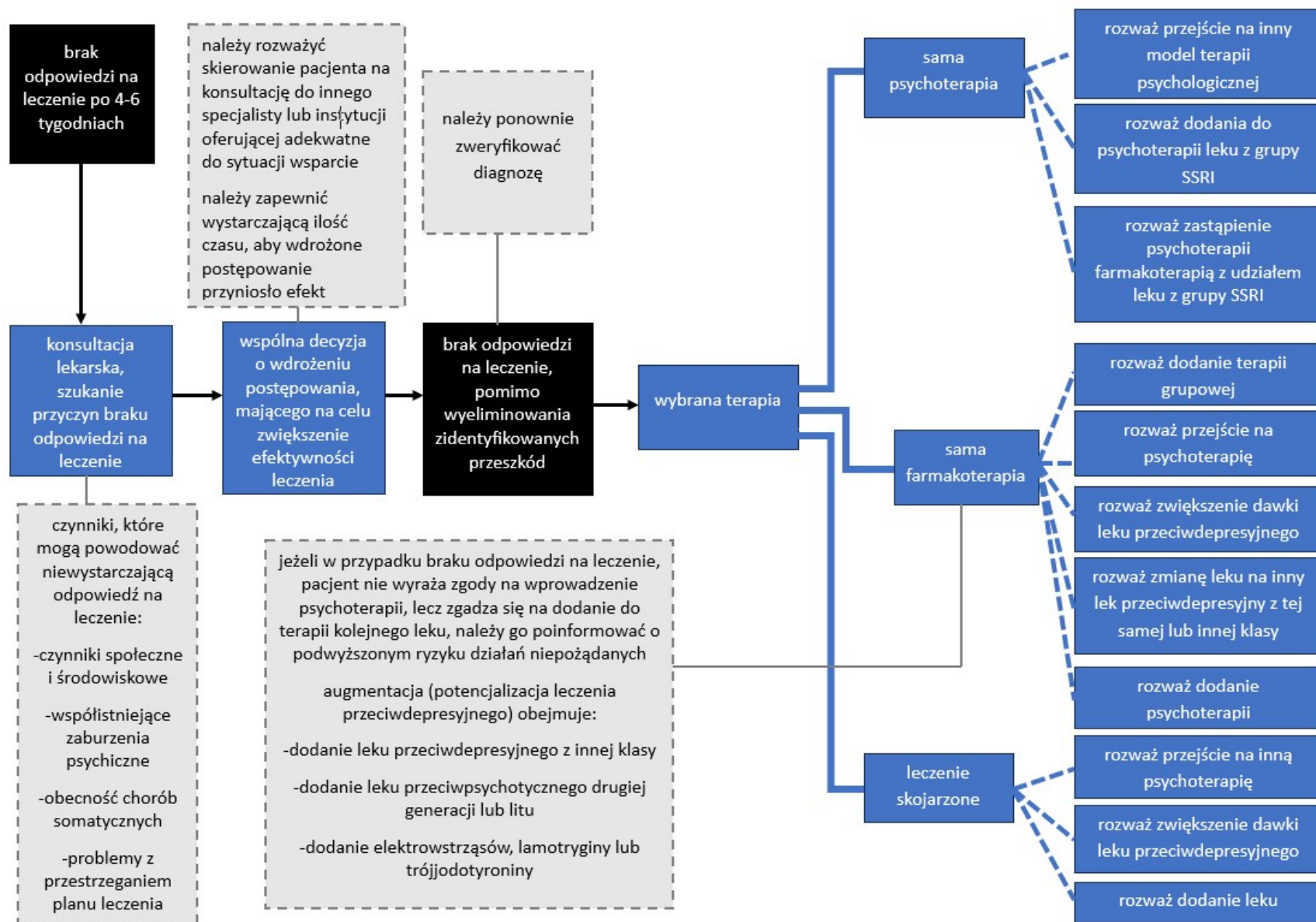
Skuteczność elektrowstrząsów jest bardzo duża i w zależności od rozpoznania może sięgać aż 80-90%. U chorych z DTD, u których kilkakrotne zmiany leczenia nie przyniosły rezultatu, ECT pozwalają na poprawę stanu psychicznego. U pacjentów w wieku podeszłym elektrowstrząsy są skuteczniejsze niż u osób młodszych [44].

Przezczaszkową stymulację magnetyczną serią bodźców (rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation) należy zasadniczo rozważyć przed ECT, biorąc pod uwagę jej mniej inwazyjny charakter oraz fakt, że pacjenci mogą wtedy kontynuować pracę lub naukę [40].

Najnowsze wytyczne CANMAT 2023 przypisują dużą wagę interwencjom odnoszącym się do stylu życia. Ćwiczenia fizyczne, terapia światłem, poprawa nawyków żywieniowych, zaprzestanie palenia tytoniu (i innych substancji) oraz higiena snu są uznawane za bardzo istotne podczas leczenia depresji. Wytyczne te uwzględniają również w terapii depresji

terapię cyfrową (e-zdrowie) oraz akupunkturę [40]. CANMAT posługuje się precyzyjną, 4-stopniową hierarchią dowodów (od metaanaliz po opinie ekspertów), kategoryzując leki na pierwszą, drugą i trzecią linię z jasnym podziałem na skuteczność i tolerancję [40].

Natomiast NICE ogranicza swoje zalecenia do farmakologii i psychoterapii [41].



Rycina 3. Algorytm postępowania w przypadku braku odpowiedzi na początkowe leczenie przeciwdepresyjne. Wytyczne NICE 2022 [41]

Linia leczenie	Lek przeciwdepresyjny	Dawka dzienna ¹	Mechanizm	
Pierwsza linia	Citalopram	20–40 mg	SSRI	
	Escitalopram	10–20 mg	SSRI	
	Fluoksetyna	20–60 mg	SSRI	
	Fluwoksamina	100–300 mg	SSRI	
	Paroksetyna	20–50 mg	SSRI	
	Sertralina	50–200 mg	SSRI	
	Deswenlafaksyna	50–100 mg	SNRI	
	Duloksetyna	60–120 mg	SNRI	
	Lewomilnacipran	40–120 mg	SNRI	
	Wenlafaksyna-XR	75–225 mg	SNRI	
	Bupropion	150–450 mg ²	NDRI	
	Mirtazapina	30–60 mg	Antagonista α_2 ; Antagonista 5-HT ₂	
	Vilazodon	20–40 mg	SRI; agonista 5-HT _{1A}	
	Wortiooksetyna	10–20 mg	SRI; agonista 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} ; 5-HT _{1D} , Antagonista 5-HT _{3A} , 5-HT ₇	
	Agomelatyna	25–50 mg	Agonista MT ₁ , MT ₂ ; Antagonista 5-HT ₂	
	Mianseryna	30–90 mg	Antagonista α_2 ; Antagonista 5-HT ₂	
	Milnacipran	50–200 mg	SNRI	
	Druga linia	Amitryptylina	75–300 mg	TCA
		Klomipramina	150–300 mg	TCA
Dezypramina		100–300 mg	TCA	
Doksepina		75–300 mg	TCA	
Imipramina		75–300 mg	TCA	
Nortryptylina		75–150 mg	TCA	
Protryptylina		30–60 mg	TCA	
Trimipramina		75–300 mg	TCA	
Moklobemid		150–450 mg ³	RIMA	
Trazodon		150–400 mg	SRI; antagonist 5-HT ₂	
Kwetiapina		150–300 mg	Antagonista DA, 5-HT, α_1 i α_2 ; NRI	
Dekstrometorfan-bupropion		45 mg/105 mg-90 mg/ 210 mg	Antagonista NMDA; NDRI, agonista sigma-1	
Nefazodon		300–600 mg 6–	SRI, antagonist 5-HT ₂	
Selegilina przeskórna		12 mg 45–	Inhibitor MAO-B	
Trzecia linia	Fenelzyna	90 mg 30–	Inhibitor MAO	
	Tranilcypromina	60 mg 8–12	Inhibitor MAO	
	Reboksetyna	mg	NRI	

Rycina 4. Podsumowanie zaleceń dotyczących leków przeciwdepresyjnych przedstawionych przez CANMAT[40]

¹-Zakresy dawek pochodzą z ChPL. W opiece klinicznej mogą być stosowane dawki poniżej i powyżej normy. ²-Dawki dobowe powyżej 300 mg należy podawać w dawkach podzielonych. ³-Zwykle stosuje się dawkę dobową 600 mg, jednak przy wyższych dawkach należy przestrzegać zaleceń dotyczących przyjmowania inhibitorów MAO i stosować się do zaleceń

dietetycznych; SRI=serotonin reuptake inhibitor (inhibitor wychwytu serotoniny);
TCA=tricyclic antidepressant (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny)

5. Depresja w populacji osób w starszym wieku (60+)

Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) szacuje, że na zaburzenia depresyjne nawracające choruje ok. 7% osób powyżej 60. roku życia na świecie [6]. Jak podają statystyki, depresja jest częstym problemem zdrowotnym wśród osób starszych w Polsce. Zgodnie z badaniem PolSenior 2, przeprowadzonym w latach 2016–2020, 23% tej populacji cierpi na zaburzenia depresyjne, a ryzyko ich wystąpienia wzrasta wraz z wiekiem. Podobne wyniki uzyskano w badaniach PolSenior 1 (z lat 2007–2012) i WOBASZ (z lat 2003–2005), które wykazały, że depresja dotyka 20–33% osób powyżej 55. roku życia. W badaniu EZOP, obejmującym ludzi poniżej 65 lat, tylko 4% uczestników spełniało kryteria epizodu depresyjnego [7].

Depresja wśród osób starszych jest zbyt rzadko rozpoznawana z powodu błędnych przekonań o starości oraz mniej typowego obrazu klinicznego. Prowadzi do rozwoju negatywnych konsekwencji i zespołów geriatrycznych : zespołu kruchości, niepełnosprawności, zaburzeń poznawczych, utraty samodzielności, a także zwiększa ryzyko innych chorób i zgonu oraz przyczynia się do wzrostu kosztów opieki zdrowotnej. Co najważniejsze, depresja stanowi główny czynnik ryzyka samobójstwa w starszym wieku [2].

Depresja występuje u 10% osób starszych zamieszkujących we własnych domach. Częstość jej występowania jest większa w szpitalach (25%) i domach opieki (do 40%) [2].

Do czynników sprzyjających rozwojowi depresji należą: płeć żeńska, zaburzenia snu, niepełnosprawność, utrata bliskiej osoby oraz rozpoznanie depresji w przeszłości [2].

6. Hipotezy rozwoju depresji w starszym wieku

Zmiany anatomiczne i czynnościowe zachodzące w mózgu osób starszych pozwalają sformułować następujące hipotezy rozwoju depresji w tej populacji:

- naczyniowa: zmiany naczyniopochodne w mózgu zaburzają połączenia między różnymi częściami mózgu
- zapalna: przewlekły ogólnoustrojowy proces mikrozapalenia towarzyszy procesowi starzenia się i powoduje zanik połączeń synaptycznych i syntezy głównych neuroprzekaźników
- przyspieszonego starzenia się mózgu: niekorzystna zmiana ekspresji genów, zmniejszenie ilości czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego (BDNF)

- monoaminoergiczna: zmiany stężeń neuroprzekaźników, takich jak serotonina, dopamina, noradrenalina [8].

7. Diagnostyka depresji u osób starszych

Depresja to zespół objawów klinicznych, a więc jej rozpoznanie jest możliwe dzięki umiejętnościom klinicznym, a nie kryteriom biologicznym czy obrazowym. Ważne, aby w tym procesie unikać błędnych przekonań o starości:

- bycie starym oznacza bycie smutnym
- anhedonia (utrata zdolności do odczuwania przyjemności) wynika z mądrości życiowej
- bezradność towarzyszy zwykłemu procesowi starzenia się
- utrata zainteresowań towarzyszy zwykłemu procesowi starzenia się
- niejasne objawy somatyczne nakładają się na choroby współistniejące.

W przypadku osób starszych, postawienie diagnozy obejmuje kilka etapów:

Etap pierwszy: postawienie diagnozy depresji klinicznej:

1. Ustalenie czy u pacjenta występowały w przeszłości zaburzenia depresyjne i/lub inne zaburzenia psychiczne oraz czy zażywał inne leki przeciwdepresyjne i/lub leki psychotropowe.
2. Ocena występowania objawów depresyjnych:
 - objawy typowe dla osób dorosłych i starszych
 - swoiste objawy depresji w starszym wieku
3. Zapytanie o myśli samobójcze i ocena ryzyka samobójstwa.

Etap drugi: Określenie rodzaju zaburzeń depresyjnych. Czy to:

1. Epizod dużej depresji
2. Depresja z objawami psychotycznymi (urojenia, oskarżenia)
3. Melancholia (ciężki przebieg i złe rokowanie ze względu na znaczne ryzyko uzależnienia od pomocy)
4. Depresja bez smutku, w której pacjent neguje smutek i depresję, ale obecne są takie objawy depresyjne, jak: uczucie beznadziejności i bezradności, anhedonia, spowolnienie psychoruchowe, drażliwość, zaburzenia pamięci, zaniedbywanie siebie, zła współpraca w leczeniu.
5. Depresja maskowana, w której cierpienie psychiczne zmienia się w cierpienie psychiczne (np. dolegliwości bólowe niereagujące na leki przeciwbólowe, duszność, tachykardia lub kołatanie serca, zawroty głowy, zaparcia, zaburzenia pamięci).

Etap trzeci: Wybór najbardziej odpowiedniej skali oceny

Do oceny przesiewowej i wykrywania depresji używa się zwykle Geriatrycznej Skali Depresji (Geriatric Depression Scale – GDS) w wersji 15-punktowej. Skala ta nie jest przydatna w przypadkach umiarkowanego lub znacznego otępienia i/lub gdy wynik Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination – MMSE) wynosi mniej niż 15 punktów. Skala GDS jest testem przesiewowym i wskazuje jedynie na obecność objawów depresyjnych, natomiast rozpoznanie kliniczne depresji stawiane jest przez lekarza na podstawie całościowej oceny sytuacji pacjenta.

Skalą przydatną do rozpoznania depresji oraz oceny zmiany po leczeniu jest Skala Depresji Montgomery i Asberg (Montgomery and Asberg Depression Scale – MADRS).

W przypadku pacjentów z otępieniem można posłużyć się skalą Cornell Oceny Depresji w Demencji (Cornell Scale for Depression in Dementia – CSDD). Powinna być wykonywana w oparciu o informacje uzyskane od opiekuna pacjenta.

Etap czwarty: Rozważenie hospitalizacji, szczególnie gdy występuje:

1. Znaczne ryzyko samobójstwa.
2. Zaburzenie nastroju w połączeniu ze znacznym ryzykiem gwałtownego pogorszenia stanu funkcjonalnego
3. Ciężki epizod depresji
4. Pobudzenie lub wyniszczenie znacznego stopnia
5. Wyraźna niepełnosprawność i/lub ciężka choroba przewlekła
6. Izolacja lub brak wsparcia społecznego albo niepewność dotycząca sytuacji pacjenta [2].

8. Leczenie depresji w wieku podeszłym

1. Metody nefarmakologiczne:

Niefarmakologiczne leczenie depresji obejmuje różne techniki psychoterapii, przy czym najczęściej stosowana jest terapia poznawczo-behawioralna, która ułatwia pacjentowi rozwiązywanie bieżących problemów i sprzyja poprawie jakości życia. Często niewielka zmiana sytuacji pacjenta, polegająca na zapewnieniu większego wsparcia i kontaktów z innymi ludźmi, przyczynia się do złagodzenia zaburzeń nastroju. Niezwykle pozytywną rolę mogą odegrać grupy wsparcia oraz działania w ramach psychiatrii środowiskowej, np. ośrodki dziennego pobytu. Ważną rolę w niefarmakologicznym postępowaniu odgrywa terapia sztuką, która obejmuje rysunek, prace ręczne, muzykoterapię czy taniec. Z badań wynika, że te formy są szczególnie skuteczne w grupie kobiet [8].

W przypadku depresji o znacznym nasileniu, niereagującej na terapię lekami przeciwdepresyjnymi, można rozważyć zastosowanie terapii elektrowstrząsowej (ECT). Leczenie elektrowstrząsami u pacjentów w starszy wieku wykazuje wysoką skuteczność, na

poziomie 75%. Jednakże, w tej grupie pacjentów występuje więcej przeciwwskazań do tej terapii, gdyż zabiegi ECT należy wykonywać w znieczuleniu ogólnym [2,8].

2. Leczenie farmakologiczne:

Leczenie depresji u pacjenta w wieku podeszłym stanowi o wiele większe wyzwanie i wiąże się z koniecznością zachowania bardziej restrykcyjnych środków bezpieczeństwa niż w populacji młodych dorosłych. W porównaniu z młodszymi pacjentami w tej grupie notuje się niższe i malejące wraz z wiekiem wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej lub remisji.

Poważnym problemem w leczeniu depresji u pacjentów z tej populacji jest znacząco zwiększone ryzyko interakcji, działań niepożądanych oraz powikłań, które wynikają ze zmian ogólnoustrojowych będących następstwem starzenia oraz chorób współistniejących, a także ich farmakoterapii.

Niektóre rzadkie powikłania, np. powikłania krwotoczne, złamania i spadek masy kostnej, progresja zaćmy, hiponatremia, upadki, zaburzenia rytmu serca, stają się zdecydowanie bardziej powszechnym problemem i ich ryzyko trzeba rozważyć już na wstępnym etapie doboru farmakoterapii.

Ponadto pewne działania niepożądane, np. hipotonia ortostatyczna, mogą ujawnić się w przypadku leków, dla których te działania uboczne są absolutnie nietypowe u młodszych pacjentów.

W przebiegu leczenia konieczne jest także monitorowanie obecności i nasilenie działań niepożądanych, takich jak : zaparcia, suchość w ustach, drżenie rąk, zaburzenia oddawania moczu, nadmierna senność, zaburzenia poznawcze, które w szczególny sposób mogą obniżyć jakość życia seniora.

Starzenie się ustroju powoduje zmiany w narządach, co przekłada się na obniżoną skuteczności leków przeciwdepresyjnych oraz większe ryzyko działań niepożądanych i powikłań u osób w wieku podeszłym. Występujące zmiany czynnościowe to:

- zmniejszony przepływ krwi w narządach, wzrost pH w żołądku, zaburzenia wchłaniania jelitowego, co przekłada się na spadek biodostępności i skuteczności leku
- mniejsza ogólna masa wątroby, spadek przepływu wątrobowego, spadek ilości i aktywności enzymów metabolizujących, spadek aktywności P-glikoproteiny, spadek klirensu nerkowego, zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej powodują, z kolei, wzrost $T_{0.5}$ i/lub stężenia leku w organizmie, a także tendencję do kumulacji leku
- spadek stężenia albumin przekłada się na wzrost frakcji wolnej leku, co powoduje zwiększone ryzyko działań niepożądanych i powikłań
- zmiany w OUN manifestują się słabszą reakcją na lek i większym ryzykiem działań niepożądanych [4].

Następną poważną trudnością w leczeniu depresji u osoby starszej jest częste występowanie zaburzeń funkcji poznawczych. Należą one do najczęstszych objawów depresyjnych i mogą

się utrzymywać przez 94% czasu trwania epizodu depresyjnego oraz 44% okresu pomiędzy epizodami [9] i znacznie pogarszają jakość życia. Dotyczą problemów z uwagą, pamięcią, zdolnością do uczenia się, liczenia, planowania, podejmowania decyzji, szybkością myślenia [10].

Z drugiej strony otępienie jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi depresji [10].

Uzasadnionym leczeniem pierwszego rzutu są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Wymaga to jednak szczególnej uważności od leczącego z kilku powodów:

1. SSRI zwiększają ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, ponieważ hamują wychwyt serotoniny przez płytki krwi. Brak serotoniny w ziarnistościach płytek, przekłada się na ich osłabioną agregację i mniejszą zdolność do tworzenia czopa płytkowego. Stąd nawet przy prawidłowej ilości trombocytów, czas krwawienia może być wydłużony. Takie ryzyko wzrasta szczególnie przy współwystępującym leczeniu niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi. Inne leki zwiększające ryzyko krwawienia to antykoagulanty, glikokortykosteroidy, a także bromheksyna. Stosowanie, jako profilaktyki, inhibitorów pompy protonowej, zmniejsza ryzyko krwawienia [4].
2. Długotrwałe stosowanie leków SSRI u chorych w wieku podeszłym zwiększa ryzyko upadków i złamań, ponieważ leki z tej grupy wpływają na receptory serotoninowe oraz transporter serotoniny, obecne na komórkach tkanki kostnej, co może prowadzić do zmian ich aktywności. Upadki w przeszłości oraz osteoporoza, a także stosowanie leków podwyższających poziom prolaktyny, a u mężczyzn mniejsza waga zwiększają ryzyko złamań. W przypadku kumulacji czynników ryzyka, należy monitorować gęstość kości oraz rozważyć zmianę leku na inny lek przeciwdepresyjny o mniejszym ryzyku np. na agomelatynę, mirtazapinę, trazodon lub wortioksetynę [4].
3. Leki te mogą również powodować hiponatremię, która może rozwinąć się w każdym momencie, ale najczęściej w 3-4 pierwszych tygodniach leczenia. Pojawia się najczęściej w następstwie SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – zespół nieadekwatnego uwalniania hormonu antydiuretycznego ADH) – stanu, w którym organizm wytwarza ADH w ilości przekraczającej normalne zapotrzebowanie fizjologiczne lub w którym wpływ ADH na receptory wazopresynowe ulega nieadekwatnej potencjalizacji. Hiponatremia występuje, gdy stężenie sodu w osoczu spadnie poniżej 135 mmol/l. Do czynników ryzyka rozwoju hiponatremii w przebiegu leczenia przeciwdepresyjnego należą:
 - choroby: szczególnie urazy, nadciśnienie śródczaszkowe, niewydolność krążenia, rak drobnokomórkowy płuca, POChP, uzależnienie od alkoholu oraz papierosów
 - leki: szczególnie diuretyki tiazydowe i pętlowe, karbamazepina, duże dawki typowych leków przeciwpsychotycznych stosowane przez długi czas i w połączeniach z innymi lekami

- inne czynniki: szczególnie płeć żeńska, BMI <18,5 kg/m², hiponatremia w przeszłości

Objawy hiponatremii obejmują ból głowy, trudności z koncentracją, zaburzenia pamięci, splątanie, osłabienie i zaburzenia równowagi, które mogą prowadzić do upadków. Objawy związane z cięższymi i/lub ostrymi przypadkami obejmują halucynacje, omdlenia, drgawki, śpiączkę, zatrzymanie oddechu i zgon.

Spośród SSRI, wysokie ryzyko hiponatremii wiąże się ze stosowaniem citalopramu i escitalopramu.

U starszych pacjentów z ryzykiem hiponatremii dobrą alternatywą jest trazodon [4].

4. Zespół serotoninowy pojawia się i narasta w krótkim czasie od dołączenia lub zwiększenia dawki leku serotoninergicznego i/lub dołączenia lub zwiększenia dawki leku, który podnosi stężenie leku serotoninergicznego. Taki lek może hamować izoenzym CYP 450, biorący udział w metabolizmie leku serotoninergicznego, przez co podnosi jego stężenie w organizmie i generuje działania niepożądane. W następstwie dochodzi do nadmiernej aktywacji receptorów serotoninowych (5-HT₂, 5-HT_{1A}) w OUN i na obwodzie. Zespół serotoninowy stanowi kombinację objawów psychopatologicznych, neurologicznych i wegetatywnych [4].

Tabela 2. Objawy zespołu serotoninowego

psychopatologiczne	neurologiczne	wegetatywne
<ul style="list-style-type: none"> • pobudzenie, splątanie, dezorientacja • halucynacje • mania, niepokój, lęk 	<ul style="list-style-type: none"> • drżenie mięśniowe, mioklonie • hiperrefleksja (nadmierne odruchy) • ataksja (zaburzenia koordynacji ruchowej) • sztywność mięśniowa 	<ul style="list-style-type: none"> • gorączka (ciężkie przypadki > 39°C) • nadmierne pocenie się • tachykardia • skok ciśnienia • zaczerwienienie skóry • biegunka, nudności, wymioty

W większości przypadków, zespół serotoninowy ma łagodny przebieg i w związku z tym często jest nierozpoznawany i nieleczony [4].

5. Stosowanie leków z grupy SSRI niesie ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG. Jest ono szczególnie wysokie w przypadku citalopramu (>40mg/dobę) i umiarkowane dla escitalopramu (>20mg/dobę). Dla pozostałych leków z tej grupy jest niskie.

Ryzyko wydłużenia odstępu QT zwiększają:

- czynniki kardiologiczne, jak choroba niedokrwienna serca, przerost lewej komory, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia
- farmakologiczne, jak stosowanie i łączenie leków mogących wydłużyć odstęp QT, stosowanie leków moczopędnych wpływających znacząco na równowagę wodno-elektrolitową (np. tiazydów)
- oraz znaczne niedożywienie, ciężka niewydolność nerek lub wątroby, genetycznie uwarunkowany wolny metabolizm leków [4].

W przypadku starszych pacjentów z chorobą wieńcową, najbezpieczniejszym lekiem, spośród leków z grupy SSRI, jest sertralina.

Do drugiej klasy leków, najczęściej stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych u osób w starszym wieku należą inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: wenlafaksyna i duloksetyna. W ich przypadku należy pamiętać o możliwości wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w początkowym okresie leczenia. Są zalecane szczególnie w przypadku współistnienia objawów depresyjnych i przewlekłych zespołów bólowych (duloksetyna).

Do leków najbezpieczniejszych we współistniejących chorobach somatycznych należą agomelatyna (z wyjątkiem niewydolności wątroby), trazodon i wortioksetyna [39].

Tabel 3. Leki doustne stosowane najczęściej w leczeniu depresji u osób w starszym wieku (na podstawie [8])

Nazwa leku	Mechanizm działania	Lek w postaci tabletek	Dawka dobową początkową	Dawka dobową terapeutyczną
sertralina	SSRI	50 mg; 100 mg	12,5-25 mg/d	100 mg/d
citalopram	SSRI	10 mg; 20 mg	5-10 mg/d	20 mg/d
escitalopram	SSRI	5 mg; 10 mg	2,5-5 mg/d	10 mg/d
wenlafaksyna	SNRI	37,5 mg; 75 mg	37,5 mg/d	75 mg/d
duloksetyna	SNRI	30 mg; 60 mg	30 mg/d	60 mg/d
trazodon	słaba blokada rec. α_1 , H_1 , blokada rec. 5-HT _{1c} , 5-HT _{2A} /5-HT _{2C} ; rec. 5-HT _{1A} , blokada SERT ≥ 150 mg/d	75 mg; 150 mg	25 mg/d	75-150 mg/d
tianeptyna	agonista rec. opioidowych μ , modulacja przekaźnictwa glutaminergicznego, wpływ na rec. dopaminowe (D_2, D_3), serotoninowe, nasilenie wychwytu zwrotnego serotoniny	12,5 mg	12,5 mg/d	2 x 12,5 mg/d

Obecnie nie są zalecane TLPD (doksepin, amitryptylina, klomipramina) ze względu na:

- Silny antagonizm w stosunku do receptorów muskarynowych, ze względu na ryzyko:
 - pogłębienia deficytów poznawczych
 - zaburzeń orientacji
 - delirium
 - suchości w jamie ustnej i związanego z tym dużego dyskomfortu / powikłań zapalnych u osoby z protezą zębową
 - nasilonych zaparć
 - zwiększonej śmiertelności związanej z kumulacją indeksu antycholinergicznego leczenia
 - problemów z oddawaniem moczu
 - indukowania napadu jaskry
 - tachykardii
- Silny antagonizm w stosunku do receptorów histaminowych, ze względu na ryzyko:
 - nadmiernej sedacji
 - senności
 - wzrostu apetytu
 - delirium
- Silny antagonizm w stosunku do receptorów α_1 , ze względu na ryzyko
 - upadków
 - złamań
 - dekompensacji krążeniowej
 - sedacji
 - utrudnionego gojenia się ran i odleżyn
- Ryzyko wydłużenia odstępu QT [4]

9. Nowe leki w leczeniu depresji

1. Wortioksetyna

Komisja Europejska w grudniu 2013 roku dopuściła do obrotu wortioksetynę, jako lek Brintellix, w postaci tabletek powlekanych w dawkach 5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg.

Wskazania do stosowania:

Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Mechanizm działania:

Uważa się, że ma on związek z jej bezpośrednim modulowaniem aktywności receptorów serotoninergicznych oraz zahamowaniem aktywności przekaźnika serotoniny (5-HT). Dane

niekliniczne wskazują, że wortioksetyna jest antagonistą receptorów 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, częściowym agonistą receptora 5-HT_{1B}, agonistą receptora 5-HT_{1A} oraz inhibitorem transportera 5-HT, prowadząc do modulacji neuroprzebieżnictwa w kilku układach, w tym głównie w układzie serotoniny, ale prawdopodobnie także noradrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholino, GABA i glutaminianu [11].

Uważa się, że ten profil farmakodynamiczny odpowiada za przeciwdepresyjne i prokognitywne, tzn. poprawiające funkcje poznawcze, działanie wortioksetyny, obserwowane w badaniach na zwierzętach [12].

W badaniu neuroobrazowym na ludziach wortioksetyna wykazała bezpośredni korzystny wpływ na ścieżki neuronalne zaangażowane w funkcje poznawcze i pamięć roboczą, przeciwstawiając się zmianom obserwowanym w depresji [13].

Za poprawę funkcji poznawczych odpowiada neuroplastyczność mózgu [14,15].

Neuroplastycznością nazywany jest mechanizm tworzenia nowych połączeń synaptycznych i wspomagania neurogenezy poprzez ekspresję genów odpowiedzialnych za produkcję czynników wzrostu, białek przekaźnikowych i receptorów. Wортиoksetyna wpływa na wzrost produkcji np. kinazy zależnej od wapnia/kalmoduliny II, czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego (BDNF), rodziny białek Wnt i podjednostek receptorów glutaminergicznych, co sprzyja procesom pamięciowym na poziomie hipokampu [15].

Wортиoksetyna hamuje również proces oksydacji w komórkach układu odpornościowego, spowalnia mechanizm różnicowania się monocytów do makrofagów, hamuje ekspresję genu receptora PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) związanego z proliferacją komórek i postępem zapalenia, co w kontekście hipotezy o zapalnym podłożu zaburzeń depresyjnych i poznawczych, ma szczególne znaczenie [16].

W metaanalizie Krausego i wsp.[17] wortioksetyna była jedną z niewielu substancji (razem z kwetiapiną, duloksetyną, imipraminą oraz agomelatyną), które istotnie statystycznie różniły się od placebo w zakresie odpowiedzi terapeutycznej na leczenie depresji w populacji geriatrycznej. Istotność statystyczną osiągała również jej przewaga w zakresie odpowiedzi terapeutycznej nad nortryptyliną, fluoksetyną oraz tianeptyną. W zakresie remisji wortioksetyna uzyskała istotną statystycznie przewagę nad wenlafaksyną, fluoksetyną i trazodonem, a nieistotną przewagę nad pozostałymi komparatorami z wyjątkiem kwetiapiny, duloksetyny, dotepiny, mirtazapiny, agomelatyny oraz paroksetyny. Obserwowano również istotne zmniejszenie nasilenia depresji w porównaniu z placebo [17].

Efekty leczenia wortioksetyną weryfikowano także wśród chorych z łagodnym zaburzeniem funkcji poznawczych ocenianych skalą Mini Mental State Examination (MMSE; wynik 18–24) i depresją mierzoną Geriatryczną skalą depresji (Geriatric Depression Scale – GDS; wynik > 5). W momencie włączenia do badania, jak i podczas roku trwania próby otwartej oceniano nasilenie depresji (Skala depresji Hamiltona, Skala depresji w otępieniu Cornell) i poziom funkcji poznawczych (MMSE, Test matryc Ravena w Wersji Kolorowej, test powtarzania cyfr, matryce uwagi). Pacjenci byli włączani do grup otrzymujących wortioksetynę (15 mg/d) lub inne LPD (wenlafaksynę, bupropion, escitalopram, sertralinę lub paroksetynę). Roczna terapia wortioksetyną pozwoliła osiągnąć istotnie większą poprawę funkcji poznawczych

(MMSE, Test Matryc Ravena w Wersji Kolorowej) i redukcję nasilenia depresji (w obydwu skalach) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących inne LPD [18].

Duża metaanaliza oceniająca funkcje poznawcze na podstawie testu DSST (Digit Symbol Substitution Test) wykazała, że osoby stosujące leki z grupy SSRI, moklobemid lub TLPD osiągały wyniki gorsze niż pacjenci z grupy placebo. Jednocześnie leki z grupy TLPD wyróżniały się jako substancje o najbardziej niekorzystnym profilu kognitywnym. Wortioksetyna, duloksetyna i sertralina poprawiały natomiast wyniki w teście DSST w stosunku do grupy placebo, ale tylko dla wortioksetyny uzyskano wyniki istotne statystycznie [14].

Kolejna metaanaliza badająca wpływ wortioksetyny na funkcjonowanie poznawcze u pacjentów w wieku powyżej 65 lat wykazała, że wortioksetyna może być stosowana z dobrym skutkiem zarówno u chorych na depresję, jak i u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych, łącznie z chorobą Alzheimera. W pracy analizowano wyniki trzech badań w populacji powyżej 65. roku życia [19]. Katona i wsp. [20] porównali wortioksetynę w dawce 5 mg/dobę z placebo i duloksetyną w dawce 60 mg/dobę u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z MDD w 8-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą. Analiza ta wykazała, że wortioksetyna miała 83-procentowy bezpośredni wpływ na poprawę w teście DSST (duloksetyna 26%), 71-procentowy wpływ na poprawę w teście RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) (duloksetyna 65%). Obie substancje czynne wpływały korzystnie na pamięć i uczenie werbalne, jednak wortioksetyna dodatkowo istotnie poprawiała funkcje wykonawcze, uwagę, napęd, pamięć werbalną i szybkość przetwarzania informacji.

Dawkowanie:

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat jako dawkę początkową należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę 5 mg wortioksetyny raz na dobę. Należy jednak zachować ostrożność przepisując lek osobom w podeszłym wieku w dawkach większych niż 10 mg wortioksetyny raz na dobę ze względu na ograniczone dane dla tej grupy chorych.

Po zastosowaniu dawek ≥ 10 mg wortioksetyny raz na dobę odnotowano u pacjentów w wieku ≥ 65 lat częstsze przypadki wycofania się z udziału w badaniu. Po zastosowaniu dawek wynoszących 20 mg wortioksetyny raz na dobę, częstość występowania nudności i zaparc była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (odpowiednio 42% i 15%) niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (odpowiednio 27% i 4%) [11].

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:

Nie jest wymagana modyfikacja dawki w zależności od czynności nerek ani wątroby [11].

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Jednoczesne stosowanie nioselektywnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAOI) lub selektywnych inhibitorów MAO-A [11].

Działania niepożądane:

W metaanalizie Krausego i wsp. [17] jedynymi działaniami niepożądanymi, których ryzyko osiągało istotność statystyczną w populacji pacjentów w wieku podeszłym, były nudności. Miały charakter łagodny lub umiarkowany i występowały w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Nie prowadziły do przerwania terapii. Występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn. Inne częste działania niepożądane to nietypowe sny, zawroty głowy, biegunka, zaparcie, wymioty dyspepsja, świąd, nadmierne pocenie się [11].

Interakcje:

Wortiooksetyna podlega intensywnym przemianom w wątrobie, głównie przez oksydację katalizowaną przez CYP2D6 oraz w mniejszym stopniu przez CYP3A4/5 i CYP2C9. Leki hamujące aktywność CYP2D6 mogą powodować zwiększenie częstości i nasilenia generowanych przez nią działań niepożądanych, co ma szczególne znaczenie przy stosowaniu ich w większych dawkach. Do tej pory nie zanotowano u pacjentów przypadków groźnych powikłań wynikających z tej interakcji [21]. Aktywność CYP2D6 charakteryzuje się zmiennością determinowaną genetycznie, a osoby należące do grupy wolno metabolizujących mogą wymagać redukcji dawki dobowej leku o 50% [22].

2. Agomelatyna

Została wprowadzona do stosowania w Unii Europejskiej w lutym 2009 roku pod nazwą Valdoxan [23].

Wskazania:

Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Agomelatyna jest lekiem o unikalnym mechanizmie działania. Wykazuje silne powinowactwo względem receptorów melatoninowych MT₁ i MT₂ i jest antagonistą receptorów 5-HT_{2c}. Jest syntetycznym analogiem melatoniny, jednak wykazuje nie tylko działanie chronobiotyczne, lecz także przeciwdepresyjne i przeciwłękowe. Badania wykazują, że agomelatyna nie ma wpływu na wychwyty monoamin i nie ma powinowactwa do receptorów α- i β-adrenergicznych, histaminergicznych, cholinergicznych, dopaminergicznych i benzodiazepinowych [23]. Silne stymulowanie receptorów MT₁ i MT₂ skutkuje normalizacją

rytmu okołodobowego oraz rytmu snu i czuwania, zaburzonych u pacjentów z depresją [24]. Antagonizm wobec receptora 5-HT_{2C}, redukuje niektóre działania niepożądane SSRI/SNRI (zaburzenia funkcji seksualnych). Zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, szczególnie w korze czołowej i nie ma wpływu na zewnątrzkomórkowe stężenia serotoniny [23].

Dawkowanie:

Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę, zażywana doustnie wieczorem przed snem. Po dwóch tygodniach leczenia, jeżeli nie ma poprawy, dawka może być zwiększona do 50 mg raz na dobę, tj. do dwóch tabletek po 25 mg przyjmowanych przed snem.

Pacjenci w podeszłym wieku: Ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny (25 do 50 mg/dobę) u pacjentów w podeszłym wieku (<75 Lat) z depresją. Działanie leku nie jest udokumentowane u pacjentów ≥75 lat. Z tego względu agomelatyny nie należy stosować u pacjentów z tej grupy wiekowej.

Agomelatyna nie powinna być stosowana w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, ponieważ nie ustalono u nich bezpieczeństwa i skuteczności tego leku.

W trwającym 8 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem agomelatyny w dawce 25- 50 mg/dobę u pacjentów w podeszłym wieku z depresją (≥65 lat, N=222, w tym 151 osób przyjmujących agomelatynę) wykazano statystycznie istotną różnicę 2,67 punktów w skali HAM-D, będącej pierwotnym punktem końcowym. Analiza odsetka osób reagujących na leczenie wykazała przewagę agomelatyny. U pacjentów w bardzo podeszłym wieku nie obserwowano poprawy (≥75 lat, N=69, w tym 48 osób przyjmujących agomelatynę). Tolerancja agomelatyny u pacjentów w podeszłym wieku była porównywalna do obserwowanej u młodszych osób dorosłych.

U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Nie należy rozpoczynać terapii, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy trzykrotnie przewyższa górny zakres normy. Podczas leczenia należy okresowo monitorować aktywność aminotransferaz w następujący sposób:

- przed rozpoczęciem leczenia

- następnie:

- po około 3 tygodniach
- po około 6 tygodniach (koniec ostrej fazy),
- po około 12 i 24 tygodniach (koniec fazy podtrzymującej)
- oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane.

Zwiększając dawkowanie należy znowu przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstotnością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

U każdego pacjenta, u którego wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, należy w ciągu 48 godzin powtórzyć badania czynności wątroby.

U pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, np.: z otyłością, nadwagą, niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby, cukrzycą, z zaburzeniem spowodowanym spożywaniem alkoholu i (lub) spożywających znaczne ilości alkoholu oraz jednocześnie leczonych produktami leczniczymi, których stosowanie niesie ryzyko uszkodzenia wątroby, leczenie agomelatyną można zalecać tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie jest wymagana modyfikacja dawki w zależności od czynności nerek [23].

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Zaburzenie czynności wątroby (tj. marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy trzykrotnie przewyższająca górny zakres normy. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna).

Działania niepożądane:

Działania niepożądane zazwyczaj były łagodne lub umiarkowane i występowały w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Najczęstszymi były nudności i zawroty głowy. Zazwyczaj były to przemijające działania niepożądane i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia.

Interakcje:

Agomelatyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom CYP1A2 (90%) i przez CYP2C9/19 (10%). Produkty lecznicze, które oddziałują na te izoenzymy, mogą zmniejszać lub zwiększać biodostępność agomelatyny [23].

3. Esketamina

Esketamina pod nazwą Spravato, aerozol do nosa, jest dopuszczona w Unii Europejskiej od 2019 [33]. Od 1 lipca 2023 r. dostępna jest w Polsce w programie lekowym [37].

Esketamina jest enancjomerem S-racemicznej ketaminy. Jest nieselektywnym, niekonkurencyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA), jonotropowego receptora glutaminianu. Dzięki antagonizmowi receptora NMDA, esketamina powoduje przejściowy wzrost uwalniania glutaminianu, co prowadzi do zwiększenia

stymulacji receptora kwasu α -amino 3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA), a następnie do zwiększenia sygnalizacji neurotroficznej, co może przyczynić się do przywrócenia funkcji synaptycznej w obszarach mózgu, odpowiedzialnych za regulację nastroju i zachowań emocjonalnych. Zwiększa uwalnianie dopaminy w obszarach mózgu zaangażowanych w nagrodę i motywację oraz zmniejsza stymulację obszarów mózgu odpowiedzialnych za anhedonię, co może przyczynić się do szybkiej odpowiedzi.

Wskazania:

Esketamina w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI) jest wskazana do leczenia osób dorosłych z **opornym na leczenie** dużym zaburzeniem depresyjnym (TRD - treatment resistant depression), którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Esketamina stosowana w skojarzeniu z doustną terapią przeciwdepresyjną, jest wskazana u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim epizodem dużego zaburzenia depresyjnego jako **intensywna krótkotrwała terapia** w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresyjnych, które w ocenie klinicznej stanowią **nagły przypadek psychiatryczny**.

Wiele przeprowadzonych badań klinicznych, potwierdza skuteczność esketaminy w leczeniu depresji lekoopornej [35].

Jeśli chodzi o populację pacjentów w wieku 65+, esketamina nie była skuteczna w redukcji objawów depresyjnych dla całej ujętej w tym badaniu populacji, ale istotne statystycznie wyniki otrzymano w najmłodszej grupie pacjentów, tj. 65-74 lata [36]. Jednocześnie zwraca uwagę czas trwania badania (cztery tygodnie), który wydaje się być za krótki, aby uzyskać efekt u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ u ponad 80% z nich wskaźniki po ośmiu tygodniach są podobne do tych u młodszych pacjentów po czterech tygodniach leczenia [36]. Dane z badań nad innymi lekami również wskazują, że czas czekania na odpowiedź terapeutyczną może być dwa lub trzy razy dłuższy niż u młodych dorosłych, więc konieczna jest cierpliwość w ocenie skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego.

Dawkowanie

U pacjentów w podeszłym wieku początkowa dawka produktu leczniczego Spravato w dużym zaburzeniu depresyjnym opornym na leczenie wynosi 28 mg. Kolejne dawki należy zwiększać stopniowo o 28 mg do 56 mg lub 84 mg, w oparciu o skuteczność i tolerancję.

Nie badano stosowania produktu Spravato u pacjentów w podeszłym wieku w intensywnej krótkotrwałej terapii nagłych przypadków psychiatrycznych dużego zaburzenia depresyjnego.

U pacjentów w podeszłym wieku, leczonych esketaminą, istnieje większe ryzyko upadku po uruchomieniu, dlatego należy ich uważnie obserwować.

Tabela 4. Zalecane dawkowanie esketaminy u dorosłych ≥ 65 lat z dużym zaburzeniem depresyjnym opornym na leczenie (na podstawie [33])

Faza indukcji	Faza podtrzymująca
<p>Tygodnie 1-4</p> <p>Dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 28 mg</p> <p>Kolejne dawki: 28 mg, 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg</p>	<p>Tygodnie 5-8</p> <p>28 mg, 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg</p> <p>Od Tygodnia 9.:</p> <p>28 mg, 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg</p>
<p>Pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia.</p>	<p>Konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać.</p>

Po zmniejszeniu nasilenia objawów depresyjnych zaleca się leczenie przez co najmniej sześć miesięcy.

W fazie podtrzymującej zaleca się utrzymanie dawki, którą pacjent otrzymuje na końcu fazy indukcji.

Należy dostosować dawkę w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki.

Podczas fazy podtrzymującej, w celu utrzymania remisji/odpowiedzi należy indywidualnie dostosować dawkowanie do najniższej częstości podawania.

Zakończenie leczenia nie wymaga stopniowego zmniejszania dawki; zgodnie z danymi z badań klinicznych ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest małe [33].

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasa B wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby maksymalną dawkę 84 mg należy stosować ostrożnie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh), stosowanie esketaminy nie jest zalecane [33].

Zaburzenia czynności nerek:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego. Nie badano pacjentów dializowanych [33].

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną, ketaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci, u których zwiększenie ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stanowi poważne ryzyko dla zdrowia:

- Pacjenci z tętniakiem (w tym śródczaszkowym, aorty piersiowej lub brzusznej, lub tętnic obwodowych).
- Pacjenci z krwotokiem śródmózgowym w wywiadzie.
- Niedawne (w ciągu 6 tygodni) zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego [33].

Działania niepożądane:

Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spravato były: zawroty głowy(31%), dysocjacja (27%), nudności(27%), ból głowy(23%), senność (18%), zaburzenia smaku(18%), uczucie wirowania(16%), niedoczulica(11%),wymioty(11%) i zwiększenie ciśnienia krwi (10%) [33].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po podaniu dawki należy monitorować ciśnienie krwi. Należy mierzyć ciśnienie krwi około 40 minut po podaniu dawki, a następnie, zgodnie z potrzebą kliniczną, aż do spadku wartości. Jeśli ciśnienie krwi pozostaje podwyższone przez dłuższy czas, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem doświadczonym w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Podawanie esketaminy można rozpoczynać u pacjentów z klinicznie istotnymi lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego, tylko jeśli korzyści przewyższają ryzyko. Tym pacjentom esketaminę należy podawać w warunkach, w których dostępny jest odpowiedni sprzęt do resuscytacji oraz pracownicy ochrony zdrowia przeszkoleni w zakresie resuscytacji krążeniowo oddechowej. Przykładowe stany, w których należy dokładnie rozważyć podanie leku:

- istotna niewydolność płuc, w tym POChP;
- bezdech senny z chorobliwą otyłością (BMI ≥ 35);
- pacjenci z niekontrolowaną brady- lub tachyarytmią, które prowadzą do niestabilności hemodynamicznej;
- pacjenci z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Ci pacjenci przed podaniem dawki powinni być stabilni klinicznie, bez objawów sercowych;
- hemodynamicznie istotna choroba zastawek serca lub niewydolność serca (klasy III-IV wg New York Heart Association (NYHA)) [33]

Interakcje:

Jednoczesne stosowanie esketaminy z lekami działającymi hamująco na OUN (np. benzodiazepiny, opioidy, alkohol) może nasilać sedację, dlatego należy dokładnie monitorować ich stosowanie. Należy uważnie monitorować ciśnienie krwi podczas stosowania z psychostymulantami (np. metylofenidatem) lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ciśnienie krwi (np. hormonami tarczycy, wazopresyną lub IMAO) [34].

4. Wilazodon

Wilazodon (nazwa handlowa Viibryd) został zarejestrowany 2011 roku przez FDA w Stanach Zjednoczonych [25]. W Polsce nie jest dostępny.

Wskazania:

Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Mechanizm działania wilazodonu obejmuje hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny oraz częściowe działanie agonistyczne wobec hamującego syntezę i sekrecję serotoniny autoreceptora 5-HT_{1A}. Co prawda, częściowy agonizm wobec receptora presynaptycznego 5-HT_{1A} powoduje jego aktywację, ale jednocześnie blokuje wpływ pełnego agonisty tego receptora (serotoniny) i w ten sposób osłabia hamujące sprzężenie zwrotne pomiędzy szczeliną synaptyczną i zakończeniem presynaptycznym [26]. Ten podwójny mechanizm działania, określany przez niektórych autorów mianem SPARI (serotonin partial agonist reuptake inhibitor), pozwala zwiększać stężenie serotoniny w szczelinie synaptycznej w stopniu większym niż w przypadku klasycznych leków z grupy SSRI. Być może pozwala to przyspieszyć działanie przeciwdepresyjne leku. Wilazodon nie posiada istotnej klinicznie aktywności wobec transportera dopaminy i noradrenaliny oraz innych receptorów [27].

Dawkowanie:

Wilazodon jest dostępny w tabletkach 10 mg, 20 mg i 40 mg. Zalecana dawka dobową to 40 mg. Leczenie rozpoczyna się od dawki 10 mg/dobę przez 7 dni, a następnie 20 mg/dobę przez kolejne 7 dni. Ma to na celu zmniejszyć ryzyko wystąpienia uciążliwych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna dawka dobową to 40 mg. Nie ma konieczności modyfikowania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku [26].

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania wilazodonu ze względu na czynność nerek (łagodna do ciężkiej niewydolność nerek, współczynnik filtracji kłębuszkowej):

15–90 ml/minutę) ani czynność wątroby (łagodna do ciężkiej niewydolność wątroby, punktacja w skali Childa-Pugha: 5–15 [25]).

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Przeciwwskazane jest łączenie wilazodonu z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) [25].

Działania niepożądane:

Większość działań niepożądanych ma łagodne lub umiarkowane nasilenie. Podobnie jak w przypadku innych serotonergicznym leków przeciwdepresyjnych, najczęstszymi działaniami niepożądanymi są objawy ze strony przewodu pokarmowego (biegunki, nudności; odpowiednio 23–30% i 18–26%) oraz bóle głowy (~12%) [28, 29].

Interakcje:

Wilazodon jest metabolizowany przez cytochrom CYP3A4. W przypadku stosowania wilazodonu wraz z silnymi inhibitorami CYP3A4 (antybiotyki makrolidowe, azole przeciwgrzybicze) dawkę wilazodonu należy obniżyć do 20 mg/dobę [30]. Dawka może wymagać zwiększenia w przypadku jednoczesnego podawania z induktorami CYP3A4 [25].

5. Lewomilnacipran

Lewomilnacipran (1S, 2R-milnacipran) o przedłużonym uwalnianiu (ER) został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w lipcu 2013 r. Lek jest dostępny pod nazwą handlową Fetzima, w kapsułkach, w dawkach 40–120 mg. W Polsce nie jest dostępny.

Milnacipran, mieszanina racemiczna zawierająca lewomilnacipran został zarejestrowany w 2009 roku przez FDA w Stanach Zjednoczonych do leczenia fibromialgii [43].

Wskazania:

Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Nie jest zatwierdzony do leczenia fibromialgii [43].

Lewomilnacipran jest inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Badania in vitro wykazały, że lewomilnacipran ER wykazuje dwukrotnie większą skuteczność w hamowaniu wychwyty zwrotnego noradrenaliny w porównaniu z hamowaniem wychwyty

zwrotnego serotoniny. W porównaniu z duloksetyną, lewomilnacipran ER wykazał 10-krotnie większą selektywność w hamowaniu wychwytu zwrotnego noradrenaliny, a w porównaniu z wenlafaksyną 30-krotnie większą selektywność [4].

Analizy post hoc danych z badań klinicznych wykazały, że lewomilnacipran ER może poprawić motywację i energię, co jest zgodne z jego działaniem noradrenergicznym. Większe efekty leczenia w zakresie witalności i funkcjonowania społecznego obserwowano u pacjentów z niską w porównaniu z wysoką wyjściową motywacją i energią [45].

Dawkowanie:

Zalecana dawka wynosi 40–120 mg raz na dobę, z posiłkiem lub bez. Leczenie lewomilnacipranem ER rozpoczyna się od dawki 20 mg/dobę przez 2 dni, a następnie zwiększa się ją do 40 mg/dobę. W zależności od tolerancji i skuteczności, dawkę można zwiększać o 40 mg/dobę co 2 lub więcej dni, aż do osiągnięcia najwyższej zalecanej dawki (120 mg/dobę).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:

Lewomilnacipran jest wydalany głównie przez nerki, dlatego przy ustalaniu dawki należy wziąć pod uwagę klirens nerkowy lewomilnacipranu. Leku nie zaleca się stosować u pacjentów z niewydolnością nerek w stadium końcowym.

Nie zaleca się dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby [43].

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na lewomilnacipran, chlorowodorek milnacipranu lub którąkolwiek substancję pomocniczą w preparacie FETZIMA. Nie należy stosować inhibitorów MAO razem z lewomilnacipranem lub w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia lewomilnacipranem. Nie należy stosować lewomilnacipranu w ciągu 14 dni od zaprzestania stosowania inhibitora MAO. Ponadto nie należy rozpoczynać stosowania lewomilnacipranu u pacjenta leczonego linezolidem lub dożylnym błękitem metylenowym.

Działania niepożądane:

Najczęstsze działania niepożądane (częstość występowania 5% i co najmniej dwukrotnie większa niż w przypadku placebo) to: nudności 16.7%, zaparcia 12.7%, nadmierna potliwość 10.8%, zawroty głowy 7.4%, zaburzenia erekcji 5.6%, tachykardia 5.6%.

Interakcje:

Lewomilnacipran wchodzi w interakcje z:

- inhibitorami MAO (selegilina, tranylcypromina, izokarboksazyd, fenelzyna, linezolid, błękit metylenowy)
- innymi lekami serotoninergicznymi (zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego)
- lekami z grupy NLPZ, aspiryną, warfaryną - jednoczesne stosowanie z lekiem przeciwplatekowym lub przeciwzakrzepowym może zwiększać ryzyko krwawienia
- silnymi inhibitorami CYP3A4 – leki te zwiększają stężenie lewomilnacipranu we krwi, dawka lewomilnacipranu nie powinna przekraczać 80 mg raz na dobę w przypadku stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna)
- alkoholem – należy unikać spożywania alkoholu podczas przyjmowania leku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na wiek [43].

6. Bupropion + deksmetorfan

Auvelity (45 mg deksmetorfanu oraz 105 mg bupropionu) to lek zarejestrowany w 2022 roku w Stanach Zjednoczonych przez FDA. W Polsce nie jest dostępny.

Deksmetorfan jest antagonistą receptora NMDA i agonistą receptora σ -1 a bupropion inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny [31].

Wskazania:

Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych.

W badaniu III fazy u pacjentów z depresją leczenie deksmetorfanem w połączeniu z bupropionem skutkowało znaczną poprawą objawów depresyjnych w porównaniu z placebo. Poprawę obserwowano od 1 tygodnia po rozpoczęciu leczenia [32].

Jako inhibitor CYP2D6, bupropion hamuje metabolizm deksmetorfanu – dzięki temu zwiększa się poziom deksmetorfanu i wydłuża czas działania w obrębie OUN. Badania kliniczne wykazały, że lek ma niewiele działań niepożądanych w porównaniu z innymi terapiami farmakologicznymi o szybkim początku działania [31].

W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku 18-65 lat. Brak danych, aby określić bezpieczeństwo stosowania w populacji ludzi starszych [31].

Dawkowanie:

pierwsze trzy dni 1 tabletkę na dobę rano, następnie 2 tabletki na dobę przy zachowaniu co najmniej 8 godzinnej przerwy [31].

Zaburzenia czynności nerek:

Zaleca się dostosowanie dawkowania leku AUVELITY u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30–59 ml/minutę/1,73 m²). U tych pacjentów, należy stosować jedną tabletkę na dobę. Farmakokinetyka leku nie była oceniana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania leku u tych pacjentów (eGFR 15–29 ml/minutę/1,73 m²) [31].

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie zaleca się modyfikacji dawkowania leku u pacjentów z łagodnymi (Child-Pugh A) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B). Farmakokinetyka leku nie była oceniana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C). Nie zaleca się stosowania leku u tych pacjentów [31].

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Napady drgawkowe aktualnie występujące bądź w wywiadzie, rozpoznana obecnie lub w przeszłości anoreksja lub bulimia. Preparat jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy w dowolnym momencie w trakcie leczenia nagle odstawią alkohol lub inne leki, których odstawienie związane jest z ryzykiem występowania napadów drgawkowych (benzodiazepiny, barbiturany, leki przeciwpadaczkowe), nie należy łączyć leku z IMAO i z silnymi induktorami CYP2B6. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i/lub nerek [31].

Działanie niepożądane:

Bóle i zawroty głowy, biegunka, suchość w ustach, nadmierne pocenie się, senność, zaburzenia funkcji seksualnych.

Interakcje:

W przypadku stosowania Auvelity wraz z silnymi inhibitorami CYP2D6, dawkę leku należy obniżyć do 1 tabletki na dobę. Nasila działanie leków metabolizowanych przez CYP2D6. Obniża stężenie digoksyny w surowicy (wymagane monitorowanie stężenia). Stosowany z lekami obniżającymi próg drgawkowy, zwiększa ryzyko drgawek. Należy zachować ostrożność stosując Auvelity jednocześnie z innymi lekami dopaminergicznymi (lewodopa, amantadyna). Może być przyczyną fałszywie dodatniego wyniku na obecność amfetaminy w moczu.

10. Podsumowanie i rola farmaceuty klinicznego

	Stosowanie w populacji ludzi starszych	Zalety	Wady	Wnioski końcowe
wortiooksetyna	tak	lek przeciwdepresyjny i przeciwłękowy, niska senność polekowa, mniejsze ryzyko krwotoczne, nie występuje istotne ryzyko kardiologiczne; małe ryzyko interakcji lekowych; mniejsze ryzyko hiponatremii	nudności i wymioty; występują przeważnie w pierwszych dwóch tygodniach przyjmowania leku; jedynie 2% pacjentów doświadcza ich w późniejszym okresie terapii; rozwiązaniem jest przyjmowanie leku na noc	najwięcej dowodów na poprawę funkcji poznawczych; jeden z najlepiej tolerowanych LPD
agomelatyna	tak, ale poniżej 75 roku życia	liczne doniesienia potwierdzają jej przydatność w leczeniu depresji, zwłaszcza objawów anhedonii, a także współwystę - pujących zaburzeń snu oraz lęku; możliwa redukcja niektórych działań niepożądanych SSRI/SNRI jak np. dysfunkcje seksualne, wzrost masy ciała; nie jest wymagane stopniowe zmniejszanie dawki w celu przerwania leczenia	przeciwwskazany w chorobach wątroby; niewskazany powyżej 75 roku życia; konieczność monitorowania parametrów wątroby przed i w czasie leczenia	jako pierwszy lek przeciwdepresyjny ukierunkowany na zegar biologiczny, sprawdza się w depresjach związanych z zaburzeniami rytmu dobowego; przy prawidłowym stosowaniu agomelatyna jest dobrze tolerowana
esketamina	tak, ale raczej poniżej 75 roku życia	lek skuteczny; wykazuje szybkie działanie; nie wymaga stopniowego odstawiania	niestabilne choroby układu krążenia i układu oddechowe- lek należy stosować tylko, gdy korzyści	dostępny w programie lekowym; podawany w wyspecjalizowanych placówkach medycznych; przez 2 h po podaniu, pacjent monitorowany

			<p>przewyższają ryzyko; podanie leku wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego po około 40 minutach od podania, po czym spada do wartości wyjściowych; równie często występuje sedacja, która zaczyna ustępować po godzinie; charakterystyczna dla leku dysocjacja, zmniejsza się z każdym podaniem leku; przeciwwskazany w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby</p>	<p>przez wykwalifikowany personel placówki</p>
wilazodon	tak	<p>mniejsze niż dla wortioksetyny i leków z grupy SSRI ryzyko hiponatremii; częściowy agonizm wobec autoreceptora 5-HT_{1A} może przyspieszać działanie leku (redukcja latencji leku przeciwdepresyjnego)</p>	<p>istotną wadą wilazodonu jest konieczność stopniowego zwiększania dawki leku oraz wymóg przyjmowania go wraz z pokarmem dla zapewnienia odpowiedniego stężenia leku we krwi</p>	<p>dostępne dane kliniczne nie wskazują, aby lek ten przewyższał stosowane obecnie leki przeciwdepresyjne</p>
dekstrometorfan + bupropion	brak badań wśród populacji 65+	<p>lek skuteczny w leczeniu depresji, wykazuje szybkie działanie,</p>	<p>więcej interakcji z innymi lekami; przeciwwskazany w ciężkich zaburzeniach</p>	<p>inny mechanizm działania (antagonista receptora NMDA), alternatywa przy nieskuteczności leków z</p>

			czynności wątroby i nerek	grupy SSRI i SNRI – druga linia leczenia
lewomilnacipran	tak	silniejsze działanie noradrenergiczne; korzystny wpływ na motywację i energię	zaleca się pacjentom ustabilizowanie ciśnienia krwi przed leczeniem i regularne monitorowanie ciśnienia w trakcie leczenia	Lewomilnacipran wydaje się wykazywać profil podobny do innych SNRI, Może to sprawić, że będzie mniej pożądaną opcją, biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania, nadciśnienia u osób starszych. Dawkę leku ustala się na podstawie klirensu nerkowego.

Zasady farmakoterapii depresji u pacjentów w podeszłym wieku:

1. Start low, go slow – należy zaczynać leczenie od małych dawek, zwiększać je powoli, obserwując tolerancję leku.
2. Należy sprawdzić czy dawkowanie wybranego leku wymaga redukcji lub modyfikacji dawki (ocena funkcji wątroby i nerek).
3. Schemat leczenia powinien być prosty.
4. Działanie leku może nastąpić po czasie 2-3 razy dłuższym niż u młodych dorosłych. Konieczna jest cierpliwość w ocenie skuteczności leczenia.
5. Chorzy > 70 r.ż. są bardziej podatni na spadki ciśnienia niż osoby młode, bez względu na to, jak bezpieczny lek przeciwdepresyjny zostanie wybrany. Wzrasta ryzyko upadków. Jest to informacja istotna zarówno dla pacjenta jak i opiekunów [4].

Rolą farmaceuty klinicznego jest zapewnienie skutecznej, bezpiecznej i racjonalnej ekonomicznie farmakoterapii w klinice, szpitalu, aptece otwartej, hospicjum lub domu opieki [46]. Staje on obok lekarza i pozostałych członków zespołu terapeutycznego jako partner – ekspert od farmakoterapii.

Farmaceuta z tytułem specjalisty w dziedzinie farmacji klinicznej może aktywnie uczestniczyć w procesie decyzyjnym dotyczącym optymalizacji farmakoterapii poprzez konsultowanie, nadzorowanie i modyfikowanie terapii, formułowanie rekomendacji zgodnie z najnowszymi osiągnięciami nauk farmaceutycznych i medycznych [47].

Względne różnice w skuteczności dostępnych leków przeciwdepresyjnych są niewielkie, ale istotnie różnią się między sobą pod względem działań niepożądanych, stąd wybór leku przeciwdepresyjnego powinien uwzględniać stan kliniczny pacjenta oraz przyjmowane leki w przypadku chorób współistniejących (na przykład u chorych na chorobę niedokrwienną serca lekami z wyboru będą te, które nie wpływają na ciśnienie tętnicze ani na przewodnictwo serca). Farmaceuta kliniczny, mając to na uwadze, dodatkowo rozpoznaje potrzeby i preferencje pacjenta, ocenia możliwość współpracy z chorym i zbierając to w całość, uczestniczy w wyborze leku, który zapewni skuteczną i bezpieczną farmakoterapię.

11. Piśmiennictwo:

1. Gałecki P., Szulc A. Psychiatria. Edra Urban & Partner, Wrocław 2016: 203.
2. Roller-Wirnsberger R., Singler K., Polidori M.C. Geriatria. Praktyczny przewodnik.
3. Dane ze strony internetowej: www.ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja
4. Siwek M. Dekalog leczenia depresji. Kompendium Wyd IV, 2024.
5. Zajączkowska M., Talarowska M., Szemraj J., Gałecki P. Znaczenie polimorfizmu i ekspresji genu Dvl3 w etiologii zaburzeń depresyjnych nawracających. *Psychiatr. Pol.* 2020; 54(3): 509–523
6. World Health Organization. Mental health of older adults. Fact sheet 20, October 2023.
7. Zagożdżon P, Broczek K, Kujawska-Danecka H i wsp. Występowanie objawów depresyjnych. W: *Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem.* Błędowski P, Grodzicki T, Mossakowska M i wsp. (red.). *PolSenior 2.* GUM, Gdańsk 2021; 327-348.
8. Broczek K. Depresja. W: *Opieka farmaceutyczna w geriatricii;* red. A. Neumann-Podczaska, P. Merks, K. Wieczorowska-Tobis
9. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med.* 2011; 41(6): 1165–1174.
10. Jarema M, Dudek D, Czernikiewicz A. Dysfunkcje poznawcze w depresji – niedoszacowany objaw czy nowy wymiar? *Psychiatria Polska.* 2014; 48: 1105–1116
11. Union Register of medicinal products – Public health – European Commission Brintellix
12. Dale E, Zhang H, Leiser SC i wsp. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol* 2014; 28: 891-902.
13. Smith J, Browning M, Conen S i wsp. Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the Nback working memory task: a randomised neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 1127-1133
14. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018; 21: 97-107.
15. Pehrson AL, Leiser SC, Gulinello M i wsp. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder – a review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. *Eur J Pharmacol* 2015; 753: 19-31.

16. Talmon M, Rossi S, Pastore A i wsp. Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/ macrophages. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 113-124
17. Krause M, Gutsmedl K, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019; 29(9): 1003–1022.
18. Cumbo E, Cumbo S, Torregrossa S, Migliore D. Treatment effects of vortioxetine on cognitive functions in mild Alzheimer’s disease patients with depressive symptoms: A 12 month, open-label, observational study. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2019; 6(3): 192–197
19. Bishop MM, Fixen DR, Linnebur SA i wsp. Pearson cognitive effects of vortioxetine in older adults: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021
20. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012
21. Siwek M. Zastosowanie wortioksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych, *Varia Medica* 2017, tom 1, nr 1, str. 73-86.
22. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015; 145: 43–57
23. Union Register of medicinal products - Public health - European Commission Valdoxan
24. Rajaratnam SMW, Cohen DA, Rogers NL: Melatonin and melatonin analogues. *Sleep Med Clin* 2009; 4: 179–193
25. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022567s025lbl.pdf#page=17 Viibryd
26. Wysokiński A., I. Kłoszewska Wilazodon – nowy wielofunkcyjny lek przeciwdepresyjny, *Via Medica*, tom 10, nr 2, 72-75, 2013
27. Hughes Z.A., Starr K.R., Langmead C.J. i wsp. Neurochemical evaluation of the novel 5-HT_{1A} receptor partial agonist/serotonin reuptake inhibitor, vilazodone. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 510:
28. Khan A., Cutler A.J., Kajdasz D.K. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week study of vilazodone, a serotonergic agent for the treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2011; 72: 441–447.
29. Rickels K., Athanasiou M., Robinson D.S., Gibertini M., Whalen H., Reed C.R. Evidence for efficacy and tolerability of vilazodone in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 326–333.
30. Spina E., Trifiro G., Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs* 2012; 26: 39–67.
31. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215430s016lbl.pdf#page=30 Auvelity
32. Iosifescu, D. V., Jones, A., O’Gorman, C., Streicher, C., Feliz, S., Fava, M., & Tabuteau, H. (2022). Efficacy and Safety of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in Patients

- With Major Depressive Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial (GEMINI). *The Journal of clinical psychiatry*, 83(4), 21m14345
33. Union Register of medicinal products - Public health - European Commission Spravato
 34. ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241212164570/anx_164570_pl.pdf
 35. Porównanie działania przeciwdepresyjnego esketaminy i arketaminy w terapii depresji lekoopornej – przegląd doniesień. Kamila Czora-Poczwardowska, Przemysław Mikołajczak, Radosław Kujawski, Michał Szulc. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2024, 40 (2), 127–142
 36. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2020 Feb; 28 (2): 121–141.
 37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl
 38. Gałęcki P. Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące leczenia epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2018; 34(3): 157–199.
 39. Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych. *Psychiatr. Pol.* 2021; 55(2): 235–259
 40. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults
 41. Depression in adults: treatment and management; NICE guideline; Reference number:NG222; Published: 29 June 2022.
 42. Malhi GS, Hitching R, Berk M, Boyce P, Porter R, Fritz K. Pharmacological management of unipolar depression. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2013; (443): 6–23.
 43. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/204168s012lbl.pdf#page=29 Fetzima
 44. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów elektrowstrząsowych u pacjentów w wieku podeszłym: badanie retrospektywne w populacji polskiej Antosik-Wójcicka A., Dominiak M., Goetz Z., Gędek A., Braniecka A., Świącicki Ł, Mierzejewski P.; *Psychiatr Pol* 2022;56(4):767-785
 45. McIntyre R.S., The role of new antidepressants in clinical practice in Canada: a brief review of vortioxetine, levomilnacipran eR, and vilazodone; *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13 2913–2919
 46. 6. Piecuch A, Kozłowska-Wojciechowska M, Jaszewska E, Makarewicz-Wujec M: Farmaceuta kliniczny – odpowiedź na zmieniające się potrzeby społeczne. *Farm Pol.* 2014; 70(7): 395–399.
 47. Wiela-Howeńska A, Grześkowiak E, Jabłocka A, Fedorowicz O., Żuk A. Program specjalizacji w dziedzinie farmacji klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; 2023.