



SSRI i SNRI w farmakoterapii depresji u osób w wieku podeszłym: przegląd piśmiennictwa i metaanaliza danych z randomizowanych badań klinicznych

*SSRI and SNRI antidepressants in the treatment of old age depression:
a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials*

TOMASZ SOBÓW

Z Kliniki Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych z grup SSRI i SNRI w leczeniu depresji u chorych w wieku podeszłym.

Metody. Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa z wykorzystaniem elektronicznych baz danych (Medline {Pubmed}, Cochrane, Embase oraz PsychInfo). Zaplanowano przeprowadzenie metaanalizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SSRI i SNRI w depresji u osób w wieku podeszłym z wykorzystaniem metody Mantel'a-Haenszel'a w modelu nielosowej dystrybucji zmiennych dychotomicznych. Oceniano dwa parametry skuteczności (uzyskanie ponad 50% poprawy w skalach i uzyskanie remisji objawów) oraz podstawowy parametr bezpieczeństwa (odsetek chorych przerywających leczenie z powodu objawów ubocznych).

Wyniki. Zidentyfikowano 13 randomizowanych, kontrolowanych (placebo lub substancją aktywną) badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków z grup SSRI i SNRI w leczeniu depresji u osób po 60 roku życia. Przeprowadzono dwie metaanalizy: skuteczności i bezpieczeństwa SSRI w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do leków trójpierścieniowych. Ze względu na niewystarczającą liczbę prac badawczych, nie była możliwa metaanaliza badań z wykorzystaniem SNRI. SSRI jako grupa okazały się być skuteczniejsze (choć gorzej tolerowane) od placebo. Istniejące dane nie pozwalają na stwierdzenie przewagi którejkolwiek z leków z grupy SSRI nad innym lekiem z tej grupy. Efekt działania SSRI jest lepszy u chorych z bardziej nasilonymi objawami depresji. Wenlafaksyna nie jest skuteczniejsza od sertraliny ani citalopramu i jest obciążona większą liczbą objawów niepożądanych. SSRI są podobnie skuteczne do leków trójpierścieniowych i dają znacznie mniej objawów niepożądanych prowadzących do odstawienia leczenia.

Wnioski. Ekstrapolacja wyników badań prowadzonych w populacjach młodszych na grupę chorych po 60 roku życia może wieść do błędnych wniosków. W przeciwieństwie do populacji młodszych, nie udaje się wśród depresyjnych chorych w wieku podeszłym wykazać przewagi SNRI i leków trójpierścieniowych nad SSRI. Ponadto, trudności interpretacyjne sprawiają bardzo wysoki w tej grupie chorych odsetek pozytywnych odpowiedzi na placebo.

SUMMARY

Aim. To assess efficacy and tolerability of modern antidepressants (SSRI and SNRI) in the treatment of depression in the elderly.

Methods. A systematic literature review with the use of electronic databases (Medline {Pubmed}, Cochrane, Embase and PsychInfo) was carried out. A meta-analysis of available studies have been conducted using Mantel-Haenszel method utilizing fixed model. We have compared two efficacy parameters (proportions of subjects achieving a 50% reduction of symptoms {response} or remission) and a basic parameter of safety, being a number of adverse effect leading to drug discontinuation.

Results. Thirteen randomized, controlled (with placebo or active control use) trials (RCT) evaluating the efficacy and tolerability of either SSRI or SNRI in the treatment of old age depression have been identified. Due to limited number of studies only two meta-analytic comparisons (SSRI versus placebo, and SSRI versus tricyclics) were possible to conduct. SSRI drugs as a group tended to be more efficacious though significantly less well tolerated than placebo. No advantage of one SSRI over another have been detected. The results of treatment with SSRI are better in more severely depressed subjects. Venlafaxine (no data available with other SNRIs, milnacipran or duloxetine) have no advantage in efficacy over sertraline or citalopram being less well tolerated than the two SSRIs. Tricyclic antidepressants (TCA) are similarly efficacious and significantly less well tolerated than SSRIs in the treatment of old age depression.

Conclusions. Extrapolation of the results of trials conducted in younger populations to the elderly depressed may be seriously misleading. Contrary to younger populations analyzed, SNRIs and TCAs are not more efficacious than SSRIs in the treatment of old age depression. Moreover, large placebo effect observed in the treated elderly subjects leads to severe interpretation difficulties.

Słowa kluczowe: SSRI / SNRI / trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne / depresja / pacjenci w wieku podeszłym / metaanaliza

Key words: SSRI / SNRI / tricyclic antidepressants / depression / elderly / meta-analysis

Obecne trendy populacyjne, zwłaszcza w krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych wskazują jednoznacznie na rosnący odsetek osób w wieku podeszłym, czyli, według tradycji wywodzącej się od Bismarcka, osób, które ukończyły 65 rok życia. Choroby często dotykające osób starszych będą zatem coraz poważniejszym wyzwaniem dla systemów

ochrony zdrowia. Depresja jest dość szczególnym przypadkiem takiej choroby: często nierozpoznawana lub nieadekwatnie leczona stanowi nie tylko bezpośrednie zagrożenia (ryzyko samobójstw [1, 2]), ale także pogarsza przebieg i podwyższa śmiertelność w przebiegu innych chorób typowych dla populacji osób starych, takich jak choćby choroba

niedokrwienna serca i niewydolność krążenia [3, 4]. W wielu badaniach wykazano skuteczność leków przeciwdepresyjnych w grupach chorych poniżej 65 roku życia. Niestety, w większości tzw. kluczowych badań (czyli wymaganych do rejestracji leków) wiek powyżej 65 lat (czasem 70 lat) był kryterium wykluczającym i dlatego liczba badań dotycząca populacji w wieku podeszłym jest bardzo ograniczona. Przenoszenie wyników badań przeprowadzonych z udziałem młodszych pacjentów na populację po 65 roku życia może być bardzo zwodnicze. Osoby w wieku podeszłym bardzo różnią się od młodszych pacjentów w zakresie reakcji na leki. Często mamy do czynienia z odmiennościami farmakokinetyki i farmakodynamiki. Większe jest zwykle ryzyko interakcji lekowych (ze względu na często nieuniknioną polipragmazję) i objawów niepożądanych. Konieczne jest także uwzględnianie obecności licznych chorób towarzyszących [5, 6]. Wszystkie te czynniki powodują, że racjonalne jest opieranie swoich wyborów terapeutycznych na wynikach badań klinicznych przeprowadzonych na grupie chorych starszych i unikanie bezrefleksyjnej ekstrapolacji wyników badań prowadzonych w grupie pacjentów młodszych. Niestety, badań tych jest zaskakująco mało. W przewodnikach terapeutycznych powtarzane jest zalecenie, aby unikać leków trójpierścieniowych oraz proponuje się leki z grup SSRI (*selective serotonin re-uptake inhibitors*; inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) i SNRI (*serotonin and noradrenalin re-uptake inhibitors*; inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny) jako leki pierwszego wyboru.

CEL

W pracy podjęto próbę oceny dostępnych dowodów na skuteczność leków z grup SSRI i SNRI w leczeniu depresji w wieku podeszłym (badania z wykorzystaniem placebo) oraz względną skuteczność tych leków (bezpośrednie badania porównawcze), w tym także w porównaniu z klasycznymi lekami trójpierścieniowymi (TCA, *tricyclic antidepressants*). Przedstawiono przegląd randomizowanych, kontrolowanych (z wykorzystaniem placebo lub substancji aktywnej) badań klinicznych opisujących stosowanie leków przeciwdepresyjnych z grup SSRI i SNRI w populacji osób starszych. Ponieważ wiele badań wskazuje, że objawy depresyjne utrzymujące się nawet pomimo uzyskania poprawy (i, zwłaszcza, spadku punktacji w skalach klinicznych) w zakresie głównych objawów, są podstawowym predyktorem nawrotu i jego niekorzystnych następstw, w tym hospitalizacji i długotrwałej niesprawności, szczególną uwagę poświęcono wskaźnikom remisji definiowanymi zwykle jako wynik w skali Hamiltona poniżej 10 (czasem 7) punktów lub w globalnej ocenie (skala CGI ? 2) [7, 8]. Ponieważ przyjęcie klasycznego wieku odcięcia (powyżej 65 lat) zredukowałoby liczbę analizowanych prac do minimum, przyjęto w zgodzie z zaleceniami WHO, kryterium 60 lat jako granicy wieku podeszłego.

METODA

Przeszukano elektroniczne bazy danych Medline/Pubmed, Embase, The Cochrane Library, PsychLit oraz the International Pharmaceutical Abstracts posługując się sło-

wami kluczowymi z systemu MeSH (*Medical Subject Headings*) i stosując filtry dotyczące wieku, badań na ludziach oraz włączając do analizy wyłącznie badania spełniające podstawowe kryteria jakościowe. Wykluczono badania, w których nie opisano jasno metody randomizacji, trwające krócej niż 6 tygodni, przeprowadzone na nielicznych grupach chorych (poniżej 10) oraz takie, w przypadku których nie było jasne, jaką populację poddano ostatecznej analizie – wszyscy chorzy włączeni, ITT (*intention-to-treat*) czy tylko chorzy, którzy ukończyli badanie – i jaką metodą uzupełnianiano brakujące dane (stosowanie technik LOCF {*last observation carried forward*} lub nie). Z oceny wykluczono również badania na specyficznych populacjach chorych, np. w depresji po udarze mózgu, u chorych z chorobą serca, u chorych z niewydolnością nerek, u chorych z ostepniem.

Do opracowania statystycznego wykorzystano program MedCalc® for Windows (wersja 8.0.1.0; Mariakerke, Belgia). Analizą objęto trzy podstawowe zmienne (odsetek chorych uzyskujących poprawę ponad 50% w skalach, odsetek chorych uzyskujących remisję objawów oraz odsetek chorych odstawiających leki w związku z objawami niepożądanymi), we wszystkich przypadkach posłużono się metodą Mantela-Haenszela, a wyniki skalkulowano przy założeniu, że odpowiedni jest nielosowy model dystrybucji zmiennych dychotomicznych. Model taki zakłada, że populacje badane nie różnią się między sobą (co można założyć biorąc pod uwagę stosowane kryteria włączenia, rodzaj interwencji oraz stosowane metody oceny) oraz, że obserwowane wyniki nie różnią się między sobą istotnie, co sprawdzano przy pomocy testu Cochran Q na heterogeniczność ilorazów szans. Wyniki są przedstawione w postaci ilorazów szans (*odds ratio*, OR) i ich 95% przedziałów ufności; tak skalkulowany wynik jest istotny statystycznie (to znaczy pozwala na wykazanie przewagi placebo lub leku) wówczas gdy 95% przedział ufności nie zawiera wartości 1.

WYNIKI

Znaleziono 6 randomizowanych, kontrolowanych badań (*randomized, controlled trials*, RCT), w których porównywano lek przeciwdepresyjny z grup SSRI lub SNRI z placebo (po 2 z fluoksetyną i sertralina, po 1 z citalopramem i paroksetyną), 2 badania z aktywnym komparatorem i placebo (escitalopram vs fluoksetyna vs placebo, paroksetyna vs terapia behawioralna vs placebo), 5 badań porównujących leki z grup SSRI i SNRI między sobą oraz 2 badania porównujące SSRI (paroksetyna) z lekami z innych grup (bupropion, mirtazapina). Z analiz wykluczono kilka opracowań *post hoc*, które opisują odpowiedź na leczenie w wyłonionych po zakończeniu badania w podgrupach chorych, zwykle starszych niż 50 lub 55 lat. Raportów tych nie uwzględniano ze względu na wątpliwości metodologiczne (np. dobór wiekowego punktu odcięcia oraz fakt, że zwykle nie posiadały one wystarczającej siły statystycznej dla zidentyfikowania znaczących klinicznie efektów terapii). Z oceny wykluczono ponadto prace opisujące kilkakrotnie to samo badanie (np. w przypadku pierwszego badania z fluoksetyną [9]). Dodatkowo opisano (jakościowo) nieliczne badania porównujące stosowanie leków z grupy SSRI i leków trójpierścieniowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo SSRI i SNRI w depresji wieku podeszłego: badania z użyciem placebo

Fluoksetyna była oceniana w dwóch RCT. W pierwszym z nich [9] wzięło udział 671 pacjentów w wieku powyżej 60 roku życia z dużą depresją bez objawów psychiatrycznych (335 przydzielono do grupy przyjmującej fluoksetynę) i trwało ono 6 tygodni. Fluoksetyna okazała się być skuteczniejsza od placebo zarówno gdy porównywano odsetek chorych odpowiadających na leczenie (44% w grupie fluoksetyny i 32% w grupie placebo, $p = 0,002$), jak i odsetek chorych uzyskujących remisję (32% vs 19%, $p < 0,001$). Lek był dobrze tolerowany, a odsetek chorych przerywających leczenie z powodu objawów niepożądanych podobny w obu grupach (11,6% vs 8,6%, NS). Wyniki tego badania zostały poddane kilku analizom *post hoc*. Analiza czynnikowa odpowiedzi na leczenie wykazała przewagę leku nad placebo w dwóch wyodrębnionych ze skali Hamiltona czynnikach: spowolnienie psychoruchowe i zaburzenia funkcji poznawczych; wskazano również na zjawisko lepszej odpowiedzi na leczenie chorych z wyższymi wyjściowymi punktacjami w skali Hamiltona dla depresji [10]. Nie powiodła się próba wyodrębnienia klinicznych predyktorów dobrej odpowiedzi na leczenie, wykazano natomiast, że obecność towarzyszących chorób somatycznych nie ma znaczenia dla skuteczności fluoksetyny [11, 12]. Wreszcie, w raporcie wykorzystującym dane dotyczące łącznie 532 pacjentów, którzy zgodzili się uczestniczyć w części badania poświęconej ocenie jakości życia (kwestionariusz SF-36) wykazano przewagę fluoksetyny nad placebo także i w tym zakresie [13]. W opublikowanych w 2005 r. wynikach 12-tygodniowego badania fluoksetyny w dystymii u osób po 60 roku życia, nie wykazano przewagi leku nad placebo ani w zakresie odpowiedzi na leczenie (27,3% w grupie fluoksetyny vs 19,6% w grupie placebo, $p = 0,2$), ani ocenianego skalą Q-LES-Q jakości życia [14].

W jedynym badaniu typu RCT oceniającym skuteczność citalopramu w depresji w wieku podeszłym nie wykazano różnic w porównaniu do grupy placebo [15]. Do tego 8-tygodniowego badania dobierano pacjentów powyżej 75 roku życia (niezwykła rzadkość!) z diagnozą epizodu depresyjnego bez objawów psychiatrycznych. Co ciekawe, kryteria włączenia, mimo że relatywnie liberalne (wykluczały obecność otępienia, poważnej choroby neurologicznej, w tym Alzheimera i Parkinsona i poważnej, niestabilnej choroby somatycznej oraz wymagały braku poprawy po tygodniowej obserwacji bez leczenia) spowodowały, że ze wstępnie zakwalifikowanej grupy 253 chorych, w badaniu wzięło udział ostatecznie zaledwie 174 chorych. Nie odnotowano różnic w zakresie odsetków chorych odpowiadających na leczenie ani uzyskujących remisję. W analizie *post hoc* wykazano natomiast, że jedynym czynnikiem wpływającym na możliwość uzyskania poprawy było nasilenie objawów depresji. W kwartylu pacjentów o najwyższej punktacji w skali Hamiltona citalopram powodował statystycznie częściej poprawę i/lub remisję objawów w porównaniu do placebo [15].

Paroksetynę oceniano w jednym badaniu z udziałem 310 pacjentów w wieku powyżej 59 lat [16]. W badaniu tym chorych randomizowano do dwóch grup przyjmujących paroksetynę, preparat IR (*immediate release*, o natychmiastowym uwalnianiu) lub CR (*controlled release*, o kontrolowanym, powolnym uwalnianiu) lub do placebo i obserwowano przez 12 tygodni. Lek okazał się skuteczniejszy

od placebo bez względu na postać farmaceutyczną. Dobre efekty leczenia uzyskano u 72% chorych leczonych postacią CR, 65% – postacią IR i u 52% leczonych placebo; remisję zaś u, odpowiednio, 43%, 44% i 26%. W analizach *post hoc* zaobserwowano lepszą reakcję na lek u chorych z większym nasileniem depresji, natomiast nie miała znaczenia przewlekłość aktualnego epizodu (do badania włączano chorych z epizodami trwającymi nawet ponad 2 lata, co jest niezwykle rzadko spotykane w RCT). Te zachęcające wyniki leczenia osiągnięto za cenę relatywnie częstszego występowania objawów ubocznych prowadzących do odstawienia leku w grupie leczonej paroksetyną. Odsetek ten wynosił 12,5 w grupie otrzymującej paroksetynę CR, 16% – paroksetynę IR i 8,3% w grupie placebo, różnice te jednak nie osiągały poziomu istotności statystycznej [16].

Sertralina była oceniana w 2 RCT u chorych z depresją w wieku podeszłym. W pierwszym z nich [17] randomizowano 747 pacjentów (371 do grupy przyjmującej sertralinę) w wieku powyżej 60 roku życia i obserwowano przez 8 tygodni. Odsetki reakcji na leczenie (redukcja w skali Hamiltona powyżej 50% lub punktacja 1 lub 2 w skali CGI-C) były istotnie wyższe w grupie przyjmującej sertralinę niż placebo, choć w obu grupach nieoczekiwanie niskie (35% vs 26%). Analiza zależności odpowiedzi od nasilenia depresji wykazała, że lepiej na leczenie reagowali pacjenci o większym nasileniu objawów oraz tacy, których zaklasyfikowano jako „endogennych”, podczas gdy u chorych „nie-endogennych” odpowiedź na sertralinę nie różniła się od odpowiedzi na placebo [17]. W dodatkowej analizie *post hoc* wykazano, że nie ma znaczenia współwystępowanie chorób somatycznych, zaobserwowano nawet szybsze uzyskiwanie poprawy wśród chorych z towarzyszącymi chorobami somatycznymi [18]. W drugim badaniu oceniano skuteczność sertraliny w profilaktyce nawrotu depresji u chorych powyżej 65 roku życia. Chorych leczono początkowo przez 28 tygodni (faza ostra i podtrzymująca) do uzyskania remisji, a następnie randomizowano do grup otrzymujących sertralinę lub placebo i obserwowano przez 100 tygodni. Z 254 pacjentów początkowo leczonych aż 141 nie mogło być włączonych do fazy randomizowanej, głównie z powodu nieosiągnięcia remisji objawów (oczekiwano punktacji poniżej 10 w skali Hamiltona dla depresji). Do fazy profilaktycznej włączono ostatecznie 113 chorych (56 w grupie otrzymującej sertralinę). Nawrót zanotowano u 25 chorych leczonych sertralina i 30 przyjmujących placebo, nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia profilaktycznego w obu ramionach badania. W analizie metodą regresji Coxa wykazano natomiast, że predyktorami nawrotu były wyższa punktacja w skali MADRS (obecność depresji poronnej) i starszy wiek chorych.

Pozostałe dwa leki z grupy SSRI (fluwoksamina i escitalopram), leki z grupy SNRI (wenlafaksyna, milnacipran, duloksetyna) ani mirtazapina nie były oceniane w RCT z użyciem placebo jako jedynego komparatora.

Skuteczność i bezpieczeństwo SSRI i SNRI w depresji wieku podeszłego: badania z wykorzystaniem aktywnego komparatora i placebo

Escitalopram był oceniany w jednym, 8-tygodniowym, obejmującym ponad 500 pacjentów badaniu, w którym, oprócz placebo, wykorzystano aktywny komparator, fluoksetynę. Żaden z leków nie okazał się lepszy od placebo.

Odsetek chorych reagujących na leczenie wynosił 46% dla escitalopramu, 47% dla placebo i 37% dla fluoksetyny; odsetek chorych uzyskujących remisję wynosił, odpowiednio, 40%, 42% i 30%. Jedyne, co wydaje się niezwykle zastawiające, biorąc pod uwagę doświadczenie kliniczne, to istotny statystycznie wynik tego badania wskazujący na wyższą skuteczność placebo niż fluoksetyny! [19].

Paroksetyna była oceniana w badaniu, w którym, poza placebo, stosowano także terapię behawioralną (nastawioną na rozwiązywanie problemów) jako aktywny komparator. W badaniu tym randomizowano łącznie 415 chorych z dystymią lub depresją o niewielkim nasileniu, w wieku powyżej 60 lat, leczonych w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Jak się okazało, zarówno paroksetyna, jak i terapia behawioralna działały słabo, zwłaszcza w przypadku dystymii. Paroksetyna była lepsza od placebo w grupie chorych z łagodną depresją niż u pacjentów z dystymią. W przedłużonej fazie badania można było zaobserwować niewielką przewagę terapii behawioralnej nad placebo w obu grupach chorych [20].

Metaanaliza wyników badań z zastosowaniem SSRI i placebo

W metaanalizie uwzględniono 5 badań opisujących RCT z zastosowaniem placebo w leczeniu depresji u chorych w wieku podeszłym [9, 15, 16, 17, 19]. W dwóch przypadkach [16, 19] uzyskano dane dotyczące 2 interwencji (dwóch postaci farmaceutycznych paroksetyny w przypadku badania Rapaporta i wsp. [16] oraz escitalopramu i fluoksetyny w przypadku badania Kaspera i wsp. [19]). Użyto surowych danych dotyczących chorych uzyskujących poprawę (definiowanej jako redukcja w punktacji w skali Hamiltona lub MADRS dla depresji >50%), remisję (punktacja w skali Hamiltona poniżej 10 punktów lub MADRS poniżej 12 punktów) oraz liczby chorych, którzy nie ukoń-

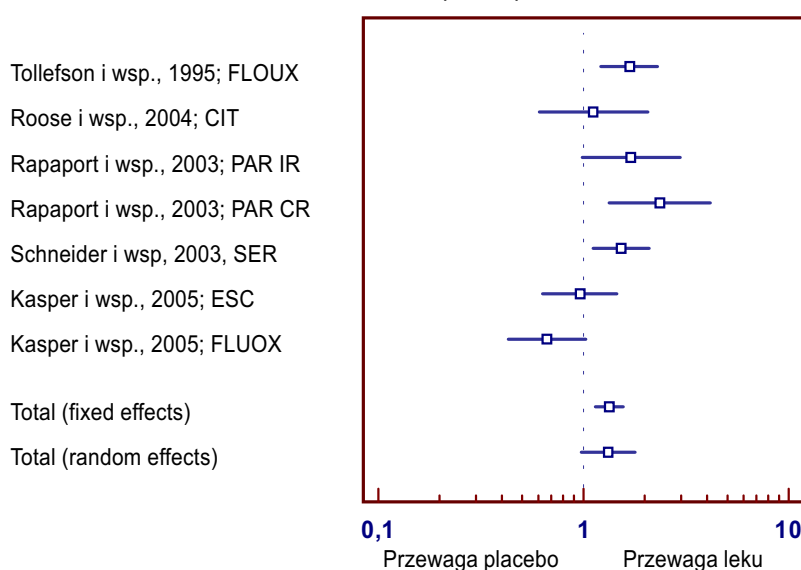
czyli badania z powodu objawów niepożądanych. W przypadku badania z sertralina dane dotyczące odsetków remisji nie zostały opublikowane [17]. Z analizy wykluczono badanie Williams i wsp. [20], gdyż grupa badana dotyczyła chorych z dystymią, a nie z epizodem depresji.

Skuteczność mierzona liczbą chorych uzyskujących poprawę. Analiza danych wskazuje na istotną statystycznie heterogeniczność wyników (test na heterogeniczność: $Q=20,1$, $DF=6$, $P=0,003$), co uniemożliwia wyciągnięcie spójnych wniosków dla całej grupy leków. Jedyne w badaniach z paroksetyną CR [16], sertralina [17] oraz w jednym z badań nad fluoksetyną [9] zaobserwowano statystycznie istotne przewagi leku nad placebo (rys. 1). Citalopram i escitalopram oraz fluoksetyna (w jednym z badań) okazały się nieskuteczne.

Skuteczność mierzona liczbą chorych uzyskujących remisję. Podobnie jak w przypadku oceny dotyczącej odpowiedzi klinicznej, analiza danych wskazuje na znaczną heterogeniczność wyników (test na heterogeniczność: $Q=26,1$, $DF=5$, $P=0,0001$). Skuteczność w zakresie uzyskiwania remisji wykazano jedynie w przypadku obu postaci paroksetyny [16] oraz jednego z badań z fluoksetyną [9] (rys. 2). Citalopram i escitalopram oraz fluoksetyna w jednym z badań okazały się nieskuteczne, zaś w przypadku sertraliny nie przedstawiono informacji dotyczącej remisji.

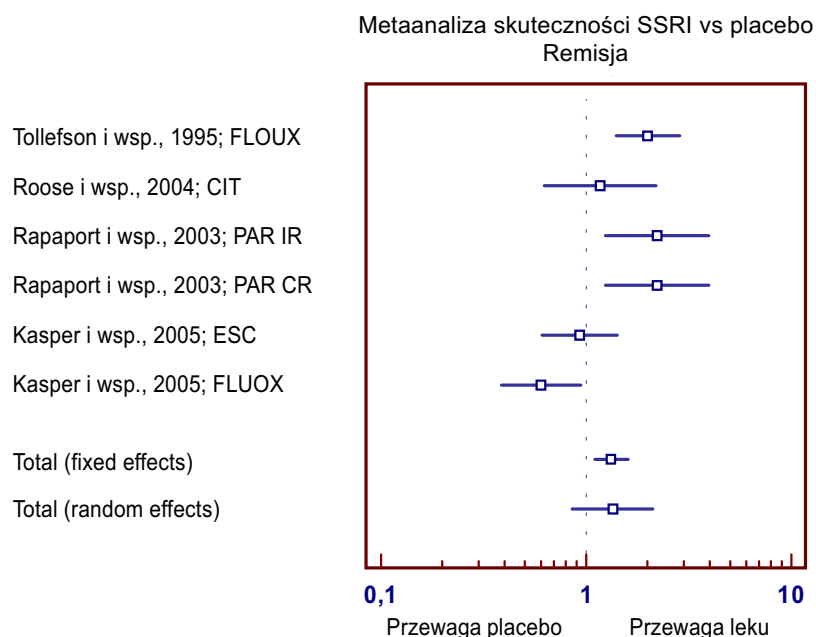
Bezpieczeństwo mierzone liczbą chorych przedwcześnie przerywających badanie z powodu objawów niepożądanych. Wynik testu na heterogeniczność ($Q=9,3$, $DF=6$, $P=0,15$) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi badaniami. Jak wynika z rys. 3 stosowanie leków z grupy SSRI jest w badanej populacji obciążone dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych prowadzących do odstawienia leku niż stosowanie placebo ($OR=2,3$; $95\% CI=1,7-3,0$).

Metaanaliza skuteczności SSRI vs placebo
Poprawa ponad 50% w skalach



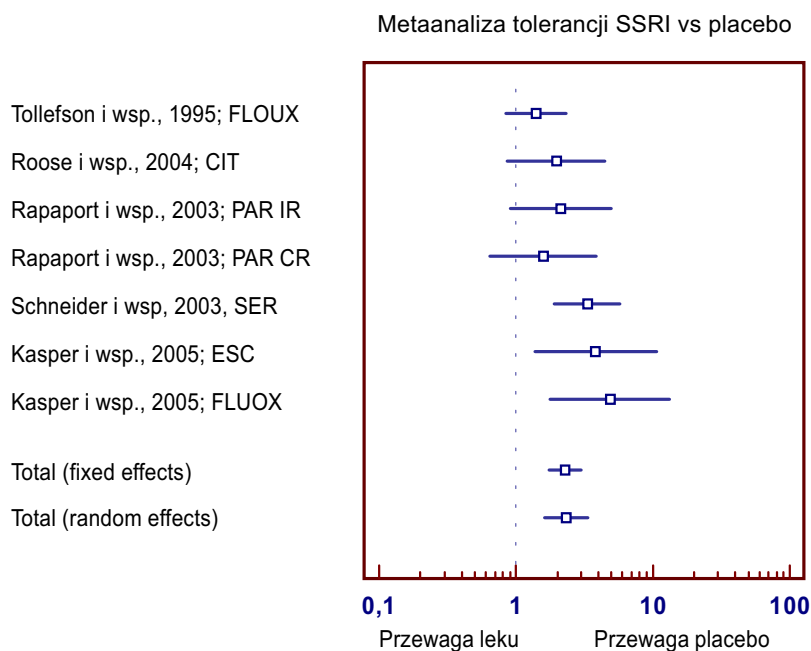
Rysunek 1. Metaanaliza skuteczności (50% poprawa) SSRI w stosunku do placebo.

FLUOX – fluoksetyna; CIT – citalopram; PAR IR – paroksetyna IR (*immediate-release*, uwalnianie natychmiastowe); PAR CR – paroksetyna CR (*controlled release*, uwalnianie kontrolowane); SER – sertralina; ESC – escitalopram; Total – całkowity wynik metaanalizy; *fixed effects*, *random effects* – dwie metody obliczeń uwzględniające założenie o zbliżonym (*fixed*) lub przypadkowym (*random*) efekcie badań



Rysunek 2. Metaanaliza skuteczności (remisja) SSRI w stosunku do placebo.

FLUOX – fluoksetyna; CIT – citalopram; PAR IR – paroksetyna IR (*immediate-release*, uwalnianie natychmiastowe); PAR CR – paroksetyna CR (*controlled release*, uwalnianie kontrolowane); SER – sertralina; ESC – escitalopram; Total – całkowity wynik metaanalizy; *fixed effects*, *random effects* – dwie metody obliczeń uwzględniające założenie o zbliżonym (*fixed*) lub przypadkowym (*random*) efekcie badań



Rysunek 3. Metaanaliza bezpieczeństwa stosowania SSRI w stosunku do placebo.

FLUOX – fluoksetyna; CIT – citalopram; PAR IR – paroksetyna IR (*immediate-release*, uwalnianie natychmiastowe); PAR CR – paroksetyna CR (*controlled release*, uwalnianie kontrolowane); SER – sertralina; ESC – escitalopram; Total – całkowity wynik metaanalizy; *fixed effects*, *random effects* – dwie metody obliczeń uwzględniające założenie o zbliżonym (*fixed*) lub przypadkowym (*random*) efekcie badań

Ze względu na znaczną heterogeniczność wyników, zwłaszcza w przypadku analiz dotyczących skuteczności, zastosowano technikę metaregresji dla oceny, które z badań i za pośrednictwem jakiej zmiennej wpływa w stopniu największym na niespójność wyników. Analiza ta nie wykazała zależności między żadną z analizowanych zmiennych

a wartością ilorazu szans dla uzyskania poprawy. Natomiast odsetek chorych reagujących na placebo (w zakresie uzyskiwania remisji) wykazuje ujemną korelację (na granicy istotności statystycznej) z wartością ilorazu szans uzyskania remisji (korelacja rang Spearmana, $\rho = -0,8$; $p = 0,07$). Można zatem wyciągnąć ostrożny wniosek, że znaczny

odsetek chorych odpowiadających na placebo może wpływać na trudności w wykazaniu skuteczności leków w porównaniu do placebo w ocenianych badaniach.

Skuteczność i bezpieczeństwo SSRI i SNRI w depresji wieku podeszłego: badania porównawcze bez użycia placebo

Wyniki poniżej omówionych badań należy traktować z dużą dozą ostrożności, ponieważ, jak pokazano wyżej, bezpośrednie dowody na skuteczność w leczeniu depresji wieku podeszłego lekami z grupy SSRI pochodzą z bardzo nielicznych badań, a w przypadku SNRI nie ma ich w ogóle.

Badania porównujące leki z grupy SSRI między sobą

Tego typu badania, przeprowadzone z wymogami randomizowanej próby klinicznej, są zastanawiająco nieliczne. Cassano i wsp. [21] porównywali fluoksetynę i paroksetynę w grupie 242 chorych w wieku powyżej 65 lat leczonych przez rok. Nie stwierdzono żadnych różnic w zakresie poprawy stanu klinicznego (popraw, remisji) w obu ocenianych grupach. Co więcej, w przypadku obu leków zaobserwowano poprawę w zakresie większości ocenianych zmiennych [21].

Fluoksetyna i sertralina były porównywane w 12-tygodniowym badaniu obejmującym 236 pacjentów w wieku powyżej 60 lat, z rozpoznaniem dużej depresji. Nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w zakresie odsetka uzyskiwanych popraw ani tolerancji leczenia. W cząstkowej analizie danych z tego badania, dotyczącej chorych powyżej 70 roku życia, wykazano niewielką przewagę sertraliny w zakresie wpływu na niektóre funkcje poznawcze oraz w zakresie tolerancji leczenia (utrata masy ciała, subiektywnie zgłaszane uczucie drżenia) [22].

W badaniu porównującym sertralinę i fluwoksaminy [23] obserwowano statystycznie nieistotną przewagę fluwoksaminy w zakresie odsetka chorych reagujących na leczenie (72% vs 56%; $p = 0,15$). Fluwoksamina okazała się natomiast lekiem działającym istotnie szybciej. Zatem, nie stwierdzono istotnych różnic w badaniach porównujących leki z grupy SSRI między sobą.

Badania porównujące leki z grupy SSRI z SNRI

Oslin i wsp. [24] oceniali bezpieczeństwo i skuteczność wenlafaksyny w leczeniu depresji u osób w wieku podeszłym w porównaniu do sertraliny. Nie obserwowano różnic w skuteczności obu leków, stwierdzono natomiast wyraźnie gorszą tolerancję wenlafaksyny mierzoną liczbą poważnych objawów ubocznych lub liczbą objawów ubocznych prowadzących do odstawienia leku [24]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu porównawczym wenlafaksyny i citalopramu obejmującym 151 chorych obserwowanych przez 6 tygodni. Odsetki chorych uzyskujących remisję były zbliżone w obu grupach leczonych (19% w grupie przyjmującej wenlafaksynę i 23% – citalopram), stosowanie wenlafaksyny wiązało się jednak z wyraźnie większą liczbą objawów niepożądanych [25]. Z obu badań wynika, jak się wydaje, ten sam wniosek: nie udało się wykazać przewagi wenlafaksyny w zakresie skuteczności, natomiast lek ten istotnie częściej od porównawczych SSRI dawał objawy niepożądane, w tym prowadzące do odstawienia. Nie opublikowano dotąd wyników badań porównawczych z milnacipranem ani duloksetyną.

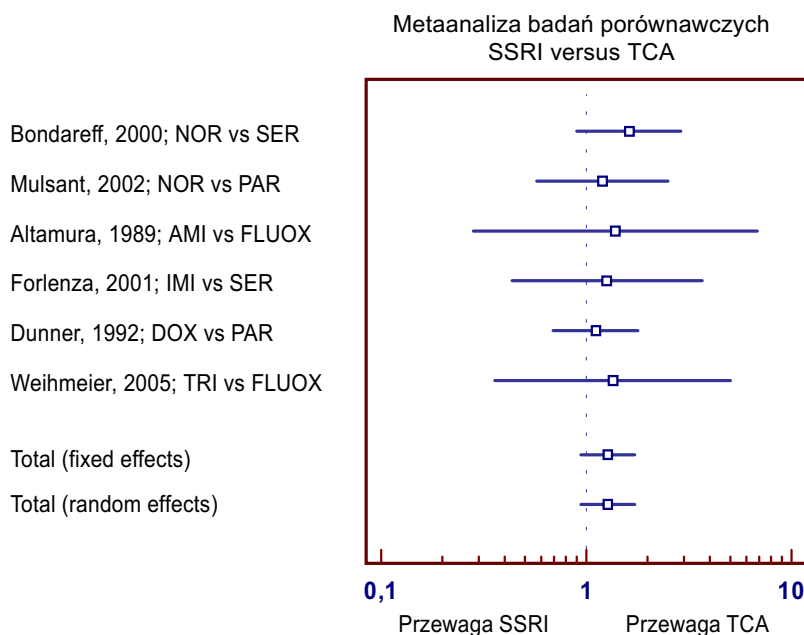
Badania porównujące leki z grupy SSRI i SNRI z lekami z innych grup, z wyłączeniem leków trójpierścieniowych

Paroksetynę porównywano z mirtazapiną w 8-tygodniowym badaniu obejmującym grupę 255 chorych w wieku powyżej 65 roku życia. Nie obserwowano różnic w zakresie odsetków chorych odpowiadających na leczenie lub uzyskujących remisję, mirtazapina była jednak lekiem szybciej przynoszącym poprawę stanu klinicznego chorych, zwłaszcza w zakresie nasilenia lęku oraz zaburzeń snu. Chorzy leczeni mirtazapiną rzadziej niż pacjenci przyjmujący paroksetynę przerywali leczenie z powodu objawów niepożądanych [26]. W innym badaniu porównawczym nie stwierdzono istotnych różnic między paroksetyną a, praktycznie niedostępnym w Polsce (i niezarejestrowanym do leczenia depresji), bupropionem [27].

Badania porównawcze leków z grup SSRI i SNRI z lekami trójpierścieniowymi

Badania porównawcze z zastosowaniem nortryptyliny. Nortryptylina, lek niedostępny w Polsce, jest niewątpliwie najlepiej przebadanym lekiem trójpierścieniowym w populacji osób starszych z rozpoznaniem depresji. Lek ten, zwłaszcza w USA, jest uważany za bezpieczny, głównie ze względu na relatywnie słabe działanie antycholinergiczne oraz niewielką kardiotoxycywność. Był on oceniany w szeregu badań z zastosowaniem placebo, w tym w jednym ocenianym jego względną skuteczność w porównaniu do terapii interpersonalnej [28]. Co ciekawe, jest on również jednym z bardzo nielicznych leków przeciwdepresyjnych ocenianych w RCT w depresji psychotycznej u osób w wieku podeszłym [29]. Wyniki tych i innych badań wskazują na nortryptylinę jako na lek bezpieczny i skuteczny w depresji w wieku podeszłym oraz, *eo ipso*, czynią ją atrakcyjnym aktywnym komparatorem w kolejnych badaniach. Bondareff i wsp. [30] przedstawili wyniki RCT, w którym porównywano nortryptylinę i sertralinę na grupie 210 pacjentów z depresją w wieku powyżej 60 lat leczonych przez 12 tygodni. Odsetki chorych uzyskujących ponad 50% poprawę w skali Hamiltona były podobne (72,4% w grupie nortryptyliny i 61,4% – sertraliny, $p = 0,1$), zbliżona była również tolerancja mierzona odsetkiem chorych przerywających leczenie z powodu objawów niepożądanych (odpowiednio 19% i 18,1%) [30]. W innym tego typu badaniu porównywano nortryptylinę z paroksetyną na grupie 116 chorych w wieku powyżej 60 lat z depresją, leczonych przez 12 tygodni. W tym badaniu oba leki okazały się być podobnie skuteczne (odsetek popraw wynosił 57% w grupie nortryptyliny i 55% w grupie paroksetyny), ale paroksetyna była znacznie lepiej tolerowana (odsetek chorych przerywających leczenie z powodu objawów niepożądanych wynosił 16% w grupie przyjmującej paroksetynę i aż 33% – nortryptylinę, $p = 0,04$) [31]. Nortryptylinę oceniano ponadto w 2 randomizowanych badaniach przeprowadzonych metodą pojedynczego zaślepienia, w których porównywano ją do wenlafaksyny (zbliżona i wysoka skuteczność obu leków, kosztem jednak względnie znacznego odsetka chorych źle tolerujących leczenie) i citalopramu (większa skuteczność nortryptyliny i znacznie lepsza tolerancja citalopramu) [32].

Badania porównawcze z zastosowaniem innych leków trójpierścieniowych. W przypadku leków trójpierścienio-



Rysunek 4. Metaanaliza badań porównujących skuteczność SSRI w stosunku do leków trójpierścieniowych. NOR – nortryptylina; AMI – amitryptylina; DOX – doksepina; IMI – imipramina; TRI – trimipramina; FLUOX – fluoksetyna; PAR – paroksetyna; SER – sertralina; Total – całkowity wynik metaanalizy; *fixed effects*, *random effects* – dwie metody obliczeń uwzględniające założenie o zbliżonym (*fixed*) lub przypadkowym (*random*) efekcie badań

wych innych niż nortryptylina mamy do czynienia z bardzo nielicznymi badaniami, zwykle prowadzonymi na niewielkich grupach chorych. Amitryptylinę porównywano do fluoksetyny w 5-tygodniowym RCT na grupie 28 chorych w wieku podeszłym. Oba leki okazały się podobnie skuteczne, stosowanie amitryptyliny wiązało się jednak z większą liczbą objawów niepożądanych i większym ryzykiem przerwania terapii z powodu objawów niepożądanych [33]. Imipraminę porównywano do sertraliny w 8-tygodniowym RCT obejmującym grupę 55 chorych z depresją w wieku powyżej 60 lat. Odsetki chorych uzyskujących remisję były praktycznie identyczne w obu grupach (ok. 50%), u pacjentów przyjmujących imipraminę stwierdzano jednak ponad dwukrotnie częściej objawy niepożądane, w tym wymagające odstawienia leku [34]. Podobny wynik uzyskano w 8-tygodniowym RCT porównującym imipraminę do milnacpranu w grupie 219 chorych. Oba leki były podobnie skuteczne, w grupie imipraminy obserwowano wyraźnie więcej objawów niepożądanych oraz przerywania terapii [35]. Klomipramina była oceniana w badaniu porównawczym z paroksetyną, którego wyniki nie zostały jednak nigdy opublikowane w pełnym raporcie. Z ograniczonych danych wynika, że oba leki były podobnie skuteczne, przy lepszej tolerancji paroksetyny [36]. Doksepina była porównywana do paroksetyny w dwóch identycznych RCT, których wyniki przedstawiono w jednym raporcie. Oba leki okazały się podobnie skuteczne, leczenie doksepina wiązało się z większą liczbą objawów niepożądanych. Analiza czynnikowa wykazała ponadto, że stosowanie paroksetyny wpływa korzystniej na kluczowe objawy zespołu depresyjnego, obniżony nastrój i spowolnienie psychoruchowe [37]. Wreszcie w pilotowym badaniu obejmującym grupę 41 chorych nie wykazano żadnych różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa między fluoksetyną a niedostępną w Polsce trimipraminą [38].

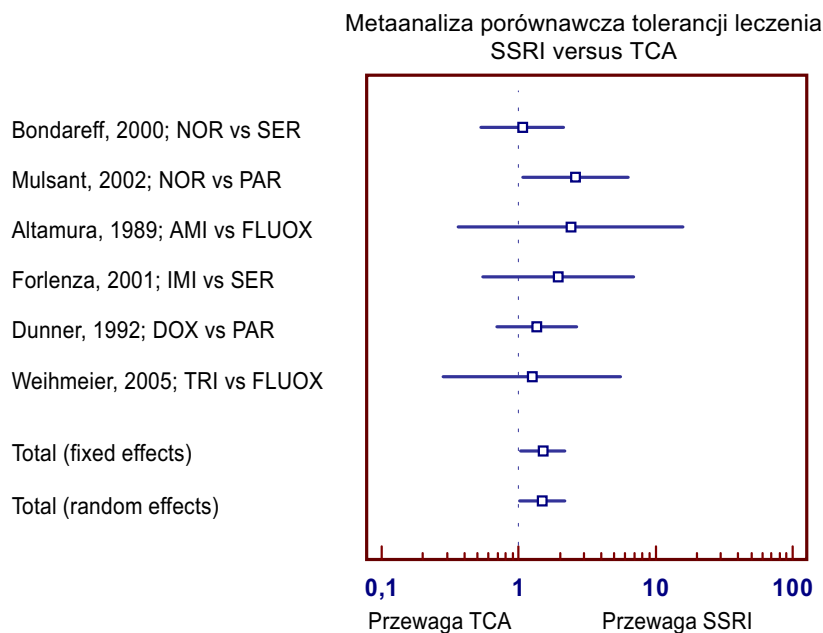
Metaanaliza wyników badań porównawczych: leki trójpierścieniowe vs SSRI

Do metaanalizy włączono wyniki 6 badań [30, 31, 33, 34, 37, 38]. Badanie Tignol i wsp. [35] zostało wyłączone ze względu na stosowanie leku z grupy SNRI (nie SSRI) jako aktywnego komparatora. Badanie Guillibert i wsp. [36] zostało wyłączone ze względu na niewystarczającą liczbę danych i niepełne raportowanie. W przypadku wszystkich włączonych badań dostępne były dane dotyczące liczby uczestników, liczby chorych uzyskujących ponad 50% poprawę w skalach klinicznych (odpowiedź na leczenie) oraz liczby chorych odstawiających leki z powodu objawów niepożądanych (ogólny wskaźnik tolerancji). Dane dotyczące remisji zostały opublikowane tylko w przypadku jednego badania [31] i nie zostały uwzględnione w metaanalizie.

Skuteczność mierzona liczbą chorych uzyskujących poprawę. Nie obserwowano istotnej statystycznie heterogenności wyników ($Q = 1,0$; $DF = 5$, $P = 0,9$). Metaanaliza nie ujawnia istotnej przewagi leków trójpierścieniowych nad SSRI w zakresie możliwości uzyskania odpowiedzi na leczenie ($OR = 1,3$; $95\% CI = 0,95-1,7$) – rys. 4.

Tolerancja leczenia mierzona liczbą chorych przerywających badanie z powodu działań niepożądanych. Nie obserwowano istotnej statystycznie heterogenności wyników ($Q = 2,9$; $DF = 5$, $P = 0,7$). Metaanaliza wskazuje na lepszą tolerancję leków z grupy SSRI (rys. 5), w przypadku których ryzyko odstawienia z powodu objawów niepożądanych było o ok. 50% niższe niż przy stosowaniu leków trójpierścieniowych ($OR = 1,5$; $95\% CI = 1,1-2,2$).

Podsumowując, dowody na większą skuteczność leków trójpierścieniowych są mało przekonujące. W żadnym z analizowanych badań nie wykazano przewagi leku trójpierścieniowego nad SSRI, a wynik metaanalizy, aczkolwiek może być traktowany jako słaby sygnał w tym kierunku,



Rysunek 5. Metaanaliza badań porównujących bezpieczeństwo stosowania SSRI w stosunku do leków trójpierścieniowych. NOR – nortryptylina; AMI – amitryptylina; DOX – doksepina; IMI – imipramina; TRI – trimipramina; FLUOX – fluoksetyna; PAR – paroksetyna; SER – sertralina; Total – całkowity wynik metaanalizy; *fixed effects*, *random effects* – dwie metody obliczeń uwzględniające założenie o zbliżonym (*fixed*) lub przypadkowym (*random*) efekcie badań

jest jednak nieistotny statystycznie. Z drugiej strony metaanaliza ujawnia gorszą tolerancję leków trójpierścieniowych

DYSKUSJA

Depresja u osób w wieku podeszłym, mimo znacznego (ze względu na prognozy demograficzne, prawdopodobnie wzrastającego) rozpowszechnienia i istotnego wpływu nie tylko na funkcjonowanie i jakość życia chorych, ale także na ekonomikę systemów ochrony zdrowia, względnie rzadko jest przedmiotem poprawnych metodologicznie badań. W większości tzw. kluczowych badań (zwykle powyżej 55 roku życia) był kryterium wykluczającym z udziału w badaniu. Sponsorzy takich badań postępowali tak nie bez przyczyny: depresje u osób w wieku podeszłym są polietiologiczne; niezwykle istotny jest w nich aspekt psychospołeczny; towarzyszą im liczne (i trudne do kontrolowania w warunkach RCT) patologie somatyczne, które mogą (choć nie muszą) wiązać się etiopatogenetycznie z depresją. Konieczne jest ponadto uwzględnianie częściej u chorych starszych polipragmatyzacji i możliwości wystąpienia poważnych interakcji lekowych. Wszystkie te czynniki ograniczają znacznie możliwość prostego przełożenia na populację geriatryczną wyników badań prowadzonych u ludzi młodszych. Problem ten dotyczy zresztą nie tylko depresji. W niedawno opublikowanej metaanalizie badań nad lekami przeciwpsychotycznymi w leczeniu schizofrenii w wieku podeszłym, autorzy zidentyfikowali zaledwie 3 poprawne metodologicznie badania i nie byli w stanie sformułować żadnego zalecenia dotyczącego postępowania [39]. W większości przewodników terapeutycznych spotykamy rekomendacje dla leków z grupy SSRI i wenlafaksyny w leczeniu depresji u osób w wieku podeszłym, leki trójpierścieniowe ocenia się zwykle jako niosące ryzyko działań niepożądanych, zaś inne nowe leki przeciwdepresyjne – jako niewystarczająco przebadane [40].

Celem tego raportu była próba zweryfikowania tych zaleceń na podstawie informacji z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, przeprowadzonych na grupach chorych w wieku podeszłym (powyżej 60 roku życia lub starszych). Podjęto próbę weryfikacji dwóch podstawowych hipotez: (1) leki z grup SSRI i SNRI mogą być skuteczne i bezpieczne w leczeniu depresji u osób w wieku podeszłym (analiza danych z badań kontrolowanych placebo) oraz (2) leki z grup SSRI i SNRI mają przewagę pod względem skuteczności i/lub bezpieczeństwa nad lekami z innych grup, zwłaszcza lekami trójpierścieniowymi (analiza danych z badań klinicznych z aktywnym komparatorem). Dodatkowo, zebrano dane z badań oceniających leki z obu analizowanych grup w bezpośrednich porównaniach dla ustalenia możliwych przewag któregośkolwiek z nich.

Warto wskazać na pewne ograniczenia niniejszego raportu. Wszystkie analizy oparto wyłącznie o dane opublikowane w postaci pełnych prac, co stwarza oczywiście możliwość popełnienia systematycznego błędu związanego z publikowaniem prac pozytywnych a nie negatywnych (*publication bias*). Oparto się ponadto wyłącznie na pracach anglojęzycznych, co dodatkowo może stwarzać ryzyko błędów systematycznych tego typu. W literaturze nie ma prac porównujących bezpośrednio skuteczność i tolerancję leków przeciwdepresyjnych w populacjach różnych wiekowo, co ogranicza znacznie możliwość generalizacji wyników oraz wykazanie rzeczywistych odmienności w farmakoterapii depresji u osób w wieku podeszłym. Mimo tych ograniczeń, można sformułować kilka wniosków wynikających z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa i analiz statystycznych.

Skuteczność leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI w leczeniu depresji w wieku podeszłym nie została jednoznacznie udokumentowana w badaniach. Najmniej wątpliwości budzi skuteczność sertraliny i paroksetyny, efektywność fluoksetyny wymaga dalszych badań, a citalopram

i escitalopram nie mają udokumentowanej skuteczności. Zupełny brak badań z wykorzystaniem fluwoxaminy uniemożliwia zajęcie stanowiska. Rozczarowujące wyniki SSRI jeśli chodzi o skuteczność można częściowo wyjaśnić wysoką odpowiedzią na placebo w kilku badaniach. Z subanalizy wynika ponadto, że leki te działają lepiej gdy nasilenie depresji jest większe [15, 20]. Może być to istotna wskazówka praktyczna aby sięgać po leki przeciwdepresyjne w przypadku bardziej nasilonych objawów, a odwoływać się raczej do interwencji nefarmakologicznych w przypadkach dystymii czy epizodów łagodnych. Warto jednak podkreślić, że trudno traktować dostępne dane jako jednoznaczne w tym zakresie. W nielicznych badaniach porównawczych nie wykazano wyraźnej przewagi żadnego SSRI nad którymkolwiek innym lekiem z tej grupy. Niewielka jest również liczba dowodów na skuteczność profilaktyczną SSRI w depresji w badanej grupie wiekowej. Metaanaliza dostępnych badań z placebo pokazuje ponadto, że tolerancja SSRI u osób w wieku podeszłym wcale nie musi być aż taka dobra jak u pacjentów młodszych. Ogólna liczba objawów niepożądanych prowadzących do odstawiania leków była bowiem istotnie wyższa (ponad dwukrotnie) niż w przypadku placebo (rys. 3), efekt, którego nie spotyka się w młodszych grupach chorych. Warto ponadto wskazać na możliwe częstsze występowanie u pacjentów starszych niektórych objawów niepożądanych, takich jak anoreksja i spadek masy ciała [41], czy hiponatremii niosącej ryzyko majaczenia i potencjalnie niebezpiecznej dla życia [42].

W świetle przedstawionych danych wybór wenlafaksyny, zalecanej przez niektórych autorów jako alternatywna pierwszego wyboru [40], wydaje się kontrowersyjny. Nie przeprowadzono ani jednego kontrolowanego placebo badania w populacji chorych po 60 roku życia, a ograniczone dane pochodzą wyłącznie z cząstkowych analiz innych RCT, gdzie, *post hoc*, wyłaniano grupy powyżej 50–55 roku życia. Badania porównawcze z lekami z grupy SSRI [24, 25] nie wskazują na większą skuteczność wenlafaksyny, potwierdziły natomiast częstsze występowanie objawów niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania terapii. Szczególną ostrożność wypada zalecić w przypadku chorych z nadciśnieniem tętniczym, a do często obserwowanych objawów ubocznych należą także nudności i wymioty, brak apetytu i spadek masy ciała, oraz hiponatremia [42]. Drugi z dostępnych w Polsce leków z grupy SNRI, milnacipran, ani nowsza duloksetyna, nie były oceniane w populacji chorych w wieku podeszłym w żadnym badaniu, ani z kontrolą za pomocą placebo, ani z aktywnym komparatorem.

Leki trójpierścieniowe często uważa się za skuteczniejsze od SSRI w leczeniu depresji. W przedstawionej metaanalizie badań dotyczących chorych w wieku podeszłym nie potwierdzono jednoznacznie takiej ich przewagi nad SSRI. Jak natomiast można było oczekiwać, ich stosowanie było związane z większą liczbą objawów niepożądanych niż leki z grupy SSRI i, prawdopodobnie, SNRI (dane dotyczą tylko milnacipranu).

WNIOSKI

1. Pomimo wątpliwości co do tolerancji, leki z grupy SSRI wydają się najlepszym wyborem w leczeniu depresji u osób w wieku podeszłym. Dalszych badań wymaga ustalenie czy obserwowane w badaniach różnice w za-

kresie skuteczności są istotne klinicznie. Spośród wszystkich leków z tej grupy najmocniejsze dowody skuteczności mają sertralina i paroksetyna, a dobrej tolerancji – citalopram i paroksetyna. W przypadku prawie wszystkich leków z grupy SSRI wykazano ich większą efektywność w przypadku bardziej nasilonych zespołów depresyjnych a małą skuteczność w depresji o nasileniu łagodnym i w dystymii.

2. Nie ma danych wspierających pogląd o przewadze wenlafaksyny (ani innych SNRI) nad SSRI w leczeniu depresji u osób w wieku podeszłym. Analiza danych z badań porównawczych sugeruje natomiast gorszą tolerancję wenlafaksyny, przynajmniej w odniesieniu do sertraliny i citalopramu.
3. Dane wspierające pogląd o większej skuteczności leków trójpierścieniowych nad SSRI w leczeniu depresji u osób w wieku podeszłym są słabe. W większości badań, co znalazło także odzwierciedlenie w wynikach metaanalizy, leki te okazały się natomiast tolerowane wyraźnie gorzej niż SSRI.
4. Pomimo podejmowanych badań klinicznych, nie znaleziono (poza większym niż minimalne nasileniem depresji) istotnych czynników pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie którymkolwiek z leków przeciwdepresyjnych u chorych w wieku podeszłym. Starszy wiek może być natomiast czynnikiem ryzyka gorszej tolerancji leków przeciwdepresyjnych, bez względu na klasę farmakologiczną.

PIŚMIENNICTWO

1. Sobów T. Rozpowszechnianie, czynniki ryzyka i możliwości prewencji samobójstw u osób w wieku podeszłym. *Post Psychiatr Neurol* 2004; 13: 145–51.
2. Magierski R, Kłoszewska I. Samobójstwa w wieku podeszłym. *Wiad Psychiatr* 2005; 8: 211–6.
3. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999–1005.
4. Kowman M, Sobów T, Kłoszewska I. Depresja w niewydolności serca – niebezpieczne związki. *Forum Kardiol* 2005; 10: 68–71.
5. DeVane CL, Pollock BG. Pharmacokinetic considerations of antidepressant use in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 38–44.
6. Pollock BG. Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 4–8.
7. Zajecka JM. Treating depression to remission. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 7–12.
8. Fava GA, Ruini C, Belaise C. The concept of recovery in major depression. *Psychol Med* 2007; 37: 307–17.
9. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr* 1995; 7: 89–104.
10. Tollefson GD, Holman SL. Analysis of the Hamilton Depression Rating Scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 253–9.
11. Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Meyers BS, Nemeroff CB. Clinical response predictors in a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine for geriatric major depression. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr* 1995; 7: 41–53.
12. Small GW, Birkett M, Meyers BS, Koran LM, Bystritsky A, Nemeroff CB. Impact of physical illness on quality of life and

- antidepressant response in geriatric major depression. Fluoxetine Collaborative Study Group. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1220–5.
13. Heiligenstein JH, Ware JE Jr, Beusterien KM, Roback PJ, Andrejasich C, Tollefson GD. Acute effects of fluoxetine versus placebo on functional health and well-being in late-life depression. *Int Psychogeriatr* 1995; 7 (supl): 125–37.
 14. Devanand DP, Nobler MS, Cheng J, Turret N, Pelton GH, Roose SP, Sackeim HA. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine treatment for elderly patients with dysthymic disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 59–68.
 15. Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KR, Pollock BG, Alexopoulos G, Lavretsky H, Katz IR, Hakkarainen H. Old-Old Depression Study Group. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2050–9.
 16. Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, Davies JT, Pitts CD. Efficacy of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1065–74.
 17. Schneider LS, Nelson JC, Clary CM, Newhouse P, Krishnan KRR, Shiovitz T, Weihs K. Sertraline Elderly Depression Study Group. An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1277–85.
 18. Sheikh JI, Cassidy EL, Doraiswamy PM, Salomon RM, Hornig M, Holland PJ, Mandel FS, Clary CM, Burt T. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in patients with late-life depression and comorbid medical illness. *J Am Geriatr Soc* 2004; 54: 86–92.
 19. Kasper S, de Swart H, Friis Andersen H. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 884–91.
 20. Williams JW Jr, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, Cornell J, Sengupta A. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000; 284: 1519–26.
 21. Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M. Italian Study Group on Depression in Elderly Patients. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 396–402.
 22. Finkel SI, Richter EM, Clary CM, Batar E. Comparative efficacy of sertraline vs fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7: 221–7.
 23. Rossini D, Serretti A, Franchini L, Mandelli L, Smeraldi E, De Ronchi D, Zanardi R. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a double-blind, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 471–5.
 24. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, Datto CJ, Weintraub D, DiFilippo S, Katz IR. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 875–82.
 25. Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, Hanson M, Sogaard J. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomized 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19 (12): 1123–30.
 26. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM Jr. Mirtazapine vs Paroxetine Study Group. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541–50.
 27. Weihs KL, Settle EC Jr, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 196–202.
 28. Reynolds CF, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999; 281: 39–45.
 29. Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Pollock BG, Zubenko GS, Flynn T, Begley AE, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd. A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (8): 597–604.
 30. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batar E. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (5): 729–36.
 31. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, Miller MD, Sweet RA, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd. A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9 (4): 406–14.
 32. Navarro V, Gasto C, Torres X, Marcos T, Pintor L. Citalopram versus nortriptyline in late-life depression: a 12-week randomized single-blind study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103 (6): 435–40.
 33. Altamura AC, Percudani M, Guercetti G, Invernizzi G. Efficacy and tolerability of fluoxetine in the elderly: a double-blind study versus amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4 (supl 1): 103–6.
 34. Forlenza OV, Almeida OP, Stoppe A Jr, Hirata ES, Ferreira RCR. Antidepressant efficacy and safety of low-dose sertraline and standard-dose imipramine for the treatment of depression in older adults: results from a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Int Psychogeriatr* 2001; 13 (1): 75–84.
 35. Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres JP, Leger JM, Pletan Y, Tonelli I, Tournoux A, Pezous N. Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97 (2): 157–65.
 36. Guillibert E, Archambault JC, Chabannes JP, Clerc G, Desvilles M, Guibert M, Pagot R, Poisat JL, Thobie Y. A double-blind, multicentre study of paroxetine versus clomipramine in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; 350: 132–4.
 37. Dunner DL, Cohn JB, Walshe T 3rd, Cohn CK, Feighner JP, Fieve RR, Halikas JP, Hartford JT, Hearst ED, Settle EC Jr. Two combined, multicenter double-blind studies of paroxetine and doxepin in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 57–60.
 38. Wehmeier PM, Kluge M, Maras A, Riemann D, Berger M, Kohnen R, Dittmann RW, Gattaz WF. Fluoxetine versus trimipramine in the treatment of depression in geriatric patients. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 (1): 13–6.
 39. Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005580.
 40. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med* 2001; Spec No Pharmacotherapy: 1–86.
 41. Goldstein DJ, Hamilton SH, Masica DN, Beasley CM Jr. Fluoxetine in medically stable, depressed geriatric patients: effects on weight. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (5): 365–9.
 42. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17 (3): 231–7.