

# LÉČBA DEPRESIVNÍ PORUCHY V POZDNÍM VĚKU

Martin Bareš

Psychiatrické centrum Praha, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

V úvodu práce autor krátce rekapituluje současné poznatky o diagnostice, epidemiologii a diferenciální diagnostice deprese pozdního věku. Deprese ve stáří je často nerozpoznána a neléčena. U jednotlivých tříd antidepresiv je komentována jejich účinnost a bezpečnost včetně nežádoucích účinků. Výběr antidepresiva je závislý na mnoha faktorech, které souvisí s charakteristikami léčené populace: souběžnou léčbou pro somatické onemocnění, změnami ve farmakokinetice metabolismu léků, bezpečností při předávkování a klinickém stavu pacienta. Z výsledků dosavadních studií plyne, že specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) představují 1. volbu v léčbě depresivní poruchy pozdního věku. Mezi nefarmakologické způsoby léčby patří psychotherapie a elektrokonvulzivní léčba.

**Klíčová slova:** deprese v pozdním věku, léčba, antidepresiva, tricyklická antidepresiva, specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, nežádoucí účinky.

## THE TREATMENT OF LATE-LIFE DEPRESSION

The author shortly recapitulates contemporary findings on late – life depression – diagnostic criteria, differential diagnosis and epidemiological data. Late-life depression is often underrecognised and undertreatment. Efficacy and safety of antidepressants (according to classes) are reviewed including side effects. The selection of antidepressant medication depends on variety considerations specific for old population: drugs for concomitant diseases, differences in pharmacokinetics and drug metabolism, safety in the overdose and patients clinical status. To date, published clinical evidence suggests that first – choice agents for treating late-life depression are specific serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Non-pharmacological treatments include psychotherapy and electroconvulsive therapy.

**Key words:** late-life depression, treatment, antidepressants, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, side effects.

Poruchy nálady v pozdním věku (více než 65 let) představují významný medicínský, sociální a finanční problém. Depresivní porucha ve stáří je často nerozpoznána (1). Lékaři, pacienti i jejich příbuzní často přičítají depresivní symptomy běžným projevům stáří. Pacienti často zdůrazňují somatické symptomy a nepopisují afektivní příznaky poruchy nálady a depresivní porucha se také často objevuje v kontextu somatických onemocnění.

### Výskyt depresivní poruchy v pozdním věku

Prevalence depresivní poruchy u osob starších 65 let se pohybuje kolem 1% a je nižší oproti prevalenci depresivní poruchy mladších věkových skupin (2, 3). Prevalence depresivních symptomů (nedosahujících kritérií depresivní poruchy) u nehospitalizovaných (resp. neinstitutionalizovaných) je 15% (4). U hospitalizovaných somaticky nemocných a pacientů pobývajících v zařízeních dlouhodobé péče se prevalence depresivní poruchy pohybuje mezi 10–16% a výskyt depresivních symptomů mezi 20–40% (5, 6). Pokles celoživotní prevalence ve stáří bývá vysvětlován rozdílným popisem depresivních symptomů, které pak striktně neodpovídají diagnostickým kritériím diagnostických manuálů (7). Výskyt deprese ve stáří je spojen s ženským pohlavím, partnerským nesouladem (rozvod), nízkým socioekonomickým postavením, neočekávanými životními udá-

lostmi a somatickými onemocněními (neurologické, endokrinní, plicní, kardiovaskulární a maligní onemocnění). Jako důležitý rizikový faktor vzniku geriatrické deprese je uváděna ztráta partnera (8). Pírožený průběh deprese ve stáří je nepříznivý. V průběhu šestiletého sledování depresivních nemocných jich pouze 14% bylo depresivních méně než 20% sledovaného času, zatímco 46% bylo depresivních více než 60% sledovaného období a cca 60% pacientů prodělávalo chronickou depresi pouze s intermitentními zlepšeními (9).

Riziko suicidia u pacientů s depresivními symptomy stoupá s věkem (10, 11).

### Diagnostika

Současné psychiatrické diagnostické manuály (DSM IV, MKN 10) neposkytují diagnostická vodítka aplikovatelná zcela specificky na populaci starší 65 let (12, 13). Někteří depresivní pacienti popisují symptomy rozdílné od kritérií manuálů. Často popisované symptomy deprese pozdního věku a kritéria depresivní poruchy dle MKN 10 zachycuje

**Tabulka 1. Porovnání kritérií MKN 10 pro depresivní poruchu a často popisovaných symptomů deprese pozdního věku. Upraveno dle Sable et al., 2002 (14)**

Diagnostická kritéria MKN 10	Časté symptomy depresivní poruchy pozdního věku
<p><b>A.</b> Musí být splněna všeobecná kritéria pro depresivní poruchu</p> <p><b>B.</b> Musí být přítomny alespoň 2 z 3 následujících příznaků:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. depresivní nálada je takového stupně, že je pro jedince ne-normální, musí být přítomna většinu dne a trvat alespoň po dobu 2 týdnů</li> <li>2. ztráta zájmu a aktivit, které jedince obvykle těší</li> <li>3. snížená energie nebo zvýšená únavnost</li> </ol> <p><b>C.</b> Musí být přítomny další příznaky (jejich počet se liší podle závažnosti epizody)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ztráta sebedůvěry a úcty</li> <li>2. neoprávněné sebevčítky nebo pocity viny</li> <li>3. vracející se myšlenky na smrt nebo sebevraždu, nebo jakékoli sebevražedné jednání</li> <li>4. snížená schopnost se soustředit</li> <li>5. změna psychomotorické aktivity s agitovaností nebo retardací</li> <li>6. poruchy spánku jakéhokoli druhu</li> <li>7. změna chuti k jídlu</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podrážděnost</li> <li>• agitovanost (úzkost), ustaranost</li> <li>• somatické stížnosti</li> <li>• porušení kognitivních funkcí</li> <li>• vymizení iniciativy či schopnosti řešit problémy</li> <li>• narušení péče o sebe</li> <li>• abúzus alkoholu či jiných psychotropních látek</li> <li>• sociální stažení</li> <li>• výrazné pocity viny</li> <li>• paranoidita</li> <li>• obsese a kompulze</li> <li>• manželské neshody</li> </ul>

tabulka 1 (14). Výskyt těchto symptomů by měl být podnětem k dalšímu diagnostickému ověření stavu pacienta. Diagnostickou komplikací je i podobnost symptomů somatických onemocnění s depresivními. Ztráta zájmu a energie, změny chuti k jídlu a hmotnosti, či obtíže s koncentrací mohou být symptomem jak somatického onemocnění, tak deprese (15). Při cíleném sledování výskytu somatických symptomů u depresivní a nedeprativní staré populace byl zjištěn statisticky významně vyšší výskyt sucha v ústech, zácpy, pocitu tíže v břiše, palpací, dysurie a žaludečních křečí u depresivních (5). Mnohá somatická onemocnění jsou spojena s výskytem tzv. sekundární deprese. Výskyt depresivního syndromu u ně-

vyšší možnost výskytu tzv. sekundární deprese. Dobře je známa souvislost depresivního syndromu a Parkinsonovy choroby, iktu, srdečních onemocnění, revmatoidní artritidy, nádorů či onemocnění štítné žlázy. Méně je známa souvislost s deficiencí folátu či vitamínu B12, jejichž dostupnost je nezbytnou podmínkou syntézy serotoninu a noradrenalinu (21, 22).

V diferenciální diagnostice mezi psychiatrickými onemocněními je na prvním místě odlišení deprese od incipientní demence. Hlavní rozlišující kritéria mezi demencí a depresí uvádí tabulka 4 (23). Pseudodemencí je nazýván syndrom klinicky připomínající demenci, ale způsobený depresí. Při úspěšné antidepressivní léčbě pseudodemence mizí. Pacienti, u kterých

je pseudodemence součástí klinického obrazu deprese, jsou ohroženi vyšším rizikem rozvoje skutečné demence v následném období (24, 25).

Nekomplikovaný zármutek (kupř. ze ztráty blízkého) se často vyskytuje v populaci starých lidí. DSM IV definuje jeho odlišnosti od depresivní poruchy:

1. příznaky začínají a končí do 2 měsíců od smrti blízké osoby
2. nejsou přítomny pocity viny, myšlenky na smrt či suicidium, psychomotorické zpomalení, halucinace či patické zaobírání se vlastní bezcenností
3. není přítomno výrazné a dlouhé období narušení životního fungování (12).

**Tabulka 2. Výskyt depresivního syndromu u některých somatických onemocnění. Upraveno dle Cohen – Cole et al., 1993 (16)**

somatické onemocnění	výskyt depresivního syndromu
iktus	22–50 %
nádorová onemocnění	18–39 %
infarkt myokardu	15–19 %
revmatoidní artritida	13 %
Parkinsonova choroba	10–37 %
diabetes mellitus	5–11%

kterých somatických onemocnění uvádí tabulka 2 (16). Somatické onemocnění je rizikovým faktorem depresivní poruchy ve stáří a zároveň depresivní porucha je rizikovým faktorem pro somatické onemocnění (17, 18, 19).

Diagnostická vodítka v případě možnosti koexistujícího somatického onemocnění (14):

1. Nikdy nepokládat depresivní onemocnění za normální odpověď na stárnutí či somatickou nemoc. Optimální léčba somatické komorbidity a pokud možno vysazení všech depresogenních léků (viz. tabulka 3) je racionálním úvodním krokem, ale léčba depresivní poruchy je zcela na místě, pokud depresivní symptomy přetrvávají (20).
2. Jestliže není jisté, zda somatické symptomy jsou zapříčiněny somatickým onemocněním či depresí, je nutno se zaměřit na detekci psychických symptomů jako dysforie, anhedonie, snížené sebehodnocení, pocity bezraděje a bezcennosti, sociální stažení aj., které mohou svědčit pro přítomnost depresivního onemocnění.
3. Zisk objektivní anamnézy od členů rodiny, pečovatelů a předchozí lékařské záznamy bývají v některých případech k stanovení diagnózy depresivní poruchy nezbytné.

### Diferenciální diagnóza

Diferenciální diagnóza depresivní poruchy ve stáří se v principu neliší od diferenciální diagnózy depresivní poruchy v mladším věku. Vyšší morbidita pozdního věku sebou přináší

**Tabulka 3. Farmaka s rizikem indukce depresivního syndromu. Upraveno dle Dubovsky a Buzan, 1999 (20)**

látka	poznámka
acyklovir	ve vysokém dávkování
alkohol	
anabolické steroidy	
antikonvulziva	ve vysokém dávkování
antipsychotika 1. generace	
aspargináza	
baklofen	obvyčejně po náhlém vysazení
benzodiazepiny	po vysazení
beta blokátory	v obvyklých dávkách
bromokriptin	může přetrvávat týdny po vysazení
klonidin	deprese může vymizet při prodlouženém podávání
kortikosteroidy	zvláště ve vysoké dávce
cykloserin	
digitalis	ve vysokém dávkování
disopyramid	
disulfiram	bez souvislosti s reakcí na alkohol
H <sub>2</sub> – antagonisté	ve vyšších dávkách, hlavně u starých lidí
interferon alfa	
levodopa	u starých lidí
metoklopramid	raretně
nifedipin	raretně
nesteroidní antirevmatika	
pergolid	při vysazení
fenylefrin	nadužívání nosních sprejů
prazosin	raretně
sulfonamidy	raretně
teofyliny	při vysoké hladině v séru
tiazidy	po několika týdnech užívání
tyreoidální hormony	
trimetoprim-sulfametoxazol	raretně
vinblastin	
vinkristin	

**Tabulka 4. Charakteristiky rozlišující depresivní poruchu a demenci. Upraveno dle Montano, 1999 (23).**

charakteristika	deprese	demence
začátek	náhlý	pomalý
rozvoj	rychlý	pomalý
paměť		
• celkový stav	selhávání paměti	konfabulace
• odpověď na otázku	„Já nevím“	chybné odpovědi
cirkadiální vlivy	diurnálně stabilní ev. ranní pesima	večerní stav zmatenosti

V případě prolouvaného průběhu nekomplikovaného zármutku či naplnění kritérií depresivní poruchy je na místě antidepressivní léčba.

### Léčba deprese pozdního věku

#### A. Farmakologická léčba

Antidepressiva (dále AD) jsou v léčbě starých pacientů trpících depresí obdobně účinná jako v léčbě mladých pacientů. Jejich použití je však komplikováno množstvím faktorů, které jsou spojeny se stárnutím.

##### a) Farmakodynamické změny ve stáří

Normální proces stárnutí je spojen se změnami v denzitě receptorů a hladině neurotransmiterů v mozku, které mohou ovlivnit farmakodynamiku AD. V jejich důsledku je pacient více senzitivní k terapeutickým i toxickým (nežádoucím účinkům) léků. Pokles hladiny acetylcholinu činí zvláště velmi staré pacienty výrazně citlivé na léky s anticholinergním účinkem, kupř. tricyklická AD (dále TCA) (26). Snížení dostupnosti dopaminu zvyšuje riziko výskytu extrapyramidového syndromu při léčbě antipsychotiky (26). Snížení senzitivity alfa-1 receptorů ohrožuje pacienty zvýšeným rizikem výskytu ortostatické hypertenze při léčbě TCA (27).

##### b) Farmakokinetické změny ve stáří

Základní změnou spojenou se stářím je snížení adaptační kapacity všech orgánových systémů. Přehled fyziologických změn, které ovlivňují farmakokinetiku léků uvádí tabulka 5 (28). Údaje o změně farmakokinetiky některých AD a z nich plynoucí doporučení pro léčbu uvádí tabulka 6 (28). V klinické praxi bývá iniciální dávkování AD většinou redukováno o 1/3 až 1/2 oproti dávce pro mladou populaci.

##### c) Nežádoucí účinky AD ve stáří

Výskyt nežádoucích účinků léků u pacientů ve věku 70–79 let je 7x vyšší než u pacientů mezi 20.–29. rokem věku (29). Dříve v léčbě geriatrické deprese nejčastěji užívaná TCA a specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (dále SSRI) jsou v současnosti doplňována a nahrazována novějšími skupinami AD – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (dále SNRI), noradrenergními a specificky serotoninergními antidepressivy (NaSSA), inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (dále NARI) aj., které mají oproti TCA příznivější profil nežádoucích účinků (30, 31). Oproti populaci mladých pacientů jsou starší pacienti více ohroženi několika nežádoucími účinky resp. jejich komplikacemi:

##### Pády

Pády s následnou frakturou femuru zaslouží plnou pozornost, protože mohou potenciálně ohrozit život pacienta. Léčba TCA a ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (dále IMAO), která vyvolává hypotenzi, figuruje podle zahraničních pramenů na předním místě mezi rizikovými faktory fraktury (32). Překvapující je fakt, že zavedení SSRI do léčby geriatrických depresí nepřineslo vymizení této komplikace, ačkoli potenciál SSRI indukovat hypotenzi je nízký (33). Nejvyšší riziko pádu a následné fraktury je v 1. týdnu léčby a klesá v průběhu času. Ve dvojité slepém porovnání účinku paroxetinu a nortriptylinu na stabilitu pacientů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi stabilitou pacientů před léčbou a po jejím 1. týdnu pro obě AD (34). Sertralin způsobil statisticky významný nárůst nestability po 1. týdnu léčby oproti stavu před jejím zahájením, ale rozdíl vymizel ve 2. týdnu léčby (35). U venlafaxinu ve vysokých dávkách je popisován mírný vzestup tlaku krve (36).

##### Anticholinergní účinky

Anticholinergní nežádoucí účinky představují komplikaci léčby TCA. Periferně se manifestují tachykardií, rozmazaným viděním, suchem v ústech a retencí moče. Tyto obtíže se ve stáří mohou objevit i při mírných anticholinergních účincích medikace a to zvláště za přítomnosti predisponující somatické komorbidity (kupř. hypertrofie prostaty a následná retence moči). Nemizí v průběhu léčby. Centrální anticholinergní nežádoucí účinky mohou kolísat u starých lidí od mírných (náznaky zmatenosti, narušení novopaměti) po závažné (delirium). Z TCA mají nižší potenciál k indukci anticholinergních nežádoucích účinků desimipramin a nortriptylin.

##### Extrapyramidové nežádoucí účinky

Medikací indukovaný parkinsonismus včetně dystonických reakcí a akatizie, a zhoršení motoriky u nemocných Parkinsonovou chorobou jsou popisovány u starých pacientů léčených SSRI. Nejčastěji je zaznamenáván extrapyramidový syndrom po fluoxetinu, po sertralinu je jeho výskyt nižší (37, 38). Dvojité slepé porovnání jejich výskytu při léčbě nortriptylinem a paroxetinem nezjistilo statisticky signifikantní rozdíl v jejich výskytu během léčby, ba dokonce došlo k snížení jejich výskytu (39). Pozitiva léčby SSRI jednoznačně převažují riziko vzniku extrapyramidového syndromu při jejich užití.

##### Kardiovaskulární nežádoucí účinky AD

Vliv AD na kardiovaskulární funkce je důležitým parametrem léčby deprese ve stáří. Nežádoucí účinky SSRI a ostatních nových AD na kardiovaskulární systém jsou pouze velmi mírné a nepříliš podstatné. Oproti tomu TCA indukují výrazně více kardiovaskulárních nežádoucích účinků (přehled

Tabulka 5. Fyziologické změny ve stáří spojené s narušením farmakokinetiky léčiv. Upraveno dle DeVane a Pollock, 1999 (28)

orgánový systém	změna	farmakokinetický důsledek
gastrointestinální trakt	snížený průtok krve	snížená absorpce a redukováná biologická dostupnost
srdce a cévy	snížená koncentrace plazmatického albuminu a zvýšený alfa1 – acid glykoprotein	zvýšená či snížená volná koncentrace léku v plazmě
ledviny	snížená glomerulární filtrace	snížená renální clearance a zvýšená plazmatická hladina
svaly	snížený podíl svalstva, zvýšený podíl tuku	změna distribučního objemu některých léků a změna vylučovacího poločasu
játra	snížená aktivita či dostupnost enzymů metabolizujících léky, snížený průtok krve játry	snížená očišťovací schopnost jater a zvýšená plazmatická koncentrace léku

Tabulka 6. Farmakokinetika nových antidepressiv ve stáří a doporučení pro léčbu. Upraveno dle DeVane a Pollock, 1999 (28)

látka	nález	doporučení pro léčbu
bupropion	20% redukce clearance, prodloužení biologického poločasu (v průměru na 32 hodin), zvýšení koncentrace metabolitů	snížení iniciální léčebné dávky alespoň o 25% oproti standardní iniciální dávce
nefazodon	prodloužení biologického poločasu	snížení iniciální léčebné dávky o 1/2 oproti standardní iniciální dávce
venlafaxin	nárůst plazmatické hladiny o 24% a koncentrace metabolitů o 14%	úprava dávky netřeba
mirtazapin	zvýšení plazmatické koncentrace a biologického poločasu	užití ve stáří s opatrností
citalopram	zvýšení plazmatické koncentrace, snížení clearance a prodloužení biologického poločasu	redukce iniciální léčebné dávky
fluoxetin	popsány pouze minimální změny	bez zvláštních doporučení
fluvoxamin	bez výrazných změn oproti mladé populaci	bez zvláštních doporučení
paroxetin	zvýšená variabilita steady state	iniciální dávka 10 mg
sertralin	zvýšená plazmatická koncentrace	bez zvláštních doporučení

viz tabulka 7), z nichž nejdůležitější je prodloužení QT intervalu pro riziko vzniku maligní arytmie (40). Z TCA jsou z pohledu nižšího výskytu kardiálních nežádoucích účinků preferovány nortriptylin a desimipramin. Z hlediska bezpečnosti léčby deprese u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním jsou léky 1. volby SSRI (41).

Při léčbě hypertenze komorbidní k depresivní poruše je třeba mít na vědomí možnosti farmakokinetických interakcí AD s antihypertenzivy, které mohou vést k ev. nárůstu plazmatických hladin obou skupin léků (42).

#### Syndrom neadekvátního vyplavování antidiuretického hormonu (SIADH)

Jedná se o syndrom, který je způsoben zvýšenou sekrecí antidiuretického hormonu, je charakterizován následnou zvýšenou absorpcí tekutin, zvýšeným krevním objemem a zvýšeným vylučováním natria močí. V laboratorních nálezech dominuje hyponatremie (< 135 mmol/l), hypoosmolalita séra (< 280 mosmol/l) a výrazně koncentrovaná moč (Na > 280 mmol/l 24 hod. při normální dietě). Mírné symptomy SIADH připomínají depresivní symptomy, avšak laboratorní nález je rozdílný. Symptomy SIADH uvádí tabulka 8 (43). Ačkoli příčina vzniku SIADH při podávání AD není jasná, jsou pacienti starší 60 let při léčbě SSRI ohroženi vznikem hyponatremie 2,7 × více než pacienti neléčení a pokud byli do analýzy zařazeni pacienti léčení venlafaxinem, bylo riziko dokonce 5,7 × vyšší (44). Protože se jedná o syndrom potenciálně život ohrožující, je třeba na jeho výskyt pomýšlet v případech deteriorace klinického stavu bez jiné jasně příčiny a kontrola osmolality séra a natremie je na místě. V případě mírného průběhu často stačí vysazení AD ev. restrikce příjmu tekutin. U závažného průběhu je na místě infuzní léčba hypertonickými roztoky obsahujícími natrium ve spolupráci s internistou. Snížení dávky SSRI není účinné, protože vznik syndromu není závislý na dávce. Ve většině případů hyponatremie mizí do 16 dnů po vysazení SSRI (45). Ačkoli je výskyt SIADH v souvislosti s léčbou SSRI považován za spíše výjimečný, objevují se i údaje o 12 % výskytu závažné hyponatremie (29, 46).

#### d) Cíle léčby a výběr AD u depresivní poruchy ve stáří

Cíle léčby depresivní poruchy ve stáří jsou stejné jako u mladé populace: dosažení remise či zmírnění symptomů (akutní fáze léčby) a prevence vzniku relapsu či rekurence (pokračovací a profylaktická fáze léčby) depresivní epizody. Výběr antidepresiva je závislý na množství faktorů spojených se specifickým věkem (komorbidita somatických onemocnění, souběžná somatická léčba spojená s možností interakcí, změny farmakokinetické a farmakodynamické atd.). Důležitým hlediskem pro výběr je i bezpečnost při předávkování, ke kterému může dojít z mnoha důvodů

(lékové interakce, kognitivní deficit neumožňující dodržet dávkování, zhoršení zraku, vysoké riziko suicidia atd.). Vhodné je, co nejjednodušší dávkování (1 x denně). Orientační přehled účinnosti a snášenlivosti obvykle užívaných AD přináší následující text:

**Tricyklická antidepresiva (TCA) – amitriptylin, nortriptylin, desimipramin, imipramin, klomipramin, maprotilin aj.**

Množství placebem kontrolovaných studií demonstrovalo účinnost TCA v léčbě deprese v pozdním věku (47, 48). Metaanalýza publikovaných studií prokázala, že TCA jsou hůře tolerována než SSRI (49). Jejich kardiální nežádoucí účinky (hypotenze, kardiotoxicita atd.), anticholinergní efekt (sucho v ústech, retence moči, zácpa, delirantní syndrom) a sedativní efekt činí jejich užití ještě více problematickým. Při jejich indikaci je nutné zvažovat změnu plazmatické hladiny TCA při interakcích s jinými léky (např. zvýšení hladiny při kombinaci s cimetidinem nebo SSRI, snížení hladiny při kombinaci s karbamazepinem a barbituráty) a nemalé riziko mortality při předávkování (50). Účinnost jednotlivých TCA se neliší. Liší se však jejich profil nežádoucích účinků. Tzv. sekundární aminy (nortriptylin a desimipramin) způsobují méně anticholinergních nežádoucích účinků, jejich clearance neklesá s věkem a nortriptylin způsobuje oproti ostatním TCA signifikantně méně ortostatickou hypotenzi (51, 52). Z těchto důvodů jsou sekundární aminy preferovány v léčbě geriatrických pacientů před terciárními (amitriptylin, imipramin).

**Specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) – sertralín, paroxetin, fluvoxamin, fluoxetin, citalopram, escitalopram**

Metaanalýzy prokazují ekvivalentní účinnost SSRI s TCA v léčbě deprese ve stáří a lepší snášenlivost SSRI oproti TCA (48, 53). SSRI jsou bezpečnější než TCA při předávkování a postrádají kardiální nežádoucí účinky TCA (41, 54, 55, 56). SSRI jsou z těchto důvodů léky 1. volby v léčbě depresivní poruchy ve stáří.

**Inhibitory monoaminoxidázy (dále IMAO) – tranylcypromin**

Nutnost dodržovat dietní omezení k prevenci vzniku hypertenzní krize (potraviny bohaté na tyramin – fermentované salámy, zrající sýry, ančovičky atd.), nemožnost kombinace IMAO se sympatomimetickými a serotoninergními látkami (opět riziko hypertenzní krize a serotoninového syndromu) a indukce ortostatické hypotenze jsou důvody, proč IMAO nejsou indikovány v léčbě depresivní poruchy pozdního věku. Ke zvážení je jejich užití v případě rezistentní depresivní poruchy.

**Reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy (dále RIMA) – moclobemid**

Protože RIMA jsou z vazby na monoaminoxidázu kompetitivně vytěsňovány tyraminem a noradrenalinem, je při jejich podávání odstraněno riziko vzniku hypertenzní krize při kombinaci se sympatikomimetiky, serotoninergními látkami či při nedodržení dietních opatření. Výrobce však nadále doporučuje 2 týdenní očišťovací interval

Tabulka 7. Kardiovaskulární nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv. Upraveno dle Pidman, 2002 (40)

	amitriptylin	klomipramin	imipramin	nortriptylin	maprotilin
arytmogenie	3	3	3	3	2
blokáda Tawarových ramének	2	2	2	2	2
ortostatická hypotenze	5	5	5	2	2
prodloužení intervalu QR, QT, QRS	3	2	2	2	2
supraventrikulární tachykardie	2	2	2	2	2
tachykardie	5	5	5	3	3
předčasné ventrikulární stahy	2	2	2	1	2

**Vysvětlivky:** hodnocení intenzity: 5 – vysoce významné, 0 – klinicky nevýznamné/nejsou klinické údaje

Tabulka 8. Příznaky syndromu neadekvátního vyplavování antidiuretického hormonu (SIADH). Upraveno dle Finfgeld, 2003 (43)

mírný SIADH	závažný SIADH
depresivní symptomy	anorexie
letargie	nauzea a zvracení
bolest hlavy	delirantní syndrom
podrážděnost	psychotické symptomy
dezorientace a zmatenost	ataxie a poruchy rovnováhy
svalové bolesti, svalové křeče	třes, epileptické paroxysmy
slabost	kóma
nevysvětlitelné pády	

**Vysvětlivky:** SIADH – syndrom neadekvátního vyplavování antidiuretického hormonu

mezi vysazením jiných AD na nasazení RIMA (a vice versa), stejně jako u IMAO. Výjimkou je fluoxetin, kde má být interval po jeho vysazení 5 týdnů (dlouhý metabolický poločas fluoxetinu a norfluoxetinu). Moklobemid je obdobně účinný jako TCA a SSRI v léčbě starých depresivní pacientů a dobře tolerovaný (57, 58, 59).

#### *Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) – venlafaxin, milnacipran*

Otevřené studie poukázaly na účinnost venlafaxinu v léčbě deprese pozdního věku (60, 61). V dvojité slepé studii byl venlafaxin stejně účinný jako desulepin (62). Venlafaxin je dobře snášen, avšak je popsáno na dávce (> 300 mg/d) závislé zvýšení krevního tlaku u negeriatrické populace (63). Několik kazuistik popsalo významnou kardiální toxicitu a neurotoxicitu při předávkování venlafaxinem (64, 65). Účinnost druhého SNRI milnacipranu, který je velmi dobře tolerován a zatížen minimem nežádoucích účinků, byla u gerontologické populace ověřena v otevřené studii (66).

#### *Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (NARI) – reboxetin*

Reboxetin byl v dvojité slepé studii stejně účinný jako imipramin a indukoval méně hypotenzi (67). Ovlivnění krevního tlaku nebylo pozorová-

no ani v otevřené studii, která reboxetin hodnotila jako účinný a dobře tolerovaný u starých pacientů (68). Předávkování reboxetinem nebylo spojeno s závažnými následky (69).

#### *Noradrenergní a specifický serotoninergní antidepressiva (NaSSA) – mirtazapin*

Účinnost mirtazapinu byla prokázána v několika dvojité slepých, kontrolovaných studiích (70, 71, 72). Mirtazapin byl stejně účinný jako amitriptylin a obě látky se nelišily v počtu nežádoucích účinků. Porovnání účinnosti mirtazapinu a paroxetinu vyznělo v prospěch první látky – byl demonstrován rychlejší nástup účinku, rychlejší dosažení odpovědi a lepší snášenlivost mirtazapinu (počet vyřazených ze studie pro nežádoucí účinky). Nežádoucí účinky preparátu (útlum, závratě, hypotenze a nárůst hmotnosti) mohou být problematické pro staré pacienty. Předávkování (v rozmezí 10–30× terapeutická dávka) nevedlo k závažným nežádoucím účinkům, útlum dechového centra byl pozorován pouze u pacienta, který zároveň požil vysokou dávku benzodiazepinů (73).

#### *Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (dále NDRI) – bupropion SR*

Bupropion SR byl účinný v léčbě deprese ve stáří v otevřené, naturalistické studii (74). Dvojité

slepé porovnání účinnosti a bezpečnosti léčby neidentifikovalo statisticky významný rozdíl mezi paroxetinem a bupropionem, oba preparáty byly v léčbě účinné (75). Příznaky předávkování jsou tachykardie, hypertenze, agitovanost (v některých případech letargie), třes a epileptické záchvaty. Při běžném dávkování je riziko indukce epileptického záchvatu stejné jako u SSRI a nižší než u TCA, pokud by bylo dávkování zvýšeno nad 300 mg/den, riziko paroxyzmu stoupá a je závislé na dávce. V prospektivní studii předávkování bupropionem nedošlo mezi 59 pacienty k žádnému umrtí (76). Není popisována ani kardiotoxicita (77).

#### *Serotoninoví agonisté a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (dále SARI) – trazodon, nefazodon*

Účinnost trazodonu byla ověřena v několika dvojité slepých studiích, kde byl porovnáván s mirtazapinem, amitriptylinem, mianserinem, venlafaxinem aj. (71, 78, 79). Hlavními nežádoucími účinky jsou sedace, rozmazané vidění a závratě. Je relativně bezpečný při předávkování.

Přehled AD nejčastěji užívaných v léčbě deprese pozdního věku a jejich dávkování přináší tabulka 9 (14).

**Tabulka 9. Antidepressiva používaná v deprese ve stáří a jejich dávkování. Upraveno dle Sable et al., 2002 (14)**

antidepressivum	dávka (mg)	poločas (hod)	výhody	nevýhody
desimipramin	iniciální: 10 cílová: 20–100	12–24	nejméně sedující a anticholinergní TCA, bezpečný v sérové hladině < 125 ng/ml	nízká tolerabilita, letalita při předávkování, riziko kardiotoxicity, nízké terapeutické rozpětí
nortriptylin	dtto	20–50	dostatek výsledků v léčbě deprese ve stáří, ortostatickou hypotenzí působí méně než ostatní TCA, bezpečný v sérových hladinách 80–120 ng/ml	dtto
SSRI			dobře tolerované, bezpečné při předávkování, dávkování 1× denně	GIT a sexuální nežádoucí účinky, insomnie, syndrom z vysazení, riziko serotoninového syndromu, SIADH (raritně)
citalopram	iniciální: 10 cílová 10–40	36	minimální lékové interakce, může být použit i. v.	viz SSRI
fluoxetin	iniciální: 5–10 cílová: 10–80	48–72	minimální syndrom z vysazení, aktivující AD	prodloužené nežádoucí účinky a lékové interakce
paroxetin	iniciální: 5–10 cílová: 10–50	24	ověřená bezpečnost u srdečních onemocnění	viz SSRI
sertralin	iniciální: 25 cílová: 25–150	24–36	neaktivuje ani neseseduje, ověřená bezpečnost u srdečních onemocnění	viz SSRI
bupropion SR	iniciální: 100 cílová: 100–400	21	minimální antihistaminové, anticholinergní, antiadrenergní a sexuální nežádoucí účinky, benigní kardiovaskulární profil, bezpečný při předávkování neinterferuje s REM spánkem, zlepšuje pozornost, může snižovat hmotnost	bolesti hlavy, nespavost, agitovanost, nízké riziko hypertenze
mirtazapin	iniciální: 7,5–15 cílová: 15–45	20–40	bezpečný při předávkování, minimální lékové interakce a sexuální nežádoucí účinky, snižuje nauzeu, anxiétu, výhodný při insomni	sedace, zvýšená chuť jít, nárůst hmotnosti, závratě, zácpa, raritně neutropenie
nefazodon	iniciální: 100 cílová: 100–400	2–4	zvýšuje podíl REM spánku, anxiolytický, minimální sexuální nežádoucí účinky, bezpečný při předávkování	závratě, sedace, zácpa, inhibuje cytochrom P450-3A4, kontraindikován s pimozidem, cisapridem
reboxetin	iniciální: 4 cílová: 4–8		nezpůsobuje hypotenzi ani sexuální nežádoucí účinky, bezpečný při předávkování	insomnie, tachykardie, možná anxieta v úvodu léčby
venlafaxin XR	iniciální: 37,5 cílová: 75–225	4–10	tolerovaný obdobně jako SSRI, bezpečný při předávkování, minimální lékové interakce	zvýšení diastolického tlaku závislé na dávce, riziko serotoninového syndromu a sexuální nežádoucí účinky

**Vysvětlivky:** SSRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, NaSSA – noradrenergní a specifická serotoninergní antidepressiva, SARI – serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání, NDRI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu

**Tabulka 10. Strategie pro léčbu rezistentní deprese v pozdním věku. Upraveno dle Mulsant a Pollock, 1998 (86)**

- ověření diagnózy a předchozího postupu léčby
- změna antidepressiva:
  - » v stejné třídě (SSRI)
  - » mezi různými třídami antidepressiv (SSRI na TCA, venlafaxin, mirtazapin aj)
- kombinace/augmentace antidepressiv
  - » lithium a TCA či SSRI
  - » SSRI a TCA
  - » SSRI a pindolol
  - » SSRI a bupropion
- EKT

**Vysvětlivky:** SSRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA – tricyklická antidepressiva, EKT – elektrokonvulzivní léčba

### e) Principy farmakologické léčby deprese ve stáří

Principy farmakologické léčby se v základu neliší od léčby mladší populace. Odlíšnosti jsou ve velké míře dány specifickými změnami, které přináší stárnutí organismu (somatická komorbidita, farmakodynamické a farmakokinetické změny, zvýšená citlivost na nežádoucí účinky aj.).

V akutní fázi léčby se doporučuje začít s nižší dávkou AD a mnozí klinici volí poloviční dávku oproti iniciální dávce pro dospělé (80). Pomalá titrace je nezbytná pro TCA, ale nikoliv zcela nutně pro SSRI. Nástup účinku AD u starých osob je opožděný a tak za adekvátní délku léčebného pokusu je považováno období 8–12 týdnů (81). Plná dávka AD v akutní léčbě bývá nižší oproti dávkování u mladé populace, ale jednoznačná vodítka nejsou k dispozici a dávkování musí odpovídat konkrétní situaci pacienta (závažnost obtíží, somatická komorbidita aj.). Rozdíl v účinnosti AD u pacientů v pozdním věku oproti mladým pozorován nebyl (82). Léky 1. volby jsou SSRI, ale přibývají data z klinických studií o dobré účinnosti venlafaxinu, mirtazapinu aj. Přednost by měla mít monoterapie. Kombinace s benzodiazepiny by měla být pečlivě zvážena, vzhledem k jejich nežádoucím účinkům (sedace, vliv na paměť atd.).

Dávky AD v pokračovací a profylaktické léčbě by měly být stejné jako v léčbě akutní (83). Minimální doba pokračovací léčby po 1. depresivní epizodě je 6 měsíců (84, 85). V případě rekurentní depresivní poruchy, u které je vysoké riziko výskytu dalších epizod, by neměla být pokud možno doba profylaktické léčby omezena.

V případě nedostatečné odpovědi na léčbu či u rezistentních depresí (nedostatečná odpověď na 2 léčebné pokusy s AD z různých skupin, která byla podávána po dostatečnou dobu v dostatečné dávce) je prvním krokem ověření diagnózy a okolností léčby (dávka a doba podávání AD, spolupráce při léčbě atd.). Incipientní demence, abúzus psychotropik, psychotická deprese aj. vyžadují jiný způsob léčby. Počet studií, které hodnotí účinnost jednotlivých postupů (změna AD, augmentace a kombinace AD, elektrokonvulzivní léčba aj.)

v léčbě rezistentní deprese ve stáří, je poměrně nízký oproti množství studií u mladší populace. Možné postupy v léčbě rezistentní deprese v pozdním věku se neliší od postupů u mladší populace a uvádí je tabulka č. 10 (86). Pouze kazistiky či otevřené studie dokumentují účinnost nových AD u rezistentní deprese. Augmentací je míněna kombinace AD s lékem, který není AD (atypické antipsychotikum, trijodtyronin, litium aj.) za účelem zvýšení antidepressivní účinnosti.

### B. Nefarmakologické způsoby léčby

#### a) Elektrokonvulzivní léčba (dále EKT)

EKT dosahuje remise u cca 90% depresivních pacientů. Nově zpracovaná metaanalýza (negeriatrická populace) konstatuje, že EKT je v léčbě depresivní poruchy účinnější než psychofarmaka, bitemporální EKT je účinnější než unipolární, vyšší intenzita stimulů je účinnější než nižší a není rozdílu v účinnosti mezi kúrou aplikovanou 2x nebo 3x týdně (87). Existuje překvapivě málo údajů o účinnosti a bezpečnosti EKT v léčbě deprese v pozdním věku a jejich nedostatek byl důvodem, proč metanaalytické zkoumání z poslední doby nebylo schopno je adekvátně testovat (88). Další metaanalýza však EKT hodnotí jako účinná a bezpečná (89). Vznik anterográdní a retrográdní amnézie limituje užití EKT u pacientů s preexistujícím kognitivním

deficitem. Tranzientní hypertenze a tachykardie během aplikace EKT je důvodem pro pečlivou přípravu pacienta, který trpí kardiovaskulárním onemocněním. Po ukončení série EKT je nutná pokračovací a profylaktická léčba AD či elektrokonvulzemi.

#### b) Psychoterapie

Kognitivně behaviorální psychoterapie a interpersonální psychoterapie jsou účinné v léčbě depresivní poruchy ve stáří (90, 91). Účinnost psychoterapie v pokračovací a profylaktické léčbě nelze zatím pokládat za ověřenou, i když jsou k dispozici pozitivní výsledky (92).

#### Závěr

Depresivní porucha v pozdním věku nebývá často správně diagnostikována. Faktory komplikujícími léčbu jsou hlavně komorbidita somatických onemocnění a fyziologické změny související se stárnutím organismu, které oboje ovlivňují způsob léčby (volba AD, dávky atd.). AD 1. volby jsou SSRI pro ověřenou účinnost a dobrou snášenlivost. Jako velmi nadějná se jeví tzv. nová AD a z nich hlavně venlafaxin, milnacipran a mirtazapin. Z TCA bývá doporučováno užití nortriptylinu či desimipraminu (nižší výskyt nežádoucích účinků). Z nebiologických léčebných metod lze považovat za ověřené účinné psychoterapii a EKT.

### Literatura

1. Lepine J-P, Gastpar M, Mendlewicz J, et al. Depression in the community: The first pan – European study (DEPRES). *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 19–29.
2. Regier DA, Boyd JH, Burke JD et al. One – month prevalence of mental disorder in the United States. Based on 5 epidemiological catchment area sites. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 977–986.
3. Bland RC, Newman SC, Orn H. Prevalence of psychiatric disorders in the elderly in Edmonton. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 388 (Suppl.): 57–63.
4. Hendrie HC, Callahan CM, Levitt EE et al. Prevalence rates of major depressive disorders: The effect of varying the diagnostic criteria in an older primary care populations. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995; 3: 119–131.
5. Koenig HG, Cohen HJ, Blazer DG, et al. Profile of depressive symptoms in younger and older medical inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1169–1176.
6. Rovner BW, Kafonek S, Phillip L, et al. Prevalence of mental illness in a community nursing home. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1446–1449.
7. Snowdown J. The prevalence of depression in old age. *Int J Geriatr Psychiatry* 1990; 5:141–144.
8. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 605–611.
9. Beekman ATF, Geerlings SW, Deeg DJH, et al. The natural history of late – life depression. A 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 605–611.
10. Conwell Y, Duberstein PR, Cox C et al. Relationships of age and axis I diagnoses in victims of completed suicide: A psychological autopsy study. *Am J Psychiatry* 1998; 153: 1001–1008.
11. Henriksson MM, Marttunen MJ, Isometsa ET, et al. Mental disorders in elderly suicide. *Int Psychogeriatr* 1995; 7: 275–286.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association 1994.
13. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Diagnostická kritéria pro výzkum (přel. z angl. originálu). Praha: Psychiatrické centrum, 1996: 179.
14. Sable JA, Dunn LB, Zisook S. Late-life depression. How to identify its symptoms and provide effective treatment. *Geriatrics* 2002; 57: 18–35.
15. Mulsant BH, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late – life. *J Clin Psychiatry* 1998; 60 (Suppl. 20): 9–15.
16. Cohen – Cole SA, Brown FW, McDaniel JS. Assessment of depression and grief reactions in the medically ill. In: Stoudemie A, Fogel BS eds. *Psychiatric care of the medical patient*. New York. Oxford University Press, 1993: 53–69.
17. Beekman ATF. Depression and medical illness in later life. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2 (Suppl. 5): 9–14.
18. Beekman ATF, Pennix B, Deek DJH, et al. Depression and physical health in later life: Results from Longitudinal Aging Study, Amsterdam. *J Affect Disord* 1997; 46: 219–231.
19. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819–1829.
20. Dubovsky SL, Buzan R. Mood disorder. In: Hales RE, Yudofsky SC, eds. *Essentials of clinical psychiatry*. Based on The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Press Inc., 1999: 277–344.

21. Mischoulon D. The role of folate in major depression: Mechanisms and clinical implications. *Am Soc Clin Psychopharmacol Prog Notes* 1996; 7: 4–5.
22. Albert JE, Fava M. Nutrition and depression: The role of folate. *Nutr Rev* 1997; 145–149.
23. Montano CB. Primary care issues related to the treatment of depression in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 20): 45–51.
24. Kral V, Emory O. Long term follow-up of depressive pseudodementia. *Can J Psychiatry* 1989; 34: 445–447.
25. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with „reversible dementia”: A controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1693–1699.
26. Sunderland T. Neurotransmission in the aging central nervous system. In: Salzman C, ed. *Clinical Geriatric Psychopharmacology*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 51–69.
27. Salzman C, Satlin A, Burrows AB. *Geriatric Psychopharmacology*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. 2<sup>nd</sup> ed. Washington: American Psychiatric Press, 1998; 961–977.
28. DeVane CL, Pollock BG. Pharmacokinetic considerations of antidepressant use in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 20): 38–44.
29. Pollock BG. Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 20): 4–8.
30. Nemeroff CB. Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl. 12): 3–15.
31. Kolibas E, Novotný V. Antidepressiva s dvojitým mechanismem účinku a vyšší věk. *Česká Slov Psychiatr* 2001; 97: 232–239.
32. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987; 316: 363–369.
33. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin – reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351: 1303–1307.
34. Laghrissi – Thode F, Pollock BG, Miller MC, Altieri L, Kupfer DJ. Comparative effects of sertraline and nortriptyline on body sway in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995; 3: 217–228.
35. Laghrissi – Thode F, Pollock BG, Miller MC, Pulsant BH, Altieri L, Finkel MS. Double – blind comparison of paroxetine and nortriptyline on the postural stability of late – life depressed patients. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 659–663.
36. Feigher JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 574–579.
37. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 122–125.
38. Leo JR. Movement disorders associated with serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 278–282.
39. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6 – week outcome. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 20): 16–20.
40. Pidman V. Deprese a kardiovaskulární onemocnění. 2. upravené vydání. Praha: Maxdorf, 2002: 47.
41. O’Connor CM, Glassman AH, Harisson WM. A randomized double-blind placebo controlled trial of the SSRI sertraline for major depression after acute coronary syndromes (ACS) – The SADHART trial. Annual congress of European Society of Cardiology, Stockholm 2001.
42. Shrivastava S, Kochar MS. The dual risk of depression and hypertension. *Postgraduate Medicine Online*: June 2002.
43. Fingfield DL. SSRI – related hyponatremia among aging adults. *Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services* 2003; 41: 12–16.
44. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatremia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: A retrospective controlled study in an inpatients unit. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2002; 17: 231–237.
45. Kirchner V, Silver LE, Kelly CA. Selective serotonin reuptake inhibitors and hyponatremia: review and proposed mechanism in the elderly. *Journal of Psychopharmacology* 1998; 12: 396–400.
46. Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) – induced hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1998; 13: 12–15.
47. Montgomery SA. Late-life depression: Rationalizing pharmacological treatment options. *Gerontology* 2002; 48: 392–400.
48. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressants versus placebo for depressed elderly. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003: vol. 1.
49. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: Meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 47–53.
50. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995; 310: 221–224.
51. Glassman AH, Preud’homme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl. 2): 16–22.
52. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of antidepressants in the elderly: Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 141–160.
53. Mittmann N, Hermann N, Einarson TR, et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 1997; 46: 191–217.
54. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287–291.
55. Rasmussen SL, Overo KF, Tanghoj P. Cardiac safety of citalopram: Prospective trials and retrospective analyses. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 407–415.
56. Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 15): 42–48.
57. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: An international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996; 162: 149–157.
58. Angst J, Stahl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: A meta-analysis of studies. *Psychopharmacology* 1992; 106 (Suppl.): 109–113.
59. Nair NP, Amin M, Holm P, et al. Moclobemide and nortriptyline in elderly depressed patients. A randomized, multicentre trial against placebo. *J Affect Disorder* 1995; 33: 1–9.
60. Amore M, Ricci M, Zanardi R, Perez J, Ferari G. Long-term treatment of geropsychiatric depressed patients with venlafaxine. *J Affect Disord* 1997; 46: 293–296.
61. Khan A, Rudolph R, Baumel B, Ferguson J, Ryan P, Shrivastava R. Venlafaxine in depressed geriatric outpatients: An open-label clinical study. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 753–758.
62. Mahapatra SN, Hackett D. A randomised double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract* 1997; 51: 209–213.
63. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: A meta-analysis of original data from 3,744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 502–508.
64. Blythe D, Hackett LP. Cardiovascular and neurological toxicity of venlafaxine. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 309–313.
65. Daniels RJ. Serotonin syndrome due to venlafaxine overdose. *J Accid Emerg Med* 1998; 15: 333–334.
66. Pidman V, Látalová K, Bouček J. Milnacipran u depresivních nemocných starších 60 let. *Psychiatrie pro praxi*; in press.
67. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: A double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 1999; 55: 203–213.
68. Andreoli V, Carbognin G, Abati A, Vantini G. Reboxetine in the treatment of depression in the elderly: Pilot study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 206–210.
69. Kasper S. Treatment benefit of reboxetine. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2001; 3: 3–8.
70. Hoyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, et al. A double-blind multicenter comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 184–190.
71. Halikas JA. Org 4770 (mirtazapine) versus trazodone: A placebo-controlled trial in depressed elderly patients. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10: 125–133.
72. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double – blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541–550.
73. Bremner JD, Wingard P, Walshe TA. Safety of mirtazapine in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 233–235.
74. Steffens DC, Murali-Doraiswamy P, McQuoid DR. Bupropion SR in the naturalistic treatment of elderly patients with major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 862–865.
75. Weihs KL, Settle EC, Batey SR, Houser TL, Donahue RMJ, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 196–202.
76. Balit CR, Lynch CN, Isbister GK. Bupropion poisoning: A case series. *Med J Aust* 2003; 178: 61–63.
77. Spiller HA, Ramoska EA, Krenzlok EP et al. Bupropion overdose: A 3-year multi-center retrospective analysis. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 43–45.
78. Altamura AC, Mauri MC, Colacurcio F, et al. Trazodone in late life depressive states: A double-blind multicenter study versus amitriptyline and mianserin. *Psychopharmacology* 1988; 95 (Suppl): 34–36.
79. Smeraldi E, Rizzo F, Crespi G. Double – blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. *Prim Care Psychiatry* 1998; 4: 189–195.
80. Salzman C. Management considerations for late life depression. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2 (Suppl. 5): 33–36.
81. Montgomery SA, Beekman ATF, Sadavoy J, et al. Consensus statement on depression in elderly. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2 (Suppl. 5): 46–52.
82. Kořínková V, Kolibáš E, Novotný V, Hunaková D. Liečba a profylaxia deprese vo vyššiem veku – naše skúsenosti. *Cesko-slov Psychiatr* 1997; 93: 134–140.
83. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disorder* 1997; 27: 139–145.
84. Katon C, Freeling P, Hincliffe K, et al. Recognition and management of depression in late life in general practice: A consensus statement. *Prim Care Physician* 1995; 1: 107–113.
85. NIH Consensus Development Panel. Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA* 1992; 268: 1018–1024.
86. Mulsant BH, Pollock BG. Treatment – resistant depression in late life. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998; 11: 186–193.
87. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 799–808.
88. Van der Wurf FB, Stek ML, Hoogendijk WL, Beekman ATF. Electroconvulsive therapy for depressed elderly. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003: vol. 1.
89. Salzman C, Wong E, Wright BC. Drug and ECT treatment of depression in the elderly. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 265–284.
90. Miller MD, Frank E, Cornes C, et al. Applying interpersonal psychotherapy to bereavement – related depression following loss of a spouse in late life. *J Psychother Pract Res* 1994; 3: 149–162.
91. Koder D-A, Brodaty H, Andrey KJ. Cognitive therapy for depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; 11: 97–107.
92. Reynolds III CF, Frank E, Perel JM, et al. 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.