



FRAGILITÀ E CERVELLO

# La terapia farmacologica della depressione nell'anziano

## Pharmacological treatment of depression in the elderly

P.L. SCAPICCHIO

Docente di Neurologia e Psichiatria Geriatrics, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Agostino Gemelli, Roma

**Pharmacological treatment of depression in the elderly needs to pay great attention to safety and tolerability of drugs, their dosages, instruction on their use and compliance of the patient. It is important also to consider the resistance to antidepressant treatment as well as to pharmacological aspects related to the cytochrome P-450 metabolism.**

**Key words:** Treatment of depression in the elderly • Antidepressants

La complessità della patologia depressiva nell'età anziana comporta scelte altrettanto complesse nell'utilizzazione dei trattamenti farmacologici disponibili.

Infatti l'eterogeneità dei quadri clinici, derivante dalla loro scarsa rispondenza ai criteri diagnostici propri delle diagnosi categoriali; le modificazioni biologiche determinate dall'invecchiamento e dalle conseguenti modificazioni della cinetica e della dinamica dei farmaci; e i molteplici fattori penalizzanti la dimensione psicosociale in vecchiaia, determinano, nel paziente anziano, modalità di impiego dei farmaci antidepressivi alquanto diverse rispetto alle modalità utilizzate nell'adulto e nel giovane e la costante necessità di mettere in atto specifici interventi terapeutici di natura psicosociale in accompagnamento ai trattamenti farmacologici.

Accanto a questi fattori, occorre anche considerare la costante concomitanza di prescrizioni farmacologiche riguardanti le patologie somatiche che, più o meno comunemente, si riscontrano nella senilità. È inevitabile, infatti, che le politerapie aumentino il rischio di interazioni farmacologiche, di tipo sia farmacodinamico sia farmacocinetico.

Sulla valutazione clinica delle terapie farmacologiche pesano anche la *compliance* del paziente, la variabilità individuale agli effetti del farmaco, il valore a volte eccessivo assegnato a singoli *case reports* nell'impossibilità di ricorrere a studi controllati (rari, per i noti motivi, oltre i 65 anni e condotti sempre su trattamenti in monoterapia), la tendenza troppo semplicistica a trasferire sugli esseri umani molti dati sperimentali ottenuti in animali o *in vitro*. Altro elemento di confusione dottrinale è l'estensione di dati scientifici ricavati in situazioni acute alle situazioni di cronicità o di stabilizzazione sintomatologica. Un quadro d'insieme, insomma, che non facilita la disamina clinica e il riferimento a regole precise di condotta.

L'antidepressivo ideale per l'anziano dovrebbe soddisfare questi cinque punti:

1. efficacia terapeutica documentata;
2. tollerabilità e sicurezza;
3. assenza di interazioni farmacologiche;
4. maneggevolezza d'impiego;
5. sicurezza in overdose.

Dando per scontato che un farmaco in commercio sia in quanto tale efficace, la scelta è dunque condizionata principalmente dalla sua sicurezza d'impiego.

Questa è la ragione per la quale gli antidepressivi triciclici, farmaci efficacissimi, non sono quasi più utilizzati nei pazienti anziani: la riduzione della trasmissione colinergica legata all'età, rende il paziente anziano particolarmente vulnerabile agli effetti anticolinergici, sia periferici sia centrali (con disturbi cognitivi, ritenzione urinaria, disturbi della visione, stipsi, tachicardia,



secchezza delle fauci); ad essi si aggiungono l'ipotensione ortostatica (con il rischio di cadute e conseguenti fratture ossee), i tremori e la riduzione della soglia convulsiva, creando rilevanti problemi di tolleranza fin dai primi giorni di terapia. Questi farmaci presentano inoltre un elevato rischio di letalità se ingeriti in overdose con finalità suicide. Evento che, nelle depressioni senili, occorre sempre considerare e prevenire per quanto possibile. Tra i triciclici, il più tollerato nell'età anziana è la nortriptilina, che presenta il più basso indice anticolinergico e il più basso rischio di ipotensione ortostatica.

L'avvento dei serotoninergici selettivi (SSRI), ha considerevolmente ridotto il rischio specifico derivante dagli effetti collaterali dei triciclici e ha determinato i seguenti vantaggi gestionali:

- monosomministrazione giornaliera;
- assenza di ipotensione ortostatica;
- assenza di tossicità cardiaca;
- tossicità comportamentale trascurabile;
- effetti anticolinergici clinicamente trascurabili;
- sicurezza in overdose.

Naturalmente anche gli SSRI, come tutti i farmaci, possono dare effetti collaterali. I più comuni sono rappresentati da nausea, gastralgie, insonnia, irritabilità. Con maggiore attenzione vanno considerati i disturbi della sfera sessuale (caduta della libido e anorgasmia), l'iponatremia (Sindrome dell'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico) e la riduzione dell'aggregazione piastrinica, che impongono un controllo clinico costante nel corso della somministrazione. A questo riguardo, durante il trattamento con SSRI, occorre evitare la somministrazione contemporanea e prolungata di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e valutare con attenzione la possibile concomitanza di terapie con antiaggreganti piastrinici, assai frequente in vecchiaia.

Sono molto efficaci anche gli antidepressivi a doppia azione, sia serotoninergica sia noradrenergica, come la venlafaxina, la duloxetina (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina [SNRI]) e la mirtazapina (antidepressivi specifici serotoninergici e noradrenergici [NaSSA]). Quest'ultima ha un'azione inizialmente sedativa e può dare ipotensione e aumento ponderale. Venlafaxina e duloxetina, oltre agli effetti collaterali riferibili alla serotonina che abbiamo già ricordato, possono dare ad alti dosaggi, in individui predisposti, un innalzamento della pressione arteriosa. La venlafaxina è disponibile in preparazioni a rilascio prolungato, che nell'età anziana determinano una migliore tolleranza del prodotto.

La reboxetina ha invece attività noradrenergica e può determinare effetti collaterali propri di questa azione: insonnia, irritabilità, tachicardia, sudorazione. Trova particolare indicazione, da sola o in associazione a serotoninergici selettivi, in quadri depressivi caratterizzati da inibizione, rallentamento psicomotorio, apatia.

Le regole di condotta nei trattamenti con farmaci antidepressivi nell'età anziana sono semplici e vanno assolutamente rispettate: riguardano la posologia, le modalità di somministrazione e la facilitazione della *compliance*.

La posologia va commisurata alle condizioni generali del paziente e alla presenza di un'eventuale poliprescrizione

**Tab. I.** Antidepressivi: dosaggi nell'anziano.

Farmaco	Dosaggio iniziale	Ambito di dosaggio terapeutico (mg/die)
Citalopram	5	10-30
Escitalopram	2,5	10-20
Fluoxetina	5	5-20
Fluvoxamina	25	50-100
Paroxetina	5	10-30
Sertralina	25	50-150
Mirtazapina	15	15-30
Reboxetina	2	2-4
Venlafaxina	18,75	75-150
Duloxetina	30	0-90

farmacologica. Quindi i valori standard rappresentati nella Tabella I vanno adattati al singolo caso.

Di grande importanza sono le modalità di somministrazione. È indispensabile partire con dosaggi molto bassi e incrementarli lentamente per evitare effetti da *up-regulation* recettoriale. Un'intensa sedazione o uno stato di agitazione iatrogeni nei primissimi giorni di cura possono determinare il rifiuto delle terapie farmacologiche o, comunque, una significativa riduzione della *compliance*. Del resto non c'è alcuna fretta di raggiungere un dosaggio terapeutico ottimale, perché questi farmaci non agiscono prima del completamento di un periodo di latenza farmacologica che è di circa 4-6 settimane. Forzare precocemente la somministrazione provoca solamente la rapida comparsa di effetti collaterali. Molto utili, nei casi in cui sia difficile il frazionamento iniziale della dose, le preparazioni in gocce.

Altrettanto importante è operare per favorire la *compliance* da parte del paziente. Se non vi sono familiari che controllino l'assunzione dei farmaci, occorre effettuare la prescrizione nel modo più semplice possibile e, preferibilmente, in monosomministrazione.

La durata di somministrazione dei farmaci antidepressivi non può essere inferiore ai 9-12 mesi, per evitare ricadute, e va valutato l'aumento di questo tempo minimo di somministrazione in rapporto alle condizioni del paziente. Le linee-guida internazionali sul trattamento farmacologico della depressione nell'anziano consigliano il mantenimento, per le terapie prolungate, del dosaggio massimo utilizzato nella fase acuta. Ma sta al clinico decidere caso per caso, applicando la regola aurea della farmacoterapia che impone sempre l'uso della dose minima efficace.

La resistenza al trattamento comporta particolari e ulteriori interventi, una volta accertata la sua fondatezza clinica. Spesso infatti ci troviamo di fronte a una pseudoresistenza determinata da mancata *compliance* o da un trattamento inadeguato per dosaggi e/o per tempi di somministrazione farmacologica.

Riassumiamo brevemente i quattro classici interventi attuati di fronte a una resistenza agli antidepressivi: ottimizzazione della terapia, *augmentation* (aggiunta all'antide-

**Tab. II.** Depressione resistente negli anziani.

Ottimizzazione del trattamento iniziale:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dosaggio</li> <li>• durata</li> <li>• <i>compliance</i></li> </ul>
<i>Augmentation</i> degli antidepressivi:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• litio (0,4-0,8 mEq/l)</li> <li>– 3-4 settimane</li> <li>– <i>responder</i>: 50% circa</li> <li>– cautela per gli effetti collaterali</li> <li>• T3 (25-50 µg/die)</li> <li>– 3 settimane</li> <li>– cautela per le condizioni mediche generali</li> <li>• pindololo, dopaminergici, antipsicotici atipici (evidenze non concordanti)</li> </ul>
<i>Switching</i> :
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SSRI SSRI</li> <li>• SSRI SNRI</li> <li>• SSRI NaSSA</li> <li>• SSRI TCA (nortriptilina)</li> </ul>
<i>Combination</i> :
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SSRI + AD NAergici (reboxetina, nortriptilina)</li> </ul>
Correzione di possibili fattori di mantenimento della depressione:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ipotiroidismo subclinico</li> <li>• comorbidity somatica</li> <li>• alcolismo</li> <li>• politerapie farmacologiche</li> <li>• malnutrizione</li> </ul>
ECT
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>responder</i>: 50% dei pazienti refrattari ai farmaci</li> <li>• controindicazioni: lesioni organiche cerebrali, scompenso cardiocircolatorio, feocromocitoma ecc.</li> </ul>

pressivo di un farmaco non antidepressivo per potenziarne l'effetto), *switching* (preferibilmente a un antidepressivo di diversa classe farmacologica), *combination* (associazione di due differenti antidepressivi, anche qui preferibilmente di diversa classe farmacologica). Va altresì presa in considerazione la correzione di possibili fattori di mantenimento della farmacoresistenza oltre alla possibilità di ricorrere alla terapia elettroconvulsivante (ECT), poco diffusa in Italia ma di comune utilizzazione nei paesi anglosassoni (Tab. II).

Un rilievo particolare ha, nel trattamento della depressione nell'anziano, la sintomatologia somatica. È noto che il qua-

**Tab. III.** Caratteristiche cliniche del quadro depressivo.

Sintomo	Anziani	Adulti giovani
Umore depresso	+	+++
Anedonia	+++	+++
Assetto cognitivo depressivo	++	++
Preoccupazioni somatiche	+++	+
Pseudodemenza	++	-
Insomnia	+++	++
Agitazione	+++	+
Pensieri suicidari espressi	+	++
Suicidio	++	+

**Tab. IV.** Sintomi residui nella depressione.

Psicologici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• perdita di interesse/motivazioni</li> <li>• ansia</li> </ul>
Comportamentali
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ridotta produttività lavorativa</li> <li>• ritiro sociale</li> </ul>
Somatici/fisici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• faticabilità</li> <li>• disturbi del sonno</li> <li>• sintomi dolorosi</li> </ul>

dro depressivo senile presenta caratteristiche cliniche diverse da quelle del giovane adulto, riassunte nella Tabella III.

La sintomatologia somatica si manifesta con sintomi comuni alle più frequenti patologie internistiche della senilità ed è costituente principale, per oltre il 90% dei casi, della sintomatologia residua a una remissione clinica della depressione (Tab. IV).

La permanenza di sintomi residui facilita in modo significativo la comparsa di recidive e va trattata similmente a una depressione farmacoresistente.

Un'ultima breve notazione va fatta sull'importanza delle interazioni di tipo farmacocinetico nel corso di trattamenti farmacologici con antidepressivi. Tra queste abbiamo preso in considerazione quelle connesse al sistema enzimatico del citocromo P-450, la famiglia di isoenzimi microsomiali epatici responsabile di gran parte del metabolismo ossidativo degli psicofarmaci. L'attività di questi enzimi viene aumentata da sostanze induttrici e diminuita da sostanze inibitrici. Senza entrare nel complesso dettaglio delle interazioni di ciascun farmaco con le diverse isoforme del CYP-450, in caso di politerapie con farmaci particolarmente interagenti è opportuno privilegiare gli antidepressivi con minor grado di inibizione su questo sistema enzimatico, ossia citalopram, sertralina ed escitalopram.

La terapia farmacologica della depressione dell'anziano va modulata in base alle peculiarità di questo quadro clinico nell'età senile. Una particolare attenzione deve essere data alla sicurezza e alla tollerabilità dei farmaci utilizzati, alla loro posologia, alle modalità di somministrazione e alla *compliance* da parte del paziente. Altret-

tanta attenzione occorre riservare alla farmacoresistenza e ai modi di superarla nonché alle interazioni farmacocinetiche che coinvolgono il sistema enzimatico CYP-450.

**Parole chiave:** Trattamento depressione senile • Antidepressivi

## BIBLIOGRAFIA

- Nelson JC. *Psicofarmacologia geriatrica*. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2001.
- Roose SP, Sackeim HA, eds. *Depressione nell'età senile*. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2006.
- Vampini C, Bellantuono C. *Psicofarmaci e anziani*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2001.