

# Inquadramento diagnostico e gestione farmacologica della depressione senile

## Assessment and pharmacological management of elderly depression

A.C. ALTAMURA  
E. CATTANEO  
S. POZZOLI  
R. BASSETTI

Cattedra di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università di Milano

### Key words

Elderly depression • Pharmacotherapy

Correspondence: Prof. A.C. Altamura, Cattedra di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università di Milano, via G.B. Grassi 74, 20157 Milano - Tel. +39 02 39042904 - Fax +39 02 39042510 - E-mail: c.altamura@hsacco.it

### Summary

*Late-life depression is chronic and disabling and is an important factor for elderly suicide.*

*The prevalence of depression in the elderly has attracted extensive research effort and yielded a wide range of estimates, depending on diagnostic criteria, the method of detecting depression, the experience of the interviewers and, most importantly, the characteristics of this population.*

*Major Depression appears to be less common in the elderly than in younger adults, but subsyndromal depression is more prevalent. DSM diagnostic criteria require either depressed mood or loss of interest, but these symptoms appear to be less prominent in the elderly, being anxiety, irritability and physical symptoms more significant indicators of elderly depressive states. Depression in the elderly is essentially heterogeneous and has a multifactorial etiopathogenesis (Fig. 1): this has contributed to its underrecognition, underestimation and undertreatment. The "atypical" clinical presentation of depression in the elderly as somatic symptoms, anxiety, changes in functional ability, loss of capacity to enjoy life or loss of interest in usual activities, can be misleading for the clinician and masks an underlying mood disorder. Even "pseudodementia" is clinically important since it may result in failure to recognize and treat either depression or dementia.*

*Comorbidity with a physical illness such as cardiovascular disease or other psychiatric symptoms (e.g. anxiety) is frequent in late-life depression, and the presence of one or more medical illnesses may influence the diagnosis of depression; moreover, it represents a negative prognostic factor for response to antidepressant therapy.*

*The pharmacological management of depression in late life is complicated by physiological changes associated with aging (Fig. 2), higher sensitivity to develop side-effects, concomitant medical disorders with drug-drug interaction phenomena and compliance problems. These factors need to be carefully taken into account when selecting antidepressants for the treatment of depressive states in the elderly. Antidepressants are as effective in the elderly as they are earlier in life. The development of newer antidepressants has focused on compounds that are better tolerated, with reduced unwanted effects and more likely to be used in long-term treatment. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), Serotonergic/Noradrenergic Reuptake Inhibitors (SNRI), (e.g. venlafaxine) and Noradrenergic/Serotonergic Specific Antagonist (NaSSA), (e.g. mirtazapine), show a more favourable side-effects profile and appear to be more suitable for the treatment of elderly depression. In selecting the appropriate treatment, the physician should take account of concomitant illnesses and current therapies, choosing an agent with a simple once-daily regimen and a larger pharmacodynamic and therapeutic spectrum (e.g. on depressive and anxiety symptoms).*

*However, a comprehensive management of elderly depressive states should include not only the physician, but also a psychological and psychosocial support, which appears important to explore stressors for depression and to educate patients and their families about depressive illness and its treatment.*

### Introduzione

La depressione è un disturbo comune, ad andamento spesso cronico e gravato da un'elevata comorbidità con altre patologie mediche e psichiatriche. Uno studio sulla popolazione degli Stati Uniti ha riportato che l'incidenza della Depressione Maggiore, in un

periodo di 6 mesi, è di circa l'1-3%, mentre nel corso della vita è di circa il 15% ed ha, nelle donne, una prevalenza doppia rispetto agli uomini. L'età media dell'esordio del disturbo è di 40 anni circa ed il 50% di tutti i pazienti presenta un esordio tra i 20 e i 50 anni. La frequenza della depressione varia con l'età con una modalità gaussiana iniziando ad incrementa-

re nell'adolescenza sino ad un picco nell'età media per poi decrescere. Tuttavia, di recente, alcuni studi epidemiologici hanno messo in evidenza un incremento dei tassi di depressione nella popolazione di età superiore ai 65 anni<sup>1</sup>, suggerendo che gli anziani rappresentino un sottogruppo maggiormente esposto al rischio di incorrere in tale disturbo. I dati di prevalenza della depressione senile appaiono contraddittori, poiché è necessario considerare i fattori complicanti la diagnosi, quali la frequente presenza di coesistenti malattie mediche, l'uso di un numero maggiore di farmaci o l'aumentata suscettibilità al deterioramento delle funzioni cognitive. Nell'*Epidemiologic Catchment Area Study* (ECA) il tasso di prevalenza ad 1 mese dell'episodio di Depressione Maggiore negli individui di 65 anni o più è stato dello 0,7%, mentre per la Distimia è stato dell'1,8%<sup>2</sup>. La prevalenza delle forme depressive "sottosoglia" o delle forme "subsindromiche", che non soddisfano pienamente i criteri per un Episodio Depressivo Maggiore, è anch'essa significativa, variando dal 15 al 30%. Come nel giovane, anche nell'anziano il sesso femminile sembra conferire maggiore suscettibilità al disturbo; ciò è verosimilmente attribuibile al fatto che le donne verbalizzano più facilmente la presenza di sintomi depressivi.

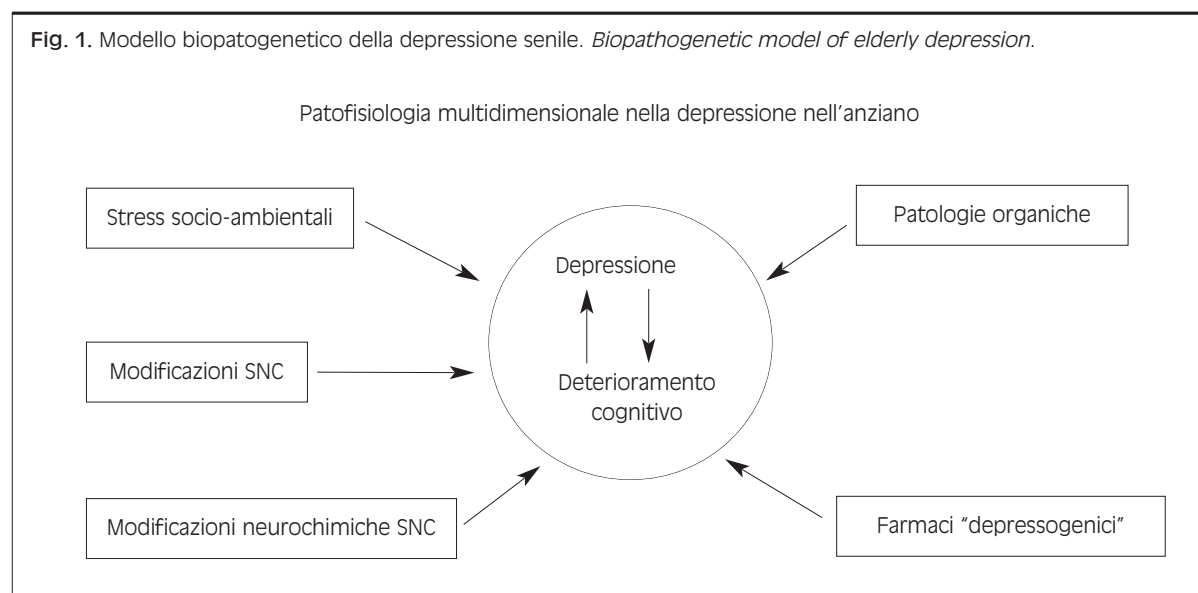
La sottostima della prevalenza della depressione nell'anziano pone quindi specifici problemi diagnostici soprattutto per le peculiarità delle sue manifestazioni cliniche, differenti rispetto a quelle tipiche dell'età adulta, il che sottolinea la necessità di un attento *assessment* del paziente anziano anche ai fini dell'impostazione di un tempestivo trattamento.

## Correlati biologici e psicosociali della depressione nell'anziano

La depressione ad insorgenza nell'anziano appare in genere meno correlata alla predisposizione genetica del paziente, che solitamente non presenta familiarità per disturbi dell'umore, mentre sarebbero più importanti nel determinarne l'esordio eventi psicosociali, patologie fisiche associate, oltre che fisiologici processi di invecchiamento del Sistema Nervoso Centrale ed endocrino (Fig. 1).

La maggioranza degli studi sulla depressione ad esordio tardivo evidenzia come il *background* socio-economico sia fondamentale nel determinare la patologia psichiatrica senile. La conclusione della fase lavorativa della vita, il ridimensionamento delle disponibilità economiche, la maggior disponibilità di tempo libero, sono stati visti come elementi destabilizzanti e potenzialmente scatenanti quadri sintomatologici depressivi. Gli eventi stressanti psicosociali non rappresentano elementi causali unici e sufficienti per la comparsa di depressione nell'anziano; sono altresì riconosciute importanti concause quali i disturbi internistici o neurologici, in particolare alterazioni cerebrovascolari. Inoltre, anche in assenza di un disturbo di rilievo clinico, l'invecchiamento cerebrale rappresenterebbe un importante fattore di rischio: l'osservazione che nel cervello del paziente depresso di qualunque età e in quello dell'anziano non depresso esistono alterazioni simili ha suggerito che l'invecchiamento cerebrale in sé possa predisporre alla depressione. Queste caratteristiche comuni sono la ridotta latenza del sonno REM, l'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, la ridotta concentrazione cerebrale di neurotrasmettitori mo-

Fig. 1. Modello biopatogenetico della depressione senile. *Biopathogenetic model of elderly depression.*



noaminergici e la riduzione dei siti di legame della serotonina, nonché dei siti di legame dei recettori beta-adrenergici nella corteccia frontale.

Alcune alterazioni morfologiche evidenziabili con le tecniche di *neuroimaging* sembrano caratterizzare la depressione ad esordio tardivo. Le indagini eseguite con Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) hanno fornito dati significativi sulla correlazione tra depressione del senium e le alterazioni cerebrovascolari, da quelle minime fino alla leucoencefalopatia. Gli studi con la Tomografia Computerizzata (TC) hanno da tempo evidenziato che i cambiamenti strutturali del cervello, per quanto comuni nell'anziano, quali l'atrofia corticale progressiva<sup>3</sup> e l'ampliamento dei ventricoli cerebrali, sarebbero specificamente associati con la depressione dell'età involutiva, che secondo le ricerche RMN risulterebbe a sua volta associata anche alla leucoencefalopatia.

L'associazione fra depressione e patologie neurologiche degenerative è nota da anni. La depressione può essere infatti un segno precoce di diverse patologie quali la demenza di Alzheimer (AD), la demenza fronto-temporale, il morbo di Parkinson (PD) e le demenze sottocorticali. Lo sviluppo di depressione in caso di demenza è un'eventualità piuttosto frequente; la prevalenza, peraltro, varia nei diversi studi in esame ed è inversamente proporzionale alla gravità della demenza. Essa è frequente nelle fasi iniziali di lieve o media gravità e tende a scomparire con l'aggravamento dei deficit cognitivi. Peraltro con l'aggravarsi del quadro è sempre più difficile discriminare tra i sintomi depressivi ed i sintomi demenziali: l'impoverimento dell'affettività e del linguaggio, il rallentamento psicomotorio, la difficoltà di concentrazione, la diminuzione degli interessi e delle attività, l'insonnia, l'apatia e i sintomi vegetativi risultano poco utili, essendo presenti in entrambe le situazioni. Più indicativi per determinare l'esistenza di un quadro depressivo sono la presenza specifica di umore deflesso, l'irritabilità, le idee o i deliri di colpa e rovina, di autosvalutazione e l'ideazione di morte ed autolesiva.

### **Atipicità della presentazione clinica della depressione dell'anziano**

Da un punto di vista non solo clinico, ma anche epidemiologico, è fondamentale tenere conto del fatto che la depressione senile si presenta, nella maggior parte dei casi, in comorbidità, che rappresenta uno dei fattori che complicano l'inquadramento diagnostico rendendone "atipica" la presentazione clinica. L'umore depresso e la perdita di interesse o di piacere rappresentano i sintomi chiave della depressione, ma nell'anziano essi sono più spesso interpretati come una normale conseguenza dell'invecchiamento,

dell'impoverimento delle relazioni, dei problemi socioeconomici o di malattie fisiche concomitanti. Altri sintomi spesso sottovalutati nell'anziano, perché ritenuti "fisiologici" nell'invecchiamento, sono l'energia e l'insonnia.

L'ansia è un sintomo comune in corso di depressione, verificandosi frequentemente anche nel giovane<sup>4</sup>. Nell'anziano sintomi ansiosi si presentano in comorbidità con la depressione nel 60-90% dei soggetti e si correlano ad una maggiore gravità dei sintomi depressivi<sup>5</sup>.

Il sistema diagnostico attualmente usato, il DSM IV-TR, non identifica caratteristiche cliniche che possano specificamente differenziare la depressione nell'anziano da quella degli adulti più giovani<sup>6</sup>. Frequentemente nell'anziano ci si imbatte in una sintomatologia che rimanda ad una patologia organica, occultando, di fatto, il nucleo affettivo (depressione mascherata). Diversi studi mostrano come somatizzazioni, ansietà<sup>7</sup>, ipocondria ed ideazione suicidaria siano aspetti tipici della depressione dell'anziano. Anche in uno studio recentemente condotto dal gruppo di Altamura (2004)<sup>8</sup> è emerso che la depressione senile ha una peculiare presentazione clinica. L'"appiattimento affettivo" e l'apatia sembrano essere le caratteristiche cliniche che meglio descrivono la patologia depressiva nell'anziano. L'apatia apparirebbe non solo un sintomo correlato ad una maggiore compromissione organica cerebrale, ma anche un fattore prognostico negativo della risposta al trattamento farmacologico. In questo lavoro, lo studio dell'andamento clinico delle forme depressive del paziente anziano ha infatti messo in luce che la risposta al trattamento farmacologico risulta peggiore nei pazienti che presentano quadri neurodegenerativi, rispetto al gruppo di controllo.

La depressione senile è frequentemente complicata da condotte autolesive il cui rischio cresce parallelamente con l'età in soggetti depressi. Il suicidio in popolazioni di anziani senza una diagnosi psichiatrica appare infatti un'evenienza rara<sup>9</sup>. Negli Stati Uniti è stato stimato che dei suicidi completati l'81% debba attribuirsi a uomini di età superiore ai 65 anni. Studi condotti in Europa hanno messo in evidenza tra i fattori di rischio suicidario soprattutto l'età avanzata ed il sesso maschile. Un problema critico è che i fattori di rischio che influenzano le condotte autolesive nella popolazione anziana sono diversi da quelli della popolazione giovane. L'individuazione di tali fattori di rischio ed in particolare la presenza di un disturbo dell'umore, lo scarso supporto medico, l'isolamento sociale, la recente perdita di un coniuge, la comorbidità con patologie fisiche croniche o l'abuso di sostanze, permetterebbe una diagnosi precoce ed una migliore prevenzione.

Infine la compromissione del funzionamento è un criterio diagnostico fondamentale nella Depressione

Maggiore che, nell'anziano che ha cessato la propria attività lavorativa e ridotto le proprie interazioni sociali, spesso non viene erroneamente considerato, contribuendo con gli altri ad un mancato riconoscimento di forme depressive che invece richiederebbero un trattamento. Questo concetto è importante sia considerato anche per le forme "sottosoglia" che a fronte di una minore gravità del quadro sintomatologico sono associate ad elevati tassi di disabilità ed influenzano gli elevati costi sociali della depressione geriatrica.

### **Pseudodemenza depressiva e demenza: l'importanza dell'assessment neuropsicologico**

Numerose evidenze suggeriscono che la depressione nell'anziano sia associata frequentemente ad impoverimento cognitivo. Il DSM-IV-TR indica con il termine "pseudodemenza" la presenza di *impairment* cognitivi reversibili dovuti all'Episodio Depressivo Maggiore e avverte come, soprattutto nel paziente anziano, sia problematico distinguere l'origine di questi sintomi.

Il disturbo depressivo è spesso di per sé causa di deficit cognitivi. Negli anziani, un sintomo piuttosto frequente in corso di depressione è rappresentato dal deficit di attenzione, che viene vissuto e descritto dal paziente come un disturbo di memoria e che può essere evidenziato nel 25% dei pazienti in corso di Episodio Depressivo, ma che si risolve alla remissione del quadro psichiatrico. Il 50% di questi pazienti mostra alla somministrazione del *Mini Mental State Examination* (MMSE) punteggi inferiori a 24/30 prima del trattamento antidepressivo e superiori ai 27/30 dopo risposta al trattamento. Dati recenti indicano che almeno una parte di questi deficit può essere interpretato come un disturbo delle funzioni corticali frontali.

Le prestazioni dei pazienti alle prove testistiche riflettono il rallentamento psicomotorio, che viene manifestato principalmente come prestazioni patologiche alle prove di attenzione e di memoria. I pazienti depressi raggiungono la loro migliore *performance* dopo un determinato tempo di latenza (fenomeno dello *slow-start*), mentre i pazienti dementi utilizzano al meglio la concentrazione e la motivazione nelle prime fasi dell'*assessment*, per poi peggiorare in quelle successive. Variabili che influenzano negativamente le valutazioni dei pazienti depressi possono essere considerate la carenza di autostima e la tendenza ad autosvalutarsi; essi infatti vivono le loro prestazioni come peggiori di quanto siano in realtà. In generale, i pazienti depressi offrono prestazioni migliori nelle prove che non presentano una scadenza temporale, poiché viene meno la pressione dovuta ai limiti di tempo. La prestazione viene influenzata anche dall'abilità dell'esaminatore a prendersi cura

del paziente in una situazione che egli vive come stressante e nell'evitare che i test assumano un carattere competitivo.

I pazienti con demenza all'esordio possono presentare prestazioni patologiche alle prove non solo di attenzione e di memoria, ma anche di linguaggio e di abilità visuo-spaziali. Spesso l'orientamento è compromesso, inizialmente e in maggior misura quello temporale, successivamente anche quello spaziale e quindi quello autobiografico. Le prestazioni ai test tendono a peggiorare nel corso del tempo, con l'avanzare della malattia; anche se talora non vi è un'esatta corrispondenza tra il peggioramento alle prove psicometriche e il funzionamento del paziente nel quotidiano.

La diagnosi differenziale tra esordio di una demenza in un paziente anziano e pseudodemenza depressiva può essere molto difficile.

Nella fase preclinica delle demenze, infatti, si manifestano con elevata prevalenza sintomi depressivi di moderata entità concomitanti a disturbi cognitivi lievi, prevalentemente mnestici. Viceversa, pazienti che nell'ambito di una depressione mostrano chiaramente un minor rendimento cognitivo, presentano un maggior rischio di sviluppare successivamente un deterioramento cognitivo su base organica.

Come già detto, sintomi depressivi, inoltre, possono accompagnare o complicare la malattia di Alzheimer manifesta, specie nelle prime fasi. Spesso, con il peggiorare del processo dementigeno, si ha una remissione anche totale dei sintomi depressivi, presumibilmente in seguito alla perdita della capacità di giudizio del paziente.

La diagnosi differenziale si avvale prevalentemente di valutazioni seriate dei deficit cognitivi e dei sintomi depressivi e da un'attenta anamnesi neuropsicologica. È necessario impostare una terapia adeguata con antidepressivi e, qualora il quadro vada incontro a remissione, valutare il peggioramento o la risoluzione dei deficit cognitivi. Questi ultimi, nell'ambito del processo dementigeno, sono comunque per natura progressivi e non traggono alcun beneficio dalla terapia antidepressiva.

### **Trattamento farmacologico della depressione nell'anziano**

Le linee guida per il trattamento del paziente anziano con depressione seguono quelle adottate per gli individui più giovani, con poche evidenti eccezioni. L'eterogeneità della depressione senile, tuttavia, rende fondamentale nel paziente geriatrico, ancor più che nel giovane, la necessità di un'individualizzazione del trattamento. Come la comorbilità complica la diagnosi delle depressioni senili, allo stesso modo essa è un fattore che spesso posticipa l'inizio di un trattamento farmacologico adeguato. Nel passato, si è

spesso messa in secondo piano l'importanza del trattamento antidepressivo nel paziente anziano affetto da patologie mediche concomitanti, che rappresentavano il primo e spesso l'unico obiettivo del trattamento. In realtà, la gravità della patologia medica concomitante rappresenta una valida indicazione al trattamento antidepressivo, che in molti studi si è rivelato essere un fattore prognostico positivo anche per l'*outcome* della patologia medica stessa.

Come principio generale è ragionevole pensare che la maggior parte dei pazienti più anziani, in relazione alla modificazione dei parametri fisiologici e farmacocinetici (Fig. 2), sia probabilmente più sensibile sia alle terapie con farmaci antidepressivi che ai loro effetti collaterali. Inoltre, i pazienti più anziani con depressione, che presentano anche disturbi cerebrovascolari o neurodegenerazione, possono essere più sensibili agli effetti neurotossici dei farmaci antidepressivi; infine, quelli che assumono politerapie sono a più alto rischio di effetti collaterali e di interazioni farmacologiche potenzialmente tossiche.

A causa dell'aumentata vulnerabilità delle persone più anziane agli effetti indesiderati dei farmaci antidepressivi, la tollerabilità rappresenta un'importante determinante nella scelta farmacologica<sup>10</sup>. Una scelta adeguata del farmaco migliora, quindi, la *compliance* del paziente e di conseguenza aumenta le probabilità di successo anche nel trattamento a lungo-termine, che si rivela fondamentale per la prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze depressive.

Il clinico dovrebbe iniziare la terapia con basse dosi, in particolare con gli antidepressivi triciclici (TCAs),

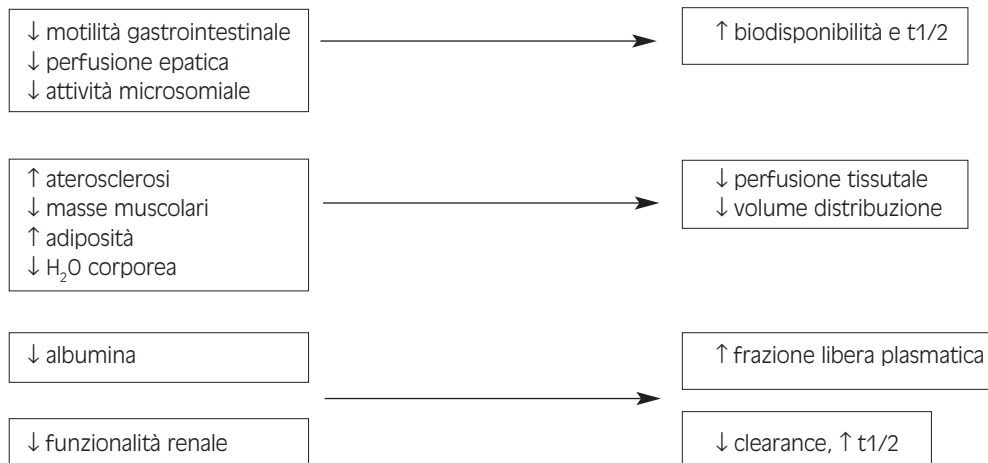
ed aumentare gradualmente il dosaggio monitorando sia gli effetti avversi che le possibili interazioni con farmaci assunti dal paziente per la presenza di patologie mediche concomitanti. Nel paziente anziano si è inoltre osservato un prolungamento della latenza di risposta al farmaco antidepressivo, soprattutto se il soggetto ha avuto numerosi episodi depressivi pregressi; infatti per una risposta terapeutica sono generalmente necessarie dalle 8 alle 12 settimane, in confronto alle 6-8 settimane osservate nei pazienti più giovani<sup>10</sup>.

Gli studi clinici sino ad oggi condotti non dimostrano differenze significative tra composti delle varie classi di antidepressivi (TCAs, SSRI, IMAO, antidepressivi "atipici")<sup>10</sup>, pertanto appare più ragionevole selezionare l'antidepressivo basandosi sul profilo di tollerabilità delle diverse molecole, sulla precedente esperienza e risposta personale del paziente. Secondo alcuni Autori<sup>10</sup> gli SSRI sono gli antidepressivi di prima scelta nel trattamento della depressione tardiva, anche per i pazienti con depressione grave ed ospedalizzati. Nel caso in cui non vi sia una soddisfacente risposta farmacologica, come nel giovane, è necessario valutare l'opportunità di una modificazione della terapia, scegliendo un altro composto appartenente alla medesima classe o ad una classe differente<sup>10</sup>. Al proposito è da notare che sino ad oggi sono stati condotti pochi studi sulle depressioni resistenti dell'anziano e, quindi, sono scarse le linee guida per la gestione di questi casi.

Come per i pazienti più giovani, anche nei soggetti anziani, è prevista una terapia di mantenimento, in genere con la prosecuzione del trattamento al dosaggio con il quale si è ottenuta una risposta terapeutica.

Fig. 2. Modificazione dei parametri fisiologici e farmacocinetici nell'anziano. *Physiological and pharmacokinetic changes in the elderly.*

#### Parametri fisiologici e farmacocinetici nell'anziano



### ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (TCAs)

Sono pochi gli studi controllati che hanno valutato l'efficacia dei TCAs in pazienti anziani depressi; alcuni di questi, condotti su piccoli campioni di soggetti di età superiore ai 60 anni, hanno sottolineato la superiorità di composti quali l'imipramina, l'amitriptilina e la nortriptilina rispetto al placebo<sup>11</sup>. L'uso di TCAs nei pazienti anziani è in genere controindicato a causa della frequente comparsa di effetti collaterali di tipo anticolinergico e di ipotensione ortostatica. Le amine secondarie, come la nortriptilina e la desipramina, presentano tali effetti avversi, anche se in modo meno marcato rispetto alle amine terziarie, come l'imipramina e l'amitriptilina. Gli effetti centrali anticolinergici comprendono: disorientamento, perdita di memoria, confusione. A dosi basse questi effetti collaterali non rappresentano un serio problema per i pazienti più anziani (anche se in quelli particolarmente anziani possono interferire in modo significativo con le attività della vita quotidiana); a dosi più elevate, o quando i TCAs vengono somministrati insieme ad altri farmaci con effetti anticolinergici, sono possibili situazioni di delirium. Gli effetti collaterali di tipo anticolinergico sono particolarmente importanti nei pazienti anziani con depressione e concomitante demenza, potendo presentare un aggravamento dei sintomi demenziali anche a dosi terapeutiche dell'antidepressivo. Studi clinici condotti su pazienti depressi con malattia di Parkinson hanno evidenziato un miglioramento del tono dell'umore dopo trattamento antidepressivo. Le proprietà anticolinergiche dei TCAs possono migliorare in parte i sintomi motori, anche se il blocco anticolinergico può esacerbare alcuni dei sintomi della demenza che accompagna talvolta la malattia di Parkinson nelle fasi avanzate.

### INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRIs)

L'introduzione degli SSRIs negli anni '90 è stata fondamentale per i pazienti anziani depressi<sup>6</sup>. A fronte di un'efficacia sovrapponibile, a differenza dei TCAs, gli SSRIs non hanno effetti cardi tossici, anticolinergici e sedativi ed hanno un minore effetto tossico anche nel sovradosaggio<sup>11 12</sup>. Non sembrano esservi differenze significative nell'efficacia antidepressiva tra i diversi SSRIs.

Anche se esistono differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche tra i diversi SSRIs, non è chiaro se queste influenzino la risposta terapeutica o il profilo di tollerabilità<sup>13</sup>. Gli SSRIs possono causare agitazione, insonnia o disturbi della funzionalità gastrointestinale, ma questi effetti collaterali sono blandi e spesso transitori. Va tuttavia segnalato che, nonostante non causino compromissione a livello cognitivo, il loro uso è stato associato alla comparsa di sintomi confusionali in alcuni soggetti anziani, con una modalità dose-dipendente; tale effetto appare comunque

controverso, poiché in alcuni studi è stata invece dimostrata un'efficacia sulla cognitivtà.

Tra gli SSRIs, la paroxetina ha spiccate proprietà anticolinergiche<sup>13</sup>, sebbene non esista nessun dato che dimostri che questi effetti interferiscano con la funzione cognitiva nei pazienti affetti da demenza con depressione.

In uno studio che valutava l'efficacia della paroxetina in confronto alla fluoxetina, su un campione di pazienti anziani depressi, si è evidenziato che dopo 6 settimane di trattamento i punteggi della HAM-D e della MADRS si riducevano significativamente in entrambi i gruppi di trattamento, anche se il miglioramento dei sintomi depressivi si osservava più precocemente tra i soggetti trattati con paroxetina. In questo stesso gruppo di soggetti vi era inoltre un più rapido e più significativo miglioramento dei sintomi cognitivi.

È probabile che la capacità degli SSRIs di migliorare la funzione cognitiva nei pazienti anziani con depressione e demenza possa dipendere in parte dalla gravità della demenza. Nelle fasi iniziali della demenza, nelle quali la maggior parte delle funzioni cognitive e comportamentali sono conservate, questi farmaci possono essere piuttosto utili sia per l'umore che per la cognitivtà; nelle fasi più avanzate, quando vi è una compromissione maggiore, gli SSRIs avranno invece un effetto minimo sulla cognitivtà.

Sono disponibili pochi dati riguardo l'efficacia e la sicurezza delle terapie antidepressive nella malattia di Parkinson. Dal momento che gli SSRIs possono diminuire la dopamina a livello del sistema nervoso centrale<sup>13</sup>, e potenzialmente peggiorare i sintomi motori, non dovrebbero probabilmente essere usati come antidepressivi di prima scelta per questi pazienti.

### INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA E NORADRENALINA (SNRIs)

Questo gruppo di farmaci comprende la venlafaxina, la duloxetina e il milnacipram.

La venlafaxina RP (rilascio prolungato) è efficace nel trattamento della depressione senile, specie se accompagnata da sintomi d'ansia<sup>14</sup>. La venlafaxina è dotata di un buon profilo di tollerabilità, il che rende questo composto una scelta particolarmente adeguata per il paziente anziano.

In un recente studio osservazionale condotto su 1214 pazienti anziani (> 60 anni), venlafaxina RP (capsule a rilascio prolungato) al dosaggio di 75 mg/die con incrementi fino a 150 mg/die, ha dimostrato di ottenere la remissione clinica nel 70,2% dei pazienti e una risposta nell'83,2% dei pazienti. Solo il 4% dei pazienti trattati ha riportato eventi avversi. Gli autori concludono che venlafaxina a rilascio prolungato è efficace e sicura nel trattamento della depressione nel paziente anziano. A differenza degli SSRI e degli altri SNRI con la venlafaxina si ha la possibilità di incrementare il do-

saggio (da 75 a 225 mg) per ottenere una maggiore efficacia clinica. Rappresenta inoltre un'utile strategia di *augmentation*, nei casi in cui la risposta ai soli SSRI non sia stata soddisfacente<sup>16</sup>, così come nelle forme depressive con manifestazioni atipiche.

#### ALTRI ANTIDEPRESSIVI

Questo gruppo di farmaci comprende la mirtazapina (NaSSA: inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina specifici), la reboxetina (NARI: inibitori della ricaptazione della noradrenalina), la mianserina ed il trazodone. Ognuno di questi farmaci è efficace come antidepressivo, anche se gli studi clinici disponibili sui pazienti anziani sono in numero inferiore rispetto a quelli effettuati con gli altri antidepressivi. Il principale vantaggio di questi farmaci è la relativa assenza di significative interazioni con altri farmaci psicotropi.

La *mirtazapina* agisce attraverso il blocco dei recettori alfa-2 presinaptici, favorendo il *releasing* di serotonina e noradrenalina. Il primo studio sull'efficacia di tale composto in pazienti anziani depressi mostrava una superiorità della mirtazapina rispetto al placebo ed un'efficacia sovrapponibile a quella del trazodone, ma una migliore tollerabilità. In uno studio successivo, la mirtazapina ha mostrato un'efficacia sovrapponibile alla paroxetina in pazienti geriatriche con depressione maggiore<sup>17</sup>. Dato che il profilo farmacocinetico della mirtazapina è correlato al genere ed all'età è suggerita nell'anziano una riduzione del dosaggio. Disfunzioni epatiche e renali possono causare una riduzione dal 30% al 50% nella clearance del farmaco.

La *reboxetina* è un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina. Per tale composto è stata evidenziata nell'anziano un'efficacia sovrapponibile a quella dei TCA nel trattamento dei sintomi depressivi, sebbene la tollerabilità sia talora scarsa per gli effetti collaterali a livello cardiaco (aritmie), che ne suggeriscono un cauto impiego nell'anziano<sup>11</sup>.

Altri antidepressivi come la mianserina ed il trazodone<sup>18</sup> sono stati utilizzati con successo soprattutto nelle sindromi miste ansioso-depressive. Essi possono produrre un significativo miglioramento dei sintomi depressivi e d'ansia oltre a ridurre le lamentele somatiche ed i disturbi del sonno. Il profilo di tollerabilità di questi composti è più favorevole rispetto a quello dei triciclici, sebbene la mianserina ed il trazodone possano indurre ipotensione ortostatica.

### Cenni di psicoterapia della depressione dell'anziano

Un approccio psicologico nelle forme depressive senili può rappresentare un'alternativa alla terapia psicofarmacologica od integrarsi ad essa, per quanto pochi studi siano stati sino ad oggi pubblicati su tale argo-

mento. Tra le diverse psicoterapie quella cognitivo-comportamentale ed interpersonale sembrano essere quelle più indicate nell'anziano, con una risposta soddisfacente e sovrapponibile a quella riscontrata nei soggetti più giovani<sup>19 20</sup>. Nell'anziano, in misura forse maggiore che nel giovane, un'integrazione di terapia psicofarmacologica e di psicoterapia appare essere l'approccio più idoneo per la possibilità di agire sia sui fattori biologici che su quelli ambientali che, sinergicamente, contribuiscono alla complessa etiopatogenesi del disturbo depressivo ad esordio in età geriatrica. La terapia integrata sembra inoltre migliorare significativamente l'adesione al trattamento, che nel paziente anziano può essere deficitaria per la concomitanza di patologie mediche e la necessità di politerapie<sup>20</sup>. Ulteriori studi sono quindi necessari per valutare l'efficacia di un approccio psicologico al paziente anziano depresso sia nelle forme conclamate che sottosoglia.

### Conclusioni

La depressione ad insorgenza tardiva rappresenta un'evenienza clinica frequente, nonostante sia sotto-diagnosticata e di conseguenza non trattata. Ciò è verosimilmente attribuibile ad un'eterogeneità che si riflette in una presentazione clinica più spesso "atipica", oltre che alla possibilità di manifestazioni "sottosoglia" o "subsindromiche". La diagnosi ed il trattamento della depressione senile risultano inoltre entrambi complicati dalla frequente comorbidità sia con patologie mediche (ad esempio le malattie cardiovascolari) che con altri disturbi psichiatrici (come l'ansia). La presenza in comorbidità di un altro disturbo rappresenta, infatti, un fattore prognostico negativo per la risposta alla terapia antidepressiva e talora limita la scelta del farmaco<sup>10</sup>.

Un altro aspetto importante che deve essere attentamente esaminato nell'anziano, è la presenza o meno di un decadimento cognitivo, che può complicare il riconoscimento ed il decorso del coesistente disturbo dell'umore, oltre che influire significativamente sulla compliance. Evidenze attuali suggeriscono, infatti, che la depressione senile, rispetto a quella del giovane, sia più spesso associata all'impoverimento cognitivo reversibile (deficit di attenzione, di memoria anterograda e rallentamento psicomotorio), che caratterizza la "pseudodemenza depressiva". Questa, infatti, nell'anziano tende ad assumere caratteristiche di maggiore gravità e rende necessaria un'accurata diagnosi differenziale rispetto ad altri disturbi neurodegenerativi.

Diversi studi presenti in letteratura hanno preso in considerazione le correlazioni tra sindromi depressive e organicità nel paziente anziano<sup>8 21</sup>. Numerosi dati supportano, ad esempio, l'ipotesi di un possibile ruolo della depressione senile nel determinare l'*outcome* nella malattia di Alzheimer (AD)<sup>22</sup>. L'ipotesi che i di-

sturbi depressivi costituiscano fattori di rischio o possano persino predisporre all'insorgenza della malattia di Alzheimer o di altri tipi di demenze è sostenuta dal riscontro che una sintomatologia depressiva, insorta molto prima rispetto all'insorgenza di una demenza, aumenta enormemente il rischio di sviluppare AD. Sembra inoltre che la presenza di sintomatologia depressiva nella demenza vascolare sia superiore rispetto all'AD<sup>23</sup>. Questi dati suggeriscono quindi l'importanza di un preciso inquadramento diagnostico ed eventualmente di un trattamento farmacologico specifico. Gli antidepressivi appaiono efficaci nel trattamento della depressione dell'anziano così come nel soggetto più giovane. L'anziano, tuttavia, è più sensibile agli effetti collaterali dei farmaci; di conseguenza, fra le mo-

lecole disponibili, gli SSRI e gli antidepressivi di nuova generazione come la venlafaxina sono verosimilmente quelli di prima scelta nella terapia della depressione senile, grazie al migliore profilo di tollerabilità. Inoltre il duplice meccanismo d'azione della venlafaxina risulta particolarmente interessante nell'anziano, poiché il potenziamento della stimolazione noradrenergica può migliorare le funzioni cognitive, in particolare i deficit dell'attenzione e della memoria. Una corretta gestione del paziente geriatrico depresso dovrebbe tuttavia prevedere un approccio multidisciplinare che includa, oltre al trattamento farmacologico, un supporto psicologico ed ambientale coinvolgendo altre figure assistenziali e mediche oltre allo psichiatra.

## Bibliografia

- 1 Kessler RC, Foster C, Webster PS, House JS. *The relationship between age and depressive symptoms in two national surveys*. Psychol Aging 1992;7:119-26.
- 2 Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, et al. *One-month prevalence of mental disorders in the United States and sociodemographic characteristics: The Epidemiologic Catchment Area study*. Acta Psychiatr Scand 1993;88:35-47.
- 3 Krishnan KR. *Neuroanatomic substrates of depression in the elderly*. J Geriatr Psychiatry Neurol 1993;6:39-58.
- 4 Levine J, Cole DP, Chengappa KN, Gershon S. *Anxiety disorders and major depression, together or apart*. Depress Anxiety 2001;14:94-104.
- 5 Tylee A, Gastpar M, Lèpine JP, Mendlewicz J. *Identification of depressed patient types in the community and their treatment needs: findings from the DEPRES II (Depression Research in European Society II) survey*. DEPRES Steering Committee. Int Clin Psychopharmacol 1999;14:153-65.
- 6 Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Bruce ML, et al. *Diagnosis and treatment of depression in late life*. Consensus statement update. JAMA 1997;278:1186-90.
- 7 Altamura AC. *Anxious-depressive syndromes in the elderly. Assessment, clinical course and treatment*. In: Racagni G, Smeraldi E, editors. *Anxious Depression: assessment and treatment*. New York: Raven Press 1987, p. 209-216.
- 8 Altamura AC, Bassetti R, Santini A, Frisoni GB, Mundo E. *Emotional withdrawal, CT abnormalities and drug response in late life depression*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:349-54.
- 9 Henriksson MM, Marttunen MJ, Isometsa ET, Heikkinen ME, Aro HM, Kuoppasalmi KI, et al. *Mental Disorders in elderly suicide*. Int Psychogeriatr 1995;7:275-86.
- 10 Montgomery SA, Beekman ATF, Sadavoy J, Salzman C, Thompson C, Zisook S, et al. *Consensus Statement on Depression in the elderly*. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 2000;2(Suppl 5):46-52.
- 11 Montgomery SA. *Therapy choices for late-life depression*. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 2000;2(Suppl 5):39-43.
- 12 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(Suppl 1):103-6.
- 13 Salzman C. *Heterogeneity of SSRI response*. Harv Rev Psychiatry 1996;4:215-7.
- 14 Staab JP, Evans DL. *Efficacy of venlafaxine in geriatric depression*. Depress Anxiety 2000;12(Suppl 1):63-8.
- 15 Cervera-Enguix S, Baca-Baldomero E, Garcia-Calvo C, Prieto-Lopez R; TESEO Study Group. *Depression in primary care: effectiveness of venlafaxine extended-release in elderly patients; Observational study*. Arch Gerontol Geriatr 2004;38:271-80.
- 16 Whyte EM, Basinski J, Farhi P, Dew MA, Begley A, Mulsant BH, et al. *Geriatric depression treatment in nonresponders to selective serotonin reuptake inhibitors*. J Clin Psychiatry 2004;65:1634-41.
- 17 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.
- 18 Altamura AC, Mauri MC, Rudas N, Carpinello B, Montanini R, Perini M, et al. *Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial*. Clin Neuropharmacol 1989;12(Suppl 1):25-37.
- 19 Koder DA, Brodaty H, Anstey KJ. *Cognitive therapy for depression in the elderly*. Int J Geriatr Psychiatry 1996;11:97-107.
- 20 Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, 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.
- 21 Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. *"Vascular depression" hypothesis*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:915-22.
- 22 van Reekum R, Binns M, Clarke D, Chayer C, Conn D, Herrmann N, et al. *Is late-life depression a predictor of Alzheimer's disease? Results from a historical cohort study*. Int J Geriatr Psychiatry 2005;20:80-2.
- 23 Sultzer DL, Levin HS, Mahler ME, High WM, Cummings JL. *A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease*. Am J Psychiatry 1993;150:1806-12.