

VI. SPECYFICZNE POPULACJE

*Lilian Thorpe, Diane K. Whitney, Stanley P. Kutcher, Sidney K. Kennedy
oraz CANMAT Depression Work Group*

Cel: Kanadyjskie Towarzystwo Psychiatryczne oraz Kanadyjski Zespół ds Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych uczestniczyły w tworzeniu klinicznych wskazówek leczenia zaburzeń depresyjnych dla psychiatrów.

Metoda: Tworzenie wskazówek było następujące: wychodząc z bazy danych dokonano przeglądu piśmiennictwa. Zastosowano zoperacjonalizowane kryteria oceny jakości wyników badań klinicznych, w rekomendacjach leczenia zawarto uzgodnione opinie klinicystów. Ten rozdział jest jednym z 7 rozdziałów ocenionych przez klinicystów. Tekst został poprawiony i zaakceptowany przez ekspertów krajowych i międzynarodowych.

Wyniki: Ten rozdział zawiera dane na temat częstości występowania, przebiegu i rezultatu depresji w specyficznych populacjach. Oceniono psychologiczne, farmakologiczne i inne terapie biologiczne dla poszczególnych grup: dzieci i młodzieży, osób starszych, kobiet w okresach cyklu reprodukcyjnego oraz specyficznych grup etniczno-kulturowych.

Wnioski: Duża depresja występuje w każdym wieku. W zasadzie jest więcej podobieństw niż różnic w obrazie klinicznym wśród różnych grup wiekowych, płci i grup kulturowych. Mniej danych istnieje na temat skuteczności leczenia w tych populacjach w porównaniu z pacjentami w średnim wieku, niemniej stwierdza się porównywalne efekty leczenia farmakologicznego, elektrowstrząsami i w niektórych przypadkach psychoterapii.

WSTĘP

Większość zaleceń w leczeniu zaburzeń nastroju powstaje w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych u chorych w średnim wieku. Tradycyjnie zalecenia te przenoszone są na specyficzne populacje takie jak: kobiety, dzieci i młodzież, osoby w podeszłym wieku oraz specyficzne grupy etniczno-kulturowe. Często informacje te nie opierały się na ocenie skuteczności terapii ani jej tolerancji i bezpieczeństwie.

Celem tego rozdziału jest krytyczna ocena dostępnych danych epidemiologicznych, klinicznych oraz opcji leczenia w tak wyodrębnionych grupach chorych.

GRUPY WIEKU

Z wiekiem wiąże się szereg specyficznych cech depresji, między innymi: różna częstość występowania w grupach wieku, różne cechy kliniczne, potrzeby usług zdrowotnych, tolerancja, bezpieczeństwo leków oraz skuteczność leczenia. Wskaźnik liczby samobójstw wśród młodych chorych, jak i wśród osób w podeszłym

wieku są podobne i różne niż u pacjentów w średnim wieku i ulegają zmianie z biegiem lat. Na przykład chociaż w ciągu ostatnich 20 lat wśród mężczyzn w podeszłym wieku (ponad 80 lat) jest najwyższy wskaźnik samobójstw w Kanadzie, to odnotowano redukcję samobójstw w całkowitej populacji ponad 65 lat (1). Samobójstwa rzadko popełniają dzieci poniżej 10 roku życia, obserwuje się znaczny wzrost samobójstw wśród 15-latków i młodzieży starszej, przy czym odsetek w tej grupie wieku w ciągu ostatnich 30 lat stale rośnie (2).

U osób bardzo młodych i w podeszłym wieku częściej występują i są bardziej nasilone objawy niepożądane farmakoterapii, co wynika z odmienności farmakokinetyki i farmakodynamiki leków w tych grupach wieku, a także od różnic biologicznych niedojrzałego i starzejącego się organizmu i mózgu człowieka.

DZIECI I MŁODZIEŻ

1. Jak często depresja występuje u dzieci i młodzieży?

Z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych częstość rozpowszechnienia depresji wśród dzieci do okresu dojrzewania mieści się pomiędzy 0,4% i 2,5% i jest równa w grupach płci (3).

Odsetek depresji wśród nastolatków i młodych osób dorosłych wynosi 5–10% i jest dwukrotnie większy wśród dziewcząt (4, 5). Podobne są dane kanadyjskie, u około 9% dziewcząt w wieku 15–19 lat (6, 7) występują depresje. Dane epidemiologiczne dotyczące występowania depresji i samobójstw przedstawia tabela 6.1.

2. Jaki jest zazwyczaj przebieg depresji dziecięcej?

Średnia długość dużego epizodu depresyjnego (MDE) w populacji klinicznej u dzieci i młodzieży wynosi 7 do 9 miesięcy (18). Podczas gdy u 90% młodzieży występuje w ciągu 2 lat remisja, to u części chorych depresja przybiera przebieg przewlekły. Nawroty u osób z remisją są częste. U dzieci i młodzieży często równocześnie z depresją występują zaburzenia lękowe, wyniszczające zaburzenia zachowania (disruptive behaviour disorder), nadużywanie substancji uzależniających. U młodzieży, u której obserwuje się podwójną depresję (duże zaburzenie depresyjne /MDD/ i dystymia), epizody depresyjne są dłuższe, cięższe, częściej współistnieją z innymi zaburzeniami, z nasilonymi tendencjami samobójczymi oraz większym upośledzeniem funkcjonowania społecznego, w porównaniu do osób, u których występują depresje MDD lub sama dystymia. Podwójne depresje również często inicjują zaburzenia dwubiegunowe. Poważny i wydłużony przebieg mają depresje ze współwystępującymi natręctwami (obsessive-compulsive disorder) (OCD) (8).

Pojawienie się dużej depresji w dzieciństwie czy w okresie dojrzewania jest zwiastunem nawracającej depresji w dalszym życiu, którą cechują wysokie wskaźniki kosztów opieki medycznej, towarzyszące choroby somatyczne, częste uzależnienia

Tabela 6.1. Podsumowanie różnic dotyczących depresji występujących w różnym wieku

Wiek	Cechy kliniczne	Epidemiologia	Odsetek samobójstw/100 000 (za 2)		
			wiek (lata)	meżczyźni kobiety	
Dzieci i młodzież	Mogą występować epizody przewlekające się, istotne jest upośledzenie funkcjonowania społecznego, w nauce. Zaburzenia poznawczej obniżona samoocena są czynnikami predykcyjnymi późniejszych	MDD do okresu pokwitania występują rzadko, ale w późniejszym okresie u dorosłych. Stosunek występowania dojrzewania podobnie często, jak nawrotów w grupach płci w dzieciństwie równy, ale w pokwitaniu częstsze u chłopców (2:1)	10-14 15-19	2.1 21.4	2.1 4.9
W podeszłym wieku	Objawy podobne jak u młodszych, ale większe trudności diagnostyczne z powodu występowania chorób somatycznych i częstszych zaburzeń poznawczych. Częściej obecne objawy somatyczne niż psychiczne, chorzy mniej chętnie uczestniczą w programach zdrowotnych. U znacznie starszych chorych więcej różnic w porównaniu z młodymi dorosłymi, niż u młodszych.	Odsetek depresji w populacji jest mniejszy, ale większy w instytucjach opiekuńczych i szpitalach. Częstsze są mianowicie depresje.	60-64 65-69 70-74 75-79 80-84 85-89 90+	21.8 18.9 20.9 25.0 24.1 36.5 29.1	7.3 5.7 5.3 4.3 3.9 2.6 2.4

oraz znaczne upośledzenie w pracy, życiu rodzinnym oraz społecznym (8, 11). Nastolatki znajdują się w grupie wysokiego ryzyka nawracających depresji, prawdopodobieństwo nawrotu po remisji objawów depresyjnych w ciągu 2 lat wynosi 40% i 70% w ciągu 5 lat. Osoby, u których obserwuje się nadal zaburzenia kognitywne i obniżoną samoocenę, są bardziej zagrożone nawrotami. Również u dzieci z konfliktowych rodzin wskaźniki nawrotów są wyższe niż u tych, u których atmosfera rodzinna jest dobra (9).

U 20–40% dzieci, u których pojawia się depresja przed okresem dojrzewania rozwija się w zaburzenie dwubiegunowe w ciągu 5 lat. Grupę tę cechuje często szybki rozwój zespołu depresyjnego, rodzinne obciążenie chorobą afektywną dwubiegunową, objawy psychotyczne podczas epizodu depresyjnego, indukowane przez leki stany hipomaniakalne (3). U nastolatków, atypowy obraz zaburzeń dwubiegunowych można błędnie rozpoznać jako schizofrenię, zaburzenia osobowości czy zaburzenia zachowania (niszczące) (4).

3. Jak skuteczna jest psychoterapia i farmakoterapia w leczeniu dzieci i młodzieży?

Wyniki badań leczenia zaburzeń depresyjnych u dzieci przed okresem dojrzewania są niedostateczne do opracowania standardu. Dostępne są jedynie wyniki dwóch badań dotyczących psychoterapii i kilka farmakoterapii u nastolatków.

Psychoterapia

Systematyczny przegląd wyłonił 6 randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) terapii poznawczo-behawioralnej (CBT) u chorych w wieku od 8 do 19 lat. Przegląd ten (12) wskazuje na przydatność CBT w leczeniu umiarkowanej, ale nie poważnej, depresji u dzieci i młodzieży; podobne wnioski pochodzą z przeglądu leczenia w ciągu 10 lat (13). Niestety, nie ma randomizowanych prób porównujących CBT z farmakoterapią (12).

Wykazano także skuteczność terapii interpersonalnej (IPT) w tej samej grupie wiekowej (14). W porównaniu z CBT obydwie formy leczenia były skuteczne, poprawę obserwowano u 82% po IPT oraz u 59% po CBT (14). W 12-tygodniowym badaniu stosowania IPT wykazano znaczną poprawę objawów depresyjnych, funkcjonowania społecznego oraz umiejętności rozwiązywania problemów (15).

Chociaż istnieją dowody na związek rozwoju depresji u dzieci z sytuacją w rodzinie, to próby terapii rodzinnej nie dowiodły, by była ona skuteczna w redukowaniu objawów depresji (4). Zauważono również fakt, iż wiele dzieci z depresją pochodzi ze zdrowych rodzin (12) (tab. 6.2).

Tabela 6.2. Rekomendacja psychoterapii w depresjach u dzieci i młodzieży (patrz tab. 6.14)

1 rzutu	● CBT w łagodnie i średnio nasilonych (poziom 1), ale nie w ciężkich MDE
	● IPT w łagodnych do średnio nasilonych, ale nie w ciężkich MDE (poziom 2)

Farmakoterapia

Tak jak i w innych grupach wiekowych, leczeniu dzieci i młodzieży lekami przeciwdepresyjnymi powinny towarzyszyć działania psychoterapeutyczne, które obejmują psychoedukację, terapię indywidualną i rodzinną. Na dobór leku wskazują cechy zespołu depresyjnego, dane z wcześniejszego leczenia, dane o chorobach w rodzinie, profil działań ubocznych leków oraz ryzyko interakcji lekowych (16). Zalecane jest rozpoczynanie leczenia od małej dawki, aby wykluczyć reakcje alergiczne, należy ją zwiększać powoli do docelowej, której wielkość zależy od obserwowanej na bieżąco reakcji objawów i tolerancji leku.

Niewiele jest danych na temat farmakokinetyki i farmakodynamiki leków przeciwdepresyjnych u dzieci i młodzieży. W przeciwieństwie do osób dorosłych, poprawa kliniczna w młodszej populacji może się nie pojawić aż do 6–8 tygodnia leczenia, toteż niezbędne są dłuższe, niż w grupach dorosłych, badania (17).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Metaanaliza 12 RCT skuteczności TLPD u dzieci i młodzieży w wieku 6 – 18 lat przyniosła negatywne wyniki (18). Brak skuteczności TLPD może zależeć od czynników biologicznych tej populacji – niedojrzałości systemów neurotransmisji, szybkiego metabolizmu wątrobowego, wysokich poziomów ketosterydów u młodzieży oraz zmienności poziomów hormonów (18). Zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym występujące podczas leczenia TLPD są w tej grupie wieku szczególnie zagrożeniem (19).

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO). Nie ma metaanaliz dotyczących kontrolowanych placebo RCT, chociaż istnieją dowody na skuteczność działania IMAO pochodzące z kazuistik i prac przeglądowych (20). Ostrzeżenia dotyczące interakcji diety i innych leków z IMAO są szczególnie ważne w tej populacji (9, 17, 21).

Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SSRI). W 2 pierwszych RCT, fluoksetyna była istotnie bardziej skuteczna (u 56%) niż placebo (u 33%) (22). W drugim badaniu paroksetyna, ale nie imipramina, była skuteczniejsza niż placebo (odpowiednio 67%, 58% oraz 55%) (23). W serii badań otwartych sertralina okazała się skuteczna w depresjach zarówno u dzieci jak i młodzieży (24–26). Otwarte badania innych SSRI również wskazują na ich skuteczność (9, 13, 17).

Leki przeciwdepresyjne nowej generacji. Ograniczone są informacje na temat stosowania innych leków przeciwdepresyjnych w depresjach u dzieci i młodzieży.

Tabela 6.3. Leki w depresjach u dzieci i młodzieży (patrz tab. 6.14)

1 rzutu	fluoksetyna, paroksetyna (poziom 2)
2 rzutu	inne SSRI, nefazodon, wenlafaksyna (poziom 3)
3 rzutu	IMAO (poziom 3)
Nie zalecane	TLPD (poziom 1)

Tabela 6.4. Dawkowanie SSRI u pacjentów w wieku młodzieńczym

Lek	Dawki dobowe w mg			Długość leczenia niezbędna do oceny skuteczności
	początkowa	docelowa	rozpiętość dawek	
Citalopram	10	20	10–40	8 tyg.
Fluoksetyna	5	20	10–60	
Fluwoksamina	50	200	100–300	
Paroksetyna	10	20	20–40	
Sertralina	50	50	50–200	

Zachęcające wyniki uzyskano w niewielkich badaniach otwartych wenlafaksyny (27) i nefazodonu (28, 29), wymagają one potwierdzenia w dalszych badaniach. Przy współistnieniu zaburzenia uwagi z nadaktywnością (ADHD) i depresji można rozważyć stosowanie bupropionu lub wenlafaksyny (30) (tab. 6.3 i 6.4).

Terapia podtrzymująca

Niestety, badania oceniające leczenie podtrzymujące w tej grupie wiekowej jeszcze nie istnieją (jedna próba kliniczna przeprowadzana jest właśnie z sertralina). Dlatego klinicysta zmuszony jest polegać na własnym doświadczeniu klinicznym i dowodach o skuteczności działania leków w innych grupach wiekowych (patrz rozdział IV).

4. Czy terapia elektrowstrząsami (EW) jest opcją leczenia u dzieci i młodzieży?

Ostatnie badania oceniające EW u nastolatków w depresjach i w manii wskazują, że leczenie takie jest skuteczne i stosunkowo dobrze tolerowane (31, 32). Wskaźniki poprawy i profil działań niepożądanych są porównywalne z danymi uzyskanymi u osób dorosłych (33). Skąpe dane z badań stosowania EW u dzieci, jak również niewystarczające doświadczenie kliniczne nie pozwalają na ocenę stosowania EW u tych chorych. Toteż dostępna aktualna wiedza dopuszcza stosowanie EW u młodzieży w opornych na leczenie depresjach lub maniach, w nasilonych zaburzeniach i przy bezpośrednim zagrożeniu samobójstwem (34). W takich przypadkach rozsądnie jest zasięgnąć dodatkowej opinii drugiego psychiatry, nie zaangażowanego w proces leczenia danego pacjenta, należy również w takich przypadkach zebrać dokładne dane o przebiegu choroby, o schorzeniach somatycznych, przeprowadzić badanie stanu somatycznego. Przed zastosowaniem EW należy uzyskać zgodę od pacjenta po uprzednim wyjaśnieniu mu na czym polega terapia. Wskazówki odnośnie stosowania EW u dzieci i młodzieży są obecnie opracowywane przez Amerykańską Akademię Psychiatrii Dzieci i Młodzieży. Sugestie do stosowania EW są następujące:

1. Wybór środka znieczulającego: powszechnie stosuje się tiopental, metohexital oraz propofol (ze względu na krótsze napady u ludzi młodych). Jako środek rozluźniający mięśnie stosuje się często chlorek suksametonium.

2. Aparat do EW i dawkowanie: należy stosować aparaty emitujące prąd o krótkiej pulsacji, z falą niesinusoidalną. Ponieważ młodzi ludzie mają niski próg drgawkowy aparat musi pozwalać na stosowanie małych dawek.
3. Umieszczenie elektrod: nie ma danych wskazujących na korelację poprawy stanu chorego z umiejscowieniem elektrody. Jednostronne EW mogą być tak samo skuteczne i mogą przynieść mniej objawów ubocznych, ale obustronne EW mogą powodować szybszą poprawę. Należy zmienić zabiegi z obustronnych na jednostronne, jeżeli pacjent był zdezorientowany po EW lub też należy zastosować dwustronne EW, jeżeli po 6 do 8 zabiegów jednostronnych nie nastąpiła poprawa (patrz rozdz. V o podprogowych jednostronnych EW).
4. Monitorowanie EEG oraz zapis długości napadu: jest niezbędna w tej populacji, a przedłużające się drgawki (>2 minuty) są wskazaniem do podania diazepamu (lub dodania środka znieczulającego).
5. Liczba zabiegów jest taka sama jak w przypadku osób dorosłych, zazwyczaj wykonuje się do 12 zabiegów. Leczenie powinno być kontynuowane dopóki stan pacjenta ulega poprawie; oporność na leczenie EW określa się jako brak poprawy po 12 zabiegach, z których 6 było zabiegami obustronnymi.

Istnieją dowody na to, że wskaźnik nawrotów po zastosowaniu EW jest wysoki u pacjentów, którzy po EW przyjmowali leki przeciwdepresyjne, wcześniej u nich nieskuteczne. Dlatego należy rozważyć wprowadzenie do leczenia leku przeciwdepresyjnego z innej grupy niż uprzednio nieskuteczny. Skuteczność leczenia podtrzymującego EW nie jest znana.

U nastolatków częste są działania uboczne w okresie po wstrząsie, ale mają one zwykle charakter przejściowy. Najczęściej występują bóle głowy i należy łagodzić je stosując powszechne leki przeciwbólowe. W opublikowanych ostatnio raportach na temat wpływu EW na funkcje poznawcze nie stwierdzono żadnych długotrwałych niepożądanych działań, chociaż odnotowywano krótkotrwałe zaburzenia pamięci (trwające do 2 miesięcy) (34, 35) (tab. 6.5).

Tabela 6.5. Rekomendacja EW w depresjach u dzieci i młodzieży (patrz tab. 6.14)

<ul style="list-style-type: none"> ● EW są rzadko postępowaniem 1 lub 2 rzutu u chorych w wieku młodzieńczym, lecz może być brane pod uwagę u chorych z nasilonymi tendencjami samobójczymi, w depresjach psychotycznych, lekoopornych (poziom 3)
<ul style="list-style-type: none"> ● Brak doniesień o leczeniu podtrzymującym EW przed pokwitaniem (poziom 4)

OSOBY W PODESZŁYM WIEKU

Ocena postępowania w depresjach u osób w podeszłym wieku jest nadal wyzwaniem. Chociaż wiele wcześniejszych obserwacji dotyczących depresji w tej grupie wiekowej, w porównaniu z populacjami młodszych osób dorosłych (np. różnice w objawach, częstsze występowanie i przewlekły przebieg, niższy wskaźnik reakcji na leczenie), okazało się w dużej mierze nieuzasadnione, depresja u osób

w podeszłym wieku jest powodem znacznej zachorowalności i umieralności. U osób starszych często depresja współistnieje z różnymi schorzeniami ogólnymi, jak również częste jest stosowanie polipragmazji, co przyczynia się zarówno do przesadnego szacowania zaburzeń nastroju, jak i niedostatecznie częstego jej rozpoznawania.

Niechęć lub niezdolność do oceny dolegliwości psychicznych lub też brak umiejętności korzystania z odpowiednich służb medycznych, są również ważnym problemem w tej grupie wieku. Wciąż utrzymująca się błędna opinia lekarzy (36), że depresje są zjawiskiem normalnym u tych pacjentów powoduje jej nierozpoznanie i niewykorzystanie szans na poprawę stanu chorych.

5. Jak często występują depresje i zdarzają się samobójstwa u osób w podeszłym wieku?

Chociaż od dawna panuje opinia, że depresja w naturalny sposób łączy się z wiekiem, wyniki badań epidemiologicznych w Stanach Zjednoczonych (ECA), jak również 2 badania kanadyjskie (38, 39) sugerują, że rozpowszechnienie punktowe i w ciągu życia depresji po 65 roku życia jest istotnie niższe, niż w innych grupach wieku. Na przykład, roczne rozpowszechnienie w badaniach ECA wynosiło odpowiednio u mężczyzn i kobiet 0,4/100 oraz 1,4/100, w porównaniu do 1,5/6 oraz 4,8 (odpowiednio u mężczyzn i kobiet) w przedziale wieku od 18 do 44 lat.

Pomimo mniejszego rozpowszechnienia dużej depresji w podeszłym wieku ukazały się liczne doniesienia o wyższych wskaźnikach w szczególnych populacjach. Grupy szczególnego ryzyka to pacjenci hospitalizowani, mieszkańcy domów opieki, oraz pacjenci z otępieniem, szczególnie naczyniowym (40). Ograniczone są dane na temat występowania dystymii, małej depresji i innych zaburzeń subdepresyjnych (41). Jest prawdopodobne, że są one częste i przyczyniają się do ogólnego kosztu leczenia osób w podeszłym wieku.

6. Jak skuteczna jest psychoterapia i farmakoterapia u osób w podeszłym wieku?

Psychoterapia

Różne metody psychoterapii stosuje się w leczeniu depresji w podeszłym wieku. Należą do nich: CBT, terapia behawioralna (BT), terapia psychodynamiczna, oraz metoda oceny całego życia (life-review therapy) (42). Metaanaliza wyników stosowania terapii kognitywno-behawioralnej, behawioralnej oraz psychodynamicznej wykazała istotnie lepsze wyniki, niż po stosowaniu placebo w próbach lekowych (RCT) prowadzonych przy użyciu SSRI i TLPD. Jednakże nie przeprowadzono bezpośrednich porównań skuteczności leczenia psychologicznego i farmakologicznego (43). Inna metaanaliza wyników badań leczenia ambulatoryjnego wykazała, że „racjonalne” leczenie, takie jak CBT, było skuteczniejsze od nieleczenia, ale ujawniła też, iż leczenie „emocjonalne”, jak np. terapia psychodynamiczna, nie przyniosło lepszych efektów (44). W bezpośrednim porównaniu leczenia paroksetyną i metodą rozwiązywania problemów (problem-solving treat-

ment) u pacjentów w wieku 60 lat i starszych, cierpiących na dystymię lub małą depresję, w warunkach podstawowej opieki lekarskiej, korzyści z leczenia polegającego na rozwiązywaniu problemów, w porównaniu ze stosowaniem leku, były gorsze i późniejsze (45). Porównanie leczenia podtrzymującego IPT z nortriptyliną i terapią łączoną wykazało największą skuteczność leczenia połączonego w zapobieganiu nawrotom depresji w ciągu 3 lat, przy czym zarówno sama IPT, jak i sama nortriptylina były bardziej skuteczne, niż placebo (46) (tab. 6.6).

Tabela 6.6. Rekomendacja dla oddziaływań psychoterapeutycznych w depresjach w wieku podeszłym (patrz tab. 6.14)

1 rzutu	w porównaniu do farmakoterapii dane o wynikach oddziaływań psychoterapeutycznych są skąpe
2 rzutu	CBT i IPT w łagodnych i średnio nasilonych depresjach (poziom 2)

Farmakoterapia

Wiele informacji, z których korzysta się przy podejmowaniu decyzji odnośnie leczenia, pochodzi z badań naukowych przeprowadzonych u młodszych, fizycznie zdrowych pacjentów ze względu na to, iż badań tych jest więcej i są dostępne wcześniej. Dowody z trzech metaanaliz, wykazały, że leki przeciwdepresyjne są skuteczne w leczeniu depresji u osób starszych (43, 44, 47). Nowe leki były tak samo skuteczne jak TLPD i nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic skuteczności którejkolwiek grupy leków przeciwdepresyjnych. Dwie metaanalizy wykazały skuteczność działania moklobemidu u chorych geriatrycznych (48, 49), jak również duża próba kliniczna (RCT, n=671) udowodniła skuteczność fluoksetyny (50). Jest wiele RCT innych SSRI i nowych LPD; wykazują one podobne wskaźniki reakcji na leki pacjentów starszych, jak osób młodszych. O wyborze leku w dużej mierze decydują różnice w profilach działań ubocznych, bowiem działania niepożądane spowodowane przez leczenie farmakologiczne są pierwszorzędnym problemem i dotyczą wszystkich stosowanych leków przeciwdepresyjnych. TLPD i IMAO działają antycholinergicznie i dlatego mogą powodować zaparcia, retencję moczu, zaburzenia akomodacji, upośledzenie sprawności poznawczej, majaczenie oraz ortostatyczne spadki ciśnienia, które mogą być przyczyną upadków oraz złamań kości udowej u osób w podeszłym wieku, gdyż osteoporoza jest u tych chorych częsta (51). TLPD mogą również nasilić blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego (His) (częściej u pacjentów w starszym wieku) i są bardziej niebezpieczne przy przedawkowaniu, co może zdarzyć się przypadkowo u chorych z zaburzeniami pamięci. Dlatego, w przypadku osób starszych, TLPD i IMAO uważa się za leki drugiej i trzeciej linii postępowania. SSRI oraz leki nowe również wywierają działania niepożądane. SSRI, na przykład, mogą powodować zaburzenia wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), objawy pozapiramidowe oraz zwiększenie ryzyka złamań kości udowej.

Ważne są również interakcje lekowe. Długi okres półtrwania fluoksetyny sprawia, że jest ona mniej przydatna jako lek pierwszego rzutu u osób starszych. SSRI

oddziałują na izoenzymy cytochromu P450 (CYP), co może prowadzić do istotnych interakcji z innymi lekami (52). Jest to oczywiście ważne w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, u których częste są inne stany chorobowe i którzy często przyjmują równocześnie wiele leków (dokładniejsze dane w rozdz. IV i VII) (tab. 6.7).

Tabela 6.7. Rekomendacja dla leków w depresjach w wieku podeszłym (patrz tab. 6.14)

1 rzutu	moklobemid (poziom 1) citalopram, bupropion, fluoksamina, mirtazapina, nefazodon, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna (poziom 2)
2 rzutu	fluoksetyna, nortryptylina (poziom 1) dezipramina, trazodon (poziom 2)
3 rzutu	amitryptylina, imipramina (poziom 1) klomipramina, doksepina, maprotylina (poziom 2) fenelzyna, tranilcypromina (poziom 3)
Leczenie podtrzymujące	co najmniej przez 2 lata (poziom 2)

7. Jak skuteczne są EW u osób w podeszłym wieku?

Chociaż wskaźniki zachorowalności i umieralności przy znieczuleniach są wyższe u osób starszych, niż u osób młodych dorosłych, EW uważa się za bezpieczny i szybko działający, jak również dobrze tolerowany sposób leczenia depresji. Wykazano dobre wyniki EW nawet przy współwystępowaniu innych chorób oraz że stosuje się je stosunkowo często w leczeniu depresji osób starszych, które gorzej tolerują długi brak poprawy po farmakoterapii (53, 54). Poprawne stosowanie EW u osób w podeszłym wieku obejmuje konsultację anestezjologa przed leczeniem, zachowanie zasad prowadzenia kuracji, ograniczenie równoczesnej farmakoterapii, zwłaszcza leków, które mogłyby zaburzać sprawność poznawczą, monitoring kardiologiczny podczas zabiegów ECT oraz po nich (53).

Decyzje o stosowaniu wstrząsów obustronnych lub jednostronnych podejmuje się w podobny sposób jak u pacjentów młodszych, uwzględniając szybkość odpowiedzi terapeutycznej, unikanie nieudanych napadów (mniej znieczuleń) oraz to, że przy zastosowaniu wstrząsów obustronnych remisje są dłuższe, uwzględniając też ryzyko majaczenia.

8. Jak skutecznie jest leczenie podtrzymujące w depresji u osób w podeszłym wieku?

Kontynuowanie leczenia podtrzymującego po skutecznej terapii w depresjach u osób starszych nie różni się istotnie od leczenia chorych w młodszym wieku (55). Ponieważ u pacjentów starszych prawdopodobieństwo nawrotu po odstawieniu leków przeciwdepresyjnych jest wyższe (56), farmakoterapię podtrzymującą należy kontynuować przez przynajmniej 2 lata (patrz rozdział IV).

Badanie, w którym analizowano 4-letnie wyniki leczenia dużej depresji u pacjentów w starszym wieku wykazało, że większe nasilenie rezydualnych zaburzeń lękowych oraz dłuższy czas do uzyskania poprawy są czynnikami ryzyka nawrotów (57). Dlatego leczenie rezydualnych objawów lękowych może poprawić wynik terapii.

Ograniczone są dane potwierdzające skuteczność leczenia podtrzymującego. Fenelzyna okazała się lepsza od nortriptyliny w rocznym badaniu (RCT) wyników leczenia podtrzymującego u starszych pacjentów z depresją, chociaż w obydwu grupach odnotowano duży odsetek przerwanych kuracji (59). Późniejsze badanie wykazało przydatność nortriptyliny w zapobieganiu nawrotom, szczególnie przy wyższych stężeniach leku (46). W innym badaniu starszych pacjentów (>59 lat) lepsze wyniki notowano u chorych, u których stosowano nortriptylinę i IPT w porównaniu do monoterapii (60) (patrz też rozdział V).

9. Jak powinno się postępować w opornej na leczenie depresji u osób w podeszłym wieku?

Niestety, nie przeprowadzono badań w opornych na leczenie ani w uporczywych depresjach u osób w podeszłym wieku.

ZNACZENIE PŁCI

10. Czy depresje występują równie często u kobiet i mężczyzn?

Ryzyko rozpowszechnienia dużych depresji w ciągu życia wynosi 1,7 u kobiet do 1 u mężczyzn i rośnie począwszy od okresu dojrzewania do 50 roku życia lub dłużej (5). Także zaburzenia afektywne sezonowe (SAD) występują częściej u kobiet, w badaniach klinicznych jak 3 : 1, a w danych epidemiologicznych jak 1,6 : 1 w stosunku do mężczyzn (62, 63). Badania przesiewowe nie wykazały różnic w tendencji do przewlekłego przebiegu, ani częstości nawrotów u mężczyzn i kobiet (5), ale inne badania sugerują, że depresje u kobiet mają większą tendencję do nawrotów i wcześniejszy początek oraz, że średnia długość epizodu u kobiet jest dłuższa (64).

W porównaniu do depresji u mężczyzn, u kobiet objawy są liczniejsze, także atypowe (np. zwiększona potrzeba snu, wzrost apetytu i masy ciała), spowolnienie oraz objawy somatyczne (65). Część badań wskazuje, że depresje u kobiet są cięższe i wiążą się z większym upośledzeniem funkcjonowania (66, 67).

Depresje u kobiet i mężczyzn różnią się co do współistnienia innych chorób. Trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn depresji towarzyszą zaburzenia lękowe, najczęściej lęk napadowy i proste fobie. Zaburzenia odżywiania i somatyzacyjne są częściej obserwowane u kobiet, podczas gdy nadużywanie alkoholu/substancji psychoaktywnych i uzależnienia częściej odnotowuje się u mężczyzn. Chociaż u kobiet częściej rozpoznaje się zaburzenia osobowości, takie jak

osobowość borderline, histrioniczne oraz zależne, ostatnio poddano w wątpliwość, że są one częstsze, niż u mężczyzn (69).

Istnieje istotna różnica odsetka samobójstw i prób samobójczych u osób odmiennej płci. Kanadyjska Państwowa Grupa Specjalna ds Samobójstw ustaliła, że samobójstwa w wieku 15–19 lat wśród mężczyzn są 3-krotnie częstsze niż u kobiet (1). Różnica płci samobójców dotyczy wszystkich grup wiekowych (7), spośród 3941 samobójstw dokonanych w Kanadzie w 1996 roku, 78% popełnili mężczyźni (7).

Najwyższe wskaźniki samobójstw odnotowano wśród mężczyzn w wieku 20 do 24 lat oraz 35 do 44 lat. W grupie kobiet najwyższy odsetek samobójstw stwierdzono w wieku 35–54 lat (7).

Trudniej jest zdobyć i oszacować dokładne statystyki usiłowań samobójczych ze względu na brak jednoznacznych kryteriów charakteryzujących próbę samobójczą. Wskaźniki roczne są różne i wynoszą od 43/100 000 w New Delhi w Indiach do 730/100 000 w Londynie, Ontario. Dane ze wszystkich miast oprócz New Delhi i Helsinek wskazują na wyższą częstotliwość prób samobójczych u kobiet. Połowę prób podjęły osoby w wieku poniżej 30 lat, próby przy użyciu leków były najczęstsze i stanowiły 70–90%. Występowanie prób samobójczych w ciągu życia u kobiet wynosi 4,2%, u mężczyzn 1,5%. Korelowały one najbardziej z rozpoznaniem zaburzeń psychicznych, ale niezależnie od tego częstsze były u kobiet (70).

11. Czy skuteczność leczenia wiąże się z płcią?

Psychoterapia

Na ogół dla kobiet lepsze są terapie grupowe oraz polegające na rozwiązywaniu problemów psychoterapie indywidualne, jak CBT i IPT (64). Jednak w jednym badaniu wykazano podobne wyniki leczenia metodą CBT u osób obu płci, chociaż w grupie pacjentów w cięższych depresjach (HDRS > 20) remisje przeżywały u mężczyzn (71).

Farmakoterapia

Różnice farmakokinetyki i farmakodynamiki leków psychotropowych u kobiet i mężczyzn mogą wynikać z wpływu, jaki wywierają hormony żeńskie na absorpcję i biodostępność leków, mogą mieć związek z różną dystrybucją (leku) ze względu na różnice masy ciała (tkanki tłuszczowej), z innego wątrobowego przepływu krwi oraz wpływu cyklu miesięczkowego (72). Według doniesień u kobiet stężenie leków jest wyższe, częściej występują u nich objawy niepożądane i toksyczne, niż u mężczyzn (65). Są pewne dane na to, iż mężczyźni reagują lepiej (73) niż kobiety na TLPD, a kobiety lepiej na SSRI (67). Inne doniesienia sugerują, że reakcja terapeutyczna kobiet na imipraminę pojawia się później (74). Dowiedziono, że kobiety reagują lepiej niż mężczyźni na potencjalizację leczenia trójdotyroniną (T_3) (75). Wyniki potencjalizacji estrogenami u kobiet z depresją w menopauzie są niejednoznaczne (76–81). Przy rozważaniu wyboru LPD należy wziąć pod uwagę ryzyko przyboru masy ciała, ponieważ może on stanowić problem dla kobiet cierpiących na depresję, szczególnie atypowe (65, 82–84).

EW

Siedemdziesiąt procent pacjentów, leczonych EW to kobiety, co odzwierciedla częstsze występowanie depresji u kobiet. Wykazano, że próg drgawkowy u kobiet jest niższy niż u mężczyzn oraz że różnice lateralizacji funkcji o.u.n. w grupach płci mogą wiązać się z różnicą działań EW na funkcje poznawcze. To jednak wymaga sprawdzenia (85).

12. Jak często występują dysforie przedmiesiączkowe (PMDD)?

DSM-IV klasyfikuje PMDD jako zaburzenie depresyjne nie określone inaczej i definiuje jako występowanie 5 lub więcej objawów w ostatnim tygodniu fazy lutealnej w większości cykli miesięczkowych w ciągu ostatniego roku. Objawy te po kilku dniach od miesiączki znikają i nie pojawiają się do okresu przed następną miesiączką.

W dwóch badaniach stosując kryteria DSM-III-R określono występowanie PMDD odpowiednio u 3,4% i 4,6% kobiet (87). W badaniach epidemiologicznych, w których nie stosowano ścisłych kryteriów DSM, występowanie dysforii przedmiesiączkowych (nasilonych w stopniu wymagającym leczenia) oceniono na 3 do 10% wszystkich kobiet w wieku rozrodczym.

13. Jak leczy się PMDD?

Psychoterapia

Zaleca się terapię kognitywną (CT), terapię dotyczącą stylu życia oraz trening radzenia sobie ze stresem; proponuje się również zwracanie uwagi na sposób odżywiania, chociaż wartość tych zaleceń jeszcze nie została oceniona (88, 89).

Farmakoterapia

Wykazano przewagę fluoksetyny (90) i sertraliny (91) nad działaniem placebo w redukowaniu objawów i poprawie funkcjonowania psychospołecznego. Badania (RCT) w małych grupach dostarczają dowodów na celowość stosowania citalopramu (92), klomipraminy (93), fluoksetyny (94–109), paroksetyny (101, 102) oraz sertraliny (103, 104). Skuteczność nefazodonu wykazano w badaniu otwartym (105). Badanie otwarte wskazywało też na dobry wynik leczenia fluoksaminą (106), ale w badaniu kontrolowanym nie była ona skuteczniejsza, niż placebo (107). W trzech badaniach porównawczych, serotonergiczne środki przeciwdepresyjne były bardziej skuteczne niż działające noradrenergicznie: paroksetyna działała korzystniej niż maprotilina (108), sertralina lepiej niż dezipramina (103) a fluoksetyna była lepsza niż bupropion (97).

Istnieją dowody na to, że małe dawki leków przeciwdepresyjnych mogą być skuteczne w PMDD. Wskazano poprawę po 10–50 mg klomipraminy (93, 108, 109). Fluoksetyna w dawce 60 mg dziennie nie działała lepiej niż fluoksetyna w dawce 20 mg dziennie. Są również wstępne dane o skuteczności przerywanego

Tabela 6.8. Leczenie PMDD (dysforii przedmiesiączkowych)
(patrz tab. 6.14)

1 rzutu	fluoksetyna, paroksetyna, sertralina (poziom 1)
2 rzutu	citalopram, klomipramina (poziom 2)

stosowania (tylko podczas fazy lutealnej) citalopramu (92), klomipraminy (109), fluoksetyny i sertraliny (103, 104).

W PMDD, które nie reagują na SSRI, można stosować leki hamujące owulację, ale dłuższe leczenie tego typu może być problematyczne (tab. 6.8).

14. Jakie jest występowanie i leczenie depresji u kobiet w ciąży?

W różnych okresach życia kobiety wykazują różną podatność na depresję. Dawniej sądzono, że ciąża „chroni” kobiety przed zaburzeniami psychicznymi. Jednak częstość depresji jest podobna u kobiet będących, jak i nie będących w ciąży (110). Podczas ciąży objawy depresji pojawiają się u około 20% kobiet, a u około 10% rozwija się duża depresja (111). Może należy więc objawy depresyjne wiązać z ciążą. Ocenę dużych depresji w ciąży może utrudnić występowanie innych często nierozpoznanych zaburzeń, takich jak anemia, cukrzyca ciążowa czy wole Hashimoto (112).

Według piśmiennictwa (113) depresje występują częściej w ciąży u kobiet, które były wcześniej wykorzystywane seksualnie, niż u kobiet, które nie miały takich przeżyć. Jest to jednak mniej istotny czynnik, niż takie, jak: przebyte depresje, młodszy wiek, ograniczone wsparcie społeczne, wielodzietność, ambiwalentny stosunek do ciąży, oraz negatywne wydarzenia życiowe i status społeczno-ekonomiczny (114).

Psychoterapia

Ograniczona jest liczba danych, które wskazują na skuteczność stosowania psychoterapii w depresjach występujących u kobiet w ciąży. W jednym otwartym badaniu wykazano, że IPT zredukowała objawy depresyjne (115).

Farmakoterapia

Wciąż rośnie liczba danych przemawiających za tym, że stosowanie TLPD i SSRI u kobiet w ciąży nie powoduje zwiększonej teratogenności (116), choć nie znajduje to odzwierciedlenia w klasyfikacji działania teratogennego leków, które publikuje FDA (Amerykański Departament Żywności i Leków). W Kanadzie informacje można uzyskać w Programie Zagrożeń Macierzyństwa – ogólnopństwowym źródle informacji, które zajmuje się szczególnie wpływem leczenia na rozwój płodu oraz innymi problemami związanymi z okresem ciąży (adres: <http://www.motherisk.org>).

W dwóch prospektywnych kontrolowanych badaniach (117, 118) analizowano wpływ na płód fluoksetyny stosowanej w pierwszym tryestrze. Ukazały się też metaanalizy badań przeprowadzonych z udziałem kilkuset kobiet (119–121).

Wykazano w nich, że stosowanie fluoksetyny nie powodowało większego ryzyka poważnych wad rozwojowych, ani zagrożenia samoistnym poronieniem. Jedynym wyjątkiem jest praca, w której badano wpływ stosowania fluoksetyny we wczesnym i późnym okresie ciąży (118). Wczesne stosowanie wiązało się ze wzrostem częstości małych wad, podczas gdy późne miało związek z zaburzeniami adaptacji u noworodka. Wyniki te krytykowano zarzucając błędy metodologiczne (122–124). Prospektywne badanie wpływu na dziecko fluoksetyny stosowanej u matek w trzecim trymestrze nie wskazywało na to, by lek powodował istotne zaburzenia u noworodka (125).

Podobnie, inni autorzy nie stwierdzili większego ryzyka teratogennego przy leczeniu matki citalopramem, fluwoksaminą, paroksetyną, sertralina lub TLPD (117, 121, 126) w pierwszym trymestrze lub podczas całej ciąży. Pojawiły się doniesienia o wystąpieniu objawów abstynencyjnych po odstawieniu TLPD (121), a w 2 doniesieniach wiązano stosowanie citalopramu podczas wczesnej ciąży z wystąpieniem dysplazji nerwu wzrokowego, a jedno z ubytkiem przegrody przeczystej – w obydwu przypadkach, wykryte długo po narodzeniu (127).

Dane na temat bezpieczeństwa podawania innych leków przeciwdepresyjnych podczas ciąży są nieliczne, ograniczają się do kazuistyki oraz wyników badań u zwierząt. Wyniki 2 dużych prospektywnych przeglądów pochodzących z Europejskiej Sieci Usług w Zakresie Informacji Teratologicznych (ENTIS) oraz Szwedzkiego Medycznego Rejestru Narodzeń nie wykazały związku pomiędzy ekspozycją na działanie leków przeciwdepresyjnych a niepożądanym przebiegiem ciąży (127, 128). Jednakże w badaniu analizującym ciążę podczas leczenia IMAO wykazano zwiększenie zagrożenia wrodzonymi wadami rozwojowymi (121).

Ograniczone są również dane na temat wpływu ekspozycji płodu na LPD na rozwój neurobehawioralny dziecka. W jednym z badań nie wykazano wpływu na rozwój inteligencji, języka i zachowania dzieci w wieku przedszkolnym leków trójpierścieniowych i fluoksetyny stosowanych w pierwszym trymestrze ciąży lub przez okres całej ciąży (129).

U tych dzieci nie stwierdzono również zaburzeń nastroju, temperamentu, pobudliwości, poziomu aktywności, koncentracji, ani zachowań. Dane te potwierdzają wyniki wstępnego raportu o wpływie na dziecko TLPD (130) przyjmowanych przez matkę w czasie ciąży.

Zmniejszenie stężenia LPD (zwłaszcza TLPD) we krwi podczas ciąży może prowadzić do nasilenia objawów. Pomiar stężenia leku pozwala na dostosowanie dawki w końcowym okresie ciąży (114). Badanie dotyczące wysokości stężenia SSRI (fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny) wykazało, że u większości pacjentek potrzeba zwiększenia dawki wystąpiła średnio w 27 (± 7) tygodniu ciąży. Dawka leku w chwili porodu była około 1,8 razy wyższa niż dawka początkowa niezależnie od rodzaju leku. Jednak należy zauważyć, że wszystkie SSRI przechodzą przez barierę łożyskową, stąd niezbędne jest ostrożne postępowanie (132). Podobnie jest także w przypadku TLPD (114).

Istnieją dowody na to, że odstawienie leku przeciwdepresyjnego podczas ciąży może spowodować nawrót. U 75% kobiet z przebytą depresją, które przestały

przyjmować lek przeciwdepresyjny, wystąpił nawrót dużej depresji przed końcem ciąży, przy czym do większości nawrotów doszło w pierwszym trymestrze (133). Nieodpowiednia opieka przedporodowa, złe odżywianie, komplikacje porodowe, depresja poporodowa (PPD), a także palenie, picie alkoholu czy przyjmowanie narkotyków są uważane za związane z nawrotem (112, 114). Nieleczona depresja w ciąży korelowała z niską masą urodzeniową noworodka, złym samopoczuciem noworodka oraz przedwczesnymi porodami (134, 135).

Udokumentowano pojawienie się objawów odstawienia po nagłym przerwaniu leczenia LPD i/lub benzodiazepinami po stwierdzeniu ciąży (47). Do charakterystycznych objawów należą ogólne zaburzenia somatyczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (GI), zaburzenia afektywne i zaburzenia snu, u jednej trzeciej kobiet obserwowano pojawienie się tendencji samobójczych związanych z nasileniem objawów. Ponowne wprowadzenie leków przeciwdepresyjnych zniósło objawy abstynencyjne w ciągu jednego dnia, a objawy depresji w ciągu kilku tygodni (tab. 6.9).

Tabela 6.9. Leczenie w depresjach w ciąży (patrz tab. 6.14)

1 rzutu	fluoksetyna (poziom 1)
2 rzutu	citalopram, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina (poziom 2)
3 rzutu	TLPD (poziom 2) EW (poziom 3) IPT (poziom 3)

Elektrowstrząsy

Nie ma prospektywnych, kontrolowanych badań dotyczących stosowania EW w ciąży, chociaż wiadomo, że ciąża może obniżać próg drgawkowy. Przegląd 300 kuracji EW prowadzonych u kobiet w ciąży wykazał komplikacje u 9,3%, najważniejszymi były łagodne arytmie u płodu (136). Większość działań niepożądanych można zminimalizować poprzez zmodyfikowanie zabiegów; jednak, przy podejmowaniu decyzji o leczeniu EW należy uwzględnić zdolność matki do zrozumienia i dokonania właściwej oceny zagrożeń dla niej i jej dziecka.

15. Jakie są czynniki ryzyka PPD?

Trzy poznane typy zaburzeń nastroju o początku poporodowym, to: depresja macierzyńska (maternity blues) (łagodne zaburzenie w pierwszych dwóch tygodniach po porodzie), psychoza poporodowa (rzadkie, poważne zaburzenie w ciągu pierwszych 6 tygodni po porodzie) oraz PPD (112). Początek PPD przypada na 2 do 26 tygodnia po porodzie. Występuje ona u 10 do 15% matek (65). Zasadnicze znaczenie mają badania przesiewowe i wczesne interwencje. Jako pomoc diagnostyczną w wykrywaniu tego stanu opracowano Inwentarz Objawów Depresji Poporodowej (137) oraz Edynburską Skalę Depresji Poporodowej (138).

Czynnikami ryzyka do rozwinięcia się PPD są:

1. wcześniej przebyty epizod PPD
2. wcześniej przebyte zaburzenia nastroju lub inne zaburzenia psychiczne
3. objawy depresyjne w czasie ciąży
4. rodzinne obciążenie depresją
5. niedostateczne wsparcie społeczne
6. przewlekłe czynniki stresujące
7. niski status społeczno-ekonomiczny
8. depresja i wysoka ekspresja emocji u partnera.

16. Jakie są opcje leczenia PPD?

Psychoterapia

Kobietom zagrożonym PPD może przynieść korzyść odpowiednie poradnictwo, zwiększenie wsparcia społecznego oraz odpowiednie przygotowanie edukacyjne przed porodem (112). Terapia interpersonalna (IPT) z pewnymi modyfikacjami może pomóc w rozwiązywaniu problemów małżeńskich i uporaniu się z zadaniami związanymi z zasadniczą zmianą roli życiowej po narodzinach dziecka. Małą grupę kobiet leczono przez 12 tygodni i u wszystkich wykazano istotną poprawę (139). W badaniu kanadyjskim (140) odnotowano korzystniejszą zmianę zarówno u pacjentek, jak i ich partnerów, którzy korzystali ze wspólnej terapii, w porównaniu z psychoedukacją prowadzoną tylko u pacjentek.

Farmakoterapia

Leczenie profilaktyczne LPD zmniejsza wskaźnik nawrotów: wyniki wstępne wykazały, że odsetek nawrotów u kobiet z przebytą PPD, które zaczęły brać leki w ciągu 24 godzin od porodu wyniósł 6,7% w porównaniu do 62% kobiet, które zwlekały z rozpoczęciem leczenia (114). W badaniach kontrolowanych nortriptylina działa nie lepiej niż placebo w zapobieganiu nawrotom PPD. Wykazano przydatność stosowania estrogenów, IPT, interwencji psychospołecznych oraz monoterapii sertralina (112). Estrogeny istotnie lepiej niż placebo redukowały objawy u kobiet z ciężką depresją już po 1 miesiącu leczenia (w depresjach, które wystąpiły w ciągu 3 miesięcy od porodu), u 50% pacjentek leczonych estrogenami stwierdzono istotną poprawę w porównaniu do 26% z grupy otrzymującej placebo (142). Wynik ten nie jest zbyt jasny jeśli weźmie się pod uwagę, że estrogeny potencjalizują działanie leków. Podjęto próby stosowania dużych dawek estrogenów w leczeniu profilaktycznym, ale ich działanie zmniejszały takie czynniki jak laktacja i jednocześnie podawane leki przeciwzakrzepowe (143). W dużej naturalistycznej obserwacji katamnesticznej kobiet z przebytą PPD okazało się, że wskaźnik nawrotów u kobiet biorących progesteron wynosił 7%, w porównaniu do 67% w grupie kobiet, które nie przyjmowały progesteronu (144). Wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniach kontrolowanych.

Chociaż zaburzenie dwubiegunowe nie jest tematem prezentowanych wskazań, należy w tym miejscu wspomnieć o tym, że kobiety, które cierpią na dwubiegunową

chorobę afektywną znajdują się w grupie dużego ryzyka nawrotu (33 do 50%) w okresie poporodowym. Wykazano, że lit podawany w trzecim trymestrze czy też od 48 godziny po porodzie, może działać profilaktycznie (145).

Przeprowadzono niewiele badań porównujących działanie samej farmakoterapii i samej psychoterapii oraz ich połączenia. W badaniu (RCT) obejmującym 87 kobiet z niepsychotyczną PPD, wskazano równą skuteczność fluoksetyny i CBT; połączenie obu działań nie przyniosło dodatkowej korzyści (146). Chociaż stosowanie innych SSRI oraz nowych leków przeciwdepresyjnych może być korzystne, niezbędne są dalsze badania (tab. 6.10).

Tabela 6.10. Leczenie depresji poporodowych (PPD) (patrz tab. 6.14)

	<ul style="list-style-type: none"> ● kobiety z czynnikami ryzyka PPD należy monitorować podczas ciąży i później (poziom 3) ● po przebytej wcześniej depresji należy rozważyć leczenie profilaktyczne (poziom 3)
1 rzutu	fluoksetyna (poziom 2) CBT (poziom 2)
2 rzutu	IPT (poziom 3) psychoedukacja (pacjent i partner) jako leczenie dodatkowe (poziom 3)
3 rzutu	<ul style="list-style-type: none"> ● estrogeny, progesteron (poziom 2) ● progesteron (poziom 3)

17. Jakie zagrożenie stanowią LPD u matek karmiących piersią?

Karmienie piersią może być ważnym czynnikiem warunkującym dobre samopoczucie matki (64). Chociaż dostępne są nieliczne dane pozwalające na ocenę bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych podczas karmienia piersią, kilka leków – między innymi niektóre TLPD, IMAO oraz SSRI – wydaje się nie wywierać działań niepożądanych na karmione piersią niemowlęta (110).

Większość badań dotyczących stosowania SSRI donosi o bardzo niskim (fluoksetyna), prawie niewykrywalnym (sertralina i paroksetyna) stężeniu leku przeciwdepresyjnego u niemowlęcia, chociaż stężenie leku i jego metabolitów różnią się w zależności od przyjmowanej przez matkę dawki. W literaturze nie ma żadnych doniesień o niepożądanych skutkach stosowania SSRI u donoszonych niemowląt (147). Donoszono o zmiennym stężeniu paroksetyny, większym w późniejszych „porcjach” mleka matki (tzw. mleko tylne) niż we wcześniejszych „porcjach” z tego samego karmienia (148), chociaż danych tych nie potwierdzono w innych badaniach (149). Podobny efekt opisano także w przypadku sertraliny (150).

Około 10% stosowanej dawki fluoksetyny (20 mg) wykryto u dziecka karmiącej matki, ilość leku i metabolitu różniła się wraz z upływem czasu od przyjęcia przez matkę leku; nie stwierdzono istotnego wpływu na dziecko w ciągu 2 miesięcy obserwacji (147). Stężenie sertraliny, paroksetyny, fluwoksaminy i citalopramu

we krwi dziecka zależały od stosowanej u matki dawki; nie obserwowano u tych dzieci zaburzeń (132). Podczas stosowania amitriptyliny, klomipraminy, dezipraminy, dotiepiny, nortriptyliny, paroksetyny oraz sertraliny nie wykazano kumulacji leku we krwi oseska (151). Wykazano, że u karmionych piersią niemowląt w wieku powyżej 10 tygodni zagrożenie związane ze stosowaniem u matki TLPD jest niewielkie (151). Opisano wystąpienie bezdechu oraz senności u dziecka, którego karmiąca matka przyjmowała doksepinę (depresja oddechowa w 1 przypadku); wystąpienie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, rozdrażnienia i bezsenności w przypadku fluoksetyny i działanie toksyczne litu (110, 151). Badań długoterminowych nie ma i nieznany jest ew. odległy wpływ leków na dziecko (112, 132) (tab. 6.11).

Tabela 6.11. Rekomendacje dla działań w depresji w klimakterium

1 rzutu	● leczenie standardowe (brak badań w tej populacji)
2 rzutu	● substytucja estrogenami lub dodanie estrogenów do LPD (poziom 2)

18. Jaki jest związek depresji z menopauzą i jakie jest ich leczenie?

Rozbieżne są od wieków opinie na temat istnienia „depresji inwolucyjnej”. Istnieją dowody na to, że w okresie około menopauzy rośnie liczba depresji (152). U około 30% kobiet w tym okresie występują albo objawy depresyjne albo zaburzenia lękowe (152). W innym badaniu dwukrotnie częściej odnotowano powiązanie objawów somatycznych z depresjami u kobiet i menopauzą po zabiegach chirurgicznych w porównaniu z kobietami bez menopauzy (153). Badanie kobiet z Massachussets (the Massachussets Women’s Health Study) ujawniło częstsze występowanie depresji w okresie przekwitania, a w Amerykańskim Badaniu Współwystępowania Chorób (US National Comorbidity Survey) zauważono przewagę występowania dużej depresji u kobiet w porównaniu do mężczyzn w grupie wiekowej 45–55 lat (154).

Do czynników ryzyka wystąpienia depresji w przekwitaniu należą: przebyta depresja poporodowa, duża depresja, lub dysforie przedmiesiączkowe, długi okres przedpokwitaniowy (>27 miesięcy), menopauza chirurgiczna oraz zaburzenia funkcji tarczycy (155).

Znaczne problemy w odniesieniu do zaburzeń związanych z menopauzą sprawia brak standaryzowanych narzędzi diagnostycznych, zmienność wieku wystąpienia i definicji menopauzy oraz zmienność czynników psychologicznych i biologicznych. Dokładne monitorowanie objawów i stanu endokrynologicznego może ułatwić rozpoznawania i leczenie tych depresji. Przy podejmowaniu leczenia należy wziąć pod uwagę: czy menopauza jest naturalna czy jest wywołana chirurgicznie, rolę hormonalnej terapii substytucyjnej (HRT) oraz rodzaj i nasilenie objawów (156). Ważne jest również, aby określić czy jest to nawrót depresji, czy depresja związana z przekwitaniem (157).

Terapia substytucyjna estrogenami może złagodzić objawy naczynioruchowe, nienasilone zaburzenia kognitywne i afektywne (110). W badaniu w niewielkiej grupie kobiet w okresie menopauzy z małymi i dużymi depresjami wykazano większą skuteczność stosowanego przezskórnie estrogenu niż placebo (158). U kilku osób w czasie leczenia pojawiła się mania (148). Może przemawiać to za destabilizującym wpływem estrogenu (158).

We wstępnych wynikach badania (160) estradiol okazał się przydatny w depresji w okresie menopauzy. Większość badań nad potencjalizacją działania przeciwdepresyjnego leków estrogenem dotyczyło TLPD, trzy SSRI (fluoksetyny i sertraliny). Wyniki tych badań są niejednoznaczne (160, 161); SSRI mogą przynieść poprawę u kobiet stosujących HRT, a niekiedy TLPD są lepiej tolerowane i skuteczniejsze niż monoterapia SSRI. Potrzebne są dalsze badania tego problemu (157) (tab. 6.12).

Tabela 6.12. Rekomendacje dla działań w depresji w klimakterium (patrz tab. 6.14)

1 rzutu	● leczenie standardowe (brak badań w tej populacji)
2 rzutu	● substytucja estrogenami lub dodanie estrogenów do LPD (poziom 2)

ZAGADNIENIA ETNICZNE I KULTUROWE

Czynniki etniczne i kulturowe bardziej wpływają na wykrywalność i zgłaszalność do psychiatrycznych placówek służby zdrowia oraz na stosowanie się do zaleceń, niż rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych. W różnych grupach etnicznych różnie ocenia się i interpretuje objawy depresyjne, różna jest waga tych objawów, akceptacja i dążenie do ich leczenia. Dotyczy to także lekarzy w różnych społeczeństwach, niekiedy w niektórych subpopulacjach zapisują leki w mniejszych dawkach niż ogólnie przyjęto.

19. Jakie są implikacje kulturowe i etniczne oceny i leczenia depresji?

Kanadyjskie dane dotyczące samobójstw wykazują uderzające różnice pomiędzy aborygenami i ludnością napływową. Najwyższe stwierdzone w badaniu z 1997 roku ryzyko samobójstwa dotyczyło ludności Inuit z obszarów północno-zachodnich (the Northwest Territories) oraz regionu znanego jako Nunavut (79 samobójstw/100 000), podczas gdy u ludności Dene wskaźnik zapadalności wyniósł 29/100 000, a w pozostałych grupach etnicznych 15/100 000. Jeszcze bardziej niepokojące były dane z lat 1982–1996, które wskazują na stały wzrost wskaźnika samobójstw w niektórych grupach, szczególnie w Nunavut (162).

Wskaźnik samobójstw w całej Kanadzie wynosił od połowy lat osiemdziesiątych około 13/100 000. Duże rozpowszechnienie w ciągu życia depresji (27%) i nadużywanie alkoholu (19%) ma niewątpliwie związek z dużą liczbą samobójstw w społeczności kanadyjskiej Arktyki (163).

Tabela 6.13. Zalecenia związane z czynnikami kulturowymi i etnicznymi (patrz tab. 6.14)

● Stosowanie dawek w zakresie zwykle przyjętych, ale uwzględnianie ew. różnic metabolizmu lub większej wrażliwości na działanie uboczne (poziom 3)
● Nie ma limitu dawki, gdy stan kliniczny wskazuje na potrzebę zwiększenia dawki (poziom 3)

Tabela 6.14. Kryteria poziomu wiarygodności danych i rekomendacji leczenia

Poziom wiarygodności	Kryteria
1	Metaanaliza lub powtórzone RCT z kontrolą placebo
2	Co najmniej 1 RCT z placebo lub aktywnym lekiem
3	Badanie bez kontroli u co najmniej 10 osób
4	Kazuistyki
Wybór leku	
1 rzutu	Poziom 1 lub 2 + doświadczenie kliniczne
2 rzutu	Poziom 3 lub wyższy ^a + doświadczenie kliniczne
3 rzutu	Poziom 4 lub wyższy ^a + doświadczenie kliniczne
Nie zalecane	Poziom 1 lub 2 świadczący o braku skuteczności

^a jeśli wyższy poziom wiąże się z brakiem preferencji wyniku to z działań ubocznych lub mniejszego bezpieczeństwa leczenia

Różnice etniczne farmakokinetyki (tj. dotyczące absorpcji, dystrybucji, metabolizmu oraz wydalania) lepiej poznano niż farmakodynamiczne odnoszące się do działania docelowego (także receptorowego) leku. Pisano o genetycznie uwarunkowanych różnicach aktywności izoenzymów CYP (głównie 2D6 i 2C9), które metabolizują większość TCA, SSRI oraz leki przeciwdepresyjne nowej generacji w różnych populacjach, łącznie z Amerykanami pochodzenia azjatyckiego i afrykańskiego. Chociaż istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi osobami, jak i pomiędzy grupami etnicznymi, niektóre dane wskazują na niższą aktywność CYP2D6 u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego i azjatyckiego, choć wiele danych jest sprzecznych. Zmienność jest jeszcze mniej poznana, choć być może istnieją różnice wrażliwości receptorów w mózgu u Azjatów (164) (tab. 6.13 i 6.14).

PODZIĘKOWANIA

Podziękowania od autorów za wkład do wstępnych wersji pracy otrzymują: dr Stella Blackshaw, dr Alicja Fishell, dr Alastair J. Flint, dr Jane Garland, dr Sophie Grigoriadis, dr Raymond W. Lam i dr Isaac Sakinofsky; a za wnikliwe zrecenzowanie pracy przed publikacją: dr Anne Duffy, dr Ian Goodyer, dr Peter Schmidt i dr Donna Stewart.

PIŚMIENNICTWO

1. Health Canada. Suicide in Canada: update of the report of the task force on suicide in Canada. Ottawa: Ministry of Supply and Services; 1994.

2. Health Statistics Division. Mortality, summary list of causes shelf tables (Mortalité, liste sommaire des causes: tableaux standards). Ottawa: Statistics Canada; 1993.
3. Weller EB, Weller RA. Depression in adolescents: growing pains or true morbidity? *J Affect Disord* 2000; 61 (Suppl 1):9-13.
4. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, and others. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1427-39.
5. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the national comorbidity survey. I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993; 29:85-96.
6. Fleming JE, Offord DR. Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:571-80.
7. Statistical report on the health of Canadians. Statistical report on the health of Canadians prepared by the federal, provincial and territorial advisory committee on population health for the meeting of ministers of health, Charlottetown, PEI: September 16-17, 1999. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada; 1999.
8. Park RJ, Goodyer IM. Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9:147-61.
9. Kutcher S. Practitioner review: the pharmacotherapy of adolescent depression. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38:755-67.
10. Kovacs M. Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:705-15.
11. Beasley PJ, Beardslee WR. Depression in the adolescent patient. *Adolesc Med* 1998; 9:351-62, p. vii.
12. Harrington R, Whittaker J, Shoebridge P, Campbell F. Systematic review of efficacy of cognitive behaviour therapies in childhood and adolescent depressive disorder. *BMJ* 1998; 316:1559-63.
13. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1575-83.
14. Rossello J, Bernal G. The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67:734-45.
15. Mufson L, Weissman MM, Moreau D, Garfinkel R. Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:573-9.
16. Duffy A, Grof P, Robertson C, Alda M. The implications of genetics studies of major mood disorders for clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:630-7.
17. Kutcher S. Psychopharmacologic treatment of depressive disorders. Philadelphia; Saunders: 1997.
18. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ* 1995; 310:897-901.
19. Geller B, Reising D, Leonard HL, Riddle MA, Walsh BT. Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:513-6.
20. Emslie GJ, Walkup JT, Pliszka SR, Ernst M. Nontricyclic antidepressants: current trends in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:517-28.
21. Ryan ND, Puig-Antich J, Rabinovich H, Fried J, Ambrosini P, Meyer V, and others. MAOIs in adolescent major depression unresponsive to tricyclic antidepressants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27:755-8.
22. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, and others. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:1031-7.
23. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher S, Birmaher B. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001. Forthcoming.

24. Alderman J, Wolkow R, Chung M, Johnston HF. Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:386–94.
25. Ambrosini PJ, Wagner KD, Biederman J, Glick I, Tan C, Elia J, and others. Multicenter open-label sertraline study in adolescent outpatients with major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:566–72.
26. McConville BJ, Minnery KL, Sorter MT, West SA, Friedman LM, Christian K. An open study of the effects of sertraline on adolescent major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6:41–51.
27. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:149–54.
28. Goodnick PJ, Jorge CA, Hunter T, Kumar AM. Nefazodone treatment of adolescent depression: an open-label study of response and biochemistry. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12:97–100.
29. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Schleifer D. Case study: nefazodone for juvenile mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:481–5.
30. Garland EJ. Pharmacotherapy of adolescent attention deficit hyperactivity disorder: challenges, choices and caveats. *J Psychopharmacol* 1998; 12:385–95.
31. Walter G, Rey JM, Mitchell PB. Practitioner review: electroconvulsive therapy in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40:325–34.
32. Willoughby CL, Hradek EA, Richards NR. Use of electroconvulsive therapy with children: an overview and case report. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 1997; 10:11–7.
33. Rey JM, Walter G. Half a century of ECT use in young people. *Am J Psychiatry* 1997; 154:595–602.
34. Ghaziuddin N, King CA, Naylor MW, Ghaziuddin M, Chaudhary N, Giordani B, and others. Electroconvulsive treatment in adolescents with pharmacotherapy-refractory depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6:259–71.
35. Cohen D, Taieb O, Flament M, Benoit N, Chevret S, Corcos M, and others. Absence of cognitive impairment at long-term follow-up in adolescents treated with ECT for severe mood disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157:460–2.
36. NIH consensus conference. Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA* 1992; 268:1018–24.
37. Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr, Rae DS, Myers JK, Kramer M, and others. One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on 5 epidemiologic catchment area sites. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:977–86.
38. Bland RC, Newman SC, Orn H. Prevalence of psychiatric disorders in the elderly in Edmonton. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1988; 338:57–63.
39. National population health survey-public use microdata files-household component. Ottawa: Statistics Canada; 1998. Cat. No. 82M0009XCB.
40. Bruce ML, McNamara R. Psychiatric status among the homebound elderly: an epidemiologic perspective. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:561–6.
41. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL, and others. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:601–7.
42. Karel MJ, Hinrichsen G. Treatment of depression in late life: psychotherapeutic interventions. *Clin Psychol Rev* 2000; 20:707–29.
43. Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry* 1999; 7:1–28.
44. McCusker J, Cole M, Keller E, Bellavance F, Berard A. Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1998; 158:705–12.
45. Williams JW Jr, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, and others. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000; 284:1519–26.

46. Reynolds CF, III, Perel JM, Frank E, Cornes C, Miller MD, Houck PR, and others. Three-year outcomes of maintenance nortriptyline treatment in late-life depression: a study of 2 fixed plasma levels. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1177–81.
47. Mittmann N, Hermann N, Einarson TR, Busto UE, Lanctot KL, Liu BA, and others. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997; 46:191–217.
48. Angst J, Stabl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a metaanalysis of studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106 (Suppl):S109–S113.
49. Amrein R, Stabl M, Henauer S, Affolter E, Jonkanski I. Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: a clinical overview. *Can J Psychiatry* 1997; 42:1043–50.
50. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The fluoxetine collaborative study group. *Int Psychogeriatr* 1995; 7:89–104.
51. Flint AJ. Choosing appropriate antidepressant therapy in the elderly. A risk-benefit assessment of available agents. *Drugs Aging* 1998; 13:269–80.
52. De Vane CL, Pollock BG. Pharmacokinetic considerations of antidepressant use in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 20):38–44.
53. Kelly KG, Zisselman M. Update on electroconvulsive therapy (ECT) in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:560–6.
54. Tew JD Jr, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Thase ME, Crowe RR, and others. Acute efficacy of ECT in the treatment of major depression in the old-old. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1865–70.
55. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, and others. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1093–9.
56. Reynolds CF 3rd, Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Perel JM, Mazumdar S, Houck PR. Treatment outcome in recurrent major depression: a post hoc comparison of elderly (“young old”) and midlife patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1288–92.
57. Flint AJ, Rifat SL. Maintenance treatment for recurrent depression in late life. A four-year outcome study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000; 8:112–6.
58. Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM, Mazumdar S, Kupfer D. Maintenance therapies for late-life recurrent major depression: research and review circa 1995. *Int Psychogeriatr* 1995; 7 (Suppl):27–39.
59. Georgotas A, McCue RE, Cooper TB. A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:783–6.
60. Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM, Imber SD, Comes C, Miller MD, and others. 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.
61. Baldwin RC, Simpson S. Treatment resistant depression in the elderly: a review of its conceptualisation, management and relationship to organic brain disease. *J Affect Disord* 1997; 46:163–73.
62. Leibenluft E, Hardin TA, Rosenthal NE. Gender differences in seasonal affective disorder. *Depression* 1995; 3:13–9.
63. Levitt AJ, Boyle MH, Joffe RT, Bauml Z. Estimated prevalence of the seasonal subtype of major depression in a Canadian community sample. *Can J Psychiatry* 2000; 45:650–4.
64. Pajer K. New strategies in the treatment of depression in women. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Suppl 2):30–7.
65. Kornstein SG. Gender differences in depression: implications for treatment. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 15):12–8.

66. Kornstein SG, Schatzberg AF, Yonkers KA, Thase ME, Keitner GI, Ryan CE, and others. Gender differences in presentation of chronic major depression. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31:711–8.
67. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, and others. Gender differences in chronic major and double depression. *J Affect Disord* 2000; 60:1–11.
68. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
69. Carter JD, Joyce PR, Mulder RT, Sullivan PF, Luty SE. Gender differences in the frequency of personality disorders in depressed outpatients. *J Personal Disord* 1999; 13:67–72.
70. Moscicki EK. Gender differences in completed and attempted suicides. *Ann Epidemiol* 1994; 4:152–158.
71. Thase ME, Reynolds CF III, Frank E, Simons AD, McGeary J, Fasiczka AL, and others. Do depressed men and women respond similarly to cognitive behavior therapy? *Am J Psychiatry* 1994; 151:500–5.
72. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992; 149:587–95.
73. Raskin A. Age-sex differences in response to antidepressant drugs. *J Nerv Ment Dis* 1974; 159:120–30.
74. Frank E, Carpenter LL, Kupfer DJ. Sex differences in recurrent depression: are there any that are significant? *Am J Psychiatry* 1988; 145:41–5.
75. Whybrow PC. Sex differences in thyroid axis dysfunction: Relevance to affective disorder and its treatment. *Depression* 1995; 3:33–42.
76. Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, Beasley C. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999; 55:11–7.
77. Holsboer F, Benkert O, Demisch L. Changes in MAO activity during estrogen treatment of females with endogenous depression. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1983; 19:321–6.
78. Shapira B, Oppenheim G, Zohar J, Segal M, Malach D, Belmaker RH. Lack of efficacy of estrogen supplementation to imipramine in resistant female depressives. *Biol Psychiatry* 1985; 10:576–9.
79. Oppenheim G. Estrogen in the treatment of depression: Neuropharmacological mechanisms. *Biol Psychiatry* 1983; 18:721–5.
80. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:336–43.
81. Schneider L. Issues specific to depression in older women: does estrogen affect antidepressant response? Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association; May 1995; Miami (FL).
82. Both-Orthman B, Rubinow DR, Hoban MC, Malley J, Grover GN. Menstrual cycle phase-related changes in appetite in patients with premenstrual syndrome and in control subjects. *Am J Psychiatry* 1988; 145:628–31.
83. Davidson J, Miller R, Wingfield M, Dougherty G. Failure of isocarboxazid and haloperidol to alleviate delusional depression in a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2:408–11.
84. Young MA, Fogg LF, Scheftner WA, Keller MB, Fawcett JA. Sex differences in the lifetime prevalence of depression: does varying the diagnostic criteria reduce the female/male ratio? *J Affect Disord* 1990; 18:187–92.
85. Lawson JS. Gender issues in electroconvulsive therapy. *Psych Ann* 1996; 26:717–20.
86. Haskett RF, Delonhis A, Kessler RC. Premenstrual dysphoria: a community survey. Annual Meeting of the American Psychiatric Association 1987; Chicago (IL).
87. Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1634–6.
88. Steinberg S. The treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *Life Sci* 1991; 49:767–802.
89. Steiner M, Pearlstein T. Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 12):17–21.

90. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, and others. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian fluoxetine/premenstrual dysphoria collaborative study group. *N Engl J Med* 1995; 332:1529-34.
91. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, Brown C, Endicott J, Frank E, and others. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline premenstrual dysphoric collaborative study group. *JAMA* 1997; 278:983-8.
92. Wikander I, Sundblad C, Andersch B, Dagnell I, Zylberstein D, Bengtsson F, and others. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:390-8.
93. Sundblad C, Modigh K, Andersch B, Eriksson E. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:39-47.
94. Menkes DB, Taghavi E, Mason PA, Spears GF, Howard RC. Fluoxetine treatment of severe premenstrual syndrome. *BMJ* 1992; 305:346-7.
95. Menkes DB, Taghavi E, Mason PA, Howard RC. Fluoxetine's spectrum of action in premenstrual syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8:95-102.
96. Ozeren S, Corakci A, Yucesoy I, Mercan R, Erhan G. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73:167-70.
97. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA, Scheft H, Zlotnick C, Brown WA. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:261-6.
98. Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:290-3.
99. Su TP, Schmidt PJ, Danaceau MA, Tobin MB, Rosenstein DL, Murphy DL, Rubinow DR. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16:346-56.
100. Wood SH, Mortola JF, Chan YF, Moossazadeh F, Yen SS. Treatment of premenstrual syndrome with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Obstet Gynecol* 1992; 80:339-44.
101. Sundblad C, Wikander I, Andersch B, Eriksson E. A naturalistic study of paroxetine in premenstrual syndrome: efficacy and side-effects during 10 cycles of treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7:201-6.
102. Yonkers KA, Gullion C, Williams A, Novak K, Rush AJ. Paroxetine as a treatment for premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:3-8.
103. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:932-9.
104. Halbreich U, Smoller JW. Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:399-402.
105. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, and others. Nefazodone in the treatment of premenstrual syndrome: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:180-6.
106. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ. Fluvoxamine for premenstrual dysphoric disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl 8):56-9.
107. Veeninga AT, Westenberg HG, Weusten JT. Fluvoxamine in the treatment of menstrually related mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 102:414-6.
108. Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. Serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12:167-76.
109. Sundblad C, Hedberg MA, Eriksson E. Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1993; 9:133-45.

110. Bhatia SC, Bhatia SK. Depression in women: diagnostic and treatment considerations. *Am Fam Physician* 1999; 60:225–40.
111. Gotlib IH, Whiffen VE, Mount JH, Milne K, Cordy NI. Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. *J Consult Clin Psychol* 1989; 57:269–74.
112. Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 15):26–32.
113. Benedict MI, Paine LL, Paine LA, Brandt D, Stallings R. The association of childhood sexual abuse with depressive symptoms during pregnancy, and selected pregnancy outcomes. *Child Abuse Negl* 1999; 23:659–70.
114. Altshuler LL, Hendrick V, Cohen LS. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 2): 29–33.
115. Spinelli MG. Interpersonal psychotherapy for depressed antepartum women: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1028–30.
116. Stewart DE. Antidepressant drugs during pregnancy and lactation. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15 (Suppl 3):S19–S24.
117. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihh S, and others. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269:2246–8.
118. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335:1010–5.
119. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2000; 30:89–94.
120. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999; 282:1264–9.
121. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153:592–606.
122. Robert E. Treatment depression in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335:1056–8.
123. Cohen LS, Rosenbaum JF. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1997; 336:872.
124. Goldstein DJ, Sundell K. A review of the safety of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999; 14:319–24.
125. Goldstein DJ. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:417–20.
126. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, and others. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279:609–10.
127. Ericson A, Kallen B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:503–8.
128. McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, and others. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European network of teratology information services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996; 10:285–94.
129. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, and others. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336:258–62.
130. Misri S, Sivertz K. Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report. *Int J Psychiatry Med* 1991; 21:157–71.
131. Hostetter A, Stowe ZN, Strader JR Jr, McLaughlin E, Llewellyn A. Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. *Depress Anxiety* 2000; 11:51–7.
132. Misri S, Kostaras D, Kostaras X. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and lactation: current knowledge. *Can J Psychiatry* 2000; 45:285–7.

133. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 2): 18–28.
134. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1093–9.
135. Sandman CA, Wadhwa PD, Dunkel-Schetter C, Chic50DeMet A, Belman J, Porto M, and others. Psychobiological influences of stress and HPA regulation on the human fetus and infant birth outcomes. *Ann NY Acad Sci* 1994; 739:198–210.
136. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45:444–50.
137. Beck CT. Screening methods for postpartum depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1995; 24:308–12.
138. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh postnatal depression scale. *Br J Psychiatry* 1987; 150:782–6.
139. Stuart S, O'Hara MW. Treatment of postpartum depression with interpersonal psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:75–6.
140. Misri S, Kostaras X, Fox D, Kostaras D. The impact of partner support in the treatment of postpartum depression. *Can J Psychiatry* 2000; 45:554–8.
141. Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, Hanusa BH, Findling RL, Rapport D. Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:82–6.
142. Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, Henderson AF, Studd JW. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996; 347:930–3.
143. Epperson CN, Wisner KL, Yamamoto B. Gonadal steroids in the treatment of mood disorders. *Psychosom Med* 1999; 61:676–97.
144. Dalton K. Successful prophylactic progesterone for idiopathic postnatal depression. *Int J Perinatal Stud* 1989; 323–7.
145. Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendell RE, van Hulst AM. Prophylactic lithium in puerperal psychosis. The experience of 3 centres. *Br J Psychiatry* 1991; 158:393–7.
146. Appleby L, Warner R, Whitton A, Faragher B. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ* 1997; 314:932–6.
147. Taddio A, Ito S, Koren G. Excretion of fluoxetine and its metabolite, nortfluoxetine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:42–7.
148. Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2000; 157:185–9.
149. Begg EJ, Duffull SB, Saunders DA, Buttimore RC, Ilett KF, Hackett LP, and others. Paroxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:142–7.
150. Stowe ZN, Owens MJ, Landry JC, Kilts CD, Ely T, Llewellyn A, and others. Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1255–60.
151. Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breastfeeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1132–7.
152. Kaufert PA, Gilbert P, Hassard T. Researching the symptoms of menopause: an exercise in methodology. *Maturitas* 1988; 10:117–31.
153. McKinlay JB, McKinlay SM, Brambilla D. The relative contributions of endocrine changes and social circumstances to depression in mid-aged women. *J Health Soc Behav* 1987; 28:345–63.
154. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women 146s Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4:214–20.
155. Stewart DE, Boydell KM. Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med* 1993; 23:157–62.
156. Schmidt PJ, Rubinow DR. Menopause-related affective disorders: a justification for further study. *Am J Psychiatry* 1991; 148:844–52.

157. Haynes P, Parry BL. Mood disorders and the reproductive cycle: affective disorders during the menopause and premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34:313–8.
158. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, and others. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:414–20.
159. Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry* 1998; 44:798–811.
160. Schneider LS, Small GW, Clary C. Estrogen replacement status and antidepressant response to sertraline. Paper presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 1998; Toronto (ON).
161. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5:97–106.
162. Health Canada, Federal/Provincial/Territorial Advisory Committee on Population Health. Toward a healthy future. Second report on the health of Canadians: prepared by the federal, provincial and territorial advisory committee on population health for the meeting of minister of health, Charlottetown, PEI, September 1999. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada; 1999.
163. Haggarty J, Cernovsky Z, Kermeen P, Merskey H. Psychiatric disorders in an Arctic community. *Can J Psychiatry* 2000; 45:357–62.
164. Lin KM, Anderson D, Poland RE. Ethnicity and psychopharmacology. Bridging the gap. *Psychiatr Clin North Am* 1995; 18:635–47.