

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „DR. CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI

***INFLUENȚA ANTIDEPRESIVELOR ASUPRA CALITĂȚII
VIEȚII ÎN DEPRESIA GERIATRICĂ***

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

Coordonator
Acad. Prof. Univ. Dr. Victor Voicu

Doctorand
Vasiliu Octavian

–2016–

1. IMPORTANȚA PROBLEMEI SUPUSĂ CERCETĂRII

Depresia reprezintă o cauză importantă de reducere a calității vieții la persoanele vârstnice [1] din cauza puternicului impact pe care manifestările din spectrul afectiv îl au asupra acestei populații, prin scăderea numărului și complexității activităților cotidiene, a randamentului îndeplinirii sarcinilor casnice, relaționării interpersonale și a satisfacției rezultate din realizarea acțiunilor zilnice. Eficiența redusă a pacienților în domenii importante ale existenței, secundară instalării simptomelor depresive, conduce la limitarea autonomiei funcționale a acestora, fenomen resimțit intens atât de pacienți, cât și de familiile lor.

Din perspectivă clinică este importantă detectarea cât mai precoce a simptomelor afective la pacientul vârstnic, iar monitorizarea impactului depresiei asupra calității vieții reprezintă o dimensiune importantă a managementului de caz, prin prisma semnificației prognostice.

Există dovezi în literatura de specialitate în favoarea unui profil al depresiei cu debut tardiv [2]. Pacienții care prezintă tulburări depresive cu debut peste 60 de ani au prezentat o incidență crescută a anomaliilor structurale cerebrale, o frecvență mai mică a antecedentelor heredocolaterale de depresie, răspuns mai slab la tratament (spitalizări mai îndelungate și mai multe simptome reziduale), risc crescut de progresie către demență și un indice de mortalitate precoce mai ridicat [2]. Alți autori menționează și ei un risc crescut de deficite cognitive și o severitate crescută a simptomelor depresive, dar o incidență a depresiei în istoricul familial care nu diferă semnificativ față de populația martor [3]. Există însă și date precum cele ale Royal College of Psychiatrists Old Age Depression Interest Group [4] care nu au evidențiat nicio diferență în prognosticul la 2 ani după recuperare la pacienții cu vârste peste 65 de ani față de persoanele mai tinere diagnosticate cu depresie.

Pacienții vârstnici pot nega existența simptomelor de tip depresiv din cauza dezaprobării sociale pe care o percep în legătură cu prezența diagnosticului de depresie, cât și a dificultății exprimării unei nevoi de ajutor pentru probleme psihiatrice. Simptome precum scăderea apetitului alimentar și fatigabilitatea sunt mai acceptabile ca motive de a solicita ajutorul, cu riscul de a conduce la investigații și tratamente inutile. Simptome depresive precum durerea fără substrat organic și fatigabilitatea pot fi atribuite atât de pacient cât și de aparținători procesului de îmbătrânire, iar medicii le pot corela cu prezența unor afecțiuni organice comorbide.

Deficitele cognitive sunt frecvent observate în depresia vârstnicului, iar uneori ating nivelul de severitate al „pseudodemenței”. Un studiu de follow-up la 8 ani a arătat că din 44 de pacienți cu pseudodemență depresivă, circa 89% au dezvoltat boală Alzheimer [5]. Astfel, chiar și deficitele cognitive ușoare detectate pe parcursul depresiei majore sunt deseori incomplet reversibile la vârstele avansate.

Studiile epidemiologice [5] au arătat că depresia este mult mai frecventă decât demența în populația vârstnică, dar trebuie menționat că depresia poate fi o formă de prezentare a tulburărilor neurocognitive, în special în cazul bolii Alzheimer. O astfel de depresie este deseori rezistentă la tratament, iar deficitele cognitive sunt de multe ori invalidante, chiar dacă inițial ele au o intensitate ușoară. Dispoziția depresivă este un element semiologic obișnuit în stadiile precoce ale oricărei demențe în care există un nivel suficient de conștiință a bolii.

Diagnosticul de tulburare depresivă majoră la vârstnici trebuie să ia în considerare mai ales simptomele psihice, acordând mai puțină pondere simptomelor și semnelor somatice. Din prima categorie fac parte sentimentul de neajutorare, lipsa de speranță, autodevalorizarea, autoculpabilizarea, senzația de lipsă a rezonanței afective, anhedonia, precum și retragerea socială, inhibiția sau agitația psihomotorie, dificultăți în luarea deciziilor sau în inițierea unor proiecte noi, prezența ideății suicidare sau a gândurilor recurente legate de moarte [6]. Depresia vârstnicului poate îmbrăca aspectul de „depresie fără tristețe” sau „depresie mascată”, în care tabloul clinic este marcat de simptome de tip pseudoorganic [6].

Din punct de vedere al abordării terapeutice, nu trebuie neglijate particularitățile biologice ale acestei populații, cu impact asupra proprietăților farmacocinetice ale agenților administrați, precum și asupra profilului de tolerabilitate al acestora.

Studiul multicentric MTL-D (Maintenance Therapies in Late-Life Depression) a evaluat eficacitatea nortriptilinei în combinație cu terapia interpersonală la pacienții vârstnici (limita inferioară de vârstă fiind 60 de ani), comparativ cu nortriptilina plus vizite clinice, psihoterapie plus placebo și placebo plus vizite clinice [7]. Autorii studiului au constatat că prima formulă terapeutică a condus la o mai bună menținere a funcționării sociale decât în cazul pacienților tratați cu monoterapie, rezultate menținute la un an. Cele mai importante ameliorări s-au obținut în domeniul conflictualității interpersonale, prin focalizarea intervenției psihoterapeutice asupra tranziției rolurilor, disputelor interpersonale și a durerii anormale [7].

În studiul multicentric IMPACT (*Improving Mood and Promoting Acces to Collaborative Treatment*) 1800 de pacienți cu depresie geriatrică au primit o formă complexă de tratament, care a inclus management de caz, psihoeducație, antidepresive, psihoterapie scurtă focalizată pe rezolvarea de probleme [8,9]. Terapia a fost asigurată de echipe care includeau un medic manager de caz specializat în tratamentul depresiei, un medic de familie și un psihiatru, care împreună au asigurat măsurile educaționale, de activare comportamentală, administrarea antidepresivelor, o formă de psihoterapie scurtă și prevenția recăderilor, personalizată în funcție de nevoile subiectului. Pacienții au prezentat o evoluție mai bună în domeniul calității vieții și a funcționării globale la 1 an și 2 ani, comparativ cu cei care au primit îngrijire medicală obișnuită [8,9]. Pacienții incluși în lotul care a primit tratament combinat au avut evoluție mai bună a simptomelor depresive, mai multe cazuri de remisiune a depresiei, niveluri mai bune de funcționare fizică, o calitate a vieții superioară, autoeficiență mai bună și o mai bună satisfacție față de îngrijire, la 18 și 24 de luni.

Evaluarea atentă a riscului suicidar la vârstnicii cu depresie este deosebit de importantă. Acești pacienți au o probabilitate mai redusă de antecedente personale de tip autolitic, dar demonstrează o rată mai crescută de suicid finalizat [10].

Raportul tentative suicidare/ suiciduri finalizate scade cu vârsta, de la 200:1 la tineri, la 4:1 la vârstnici [10]. Studiile de autopsie psihologică arată că depresia este cel mai frecvent diagnostic la vârstnicii care recurg la suicid, astfel încât 54% din aceștia au depresie majoră și 11% au depresie minoră [11].

Factorii de risc pentru suicidul apărut la persoanele vârstnice cuprind divorțul sau separarea, decesul partenerului, un istoric psihiatric pozitiv de depresie, abuz de alcool și dependență de alcool, bolile fizice și dizabilitățile funcționale (în special bolile sistemului nervos central, malignitățile, afecțiunile cardiopulmonare) [12]. O altă analiză care a inclus pacienți cu depresie având vârste peste 59 de ani a arătat că anxietea asociată determină un procent mai ridicat de ideea suicidară și o deteriorare mai mare a suportului social subiectiv [13].

Simptomele psihotice sunt de asemenea criterii de severitate și indică necesitatea spitalizării. S-a constatat că vârstnicii au un risc crescut de a dezvolta simptome psihotice [14]. Dintre factorii care contribuie la această vulnerabilitate fac parte deteriorările corticale temporale sau frontale, schimbările neurotransmisiei asociate îmbătrânirii, deficitele senzoriale, administrarea concomitentă a mai multor agenți farmacologici care își pot însuma efectele adverse pe funcția cognitivă, izolarea socială etc [15].

Depresia geriatrică reprezintă o problemă medico-socială de mare importanță, afectând o populație deja vulnerabilă față de impactul stresorilor psiho-sociali, prezentând în paralel și o reducere treptată a autonomiei funcționale care îngreunează accesul la resursele medicale, afectează aderența terapeutică și agravează prognosticul recuperator.

Bibliografie

1. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, et al: Pharmacotherapy of depression in older patients: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2001; 7:361–376
2. Conwell Y, Nelson JC, Kim KM, Mazure CM. Depression in late life: age of onset as marker of a subtype. *J Affect Disord* 1989;17(2):189-95.
3. Burvill PW, Hall WD, Stampfer HG, Emmerson JP. The prognosis of depression in old age. *Br J Psychiatry* 1991;158:64-71.
4. Old Age Depression Interest Group. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. *British Journal of Psychiatry*, 1993;162: 175–182.
5. Kral VA, Emery OB. Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can J Psychiatr* 1989;34(5):445-6.
6. Hunkeler EM, Katon W, Tang L et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* 2006;332:1-5.
7. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T et al. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: A systematic literature review. *Soc Sci Med* 1999;48:445-469.
8. Lenze EJ, Dew MA, Mazumdar S et al. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance treatment for late-life depression: Effects on social adjustment. *Am J Psychiatry* 2002;159:466-468.
9. Callahan CM, Kroenke K, Counsell SR et al. Treatment of depression improves physical functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:367-373.
10. Williams JWJ, Barrett J, Oxman T, et al: Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000; 284:1519–1526
11. Conwell Y, Brent D. Suicide and aging. I: Patterns of psychiatric diagnosis. *Int Psychogeriatr* 1995;7(2):149-64.
12. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RMA, et al: The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:870–886
13. Jeste ND, Hays JC, Steffens DC. Clinical correlates of anxious depression among elderly patients with depression. *J Affect Disord* 2006;90(1):37-41.
14. Thorpe L. The treatment of psychotic disorders in late life. *Can J Psychiatry*. 1997;42(Suppl. 11):19S–27S.
15. Targum SD. Treating psychotic symptoms in elderly patients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3(4):156-163.

2. METODE DE EVALUARE PSIHOMETRICĂ A DEPRESIEI ȘI A CALITĂȚII VIETII ÎN POPULAȚIA VÂRSTNICĂ

Pacientul vârstnic diagnosticat cu depresie majoră necesită o evaluare psihologică prin aplicarea unor scale specifice pentru componentele tulburării afective, atât pentru determinarea inițială a severității depresiei, cât și pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

În cazul adulților tineri și de vârstă mijlocie se utilizează cel mai frecvent instrumente de evaluare de tipul Scalei Hamilton pentru Depresie (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), Scalei Montgomery Asberg (Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS) sau Inventarului Beck pentru Depresie (Beck Depression Inventory, BDI).

În cazul populației vârstnice se recomandă însă cel mai frecvent Scala pentru Depresia Geriatrică (Geriatric Depressive Scale, GDS), Scala Centrului pentru Studii Epidemiologice în Depresie (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Revised, CES-D R) și Scala Cornell pentru Depresie în Demență (Cornell Scale for Depression in Dementia, CSDD). Aceasta nu înseamnă că în cazul pacienților cu vârste peste 65 de ani nu se pot administra scalele din prima categorie (HDRS, MADRS, BDI etc), ci doar că ultimele au specificitate și sensibilitate mai mari pentru screeningul/monitorizarea depresiei în populația vârstnică, inclusiv la cei care au tulburări neurocognitive asociate.

Din cauza aspectelor clinice particulare populației geriatrice, scalele utilizate pentru screening-ul și monitorizarea depresiei în populația generală implică riscuri de rezultate fals negative (creșterea incidenței erorilor de tip 2), iar nivelul cultural necesar pentru a răspunde este prea înalt de multe ori pentru aplicarea scalelor generale la această populație; instrumentele dedicate screening-ului depresiei își pierd din validitate când sunt utilizate în populația de vârstnici cu demențe în stadii moderate sau severe [1].

Instrumentele specifice de evaluare a severității depresiei pentru populația geriatrică prezintă avantaje față de alte instrumente psihometrice folosite în cazul populației generale, iar aceste avantaje derivă din plasarea accentului asupra unor simptome mai frecvent întâlnite la vârstnici, aspect care capătă o pondere semnificativă din perspectivă clinică.

GDS-30 este unul dintre cele mai bine studiate instrumente de evaluare a severității simptomatologiei depresive în populația geriatrică. De asemenea, această scală este suficient de extinsă pentru a permite conturarea unei imagini globale asupra stării clinice a pacientului, iar cei

5 factori detectați pot sta la baza unei monitorizări detaliate a acestei stări pe durata unui tratament antidepressiv. Versiunile mai scurte ale GDS pot fi aplicate pentru screening sau chiar pentru monitorizare, însă dispun de proprietăți psihometrice inferioare versiunii cu 30 de itemi.

CESD-R este de asemenea un instrument bine studiat pe populația geriatrică, având o consistență internă și validitate test-retest bune. Scala are domenii care permit o detaliere a evoluției statusului clinic în privința relațiilor interpersonale și a simptomelor somatice, aspecte esențiale ale depresiei la această categorie de pacienți.

CSDD are proprietăți psihometrice bune, dar este mai dificil de aplicat din cauza complexității sale, **PHQ-2 (Patient Health Questionnaire, Chestionarul Sănătății Pacientului)** este util mai mult pentru screening decât pentru evaluare periodică sub tratament, iar **PHQ-9** este considerat un instrument de asemenea prea simplu pentru a detecta schimbări subtile în statusul clinic al pacientului.

Deși nu are un istoric foarte îndelungat în medicină (acesta fiind de cel mult 30 de ani), conceptul de "calitate a vieții pacientului" prezintă un interes deosebit pentru configurarea unei imagini de ansamblu corecte asupra prognosticului și evoluției pacientului, ca și asupra stării sale actuale. Acest concept, de "calitate a vieții", include (1) senzația de bine general ("calitatea subiectivă a vieții"), (2) statusul funcțional și (3) accesul la resurse și oportunități, ultimele două dimensiuni constituind "calitatea obiectivă a vieții" [2].

Evaluarea calității vieții prin instrumente specifice reprezintă un demers dificil, dar acest fapt nu se datorează în niciun caz lipsei unor metode structurate dedicate acestui scop, ci dificultății circumscrierii conceptului de "calitate a vieții". O analiză critică a modului în care se măsoară calitatea vieții în literatura medicală a arătat că definirea conceptului este realizată de cercetători doar în mică măsură (15%), identificarea domeniilor țintă există doar în 47% din articolele detectate, motivarea alegerii instrumentelor de determinare a calității vieții doar în 36% din cazuri, agregarea rezultatelor într-un indice compozit de calitate a vieții în numai 38% din situații [38]. Aceeași analiză critică a dovedit că niciun articol din cele explorate nu a făcut distincția între "calitatea globală a vieții" și "calitatea vieții legată de sănătate" [3].

Distincția între "calitatea vieții" și "calitatea vieții legată de sănătate" prezintă importanță pentru cercetarea clinică și nu numai. Dacă primul concept este folosit mai ales în științele sociale ca echivalent al stării subiective de bine și se evaluează prin autoraportare (ca satisfacție față de

viața proprie sau față de anumite domenii ale acesteia), cel de-al doilea concept se referă la simptomele și perspectiva pacientului asupra sănătății proprii (absența patologiei raportate de pacient echivalează cu o bună calitate a vieții legate de sănătate) [4].

Calitatea vieții definită în context psihosocial implică un spectru larg de factori și domenii de impact ai acestora- aspecte economice, profesionale, de trai cotidian, socio-politice, mediu și climă, sănătate etc. Evaluarea calității vieții legată de sănătate include nu atât starea obiectivă a sănătății persoanei, cât modul în care persoana își percepe propria sănătate într-un anumit moment.

“Calitatea vieții legată de sănătate” (*health-related quality of life*, HRQOL) include impactul unor factori psihosociali de tipul durerii, anxietății, reducerii mobilității și alte deficite funcționale, dificultăți în realizarea responsabilităților personale și familiale, probleme financiare, declinul cognitiv [5]. Acest construct merge dincolo de impactul imediat al afecțiunii asupra situației pacientului, punând problema de perspectivă a afectării de către boală și tratament a vieții de zi cu zi a pacientului și a modurilor diverse în care funcționarea cotidiană este redusă.

Evaluarea experienței pacientului legată de boală și tratament face parte din evaluările care ar trebui să devină obligatorii atunci când este alcătuit un plan de tratament. Impactul unei intervenții terapeutice poate fi înțeles în termenii influenței pozitive pe care acea intervenție o are asupra stării de bine imediată și/sau viitoare a pacientului [6]. Autoevaluarea globală realizată de pacient, combinată cu demersuri mai structurate coordonate de clinician, pot îndruma medicul curant spre adoptarea unor măsuri adecvate situației, atât din punct de vedere al tratamentului farmacologic, cât și a măsurilor auxiliare care se impun (asistență socială, psihoterapie, consiliere psihologică).

Deși există unele rezerve în ceea ce privește aplicarea instrumentelor de măsurare a calității vieții în studiile clinice, în principal din cauza diferențelor de condiții de mediu, dar și de selecție a subiecților care intră în cercetarea clinică sau de intervalul prea mic dintre vizite pentru a observa o schimbare reală, anumite recomandări pot fi făcute și instrumentele pot fi selectate în așa fel încât să se îmbunătățească validitatea ecologică a rezultatelor [5].

SF-36 (36-Items Short Form Survey) este poate cel mai utilizat instrument de determinare a calității vieții și beneficiază de proprietăți psihometrice care îl recomandă inclusiv la populația geriatrică. Existența subscalelor este foarte importantă pentru monitorizarea oricărei forme de terapie, iar numărul de itemi este considerat a fi mediu, permițând o evaluare detaliată, dar fără a fi un instrument obositor. Versiunile mai scurte păstrează o bună consistență internă și au avantajul

ușurinței administrării, dar în același timp pot fi considerate mai puțin eficiente din perspectiva formulării unui tablou complet al calității vieții, prin subincluderea unor itemi importanți.

EuroQoL (EQ-5D) are avantajul simplității administrării și pe cel al vitezei interpretării, în același timp putând fi evaluate scorurile înregistrate prin raportare la valorile medii ale populației studiate. Din păcate aceste date de referință sunt absente pentru populația din România, din cauza lipsei unor studii epidemiologice extinse.

QoLI (Quality of Life Inventory, Inventarul Calității Vieții) are mai puține date în favoarea recomandării aplicării sale în populația geriatrică și cuprinde un număr mare de itemi, fiind greu de administrat.. **QLS (Quality of Life Scale, Scala Calității Vieții)** este un instrument dedicat pacienților cu patologie psihotică, de aceea fiind doar tangențial important pentru subiectul acestei lucrări. **NHP (The Nottingham Health Profile, Scala de Sănătate Nottingham)** are un număr ușor mai mare decât SF-36, dar a fost evaluat pe populația vârstnică și rezultatele au fost consistente. **QWB (The Quality of Well Being Scale, Scala Calității Stării de Bine)** oferă mai puține date referitoare la calitatea vieții pe domenii specifice comparativ cu SF-36.

În concluzie, **GDS-30 și CESD-R** au cele mai multe argumente în favoarea lor pentru a fi recomandate în monitorizarea schimbării simptomatologiei depresive sub tratament, iar **SF-36 și EuroQoL** pentru monitorizarea variațiilor observate în calitatea vieții pacienților vârstnici cu depresie majoră.

Bibliografie

1. Bonin-Guillaume S, Clement JP, Chassain AP, Leger JM. Psychometric evaluation of depression in the elderly subject: which instruments? What are the future perspectives? *Encephale* 1995;21(1):25-34.
2. Lehman AF. Quality of life issues and assessment among persons with schizophrenia. In Moscarelli M, Rupp A, Sartorius N (Eds.), *Handbook of Mental Health Economics and Health Policy Volume I, Schizophrenia*. New York, John Wiley & Sons, 1996.
3. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of life-of-life measurements. *JAMA* 1994;272(8):619-626.
4. Cummins RA, Lau AL. Quality of life measurements. In: Norman R, Currow D (Eds). *Supportive care for the urology patient*. Oxford Univ Press, 2009, pp.5-23
5. Drummond M. Introducing economic and quality of life measurements into clinical trials. *Annals of Medicine* 2001;33(5):344-349.
6. Polonsky WH. Understanding and assessing diabetes-specific quality of life. *Diabetes Spectrum* 2000;13:36

3. STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRILOR ÎN DOMENIUL CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII VÂRSTNICI DIAGNOSTICAȚI CU DPRESIE MAJORĂ

În scopul determinării stadiului actual al cercetărilor din domeniul propus în cadrul acestei lucrări am realizat o analiză sistematică a literaturii.

3. 1. Fundamentare științifică

Conform datelor provenite din unele studii epidemiologice, se estimează că una din 10 persoane vârstnice este diagnosticată cu depresie în cadrul asistenței primare, iar din totalul acestor subiecți doar o minoritate primește tratament adecvat sau caută un medic psihiatru pentru evaluări suplimentare [1]. Datele OMS sugerează existența unui procent de 10-20 pentru prevalența tulburărilor depresive la populația vârstnică, variații mari fiind înregistrate în funcție de situațiile culturale [2]. O analiză sistematică a literaturii relevă că depresia este cea mai frecvent întâlnită tulburare mentală în populația de peste 65 de ani, cu o prevalență de 13-16% [3].

Trebuie semnalate riscurile depresiei netratate suficient timp și până la dispariția completă a simptomelor, fenomen care conduce la cronicizarea afecțiunii și la scăderea semnificativă a posibilității obținerii remisiunii clinice. O tulburare depresivă netratată, instalată la vârste avansate, poate fi un factor favorizant pentru apariția tulburărilor neurocognitive. Depresia este responsabilă de o parte a declinului cognitiv care nu poate fi atribuit leziunilor corelabile cu demența, conform studiului Framingham (N=1700), în care au fost incluși pacienți cu o vârstă medie de 77 de ani, care nu aveau probleme de memorie sau gândire inițial și care au fost evaluați pe parcursul a 17 ani [4]. Conform studiului citat, 21.6% din pacienții care erau inițial deprimați au dezvoltat demență, față de 16.6% din cei care nu erau depresivi, riscul pentru populația care avea depresie de a dezvolta o tulburare neurocognitivă fiind de peste 50%. Mai mult, efectul s-a dovedit direct proporțional cu scorul înregistrat pe scala de evaluare a depresiei CESD (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), astfel încât pentru fiecare 10 puncte pe această scală riscul a crescut semnificativ pentru orice formă de demență (HR 1.46, $p<0.01$) și pentru demența Alzheimer în particular (HR 1.39, $p=0.005$).

Depresia detectată la vârstele avansate se asociază cu scăderea profundă a calității vieții, risc suicidar, mortalitate excesivă neexplicată prin boli fizice, utilizarea crescută a serviciilor sociale și de sănătate, neexplicată prin dizabilități [5,6].

Deși depresia la vârstnici se asociază cu un impact serios atât asupra pacienților, cât și asupra familiilor acestora, serviciilor sociale și de sănătate, doar o minoritate ajung să primească tratament adecvat din partea asistenței medicale primare sau secundare. Se estimează că între 10 și 20% din pacienții cu această afecțiune primesc antidepresive [7,8].

Antidepresivele prezintă prima linie de tratament a depresiei la toate vârstele, dar eficacitatea și tolerabilitatea acestor agenți farmacologici pot prezenta particularități în funcție de caracteristicile fiziologice ale populației-țintă (capacitatea de metabolizare și eliminare, volumul de distribuție, sensibilitatea receptoră), interacțiunile cu alte medicamente administrate în paralel, comorbiditățile somatice și psihiatrice ale pacienților, reactivitatea specifică la anumite particularități farmacodinamice ale moleculelor (de ex. efectele anticolinergice ale antidepresivelor triciclice pot favoriza deficitul cognitiv la vârstnici).

Antidepresivele, la nivel de clasă farmacologică, reduc riscul de suicid la persoanele în vârstă de peste 65 de ani, comparativ cu placebo, conform datelor furnizate de analize retrospective [9]. Chiar dacă agenții din clasa inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) pot crește actele impulsive, aceste medicamente reduc riscul global de suicid, în special la bărbații vârstnici, iar ratele crescute de prescriere a antidepresivelor pot reduce riscul autolitic, inclusiv la pacienții spitalizați [10].

3.2. Obiectivele analizei

Această analiză sistematică a literaturii are ca scop detectarea diferențelor în calitatea vieții induse de medicația antidepresivă la pacienții vârstnici diagnosticați cu tulburări depresive.

În plus, am avut ca obiective analiza influenței antidepresivelor asupra unor variabile importante pentru calitatea vieții la această populație: funcționarea cognitivă, aderența terapeutică și efectele secundare ale medicației psihotrope.

3.3. Concluzii

Datele incluse în analiza sistematică au fost sintetizate în recomandări structurate pe categorii în funcție de nivelul de dovezi.

Se remarcă existența recomandărilor pentru un număr redus de agenți farmacologici în depresia geriatrică din punct de vedere al **impactului asupra calității vieții**, cel puțin prin raportare la numărul total al antidepresivelor aflate în uz clinic curent.

Lipsa unor studii cu comparatori activi și pe loturi mai mari de subiecți limitează mult capacitatea de a formula recomandări terapeutice în acest domeniu. Se remarcă și lipsa unor studii care să evalueze impactul terapiei farmacologice asupra calității vieții din punct de vedere farmacoeconomic, prin determinarea QALY. Acest lucru este dificil de înțeles, mai ales dacă luăm în calcul importanța problemei depresiei geriatrice din punct de vedere social și economic (costuri asociate complicațiilor, risc de agravare a comorbidităților organice, reducerea autoeficienței la o populație deja vulnerabilă în acest sens etc).

Lipsa unui număr suficient de studii de evaluare comparativă directă a mai multor agenți antidepressivi pentru a permite o ierarhizare a lor și extragerea de recomandări pe baza eficacității acestora este o altă limită a prezentei cercetări. Totuși trebuie remarcată absența acestui tip de studii și în cazul populației de adulți tineri sau maturi, unde calitatea vieții nu este de regulă o variabilă primară atunci când se ia în calcul monitorizarea eficacității antidepressivelor. Studiul multicentric de referință STAR*D nu constituie o excepție din acest punct de vedere, fiind însă menționată corelația dintre severitatea depresiei și calitatea vieții legate de sănătate, precum și între alterarea satisfacției sexuale asociate depresiei și calitatea vieții [11,12,13].

ANALIZA AVANTAJE/DEZAVANTAJE A MEDICAȚIEI PSIHOTROPE ÎN PRIVINȚA EFECTULUI ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII ÎN DEPRESIA VÂRSTNICULUI

Tratament	Studii clinice	Avantaje/dezavantaje	Recomandare GRADE
ISRS	[14-23]	(+) paroxetina este agentul din clasa ISRS care dispune de multe studii de calitate bună care îi confirmă eficacitatea în ameliorarea calității vieții; (+) citalopramul poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu metilfenidatul pentru creșterea calității vieții la această populație; (+) sertralina este agentul farmacologic din clasa ISRS care dispune de cele mai multe studii, dar de calitate totală mai mică decât cele cu paroxetina, iar un studiu este negativ în depresia asociată demenței	A pentru paroxetina, sertralina, citalopram (+/- metilfenidat), fluoxetina A+ pentru fluoxetina în depresia

		Alzheimer; eficacitate superioară pe calitatea vieții față de nortriptilină (+) fluoxetina este eficientă inclusiv în cazul pacienților depresivi care au și comorbidități organice (+) datele în favoarea escitalopramului provin dintr-un singur studiu de calitate medie (-) agenții ISRS pot modifica timpul de sângerare, cresc riscul de căderi și fracturi, parkinsonism, SIADH, la această populație (-) risc de interacțiuni farmacocinetice la o populație care primește deseori multiple medicamente pentru comorbidități organice	comorbidă cu afecțiuni organice B pentru escitalopram
SNRI	[24], [25]	(+) venlafaxina are o susținere bună din partea a două studii clinice cu comparatori activi (+) există efecte pozitive ale venlafaxinei și asupra cogniției (-) efecte adverse legate de posibila agravare a HTA (-) nu sunt disponibile date pentru duloxetină sau milnacipran	A pentru venlafaxină
Triciclice	[20], [21], [25]	(+) nortriptilina are cele mai multe dovezi de eficacitate din această categorie, dar inferioare sertralinei (+) dothiepina nu a determinat rezultate pozitive asupra calității vieții (-) multiple efecte adverse cardiovasculare, anticolinergice, antihistaminergice (-) puțini agenți antidepressivi triciclici investigați pentru această indicație	B- pentru nortriptilină

Tetraciclic e	[26]	(+) mianserina a determinat ameliorări ale calității vieții comparabile cu ale tianeptinei, dar există un singur studiu care sprijină această recomandare (-) tolerabilitatea mianserinei a fost inferioară tianeptinei	B pentru mianserină
Tianeptin a	[26]	(+) eficacitate similară cu mianserina, dar tolerabilitate superioară acesteia din urmă, scăzând riscul de căderi (-) există un singur studiu clinic cu acest agent farmacologic pentru indicația specificată	B+ pentru tianeptină
NDRI	[16], [27]	(+) eficacitate bună a bupropionului , date provenite din două studii cu nivel de semnificație înalt (+) tolerabilitate bună	A pentru bupropion
NaSSA	[24], [28]	(+) eficacitate similară cu sertralina (+) cost-eficientă în depresia asociată bolii Alzheimer dacă se ia în calcul și calitatea vieții (+) ameliorează calitatea vieții la nivel global (+) este mai bine tolerată decât venlafaxina (-) efect sedativ (-) datele provin din două studii cu nivel de semnificație mediu 4	A pentru mirtazapină

Recomandări GRADE pentru nivelul de dovezi [29]: A=calitate înaltă= cercetările viitoare foarte puțin probabil vor schimba validitatea recomandării, B= calitate moderată= cercetările viitoare vor putea avea un efect probabil important în aprecierea încrederii în recomandare, C=calitate joasă= foarte probabil cercetările viitoare vor avea un impact important asupra încrederii în estimarea efectului și vor schimba foarte probabil recomandarea, D= calitatea înaltă= orice estimare a efectului este foarte nesigură. Treptele intermediare (+ sau -) reprezintă nuanțări legate de calitatea studiilor implicate în recomandările formulate și de tolerabilitatea agenților farmacologici respectivi.

Calitatea studiilor nu a permis introducerea datelor într-o metaanaliză, fiind întâlnite o serie de obstacole, de exemplu slaba definire a variabilelor legate de calitatea vieții în unele studii, lipsa

menționării intervalului de încredere pentru unele rezultate importante, prezența unor loturi mici și heterogene în anumite situații. Au fost însă formulate recomandări pe baza analizei sistematice și există premisele creării unui ghid de bune practici în domeniul ameliorării calității vieții prin intermediul terapiei farmacologice la vârstnici diagnosticați cu depresie, în condițiile extinderii actualei analize prin includerea unor viitoare cercetări centrate pe monitorizarea calității vieții la această populație.

Trebuie menționat că extrapolarea la vârstnici a datelor referitoare la calitatea vieții obținute pe alte populații de pacienți cu depresie, de exemplu adulți tineri sau maturi, nu reprezintă o strategie validă, avându-se în vedere particularitățile clinice (anumite trăsături clinice ale depresiei sunt mai frecvent întâlnite la vârstnici, ori existența de comorbidități organice sau neurocognitive mai frecvente la această populație, de ex.), interacțiunile farmacocinetice (la o populație cu multiple medicații concomitente), monitorizarea efectului terapeutic prin scale specifice etc.

În concluzie, există recomandări de nivel maxim- pe baza dovezilor analizate- în privința ameliorării calității vieții la pacienții vârstnici cu depresie pentru paroxetină, sertralină, citalopram (+/-metilfenidat), fluoxetină, venlafaxină, bupropion și mirtazapină. La pacienții vârstnici care au și comorbidități somatice se recomandă de primă intenție fluoxetina. Tianeptina poate fi o alegere eficientă la pacienții vârstnici având în vedere și profilul bun de tolerabilitate al acestui agent farmacologic (B+). Escitalopramul, mianserina și nortriptilina dispun de dovezi suficiente pentru formularea recomandărilor de nivel B.

Din perspectiva **efectelor asupra funcției cognitive** numărul studiilor incluse în analiză este mult mai mic decât al celor participante la studiul calității vieții în relație cu farmacoterapia, iar metodologia monitorizării evoluției performanțelor cognitive este de multe ori de calitate slabă.

În concluzie, nu există date suficiente pentru a formula recomandări de nivel A, cu mențiunea că și numărul studiilor evaluate a fost foarte redus (N=5).

Dintre antidepressivele administrate pacienților cu depresie și demență Alzheimer sertralina ar putea fi o soluție care să nu influențeze negativ performanțele cognitive.

Mirtazapina și triciclicele sunt de evitat la pacienții vârstnici cu depresie care au și o componentă cognitivă semnificativă a tabloului clinic, iar venlafaxina și citalopramul (+/-metilfenidat) sunt singurele antidepressive posibil utile pentru această componentă a depresiei

geriatrie. Există însă limite referitoare la numărul de pacienți incluși în studiile care stau la baza formulării acestei recomandări.

Din punctul de vedere al **tolerabilității medicației antidepressive** se remarcă absența studiilor care să evalueze efectele adverse/tolerabilitatea ca (1) factor de prognostic pentru calitatea vieții la pacienții care urmează tratament psihotrop sau (2) variabilă ce corelează cu nivelul calității vieții. Efectele adverse în toate studiile citate aici sunt evaluate independent, prin raportare directă, scale analogice vizuale, ori alte instrumente psihometrice.

În concluzie, din punct de vedere al tolerabilității, paroxetina, citalopramul (+/- metilfenidat), tianeptina, bupropionul și mirtazapina dispun de date care le recomandă, cu anumite rezerve legate de numărul redus de studii în care au fost evaluați acești agenți farmacologici. Sertralina și mianserina dispun și ele de date în favoarea unei tolerabilități acceptabile la această populație, iar dothiepină și nortriptilina s-au asociat cu efecte secundare care nu le fac recomandabile la pacienții vârstnici cu depresie. În cazul alegerii între mianserină și tianeptină este de preferat al doilea antidepressiv, conform rezultatelor unei analize comparative directe.

Din punct de vedere al relației **aderenței terapeutice** cu calitatea vieții la pacienții vârstnici cu depresie majoră nu pot fi formulate recomandări din cauza lipsei unor cercetări solide metodologic adresate acestui subiect.

Este însă de menționat ideea integrării terapiei farmacologice într-un plan de management colaborativ, care presupune o echipă formată din medic specializat în terapia depresiei, medic de familie și psihiatru, aceștia acordând pacienților educație, activare comportamentală și o psihoterapie scurtă de tip comportamental [30].

Bibliografie

1. Unutzer J, Katon W, Callahan CM et al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2836–45.
2. Ranganaswamy SM. Geneva, Switzerland: The World Health Organization 2001. World Health Report: Mental Health: New understanding New Hope.
3. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T et al. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: A systematic literature review. *Soc Sci Med* 1999;48:445-469.
4. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S et al. Depressive symptoms and risk of dementia. The Framingham Heart Study. *Neurology* 2010;75(1):35-41.
5. Hunkeler EM, Katon W, Tang L et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* 2006;332:1-5.

6. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al: Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy. *JAMA* 2001; 285:1299–1307
7. Starkstein SE, Jorge RE, Mizrahi R, et al: The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2086–2093
8. Williams JWJ, Barrett J, Oxman T, et al: Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000; 284:1519–1526
9. Barak Y, Olmer A, Aizenberg D. Antidepressants reduce the risk of suicide among elderly depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(1):178–181.
10. Crumacker DW. Suicidality and antidepressants in the elderly. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008;21(4):373-377.
11. Ishak WW, Christensen S, Sayer G et al. Sexual satisfaction and quality of life in major depressive disorder before and after treatment with citalopram in the STAR*D study. *J Clin Psychiatry* 2013;74(3):256-61.
12. Daly EJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Health-related quality of life in depression: a STAR*D report. *Ann Clin Psychiatry* 2010;22(1):43-55.
13. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. Factors associated with health-related quality of life among outpatients with major depressive disorder: a STAR*D report. *J Clin Psychiatry* 2006;67(2):185-95.
14. Rapaport MH, Lydiard RB, Pitts CD et al. Low doses of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70(1):46-57.
15. Dombrovsky AY, Lenze EJ, Dew MA, et al. Maintenance treatment for old-age depression preserves health-related quality of life: a randomized, controlled trial of paroxetine and interpersonal psychotherapy. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(9):1325-32.
16. Doraiswamy PM, Khan ZM, Donahue RM, Richard NE. Quality of life in geriatric depression: a comparison of remitters, partial responders, and non-responders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4):423-8.
17. Saghaifi R, Brown C, Butters MA et al. Predicting 6-week treatment response to escitalopram pharmacotherapy in late-life major depressive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(11):1141-46.
18. Lavretsky H, Reinlieb M, St.Cyr N et al. Combined citalopram and methylphenidate improved treatment response compared to either drug alone in geriatric depression: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015;172(6):561-569.
19. Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;18(4):332-340.
20. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ et al. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):729-36.
21. Finkel SI, Richter EM, Clary CM. Comparative efficacy and safety of sertraline versus nortriptyline in major depression in patients 70 and older. *Int Psychogeriatr* 1999;11(1):85-89.
22. Small GW, Birkett M, Meyers BS et al. Impact of physical illness on quality of life and antidepressant response in geriatric major depression. *Journal of American Geriatrics Society* 1996;44(10):1220-1225.
23. Heiligenstein JH, Ware JE Jr, Beusterien KM et al. Acute effects of fluoxetine versus placebo on functional health and well-being in late-life depression. *Int Psychogeriatr* 1995;7 (Suppl):125-37.

24. Vasiliu O, Vasile D, Vasiliu DG, Vasile F. Analysis of antidepressant drugs impact over quality of life in old-age onset depressive disorder. Romanian Journal of Psychopharmacology 2016; 16(1):1-6
25. Trick L, Stanley N, Rigney U, Hindmarch I. A double-blind, randomized, 26-week study comparing the cognitive and psychomotor effects and efficacy of 75 mg (37.5 mg b.i.d.) venlafaxine and 75 mg (25 mg mane, 50 mg nocte) dothiepin in elderly patients with moderate major depression being treated in general practice. J Psychopharmacol 2004;18(2):205-14.
26. Brion S, Audrain S, de Bodinat C. Major depressive episodes in patients over 70 years of age. Evaluation of the efficiency and acceptability of tianeptine and mianserin. Presse Med 1996;25(9):461-8.
27. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. J Psychopharmacol 2010;24(4):521-9.
28. Romeo R, Knapp M, Hellier J et al. Cost-effectiveness analyses for mirtazapine and sertraline in dementia: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2013;202:121-8.
29. GRADE Recommendations. Accessed at www.gradeworkinggroup.org in 02/07/2016, 12:35.
30. Hunkeler EM, Katon W, Tang L et al. Long term outcomes from the IMPACT randomized trial for depressed elderly patients in primary care. BMJ 2006;332(7536):259-63.

4. CERCETAREA CLINICĂ

4.1. OBIECTIVE

Obiective general-teoretice:

- Determinarea factorilor farmacologici și clinici care au impact asupra calității vieții în cazul pacienților vârstnici cu depresie majoră
- Investigarea factorilor farmacologici și clinici care modulează răspunsul simptomatologiei depresive la populația vârstnică
- Stabilirea elementelor care favorizează aderența terapeutică în depresia geriatrică
- Stabilirea modalităților prin care factorii farmacologici afectează calitatea vieții la populația de studiu

Obiective practic-aplicative:

- Stabilirea unui model de intervenție farmacologică în cazul depresiei geriatrice, bazat pe eficacitatea și tolerabilitatea agenților antidepressivi
- Realizarea unui algoritm de evaluare a calității vieții la pacienții cu depresie care au peste 65 de ani
- Corelarea modificărilor calității vieții cu tipul de intervenție farmacologică și severitatea simptomatologiei depresive

Din perspectiva ierarhizării obiectivelor am stabilit două categorii, conform ipotezelor cercetării enunțate în continuare.

Obiectivul primar:

-evaluarea ratei de creștere a calității vieții în corelație cu reducerea severității simptomelor depresive sub acțiunea antidepresivelor la pacienții în vârstă de minim 65 de ani diagnosticați cu depresie majoră și stabilirea unui algoritm de evaluare a celor doi parametri enunțați în populația țintă.

Obiectivele secundare:

-impactul efectelor secundare ale medicației antidepresive asupra calității vieții și aderenței terapeutice;

-stabilirea modului în care anumiți factori clinici (de ex. deficitul cognitiv, tipul de simptome depresive sau severitatea acestora) reduc responsivitatea pacienților cu depresie la agenții farmacologici antidepresivi;

-modelul de corelare a aderenței terapeutice cu modificările calității vieții în cursul tratamentului farmacologic antidepresiv.

4.2. IPOTEZE

1. Evoluția calității vieții la pacienții diagnosticați cu depresie, care au peste 65 de ani, diferă în funcție de administrarea antidepresivelor (la nivel de clasă), de tipul agenților farmacologici utilizați și de durata tratamentului.

2. Răspunsul terapeutic influențează calitatea vieții diferit pe dimensiunile acestui parametru- “mobilitate”, “autoîngrijire”, “activități cotidiene”, “durere/disconfort”, “anxietate/depresie” (determinate prin EuroQoL) sau “limitări ale activităților fizice din cauza problemelor de sănătate”, “limitări ale activităților sociale din cauza problemelor fizice sau emoționale”, “durere fizică”, “percepția sănătății generale”, “sănătate mentală” (disconfort psihologic și stare de bine), “limitări ale activităților obișnuite din cauza problemelor emoționale”, “vitalitate (energie și oboseală)”, “roluri fizice” (determinate prin SF-36);

3. Severitatea globală a simptomelor depresive, dar și a simptomelor mai des asociate cu depresia geriatrică (inhibiția psihomotorie, insomnia matinală, variația diurnă, anhedonia, disfuncția executivă), se modifică semnificativ sub tratamentul antidepresiv (la nivel de clasă), iar răspunsul diferă în funcție de agentul farmacologic utilizat.

4. În cazul asocierii depresiei cu tulburări neurocognitive, definite prin scoruri MMSE sub 26, răspunsul la antidepresive va fi semnificativ mai slab decât în cazul pacienților care au doar depresie.

5. Evoluția calității vieții este diferită în funcție atât de severitatea tulburărilor dispoziționale, cât și de efectele secundare ale terapiei farmacologice și de aderența terapeutică globală.

4.3. DEFINIREA VARIABILELOR

Variabilele primare analizate în acest studiu sunt legate de severitatea depresiei și de schimbarea calității vieții sub acțiunea factorilor farmacologici.

- Scorurile obținute la scala GDS-30 : scorul global și scorurile celor 5 factori; scorurile globale sunt clasificate astfel: 0-9 valori normale, 10-19 depresie ușoară, 20-30 depresie severă ;
- Scorurile obținute la CESD-R, versiunea cu 20 de itemi : scorul global și scorurile celor 9 grupe de simptome; scorul global poate fi cuprins între 0 și 60 ;
- Scorul pentru simptomele depresive mai frecvent asociate cu vârstele avansate (“inhibiția psihomotorie”, “insomnia matinală”, “variația diurnă”, “anhedonia”, “incapacitatea de planificare a acțiunilor cotidiene ca reflectare a disfuncției executive”) apreciat pe o scală de la 0 la 15, fiecare din simptomele menționate fiind autoevaluat de pacient(ă) pe o scală analogică vizuală (VAS) de la 0 (absent) la 3 (sever);
- Scorurile obținute la EuroQoL (EQ-5D)
- Scorurile obținute la SF-36 pe cele 8 dimensiuni, transformate în procente.

Variabilele secundare sunt următoarele :

- Nivelul de aderență terapeutică dedus din scorul TSQM versiunea cu 14 itemi- scorurile pe cele 4 scale; fiecare scală prezintă scoruri convertite în procente; se consideră că aderența terapeutică este proporțională cu satisfacția legată de tratament;
- Durata tratamentului este calculată din momentul inițierii terapiei farmacologice până la momentul discontinuării acestuia din orice cauză (efect advers, efect advers sever, finalizarea studiului - ultima vizită stabilită per protocol, pierderea pacientului din evidență prin neprezentare la vizitele de control);

- Evaluări globale ale statusului psihic: scorul Scalei de Evaluare Globală a Funcționării (GAF) (variabil de la 0 la 100) și Impresia Clinică Globală- Severitate (CGI-S) (de la 1 la 7);
- Evaluarea funcției cognitive prin scala MMSE, cu scoruri de la 0 la 30;
- Elementele legate de monitorizare a tolerabilității terapiei farmacologice: greutatea corporală, indicele de masă corporală, circumferința taliei, intervalul QTc, valorile TA sistolice și diastolice.

4.4. INTERVENȚIA TERAPEUTICĂ

Clasele de antidepressive utilizate în cadrul acestui studiu clinic au fost: (1) ISRS (sertralina, escitalopramul, fluoxetina, paroxetina); (2) SNRI (venlafaxina, duloxetina); (3) NaSSA (mirtazapina); (4) antagoniști glutamatergici și inhibitori ai recaptării serotoninei (tianeptina); (5) tetraciclice (mianserina); (6) SARI (trazodona).

Distribuția pacienților în funcție de clasa de antidepressive este considerată echilibrată, cu variații între 14 și 23%.

Cifrele absolute indică următoarea stratificare: 23 pacienți au primit ISRS (sertralina n=8, paroxetina n=6, escitalopram n=4, fluoxetina n=5), 20 au primit un SNRI (fie venlafaxina n=11, fie duloxetina n=9), 17 au urmat tratament cu mirtazapina, 21 au primit tianeptina, 14 au luat tetraciclice (mianserina), în timp ce la 15 pacienți s-a administrat trazodona.

Regimul de dozare a fost flexibil, în funcție de statusul clinic al pacientului medicul curant având libertatea de a crește sau reduce dozele în intervalul prevăzut de Ghidurile terapeutice naționale și de RCP-urile agenților farmacologici utilizați. Au fost incluse în analiză dozele recomandate de medicul curant și ajustate în funcție de aderența terapeutică admisă de pacienți, pentru toată populația de studiu.

4.5. CONCLUZII

Din punct de vedere al testării ipotezelor cercetării se constată următoarele:

1.1. Calitatea vieții la pacienții în vârstă de peste 65 de ani diagnosticați cu depresie este influențată de acțiunea agenților farmacologici la nivel de clasă, după cum rezultă din analiza tuturor parametrilor monitorizați, respectiv CESD-R și SF-36. Toate schimbările în calitatea vieții la pacienții care au primit antidepressive au fost semnificative la finalul studiului față de valorile

inițiale la un nivel $p < 0.001$, la o mărime a efectului Cohen $d > 0.8$, ceea ce confirmă ipoteza cercetării.

1.2. Calitatea vieții la pacienții vârstnici diagnosticați cu depresie majoră nu este influențată semnificativ de tipul agenților farmacologici antidepressivi administrați, diferențele obținute de aceștia neatingând pragul de semnificație statistică de 0.05 pe niciuna din scalele de calitate a vieții monitorizate, ceea ce confirmă ipoteza de nul.

1.3. Calitatea vieții la pacienții în vârstă de peste 65 de ani diagnosticați cu depresie este influențată de durata tratamentului, confirmându-se ipoteza cercetării. Astfel, durata minimă pentru a se observa schimbări semnificative ale calității vieții sub tratament a fost de 92 de zile, conform datelor obținute prin analiza celor două componente, psihică și respectiv fizică, ale SF-36 ($F=32.4$, respectiv $F=22.7$, $p < 0.001$) și ale scorului global EuroQoL ($F=96$, $p < 0.001$).

2. Răspunsul terapeutic influențează calitatea vieții diferit pe dimensiunile acestui parametru, infirmându-se astfel ipoteza de nul.

S-a constatat că schimbările calității vieții, cuantificate prin variația scorului global EuroQoL, corelează într-o proporție semnificativă cu răspunsul terapeutic ($\rho=0.67$, CI 0.42-0.92, $\rho^2=0.47$, $p < 0.001$), semnificând o participare a răspunsului terapeutic de 47% la schimbarea calității vieții pe durata tratamentului. Analiza factorială a EuroQoL a detectat corelațiile cele mai importante cu răspunsul terapeutic pe dimensiunile "activități cotidiene" ($\rho=0.71$), "anxietate/depresie" ($\rho=0.69$) și "durere/discomfort" ($\rho=0.69$).

Schimbările calității vieții, evaluate prin scala SF-36, au corelat semnificativ cu răspunsul terapeutic, atât la nivelul dimensiunii "sănătate psihică" ($\rho=0.62$, CI 0.30-0.94, $\rho^2=0.38$, $p < 0.001$), cât și la nivelul dimensiunii "sănătate fizică" ($\rho=0.55$, CI 0.11-0.49, $\rho^2=0.30$, $p < 0.001$). Analiza factorială a SF-36 în relație cu răspunsul terapeutic indică o influență mai mare a acestuia din urmă asupra dimensiunilor "sănătate mentală generală" ($\rho=0.65$), "limitări ale rolurilor emoționale" ($\rho=0.64$), "limitări ale activităților sociale" ($\rho=0.61$), "vitalitate" ($\rho=0.60$) și "limitări ale rolurilor fizice" ($\rho=0.59$).

3.1. Severitatea globală a simptomelor depresive este influențată semnificativ de agenții farmacologici antidepressivi în cazul pacienților cu vârste de peste 65 de ani, ceea ce infirmă ipoteza de nul, conform scorurilor observate pe scalele de eficacitate aplicate.

La nivelul variabilelor de eficacitate principale au fost detectate diferențe semnificative - GDS-30 ($t=13.7$, $p < 0.001$, $d=1.3$), VAS ($t=7.3$, $p < 0.001$, $d=1.23$) și CESD-R ($t=4.8$, $p < 0.001$,

d=0.97)- în sensul unui efect favorabil al terapiei antidepresive asupra severității simptomelor depresive.

La nivelul variabilelor de eficacitate secundare au fost detectate diferențe semnificative- GAF ($t=23.6$, $p<0.001$, $d=0.88$) și CGI-S ($t=8.22$, $p<0.001$, $d=0.76$) – care susțin existența efectului favorabil al terapiei antidepresive asupra severității simptomelor depresive.

3.2. Severitatea simptomelor depresive asociate mai frecvent cu depresia geriatrică (inhibiția psihomotorie, insomnia matinală, variația diurnă, anhedonia, disfuncția executivă), evaluate prin scorul VAS, este influențată semnificativ de agenții farmacologici antidepresivi în cazul pacienților cu vârste de peste 65 de ani, ceea ce infirmă ipoteza de nul ($t=7.3$, $p<0.001$, $d=1.23$).

3.3. Nu există diferențe semnificative între rezultatele ce indică ameliorarea severității depresiei în funcție de clasa de agenți farmacologici administrați, nici la nivelul simptomatologiei globale, nici a celei specifice depresiei geriatrice, ceea ce confirmă ipoteza de nul.

Astfel, la nivelul simptomatologiei globale, nu se înregistrează diferențe semnificative între loturile de pacienți pe nicio variabilă de eficacitate primară: GDS-30 ($F=1.78$, $p=0.123$, $\eta^2=0.079$), CESD-R ($F=2.62$, $p=0.097$, $\eta^2=0.092$), VAS ($F=2.04$, $p=0.192$, $\eta^2=0.036$). Evoluția scorurilor CGI-S confirmă și ea acest fenomen ($F=0.067$, $p=0.452$, $\eta^2=0.015$). Singura diferență semnificativă la analiza post-hoc a fost la nivelul scorurilor GAF, între mirtazapină și tianeptină ($F=12.2$, $p<0.001$, $\eta^2=0.42$), începând de la vizita 5 și menținându-se la o valoare sub $\alpha=0.05$ până la finalul studiului. Totuși, dată fiind natura nespecifică a evaluării GAF pentru simptomatologia depresivă, se consideră că acest rezultat izolat nu poate fi superior celor 3 scale specifice de monitorizare a depresiei.

3.4. Trebuie menționate câteva date care determină o nuanțare a acestei ipoteze, date rezultate prin analiza factorială a scalelor de monitorizare a depresiei.

Astfel, la analiza GDS-30, pe factorul "retragere-apatie-forță fizică" există un trend în favoarea ISRS și SNRI față de trazodonă și tianeptină la 7 și 14 zile ($p=0.053$); pe factorul "anxietate" mirtazapina, ISRS și SNRI s-au dovedit superioare tianeptinei începând din ziua 28 ($p=0.058$); pe factorul "dispoziție disforică" există un trend favorabil al mirtazapinei față de tianeptină ($p=0.054$) la vizitele din zilele 14 și 28; pe factorul "lipsă de speranță" există un trend în favoarea tetraciclicului față de trazodonă ($p=0.077$).

La analiza vizită cu vizită a CESD-R se observă o diferență semnificativă între SNRI și tianeptină după 14 zile de tratament ($p < 0.001$), precum și între SNRI și trazodonă față de tianeptină la 28 de zile de la debutul terapiei ($p < 0.001$), însă diferențele dispar spre mijlocul studiului.

Pe dimensiunea "disforie(tristețe)" mirtazapina are efect superior tianeptinei după 14 și 28 de zile ($p = 0.042$); pe dimensiunea "anhedonie" SNRI și mirtazapina au efect superior tianeptinei de la vizita 3 ($p = 0.012$) până la vizita 7; mirtazapina și trazodona au efect superior față de ISRS/SNRI pe componenta "somn" la vizitele 2 și 3 ($p < 0.05$) și se mențin pe durata studiului, nu însă la un nivel semnificativ; SNRI și trazodona au un efect superior tianeptinei pe componenta "agitație" în ziua 28 de tratament, dar această diferență dispare spre mijlocul studiului în ceea ce privește agenții din clasa SNRI; pe dimensiunea "apetit" există diferențe între mirtazapină și ISRS/tianeptină/SNRI ($p = 0.092, 0.076$ și 0.069) observate din ziua 14 și menținute în ziua 28, cu atenuare spre finalul studiului.

Aceste date sugerează că ar fi posibilă detectarea unor diferențe între agenții farmacologici administrați pe baza unor dimensiuni specifice simptomatologice și a criteriului timp, iar dacă loturile de subiecți ar fi mai mari, diferențele ar putea atinge un nivel de semnificație superior.

4.1. În cazul asocierii depresiei cu tulburări neurocognitive, definite prin scoruri MMSE sub 26, răspunsul la antidepressive a fost semnificativ mai slab decât în cazul pacienților care au doar depresie, infirmându-se ipoteza de nul.

Evoluția scorurilor GDS-30 ($t = 10.27, p < 0.001, d = 0.96$), CESD-R ($t = 32.4, p < 0.001, d = 0.9$) și VAS ($t = 11.4, p < 0.001, d = 1.07$) susține existența unor diferențe semnificative între cele două loturi de pacienți.

4.2. S-a investigat suplimentar posibila corelație a scorurilor MMSE cu scorurile de severitate a depresiei, testul Pearson conducând la concluzia unei corelații semnificative statistic, dar cu putere scăzută și mărime mică a efectului ($r = 0.233, CI\ 0.4-0.06, r^2 = 0.05, p = 0.014$).

4.3. O analiză suplimentară a diferențelor de calitate a vieții la cele două loturi de pacienți a fost efectuată, dar rezultatele nu confirmă o evoluție diferită pe această componentă a pacienților care au prezentat dublu diagnostic, comparativ cu cei care au avut doar tulburare depresivă majoră (pentru "componenta fizică" a SF-36, $p = 0.241$, iar pentru cea psihică $p = 0.259$). Acest fapt sugerează un multideterminism al scorurilor de calitate a vieții, factorul cognitiv fiind responsabil doar de o parte a variației acestor scoruri.

5.1. Calitatea vieții este influențată de tulburările dispoziționale, proporțional cu severitatea acestora ($r=-0.386$, $r^2=0.14$, $p<0.001$ pentru corelația GDS-30 – EuroQoL, respectiv $r=-0.420$, $r^2=-0.420$, $p<0.001$ pentru corelația CESD-R - EuroQoL), confirmându-se ipoteza cercetării.

Scorurile de calitate a vieții pe SF-36 (atât cele de "sănătate fizică", dar și cele de "sănătate psihică" au corelat semnificativ ($p<0.001$) cu scorurile GDS-30 și CESD-R la valori $p<0.001$, confirmând existența unei corelații importante a severității depresiei cu o calitate scăzută a vieții la pacienții vârstnici diagnosticați cu depresie.

5.2. Calitatea vieții este influențată de efectele secundare ale medicației, confirmându-se ipoteza cercetării.

Analiza de corelație Pearson a evoluției scorurilor EuroQoL și SF-36 (V7-V1), pe de o parte și a numărului de efecte adverse raportate pe durata celor 12 luni de tratament, pe de cealaltă parte, a evidențiat valorile următoare: $r=-0.64$, mărimea efectului $r^2=0.41$, $p<0.001$ pentru EuroQoL; $r=-0.66$, $r^2=0.43$, $p<0.001$ pentru "sănătate fizică" SF-36, respectiv $r=-0.59$, $r^2=0.34$, $p<0.001$ pentru "sănătate psihică" SF-36.

Aceasta înseamnă că pacienții care au raportat mai multe reacții adverse au prezentat o calitate a vieții mai redusă, iar cei care nu au prezentat astfel de reacții au putut obține o ameliorare mai mare a calității vieții pe durata studiului.

Analiza corelației dintre variația parametrilor biologici și ameliorarea calității vieții pe durata studiului a condus la valori semnificative pentru creșterea greutății corporale, care are o influență negativă semnificativă asupra calității vieții, reducând scorurile atât la nivelul componentei fizice, cât și a celei psihice ($p=0.034$, respectiv 0.029), în timp ce scăderea greutății nu a corelat semnificativ cu niciuna din cele două dimensiuni ale SF-36 ($p=0.721$, respectiv 0.820); IMC a corelat într-o proporție asemănătoare cu greutatea cu componentele SF-36 ale calității vieții, pe când circumferința taliei nu a condus la variații importante ale celor două componente SF-36; creșterea QTc nu a corelat semnificativ cu schimbările calității vieții pe SF-36; variațiile valorilor TAS și TAD nu au corelat semnificativ cu componentele SF-36.

5.3. Calitatea vieții este influențată de aderența terapeutică globală, confirmându-se ipoteza cercetării.

Studierea raporturilor dintre variația scorurilor SF-36 și EuroQoL (V7-V1), pe de o parte și scorurile TSQM, pe de cealaltă, a evidențiat cele mai puternice corelații între scorurile EuroQoL și dimensiunile "efecte adverse" ($r=0.72$, $r^2=0.51$, $p<0.001$) și "eficacitate" ($r=0.63$, $r^2=0.39$, $p<0.001$)

ale TSQM, ceea ce corespunde unei corelații semnificative negative între acești parametrii. Aceleași două dimensiuni ale TSQM au corelat semnificativ și cu sub-scalele "sănătate fizică" ($r=0.62$, $r^2=0.38$, $p<0.001$) și, respectiv, "sănătate psihică" ale SF-36 ($r=0.57$, $r^2=0.32$, $p<0.001$).

Scorurile dimensiunii TSQM "ușurința administrării" nu au corelat semnificativ cu nicio schimbare înregistrată pe scalele de calitate a vieții folosite în acest studiu ($p>0.05$), iar dimensiunea "satisfacție globală" a corelat semnificativ cu schimbările EuroQoL ($p=0.025$) și cu dimensiunile "sănătate psihică" ($p=0.028$) și "sănătate fizică" ($p=0.035$) ale SF-36, dar puterea corelației a fost mai slabă (valorile r fiind între 0.15 și 0.31).

Având în vedere rezultatele menționate mai sus, analiza obiectivelor cercetării arată astfel:

- Ameliorarea calității vieții la pacienții vârstnici diagnosticați cu depresie majoră se bazează pe o serie de factori importanți, a căror contribuție a fost demonstrată în această lucrare: (1) efectuarea tratamentului farmacologic; (2) administrarea antidepresivelor pe o durată de minim 92 de zile, cu recomandarea de menținere a terapiei farmacologice până la un an, pentru obținerea unor schimbări semnificative ale calității vieții, chiar dacă apariția unui efect terapeutic poate fi detectată mai devreme (28 de zile); (3) monitorizarea simptomatologiei depresive în vederea obținerii remisiunii; (4) detectarea și rezolvarea efectelor secundare ale medicației; (5) aderența terapeutică (derivată din modul în care pacientul percepe tolerabilitatea și eficacitatea tratamentului curent, precum și satisfacția globală a acestuia față de tratament).

- Reducerea simptomatologiei depresive la pacienții în vârstă de minim 65 de ani diagnosticați cu depresie majoră, inclusiv a clusterului de simptome asociate mai frecvent cu depresia geriatrică ("inhibiția psihomotorie", "insomnia matinală", "variația diurnă", "anhedonia", "incapacitatea de planificare a acțiunilor cotidiene ca reflectare a disfuncției executive") corelează cu administrarea terapiei antidepresive.

Unele antidepresive pot acționa mai rapid comparativ cu altele pe anumite dimensiuni simptomatologice (de exemplu, ISRS și SNRI au efect superior tianeptinei și trazodonei pe dimensiunea "retragere-apatie-forță fizică", în timp ce pe factorul "anxietate" mirtazapina, ISRS și SNRI s-au dovedit superioare tianeptinei).

- Aderența terapeutică a fost corelată pe baza analizei scorurilor TSQM cu o tolerabilitate superioară a medicației, eficacitate ridicată a antidepresivului administrat, un nivel ridicat al satisfacției globale și mai puțin cu ușurința administrării medicației.

- Modalitățile prin care factorii farmacologici afectează calitatea vieții la populația vârstnică sunt prezența efectelor adverse, durata tratamentului și aderența terapeutică.

- Stabilirea unui model de intervenție farmacologică în cazul depresiei geriatrice, bazat pe eficacitatea și tolerabilitatea agenților antidepresivi este dificil de realizat pornind de la actuala cercetare clinică, nefiind detectate diferențe semnificative de *eficacitate* din punct de vedere al simptomatologiei depresive și al calității vieții.

Se poate opta pentru prima linie pentru agenți farmacologici care au mai puține *efecte adverse* și care induc o *calitate a vieții* mai bună, chiar dacă nu sunt diferențe semnificative între agenții utilizați, ci doar tendințe- de ex. mirtazapina are o tolerabilitate mai bună decât ISRS/SNRI, fapt reflectat într-o aderență terapeutică superioară.

- Un algoritm de evaluare a calității vieții la pacienții cu depresie care au peste 65 de ani include următoarele etape:

- 1) stabilirea unui set care include două metode de evaluare a severității depresiei și calității vieții, instrumente validate pe populația vârstnică (GDS-30 ȘI CESD-R, respectiv SF-36 și EuroQoL);

- 2) determinarea unei frecvențe optime de monitorizare a rezultatelor evaluărilor, algoritmul folosit în această lucrare incluzând evaluări la 7, 14, 28, 92, 181 și 360 de zile;

- 3) stabilirea valorilor prag pentru determinarea lipsei de răspuns sau a răspunsului parțial, cazuri în care trebuie efectuată schimbarea agentului farmacologic sau augmentarea acestuia. Durata optimă pentru detecția unui răspuns terapeutic a fost de 28 de zile în cadrul acestei cercetări.

- Corelarea modificărilor calității vieții cu tipul de intervenție farmacologică și severitatea simptomatologiei depresive a fost demonstrată în cazul acestei cercetări, de unde rezultă și necesitatea elaborării unui management de caz care să includă metode non-farmacologice, pentru componentele psihologice și psiho-sociale ale calității vieții legate de sănătate.

Astfel, obiectivul primar, adică evaluarea ratei de creștere a calității vieții în corelație cu reducerea severității simptomelor depresive sub acțiunea antidepresivelor la pacienții în vârstă de minim 65 de ani diagnosticați cu depresie majoră și stabilirea unui algoritm de evaluare a celor doi

parametrii enunțați în populația țintă a fost atins, prin determinarea corelației semnificative dintre cele două variabile și a validării implicate a algoritmului de monitorizare propus.

În ceea ce privește îndeplinirea obiectivelor secundare se constată următoarele:

-impactul efectelor secundare ale medicației antidepressive asupra calității vieții și aderenței terapeutice este semnificativ, făcând necesară monitorizarea acestui parametru pe parcursul terapiei printr-o scală standardizată;

-stabilirea modului în care anumiți factori clinici (de ex. deficitul cognitive) reduc responsivitatea pacienților cu depresie la agenții farmacologici antidepressivi a fost enunțat anterior;

-modul în care aderența terapeutică modelează modificările calității vieții în cursul tratamentului farmacologic antidepressiv este unul dinamic, depinzând de efectele secundare, profilul clinic al depresiei vârstnice și deficitul cognitive asociate.

4.6. ANALIZA COMPARATIVĂ A DATELOR OBȚINUTE CU DATELE DIN LITERATURĂ

Datele obținute din prezentul studiu au fost comparate cu date provenite din studii care au urmărit aceleași variabile principale sau/și secundare, iar informațiile sunt sintetizate în tabelul de mai jos.

Cercetarea prezentă	Date din literatură
Calitatea vieții la pacienții vârstnici cu tulburare depresivă majoră	
Calitatea vieții este semnificativ ameliorată sub tratamentul antidepressiv (ISRS, SNRI, mirtazapină, mianserină, tianeptină, trazodonă), diferențele față de nivelul inițial observându-se după circa 3 luni și menținându-se pe toată durata de un an a tratamentului.	Studii randomizate au arătat evoluția favorabilă a scorurilor de calitate a vieții pe parcursul tratamentului cu paroxetină [1], escitalopram [2], citalopram [3], mirtazapină [4], sertralină [5], fluoxetină [6], bupropion [7], venlafaxină [8], triciclice [9], tianeptină [10].
Există o modelare favorabilă a dimensiunilor calității vieții prin acțiunea antidepressivelor, atât a componentelor psihice, cât și a celor legate de funcționarea fizică.	Studiul multicentric Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) care a inclus 4041 adulți (18-75 de ani) cu diagnosticul de depresie majoră a evidențiat ameliorări ale calității vieții în toate cele 4

	etape ale cercetării, diferențe mai mari fiind însă detectate la primul (schimbare medie 15.1 pe Q-LES-Q, SD=19.4, $p<0.001$) și al doilea nivel (schimbare medie 9.5, SD=17.5, $p=0.001$) de tratament [11].
Nu există diferențe de eficacitate semnificative între agenții antidepresivi administrați (ISRS, SNRI, mirtazapină, mianserină, tianeptină, trazodonă) în privința ameliorării calității vieții. Se observă însă diferențe la nivel de tendință, care favorizează unele antidepresive față de altele, pe anumite dimensiuni ale scalelor de calitate a vieții.	Sertralina, venlafaxina și mirtazapina au avut efecte similare pe dimensiunile calității vieții, sertralina dovedindu-se ușor superioară în domeniul "activități și funcționare cotidiană", iar mirtazapina în domeniul "global" al QoLI [12,13]. Tianeptina și mirtazapina au prezentat eficacitate similară asupra calității globale a vieții [10].
Răspunsul terapeutic influențează semnificativ calitatea vieții.	Lipsa unui răspuns terapeutic corelează cu scoruri mai mici la calitatea vieții [14]. Cei care au obținut remisiunea au avut o îmbunătățire semnificativă pe dimensiunile de calitate a vieții comparativ cu cei care nu au răspuns sau care au răspuns doar parțial [15].
Răspunsul terapeutic influențează diferit factorii calității vieții. Răspunsul terapeutic este responsabil de 47% din schimbarea calității vieții pe durata terapiei antidepresive. Răspunsul terapeutic a corelat cel mai puternic cu dimensiunile "activități cotidiene" ($\rho=0.71$), "anxietate/depresie" ($\rho=0.69$) și "durere/discomfort" ($\rho=0.69$). La nivelul SF-36 cea mai puternică corelație a răspunsului terapeutic a fost cu dimensiunile	La nivelul QoLI s-au observat modificări favorabile pe durata terapiei farmacologice la nivelul factorilor "activități și funcționare cotidiană", "relații sociale", "sănătate" și "global" [13]. Fluoxetina a avut rezultate superioare placebo la 6 săptămâni pe dimensiunile "sănătate mentală", "limitări ale rolurilor din cauza problemelor emoționale", "funcționare fizică", "durere fizică" [16].

"sănătate mentală generală" ($\rho=0.65$), "limitări ale rolurilor emoționale" ($\rho=0.64$), "limitări ale activităților sociale" ($\rho=0.61$), "vitalitate" ($\rho=0.60$) și "limitări ale rolurilor fizice" ($\rho=0.59$).	
Severitatea globală a simptomelor depresive este redusă semnificativ sub acțiunea antidepresivelor, fără diferențe semnificative între ele. 76 din cei 110 pacienți incluși în studiu au avut remisiune sau răspuns terapeutic (69%). Nu a existat un braț placebo în acest studiu.	70% din pacienții vârstnici cu depresie care primesc tratament pe o durată suficientă în doze adecvate se recuperează din episodul depresiv [17]. Toate antidepresivele au avut efect superior placebo în obținerea răspunsului (ISRS, triciclice, altele) [18].
Se observă o latență între momentul instalării efectului terapeutic (ziua 28) și apariția ameliorărilor semnificative ale calității vieții (ziua 92). Lipsa unor vizite intermediare între cele două repere temporale în cadrul acestui studiu face dificilă însă stabilirea cu exactitate a acestui decalaj.	Minim 6 săptămâni de tratament pentru obținerea unui răspuns terapeutic optim [19].
Antidepresivele au un efect mai redus în cazul dublului diagnostic depresie- tulburare neurocognitivă comparativ cu cei care au doar depresie	Sertralina nu a avut rezultate superioare placebo la pacienții cu depresie asociată bolii Alzheimer pe funcția cognitivă sau pe funcționarea globală la 6 luni [12,20].
Calitatea vieții este influențată de severitatea depresiei	Aceste date sunt congruente cu alte cercetări din domeniul calității vieții la pacienții vârstnici cu depresie, de exemplu studiul realizat de Chachamovich E. și colab. [21] care a arătat pe un lot mare de subiecți ($N=4316$) că inclusiv nivelurile minore de depresie sunt asociate cu o scădere

	semnificativă a calității vieții pe toate domeniile sale, iar scorurile QOL sunt mai mici cu cât depresia este mai severă, chiar și la niveluri subsindromale ($p < 0.001$). De asemenea, în studiul STAR*D coeficientul de corelație Pearson la începutul terapiei între scorul de depresie pe QIDS-SR și calitatea vieții (Q-LES-Q) a fost de 0.74 [11].
Tolerabilitatea globală a antidepresivelor a fost bună, un număr redus de efecte adverse fiind raportate în fiecare clasă farmacologică, doar 10% din pacienți au decis să renunțe la tratament și să treacă pe un alt agent farmacologic din cauza tolerabilității reduse. Niciun SAE nu a fost detectat în populația de studiu.	Antidepresivele sunt asociate cu o gamă variată de efecte adverse în literatura de specialitate, de la tulburări gastro-intestinale la hiperprolactinemie, de la creșterea intervalului QTc la modificări ale coagulării și de la variații tensionale la efecte extrapiramidale [22-24].
Calitatea vieții este influențată de efectele secundare ale medicației antidepresive la pacienții vârstnici cu depresie majoră (efectele adverse răspund de cca 40% din variația calității vieții)	Nu s-au detectat studii care să stabilească o corelație între cei doi factori în populația de vârstnici diagnosticați cu depresie majoră.
Calitatea vieții este influențată de aderența terapeutică	Nu s-au detectat studii care să stabilească o corelație între cei doi factori la populația țintă a prezentei cercetări.

Din analiza datelor prezentate mai sus rezultă că unele rezultate se suprapun peste datele din literatură, de exemplu rata de răspuns terapeutic (69% vs. 70%), ori ameliorarea calității vieții sub tratamentul antidepresiv, în timp ce alte aspecte nu au corespondent identificabil în literatură, cel puțin la categoria de pacienți vârstnici, cum ar fi impactul tolerabilității asupra calității vieții, ori a aderenței terapeutice asupra acestui parametru.

4.7. LIMITELE CERCETĂRII

Din categoria limitelor cercetării menționăm următoarele aspecte metodologice:

- criteriile de includere au eliminat o parte a populației de vârstnici diagnosticați cu depresie, respectiv pacienții cu alte forme de tulburare afectivă care nu corespund diagnosticului DSM IV TR de depresie majoră; au fost eliminate persoanele care au ideă de suicid semnificativă, tentative de suicid sau alte comportamente autoagresive importante; au fost excluși pacienții care prezentau condiții medicale instabile sau care urmau terapii farmacologice care necesitau modificarea continuă a dozelor în funcție de valorile unor parametri biologici sau clinici (diabet zaharat insulino-dependent, coagulopatii etc);

- nu există un lot de control, toți pacienții primind tratament cu un agent activ farmacologic;

- au fost incluși în cercetare pacienții aflați în aria de adresabilitate a spitalului în care s-a efectuat studiul, ceea ce exclude o parte importantă a populației țintă care locuiește în zone rurale sau greu accesibile;

- nu au fost incluse decât 6 clase de antidepresive, acest fapt fiind datorat lipsei unor recomandări clare din RCP/ghiduri (de ex. agomelatina la pacienții vârstnici nu dispune de dovezi clare de eficiență), efectelor adverse semnificative la populația țintă (de ex. triciclicele) sau lipsei de aprobare pentru a fi folosite în țara noastră (de ex. vortioxetina sau vilazodona);

- subgrupurile terapeutice sunt prea mici pentru a putea determina valorile NNT, NNH și LHH ale unui antidepresiv în raport cu celălalt, iar absența unui braț placebo nu permite calcularea acestor parametri prin raportare la un singur element, astfel încât să fie posibilă compararea tuturor antidepresivelor evaluate în acest studiu.

Având în vedere aceste limitări se recomandă:

- un studiu clinic multicentric, cu un număr mai mare de pacienți pentru fiecare subgrup, pentru combaterea limitelor legate de adresabilitatea unității sanitare în care s-a făcut cercetarea prezentă;

- extinderea criteriilor de includere pentru a permite participarea pacienților care au și alte forme de depresie, de exemplu distimie, depresie minoră, tulburare depresiv-anxioasă etc; din acest punct de vedere ar trebui incluse în cercetare și unități non-spitalicești, pacienții cu astfel de patologii putându-se adresa policlinicilor, cabinetelor medicale sau de psihologie etc.

-inclusiunea unui braț placebo pentru a putea determina eficacitatea agenților farmacologici administrați prin raportare la acesta.

4.8. ELEMENTE DE NOUATE ADUSE DE CERCETAREA PREZENTĂ

- Monitorizarea calității vieții la pacienții în vârstă de peste 65 de ani diagnosticați cu depresie majoră reprezintă o necesitate la o populație care se confruntă oricum cu factori stresori importanți (retragerea din activitatea profesională, scăderea resurselor financiare, reducerea rețelei de support social, boli fizice etc) care au impact asupra calității vieții. Evaluarea acestui parametru pe parcursul terapiei farmacologice permite o modelare a strategiei de tratament în funcție de modul în care pacientul percepe propria stare de sănătate, fapt reflectat în prezenta lucrare prin evoluția scorurilor pe scale specifice sub influența antidepresivelor și a ajustării dozelor de medicație în funcție de răspunsul terapeutic.
- S-a dovedit în cadrul acestui studiu că severitatea depresiei corelează cu scăderea nivelului calității vieții, ceea ce arată importanța administrării scalelor ce evaluează calitatea vieții atât inițial, cât și pe parcursul terapiei, întrucât obiectivul tratamentului farmacologic al depresiei este remisiunea completă a simptomelor, iar orice simptom restant crește semnificativ riscul de recădere- conform datelor din literatură.
- S-a dovedit că depresia nu modifică doar funcționarea în ariile influențate de simptomele cheie (anhedonie, dispoziție depresivă, idee de inutilitate, incapacitate, scăderea funcțiilor mnezico-prosexice, scăderea/creșterea greutatea, scăderea/creșterea duratei de somn, idei legate de moarte), ci și în alte arii care pot fi evaluate doar cu instrumente de măsurare a calității vieții, nu cu scale de cuantificare a severității depresiei (de ex. autoîngrijire, percepția sănătății generale, roluri emoționale, roluri fizice, limitări ale rolurilor sociale etc).
- Se pot elabora planuri de tratament adecvate fiecărui caz în parte luând în calcul dimensiunile cele mai afectate ale calității vieții. De exemplu, pacienții la care se observă o scădere a factorilor "limitări ale activităților sociale" și "vitalitate" vor putea beneficia de strategii de activare psihocomportamentală, iar pacienții care au scoruri reduce la factori precum "durere fizică" sau "roluri fizice" vor trebui atent evaluați și tratați din punct de vedere somatic.

- Planul de evaluare folosit în această lucrare poate fi implementat la nivel clinic, respectiv folosirea a două instrumente de monitorizare a calității vieții (SF-36 și EuroQoL) în paralel cu două instrumente psihometrice de evaluare a severității depresiei (GDS-30 și CESD-R) initial, apoi la 7, 14, 28, 92, 180 și 360 de zile.
- Se observă că efectul antidepresivelor devine semnificativ după 28 de zile pe scalele clinice administrate pentru determinarea severității depresiei și la 92 de zile pe scalele folosite pentru determinarea calității vieții. Există astfel o perioadă de latență între scăderea severității manifestărilor clinice și apariția ameliorărilor calității vieții, dar o evaluare intermediară, la 60 de zile ar putea determina mai exact durata acestei latențe.
- Evaluarea cognitivă a pacienților cu depresie majoră care au peste 65 de ani este necesară, fiind detectate diferențe semnificative de răspuns la terapia antidepresivă în funcție de prezența sau absența unei tulburări neurocognitive asociate.
- Monitorizarea efectelor adverse și a aderenței terapeutice prin scale validate clinic este de asemenea necesară, fiind dovedită în cadrul acestei lucrări corelarea semnificativă a scorurilor unei astfel de scale (TSQM) cu cei doi parametri menționați.

Astfel, aderența terapeutică- prin dimensiunile tolerabilitate și eficacitate- a corelat cu scorurile de calitate a vieții și se poate constitui într-un predictor al ameliorării/agravării acestui indicator.

Efectele adverse raportate de / observate la pacienți au corelat cu nivelul calității vieții, sugerând încă o dată necesitatea monitorizării și a corectării acestor aspecte pe parcursul terapiei. De exemplu, creșterea greutatei corporale și a IMC corelează semnificativ cu scăderea calității vieții, în timp ce variațiile valorilor TA, a QTc și a circumferinței taliei nu s-au asociat cu modificări semnificative ale calității vieții.

Bibliografie

1. Dombrovsky AY, Lenze EJ, Dew MA, et al. Maintenance treatment for old-age depression preserves health-related quality of life: a randomized, controlled trial of paroxetine and interpersonal psychotherapy. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(9):1325-32.
2. Saghaei R, Brown C, Butters MA et al. Predicting 6-week treatment response to escitalopram pharmacotherapy in late-life major depressive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(11):1141-46.
3. Lavretsky H, Reinlieb M, St.Cyr N et al. Combined citalopram and methylphenidate improved treatment response compared to either drug alone in geriatric depression: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015;172(6):561-569.

4. Romeo R, Knapp M, Hellier J et al. Cost-effectiveness analyses for mirtazapine and sertraline in dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2013;202:121-8.
5. Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;18(4):332-340.
6. Heiligenstein JH, Ware JE Jr, Beusterien KM et al. Acute effects of fluoxetine versus placebo on functional health and well-being in late-life depression. *Int Psychogeriatr* 1995;7 (Suppl):125-37.
7. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2010;24(4):521-9.
8. Trick L, Stanley N, Rigney U, Hindmarch I. A double-blind, randomized, 26-week study comparing the cognitive and psychomotor effects and efficacy of 75 mg (37.5 mg b.i.d.) venlafaxine and 75 mg (25 mg mane, 50 mg nocte) dothiepin in elderly patients with moderate major depression being treated in general practice. *J Psychopharmacol* 2004;18(2):205-14.
9. Small GW, Birkett M, Meyers BS et al. Impact of physical illness on quality of life and antidepressant response in geriatric major depression. *Journal of American Geriatrics Society* 1996;44(10):1220-1225.
10. Brion S, Audrain S, de Bodinat C. Major depressive episodes in patients over 70 years of age. Evaluation of the efficiency and acceptability of tianeptine and mianserin. *Presse Med* 1996;25(9):461-8.
11. Ishak WW, Mirocha J, James D et al. Quality of Life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131(1):51-60.
12. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ et al. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):729-36.
13. Vasiliu O, Vasile D, Vasiliu DG, Vasile F. Analysis of antidepressant drugs impact over quality of life in old-age onset depressive disorder. *Romanian Journal of Psychopharmacology* 2016; 16(1):1-6
14. Karp JF, Skidmore E, Lotz M et al. Use of the late-life function and disability instrument to assess disability in major depression. *J AM Geriatr Soc* 2009;57(9):1612-9.
15. Doraiswamy PM, Khan ZM, Donahue RM, Richard NE. Quality of life in geriatric depression: a comparison of remitters, partial responders, and non-responders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4):423-8.
16. Heiligenstein JH, Ware JE Jr, Beusterien KM et al. Acute effects of fluoxetine versus placebo on functional health and well-being in late-life depression. *Int Psychogeriatr* 1995;7 (Suppl):125-37.
17. Bottino CM, Barcelos-Ferreira R, Ribeiz SR. Treatment of depression in older adults. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14(4):289-97.
18. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Outcome of late-life depression after 3 years of sequential treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(4):274-81.
19. Wilson K, Mottram P, Sivarathan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000561.
20. Finkel SI, Richter EM, Clary CM. Comparative efficacy and safety of sertraline versus nortriptyline in major depression in patients 70 and older. *Int Psychogeriatr* 1999;11(1):85-89.
21. Chachamovich E, Fleck M, Laidlaw K, Power M. Impact of major depression and subsyndromal symptoms on quality of life and attitudes toward aging in an international sample of older adults. *Gerontologist* 2008;48(5):593-602.

22. Voicu V, Medvedovici A, Ranetti AE, Rădulescu FȘ. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(8):955-68.
23. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott.)* 2016;149(3):139-52.
24. Venlafaxine: more dangerous than most "selective" serotonergic antidepressants. *Prescrire Int* 2016;25(170):96-9.