

Pharmacotherapy of depression in patients with advanced diseases

Abstract

Sadness and anxiety are natural reactions to approaching death. However, sometimes these symptoms reach the significant intensity and are associated with the development of a depressive episode in people at the end of life. Diagnosis of depression may mean that somatic symptoms of advanced disease are subject to exacerbation due to the mental condition (reduced pain threshold, fatigue, sleep disorders, reduced appetite). Depressive patients will be less likely to cooperate in treatment, which may lead to deterioration of overall health, worse prognosis and higher mortality. It seems, therefore, that pharmacotherapy of depression in end-of-life patients should not be marginalized.

However, due to antidepressants' delayed onset of action most patients probably fail to achieve satisfactory improvement on time. We propose as the first target for the treatment of depression in palliative care a fast and safe reduction of symptoms. Without giving up the basic antidepressant treatment, expected risk and benefits should be carefully and individually considered before the inclusion of standard medications, especially in terms of remaining life expectancy. We also believe that, if started, such pharmacotherapy should often be accompanied by medications that can quickly alleviate at least some depression symptoms making it easier for the patient to wait for the beneficial effect of the drug. Focusing on the rapid improvement of mental state, mianserin, mirtazapine, pregabalin, quetiapine, trazodone and vortioxetine seem to be beneficial for use in palliative care.

Palliat Med Pract 2019; 13, 2: 82–89

Key words: antidepressive agents, psychotropic drugs, cancer, palliative care, sleep disorders, anxiety

Introduction

Sadness and anxiety are natural reactions to approaching death. However, sometimes these symptoms reach the significant intensity and are associated with the development of a depressive episode in people at the end of life [1]. Prevalence of depression is usually estimated at 15% of patients undergoing palliative care [2] with a range of 4–58% [3].

In end-of-life patients establishing a diagnosis may be difficult due to the possibility of overlapping of depressive symptoms with symptoms of somatic

illness or treatment's side effects [4]. Furthermore, in this situation clinical scales and self-assessment questionnaires have limited use due to numerous questions about the somatic status and future perception, which, judged by the patient subjectively, may indicate the presence of depression, where none is present. When a diagnosis of depression in a patient requiring palliative care is confirmed, this may mean that somatic symptoms of advanced disease are subject to exacerbation due to the mental condition (reduced pain threshold, fatigue, sleep disorders, reduced appetite) [5]. Depressive patients will be

Address for correspondence:

Jakub Grabowski
Department of Developmental, Psychotic and Geriatric Psychiatry
Medical University of Gdansk
Srebrniki St. 17, 80-282 Gdansk, Poland
tel./fax: +48 583 446 085
e-mail: jgrabowski@gumed.edu.pl

less likely to cooperate in treatment, which will lead to deterioration of overall health condition, worse prognosis and higher mortality [6].

The best method of preventing and alleviating depressive symptoms is to ensure proper conditions of functioning for patients at the end of life in the form of adequate palliative care, with studies showing depressive symptoms prevalence in patients undergoing palliative care at 16% with 38% in people who did not receive such care [7]. As it is not always an achievable goal, it seems that pharmacotherapy of depressive disorder in end-of-life patients should not be marginalized.

Pharmacotherapy of depression

In some cases, a significant reduction of depressive symptoms takes weeks to months of antidepressant (AD) administration [8]. Remission after monotherapy is reached by only 25–35% of patients [9], while the therapeutic response to treatment (reduction of depressive symptoms by at least 50%) is observed in 1/3 of patients during first pharmacotherapy attempt [10]. In a large, multicenter STAR*D [10] study, it was shown that after a year of antidepressant treatment with four consecutive ADs, where each was used for 12 weeks in therapeutic doses, only 2/3 of patients achieved remission. All the above data concern the whole group of depressive patients, both healthy and burdened in terms of somatic disease. In palliative care, several worse prognosis and treatment resistance risk factors need to be considered. These include old age (average age over 70 in stationary hospices) [11], adverse life situation, co-existing somatic diseases, institutionalization (in the case of treatment in a residential hospice) [12].

According to the STAR*D [10] study mentioned above, we can expect remission in 56% of patients after two treatment attempts (about 12 weeks, or 84 days). Taking into account unfavourable prognosis and the fact that about one-third of patients discontinue AD during the first month of therapy [13], the expected remission rate in end-of-life patients will probably be significantly lower. In view of the data that the average time of care for adults in a hospice is 29 days (with a median 12 days) [11], and 38 days (median 18 days) in the home hospice care [14] as well as publications indicating that 76% of patients started antidepressant treatment during the last two weeks of life [15], it should be recognized that most patients will fail to achieve satisfactory improvement using the most commonly used AD, such as tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors. (SNRI), where neurophysiological

mechanisms of action are revealed after 3–4 weeks at the earliest [16]. Furthermore, it is possible that in the first period of therapy patients will experience only somatic and psychological side effects (anxiety, anxiety, abdominal pain, headaches, palpitations, loss of appetite) [17], which may additionally worsen the patient's condition at the end of life.

With the efficacy of ADs in palliative care being beyond doubt, as confirmed by Rayner et al. meta-analysis [18], there is a prominent time-dependent effect with the largest odds ratio of treatment response observed after 9–18 weeks of treatment. While TCA show significantly greater efficacy than SSRI, it should be taken into account that their use in patients under palliative care should be limited due to numerous side effects (including cholinolytic) and delayed onset of action [19–21].

Another issue that needs to be addressed is a common practice of prescribing drugs from the benzodiazepine group or “Z drugs” to patients with depressive symptoms [22]. According to available data, up to 36% of patients with the depressive disorder receive drugs from the above-mentioned groups [23]. Apart from the addictive potential [24, 25], these substances have a number of side effects and may lead to disturbed sleep architecture, orthostatic pressure drops, amnesia or increased daytime sleepiness among others [25, 26]. Despite their evident efficacy in reducing anxiety and sleep disorders, they seem to be useful only in immediate help while their use should be strictly limited in patients with advanced diseases.

Current standards of pharmacotherapy at the end of life do not point towards any single AD [20] as the first choice for treatment of the major depressive disorder (MDD). The most commonly used and recommended medications are mirtazapine, sertraline and (es-) citalopram [27]. In view of the above-mentioned arguments, we propose as the first target for the treatment of depression in palliative care a fast and safe reduction of symptoms. Without giving up the basic antidepressant treatment, we believe that the expected risk and benefits should be carefully and individually considered before the inclusion of ADs from the TCA, SSRI or SNRI group, especially in terms of remaining life expectancy. We also believe that, if started, such pharmacotherapy should often be accompanied by medications that can quickly alleviate at least some depression symptoms making it easier for the patient to wait for the beneficial effect of the drug [28].

Rapid reduction in the symptoms of depression

Focusing on the rapid improvement of mental state, mianserin, mirtazapine, pregabalin, quetiapine,

trazodone and vortioxetine seem to be beneficial for use in palliative care. The following are brief characteristics of drugs along with their specificity in the use of end-of-life patients.

Mianserin and Mirtazapine

Despite different molecule structure, these two drugs have a very similar receptor profile, which translates into similar effects and side effects [29]. Both are AD with a strong hypnotic and anxiolytic activity, which may appear even before the target effect of treatment, although the effect is rarely revealed after a single dose [30]. According to Rayner's et al. meta-analysis mentioned above [18], the efficacy of mianserin and mirtazapine in patients at the end of life is even higher than that of TCA at similar time intervals. The value of the above data is weakened by a small number of subjects in the former group.

The neurophysiological profile of the drugs is dose-dependent. Hypnotic effect appearing at lower doses mianserin or mirtazapine can be eliminated by increasing the dose to activate noradrenergic pathway [31, 32], which may be useful in case of excessive sedation at low doses of drugs.

Administration of these substances in palliative care can also result in a rapid improvement of appetite, although it will not always be physiological. It is frequently observed that patients on mianserin or mirtazapine wake up at night to urgently eat foods with high sugar content [33]. Mirtazapine also has a pronounced antiemetic effect, which can significantly improve the patients' well-being at the end of life, especially in the case of neoplastic disease [34]. Another advantage is the possibility of relatively safe combination with SSRI or SNRI drugs to augment or supplement treatment [35].

The main disadvantage of the above drugs is often the difficulty in achieving therapeutic doses due to intense side effects, mainly associated with sedation, increased appetite, restless legs syndrome, or in the case of mianserin with either a direct cholinolytic effect or a possibility of augmentation of other drugs' cholinolytic effects, which, in extreme cases, may lead to delirium [36–38]. Physicians who use these medications in palliative care should bear in mind possible complications of treatment in the form of bone marrow suppression (neutropenia) and excessive water retention in the body (edema) [36, 39, 40]. Hypertension may be observed with higher doses as a result of noradrenergic pathway activation [41]. Mirtazapine also increases the risk of bleeding [42] and serotonin syndrome [43]. Moreover, these AD should not be combined with other sleeping and

sedating drugs without clear indications for such treatment [44].

Pregabalin

Pregabalin is an analogue of gamma-aminobutyric acid (GABA) that acts on calcium channels in the CNS [45]. This drug may not have direct antidepressant activity, but its use results in a rapid improvement of sleep and reduction of anxiety in patients [46]. Additionally, in palliative care, it can also be used to support analgesia and to reduce somatic symptoms of anxiety [47].

Pregabalin may temporarily exacerbate depressive symptoms and suicidal thoughts [48], but an improvement in mood is observed more frequently if the reason for its lowering was anxiety. Risk of addiction, although being a rather background issue in palliative care, should be taken into account, especially in the context of expected longer treatment [49]. History of addictions, especially opiate dependency, is a predisposing factor to the development of tolerance [50]. Combination of the drug with benzodiazepines and other drugs acting through GABA receptors as well as with oxycodone should be avoided. Especially the latter combination seems to be important due to the possible impact on cognitive functions and large motor skills [51].

It seems that the use of pregabalin should be limited to the situation when the dominant symptoms are anxiety and pain or when the prospect of chronic treatment remains questionable. With presumed long-term treatment, pregabalin may be considered as a drug added to basic antidepressant therapy [52] and should never be used in monotherapy.

Quetiapine

Quetiapine is an atypical antipsychotic drug with dose- and form-dependent effect [53]. Its mechanism of action is through numerous neurotransmission systems in the central nervous system (CNS): serotonergic, noradrenergic and adrenergic among others. It also has antihistamine, cholinolytic and dopamine blocking activity [54]. At lowest doses, it works only as a hypnotic. With the gradual increase other effects appear: anxiolytic, antidepressant, mood stabilizing and antipsychotic (doses above 400 mg) [55]. In the treatment of anxiety and depression, it proved effective to use the extended release (XR) form in doses of 150–300 mg [56], possibly supplemented with low (12.5–50 mg) doses of the fast-acting form to improve sleep [57]. However, due to the numerous side effects (severe decreases in blood pressure, sedation), it is

necessary to gradually and slowly increase the dose [58]. Improvement in sleep may occur after a single dose [59, 60], the anxiolytic effect usually appears after a few days [61], while the antidepressant action requires a longer time [62]. When administering the drug in palliative care patients, clinicians should also pay attention to the risk of QTc prolongation and a significant impact on the metabolism resulting in worsening of glucose tolerance [63, 64].

Despite evidence for efficacy both in monotherapy [65] and polytherapy [66] of MDD, quetiapine's registration for depressive disorder in the U.S. is only as an adjunctive treatment to conventional antidepressants. In Poland, regulations allow for its use in schizophrenia and bipolar disorder with additional refund policy for patients with neuropsychiatric disorders associated with dementia. Administration of quetiapine in patients with MDD or anxiety disorders is off-label, therefore lower doses (not exceeding 200mg) and special care are suggested, should this drug be considered.

Trazodone

Trazodone is an antidepressant with dose-dependent effect, which results directly from the characteristics of the receptor's profile (blocks serotonin 5HT_{2A}, adrenergic and histamine receptors, and inhibits serotonin reuptake in synaptic gaps). Low doses (25–75 mg) have a hypnotic and sedative activity, medium — anxiolytic and high (300 mg and more) — antidepressant [67, 68].

Administering trazodone may result in rapid improvement of sleep, reduction of anxiety and restlessness [69]. The antidepressive efficacy was compared to the efficacy of TCA in one the study [70]. Appropriate use of two available forms of trazodone seems to be the key to beneficial use of the substance. Chronic release (CR) form is more sedative in the first hours after administration with extended release (XR) form maintaining a constant concentration of the drug within 24 hours [71]. It is permissible to combine two forms, for instance by achieving antidepressant doses with the XR form (thus avoiding excessive sedation) with an auxiliary sleep regulation with small doses of the CR form [72].

Sleep induced by trazodone has physiological features [73]. Consequently, its quality is clearly higher than that following administration of benzodiazepines or hypnotics from the so-called "Z-drugs" group (zolpidem, zopiclone, zaleplon and derivatives). Furthermore, the use of trazodone does not carry the risk of addiction or deterioration of sexual functioning [74, 75]. The main limitation is excessive morning

sedation [36], although sometimes it is a result of the drug being taken too late the night before (less than two hours before bedtime). Attention should also be paid to accompanying cardiac diseases due to an increased risk of cardiac conduction and rhythm disturbances [76].

Vortioxetine

One of the most recently registered AD widely modulates neurotransmission in the CNS directly through serotonin receptors, and indirectly through other pathways [77]. It is considered one of the fastest-acting AD with first effects that can be seen after two weeks of therapy [78]. Despite proven anxiolytic properties, it seems that the drug is more activating in nature, especially in the first period of use, which may translate into a lack of sleep-regulating or anxiolytic effect during this period, and consequently no improvement felt by the patient until the antidepressant effect of the drug is activated [79, 80]. It may be reasonable to combine it with one of the above-mentioned drugs that have a more significant sedative effect.

The beneficial effect of vortioxetine on cognitive functions [81] and the lack of sexual dysfunctions during therapy [82] is also raised. Vortioxetine is well-tolerated, and in a recent Lancet meta-analysis by Cipriani et al. [83] it was recognized as the drug with the most favorable ratio of effectiveness to safety. High therapy cost is the main limitation in the wider use of this substance.

Ketamine and S-Ketamine

Ketamine is an antagonist of N-Methyl-D-aspartic acid (NMDA) initially used as an anesthetic characterized by a specific effect of dissociative anaesthesia [84]. Currently, ketamine and ketamine's S-enantiomer are studied for efficacy and safety in the treatment of depression with very promising first results [85, 86]. Both drugs seem to be also effective in treatment-resistant depression leading to immediate improvement, especially after intravenous administration [87]. This effect appears even 4 hours after the infusion and lasts at least a week [88]. Subsequent doses of the drug may cause the stabilization of the antidepressant effect to an average of 18 days [89]. Nevertheless, many serious side effects were noted, including cardiac, neurological, urological and psychiatric [90].

The use of intravenous infusions of ketamine would require constant supervision and care with expected exceptional but relatively short-lived effects, which makes it a possible future option of treatment

in stationary hospices. S-ketamine, currently under studies as a nasal spray for daily use, could greatly facilitate administration of this drug should it be approved by the FDA.

Conclusions

Despite the existence of several guidelines [20, 91, 92], AD pharmacotherapy in patients undergoing palliative care carries a lot of challenges and uncertainties resulting from a shortage of data [93] and still insufficient awareness of the needs of people at the end of life. With the view that the administration of benzodiazepines and “Z-drugs” should be limited, we suggest that rapid-acting properties of other drugs may also be used to alleviate depressive symptoms in patients at end of life. It is however essential, that standard AD care is not left out and the rule of “start low, go slow” apply to therapy initiation, so that patients’ safety is not at risk. Additional care should be put when off-label medications are applied and their doses up-titrated. Further studies on the efficacy and safety of drugs with potential for reducing at least some depressive symptoms in patients at end of life are required.

References

1. Signer M. Depression in palliative care. *Ther Umsch.* 2012; 69(2): 99–106, doi: [10.1024/0040-5930/a000259](https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000259), indexed in Pubmed: [22334200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22334200/).
2. Hotopf M, Chidgey J, Addington-Hall J, et al. Depression in advanced disease: a systematic review Part 1. Prevalence and case finding. *Palliat Med.* 2002; 16(2): 81–97, doi: [10.1191/0269216302pm5070a](https://doi.org/10.1191/0269216302pm5070a), indexed in Pubmed: [11969152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11969152/).
3. Warmenhoven F, van Rijswijk E, Engels Y, et al. The Beck Depression Inventory (BDI-II) and a single screening question as screening tools for depressive disorder in Dutch advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012; 20(2): 319–324, doi: [10.1007/s00520-010-1082-8](https://doi.org/10.1007/s00520-010-1082-8), indexed in Pubmed: [21243377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21243377/).
4. Cohen-Cole SA, Stoudemire A. Major depression and physical illness. Special considerations in diagnosis and biologic treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 1987; 10(1): 1–17, indexed in Pubmed: [3554179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3554179/).
5. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, et al. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med.* 1999; 341(18): 1329–1335, doi: [10.1056/NEJM199910283411801](https://doi.org/10.1056/NEJM199910283411801), indexed in Pubmed: [10536124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10536124/).
6. Cameron C, Habert J, Anand L, et al. Optimizing the management of depression: primary care experience. *Psychiatry Res.* 2014; 220 Suppl 1: S45–S57, doi: [10.1016/S0165-1781\(14\)70005-8](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(14)70005-8), indexed in Pubmed: [25539874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25539874/).
7. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 733–742, doi: [10.1056/NEJMoa1000678](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000678), indexed in Pubmed: [20818875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818875/).
8. Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, et al. The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments. *Pharmaceuticals*

- (Basel). 2010; 3(1): 19–41, doi: [10.3390/ph3010019](https://doi.org/10.3390/ph3010019), indexed in Pubmed: [27713241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27713241/).
9. Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60 Suppl 22: 7–11, indexed in Pubmed: [10634349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10634349/).
10. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(11): 1905–1917, doi: [10.1176/ajp.2006.163.11.1905](https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905), indexed in Pubmed: [17074942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17074942/).
11. Vitetta L, Kenner D, Kissane D, et al. Clinical outcomes in terminally ill patients admitted to hospice care: diagnostic and therapeutic interventions. *J Palliat Care.* 2001; 17(2): 69–77, indexed in Pubmed: [11477988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11477988/).
12. Volkens AC, Nuyen J, Verhaak PFM, et al. The problem of diagnosing major depression in elderly primary care patients. *J Affect Disord.* 2004; 82(2): 259–263, doi: [10.1016/j.jad.2003.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.11.003), indexed in Pubmed: [15488255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15488255/).
13. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica, Gdańsk* 2015.
14. Weng LC, Huang HL, Wilkie DJ, et al. Predicting survival with the Palliative Performance Scale in a minority-serving hospice and palliative care program. *J Pain Symptom Manage.* 2009; 37(4): 642–648, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2008.03.023](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.03.023), indexed in Pubmed: [18823751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823751/).
15. Lloyd-Williams M, Friedman T, Rudd N. A survey of antidepressant prescribing in the terminally ill. *Palliat Med.* 1999; 13(3): 243–248, doi: [10.1191/026921699676753309](https://doi.org/10.1191/026921699676753309), indexed in Pubmed: [10474711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10474711/).
16. Quitkin FM, McGrath PJ, Rabkin JG, et al. Different types of placebo response in patients receiving antidepressants. *Am J Psychiatry.* 1991; 148(2): 197–203, doi: [10.1176/ajp.148.2.197](https://doi.org/10.1176/ajp.148.2.197), indexed in Pubmed: [1987818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1987818/).
17. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001; 3(1): 22–27, indexed in Pubmed: [15014625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15014625/).
18. Rayner L, Price A, Evans A, et al. Antidepressants for the treatment of depression in palliative care: systematic review and meta-analysis. *Palliat Med.* 2011; 25(1): 36–51, doi: [10.1177/0269216310380764](https://doi.org/10.1177/0269216310380764), indexed in Pubmed: [20935027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935027/).
19. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *L'Encéphale.* 2016; 42(6): 553–561, doi: [10.1016/j.encep.2016.05.006](https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.05.006).
20. Rayner L, Higginson IJ, Price AHM. The Management of Depression in Palliative Care: European Clinical Guidelines. In London: Department of Palliative Care, Policy & Rehabilitation (www.kcl.ac.uk/schools/medicine/depts/palliative/) European Palliative Care Research Collaborative. (www.epcrc.org): 2010.
21. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician.* 2015; 18(4): 395–400, indexed in Pubmed: [26218943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218943/).
22. Andersen AB, Frydenberg M. Long-term use of zopiclone, zolpidem and zaleplon among Danish elderly and the association with sociodemographic factors and use of other drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(4): 378–385, doi: [10.1002/pds.2104](https://doi.org/10.1002/pds.2104), indexed in Pubmed: [21259378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21259378/).
23. Valenstein M, Taylor KK, Austin K, et al. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(4): 654–661, doi: [10.1176/appi.ajp.161.4.654](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.654), indexed in Pubmed: [15056511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15056511/).
24. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, et al. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics

- zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*. 2003; 98(10): 1371–1378, indexed in Pubmed: [14519173](#).
25. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO. Benzodiazepine side effects: role of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacology*. 1995; 51(4): 205–223, doi: [10.1159/000139363](#), indexed in Pubmed: [8577815](#).
 26. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2000; 4(6): 551–581, doi: [10.1053/smr.2000.0126](#), indexed in Pubmed: [12531036](#).
 27. Rayner L, Price A, Hotopf M, et al. Expert opinion on detecting and treating depression in palliative care: A Delphi study. *BMC Palliat Care*. 2011; 10(10): 10, doi: [10.1186/1472-684X-10-10](#), indexed in Pubmed: [21619580](#).
 28. Uzun S, Kozumplik O. Management of side effects of antidepressants - brief review of recommendations from guidelines for treatment of major depressive disorder. *Psychiatr Danub*. 2009; 21(1): 91–94, indexed in Pubmed: [19270629](#).
 29. de Boer TH, Nefkens F, van Helvoirt A, et al. Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha-2 adrenoceptor antagonists, mirtazapine, mianserin and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 277(2): 852–860, indexed in Pubmed: [8627567](#).
 30. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001; 7(3): 249–264, indexed in Pubmed: [11607047](#).
 31. Sobańska A, Wichniak A, Wierzbicka A, et al. Mianserin for treatment of primary insomnia. *Sen*. 2006; 6(2): 58–63.
 32. Stahl SM, Kremer C, Pinder RM. P.1.071 Tolerability of mirtazapine used in high or low initial dose. *European Neuropsychopharmacology*. 1997; 7: S157–S158, doi: [10.1016/s0924-977x\(97\)88520-3](#).
 33. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(3): 330–337, indexed in Pubmed: [12893108](#).
 34. Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 62(1): 75–83, doi: [10.1111/j.1440-1819.2007.01778.x](#), indexed in Pubmed: [18289144](#).
 35. Rojo JE, Ros S, Agüera L, et al. Combined antidepressants: clinical experience. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005(428): 25–31, 36, doi: [10.1111/j.1600-0447.2005.00677.x](#), indexed in Pubmed: [16307617](#).
 36. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med*. 2006; 73(4): 351–3, 356, indexed in Pubmed: [16610395](#).
 37. Bahk WM, Pae CU, Chae JH, et al. Mirtazapine may have the propensity for developing a restless legs syndrome? A case report. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002; 56(2): 209–210, doi: [10.1046/j.1440-1819.2002.00955.x](#), indexed in Pubmed: [11952928](#).
 38. Bonne O, Shalev AY, Bloch M. Delirium associated with mianserin. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995; 5(2): 147–149, doi: [10.1016/0924-977X\(95\)00014-G](#), indexed in Pubmed: [7549457](#).
 39. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy*. 1997; 17(1): 10–21, indexed in Pubmed: [9017762](#).
 40. Lai FY, Shankar K, Ritz S. Mirtazapine-associated peripheral oedema. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016; 50(11): 1108, doi: [10.1177/0004867416670524](#), indexed in Pubmed: [27687778](#).
 41. Bottlender R, Erfurth A, Hoff P, et al. [Mianserin-induced hypertension 2 weeks after discontinuation of tranylcypromine]. *Nervenarzt*. 1997; 68(7): 591–592, indexed in Pubmed: [9333722](#).
 42. Na KS, Jung HY, Cho SJ, et al. Can we recommend mirtazapine and bupropion for patients at risk for bleeding?: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018; 225: 221–226, doi: [10.1016/j.jad.2017.08.002](#), indexed in Pubmed: [28841484](#).
 43. Hernández JL, Ramos FJ, Infante J, et al. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(4): 641–643, doi: [10.1345/aph.1A302](#), indexed in Pubmed: [11918514](#).
 44. Gardner ME, Malone DC, Sey M, et al. Mirtazapine is associated with less anxiolytic use among elderly depressed patients in long-term care facilities. *J Am Med Dir Assoc*. 2004; 5(2): 101–106, doi: [10.1097/O1.JAM.0000110650.51872.91](#), indexed in Pubmed: [14984621](#).
 45. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res*. 2007; 73(2): 137–150, doi: [10.1016/j.eplepsyres.2006.09.008](#), indexed in Pubmed: [17126531](#).
 46. Montgomery SA, Herman BK, Schweizer E, et al. The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009; 24(4): 214–222, doi: [10.1097/YIC.0b013e32832dceb9](#), indexed in Pubmed: [19542983](#).
 47. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin--calcium channel alpha2-delta [Cavalph2-delta] ligands. *Pain*. 2009; 142(1-2): 13–16, doi: [10.1016/j.pain.2008.11.019](#), indexed in Pubmed: [19128880](#).
 48. Hall TD, Shah S, Ng B, et al. Changes in mood, depression and suicidal ideation after commencing pregabalin for neuropathic pain. *Aust Fam Physician*. 2014; 43(10): 705–708, indexed in Pubmed: [25286428](#).
 49. Martinotti G. Pregabalin in clinical psychiatry and addiction: pros and cons. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21(9): 1243–1245, doi: [10.1517/13543784.2012.703179](#), indexed in Pubmed: [22725618](#).
 50. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, et al. A signal for an abuse liability for pregabalin--results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(9): 947–953, doi: [10.1007/s00228-010-0853-y](#), indexed in Pubmed: [20563568](#).
 51. Zacny JP, Paice JA, Coalson DW. Subjective, psychomotor, and physiological effects of pregabalin alone and in combination with oxycodone in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012; 100(3): 560–565, doi: [10.1016/j.pbb.2011.10.023](#), indexed in Pubmed: [22085697](#).
 52. Pae CU, Marks DM, Han C, et al. Pregabalin augmentation of antidepressants in patients with accident-related posttraumatic stress disorder: an open label pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009; 24(1): 29–33, doi: [10.1097/YIC.0b013e32831f1eea9](#), indexed in Pubmed: [19060720](#).
 53. Stahl SM. *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, Cambridge 2014.
 54. DeVane C, Nemeroff C. Clinical Pharmacokinetics of Quetiapine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2001; 40(7): 509–522, doi: [10.2165/00003088-200140070-00003](#).
 55. Schulz SC. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 Suppl 13: 32–38, indexed in Pubmed: [12562145](#).
 56. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, et al. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J*

- Affect Disord. 2010; 127(1-3): 19–30, doi: [10.1016/j.jad.2010.08.032](https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.032), indexed in Pubmed: [20884063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20884063/).
57. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, et al. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2017; 31(3): 327–337, doi: [10.1177/0269881116681399](https://doi.org/10.1177/0269881116681399), indexed in Pubmed: [28093029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093029/).
 58. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, et al. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2016; 41(1): 7–18, doi: [10.1111/jcpt.12357](https://doi.org/10.1111/jcpt.12357), indexed in Pubmed: [26813985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26813985/).
 59. Rock PL, Goodwin GM, Wulff K, et al. Effects of short-term quetiapine treatment on emotional processing, sleep and circadian rhythms. *J Psychopharmacol*. 2016; 30(3): 273–282, doi: [10.1177/0269881115626336](https://doi.org/10.1177/0269881115626336), indexed in Pubmed: [26869012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26869012/).
 60. Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 174(3): 421–429, doi: [10.1007/s00213-003-1759-5](https://doi.org/10.1007/s00213-003-1759-5), indexed in Pubmed: [15029469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15029469/).
 61. Maneeton N, Maneeton B, Woottiluk P, et al. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 10: 259–276, doi: [10.2147/DDDT.S89485](https://doi.org/10.2147/DDDT.S89485), indexed in Pubmed: [26834458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834458/).
 62. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(7): 1351–1360, doi: [10.1176/appi.ajp.162.7.1351](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1351), indexed in Pubmed: [15994719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994719/).
 63. Melada A, Krčmar T, Vidović A. A dose-dependent relationship between quetiapine and QTc interval. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 893–894, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.08.037](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.037), indexed in Pubmed: [27522397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27522397/).
 64. Romero GM, Martí JFP, Fayos JG, et al. Utilisation of atypical antipsychotic drugs in institutionalised elderly persons and prevalence of metabolic alterations. *Farmacia Hospitalaria (English Edition)*. 2010; 34(3): 139–147, doi: [10.1016/s2173-5085\(10\)70008-3](https://doi.org/10.1016/s2173-5085(10)70008-3).
 65. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, et al. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12): CD008121, doi: [10.1002/14651858.CD008121.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008121.pub2), indexed in Pubmed: [21154393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21154393/).
 66. McIntyre RS, Muzina DJ, Adams A, et al. Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(18): 3061–3075, doi: [10.1517/14656560903448837](https://doi.org/10.1517/14656560903448837), indexed in Pubmed: [19954275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19954275/).
 67. Stahl S. Mechanism of Action of Trazodone: a Multifunctional Drug. *CNS Spectrums*. 2014; 14(10): 536–546, doi: [10.1017/s1092852900024020](https://doi.org/10.1017/s1092852900024020).
 68. Boissier JR, Portmann-Cristesco E, Soubri P, et al. Pharmacological and Biochemical Features of Trazodone. *Trazodone*. 1974: 18–28, doi: [10.1159/000395598](https://doi.org/10.1159/000395598).
 69. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(36): 5802–5817.
 70. Schatzberg AF. Trazodone: a 5-year review of antidepressant efficacy. *Psychopathology*. 1987; 20 Suppl 1: 48–56, doi: [10.1159/000284523](https://doi.org/10.1159/000284523), indexed in Pubmed: [3321130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3321130/).
 71. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012; 26(12): 1033–1049, doi: [10.1007/s40263-012-0010-5](https://doi.org/10.1007/s40263-012-0010-5), indexed in Pubmed: [23192413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23192413/).
 72. Jacobsen FM. Low-dose trazodone as a hypnotic in patients treated with MAOIs and other psychotropics: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 1990; 51(7): 298–302, indexed in Pubmed: [2365668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2365668/).
 73. Montgomery I, Oswald I, Morgan K, et al. Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. *Br J Clin Pharmacol*. 1983; 16(2): 139–144, doi: [10.1111/j.1365-2125.1983.tb04977.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb04977.x), indexed in Pubmed: [6615688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6615688/).
 74. Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, et al. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(12): 1707–1717, doi: [10.1517/14656566.2012.699523](https://doi.org/10.1517/14656566.2012.699523), indexed in Pubmed: [22712761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22712761/).
 75. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 114(6): 384–397, doi: [10.1111/j.1600-0447.2006.00890.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00890.x), indexed in Pubmed: [17087787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087787/).
 76. James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(6): 752–755, indexed in Pubmed: [15291651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291651/).
 77. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr*. 2015; 20(2): 93–97, doi: [10.1017/S1092852915000139](https://doi.org/10.1017/S1092852915000139), indexed in Pubmed: [25831967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25831967/).
 78. Sowa-Kućma M, Pańczyszyn-Trzewik P, Misztak P, et al. Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. *Pharmacol Rep*. 2017; 69(4): 595–601, doi: [10.1016/j.pharep.2017.01.030](https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.01.030), indexed in Pubmed: [28499187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499187/).
 79. Pae CU, Wang SM, Han C, et al. Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2015; 64: 88–98, doi: [10.1016/j.jpsychires.2015.02.017](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.017), indexed in Pubmed: [25851751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851751/).
 80. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, et al. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017; 19(9): 63, doi: [10.1007/s11920-017-0816-4](https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4), indexed in Pubmed: [28791566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791566/).
 81. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17(10): 1557–1567, doi: [10.1017/S1461145714000546](https://doi.org/10.1017/S1461145714000546), indexed in Pubmed: [24787143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24787143/).
 82. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, et al. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. *J Sex Med*. 2015; 12(10): 2036–2048, doi: [10.1111/jsm.12980](https://doi.org/10.1111/jsm.12980), indexed in Pubmed: [26331383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26331383/).
 83. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391(10128): 1357–1366, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7), indexed in Pubmed: [29477251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477251/).
 84. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth*. 1996; 77(4): 441–444, indexed in Pubmed: [8942324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8942324/).
 85. Abdallah CG, Adams TG, Kelmendi B, et al. KETAMINE'S MECHANISM OF ACTION: A PATH TO RAPID-ACTING ANTIDEPRESSANTS. *Depress Anxiety*. 2016; 33(8): 689–697, doi: [10.1002/da.22501](https://doi.org/10.1002/da.22501), indexed in Pubmed: [27062302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062302/).

86. Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(12): 970–976, doi: [10.1016/j.biopsych.2014.03.026](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.026), indexed in Pubmed: [24821196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821196/).
87. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(10): 1134–1142, doi: [10.1176/appi.ajp.2013.13030392](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392), indexed in Pubmed: [23982301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23982301/).
88. Aan Het Rot M, Zarate CA, Charney DS, et al. Ketamine for depression: where do we go from here? *Biol Psychiatry*. 2012; 72(7): 537–547, doi: [10.1016/j.biopsych.2012.05.003](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.003), indexed in Pubmed: [22705040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22705040/).
89. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2013; 74(4): 250–256, doi: [10.1016/j.biopsych.2012.06.022](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.022), indexed in Pubmed: [22840761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22840761/).
90. Andrade C. Ketamine for Depression, 1: Clinical Summary of Issues Related to Efficacy, Adverse Effects, and Mechanism of Action. *J Clin Psychiatry*. 2017; 78(4): e415–e419, doi: [10.4088/JCP.17f11567](https://doi.org/10.4088/JCP.17f11567), indexed in Pubmed: [28448702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448702/).
91. Scottish Palliative Care Guidelines. <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/depression.aspx>.
92. Guidelines for managing depression in palliative care. <https://www.nwscsenate.nhs.uk/files/1814/3394/6189/Depression.pdf>.
93. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6): CD011006, doi: [10.1002/14651858.CD011006.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011006.pub2), indexed in Pubmed: [26029972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029972/).

Farmakoterapia depresji u pacjentów z zaawansowanymi chorobami

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Grabowski J, Przybylak M., Pharmacotherapy of depression at end of life: a perspective. Palliat. Med. Pract. 2019 tom 13, nr 2: 82–89.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronach 86–89.

Streszczenie

Smutek i lęk są naturalnymi reakcjami na zbliżającą się śmierć, czasami jednak objawy te osiągają znaczne nasilenie i wiążą się z rozwojem epizodu depresyjnego u chorego u kresu życia. Potwierdzenie rozpoznania depresji u pacjenta wymagającego opieki paliatywnej może oznaczać, że duża część objawów somatycznych zaawansowanej choroby podlega zaostrzeniu ze względu na stan psychiczny (obniżony próg bólu, zmęczenie, zaburzenia snu, obniżone łaknienie). Chorzy depresyjni będą gorzej współpracować w leczeniu, co będzie się przekładać na ich mniejszą ogólną sprawność, gorsze rokowanie i większą śmiertelność. Wydaje się więc, że podjęcie farmakoterapii depresji u chorych u kresu życia nie powinno być marginalizowane. Z powodu opóźnionego początku działania leków przeciwdepresyjnych większość pacjentów prawdopodobnie nie osiągnie zadowalającej poprawy na czas. Wobec tego jako pierwszy cel leczenia depresji w opiece paliatywnej proponuje się koncentrację na szybkiej i bezpiecznej redukcji objawów. Oczekiwane ryzyko i korzyści podstawowego leczenia przeciwdepresyjnego należy starannie i indywidualnie rozważyć przed włączeniem leków, zwłaszcza biorąc pod uwagę oczekiwany czas życia pacjenta. Nie zaniechując takiej terapii, autorzy uważają, że ewentualnemu jej rozpoczęciu często powinny towarzyszyć leki, które mogą szybko złagodzić przynajmniej niektóre objawy depresji, ułatwiając pacjentowi oczekiwanie na korzystne działanie terapii podstawowej. W odniesieniu do szybkiej poprawy stanu psychicznego, kwetiapina, mianseryna, mirtazapina, pregabalina, trazodon i wortioksetyna wydają się być najkorzystniejszym wyborem.

Palliat Med Pract 2019; 13, 2: 90–94

Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne, leki psychotropowe, choroba nowotworowa, opieka paliatywna, zaburzenia snu, lęk

Wstęp

Smutek i lęk są naturalnymi reakcjami na zbliżającą się śmierć, czasami jednak objawy te osiągają znaczne nasilenie i wiążą się z rozwojem epizodu depresyjnego u chorego u kresu życia [1]. Zazwyczaj szacuje się, że depresja występuje u 15% pacjentów poddawanych

opiece paliatywnej [2], przy zakresie 4–58%, w zależności od badania [3].

Postawienie rozpoznania zaburzeń depresyjnych u chorego u kresu życia może jednak nastrożać trudności wynikających z możliwości nakładania się objawów depresyjnych z objawami choroby somatycznej lub z działaniami niepożądanymi stosowanego

Adres do korespondencji:

Jakub Grabowski

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Ul Srebrniki 17, 80–282 Gdańsk

tel./faks: +48 583 4460 85

e-mail: jgrabowski@gumed.edu.pl

leczenia [4]. Co więcej, niezbyt pomocne są w tej sytuacji skale kliniczne i kwestionariusze samooceny ze względu na zawarte w nich liczne pytania dotyczące stanu somatycznego i postrzegania przyszłości. Wysoka punktacja w tych elementach narzędzi przesiewowych może wskazywać na istnienie zaburzeń depresyjnych przy rzeczywistej ich nieobecności lub sugerować ich większe nasilenie.

Potwierdzenie rozpoznania depresji u chorego wymagającego opieki paliatywnej może oznaczać, że duża część objawów somatycznych zaawansowanej choroby podlega zaostrzeniu ze względu na stan psychiczny (obniżenie progu bólu, zmęczenie, zaburzenia snu, obniżone łaknienie) [5]. Chorzy depresyjni będą gorzej współpracować podczas leczenia, co przekładać się będzie na ich mniejszą ogólną sprawność, gorsze rokowanie i większą śmiertelność [6].

Najlepszą metodą zapobiegania i łagodzenia objawów depresyjnych okazuje się być zapewnienie pacjentom u kresu życia odpowiednich warunków funkcjonowania pod postacią adekwatnej opieki paliatywnej, która pozwala zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznej depresji z 38% do 16% [7]. Jako że nie zawsze jest to wystarczające działanie, a potencjalne utrzymywanie się zaburzeń depresyjnych pogarsza rokowanie, wydaje się, że podjęcie farmakoterapii depresji u chorych u kresu życia nie powinno być marginalizowane.

Farmakoterapia depresji — założenia ogólne

W niektórych przypadkach istotnej redukcji nasilenia objawów depresyjnych można spodziewać się po tygodniach lub nawet miesiącach od rozpoczęcia przyjmowania przez pacjenta leków przeciwdepresyjnych (AD, *antidepressant*) [8]. Remisję w monoterapii osiąga średnio 25–35% chorych [9], a odpowiedź terapeutyczną na leczenie (zmniejszenie objawów depresyjnych o co najmniej 50%) po pierwszym leku można zaobserwować u jednej trzeciej chorych [10]. W dużym, wieloośrodkowym badaniu STAR*D [10] wykazano, że po roku leczenia przeciwdepresyjnego czterema kolejnymi AD, gdzie każdy stosowany był przez 12 tygodni w dawkach terapeutycznych, remisję osiągnęło zaledwie dwie trzecie pacjentów. Wszystkie powyższe dane dotyczą całej grupy pacjentów depresyjnych, zarówno obciążonych, jak i nieobciążonych chorobą somatyczną. W opiece paliatywnej trzeba dodatkowo liczyć się z wieloma czynnikami ryzyka gorszego rokowania i lekooporności depresji. Te czynniki to między innymi podeszły wiek (średnia wieku przekraczająca 70 lat w hospicjach stacjonarnych) [11], niekorzystny wpływ sytuacji życiowej, współistniejące

choroby somatyczne, instytucjonalizacja (w przypadku leczenia w hospicjum stacjonarnym) [12].

Według wspomnianego wyżej badania STAR*D [10] można spodziewać się remisji u 56% pacjentów po dwóch próbach leczenia (ok. 12 tygodni, czyli 84 dni). Biorąc pod uwagę niekorzystne czynniki rokownicze oraz fakt, że około jedna trzecia chorych odstawia AD w ciągu pierwszego miesiąca terapii [13], oczekiwany odsetek remisji u chorych u kresu życia będzie zapewne znacznie niższy. Wobec danych mówiących o tym, że średni czas opieki nad dorosłym w hospicjum stacjonarnym wynosi 29 dni (przy medianie 12 dni) [11], a w hospicjum domowym 38 dni (przy medianie 18 dni) [14] oraz publikacji wskazujących, że u 76% pacjentów leczenie przeciwdepresyjne rozpoczęto w ciągu ostatnich dwóch tygodni życia [15], należy uznać, że u większości chorych nie uda się osiągnąć satysfakcjonującej poprawy przy użyciu najpowszechniej stosowanych AD, tj. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA, *tricyclic antidepressants*), selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*), których neurofizjologiczne mechanizmy działania ujawniają się najwcześniej po 3–4 tygodniach [16]. Co więcej, w pierwszym okresie terapii mogą być odczuwalne jedynie somatyczne i psychologiczne objawy niepożądane (niepokój, lęk, bóle brzucha, głowy, kołatania serca, zaburzenia łaknienia) [17], które dodatkowo mogą pogorszyć stan pacjenta u kresu życia.

Sama skuteczność leków przeciwdepresyjnych w opiece paliatywnej nie ulega wątpliwości, co potwierdziła metaanaliza Rayner i wsp. [18], jednak bardzo wyraźnie zauważalny jest efekt zależny od czasu przy największym ilorazie szans po 9–18 tygodniach obserwacji. We wspomnianej metaanalizie TCA wykazały znacznie większą skuteczność niż SSRI, należy jednak pamiętać, że ich stosowanie u chorych pod opieką paliatywną powinno być ograniczone ze względu na liczne działania niepożądane (w tym cholinolityczne) i opóźniony początek działania [19–21].

Inną kwestią wymagającą uwagi jest powszechna praktyka przepisywania leków z grupy benzodiazepin lub leków „z” (zolpidem, zopiklon, zaleplon i pochodne) pacjentom z objawami depresji [22]. Według dostępnych danych, aż 36% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi otrzymuje leki z wyżej wymienionych grup [23]. Oprócz potencjału uzależniającego [24, 25], substancje te mają wiele działań niepożądanych i mogą prowadzić do zaburzenia architektury snu, spadku ciśnienia ortostatycznego, niepamięci lub zwiększonej senności w ciągu dnia [25, 26]. Pomimo

wyraźnej skuteczności w zmniejszaniu lęku i poprawie snu, wydają się być użyteczne tylko jako stosowane doraźnie z próbą możliwie największego ograniczenia ich stosowania u pacjentów z zaawansowanymi chorobami.

Obecnie standardy prowadzenia farmakoterapii zaburzeń depresyjnych u chorych u kresu życia nie wskazują na przewagę żadnego konkretnego AD [20]. Najczęściej stosowanymi i zalecanymi lekami są mirtazapina, sertralina i (es-)citalopram [27]. Wobec powyżej przytaczanych argumentów autorzy proponują jako pierwszy cel leczenia depresji w opiece paliatywnej wyznaczyć szybką i bezpieczną (niosącą małe ryzyko działań niepożądanych) redukcję objawów. Nie rezygnując z podstawowego leczenia przeciwdepresyjnego, uważają oni, że należy dokładnie rozważyć oczekiwane ryzyko i spodziewane korzyści przed włączeniem AD z grupy TCA, SSRI lub SNRI. Takiej farmakoterapii natomiast często powinny towarzyszyć leki szybko łagodzące przynajmniej niektóre z objawów depresji, co ułatwi choremu oczekiwanie na korzystny efekt terapii podstawowej [28].

Leki dające szybką redukcję objawów depresji

W odniesieniu do szybkiej poprawy stanu psychicznego kwetiapina, mianseryna, mirtazapina, pregabalina, trazodon i wortioksetyna wydają się być najkorzystniejszym wyborem. Poniżej przedstawiono krótkie charakterystyki leków wraz z ich specyfiką w stosowaniu u chorych u kresu życia.

Kwetiapina

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsycho-
tycznym, którego efekt jest zależny od dawki i formy [53]. Swoim działaniem obejmuje liczne układy neurotransmisji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), między innymi serotoniner-
giczny, noradrenergiczny, adrenergiczny. Ma też działanie przeciwhistaminowe, cholinolityczne oraz blokujące przekazywanie dopaminergiczne [54]. Przy mniejszych dawkach działa jedynie nasennie, w większych stopniowo pojawia się działanie przeciwłękowe, przeciwdepresyjne, stabilizujące nastrój (wykorzystywane w leczeniu i profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej) i przeciwpsycho-
tyczne (dawki większe niż 400 mg) [55]. W leczeniu lęku i depresji korzystne okazało się stosowanie formy o przedłużonym uwalnianiu (XR) w dawkach 150–300 mg [56], ewentualnie uzupełnione mniejszymi (12,5–50 mg) dawkami formy szybko działającej w celu poprawy snu [57]. Ze względu na liczne działania niepożądane (silne spadki ciśnienia tętniczego,

sedacja) konieczne jest jednak stopniowe i powolne zwiększanie dawki [58].

Poprawa snu może wystąpić już po jednorazowej dawce [59, 60], na efekt przeciwłękowy należy poczekać na ogół kilka dni [61], a efekt przeciwdepresyjny wymaga dłuższego czasu [62]. Przy stosowaniu leku u chorych w opiece paliatywnej należy też zwrócić uwagę na ryzyko wydłużenia QTc i wyraźny wpływ na metabolizm skutkujący przede wszystkim pogorszeniem wartości glikemii [63, 64].

Pomimo dowodów na skuteczność zarówno w mono- [65], jak i politerapii [66] zaburzeń depresyjnych, kwetiapina w Stanach Zjednoczonych ma rejestrację jedynie do leczenia wspomagającego przy farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi. W Polsce przepisy pozwalają na wykorzystanie tej substancji w leczeniu schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej z dodatkową zgodą na refundację w przypadku stosowania kwetiapiny w leczeniu objawów neuropsychiatrycznych wynikających z otępienia. Stosowanie kwetiapiny w leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych jest możliwe poza wskazaniami medycznymi („*off-label*”) i wymaga wówczas szczególnej ostrożności oraz monitorowania stanu pacjenta. Zalecane jest też stosowanie mniejszych dawek leków (nieprzekraczające 200 mg dziennie).

Mianseryna i mirtazapina

Mimo odmiennej budowy, te dwa leki mają bardzo zbliżony profil receptorowy, co przekłada się także na podobne działanie i działania niepożądane [29]. Obydwa są lekami przeciwdepresyjnymi o silnym działaniu nasennym i anksjolitycznym, które może ujawnić się jeszcze przed docelowym efektem terapii, chociaż efekt taki rzadko ujawnia się po pojedynczej dawce [30]. Według wspomnianej wyżej metaanalizy Rayner i wsp. [18], skuteczność mianseryny i mirtazapiny u pacjentów u kresu życia przewyższa nawet tę po TCA w podobnych przedziałach czasu. Wartość powyższych danych osłabia niewielka liczba badanych w pierwszej z omawianych grup.

Profil neurofizjologiczny leków jest zależny od dawki, przy czym efekt nasenny, który pojawia się przy mniejszych dawkach mianseryny lub mirtazapiny może zostać zniwelowany po ich zwiększeniu, co skutkować będzie aktywacją szlaków noradrenergicznych [31, 32]. Działanie to można wykorzystać w przypadku nadmiernej sedacji po małych dawkach leków.

Stosowanie tych substancji w opiece paliatywnej może też przełożyć się na szybką poprawę łaknienia pacjentów, chociaż nie zawsze będzie to łaknienie fizjologiczne. Często zdarza się, że pacjenci przyjmujący mianserynę lub mirtazapinę zaczynają wybudzać się

w nocy, żeby pilnie zjeść pokarmy z dużą zawartością cukru [33]. Mirtazapina ma też wyraźne działanie przeciwwymiotne, co może znacząco poprawić komfort życia pacjentów u jego kresu, zwłaszcza w przypadku choroby nowotworowej [34]. Kolejną korzyścią jest możliwość stosunkowo bezpiecznego łączenia obu substancji z lekami z grupy SSRI lub SNRI celem potencjalizacji lub uzupełnienia leczenia [35].

Główną wadą powyższych leków jest często spotykana trudność w osiągnięciu terapeutycznych dawek ze względu na nasilone działania niepożądane, głównie związane z sedacją, wzmożonym łaknieniem, zespołem niespokojnych nóg, czy też, w przypadku mianseryny, działaniem cholinolitycznym i nasilającym efekty cholinolityczne innych leków, co może w skrajnych przypadkach doprowadzić do jakościowych zaburzeń świadomości [36-38]. Lekarze stosujący te leki w opiece paliatywnej powinni mieć na uwadze możliwe powikłania leczenia w postaci zahamowania szpiku kostnego (neutropenia) i nadmiernej retencji wody w organizmie (obrzęki) [36, 39, 40]. Czasami można zaobserwować wzrost ciśnienia tętniczego wskutek aktywacji szlaków noradrenergicznych OUN [41]. Mirtazapina ponadto zwiększa także ryzyko krwawienia [42] oraz wystąpienia zespołu serotoninowego [43]. Co więcej, leków tych nie powinno się łączyć z innymi lekami nasennymi i uspokajającymi bez ewidentnych wskazań do takiego postępowania [44].

Pregabalina

Pregabalina jest pochodną kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) oddziałującym na kanały wapniowe w OUN [45]. Lek ten nie wykazuje co prawda działania przeciwdepresyjnego, ale jego stosowanie skutkuje szybką poprawą w sferze snu i zmniejszeniem lęku u pacjentów [46]. Ponadto, w opiece paliatywnej może też być wykorzystywane jego działanie jako koanalgetyk oraz redukujące somatyczne objawy lęku [47].

Pregabalina może przejściowo nasilać objawy depresyjne i myśli samobójcze [48], ale częściej obserwuje się poprawę nastroju, o ile powodem jego obniżenia był lęk. W opiece paliatywnej na dalszy plan wydaje się schodzić ryzyko uzależnienia, ale należy o nim pamiętać zwłaszcza w kontekście ewentualnej dłuższej opieki nad pacjentem [49]. Do rozwoju tolerancji predysponuje wcześniejsza historia wskazująca na uzależnienia, zwłaszcza od opiatów [50]. Należy unikać łączenia leku z benzodiazepinami i innymi lekami działającymi przez receptory GABA oraz z oksydodem. Zwłaszcza to ostatnie połączenie wydaje się być istotne ze względu na możliwy wpływ na funkcje poznawcze i motorykę dużą [51].

Wydaje się, że zastosowanie pregabaliny powinno być ograniczone do sytuacji, gdy dominującymi objawami są lęk i ból lub gdy perspektywa leczenia długotrwałego pozostaje wątpliwa. Przy przewidywanym dłuższym okresie leczenia można ją rozważać jako lek dołączany do podstawowego leczenia przeciwdepresyjnego [52], unikając podawania jej w monoterapii.

Trazodon

Trazodon jest lekiem przeciwdepresyjnym, którego działanie, podobnie jak niektórych wyżej opisywanych, jest zależne od dawki, co wynika bezpośrednio z charakterystyki profilu receptorowego leku (blokuje receptory serotoninowe 5HT_{2a}, adrenergiczne i histaminowe oraz wychwyty zwrotny serotoniny w szczelinach synaptycznych). Małe dawki (25–75 mg) dają efekt nasenny i uspokajający, średnie działają przeciwłękowo, a duże (300 mg i więcej) przeciwdepresyjnie [67, 68].

Stosowanie trazodonu może przynieść szybką poprawę snu, zmniejszenie lęku i niepokoju [69]. Skuteczność przeciwdepresyjna w niektórych badaniach jest porównywana do skuteczności TCA [70]. Kluczowe przy stosowaniu tego leku wydaje się umiejętne zastosowanie dwóch dostępnych form substancji — CR (bardziej sedującej w pierwszych godzinach po przyjęciu) i XR (utrzymującej stałe stężenie leku w ciągu doby) [71]. Dopuszczalne jest łączenie dwóch form, na przykład poprzez osiągnięcie dawek przeciwdepresyjnych formą XR (unikając w ten sposób nadmiernej sedacji) oraz pomocniczą regulację snu małymi dawkami formy CR [72].

Sen po trazodonie ma cechy snu fizjologicznego [73], przez co jego jakość jest wyraźnie wyższa od tej po benzodiazepinach lub lekach nasennych z grupy tak zwanych „z”. Stosowanie leku nie niesie też ze sobą ryzyka uzależnienia czy pogorszenia funkcji seksualnych [74, 75]. Głównym ograniczeniem pozostaje nadmierna poranna sedacja [36], chociaż czasami wynika ona ze zbyt późnego przyjmowania zaleczonego leku (mniej niż 2 godz. przed snem). Należy także zwrócić uwagę na towarzyszące choroby kardiologiczne ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń przewodnictwa i rytmu serca [76].

Wortiooksetyna

Najnowszy spośród zarejestrowanych w Polsce leków przeciwdepresyjnych wykazuje szeroko moduluje neuroprzekaźnictwo w OUN bezpośrednio poprzez receptory serotoninowe, a pośrednio poprzez pozostałe szlaki [77]. Jest uznawany za jeden z najszybciej działających AD z pierwszymi efektami, które mogą

być widoczne już po 2 tygodniach terapii [78]. Mimo udowodnionego działania przeciwłękowego, wydaje się, że lek ma bardziej charakter aktywizujący, zwłaszcza w pierwszym okresie stosowania, co przekłada się na brak efektu regulującego sen lub anksjolitycznego w tym okresie, a w konsekwencji brak odczuwalnej przez pacjenta poprawy do momentu uaktywnienia się działania przeciwdepresyjnego leku [79, 80]. Dobrym rozwiązaniem wydaje się być połączenie go z któryś z wyżej wymienionych leków o większych właściwościach sedatywnych.

Podnoszone jest także korzystne działanie wortioksetyny na funkcje poznawcze [81] oraz brak zaburzeń w sferze seksualnej w trakcie terapii [82]. Wортиoksetyna jest dobrze tolerowana, a w opublikowanej w 2018 roku w Lancecie, metaanalizie profesora Ciprianiego i wsp. [83] została wskazana jako lek o najkorzystniejszym stosunku skuteczności do bezpieczeństwa. Głównym ograniczeniem w szerszym stosowaniu tej substancji pozostaje wysoka cena na rynku polskim.

Ketamina i S-ketamina

Ketamina jest antagonistą kwasu n-metylo-d-asparaginowego (NMDA) i początkowo stosowano ją w znieczuleniu ogólnym, dając charakterystyczny obraz anestezji zdysocjowanej [84]. Obecnie ketamina i enancjomer S-ketaminy badane są pod kątem efektywności w leczeniu zaburzeń depresyjnych z bardzo obiecującymi pierwszymi wynikami [85, 86]. Leki wydają się być skuteczne także w depresji lekoopornej, dając, zwłaszcza przy podaniu dożylnym, błyskawiczną poprawę [87]. Efekt pojawia się już po 4 godzinach od podania wlewu i trwa co najmniej tydzień [88]. Kolejne podawane dawki leku mogą powodować utrwalenie korzystnego działania przeciwdepresyjnego do średnio 18 dni [89].

W przebiegu terapii możliwe jest jednak wystąpienie licznych poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym kardiologicznych, neurologicznych, urologicznych i psychiatrycznych [90]. Stosowanie dożylnych wlewów ketaminy wymagałoby wobec tego dużego zaplecza, stałego nadzoru i opieki przy spodziewanych wyjątkowych, ale stosunkowo krótkotrwałych efektach. Jest to więc opcja do rozważenia w przyszłości, po uzyskaniu przez lek rejestracji, w warunkach hospicjów stacjonarnych. S-ketamina, obecnie w trakcie badań rejestracyjnych, ma formę aerozolu donosowego do codziennego stosowania, co znacznie ułatwi podawanie tego leku w razie dopuszczenia go do sprzedaży.

Podsumowanie

Pomimo istnienia wielu wytycznych [20, 91, 92], farmakoterapia AD u pacjentów poddawanych opiece paliatywnej wiąże się z licznymi wyzwaniem i niepewnością wynikającymi z niedoboru danych [93] oraz wciąż niewystarczającą świadomością potrzeb ludzi u kresu życia. Biorąc pod uwagę, że podawanie benzodiazepin i leków „Z” powinno być ograniczone, autorzy sugerują możliwość wykorzystania innych substancji szybko działających w celu złagodzenia objawów depresyjnych w tej grupie chorych. Istotne jest jednak, aby standardowe leczenie przeciwdepresyjne nie zostało pominięte, a postępowaniu takiemu powinna towarzyszyć ogólna zasada zaczynania od małych dawek i stopniowego ich zwiększania („*start low, go slow*”) tak, aby bezpieczeństwo pacjentów nie było zagrożone. Należy zachować dodatkową ostrożność przy rozpoczynaniu terapii lekami „*off-label*” i przy zwiększaniu ich dawek. Konieczne są dalsze badania nad skutecznością i bezpieczeństwem leków o potencjale zmniejszającym przynajmniej niektóre objawy depresyjne u pacjentów u kresu życia.