

ANTIDEPRESSIVI E DISTURBI DEL MOVIMENTO: UNO STUDIO POST-MARKETING

A cura della Dott.ssa Amelia Brescia

TAKE HOME MESSAGE

- Gli antidepressivi sono una delle classi di farmaci maggiormente prescritti
- I disturbi del movimento indotti da antidepressivi, sebbene non siano frequenti, possono essere gravi ed invalidanti
- Il supporto della farmacovigilanza è essenziale al fine di prevenirli.

INTRODUZIONE

I disturbi del movimento farmaco-indotti sono frequenti, involontari e spesso invalidanti, sono poco riconosciuti e, sempre più spesso, vengono gestiti in maniera inappropriata. Si presentano come sindromi cliniche con un eccesso o una scarsità di movimenti, sia volontari che involontari, non correlati a debolezza o spasticità. Includono sintomi extrapiramidali (acatisia, discinesia tardiva, distonia e parkinsonismo) ma anche un'ampia gamma di disturbi, come tremore, tic e bruxismo. Una gestione appropriata è essenziale nella prevenzione di eventuali disturbi del movimento, soprattutto nei pazienti più vulnerabili, quali anziani e bambini ¹. Tra questi farmaci, un ruolo importante sembra essere svolto dagli antidepressivi; sebbene non siano le reazioni avverse più frequenti, sono stati descritti disturbi del movimento, che possono portare a condizioni gravi e invalidanti. Tuttavia, ancora oggi, sono pochi gli studi specificamente progettati per valutare questa associazione. Inoltre, ulteriore limite che contribuisce a tale carenza è da ricondursi all'eterogeneità dei disturbi del movimento ed alla difficoltà di etichettarli correttamente. Per concludere, non meno importante è da considerare che l'uso frequente di altri medicinali psicoattivi inclini ad indurre disturbi del movimento, come antipsicotici, stabilizzatori dell'umore o antiepilettici, come terapia concomitante nei pazienti che assumono antidepressivi, rende difficile valutare con precisione il livello di imputabilità.

ANTIDEPRESSIVI E DISTURBI DEL MOVIMENTO

Gli antidepressivi sono tra i farmaci più frequentemente prescritti nei paesi occidentali; hanno ampie indicazioni terapeutiche, dalla depressione ai disturbi ossessivo-compulsivi, ma anche enuresi, dolore cronico e disturbi alimentari ².

I loro molteplici utilizzi rendono essenziale il ruolo della Farmacovigilanza, al fine di individuare, valutare, comprendere e prevenire le reazioni avverse riconducibili all'uso di tali farmaci o di qualsiasi altro problema correlato ad essi. I database di farmacovigilanza, che contengono informazioni sui pazienti che hanno manifestato reazioni avverse e sui farmaci ad esse associati, sono di grande utilità per rilevare potenziali segnali di sicurezza e/o per indagare su specifiche associazioni di eventi farmacologici. Gli antidepressivi, agendo principalmente attraverso i neurotrasmettitori di monoammine, serotonina e noradrenalina, possono indurre diverse reazioni avverse, tra tutte disturbi digestivi, disfunzioni sessuali, affaticamento o sonnolenza, ma anche iponatriemia, epatite e sanguinamento. Dalla conduzione di vari studi sono emerse ulteriori reazioni avverse, tra le più importanti vi sono i disturbi del movimento. Si tratta di reazioni rare ma che possono essere gravi ed invalidanti ed includono acatisia, discinesia tardiva, distonia e parkinsonismo. Sebbene il meccanismo preciso dell'associazione tra sintomi extrapiramidali e antidepressivi non sia noto con precisione, è stato proposto che alla base di tali effetti collaterali vi sia l'aumento della disponibilità di serotonina, la quale potrebbe inibire indirettamente il rilascio di dopamina nello striato aumentando la stimolazione dei recettori 5-HT₂³. A dimostrazione di questo quadro teorico, mediante l'analisi di database, è stato osservato che il disturbo del movimento più frequentemente segnalato dopo l'esposizione all'antidepressivo è stato il tremore, meno numerosi sono stati i tic⁴. Tale frequenza è riscontrabile soprattutto dopo il trattamento con SSRI; infatti, nonostante siano molto meglio tollerati rispetto ai loro predecessori, ovvero gli antidepressivi triciclici (TCA) e gli inibitori delle monoamino ossidasi (MAO), presentano potenziali effetti avversi, che possono diventare pericolosi, motivo per cui il continuo monitoraggio del paziente e del farmaco è essenziale⁵. Sebbene i dati non siano sufficienti per trarre conclusioni farmaco-epidemiologiche definitive, il numero disponibile di segnalazioni di casi suggerisce che gli antidepressivi SSRI potrebbero essere i farmaci maggiormente coinvolti nella manifestazione di questi effetti avversi⁶. La maggior parte di questi casi si è verificata entro 30 giorni dall'inizio del trattamento o in seguito ad aumento della dose di farmaco, ed ha visto il coinvolgimento più frequente di alcune molecole quali citalopram, escitalopram, fluoxetina e sertralina. Inoltre, è emerso che i pazienti in età avanzata hanno più probabilità di sviluppare reazioni avverse; differenza anche nel genere, le donne sono più colpite degli uomini. Da ulteriori studi di farmacovigilanza, è emersa un'altra reazione avversa, anch'essa riconducibile all'uso di antidepressivi, ovvero la sindrome delle gambe senza riposo. In questo caso, sembrano maggiormente colpiti gli uomini⁷, soprattutto se affetti da sindrome dell'intestino irritabile; non esistono ancora studi su larga scala in grado di dimostrare tale correlazione, ma analisi di farmacovigilanza sembrano concordare sull'aumento di probabilità di sviluppare tale sindrome⁸.

In conclusione, visto l'ampio utilizzo degli antidepressivi e l'eterogeneità della popolazione coinvolta, il continuo monitoraggio, sia del paziente che del farmaco, diventa essenziale per individuare nuove reazioni avverse e prevenirne eventuali complicanze.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Factor SA, Burkhard PR, Caroff S, Friedman JH, Marras C, Tinazzi M, Comella CL. Recent developments in drug-induced movement disorders: a mixed picture. *Lancet Neurol.* 2019 Sep;18(9):880-890. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30152-8. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31279747.
- ² O'Donnell JM, Shelton RC. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 13. New York: Mc Graw Hill Medical; 2018. pp. 267–278.
- ³ Hawthorne JM, Caley CF. Extrapyrarnidal Reactions Associated with Serotonergic Antidepressants. *Ann Pharmacother.* 2015 Oct;49(10):1136-52. doi: 10.1177/1060028015594812. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26185277.
- ⁴ Fenelon, Gilles. "Antidepressants and movement disorders." *Medication-Induced Movement Disorders* (Ed J Friedman) (2015): 141-9.
- ⁵ Edinoff, Amber N et al. "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review." *Neurology international* vol. 13,3 387-401. 5 Aug. 2021, doi:10.3390/neurolint13030038.
- ⁶ Gill HS, DeVane CL, Risch SC. Extrapyrarnidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol.* 1997 Oct;17(5):377-89. doi: 10.1097/00004714-199710000-00007. PMID: 9315989.
- ⁷ Baughman KR, Bourguet CC, Ober SK. Gender differences in the association between antidepressant use and restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2009 May 15;24(7):1054-9. doi: 10.1002/mds.22517. PMID: 19353713.
- ⁸ Hsu YC, Yang HY, Huang WT, Chen SC, Lee HS. Use of antidepressants and risks of restless legs syndrome in patients with irritable bowel syndrome: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2019 Aug 1;14(8):e0220641. doi: 10.1371/journal.pone.0220641. PMID: 31369638; PMCID: PMC6675099.