

ANTIDEPRESSIVI

Breve storia

I disordini affettivi sono condizioni caratterizzate da alterazioni del tono dell'umore, di solito non associate a disturbi del pensiero. Di gran lunga il disturbo affettivo più comune, la depressione, può essere di intensità e gravità variabile.

Le manifestazioni più comuni della depressione sono:

- sensazione di disagio, apatia, pessimismo
- bassa autostima
- indecisione e perdita di motivazione
- ritardo del pensiero e dell'azione
- disturbi del sonno
- perdita di appetito

La depressione, attualmente, esiste in due forme: la bipolare e la unipolare. Nel primo caso a fasi depressive si accompagnano fasi maniacali, che sono tutto l'opposto della depressione, viceversa per la unipolare.

Vi sono condizioni che favoriscono od influiscono sulla depressione, come si evince dallo schema:

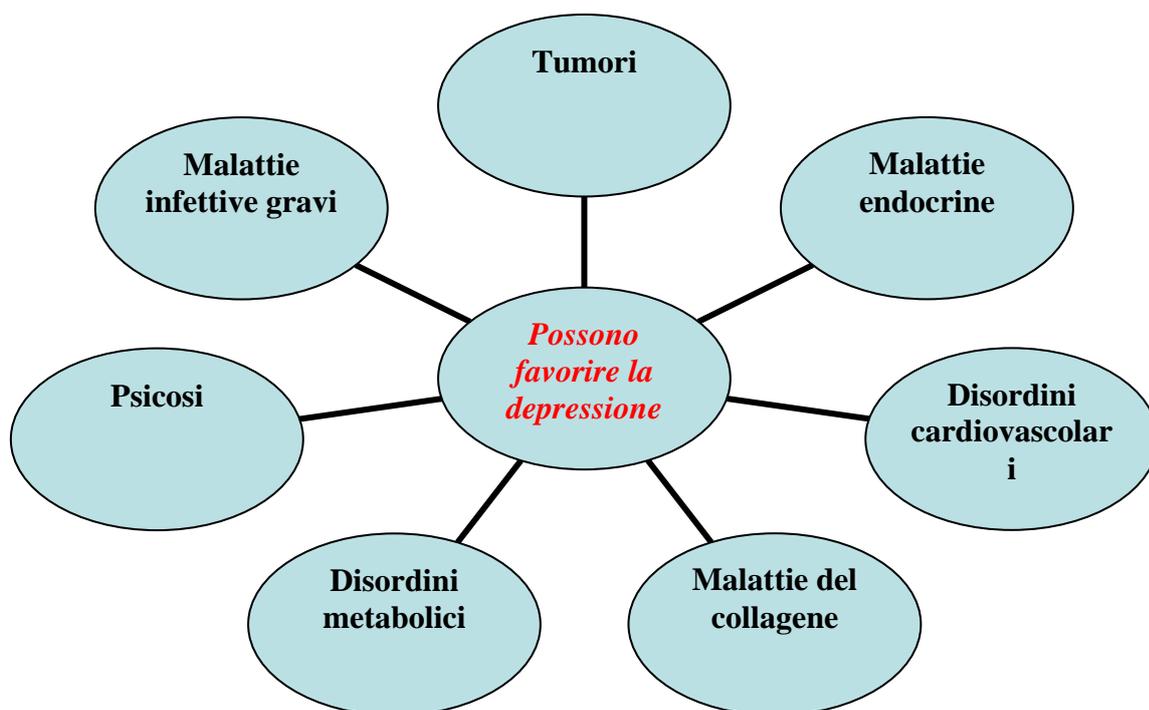


Fig. 1.1. Fattori predisponenti alla depressione

Alcuni farmaci possono anche favorire lo stato depressivo:

- FANS
- Antibiotici
- Antiipertensivi
- Sostanze attive sul SNC(alcool)
- Ormoni

La teoria patogenetica monoaminergica della depressione.

Questa teoria, formulata nel 1965, imputa la depressione ad un deficit della trasmissione monoaminergica (5HT e NOR) nel SNC, e la mania all'eccessiva attività di questa trasmissione.

Alcune situazioni sono a favore di tale teoria, altre no:

FARMACO	MECCANISMO	EFFETTO ANTIDEPRESSIVO
<i>Triciclici</i>	Inibiscono reuptake NOR	+
<i>IMAO</i>	Aumentano accumulo catecolamine	+
<i>Alfa-metiltirosina</i>	Diminuzione sintesi delle catecolamine	-
<i>Metildopa e reserpina</i>	Diminuzione accumulo	-
<i>Amfetamina</i>	Blocco ricaptazione NOR	vago
<i>Cocaina</i>	Diminuzione ricaptazione monoamine	Vario
<i>Triptofano</i>	Aumento sintesi 5HT	?
<i>Levodopa</i>	Aumento sintesi di NOR	Nessuno

Tab .1.1. Teoria monoaminergica della depressione.

La teoria sembra comunque in linea di massima confermata, soprattutto perché le evidenze negative sono semplicistiche: non è detto che l'aumento di un precursore provochi la liberazione di una maggiore quantità di neurotrasmettitore.

Classificazioni

- **Antidepressivi triciclici (TCA)** : ammine terziarie (imipramina, amitriptilina, clomipramina) ammine secondarie (desipramina, nortriptilina).
- **Inibitori MAO-A.** Ricordiamo la fenelzina, selegilina, pargilina, moclobemide.
- **SSRI:** fluoxetina, paroxetina, sertralina e fluvoxamina.
- **Aminochetoni:** diminuzione della ricaptazione della NOR e dopamina
- **Tetrociclina:** antagonista alfa2 presinaptico
- **Litio:** stabilizzante dell'umore ,usato nel controllo della fase maniacale della depressione bipolare.
- **Atipici o di seconda generazione:** amoxapina, maprotilina, trazodone, mianserina, zimelidina, viloxazina, bupropione

Come agiscono?

Si è osservato che durante la terapia con antidepressivi si hanno modifiche del SNC che si instaurano in un tempo lungo, paragonabili a quello dell'effetto terapeutico:

- down-regulation di recettori alfa2 e beta adrenergici
- down-regulation di recettori 5HT
 - **TCA:** Essi bloccano la ricaptazione di NOR (noradrenalina) e 5HT (serotonina) dalle terminazioni nervose del SNC
 - **MAO-A:** inibitori irreversibili della MAO-A. Aumentano così il contenuto di NOR, dopamina e 5HT.
 - **SSRI:** è il gruppo di antidepressivi più utilizzato e con minori effetti collaterali. Agiscono inibendo selettivamente il reuptake della 5HT.
 - **Litio:** non si sa come i suoi effetti biochimici possano influire nella fase maniacale della depressione:
- si sostituisce al sodio/potassio ATPasi, ma non esce dalla cellula velocemente come il sodio. Determina una stato di depolarizzazione cellulare.
- Aumenta il turnover di NOR e 5HT nel cervello
- Diminuisce la produzione di c-Amp in risposta agli ormoni
- Inibisce la via del PI (fosfatidil-inositolo).
 - **Atipici:** meccanismi di azione diversi tra loro. Determinano minori effetti collaterali e minore tossicità acuta da sovradosaggio.

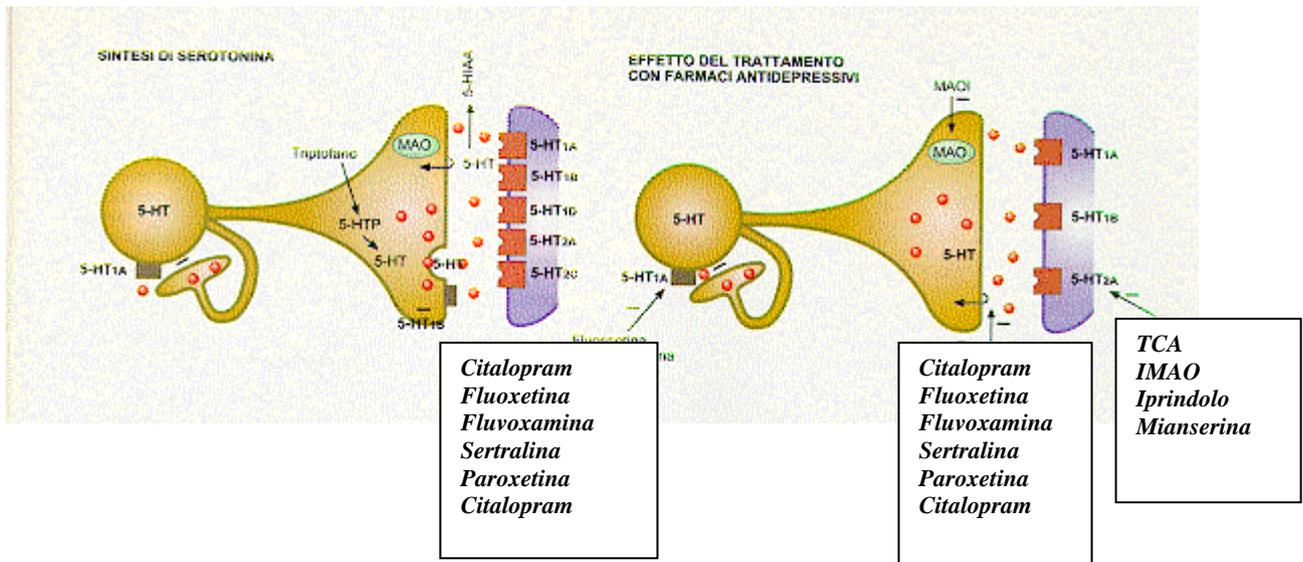


Fig. 1.2. Neurofarmacologia degli antidepressivi

Principali usi

- ⇒ Depressione endogena, pazienti agitati e ansiosi e disturbi del sonno
- ⇒ Apatia
- ⇒ Attacchi di panico
- ⇒ Stati fobici ossessivi
- ⇒ Dolore neuropatico(solo per l' amitriptilina)

Molecola	Specialità medicinale
<i>Antidepressivi triciclici (TCA)</i>	<i>imipramina Tofranil®</i> , <i>amitriptilina Adepril®</i> , <i>Laroxyl®</i> , <i>Triptizol®</i> <i>clomipramina Anafranil®</i> <i>desipramina</i> , <i>nortriptilina Noritren®</i>
<i>Inibitori MAO-A</i>	<i>fenelzina</i> , <i>selegilina</i> , <i>pargilina</i> , <i>moclobemide</i>
<i>SSRI</i>	<i>Fluoxetina Prozac®</i> , <i>Fluoxerene®</i> , <i>paroxetina Sereupin®</i> , <i>Seroxat®</i> , <i>Eutimil®</i> , <i>Daparox®</i> , <i>sertralina Zoloft®</i> , <i>tatig®</i> <i>fluvoxamina Fevarin®</i> , <i>Dumirox®</i> , <i>Maveral®</i> , <i>citalopram Elopram®</i> , <i>Seropram®</i> <i>escitalopram Entact®</i> , <i>Cipralex®</i>

Atipici, di
seconda
generazione

Maprotilina Ludiomil®
Bupropione Zyban®, Wellbutrin®, Elontril®,
Mianserina Lantanon®
Trazodone Trittico®
Venlafaxina Efexor® Faxine®

Tab. 1.2. Specialità di antidepressivi in commercio in Italia.

In commercio in Italia ci sono anche farmaci nei quali il TCA è in associazione fissa con BDZ (benzodiazepine) o neurolettici: questi prodotti sono riportati nella tabella seguente.

MOLECOLA	NOMI COMMERCIALI	DOSI CONSIGLIATE (cp/die)
AMITRIPTILINA + CLORDIAZEPOSSIDO	Diapatol®, Limbitryl®, Limbitryl Plus®, Sedans®	2-6
AMITRIPTILINA + PERFENAZINA	Mutabon Mite®, M. Antidepressivo®, M. Ansiolitico®, M. Forte®	2-6
NORTRIPTILINA + FLUFENAZINA	Dominans®, Dominans Forte®	2-6

Tab. 1.3. Maggiori associazioni BDZ e antidepressivi in commercio.

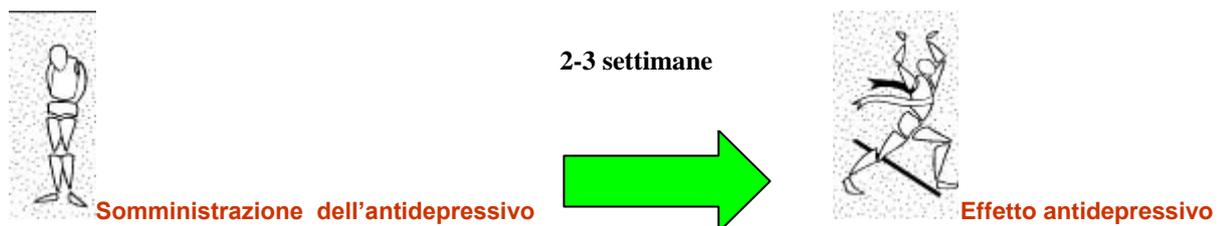


Fig. 1.3. Effetto degli antidepressivi nel tempo.

Reazioni avverse da antidepressivi, suddivise per classi

TCA

I TCA agiscono anche su altri neuromediatrici (istaminergici, muscarinici, alfaadrenergici, ecc.) e queste azioni sono responsabili dei numerosi effetti indesiderati di cui questi farmaci sono gravati:

- antimuscarinici: bocca secca, ritenzione urinaria, costipazione, tachicardia, visione offuscata, alterazioni cognitive, disfunzioni sessuali
- antistaminici: sedazione
- antiadrenergici: ipotensione ortostatica
- blocco dei recettori 5-HT_{2c}: aumento di peso

Sono tutte ADR di tipo A, dose- dipendente correlate al meccanismo di azione dei TCA.

I TCA, inoltre, possono:

- aumentare il rischio di convulsioni in soggetti predisposti,
- provocare aritmie cardiache a dosi superiori a quelle terapeutiche o in soggetti predisposti,
- trasformare il blocco di branca in blocco atrio-ventricolare,
- provocare glaucoma acuto in soggetti con glaucoma ad angolo chiuso.

L'amitriptilina è il farmaco che può determinare un allungamento del tratto QT dell'ECG, e conseguentemente rischio di torsione di punta, aritmia che può essere fatale.

IMAO-A

- Ipotensione posturale: la presenza in circolo di un numero elevato di amine, anziché aumentare la NOR nelle sinapsi la spiazza dalle vescicole e quindi ne riduce la liberazione in risposta a stimoli barocettivi
- Eccitazione del SNC: tremore, eccitazione, insonnia e ad alti dosaggi convulsioni
- Aumento del peso corporeo: con aumento dell'appetito
- Effetti atropino-simili: xerostomia, offuscamento della visione, ritenzione urinaria, irrequietezza
- Epatotossicità grave: rara, meno di 1: 100000. Se ne sconsiglia l'uso negli epatopatici.
- Cheese reaction: in seguito ad assunzioni di composti contenenti tiramina, formaggi soprattutto, che viene metabolizzata dalle MAO. Alte dosi di tiramina sono responsabili di

tale effetto caratterizzato da ipertensione acuta, cefalea pulsante e a volte emorragia intracranica.

- Associazione IMAO-TCA: sconsigliata a causa dell'effetto sinergico, che induce più facilmente la cheese-reaction.

SSRI

Sono la classe di antidepressivi più utilizzata a causa dei minori effetti collaterali. Non determinano effetti muscarinici, né aumento di peso corporeo, effetto comune ad altri e fastidioso, non danno nessuna reazione con componenti della dieta.

Tra gli effetti avversi ricordiamo, però:

- nausea, anoressia, insonnia
- priapismo
- la fluoxetina può dare disturbi del GE, epatotossicità in associazione con gli IMAO-A. Mai associarli, infatti.

ATIPICI

Hanno meccanismi di azione diversi che vanno dal blocco ricaptazione NOR e 5HT (venlafaxina, mi anserina) al blocco selettivo della NOR (maprotilina). Si svilupparono a partire dai TCA, ma presentano minori effetti collaterali:

- minore tossicità acuta da sovradosaggio
- ridotta latenza all'effetto
- minori effetti colinergici e istaminergici

Oltre a questi vantaggi presentano una efficacia in quei pazienti resistenti a terapia con TCA e IMAO-A.

LITIO

Effetti avversi importanti:

- Rene: poliuria, diminuzione della funzione tubulare e della concentrazione dell'urina
- SNC: debolezza, tremori e segni extra-piramidali
- Metabolismo: ipotiroidismo (molto comune), diabete insipido neuro ipofisario, aumento di peso, alterazione del metabolismo glicidico
- CV: allungamento del tratto QRS dell'ECG
- GE: pesantezza, nausea e diarrea
- Cute: acne, rash, papule e perdita di capelli

Interazioni con diversi farmaci:

- diuretici tiazidici: accumulo di litio
- FANS: accumulo di litio

- antibiotici: accumulo di litio
- antidepressivi: accumulo di litio
- digitale: aumento rischio di aritmie

DATI CONSUMO

Attualmente gli antidepressivi risultano essere una delle classi di farmaci ad elevato consumo e perciò son maggiori rischi da abuso.

Dal rapporto OSMED del 2009, confrontano le prescrizioni territoriale dal 2000 al 2009, si è notato come i consumi di antidepressivi siano in costante aumento (+76% pari a 15,6% di variazione media annua) con gli SSRI sempre in testa alle prescrizioni (26,6 DDD/1000 abitanti die nel 2009).

Si è anche notato come, nell'ambito degli antidepressivi, vi sia una tendenza a un calo della prescrizione di farmaci equivalenti (-3,8%) e viceversa un aumento della prescrizione di farmaci coperti da brevetto (+13,9%) .

Tra i vari antidepressivi SSRI i più prescritti a livello nazionale risultano essere:

paroxetina (7,5 DDD/1000 abitanti die), **escitalopram** (6,3 DDD/1000 abitanti die) e **sertralina** (5,7 DDD/1000 abitanti die).

Quest'ultimo, disponibile come equivalente, è il farmaco di scelta nel trattamento della depressione moderata-grave negli adulti, per il suo migliore profilo di efficacia e tollerabilità.

L'escitalopram, farmaco coperto da brevetto la cui efficacia non è superiore a quella della sertralina, mostra rispetto al 2008 un incremento nella prescrizione dell'11,7%, e nel 2009 le quantità prescritte sono state superiori a quelle della sertralina.

Per ulteriori informazioni si rimanda al rapporto OSMED 2009.

Notizie relative alle ADR da antidepressivi

E in gravidanza?

Dato che gli SSRI sono la classe di antidepressivi con minori effetti avversi, risultano i più prescritti ma sono da evitare in situazioni fisiologiche particolari come la gravidanza.

Il Bollettino AIFA delle reazioni avverse, numero 8 del 2008, riporta uno studio condotto in Israele su 410 donne incinte che hanno trattato con paroxetina, 314 con fluoxetina.

Da tale studio si è evinto che il tasso di anomalie fetali maggiori nelle donne trattate con un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) era più alto rispetto alle donne che non prendevano il farmaco. Ciò era legato ai difetti cardiaci che tali farmaci portavano al feto. Attualmente è sconsigliato l'uso di tali farmaci nel primo trimestre di gravidanza.

E nei bambini?

Il Bollettino AIFA delle reazioni avverse, numero 4 del 2007, riporta uno studio di ricerca di dati in letteratura riguardanti l'utilizzo di antidepressivi nei bambini.

L'alto rischio di eventi avversi gravi connessi all'impiego degli antidepressivi in pediatria ne consiglia un uso limitatissimo.

Sono stati così selezionati 27 studi sull'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e di altri farmaci antidepressivi di seconda generazione quali nefazodone, venlafaxina e mirtazapina nei bambini e negli adolescenti (fino a 19 anni) con disturbo depressivo maggiore (15 studi), disturbo ossessivo-compulsivo (6 studi) e disturbi d'ansia (6 studi).

Rispetto al placebo tali farmaci si sono rivelati efficaci.

Dai dati riportati sul profilo rischio/beneficio di questi farmaci emerge che i benefici sembrano superiori ai rischi. Nonostante questo è bene che tali farmaci vengano prescritti con parsimonia nei bambini e che vengano tenuti sotto controllo alcuni episodi che si potrebbero verificarsi nei primi mesi di trattamento o in seguito ad aumento della dose quali agitazione, aumento della tristezza ed episodi di isolamento.

E negli anziani?

Gli anziani risultano essere una delle classi a maggior consumo di antidepressivi. Il Bollettino AIFA delle reazioni avverse, numero 3 del 2007, ha riportato uno studio canadese relativo all'uso di tali farmaci e rischio di fratture nell'anziano.

Lo studio canadese ha valutato l'effetto dell'uso giornaliero come antidepressivo di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) sul rischio di fratture.

Vennero presi in considerazione pazienti di età superiore ai 50 anni e considerata l'incidenza di fratture dovute a traumi minori, confermate clinicamente e alla radiografia, valutandone il rischio in chi assumeva il farmaco rispetto ai non trattati è emerso che l'uso giornaliero di un SSRI si associava a un raddoppio del rischio di fratture e del rischio di cadute. Tutti effetti dose- dipendente.

BIBLIOGRAFIA

- *Brent R, Papaioannou A, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch InternMed 2007;167:188-94.*
- *Diav-Citrin O, Shechtman S, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled observational study. Br J Clin Pharmacol 2008;DOI:10.1111/j.1365- 2125.2008.03261.x*
- *Bollettino di Farmacovigilanza AIFA n.8, anno 2008*
- *Bollettino di Farmacovigilanza AIFA n.4, anno 2007*
- *Bollettino di Farmacovigilanza AIFA n.3, anno 2007*
- *Dale, Ritter; Farmacologia; Casa Editrice Ambrosiana, 2005.*
- *Rapporto OSMED ;L'uso dei Farmaci in Italia, anno 2009.*