

## **Notizie sulla Depressione Rilevanti per il Trattamento**

---

- **Prevalenza lifetime: 5-11%**
- **Negli USA, 10-15 milioni di di depressi ogni anno**
- **I singoli episodi possono durare anche anni**
- **Dopo un episodio depressivo, le percentuale di ricaduta è di circa il 50%;  
più elevata se il paziente ha avuto episodi multipli**
- **La morbilità è comparabile a quella dell'angina o delle malattie coronariche  
gravi**
- **Se non trattata, è associata ad un elevata mortalità da suicidio**
- **Il 20-40% dei pazienti depressi esibiscono comportamenti suicidari anche se  
non fatali**
- **15% dei depressi ospedalizzati tenta il suicidio**
- **15% dei pazienti con depressione grave della durata di almeno 1 mese  
eventualmente mette in atto un suicidio**

## **I Costi della della Depressione non-Trattata**

---

- **Mortalità**
  - 30.000 suicidi per anno
  - Incidenti mortali dovuti a difficoltà di concentrazione e riduzione dell'attenzione
  - Mortalità dovuta a conseguenze della depressione (alcolismo..)
- **Morbilità per il paziente:**
  - Tentativi di suicidio
  - Incidenti
  - Perdita del lavoro
  - Mancanza di progressione nella carriera o negli studi
  - Abuso di sostanze
- **Costi per la società:**
  - Disfunzione familiare
  - Assenteismo
  - Ridotta produttività

## **Interazioni Paziente-Terapeuta nel Trattamento della Depressione**

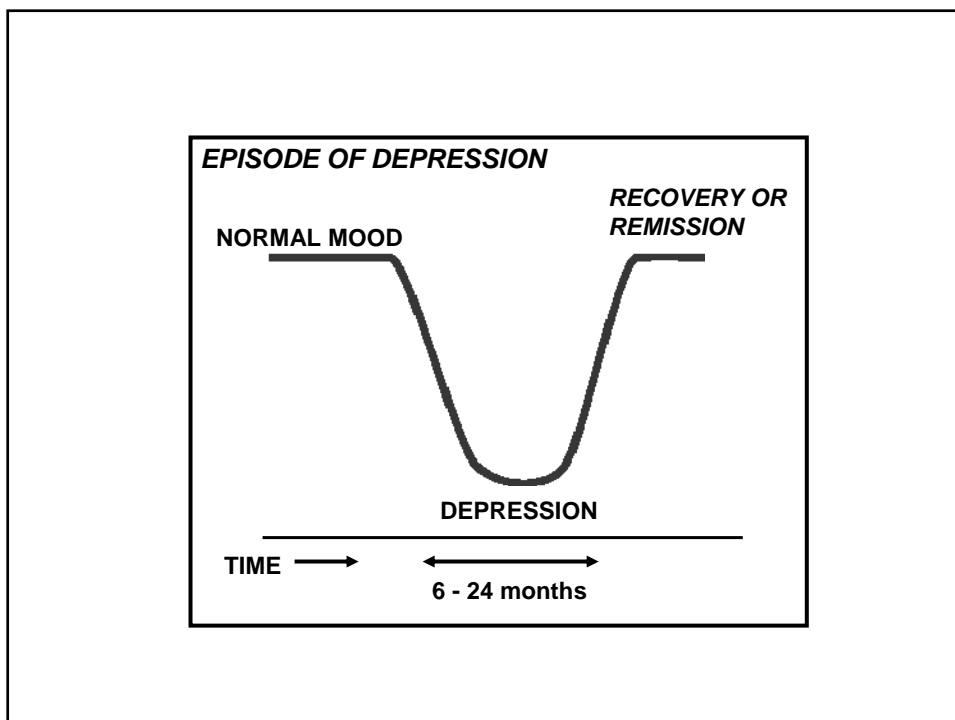
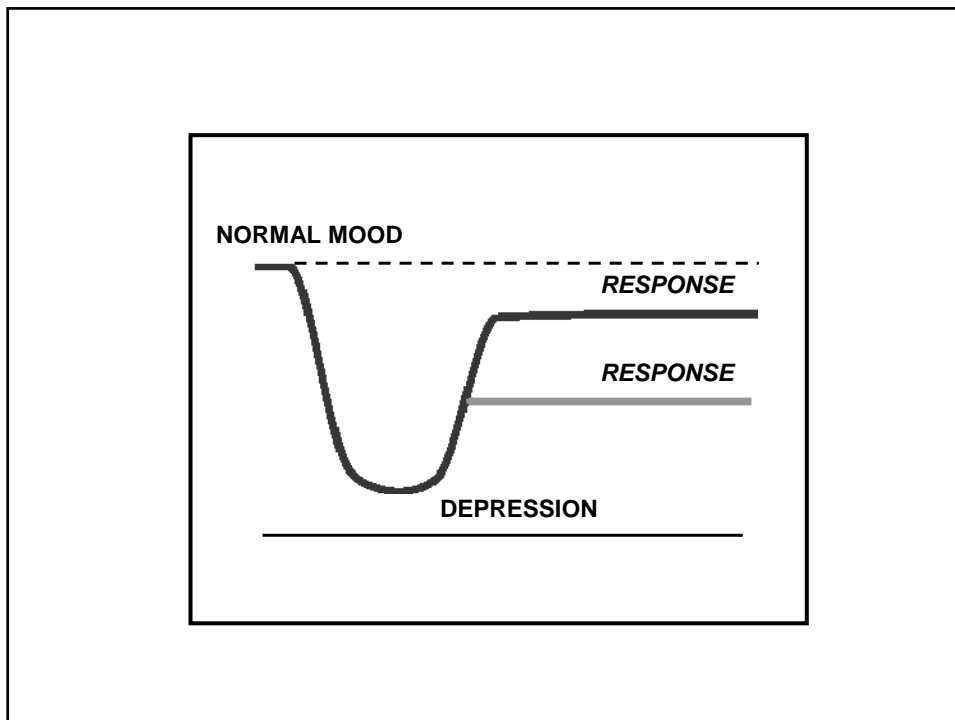
---

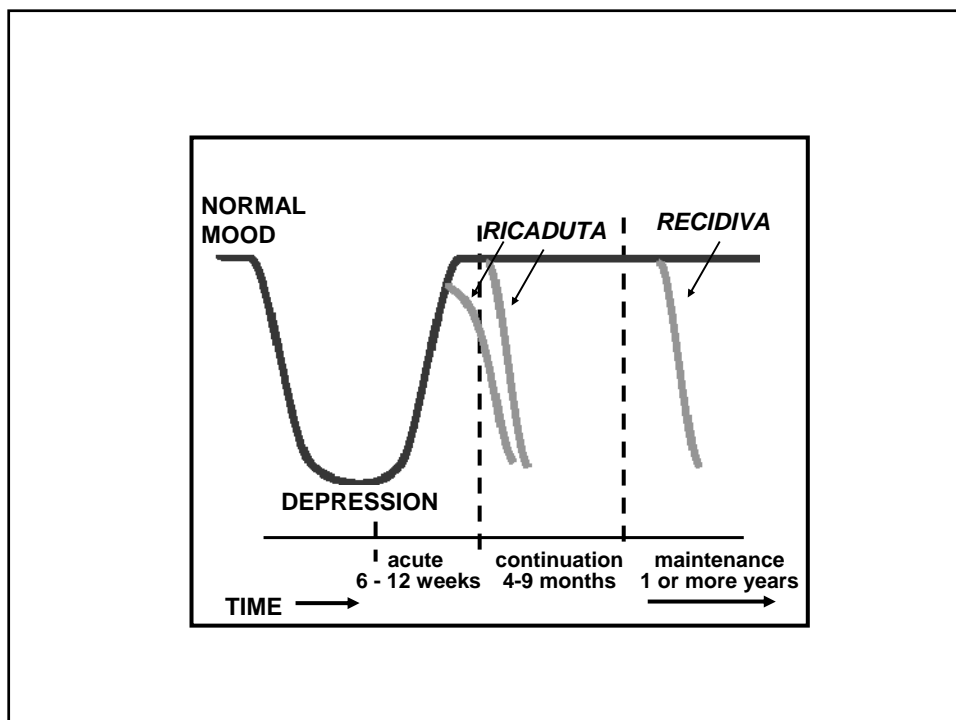
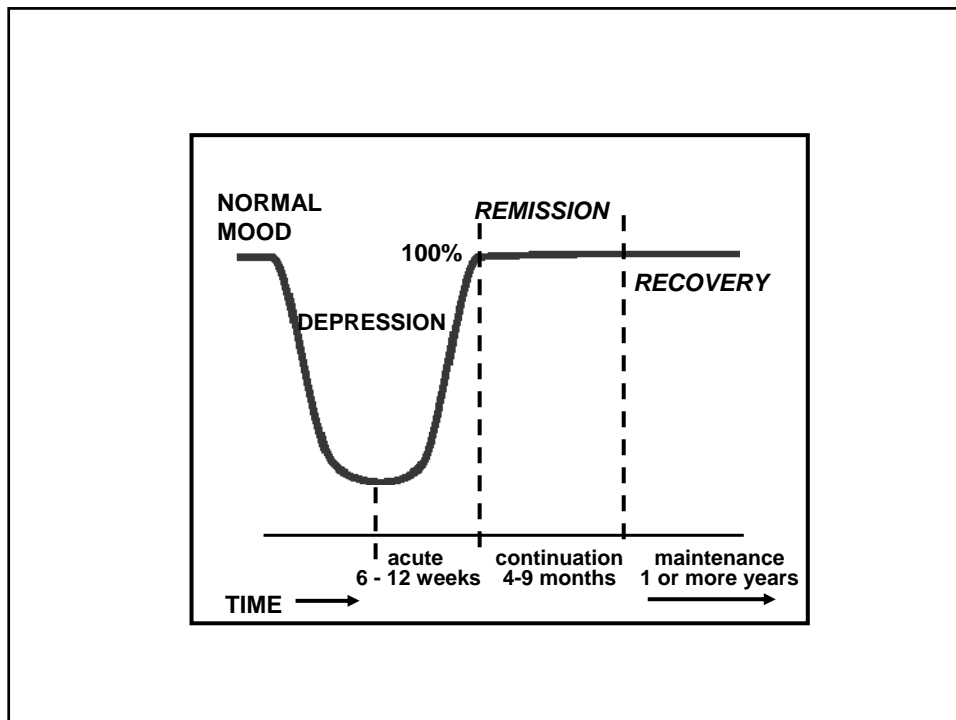
- **L'efficacia di ogni trattamento depressivo si fonda innanzitutto sulla cooperazione tra il paziente e il terapeuta**
- **Il paziente deve essere informato sulla diagnosi, la prognosi e le varie modalità di trattamento, sui loro costi, durata e i loro possibili eventi avversi. In particolare, occorre enfatizzare le seguenti informazioni:**
  - **La depressione è una malattia medica e non una debolezza del carattere o della volontà del paziente**
  - **La guarigione è la regola, non un'eccezione**
  - **I trattamenti sono efficaci e molteplici; quasi per ogni paziente è possibile individuare un trattamento efficace**
  - **Lo scopo del trattamento è la guarigione dell'episodio depressivo e non soltanto il miglioramento della sintomatologia o lo stare meglio**
  - **Il rischio di ricaduta è consistente: 50% dopo il primo episodio; 70% dopo due episodi, 90% dopo tre episodi**
  - **Il paziente e i suoi familiari devono stare attenti a segnalare al medico ogni sintomo che possa essere indicativo di un'imminente ricaduta in maniera tale da iniziare immediatamente una terapia**

## **Risposta e Remissione**

---

- **Per RISPOSTA si intende una riduzione dei sintomi depressivi di almeno il 50% rispetto alla loro entità iniziale**
- **I Responders hanno sintomi residui**
- **La risposta è un criterio utile per i trials clinici, ma non per la pratica clinica**
  
- **Per REMISSIONE si intende uno stato clinico globale di benessere (assenza di psicopatologia) cui corrisponde un punteggio alla scala di Hamilton inferiore a 8-10.**
- **Un paziente in remissione non ha sintomi residui**
- **La remissione è il target appropriato della pratica clinica**





## **Fattori di Rischio Predittori di Ricadute**

---

- **Molteplicità degli episodi precedenti**
- **Guarigione incompleta nel corso di episodi precedenti**
- **Severità dell'episodio**
- **Cronicità dell'episodio**
- **Aspetti di bipolarità**
- **Presenza di sintomi psicotici**

## **Criteri per la Terapia di Mantenimento**

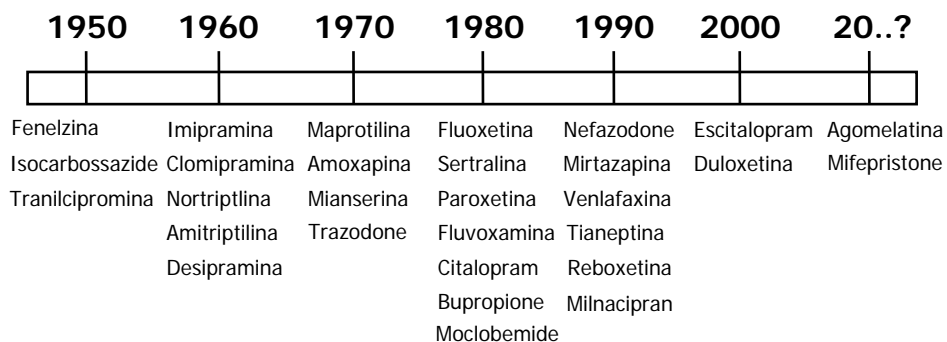
---

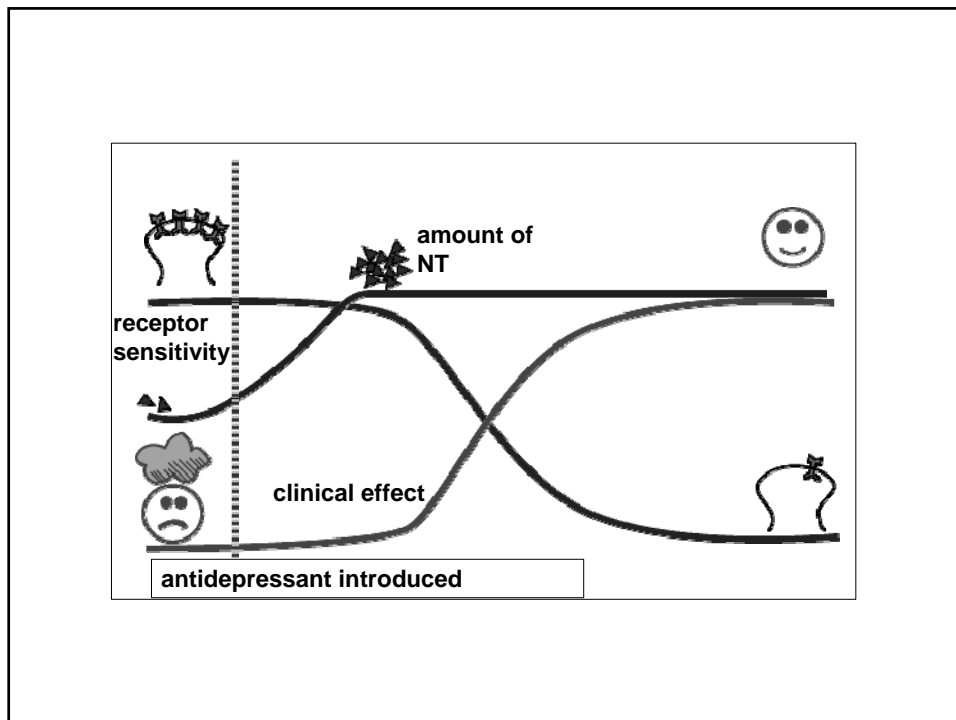
- **Due o più episodi precedenti (negli ultimi 3 anni)**
- **Un solo episodio precedente associato a:**
  - **Anzianità**
  - **Presenza di sintomi psicotici**
- **Episodio cronico**
- **Episodio con remissione incompleta**

## CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI

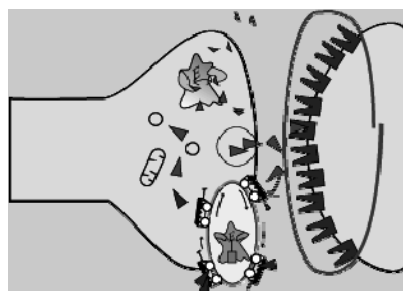
- **Composti che agiscono prevalentemente attraverso l'inibizione della ricaptazione delle monoamine**
  - Antidepressivi triciclici (imipramina, amitriptilina ...)
  - Antidepressivi tetraciclici (maprotilina, amineptina)
  - Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI: fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, paroxetina, sertralina)
  - Inibitori del reuptake della noradrenalina e della serotonina (SNRI: venlafaxina, duloxetina)
  - Inibitori del reuptake della noradrenalina e della dopamina (NDRI: bupropione)
  - Inibitori del reuptake della serotonina e antagonisti dei recettori 5-HT2 (SARI: trazodone, nefazodone)
  - Antagonisti noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA: mianserina, mirtazapina)
  - Inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina (NARI: reboxetina).
  
- **Inibitori dell'ossidazione delle monoamine (MAO)**
  - Non selettivi e irreversibili (iproniazide, fenelzina...)
  - Selettivi e irreversibili (pargilina)
  - Selettivi e reversibili (moclobemide, toloxatone)
  
- **Altri composti**
  - S-adenosil-metionina, Triptofano, 5-OH-triptofano

## Evoluzione dei farmaci antidepressivi

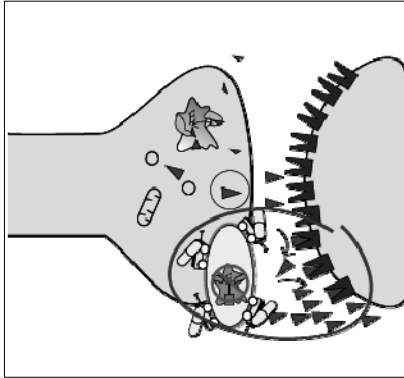




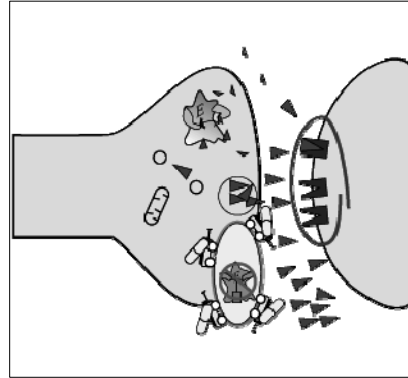
### Neurotransmitter Receptor Hypothesis of Antidepressant Action



### Neurotransmitter Receptor Hypothesis of Antidepressant Action

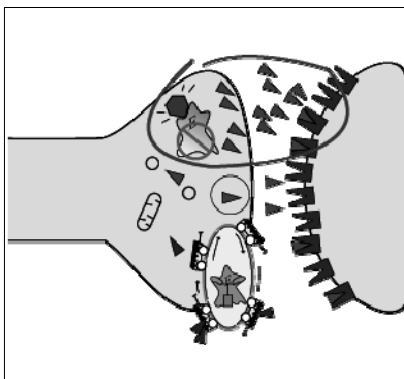


Antidepressant blocks the reuptake pump, causing more NT to be in the synapse

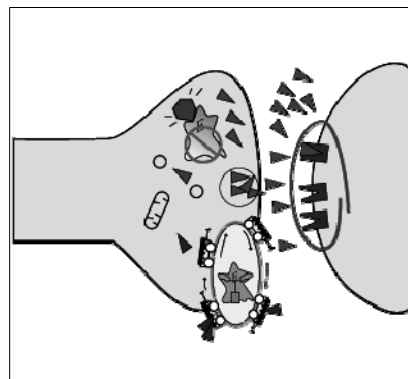


Increase in NT causes receptors to down-regulate

### Neurotransmitter Receptor Hypothesis of Antidepressant Action

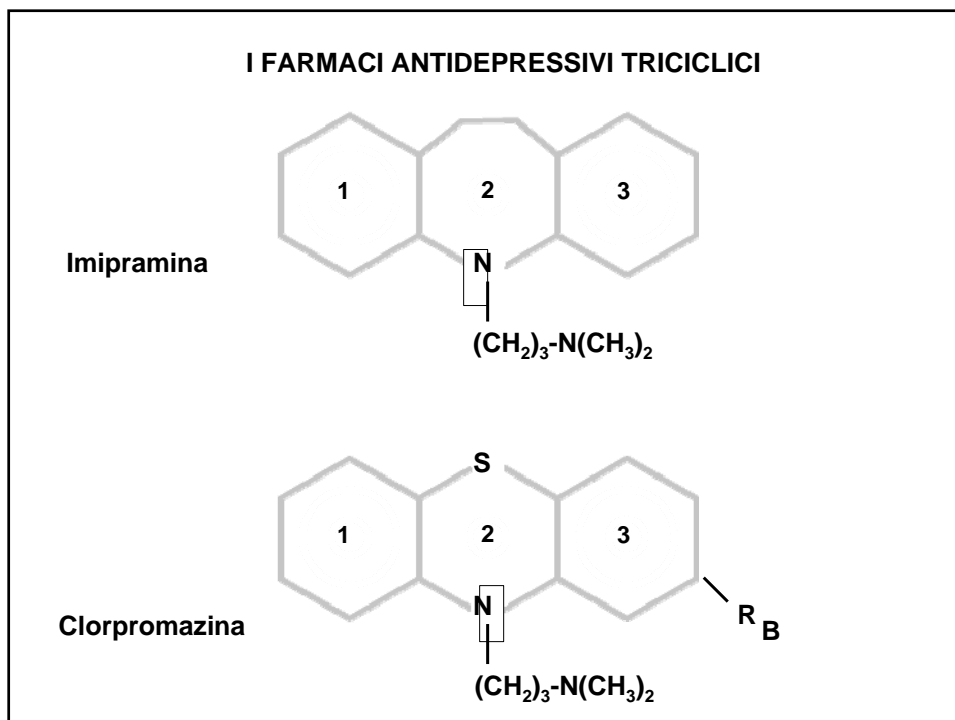
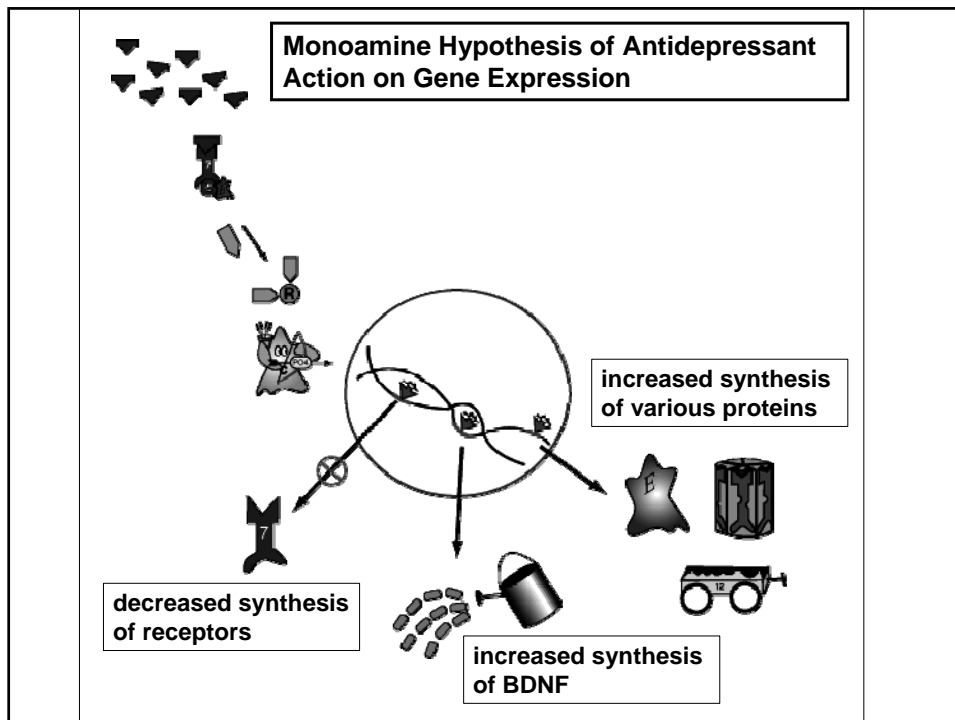


MAO inhibitor tells the enzyme to stop destroying NT

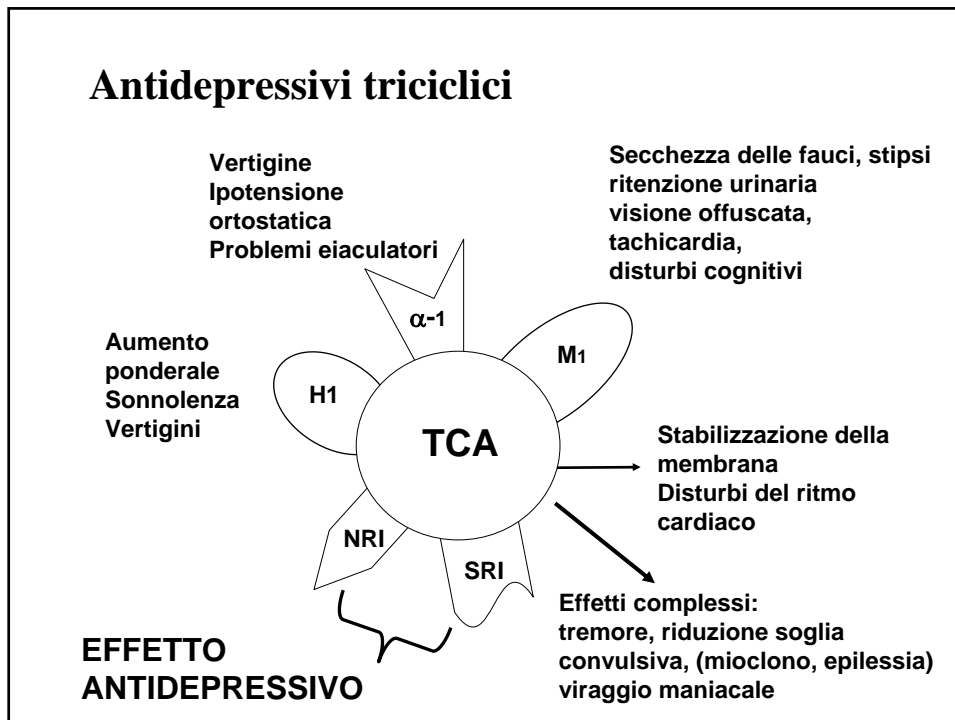


Increase in NT causes receptors to down-regulate





## Antidepressivi triciclici



## Principali Composti Triciclici

- **AMINE TERZIARIE** (l'atomo di azoto nella catena laterale è saturato da tre metili)
  - Imipramina, amitriptilina, clorimipramina, doxepina
  - Più attive sul reuptake della serotonina
  - Più attive come alfa-1 adrenergici, antistaminici e anticolinergici
- **AMINE SECONDARIE** (l'atomo d'azoto nella catena laterale è saturato da due metili e un atomo di idrogeno)
  - Desipramina, nortriptilina, trimipramina, protriptilina, maprotilina (tetraciclico)
  - Più attive sul reuptake della noradrenalina
  - Meno attive come alfa-1 adrenergici, antistaminici e anticolinergici

## Farmacocinetica dei TCA

---

- **Buon assorbimento gastroenterico**
- **Picco ematico: 2-8 ore**
- **Legame con le proteine plasmatiche: 85%**
- **Buona lipofilia**
- **Metabolismo epatico da parte del CYP450**
  - **Demetilazione o idrossilazione: metaboliti attivi**
  - **Comiugazione con acido glicuronico: escrezione urinaria**
  - **Metabolizzatori “lenti” (7-9% della popolazione CYP2D6)**
  - **Rallenta con l’età**
- **Emivita media: 15-30 ore (maggiore per i derivati metilati)**
- **Monitoraggio dei livelli plasmatici**

## Effetti Indesiderati dei TCA

---

- **FREQUENTI: anticolinergici, ipotensione ortostatica, sonnolenza, aumento di peso, tachicardia,**
- **OCCASIONALI: Agitazione, insonnia, (ipo)mania, tremori, disturbi della conduzione cardiaca, rush cutanei, anorgasmia, confusione**
- **RARI: convulsioni, fotosensibilizzazione, nausea, effetti extrapiramidali, delirium anticolinergico**

## **Effetti Anticolinergici dei TCA**

---

- **Secchezza delle fauci**
- **Visione offuscata**
- **Difficoltà nella minzione**
- **Stipsi**
- **Disfunzioni della memoria**
- ***Delirium* anticolinergico:**
  - Spesso associato a terapie farmacologiche multiple ed età avanzata
  - Inizio insidioso
  - Segni neurovegetativi (midriasi e cute eritematosa) possono essere assenti
  - Livelli plasmatici di farmaco superiori a 500 ng/ml

## **Effetti Cardiovascolari dei TCA**

---

- **Ipotensione ortostatica**
- **Rallentamento della velocità di conduzione**
- **Tachicardia**
- **Modificazione ECG in genere di scarso significato clinico**

## ALTRI EFFETTI COLLATERALI

---

- **Abbassamento della soglia convulsivante**
  - maprotilina e clorimipramina
  - dose-correlato
- **Aumento di peso**
  - amitriptilina
  - antagonismo dei recettori H1?
- **Disfunzioni sessuali**
  - impotenza, anorgasmia, eiaculazione ritardata, riduzione della libido

## SOVRADOSAGGIO

---

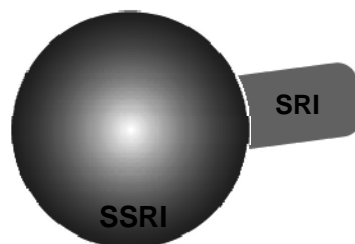
- **Mortalità: 15% dei casi**
- **Segni Clinici:**
  - **Sindrome anticolinergica:** agitazione, iperattività motoria, disorientamento, allucinazioni, convulsioni
  - **Segni neurovegetativi:** midriasi fissa, cute calda, secca e arrossata, iperpiressia, tachicardia, aritmia ventricolare
- **Emergenza medica**

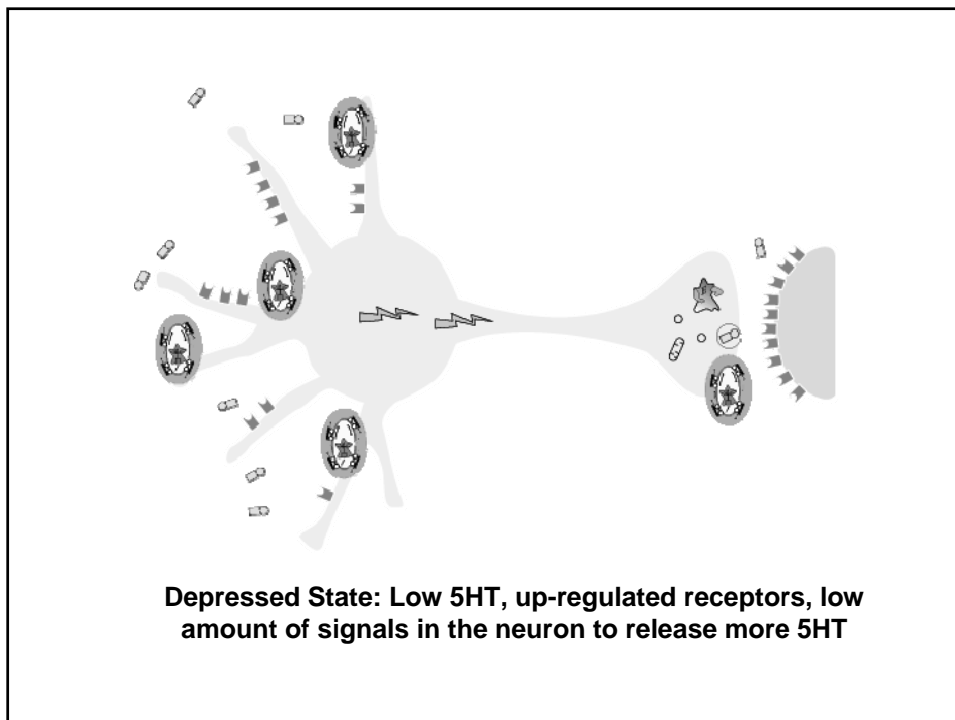
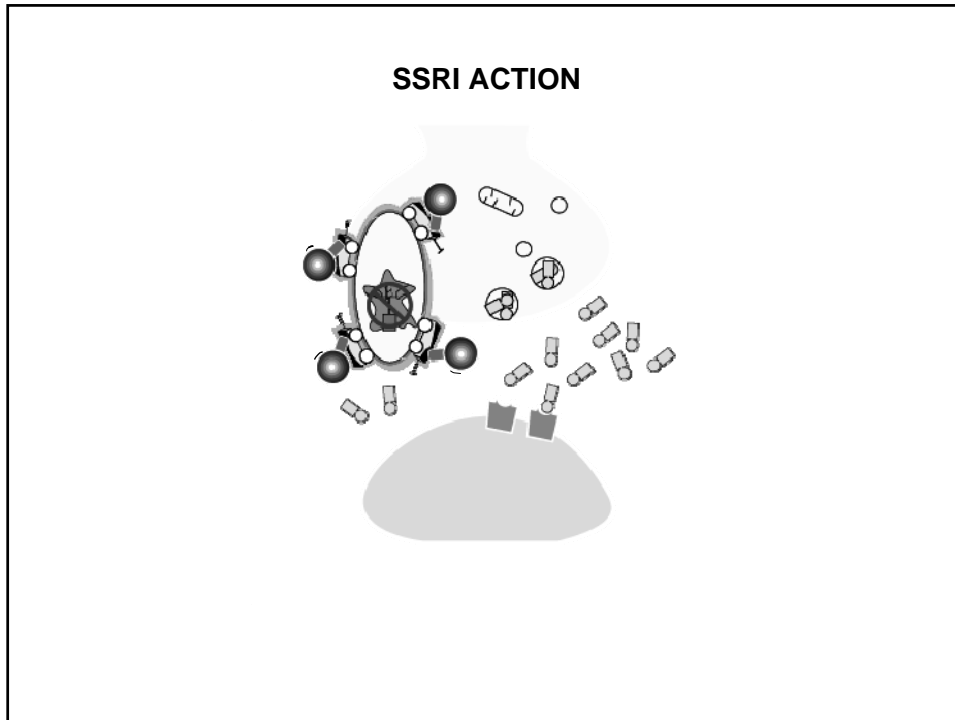
## **SINDROME DA SOSPENSIONE**

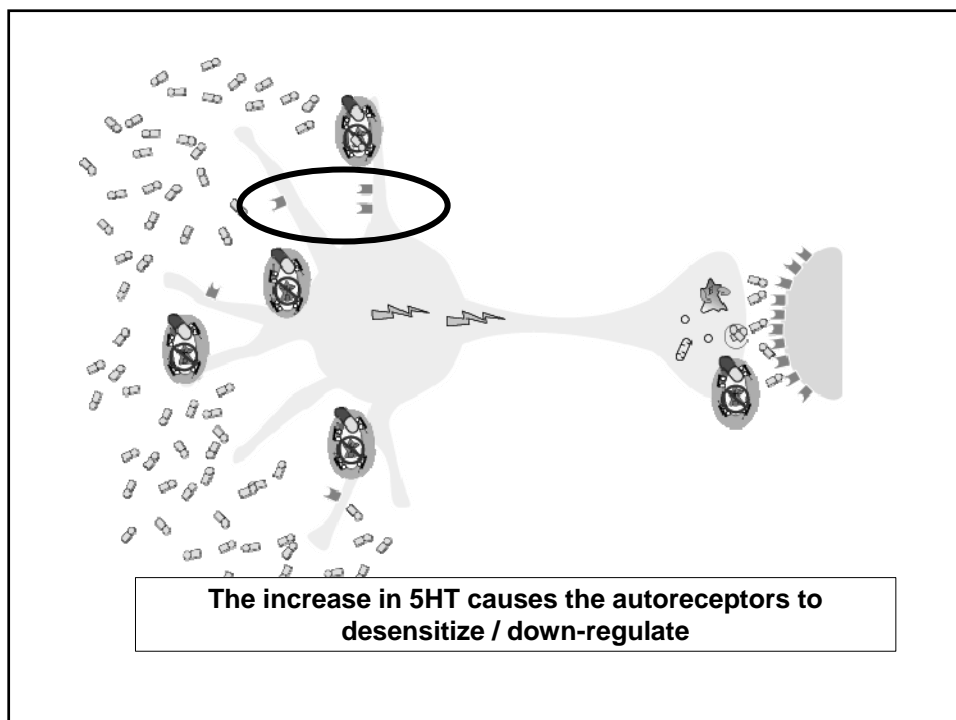
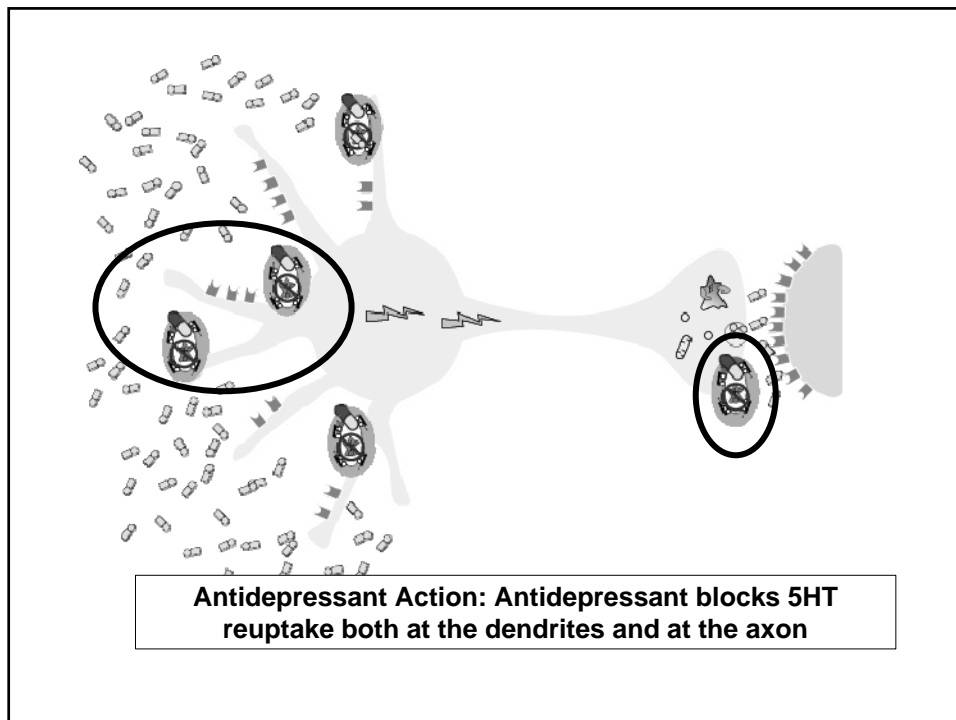
---

- **Disturbi gastrointestinali (nausea e diarrea) con ansia e agitazione;**
- **Insonnia iniziale o intermedia con sogni terrificanti**
- **Acatisia o parkinsonismo**
- **Ipomania (iperattività noradrenergica “rebound”)**

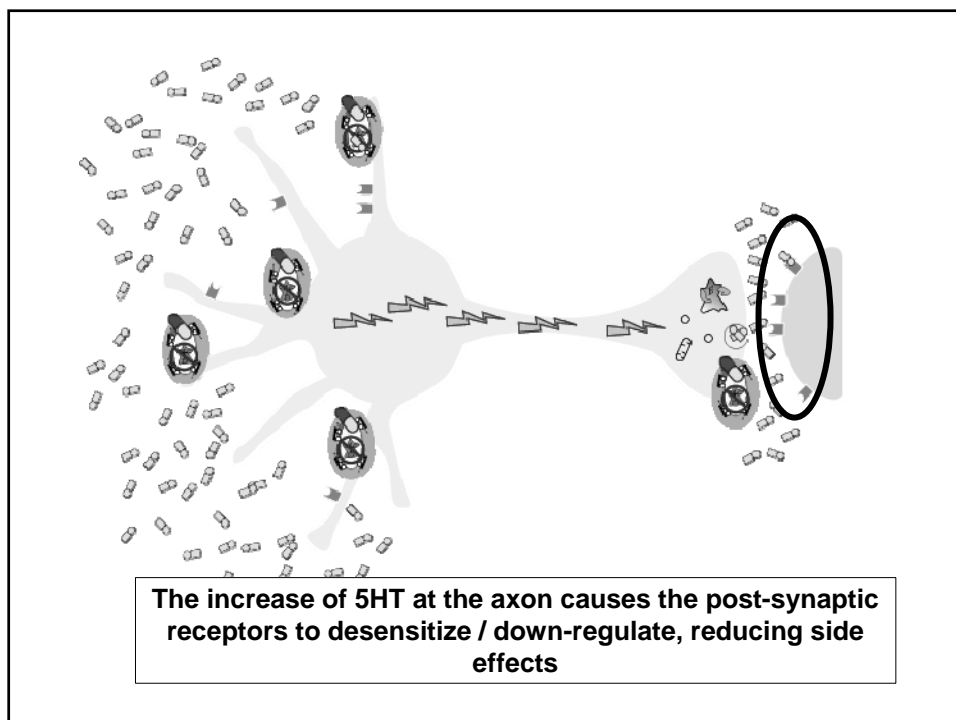
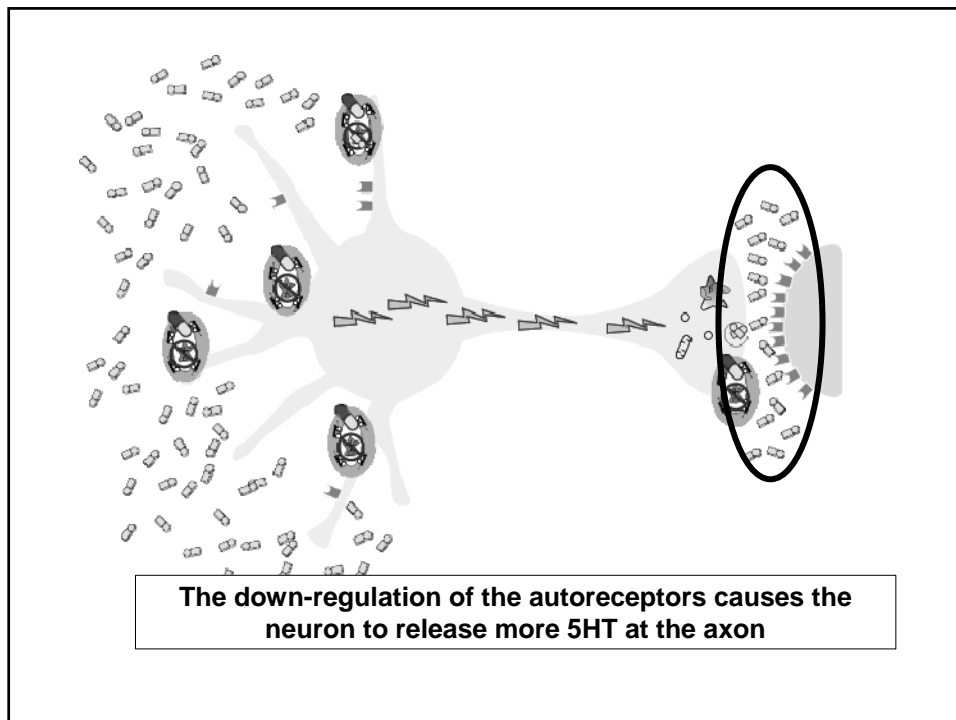
## **Gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina**

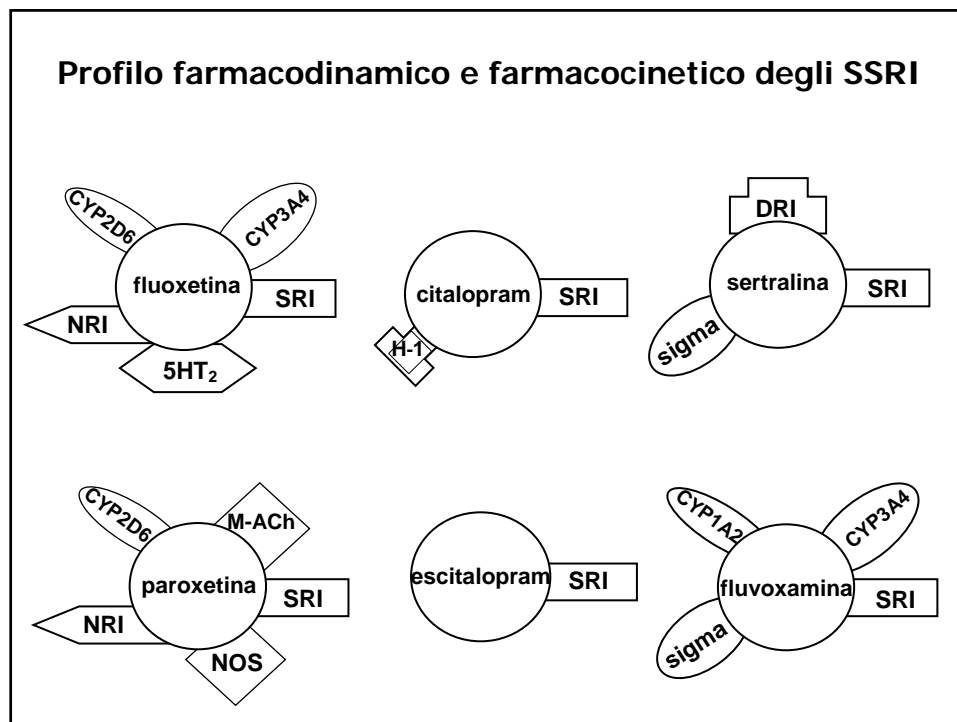












TPotenza di alcuni Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina nell'inibire la ricaptazione delle monoamine nel cervello di ratto e loro dosi terapeutiche nella depressione.

Composto	IC <sub>50</sub> 5-HT (nM)	IC <sub>50</sub> NA (nM)	IC <sub>50</sub> NA/IC <sub>50</sub> 5-HT (nM)	Range Terapeutico (mg/die)
Citalopram	1.8	6100	3400	20-40
Sertralina	0.19	160	840	50-200
Fluoxetina	6.9	370	54	5-20
Fluvoxamina	3.8	620	160	100-300
Paroxetina	0.29	81	280	20-40

Parametro	Fluoxetina	Fluvoxamina	Paroxetina	Sertralina	Citalopram
Tempo per il raggiungimento del picco ematico (ore)	4-8	2-8	3-8	6-10	2-4
Emivita (ore)	84 (26-220)	15 (13-19)	21 (4-65)	26	36
Legame con le proteine plasmatiche	95%	77%	95%	97%	80%
Tempo per il raggiungimento dello <i>steady-state</i> (giorni)	14-28	10	4-14	5-15	7-15
Metaboliti attivi	Norfluoxetina	-----	-----	desmetilsertralina	desmetilcitalopram, di-desmetilcitalopram
Influenza dell'età	minima	minima	aumento dell'emivita	minima	aumento dell'emivita

## Effetti Indesiderati degli SSRI

- **FREQUENTI:** nausea, insonnia, ansia ed eccitazione, cefalea, anoressia
- **OCCASIONALI:** diarrea, tremore, anorgasmia ed orgasmo ritardato, stipsi (PRX)
- **RARI:** reazioni extrapiramidali, bradicardia con sincope (FLX), iponatriemia)
- **SINDROME SEROTONINERGICA:**
  - crampi addominali, meteorismo, diarrea
  - tremori, mioclonie, disartrie, incoordinazione
  - tachicardia, ipertensione
  - Eccitamento, confusione, disforia, sintomi di tipo maniaco
  - ipertermia, collasso cardiocircolatorio

## SSRI nel Trattamento della Depressione

---

- Differenze tra i vari composti nella tollerabilità e nelle dosi terapeutiche
- L'effetto antidepressivo compare entro 3-8 settimane
- I sintomi depressivi non peggiorano all'inizio del trattamento
- La dose di mantenimento coincide con la dose iniziale
- la risposta antidepressiva è in genere piena
- In presenza di disfunzione sessuale può essere indicato:
  - il passaggio a nefazodone o mirtazapina
  - l'aggiunta di agenti dopaminergici (bromocriptina, amantadina)

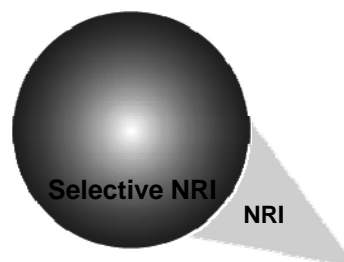
## REBOXETINA

### Effetti indesiderati:

- Tremore, agitazione
- Ipertensione, tachicardia
- Sintomi pseudo-anticolinergici (xerostomia, stipsi, ritenzione urinaria)

### Impieghi Terapeutici:

- Depressione
- Apatia
- Ritardo psicomotorio
- Sindrome da stanchezza cronica
- Deficit dell'attenzione e della concentrazione
- Rallentamento nell'elaborazione dell'informazione



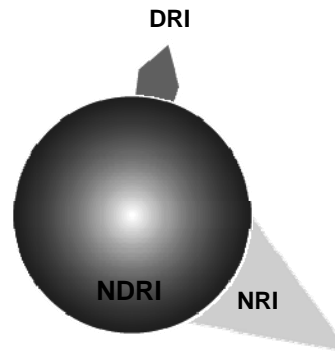
## BRUPROPIONE

### Effetti Indesiderati:

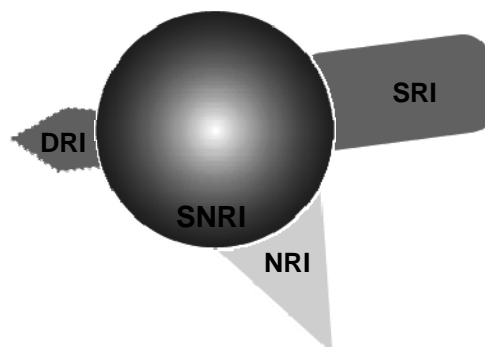
- Agitazione
- Insonnia
- Nausea
- convulsioni

### Impieghi Terapeutici:

- In aggiunta a SSRI per potenziare l'azione terapeutica o per controllare la disfunzione sessuale
- Nella disassuefazione dal fumo
- Nell'ADHD



## Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors



## **Profilo Farmacologico della Venlafaxina**

---

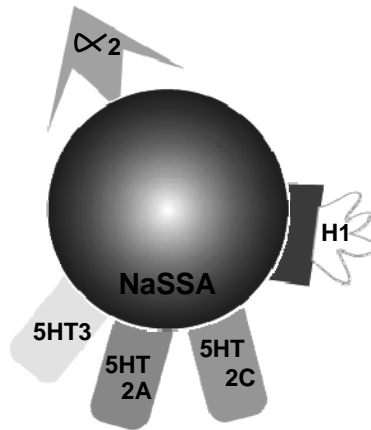
- **In relazione alla dose, blocco della ricaptazione di tutte e tre le monoamine:**
  - A basse dosi, blocco della ricaptazione della sola serotonina
  - A dosi intermedie, blocco della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina
  - A dosi elevate, blocco della ricaptazione della serotonina, noradrenalina e dopamina
- **Tre farmaci in uno:**
  - A basse dosi non è dissimile da un SSRI
  - A dosi medio-alte: depressione melancolica, severa e resistente agli altri antidepressivi soprattutto con aspetti sintomatologici di ipersonnia, aumento di peso e atipicità
  - Da non preferire nel paziente con: agitazione, ansia-panico, insonnia, ipertensione arteriosa,

## **Effetti Indesiderati della Venlafaxina**

---

- **A basse dosi, non dissimili dagli SSRI:**
  - Nausea
  - Agitazione
  - disfunzioni sessuali
  - insonnia
- **A dosi medio alte, si aggiungono:**
  - Ipertensione arteriosa
  - Insonnia severa
  - Agitazione severa
  - Nausea severa
  - cefalea

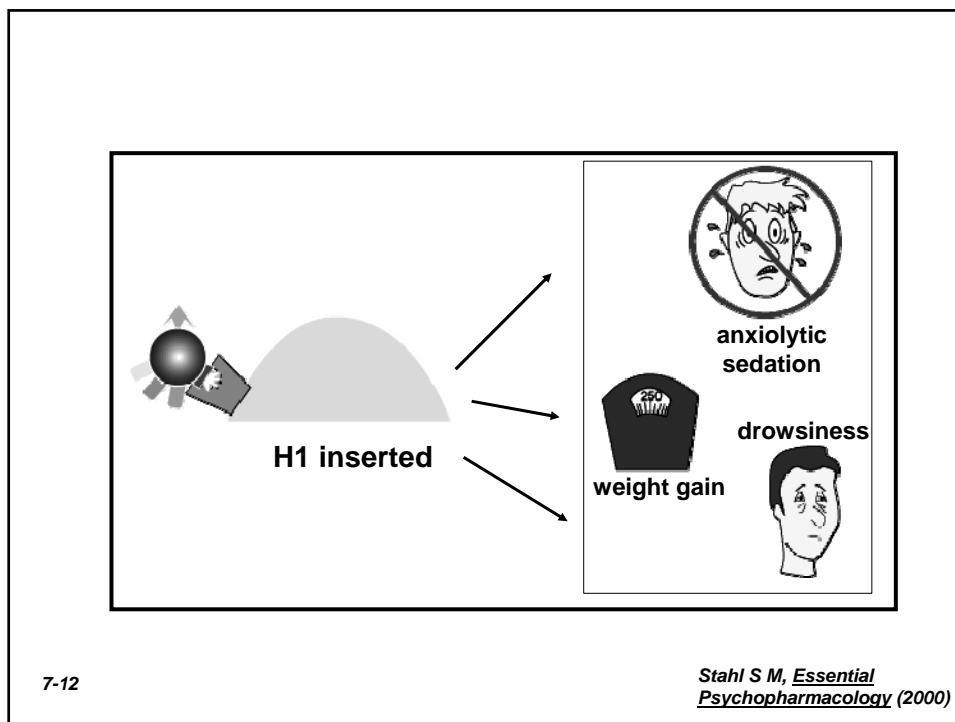
## Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant



	5HT1A		anti-depressant anxiolytic
	5HT2A		sleep restoring anxiolytic no sexual dysfunction
	5HT2C		weight gain anxiolytic
	5HT3		no nausea no GI problems

7-11

Stahl S M, *Essential Psychopharmacology* (2000)

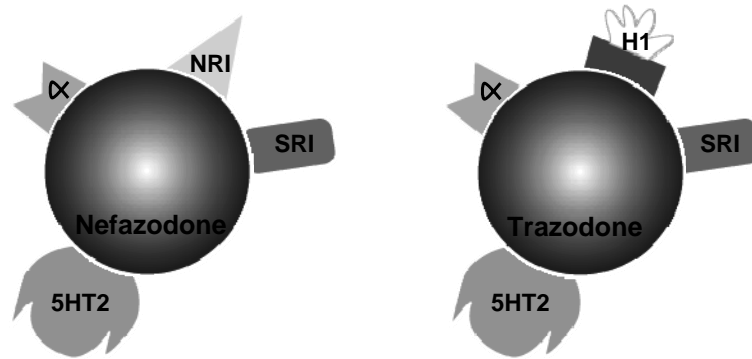


## Profilo Farmacologico della Mirtazapina

- **Indicazioni preferenziali:**
  - Depressione associata ad ansia, agitazione, insonnia
  - In associazione agli SSRI per controllare:
    - Disfunzioni sessuali
    - Nausea
    - Disturbi gastrointestinali
    - Resistenza all'effetto antidepressivo degli SSRI
- **Effetti indesiderati:**
  - Sedazione (inversamente proporzionale alla dose)
  - Aumento di peso



### Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors



### SARI (nefazodone) actions at 5HT synapses

