



MODULO 5

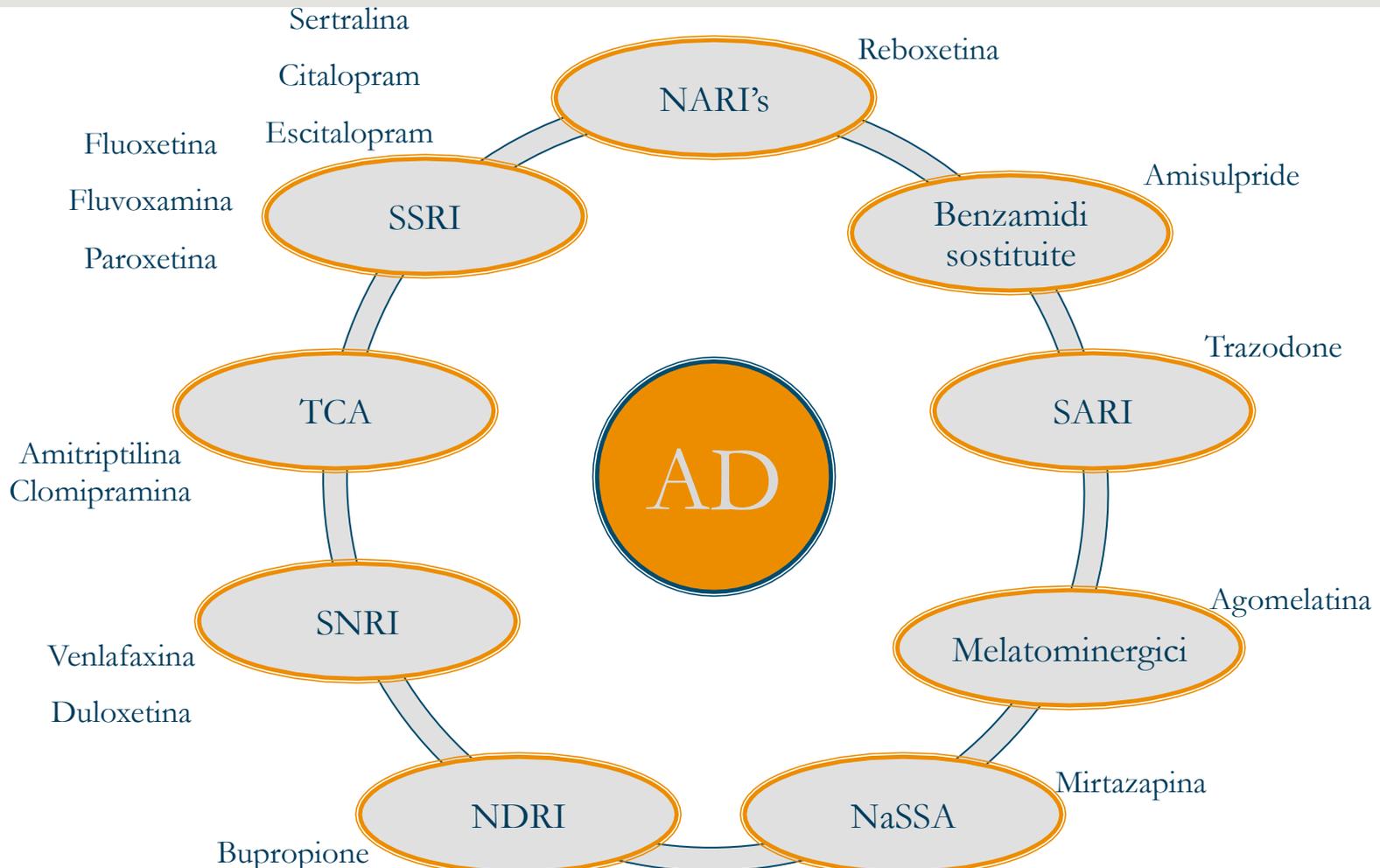
La scelta di un antidepressivo
(in comorbidità)

Riccardo Torta

Introduzione

- Vedremo in questo modulo quali possono essere i criteri che guidano la scelta di un antidepressivo, sulla base non solamente delle caratteristiche del farmaco e del paziente, ma anche quando tale terapia debba calarsi in una realtà clinica più complessa quale quella della comorbidità

Scelta di un antidepressivo



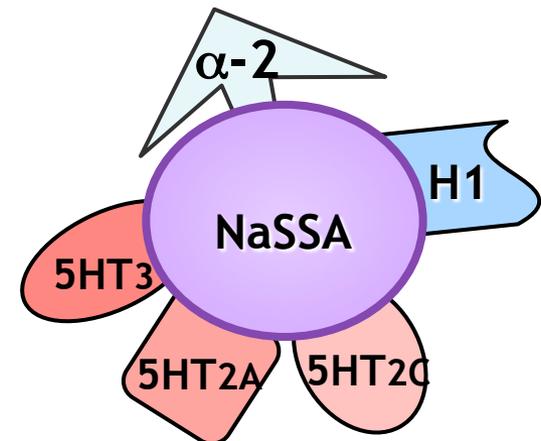
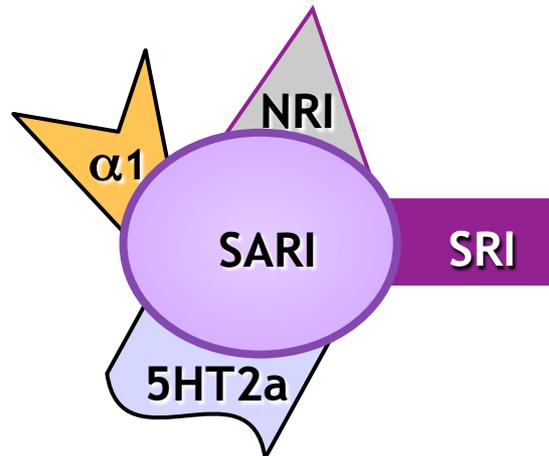
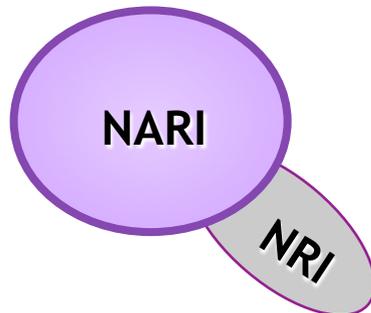
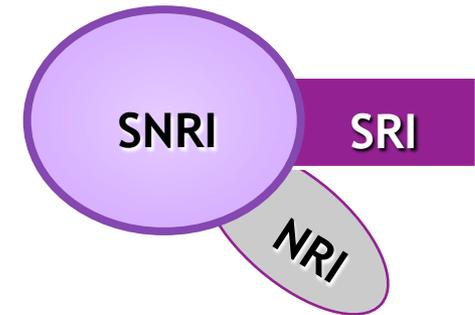
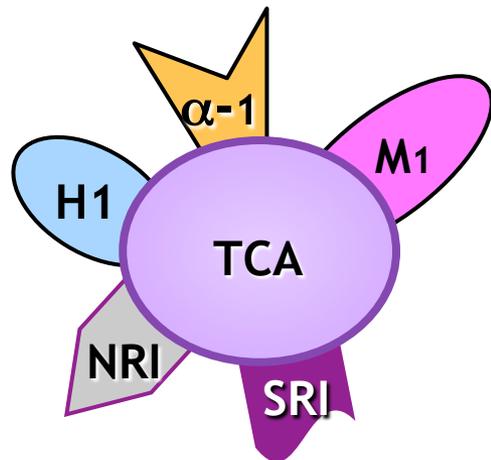


Profili farmacodinamici degli AD

Profili farmacodinamici degli AD

- Nella diapositiva seguente vengono graficamente sintetizzati i **profili farmacodinamici** delle principali classi di antidepressivi (per un approfondimento sulla farmacologia di tali molecole si rinvia all'appendice sui farmaci antidepressivi).
- I **triciclici (TCA)** dimostrano uno spettro d'azione ampio, con inibizione della ricaptazione sia noradrenergica (NRI) che serotoninergica (SRI), associata a importanti blocchi recettoriali, di tipo antistaminico (H1), alfa1litico ($\alpha 1$) ed anticolinergico muscarinico (M1).
- La classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina (**SSRI**) dimostra un'azione selettiva esclusivamente su tale reuptake, senza azioni di blocco recettoriale.

Profili farmacodinamici degli AD



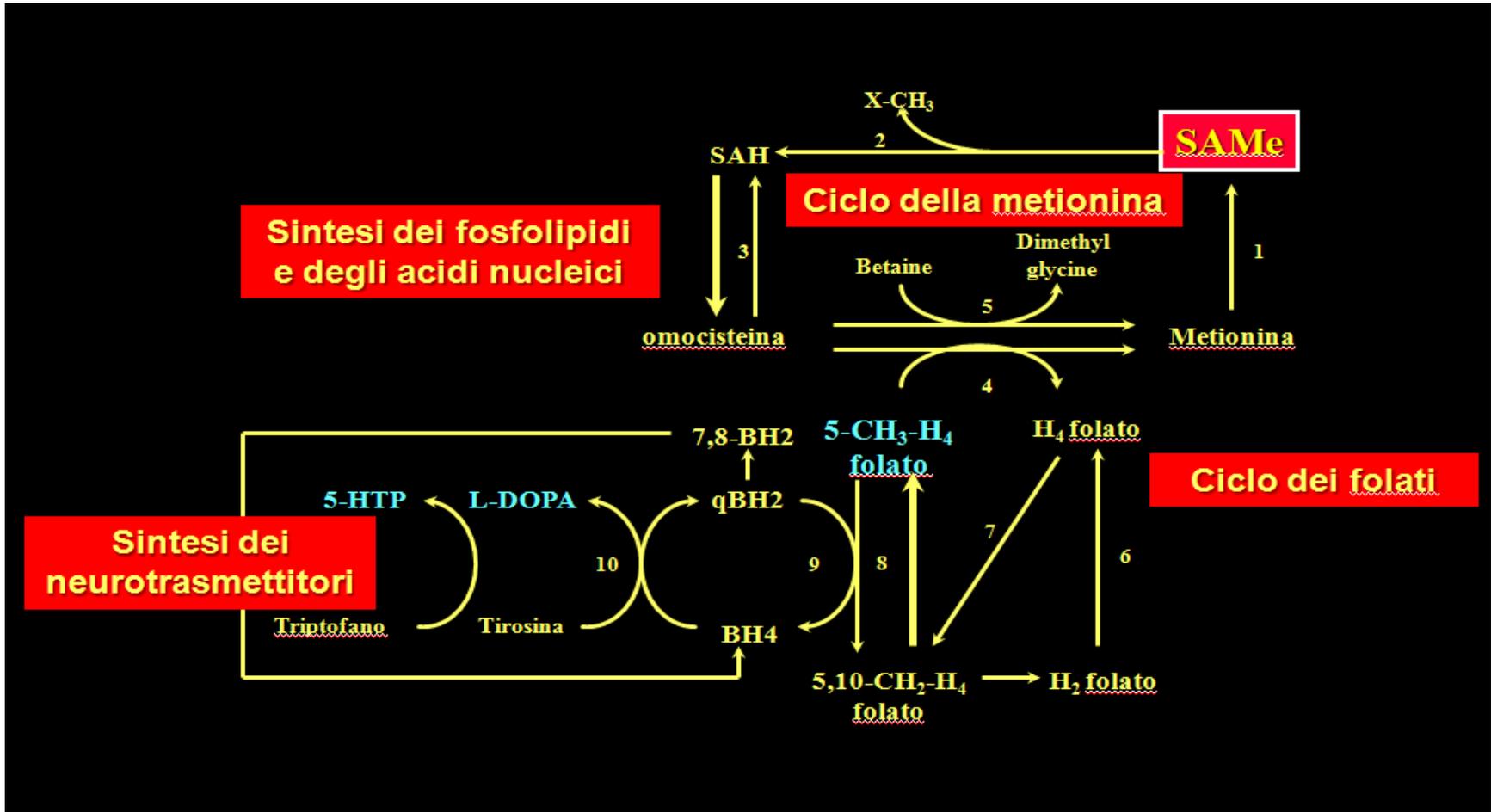
Profili farmacodinamici degli AD

- Allo stesso modo agiscono gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (**NARI**). I cosiddetti farmaci duali (**NSRI**) agiscono esclusivamente sulla ricaptazione contestuale di serotonina e noradrenalina. Alla famiglia dei **SARI** appartiene il trazodone, meno selettivo su serotonina e noradrenalina, con una rilevante azione alfa 1 litica.
- Fra i **NaSSA** bisogna ricordare la mirtazapina, con un meccanismo d'azione complesso, caratterizzato da un aumento della liberazione presinaptica di noradrenalina, un importante blocco antistaminico ed un'azione serotoninergica differenziata.
- Nell'ambito di tali classi, soprattutto quando il disturbo dell'umore si manifesta in corso di una malattia organica, è necessario che la scelta dell' antidepressivo venga guidata e modulata da criteri che non riguardano esclusivamente le caratteristiche farmacologiche, ma che debbono precipuamente confrontarsi con le caratteristiche individuali, quali ad esempio la sintomatologia depressiva in atto, l'eventuale patologia organica in comorbilità ed i suoi trattamenti.

SAMe (S-adenosil-L metionina)

- La SAMe (S-adenosil-L metionina) è un farmaco con meccanismi d'azione peculiari che riguardano la donazione di metili, la sintesi dei fosfolipidi di membrana e la produzione di neurotrasmettitori.
- Esiste una importante relazione fra folati, metilazione e metabolismo delle monoamine. Il metilfolato dona il suo gruppo metilico alla omocisteina per formare -metionina, reazione catabolizzata dalla vitamina B12. La metionina passa il gruppo metilico alla SAMe che è l'unico donatore di metili nel cervello. Di particolare interesse è il fatto che i processi di metilazione sono importanti nei meccanismi di regolazione dell'umore ed il loro deficit può essere sotteso a patologie dell'umore, come già sottolineato da Reynolds e Stramentinoli nel 1983.

SAMe (S-adenosil-L metionina)



SAMe (S-adenosil-L metionina)

- La SAMe è un composto endogeno che risulta efficace nel trattamento della depressione e dell'astenia (fatigue) e che presenta un profilo di scarsi o nulli effetti collaterali (rara eccessiva attivazione, possibile viraggio nei bipolari, dose dipendente).
- Il farmaco è particolarmente efficace per via perfusione o intramuscolare, con ridotta biodisponibilità per os.
- Data l'elevata sicurezza d'impiego viene utilizzata anche nella comorbilità depressiva con malattie organiche (dati in oncologia e nella terapia del dolore) o per coprire (quando impiegata per via parenterale) il periodo di latenza degli antidepressivi (dati clinici ed elettrofisiologici).

SAMe (S-adenosil-L metionina)



La SAMe è un composto endogeno che risulta efficace nel trattamento della depressione e dell'astenia (fatigue)

Presenta un profilo di scarsi o nulli effetti collaterali (rara attivazione, possibile viraggio nei bipolari)

Il farmaco è particolarmente efficace per via perfusionale o intramuscolare, con ridotta biodisponibilità per os

Data l'elevata sicurezza d'impiego viene utilizzata anche nella comorbilità depressiva con malattie organiche per coprire (impiegata per via parenterale) il periodo di latenza degli antidepressivi



Criteria di scelta degli antidepressivi

Criteri di scelta degli AD

SCELTA AD

Clinica

Efficacia

Tollerabilità

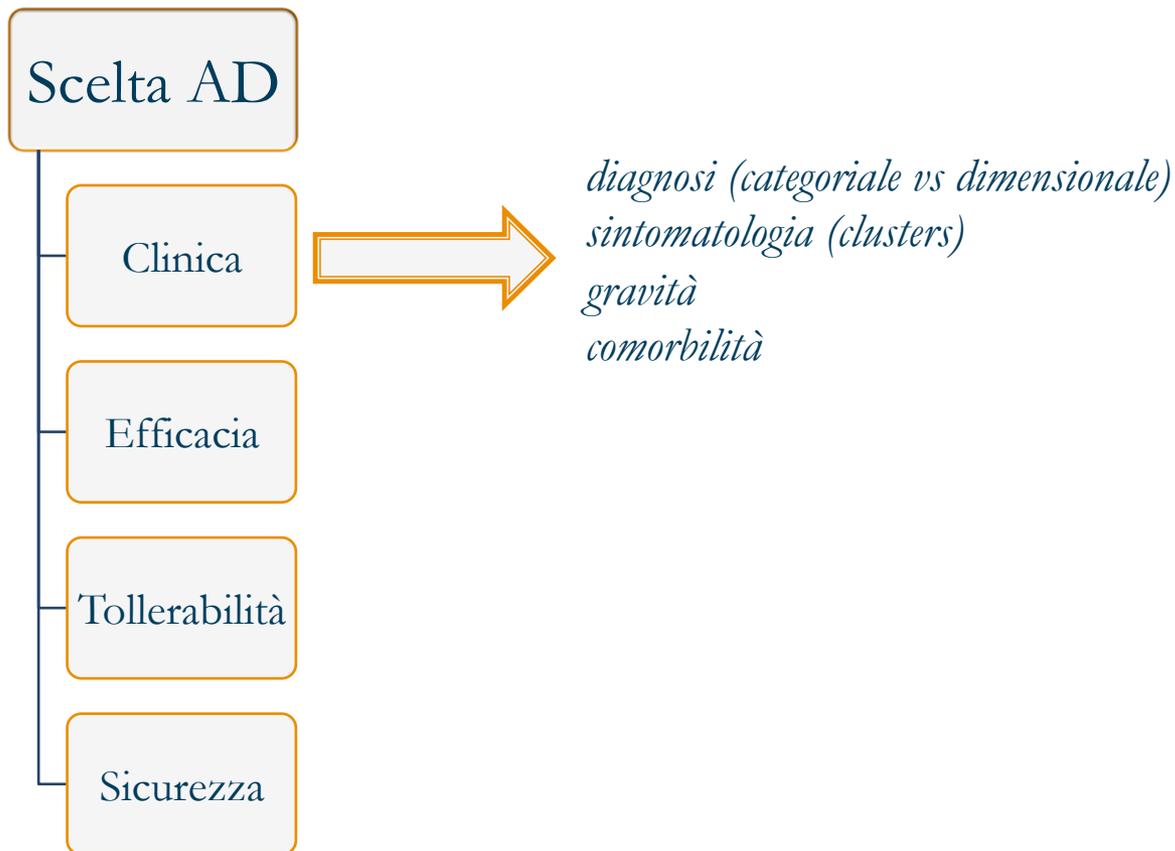
Sicurezza

Criteri di scelta degli AD

- Tali **criteri per la scelta** di un antidepressivo sono principalmente rappresentati dal contesto clinico, dall'efficacia del farmaco sulla sintomatologia in atto, dalla tollerabilità della molecola (sulla base della risposta individuale), nonché dalla sicurezza di impiego nella comorbilità organica, quando presente.

Criteri di scelta degli AD

ASPETTI CLINICI



Criteri di scelta degli AD

ASPETTI CLINICI

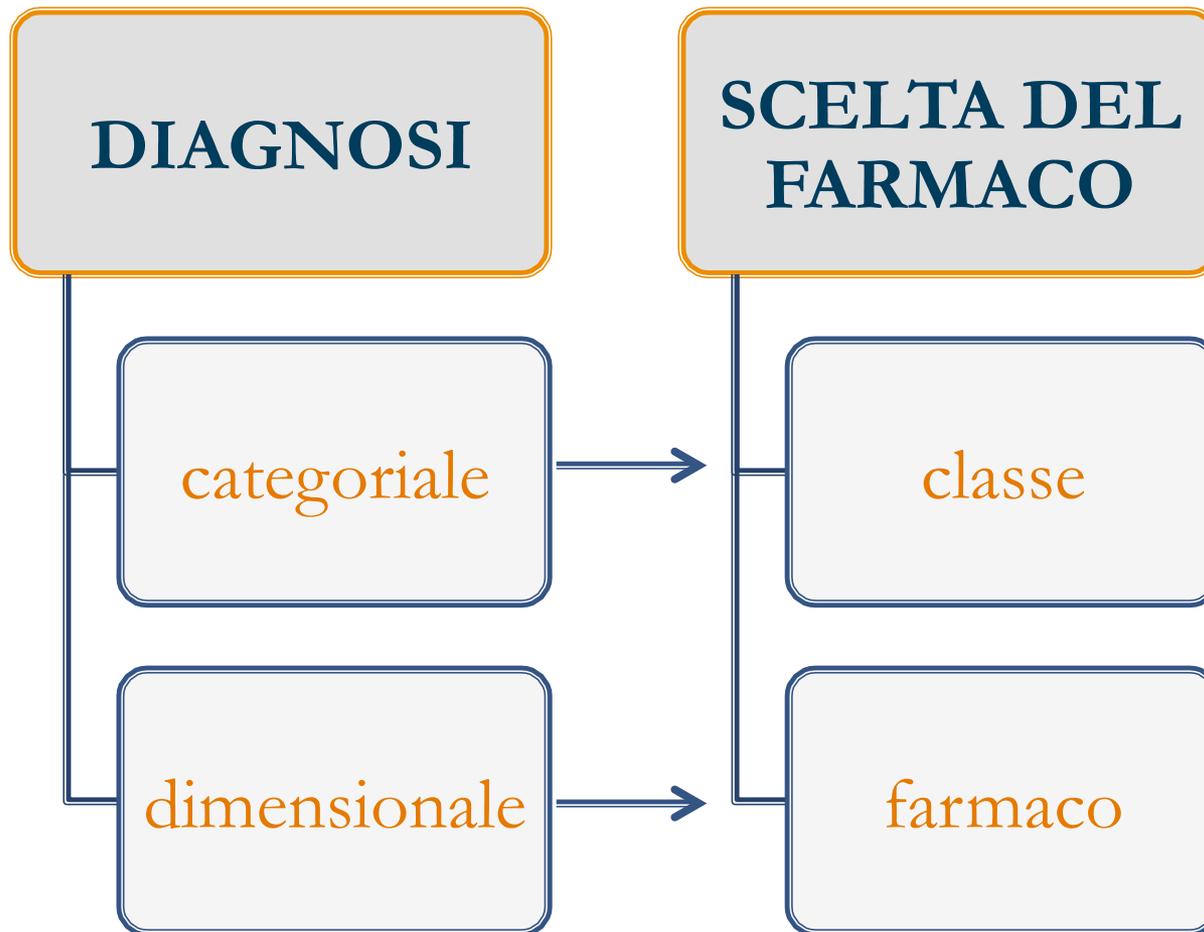
- In prima istanza, nell'ambito degli **aspetti clinici**, è necessario considerare la differenza di diagnosi categoriale verso quella dimensionale, quali siano i cluster sintomatologici prevalenti, quale sia il livello di gravità della patologia e con quale comorbilità ci si debba confrontare.

Criteri di scelta degli AD (ASPETTI CLINICI) Diagnosi categoriale *vs* dimensionale

- La **diagnosi categoriale** orienta sulla scelta di priorità della classe farmacologica (ad esempio quando si tratti di una depressione nel corso di un disturbo bipolare è indispensabile, prima di un antidepressivo, impostare una terapia con uno stabilizzante dell'umore) ma, nella pratica clinica, sono gli **aspetti dimensionali** che orientano la scelta del farmaco all'interno di una classe, soprattutto nella comorbilità organica.

Criteria di scelta degli AD (ASPETTI CLINICI)

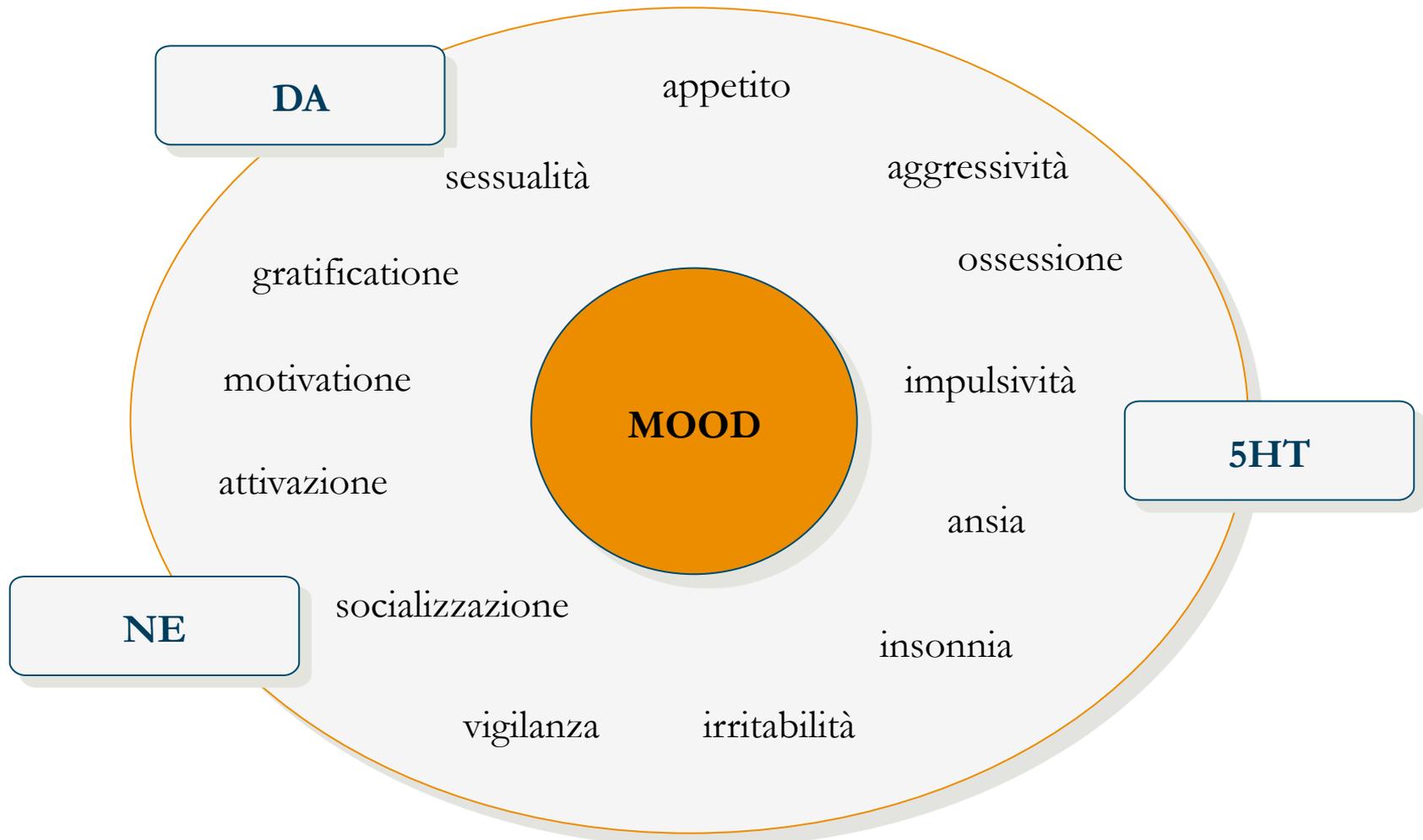
Diagnosi categoriale *vs* dimensionale



Criteri di scelta degli AD (ASPETTI CLINICI) Sintomatologia (sistemi monoaminergici)

- Anche se data l'ipotesi neurotrasmettitoriale suggerisce dei **raggruppamenti sintomatologici**, correlati al deficit di un singolo neurotrasmettitore, e quindi orienta la scelta del farmaco sulla base dell'azione farmacodinamica.
- La non risposta ad una classe farmacologica indirizza verso la scelta di un'altra classe, mentre la risposta parziale suggerisce un allargamento di spettro con un'altra classe di antidepressivi a diversa azione trasmettitoriale.

Criteria di scelta degli AD (ASPETTI CLINICI) Sintomatologia (sistemi monoaminergici)

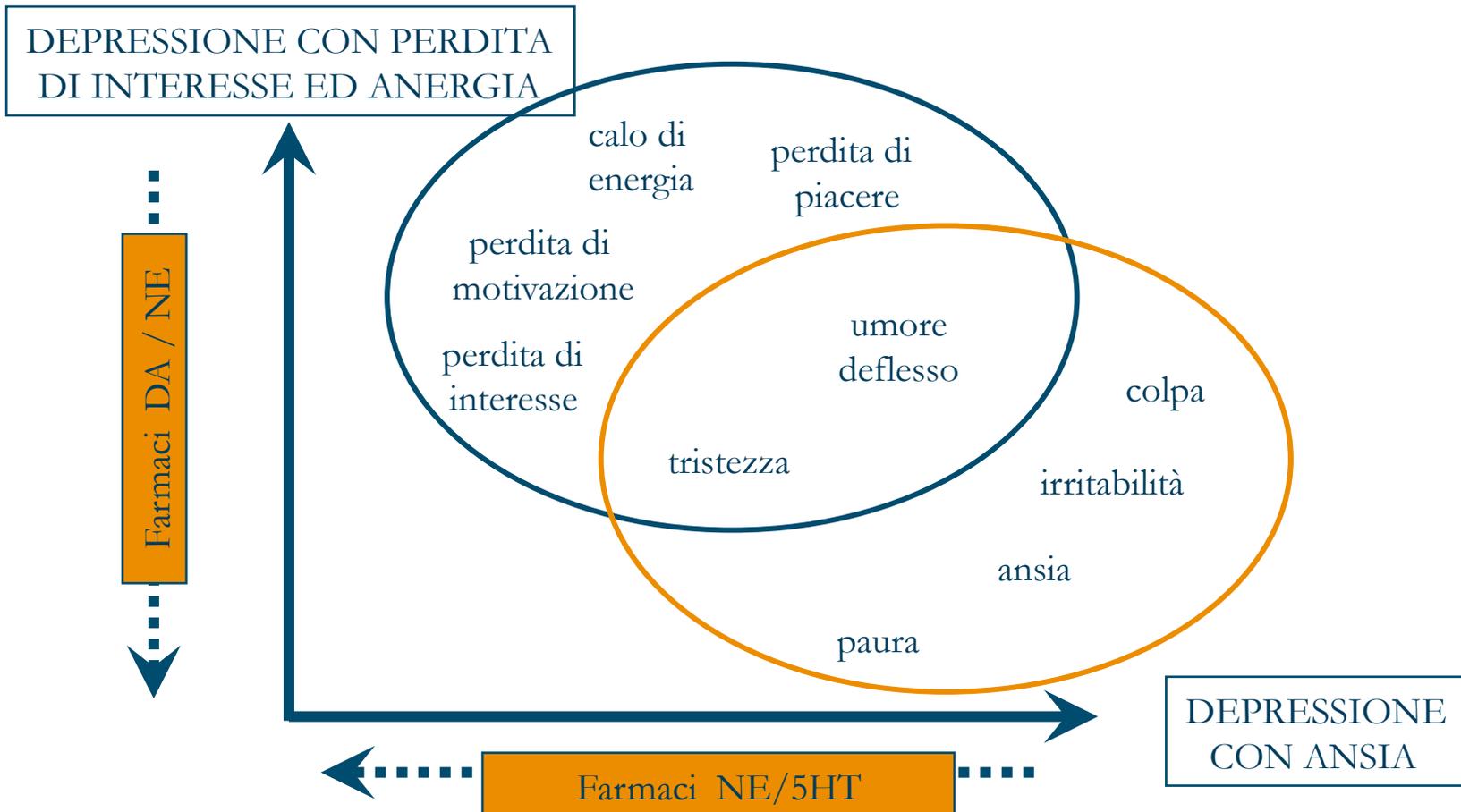


Criteri di scelta degli AD (ASPETTI CLINICI) Sintomatologia (sistemi monoaminergici)

- È ad esempio ipotizzabile che, quando la sintomatologia prevalente sia caratterizzata da perdita di interessi, motivazione, energia, incapacità a provare piacere, la scelta del farmaco antidepressivo possa cadere fra le classi di composti che principalmente agiscono sul tono dopaminergico e/o noradrenergico.
- Quando invece la depressione si caratterizzi per la presenza di intensa ansia, irritabilità, paura o sensi di colpa la scelta del farmaco può orientarsi verso molecole a prevalente azione serotoninergica o duali (serotoninergica e noradrenergica).

Criteri di scelta degli AD (ASPETTI CLINICI)

Sintomatologia (sistemi monoaminergici)

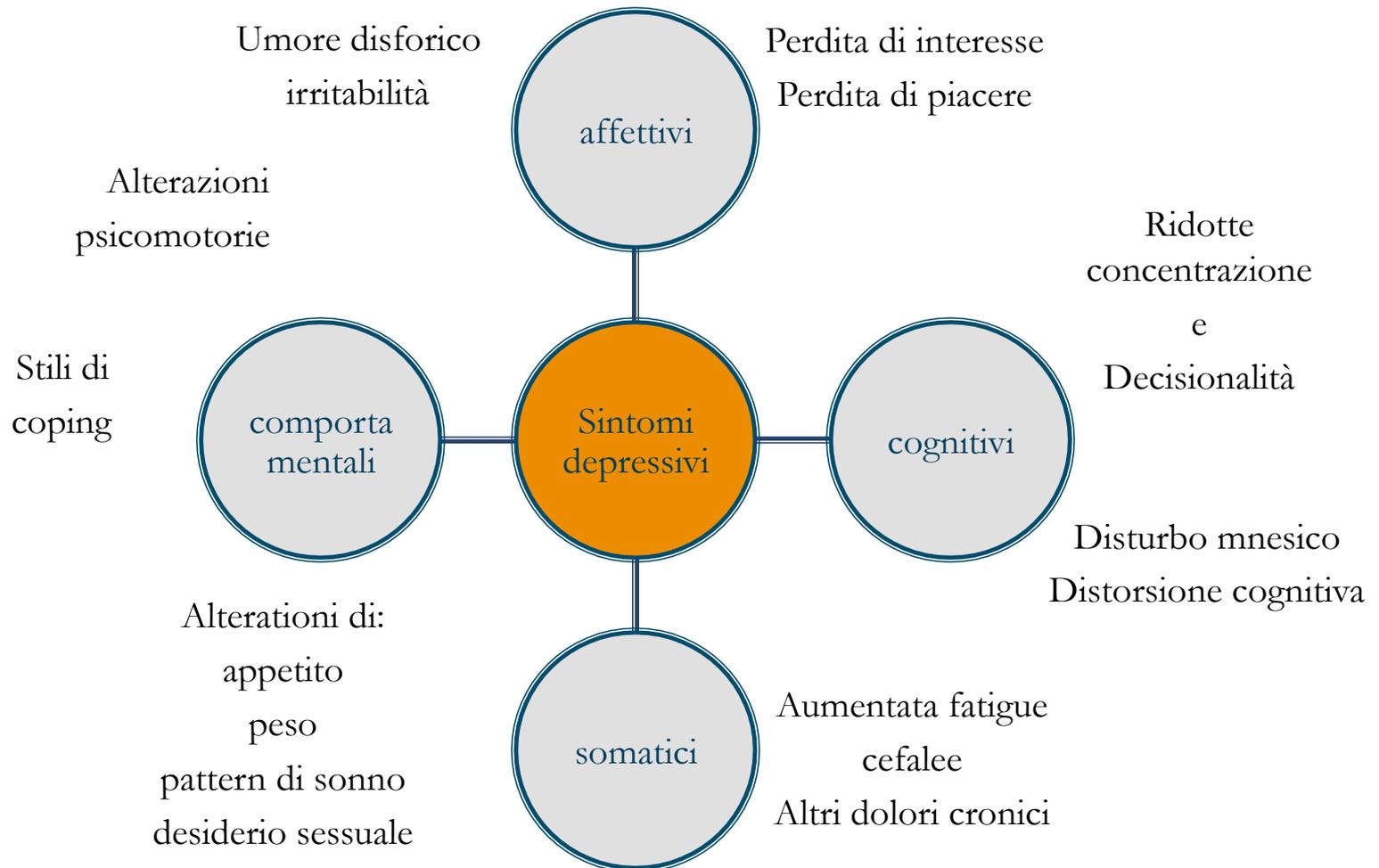


Criteri di scelta degli AD (ASPETTI CLINICI) Raggruppamenti sintomatologici

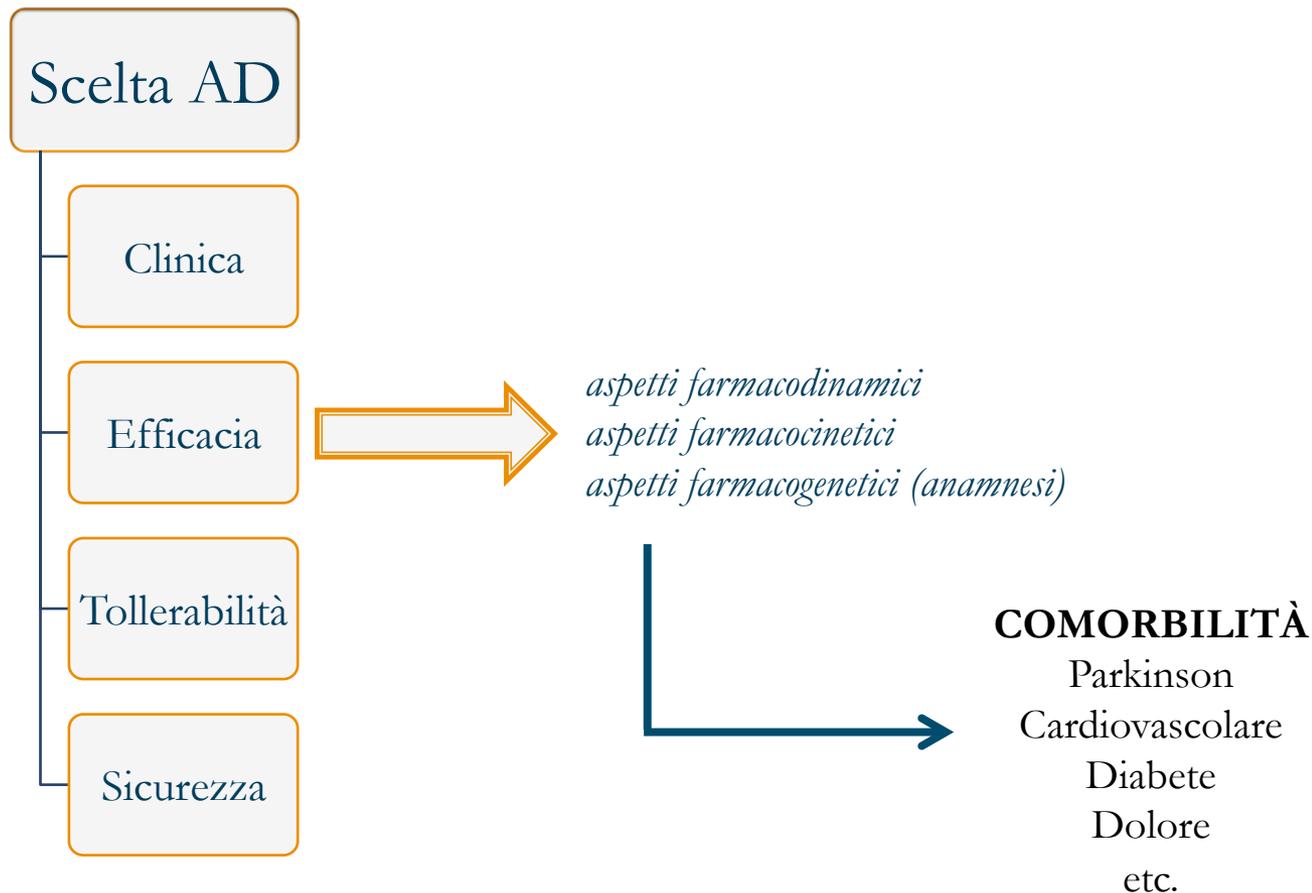
- Un elemento fondamentale nella scelta del farmaco antidepressivo è rappresentato dai **raggruppamenti sintomatologici** che possono essere presenti nel singolo paziente. Ad esempio, nell'ambito del cluster affettivo bisogna considerare la prevalente presenza di umore disforico ed irritabilità (che possono orientare verso la scelta di un serotoninergico), o la prevalente presenza di perdita di interesse (apatia) e piacere (anedonia), che possono indirizzare verso molecole ad azione noradrenergica, dopaminergica o duale. Nell'ambito dei sintomi somatici la presenza di una sintomatologia dolorosa può orientare verso la scelta farmaco duale, quale un SNRI.

Criteria di scelta degli AD (ASPETTI CLINICI)

Raggruppamenti sintomatologici



Criteria di scelta degli AD (EFFICACIA) Valutazione degli aspetti farmacogenetici



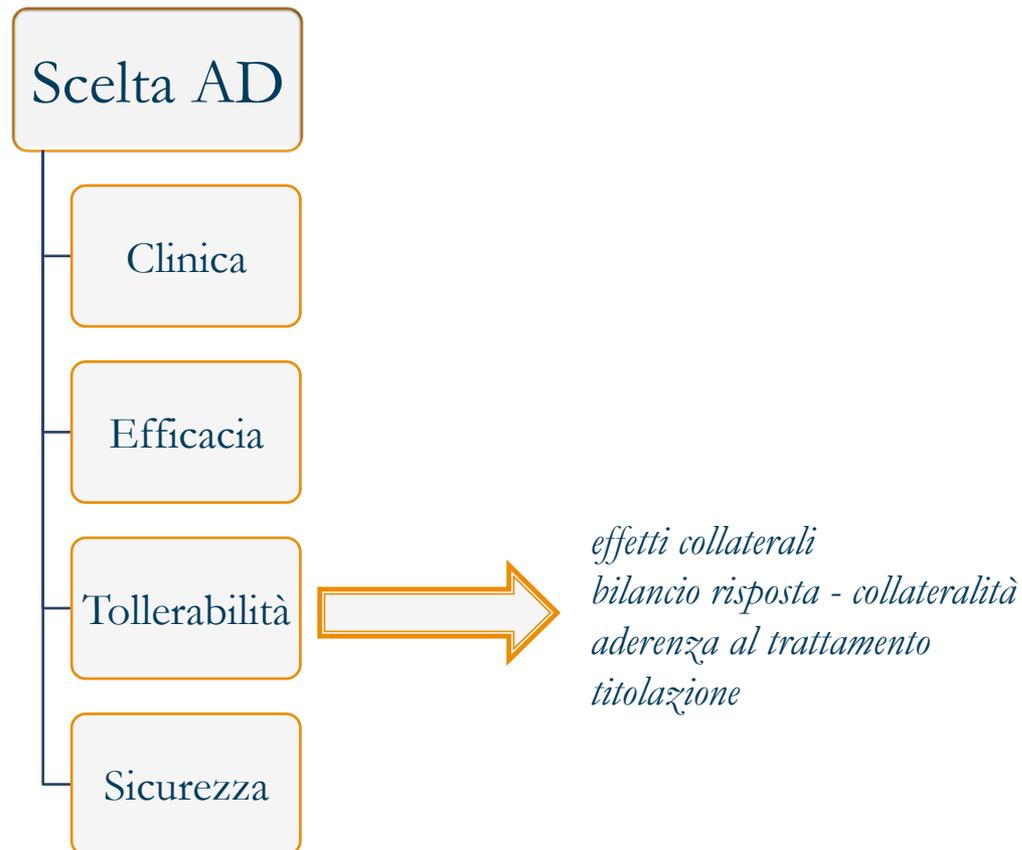
Criteri di scelta degli AD (EFFICACIA) Valutazione degli aspetti farmacogenetici

- Per quanto riguarda i **parametri di efficacia**, oltre agli aspetti farmacologici di tipo farmacodinamico e farmacocinetico, può essere opportuno valutare la farmacogenomica del paziente, ad esempio l'essere portatore di un allele corto o lungo del trasportatore della serotonina: tali parametri risultano tuttavia raramente utilizzabili nella pratica clinica routinaria, mentre importanti informazioni in tal senso sono fornite da una accurata anamnesi farmacologica del paziente stesso, sia riguardante la risposta a precedenti trattamenti, sia evidenziante il pregresso utilizzo di farmaci non tollerati. Nel caso di un primo episodio può essere utile, quando presente, un'anamnesi farmacologica familiare.

Criteri di scelta degli AD (EFFICACIA) Valutazione degli aspetti farmacogenetici

- Un altro parametro fondamentale è la presenza o meno di una comorbilità di tipo organico. In tal caso la scelta di un farmaco antidepressivo, nell'ambito di malattie marcatamente differenziate dal punto di vista patogenetico (ad esempio malattia di Parkinson, patologia cardio-cerebrovascolare, diabete, dolore, etc), deve tenere in conto della sicurezza farmacodinamica e farmacocinetica dell'antidepressivo in tale patologia (vedi slides successive sulla comorbilità).

Criteri di scelta degli AD (TOLLERABILITÀ)



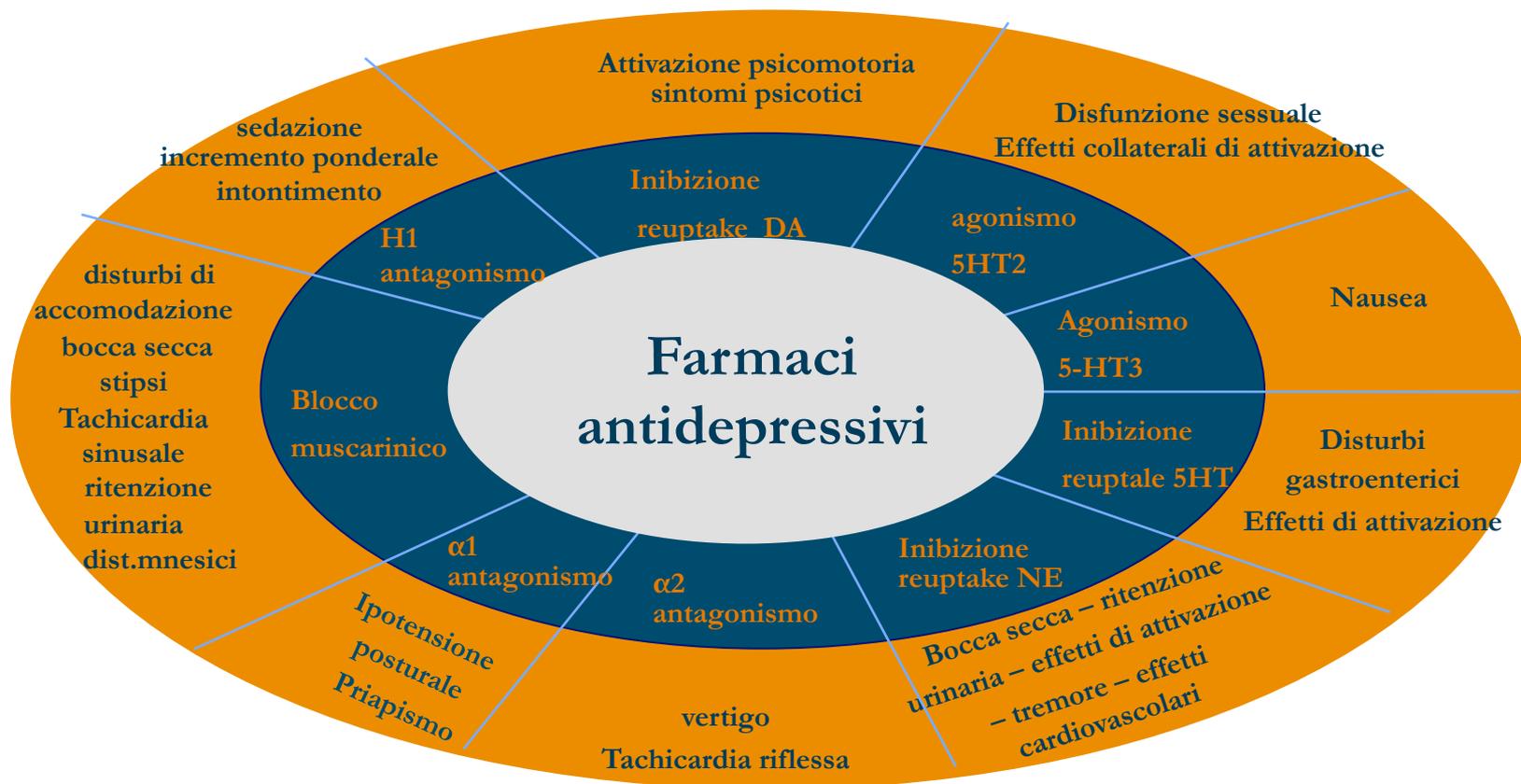
Criteri di scelta degli AD (TOLLERABILITÀ)

- Relativamente ai **criteri di tollerabilità** è indispensabile valutare sia quali siano gli **effetti collaterali** (vedi modulo specifico) che possono essere attesi con il farmaco prescelto, sia come tale collateralità debba essere calata all'interno del **bilancio fra risposta clinica e possibili disagi** indotti dal farmaco. Tale ultimo aspetto è di fondamentale importanza nel contesto dell'**aderenza ai trattamenti** (vedi modulo specifico).
- Per migliorare la tollerabilità verso gli effetti collaterali, che frequentemente tendono a manifestarsi proprio nelle fasi iniziali del trattamento, può essere utile una **titolazione** dell'antidepressivo.

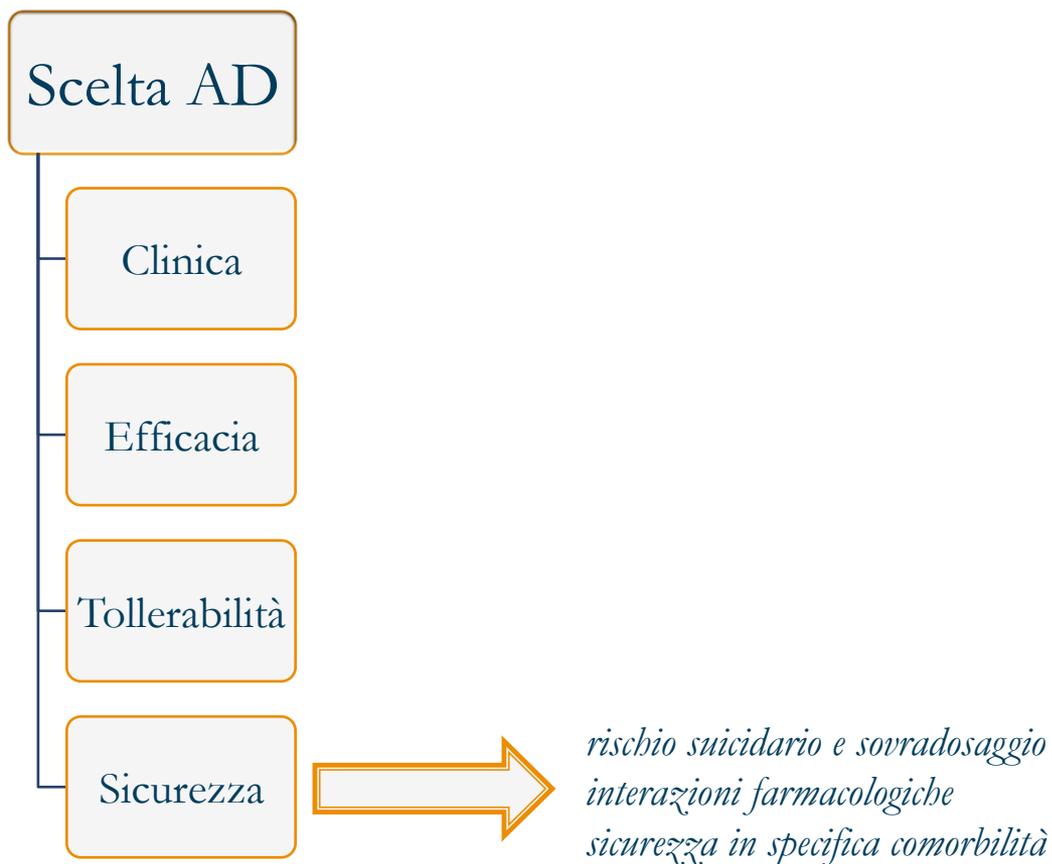
Criteri di scelta degli AD (TOLLERABILITÀ) Effetti avversi correlati al profilo farmacologico

- A tale proposito si ricorda come gli **effetti collaterali** di qualsiasi antidepressivo dipendano sostanzialmente:
 1. dall'incremento del tono neurotrasmettitoriale coinvolto, che varia a seconda dell'inibizione della ricaptazione determinata dalle singole classi. Tali effetti collaterali sono abitualmente transitori (ad esempio la nausea da farmaci serotoninergici) e tendono a scomparire quando l'organismo si adatta all'incremento del neurotrasmettitore coinvolto.
 2. dal blocco recettoriale (antistaminico, anticolinergico, alfa adrenergico, etc.). Tale blocco si mantiene nel tempo e l'attenuazione degli effetti collaterali ad esso correlati dipende esclusivamente dall'abitudine del soggetto verso gli stessi.

Criteria di scelta degli AD (TOLLERABILITÀ) Effetti avversi correlati al profilo farmacologico



Criteri di scelta degli AD (SICUREZZA)



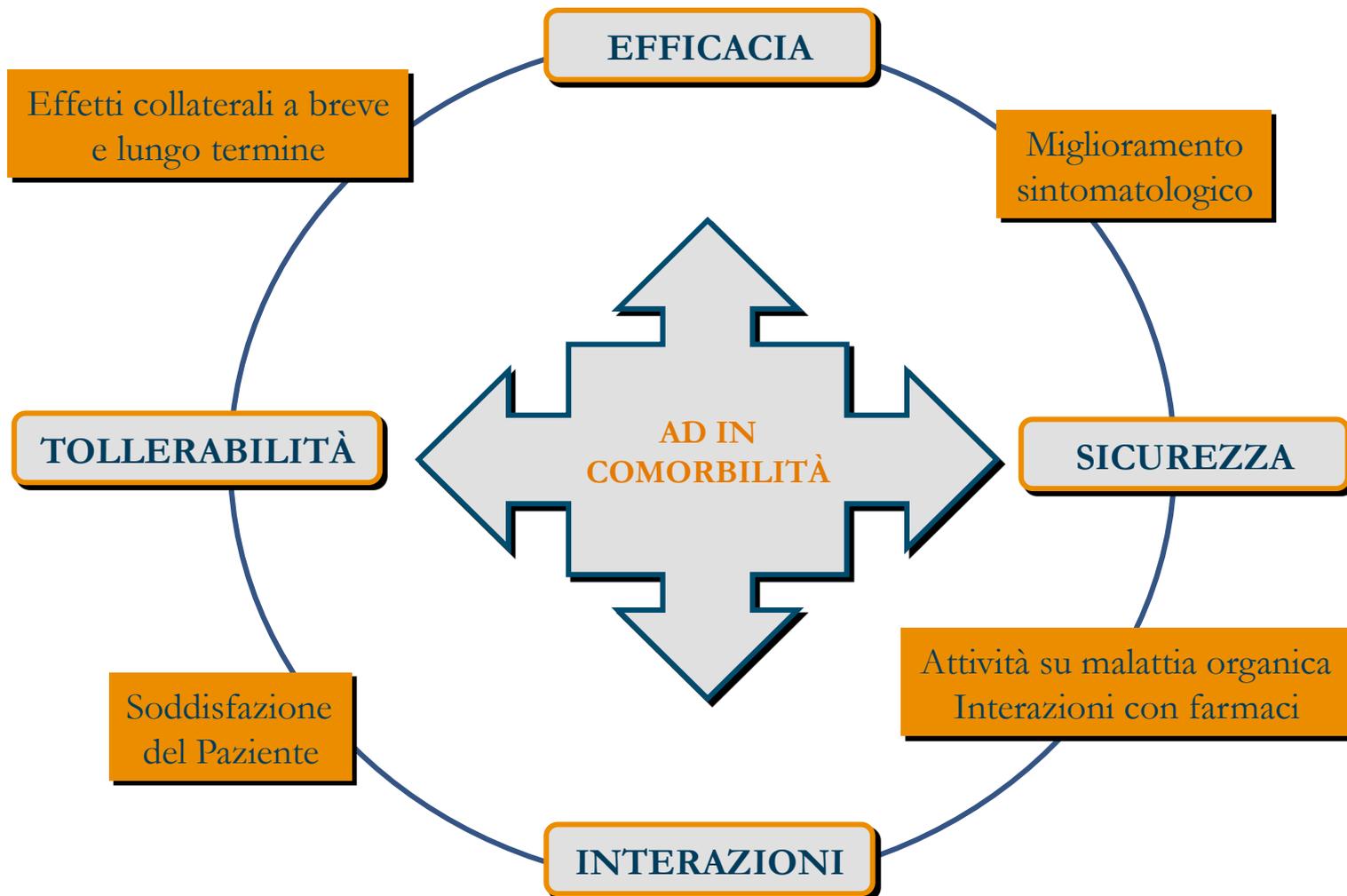
Criteri di scelta degli AD (SICUREZZA)

- Per quanto attiene ai **criteri di sicurezza** nell'ambito della scelta dell'antidepressivo è necessario considerare soprattutto tre parametri:
 1. il **rischio suicidario**, sovente enfatizzato dalla letteratura, e che riguarda principalmente la possibilità che un antidepressivo, particolarmente se con caratteristiche attivante, possa ridurre l'inibizione psicomotoria prima di migliorare il tono dell'umore, facilitando così il passaggio all'atto del gesto anticonservativo. Va peraltro ricordata, a tale proposito, l'ancor più grave rischio suicidario nel paziente depresso non trattato.
 2. le **interazioni farmacologiche**, sia di tipo dinamico che cinetico, che si manifestano in polifarmacoterapia e che quindi devono essere precipuamente considerate nel trattamento della depressione in comorbilità con una patologia organica.
 3. del tutto peculiare, e necessitante di un breve approfondimento, è la situazione della sicurezza di impiego di un antidepressivo nel paziente con disturbo dell'umore associato a **malattia organica**.

Criteri di scelta degli AD (SICUREZZA) Pazienti con comorbidità organica

- In tali pazienti con **comorbidità organica**, bisognerà quindi calare i parametri di efficacia e tollerabilità dell'antidepressivo all'interno della sicurezza di impiego di ogni molecola relativamente all'azione che essa può svolgere nel contesto della malattia somatica e di quelle che possono essere le interazioni con i farmaci utilizzati per il trattamento della malattia somatica stessa.

Criteri di scelta degli AD (SICUREZZA) Pazienti con comorbidità organica



Criteri di scelta degli AD (SICUREZZA) Tollerabilità

- Come già ricordato, la **sicurezza di impiego** di un singolo farmaco può essere fortemente influenzata dalla patologia organica in atto.
- Ad esempio basti pensare alla capacità di aumentare il rilascio della dopamina, attraverso un'azione presinaptica, da parte di bassi dosaggi di amisulpride nell'individuo adulto sano: le stesse dosi esercitano un blocco dopaminergico quando sia presente una meiopragia del sistema dopaminergico (ad es. nell'anziano o nella malattia di Parkinson).
- La **tollerabilità** è un parametro di estrema importanza nell'ambito della scelta di un antidepressivo in comorbilità somatica. E' infatti fondamentale valutare l'entità degli effetti collaterali, misurandone soprattutto l'impatto soggettivo, anche collegato alla farmacogenetica del singolo paziente, affidando quindi l'importanza degli stessi ad una analisi della risposta riferita dal paziente piuttosto che alla semplice rilevazione del prescrittore.

Criteri di scelta degli AD (SICUREZZA)

Variabili del Paziente che influenzano la scelta dell'AD

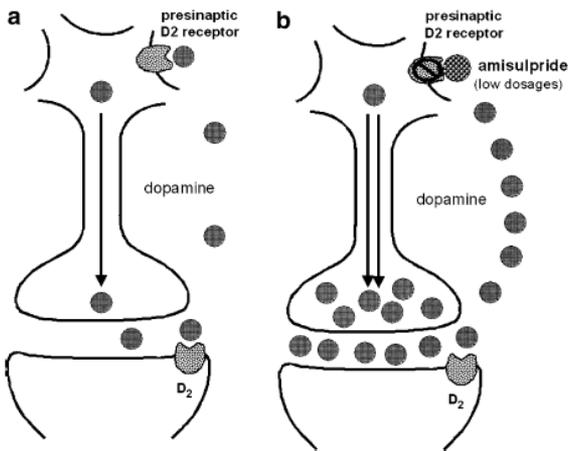
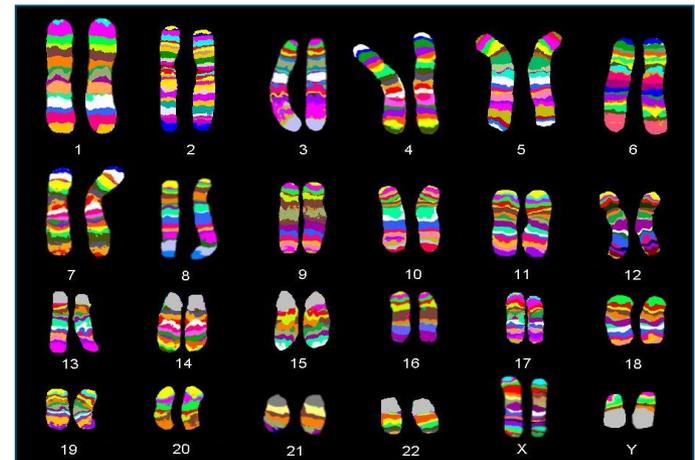


Fig. 1 a Presinaptic-D2 receptor inhibits the dopamine release with a feedback mechanism. b Low doses of amisulpride (25–50 mg) block the D2 presinaptic receptor, inhibiting the negative feedback and enhancing dopamine release. Higher doses of amisulpride block the D2 postsinaptic receptor, acting as antipsychotics, through the D2 signalling reduction

limiti di impiego dell'amisulpride nel malato di Parkinson e nell'anziano con meipragia dopaminergica

importanza della farmacogenomica nella risposta e tollerabilità al farmaco

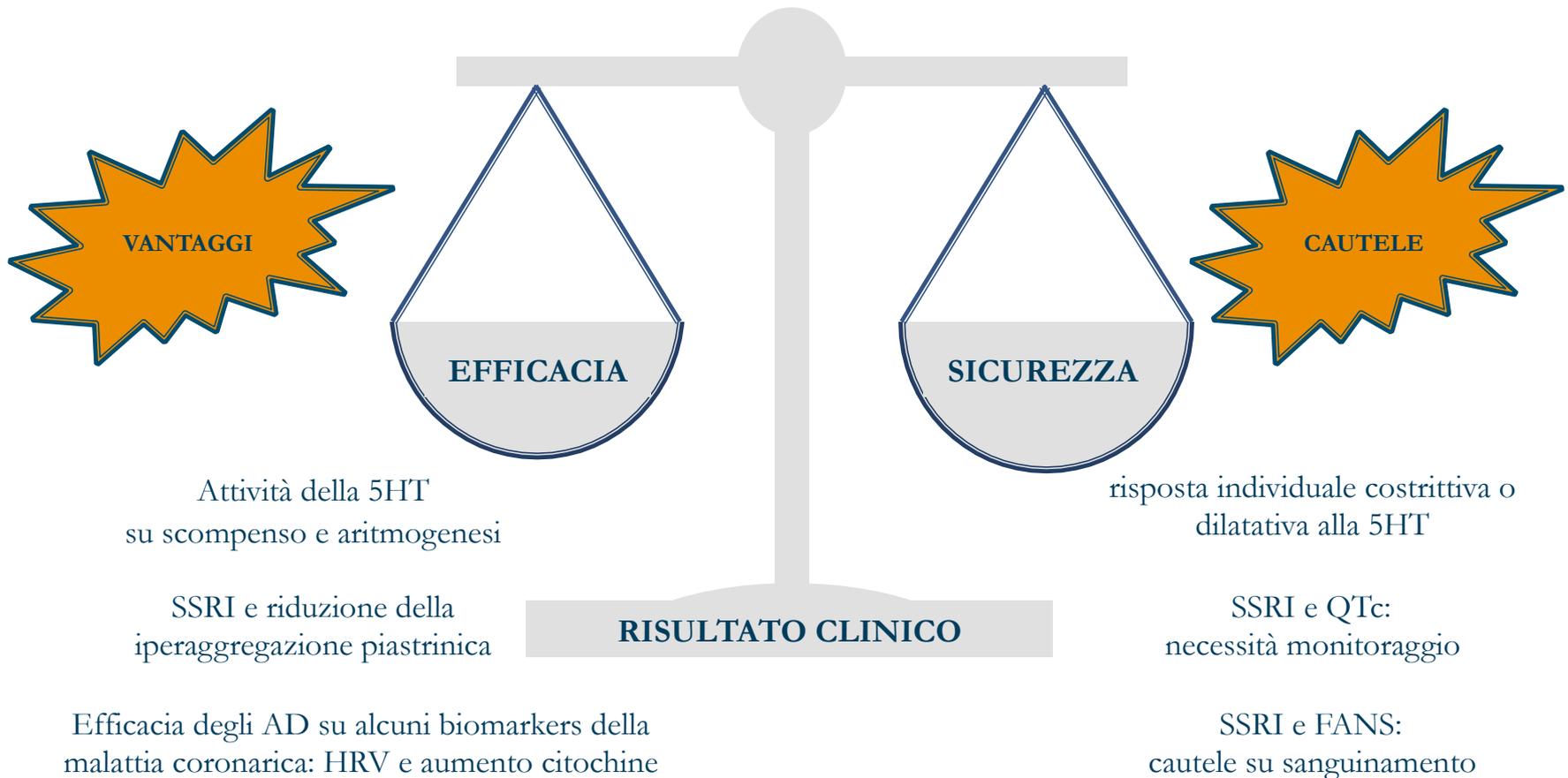


rispetto della tollerabilità soggettiva

Criteri di scelta degli AD (SICUREZZA) Comorbilità cardiocerebrovascolare

- La sicurezza di un antidepressivo va infine calibrata sul contesto specifico della **patologia organica concomitante**: la scelta del farmaco deve, in tal caso, confrontarsi sia con il terreno biologico della malattia, sia con la potenziale amplificazione di alcuni effetti collaterali degli antidepressivi dovuti alla patologia stessa, sia ancora ad indesiderate interazioni farmacologiche.
- A titolo esemplificativo basti ricordare come, nell'utilizzo degli antidepressivi nei pazienti con **comorbilità cardiocerebrovascolare**, esistano vantaggi (la positiva attività della serotonina sullo scompenso cardiaco e sulla aritmogenesi; l'effetto dei serotoninergici sulla iperaggregazione piastrinica; l'efficacia degli antidepressivi su alcuni parametri della malattia coronarica, quali la Heart Rate Variability (HRV) e l' aumentato livello di citochine proinfiammatorie.
- Per contro vanno ad esempio considerate con cautela la risposta individuale, costrittiva o dilatativa, al farmaco antidepressivo; la necessità di monitoraggio del QTc, in particolare con alcuni antidepressivi; le cautele di sanguinamento che possono derivare, soprattutto nell'anziano, dall'associazione tra farmaci serotoninergici e farmaci analgesici non steroidei (FANS), ancor più se in pazienti già in terapia con antiaggreganti.

Criteria di scelta degli AD (SICUREZZA) Comorbilità cardiocerebrovascolare



Efficacia degli AD su alcuni biomarkers della
malattia coronarica: HRV e aumento citochine

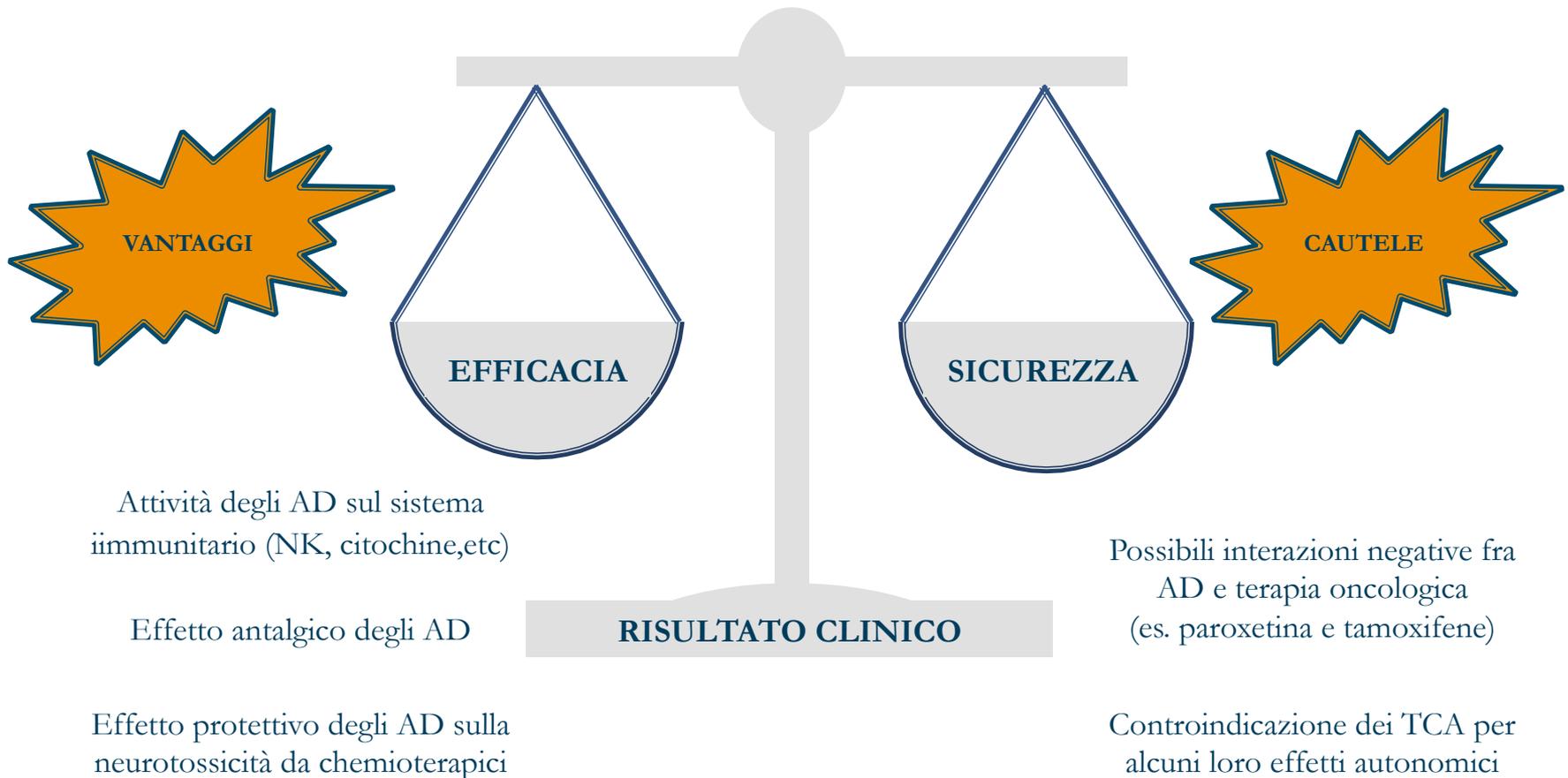
SSRI e FANS:
cautele su sanguinamento

Criteri di scelta degli AD (SICUREZZA)

Comorbilità oncologica

- Un ulteriore esempio della necessità di una gestione oculata degli antidepressivi è quello dell'utilizzo di tali farmaci nei pazienti depressi presentanti una **comorbilità oncologica**.
- Sicuramente vantaggiose sono l'attività degli antidepressivi sul sistema immunitario (ad esempio nel contrastare l'aumento delle citochine proinfiammatorie e la riduzione dei natural killer); l'effetto antalgico degli antidepressivi, soprattutto sul dolore neuropatico; l'effetto sia protettivo che terapeutico degli antidepressivi nei riguardi della tossicità da chemioterapici, particolarmente attraverso l'aumentata sintesi dei fattori di crescita neuronale, indotta dagli antidepressivi.
- Al contrario è fondamentale tenere conto di come alcuni effetti collaterali dei farmaci triciclici (quali ad esempio la secchezza delle fauci o il rallentamento della motilità intestinale) possano essere drammaticamente rilevanti nei pazienti oncologici o di come alcune molecole antidepressive possano interagire negativamente con alcune terapie oncologiche (basti pensare alle interazioni negative fra paroxetina e tamoxifene).

Criteria di scelta degli AD (SICUREZZA) Comorbilità oncologica



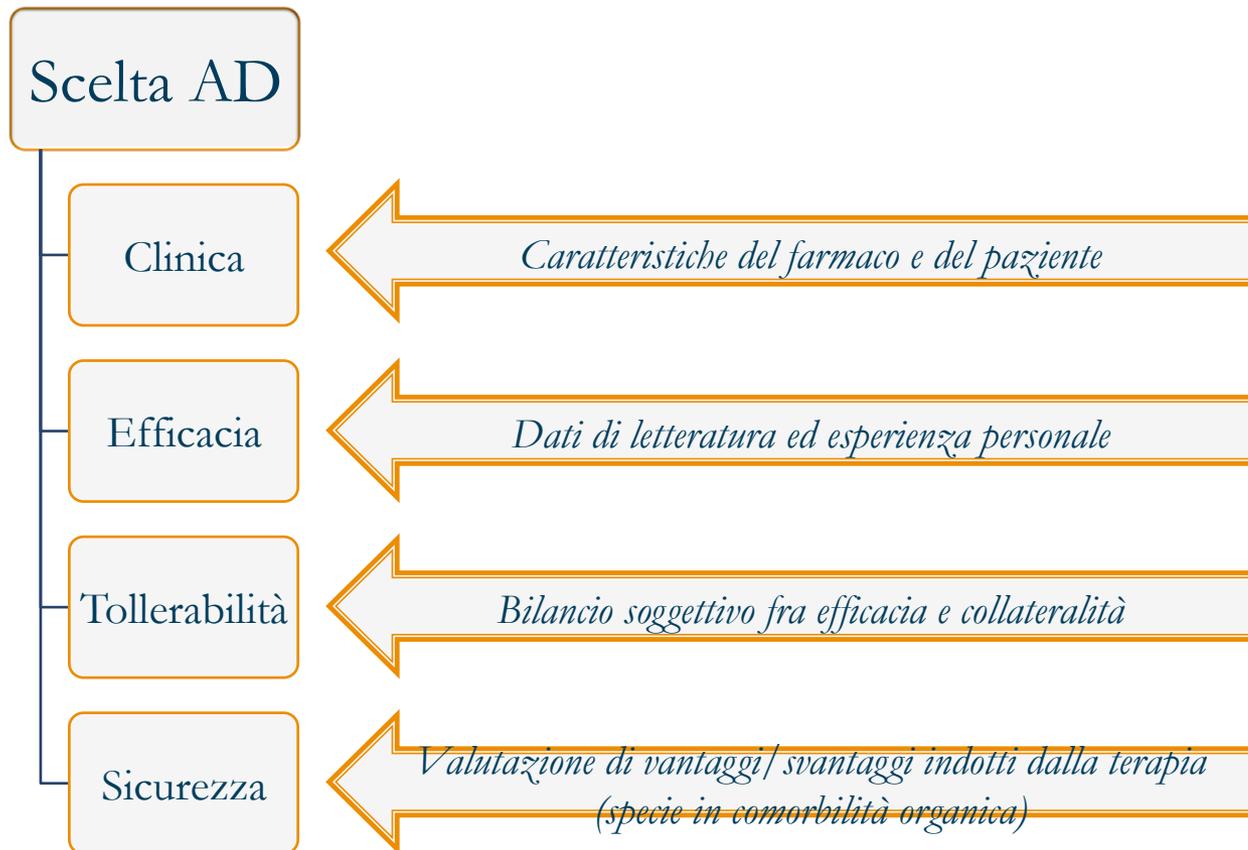


Conclusioni

Conclusioni

- In sintesi, nella **sceita di un farmaco antidepressivo** risulta necessario tener conto degli aspetti clinici (quindi principalmente delle caratteristiche del farmaco, ma anche di quelle del paziente); dei parametri di efficacia (desumibili dai dati della letteratura, ma anche dalla esperienza personale del medico); dei criteri di tollerabilità (che dipendono sostanzialmente dal bilancio soggettivo del paziente e del curante sul rapporto esistente tra efficacia del trattamento ed effetti collaterali indesiderati ad esso correlati); dei parametri di sicurezza (soprattutto riferiti alla valutazione dei vantaggi e svantaggi indotti dalla terapia, soprattutto quando calata nel contesto di una comorbilità organica).

...in sintesi...





METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005