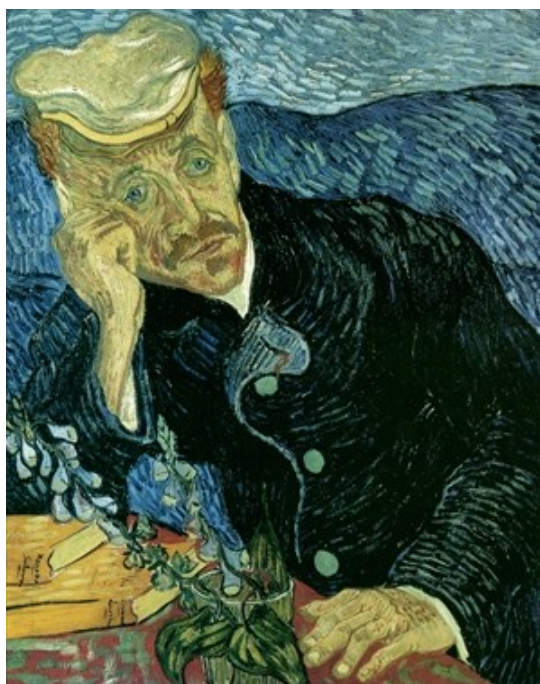


*AZIENDA SANITARIA LOCALE DELLA PROVINCIA DI LODI*

*AZIENDA OSPEDALIERA DELLA PROVINCIA DI LODI*

*M.M.G.*



**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO  
per il PAZIENTE AFFETTO da  
DEPRESSIONE**

*( Ottobre 2009 )*

**Gruppo di lavoro:**

**Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi:**

dr. Mario Ferrari – Dir.Medico Psichiatra – U.O. Psichiatria - Dip. Salute Mentale

dr.ssa Anna Cornali – Direttore Servizio di Farmacia

dr.ssa Elena Gambarana – Farmacista – Servizio di Farmacia

**Medici di famiglia:**

dr. Cesare Quaranta

dr. Pietro Belloni

**ASL della Provincia di Lodi:**

dr. Giuseppe Monticelli – USC Assistenza Specialistica - Dip. Cure Primarie

dr. Danilo Grazzani - Medico Dipartimento Cure Primarie

dr.ssa Marisa Ancora – USC Assistenza Farmaceutica- Dip. Cure Primarie

## **Premessa**

La predisposizione e l'applicazione di un Percorso Diagnostico-Terapeutico (PDT) condiviso dall'Azienda Ospedaliera e dall'Azienda Sanitaria della Provincia di Lodi garantiscono un'assistenza di qualità nel miglioramento del governo clinico di aree diagnostiche problematiche ed incerte come si configura il "disturbo depressivo".

Nel caso della depressione il ricorso a prassi cliniche basate sull'evidenza si rende necessario non solo per motivazioni di carattere puramente economico, ma soprattutto per ridurre la variabilità degli interventi e garantire a tutti i pazienti la migliore e più aggiornata pratica clinica.

La depressione è un costrutto diagnostico complesso, propria di individui con uno specifico insieme di sintomi fra cui gli elementi essenziali sono l'umore depresso e la perdita di interessi. Il termine "depressione" è comunemente usato non solo in psicopatologia, ma anche in economia, in meteorologia, nelle scienze naturali ed in molti altri ambiti del sapere umano. Tutta la varietà delle reazioni emotive ad una perdita reale o prevista, tutti i sentimenti di angoscia e di tristezza derivanti dalle avversità e vicissitudini della vita sono stati associati alla depressione.

La depressione clinica comporta invece un tale profondo disturbo del funzionamento mentale e sociale che, data la sua gravità, la sua tendenza a ripresentarsi e il suo notevole onere finanziario sia per l'individuo che per la società, costituisce una condizione medica così significativa da rendere necessarie diagnosi e cure adeguate.

Si stima che i disturbi più comuni nell'ambito della Medicina Generale siano quelli affettivi (o dell'umore), e che lo stesso MMG abbia in cura il 90% dei pazienti con depressione.

I sintomi di depressione segnano un incremento nella loro prevalenza fino anche a dieci volte in più rispetto alla popolazione sana quando siano concomitanti condizioni mediche generali, con tassi variabili a seconda della specifica malattia.

Le relazioni tra la depressione e la compresente condizione medica generale possono essere di tipo eziopatogenetico (depressione causata biologicamente dalla condizione medica generale), oppure la depressione venire scatenata dalla condizione medica generale che sveli una vulnerabilità genetica al Disturbo Depressivo. Può inoltre essere causata psicologicamente dalla condizione medica generale o anche, infine, non aver affatto alcun tipo di relazione con la condizione medica generale in atto.

Gli studi di comorbidità rilevano che dopo un Ictus la prevalenza del Disturbo Depressivo è stata documentata nel 10-27% dei casi, con durata media di circa un anno.

Disturbo Depressivo e Demenza spesso si verificano insieme, la prima come complicanza della seconda, da trattare in modo specifico al fine di alleviare i sintomi generali e di migliorare complessivamente la qualità della vita dei pazienti.

Nel corso della malattia di Parkinson il Disturbo Depressivo Maggiore ricorre nel 50% dei casi.

Nel Diabete si calcola che la prevalenza della depressione sia tre volte più elevata rispetto alla popolazione generale, senza distinzione riguardo il tipo di Diabete, se dipendente o meno dalla terapia insulinica.

Nei pazienti con Infarto Miocardico, come pure nei coronaropatici senza infarto, morbosità e mortalità aumentano. Le stime della prevalenza del Disturbo Depressivo Maggiore nel

post-infarto variano tra il 40 e il 65%. Durante il primo anno dopo l'infarto, si ritiene che la depressione si associ a un aumento di tre-quattro volte della morbosità e della mortalità successive.

Nel 25% dei pazienti affetti da tumori maligni, in un qualche momento della malattia, insorge un Disturbo Depressivo Maggiore che va valutato e trattato come un disturbo indipendente. Nei pazienti cancerosi il disturbo dell'umore è tipicamente caratterizzato da aumentato disagio, compromissione del funzionamento, e ridotta capacità di aderire al trattamento.

Si segnalano inoltre condizioni tuttora oggetto di valutazioni nosologiche che di frequente concomitano con sintomi evidenti di depressione, quali la Sindrome da Fatica Cronica, la Fibromialgia, che tuttavia possono beneficiare di un trattamento con farmaci antidepressivi. Altre condizioni non proprio patologiche come il post-partum si associano molto frequentemente alla comparsa di sintomatologia depressiva significativa o più francamente psicotica.

In ultimo si consideri la frequentissima contemporanea insorgenza di sintomi di ansia e di depressione, in cui, dal punto di vista longitudinale, l'una o l'altra costellazione di sintomi può essere un precursore dello sviluppo dell'altro disturbo.

Il peso crescente del "problema depressione" vede pertanto un coinvolgimento sempre maggiore del medico di famiglia.

## **Obiettivi:**

1. Contestualizzazione del PDT tramite la creazione di modelli di raccordo tra cure primarie e cure specialistiche.

La Formazione è lo strumento più efficace per innescare il percorso di coinvolgimento dei professionisti verso forme sempre più stabili di raccordo e collaborazione (formazione di tipo tradizionale con didattica frontale destinata a tutti i MMG e Psichiatri di un Distretto; formazione sul campo destinata a piccoli gruppi come confronto tra MMG e Psichiatri sui casi clinici, o audit clinico interdisciplinare sulla depressione).

2. Definizione nel PDT dei quadri psicopatologici di pertinenza della Medicina Generale (le forme lievi-moderate), ovvero la gestione integrata attraverso il modello della Consulenza.

## **Cenni Epidemiologici:**

L'assenza di dati epidemiologici recenti relativi all'Italia rende necessario il riferimento ad indagini effettuate soprattutto in altri paesi europei ed extra-europei (v. Tabella 1)

**Tabella n. 1 – Sindromi depressive(depressione maggiore,distimia e disturbo ansioso-depressivo): prevalenza ad 1 anno nella popolazione generale (tassi per 100 abitanti)**

1990 Firenze(Italia)	9,3
1990 WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology (Brasile,Canada,Germania,Messico,Olanda,Turchia,USA)	4,2 – 10,7
1991 Epidemiological Catchment Area (USA)	9,5
1994 National Comorbidity Study (USA)	11,3
1998 National Psychiatric Morbidity Survey (UK)	10
1998 NEMESIS (Olanda)	7,6
1999 National Survey of Mental Health and Wellbeing (Australia)	5,8

Secondo l'O.M.S. (World Health Report 2001) il 5.8 % della popolazione maschile e il 9.5% della popolazione femminile presenta nel corso di 1 anno un episodio depressivo.

La stessa O.M.S. ha calcolato inoltre che la depressione rappresenta attualmente la 4° causa di mortalità corretta per la disabilità e misurata tramite l'indicatore DALY ("Disability Adjusted Life Years" ,che valuta l'impatto dei diversi fattori di rischio in termini di "perdita di anni di vita in buono stato di salute")

Nel 2020 l'OMS ritiene che la depressione salirà al 2° posto della predetta casistica,dopo l'HIV-AIDS.

## **Sistema di offerta sul territorio della ASL Lodi:**

Cure primarie:      Medici di Medicina Generale (MMG)    n. 149  
   Pediatri di Libera scelta (PLS)            n. 31  
   Distretti socio-sanitari:                    n. 3

Cure specialistiche:

### **Strutture psichiatriche offerte dall'Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi**

	<u>N° di strutture</u>
<b>Centri Psico-Sociali</b> (Lodi)	<b>1</b>
<b>Unità Territoriali Psico-Sociali</b> (S.Angelo L. , Casalpusterlengo)	<b>2</b>
<b>Centri Diurni</b> (Lodi, Casalpusterlengo)	<b>2</b>

	<u>N° di strutture</u>
<b>Ambulatorio Divisionale di Psichiatria</b> (Codogno)	<b>1</b>
<b>Ambulatorio di Psicologia Clinica</b> (Lodi, Codogno)	<b>2</b>

	<u>N° di strutture</u>	<u>Posti letto</u>
<b>Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura -SPDC-</b> (Codogno)	<b>1</b>	<b>15</b>

	<u>N° di strutture</u>	<u>Posti letto</u>
<b>Comunità ad Alta Intensità di Assistenza, con residenzialità -CRA-</b> (Lodi)	<b>1</b>	<b>16</b>

	<u>N° di strutture</u>	<u>Posti</u>
<b>Comunità ad Alta Intensità di Assistenza, con semiresidenzialità - CRA</b> (Lodi)	<b>1</b>	<b>5</b>

	<u>Posti</u>
<b>Casa Alloggio, residenzialità leggera</b> (S.Fiorano)	<b>3</b>

	<u>N° di strutture</u>
<b>Casa Alloggio, appartamenti semi-protetti</b> (Lodi)	<b>4</b>

## **Il Percorso Diagnostico Terapeutico**

### **DIAGNOSI**

Le ipotesi eziopatogenetiche del Disturbo Depressivo si avvalgono ormai di evidenze sperimentali che stanno aprendo un orizzonte nuovo dal punto di vista biologico molecolare, che trova riscontri e conferme nelle teorie che da qualche decennio hanno inquadrato l'individuo nella cosiddetta Unità Bio-Psico-Sociale. Da un lato la scoperta degli endofenotipi dei geni che codificano il Trasportatore della Serotonina, e dall'altro il rilievo che un ambiente sufficientemente accogliente, di accudimento adeguato, esercitano come fattori di protezione nei confronti della depressione, sono a testimoniare la complessità articolata della genesi dei disturbi depressivi.

Tuttavia, l'attuale mancanza di conoscenza dell'eziologia e di markers specifici utili a concettualizzare ed identificare i cosiddetti disturbi depressivi ha in passato portato ad una definizione piuttosto arbitraria nella diagnosi di questi disturbi. Il rilievo che la definizione di depressione sia stata sempre evitata nei sistemi tassonomici contemporanei fino all'ICD9-CM, testimonia del soggettivismo clinico e del basso livello di concordanza diagnostica conseguente ad una pratica non standardizzata della psichiatria.

I sistemi diagnostici attuali, al contrario, standardizzano le diagnosi ricorrendo a linee-guida obiettive che sono considerate soluzioni temporanee almeno fino alla scoperta dei markers biologici.

La diagnosi è pertanto specificata in relazione ai sistemi nosografici del DSM-IV-TR (Revisione della quarta edizione del Manuale Statistico Diagnostico dei Disturbi Mentali, a cura dell'Associazione degli Psichiatri Americani) e dell'ICD-X (decima edizione della Classificazione Internazionale delle Malattie, sezione Disturbi Mentali), considerati sovrapponibili in termini di validità.

La sindrome depressiva può essere Secondaria ad altri disturbi (internistici, da uso di sostanze), può costituire un Disturbo dell'Adattamento, ovvero può presentarsi come primitivo Disturbo dell'Umore.

Verranno di seguito elencati i criteri diagnostici relativi ai disturbi dell'Umore come Episodio Depressivo Maggiore nelle forme Lieve, Moderato e Grave), Distimia, Reazione di Adattamento con Umore Depresso e Sindrome Ansioso-Depressiva.

### **Episodio Depressivo**

Sintomi cardine:

1. *Umore depresso* presente quasi ogni giorno, per la maggior parte della giornata.
2. *Perdita di interesse o piacere* per le attività che normalmente risultano piacevoli.
3. *Diminuita energia* o aumentata affaticabilità.

Sintomi addizionali:

1. Perdita di sicurezza o di autostima.
2. Sentimenti irragionevoli di auto-biasimo o sentimenti di colpa eccessivi o inappropriati.

3. Pensieri ricorrenti di morte o di suicidio o qualunque comportamento suicidario.
4. Lamentazioni o evidenza di una diminuita capacità di pensare o concentrarsi, come indecisione e titubanza.
5. Modificazioni dell'attività psicomotoria, con agitazione o rallentamento (soggettivo od oggettivo).
6. Disturbi del sonno di qualsiasi tipo.
7. Modificazioni dell'appetito (diminuzione o aumento) con conseguenti variazioni di peso corporeo.

Criterio di durata: l'episodio depressivo deve durare almeno *due settimane*.

Criterio differenziale: il soggetto non ha mai presentato nella sua vita periodi in cui l'umore si presentava elevato, espansivo o irritabile (*Episodi Ipomaniacali e/o maniacali*).

Criterio di esclusione: l'episodio depressivo non è attribuibile all'uso di *sostanze psicoattive*, o a qualunque malattia mentale *organica*.

L'Episodio Depressivo può presentarsi in **forma Lieve, Moderata o Grave**:

- **Episodio Depressivo Lieve**: devono essere presenti almeno *due* dei sintomi cardine ed un numero variabile da uno a due dei sintomi addizionali, fino a raggiungere un totale massimo di *quattro* sintomi; il funzionamento sociale e lavorativo risulta parzialmente compromesso.
- **Episodio Depressivo Moderato**: devono essere presenti almeno *due* dei sintomi cardine ed un numero variabile da tre a quattro dei sintomi addizionali, fino a raggiungere un totale massimo di *sei* sintomi; il funzionamento sociale e lavorativo risulta considerevolmente compromesso.
- **Episodio Depressivo Grave**: devono essere presenti tutti i *tre* sintomi cardine ed un numero variabile da cinque a sette dei sintomi addizionali, fino a raggiungere un totale di almeno *otto* sintomi. Il funzionamento sociale e lavorativo risulta gravemente compromesso. Talora sono presenti anche deliri e/o allucinazioni.

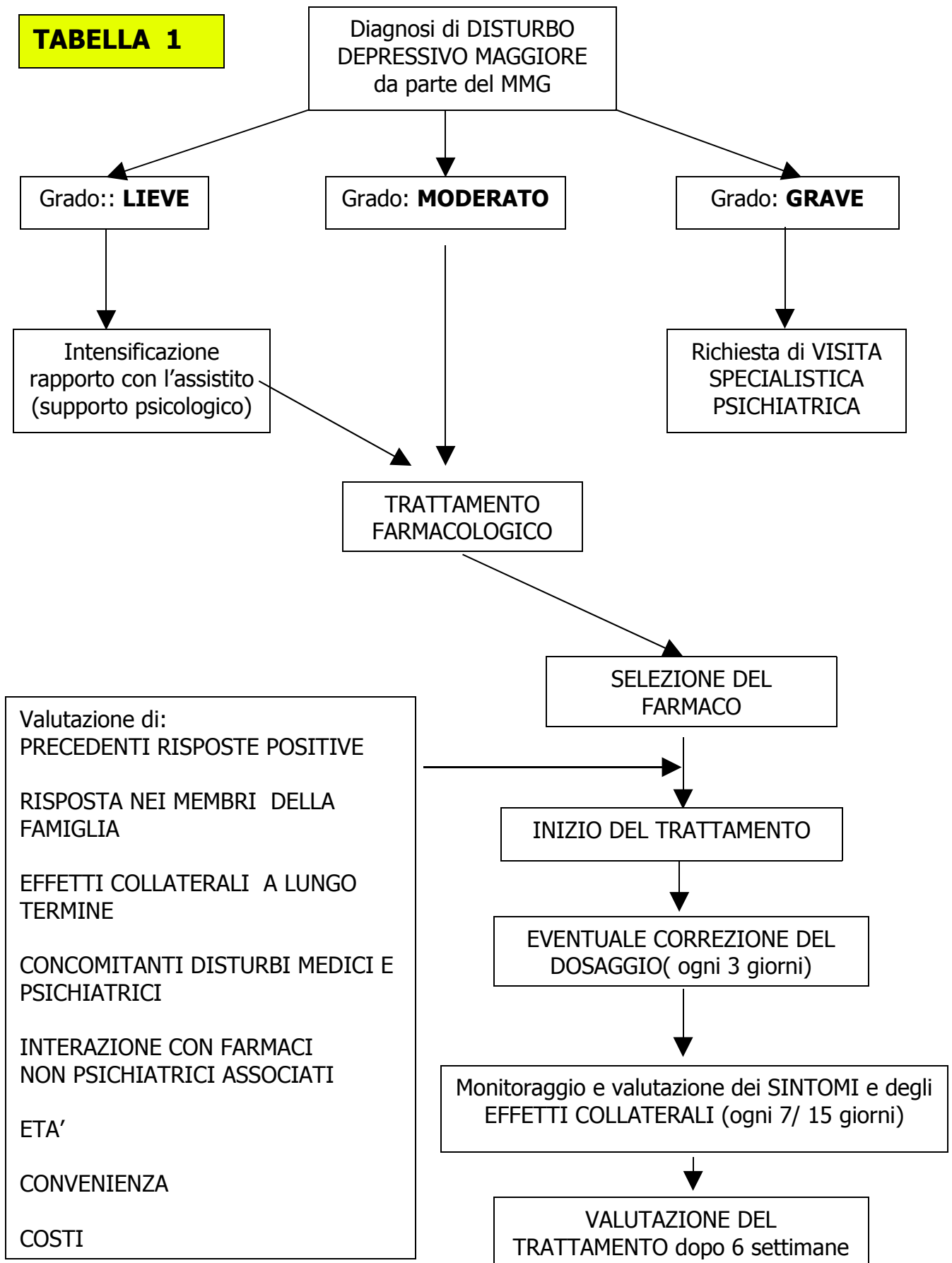
Il Medico di Base, formulata una diagnosi di gravità dell'episodio depressivo, può quindi scegliere l'opzione terapeutica adeguata al caso.

Per episodi di gravità Lieve l'indirizzo terapeutico si dispiega o attraverso un'intensificazione della relazione con l'assistito, con finalità di supporto psicologico, ovvero con la proposta di una farmacoterapia antidepressiva appropriata.

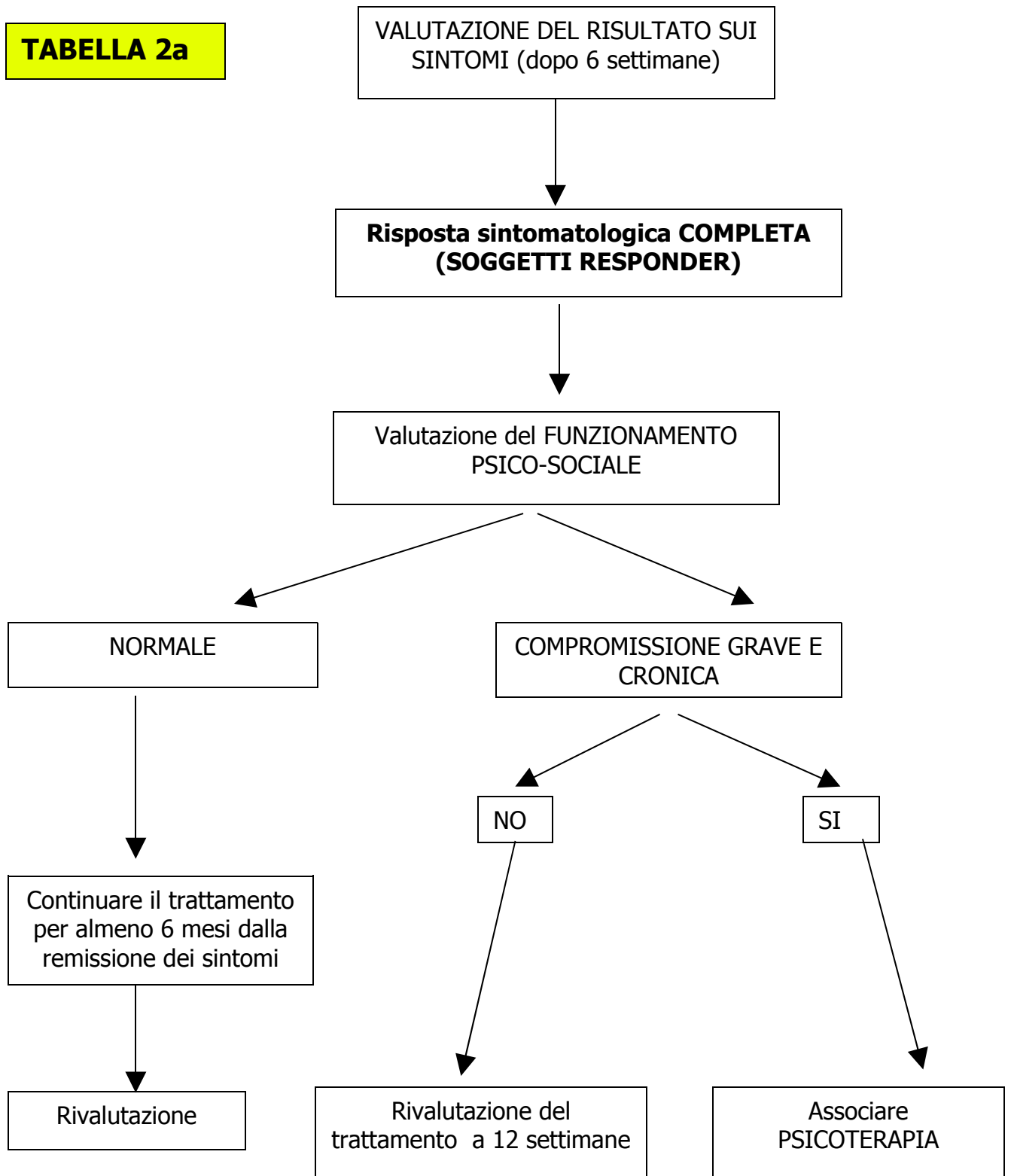
Per episodi di gravità Moderata l'indicazione è per una farmacoterapia antidepressiva appropriata o, nei casi più dubbi e difficoltosi, per un invio allo specialista.

Va da sé che nei pazienti con episodio depressivo *Grave* risulti più adeguata la richiesta di visita specialistica psichiatrica. ( **vedi tab. 1 – 2a – 2b** )

**TABELLA 1**



**TABELLA 2a**



**TABELLA 2b**

VALUTAZIONE DEL TRATTAMENTO dopo 6 settimane

**Risposta sintomatologica PARZIALE o ASSENTE (SOGGETTI RESPONDER PARZIALI e SOGGETTI NON RESPONDER)**

CONFERMA DELLA CORRETTEZZA DELLA DIAGNOSI

CONFERMA DELLA CORRETTEZZA DELLA TERAPIA

VALUTAZIONE DEL TIPO E DELL'ENTITA' DELLA RISPOSTA

Risposta PARZIALE (il paziente presenta un netto miglioramento, ma persistono sintomi significativi)

Risposta ASSENTE (il paziente persiste sintomatico come prima della terapia)

Persistenza di sintomi VEGETATIVI

Persistenza di sintomi COGNITIVI

Aggiunta di secondo farmaco o cambio del farmaco

Rivalutazione a 12 settimane

Risposta completa

Risposta parziale

Prosegue trattamento per almeno 6 mesi dalla remissione dei sintomi

Associare psicoterapia

Aggiunta di secondo farmaco o cambio del farmaco

Consulenza o invio allo Specialista

## Distimia

Comprende svariate condizioni depressive la cui caratteristica comune è la cronicità.

La maggior parte dei pazienti che attualmente sono inclusi sotto il termine di distimia erano descritti in passato come affetti da "nevrosi depressiva", "personalità depressiva", e "depressione caratterologica". I pazienti per la maggior parte del tempo si presentano di malumore, tristi, stanchi ed incapaci di provare piacere, con sentimenti di inadeguatezza ma spesso anche esigenti e lamentosi, autodenigratori ed allo stesso tempo con atteggiamenti di rimprovero verso gli altri.

La diagnosi di distimia è soddisfatta quando sono presenti il *sintomo cardine* della sindrome e almeno *tre* dei sintomi addizionali.

Sintomo cardine:

*Umore depresso* costante o costantemente ricorrente per un periodo di almeno due anni, con possibilità di periodi intervallari di umore normale (questi ultimi non più lunghi di qualche settimana).

Sintomi addizionali:

1. Energia o attività ridotta.
2. Insonnia.
3. Perdita di fiducia in se stesso o sentimenti di inadeguatezza.
4. Difficoltà di concentrazione.
5. Pianto frequente.
6. Perdita di interesse o di piacere nell'attività sessuale e in altre attività piacevoli.
7. Sentimenti di disperazione o di sconforto.
8. Vissuto di incapacità di far fronte alle ordinarie responsabilità della vita quotidiana.
9. Pessimismo circa il futuro o rimuginazioni sul passato.
10. Isolamento sociale.
11. Produzione verbale ridotta.

Criterio di durata: un periodo complessivo di *due anni* con i sintomi che soddisfano la diagnosi.

Criterio differenziale: se si presentano nell'arco dei due anni considerati episodi depressivi in numero e con frequenza significativi, allora la diagnosi sarà di episodio depressivo ricorrente lieve.

Criterio di esclusione: la presenza di episodi di umore elevato o irritabile (episodio ipomaniacale).

Per le difficoltà legate alla definizione della precisa epoca dell'insorgenza del disturbo e per la varietà delle risposte al trattamento la distimia risulta essere una condizione eterogenea. La consulenza dello specialista potrebbe essere utile per la gestione della relazione con il paziente, più che per la terapia farmacologica in atto.

## **Sindrome Mista Ansioso-Depressiva**

Non sussistono criteri specifici per la sindrome mista ansioso-depressiva, bensì una miriade di possibilità in cui siano nel contempo presenti sintomi di ansia e sintomi depressivi tali tuttavia da non poter soddisfare una diagnosi separata di disturbo d'ansia o di disturbo dell'umore.

## **Sindromi da Disadattamento e/o depressioni secondarie**

I sintomi dell'umore devono verificarsi entro un mese dall'esposizione ad un evento stressante psicosociale identificabile, non di tipo inusuale o catastrofico.

I sintomi non soddisfano i criteri per Episodio Depressivo e per Distimia.

Reazione Depressiva Breve: stato depressivo di grado lieve e di durata non superiore ad un mese.

Reazione Depressiva Prolungata: stato depressivo lieve verificatosi in risposta all'esposizione prolungata ad una situazione stressante, ma di durata non superiore ai due anni.

## **TRATTAMENTO**

Utile chiarire gli obiettivi del trattamento della depressione come remissione sintomatologica, ripristino della funzionalità generale del paziente (sociale, lavorativa, emotivo-affettiva), e come riduzione del rischio di possibili episodi di ricaduta e ricorrenza.

Le opzioni terapeutiche comprendono il supporto e la sorveglianza clinica dei sintomi, la terapia farmacologica, la psicoterapia e l'eventuale riferimento ad un'assunzione in cura e/o ad una presa in carico specialistica.

Saranno dettagliati i criteri di scelta e i momenti di criticità nel corso di un trattamento farmacologico, nonché la periodicità delle visite di controllo nella fase di mantenimento della terapia.

Si farà riferimento inoltre alle psicoterapie la cui efficacia clinica è più agevolmente emersa dagli studi controllati, anche questi per la maggior parte condotti all'estero (altri stati d'Europa, America del Nord principalmente).

Per i casi di depressione complessi o complicati da diversi tipi di variabili sia cliniche, sia psicosociali, sarà illustrata la modalità diagnostico e clinico-terapeutica per l'invio alle cure specialistiche. **(vedi tab. 1 – 2a – 2b )**

## Terapia farmacologia della depressione

### **DEPRESSIONE: IPOTESI BIOCHIMICHE**

Le principali ipotesi riguardo alla patogenesi dei disturbi depressivi postulano, come deficit fondamentale, una possibile destabilizzazione a carico dei sistemi neurotrasmettitoriali centrali. Numerose osservazioni nell'ambito di ricerche di neurochimici e di psicofarmacologia hanno documentato, in questi anni, alterazioni a carico dei sistemi monoaminergici centrali. Superata l'ipotesi che un semplice deficit neurotrasmettitoriale possa essere alla base della sintomatologia depressiva, l'attenzione è stata rivolta ai recettori dei diversi mediatori chimici della trasmissione nervosa centrale.

La teoria catecolaminergica e serotoninergica è basata sull'osservazione che gli agenti antidepressivi esercitano un'azione eccitatoria sui sistemi monoaminergici bloccando, a livello sinaptico, il "reuptake" del neurotrasmettitore o inibendo l'azione degli enzimi deputati alla degradazione dello stesso. A sostegno di questa teoria vi è anche l'evidenza che la deplezione delle monoamine cerebrali prodotta dalla reserpina è spesso accompagnata da un quadro di depressione. Sulla base di queste evidenze è nata l'ipotesi catecolaminergica e serotoninergica della depressione, che sarebbe legata a un deficit funzionale dei sistemi noradrenergico e serotoninergico. Il ruolo di queste due amine nella fisiopatologia della depressione è stato indagato principalmente tramite lo studio dei loro metaboliti.

I principali neurotrasmettitori implicati nella malattia depressiva sono stati identificati in **serotonina, noradrenalina e dopamina**, per le quali è accertata una corrispondenza fra depressione ed insufficiente disponibilità di uno o più di questi tre neuromediatori.

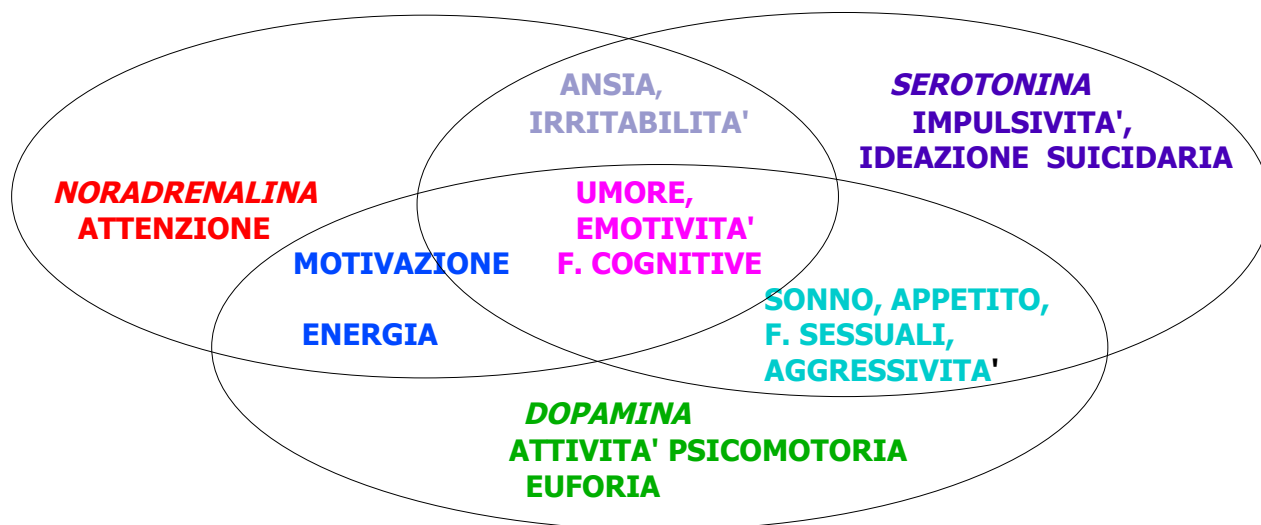
Una deplezione di tali neurotrasmettitori può indurre, quindi, uno stato depressivo; di contro l'inibizione del metabolismo od il blocco della ricaptazione di 5HT e/o di NA ed il conseguente aumento della loro concentrazione sinaptica migliorano i sintomi della patologia depressiva.

### **RUOLO FISILOGICO DI NORADRENALINA E SEROTONINA NEL SNC**

I neuroni noradrenergici e serotoninergici agiscono in aree cerebrali coinvolte nella regolazione di :

- umore, ansia ed affettività
- apprendimento e memoria
- ritmo sonno-veglia
- appetito
- ricompensa e motivazione
- espressione delle emozioni

## SINTOMI CONTROLLATI DAI SISTEMI MONOAMINERGICI



### Farmaci Antidepressivi: classificazione

Nella **terapia farmacologica** della depressione vengono impiegate numerose classi di farmaci antidepressivi:

#### **Antidepressivi triciclici (ADT):**

- ad attività prevalentemente 5HTergica (Clomipramina, Imipramina)
- ad attività prevalentemente N.adrenergica (Desipramina, Maprotilina, Nortriptilina)
- ad attività non selettiva (Amitriptilina, Dosulepina, Trimipramina)

#### **Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO):**

- Irreversibili (Tranilcipromina, Fenelzina)

#### **Inibitori selettivi della ricaptazione della 5HT (SSRI):**

- Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina

#### **Inibitori selettivi della ricaptazione della 5HT e NA (SNRI):**

- Venlafaxina, Duloxetina

#### **Inibitori selettivi della ricaptazione della NA (NaRI):**

- Reboxetina

#### **Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici (NaSSA):**

- Mirtazapina

#### **Inibitori della ricaptazione della NA e della DA:**

- Bupropione

#### **Antidepressivi ad attività 5-HTergica mista:**

- Fenilpiperazine: Trazodone.

La scelta del farmaco deve basarsi sulle necessità individuali del paziente, tenendo conto delle malattie concomitanti, delle terapie già in atto, del rischio di suicidio e della risposta a trattamenti antidepressivi precedenti.

Gli ADT e gli SSRI sono in genere preferiti poiché gli IMAO possono essere meno efficaci e hanno interazioni pericolose con alimenti e altri farmaci.

## **Antidepressivi triciclici (ADT)**

### **Farmacodinamica sinaptica**

Il correlato biologico della sindrome depressiva è rappresentato dal deficit di NA e/o di 5HT a livello sinaptico. Gli ADT inibiscono il reuptake delle monoamine (e quindi la deposizione in vescicole dei mediatori) con conseguente aumento della disponibilità del neurotrasmettitore a livello recettoriale.

Gli ADT sembrano agire su vari sistemi:

- Serotonina ( trasmissione, inibendo il reuptake)
- Noradrenalina ( alfa1-adrenolitico)
- Acetilcolina ( Ach M)
- Istamina ( H1)
- Glutammato (agirebbero sui recettori NMDA)

### **Farmacocinetica**

Assorbimento: rapido a livello GI dopo somministrazione per os.

Distribuzione: picco C.P. dopo 2-6 ore.

Una quota del farmaco viene metabolizzata dall'intestino e dal fegato (first-pass effect), prima di raggiungere il circolo sistemico.

Emivita variabile (2h-4gg).

Legame FP è elevato (90-95%).

Steady-state raggiunto dopo 7-14 gg.

Metabolismo: epatico per demetilazione (prevalentemente), idrossilazione, ossidazione e coniugazione dei derivati idrossilati con acido glucuronico. I metaboliti demetilati e quelli idrossilati sono attivi farmacologicamente.

Escrezione: per i 2/3 nelle urine e per 1/3 nelle feci e nella bile.

### **Effetti collaterali anticolinergici**

- effetti anticolinergici periferici, legati al blocco dei recettori colinergici muscarinici periferici, più accentuati con le amine terziarie (bocca secca, stipsi, ritardo della minzione, disuria, disturbi dell'accomodazione)
- effetti anticolinergici centrali che in genere si limitano a lievi disturbi della memoria ma che, nei casi più gravi ed in particolare nell'anziano, possono diventare occasionalmente seri: disturbi della memoria significativi, dell'accomodazione, della vigilanza fino ad arrivare a quadri di delirium, ovvero a quadri confusionali acuti.

## **Altri effetti collaterali**

- Cardiovascolari: ipotensione soprattutto ortostatica (legata all'effetto  $\alpha_1$ -adrenolitico) più accentuata con le amine terziarie; tachicardia: per azione diretta (da effetto anticolinergico sul nodo del seno) o indiretta (da ipotensione ortostatica), cardiotoxicità per effetto diretto sul miocardio; rallentamento della conduzione cardiaca per un effetto chinidinosimile, dovuto alla stabilizzazione delle membrane cellulari (nei soggetti con patologia cardiaca preesistente può avere conseguenze serie come il blocco di branca); eccezionalmente blocco cardiaco completo.
- Sessuali: ritardo dell'eiaculazione (anti AchM), impotenza, anorgasmia, diminuzione della libido, più accentuati con la clorimipramina, (effetto anticolinergico associato al blocco del reuptake della serotonina).
- Neuroendocrini: iperprolattinemia da clorimipramina .
- Sedazione: è più accentuata con le amine terziarie, in particolare con l'amitriptilina (utile nei pz con significativa componente ansiosa), in rapporto con l'attività  $\alpha_1$  adrenolitica ed antiistaminica.
- Aumento di peso: diretto per l'effetto antiistaminico, indiretto per l'effetto antidepressivo.
- Abbassamento della soglia convulsiva: rischio di convulsioni generalizzate.
- Disturbi neurovegetativi: nausea e cefalea.

## **Interazioni**

Le principali interazioni si hanno con:

- gli altri farmaci anticolinergici e sedativi, per il potenziamento delle azioni rispettive (specie nel pz anziano).
- gli IMAO, per il rischio della sindrome serotoninergica che è massimo nel caso della clorimipramina, l'ADT con impatto maggiore sui sistemi serotoninergici;
- gli SSRI, in particolare con la fluoxetina;
- la clonidina (può essere inibito l'effetto antiipertensivo);
- l'efedrina e tutti gli adrenolitici;
- alcuni FANS ed alcuni anticoagulanti possono dare fenomeni di spiazzamento e quindi determinare un aumento dei livelli ematici.

Generalmente bisogna evitare la contemporanea somministrazione di Anti-H1 ed anestetici.

## **Controindicazioni assolute**

- Ipertrofia prostatica (rischio di ritenzione urinaria);
- Blocco di branca;

- IMA recente;
- Glaucoma ad angolo chiuso.

### **Controindicazioni relative**

- Epilessia.
- Metabolismo rallentato (epatopatici, cardiopatici, anziani).
- Gravidanza (I trimestre: elevato rischio teratogenico, va considerato il bilancio costo-beneficio).
- Gravi cardiopatie.

### **Inibitori selettivi della ricaptazione della 5HT (SSRI)**

#### **Farmacodinamica**

Questi farmaci inducono un blocco della deaminazione ossidativa (e quindi inattivazione) di NA, DA e 5HT, con conseguente ristagno ed accumulo dei mediatori.

Pur essendo accomunati tra loro dalla proprietà di inibire selettivamente il reuptake della serotonina, differiscono tra loro per le seguenti caratteristiche:

- Potenza
- Selettività nell'inibire la ricaptazione della serotonina.
- Effetti sugli altri sistemi neurotrasmettitoriali (AchM, MAO, H1,  $\alpha$ 1 ADR)

#### **Selettività – Potenza:**

- **Citalopram:** è il più selettivo, quello cioè in cui l'inibizione della ricaptazione della serotonina è più accentuata rispetto a quella della noradrenalina e della dopamina.
- **Paroxetina:** è la più potente nell'inibire il reuptake della serotonina in assoluto, indipendentemente dall'effetto sul reuptake delle altre amine (in realtà inibisce il reuptake non solo della 5HT, ma anche della NA ed è molto anti-Ach).
- **Sertralina:** è un potente inibitore del reuptake DAergico.
- **Fluoxetina:** è l'SSRI meglio conosciuto e studiato (perché disponibile da più tempo sul mercato).
- **Fluvoxamina:** è un SSRI molto selettivo.

#### **Indicazioni terapeutiche**

Per tutti questi farmaci esistono diversi studi controllati i quali ne documentano l'efficacia sulla depressione maggiore, sulla depressione maggiore melancolica e sulle depressioni minori non significativamente diversa da quella degli ADT.

Lo stereotipo del pz responder agli SSRI è un depresso più giovane, con storia di malattia più breve, disordine più complessivo del controllo degli impulsi (etero/autoaggressivi, del comportamento alimentare, con alternanza di anoressia/bulimia), spesso refrattario agli ADT e con disturbi allucinatori.

### **Meccanismo dell'azione antidepressiva dei SSRI**

In linea generale l'azione è legata probabilmente ad un'inibizione selettiva dei recettori 5HT<sub>2</sub>: la diminuzione del reuptake sinaptico causa un'aumentata disponibilità di SEROTONINA a livello del vallo sinaptico.

Tali principi attivi hanno tutti in comune la capacità di causare una down-regulation dei recettori  $\alpha$ -adrenergici, mentre non hanno in comune la capacità di causare una down-regulation dei recettori 5HT<sub>2</sub> nella corteccia cerebrale del ratto. Questo è un paradosso, legato probabilmente a quel collegamento funzionale tra i sistemi serotoninergico e noradrenergico. Sta di fatto che il meccanismo dell'effetto terapeutico di tali farmaci al momento non è ancora significativamente chiarito.

### **Farmacocinetica degli SSRI**

Assorbimento: buono a livello GI dopo somministrazione per os.

Distribuzione: picco C.P. dopo 4-6 ore.

Una quota del farmaco viene metabolizzata dall'intestino e dal fegato (first-pass effect), prima di raggiungere il circolo sistemico (fino al 50%).

Emivita variabile dalle 12h della PAR ai 15 gg della norFLU).

Legame FP elevato (75-95%).

Steady-state raggiunto dopo 7-14 gg.

Metabolismo: epatico

Escrezione: per i 2/3 nelle urine e per 1/3 nelle feci e nella bile.

### **Effetti collaterali dei SSRI**

- Gastrointestinali: nausea (l'incidenza complessiva superiore è per la sertralina; è un effetto dose-dipendente che tende a scomparire o attenuarsi con il proseguire del trattamento, in genere dopo 8-10 giorni; può essere alleviata assumendo il farmaco a stomaco pieno o associando cisapride), vomito, diarrea, perdita dell'appetito e di peso;
- sessuali: riduzione della libido, sulla potenza, sull'erezione, sull'eiaculazione, dismenorrea; più accentuato che con gli ADT (anorgasmia).
- anticolinergici centrali e periferici: stipsi, calo ponderale, ipocinesia, (tremorisoprattutto con sertralina);
- cardiocircolatori: modestissimi; lipotimia e bradicardia.
- SNC: la Fluoxetina ad alti dosaggi può causare ansia, irritabilità, insonnia, a volte cefalea. La Fluvoxamina e la Paroxetina danno sonnolenza.

Sono farmaci a basso indice di tossicità letale.

## Interazioni degli SSRI con altri farmaci

Questi farmaci possono interagire con:

- sedativi
- antiistaminici
- anticolinergici
- Propranololo
- Teofillina
- Diossina
- Warfarin (aumento del PT)
- Cimetidina (aumenta il first-pass effect)
- e con l'assunzione di alcool

Gli SSRI possono inibire il metabolismo ossidativo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi microsomiali epatici (P-450), aumentandone i livelli plasmatici e quindi gli effetti farmacologici.

Esistono tra gli SSRI, significative differenze nel grado di inibizione degli SSRI sugli isoenzimi del CYP-450

<b>FARMACO</b>	<b>1A2</b>	<b>2C9</b>	<b>2C19</b>	<b>2D6</b>	<b>3A4</b>
<b>citalopram</b>	N.S.	N.S.	N.S.	basso	N.S.
<b>fluoxetina</b>	basso	moderato	moderato	alto	moderato
<b>fluvoxamina</b>	alto	moderato	alto	basso	moderato
<b>paroxetina</b>	basso	basso	basso	alto	basso
<b>sertralina</b>	basso	basso	basso	basso	basso

***N.S.: inibizione non significativa in vivo***

## Inibitori selettivi della ricaptazione della 5HT e NA (SNRI)

### Duloxetina

#### **Indicazioni cliniche**

E' indicata nel trattamento della depressione maggiore.

#### **Meccanismo d'azione**

La Duloxetina è un inibitore potente e selettivo di NA e 5HT, mentre ha scarsa affinità per gli altri recettori delle monoamine.

#### **Farmacocinetica**

Somministrazione: os 60/120 mg/die

Biodisponibilità: elevata, superiore al 70%. La somministrazione serale sembra ritardare l'assorbimento di circa 3 ore rispetto alla somministrazione del mattino. Il cibo rallenta l'assorbimento. Il cibo non modifica la C<sub>max</sub>, ma ritarda il picco della concentrazione di circa 4 ore e riduce la quantità assorbita (AUC) el 10%

Elevato legame alle proteine plasmatiche (95%)

Volume di distribuzione di circa 1640 L

Elevato metabolismo epatico

Eliminazione: renale per il 77% (escreta principalmente come metabolici, solo in tracce come farmaco immodificato [1-3]); fecale per il 15% (quota non assorbita o escrezione biliare?)

Emivita: 12 ore circa di media

### **Effetti collaterali**

L'evidenza disponibile depone per mancanza di significativi effetti collaterali.

- Cardiaci: assenza di modifiche ECG e minime variazioni s PA;
- Gastrointestinali: nausea, diarrea;
- Urinari: ritenzione urinaria

Sintomi da sospensione: vertigini, insonnia, lieve aumento della frequenza cardiaca.

### **Interazioni con altri farmaci**

La duloxetina può interagire con:

- Ciprofloxacina, enoxacina
- Class I-C antiaritmici: flecainide, encainide
- Fenotiazine

### **Venlafaxina**

La Venlafaxina è un composto diciclico, differente strutturalmente tanto dagli ADT quanto dagli SSRI.

Studi di neurofisiologia nell'animale (De Montigny,1996) sembrano dimostrare che la somministrazione di Venlafaxina induce dei vistosi cambiamenti nella trasmissione sinaptica delle amine biogene (5HT e NA) in alcune aree del SNC soprattutto nel rafe dorsale e nel lobo limbico.

### **Indicazioni cliniche**

- Trattamento della depressione "resistente" (che costituisce fino al 50-75%)
- Depressione dell'anziano con recupero anche della patologia non depressiva (es. ansiosa) e con minori effetti collaterali.
- Pazienti depressi ospedalizzati e ambulatoriali (efficacia più precoce e maggiore)
- Trattamento antidepressivo a lungo termine nei "pazienti non responders" (specie a dosaggi elevati)
- Melancolia

## **Meccanismo d'azione**

La venlafaxina, a differenza dei convenzionali antidepressivi di prima e seconda generazione, inibisce selettivamente il reuptake di due neurotrasmettitori (serotonina e noradrenalina), mentre sembra non interagire con i recettori  $\alpha$ -adrenergici, colinergici e istaminergici.

## **Farmacocinetica**

Somministrazione: os 75-375mg/die

Assorbimento: gastrointestinale (buono)

Emivita plasmatica: 7-11hh (bastano due somm/die)

Legame FP non molto alto (27-30%) a differenza di tutti gli antidepressivi (90%), con notevole biodisponibilità

Cinetica: lineare (con proporzionale aumento dei livelli plasmatici in relazione alla dose)

Metabolismo epatico, con produzione di metaboliti attivi (ossidesmetilV.);

la V. ha una bassa affinità per gli isozimi 2D6 e A3/A4 epatici e non determina inibizione degli enzimi epatici.

Escrezione: renale

## **Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici (NaSSA)**

### **Mirtazapina**

#### **Indicazioni cliniche**

La Mirtazapina viene utilizzata nel trattamento degli episodi di depressione maggiore.

#### **Farmacodinamica**

La Mirtazapina è il primo esponente della classe NaSSA (antidepressivo noradrenergico e serotoninergico specifico). Essa agisce potenziando la trasmissione NAergica (blocco degli auto-recettori  $\alpha_2$ ) e quella 5HTergica (stimolazione specifica dei recettori 5HT1 e blocco di 5HT2 e 3). Fa parte della classe delle Piperazinoazepine e non è correlata ad alcuna classe di farmaci psicotropi.

#### **Farmacocinetica**

Somministrazione: os 15/30 mg /die

Assorbimento gastrointestinale rapido e non influenzato dagli alimenti

Legame FP 85%

T  $\frac{1}{2}$  20-40hh

Steady-state 3-5 gg.

Metabolizzazione epatica (demetilazione, ossidazione, coniugazione: unico metabolita attivo è la demetil-M., ma è 10 volte meno attiva)

Escrezione renale (85%) e fecale (15%)

Inibizione degli isoenzimi del citocromo P-450

#### **Effetti collaterali**

Aumento dell'appetito e aumento di peso

Sonnolenza  
Cefalea, vertigini  
Ipotensione (ortostatica)  
Sincope  
Edema generalizzato o locale  
Stanchezza

### **Interazioni**

Non deve essere utilizzata in concomitanza con gli inibitori della MAO o nelle 2 settimane dopo l'interruzione della terapia con inibitori della MAO (monoamminoossidasi). Può potenziare gli effetti sedativi delle benzodiazepine e di altri sedativi. Si deve usare cautela quando si prescrivono questi prodotti medicinali insieme a mirtazapina. Può potenziare gli effetti depressivi dell'alcool sull'SNC. Se altri farmaci serotoninergici (come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina SSRI) vengono utilizzati contemporaneamente con la mirtazapina, esiste il rischio di interazione che può portare allo sviluppo di una sindrome da serotonina.

### **Antidepressivi ad attività 5-HTergica mista**

#### **Trazodone**

#### **Indicazioni cliniche**

Presenta modesta attività antidepressiva. Caratterizzazione in senso ansiolitico-sedativo (molto  $\alpha_1$  adrenolitico) e ipnoinducente.

#### **Farmacodinamica**

Inibisce specificamente il reuptake della 5HT.

#### **Farmacocinetica**

Somministrazione: os 50-600mg/die  
Assorbimento gastrointestinale rapido  
Emivita  $T_{1/2}$  di 6-11 hh.

#### **Effetti collaterali**

Ipotensione ortostatica (molto marcata)  
Irritazione gastrica  
Sedazione eccessivo  
Priapismo  
Irritabilità  
Insonnia  
Cefalea

**CLASSIFICAZIONE, CARATTERISTICHE CLINICHE E FARMACOCINETICA DEGLI ANTIDEPRESSIVI IN COMMERCIO IN ITALIA**

<b>CLASSE FARMACOLOGICA</b>	<b>MOLECOLA</b>	<b>NOME COMMERCIALE</b>	<b>RANGE POSOLOGICO (mg/die)</b>	<b>EMIVITA MEDIA (ORE)</b>	<b>CLASSE SSN</b>	<b>Disponibilità equivalenti</b>
<b>TRICICLICI</b>	amitriptilina	LAROXYL, ADEPRIL, TRIPTIZOL	75-250	24	A	NO
	clomipramina	ANAFRANIL	75-250	24	A	NO
	desipramina	NORTIMIL	75-250	18	A	NO
	dosulepina	PROTIADEN	75-100	35	C	NO
	imipramina	TOFRANIL	75-250	22	A	NO
	nortriptilina	NORITREN	75-250	26	A	NO
	trimipramina	SURMONTIL	75-250	12	A	NO
	maprotilina	LUDIOMIL	75-150	43	C	NO
<b>IMAO (IRREVERS.)</b>	fenzelzina	MARGYL	45-60	11.6	A	NO
<b>IMAO (REVERS.)</b>						
<b>SSRI</b>	Citalopram	SEROPRAM, ELOPRAM, FRIMAIND, ECC.	20-40	33	A	SI
	Escitalopram	CIPRALEX, ENTACT	10-20	30	A	NO
	Fluoxetina	PROZAC, FLUOXEREN, ECC.	20-60	24-140	A	SI
	Fluvoxamina	MAVERAL, FEVARIN, DUMIROX	100-300	13-22	A	SI
	Paroxetina	SEROXAT, SEREUPIN, ECC.	20-60	24	A	SI
	Sertralina	ZOLOFT. TATIG	50-200	24	A	SI
<b>SNRI</b>	Venlafaxina	EFEXOR	75-375	10	A	SI
	Duloxetina	CYMBALTA, XERISTAR	60-120	12	A	NO
<b>NASSA</b>	Mirtazapina	REMERON	15-45	30	A	SI
<b>NARI</b>	Reboxetina	EDRONAX, DAVEDAX	4-12	12	A	NO

<b>CLASSE FARMACOLOGICA</b>	<b>MOLECOLA</b>	<b>NOME COMMERCIALE</b>	<b>RANGE POSOLOGICO (mg/die)</b>	<b>EMIVITA MEDIA (ORE)</b>	<b>CLASSE SSN</b>	<b>Disponibilità equivalenti</b>
<b>ALTRI</b>	Bupropione	ELONTRIL, WELLBUTIN	150-300	20	A	NO
<b>ATIPICI</b>	Ademetionina	SAMYR	400-1600	1,5	C	NO
	Maprotilina	LUDIOMIL	50-150	40	C	NO
	Mianserina	LANTANON	60-120	15	A	NO
	Trazodone	TRITTICO	75-300	6	A	NO

## **Atri psicofarmaci utilizzati nella terapia della depressione**

### **Benzodiazepine (BDZ)**

Le BDZ non hanno attività antidepressiva

Possono essere utili per controllare i sintomi ansiosi e/o l'insonnia.

Negli anziani possono peggiorare la condizione di depressione e indurre stati confusionali.

Impiegare la dose minima efficace e limitare nel tempo la durata del trattamento.

### **Antipsicotici (AP)**

Gli AP non hanno attività antidepressiva.

Il loro impiego (in associazione), è considerato razionale solo nelle depressioni in cui sono presenti sintomi psicotici (delirio, allucinazioni acustiche, ecc.) o gravi stati di agitazione non controllabili con le BDZ.

Gli AP tradizionali utilizzati per lunghi periodi possono aggravare/scatenare un episodio depressivo.

### **Stabilizzatori dell'umore (SU)**

**sali di litio,**

**Carbamazepina**

**Valproato di sodio**

Gli SU non hanno attività antidepressiva.

Gli SU sono utilizzati nel Disturbo Bipolare per evitare le ricadute depressive o maniacali.

Il Litio é consigliato in associazione agli AD nelle depressioni gravi che non rispondono ad un primo trattamento (depressioni resistenti).

Gli SU vanno regolarmente monitorati attraverso il controllo dei livelli plasmatici; il loro impiego è di competenza specialistica.

## **Bibliografia**

1. American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed., Rev. APA, Washington DC.
2. Department of Health and Human Services USA (1997) Depressione in Medicina Generale, Trattamento della Depressione Maggiore.
3. Freud S (1957) Mourning and Melancholia, Hogarth Press, London.
4. Judd II (1997) The Clinical Course of Unipolar Major Depressive Disorders, Archives of General Psychiatry, 54: 989-991.
5. Kaplan HI, Sadock BJ (1998) Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 8<sup>th</sup> ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
6. Rosenbaum JR, Hylan TR (1999) I costi dei Disturbi Depressivi: una Review, in Disturbi Depressivi a cura di Maj M, Sartorius N, World Psychiatric Association, Wiley & Sons, England.
7. Stefanis CN, Stefanis NC (1999) Diagnosi dei Disturbi Depressivi: una Review, in Disturbi Depressivi a cura di Maj M, Sartorius N, World Psychiatric Association, Wiley J & Sons, England.
8. Tasman A, Kay J, Lieberman JA F(2003) Psychiatry, 2nd ed., Wiley J & Sons England.
9. World Health Organisation (1994) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> Rev. World Health Organisation, Geneva.
10. World Psychiatric Association/International Committee for Prevention and Treatment of Depression (1997) Educational Programme on Depressive Disorders, Core Booklet, NMC Publishers, New York.

## **INDICATORI**

Monitoraggio del consumo delle principali classi ATC di farmaci anti-depressivi con riferimento alla D.D.D.(Dose Definite Day,cioè del consumo giornaliero del prodotto) per MMG aggregati e per Medici Specialisti aggregati.

Per tali farmaci verrà rilevata anche la quota relativa di farmaci equivalenti prescritti,rispetto alla quantità totale.

Monitoraggio del numero di assistiti consumatori di farmaci anti-depressivi,per singolo MMG.

Frequenza della rilevazione: SEMESTRALE