

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Gli antidepressivi

A cura di

Filippo Drago (a), Marino Massotti (b) e Giorgio Racagni (c)

(a) Dipartimento di Farmacologia Sperimentale e Clinica, Università di Catania

(b) Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

*(c) Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano
e Società Italiana di Neuropsicofarmacologia*

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

04/38

Istituto Superiore di Sanità

Gli antidepressivi.

A cura di Filippo Drago, Marino Massotti e Giorgio Racagni
2004, iv, 123 p. Rapporti ISTISAN 04/38

Il volume raccoglie la maggior parte dei contributi alla Tavola Rotonda *Farmaci Innovativi VII: Gli Antidepressivi* svoltasi presso l'Istituto Superiore di Sanità nei giorni 18-19 giugno 2003. In questa manifestazione sono stati esaminati i risultati clinici consolidati sui nuovi antidepressivi, e una revisione critica delle strategie pre-cliniche per la ricerca di nuovi trattamenti della depressione, anche attraverso il riesame dei prodotti approvati dall'Istituto per l'avvio della sperimentazione clinica di fase I. Le attuali strategie pre-cliniche non hanno consentito l'identificazione di nuovi antidepressivi con efficacia maggiore di quelli scoperti negli anni '50-'60, anche se sono stati fatti passi avanti nel disporre di composti con minori effetti indesiderati. Tuttavia, i risultati degli studi clinici più recenti, riassunti nei vari capitoli di questo volume, stanno fornendo importanti indicazioni per un impiego mirato dei singoli composti nei vari disturbi depressivi, nonché nell'identificazione di alterazioni geniche in grado di influenzarne la risposta.

Parole chiave: Depressione, Antidepressivi "classici", Antidepressivi "atipici"

Istituto Superiore di Sanità

Antidepressants.

Edited by Filippo Drago, Marino Massotti and Giorgio Racagni
2004, iv, 123 p. Rapporti ISTISAN 04/38 (in Italian)

This volume gathers most of the contributions to the *Round Table Innovative Drug VII: Antidepressants* held at the Istituto Superiore di Sanità (the Italian National Institute of Health) on June 18-19, 2003. In this meeting the results of clinical trials and the pre-clinical strategies for the discovery of new antidepressants were discussed. The new antidepressants do not show advantages in term of efficacy when compared with those discovered in the fifties-sixties, even though significant progresses have been done in term of safety. Recent clinical data suggest the rationale use of several antidepressants in the various forms of depressive disturbances, as well as identify genetic determinants affecting the therapeutic response.

Key words: Depression, "Old" antidepressants, "Atypical" antidepressants

Per informazioni su questo documento scrivere a: massotti@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2004

INDICE

Premessa	iii
Indicazioni cliniche degli SSRI alternative ai disturbi dell'umore <i>Eugenio Aguglia, Davide Carlino, Maurizio De Vanna</i>	1
Basi razionali per l'avvio alla sperimentazione clinica di fase I di nuovi antidepressivi <i>Marino Massotti, Patrizia Popoli</i>	25
Registrazione di nuove indicazioni e rimborsabilità degli antidepressivi <i>Filippo Drago, Maria Castorina</i>	46
Fluoxetina: la linea di partenza per nuove prospettive nella terapia della depressione <i>Andrea Rossi, Alessandra Barraco, Pietro Donda</i>	56
Efficacia a breve e lungo termine, profilo di sicurezza e tollerabilità della mirtazapina <i>Mauro Mauri, Daniele Ramacciotti</i>	67
Reboxetina <i>Adriana Dubini</i>	70
Fluvoxamina <i>Enrico Smeraldi</i>	80
Utilizzo di venlafaxina nel disturbo depressivo maggiore e nel disturbo d'ansia generalizzato in funzione della remissione clinica <i>Alfredo Carlo Altamura, Daniele Salvadori</i>	90
Trazodone: metanalisi dei dati di efficacia nel trattamento della depressione e nuove prospettive terapeutiche <i>Pier Maria Furlan, Rocco Luigi Picci, Roberto Lazzarini, Giorgio Di Loreto, Paolo Dionisio</i>	96
Paroxetina: efficacia e sicurezza. Una meta-analisi <i>Paolo Girardi, Maurizio Pompili, Iginia Mancinelli, Giorgio D. Kotzalidis, Amedeo Ruberto, Eleonora De Pisa, Roberto Tatarelli</i>	102
Amisulpride: l'innovatività di un farmaco prodopaminergico <i>Luca Pani</i>	116

PREMESSA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità riferisce il progressivo aumento della depressione nella popolazione, e prevede che dall'attuale quarto posto essa potrebbe raggiungere nel 2020 il secondo posto fra le malattie croniche che provocano disabilità.

I costi sociali ed economici riguardano non solamente la malattia e i suoi esiti (basti pensare all'alto tasso di suicidi nei depressi soprattutto fra i giovani), ma anche il suo impatto sulla capacità produttiva dell'individuo sia sul piano quantitativo che qualitativo, non certo inferiore a quello di altre patologie croniche, quali ad esempio il diabete e l'ipertensione.

La necessità di un trattamento prolungato, che spesso si protrae per tutta la durata della vita, impone un riesame dei criteri e delle modalità di definizione dell'efficacia e della sicurezza degli antidepressivi attualmente disponibili, al fine di un loro impiego razionale nel contesto globale di assistenza al malato depresso. Recentemente, è emersa la necessità di approfondire le conoscenze sull'impiego di questi farmaci nei bambini, nei giovani, negli anziani, nonché nella depressione post-partum (presente nel 30% delle donne) e nei soggetti infartuati.

In una Tavola Rotonda, tenutasi presso l'Istituto Superiore di Sanità il 18-19 giugno 2003, è stato riesaminato il vantaggio terapeutico dei nuovi antidepressivi, alla luce dei dati clinici più recenti. Esperti dell'Accademia, proposti dalle Ditte, hanno presentato una rassegna dei risultati consolidati degli studi clinici sui nuovi antidepressivi. Inoltre, esperti dell'Università e dell'Istituto hanno discusso le più recenti ipotesi sull'eziopatogenesi della malattia e le nuove strategie per l'identificazione di nuovi approcci terapeutici.

L'assenza d'informazioni sull'eziologia e l'incompletezza di quelle sui meccanismi patogenetici delle varie forme di depressione non hanno consentito fino ad oggi un intervento risolutivo nelle forme gravi, ma solamente una terapia sintomatica. L'esordio insidioso e il difficile inquadramento nosografico del paziente rendono difficile un intervento terapeutico precoce, talvolta con gravi conseguenze per il paziente stesso. Occorre, quindi, l'intervento tempestivo dello specialista nei soggetti che lamentano il protrarsi, senza motivo apparente, di uno stato di tristezza, insonnia notturna e sonnolenza diurna, variazioni dell'umore, soprattutto se parenti prossimi di soggetti depressi. A questo fine, un ruolo rilevante è svolto dal medico di Medicina Generale, il quale, tra l'altro, tratta circa i due terzi dei pazienti depressi e prescrive circa l'80% degli antidepressivi rimborsati. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti depressi presenta forme di gravità minore, per le quali non esistono dati consolidati sull'esito del trattamento, poiché i farmaci somministrati sono stati studiati per un impiego nella depressione maggiore.

Le ipotesi monoaminergica e neuroendocrina appaiono ormai insufficienti per spiegare la patogenesi della depressione, alla luce della complessità sia delle manifestazioni della malattia che del meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi. Molto interessante appare la recente ipotesi di una riduzione della neurogenesi come momento patogenetico importante nei disturbi da stress cronico e nella depressione. Essa è supportata dalle seguenti osservazioni: i) la scomparsa degli effetti comportamentali degli antidepressivi dopo il blocco della formazione dei neuroni nell'ippocampo e ii) la capacità degli antidepressivi di aumentare l'espressione dei fattori neurotrofici.

Nonostante l'armamentario terapeutico si sia arricchito di nuove molecole più selettive che hanno migliorato la sicurezza dei trattamenti, permangono una serie di limiti alla terapia della depressione. I vecchi antidepressivi triciclici e gli inibitori delle monoaminossidasi sono efficaci nel controllo dei sintomi, tuttavia il loro basso profilo di tollerabilità ha spinto i ricercatori a sperimentare nuove molecole.

Indubbiamente, l'introduzione in clinica dei nuovi antidepressivi ha migliorato la *compliance* dei pazienti. E ciò è dovuto alla minore incidenza degli effetti indesiderati rispetto ai triciclici e agli inibitori della monoaminossidasi, ascrivibile alla loro trascurabile attività antimuscarinica, antistaminica, adrenolitica e anestetica locale. Così, gli SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) rappresentano oggi la terapia standard per il trattamento della depressione, anche se non sono completamente scevri da effetti collaterali (un alto rischio di comparsa di nausea e vomito, di riduzione della libido e, in alcuni casi, di sedazione e aumento di peso). Recentemente sono state introdotte nel mercato nuove molecole con meccanismi d'azione multipli sulla trasmissione serotoninergica e/o noradrenergica, per le quali sono stati preconizzati possibili vantaggi terapeutici rispetto agli stessi SSRI.

La lunga latenza (due-tre settimane) per ottenere un miglioramento dei sintomi, l'insoddisfacente numerosità dei *responder* (intorno al 45-70%) e l'esigenza di ottimizzare l'impiego dei farmaci attualmente disponibili nelle varie forme di depressione sono fra gli argomenti maggiormente dibattuti in psichiatria e in psicofarmacologia.

Le ipotesi di correlare la durata della latenza degli antidepressivi con particolari profili biochimici dimostrati *in vitro* (ad esempio azione combinata su serotonina e noradrenalina) o *in vivo* (subsensibilità dei recettori 5-HT_{1A}, 5-HT₂, α_2 o β_2 ; supersensibilità dei recettori α_1 , D2, D1, o GABA_B) non hanno trovato al momento adeguate conferme, poiché i risultati non sono stati sempre replicati. Interessante appare l'osservazione che l'associazione con il pindololo (antagonista non selettivo del recettore 5-HT_{1A}) è in grado di anticipare la comparsa della risposta terapeutica degli SSRI.

La terapia dei *non responder* presenta alcune incertezze dovute sia alla disponibilità di dati non sempre conclusivi sull'efficacia dei nuovi farmaci in questi soggetti sia alla difficoltà di stabilire la durata del trattamento prima di esaminare nuove strategie terapeutiche (aumento del dosaggio del farmaco, la sua sostituzione o l'associazione con prodotti a diverso meccanismo d'azione, l'impiego dell'elettroshock).

Oltre che nei disturbi depressivi, numerosi studi indicano una certa superiorità rispetto al placebo di alcuni antidepressivi in altre patologie psichiatriche, quali i disturbi da attacco di panico, i principali disturbi dello spettro ossessivo (composti con potenza relativa maggiore sulla ricaptazione della serotonina, quali clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina), il disturbo d'ansia generalizzato (venlafaxina) e la fobia sociale (paroxetina). Tuttavia, questi dati richiedono una verifica in studi di potenza e di follow-up adeguati.

Infine, interessanti prospettive per una migliore comprensione delle basi biologiche delle varie sindromi depressive e per una loro terapia mirata sono derivate da alcune osservazioni pre-cliniche e cliniche sul possibile rischio genetico di comparsa di depressione e di alterata risposta agli antidepressivi. Di particolare rilievo è la dimostrazione che i soggetti portatori della variante *short* nel *promoter* del trasportatore di 5-HT presentano, rispetto a quelli con variante *long*, una maggiore vulnerabilità allo stress e allo sviluppo di depressione se esposti ad eventi stressanti durante l'adolescenza, e una minore risposta terapeutica ad alcuni SSRI.

Questo volume riporta la maggior parte delle relazioni presentate nella Tavola Rotonda svoltasi presso l'Istituto Superiore di Sanità. Il lettore troverà nei vari capitoli elementi utili per trarre le proprie conclusioni sui singoli temi trattati e sul dibattito riguardante l'innovatività terapeutica dei nuovi antidepressivi

Filippo Drago, Marino Massotti, e Giorgio Racagni

INDICAZIONI CLINICHE DEGLI SSRI ALTERNATIVE AI DISTURBI DELL'UMORE

Eugenio Aguglia, Davide Carlino, Maurizio De Vanna
UCO di Clinica Psichiatrica, Dipartimento di Scienze Cliniche, Morfologiche e Tecnologiche,
Università degli Studi di Trieste

Introduzione

Da quando nel 1948 la serotonina è stata identificata, il ruolo del sistema serotoninergico nella modulazione dei processi comportamentali è stato ampliato grazie al contributo delle nuove tecniche di biologia molecolare, che hanno permesso di ottenere nuove informazioni sulla fisiologia e sulla farmacologia dei diversi sottotipi di recettori serotoninergici.

Ciò ha permesso di correlare la distribuzione dei recettori serotoninergici a livello corticale e del sistema limbico con diverse funzioni comportamentali quali l'umore, l'ansia, il pensiero, l'arousal, la vigilanza, l'impulsività e l'aggressività, nonché con aspetti psicoorganici, come l'appetito, il sonno, i ritmi circadiani, il dolore, le funzioni neuroendocrine, la cui disregolazione è frequentemente riscontrabile in corso di diverse patologie psichiatriche (1).

D'altra parte, l'ampia distribuzione di recettori serotoninergici pre- e post-sinaptici nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) permette di individuare diversi target su cui indirizzare gli studi di psicofarmacologia progettando così molecole che possono svolgere un ruolo clinicamente significativo in un ampio numero di disturbi psichiatrici (Tabella 1).

Tabella 1. Condizioni cliniche influenzate dall'attività serotoninergica

Disturbi affettivi	Disturbi d'ansia Disturbi del controllo degli impulsi Disturbi della condotta alimentare Disturbi della sfera sessuale Disturbi dello sviluppo Disturbo ossessivo-compulsivo Emesi Mioclonie
Patologie neurodegenerative	Abuso di sostanze Disregolazione dei ritmi circadiani Disregolazione neuroendocrina Disturbi del sonno Disturbi stress-correlati Dolore cronico Schizofrenia Sindrome da crinoidi

A questo proposito, gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI), introdotti nella pratica clinica agli inizi degli anni '80 con l'indicazione del trattamento della depressione, rappresentano una tappa fondamentale della storia della psicofarmacologia. Infatti, il basso profilo di tollerabilità dei triciclici ha spinto i ricercatori a sperimentare nuove molecole.

Inoltre, sono ormai numerose in letteratura le indicazioni circa le relazioni tra serotonina e gli altri sistemi neurotrasmettitoriali e neuropeptidici (2).

È noto che i recettori dell'N-metil-D-aspartato (NMDA) sembrano essere coinvolti nell'indurre l'attivazione di un potenziale post-sinaptico eccitatorio a livello dei neuroni serotoninergici; inoltre, il rilascio attraverso le fibre glutaminergiche di aminoacidi eccitatori (*Excitatory Amino Acid*, EAA), può determinare una doppia azione sui neuroni serotoninergici: da una parte, una diretta stimolazione fasica attraverso i recettori NMDA, dall'altra, una inibizione indiretta attraverso la stimolazione di interneuroni GABAergici: il GABA, infatti, determina l'inibizione del rilascio di serotonina, soprattutto mediante la sua azione sul recettore GABA_A (3-5).

La noradrenalina a livello del *locus coeruleus* stimola con un'azione tonica i neuroni serotoninergici del rafe dorsale.

Se è possibile che la sostanza P faciliti il rilascio di serotonina, l'istamina invece agirebbe negativamente sul suo rilascio, sembra attraverso la mediazione dei recettori H₃ (6). L'acetilcolina sembra aumentare il rilascio di 5-HT a livello prosencefalico, per mezzo della stimolazione dei recettori nicotinici (7).

Infine, l'azione degli oppioidi endogeni sui rispettivi recettori nella regione ippocampale, sembra modulare negativamente il rilascio di serotonina a questo livello (2).

Quindi, è chiaro che gli SSRI possono trovare applicazione non solo nei disturbi depressivi, per i quali sono stati inizialmente indicati, ma anche nella definizione di strategie terapeutiche in favore di pazienti affetti da diverse condizioni cliniche sia di pertinenza strettamente psichiatrica, quali il disturbo di panico, il DOC, la bulimia nervosa, i disturbi di personalità, sia di natura psicoorganica quali, ad esempio, il disturbo disforico premenstruale e le sindromi algiche (Tabella 2).

Tabella 2. Alcune indicazioni cliniche per l'utilizzo degli SSRI

ADHD
Alcolismo
Artrite
Aumento di peso nei fumatori
Autismo
Bulimia nervosa
Comportamenti autoaggressivi
Depressione maggiore
Distimia
Disturbo di personalità <i>borderline</i>
DOC
DOC post-partum
Dolore pelvico cronico
Fobia sociale
Neuropatia diabetica
Obesità diabetica
Onicofagia
Parafilie e disturbi della condotta sessuale
Profilassi dell'emicrania
PTSD
Schizofrenia cronica
Sindrome da depersonalizzazione
Sindrome da dismorfismo corporeo
Sindrome di Prader-Willi
Sindrome di Tourette
Sindrome premenstruale
Tricotillomania

Disturbo da attacco di panico

Gli studi di Klein e Fink del 1962 (8) vengono considerati pionieristici nell'ambito della psicofarmacologia clinica del Disturbo da Attacco di Panico (DAP). Dalle loro ricerche emerse, visti i risultati positivi ottenuti con l'imipramina, la possibilità di utilizzare alcuni TCA (*Tricyclic Anti-depressant*) per ridurre gli attacchi di panico (9). Tra questi sono risultati di particolare efficacia le molecole a prevalente azione serotoninergica, come la clomipramina (10, 11); per questi motivi, e considerando il ruolo della serotonina nella fisiopatologia del DAP (12), con l'introduzione degli SSRI sono state condotte numerose ricerche per valutarne l'efficacia in questo disturbo.

Da un punto di vista psicopatologico, gli SSRI hanno dimostrato di agire determinando una riduzione della frequenza e della gravità dei singoli attacchi, dell'ansia anticipatoria e delle condotte di evitamento agorafobico (9).

Dai risultati di una recente metanalisi di Bakker *et al.* (13) emerge come l'utilizzo degli SSRI nella terapia del DAP è reso anche necessario a motivo di alcuni aspetti psicopatologici dei pazienti. Infatti è nota una particolare intolleranza dei soggetti con DAP agli effetti avversi dei TCA (14): in questo senso, ampia parte della letteratura dimostra una sostanziale superiorità degli SSRI che si correla positivamente anche con il grado di *compliance* e basse quote di *drop-out* (15-17). Bakker non rileva differenze significative tra SSRI e TCA per quanto riguarda il numero di attacchi di panico, l'evitamento agorafobico, la sintomatologia depressiva e il livello d'ansia libera.

Tuttavia è emersa in alcuni studi che la somministrazione di SSRI può essere legata in alcuni casi con una "sindrome da attivazione", caratterizzata da aumento dell'ansia, dell'agitazione e del tremore. Per ridurre la probabilità d'insorgenza di questa sindrome, così come per altri effetti avversi, si propone in letteratura l'utilizzo di basse dosi iniziali e di un successivo aumento progressivo fino al raggiungimento del dosaggio ottimale (18, 19).

Da un punto di vista dimensionale, è emerso che l'attività degli SSRI nel DAP dipende essenzialmente dall'effetto antipánico e ansiolitico, mentre l'azione antidepressiva non sembra svolgere alcun ruolo, come dimostra il fatto che in numerosi studi l'osservazione di un disturbo depressivo in comorbidità costituiva un criterio di esclusione nella scelta dei soggetti da includere nello studio (20,21).

È importante però fare alcune osservazioni a proposito del grado di risposta al placebo negli studi clinici che hanno valutato gli SSRI per il trattamento del DAP (22). Merz *et al.* (23), hanno rilevato una percentuale di risposta al placebo variabile dal 56% e il 58%.

Da quanto emerge da questa breve rassegna, gli SSRI si sono posti come trattamento di prima scelta nel DAP, in quanto a parità di efficacia, risultano meglio tollerati rispetto ai TCA; inoltre a questa strategia di trattamento si può accompagnare l'utilizzo di benzodiazepine, sia in relazione al loro effetto ansiolitico, sia come terapia nel caso insorga una sindrome da attivazione (24).

Infine, visto che sono disponibili solo studi di metanalisi, sono necessari ulteriori ricerche per valutare l'efficacia *head-to-head* dei diversi SSRI

Fobia sociale

Anche se la letteratura ha ampiamente dimostrato l'efficacia clinica degli SSRI nella cura della fobia sociale, non ci sono attualmente studi che permettano di dimostrare la superiorità di una singola molecola all'interno della stessa famiglia né rispetto ad altre classi farmacologiche (9).

Un trial in aperto (25), uno studio condotto in aperto e in parte controllato con placebo (26), e alcuni studi in doppio cieco contro placebo (27-29), di cui due multicentrici (27, 29), rendono la paroxetina uno degli SSRI più studiato: da questi studi emerge che la paroxetina è in grado di ridurre significativamente le principali caratteristiche psicopatologiche del disturbo, quali l'ansia sociale e le condotte di evitamento agorafobico, come dimostrato dai risultati alla CGI-I e alla LSAS.

La paroxetina è risultata superiore al placebo anche nelle misure d'outcome relative alla "funzionalità lavorativa" e alla "vita sociale", due *item* della *Sheenan Disability Inventory* (27-29). Montgomery *et al.* (30) hanno condotto uno studio retrospettivo, nel quale, sulla base dei punteggi alla LSAS, è stata indagata l'efficacia della paroxetina vs placebo nelle forme moderate e severe di fobia sociale. Anche in questo caso, la paroxetina ha dimostrato la sua efficacia, particolarmente nelle forme più gravi della patologia, che si associano ad una più elevata invalidità sul piano relazionale e lavorativo.

Come per il DAP, gli SSRI risultano svolgere la loro azione indipendentemente dalla sintomatologia depressiva, come testimoniato dal fatto che molti studi applicano come criteri di esclusione nella scelta dei soggetti da trattare la comorbidità per disturbi dell'umore (28). Rimane tuttavia controversa la presenza nei campioni indagati di una sintomatologia depressiva sottosoglia o subclinica che possa influenzare in qualche modo la risposta al farmaco (27).

Nonostante l'ottimismo degli studi appena discussi, mancano in realtà dati sull'efficacia terapeutica degli SSRI nei soggetti affetti da fobia sociale generalizzata, che rappresentano i casi di più frequente riscontro, e che richiedono un trattamento protratto in relazione alla grave compromissione della qualità di vita. Le ricerche condotte a questo proposito non prevedono protocolli in cui l'utilizzo degli SSRI venga protratto per più di 12 settimane, ad eccezione di uno studio condotto con paroxetina per circa 22 settimane (26) e da un altro (31) in cui è stata utilizzata la sertralina per 24 settimane. Entrambi gli studi evidenziano la possibilità di utilizzare gli SSRI anche per terapie di mantenimento, permettendo un prolungamento dei benefici ottenuti con una strategia a breve termine, evidenziati nello studio con paroxetina da un minor numero di ricadute.

A proposito dello studio cross-over condotto con sertralina, la riduzione della sintomatologia ottenuta nelle prime 12 settimane di trattamento è stata confermata nel follow-up di alcune settimane successive (31).

È auspicabile comunque che ulteriori studi confermino i risultati appena discussi.

Disturbo post-traumatico da stress

La ricerca di un trattamento efficace del disturbo post-traumatico da stress (*Post-Traumatic Stress Disorder*, PTSD) si è intensificata negli ultimi anni, soprattutto con l'avvento degli SSRI.

Gli SSRI si sono dimostrati piuttosto efficaci nel miglioramento di sintomi che contraddistinguono il PTSD, e in particolare la rievocazione dolorosa del trauma, le condotte di evitamento, l'ipervigilanza, oltre al fatto di possedere, come già indicato precedentemente, un buon profilo di tollerabilità. Non va poi dimenticato che il PTSD viene diagnosticato spesso in

comorbidità con altre patologie psichiatriche quali il DOC (32, 33), il DAP (34), i disturbi dello spettro depressivo, sui quali gli SSRI risultano particolarmente indicati.

In due case-report di veterani di guerra, studiati da Davidson (35) e McDougale (36), viene utilizzata la fluoxetina rispettivamente per 32 e 48 settimane, con una significativa riduzione dell'intrusività e delle condotte di evitamento. Analoghi risultati sono stati ottenuti anche nello studio di Fichner *et al.* (37) che ha permesso di ottenere un riscontro biochimico utilizzando come marker le variazioni del recettore piastrinico della serotonina nei veterani di guerra con l'utilizzo di fluoxetina per 18 mesi.

Un recente lavoro sulla sertralina fa supporre un suo possibile utilizzo nel trattamento del PTSD (38).

Un possibile *bias* può comunque essere rappresentato dalle modalità di reclutamento dei pazienti da includere negli studi: si tratta infatti spesso di popolazioni costituite da reduci di guerra, che notoriamente risultano più resistenti al trattamento psicofarmacologico, nonché, a proposito dei tassi di *drop-out*, e con scarsa *compliance* (39, 40). La generalizzazione dei risultati ottenuti studiando questo tipo di pazienti non risulta, perciò, pienamente corretta. Ecco perché negli ultimi anni si cerca di attuare un numero maggiore di studi su civili affetti da PTSD.

Marshall *et al.* (41) riportano nel loro studio una riduzione dell'arousal e dell'avoidance dopo le prime 8 settimane di trattamento con paroxetina e un miglioramento nella rievocazione dei sintomi dopo 12 settimane. Analoghi risultati sono stati ottenuti per altri SSRI, come fluoxetina e sertralina.

Infine, una metanalisi di sei trial controllati (42) dimostrano una correlazione tra valore dell'attività serotoninergica e risposta al trattamento con SSRI.

Disturbo d'ansia generalizzato

Da tempo gli SSRI vengono utilizzati nella pratica clinica in alcuni disturbi d'ansia come farmaci di prima scelta; tuttavia solo recenti studi evidenziano il ruolo di questi farmaci anche nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzato (*Generalized Anxiety Disorder, GAD*) (43).

Zohar *et al.* (44) hanno condotto una *review* in cui veniva valutato l'utilizzo degli SSRI nel GAD: gli Autori osservano come, stando alla letteratura, paroxetina, imipramina e 2-clordemetildiazepam sono efficaci, permettendo un significativo miglioramento della sintomatologia in circa 2/3 dei pazienti.

Il 2-clordesmetildiazepam sembra essere più efficace nelle prime tre settimane di trattamento e soprattutto a carico delle manifestazioni somatiche; imipramina e paroxetina agiscono dopo 4 settimane permettendo un miglioramento clinico più significativo e si sono dimostrate efficaci in particolare sulla dimensione psichica dell'ansia (43).

Sono stati condotti altri tre studi controllati *vs* placebo sull'impiego della paroxetina nel GAD (45-47), con risultati sovrapponibili: la paroxetina in dosi variabile tra i 20 e i 50 mg/die determina un significativo miglioramento della componente ansiosa dopo 6-8 settimane di trattamento sia a dosi fisse che variabili.

Disturbo disforico premestruale

Una significativa riduzione dei livelli plasmatici di serotonina durante gli ultimi dieci giorni del ciclo mestruale e un incremento della sintomatologia dopo deplezione di triptofano,

evidenziati in un gruppo di pazienti affette da disturbo disforico premenstruale, supportano la tesi di una disregolazione del sistema serotoninergico come momento etiopatogenetico fondamentale del disturbo disforico premenstruale (1). A questo proposito esistono numerose evidenze in letteratura dell'influenza degli ormoni gonadici steroidei e carico del sistema serotoninergico.

Gli SSRI sono attualmente considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento di tale sintomatologia. Mentre diversi studi in passato indicavano la necessità di somministrare gli SSRI in maniera continuativa, più recentemente Wikander *et al.* (48) ha suggerito la possibilità di una somministrazione discontinua solo durante la fase luteinica del ciclo mestruale, permettendo alle pazienti un intervento più economico e ben tollerato.

A tale proposito sono stati condotti studi sull'utilizzo durante la fase luteinica di fluoxetina, sertralina, paroxetina e citalopram, tutti risultati efficaci nel ridurre la sintomatologia premenstruale. La risposta alla terapia si rende clinicamente evidente entro un mese dall'inizio del trattamento e già a basse dosi: 10-20 mg/die di fluoxetina (49, 50) o 50-100 mg/die di sertralina (51) permettono frequentemente di migliorare sintomatologia premenstruale.

L'efficacia degli SSRI è stata riportata non solo sui sintomi depressivi, ma anche sulla componente somatica e comportamentale. In uno studio in doppio cieco controllato vs placebo, sertralina alla dose di 50 mg/die, somministrato nella sola fase lutenica del ciclo mestruale, è risultata efficace nel migliorare non solo i sintomi psichici, ma anche i disturbi fisici e il comportamento (51).

Le donne, la cui sintomatologia premenstruale interferisce significativamente sulla qualità di vita, possono contare sul possibile giovamento offerto da un intervento terapeutico in grado di agire sul disagio psichico e fisico senza interferire sul delicato equilibrio degli ormoni gonadici.

Disturbi dello spettro ossessivo

Disturbo ossessivo-compulsivo

Negli anni sessanta sono stati condotti dei trial clinici per valutare l'efficacia della clomipramina in pazienti che presentavano in comorbidità disturbi depressivi e Disturbi Ossessivo-Compulsivi (DOC) (52). In questi studi la clomipramina ha dimostrato una sostanziale superiorità rispetto ad altri TCA. Questi studi furono poi confermati da ricerche successive che portarono alla formulazione dell'ipotesi serotoninergica del DOC (53-58).

Con l'avvento degli SSRI e in virtù del loro profilo di tollerabilità, sono state condotte molte ricerche per definire il ruolo di queste molecole nel trattamento del DOC. Il primo SSRI ad essere stato indagato è stata la fluoxetina (59). In due studi multicentrici placebo-controllati su 355 pazienti, la fluoxetina ha dimostrato di essere superiore al placebo con un dosaggio di 40-60 mg/die (60, 61). La fluoxetina è stata anche approvata negli Stati Uniti dalla FDA per il trattamento del DOC (62). Allo stesso modo, Greist *et al.* (63) riportano nella loro ricerca condotta su 324 pazienti per 12 settimane come anche la sertralina sia superiore al placebo alle dosi di 50-200 mg/die. Curiosamente, con il dosaggio di 100 mg/die è stato ottenuto un alto tasso di *drop-out* pari al 33%.

Altri studi multicentrici, placebo controllati, hanno dimostrato la superiorità anche della fluvoxamina (64) e della paroxetina (65) rispetto al placebo alle dosi rispettivamente di 100-300 mg/die e di 40-60 mg/die. Inoltre, negli studi a lungo termine, pare che la paroxetina sia in grado di mantenere la propria efficacia e prevenire così delle ricadute per un periodo pari ad un anno (65).

Il citalopram, pur essendo il più selettivo degli SSRI, non è stato ancora approvato dalla FDA per il trattamento del DOC (66). Koponen *et al.* (67), hanno condotto uno studio pilota della durata di 24 settimane dimostrando un miglioramento alla Y-BOCS superiore al 50% nel 76% dei pazienti trattati; il dosaggio utilizzato era di 40-60 mg/die.

Altri due studi non hanno poi riscontrato differenze significative rispetto alla fluvoxamina e alla paroxetina in termini di efficacia (68, 69).

Tuttavia sono state condotte due metanalisi (70, 71) degli studi condotti con clomipramina e SSRI vs placebo. In entrambi i casi la percentuale di miglioramento con clomipramina rispetto alla fluoxetina, fluvoxamina e alla sertralina è risultata superiore. Tuttavia questi risultati devono essere considerati con cautela alla luce delle difficoltà metodologiche riscontrabili nel condurre una metanalisi.

Un aspetto di particolare importanza riguarda i casi di “DOC farmaco-resistente”: è noto infatti che dal 40 al 60% dei pazienti non è responsivo al trattamento con SSRI e che spesso non si ha una completa remissione della sintomatologia (72). È stato proposto di definire i pazienti resistenti al trattamento quando non si osserva un significativo miglioramento della sintomatologia dopo il trattamento con 2 SSRI o con clomipramina, con un dosaggio appropriato, per un periodo di 10-12 settimane (73). In questi casi devono essere valutate delle possibili alternative e cioè lo *switch* ad un altro SSRI o delle strategie di augmentation.

Mentre scarsi risultati sono stati ottenuti con il litio e il buspirone (74,75), migliore fortuna hanno ottenuto le associazioni con un altro SSRI o con clomipramina (76). Tra gli antipsicotici, i farmaci maggiormente studiati comprendono la pimozide (77), l’aloperidolo (73) e il risperidone (79, 80).

Di particolare importanza assume poi il trattamento a lungo termine sul quale però esistono scarsi studi: infatti mentre sia le linee guida americane (81) che italiane (73) raccomandano di protrarre il trattamento per un periodo di 1-2 anni, pochi studi valutanti l’efficacia degli SSRI ma anche della clomipramina superano le 20 settimane (53, 82). Gli studi americani su cui si basano le suddette linee guida, consigliano durante la fase di stabilizzazione, di mantenere il dosaggio utilizzato in fase acuta, mentre due studi italiani (83, 84), dopo un periodo di 2-3 settimane dalla remissione della sintomatologia acuta, propongono di ridurre della metà la dose somministrata.

In conclusione, è ormai accertata l’efficacia della clomipramina nel trattamento del DOC; pur rimanendo dei dubbi a proposito della pari efficacia degli SSRI, tuttavia la necessità di instaurare spesso una terapia di mantenimento, rendono queste molecole particolarmente utili in considerazione del loro profilo di tollerabilità, soprattutto in riferimento agli effetti collaterali di tipo anticolinergico.

Dismorfofobia

Risalgono al 1989 (85) e al 1992 (86) i primi due studi che hanno valutato l’efficacia della clomipramina nel trattamento del disturbo da dismorfismo corporeo. Tuttavia attualmente vengono utilizzati soprattutto gli SSRI, a supporto dei quali è possibile reperire in letteratura *case-report* e studi in aperto (86-88). Nella *review* del 1996 di Phillips (88) vengono analizzati gli studi inerenti le diverse strategie psicofarmacologiche dimostrando la superiorità degli SSRI rispetto a IMAO (Inibitori delle Monoaminossidasi), TCA e neurolettici. Lo stesso Autore, sulla base delle proprie osservazioni, consiglia un periodo di trattamento non inferiore alle 12 settimane al dosaggio massimo tollerato prima di considerare il paziente resistente al trattamento. In questo caso esistono diversi studi in letteratura circa la possibilità di attuare interventi di *augmentation* con clomipramina, buspirone o un altro SSRI. L’efficacia del trattamento si attua verso l’eccessiva preoccupazione nei confronti del supposto difetto, il

funzionamento sociale, i comportamenti di controllo e di osservazione allo specchio, lo *skin picking* (87). A proposito di quest'ultimo disturbo non è possibile reperire in letteratura delle linee guida per trattamenti farmacologici efficaci. Al momento si hanno a disposizione solo pochi trial clinici e singoli *case-report* (89).

Ipocondria

L'appartenenza dell'ipocondria ai disturbi dello spettro ossessivo è giustificato sul piano psicopatologico dal riscontro di pensieri intrusivi riguardo possibili patologie, dal dubbio circa le modalità con cui sono stati descritti segni e sintomi al medico, dall'incertezza sull'attendibilità dei risultati delle indagini laboratoristiche e strumentali, dall'attenzione compulsiva verso il proprio corpo e verso le normali funzioni organiche (90).

Due *case-report* (90, 91) e uno studio in aperto di 12 settimane condotto da Fallon *et al.* (92), documentano l'efficacia della fluoxetina indipendentemente dal livello di insight dimostrato dai pazienti. Perkins (93) ritiene utile il trattamento con SSRI anche per le forme deliranti: sulla base dei dati presenti in letteratura (94, 95), Perkins propone gli SSRI come trattamento di prima scelta in virtù del basso profilo di effetti avversi. Va ricordato, comunque, che la fluoxetina non dovrebbe essere utilizzata in associazione con un antipsicotico poiché, inibendo il citocromo CYP2D6, aumenterebbe i livelli plasmatici dell'antipsicotico determinando agitazione, acatisia, aumento dell'impulsività; pertanto in corso di strategie di augmentation è opportuno considerare l'utilizzo della sertralina e del citalopram.

Acquisto compulsivo

L'acquisto compulsivo è parzialmente sovrapponibile sul piano psicopatologico a quello ossessivo. Infatti, il comportamento appare ritualizzato, anche se, almeno inizialmente, non presenta le caratteristiche dell'involontarietà e dell'egodistonia tipiche dei pazienti ossessivi (88). In virtù di queste osservazioni, Black *et al.* (96) hanno somministrato dosi crescenti di fluvoxamina (fino a 300 mg/die) per 9 settimane a 10 pazienti che non soddisfacevano i criteri diagnostici per Depressione Maggiore. Nove dei 10 soggetti hanno manifestato una notevole riduzione della polarizzazione del pensiero sull'acquisto, del tempo e del denaro speso.

Tricotillomania

Le basi neurobiologiche della tricotillomania, come nel caso del DOC, spiegano l'etiopatogenesi del disturbo con una disfunzione principalmente a carico del sistema serotoninergico. Gli SSRI sono attualmente i farmaci più utilizzati in questa patologia. Tuttavia dalla letteratura si evincono delle contraddizioni tra i risultati di due studi in doppio cieco crossover con placebo e fluoxetina (97, 98) che non evidenziano differenze significative e altri due trial in aperto (99, 100), condotti per brevi periodi e a favore della fluoxetina. Il potenziamento con bloccanti della dopamina può giocare un ruolo importante nei casi resistenti alla terapia. Ad esempio, la pimozide in aggiunta alla clomipramina o fluoxetina, determina una significativa riduzione dei sintomi (101).

Gioco d'azzardo patologico

Studi neurobiologici su modelli sperimentali hanno valutato la relazione esistente tra impulsività e disregolazione del sistema serotonergico, evidenziata da una bassa attività delle monoaminossidasi piastriniche in tutti i soggetti impulsivi e nei giocatori patologici (102). Inoltre, per quanto i dati a disposizione richiedano ulteriori conferme, nel liquido cefalorachidiano è possibile dimostrare una riduzione dell'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA), un metabolita della serotonina (103, 104).

Gli studi sulla farmacoterapia del gambling sono scarsi. Hollander *et al.* nel 1992 hanno pubblicato un caso clinico in cui è prospettata la possibile efficacia della clomipramina (105). De Caria, Hollander *et al.*, nel 1998 (106) hanno condotto uno studio di 8 settimane per valutare efficacia e tollerabilità della fluvoxamina. Dei 16 pazienti reclutati, 10 hanno terminato lo studio; di questi 7 hanno dimostrato una significativa riduzione dell'impulso a giocare.

Abuso di sostanze

Cocaina

Esperimenti condotti in passato su animali spiegano l'importanza della dopamina del sistema mesolimbico nella patogenesi della dipendenza da cocaina (107).

Più recentemente sono, però, emerse nuove evidenze a favore del ruolo della serotonina nel modulare i meccanismi di rinforzo della cocaina, la quale, a sua volta, interferisce sul sistema serotonergico in due tempi (108, 109). In fase acuta la cocaina interviene sui trasportatori della serotonina inducendo un aumento della concentrazione della stessa nello spazio sinaptico (110). Questo meccanismo agisce come *trigger* per l'innescare di meccanismi di feedback che andranno ad inibire il rilascio di serotonina dalle cellule del *rafe* dorsale e a sopprimere la biosintesi della serotonina (111).

E è proprio sulla base di questo meccanismo che è spiegato l'effetto "cocaino-simile" della fluoxetina, che sembra quindi poter svolgere un importante ruolo nel ridurre il *craving* e l'assunzione stessa della cocaina (110). L'effetto sull'appetizione e sul *craving* sembra si possa realizzare alle dosi di 20-40 mg/die (112).

Dagli stessi studi condotti emerge però anche che l'efficacia contro il *craving* si esaurirebbe in circa 2-4 settimane, molto probabilmente con l'induzione di un processo di tolleranza. Rimane il fatto che l'utilizzo di antidepressivi in questi casi sembra permettere una riduzione dello status anedonico, conseguenza che spesso è riscontrabile negli abusatori cronici (110).

Per quanto riguarda gli aspetti metodologici, è opportuno valutare i criteri di inclusione, poiché è possibile che i pazienti presentino una doppia diagnosi per disturbi affettivi con il rischio di instaurare una condizione di mania o di rapido-ciclicità (110, 112, 113).

Alcol

I primi studi sull'influenza della serotonina sul consumo d'alcol risalgono al 1960 quando Myers e Veale (114), in contraddizione con i dati più recenti della letteratura, evidenziarono come l'inibizione della sintesi serotonergica, mediata dalla p-clorofenilalanina, riduceva l'appetizione verso alcol. Oggi è noto invece che una diminuzione dell'attività serotonergica, attraverso l'inibizione della sintesi di serotonina con l'utilizzo di antagonisti postsinaptici, aumenta l'assunzione di alcol (110).

Uno studio condotto presso il *National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism* di Bethesda (115) ha dimostrato che gli alcolisti presentano una *down-regulation* dei siti di legame per la paroxetina nella regione ippocampale: non è chiaro però se questo fenomeno è dovuto ad una predisposizione genetica o dipende dal consumo cronico di alcolici.

È possibile un meccanismo di amplificazione di un primitivo danno geneticamente indotto, poiché si suppone che l'assunzione di alcol permetta un aumento della disponibilità di 5-HT e 5-HIAA, i cui livelli sono abnormemente ridotti proprio su base genetica; quando si abbasseranno in un secondo momento i livelli delle due molecole, nel paziente aumenterà nuovamente l'appetizione verso l'alcol (110).

È noto come gli SSRI siano le molecole maggiormente rappresentative nel trattamento dell'alcolismo: tra queste, la fluoxetina è una delle più studiate. Alla dose di 60-80 mg/die è in grado infatti di diminuire il desiderio e il consumo di alcol (116, 117), in assenza di un contemporaneo ed eccessivo introito di acqua, fenomeno che spesso si verifica con altri SSRI. La fluoxetina è inoltre efficace nel trattamento dell'alcolismo in presenza di altre patologie psichiatriche in comorbidità come i disturbi depressivi (118); non sembra invece in grado di ridurre il numero di ricadute (119).

Anche il citalopram alle dosi di 40 mg ha dimostrato di essere una valida opportunità in questi pazienti oltre al fatto che sembra essere efficace anche nel ridurre il craving (120, 121).

A proposito della fluvoxamina, i dati in letteratura sono contraddittori. Questa molecola è risultata efficace nei casi di astinenza da alcol alle dosi di 150 mg/die; tuttavia gli studi sottolineano come il suo utilizzo sembra vincolato dall'alto tasso di *drop-out* (122). Vengono indicati alcuni miglioramenti nei disturbi mnesici che si riscontrano spesso negli abusatori cronici (123).

In letteratura sono stati poi riportati casi di depressione associata all'astinenza da alcol che hanno trovato giovamento dal trattamento con 100 mg/die di sertralina (124).

L'utilizzo degli SSRI nella patologia da abuso d'alcol, per quanto supportato da numerosi studi, richiede ulteriori approfondimenti per la poter quantificare l'influenza dell'effetto placebo nella risposta al trattamento (125). Va ricordato infine, che la terapia con SSRI non deve essere sospesa bruscamente e va posta particolare attenzione poi al rischio di instaurare una terapia sottodosata.

MDMA (ecstasy)

Presso l'*American College of Neuropsychopharmacology* di New York è stata condotta una ricerca nel 2000 (126) che ha valutato gli effetti di un pre-trattamento con 40 mg di citalopram *ev* su una popolazione di 16 volontari sani, ai quali venivano somministrati 1,5 mg/kg *per os* di MDMA. Le conclusioni a cui sono giunti gli Autori indicano che buona parte degli effetti psicopatologici indotti dal MDMA possono essere prevenuti e/o attenuati dal citalopram, il quale agirebbe o come inibitore competitivo con l'ecstasy per i siti di *reuptake* della serotonina o come bloccante il flusso di 5-HT attraverso i *carrier* nello spazio extracellulare. Il fatto che comunque non tutti gli effetti del MDMA vengano prevenuti dal citalopram, premette di ipotizzare che l'ecstasy interagisce anche con altri neurotrasmettitori come la dopamina (127) e la noradrenalina (128).

Disturbi del comportamento alimentare

Recenti dati indicano come esista una vulnerabilità biologica e genetica che contribuisce all'insorgenza sia dell'anoressia che della bulimia nervosa. Inoltre sono state documentate diverse alterazioni neuroendocrine e neurotrasmettitoriali stato dipendenti, che tendono a normalizzarsi con la remissione della sintomatologia.

Studi neurochimici hanno riscontrato in pazienti con diagnosi di anoressia nervosa elevati livelli liquorali di acido 5-idrossi-indoloacetico (5-HIAA, metabolita della serotonina), che sembra persistere anche dopo molto tempo che il peso si è ristabilito. Considerando il ruolo della 5-HT nella regolazione della condotta alimentare (sembra infatti che la serotonina costituisca un segnale fisiologico di sazietà), si suppone che l'iperattività del sistema serotoninergico possa agire come concausa nell'anoressia nervosa (129).

Anche per la bulimia è stata ipotizzata una disfunzione del sistema serotoninergico: è dimostrato una ridotta risposta della prolattina alla somministrazione sia di L-triptofano, precursore della serotonina, sia di m-clorofenilpiperazina, agonista dei recettori serotoninergici postsinaptici, suggerendo che le pazienti bulimiche potrebbero avere una ridotta attività serotoninergica (129). La soppressione del comportamento alimentare indotta da un aumento della trasmissione serotoninergica è apparentemente mediata da recettori 5-HT₂ e 5-HT_{1A}, mentre i recettori 5-HT_{1B} hanno l'azione opposta (129).

Nonostante i risultati ottenuti dagli studi di neuropsicoendocrinologia sul ruolo della serotonina nei disturbi della condotta alimentare, i dati ottenuti dagli studi clinici rimangono controversi (130). Secondo le ricerche di Ferguson *et al.* (131) e di Kaye *et al.* (132), gli SSRI non risultano efficaci nei soggetti affetti da anoressia nervosa fortemente malnutriti e sottopeso. Molto probabilmente ciò dipende da un inadeguato apporto dietetico di nutrienti essenziali per la sintesi della serotonina. Infatti, con il raggiungimento di una condizione nutrizionale e ponderale adeguata, la fluoxetina è risultata efficace nel ridurre l'alto tasso di ricadute osservato nei pazienti anoressici. Numerosi studi comunque indicano che gli SSRI non possono essere utilizzati per interventi a medio e lungo termine, anche in concomitanza di una terapia cognitivo-comportamentale (133-136). Va precisato che gli SSRI devono comunque essere utilizzati con cautela nei casi di anoressia nervosa di tipo restrittivo in relazione all'attività della serotonina sul centro della sazietà a livello ipotalamico (1).

Gli SSRI invece sembrano più indicati nei casi di anoressia nervosa con abbuffate e condotte di eliminazione in quanto efficace nel ridurre le condotte di binge eating. Infatti, dallo studio di Frank *et al.* (137) emerge l'efficacia della sertralina in cinque pazienti che hanno dimostrato un miglioramento dello stato ponderale e una riduzione delle condotte alimentari deviate.

Maggior chiarezza esiste a proposito della bulimia nervosa: l'utilizzo di antidepressivi è correlato con la riduzione degli episodi di vomito e di abbuffate. L'efficacia degli SSRI in questo tipo di disturbi sembra essere indipendente dalla loro azione antidepressiva anche se ulteriori ricerche sono necessarie vista l'alta percentuale di pazienti che mostrano comorbidità per disturbi dell'umore.

Michell *et al.* (138) evidenziano la superiorità della fluoxetina rispetto al placebo ma nel contempo la minor efficacia rispetto alla psicoterapia cognitivo-comportamentale. Sempre secondo lo stesso Autore, i risultati migliori si sono ottenuti con il trattamento combinato. La fluoxetina è anche l'unico antidepressivo ad essere stato approvato dalla *Food and Drug Administration* per il trattamento della bulimia nervosa.

Come per l'anoressia, anche per la bulimia nervosa l'efficacia clinica si riduce nel trattamento a medio e lungo termine con il ripresentarsi delle condotte di eliminazione e di binge-eating.

Allo stato attuale non esistono evidenze di una differenza significativa per quanto attiene all'efficacia clinica tra le diverse classi di antidepressivi.

Disturbo *borderline* di personalità

Un considerevole numero di studi (139-141) sottolinea il sistema serotonergico possa rappresentare un bersaglio della terapia psicofarmacologica in pazienti affetti da disturbo *borderline* di personalità visto il ruolo che ricopre nel determinismo di alcune dimensioni psicopatologiche quali l'impulsività, l'aggressività e i comportamenti suicidari.

Inoltre diversi studi in aperto (142-147), anche se effettuati su campioni ridotti, indicano l'impiego degli SSRI come possibile trattamento di scelta per i disturbi di personalità. Salzman *et al.* (148) hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato che ha coinvolto 14 femmine e 8 maschi affetti da disturbi *borderline* di personalità non confermando i risultati ottenuti con gli studi in aperto, soprattutto in considerazione dell'elevata risposta al placebo dimostrata dai pazienti. In un altro studio randomizzato (149), in doppio cieco di 12 settimane i risultati positivi ottenuti devono comunque essere interpretati con cautela visto l'alto tasso di *drop-out*, pari al 43%.

Nonostante questi risultati contraddittori alcuni Autori (150, 151) consigliano l'impiego degli SSRI in pazienti *borderline* per poter intervenire sulla labilità affettiva, sull'impulsività e sull'aggressività. Questa strategia è stata inoltre inclusa nelle linee guida della American Psychiatric Association (APA) per il trattamento del disturbo *borderline* di personalità (152). Inoltre, i pazienti *borderline* presentano in asse I diverse patologie quali ad esempio disturbi dell'umore, disturbi d'ansia (in particolare il PTSD), disturbi della condotta alimentare e di abuso di sostanze (153).

Quindi il fatto che molti studi utilizzino tra i criteri di esclusione la comorbidità con depressione maggiore, non permette di escludere che i risultati positivi ottenuti con gli SSRI nei pazienti *borderline* siano indipendenti dai disturbi d'ansia e dell'alimentazione spesso presenti in comorbidità (154-156). D'altra parte l'utilizzo di criteri di inclusione/esclusione eccessivamente rigorosi implica la selezione di pazienti affetti da patologia di grado lieve.

Inoltre possono esistere delle differenze di genere nella risposta al farmaco. Rinne *et al.* (157) hanno condotto infatti uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato in cui veniva somministrata fluvoxamina a 38 femmine *borderline*. La fluvoxamina ha ridotto significativamente i repentini cambiamenti d'umore ma non si è dimostrata efficace nel ridurre l'impulsività e l'aggressività. È probabile che queste due variabili psicopatologiche abbiano una diversa suscettibilità sesso-specifica.

La farmacoterapia del disturbo di personalità *borderline* risulta quindi alquanto complessa: è auspicabile che in futuro vengano effettuati un maggior numero di studi in doppio cieco controllati con placebo, si utilizzino campioni di pazienti più ampi, vengano effettuati studi di follow-up che permettano di ottenere indicazioni sulla terapia di mantenimento e vengano utilizzati strumenti per la valutazione psicometrica più specifici (158).

Terapia della schizofrenia

Sono stati condotti degli studi che hanno dimostrato la possibilità da parte degli SSRI di intervenire efficacemente sui sintomi negativi, sull'impulsività e sulla depressione nella schizofrenia, ovviamente in associazione con un antipsicotico (159-161). Tuttavia, va

considerato che il meccanismo d'azione recettoriale degli SSRI, che si traduce in un potenziamento dell'attività serotoninergica, sembra contraddire l'azione terapeutica degli antipsicotici atipici (162). Goff *et al.* spiegano questo fatto alla luce della complessità e della molteplicità dei recettori serotoninergici (163).

In letteratura sono desumibili una serie di ipotesi sulle modalità con cui gli SSRI esplicano la loro azione sulla sintomatologia schizofrenica (162). È possibile un'interazione a livello microsomiale epatico come accade per la fluoxetina che inibisce competitivamente il citocromo CYP2D6 o la fluvoxamina, inibitore degli isoenzimi CYP1A2 e CYP3A4; questo effetto si tradurrebbe in un innalzamento dei livelli plasmatici dell'antipsicotico. Alternativamente è possibile che gli SSRI agiscano sia attraverso una regolazione dell'attività dopaminergica, in considerazione della stretta correlazione tra le due vie, sia in maniera antidepressiva riducendo i livelli d'ansia, di depressione e d'ostilità.

Lo stesso Goff ipotizza una primitiva disregolazione del sistema serotoninergico in un sottogruppo di pazienti resistenti al trattamento con neurolettici.

In questi casi gli Autori suggeriscono l'utilizzo degli SSRI in regime di augmentation con neurolettici tipici sulla base di un loro studio pilota sulla fluoxetina. Il fatto che i pazienti rispondevano alla terapia con fluoxetina mostrassero degli *item* depressivi potrebbe suggerire che l'efficacia del farmaco fosse dovuta ad un suo effetto antidepressivo non specifico. Tuttavia, fanno notare gli Autori, nessuno dei pazienti inclusi nello studio soddisfaceva i criteri diagnostici per la depressione maggiore o minore, e inoltre i pazienti rispondevano altrettanto bene al trattamento dei sintomi non depressivi come le allucinazioni uditive e i deliri.

SSRI e disturbi comportamentali nella demenza

La presenza di disturbi comportamentali nel corso delle diverse forme di demenza è stimata oltre il 90% rappresentando uno dei problemi più importanti dal punto di vista sia neuropsicofarmacologico sia socio-assistenziale per il *caregiver* (164). Si tratta di sintomi caratterizzati da alterazioni della sfera percettiva, del contenuto del pensiero, dell'umore e del comportamento che si manifestano nei pazienti affetti da demenza.

Tra i disturbi comportamentali vanno annoverati l'aggressività fisica e verbale, l'agitazione psicomotoria, le urla, il vagabondaggio, la disinibizione sessuale, l'affaccendamento afinalistico, l'imprecazione, le domande ripetitive (164). I disturbi psichici includono ansia, riduzione del tono dell'umore, allucinazioni e deliri.

A proposito dell'etiopatogenesi dei *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia* (BPSD), la teoria di un deficit colinergico nella malattia di Alzheimer è stata ampliata vagliando le interazioni del sistema colinergico con quello monaminergico. Per quanto riguarda i BPSD, particolare attenzione è stata rivolta alla noradrenalina e alla serotonina (165).

I neuroni noradrenergici del locus coeruleus in seguito al danno anatomopatologico tipico della malattia di Alzheimer, sono ridotti con conseguente riduzione della stimolazione noradrenergica a livello della neocorteccia. Inoltre la riduzione nel liquido cefalorachidiano dei metaboliti della 5-HT, effetto della perdita di cellule e formazione di gomitoli nel nucleo del rafe e della perdita dei recettori serotoninergici 5-HT₁ e 5-HT₂, determinano lo sviluppo di sintomi depressivi (166).

Sono stati condotti diversi studi in doppio cieco, controllati *vs* placebo che hanno dimostrato una sostanziale superiorità dei TCA e degli SSRI (particolare fluoxetina e sertralina) rispetto al placebo (167). Anche nei recenti lavori in aperto, citalopram e sertralina hanno dimostrato di migliorare i disturbi comportamentali in corso di demenza (168, 169).

Per quanto i soggetti anziani in trattamento con SSRI debbano essere attentamente monitorati (è possibile infatti l'insorgenza di iponatremia, effetti extrapiramidali, bradicardia, perdita di appetito e di peso, manifestazioni emorragiche), gli SSRI sono comunque indicati come trattamento di prima scelta per diversi motivi (170):

- la possibilità di una monosomministrazione giornaliera;
- l'assenza di ipotensione ortostatica;
- l'assenza di tossicità cardiaca;
- gli effetti anticolinergici trascurabili;
- la sicurezza in overdose.

Rimane controverso se il miglioramento osservato nei BPSD mediante uso di SSRI è un effetto indiretto conseguente all'effetto antidepressivo degli stessi. Sono necessari quindi ulteriori studi controllati, tenendo anche in considerazione la frequente adozione di strategie di augmentation con antipsicotici atipici.

Sindromi algiche

La sindrome fibromialgica primaria è una forma di reumatismo non articolare. Essa è caratterizzata da dolore cronico e rigidità, algie diffuse e localizzate e da vari sintomi extramuscolari e scheletrici (171).

Negli ultimi anni, molti di questi sintomi sono stati attentamente studiati. Molti autori hanno sottolineato l'alta incidenza di disturbi di ordine psicologico in pazienti affetti da sindrome fibromialgica primaria; mentre altri hanno dimostrato che l'incidenza di disturbi di tipo emozionale in questi pazienti non differisce significativamente da quelli affetti da altre forme di dolore cronico (172-174).

Nella terapia di questa sindrome numerosi autori hanno proposto l'utilizzo di farmaci antidepressivi (175-177). Purtroppo alcuni lavori clinici controllati con antidepressivi hanno mostrato effetti contrastanti con grande variabilità delle risposte del dolore e dei sintomi al farmaco somministrato (176). Infatti si sono evidenziati a volte benefici statisticamente significativi, a volte miglioramenti modesti della sintomatologia.

Geller *et al.* (178) riporta il caso di una paziente affetta da sindrome fibromialgica primaria in cui la somministrazione di fluoxetina aveva portato ad una rapida scomparsa dei sintomi. Anche De Vanna *et al.* (179) hanno ottenuto una riduzione del numero dei tender points e del dolore percepito dai pazienti alla compressione in uno studio in doppio cieco con fluoxetina.

Ad ogni modo non sono state osservate modificazioni significative del tono dell'umore e dei livelli d'ansia. Come già in precedenza testimoniato da altri studi (180, 181), questo fenomeno potrebbe essere riferito ad un'azione analgesica diretta della fluoxetina, capace di incrementare il rilascio di beta-endorfina.

Sono necessari tuttavia ulteriori studi per evidenziare se il ruolo svolto dagli SSRI nel trattamento della sintomatologia algica possa essere indirettamente correlato con il miglioramento delle patologie che frequentemente si trovano in associazione con queste sindromi, e in particolare la depressione, i disturbi somatoformi e i disturbi da conversione.

Conclusioni

Sulla base dell'esperienza derivata dagli studi di psicofarmacologia clinica sugli SSRI, vi è un accordo pressoché unanime a proposito dei profili di efficacia e di tollerabilità di questi

farmaci rispetto ai triciclici: non sembrano infatti emergere differenze significative nelle valutazioni psicometriche dopo il trattamento con entrambe le classi farmacologiche; invece, per quanto riguarda la comparsa di effetti collaterali, anche se sembra plausibile la superiorità degli SSRI, permangono delle perplessità, poiché la percentuale di *drop-out* non sembra essere un indicatore significativo.

Dagli studi di farmacoeconomia emerge inoltre, una sostanziale sovrapposibilità tra triciclici e SSRI. Gli SSRI però, rispetto ai TCA, evidenziano la possibilità di un più ampio utilizzo alternativo ai disturbi dell'umore, che deriva dalla modulazione positiva di queste molecole su aspetti clinici dimensionali che interessano trasversalmente diversi disturbi psichiatrici (tab. 2). Ciò ha reso possibile il loro utilizzo anche in patologie un tempo di pertinenza psicodinamica o comunque resistenti al trattamento farmacologico, come il DOC, contribuendo alla riduzione dello stigma e offrendo nuove opportunità e speranze ai pazienti.

È ormai palese la disomogeneità all'interno di questa stessa classe farmacologica. Infatti, anche se i diversi SSRI hanno in comune le stesse caratteristiche farmacodinamiche e un analogo profilo di efficacia e sicurezza, il loro utilizzo nella pratica clinica e gli studi osservazionali hanno però evidenziato un'ampia variabilità individuale nella risposta alle diverse molecole, che, con tutta probabilità, le caratteristiche metodologiche degli ampi trials clinici non permettono di evidenziare. Ad esempio, come abbiamo avuto modo di dimostrare, la paroxetina sembra più efficace degli altri SSRI nel disturbo di panico, mentre la fluvoxamina esercita un'efficace azione antiossessiva.

Sono necessari quindi ulteriori studi head-to-head e approfondimenti di carattere biochimico per poter specificare con maggior precisione le indicazioni cliniche degli SSRI e le ragioni di questa variabilità: esistono infatti prove che gli SSRI non esercitano il loro meccanismo d'azione primario esclusivamente sul trasportatore della serotonina, ma, in maniera differenziale, anche su altri recettori, su diversi enzimi. Va ricordato inoltre che, per quanto non se ne conosca ancora il peso clinico, le diverse molecole si differenziano nella modulazione secondaria di diversi sistemi recettoriali.

Per questi motivi, è opinione degli autori che il futuro della psicofarmacologia clinica sia vincolato all'introduzione della biologia molecolare nello studio della psicopatologia. Assumendo infatti come concetto fondamentale che non esiste un'unica sequenza del genoma umano, ma che ogni individuo ha un genoma unico, il passo successivo, una volta identificati i geni, sarà la comprensione del loro funzionamento, compito svolto dalla genomica funzionale, la nuova area di ricerca dell'era post-genomica, che comprende tre discipline, la manipolazione genica, i profili di espressione e la proteomica, le quali permetteranno di evidenziare il ruolo dell'assetto genetico nel determinare la vulnerabilità alle malattie, le reciproche interazioni tra geni e ambiente e la risposta al farmaco nelle diverse fasi della malattia.

Bibliografia

1. Rocca P. (2003). Agonisti prevalenti o selettivi del sistema serotoninergico. In "Farmacoterapia psichiatrica", ITIP Istituto del Trattato Italiano di Psichiatria, a cura di P.Pancheri, 2003, Masson Editore, p. 261-296.
2. Manfredi G, Pacchiarotti I.(2001). Farmacodinamica degli SSRI. In "Gli SSRI nella pratica clinica", a cura di C Loredi, F Di Fabio, G. Vella, Masson Editore, p. 33-62.
3. Pinnock RD. (1992). Activation of k-opioid receptors depresses electrically evoked excitatory postsynaptic potentials on 5HT-sensitive neurons in the rat dorsal raphe nucleus *in vitro*. Brain Res, 583: 237-246.

4. Levine ES, Jacobs BL. (1992). Neurochemical afferents controlling the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus: microiontophoretic studies in the awake cat. *J Neurosci* 1992, 4037-4044.
5. Becquet D, Hery M, , Francois-Bellan AM, Giraud P, Deprez P, Faudon M, Fache MP, Hery F (1993). Glutamate, GABA, glycine and taurine modulated serotonin synthesis and release in rostral and caudal rhombencephalic raphe cells in primary cultures. *Neurochem Int*, 23:269-283.
6. Kerwin RW, Pycock CJ. (1979). The effect of some putative neurotransmitters on the release of 5-hydroxytryptamine and Y-aminobutyric acid from slices of the rat in midbrain raphe area. *Neurosci*, 9:1359-1365.
7. Summers KL, Giacobini E. (1995). Effects of local and repeated systemic administration of (-) nicotine on extracellular levels of acetylcholine, norepinephrine, dopamine and serotonin in rat cortex. *Neurochem Res.*, 20: 753-759.
8. Klein DF, Fink M. (1962). Psychiatric reaction patterns to imipramine. *Am J Psychiatry*, 119: 432-438.
9. Meroni C, D'Alessandro M, Loriedo C. (2001). Gli SSRI nei disturbi d'ansia. In "Gli SSRI nella pratica clinica", a cura di C Loriedo, F Di Fabio, G Vella, Masson Editore, p. 337-378.
10. Modigh K, Westenberg HGM, Eriksson E. (1992). Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 12: 251-261.
11. Kahn RS, Westenberg HGM, Verhoeven WMA. (1987). Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in an anxiety disorders: a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine, and placebo. *Int Clin Psychopharmacol*, 2:33-45.
12. Kent JM, Coplan JD, Gorman JM. (1998). Clinical utility of selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry*, 44: 812-824.
13. Bakker A, van Balkom AJLM, Spinhoven P. (2002). SSRIs vs TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 106: 163-167.
14. Rickels K, Schweizer E. (1998). Panic disorders: long-term pharmacotherapy and discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*, 18, 6 (suppl 2): 12-18.
15. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. (1997). A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 95: 154-152.
16. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J, Calberg H, Judge R, Ohrstrom JK, Manniche PM (1995). Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 167:374-379.
17. De Beurs E, van Balkom A, Lange A, Koele D., van Dyck R (1995). Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure *in vivo* alone. *Am J Psychiatry*, 152: 683-690.
18. Pols H, Zanderbergen J, de Loof C, Fernandez I, Griez E (1993). Clinical effect of fluvoxamine on panic symptomatology. *Acta Psychiatr Belg*, 93: 169-177.
19. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, (1998). Double-blind fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 155: 36-42.
20. Van Vliet IM, Den Boer JA, Westenberg H, Slaap B. (1996). A double-blind, comparative study of brofaromine and fluvoxamine in outpatients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol.*, 16: 299-306.
21. Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T (1997). The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry*, 170: 549-553.
22. Ninan PT. (1997). Issues in the assessment of treatment response in panic disorder with special reference to fluvoxamine. *J Clin Psychiatry*, 58(suppl 5): 24-31.

23. Merz WA. (1994). Placebo response in panic disorder: a review. *Eur Psychiatry*, 9: 123-127.
24. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. (1998). International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications vs treatment -strategies in panic disorder, 1992-1997. *J Clin Psychopharmacol* 18, 6(suppl 2): 27-31.
25. Mancini C, Van Amerigen MD. (1996). Paroxetine in social phobia. *J Clin Psychiatry*, 57: 519-523.
26. Stein MB, Charter MJ, Hazen AL, Kroft CD, Chale RA, Cote D, Walker JR (1996). Paroxetine in the treatment of generalized social phobia: open-label treatment and double-blind placebo-controlled discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*, 16: 218-222.
27. Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I (1998). Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder). *JAMA*, 8: 708-713.
28. Baldwin D, Boses J, Stein DJ, Scharwachter I, Faure M (1999). Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 175: 120-126.
29. Allgulander C. (1999). Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 100:193-198.
30. Montgomery SA. (1998). Implications of the severity of social phobia. *Journal of Affective Disorder*, 17-22.
31. Katzelnick D, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Mantle JM, Serlin RC (1995). Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Am J Psychiatry*, 152: 1368-1371.
32. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. (1989). Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 36-44.
33. Perse TL, Greist JH, Jefferson JW, (1987). Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 144: 1543-1548.
34. Den Boer JA, Westenberg HGM. (1988). Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorder: a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. *Int Clin Psychopharmacol*, 3: 59-74.
35. Davidson J, Roth S, Newman E. (1991). Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *J Traumatic Stress*, 4: 419-423.
36. McDougale CJ, Southwick SM, Charney DS, St James RL. (1991). An open trial of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 11: 325-327.
37. Fichner CG, Arora RC, O'Connor FL, Crayton JW. (1994). Platelet paroxetine binding and fluoxetine pharmacotherapy in posttraumatic stress disorder: preliminary observation on a possible predictor of clinical treatment response. *Life Sci*, 54: 39-44.
38. Rothbaum, B., Farfel, G. (1999). Two multicenter trials evaluating sertraline and placebo for the treatment of PTSD. Presented at the annual meeting of Am. Psychiatric Association (APA), Washington, DC., 18: 2279-2281.
39. De Boer M, Den Velde WO, Falger PJ, Hovens JE, De Groen JH, Van Duijn H (1992). Fluvoxamine treatment for PTSD: a pilot study. *Psychother Psychosom*, 57: 158-163.
40. Nagy LM, Morgan CA, Southwick S, Charney DS. (1993). Open prospective trial of fluoxetine for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 13: 197-113.
41. Marshall RD, Schneirer FR, Fallon BA, Knight CB, Abbate LA, Goetz D, Campeas R, Liebowitz MR (1998). An open trial of paroxetine in patients with noncombat-related, chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 18: 10-18.
42. Penava SJ, Otto MW, Pollack MH, Rosenbaum JF. (1997). Current status of pharmacotherapy for PTSD: an effect size analysis of controlled studies. *Depress. Anxiety*, 4 (5), 240-242.

43. Meroni C, D'Alessandro M, Loriedo C. (2001). SSRI e disturbi d'ansia. In "Gli SSRI nella pratica clinica", a cura di C.Loriedo, F. Di Fabio, G.Vella, Masson Editore, p. 337-378.
44. Zohar J, Westenberg HG. (2000). Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand*, 403: 39– 49.
45. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, Iyengar MK. (2003). Paroxetine Generalized Anxiety Disorder Study Team. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 64:250-258.
46. Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. (2002). Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Arch Gen Psychiatry*, 59:1111-1118.
47. Stein DJ, Stein MB, Goodwin W, Kumar R, Hunter B. (2001). The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in more generalized and in less generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 158: 267-72.
48. Wikander I, Sundblad C, Andersch B. (1998). Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phase more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol*, 18: 390–398.
49. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carted D, Berger C, Reid R. (1995). Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med*, 332: 1529–1534.
50. Elks ML. (1993). Open trial of fluoxetine therapy for premenstrual syndrome. *South Med J*, 86: 503–507.
51. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M, Xiao S. (2004). Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*, 161: 343-351.
52. Parmegiani A, Di Fabio F. (2001). Gli SSRI nel disturbo ossessivo-compulsivo. In "Gli SSRI nella pratica clinica", a cura di C Loriedo, F Di Fabio, G Vella, Masson Editore, p. 379-397.
53. Rasmussen Sa, Eisen JL, Pato MT. (1993). Current issues in the pharmacologic management of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 154 (suppl.6): 4-9.
54. Insel T, Mueller E, Alterman I, Linnoila M, Murphy DL (1985). OCD and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry*. 20: 1174-1188.
55. Zohar J, Insel T. (1987). OCD : psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry*, 22:667-687.
56. Goodman WK, Delgado PL, Price LH. (1990). Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of OCD: comparison of fluvoxamine and desipramine in OCD. *Arch Gen Psychiatry*, 47:577-585.
57. Murphy DL, Pigott TA. (1990). A comparative examination of a role for serotonin in obsessive compulsive disorder, panic disorder, and anxiety. *J Clin Psychiatry*, 51 (suppl.4): 53-58.
58. Jenike M, Hyman S, Baer L, (1989). A controlled trial of fluvoxamine in OCD: implication for a serotonergic theory. *Am J Psychiatry*, 147: 1209-1215.
59. Etain B, Bonnet-Perrin E. (2001). Value of fluoxetine in obsessive compulsive disorder in adult: review. *Encephale*, 27: 280–289.
60. Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitrel W, Zohar Z. (1993). A double-blind placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol*, 3: 143– 152.
61. Tollefson GD, Rampey AH Jr, Potvin JH, Jenike MA, Rush AJ, Dominguez RA, Koran LM, Shear MK, Goodman W, Genduso LA (1994). A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of OCD. *Arch Gen Psychiatry*, 51: 559-567.

62. Pigott TA, Seay SM (1999). A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 60: 101– 106.
63. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, Liebowitz MR, Lydiard B, *et al.* (1995). A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*;10(2):57-65.
64. Figgitt DP, McClellan KJ (2000). Fluvoxamine: an updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. *Drugs*, 60: 925–954.
65. Zohar J, Judge R (1996). Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 169: 468-474.
66. Pallanti S, Koran LM (2003). La cura del paziente con disturbo ossessivo compulsivo resistente. Airon Edizione.
67. Koponen H, Lepola U, Leinonen E, Jokinen R, Penttinen J, Turtonen J (1997). Citalopram in the treatment of obsessive compulsive disorder: an open pilot study. *Acta Psychiatr Scand*, 96: 343– 346.
68. Hughes J, Lunn B, O'Brien J (1999). SSRIs and patient groups with specific treatment problems. In: Stanford, S.C. (E.), *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). Past, Present and Future*. RG Landes, Austin, TX, USA, pp. 47– 64.
69. Vythilingum B, Cartwright C, Hollander E (2000). Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder: experience with the selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol*; 15(Suppl. 2): 7–13.
70. Piccinelli P, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G (1995). Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry*, 166: 424-443.
71. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC (1995). Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 53-60.
72. Goodman WK (1999). Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*; 60(suppl 18): 27-32.
73. Consensus Conference (1997). Linee-guida per il trattamento psicofarmacologico del Disturbo ossessivo-compulsivo. *Rivista di Psichiatria*, 32: 173-187.
74. McDougle CJ, Price LH, Goodman WK (1991). A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol*, 11: 175-184.
75. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, Hill JL, Grover GN, Bernstein SE, Murphy DL. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychopharmacol*. 1991 Aug;11(4):242-8.
76. Taylor D (1995). Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. Interactions and therapeutic use. *Br J Psychiatry*, 167: 575-580.
77. Delgado PL, Goodman WK, Price LH, Heninger GR, Charney DS. (1990). Fluvoxamine/pimozide treatment of concurrent Tourette's and obsessive compulsive disorder. *Br J Psychiatry*;157:762-5.
78. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF (1994). Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry*, 51: 302-308.
79. Saxena S, Wang D, Bystrincky A, Baxter LRjr (1996). Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 57: 303-306.
80. Stein DJ, Bouver C, Hawkrige S, Emsley RA (1997). Risperidone augmentation of serotonin inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry*, 58: 119-122.

81. The Expert Consensus Guideline Series, March J, Frances A et al (1997). Treatment of obsessive-compulsive disorder. The Expert Consensus Panel for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 58 (suppl 4): 2-72.
82. Goodman WK, McDougle CJ, Price LH (1992). Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 53 (suppl 4): 29-37.
83. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G (1996). Drug treatment of obsessive compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull*, 32: 167-173.
84. Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, Bellodi L, Smeraldi E (1997). Long-term pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 17: 4-10.
85. Barr LC, Goodman WK, Price LH (1992). Acute exacerbation of Body dysmorphic disorder during tryptophan depletion. *Am J Psychiatry*, 149: 1406-1407.
86. Hollander E, Liebowitz MR, Winchel R, Klumner A, Klein DS (1989). Treatment of body dysmorphic disorder with serotonin reuptake blockers. *Am J Psychiatry*, 146: 768-770.
87. Phillips KA (1996). Pharmacological treatment of Body Dysmorphic disorder. *Psychopharmacol Bull*, 32: 597-605.
88. Sale A, Savoretti F, Alliani D (2001). SSRI e disturbi dello "spettro ossessivo". In "Gli SSRI nella pratica clinica", a cura di C Loriedo, F Di Fabio, G Vella, Masson Editore, p. 399-412.
89. Simeon D, Stein DJ (1997). A double blind trial of fluoxetine in pathologic skin picking. *J Clin Psychiatry*, 58: 341-347.
90. Fallon BA, Javitch JA, Hollander E, Liebowitz MR (1991). Hypochondriasis and obsessive compulsive disorder: overlap in diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*, 52: 457-460.
91. Viswanathan R, Paradis C (1991). Treatment of cancer phobia with fluoxetine. *Am J Psychiatry*, 148: 1090.
92. Fallon BA, Liebowitz MR, Salman E, Schneier FR, Jusino C, Hollander E, Klein DF (1993). Fluoxetine for hypochondriacal patients without major depression. *J Clin Psychopharmacology*, 13: 438-441.
93. Perkins RJ (1999). SSRI antidepressants are effective for treatment delusional hypochondriasis. *Medical J Australia*, 170: 140-141.
94. McElroy SL, Phillips KA, Keck PE (1994). Obsessive compulsive spectrum disorder. *J Clin Psychiatry*, 55(suppl 10): 33-51.
95. Phillips KA, McElroy S, Keck PE, Hudson JI, Pope HG (1994). A comparison of delusional and non delusional body dysmorphic disorder in 100 cases. *Psychopharmacol Bull*, 30: 179-186.
96. Black DW, Monahan P, Gabel J (1997). Fluvoxamine in the treatment of compulsive buying. *J Clin Psychiatry*, 58: 159-163.
97. Christenson GA, Mackenzie TB, Mitchell JE, Callies AL (1991). A placebo controlled, double blind crossover study of fluoxetine in trichotillomania. *Am J Psychiatry*, 148: 1566-1571.
98. Streichenwein SM, Thornby JI (1995). A long term, double blind, placebo controlled crossover trial of the efficacy of fluoxetine for trichotillomania. *Am J Psychiatry*, 152: 1192-1196.
99. Winchel RM, Jones S, Stanley B, Molcho A, Stanley M (1992). Clinical characteristics of trichotillomania and its response to fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, 53: 304-308.
100. Stanley MA, Bowers TC, Schwann AG, Taylor TJ (1991). Treatment of trichotillomania with fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, 52: 282.
101. Steun DJ, Hollander E (1992). Low dose pimoziide augmentation of serotonin reuptake blockers in the treatment of trichotillomania. *J Clin Psychiatry*, 53: 123-126.

102. Carrasco JL, Saiz Ruiz J, Moreno I (1994). Low platelet MAO activity in pathological gambling. *Acta Psychiatr Scand*, 90: 427-431.
103. Virkkunen M, Nuutila A, Goodwin F (1987). Cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in male arsonists. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 241-247.
104. Roy A, Adinoff B, Roehrich L (1988). Pathological gambling: a psychobiology study. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 369-375.
105. Hollander E, Frenkel M, DeCaria C, Trugold S, Stein DJ (1992). Treatment of pathological gambling with clomipramine. *Am J Psychiatry*, 149: 710-711.
106. Hollander E, DeCaria CM, Mari E, Wong CM, Mosovich S, Grossman R, Begaz T (1998). Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry*, 155: 1781-1783.
107. Baumann MH, Becketts KM, Rothman RB, (1995). Evidence for alterations in presynaptic serotonergic function during withdrawal from chronic cocaine in rats. *European Journal of Pharmacology*, 282: 87-93.
108. Walsh SL, Preston KL, Sullivan JT, Fromme R, Bigelow GE (1994). Fluoxetine alters the effects of intravenous cocaine in humans. *J Clin Psychopharmacol*, 14: 396-407.
109. Cunnigam KA, Lakosky JM (1990). The interaction with serotonin dorsal raphe neurons. Single-unit extracellular recording studies. *Neuropsychopharmacology*, 3: 41-50.
110. Nacca D, Sagoni E (2001). SSRI e disturbi di dipendenza da sostanze. In "Gli SSRI nella pratica clinica", a cura di C Loredio, F Di Fabio, G Vella, Masson Editore, p. 449-458.
111. Buydens-Branchey L, Branchey M, Hudson J, Rothman M, Ferguson P, McKernin C (1994). Serotonergic function in cocaine addicts: prolactin responses to sequential D,L-fenfluramine challenges. *Boil Psychiatry*, 45: 1300-1306.
112. Batki SL, Washburn AM, Delucchi K, Jones RT (1996). A controlled trial of fluoxetine in crack cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 41: 137-142.
113. Bordnick PS, Schmitz JM (1998). Cocaine craving: an evaluation across treatment phases. *J Subst Abuse*, 10: 9-17.
114. Myers RD, Veale WL (1968). Alcohol preference in the rat: reduction following depletion of brain serotonin. *Science*, 160: 1469-1471.
115. Chen HT, Casanova MF, Kleinman JE, Zito M, Goldman D, Linnoila M (1991) *et al.* 3H-paroxetine binding in brains of alcoholics. *Psychiatry Res*, 38: 293-299.
116. Naranjo CA, Kadlec KE, Snhueza P, Woodley-Remus D, Sellers EM (1990). Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consummatory behaviours in problem drinkers. *Clin Pharmacol Ther*, 47: 490-498.
117. Gorelick DA (1989). Serotonin uptake blockers and treatment of alcoholism. *Recent Dev Alcohol*, 7: 267-281.
118. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM, Thase ME, Black A (1997). Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 700-705.
119. Kranzler HR, Burleson JA, Korner P, Del Boca FK, Bohn MJ, Brown J, Liebowitz N (1995). Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. *Am J Psychiatry*, 152: 391-397.
120. Naranjo CA, Sellers EM, Sullivan JT, Woodley DV, Kadlec K, Sykora K (1987). The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. *Clin Pharmacol Ther*, 41: 266-274.
121. Angelone SM, Bellini L, Di Bella D, Catalano M (1998). Effects of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of Italian detoxified alcoholics. *Alcohol*, 33: 151-156.

122. Kranzler HR, Del Boca F, Korner P, Brown J (1993). Adverse effects limit the usefulness of fluvoxamine for the treatment of alcoholism. *J Subst Abuse Treat*, 10: 283-287.
123. Stapleton JM, Eckardt JM, Martin P, Adinoff B, Roehrich L, Bone G, Rubinow D, Linnoila M (1988). Treatment of alcoholic organic brain syndrome with the serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine: a preliminary study. *Adv Alcohol Subst Abuse*, 7: 47-51.
124. Roy A (1998). Placebo-controlled study of sertraline in depressed recently abstinent alcoholics. *Biol Psychiatry*, 44: 633-637.
125. Fuller RW (1995). Serotonin uptake inhibitors: uses in clinical therapy and in laboratory research. *Prog Drug Res*, 45: 167-204.
126. Liechti EM, Baumann C, Gamma A, Vollenweider FX (2000). Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology*, 22: 396-404.
127. Schmidt CJ. Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine, methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 240-247.
128. Steele TD, Nichols DE, Yim GKM (1987). Stereochemical effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and related amphetamine derivatives on inhibition of uptake of H3-monomines into synaptosomes from different regions of rat brain. *Biochem Pharmacol*, 36: 2297-2303.
129. Borri C, Macchi E, Coli E (2002). Disturbi dell'alimentazione. In "Trattato Italiano di Psichiatria" a cura di GB Cassano, P Pancheri, Pavan L, *et al.* Masson Editore, p.2505-2569.
130. Mayer, LE, Walsh BT (1998). The use of selective serotonin reuptake inhibitors in eating disorders. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl. 15), 28– 34.
131. Ferguson, CP, LaVia MC, Crossan PJ, Kaye WH (1999). Are serotonin selective reuptake inhibitors effective in underweight anorexia nervosa? *Int J Eat Disord*, 25: 11–17.
132. Kaye W, Gendall K, Strober M (1998). Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*, 44: 825– 838.
133. Jimerson, DC, Herzog DB, Brotman AW (1993). Pharmacologic approaches in the treatment of eating disorders. *Harv Rev Psychiatry*, 1: 82– 93.
134. Bowers WA, Andersen AE (1994). In-patient treatment of anorexia nervosa: review and recommendations. *Harv Rev Psychiatry*, 2: 193–203.
135. Agras WS (1997). Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorder: longer term outcomes. *Psychopharmacol Bull*, 33: 433–436.
136. Strober M, Freeman R, Deantonio M, Lampert C, Diamond J (1997). Does adjunctive fluoxetine influence the post-hospital course of restrictive-type anorexia nervosa? A 24 month prospective, longitudinal follow-up and comparison with historical controls. *Psychopharmacol Bull*, 33: 425– 431.
137. Frank GK, Kaye WH, Marcus MD (2001). Sertraline in underweight, binge eating/purging-type eating disorders: five case reports. *Int J Eat Disord*, 29: 495– 498.
138. Mitchell JE, Peterson CB, Myers T, Wonderlich S (2001). Combining pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of patients with eating disorders. *Psychiatr. Clin. North Am*, 24: 315–323.
139. Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, Goodwin FK (1982). Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry*, 139: 741–746.
140. Coccaro EF (1989). Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry*, 155 (suppl 8):52–62.

141. Oquendo MA, Mann JJ (2000). The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am*, 23:11–25.
142. Norden M (1989). Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 13:885–893.
143. Cornelius J, Soloff PH, Perel J, Ulrich RF (1990). Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull*, 26:151–154.
144. Coccaro EF, Astill JL, Herbert JL, Schut A (1990). Fluoxetine treatment of impulsive aggression in DSM-III-R personality disorder patients. *J Clin Psychopharmacol*, 10: 373–375.
145. Cornelius J, Soloff PH, Perel J, Ulrich RF (1991). A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients. *J Clin Psychopharmacol*, 11: 116–120.
146. Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY (1991). Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry*, 148: 1064–1067.
147. Coccaro EF, Kavoussi RJ (1997). Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 1081–1088.
148. Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, Schwartz J, Miyawaki E (1995). Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 15: 23–29.
149. Coccaro EF, Siever L, Klar HM, Maurer G (1989). Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 587–599.
150. Soloff PH (1998). Algorithms for pharmacological treatment of personality dimensions: symptom-specific treatments for cognitive-perceptual, affective, and impulsive-behavioral dysregulation. *Bull Menninger Clin*, 62: 195–214.
151. Soloff PH (2000). Psychopharmacology of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 23: 169–192.
152. American Psychiatric Association (2001). Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*, 158(Oct suppl).
153. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo E, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V (1998). Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 155: 1733–1739.
154. Kent JM, Coplan JD, Gorman JM (1998). Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry*, 44: 812–824.
155. Hudson JI, McElroy SL, Raymond NC, Crow S, Keck PE Jr, Carter WP, Mitchell JE, Strakowski SM, Pope HG Jr, Coleman BS, Jonas JM (1998). Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder: a multicenter placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Psychiatry*, 155: 1756–1762.
156. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR, Farfel GM (2000). Efficacy and safety of sertraline treatment of post-traumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*, 283: 1837–1844.
157. Rinne T, van den Brink W, Wouters L, van Dyck R (2002). SSRI Treatment of Borderline Personality Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial for Female Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*, 159: 2048–2054.
158. Vitale R (2001). Gli SSRI nei disturbi di personalità. In “Gli SSRI nella pratica clinica”, a cura di C Loredi, F Di Fabio, G Vella, Masson Editore, p. 459-484.
159. Salokangas RKR, Saarijarvi S, Taiminen T, Kallioniemi H, Lehto H, Niemi H, Tuominen J, Ahola V, Syvalahti E (1996). Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: a double-blind placebo controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 94: 175-180.
160. Silver H (2003). Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 18: 305-313.

161. Zullino D, Delacrausaz P, Baumann P (2002). The place of SSRIs in the treatment of schizophrenia. *Encephale*, 28(5 Pt 1): 433-438.
162. Di Mario S, Lo Giudice A, Preziosa P (2001). Gli SSRI nei disturbi psicotici. In "Gli SSRI nella pratica clinica", a cura di C Loredi, F Di Fabio, G Vella, Masson Editore, p. 437-447.
163. Goff DC, Brotman AW, Waites M, McCormik S (1990). Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 147: 492-494.
164. Trabucchi M (2002). *Le demenze*. UTET Torino, III Edizione.
165. Kloszewska I (1998). Incidence and relationship between behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13: 785-792.
166. Luxenberg JS (2000). Clinical issues in the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15 (Suppl 1): S5-S8.
167. Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S (1998). 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 7: 1507-1509.
168. Lebert F (2003). Serotonin reuptake inhibitors in depression of Alzheimer's disease and other dementias. *Presse Med*, 32: 1181-1186.
169. Muijsers RB, Plosker GL, Noble S (2002). Sertraline: a review of its use in the management of major depressive disorder in elderly patients. *Drugs Aging*, 19:377-392
170. Giron MS, Forsell Y, Bernsten C, Thorslund M, Winblad B, Fastbom J (2001). Psychotropic drug use in elderly people with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16:900-906.
171. Wolfe F, Smythe H, Tunus MB, et al (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicentre criteria committee. *Arthr Rheumatologicae*, 33: 160-172.
172. Ahles TA, Yunus MB, Riley SD, Bradley JM, Masi AT (1984). Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 27: 1101-6.
173. Goldenberg DL (1986). Psychologic studies in fibrositis. *Am J Medicine*, 81 (Suppl 3): 67-70.
174. Kirmayer LJ, Robbins JM, Morton AK (1988). Somatization and depression in fibromyalgia syndrome. *Am J Psychiatry*, 145: 950-954.
175. Carette S, McCain G, Bell DA, Famm AG (1986). Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. *Arthr Rheumatologicae*, 29: 655-659.
176. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H (1989). A randomized controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthr Rheumatologicae*, 29: 1371-1377.
177. Moldofsky H (1982). Rheumatic pain modulation syndrome: the interrelationship between sleep, control nervous system, serotonin and pain. *Advances in Neurology*, 33: 51-57.
178. Geller S.A (1989). Treatment of fibrositis with fluoxetine hydrochloride. *Am J Medicine*, 87: 594-595.
179. De Vanna M, Ventre L (1998). Fluoxetina e sindrome fibromialgica primaria. Studio in doppio cieco. *Med Psicosom*, 43: 73-82.
180. Goldenberg DL (1989). A review of the role of tricyclic medication in the treatment of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 16 (Suppl 19): 137-139.
181. Rigoli M, Tiengo M (1998). Farmacoterapia del dolore cronico. In "Neuropsicofarmacologia" a cura di Paoletti A, Nicosia S, Clementi F, Fumagalli G. UTET Torino.

BASI RAZIONALI PER L'AVVIO ALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE I DI NUOVI ANTIDEPRESSIVI

Marino Massotti, Patrizia Popoli
Laboratorio di Farmacologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Il razionale per l'avvio alla sperimentazione clinica di fase I dei nuovi farmaci deriva dai risultati ottenuti in studi pre-clinici mirati ad inquadrarne le proprietà farmacologiche e un primo profilo di sicurezza. La definizione dell'attività farmacodinamica prevede l'impiego di modelli sperimentali selezionati in base ad alcune analogie con la malattia umana cui intendono fare riferimento riguardo l'eziopatogenesi (*construct validity*), i principali segni clinici e gli andamenti di diagnostica strumentale (*face validity*), e/o la comune risposta ai farmaci (*predictive validity*) (1, 2).

I maggiori problemi incontrati nella preparazione di modelli *in vivo* sono derivati dalle difficoltà di riprodurre nell'animale lo stato emozionale della malattia, nonché l'eterogeneità delle sue manifestazioni cliniche, come delineate attraverso i criteri dei vari DMS, e la loro ciclicità. Quelli attualmente impiegati si basano sulle ipotesi che essa: i) derivi da una risposta maladattativa sul piano affettivo ad eventi stressanti, o percepiti come tali (3), soprattutto nel periodo adolescenziale (4), e ii) sia sostenuta sul piano neurobiologico da una riduzione della neurotrasmissione monoaminergica nel sistema limbico (5-8), da una iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*Hypothalamus-Pituitary-Adrenal*, HPA) (9) e, più recentemente, da una riduzione della neurogenesi (10).

L'ipotesi del maladattamento ambientale ha ispirato la messa a punto di modelli animali volti a studiare le reazioni a vari tipi di stress (11). I comportamenti attivati appartengono al repertorio difensivo innato o acquisito in situazioni avverse indotte sperimentalmente, e sono sotto il controllo dell'asse HPA e del sistema limbico (12). L'ipotesi monoaminergica ha generato nel tempo numerosi modelli *in vitro* e *in vivo* volti ad individuare, con metodiche sempre più raffinate, il ruolo delle varie monoamine nella patogenesi e nella terapia delle varie forme di depressione (13).

A causa della complessità di definire il livello di *face validity* e *construct validity* dei modelli disponibili (5, 8, 14-16), l'inquadramento farmacologico di nuovi antidepressivi è basato soprattutto sulla loro *predictive validity* (17). I limiti all'applicazione di questo criterio sono rappresentati dal fatto che, nonostante i progressi ottenuti nel controllo della sintomatologia e nella prevenzione delle ricadute, la chemioterapia della depressione è ancora insoddisfacente a causa: i) della latenza di alcune settimane per ottenere un beneficio clinico, ii) delle incertezze sulla durata della terapia di mantenimento per la prevenzione delle ricadute (18, 19), e iii) dell'incidenza di *non responder*, variabile fra il 30% (20, 21) e il 55% dei casi (22, 23).

In questo capitolo, la discussione sui modelli pre-clinici impiegati per la selezione di nuovi antidepressivi prende lo spunto dai risultati degli studi eseguiti con i 18 potenziali antidepressivi, e con i farmaci di confronto, esaminati nel periodo 1975-1998 dalla Commissione dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) incaricata di autorizzare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. In generale, si è trattato di nuove entità chimiche dotate di un meccanismo d'azione più selettivo o innovativo, per la gran parte delle quali si ipotizzava una

migliore tollerabilità e, solamente per alcune di loro, una maggiore efficacia. Due composti presentavano profili misti antidepressivo/ansiolitico (U 41123 F) e antidepressivo/neurolettico (CGP 25454 A). Dei tre derivati di molecole note (due del trazodone e uno della sulphiride), uno solo sembrava presentare una migliore tollerabilità. Infine, la Commissione ha esaminato la richiesta per l'impiego dell'alprazolam nel disturbo di panico a dosi superiori a quelle indicate nell'ansia, e della paroxetina nella depressione maggiore in epilettici.

Due domande non sono state approvate per la carenza dei dati a supporto del razionale nell'impiego proposto. Nel caso dell'alprazolam, il protocollo presentato è stato giudicato inadeguato per prevenire eventuali effetti secondari delle alte dosi del composto; l'indicazione proposta comunque è stata poi registrata. Sette delle molecole approvate dalla Commissione sono state registrate, ma per una di loro l'autorizzazione è stata revocata a causa della sua tossicità (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche generali e destino degli antidepressivi esaminati dalla Commissione dell'ISS

Prodotto	Anno ^a	Entità chimica	Caratteristiche pre-cliniche			Approvazione ISS	Follow-up
			Meccanismo d'azione	Efficacia maggiore	Riduzione tossicità		
HOE 36984	1975	Nuova	Selettivo	no	no	sì	REG 79 REVOC 86
AM	1976	Nuova	Noto	no	sì	sì	REG 1981
FCE 20124	1982	Nuova	Selettivo	no	sì	sì	REG 1999
FL	1983	Nuova	Selettivo	no	sì	sì	REG 1988
Alprazolam	1983	Nota	Noto	sì	sì	no	REG 1989
S 3344	1985	Nuova	Non chiarito	no	sì	sì	Fase II (sosp)
ORG 3770	1985	Nuova	Innovativo	no	sì	sì	REG 1996
BMY 13754	1985	Derivato*	Noto	no	no	sì	REG 1995
CM 57373	1986	Nuova	Noto	sì	sì	sì	?
SL 80.0624	1986	Nuova	Innovativo	sì	sì	sì	Fase I (sosp)
U 41123 F	1986	Nuova	Innovativo	no	no	sì	Fase I (sosp)
WY 45039	1988	Nuova	Noto	no	no	sì	REG 1994
SL 81.0385.03	1988	Nuova	Selettivo	sì	sì	sì	Fase II (sosp)
GR 50360 A	1989	Nuova	Innovativo	sì	sì	sì	Fase II (sosp)
CGP 25454 A	1991	Derivato*	Noto	no	no	sì	Fase II (sosp)
LY 2377733	1992	Nuova	Innovativo	no	sì	no	Fase I (sosp)
AF 2968	1997	Derivato*	Noto	no	sì	sì	Fase I (i.c.)
Paroxetina	1998	Nota	Noto	sì	no		ritirato da ditta

^adi presentazione domanda; * derivato di molecola nota

Azione sul bersaglio biologico

Ipotesi monoaminergica

La maggior parte degli antidepressivi attualmente impiegati in clinica aumenta la disponibilità delle monoamine per il recettore post-sinaptico con differenti meccanismi d'azione: la riduzione del loro metabolismo o l'inibizione della loro ricaptazione pre-sinaptica. Al primo gruppo appartengono gli inibitori dell'enzima di degradazione delle monoamine, monoaminossidasi (MAO). Al secondo gruppo appartengono composti in grado di inibire *in vitro*, a concentrazioni nell'ordine del nanomolare, l'azione di proteine di membrana

specializzate nel trasporto intracellulare delle monoamine (24-26). Nella ricerca di terapie innovative, scarso è stato l'interesse per nuovi IMAO dopo l'identificazione degli inibitori irreversibili (clorgilina) e reversibili (meclobemide) dell'isoforma A dell'enzima. Al contrario, gli approfondimenti sui meccanismi della ricaptazione pre-sinaptica hanno consentito di identificare numerosi inibitori della ricaptazione di noradrenalina (NA) e 5-idrossitriptamina (5-HT), classificati in: i) *Serotonin Selective Reuptake Inhibitors* (SSRI), con potenza superiore sulla 5-HT rispetto alla NA di 1-2 (derivati tricyclici delle ammine terziarie) e 2-3 (il primo è stato la fluoxetina) ordini di grandezza; ii) *Noradrenaline Reuptake Inhibitors* (NRI), con potenza superiore 5-10 volte sulla NA rispetto alla 5-HT (derivati tricyclici delle ammine secondarie e nuovi composti come la reboxetina); e iii) *Selective Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors*, con potenza analoga su ambedue le monoamine (venlafaxina e milnacipran). Alcuni SSRI e NRI sono in grado di inibire anche la ricaptazione della dopamina (DA) a concentrazioni nanomolari, pur se superiori a quelle attive sugli altri due neurotrasmettitori (sertralina, nomifensina, paroxetina).

Efficacia antidepressiva in clinica e in alcuni modelli animali è stata osservata anche in composti che modificano la trasmissione monoaminergica con meccanismi d'azione differenti rispetto a quelli descritti in precedenza (per questo definiti "atipici"), quali: i) l'inibizione preferenziale della ricaptazione di DA anche se con bassa potenza (bupropione); ii) l'attivazione dei recettori 5-HT_{1A} postsinaptici (buspirone); iii) un'azione combinata 5-HT₂ antagonista e, anche se meno potente, inibitoria sul *reuptake* della 5-HT (nefazodone e trazodone); e iv) un'azione antagonista sugli autorecettori ed eterorecettori α_2 presinaptici (mirtazapina), responsabile di un'aumentata liberazione di NA e 5-HT, e sui recettori 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT₃ (mirtazapina e mianserina) (vedi per referenze 13, 27-30).

L'azione agonista o antagonista può essere esaminata in preparazioni di tessuto *in vitro*, quali il vaso deferente del ratto e l'ileo di cavia (α_2 , H1 e Ach), il nervo vago isolato di ratti (5-HT₃), *fundus* dello stomaco di ratto (5-HT₂) l'aorta isolata di ratto o coniglio e muscolo anococcigeo di ratto (α_1), studiando l'interazione con composti ad azione già nota. Alcuni effetti sono studiati *in vivo*, come le proprietà D2 antagonista (liberazione di prolattina), 5-HT₂-antagonista (variazione della risposta pressoria nel ratto spinalizzato), e α_2 -agonista (sedazione e bradicardia nel cane) o α_2 -bloccante (midriasi, scialorrea, vasodilatazione, tachicardia, o blocco degli effetti di un α_2 agonista nel cane).

Il coinvolgimento dei vari neurotrasmettitori nell'azione dei vari antidepressivi si avvale anche di protocolli *ex vivo* volti a dimostrare nel cervello dei roditori la capacità del composto di: i) ridurre il turnover delle monoamine dopo somministrazione singola in associazione con alfa-metilparatirosina e paraclorofenilalanina, inibitori selettivi della sintesi rispettivamente delle catecolammine e della serotonina; ii) indurre una subsensibilità dei recettori 5-HT_{1A} presinaptici, 5-HT₂, α_2 e β_2 e una supersensibilità degli α_1 , D2, D3 e GABA_B dopo trattamento ripetuto per alcune settimane (vedi per referenze 13, 28).

I tentativi di attribuire la latenza di comparsa dell'effetto terapeutico alle variazioni della sensibilità dei recettori sopra riportate dopo trattamento ripetuto non hanno trovato adeguate conferme (vedi per referenze 13), mentre i risultati clinici sulla ridotta latenza osservata con composti dotati di un'azione combinata su 5-HT, NE e, anche se più debole, su DA appaiono controversi (6, 31-33).

Il profilo biochimico dei potenziali antidepressivi esaminati nel tempo dall'Istituto ha seguito l'evoluzione delle strategie verificatasi negli ultimi decenni. Una più conservativa, portata avanti fino alla seconda metà degli anni '80, mirata ad identificare composti sempre più selettivi sulle varie monoamine, ma soprattutto sprovvisti di attività sui meccanismi responsabili degli effetti collaterali dei tricyclici (in particolare sui recettori muscarinici e istaminici) (Tabella 2), che ha portato alla commercializzazione degli SSRI e degli NRI. L'altra, più recente, che ha

consentito la selezione di composti innovativi con profili biochimici alternativi ai triciclici, quali: un'azione antagonista sui recettori della 5-HT (BMY 13754, LY 2377733 e AF 2968), oppure un'azione combinata α_1 - e α_2 -antagonista (GR50360A) oppure una aumentata liberazione di 5-HT e DA (CM 57373) o di NA e DA (CGP 25454A) con meccanismi non identificati (Tabelle 2 e 3). Tuttavia, lo sviluppo clinico di questi ultimi composti è stato sospeso già nelle prime fasi (Tabella 1).

Tabella 2. Profilo biochimico *in vitro* degli antidepressivi esaminati dall'ISS

Prodotto	Reuptake			Binding					Inibizione sintesi cAMP stimolata
	NA	5-HT	DA	NA	5-HT	DA	Ach	Istamina	
HOE 36984	0,016	>10	0,055	α_1 , -					
AM	0,016	0,058	>10	α_2 , - β_1 , -					
FCE 20124	0,007	0,059	>10	α_1 , -		D2, -	M1, 1000	H1, -	390
FL	9,5	0,055	13	α_1 , 400 β_1 , - β_2 , -	-	D2, -	-	-	160
S 3344				α_1 , 200 α_2 , -	-	-			--
ORG 3770	2	>10	>10	α_1 , - α_2 , - β_2 , -		D1, - D2, -	M1, -	H1, 3 H2, 200	
BMY 13754	8,7	3,2	>10	α_1 , - α_2 , - β_2 , -	5-HT ₂ , 42	D2, -	M1, -	H1, 800	
CM 57373	10	0,6	6	α_1 , - α_2 , - β_2 , -	5-HT ₂ , -	D2, -			
SL 80.0624	>10	>10		α_1 , - α_2 , - β_2 , -	5-HT ₂ , -	D2, -	M1, -	H1, -	--
U 41123 F	-	-	-		5-HT ₂ , -		M1, -		300.000
WY 45039	0,76	0,19	2,8		5-HT _{1A} , - 5-HT ₂ , -	D1, -	M1, -	H1, -	
SL 81038503	1,6	0,018	3,4	α_1 , - α_2 , - β_2 , -					
GR 50360 A	8,8			α_1 , - α_2 , 140 β_2 , -	5-HT _{1A} , - 5-HT _{1B} , - 5-HT ₃ , -		M1, -	H1, - H2, -	
CGP 25454 A	>10	>10	>10	α_1 , 200	5-HT ₁ , - 5-HT ₂ , -	D2, -	M1, -	H1, - H2, -	
LY 2377733					5-HT ₂ , 20 5-HT _{1C} , 20 5-HT _{1A} , 40 5-HT _{1D} , 47 5-HT _{1B} , 500	D1, 385 D2, 405		H1, -	
AF 2968		126			5-HT _{2A} , 40 5-HT _{2C} , 63 5-HT _{1A} , 79		M1, -	H1, -	450

Sono riportati i valori di IC50 (nM); -, nessun effetto fino a 1 μ M; --, nessun effetto fino a 500 μ M

Tabella 3. Profilo biochimico *in vivo* e su organi isolati degli antidepressivi esaminati dall'ISS

Prodotto	Binding <i>in vivo</i>			Turnover			Attività	
	NA	5-HT	DA	NA	5-HT	DA	Potenziamento	Inibizione
HOE 36984						↑a		Ach
AM		5-HT ₂ , ↓c		↑c		↑c		
FCE 20124								
FL	-	↓c	-	-	↓c	-		
S 3344				-↓a	↓a	-↓a		
ORG 3770		5-HT _{2A} , ↓c					α ₂ (d)	α ₁ , β ₂ (d), 5-HT (d), H1
BMY 13754	α ₂ , -c β ₁ , -c	5-HT ₂ , ↓c						α ₁ ,
CM 57373					↓a	-a		
SL 80.0624				↓a	↓a	↓a		
U 41123 F	β ₁ , -c			↓c	-c	-a		
WY 45039					↑a			
SL 81038503				-a	↓c	-c		
GR 50360 A	α ₂ , ↑a β ₂ , ↓c							α ₁ , α ₂ , 5-HT ₃
CGP 25454 A		5-HT, ↑a,c	D2, ↓c	-a	↑c	↑a,c		α ₁ , α ₂ (d), D2
LY 2377733				-c	-c	-c		
AF 2968	β ₁ , -c							5-HT ₂

↑, aumento; ↓, diminuzione; a, trattamento acuto; c, trattamento cronico; (d), debole

Ipotesi neuroendocrina

Un'iperattività dell'asse HPA è presente nei soggetti depressi e dopo esposizione a stimoli stressanti, come dimostrano l'aumento del cortisolo ematico in condizioni di base e dopo somministrazione di *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH), l'iperfunzionalità dei recettori del *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH) e la minore produzione di ACTH dopo somministrazione di CRH. A ciò si aggiunga che gli antidepressivi riducono la funzionalità dell'asse HPA in condizioni normali e ne bloccano l'iperfunzionalità indotta da stimoli stressanti. I tentativi di impiego clinico di antagonisti del recettore del CRH sono stati sospesi a causa della loro tossicità (vedi per referenze 13, 14, 16, 34).

Tale aspetto non è stato particolarmente approfondito nelle sperimentazioni dei nuovi prodotti esaminati dalla Commissione dell'Istituto. Solo per alcuni di loro è stato eseguito il dosaggio di corticosteroidi, che sono risultati aumentati (FL, WY 45039, LY 2377733) o invariati (U 41123 F).

Ipotesi neurotrofica

Recentemente, grande risalto ha avuto l'ipotesi che una riduzione della neurogenesi in alcune aree del cervello rappresenti un momento patogenetico importante nei disturbi da stress cronico e nella depressione. Una tale conclusione appare supportata dalle seguenti osservazioni: i) pazienti con disturbi affettivi presentano alterazioni morfometriche di alcune aree del sistema limbico (vedi 35 per referenze), ii) il blocco della formazione dei neuroni nell'ippocampo impedisce la comparsa degli effetti comportamentali degli antidepressivi (10, 36), iii) la

somministrazione cronica, ma non acuta, di antidepressivi aumenta l'espressione genica di alcune neurotrofine, quali BDNF, neogenina e sinaptofisina (37); l'aumento del BDNF è mediato dal "cAMP response element binding protein" (vedi per referenze 37, 38); ciò ben si correla con l'aumento *in vivo* del contenuto intracellulare di cAMP dopo somministrazione ripetuta di antidepressivi (39).

Questi dati consentiranno di mettere in atto strategie innovative per lo studio della depressione e della sua terapia, basate sull'impiego di modelli pre-clinici attualmente applicati allo studio della plasticità neuronale. Il glutammato appare un candidato naturale di questi studi, anche alla luce dell'azione antidepressiva di alcuni NMDA antagonisti osservata in vari modelli animali e in sperimentazioni cliniche preliminari, poi sospese in ragione della tossicità dei composti (40).

Inquadramento del profilo neurocomportamentale degli antidepressivi

Attualmente, non disponiamo di modelli animali in grado di riprodurre i principali sintomi della malattia, quali perdita dell'autostima, ideazione negativa, sensi di colpa e di abbandono, tristezza, ecc., che si esprimono in sensazioni e pensieri trasmissibili esclusivamente attraverso il linguaggio (12, 14, 15, 41). Pertanto, il profilo neurocomportamentale di nuovi antidepressivi è basato sulla capacità del nuovo composto di produrre effetti analoghi a quelli di composti dimostratisi attivi in clinica.

Comportamento libero

Gli antidepressivi presentano una gamma estremamente complessa di effetti "stimolanti" e "sedativi" nelle cosiddette attività spontanee, che possono variare in funzione della specie, del test impiegati e, talvolta, dello schema di trattamento. Le variazioni dell'attività motoria ed esplorativa dipendono dal prevalere di una di queste due azioni del composto. Ad esempio, l'amitriptilina non modifica l'attività motoria ed esplorativa nel ratto, ma riduce quest'ultima nel topo. I composti esaminati dalla Commissione dell'Istituto presentavano effetti sedativi (FL, ORG 3770, U 41123 F, AF 2968), eccitatori (HOE 36984, FCE 20124, GR 50360 A, CGP 25454 A, LY 2377733) o misti (AM, S3344, BMY 13754, WY 45039). Il prodotto AM da una lato provocava sedazione nel cane e dall'altro induceva effetti differenti nei test della "plance a trous" nel topo e del "labirinto a Y" nel ratto, ritenuti in passato espressione di un comportamento rispettivamente più istintivo e più integrato; l'S 3344 induceva ipomotilità nel ratto e ipermotilità nel gatto (solo a basse dosi) senza influenzare l'attività esplorativa; il BMY 13754 aumentava l'attività esplorativa nel ratto ma non nel topo.

Lo studio del consumo di cibo e acqua è rilevante, poiché l'aumento di peso è un effetto indesiderato responsabile della ridotta *compliance* in clinica. Esso è presente con la maggior parte degli antidepressivi triciclici, mentre gli SSRI inducono un transitorio calo ponderale nella prima settimana seguito, per alcuni di loro, da un aumento. Le variazioni del consumo di cibo sono state esaminate in studi *ad hoc* in 6 dei 18 prodotti esaminati dalla Commissione. Una chiara riduzione del consumo di cibo è stata osservata con i due inibitori preferenziali della ricaptazione di 5-HT, CM 57373 e SL 81.0385.03 (Tabella 2), per il primo dei quali l'effetto andava incontro a tolleranza e tolleranza crociata con la fenfluramina.

Comportamento indotto da altri farmaci

Lo studio dell'interazione con psicofarmaci a meccanismo d'azione già noto, ha consentito in passato di formulare le prime ipotesi sul meccanismo d'azione degli antidepressivi. Con l'avvento di metodiche biochimiche sempre più raffinate, questi modelli hanno perso la loro iniziale finalità, ma il loro impiego non è stato del tutto abbandonato. Infatti, essi consentono un esame rapido, e di facile esecuzione, dell'eventuale coinvolgimento *in vivo* dei vari neurotrasmettitori, anche se indiretto, nell'azione farmacodinamica del composto e/o di suoi metaboliti attivi (42, 43).

Ciò è confermato dall'estensivo impiego di questi test nella documentazione dei nuovi antidepressivi esaminati dalla Commissione dell'Istituto (Tabella 4). Per la corretta interpretazione dei risultati, occorre escludere eventuali interazioni di tipo farmacocinetico fra il composto in esame e quello impiegato nel test.

Fra i farmaci esaminati dalla Commissione dell'Istituto, tali studi sono stati omessi solamente per l'LY 2377733, l'alprazolam e la paroxetina. Questi ultimi due sono farmaci già commercializzati per i quali veniva proposta un nuovo indicazione.

Il blocco degli effetti depressivi di reserpina e tetrabenazina, che depletano i depositi di monoamine, evidenzia *in vivo* la capacità di un composto di contrastare una ipofunzionalità della neurotrasmissione monoaminergica indipendentemente dal suo meccanismo d'azione. Così, si dimostrano attivi IMAO, SSRI e NRI, ed è stato riportato che l'efficacia dei triciclici in questo test ben si correla con la loro azione risolvante sull'inibizione psicomotoria in clinica (44).

Una inibizione è presente anche con anticolinergici, stimolanti o antistaminici. GABA_A agonisti come la progabide provocano un potenziamento, mentre 5-HT₂ agonisti come il trazodone sono inattivi. A volte si osserva una variabilità della risposta a seconda dello schema di trattamento impiegato, come ad esempio il prodotto FL che bloccava l'effetto ma non era in grado di prevenirlo (Tabella 4).

Il potenziamento degli effetti della yoimbina (α_2 -antagonista) e l'antagonismo di quelli della clonidina (α_2 -agonista) consentono di evidenziare un aumento della trasmissione noradrenergica mediato dai recettori α_2 presinaptici (vedi per referenze 45). Farmaci α_2 -antagonisti, quali ORG 3770 e GR 50360, erano attivi a basse dosi, mentre gli SSRI lo erano solamente alle alte dosi (Tabelle 3 e 4).

L'attività anticolinergica è evidenziata con il blocco degli effetti centrali della tremorina, o del suo metabolita oxotremorina, e della nicotina. Gli SSRI e i cosiddetti atipici sono sprovvisti di tale attività. Una azione anticolinergica *in vivo* era presente con i composti AM, SL 81.038503 (modesta), ORG 3770, SL 80.0624, U41123 F (Tabella 4), pur in assenza di interazioni sui recettori muscarinici (Tabella 2).

Il potenziamento degli effetti dei precursori della 5-HT consente di rivelare una azione serotoninomimetica, test nel quale sono particolarmente attivi gli SSRI. Farmaci attivi sulla trasmissione catecolaminergica (L-DOPA, yoimbina, propanololo, ecc.) antagonizzano l'effetto della 5-HTP, anche se amfetamina è poco attiva; scarsa è l'efficacia degli anticolinergici. Anche in questo caso, è possibile una differente risposta a seconda dello schema di trattamento. Ad esempio, il composto S 3344 è in grado di bloccare ma non di prevenire l'effetto del 5-HTP (Tabella 4).

Indici di una azione dopaminomimetica sono rappresentati dal potenziamento degli effetti dell'amfetamina, e dal blocco degli effetti dei neurolettici e dell'apomorfina nonché dei segni depressivi di astinenza da amfetamina e cocaina, buon modello di anedonia (5,14). Questa proprietà è presente con alcuni triciclici e con il bupropione, ma non con SSRI, mianserina e nomifensina.

Tabella n. 4. Profilo neurocomportamentale dei prodotti esaminati dalla Commissione dell'Istituto e dagli antidepressivi impiegati come composti di riferimento nei singoli test: studi di interazione farmacologica

Prodotto	Monoamine				Noradrenalina			Serotonina				Acetilcolina						Dopamina				
	Reserpina	Tetrabenazina	Yoimbina	Clonidina	NE	L-5-HTP	Triptamina	5-HT	Oxotremorina	Tremor	Convulsioni	PerditaRR	Letalita	Catalessia	Climbing test	Apomorfini	Stereotipie	Ipermotilita	Att esplorativa	Seteotipie	Ipertermia	
HOE 36984	→	→	→	→	→	--			→					→	→	→	→	→	→			
AM	→	→	→	→	→	--									→	→	→	→	→			
FCE 20124	→														→	→	→	→	→			
FL	→														→	→	→	→	→			
S 3344	→					**									→	→	→	→	→			
ORG 3770	→														→	→	→	→	→			
BMY 13754	→														→	→	→	→	→			
CM 57373	→														→	→	→	→	→			
SL 80.0624	→														→	→	→	→	→			
U 41123 F	→														→	→	→	→	→			
WY 45039	→														→	→	→	→	→			
SL 81038503	→														→	→	→	→	→			
GR 50360	→														→	→	→	→	→			
CGP 25454	→														→	→	→	→	→			
AF 2968	→														→	→	→	→	→			
Amitriptilina	→														→	→	→	→	→			
Clomipramina	→														→	→	→	→	→			
Desipramina	→														→	→	→	→	→			
Imipramina	→														→	→	→	→	→			
Mianserina	→														→	→	→	→	→			
Nortriptilina	→														→	→	→	→	→			
Protriptilina	→														→	→	→	→	→			
Trazodone	→														→	→	→	→	→			

* , a dosi ripetute; ** solo nel post-trattamento;

↑, potenziamento; -↑, modesto potenziamento o ad alte dosi;

↓, antagonismo; -↓, modesto antagonismo;

↑↓, effetto bifasico (inibizione a basse dosi e potenziamento a dosi superiori); --, non effetto

Alcuni composti (ad esempio, il CM 57373) riducono l'effetto dell'amfetamina ma allo stesso tempo ne prolungano la durata, perché riducono la velocità della sua metabolizzazione. Tuttavia, non sembra sempre esistere una proporzione fra l'aumentata biodisponibilità del prodotto e la risposta comportamentale: ad esempio, il prodotto FL non modificava l'iperomotilità dell'amfetamina (Tabella 3), anche se ne aumentava del 50% il contenuto cerebrale.

Comportamenti aggressivi

Alcuni modelli studiano l'inibizione del comportamento aggressivo di tipo predatorio (effetto muricida spontaneamente presente nel 25% dei ratti di laboratorio) (46), o diretto verso la stessa specie dopo particolari esperienze (isolamento del topo) (47) oppure appartenente al suo repertorio difensivo (*foot-shock* nel topo) (48). Tali effetti devono essere presenti a dosi che non interferiscono sulla funzione motoria (*shuttle box* o *rotarod*) e, nel caso del *foot-shock*, anche sprovviste di attività antinocicettiva. L'inibizione del comportamento muricida nel ratto è presente con antidepressivi e neurolettici a dosi rispettivamente inferiori e uguali/superiori a quelle che interferiscono sulle risposte condizionate nello *shuttle-box*, mentre si accompagna ad un aumento delle risposte non condizionate con antistaminici, antimuscarinici e anoressizzanti e anche con bupropione e nomifensina (42). Questi modelli hanno avuto un impiego fino alla prima metà degli anni '80, e in generale i prodotti esaminati dalla Commissione esaminati in questi test hanno mostrato una attività antiaggressiva, fatta eccezione per il BMY 13754, l'U 41123 F (inattivi) e l'AF 2968 (aumento) (Tabella 5).

Tabella 5. Profilo neurocomportamentale degli antidepressivi esaminati dalla Commissione dell'Istituto e dai farmaci impiegati come composti di riferimento nei singoli test: effetto antiaggressivo, nel ratto bulbectomizzato e sui deficit da stress incontrollabile

Prodotto	Effetto antiaggressivo			Reversione alterazioni comportamentali ratto bulbectomizzato	Reversione deficit	
	<i>muricida</i>	<i>da isolamento</i>	<i>da foot shock</i>		<i>forced swimming</i>	<i>learned helplessness</i>
HOE 36984	sì	sì			sì	
AM		sì			sì***	
FCE 20124					sì	sì
FL	sì	sì			sì	sì
S 3344		sì	sì	sì (aggressività)		sì
ORG 3770	sì	sì	sì		debole	sì
BMY 13754		no			aumento	sì
CM 57373					sì	
SL 80.0624				sì (apprendimento)		
U 41123 F	no				no	
WY 45039						
SL 81038503				sì (apprendimento)	sì	
GR 50360						
CGP 25454		no			no	
AF 2968	aumento			sì (apprendimento)	sì	no
Amitriptilina					sì*	sì
Desipramina		sì		sì (aggressività)	sì	sì
Fluoxetina	sì	sì			sì	sì
Imipramina	sì	sì		sì (apprendimento)	sì	sì
Trazodone	no	no		no (apprendimento)	no**	no

Tattamento ripetuto: maggiore efficacia (*) o aumento immobilità (**); ***, curva dose risposta a campana

Comportamenti indotti da lesioni selettive del cervello

Il ratto bulbectomizzato (49) è il modello più usato, poiché presenta alcune analogie con la depressione maggiore sul piano della neurochimica (aumentata sintesi di 5-HT nel cervello con l'eccezione dei nuclei del rafe, locus ceruleus, collicolo superiore e ventral tegmental area; riduzione della NE nella corteccia frontale e ippocampo), delle variazioni di attività dell'asse HPA (ipersecrezione notturna di cortisone e di cortisolo, quest'ultima resistente al desametasone) e del comportamento (iperattività in nuovi ambienti, iperreattività/aggressività, riduzione dell'assunzione di cibo e dell'accrescimento ponderale, alterazione del sonno e deficit di apprendimento) (vedi per referenze 50, 51). Tali modificazioni regrediscono dopo trattamento acuto con SSRI e GABA_B agonisti, ma solamente dopo trattamento ripetuto con antidepressivi triciclici, mentre sono insensibili alla somministrazione di IMAO (vedi per referenze 15).

Tutti i prodotti esaminati dalla Commissione studiati in questo modello hanno bloccato le risposte comportamentali esaminate (Tabella 5).

Questo modello potrebbe avere sviluppi interessanti nello studio della depressione, alla luce della recente osservazione di una elevata presenza di cellule staminali neuronali multipotenti nel peduncolo e nel bulbo olfattorio (52).

Deficit comportamentali indotti da stress "incontrollabile"

Alcuni modelli animali per lo studio della depressione esaminano il deficit comportamentale che deriva dall'esposizione a stimoli stressanti "non sfuggibili". La controllabilità o la loro non controllabilità di tali stimoli derivano rispettivamente dall'efficacia o dalla inefficacia delle strategie attuate per evitarne o attutirne l'effetto. In condizioni di incontrollabilità, l'animale apprende l'indipendenza fra i comportamenti che mette in atto e il loro esito, con l'impossibilità di uscire dalla condizione avversiva. In conseguenza, esso cessa i suoi tentativi di evitamento e subisce passivamente. In generale, i modelli hanno bassa *construct validity* ma una elevata *face validity* e *predictive validity* (15, 53).

Sul piano neurochimico, l'esposizione ad uno stimolo stressante provoca una deplezione di NA e, con stimoli di intensità maggiore, di 5-HT. Tale riduzione tende ad essere compensata da una aumentata sintesi delle due ammine, che, tuttavia, diviene insufficiente con il protrarsi dello stimolo o per stimoli di particolare intensità. Queste variazioni sono più contenute se lo stimolo è controllabile o preannunciato, ad esempio da un suono, e si riducono con la ripresentazione dello stimolo stesso (54).

Nel modello di *learned helplessness*, l'animale, esposto ripetutamente ad uno stimolo stressante (*foot-shock*) e incontrollabile di media intensità, presenta un deficit di lunga durata nell'apprendimento di comportamenti operativi finalizzati ad ottenere una ricompensa o ad evitare un evento avverso (55, 56). Tale effetto potrebbe essere correlato alla perdita della capacità di discriminare gli stimoli rilevanti da quelli non rilevanti, con conseguente difficoltà ad acquisire anche quelle associazioni risposta-risultato compatibili con gli stili di risposta cui l'animale è predisposto (15). Questo deficit è revertito dopo trattamento ripetuto con antidepressivi triciclici e IMAO, mentre risultano inattivi antipsicotici, ansiolitici o ipnotici. Sin dai primi studi di neurochimica, è apparso che questi effetti fossero attribuibili ad un alterato equilibrio fra trasmissione serotoninergica nella neocorteccia e nel setto e noradrenergica nell'ippocampo (57, 58).

Il *forced swimming test* è una variante più semplice del precedente test, ed è molto utilizzato sia per la semplicità di esecuzione rispetto a tutti gli altri sia perché ha una *face validity* dell'87-94% con gli antidepressivi classici (59). L'animale, impossibilitato ad uscire

dall'acqua, alterna periodi di attività intensa e continua, finalizzata a trovare una via di fuga, e di immobilità (esegue solamente movimenti che permettono di mantenere la sua testa fuori dell'acqua) (60). Quest'ultima aumenta con la ripetizione del test, ed è considerata una condizione di *despair*, che sembra riprodurre lo stato di bassa emozionalità presente nei depressi. Tuttavia, poiché l'animale risponde adeguatamente allorché sottoposto a test di evitamento attivo, tale comportamento sembra una risposta adattativa alla situazione contingente più che uno vero e proprio stato di *behavioural despair* o di *learned helplessness* (59). L'immobilità si associa ad un aumentato turnover di 5-HT in alcune aree limbiche e nella corteccia frontale, e di DA nello striato (61, 62). Nella versione originale del test (gli animali possono toccare il fondo della vasca), gli antidepressivi triciclici riducono il tempo totale di immobilità e le variazioni neurochimiche dopo somministrazione acuta, a dosi che non modificano l'attività motoria; gli SSRI e i neurolettici sono attivi a dosi medio-alte, e gli stimolanti a dosi che aumentano l'attività motoria, mentre le benzodiazepine aumentano il periodo totale di immobilità. Mianserina, iprindolo e desipramina sono maggiormente attivi dopo somministrazione ripetuta (59). Tuttavia, gli SSRI sono attivi anche a basse dosi allorché si aumenta la profondità del livello dell'acqua, e gli animali non toccano il fondo (vedi 14 per referenze). Un altro modello di *behavioural despair* è rappresentato dal *tail suspension test*, che presenta validità analoga a quella del *forced swimming test* (63), anche se la risposta ai vari antidepressivi può esser diversa rispetto all'altro test (vedi 17 per referenze).

La maggior parte dei prodotti esaminati dalla Commissione sono stati studiati in almeno uno di questi modelli e, tranne qualche eccezione, sono stati in grado di revertire il deficit comportamentale. Difficile appare l'interpretazione dell'aumento di immobilità indotto nel "forced swimming test" dal BMY 12754, che scompare dopo trattamento ripetuto (Tabella 5).

Studi di elettrofisiologia

Lo studio delle variazioni dell'attività elettrica della neocorteccia dopo somministrazione acuta ha mostrato una correlazione positiva fra l'attività sincronizzante nell'animale e l'effetto calmante sull'uomo dei triciclici (44). L'ipnogramma presenta un aumento dei periodi di veglia, senza modifiche del periodo totale di sonno ad onde lente (aumentate dai triciclici), e una riduzione del sonno REM (riduzione del tempo totale e aumento della latenza di comparsa) (64), mentre il bupropione provoca un effetto opposto (65).

Nel gatto anestetizzato e curarizzato, gli antidepressivi riducono la frequenza delle punte indotte dalla reserpina a livello ponto-genicolato occipitale; tale effetto sembra ascrivibile ad un aumentato release di NA e 5-HT, ma è presente anche con anticolinergici e α_2 antagonisti. Inoltre, gli SSRI riducono il *firing* dei neuroni serotonergici nel nucleo dorsale del rafe e nell'ippocampo e di quelli noradrenergici nel locus ceruleus e nell'ippocampo di ratto dopo somministrazione singola, mentre per alcuni NRI si osserva un effetto bifasico (aumento a dosi basse e intermedie e riduzione a dosi superiori). I derivati delle ammine secondarie sono più potenti dei derivati delle ammine terziarie nel locus ceruleus e viceversa nel nucleo dorsale del rafe, e ciò appare in accordo con la loro potenza relativa nel bloccare la ricaptazione rispettivamente di NA e 5-HT (66-72).

Nella maggior parte dei casi, i prodotti esaminati dalla Commissione dell'Istituto presentavano un profilo elettrofisiologico simile a quello degli antidepressivi triciclici (Tabella 6).

Tabella 6. Profilo elettrofisiologico degli antidepressivi esaminati dalla Commissione dell'Istituto

Prodotto	Elettroencefalografia				Punte da reserpina in PGO	Firing dei neuroni	
	Registrazione acuta	Ipnotogramma (periodi)				NArgici nel LC	5-HTergici nel NDR
		veglia	SWS	REM			
HOE 36984					↓		
AM	D/S*						
FCE 20124	S						↓
FL		↑	--	↓			↓
S 3344	D						
ORG 3770	S				-↓		
BMY 13754	S						
CM 57373							
SL 80.0624		↑	--	↓	↓		--
U 41123 F	D precoce S tardiva			↓		--	--
WY 45039						↑ dosi basse ↓ dosi alte	↓
SL 81038503			-↓	↓	↓		
GR 50360							
CGP 25454		↑	↓	↓			
AF 2968							

↓, riduzione; ↑, potenziamento; D, depressione; S, sedazione; *a seconda della specie impiegata

Studi su animali geneticamente modificati

L'esistenza di una base genetica nella depressione è stata ipotizzata a seguito dell'osservazione di: i) variazioni interspecie e intraspecie degli effetti degli antidepressivi nei vari test neurocomportamentali (14, 17); ii) ceppi animali che rispondono con comportamenti depressivo-simili nei test di *learned helplessness* (73) e/o *behavioural despair* (74-76), oppure che mostrano un quadro elettroencefalografico simile a quello riportato nei pazienti depressi (77), e iii) comportamenti simili a quelli degli antidepressivi in modelli di *behavioural despair* sono riportati in animali *knock-out* per proteine riconosciute coinvolte nel meccanismo d'azione degli antidepressivi (trasportatore di NA, recettori 5-HT_{1A} e α_2 , MAO A e B) o sotto esame per un loro possibile coinvolgimento (recettori mGLU7, NMDA, mu-oppioide, GABA_B, NK1, A2A e della nocicettina, nonché peptici quali TNF α e angiotensina) (vedi 5, 14 per referenze).

Il profilo neurocomportamentale dei composti esaminati dalla Commissione è stato studiato con l'impiego di ceppi a maggiore sensibilità nei vari test. In nessun caso è stata eseguita una comparazione con gli effetti su ceppi a minore sensibilità, anche in presenza di risultati del composto discordanti con quelli osservati con gli antidepressivi di efficacia consolidata.

In clinica sono emerse indicazioni sul rischio genetico di comparsa di depressione e di alterata risposta agli antidepressivi. Gli studi di farmacogenetica hanno consentito di individuare una serie di varianti geniche, fino ad ora circa 200, potenzialmente responsabili di una alterata risposta agli antidepressivi (vedi per referenze 16, 78). In particolare, soggetti con la variante *short* rispetto a quella *long* nel *promoter* del trasportatore di 5-HT presentano: i) una maggiore vulnerabilità allo stress e allo sviluppo di depressione se esposti ad eventi stressanti durante l'adolescenza (79); e ii) una minore risposta terapeutica alla fluvoxamina (80) e alla paroxetina (81). Non è stata, invece, osservata alcuna correlazione fra polimorfismo genetico del

trasportatore di 5-HT e la comparsa di mania nel corso del trattamento di pazienti con depressione bipolare (82).

Nell'insieme questi dati aprono interessanti prospettive per una migliore comprensione delle basi biologiche delle varie sindromi depressive e per una loro terapia mirata.

Studi di *safety* farmacologica

Gli antidepressivi dotati di maggiori effetti collaterali sono i derivati terziari dei triciclici, in ragione di una importante azione antimuscarinica, anti-H1 e anti- α_1 -adrenergica. Gli IMAO presentano epatotossicità e il rischio di crisi ipertensive se associati all'assunzione di cibi e bevande contenenti tiramina (es. il formaggio), rischio che è ridotto con i nuovi inibitori selettivi reversibili (28). Infine, gli SSRI presentano un alto rischio di comparsa di nausea e vomito e di riduzione della libido (legata ad attivazione dei recettori 5-HT₃), talvolta sedazione (es. con venlafaxina) e aumento di peso (es. con mirtazapina) (83). Nonostante ciò, studi clinici controllati e randomizzati riportano un vantaggio relativamente modesto degli SSRI rispetto ai triciclici riguardo il numero totale di *drop-out* causati da effetti indesiderati (84, 85). Il limite di questi studi tuttavia è rappresentato dalla bassa potenza, dalla durata limitata (6-8 settimane) e dall'impiego come farmaci di riferimento dei vecchi antidepressivi, dotati di numerosi effetti indesiderati, a dosi elevate (85-88).

L'attività anticolinergica è responsabile delle maggiori reazioni avverse osservate in clinica con i triciclici a livello centrale (confusione mentale, alterazioni della memoria) e periferico (bocca asciutta, stipsi, midriasi, disturbi dell'accomodazione visiva, aumentato rischio di glaucoma, tachicardia e ritenzione urinaria nell'anziano).

L'azione antiistaminica è responsabile della sedazione, dell'ipertensione, e dell'interazione con farmaci depressivi centrali. L'azione anti- α_1 appare responsabile di ipotensione ortostatica, tipica ad esempio dell'imipramina, mentre basso è il rischio per la nortriptilina.

La depressione maggiore è associata ad un aumentato rischio di mortalità cardiaca, che viene ridotto dalla terapia antidepressiva. Tuttavia, gli antidepressivi triciclici presentano un'azione depressiva sul cuore, mediata da una interferenza sui canali rapidi del Na come gli antiaritmici delle prima classe, e ciò ne sconsiglia l'impiego in caso di infarto o in presenza di blocco di branca (89). Pertanto, lo studio della funzionalità cardiaca e/o di una azione anestetica locale appaiono rilevanti, al fine di esaminare l'impiego di un nuovo composto in pazienti con patologie cardiache o nella depressione post-infarto.

Come riportato precedentemente, i composti esaminati dalla Commissione che sono stati successivamente commercializzati, presentavano modesta-nulla attività anticolinergica, antistaminica o α_1 -antagonista negli studi pre-clinici (Tabelle 2 e 3). Tuttavia, per alcuni di loro la letteratura riporta la comparsa di effetti avversi sull'uomo riferibili al coinvolgimento di questi meccanismi.

In soggetti vulnerabili, l'impiego dei triciclici può scatenare la comparsa di agitazione maniaca o ipomaniacale nei soggetti con depressione bipolare (90), che migliora con la sospensione del trattamento (91). Nei ragazzi, esiste un rischio di convulsione. Tali aspetti non sono al momento esaminabili in studi pre-clinici per l'assenza di modelli sperimentali adeguati.

Profilo farmacocinetico

La maggior parte degli antidepressivi sono metabolizzati nel fegato ad opera dell'isoforma 2D6 del citocromo P 450, l'enzima maggiormente coinvolto nei processi ossidativi che si svolgono nel fegato. Il nefazodone e reboxetina sono invece metabolizzati dall'isoforma 3A4 (28). Il polimorfismo dell'isoforma 2D6 è responsabile delle differenti velocità di metabolizzazione dei farmaci da essa metabolizzati (91), e conseguentemente della loro risposta terapeutica (92). Da ciò deriva la necessità di un aggiustamento delle dosi soprattutto in soggetti con velocità di metabolizzazione bassa (*poor-metabolizer*) o molto elevata (*ultra-rapid metabolizer*). Un aumento della dose di antidepressivi si rende necessario per ottenere l'effetto terapeutico nei soggetti *ultra-rapid metabolizer* (93, 94). Al contrario, uno studio, anche se di dimensioni limitate, non riporta aumenti degli effetti avversi di fluoxetina e nortriptilina in soggetti *poor-metabolizer* (95).

Alla luce di quanto riportato in precedenza, uno studio pre-clinico in animali a differente velocità di metabolizzazione sarebbe utile, per poter prevedere eventuali differenze nella risposta clinica di un nuovo antidepressivo. A partire dalla seconda metà degli anni '80, il dossier dei composti esaminati dalla Commissione contenevano anche studi di cinetica, in particolare sulla capacità di provocare induzione epatica, ma in nessun caso sono stati eseguiti confronti fra animali con metabolismo lento e ultrarapido.

Conclusioni

Il primo dato che emerge dall'esame del lavoro della Commissione dell'Istituto, è l'assenza, almeno in Italia, di sperimentazioni cliniche di fase I con nuovi potenziali antidepressivi dopo il 1997. Le attuali strategie pre-cliniche non sembrano in grado di selezionare nuovi antidepressivi con efficacia maggiore di quelli scoperti negli anni '50-'60, anche se sono stati fatti passi avanti nel disporre di composti con minori effetti indesiderati. Così, anche i nuovi farmaci consentono il controllo delle manifestazioni cliniche ma non dei processi alla base della malattia (96).

Il ruolo dello stress nella depressione non è ancora chiarito, poiché non sappiamo in quale misura esso contribuisca allo sviluppo della malattia, o se ne rappresenti un epifenomeno (97). L'azione degli antidepressivi nei modelli animali basati sullo stress può essere interpretata come un aumento della motivazione al controllo di situazioni percepite come avverse, attraverso un riequilibrio dei meccanismi che sottendono all'attivazione di comportamenti adattativi finalizzati alla protezione dell'individuo.

L'ipotesi monoaminergica appare sempre più insufficiente a spiegarne le basi neurobiologiche della depressione, se si considera la sua apparente eterogeneità biochimica, almeno a giudicare dal complesso meccanismo d'azione degli antidepressivi e dai loro limiti terapeutici (16, 98). Dai dati esaminati dalla Commissione emergono due considerazioni: i) un'alterazione fra trasmissione serotoninergica e noradrenergica sembra rilevante nella azione terapeutica degli antidepressivi; e ii) composti dotati di una azione selettiva sui recettori della 5-HT (Tabella 2), pure se in grado di produrre effetti simili agli antidepressivi nei modelli sperimentali (Tabelle 4-6), non dimostrano vantaggi terapeutici rispetto ai composti disponibili se è vero che il loro sviluppo è stato sospeso già nelle sue prime fasi (Tabella 1). L'eventuale perdita *in vivo* della selettività del meccanismo d'azione dimostrata *in vitro* potrebbe spiegare la sostanziale equivalenza di efficacia riportata in alcune meta-analisi di studi controllati e randomizzati fra: i) i vari inibitori della ricaptazione con differente selettività per le varie

monoamine (18, 84, 99); e ii) gli SSRI e alcuni composti con siti multipli d'azione (ricaptazione di NA e 5-HT, e recettore 5-HT₂) (32, 97).

Un contributo al superamento di alcuni di questi limiti può venire da studi di confronto su efficacia e tollerabilità dei vari antidepressivi nelle differenti categorie della malattia per gravità e cronicità (20, 85, 88, 100), con l'impiego di protocolli clinici adeguati riguardo la dimensione del campione e la durata del trattamento e del follow-up, nonché dall'identificazione di fattori predittivi della risposta individuale al trattamento, e dalla definizione del vantaggio terapeutico dei vari antidepressivi nelle varie forme di malattia. A questo fine, importanti indicazioni stanno emergendo negli studi sul polimorfismo genetico del bersaglio biologico (28, 78-81, 101-103) e dei processi di metabolizzazione dei farmaci attuali (101, 104).

Le strategie alternative all'ipotesi dello stress e monoaminergica sono ancora considerate complementari, anche per la mancata disponibilità di composti con provata efficacia in clinica. Composti attivi sul CRH, neuropeptide Y, glucocorticoidi, glutamina e sostanza P potrebbero avere successo nel trattamento della depressione, ma debbono essere esaminati in nuovi modelli sperimentali adatti a dimostrare la loro *predictive validity*.

Infine, debbono essere menzionati alcuni argomenti che stanno richiamando l'attenzione della comunità scientifica e degli organismi regolatori. Il primo riguarda la differente risposta ad alcuni antidepressivi fra i due generi, anche alla luce della apparente prevalenza della depressione nelle donne. Uno studio epidemiologico negli USA ha evidenziato la comparsa di almeno un episodio di depressione nel corso della loro vita nel 21% delle donne e nel 12% degli uomini. Inoltre, le donne sembrano beneficiare maggiormente degli SSRI rispetto a triciclici e IMAO in termini di efficacia e sicurezza, e l'associazione con *estrogen replacement therapy* aumenta l'efficacia degli antidepressivi nelle donne in fase post-menopausale (105). Le attuali difficoltà di trasferimento di eventuali differenze fra maschi e femmine dai roditori all'uomo, non ha incoraggiato l'avvio di questi studi in fase pre-clinica. Il secondo argomento riguarda l'impiego degli antidepressivi in popolazioni a rischio. La minore incidenza di effetti collaterali dei nuovi antidepressivi ha ridotto i rischi negli anziani (106), mentre da qualche tempo grande attenzione è rivolta al rischio di suicidio negli adolescenti trattati con SSRI (107). Il terzo argomento riguarda la potenzialità di abuso di questi composti, oggetto di una recente discussione presso l'agenzia europea di registrazione dei farmaci. Anche se l'argomento è ancora controverso, una possibile azione degli antidepressivi sul sistema endogeno di *reward* è suggerita da: i) la segnalazione di casi isolati di dipendenza e di comparsa di segni di astinenza dopo sospensione del trattamento, ii) i risultati degli studi pre-clinici di *self-administration* e di *drug-discrimination* con alcuni SSRI, anche se non univoci e di difficile interpretazione, e iii) la loro capacità di modificare l'assunzione di farmaci di abuso (vedi 108-111).

Bibliografia

1. Meneguz A, Marano G, Popoli P, Massotti M (2001). Analisi della documentazione farmacotossicologica pre-clinica necessaria per l'avvio della sperimentazione clinica di fase I. In: Massotti M, Meneguz A (E.). Obiettivi e interpretazione degli studi pre-clinici richiesti per avviare la sperimentazione clinica di fase I. Roma: Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 01/22). p. 42-53.
2. Massotti m, Popoli P (2002). Valutazione degli studi pre-clinici per l'avvio della sperimentazione clinica di fase I con antipsicotici. In: Massotti M, Racagni G (Ed.). Gli Antipsicotici. Roma: Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 02/32). P. 14-24.
3. Post RM, Weiss SR, Li H, Smith MA, Zhang LX, Xing G, Osuch EA, (1998). Neural plasticity and emotional memory. *Dev Psychopathol*, 10: 829-855.

4. Dube SR, Anda R, Velitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH (2001). Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout life span: Findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *J Am Med Assoc*, 286: 3089-3096.
5. Cryan JF, Markou A, Lucki I (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: Recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci*, 23: 238-245.
6. Dremencov E, Gispan-Herman I, Rosenstein M, Mendelman A, Overstreet DH, Zohar J, Yadid G (2004). The serotonin-dopamine interaction is critical for fast-onset action of antidepressant treatment: *in vivo* studies in an animal model of depression. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 28: 141-147.
7. Leonard B (2000). Clinical implications of mechanisms of action of antidepressants. *Adv Psychiat Treatment*, 6: 178-186.
8. Machado-Vieira R, Kapczinski F, Soares JC (2004). Perspective for the development of animal models of bipolar disorders. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 28: 209-224.
9. Broadbear JH, Nguyen T, Clarke IJ, Canny BJ (2004). Antidepressants, sex steroids and pituitary adrenal response in sheep. *Psychopharmacology*, 175: 247-255.
10. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Le J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301: 805-809.
11. Willner R (1990). Animal models of depression an overview. *Pharmacol Ther*, 45: 425-455.
12. Richardson JS (1991). Animal models of depression reflect changing view on the essence and etiology of depressive disorders in humans. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 15: 199-204.
13. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ (2004). The evolution of antidepressant mechanisms. *Fundament Clin Pharmacol*, 18: 1-21.
14. Cryan JF, Mombereau C (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular Psychiat*, 9: 326-357.
15. Willner R (1991). Animal models as simulation of depression. *Trends Pharmacol Sci*, 12: 131-136.
16. Wong M-L, Licinio J (2004). From monoamines to genomic targets: A paradigm shift for drug discovery in depression. *Nature Rev Drug Discov*, 3: 136-250.
17. Bai F, Li X, Clay M, Lindstrom T, Skolnick P (2001). Intra- and interstrain differences in models of "behavioral despair". *Pharmacol Biochem Behav*, 70: 187-192.
18. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J (2000). SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD001851.
19. Keck PE, Nelson EB, McElroy SL (2003). Advances in the pharmacological treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*, 53: 671-679.
20. Anderson JM (2003). Drug treatment of depression: reflections on the evidence. *Adv Psychiat Treatment*, 9: 11-20.
21. Nemeroff CB, Heim CM, Thase M, Klein DN, Rush J, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough JPr, Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB (2003). Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 100: 14293-14296.
22. Fava M (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 15: 649-659.
23. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL (2001). Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*, 178: 234-241.

24. Goldberg NR, Beuming T, Soyer OS, Goldstein RA, Weinstein H, Javitch JA (2003). Probing conformational changes in neurotransmitter transporter: a structural context. *European J Pharmacol*, 479: 3-12.
25. Gonzales MI, Robinson MB (1994). Neurotransmitter transporters: why dance with so many partners? *Curr Opin Pharmacol*, 4: 30-35.
26. Roman DL, Walline CC, Rodriguez GJ, Barker EL (2003). Interactions of antidepressants with the serotonin transporter: a contemporary molecular analysis. *European J Pharmacol*, 479: 53-63.
27. Bengtsson HJ, Kele J, Johansson J, Hjorth S (2000). Interaction of the antidepressant mirtazapine with alpha2-adrenoceptors modulating the release of 5-HT in different brain regions *in vivo*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 362: 406-412.
28. Kent JM (2000). SnRIs, NaSSAs, and NaRs: new agents for the treatment of depression. *Lancet*, 355: 911-918.
29. Nutt DJ, Pinder RM (1996). Alfa2-Adrenoreceptors and depression. *Psychopharmacol*, 10: s35-s42.
30. Potter WZ (1996). Adrenoreceptors and serotonin function. Relevance to antidepressant mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*, 57: 4-8.
31. Bymaster FP, McNamara RK, Tran PV (2003). New approaches to developing antidepressants by enhancing monoaminergic transmission *Expert Opin Investig Drugs*, 12: 531-543.
32. Freemantle N, Anderson JM, Young P (2000). Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs: meta-regression analysis. *Br J Psychiatry*, 177: 292-302.
33. Muth EA, Moyer JA, Haskins JT, Andree TH, Husbands GEM (1991). Biochemical, neurophysiological, and behavioral effects of Wy-45,233 and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine. *Drug Dev Res*, 23: 191-199.
34. Stohle A, Holsboer F (2003). Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*, 36, suppl 3: S207-S214.
35. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, Gray NA, Zarate CA jr, Charney DS (2003). Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*, 53: 707-742.
36. Castren E (2004). Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Curr Opin Pharmacol*, 4: 58-64.
37. Drigues N, Poltyrev T, Bejar C, Weinstock M, Youdim MBH (2003). cDNA gene expression profile of rat hippocampus after chronic treatment with antidepressants drugs. *J Neural Transm*, 110: 1413-1436.
38. Ivy AS, Rodriguez FG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt J. (2003). Noradrenergic and serotonergic blockade inhibits BDNF mRNA activation following exercise and antidepressant. *Pharmacol Biochem Behav*, 75: 81-88.
39. Nibuya M, Nestler EJ, Buman RS (1996). Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*, 16: 2365-2372.
40. Paul IA, Skolnick P. (2003). Glutamate and depression. *Ann NY Acad Sci*, 1003: 250-272.
41. Willner P (1995). Animal models of depression: validity and application. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 49: 19-41.
42. de Graaf JS, van Riezen H, Berendsen HHG, van Delft AML (1985). A set of behavioural tests predicting antidepressant activity. *Drug Developm Res*, 5: 291-301.
43. Sanchez C, Hyttel J (1999). Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol*, 19: 467-489.

44. Poeldinger W, Stille G (1968). Concerning the possibility of correlating pharmacological and clinical data of psychotropic drugs. In: *The Present Status of Psychotropic Drugs*. Cerletti A e Bové FJ (editori). Excerpta Medica, vol. 180: 529-535.
45. Linner L, Wiker C, Arborelius L, Schalling M, Svensson TH (2004). Selective noradrenaline reuptake inhibition enhances serotonergic neuronal activity and transmitter release in the forebrain. *J Neural Transm*, 111: 127-139.
46. Karli P (1956). The Norway rat's killing response to the white mice: an experimental analysis. *Behavior*, 10: 81-103.
47. Garzon J, Del Rio J (1981). Hyperactivity induced in rats by long-term isolation: Further studies on a new animal model for detection of antidepressants. *European J Pharmacol*, 74: 287-293.
48. Willner P (1984). The validity of animal model of depression. *Psychopharmacol*, 83: 1-16.
49. Cairncross KD, Cox B, Forster C, Wren AF (1979). Olfactory projection systems, drugs, and behaviour: A review. *Psychoneuroendocrinology*, 4: 253-258.
50. Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE (1997). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol Ther*, 74: 299-316.
51. Watanabe A, Tohyama Y, Nguyen KQ, Hasegawa S, Debonnel G, Diksic M (2003). Regional brain serotonin synthesis is increased in the olfactory bulbectomy rat model of depression: an autorographic study. *J Neurochem*, 85: 469-475.
52. Gritti A, Bonfanti L, Doetsch F, Caille I, Alvarez-Buylla A, Lim DA, Galli R, Garcia-Verdugno JM, Herrera DG, Vescovi A (2002). Multipotent neural stem cells reside into the rostral extension and olfactory bulb in adult rodents. *J Neurosci*, 22: 437-445.
53. Fendt M, Fanselow MS (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev.*, 23: 743-760.
54. Anisman H, Zacharko RM (1982). Depression: The predisposing influence of the stress. *Behav Brain Sci*, 5: 89-137.
55. Seligman MEP, Russelini RA, Kozak MJ (1975). Learned helplessness in the rat: reversibility, time course, immunization, and reversibility. *J Comp Physiol*, 88: 542-547.
56. Seligman MEP, Beagley G (1975). Learned helplessness in the rat. *J Comp Physiol*, 88: 534-541.
57. Sherman AD, Petty F (1980) Neurochemical basis of the action of antidepressants on learned helplessness. *Behav Neural Biol*, 30: 119-134.
58. Sherman AD, Petty F. (1982). Additivity of neurochemical changes in learned helplessness and imipramine. *Behav Neural Biol*, 35: 344-353.
59. Borsini F, Meli A (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacol*, 94: 147-160.
60. Porsolot RD, LePichon M, Jalfre M (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment. *Nature*: 266: 730-732.
61. Connors TJ, Kelly JP, Leonard BE (1997). Forced swim test-induced neurochemical, endocrine and immune changes in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 58: 961-968.
62. Contreras CM, Chacon L, Rodriguez-Landa JF, Bernal-Morale B, Gutierrez-Garcia AG, Saavedra M. (2004). Spontaneous firing rate of lateral septal neurons decreases after forced swimming test in wistar rat. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 28: 343-348.
63. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressant in mice. *Psychopharmacol*, 85: 367-370.
64. Vogel G (1989). Sleep variables and treatment of depression. In Kryger MH (E). *Principles and Practices of Sleep Medicine*. WB Saunders, Philadelphia, USA

65. Ware JC, McBrayer R, Rose V (1993). REM sleep enhancement by nefazodone, trazodone and buspirone. *Sleep Res*, 22: 51.
66. Bouhassira HB, Steriade M, Dechens M (1988). The blockage of ponto-genicular-occipital waves in the cat lateral geniculate nucleus by nicotinic antagonists. *Brain Res*, 473: 394-397.
67. Aghajanian GK, Graham AW, Sheard MH (1970). Serotonin containing neurons in brain: depression of firing by monoamine oxidase inhibitors. *Science*, 169: 1100-1102.
68. Bramwell G (1974). The effect of antidepressants on unit activity in the midbrain raphe of rats. *Arch Int Pharmacodyn*, 211: 24-33.
69. Hajos M, Gartside SE, Sharp T (1995). Inhibition of median and dorsal raphe neurones following administration of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *Naunyn-Schmiedbergs Arch Pharmacol*, 351: 624-629.
70. Kinney GG, Vogel GW, Feng P (1997). Decreased dorsal raphe nucleus neuronal activity in adult chloral hydrate anesthetized rats following neonatal clomipramine treatment: implications for endogenous depression. *Brain Res*, 756: 68-75.
71. Scuvée-Moreau JJ, Dresse AE (1979). Effects of various antidepressant drugs on spontaneous firing rate of locus ceruleus and dorsal raphe neurons of the rat. *European J Pharmacol*, 57: 219-225.
72. Sheard MH, Zolovick A, Aghajanian GK (1972). Raphe neurons: effects of tricyclic antidepressant drugs. *Brain Res*, 43: 690-694.
73. Henn FA, Edwards E (1994). Animal models in the study of genetic factors in human psychopharmacology. In: *Genetic of Affective Disorders*. DF Papulos, editor, pp 177-192. Brunner/Mazel, New York.
74. El Yacoubi M, Bouali S, Popa D, Naudon L, Loroux-Nicolet I, Hann M, Costentin J, Adrien J, Vaugeois JM (2003). Behavioral, neurochemical, and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 199: 6227-6232.
75. Weiss JM, Cierpial MA, West CH (1998). Selective breeding of rats for high and low motor activity in a swim test: Toward a new animal model of depression. *Pharmacol Biochem Behav*, 61: 49-66.
76. Yadid G, Nakash R, Deri I, Tamar G, Kinor N, Gispan I, Zangen A (2000). Elucidation of the neurobiology of depression: Insights from a novel genetic animal model. *Progr Neurobiol*, 62: 353-378.
77. Dugovic C, Solberg LC, Redei E, vanReeth O, Turek FW (2000). Sleep in the Wistar-Kyoto rat, a putative animal model for depression. *NeuroReport*, 1: 627-631.
78. Serretti A, Artioli P (2004). From molecular biology to pharmacogenetics: a review of the literature on antidepressant treatment and suggestions of possible candidate genes. *Psychopharmacology*, 174: 490-503.
79. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a gene polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301: 386-389.
80. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Della Bella D, Perez J, Catalano M (1998). Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*, 3: 508-511.
81. Zanardi R, Benedetti F, Della Bella D, Catalano M, Smeraldi E (2000). Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol*, 20:105-107.
82. Rousseva A, Henry C, van Den Bulke D, Fournier G, Laplanche JL, Leboyer M, Bellevier F, Aubry JM, Baud P, Boucherie M, Buresi C, Ferrero F, Malafosse A (2003). Antidepressant-induced mania, rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism. *Pharmacogenomic J*, 3: 101-104.

83. Gupta RK, Tiller JW, Burrows GD (2003). Dual action antidepressants and some important considerations. *Aust NZ J Psychiatry* 37: 190-195.
84. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, Geddes JR, Hardy R, Lewis G, Mason JM (2000). Selective serotonin uptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD002791.
85. MacGillivray S, Arroll B, Hutcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I (2003). Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*, 329: 1014-1019.
86. Furukawa TA, McGuire H, Barbui C (2002). Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *Br Med J*, 325: 991-995.
87. Hotopf M, Hardy R, Lewis G (1999). Discontinuation rates of SSRI and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry*, 170: 120-127.
88. Leon AC, Solomon DA, Mueller TI, Endicott J, Rice JP, Maser JD, Cornell W, Keller MB (2003). A 20-year longitudinal observational study of somatic antidepressant treatment effectiveness. *Am J Psychiatry*, 160: 727-733.
89. Agelink MW, Klimke A, Cordes J, Sanner D, Kavuk I, Malessa R, Klieser E, Baumann B (2004). A functional model to understand cardiac autonomic nervous system (ANS) dysregulation in affective illness and to elucidate the ANS effects of antidepressive treatment. *European J Med Res*, 9: 37-50.
90. Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ (2004). Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 161: 163-165.
91. Bowers MB, McKay BC, Mazure CM (2003). Discontinuation of antidepressant in newly admitted psychotic patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15: 227-230.
92. Cascorbi I (2003). Pharmacogenetics of cytochrome p4502D6: genetic background and clinical implication. *European J Clin Invest*, 33 (suppl 2): 17-22.
93. Baumann P, Broly F, Kosel M, Eap CB (1998). Ultrarapid metabolism of clorimipramine in a therapy-resistant depressive patient, as confirmed by CYP2D6 genotyping. *Pharmacopsychiatry*, 31: 72-74.
94. Kawanishi C, Lundgreen S, Agren H, Bertilsson L. (2004). Increased incidence of CYP4502D6 duplication in patients with persistent mood disorders: Ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *European J Clin Pharmacol*, 59: 803-807.
95. Roberts RL, Mulder RT, Joyce PR, Luty SE, Kennedy MA (2004). No evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers treated with fluoxetine or nortriptyline. *Human Psychopharmacol*, 19: 17-23.
96. Spigset O, Martensson B (1999). Drug treatment of depression. *Br Med J*, 318: 1188-1191.
97. Chrousos GP, Gold PW (1992). The concept of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *J Am Med Ass*, 267: 1244-1252.
98. Judd LL (1998). A decade of antidepressant development: the SSRI and beyond. *J Affect Disorders* 51: 211-213.
99. Olver JS, Burrows GD, Norman TR (2001). Third-generation antidepressants: do they offer advantages over the SSRIs? *CNS Drugs*, 15: 941-954.
100. Manning JS (2003). Bipolar disorder in primary care. *Curr Psychiatry*, March supplement: 6-9.
101. Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Han CG, Carroll BJ (2000). Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *NeuroReport*, 11: 215-219.

102. Kirchheiner J, Bertilsson L, Bruus H, Wolff A, Roots I, Bauer M (2003). Individualized medicine. Implementation of pharmacogenetic diagnostics in antidepressant drug treatment of major depressive disorders. *Pharmacopsychiatry*, 36:235-243.
103. Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, Davis R, Kirshner MA, Houck PR, Stack JA, Reynolds CF, Kupfer DJ (2000). Allelic variation in the serotonin transporter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacol*, 23: 587-590.
104. You YW-Y, Tsai SJ, Chen TJ, Lin CH, Hong CJ (2002). Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant in major depressive disorders. *Mol Psychiatry*, 7: 1115-1119.
105. Mancama D, Kerwin RW (2003). Role of pharmacogenomics in individualising treatment with SSRI. *CNS Drugs*, 17: 143-151.
106. Menting JE, Honing A, Verhey FR, Hartman M, Rozendaal N, de Vet HC, vanPraag HM (1996). Selective serotonin inhibitors (SSRIs) in the treatment of elderly depressed patients: A qualitative analysis of the literature on their efficacy and side-effects. *Int Clin Psychopharmacol*, 11: 165-175.
107. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cotgrove A, Boddie E (2004). Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363: 1341-1345.
108. Yonkers KA (2003). Special issues related to the treatment of depression in women. *J Clin Psychiatry*, 64, suppl 18: 8-13.
109. Dekeyne A, Millan MJ (2003). Discriminative stimulus properties of antidepressant agents: a review. *Behav Pharmacol*, 14: 391-407.
110. Haddad P, Ljoyeux M, Young A (1999). Antidepressant discontinuation reactions: Are preventable and simple to treat. *Br Med J*, 316: 1005-1006.
111. Nutt DJ (2003). Death and dependence: Current controversies over selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol*, 17: 355-364.

REGISTRAZIONE DI NUOVE INDICAZIONI E RIMBORSABILITÀ DEGLI ANTIDEPRESSIVI

Filippo Drago, Maria Castorina

Dipartimento di Farmacologia Sperimentale e Clinica, Università degli Studi, Catania

Introduzione

Gli antidepressivi sono una classe di farmaci utilizzata ormai da molti anni in clinica. La sintesi delle prime molecole appartenenti a questa classe risale a più di trent'anni fa, e il loro uso clinico ha rappresentato uno dei più importanti progressi nel trattamento farmacologico delle patologie psichiatriche della sfera depressiva. I primi farmaci utilizzati, ovvero gli Inibitori delle Monoaminoxidasi (IMAO) e i triciclici, pur essendo dotati di ottimi requisiti in termini di efficacia, presentano un'alta incidenza di effetti collaterali e di cardiotossicità (1). Questi limiti tuttavia sono serviti a stimolare la ricerca verso la sintesi di nuove molecole efficaci, ma anche dotate di un migliore profilo di tollerabilità (2). Agli inizi degli anni '80 vennero quindi sintetizzati farmaci la cui peculiarità consiste nel bloccare in modo selettivo i sistemi di trasporto coinvolti nella patogenesi della depressione. I primi ad essere utilizzati furono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI). L'introduzione di questi farmaci nella pratica clinica, avvenuta nella seconda metà degli anni '80, ha suscitato non poche perplessità circa la loro efficacia soprattutto per quelle forme di depressione di grado severo (3, 4). Nel tempo, però, la ricerca ha diradato tali dubbi confermando che queste molecole possiedono un profilo farmacologico abbastanza favorevole in quanto dotate di efficacia paragonabile e tollerabilità più elevata rispetto ai triciclici (5). Gli SSRI rappresentano, al momento attuale, lo standard nel trattamento di vari disturbi psichiatrici della sfera depressiva.

Profilo farmacologico degli antidepressivi

I farmaci antidepressivi sono comunemente distinti in "classici" e "atipici": sono definiti "classici" i farmaci più antichi e caratterizzati da un meccanismo d'azione non selettivo, e "atipici" quelli più recenti e ad azione selettiva sui vari neurotrasmettitori coinvolti nella patogenesi della depressione. Una classificazione più razionale distingue più correttamente questi farmaci in antidepressivi di prima e seconda generazione, evitando l'equivocità che il termine "atipico" inevitabilmente comporta.

La classificazione ATC, che colloca gli antidepressivi nella categoria dei farmaci psicoanalettici, contraddistinti dalla sigla N06, li elenca nella categoria di terzo livello N06A, come illustrato nella Tabella 1.

La categoria N06AA è costituita dai farmaci triciclici molecole a struttura eterociclica da tempo largamente utilizzati in terapia per patologie quali la depressione maggiore e la distimia (6). In Italia, sono commercializzati solo alcuni dei farmaci elencati nella Tabella 1, ed esattamente amitriptilina, imipramina, clomipramina, desipramina, nortriptilina, trimipramina. I numerosi e importanti effetti collaterali provocati da tali farmaci, hanno spesso compromesso la loro corretta utilizzazione obbligando, talvolta, alla sospensione della loro somministrazione

anche per una scarsa *compliance* da parte del paziente stesso. Gli effetti collaterali osservati più frequentemente sono di tipo anticolinergico, ma si possono registrare anche importanti disturbi riguardanti l'apparato cardiovascolare (7) e il sistema nervoso (8); altri effetti collaterali frequenti che possono spingere il paziente all'interruzione della terapia, specialmente nei protocolli a medio-termine, riguardano l'iperfagia (con relativo aumento ponderale) e l'induzione di disfunzioni sessuali (9). Inoltre, i triciclici possono indurre ritenzione urinaria, considerato un utile indicatore del livello reale di tossicità di un farmaco (10).

Tabella 1. Farmaci antidepressivi secondo la classificazione Anatomico Terapeutico Chimica (ATC)

Categoria	Farmaco
N06AA Inibitori non selettivi della monoamino-ricaptazione	<i>Desipramina</i> <i>Imipramina</i> <i>Clomipramina</i> <i>Trimipramina</i> <i>Amitriptilina</i> <i>Nortriptilina</i> <i>Dosulepina</i> <i>Maprotilina</i>
N06AB Inibitori della serotonina-ricaptazione	<i>Fluoxetina</i> <i>Citalopram</i> <i>Paroxetina</i> <i>Sertralina</i> <i>Fluvoxamina</i> <i>Escitalopram</i>
N06AG Inibitori della monoamino ossidasi di tipo A	<i>Moclobemide</i>
N06AX Altri antidepressivi	<i>Ademetionina</i> <i>Idrossitriptofano</i> <i>Mianserina</i> <i>Trazodone</i> <i>Nefazodone</i> <i>Viloxazina</i> <i>Mirtazapina</i> <i>Venlafaxina</i> <i>Reboxetina</i>

L'introduzione in terapia degli SSRI (appartenenti alla categoria ATC N06AB) ha progressivamente confermato un rapporto beneficio/rischio di queste molecole più favorevole rispetto a quello dei triciclici (11, 12). Esse si sono, quindi, affermate come presidi di prima scelta in particolare per pazienti affetti da malattie organiche (13) e per quelli potenzialmente a rischio di suicidio (14). Tuttavia gli antidepressivi triciclici non sono stati completamente superati (anche per l'esistenza di equivalenti generici che li rende relativamente economici), ma gli antidepressivi di seconda generazione si sono rivelati decisamente più sicuri anche per una minore induzione di viraggi maniacali e per un maggiore controllo della sintomatologia ansiosa spesso associata a questa patologia (15).

La categoria ATC N06AG comprende un composto (moclobemide) che induce un'inibizione reversibile (*Reversible Inhibitors of Monoamine-oxidase A*, RIMA) dell'enzima monoamino

ossidasi di tipo A (16). Gli inibitori irreversibili di questo enzima, utilizzati con discreto successo per un certo periodo nella terapia della depressione maggiore, sono gravati da diversi effetti collaterali di entità tanto rilevante (rischio di crisi ipertensive con l'assunzione di cibi contenenti tiamina, ictus, rabdomiolisi e shock) da averne causato l'abbandono in terapia (17).

Gli antidepressivi classificati nella categoria ATC N06AX agiscono intervenendo con meccanismi selettivi sui vari sistemi neurotrasmettitoriali. Il trazodone, modulando il sistema della serotonina determina effetti antidepressivi, inducendo sedazione e sonnolenza. Farmaci che bloccano i recettori α_2 presinaptici determinando una maggiore disponibilità sinaptica di serotonina e noradrenalina (noradrenaline and serotonin selective antidepressants, NASSA), sono mianserina e mirtazapina. La reboxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina (*NorAdrenaline Reuptake Inhibitors*, NARI) e, vari studi controllati, riportano per questa molecola un'efficacia superiore al placebo e simile ai triciclici e agli SSRI (18). La venlafaxina agisce inibendo la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (*Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors*, SNRI) e, somministrata a dosaggi più elevati, anche quella della dopamina. Anche questa molecola presenta un'efficacia superiore al placebo e paragonabile a quella dei triciclici e degli SSRI (19).

Registrazione di nuove indicazioni degli antidepressivi

I disturbi depressivi, e le patologie ad essi correlate, sono malattie gravemente invalidanti e occupano il quarto posto fra le cause di disabilità a livello mondiale (20). Valutazioni predittive sostengono che nel 2020 la depressione costituirà la seconda causa di disabilità al mondo. Questi dati sono confermati dall'elevato numero di soggetti che soffrono di depressione anche in Italia (circa tre milioni di persone). Inoltre, la depressione aggrava decorso e prognosi delle malattie cardiache (21, 22), Negli anziani, anche se presente in forma lieve, questa patologia riduce la reattività generale ad eventuali patologie associate e abbrevia l'aspettativa di vita (23).

Nonostante l'elevata incidenza, la depressione è una delle malattie più misconosciute e sottovalutate spesso per la difficoltà, da parte dell'operatore, di un inquadramento nosografico corretto del paziente. Nella pratica clinica, infatti, difficilmente i pazienti psichiatrici si presentano con quadri clinici ben definiti o facilmente valutabili. Più frequentemente, in oltre il 90% dei casi, i disturbi psichiatrici sono inizialmente riferiti dal paziente come disturbi somatici. L'atipicità, l'estrema variabilità dei quadri clinici e la possibile presenza di comorbidità psichiatrica, costituisce uno dei principali problemi di difficoltà diagnostica e relativa valutazione terapeutica (24).

Una classificazione dei disturbi dell'umore è data dal DSM-IV-TR (25) che distingue i disturbi depressivi da quelli bipolari. Poiché la nosologia psichiatrica nel DSM-IV-TR è strutturata secondo una metodologia descrittiva dei sintomi che caratterizzano, con frequenza in genere variabile, i diversi disturbi psicopatologici, pochi sintomi sono patognomonici di una specifica diagnosi di depressione. È inoltre da tenere in considerazione tutta quella sintomatologia sottosoglia che può essere indice di altre comorbidità. Spesso, infatti, al disturbo depressivo può associarsi un disturbo d'ansia, e quest'ultimo, se non correttamente inquadrato rischia di essere sottovalutato.

Nell'ambito degli interventi di tipo terapeutico, fulcro della fase operativa in termini applicativi, l'unica opzione, largamente disponibile, è rappresentata appunto dai farmaci antidepressivi. Questa peculiare classe di farmaci è, infatti, ampiamente utilizzata anche al di fuori della ristretta area patologica della depressione. La Tabella 2 riporta le molecole ad attività antidepressiva registrate in Italia con le relative indicazioni terapeutiche.

Tabella 2. Indicazioni degli antidepressivi registrate in Italia

Antidepressivo	Depressione	Ansia	DAP	Agorafobia	DOC	GAD*	Fobia sociale	DPTS	Bulimia
Amitriptilina	✓	✓							
Clomipramina	✓		✓		✓				
Imipramina	✓								
Citalopram	✓	✓	✓	✓					
Fluoxetina	✓				✓				✓
Fluvoxamina	✓				✓				
Paroxetina	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Sertralina	✓	✓	✓	✓	✓			✓	
Escitalopram	✓	✓							
Nefazodone	✓	✓							
Trazodone	✓	✓							
Mianserina	✓	✓							
Mirtazapina	✓								
Reboxetina	✓								
Venlafaxina	✓	✓				✓			

* GAD: *Generalized Anxiety Disorder*

Come si evince dalla tabella, tutte le molecole riportate possiedono l'indicazione per il disturbo depressivo e, molte di esse presentano indicazioni inerenti all'area dei disturbi d'ansia. La paroxetina ha recentemente acquisito l'indicazione per il disturbo da ansia sociale (o fobia sociale) e la venlafaxina per il disturbo d'ansia generalizzato (GAD). Per le indicazioni registrate, tutti i farmaci antidepressivi sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale.

I disturbi d'ansia sono inquadrati dal DSM-IV-TR in una precisa sezione comprendente tutte quelle patologie che riconoscono come elemento patognomonico e comune la ricorrenza di episodi ansiosi acuti ad insorgenza improvvisa e di breve durata, assai difformi per intensità e manifestazioni neurodegenerative. Essi sono:

- il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC);
- il Disturbo Post-Traumatico da Stress (DPTS);
- il disturbo acuto da stress;
- il disturbo d'ansia generalizzato (GAD);
- il disturbo d'ansia dovuto a condizione medica generale;
- il disturbo d'ansia indotto da sostanze;
- il disturbo d'ansia non altrimenti specificato.

Il Disturbo da Attacchi di Panico (DAP) con agorafobia si caratterizza per l'insorgenza ricorrente di episodi ansioso-acuti e di breve durata, che esitano in tutta una serie di manifestazioni neurodegenerative; tali episodi critici possono associarsi a manifestazioni ansiose persistenti e alla paura di luoghi o situazioni (agorafobia).

Il DAP e il disturbo agorafobico vengono trattati essenzialmente con antidepressivi, mentre l'uso a lungo termine delle benzodiazepine (che hanno dimostrato efficacia in alcuni studi clinici controllati) è limitato dal rischio elevato di fenomeni quali tolleranza e dipendenza. Numerosi antidepressivi, appartenenti a classi diverse, hanno ottenuto l'indicazione clinica per questi disturbi. Alcuni antidepressivi triciclici (imipramina e clomipramina) si sono mostrati molto efficaci nella riduzione della sintomatologia; tuttavia la classe di farmaci più utilizzata è quella degli SSRI (10). Tra questi, la paroxetina è stata la prima molecola ad essere approvata in numerosi Paesi, compresa l'Italia, per il trattamento specifico del DAP. La sertralina è il secondo SSRI cui è stata concessa l'indicazione specifica per il trattamento di tale patologia. Questi principi attivi hanno dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo.

La fluvoxamina si è rivelata di efficacia pari a quella della imipramina e superiore a quella del placebo nel bloccare le crisi di panico in sperimentazioni condotte in doppio cieco (26). Scarsi invece gli studi sugli altri antidepressivi, compresa la fluoxetina (che non presenta tale indicazione).

Il DOC si caratterizza per la presenza di ossessioni e compulsioni che generano ansia e disagio. Attualmente soltanto cinque antidepressivi, clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, sono stati approvati in diversi Paesi per il trattamento di tale patologia. L'efficacia specifica del tricyclico clomipramina è dovuta alla sua attività serotoninergica, assente nelle altre sostanze di questo gruppo.

Il GAD, nell'accezione del DSM-IV-TR, si caratterizza per la presenza di ansia persistente ad andamento cronico. Il trattamento farmacologico si è basato per diverso tempo sull'uso di benzodiazepine; recentemente, è stata invece messa in risalto la particolare utilità di antidepressivi quali la paroxetina che, in sperimentazioni cliniche di confronto con benzodiazepine e tricyclici ha dimostrato una maggiore efficacia e sicurezza (27). È la venlafaxina però che rimane comunque il primo antidepressivo approvato negli Stati Uniti come farmaco elettivo per il trattamento del GAD nel 1999 e che trova, nel nostro Paese, l'indicazione specifica per questo disturbo.

La fobia sociale è un disturbo d'ansia che compare nelle classificazioni internazionali (DSM-III, ICD-10) già a partire dagli anni '80. Questa patologia si caratterizza essenzialmente per la paura e l'evitamento di situazioni o performance nelle quali l'individuo si espone al giudizio degli altri e, il disagio della situazione temuta interferisce significativamente con le sue normali abitudini, con il funzionamento lavorativo o scolastico e con le relazioni sociali. La ricerca clinica sul trattamento farmacologico della fobia sociale ha mostrato l'utilità potenziale di composti appartenenti a classi farmacologiche diverse (IMAO, benzodiazepine, SSRI). Recentemente solo la paroxetina ha ottenuto l'indicazione specifica per il trattamento di questo disturbo.

Problema assai discusso e controverso è il trattamento di tali patologie allorché queste si manifestano in età pediatrica (28). Secondo il DSM-IV-TR (25) i disturbi solitamente diagnosticati per la prima volta nell'infanzia, nella fanciullezza o nell'adolescenza sono i seguenti:

- ritardo mentale;
- disturbi dell'apprendimento;
- disturbi della capacità motorie;
- disturbi della comunicazione;
- disturbi pervasivi dello sviluppo;
- disturbi da deficit di attenzione e da comportamento dirompente;
- disturbi della nutrizione e dell'alimentazione dell'infanzia e della prima fanciullezza;
- disturbi da tic;
- disturbi dell'evacuazione;
- altri disturbi dell'infanzia, della fanciullezza o dell'adolescenza.

In molti di questi disturbi generalmente può essere utile e, talora risolutivo, l'approccio terapeutico con modalità diverse che non includono di fatto la somministrazione di sostanze, ma soltanto approcci psicoterapici e/o comportamentali (29, 30). Tuttavia alcuni di essi, come ad esempio il disturbo da deficit di attenzione e da comportamento dirompente (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), può rappresentare un fattore di rischio, se non trattato adeguatamente, nello sviluppo futuro di patologie di notevole rilevanza (31).

Il problema diviene ancora più delicato e complesso, soprattutto dal punto di vista diagnostico, se il soggetto in età pediatrica è affetto da un disturbo psichiatrico conclamato, non specifico dell'infanzia. Spesso, infatti, sindromi depressive possono manifestarsi in seguito a patologie fisiche quali infezioni virali o sindromi da affaticamento (32).

Tali disturbi possono essere così elencati:

- disturbi mentali dovuti ad una condizione medica generale;
- disturbi correlati a sostanze;
- schizofrenia e altri disturbi psicotici;
- disturbi dell'umore;
- disturbi dell'ansia;
- disturbi del sonno;
- disturbi dell'adattamento;
- disturbi della personalità.

Particolare rilievo, tra tali patologie, assumono i disturbi dell'umore, e le patologie ad essi correlate. Secondo due studi (31, 33), si stima che la depressione sia presente nello 0,2% dei bambini e nello 0,3% delle bambine di età compresa tra i 5 e i 10 anni, e nell'1,7% dei ragazzi e nello 1,9% delle ragazze tra gli 11 e i 15 anni. La sintomatologia e lo sviluppo di tale patologia sembrano essere simili a quelli riscontrati nella popolazione adulta. I disturbi dell'adattamento e della personalità, inoltre, sembrano predisporre a patologie quali il DOC in età adulta, probabilmente per la difficoltà da parte dei pazienti ad esprimere e verbalizzare le ideazioni ossessive.

I presidi farmacologici consentiti non sono numerosi: nessuno degli antidepressivi triciclici presenta l'indicazione all'utilizzo nella popolazione al di sotto dei 13 anni, e anzi tutti questi farmaci sembrano essere controindicati nei bambini (34). Solo l'imipramina possiede un'indicazione pediatrica, ma specificamente per i casi di enuresi notturna (Tabella 3). Una recente revisione sistematica degli studi con antidepressivi triciclici ha identificato solo 3 studi, su un totale di 64 bambini in età pre-puberale, dove è stata evidenziata una differenza statisticamente non significativa a favore del placebo (35).

Tabella 3. Indicazioni e controindicazioni degli antidepressivi triciclici in età pediatrica

Antidepressivo triciclico	Indicazione
Amitriptilina	Esperienza clinica limitata, si consiglia cautela nella somministrazione del farmaco in soggetti di età inferiore a 13 anni.
Clomipramina	In assenza di dati sulla sicurezza ed efficacia d'impiego, l'uso del farmaco non è raccomandato nei bambini d'età inferiore a 12 anni.
Imipramina	Controindicata nei soggetti di età inferiore a 12 anni, tranne nei casi di enuresi notturna nei quali il farmaco può essere usato a dosi opportune e solo nei bambini di età superiore a 6 anni.

Anche gli SSRI non presentano indicazioni specifiche per le patologie della sfera depressiva nei bambini. Solo la sertralina, sulla base dei risultati di alcuni studi clinici controllati eseguiti in pazienti di età pediatrica (36), vanta l'indicazione nella depressione dei bambini (Tabella 4).

Tabella 4. Indicazioni e controindicazioni degli antidepressivi SSRI in età pediatrica

Antidepressivo SSRI	Indicazione
Fluoxetina	Sicurezza ed efficacia non valutate in età pediatrica, se ne sconsiglia l'impiego
Fluvoxamina	L'uso pediatrico non è consigliato non essendo disponibili sufficienti esperienze cliniche in questa fascia d'età
Paroxetina	Controindicata in età pediatrica
Citalopram	Non esistono esperienze cliniche relative all'impiego pediatrico, se ne sconsiglia la somministrazione in pazienti di età inferiore ai 14 anni
Sertralina	Indicata nel DOC in età pediatrica

Tuttavia, recentemente, alcune Agenzie farmaceutiche hanno posto in rilievo il rischio di un aumento di suicidi in bambini e adolescenti sottoposti a terapia antidepressiva che emergerebbe sia da studi clinici controllati sia da segnalazioni di farmacovigilanza (37). Dopo un comunicato ufficiale dell'Agenzia farmaceutica britannica (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, MHRA) emanato nello scorso mese di dicembre, anche l'Agenzia statunitense (*Food and Drug Administration*, FDA) ha recentemente espresso questo tipo di preoccupazione (38). I farmaci imputati sono la paroxetina, la sertralina, la venlafaxina e il citalopram, ma non la fluoxetina. Secondo le due Agenzie, per questi farmaci non sono ancora documentate in modo adeguato efficacia e sicurezza nei bambini e negli adolescenti. Per questa ragione, la MHRA ha vietato l'uso di questi farmaci, con la sola eccezione della fluoxetina, nei pazienti di età inferiore a 18 anni (39). La FDA, oltre a segnalare agli operatori sanitari i potenziali rischi, ha incaricato una commissione tecnica di esperti di valutare tutti i dati disponibili ed esprimere un giudizio entro i prossimi sei mesi. In Italia, non sono disponibili stime accurate circa l'entità della patologia nella popolazione pediatrica e la terapia farmacologica utilizzata. Le analisi effettuate dal Laboratorio per la Salute Materno-Infantile dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRFMN) di Milano e dal CINECA di Bologna, nell'ambito del Progetto Nazionale ARNO, documentano dati preoccupanti (40). Nel 2002, i giovani italiani con meno di 18 anni in terapia con farmaci antidepressivi della classe SSRI sono stati 2,1 ogni 1000 (una stima di circa 22.000 pazienti bambini o adolescenti). L'uso più frequente è stato registrato per la classe d'età 14-17 anni (6,6 ogni 1000). Le ragazze sono più interessate rispetto ai ragazzi (8,4 verso 4,8 per i maschi). Il farmaco più utilizzato è stato, come per gli adulti, la paroxetina.

In considerazione del numero di pazienti pediatriche in terapia con SSRI, della incerta efficacia terapeutica di questi farmaci nella popolazione pediatrica e della gravità dei potenziali rischi, è auspicabile che anche in Italia si proceda tempestivamente a definire in modo appropriato la dimensione del problema.

Indicazioni e rimborsabilità degli antidepressivi

In Italia, la rimborsabilità di tutti gli antidepressivi si fa decorrere dall'aprile 1999, epoca in cui anche gli antidepressivi di seconda generazione sono stati dispensati senza limitazioni. Un recente studio di Poluzzi *et al.* (41) ha dimostrato dopo l'ammissione al rimborso di questi farmaci, è variata in Italia la modalità prescrittiva degli antidepressivi. Sebbene il consumo di antidepressivi in Italia venga considerato relativamente basso (42), 78 soggetti su 1000 hanno ricevuto almeno una prescrizione di antidepressivi in un anno. La prevalenza di uso aumenta con l'età, da 43 a 136/1000. Le donne usano antidepressivi più degli uomini, con un rapporto variabile tra 1,6 e 2, in dipendenza dell'età. Gli SSRI sono i farmaci più usati (63%), ma la loro prevalenza d'uso si riduce con l'età; al contrario, l'impiego della mianserina e del trazodone aumenta con l'età, e quello degli altri antidepressivi non varia. Circa il 60% dei soggetti ricevono una prescrizione solo occasionale di antidepressivi. Trattamenti continui sono più frequenti con SSRI e con soggetti di età superiore ai 34 anni. Dosi giornaliere più elevate si riscontrano nei pazienti che hanno ricevuto i nuovi farmaci (0,9-1 DDD al giorno), e più basse nei pazienti che ricevono gli antidepressivi di prima generazione (0,3-0,4 DDD al giorno). Le dosi giornaliere sono di norma inferiori a quelle raccomandate per il trattamento delle depressioni maggiori, specialmente per i triciclici, il trazodone e la reboxetina. Complessivamente, le dosi si mantengono entro il range raccomandato in circa il 75% dei soggetti che ricevono i nuovi antidepressivi e in meno del 30% di quelli trattati con gli altri

farmaci (per esempio, triciclici, trazodone e mianserina). Nel 59% dei soggetti che ricevono un trattamento continuo, la durata della terapia è stata al meno di 6 mesi.

È possibile che in Italia esista una frequenza di uso occasionale di antidepressivi più alta che in altri Paesi, e questo può essere attribuito all'elevata incidenza di prescrizione da parte dei medici di medicina generale (Poluzzi *et al.* 2004). Si possono riscontrare dosi e durata di trattamento spesso non rispondenti alle raccomandazioni per la terapia della depressione. I nuovi antidepressivi sono utilizzati più frequentemente degli altri a dosi adatte alla terapia della depressione maggiore; tuttavia, la durata del trattamento è in genere superiore ai 6 mesi per le diverse classi di farmaci.

Bibliografia

1. Veith RC, Raskind MA, Caldwell JH, Barnes RF, Gumbrecht G, Ritchie JL. (1982). Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. *N Engl J Med*, 306:954-959.
2. Paykel ES. (1989). Treatment of depression: the relevance of research for clinical practice. *Br J Psychiatry*, 155:754-763.
3. Ottavanger EA. (1991). The efficacy of fluvoxamine in patients with severe depression. *Br J Clin Res*, 2:125-132.
4. Perry PJ. (1996). Pharmacotherapy of major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord*, 39:1-6.
5. Anderson IM. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*, 58:19-36.
6. Potter WZ, Manji HK, Rudorfer MV. (1998). Tricyclics and tetracyclics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB 2nd eds. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington DC: American Psychiatric Press, 199-218.
7. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, Walsh BT, Woodring S, Bigger JT. (1987). Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry* 44:273-275.
8. Preskorn S, Jerkovich GS. (1990). Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants; phenomenology, course, risk factors and role of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol*, 10:88-95.
9. Preskorn S, Irwin H. (1982). Toxicity of tricyclic antidepressants: kinetics, mechanism, intervention: a review. *J Clin Psychiatry*, 43:151-156.
10. Anderson I. (1997). Lessons to be learnt from meta-analyses of newer versus older antidepressants. *Adv Psych Treatment* 3:58-63.
11. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. (1998). Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ*, 159:1245-1252.
12. Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J. (2000). A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*, 132:743-756.
13. Roos JC. (1983). Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamina. *Br J Clin Pharmacol*, 15(Suppl 3):S439-S445.
14. Kapur S, Mieczkowski T, Mann JJ. (1992). Antidepressant medications and the relative risk of suicide attempts and suicide. *JAMA*, 268:3441-3444.

15. Goldstein BJ, Goodnick PJ. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J Psychopharmacol*, 12(Suppl 3B):S55-S87.
16. Angst J, Scheidegger P, Stabl M. (1993). Efficacy of moclobemide in different patient groups: results on new subscales of the Hamilton Depression Rating Scale. *Clin Neuropharmacol*, 16(Suppl 2):S55-62.
17. Rabkin J, Quitkin F, Harrison W, Tricamo E, McGrath P. (1984). Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors. Part I: a comparative study. *J Clin Psychopharmacol*, 4:270-278.
18. Montgomery SA. (1997). Reboxetine: additional benefits to depressed patients. *J Psychopharmacol*, 11(Suppl 4):S9-S15.
19. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. (1994). Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry*, 55:104-108.
20. Goldberg D. (1995). Epidemiology of mental disorders in primary care settings. *Epidemiology Rev*, 17:182-190.
21. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. (1998). The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 55:580-592.
22. Reilly JG *et al.* (2000). QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 335:1048-1052.
23. Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ, van Eijk JT, van Tilburg W, Beekman AT. (1998). Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry*, 56:889-895.
24. Wetzler S, Katz MM. (1989). Problems with the differentiation of anxiety and depression. *J Psychiatr Res*, 23:1-12.
25. American Psychiatric Association (1994). DMS IV-TR – Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders. 4th e. Washington D.C.: American Psychiatric Association.
26. Bakish D, Hooper CL, Filteau MJ, Charbonneau Y, Fraser G, West DL, Thibaut C, Raine D. (1996). A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacol Bull*. 32:135-141.
27. Mucci M. (1997). Paroxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol*, 11(Suppl 4):S33-S37.
28. Hazell P. (2002). Depression in children and adolescents. In: Barton S, e. *Clinical Evidence*. Issue 6. London: BMJ Publishing Group, 278-284.
29. Clarke GNP. (1995). Targeted prevention of unipolar depressive disorder in an at-risk sample of high school adolescents: A randomized trial of a group cognitive intervention. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34: 312-321.
30. Harrington R, Whittaker J, Shoebridge P, Campbell F. (1998). Systematic review of efficacy of cognitive behaviour therapies in childhood and adolescent depressive disorder. *BMJ*, 316:1559-63.
31. Sawyer MG, Kosky RJ, Graetz BW, Arney F, Zubrick SR, Baghurst P. (2000). The mental health of young people in Australia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000 Apr;34(2):214-20.
32. Garralda E, Rangel L, Levin M, Roberts H, Ukoumunne O. (1999). Psychiatric adjustment in adolescents with a history of chronic fatigue syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38: 1515-1521.
33. Meltzer H, (2000). *Mental health of children and adolescents in Great Britain*. London: Stationery Office.
34. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. (1995). Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ*, 310: 897-901.

35. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. (2003). Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*(4).
36. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, Childress A, Donnelly C, Deas D; Sertraline Pediatric Depression Study Group. (2003). Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomised controlled trials. *JAMA*, 290:1033-1041.
37. Moynihan R. (2004) FDA advisory panel calls for suicide warnings over new antidepressants. *BMJ* 328: 303.
38. Food and Drug Administration. Reports of suicidality in pediatric patients being treated with antidepressant medications for major depressive disorder (MDD). FDA Talk Paper T03-70 (12 Dec 03).
39. Committee on Safety of Medicines. Use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in children and adolescents with major depressive disorder (MDD).
40. Zito JM, Safer DJ, DosReis S, Gardner JF, Soeken K, Boles M, Lynch F., (2002). Rising prevalence of antidepressants among US youths. *Pediatrics*, 109: 721-722.
41. Poluzzi E, Motola E, Silvani C, De Ponti F, Vaccheri A, Montanaro N. (2004). Prescription of antidepressants in primary care in Italy: pattern of use after admission of selective serotonin reuptake inhibitors for reimbursement. *Eur J Clin Pharmacol*, 59: 825-831.
42. McManus P, Mant A, Mitchell PB, Montgomery WS, Marley J, Auland ME. (2000). Recent trends in the use of antidepressant drugs in Australia, 1990-1998. *Med J Aust*, 173:458-461.

FLUOXETINA: LA LINEA DI PARTENZA PER NUOVE PROSPETTIVE NELLA TERAPIA DELLA DEPRESSIONE

Andrea Rossi, Alessandra Barraco, Pietro Donda
Eli Lilly Italia, Firenze

Introduzione

L'immissione della fluoxetina sul mercato ha segnato l'inizio di una nuova era nel trattamento sicuro ed efficace della depressione (1). La fluoxetina è stata introdotta nella pratica clinica per curare i soggetti con depressione nel 1988. Da allora, la fluoxetina è divenuta l'antidepressivo più prescritto in tutto il mondo. Negli anni seguenti, il farmaco è stato approvato per il trattamento dei soggetti con DOC (Disturbi Ossessivo-Compulsivi) e bulimia nervosa. Altre indicazioni per il suo uso, non in ambito italiano, comprendono la PMDD (*Premenstrual Dysphoric Disorder*) e la depressione maggiore nell'infanzia e nell'adolescenza.

La fluoxetina è un inibitore selettivo della serotonina, mentre ha una bassa affinità per altri neurotrasmettitori (2). È ben assorbita dopo la somministrazione per via orale e le massime concentrazioni plasmatiche si osservano dopo 6-8 ore. Il composto di origine, la fluoxetina, ha un'emivita di 1-4 giorni, mentre il metabolita attivo, la norfluoxetina, ha un'emivita di 7-10 giorni (3). La sua emivita prolungata sembra proteggere contro il rischio di non *compliance* (2) (mancata aderenza alla terapia) e il verificarsi di fenomeni di privazione o astinenza.

La fluoxetina è stata ampiamente studiata e descritta nella letteratura; la descrizione del farmaco compare infatti in più di 8500 articoli inclusi nei database più importanti della letteratura (Medline, Embase).

Questo articolo ha l'obiettivo primario di stabilire se l'uso della fluoxetina sia clinicamente efficace e sicuro rispetto ad altri farmaci disponibili in precedenza, definendo nel contempo il ruolo di questo farmaco nella cura della depressione. Per questo motivo abbiamo fatto convergere la nostra attenzione sulle meta-analisi di più recente pubblicazione, concentrandoci sull'efficacia e sulla sicurezza della fluoxetina.

Metodi

Selezione degli studi

Si è cercato di identificare tutte le meta-analisi di interesse sulla fluoxetina che sono state pubblicate e recensite nei database Medline o Embase.

Gli studi meta-analitici pertinenti, selezionati secondo la definizione Gass (4), sono stati individuati effettuando la ricerca nei seguenti database elettronici, con accesso mediante interfaccia Datastarweb e utilizzando questa strategia di ricerca:

1. Medline (gennaio 1966-maggio 2003).

È stata effettuata la seguente ricerca specifica per questa rassegna: [fluoxetin\$ AND (metanal\$ OR meta-anal\$ OR meta ADJ analis\$ OR meta ADJ analys\$)].

2. Embase (gennaio 1988-maggio 2003).

È stata effettuata la seguente ricerca specifica per questa rassegna: [(fluoxetin\$ AND (metanal\$ OR meta-anal\$ OR meta ADJ analis\$ OR meta ADJ analys\$))].

I documenti citati in più di un database sono stati tolti con la funzione “remove duplicates” di Datastarweb. Si sono identificati in tutto 438 record unici.

La bibliografia di tutti gli articoli selezionati è stata esaminata per trovare gli studi pertinenti che contenevano una valutazione meta-analitica originale.

Le maggiori rassegne pubblicate sull’uso della fluoxetina sono state parimenti esaminate, per individuare la presenza di studi di interesse nella rispettiva bibliografia (5-9), così come il database Cochrane.

Determinazione della validità

Il riassunto di ogni riferimento bibliografico individuato dalla ricerca è stato valutato da due recensori (AR, PD) onde stabilire se lo studio rivestiva un interesse ai fini della presente rassegna. Tutte le meta-analisi in cui la fluoxetina veniva confrontata direttamente con il placebo, o con altri farmaci, avevano i requisiti che occorreano nel caso specifico. Si è individuato come idoneo un totale di 24 articoli.

Estrazione dei dati

Dopo essersi procurati tutti gli articoli pertinenti, due recensori (AR e PD), in modo indipendente, hanno stabilito se venivano soddisfatti i criteri per l’inclusione.

Al fine di garantire che la variazione nei risultati non fosse causata da errori sistematici del disegno degli studi, i due recensori indipendentemente hanno valutato la qualità metodologica degli studi stessi. I recensori non agivano “in cieco” ed erano quindi al corrente dei nomi degli autori, della loro appartenenza e della rivista in cui erano stati pubblicati gli articoli. Ogni discrepanza è stata discussa e la decisione presa è stata documentata.

Sedici articoli non sono stati inclusi nel presente articolo:

- 9 in quanto la fluoxetina non veniva analizzata separatamente rispetto ad altri farmaci (10-18);
- 3 in quanto la stessa analisi appariva in altri articoli più recenti, completi e aggiornati (19-21);
- 3 in quanto gli articoli erano rassegne o studi randomizzati anche se il titolo li indicava come meta-analisi (22-24);
- 1 a causa dell’incongruenza tra gli articoli descritti e la metodologia riferita nei materiali e nei metodi stessi dello studio (25).

Caratteristiche degli studi

Gli otto articoli rimanenti che sono stati inclusi nel presente articolo vengono sintetizzati nella Tabella 1. In queste meta-analisi, si sono valutate l’efficacia e/o la sicurezza della fluoxetina in diverse patologie (depressione maggiore, disturbi ossessivi-impulsivi, bulimia nervosa) o in popolazioni speciali di pazienti (donne in gravidanza, soggetti anziani).

Tabella 1. Caratteristiche degli studi di metanalisi sulla fluoxetina (Flx)

Autore anno (rif.)	N. studi o pz trattati con Flx	Comparatori	Malattia e popolazione	Metodologia
Addis 2000 (26)	4 studi 367 pz	TCA	Primo trimestre di gravidanza	Ricerca Medline e Embase fino ad agosto 1996. Contenuto REPROTOX e Current Content fino a novembre 1996. Reperimento manuale da atti di congressi. Solo studi su coorti inclusi nell'analisi. Media ponderata del rischio fetale di gravi malformazioni. OR secondo Mantel-Haenszel e intervallo di confidenza globale del 95%.
Bacaltchuk 2003 (27)	16 studi 449 pz	Placebo TCA IMAO	Bulimia nervosa	Ricerca Medline (1966 fino a dicembre 2000), Embase (1980-dicembre 2000), PsycLIT (fino a dicembre 2000), Lilacs & Scisearch (fino al 1997). Studi randomizzati, controllati con placebo, in cui i farmaci antidepressivi sono stati confrontati con il placebo nella riduzione dei sintomi di bulimia nervosa nei soggetti di qualsiasi età o sesso. L'obiettivo principale consisteva nel valutare gli antidepressivi come clinicamente efficaci per il trattamento della bulimia nervosa
Beasley 2000 (1) (28)	25 studi 1258 pz	Placebo TCA	Depressione maggiore	Dati di studi clinici randomizzati controllati, in doppio cieco, US IND. Gli effetti indesiderati (indipendentemente dalla causa), comparsi a seguito del trattamento e riferiti spontaneamente, i motivi dell'interruzione della terapia e gli eventi che hanno condotto all'interruzione sono stati confrontati tra i gruppi. OR secondo Mantel-Haenszel dopo test di Cochran; test Der-Simonian-Laird, se appropriato
Beasley 2000 (2) (29)	3 studi 233 pz	Placebo	Depressione maggiore	Dati di studi clinici randomizzati controllati, in doppio cieco, US IND, in cui la fluoxetina è stata usata nella dose fissa di 20 mg al giorno in soggetti adulti. Solo i dati sull'efficacia (tasso di risposta, miglioramento della depressione) sono inclusi in questa rassegna, in quanto i dati sulla sicurezza sono inclusi nel Beasley 2000. ²⁸ Metodo Whitehead e Whitehead. OR secondo Mantel-Haenszel stratificata per studio. Test Der-Simonian-Laird, se appropriato.
Beasley 1992 (30)	17 studi 1765 pz	TCA Placebo	Depressione Atti di suicidio	Dati di studi clinici randomizzati controllati, in doppio cieco, US IND, fino a dicembre 1989. Incidenza di suicidi, atti di ideazione di suicidio e peggioramento dell'ideazione di suicidio. Valutazione binomiale incondizionata secondo Mantel-Haenszel. Differenza dell'incidenza adattata secondo Mantel-Haenszel. Test chi-quadrato di Pearson
Bech 2000 (31)	30 studi 4120 pz	TCA Placebo	Depressione maggiore Effetto a breve termine	Dati di studi clinici randomizzati controllati, in doppio cieco, US IND, fino a dicembre 1992. Efficacia e tasso di interruzione per il trattamento in fase acuta. Log-rank test per dati binari. Analisi della dimensione dell'effetto. Metodo Whitehead e Whitehead.
Cox 1993 (32)	25 studi	Clomipramina Terapia comportamentale	DOC	Ricerca Medline (1975-1991), PsycLIT (1975-1991). Gli studi venivano esclusi se l'articolo conteneva dati già pubblicati in precedenza oppure non conteneva variabili dipendenti di interesse (gravità dei sintomi di DOC, ansia e depressione valutate con una scala numerica d'uso comune). Dimensione dell'effetto e Z-score.

TCA: Tricyclic Anti-depressant; **IMAO:** Inibitori delle Monoaminossidasi; **pz:** pazienti; **OR:** odds ratio

segue

continua

Autore anno (rif.)	N. studi o pz trattati con Flx	Comparatori	Malattia e popolazione	Metodologia
Hoog 1999 (33)	6 studi 746 pz	Placebo	Depressione Pz > 55 anni	Dati di studi clinici randomizzati controllati, in doppio cieco, US IND, fino a dicembre 1998. Cambiamenti del punteggio totale HAM-D-17, ansia, agitazione e insonnia durante il trattamento della depressione. Effetti indesiderati comparsi durante la terapia e causa d'interruzione. OR secondo Mantel-Haenszel con correzione di Sato dopo il test di Cochran. Test Der-Simonian-Laird, se appropriato
Tollefson 1994 (34)	6 studi 962 pz	Placebo	Depressione maggiore	Dati di studi clinici randomizzati controllati, in doppio cieco, US IND. Tempo di insorgenza dell'azione dell'antidepressivo e tassi di interruzione dei pz. Medie con i minimi quadrati e errore standard per la descrizione delle variabili di risposta. Statistica Cochran-Mantel-Haenszel stratificata per studio. Test di Kaplan-Meier del tempo alla risposta e alla remissione. Test di Wilcoxon e log-rank test per valutare la differenza tra le due distribuzioni.

pz: pazienti; OR: odds ratio; HAM-D: Hamilton Depression scale

Sintesi dei dati quantitativi

Tutti i risultati (miglioramento clinico, remissione, interruzione della terapia, effetti indesiderati) sono sintetizzati usando una metodologia statistica descrittiva in funzione del criterio applicato in ogni studio.

Risultati

Depressione

Le meta-analisi di valutazione dell'efficacia e della sicurezza della fluoxetina sono state basate su dati originali del database US IND per un numero virtuale complessivo di 87 studi su un totale di 9084 pazienti potenziali trattati con fluoxetina. I risultati principali e gli aspetti caratteristici degli studi sono sintetizzati nella Tabella 2.

L'articolo in cui è stata valutata la sicurezza e l'efficacia della fluoxetina per il trattamento a breve termine della depressione maggiore (31), ha considerato l'analisi dell'*odds ratio* e la percentuale dei soggetti che hanno risposto al trattamento (sulla base del miglioramento HDRS-17 e del risultato CGI) rispetto al placebo e ai TCA. Tutte le analisi effettuate hanno indicato un beneficio statisticamente significativo in confronto al placebo. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel confronto con i TCA in termini di efficacia.

Per quanto concerne le interruzioni della terapia, si è rilevato che in un numero significativamente maggiore di interruzioni la più alta incidenza si è registrata nel gruppo del placebo per l'inefficacia della terapia. Nessuna differenza significativa è stata constatata nel confronto con i TCA. Un numero significativamente superiore di pazienti ha interrotto gli studi nel gruppo dei TCA a seguito della più alta incidenza di effetti indesiderati rispetto ai soggetti

curati con fluoxetina (in media, circa il doppio); mentre un numero maggiore di pazienti trattati con fluoxetina ha interrotto lo studio per la suddetta ragione, rispetto ai pazienti cui veniva somministrato il placebo.

Tabella 2. Risultati degli studi con la fluoxetina nella depressione

Autore anno (rif.)	Risultati principali
Beasley 2000 (1) (28)	<p>TCA rispetto a Flx (dosi 20-80 mg al giorno): superiore incidenza di effetti indesiderati colinergici (secchezza delle fauci, stipsi, anomalie della vista), di sedazione (sonnolenza), ortostatici (senso di vertigine) e parestesia nel gruppo TCA.</p> <p>Flx (dosi 20-80 mg al giorno) rispetto al placebo: superiore incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali (dispepsia, nausea, anoressia, diarrea), di sedazione (sonnolenza, astenia), di attivazione (insonnia, nervosismo, ansia), tremore, sudorazione, senso di vertigine nel gruppo Flx.</p> <p>Flx 20 mg al giorno rispetto al placebo: nervosismo, tremore, senso di vertigine, dispepsia non più comuni di quanto lo fossero con il placebo.</p> <p>Interruzione della terapia: Flx (20-80) 35,2%, TCA 47,9% (p<0,001); Interruzione della terapia: Flx (20-80) 37,7%, Pla 38,2% (p = n.s.); Interruzione della terapia: Flx (20) 29,0%, Pla 27,5% (p = n.s.).</p> <p>Interruzione per effetti indesiderati: Flx (20-80) 16,4%, TCA 31,4% (p<0,001); Interruzione per effetti indesiderati: Flx (20-80) 13,7%, Pla 6,0% (p<0,001); Interruzione per effetti indesiderati: Flx (20) 9,0%, Pla 7,7% (p = n.s.).</p> <p>Interruzione per inefficacia: Flx (20-80) 9,5%, TCA 7,8% (p = n.s.); Interruzione per inefficacia: Flx (20-80) 10,6%, Pla 22,3% (p<0,001); Interruzione per inefficacia: Flx (20) 8,8%, Pla 11,3% (p = 0,029).</p>
Beasley 2000 (2) (29)	<p>Per esposizione terapeutica minima HDRS-17 responders a Flx rispetto al placebo: +24,8%; p<0,01; HDRS-17 con remissione (HDRS≤7 all'ultima visita) Flx rispetto al placebo: +17,5%; p<0,01.</p> <p>Per risposta utilizzando dati analizzato con il metodo statistico "intent-to-treat" Flx rispetto al placebo: +20,5%; p<0,01; con remissione Flx rispetto al placebo: +13,3%; p<0,01</p>
Bech 2000 (31)	<p>HDRS-17 con risposta Flx rispetto al placebo: +21,4% (analisi dell'efficacia); +13,6% analisi statistica "intent-to-treat". OR globale = 2,22 (IC 95%: 1,83-2,70; p<0,01).</p> <p>Con risposta CGI Flx rispetto al placebo: +24,3% (analisi dell'efficacia); +14,3% analisi "intention-to-treat". OR globale = 2,20 (IC 95%: 1,83-2,66; p<0,01).</p> <p>Interruzione OR totale: Flx rispetto a TCA: 0,75 (IC 95%: 0,62-0,90; p<0,01).</p> <p>Interruzione per effetti indesiderati OR Flx rispetto a TCA: 0,53 (IC 95%: 0,42-0,67; p<0,01).</p>

Nel complesso, un numero significativamente inferiore di soggetti in terapia con fluoxetina ha interrotto il trattamento a seguito di effetti indesiderati di qualunque natura rispetto a quanto si è verificato con i TCA, mentre è stata osservata una tendenza non significativa rappresentata da un minor tasso di interruzione per qualsiasi ragione nel confronto con il placebo.

L'altra meta-analisi di Beasley sulla sicurezza della fluoxetina rispetto ai TCA o al placebo (28), conferma sostanzialmente questi risultati in termini di sicurezza, aggiungendo alcune informazioni interessanti per quanto concerne il tipo di effetti indesiderati e definendo con maggiore precisione il ruolo del dosaggio della fluoxetina. In questo studio, considerando solo gli effetti con un'incidenza superiore al 5% in ogni gruppo di trattamento, si è rilevata la massima incidenza degli effetti indesiderati colinergici (secchezza delle fauci, stipsi, anomalie della vista), di sedazione (sonnolenza), ortostatici (senso di vertigine) e parestesia nei soggetti che prendevano i TCA rispetto a quelli che usavano fluoxetina a dosi di 20-80 mg al giorno; i soggetti in terapia con fluoxetina, invece, evidenziavano la maggiore incidenza di nausea, insonnia, diarrea, anoressia e rinite. Sostanzialmente lo stesso tipo di effetti è stato osservato nel

confronto con il placebo, ma alcuni di questi (nervosismo, tremore, senso di vertigine, dispepsia) non sono apparsi statisticamente più frequenti rispetto ai soggetti cui veniva somministrato il placebo, quando questi utilizzavano la dose di 20 mg al giorno.

I risultati dell'analisi sulle interruzioni della terapia risultano coerenti con quanto riferito nello studio di Bech (31), ma è interessante notare che il tasso delle interruzioni per effetti indesiderati riscontrato nei soggetti che prendevano 20 mg al giorno di fluoxetina, era simile a quello riscontrato nel gruppo del placebo.

Questi risultati, in termini di sicurezza, sono confermati sostanzialmente dallo studio Beasley (29) in cui il dosaggio di 20 mg è stato confrontato con il placebo. Inoltre, questi soggetti in terapia con fluoxetina hanno evidenziato un maggiore livello di remissione, tassi di risposta, cambiamenti medi sul punteggio totale HAM-D-17, ritardo ansia/somatizzazione e punteggio fattore disturbo cognitivo rispetto ai soggetti del gruppo del placebo ($p < 0,01$).

Tutti questi risultati confermano l'ipotesi secondo la quale fluoxetina in ragione di 20 mg al giorno, ossia nella dose efficace più comunemente usata per il trattamento della depressione maggiore, ha un profilo migliore in fatto di sicurezza e tollerabilità rispetto a dosi più elevate del farmaco.

I risultati dello studio di Tollefson (34) indicano che al termine della prima settimana la risposta clinica (definita come riduzione del punteggio HAM-D-21 di almeno il 50%) è stata simile per fluoxetina e per placebo. Già dalla seconda settimana, i valori di risposta clinica sono stati maggiori per fluoxetina rispetto al placebo, contraddicendo l'opinione corrente in base alla quale la comparsa dell'azione antidepressiva è da aspettarsi nelle prime 3-4 settimane (Tabella 3).

Tabella 3. Variazioni totale HAM-D a varie settimane di trattamento nello studio di Tollefson (34)

	Fuoxetina	Placebo	p
Numero pazienti	930	468	
Valore basale	25,5	25,5	0,740
Variazioni alle settimane:			
1	-5,7	-4,6	0,016
2	-8,1	-6,5	0,003
3	-9,7	-7,4	<0,001
4	-10,5	-8,0	<0,001
5	-11,3	-8,3	<0,001
6	-11,7	-8,3	<0,001

Bulimia

Un recente esame del gruppo Cochrane sull'uso degli antidepressivi nel trattamento della bulimia nervosa, comprendente degli studi randomizzati controllati con placebo fino al 2000, ha indicato che il ricorso ai farmaci diminuiva il rischio di episodi binge-eating. L'unico SSRI incluso nell'analisi era fluoxetina (60 mg al giorno).

Non è stato rilevato un effetto differenziale statisticamente significativo in fatto di efficacia tra TCA, SSRI, MAOI e altre classi di antidepressivi. L'analisi indica che occorre una media di 9 soggetti da curare per ottenere un tasso di non remissione del 92% in 8 settimane di trattamento. I pazienti trattati con antidepressivi sono più esposti ad interrompere prematuramente il trattamento a seguito dell'insorgenza di effetti indesiderati. I pazienti curati con i TCA hanno interrotto la terapia con una frequenza maggiore per una più alta incidenza di effetti collaterali rispetto al gruppo del placebo. È stato rilevato il contrario con fluoxetina. La fluoxetina è l'antidepressivo studiato più sistematicamente nella bulimia. Anche se non è

superiore ad altri farmaci in termini di efficacia, la sua migliore tollerabilità può giustificarne l'uso come antidepressivo di elezione nella bulimia nervosa (27).

Disturbi ossessivo-compulsivi

In un'analisi dei risultati di uno studio sulla fluoxetina, e di due studi sulla clomipramina, Jenije *et al.* hanno riscontrato l'efficacia di entrambi i farmaci, ma la fluoxetina è stata caratterizzata da una minore incidenza di effetti collaterali. In questo studio, tutte e tre le forme di trattamento (clomipramina, fluoxetina e terapia comportamentale) sono state significativamente efficaci sui sintomi di Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC), ansia e depressione. Solo la terapia comportamentale non si è dimostrata significativamente efficace per migliorare lo stato depressivo. Gli autori concludono che “non disponiamo ancora di un numero sufficiente di studi idonei che ci consentano di determinare statisticamente la superiorità di questa o quella forma di trattamento” (35).

Depressione nell'anziano

La depressione maggiore colpisce fino al 4% dei soggetti anziani e il 44% di loro avverte i sintomi della depressione. Almeno tre studi pubblicati associano la depressione nel soggetto anziano ad un aumento della mortalità.

Il miglioramento medio nei punteggi HAM-D-17 dal tempo basale all'endpoint è apparso significativamente maggiore nei soggetti curati con fluoxetina ($-7,9 \pm 7,5$) rispetto a quelli del gruppo placebo ($-6,3 \pm 7,1$) ($p < 0,01$).

L'analisi dell'agitazione psicomotoria, dell'ansia psicotica o dell'ansia somatica, indicano una tendenza costante, ma non statisticamente significativa nel tasso di miglioramento dei soggetti curati con fluoxetina rispetto a quelli del gruppo placebo, sia nella popolazione globale che nei sottogruppi dei soggetti ansiosi e non ansiosi.

L'unico effetto indesiderato riferito più di frequente dai pazienti curati con fluoxetina, nel sottogruppo dei soggetti ansiosi, è stato il nervosismo ($p = 0,03$). Non sono state riferite differenze statisticamente significative tra i pazienti curati con la fluoxetina e quelli che prendevano il placebo nell'ambito del sottogruppo dei non ansiosi.

La percentuale dei pazienti curati con fluoxetina che hanno abbandonato gli studi a causa dell'insorgenza di effetti indesiderati (11,5%) non è apparsa statisticamente diversa rispetto ai soggetti curati con placebo (9,6%) ($p = 0,39$) (33).

Suicidio

L'ideazione del suicidio, valutata con l'*Item* 3 della scala HAM-D che definisce sistematicamente la tendenza al suicidio, è stata analizzata utilizzando i dati provenienti da studi clinici che hanno confrontato la fluoxetina con i TCA e il placebo. I dati sono stati considerati come “emergenza” (ogni cambiamento da 0 o 1 fino a 3 o 4 dell'*Item* durante il periodo in doppio cieco) e come peggioramento (ogni aumento rispetto al tempo basale). L'incidenza cumulativa degli atti di suicidio è stata dello 0,3% per la fluoxetina, dello 0,2% per il placebo e dello 0,4% per i TCA; la fluoxetina non è apparsa statisticamente diversa da qualsiasi gruppo di confronto. L'ideazione del suicidio è risultata meno frequente rispetto al placebo in modo prossimo alla significatività (0,9% contro 2,6%; $p = 0,094$) e numericamente meno sovente in confronto ai TCA (1,7% contro 3,4%; $p = 0,102$). L'incidenza cumulativa dell'emergenza d'ideazione suicida è stata dell'1,2% per la fluoxetina, del 2,6% per il placebo e del 3,6% per i

TCA; questa incidenza è stata significativamente inferiore con la fluoxetina rispetto al placebo ($p=0,042$) e ai TCA ($p=0,001$). L'incidenza cumulativa del peggioramento, così come l'incidenza cumulativa del miglioramento dell'ideazione del suicidio, non sono risultate diverse tra i gruppi, salvo che per l'incidenza del miglioramento con la fluoxetina (72,2%); questa è stata statisticamente superiore rispetto al placebo (54,8%; $p<0,001$) (30).

Gravidanza

Tutte le meta-analisi esaminate in precedenza non hanno incluso o non hanno valutato la sicurezza della fluoxetina nelle donne in stato di gravidanza. Una meta-analisi ad hoc dei dati provenienti da varie fonti, ha esaminato il maggior rischio di gravi malformazioni a seguito dell'uso di fluoxetina durante il primo trimestre di gravidanza. L'analisi dell'*odds ratio* e la valutazione dell'intervallo di confidenza del 95% per la comparsa di gravi malformazioni nel feto, non suggeriscono un'associazione tra l'uso della fluoxetina nel primo trimestre di gravidanza e un aumento del rischio di gravi malformazioni fetali. La conclusione degli autori è che l'uso della fluoxetina nel primo trimestre di gravidanza non è accompagnato da un effetto teratogeno nell'uomo (26).

Discussione

È evidente che la fluoxetina è un farmaco molto conosciuto che viene utilizzato con successo nel trattamento di diverse patologie. Dal momento che riunisce in sé caratteristiche uniche di efficacia e di sicurezza, appare giustificato il suo ruolo rivoluzionario nella farmacoterapia di diverse malattie psichiatriche. La fluoxetina deve essere considerata il farmaco di riferimento per lo sviluppo di nuovi agenti destinati alla terapia di patologie gravi e socialmente invasive come la depressione maggiore, la bulimia nervosa, i Disturbi Ossessivo-Compulsivi (DOC), la disforia premestruale (PMDD), e si conferma efficace nella depressione dell'anziano, del bambino, dell'adolescente e della donna in gravidanza.

Tutti i suddetti studi sui soggetti depressi tendono a sottovalutare il profilo di efficacia della fluoxetina, soprattutto per il tipo di studi presi in esame. In effetti, la percentuale delle interruzioni della terapia è sempre maggiore nel gruppo del placebo rispetto a quello della fluoxetina, portando ad una sovrastima dell'efficacia del placebo. Un aumento ancora maggiore del tasso di risposta o del punteggio relativo all'efficacia del gruppo della fluoxetina deve essere aggiunto al più alto numero di pazienti che, in modo coerente tra i vari studi, hanno concluso il percorso terapeutico. La dose con il miglior rapporto tra efficacia e sicurezza è stata quella di 20 mg al giorno.

La fluoxetina appare efficace e sicura anche nel trattamento della bulimia nervosa e dei disturbi ossessivo-compulsivi. Inoltre, l'uso della fluoxetina si associa ad un miglioramento generale degli atti e delle idee di suicidio nei soggetti depressi.

Gli effetti collaterali riferiti più comunemente dai pazienti in terapia con fluoxetina comprendono disfunzioni sessuali, cefalea e nausea, ma per fortuna - nei soggetti in cui si manifestano - questi scompaiono generalmente dopo circa 2 settimane. L'unico effetto collaterale che, come succede con altri antidepressivi, può persistere è costituito dalle disfunzioni sessuali (36).

L'incidenza degli effetti indesiderati spontanei è risultata piuttosto elevata, ma i soggetti inclusi negli studi era portata a riferire tutti i propri sintomi al medico nel contesto di uno studio controllato. Se confrontiamo l'incidenza effettiva degli effetti indesiderati, solo la secchezza

delle fauci è apparsa in più del 50% dei soggetti curati con i TCA; dato che i soggetti depressi hanno spesso degli atteggiamenti ipocondriaci quando fanno parte di uno studio clinico, le loro risposte a domande specifiche sulle rispettive condizioni fisiche esagerano le sensazioni rispetto alla normale pratica clinica. Infatti, alcuni sintomi fisici sono stati riferiti sovente dai soggetti curati con il placebo e, in certi casi, statisticamente più frequentemente rispetto al gruppo della fluoxetina (dorsalgia/artralgia) (29).

Conclusioni

Tutti i dati delle meta-analisi citate confermano che, per la cura dei soggetti con depressione maggiore, la fluoxetina ha la stessa efficacia e un profilo degli effetti collaterali nettamente più positivo, oltre a minori percentuali di interruzione della terapia, in confronto ai TCA. È inoltre più sicura in caso di sovradosaggio ed è più facile e più semplice da usare da parte dei pazienti e da prescrivere da parte dei medici.

La fluoxetina ha un profilo degli effetti collaterali simile a quello di altri SSRI, come la paroxetina, la sertralina, la fluvoxamina e il citalopram. La fluoxetina ha evidenziato la minore necessità di titolazione della dose tra tutti gli antidepressivi attualmente disponibili. Quasi tutti gli studi di confronto per gli SSRI hanno avuto una durata di 6-8 settimane, ma uno studio in cui si sono confrontate la fluoxetina e la sertralina, seguendo 57 pazienti per 8 mesi, ha indicato che l'efficacia è stata mantenuta con una bassa incidenza di effetti indesiderati (8).

In sintesi, la fluoxetina è efficace per la cura della depressione di ogni grado e appare molto meglio tollerata (vale a dire che ha un migliore profilo per quanto concerne gli effetti indesiderati), oltre ad essere più sicura in caso di sovradosaggio rispetto agli antidepressivi precedentemente disponibili (8).

La risposta alla farmacoterapia è probabilmente incrementale e il tasso di risposta altamente individualizzato; di conseguenza, si deve porre una particolare attenzione all'eterogeneità dei soggetti e all'insieme delle risposte precoci alla terapia.

Bibliografia

1. Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. (1995). Minireview: Prozac (Fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sci.*, 57: 411-441.
2. Guze BH, Gitlin M. (1994). New antidepressants and the treatment of depression. *J Fam Pract.*, 38: 49-57.
3. American Medical Association: Psychopharmacologic drugs. In: *Drugs used in mood disorders. Drug evaluation subscription.* Chicago Ill.: 1992;1:32.
4. Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976; 5:3-9.
5. Cheer SM, Goa KL. (2001). Fluoxetine: A review of its therapeutic potential in the treatment of depression associated with physical illness. *Drugs*, 61: 81-110.
6. Simpson K, Noble S. (2000). Fluoxetine: A review of its use in women's health. *CNS Drugs*, 14: 301-328.
7. Wilde MI, Benfield P (1998). Fluoxetine: A pharmacoeconomic review of its use in depression. *Pharmacoeconomics*, 13/5: 543-561.
8. Stokes PE, Holtz A. (1997). Fluoxetine tenth anniversary update: The progress continues. *Clinical Therapeutics*, 19: 1135-1150.

9. Scott LV. (1997). Fluoxetine: A review of its pharmacology and clinical applications. *J.Serotonin Res*, 3/4: 173-191
10. Bakker A, VanBalkom AJLM, Spinhoven P. (2002). SSRIs vs TCAs in the treatment of panic disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatr.Scand*, 106: 163-167.
11. Khan A, Leventhal RM, Khan S, Brown WA. (2002). Suicide risk in patients with anxiety disorders: A meta-analysis of the FDA database. *J.Affective Disord.*, 68: 183-190.
12. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. (2001). Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *J.Affective Disord.* 2001, 65: 173-177.
13. Van der Linden GJH, Stein DJ, Van Balkom AJLM. (2000). The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): A meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern.Clin.Psychopharmacol.*, 15(Suppl 2): S15-S23.
14. De Lima MS, Hotoph M, Wessely S. (1999). The efficacy of drug treatments for dysthymia: A systematic review and meta-analysis. *Psychol.Med.*, 29: 1273-1289.
15. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, Hewett JE, Johnson JC. (1999). A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann.Behav.Med.*, 21: 180-191.
16. Whittal MC, Agras WS, Gould RA. (1999). Bulimia nervosa: A meta-analysis of psychosocial and pharmacological treatments. *Behav.Ther.*, 30: 117-135.
17. Anderson IM. (1998). SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: A meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depression and Anxiety*, 7(Suppl 1): (11-17).
18. Michael KD, Crowley SL. (2002). How effective are treatments for child and adolescent depression? A meta-analytic review. *Clin.Psychol.Rev.*, 22: 247-269.
19. Greenberg RP, Bornstein RF, Zborowski MJ, Fisher S, Greenberg MD. (1994). A meta-analysis of fluoxetine outcome in the treatment of depression. *J.Nerv.Ment.Diseases*, 182: 547-551.
20. Burrows GD, Norman TR. (1994). Suicide, violent behaviour and fluoxetine: Meta-analysis of clinical trials shows that fluoxetine does not cause or increase suicidal behaviour or violent acts. *Med.J.Austr.*, 161: 404-405.
21. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, Sayler ME, Rampey AH Jr, Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, Masica DN. (1991). Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 303: 685-692.
22. Falsetti AE. (2002). Fluoxetine-induced suicidal ideation: An examination of the medical literature, case law, and the legal liability of drug manufacturers. *Food Drug Law J.*, 57: 273-292.
23. Jarema M. (1996). The use of meta-analysis in the evaluation of antidepressive effects of fluoxetine. *Psychiatr.Polska*, 30: 569-581.
24. Carr-Roxane R, Ensom-Mary HH. (2002). Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Ann.Pharmacother.*, 36: 713-717
25. Anderson IM. (2001). Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br.Med.Bull.*, 57: 161-178.
26. Addis A, Koren G. (2000). Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: A meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol.Med.*, 30: 89-94.
27. Bacaltchuk J, Hay P. (2003). Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
28. Beasley CM Jr, Koke SC, Nilsson ME, Gonzales JS. (2000). Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: An updated meta-analysis. *Clin.Ther.*, 22: 1319-1330.
29. Beasley CM Jr, Nilsson ME., Koke SC, Gonzales JS. (2000). Efficacy, adverse events, and treatment discontinuations in fluoxetine clinical studies of major depression: A meta-analysis of the 20-mg/day dose. *J.Clin.Psychiatry.*, 61: 722-728.

30. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, Saylor ME, Rampey H Jr, Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, Masica DN. (1992). Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *Intern.Clin.Psychopharmacol.*, 6(Suppl. 6): 35-57.
31. Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD. (2000). Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br.J.Psychiatry*, 176: 421-428.
32. Cox BJ, Swinson RP, Morrison B, Lee PS. (1993). Clomipramine, fluoxetine, and behavior therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *J.Behav.Ther.Exper.Psychiatry*, 24: 149-153.
33. Hoog S, Tepne R, Nilsson ME, Romano S, Kennedy JS. (1999). Changes in anxiety, agitation, and insomnia during treatment of depression for patients age 55 years and older: Analysis from fluoxetine double-blind, placebo-controlled trials. *Intern.J.Geriatr.Psychopharmacol.*, 2: 33-39.
34. Tollefson GD, Holman SL. (1994). How long to onset of antidepressant action: a meta-analysis of patients treated with fluoxetine or placebo. *Intern.Clin.Psychopharmacol.*, 9: 245-250.
35. Jenike MA, Bear L, Greist JH. (1990). Clomipramine versus fluoxetine in obsessive-compulsive disorder: A retrospective comparison of side effects and efficacy. *J.Clin.Psychopharmacol.*, 10: 122-124.
36. Prozac (fluoxetine hydrochloride) Product Information. Dista Products Company, a division of the Eli Lilly industries, Inc., Carolina, Puerto Rico, a subdivision of Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana. May 17, 1995.

EFFICACIA A BREVE E LUNGO TERMINE, PROFILO DI SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DELLA MIRTAZAPINA

Mauro Mauri, Daniele Ramacciotti

Dipartimento di Psichiatria, NFB, Clinica Psichiatrica, Università di Pisa.

La depressione maggiore è un problema di primaria importanza nella gestione della salute pubblica. Tale disturbo, infatti, ha un'incidenza elevata ed è seconda solo all'ipertensione come frequenza nella medicina generale (1).

Il suo trattamento, inteso come rimozione completa della sintomatologia depressiva e raggiungimento della condizione sintomatologica premorbosa, rappresenta un obiettivo di primaria importanza. Tuttavia, il miglioramento del quadro clinico non è l'unico obiettivo da raggiungere, in quanto tale disturbo presenta un elevato tasso di ricadute e dalla letteratura emerge inoltre che circa il 20% dei pazienti *responder* non ottiene una completa remissione sintomatologica.

Tra i farmaci a disposizione per il trattamento negli ultimi anni è stata posta attenzione, oltre che agli indici di efficacia, ad aspetti quali sicurezza, tollerabilità ed efficacia nel lungo termine.

La mirtazapina è il primo rappresentante di una nuova classe di farmaci antidepressivi definiti NaSSA (*Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant*). Il suo meccanismo d'azione consiste in un potenziamento della neurotrasmissione noradrenergica e serotonergica, che però non avviene attraverso il blocco del *reuptake* di tali monoamine; infatti la mirtazapina è caratterizzata da una notevole attività di blocco degli autorecettori e degli eterocettori α_2 adrenergici, dei recettori postsinaptici 5-HT₂ e 5-HT₃ e dei recettori istaminergici H1. Il blocco degli autorecettori α_2 determina un incremento del rilascio di noradrenalina, il blocco degli eterocettori α_2 invece facilita il rilascio di 5-HT. All'inibizione selettiva dei recettori 5-HT₂ e 5-HT₃, oltre a corrispondere un effetto ansiolitico, antidepressivo e ipnotico, sembra essere dovuta la bassa presenza di effetti collaterali tipica dei farmaci serotonergici. Il blocco dei recettori H1 contribuisce, inoltre, all'azione ansiolitica e ipnoinducente.

In molti studi di confronto verso antidepressivi triciclici e serotonergici e in diverse metanalisi l'efficacia della mirtazapina è risultata sovrapponibile mostrando una tollerabilità superiore (2-5).

Un altro fattore importante è l'assenza di interazioni da parte del farmaco con il sistema del citocromo P450, il che garantisce un elevato profilo di sicurezza soprattutto nei pazienti che assumono altri trattamenti farmacologici (6).

In uno studio condotto da Bremner (7) la tollerabilità anticolinergica confrontata con amitriptilina e placebo (costipazione, bocca secca, ritenzione urinaria, visione offuscata) risulta sovrapponibile a quest'ultimo; verso gli SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) e la venlafaxina ha mostrato una significativa riduzione delle tipiche manifestazioni quali sudorazione, nausea e mal di testa (8, 9). La mirtazapina sembra avere anche una scarsa interferenza nei disturbi della sfera sessuale rispetto alle altre classi di antidepressivi (10, 11).

In ultimo risulta poco rilevante il cambiamento del peso in questi pazienti. In un recente studio (12) dopo 40 settimane di trattamento, l'aumento di peso corporeo era di poco superiore a quello riscontrato nei controlli che assumevano placebo.

La prescrivibilità di mirtazapina non richiede particolari attenzioni, tale molecola è ben tollerata nei pazienti con patologie epatiche, non mostra interferenze né metaboliche né cardiovascolari, presenta un'incidenza di *switch* maniacali sovrapponibili ai comuni SSRI.

Un fattore molto rilevante sembra essere il profilo di sicurezza di questo farmaco. In più di 50 *case-report* l'assunzione eccessiva di mirtazapina non ha determinato rilevanti anomalie all'elettrocardiogramma, né coma, convulsioni o decessi.

La depressione rappresenta un disturbo a decorso cronico-ricorrente, spesso associato ad una sintomatologia residua intercritica in grado di compromettere la qualità della vita dei pazienti affetti.

Questo disturbo presenta un elevato tasso di ricadute; negli Stati Uniti la probabilità che un paziente sviluppi un nuovo episodio è superiore al 50%, in Europa tale percentuale risulta addirittura superiore (70-80%); inoltre in questi soggetti è riportata una probabilità intorno all'80-90% di presentare un terzo episodio (13).

La mirtazapina ha mostrato la capacità di ridurre la frequenza del numero di ricadute degli episodi depressivi. In uno studio di Thase (14) il tasso di ricaduta dei pazienti in trattamento con mirtazapina rispetto a quelli che nella fase di remissione assumevano placebo è stato significativamente inferiore (43,8% vs 19,7%).

Numerosi studi hanno anche rilevato la buona efficacia nella prevenzione delle ricadute e nel trattamento del lungo termine dei pazienti trattati con mirtazapina (15); superiori tassi di risposta e di remissione rispetto ad altri antidepressivi (16).

Le linee guida per il trattamento della depressione raccomandano di proseguire la terapia farmacologica oltre la fase di risoluzione dell'episodio, al fine di ridurre il rischio di ricadute e ricorrenze. Tuttavia, questo obiettivo è spesso difficilmente raggiungibile a causa della ridotta *compliance* farmacologica e a causa della tendenza da parte dei pazienti con disturbi dell'umore ad interrompere precocemente le terapie farmacologiche. La mirtazapina presentando oltre che buona efficacia, un'elevata tollerabilità e un ampio margine di sicurezza rappresenta una valida alternativa alle altre opzioni di trattamento.

Bibliografia

1. Sherbourne CD, Wells KB, Meredith LS, Jackson CA, Camp P. (1996). Comorbid anxiety disorder and the functioning and well-being of chronically ill patients of general medical providers. *Arch Gen Psychiatry*, 10:889-895.
2. Nutt DJ. (2001). Tolerability and safety aspects of mirtazapine. *Hum Psychopharmacol.*, 17 (Suppl 1): S37-41.;
3. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. (1998). Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry*. 59(6):306-12.
4. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. (1999). Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol.*, 14: 329-337.
5. Wade A, Crawford GM, Angus M, Wilson R, Hamilton L. (2003). A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.*, 18:133-141.
6. DeVane CL. (1998). Differential pharmacology of newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 20): 85-93.
7. Bremner JD. (1995). A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry*, 56: 519-525.

8. Thompson C. (1999). Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 60 (Suppl 17):18-22.
9. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Korsgaard S; (2001). Mirtazapine-Venlafaxine Study Group., Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol.*, 4: 425-431.
10. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, Delgado P. (2000). Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 61: 356-360.
11. Den Boer (1999). "Focus on Psychiatry Social Anxiety Disorder" paper presented at 11th World congress of Psychiatry, 1999
12. Thase ME. (2000) 'Weight Changes with mirtazapine' Poster presented at the annual meeting of the APA
13. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 851-855
14. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. (2001). Relapse Prevention Study Group. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry*, 62: 782-788.
15. Montgomery SA, Reimtz PE, Zivkov M. (1998). Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.*, 13: 63-73.
16. Pinder RM. (1999). Mirtazapine and the onset of antidepressant action: analysis of efficacy parameters. 38th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 12-16 dicembre 1999; Acapulco Mexico.

REBOXETINA

Adriana Dubini
Pharmacia, Milano

Introduzione

Reboxetina nasce da un progetto di ricerca focalizzato sull'ipotesi noradrenergica della depressione. Farmaci diversamente attivi sul sistema monoaminergico, sia per inibizione della ricaptazione di noradrenalina e/o di serotonina, che per inibizione del loro metabolismo ossidativo, avevano dimostrato di condividere in somministrazione prolungata, cioè nella condizione rilevante, in quanto rispecchia il tempo di comparsa dell'effetto antidepressivo nel paziente, la capacità di provocare *down-regulation* dei recettori β_1 e desensibilizzazione dei recettori α_2 noradrenergici (1). Due gli assunti del progetto:

1. il deficit noradrenergico è il meccanismo cruciale delle alterazioni presenti nella depressione;
2. l'attività noradrenergica è quella di interesse terapeutico, e non deve essere associata ad altre interazioni recettoriali aspecifiche e non necessarie, responsabili di effetti collaterali.

Reboxetina è stata identificata come candidate drug avendo dimostrato di possedere le caratteristiche farmacologiche ricercate, in quanto:

1. inibisce la ricaptazione di noradrenalina a concentrazioni estremamente basse (8 nM);
2. interagisce con altri siti o recettori di altri neurotrasmettitori a concentrazioni nettamente più elevate (>1000 nM).

Reboxetina, il primo inibitore selettivo della ricaptazione di noradrenalina (*Noradrenaline Reuptake Inhibitor*, NARI), inizia quindi il processo di sviluppo pre-clinico e clinico. Studi di fase I in più di 100 volontari sani consentono di concludere che gli effetti farmacodinamici osservati con dosi orali singole sono consistenti con il profilo farmacologico del prodotto (2-4). Infatti:

1. reboxetina è molto potente, con effetti a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC)(Q-EEG) a ≥ 1 mg;
2. mostra effetti NARI dipendenti: secrezione GH e cortisolo, midriasi a 4 mg;
3. ha deboli effetti sul SNA a 1-4 mg: stimolazione noradrenergica o inibizione colinergica?
4. si associa a miglioramento o assenza di deterioramento dei test di performance psicomotoria a 4 mg a quali eventi dose limiting tachicardia e ipotensione ortostatica, evidenziate al tilting, a 5 mg.

Lo sviluppo clinico si conclude con la fine della fase III nel 1995 e vede coinvolti più di 2700 pazienti in più di 230 centri sperimentali in 25 Paesi in Europa, Americhe, Australia. L'evidenza raccolta conferma le ipotesi farmacologiche, dimostrando per reboxetina efficacia antidepressiva netta, con vantaggi di tollerabilità rispetto agli antidepressivi triciclici classici e di qualità dell'effetto terapeutico e degli effetti collaterali rispetto agli antidepressivi serotoninergici più recentemente sviluppati. La registrazione per la terapia della depressione viene richiesta in Inghilterra a metà del 1996, ed è concessa dopo poco più di 6 mesi. A seguito della procedura di mutuo riconoscimento, la registrazione si allargata alla maggioranza dei Paesi europei. Da allora ulteriore evidenza clinica è stata raccolta e pubblicata, soprattutto per iniziativa dei ricercatori clinici che hanno mostrato interesse per l'unicità del prodotto, e promosso studi, o analisi dell'evidenza già raccolta, per comprendere il significato clinico della selettività noradrenergica nella depressione o in altre indicazioni.

Obiettivo della presente *review* è l'esame dell'evidenza disponibile che consente di tentare una risposta alle domande:

1. qual è il significato clinico in termini di efficacia nella depressione della selettività noradrenergica?
2. qual è il significato clinico in termini di tollerabilità della selettività noradrenergica?
3. qual è il significato clinico della selettività noradrenergica in indicazioni diverse dalla depressione?

Selettività noradrenergica ed efficacia antidepressiva

Depressione maggiore

Nel corso dello sviluppo clinico pre-registrativo di reboxetina sono stati condotti otto studi clinici prospettici, randomizzati, in doppia cecità, sette a breve termine (4-8 settimane) e uno a lungo termine (1 anno), nei quali reboxetina (8-10 mg/die nell'adulto, 4-6 mg/die nell'anziano) è stata confrontata con placebo, imipramina (150-200 mg/die nell'adulto, 75-100 mg/die nell'anziano), desipramina (150-200 mg/die), e fluoxetina (20-40 mg/die). I risultati in termini di efficacia degli studi a breve termine sono riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1. Diminuzione media del punteggio totale della scala di Hamilton per la depressione (*Hamilton Depression scale, HAM-D*) all'ultima valutazione vs basale e frequenza percentuale di *responder* (diminuzione del punteggio totale HAM-D $\geq 50\%$ vs basale) negli studi randomizzati a breve termine condotti con reboxetina in pazienti affetti da Disordine Depressivo Maggiore (*Major Depression Disorder, MDD*)

Pazienti e disegno	Durata (settimane)	Diminuzione media punteggio HAM-D			Responder (%)		
		R	P	FC	R	P	FC
Ospedalizzati R (n.=28) vs P (n.=28) (5)	6	23,1*	4,5	–	74*	20	–
Ospedalizzati R (n.=84) vs desipramine (n.=89) vs P (n.=85) (6)	4	16,5*	9,9	13,8	60*	36	46
Ambulatoriali (prevalentemente) R (n.=112) vs imipramina (n=115) vs P (n.=112) (7)	6	13,5	11,3	13,7	59	52	62
Ambulatoriali (prevalentemente) R (n.=126) vs fluoxetina (n.=127) vs P (n.=128) (8)	8	13,4*	8,7	13,3*	56*	34	56*
Ambulatoriali (prevalentemente) R (n=79) vs fluoxetina (n.=89) (9)	8	19,2	–	16,8	78	–	74
Ambulatoriali (prevalentemente) R (n=130) vs imipramina (n=126) (10)	6	15,8	–	14,3	69**	–	56
Anziani, ambulatoriali R (n=109) vs imipramina (n=109) (11)	8	11,8	–	13,2	52	–	52

R: Reboxetina

P: Placebo

FC: Farmaco di confronto

*p<0,5 vs placebo **p<0,05 vs farmaco attivo

Tre dei quattro studi placebo-controllati hanno dimostrato un vantaggio significativo per reboxetina sia in termini di frequenza di risposta che in termini di miglioramento medio della HAM-D (5, 6, 8). Nel quarto studio (7), l'entità della risposta al placebo ha determinato l'assenza di una differenza significativa tra il placebo e ciascuno dei due farmaci attivi (reboxetina e imipramina). L'analisi cumulativa del miglioramento medio della HAM-D nei quattro studi vs placebo mostra una differenza a vantaggio di reboxetina di 5,2 punti (IC 95%: 3,8-6,6), superiore alla differenza di 4 punti comunemente ritenuta clinicamente rilevante (7).

In confronto ai triciclici, una frequenza di risposta significativamente superiore è stata osservata con reboxetina in uno (10) dei tre studi in cui imipramina era controllo attivo (7, 10, 11), mentre lo studio vs placebo con desipramina quale controllo attivo (6) ha mostrato una netta differenza a favore di reboxetina, che, probabilmente per le ridotte dimensioni del campione, non ha raggiunto la significatività statistica se non per la scale CGI-gravità della malattia e indice di efficacia. In confronto a fluoxetina, in entrambi gli studi condotti l'efficacia dei due farmaci è risultata simile sia in termini di frequenza di risposta che in termini di miglioramento medio della HAM-D (8, 9).

In conclusione, l'attività NARI selettiva determina nel paziente con depressione maggiore efficacia antidepressiva inequivocabilmente superiore al placebo sia nella terapia dell'episodio acuto che nella terapia di mantenimento. L'entità dell'effetto antidepressivo è almeno simile a quella dei triciclici desipramina e imipramina e del serotoninergico selettivo fluoxetina.

Depressione maggiore grave

Le meta-analisi più recenti suggeriscono una minor efficacia degli antidepressivi selettivi serotoninergici rispetto ai triciclici nella popolazione più grave (12, 13). La meta-analisi dei risultati degli studi a breve termine nell'adulto descritti nella Tabella 1 è in accordo con tale evidenza, mostrando per reboxetina un'efficacia simile a imipramina e superiore a fluoxetina nei pazienti classificati come gravi all'ammissione allo studio sulla base della scala CGI-Gravità della Malattia (14). Tale evidenza è confermata dai risultati di un'ulteriore meta-analisi dei risultati degli studi a breve termine nell'adulto che conferma la significativamente superiore efficacia di reboxetina vs placebo nei pazienti con punteggio totale della HAM-D > 25 all'ammissione (15).

In conclusione, l'attività NARI selettiva dimostra efficacia terapeutica nel paziente con depressione maggiore grave. L'entità dell'effetto antidepressivo è simile a quella di imipramina e superiore a quella del serotoninergico selettivo fluoxetina.

Prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze

I risultati dello studio controllato vs placebo a lungo termine mostrano che reboxetina è significativamente superiore al placebo ($p < 0,001$) nella terapia di mantenimento, con una frequenza di remissione ad 1 anno nel 78% e 45% dei pazienti con reboxetina e placebo, rispettivamente. La frequenza di ricadute è risultata significativamente inferiore con reboxetina sia entro i primi sei mesi (39% vs 60% con placebo) che nei sei mesi successivi (22% vs 41%), suggerendo che il farmaco è efficace nella prevenzione sia delle ricadute dell'episodio corrente, sia delle ricorrenze di nuovi episodi (16).

In conclusione, l'attività NARI selettiva risulta efficace nella terapia di mantenimento a lungo termine dopo risposta dell'episodio acuto.

Funzionamento sociale

Nell'ambito dei due studi controllati vs fluoxetina è stata introdotta l'autovalutazione da parte del paziente della propria motivazione al funzionamento sociale nei ruoli principali del lavoro, delle relazioni famigliari, del tempo libero e della gestione delle risorse, mediante la *Social Adaptation Self-evaluation Scale* (SASS) (18). Rispetto alla popolazione generale (17) nei pazienti con depressione maggiore la SASS ha mostrato un netto deficit del funzionamento sociale, dell'ordine del 40% in termini di punteggio totale. Nello studio placebo-controllato, all'ultima valutazione in corso di trattamento, mentre il punteggio medio della scala HAM-D mostrava un miglioramento analogo per reboxetina e fluoxetina, significativamente superiore al placebo (vedi Tabella 1), il punteggio medio della SASS ha mostrato un miglioramento significativamente superiore ($p < 0,05$) con reboxetina (35,3; DS 10,4), sia rispetto a fluoxetina (31,9; DS 9,4) che a placebo (27,2; DS 9,8), con un miglioramento corrispondente al 41%, 31%, e 14%, rispettivamente, nei tre gruppi. In particolare, nei pazienti in remissione al termine della terapia (33 pazienti nel gruppo reboxetina, 35 nel gruppo fluoxetina e 23 nel gruppo placebo) sono stati osservate modificazioni ancor più nette, e significativamente superiori ($p < 0,05$) con reboxetina (42,1; DS 7,6), rispetto a fluoxetina (36,2; DS 9,0) che a placebo (32,4; DS 11,8), con un miglioramento corrispondente al 62%, 37%, e 19%, rispettivamente nei tre gruppi (18,19). Anche lo studio controllato vs fluoxetina (9) ha mostrato risultati analogamente in favore di reboxetina, in termini di andamento dei punteggi medi SASS.

L'introduzione della SASS quale strumento di autovalutazione della motivazione al funzionamento sociale ha quindi consentito di individuare, a parità di efficacia antidepressiva, differenze nella qualità della risposta tra approcci terapeutici farmacologicamente distinti. Le differenze osservate tra terapia serotoninergica e terapia noradrenergica sono consistenti con l'ipotizzato coinvolgimento della noradrenalina come mediatore specifico delle funzioni psicofisiologiche legate alla motivazione e all'energia vitale (20,21).

Specificità sintomatologica

Un'ulteriore analisi dei risultati dei quattro studi a breve termine vs placebo nella depressione maggiore (vedi Tabella 1) ha valutato la significatività delle differenze vs placebo per ciascuno dei raggruppamenti sintomatologici della scala HAM-D (22, 23). Reboxetina è risultata superiore al placebo quanto a miglioramento del ritardo psicomotorio in tutti e quattro gli studi; quanto a miglioramento dell'ansia e dei disturbi cognitivi in tre dei quattro studi; quanto al miglioramento dell'insonnia in uno dei quattro studi. La selettività noradrenergica si accompagna quindi a efficacia sui raggruppamenti sindromici ritardo psicomotorio, ansia e disturbi cognitivi.

La sfera cognitiva è stata valutata mediante una batteria standardizzata di test (*Cognitive Drug Research computerised assessment system*) in un gruppo di pazienti (n.=74) che hanno partecipato ad uno studio comparativo vs paroxetina e placebo ancora non pubblicato, nel quale entrambi i composti attivi sono risultati superiori al placebo nel migliorare la sindrome depressiva (punteggio totale della MADRS) al termine del trattamento. Solo il gruppo reboxetina ha mostrato significativi miglioramenti rispetto al basale ($p < 0,05$) nella capacità di mantenere l'attenzione, e nella rapidità del processo cognitivo, supportando quindi l'ipotesi che la selettività noradrenergica possa essere associata a modificazioni favorevoli dei processi cognitivi nel paziente depresso (24).

Depressione resistente: *augmentation & switch*

La disponibilità di un NARI selettivo ha suscitato l'interesse di molti ricercatori clinici, che ne hanno testato l'impiego nei pazienti resistenti alla terapia antidepressiva. In tale ambito sono stati condotti studi non controllati, di tipo esplorativo, in casistiche limitate, spesso poco più che aneddotiche.

Risultati in favore della strategia di *augmentation* sono stati ottenuti in 14 pazienti (9 con depressione maggiore, 5 con disturbo bipolare) resistenti (nonostante l'associazione di pindololo in 7 casi) a dosi piene di SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) (fluvoxamina 300 mg/die; citalopram o fluoxetina 40 mg/die; paroxetina 50 mg/die) somministrate per almeno 4 settimane. L'aggiunta di reboxetina alla dose di 2 o 4 mg/die per due settimane ha determinato un miglioramento (CGI-Miglioramento Globale) in 9 casi, con remissione della sintomatologia in 4 casi, mentre 2 pazienti (con caratteristiche psicotiche) hanno mostrato un peggioramento e i rimanenti 3 pazienti non hanno mostrato variazioni di rilievo (25).

Risultati in favore della strategia di *switch* in una casistica di notevoli dimensioni sono stati osservati in 128 pazienti con depressione maggiore, non rispondenti ad almeno 6 settimane di trattamento con fluoxetina, a dosi ≥ 40 mg/die per almeno 3 settimane. La terapia serotoninergica è stata interrotta e reboxetina iniziata senza washout alla dose di 8 mg/die, aumentabile a 10 mg/die dopo 4 settimane. I valori medi del punteggio totale della scala HAM-D hanno mostrato un miglioramento significativo già alla prima settimana, con una diminuzione netta (dell'ordine del 50%) dopo 8 settimane di terapia con reboxetina. La tollerabilità di reboxetina è stata soddisfacente, e gli eventi avversi più frequenti (cefalea, insonnia, secchezza delle fauci, stipsi e sudorazione), generalmente di intensità lieve o moderata, tendevano a scomparire durante il trattamento, fenomeno compatibile con l'instaurarsi di tolleranza o con l'eliminazione progressiva della fluoxetina dall'organismo (25). L'evidenza preliminare raccolta in condizioni non controllate suggerisce quindi l'utilità di reboxetina in alternativa o in aggiunta alla terapia antidepressiva di tipo serotoninergico, e supporta l'esecuzione di studi controllati.

Selettività noradrenergica e tollerabilità

La tollerabilità e sicurezza d'impiego di reboxetina sono state valutate in fase pre-registrativa in più di 2600 pazienti depressi, adulti o anziani. Più di 1500 pazienti hanno ricevuto reboxetina, 399 pazienti hanno ricevuto placebo, e 711 pazienti hanno ricevuto imipramina, desipramina o fluoxetina. Reboxetina è risultata ben tollerata sia in terapia a breve termine nella depressione acuta (4-8 settimane) che in terapia a lungo termine (fino ad 1 anno) (27-29).

In terapia acuta, il profilo di tollerabilità in confronto con placebo (373 pazienti per gruppo) ha evidenziato simile frequenza di interruzioni del trattamento per eventi avversi (reboxetina 8%, placebo 7,5%). Il rischio di sviluppare ciascun evento (analisi Kaplan-Meier) è risultato significativamente ($p < 0,05$) superiore con reboxetina per alcuni eventi essenzialmente a carico del sistema nervoso autonomo: secchezza delle fauci (27% vs 16%), stipsi (17% vs 8%), sudorazione (14% vs 7%), insonnia (14% vs 5%), esitazione urinaria (5% vs 2%, con ritenzione in 2% vs 1%), impotenza (5% vs 0%, a dosi ≥ 10 mg/die), tachicardia (5% vs 2%), vertigini (2% vs 0%) (27-29). Favorevole profilo di tollerabilità vs placebo è stato confermato anche in terapia a lungo termine, con frequenza di interruzione per eventi avversi limitatamente superiore con reboxetina (4%, vs 1% con placebo), e frequenza globale di eventi avversi e di ciascun evento limitata ($< 10\%$), e mai significativamente superiore con reboxetina.

Gli eventi avversi a carico del sistema nervoso autonomo associati al trattamento con reboxetina sembrano mediati attraverso un meccanismo noradrenergico più che di inibizione

colinergica, vista anche l'assenza di affinità di qualche rilievo di reboxetina per il recettore muscarinico (4). Tale interpretazione è consistente con il profilo di tollerabilità di reboxetina in confronto con i triciclici, i quali possiedono in vario grado, oltre all'attività inibitoria della ricaptazione delle monoamine, anche attività antimuscarinica e $\alpha 1$ bloccante. In confronto con imipramina, nessun evento avverso ha mostrato un rischio di insorgenza maggiore con reboxetina, mentre con imipramina il rischio è risultato superiore per secchezza delle fauci (42% vs 26%), ipotensione e sintomi correlati (20% vs 10%), tremore (15% vs 4%), e sonnolenza (7% vs 2% con reboxetina). In confronto con desipramina, la frequenza di ciascun evento è risultata superiore con desipramina per sudorazione (28% vs 18%), tachicardia (19% vs 12%), ipotensione (13% vs 6%), e significativamente superiore ($p < 0,05$) per secchezza delle fauci (45% vs 25%) e visione offuscata (17% vs 4%), mentre solo esitazione urinaria è insorta con frequenza superiore con reboxetina (11% vs 4%) (27-29).

La tollerabilità di reboxetina è risultata favorevole rispetto ad imipramina anche nell'anziano (11, 27-29). Superiore con imipramina è risultata infatti la frequenza di interruzioni del trattamento per eventi avversi (16% vs 11%), di eventi avversi seri (8% vs 3%), e il rischio di ipotensione e sintomi correlati (16% vs 7%), in particolare nei pazienti con concomitanti disturbi cardiovascolari (21% vs 5%).

In confronto con il serotoninergico selettivo fluoxetina, come atteso, superiore con reboxetina è risultato il rischio di eventi essenzialmente a carico del sistema nervoso autonomo, mentre superiore con fluoxetina è risultato il rischio di eventi essenzialmente a carico del sistema gastroenterico. In particolare, con fluoxetina è risultato maggiore il rischio di sviluppare nausea (26% vs 16% con reboxetina), diarrea (8% vs 2%), e sonnolenza (5% vs 1%), mentre con reboxetina è risultato maggiore il rischio di sviluppare secchezza delle fauci (28% vs 5%), stipsi (18% vs 5%) ipotensione e sintomi correlati (14% vs 6%), parestesie o esitazione urinaria (6% vs 1%), vampate (3% vs 1%).

Gli altri parametri rilevati non hanno evidenziato particolari problemi di tollerabilità o sicurezza per reboxetina. La terapia a breve e a lungo termine non ha mostrato effetti medi di qualche rilievo a livello di segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso corporeo) ed ECG. Modificazioni individuali di qualche possibile rilievo clinico sono state osservate solo in trattamento acuto a carico della frequenza cardiaca, particolarmente in posizione eretta, aumentata almeno una volta nel 20% e 12% dei pazienti adulti e anziani, rispettivamente, vs 6% con placebo.

Anche il profilo di tollerabilità in termini di eventi avversi seri si è rivelato favorevole per reboxetina, con una frequenza globale di eventi seri confrontabile per reboxetina (0,9%), placebo (0,8%) e fluoxetina (0,9%), e inferiore ad imipramina (2,5%), anche nell'anziano (2,7% con reboxetina vs 7,6% con imipramina). La frequenza di suicidi/tentati suicidi è risultata più bassa con reboxetina (0,3%) che con placebo (0,5%) o farmaci di confronto (imipramina 1,0%, fluoxetina 0,6%). Anche la frequenza di segni o sintomi alla sospensione è risultata inferiore con reboxetina (4%) rispetto a placebo (6%).

In conclusione la selettività noradrenergica applicata alla terapia della depressione risulta ben tollerata, e conferma le ipotesi derivanti dalle caratteristiche farmacologiche specifiche, dimostrando migliore tollerabilità e sicurezza rispetto ai triciclici, e diverso profilo di tollerabilità rispetto alla selettività serotoninergica, con maggior frequenza di eventi avversi a carico del sistema nervoso autonomo e minor frequenza di eventi avversi a carico del sistema gastroenterico.

Selettività noradrenergica e altre indicazioni

L'utilizzazione del meccanismo d'azione di reboxetina in indicazioni diverse dalla depressione comprende:

1. condizioni cliniche che sono state dimostrate rispondere aspecificamente ai farmaci antidepressivi;
2. condizioni di comorbidità, che trarrebbero vantaggio dall'applicazione di un meccanismo d'azione specifico e selettivo;
3. condizioni cliniche suscettibili di risposta ad un meccanismo d'azione specifico noradrenergico selettivo.

Quest'ultimo ambito origina dall'identificazione di sintomi da deficit noradrenergico caratteristici della depressione (rallentamento psicomotorio, difficoltà di attenzione e concentrazione, astenia, abulia) quale target di efficacia del trattamento farmacologico nella depressione e si sviluppa ipotizzando una sindrome da deficit noradrenergico (disturbo nella capacità di attenzione e concentrazione, e nel processo l'informazione, con rallentamento psicomotorio, fatica, apatia) che trasversalmente riguarderebbe più patologie psichiatriche (30).

Appartiene alla prima categoria il disturbo da attacchi di panico, nel quale gli antidepressivi selettivi serotoninergici rappresentano il trattamento d'elezione. In questa indicazione esiste evidenza controllata a supporto dell'efficacia di reboxetina alla dose di 6-8 mg/die per 8 settimane in confronto con placebo in uno studio randomizzato in doppia cecità in 82 pazienti, che ha dimostrato significativa riduzione ($p < 0,05$) del numero di attacchi di panico per settimana ($1,2 \pm 1,7$ vs $5,8 \pm 6,8$ con placebo) e dei sintomi fobici ($3,2$ vs $5,2$ con placebo) (31). Anche in questa indicazione evidenza preliminare da uno studio in aperto in 28 pazienti suggerisce che la popolazione refrattaria agli antidepressivi selettivi serotoninergici, in quanto non responsiva o non tollerante (circa il 30% della popolazione totale), possa rispondere alla terapia selettiva noradrenergica con reboxetina (32).

Appartiene contemporaneamente alla prima e alla terza categoria la bulimia nervosa, in cui gli antidepressivi selettivi serotoninergici sono utilizzati, anche se non sempre con successo, mentre l'efficacia di desipramina, il triciclico maggiormente selettivo nei confronti della ricaptazione di noradrenalina, appare solidamente documentata, ciò che parrebbe in accordo con l'ipotesi di una disfunzione noradrenergica all'origine della malattia (33). In questo ambito esistono dati da studi preliminari in aperto che suggeriscono l'efficacia del trattamento con reboxetina 8 mg/die (34, 35).

Appartiene contemporaneamente alla seconda e alla terza categoria la depressione nel morbo di Parkinson's, in cui l'applicazione di antidepressivi non selettivi o, a maggior ragione, di antidepressivi selettivi serotoninergici è scarsamente tollerata, sia a livello motorio che gastroenterico, e in cui un'attività noradrenergica specifica e selettiva potrebbe dimostrarsi particolarmente efficace sul deficit cognitivo. Purtroppo in tale ambito esistono solo pubblicazioni limitate a casi singoli, peraltro favorevoli sia per efficacia che per tollerabilità (36).

Appartiene alla terza categoria il disturbo affettivo stagionale, con la sua dimensione essenziale legata al deficit di energia vitale. Anche in questo ambito esiste evidenza limitata derivante da uno studio pilota in aperto, che supporta l'efficacia di reboxetina 8 mg/die già dopo 6 settimane (37).

Ancora alla terza categoria appartiene il disturbo da deficit d'attenzione e iperattività, in cui potrebbe rivelarsi utile l'effetto specifico della selettività noradrenergica sulla capacità di attenzione e concentrazione. Anche in questo caso esistono solo pubblicazioni, peraltro favorevoli, limitate a casi singoli (38).

Ancora alla terza categoria apparterebbe l'impiego di reboxetina per combattere i sintomi negativi nella schizofrenia, condizione in cui sono stati pubblicati risultati contrastanti, con evidenza negativa in condizioni placebo-controllate (39, 40).

Conclusioni

L'evidenza disponibile supporta inequivocabilmente l'efficacia antidepressiva dell'attività di inibizione selettiva della ricaptazione di noradrenalina e il vantaggio (rispetto ai tricyclici) o il diverso profilo (rispetto agli antidepressivi selettivi serotoninergici) in termini di tollerabilità derivante dalla selettività recettoriale, e consente di concludere, come pubblicato, che reboxetina, insieme a venlafaxina, nefazodone, e mirtazapina, "are new departours from the major earlier classes of antidepressants, offering equivalent or even better efficacy while improving on many of undesirable side-effects of the earlier classes" (41).

Restano da valutare in condizioni controllate le opportunità terapeutiche legate alla selettività d'azione di reboxetina nella depressione resistente, come terapia aggiuntiva o alternativa, e nelle indicazioni cliniche in cui il meccanismo d'azione e l'evidenza preliminare disponibile supportano l'applicazione di un meccanismo d'azione noradrenergico specifico e selettivo.

Resta inoltre ancora lontana dall'essere chiarita la connessione tra deficit neurochimico e malattia depressiva, dopo quasi mezzo secolo di studi ed esplorazioni che ci hanno condotto dall'ipotesi catecolaminergica della depressione, in cui attraverso lo studio dell'attività farmacologica dei farmaci specifici si è tentata una descrizione unitaria della malattia, alla scomposizione dell'entità nosologica in sindromi, funzioni e deficit funzionali, in cui la specificità farmacologica è stata assunta a specificità funzionale. E resta ancora senza una risposta convincente basata su evidenza clinica la domanda fondamentale sull'esistenza e qualità di fattori prognostici rilevanti per la selezione della terapia: quale farmaco per quale deficit funzionale? o per quale sintomo? o per quale paziente?

Bibliografia

1. Heninger GR, Charney DS (1987). Mechanism of action of antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of Depressive Disorders. In *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress*. Meltzer HY e. Raven Press, New York.
2. Herrmann WM, Fuder H (1998). Reboxetina, a selective noradrenaline reuptake inhibitor, is non-sedative and does not impair psychomotor performance in healthy subjects. *Hum Psychopharmacol*, 13: 425-433.
3. Hindmarch I (1998). Effect of antidepressants on cognitive and psychomotor function: the lack of effect of reboxetine. *Hum Psychopharmacol*, 13:S21-S27.
4. Szabadi E, Bradshaw CM (2000). Mechanism of action of reboxetine. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 11: 267-282.
5. Versiani M, Amin M, Chuinard G (2000). Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.*, 20: 28-34.
6. Ban TA, Gaszner P, Aguglia E, Batista R, Castillo A, Lipscey A, Macher JP, Torres-Ruiz A, Vergara L, Vinas C.(1998). Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. *Hum Psychopharmacol*, 13:S29-S39.
7. Montgomery SA (1997). Reboxetine: additional benefits to the depressed patient. *J Psychopharmacol.*, 11(Suppl 4): S9-S15.

8. Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M (2002). Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol.*, 22: 393-399.
9. Massana J, Moller HJ, Burrows GD, Montenegro RM (1999). Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.*, 14: 73-80.
10. Berzewski H, van Moffaert M, Gagiano CA (1997). Efficacy e tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 7(Suppl 1): S47-S53.
11. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H (1999). Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomized trial. *J Affect Dis.*, 55: 203-213.
12. Kasper S, Fuger J, Moller HJ (1992). Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs*, 43:11-23.
13. Anderson IM, Tomenson BM (1994). The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J.Psychopharmacol.*, 8: 238-249.
14. Massana J (1998). Reboxetine vs fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability in major depressive disorder. *J.Clin.Psychiatry*, 59(suppl 14): 8-10.
15. Montgomery SA, Ferguson JM, Schwartz GE (2003). The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol.*, 23: 45-50.
16. Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, Arnaud-Castiglioni R (1999). Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse e recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 60: 400-406.
17. Bosc M, Dubini A, Polin V (1997). Development e validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 7(Suppl 1): S57-S70.
18. Dubini A, Bosc M, Polin V (1997). Do noradrenaline e serotonin differentially affect social motivation e behaviour? *Eur Neuropsychopharmacol.*, 7 (Suppl 1): S49-S55.
19. Dubini A, Bosc M, Polin V (1997). Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. *J Psychopharmacol.*, 11 (Suppl 4): S17-S23.
20. Carlsson A, Corrodi H, Fuxe K, Hökfelt T (1969). Effects of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-ethyl-metatyramine. *Eur J Clin Pharmacol.*, 5: 357-366.
21. Healy D, McMonagle T (1997). The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *J Psychopharmacol.*, 11 (suppl 4): S25-S31.
22. Guy W (1976). ECDEU Assessment manual for Psychopharmacology. US Department of Health, Education e Welfare, Public Health Service, Alcohol Drug Abuse e Mental Health Administration, Rockville, MD.
23. Ferguson JM, Mendels J, Schwartz GE (2002). Effects of reboxetine on Hamilton Depression Rating Scale factors from randomised, placebo-controlled trials in major depression. *J Clin Psychopharmacol.*, 17: 45-51.
24. Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE (2003). Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *J Clin Psychopharmacol.*, 18: 9-14.
25. Lucca A, Serretti A, Smeraldi E (2000). Effect of reboxetine augmentation in SSRIs resistant patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 15: 143-145.
26. Fava M, McGrath PJ, Sheu WP (2003). Switching to reboxetine: an efficacy e safety study in patients with major depressive disorders unresponsive to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol.*, 23: 365-369.

27. Mucci M (1997). Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol.*, 11 (Suppl 4): S33–S37.
28. Tanum L (2000). Reboxetine: tolerability and safety profile in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand.*, 101 (Suppl 402): 37-40.
29. Versiani M (2000). Reboxetine, the first selective noradrenaline reuptake inhibitor antidepressant: efficacy and tolerability in 2613 patients. *Int J Psychiatry Clin Pract.*, 4: 201-208.
30. Stahl SM (2000). *Essential Psychopharmacology*. 2nd e. Boston, Mass: Cambridge University Press.
31. Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, Mastalli L, Nardi A, Savino M (2002). Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well tolerated treatment for panic disorders. *J Clin Psychiatry*, 63: 31-37.
32. Dannon PN, Iancu I, Grunhaus L (2002). The efficacy of reboxetine in the treatment-refractory patients with panic disorders: an open label study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.*, 17: 329-333.
33. Gelhert D, Dreshfeld L, Tinsley F, Benvenga M, Gleason S, Fuller RW, Wong DT, Hemrick-Luecke SK (1998). The selective norepinephrine reuptake inhibitor, LY368975, reduces food consumption in animal models of feeding. *J.Pharmacol.Exptl.Ther.*, 287: 122-127.
34. El Giamal N, De Zwaan M, Bailer U, Lennk C, Schussler P, Strnad A, Kasper S (2000). Reboxetine in the treatment of bulimia nervosa: a report of seven cases. *J Clin Psychopharmacol.*, 15: 351-356.
35. Pallanti S. *Bulimia Nervosa: treatment with reboxetine (in preparation)*.
36. Lemke MR (2000). Reboxetine treatment of depression in Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry*, 61: 872.
37. Hilger E, Willeit M, Praschak-Reider N, Thierry N, Neumeister A, Stastny J, Freidl M, Daherova N, Kasper S. (1999). Reboxetine in seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry*, 45: 77S.
38. Otká JE, Mercadante MT, Scáhill L, Leckman JF (2001). Reboxetine as a potentially effective treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Adolescent Psychopharmacol*, 11: 203-204.
39. Schutz G, Berk M (2001). Reboxetine add on therapy to haloperidol in the treatment of schizophrenia: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *Intern Clin Psychopharmacol.*, 16: 275-278.
40. Raedler TJ, Jahn H, Arlt J, Kiefer F, Schick M, Wiedermann K (2002). Adjunctive use of reboxetine in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 35: 240.
41. Kant JM (2000). SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet*, 355: 911-918.

FLUVOXAMINA

Enrico Smeraldi

Dipartimento di Scienze Neuropsichiche, Istituto San Raffaele, Milano

Fluvoxamina e depressione delirante

L'uso degli SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) in clinica è sempre più diffuso, al punto che con tranquillità si può affermare che esso rappresenta una delle più significative innovazioni della psicofarmacologia applicata negli ultimi decenni. Le opinioni a proposito delle prospettive e le ricadute operative di questi cambiamenti sono molteplici, anche se non sempre concordanti.

Gli SSRI rappresentano una vera alternativa rispetto alle terapie precedentemente disponibili, a parità di efficacia è presente un chiaro vantaggio in termini di effetti collaterali: la tollerabilità degli SSRI è tale da poter raggiungere con molta regolarità dosaggi efficaci, mentre la cosa risultava molto più difficile con i vecchi triciclici. Una sorprendente, ma consistente dose di conservatorismo degli psichiatri, condiziona più che una scelta alternativa, una stratificazione terapeutica.

Altro assunto seguito in maniera tacita senza un rigoroso controllo sperimentale è quello di riservare agli SSRI la quota patologica meno grave in termini psicopatologici, quasi si trattasse di una terapia più "leggera" dei triciclici in grado quindi di fronteggiare solo sintomatologia di moderata intensità. A fronte di ciò divengono sempre più numerose le prove cliniche controllate che danno l'efficacia degli SSRI come indipendente dalla gravità dei singoli sintomi e/o del numero degli stessi nella sindrome, e addirittura una superiorità nell'area psicopatologicamente omogenea e molto impegnativa della depressione psicotica.

Una determinata molecola può essere considerata capace di produrre un effetto antidepressivo solo quando la sua assunzione determina il raggiungimento di alcuni obiettivi clinici specifici e in tempi prevedibili. La fase depressiva inscritta nel contesto di un disturbo dell'umore ha una sua proprietà evolutiva e per caratteristiche intrinseche, salvo complicazioni, tende a regredire spontaneamente in un arco di tempo variabile da poche settimane a diversi mesi. Una terapia farmacologica antidepressiva non fa che accelerare questo processo, accentuando alcuni elementi peculiari dell'andamento sintomatologico che in questo modo divengono più chiaramente rintracciabili e quindi codificabili. In concreto, ciò che il clinico pratico deve attendersi come conseguenza dell'assunzione di un farmaco antidepressivo, è la risoluzione del quadro clinico in tempi coerenti con gli effetti farmacodinamici del farmaco stesso.

Sarà quindi sua cura rilevare tutti quei dati che predicano la remissione, quali ad esempio la comparsa e/o l'accentuazione delle oscillazioni circadiane della sintomatologia, il recupero precoce in alcune aree, tipicamente quella cognitiva e psicomotoria, seguite con un certo ritardo dal miglioramento ideativo e affettivo.

Parimenti egli non potrà aspettarsi alcun cambiamento prima di un certo periodo dall'inizio della terapia, in funzione dei tempi di latenza caratteristici di questo trattamento. In sostanza, quindi, l'inizio dell'effetto antidepressivo non può essere atteso prima di 2-4 settimane dall'inizio dell'assunzione della terapia a dosaggio pieno e la normotimia dovrebbe essere completamente recuperata entro 6-8 settimane dalla comparsa dei primi segni di efficacia clinica.

Il decorso fin qui affrontato ha preso in considerazione l'episodio depressivo del disturbo dell'umore come entità clinica omogenea. Dal punto di vista psicofarmacologico si tratta di una semplificazione utile, poiché l'approccio terapeutico alla fase depressiva della malattia dell'umore deve sempre far riferimento ai medesimi criteri-guida e perseguire gli stessi obiettivi di breve, medio e lungo termine. Si tratterà invece di optare per strategie terapeutiche che fondino la loro ragione sulla storia clinica del paziente e soprattutto sulla storia farmacologica, dove la presenza di una serie di sintomi potrà aiutare "nell'aggiustare il tiro" di una terapia scelta su altre basi. Parlare, infatti, di eterogeneità dei disturbi dell'umore non significa opporre la depressione ansiosa a quella melanconica, quanto piuttosto tenere a mente che il substrato biologico che sottende il disturbo può non essere il medesimo in ogni paziente, per cui alcuni soggetti ben reagiscono ad una determinata molecola e non a altre pur grossolanamente analoghe: la non interscambiabilità tra SSRI ai fini della risposta clinica ne è la prova più convincente.

Tuttavia nell'ambito della malattia depressiva esistono alcune presentazioni cliniche che per la loro peculiarità, sia in termini di manifestazioni sintomatologiche che di risposta ai farmaci, costituiscono entità almeno ipoteticamente diversificabili dalle altre manifestazioni depressive del disturbo dell'umore.

Un esempio emblematico è costituito dalla depressione delirante. L'andamento clinico dei pazienti che presentano episodi deliranti è analogo, per quel che concerne gli elementi cardine del disturbo dell'umore, a quello di soggetti che non abbiano presentato fasi psicotiche. D'altra parte esistono molti elementi che inducono a pensare che questa forma di malattia dell'umore costituisca una sorta di sottogruppo particolare, a cominciare da una maggiore frequenza di episodi, al fatto che questi soggetti tendono, se non trattati in termini preventivi, a presentare manifestazioni psicotiche di accompagnamento a ciascun episodio, e soprattutto le fasi del disturbo hanno tempi di risoluzione generalmente più prolungati sia in termini di decorso spontaneo sia quando trattati. Infine, ma forse costituisce l'elemento più caratterizzante, la risposta ai trattamenti convenzionali (triciclici) è poco soddisfacente, attestandosi intorno al 40% contro il 65-75% di risposta ottenibile nella terapia dell'episodio depressivo non psicotico. Che la depressione delirante comunque si iscriva nell'ambito del disturbo dell'umore è confermato dal recupero intercritico completo che questi pazienti ottengono quando trattati adeguatamente e dalla buona risposta alle terapie di tipo preventivo.

Le difficoltà terapeutiche, soprattutto per quanto concerne la fase acuta della depressione delirante, hanno sempre stimolato la ricerca di strategie terapeutiche alternative che consentissero di ottenere risultati più soddisfacenti rispetto a quelli dei triciclici, i quali non mostravano di avere alcun vantaggio rispetto alla terapia elettroconvulsiva (*Electro-Convulsive Therapy*, ECT) che rimaneva l'unica forma di trattamento in grado di risolvere efficacemente il problema. D'altra parte i limiti dell'ECT sono noti a tutti, non da ultimo il problema che tale intervento riduce la risposta alle terapie farmacologiche, limitando quindi la possibilità di una successiva profilassi realmente efficace per questi pazienti. Fino a pochi anni fa l'unica alternativa codificata all'ECT era costituita dall'associazione triciclici e neurolettici, la cui efficacia si assesta intorno al 60% di risposta.

Come viene infatti dimostrato in uno studio condotto da Spiker e collaboratori nel 1985, la depressione con manifestazioni psicotiche risponde meglio all'associazione di un neurolettico (perfenazina) con un antidepressivo (amitriptilina) piuttosto che al trattamento con uno di questi due farmaci in monoterapia (1).

Risulta quindi evidente la necessità di associare ai triciclici dei trattamenti ben più gravosi in termini di effetti collaterali come i neurolettici o la terapia elettroconvulsiva.

I vantaggi di una monoterapia con SSRI rispetto alla somministrazione di triciclici e neurolettico associati sono facilmente intuibili sia in generale, per quel che concerne gli effetti

collaterali di cui entrambe le molecole sono responsabili, sia in particolare per quanto riguarda l'ipersensibilità dei pazienti con disturbo dell'umore agli effetti antidopaminergici.

Alla luce di alcuni dati in letteratura che hanno dimostrato l'efficacia clinica degli SSRI nel trattamento della depressione delirante, uno studio condotto nel 1996 ha evidenziato una percentuale di risposta nelle depressioni deliranti trattate con fluvoxamina in monoterapia intorno al 80% (2). In particolare su 59 pazienti reclutati, 57 hanno portato a termine lo studio clinico e 48 di loro hanno soddisfatto i criteri di risposta (84,2%).

Numerosi studi pre-clinici hanno descritto in modo chiaro un coinvolgimento degli autorecettori 5-HT_{1A} nel meccanismo d'azione degli SSRI (3) ed è stato dimostrato che l'associazione del pindololo, antagonista non selettivo dei recettori 5-HT_{1A}, con questa categoria di farmaci è in grado di accelerare la risposta clinica. Nel nostro Dipartimento è stato condotto uno studio controllato in doppio cieco utilizzando fluvoxamina al dosaggio di 300 mg/die associata a placebo o a pindololo al dosaggio di 7,5 mg/die in pazienti affetti da depressione maggiore con manifestazioni psicotiche (4). Dopo sei settimane di trattamento, cioè alla fine dello studio, non si sono riscontrate differenze significative nelle percentuali di risposta nei due gruppi. Tuttavia alla terza e quarta settimana di trattamento si è osservata una percentuale di risposta significativamente maggiore per i pazienti trattati con l'associazione fluvoxamina e pindololo (Figura 1). Tali risultati evidenziano quindi un effetto potenziante del pindololo sulla terapia farmacologica in quanto si verifica un'anticipazione della risposta clinica.

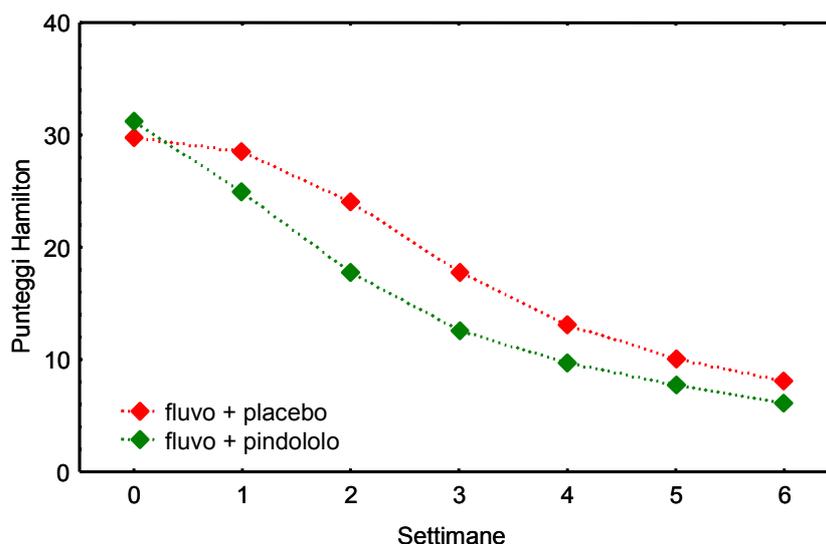


Figura 1. Curva di sopravvivenza del tempo di risposta (definito come HAM-D <8 e DDERS =0) per i due gruppi di trattamento

Fluvoxamina e terapia a lungo termine

La periodicità rappresenta una delle caratteristiche cliniche più specifiche dei disturbi dell'umore. Infatti, circa il 50% dei pazienti con forme unipolari e l'80% di pazienti con forme bipolari presentano ricorrenti episodi di malattia nel corso della vita.

Pertanto l'approccio più corretto per una terapia dei disturbi dell'umore non si limita alla fase acuta, ma deve provvedere ad un intervento preventivo sulle nuove fasi di malattia. Nello specifico, una volta raggiunto l'obiettivo della riduzione e della scomparsa dei sintomi dell'episodio depressivo acuto, è necessaria una seconda fase di terapia per evitare che il paziente ricada ancora nello stesso episodio e questo richiede una prosecuzione della terapia risultata efficace non inferiore ai quattro mesi. Il termine di terapia a lungo termine o preventiva si riferisce ad un'ulteriore terza fase di trattamento che ha una durata variabile e che ha lo scopo di prevenire nuovi episodi di malattia dopo che il paziente ha raggiunto e mantenuto la normotimia.

È ormai chiaro che per i disturbi bipolari il farmaco di prima scelta è il litio, seguito dagli antiepilettici da soli o in combinazione con il litio stesso. Alcuni autori (5) avevano suggerito l'efficacia del litio anche nella terapia preventiva delle forme unipolari caratterizzate da un elevato numero di episodi di malattia, quasi che fosse un sottotipo di forma bipolare. Tuttavia i sali di litio si sono rivelati più efficaci nella prevenzione delle ricorrenze maniacali che di quelle depressive. Gli antidepressivi triciclici, usati cronicamente in termini preventivi, nei disturbi bipolari si sono manifestati problematici sia in considerazione degli effetti collaterali anticolinergici che spesso hanno indotto i pazienti a sospendere la terapia preventiva, sia in considerazione dell'elevato rischio di switch maniacali oltre che di accorciamento dei cicli di malattia e di riduzione della durata della normotimia, conducendo ad un risultato opposto a quello desiderato.

Gli SSRI si sono rivelati efficaci e ben tollerati nel trattamento delle fasi acute depressive del disturbo dell'umore. In considerazione di ciò e alla luce del criterio di scelta di una terapia preventiva che prevede l'utilizzo della medesima molecola mostrata efficace nella fase acuta, queste molecole sono state testate anche nelle loro proprietà preventive sulle ricadute e sulle ricorrenze.

Numerosi studi clinici hanno supportato l'efficacia degli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI) nel trattamento a lungo termine della depressione.

In uno di questi (7) sono stati reclutati 64 pazienti affetti da depressione maggiore ricorrente che hanno avuto almeno un episodio depressivo nei 18 mesi precedenti l'episodio indice. Metà di loro (n.=32) assumevano sali di litio e l'altra metà (n.=32) fluvoxamina. Il campione è stato valutato tramite l'eterosomministrazione di una scala che valutasse la sintomatologia depressiva, la *Hamilton Depression Rating Scale* (6). Nel gruppo di pazienti in trattamento con sali di litio la percentuale di ricorrenza è stata del 25%, mentre nel gruppo di trattamento con fluvoxamina la percentuale è stata del 12,5%. Nessun paziente ha presentato ricadute. Il follow-up è stato proseguito per altri due anni, per un totale di quattro anni. Nel terzo anno di osservazione non si sono registrate ricorrenze di malattia in nessuno dei due gruppi di trattamento, ma analizzando i pazienti ricaduti nei primi due anni di trattamento si è osservato che i soggetti che avevano effettuato una terapia con triciclici nell'episodio depressivo acuto precedente la terapia a lungo termine erano quelli che avevano mostrato una prognosi peggiore (7). Nel quarto anno di trattamento preventivo la percentuale complessiva di soggetti con ricaduta era del 26% nel gruppo trattato con sali di litio e del 16% in quello trattato con fluvoxamina (8).

L'efficacia preventiva della fluvoxamina è stata anche testata in pazienti con depressione delirante, una particolare e grave forma depressiva che quasi sempre comporta l'ospedalizzazione nella fase acuta di malattia ed esita in una ridotta qualità di vita e di funzionamento globale del soggetto.

È stato infatti dimostrato che nei soggetti affetti da depressione delirante il trattamento con fluvoxamina comporta una netta riduzione della probabilità di ricorrenza e/o ricaduta di malattia (9). Infatti, la percentuale di pazienti che ha presentato una ricorrenza di malattia nell'arco di due anni si colloca intorno ai valori riscontrati nei soggetti depressi senza manifestazioni psicotiche, e

cioè intorno al 20%. Dato l'alto profilo di tollerabilità, è da tenere in considerazione che non solo questi pazienti avranno meno ospedalizzazioni, ma riusciranno ad avere un pieno recupero del loro funzionamento globale, non viziato dalla presenza di spiacevoli effetti collaterali o, nella peggiore delle ipotesi, da ricadute e/o ricorrenze dovute all'abbandono prematuro della terapia a lungo termine proprio per evitare i disagi causati dagli effetti collaterali.

Fluvoxamina e farmacogenetica

La farmacogenetica ha inizio nel 1959, quando il genetista tedesco Friedrich Vogel coniò questo termine per identificare una disciplina che si occupava di differenze ereditabili riguardanti il metabolismo e l'attività farmacologica di agenti esogeni, come farmaci e tossine ambientali. Già in precedenza comunque erano stati effettuati studi e osservazioni a carattere farmacogenetico, come la variabilità interindividuale e interetnica di risposta ad un farmaco.

La farmacogenetica quindi ha il compito di studiare la variabilità di risposta a un trattamento farmacologico, dovuta a fattori genetici ereditari, a livello individuale o interetnico. Tale variabilità di risposta ai farmaci è rappresentata sia dai diversi effetti terapeutici sia dai diversi effetti collaterali.

Inoltre la farmacogenetica si prefigge lo scopo di riuscire a predire eventuali effetti collaterali e il tipo di risposta dell'individuo a una determinata terapia farmacologica, nonché l'acquisizione di ulteriori informazioni sui meccanismi che sono alla base della risposta al farmaco, permettendo così un miglioramento e uno sviluppo dei protocolli terapeutici che potranno essere sempre più individualizzati.

Diversamente dalla farmacogenomica che riguarda l'intero genoma, la ricerca farmacogenetica è limitata a un numero definito di geni la cui variabilità può derivare da parametri farmacocinetici o farmacodinamici. Le diverse varianti dei geni sono dovute soprattutto a polimorfismi che influiscono quindi sull'efficacia dei trattamenti.

È ormai accertato che lo sviluppo dei disturbi psichiatrici è determinato da fattori genetici che influiscono anche sui processi biochimici che mediano gli effetti dei trattamenti psicofarmacologici. Sono state, infatti, individuate, tramite tecniche di biologia molecolare, diverse varianti funzionali di geni che codificano per proteine del sistema nervoso centrale come enzimi, recettori e trasportatori.

Studi familiari

Un'osservazione clinica abbastanza comune è la concordanza della risposta antidepressiva nei membri della stessa famiglia; tuttavia i dati in letteratura riguardo a questo argomento sono scarsi. In particolare questo tipo di concordanza non è mai stato studiato dal punto di vista genetico: è stata riscontrata una risposta alla medesima molecola antidepressiva in soggetti della stessa famiglia (10) e ciò ha permesso di selezionare un gruppo omogeneo di famiglie accomunate dalla risposta allo stesso antidepressivo (11-13).

Da queste osservazioni si potrebbero formulare due ipotesi: la prima, secondo la quale il meccanismo patofisiologico coinvolto nella risposta farmacologica è completamente indipendente da quello che determina il disturbo affettivo; la seconda, invece, suggerisce la presenza di un meccanismo patofisiologico in comune, che comporterebbe una comunanza non solo della risposta antidepressiva ma anche della suscettibilità alla malattia tra due parenti di primo grado.

In questo caso si potrebbe selezionare un sottotipo di disturbo dell'umore caratterizzato dalla risposta alla medesima molecola.

In uno studio condotto nel 1997 da Franchini *et al.* (14) sono state studiate 45 coppie formate da un probando affetto da disturbo dell'umore che aveva risposto almeno in due episodi alla terapia con fluvoxamina e un parente di primo grado che era stato trattato anch'esso con la medesima molecola. È stata osservata una concordanza di risposta alla fluvoxamina di 30 delle 45 coppie, ovvero del 67% del campione.

Nelle famiglie delle coppie concordanti si è riscontrata una maggiore presenza di casi secondari di disturbo bipolare rispetto alle famiglie della coppie non concordanti; questo dato suggerirebbe non solo una trasmissibilità genetica della concordanza di risposta farmacologica, ma anche un maggiore rischio di morbilità in questo sottogruppo di pazienti.

Su questa linea, in uno studio effettuato l'anno successivo dal medesimo gruppo, è stata effettuata un'analisi di segregazione complessa su un campione di 171 famiglie di pazienti bipolari e unipolari che rispondevano al trattamento con fluvoxamina con lo scopo di studiare la modalità di trasmissione del disturbo dell'umore (15). I risultati hanno evidenziato che nelle famiglie (n.=68) dei pazienti bipolari il modello di trasmissione è di tipo mendeliano dominante. Questo dato suggerirebbe quindi l'uso di un criterio farmacologico come mezzo per identificare un disturbo con una base genetica.

Studi sui polimorfismi

Come sottolineato nel paragrafo precedente, è stata dimostrata una buona efficacia clinica degli SSRI nel trattamento della depressione con manifestazioni psicotiche. Il trasportatore della serotonina (5-HTT) è il primo obiettivo nel meccanismo d'azione di questa categoria di farmaci. Recentemente è stato riscontrato un polimorfismo funzionale del gene per la regione promotrice del 5-HTT. Questo polimorfismo, è localizzato circa 1 Kb a monte del sito d'inizio della trascrizione e consiste in un'inserzione o delezione di un frammento di 44 bp (paia di basi). Si distinguono pertanto due alleli, lungo (l) e corto (s) che portano a una diversa attività basale di trascrizione del gene SERT, attività che nell'allele l è doppia rispetto a quella dell'allele s.

Gli SSRI agiscono direttamente sul trasportatore della serotonina SERT, quindi eventuali variazioni in questo locus potrebbero portare a differenze nella risposta alle terapie.

Alla luce di questi dati, Smeraldi e collaboratori hanno ipotizzato che esistesse una relazione tra la variante allelica del promotore del 5-HTT e la risposta alla terapia antidepressiva con fluvoxamina associata o meno al pindololo (autorecettore antagonista serotonergico), molecola utilizzata per il potenziamento della terapia farmacologica nei *non responder* (16).

Centodue pazienti in fase depressiva delirante sono stati trattati in modo randomizzato con un dosaggio fisso di fluvoxamina associata a placebo o a pindololo per un periodo di 6 settimane. La sintomatologia depressiva è stata valutata tramite la eterosomministrazione della *Hamilton Depression Rating Scale* (6) una volta alla settimana. La variante allelica di ogni paziente è stata determinata tramite tecniche di PCR. I risultati hanno evidenziato una migliore risposta alla fluvoxamina nei pazienti omozigoti per la variante lunga del 5-HTT (l/l) e nei pazienti eterozigoti (l/s) rispetto a quelli omozigoti per la variante corta (s/s) (Figura 2a). Per quanto riguarda il gruppo trattato con fluvoxamina e pindololo, in tutte le varianti alleliche la risposta all'antidepressivo è sostanzialmente sovrapponibile a quella della variante omozigote per l'allele lungo (l/l) (Figura 2b).

In conclusione, la risposta alla fluvoxamina nella depressione delirante è influenzata dalla variante allelica del singolo paziente. Anche se altri fattori potessero essere implicati, l'individuazione della variante allelica della regione promotrice per il trasportatore della serotonina potrebbe essere usata in futuro come mezzo per identificare quale tipo di molecola utilizzare nel singolo paziente per il trattamento di un episodio depressivo.

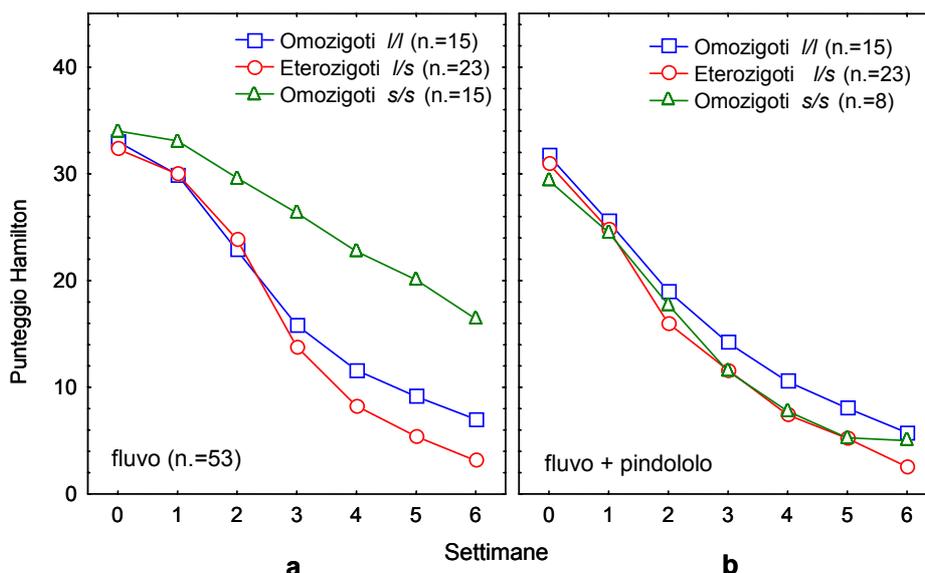


Figura 2. Variazione dei punteggi della scala di Hamilton durante le settimane di trattamento con fluvoxamina (a) o fluvoxamina+pindololo (b) differenziata nelle varianti all'eliche della 5-HTTLPR

In un secondo studio (17) è stata studiata la medesima relazione tra la variante allelica del 5-HTT e la risposta alla fluvoxamina associata a placebo o a pindololo allargando però il campione a pazienti bipolari o unipolari in fase depressiva con o senza manifestazioni psicotiche. I risultati ottenuti sono sovrapponibili a quelli dello studio precedente (Figura 3); l'effetto del polimorfismo sulla risposta alla molecola è più marcato nei pazienti con depressione delirante.

La risposta al trattamento con gli SSRI probabilmente coinvolge anche il gene della triptofano idrossilasi (TPH) che codifica per l'enzima implicato nel controllo del tasso di biosintesi della serotonina (Figura 4). Sono stati individuati due polimorfismi nella posizione 218 (A218) e 779 (A779C) dell'introne 7 di questo gene (18).

In uno studio (19) è stata, infatti, analizzata la relazione tra variante genica della TPH e risposta alla fluvoxamina associata a placebo o potenziata con pindololo in un campione costituito da 217 pazienti durante un episodio depressivo con o senza manifestazioni psicotiche.

Dai dati ottenuti si osserva una risposta antidepressiva più lenta nei pazienti portatori della variante TPH A/A rispetto alle altre due varianti (variante TPH C/C e TPH C/A) nel gruppo trattato con fluvoxamina + placebo. Al contrario, nel gruppo di pazienti trattati con fluvoxamina + pindololo questa differenza non è presente (Figura 4).

In conclusione, tramite l'utilizzo di tecniche di PCR si potrebbe selezionare una categoria di pazienti che si prevede risponderanno maggiormente alla terapia con fluvoxamina, ovvero i pazienti omozigoti per la variante lunga della regione regolatrice del 5-HTT e per la variante A/A del gene che codifica per la TPH. Dalla parte opposta quindi si può identificare un gruppo di pazienti "svantaggiati" in quanto omozigoti per la variante corta della 5-HTT e per la variante C/C della TPH (Figura 5). Tuttavia tale differenza di risposta antidepressiva scompare nel momento in cui la fluvoxamina viene potenziata con il pindololo (19).

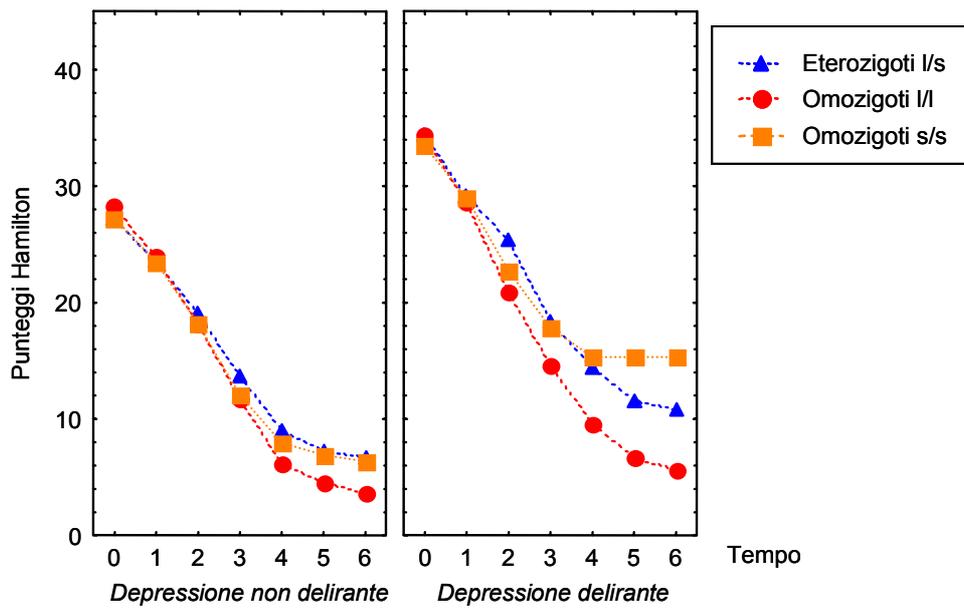


Figura 3. Variazione dei punteggi della scala di Hamilton durante trattamento con fluvoxamina, differenziata nelle varianti alleliche della 5-HTTLPR (depressioni con e senza manifestazioni psicotiche)

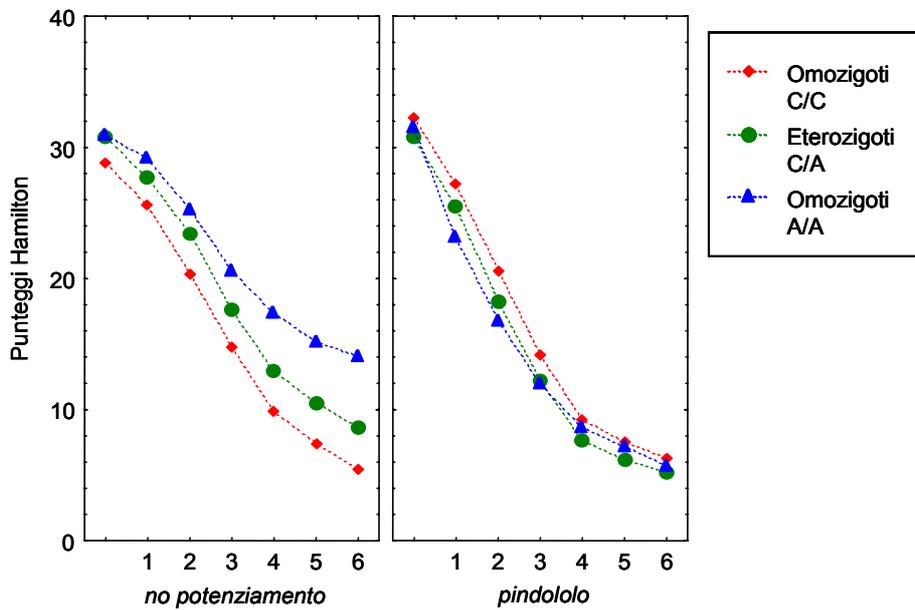


Figura 4. Variazione dei punteggi della scala di Hamilton durante trattamento con fluvoxamina nelle tre varianti alleliche della TPH con o senza potenziamento con pindololo

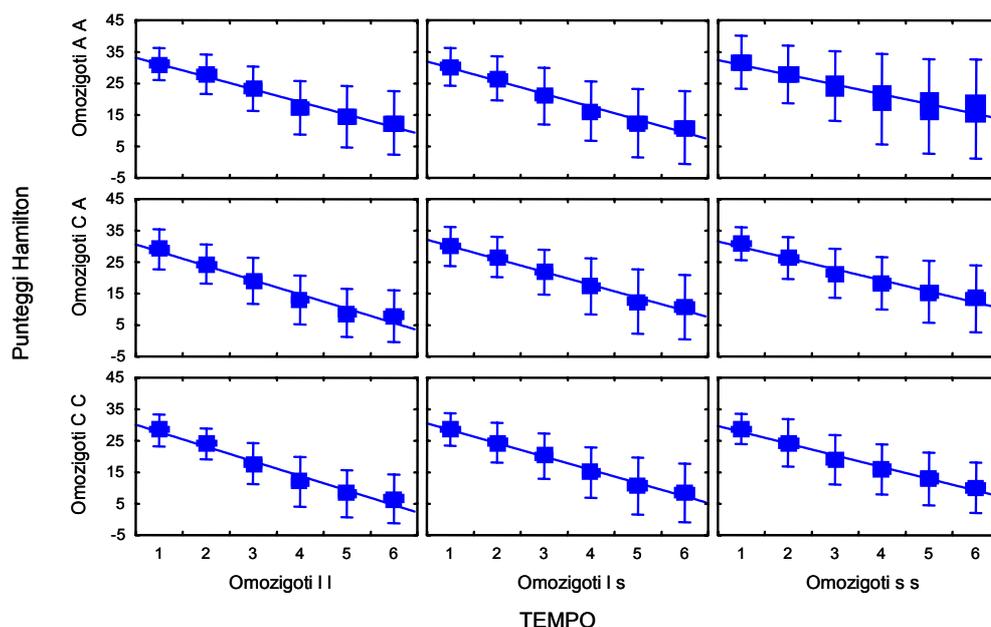


Figura 5. Variazione dei punteggi della scala di Hamilton (media \pm DS; media \pm ES) durante trattamento con fluvoxamina nelle tre varianti alleliche del 5-HTTLPR e del TPH

Conclusioni

Gli studi di farmacogenetica richiedono la selezione di geni candidati appropriati, collegati con i meccanismi d'azione dei farmaci nonché con la patofisiologia della malattia. La risposta ai diversi trattamenti farmacologici è comunque molto complessa, poiché deriva non solo da variazioni genotipiche in diversi loci sconosciuti, ma dipende anche dalla diversa espressione genica, dalle modificazioni post-traduzionali delle proteine, dalla dose dei farmaci, dall'interazione dei farmaci, dalla dieta e da altri fattori di tipo non genetico.

La farmacogenetica è attualmente in rapida evoluzione, grazie all'utilizzo di tecniche di biologia molecolare che potrebbero portare in futuro alla creazione di trattamenti individualizzati dal punto di vista genetico, consentendo così una riduzione degli effetti collaterali e una maggiore efficacia dei trattamenti terapeutici.

Bibliografia

1. Spiker D.G., Weiss J.C., Dealy R.S., Griffin S.J., Hanin I., Neil J.F., Perel J.M., Rossi A.J., Soloff P.H.. (1985). The pharmacological treatment of delusional depression". *Am J Psychiatry*. 142:430-436.
2. Gatti F., Bellini L., Gasperini M., Perez J., Zanardi R., Smeraldi E. (1996). Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 153: 414-416.
3. Blier P., de Montigny C. (1994). Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 15:220-226.

4. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Lucca A, Smeraldi E, Perez J. (1998) Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol*.18:441-446.
5. Baastrup P.C., Poulsen S.C., Shou M., Thomsen K., Ardisen A. (1970). Prophylactic lithium: double-blind discontinuation in panic-depressive and recurrent depressive disorder. *Lancet*, 2: 326-330.
6. Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 23: 56-62.
7. Franchini L., Zanardi R., Gasperini M., Perez J., Smeraldi E. (1996). Fluvoxamine and lithium in long-term treatment of unipolar subjects with high recurrence rate. *J Affect Disord*, 38: 67-69.
8. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M., Perez J., Smeraldi E. (1996). Four-year outcomes for maintenance therapies in unipolar subjects with high probability of recurrence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 6: 20-21.
9. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M., Smeraldi E., Perez J. (1997). Long-term treatment of psychotic (delusional) depression with fluvoxamine: an open pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*, 12:195-197.
10. Pare C.M.B., Rees L., Sainsbury M.J. (1962). Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to antidepressant. *Lancet*, 2:1340-1343.
11. Smeraldi E., Petroccione A., Gasperini M., Orsini A., Kidd KK. (1984). Outcomes on lithium treatment as a tool for genetic studies in affective disorders. *Journal Affective Disorder* 6:139-151.
12. Smeraldi E., Petroccione A., Gasperini M., Macciardi F., Orsini A. (1984). The search for genetic homogeneity in affective disorder. *J Affective Disorder* 7:99-107.
13. Smeraldi E., Gasperini M., Macciardi F., Orsini A., Provenza M., Sciuto G. (1987). Segregation analysis in families of affective patients subdivided according to treatment outcome and personality disorder. In Lerer B., Gershon S, editors. *New directions in affective disorders*. Springer-Verlag, new York, pp.196-199.
14. Franchini L., Serretti A., Gasperini M., Smeraldi E. (1998). Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psych Research* 32: 255-259.
15. Serretti A., Franchini L., Gasperini M., Rampoldi R., Smeraldi E. (1998). Mode of inheritance in mood disorder families according to fluvoxamine response. *Acta Psychiatr Scand* 98: 443-450.
16. Smeraldi E., Zanardi R., Benedetti F., Di Bella D., Perez J., Catalano M. (1998) Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine *Molecular Psychiatry* 3:508-511.
17. Zanardi R., Serretti A., Rossini D., Franchini L., Cusin C., Lattuada E., Dotoli D., Smeraldi E. (2001) Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry* 50:323-330.
18. Nielsen D.A., Jenkins G.L, Stefanisko K.M., Jefferson K.K., Goldman D (1997). Sequence, splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7. *Molecular Brain Research* 45: 145-148.
19. Serretti A., Zanardi R., Rossini D., Cusin C., Lilli R., Smeraldi E. (2001). Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity. *Mol Psychiatry*, 6: 586-592.

UTILIZZO DI VENLAFAXINA NEL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE E NEL DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATO IN FUNZIONE DELLA REMISSIONE CLINICA

Alfredo Carlo Altamura, Daniele Salvadori

Cattedra di Psichiatria, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco", Milano

Introduzione

Fino alla metà degli anni '80 le classi di farmaci principalmente usate nel trattamento della depressione erano gli antidepressivi triciclici (*Tricyclic Anti-depressant*, TCA) e tetraciclici e gli Inibitori delle Monoaminoxidasi (IMAO). Si trattava di molecole certamente efficaci ma il loro utilizzo era limitato dalla scarsa tollerabilità e da un indice terapeutico sfavorevole (soprattutto per gli IMAO). Alla fine degli anni '80 è stata introdotta la classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI), classe che è attualmente il riferimento per sicurezza e semplificazione posologica. Anche gli SSRI hanno, comunque, mostrato alcune limitazioni, in parte per la tollerabilità, ma soprattutto per una minore efficacia nelle forme depressive maggiori con caratteristiche "endogene" o melanconiche. In anni recenti una nuova classe di antidepressivi, gli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI, *Serotonin-Noradrenergic Reuptake Inhibitor*), è stata sviluppata nel tentativo di ottenere una maggiore efficacia in presenza di un profilo di sicurezza e tollerabilità simile agli SSRI. Il farmaco capostipite di questa nuova classe di SNRI è la venlafaxina, le cui caratteristiche farmacodinamiche, farmacocinetiche, e cliniche sono state oggetto di numerose pubblicazioni di letteratura (1). La caratteristica principale della venlafaxina (SNRI) rispetto ai TCA e agli SSRI è la capacità di agire inibendo contemporaneamente la ricaptazione pre-sinaptica (*reuptake*) sia della noradrenalina che della serotonina (2). Questa duplice inibizione, evidente a tutti i dosaggi terapeutici utilizzati, presenta una moderata prevalenza inibitoria nei confronti della serotonina rispetto alla noradrenalina con un rapporto di circa 3-5 a 1 (3). Tale rapporto di inibizione va considerato come teoricamente ottimale nell'ambito dei farmaci ad azione duale, in quanto concilia l'esigenza di un'attività equilibrata sui due sistemi, con una relativa maggiore attività sul sistema serotoninergico (4). Questo profilo farmacodinamico è differente rispetto a quello dei TCA, ma soprattutto è differente rispetto agli SSRI: per quest'ultimi, infatti, il rapporto tra blocco della ricaptazione di serotonina vs noradrenalina varia da 10-20 sino ad oltre 100 volte. È stato, inoltre, ipotizzato che le caratteristiche farmacodinamiche della venlafaxina siano responsabili di una certa qual maggiore rapidità nell'azione terapeutica (5). La venlafaxina non ha una significativa affinità per i recettori muscarinici, istaminici o alfa-adrenergici; inoltre, essa non ha nessuna attività inibitoria sulle monoaminoxidasi di tipo A o B. Tutte queste caratteristiche rendono ragione della originalità della venlafaxina rispetto agli SSRI non solo in termini farmacodinamici, ma come si vedrà anche in funzione del profilo di azione clinica.

Esperienze cliniche

La venlafaxina è efficace ed è indicata nel trattamento della depressione maggiore e del disturbo d'ansia generalizzato (*Generalized Anxiety Disorder*, GAD), nel breve e medio/lungo periodo. Per quanto riguarda la depressione maggiore la venlafaxina ha dimostrato un'equiefficacia e un favorevole profilo di tollerabilità nei confronti dei principali antidepressivi in commercio sia nel trattamento a breve che a lungo termine. Recentemente una metanalisi di Thase *et al.* (6) ha messo in evidenza la maggiore probabilità di venlafaxina a rilascio prolungato di indurre remissione clinica in pazienti affetti da depressione maggiore, rispetto agli SSRI. La remissione clinica è l'obiettivo attualmente indicato dai ricercatori come "golden standard" per la terapia dei disturbi dell'umore (ansia e depressione) ed è caratterizzata dalla scomparsa dei sintomi depressivo/ansiosi ovvero il raggiungimento della guarigione clinica rappresentata dal ritorno alla condizione di funzionamento premorboso. Convenzionalmente il raggiungimento della remissione viene indicato da un punteggio uguale o inferiore a 7 alla scala di Hamilton per la depressione o per l'ansia (*Hamilton Depression scale*, HAM-D; o *Hamilton Anxiety scale*, HAM-A). Tale valore generalmente coincide con il recupero del funzionamento sociale e lavorativo (7). La remissione risulta, pertanto, un *outcome* clinico più significativo della semplice risposta al farmaco (come evidenziato nelle principali linee guida internazionali sul trattamento dei disturbi dell'umore) e il numero di pazienti *remitter* ha un valore terapeutamente maggiore rispetto al numero dei pazienti *responder*. Nel lavoro di Thase la venlafaxina determinava una frequenza di remissione nei pazienti del 45% rispetto al 35% relativo agli SSRI considerati (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina), e rispetto al 25% del placebo. L'*odds ratio*, cioè il rapporto tra probabilità di remissione indotta da venlafaxina rispetto a quella indotta da SSRI era di 1,5; la venlafaxina aveva cioè il 50% di probabilità in più rispetto agli SSRI di indurre la remissione clinica nei pazienti esaminati. Questa maggiore efficacia può essere verosimilmente ascritta al suo specifico meccanismo di azione duale, cioè la duplice inibizione della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (6). Risultati simili (remissione: venlafaxina 43%, SSRI 34%, placebo 24%; significatività $p < 0,05$) sono stati ottenuti in una metanalisi che comprendeva 7600 pazienti e includeva 33 studi e che è stata recentemente presentata da Nemeroff e Thase (8) all'ultimo congresso della *American Psychiatry Association*. Va sottolineato il fatto che l'analisi discriminante degli *item* inclusi nella HAM-D ha evidenziato come la venlafaxina fosse estremamente efficace sia sugli *item* "indice" di sintomatologia psichica ("umore depresso", "ansia psichica", "colpa e svalutazione") che sugli *item* somatici ("sintomi somatici generali"). Infine, uno studio a lungo termine (6 mesi in aperto più 12 mesi in doppio cieco controllato con placebo) sull'efficacia di venlafaxina a dosaggi intermedi (100-200 mg die) nel mantenere la remissione avrebbe mostrato come alla fine dei 18 mesi complessivi dello studio, il 67% dei pazienti in venlafaxina mantenesse un punteggio alla HAM-D uguale o inferiore a 7 (9).

Di notevole interesse anche gli studi finalizzati a valutare l'efficacia terapeutica della venlafaxina nell'ansia anche nel caso della co-morbidità di un disturbo tipo GAD e di un disturbo depressivo maggiore, considerando la reciproca influenza svolta dai sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nell'etiopatogenesi dei sintomi sia ansiosi che depressivi (10). Quattro di questi studi, due a lungo termine e due a breve termine, condotti per testare l'efficacia della venlafaxina a rilascio prolungato nel GAD, hanno portato all'approvazione negli USA e in molti Paesi Europei dell'indicazione specifica per il trattamento del GAD. In Italia la venlafaxina a rilascio prolungato (RP) è stata approvata ufficialmente nel trattamento dell'ansia "anche a lungo termine" (ansia cronica), trattandosi nella patologia ansiosa di forme in genere croniche (11).

Gli studi sicuramente più importanti sono quelli a lungo termine. Nel primo di questi studi è stata valutata l'efficacia a breve (8 settimane) e lungo termine (28 settimane) della venlafaxina RP a dosaggio variabile compreso tra 75 e 225 mg/die nel trattamento dell'ansia generalizzata su 251 pazienti ambulatoriali con esclusione di altri disturbi psichiatrici concomitanti. La valutazione dell'efficacia clinica è stata eseguita mediante la scala di Hamilton per l'ansia (HAM-A). I risultati hanno evidenziato una superiorità significativa del farmaco rispetto al placebo per tutta la durata del trattamento fin dalla prima settimana di osservazione. Anche la percentuale di *responder* è aumentata progressivamente risultando del 42% alla 2a settimana nel gruppo trattato con venlafaxina RP (rispetto al 21% del gruppo placebo) fino al 69% dalla 6a alla 28a settimana (rispetto al 42-46% del gruppo placebo) (12).

L'evidenza che i benefici della terapia con venlafaxina RP possono essere mantenuti per un lungo periodo di tempo è stata confermata nel secondo studio, a lungo termine, che ha impiegato un trattamento con dosi fisse di venlafaxina RP (37,5 mg, 75mg e 150mg/die) per 24 settimane (13). Oltre alle variabili di efficacia del precedente lavoro (HAM-A e CGI) è stato analizzato il livello di "adattamento sociale" attraverso i risultati della Social Adjustment Rating Scale. I pazienti valutati fino alla fine del trattamento hanno mostrato un miglioramento significativamente superiore rispetto al placebo dalla prima settimana nel gruppo trattato con 150mg/die e dalla seconda settimana nel gruppo trattato con 75 mg/die. Anche utilizzando la *Social Adjustment Rating Scale* è stato evidenziato un netto miglioramento nei gruppi trattati con le dosi più alte (75 mg e 150 mg/die) e la dose terapeutica ottimale in questa patologia sarebbe rappresentata dai 75 mg/die.

Analogamente alla depressione maggiore, l'obiettivo primario di una terapia ansiolitica è rappresentato dalla scomparsa dei sintomi, cioè dalla remissione (e non dalla semplice risposta). Una metanalisi dei dati dei due studi a lungo termine descritti precedentemente ha dimostrato l'efficacia della venlafaxina XR nell'indurre la remissione (punteggio alla scala HAM-A, uguale o minore di 7) anche in questa patologia. La frequenza di remissioni ottenuta da venlafaxina all'ottava settimana era del 35% (placebo 8%) e al sesto mese raggiungeva il 45% (14% del placebo) (14). L'efficacia nel trattamento del GAD con esclusione dei disturbi depressivi suggerisce per la venlafaxina RP un effetto "ansiolitico puro" indipendente dall'azione antidepressiva.

Infine, vorrei citare un'esperienza del mio gruppo su un altro disturbo dello spettro ansioso: la fobia sociale e la personalità evitante. Lo studio effettuato su pazienti con fobia sociale resistenti a precedenti trattamenti con SSRI ha dimostrato l'efficacia di venlafaxina (112,5-187,5 mg/die) nel ridurre i comportamenti evitanti e gli aspetti sociofobici, oltre a migliorare i sintomi ascrivibili tanto alla dimensione depressiva che a quella ansiosa (15).

Farmacoeconomia della esperienza clinica

La validità per una politica sanitaria di medio/lungo periodo dipende dal computo di tutte le risorse consumate durante il processo di diagnosi e cura (farmaco, medico di base, psichiatra, ospedale psichiatrico, servizi psicosociali, esami di laboratorio, altre forme di assistenza). Alcuni studi dimostrano che il peso economico, nella depressione, determinato dal farmaco è assai limitato (16) e i costi maggiori sono quelli legati alla inefficacia e alla scarsa tollerabilità di alcuni trattamenti. Gli antidepressivi più recenti inducono benefici tangibili, come un miglior profilo di efficacia e tollerabilità: questi vantaggi clinici devono essere quantificati e confrontati dal punto di vista economico in modo da favorire una distribuzione valida ed efficiente delle risorse. A tal fine è stato condotto uno studio di valutazione farmacoeconomica della depressione maggiore in Italia (17) che confrontava la terapia eseguita con SNRI (inibitori del

reuptake della serotonina e noradrenalina, venlafaxina), SSRI (inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina) e triciclici (TCA).

Il trattamento della depressione maggiore con venlafaxina (i dati di seguito riportati sono relativi ad EfexorRP® capsule da 75 e 150 mg) ha ottenuto il più alto indice di efficacia per i pazienti ambulatoriali (73,7%) contro SSRI (61,4%) e TCA (59,3%). venlafaxina ha registrato il più basso indice di interruzione della terapia dovuta ad inefficacia (4,8%) contro SSRI (8,4%) e TCA (6,8%), e di reazioni avverse al farmaco (10,9%) contro SSRI (17,4%) e TCA (23,1%).

In termini più propriamente farmaco-economici, l'analisi del rapporto costo-efficacia, effettuata combinando il costo atteso con i risultati ottenuti, ha fornito risultati vantaggiosi per la venlafaxina rispetto alle altre due categorie farmaceutiche. Il valore del rapporto costo atteso/successo è risultato essere di 1.898.187 lire per venlafaxina, 2.245.544 lire per SSRI e 2.180.888 lire per TCA. Anche il rapporto costo atteso/giorni liberi da sintomi è risultato migliore per la venlafaxina, con un valore di 14.326 lire, rispetto a 17.704 lire per SSRI e 17.436 lire per TCA.

Secondo questa ricerca, il buon profilo clinico della venlafaxina si traduce in una significativa riduzione dei costi diretti (ridotto utilizzo dei servizi sanitari). A questi benefici andrebbero ulteriormente aggiunti quelli relativi ai costi indiretti (es. la perdita del lavoro produttivo). Il numero dei giorni lavorativi persi su 6 mesi è stimato essere in media 12,7 nei soggetti affetti da depressione maggiore rispetto ai 2,9 dei soggetti non depressi).

Occorre, infine, sottolineare come il razionale dell'utilizzo di questo composto stia nel fatto che l'azione della venlafaxina nel GAD si differenzi dalla aspecifica attività delle benzodiazepine (molto spesso prescritte fuori dalle indicazioni delle linee-guida internazionali e protratte per periodi di tempo eccessivamente lunghi) per il suo duplice livello di intervento clinico con importanti conseguenze di tipo farmaco-economico. Il primo sulla componente emozionale (iperemotività), l'altro su quella ideo-cognitiva (il pensare e vivere il reale con modalità apprensive e catastrofiche). A questi due livelli principali va aggiunto spesso un terzo livello, che è quello della demoralizzazione secondaria e della depressione subsindromica associata al quadro ansioso primario. È chiaro che agire con una BDZ sia troppo semplicistico, dal momento che in tal modo non viene intaccata la componente ideo-cognitiva e quella depressiva secondaria: diversamente un farmaco ad azione duale come la venlafaxina sembra agire allo stesso tempo anche su questi livelli del quadro clinico. Questo può essere un esempio di "eticità" terapeutica, oltre che di risparmio di risorse economiche, rispetto a terapie empiriche, aspecifiche, che non risolvono alla radice il quadro di un GAD nel medio-lungo termine (18).

Conclusioni

I risultati clinici più recenti ottenuti con venlafaxina rinforzano e confermano quanto evidenziato negli studi iniziali sulla depressione e sull'ansia come tale o associata a depressione: inoltre essa risulta essere un farmaco efficace e ben tollerato sia nella terapia a breve che a lungo termine nei principali disturbi dello spettro affettivo. Il suo meccanismo d'azione, basato sulla duplice inibizione della ricaptazione di serotonina e noradrenalina va nella direzione delle evidenze scientifiche che riconducono la patogenesi neurochimica dello spettro affettivo ad un disfunzionamento di entrambi questi sistemi neurotrasmettitoriali. In altri termini, l'utilizzo trasversale di questo composto rafforza l'attuale tendenza ad integrare i disturbi dell'umore e della sfera ansiosa nell'ambito di un *continuum* clinico alla base del quale esisterebbe un meccanismo patogenetico probabilmente comune, consistente nell'alterazione dell'omeostasi funzionale di questi neurotrasmettitori (19).

La venlafaxina sembra rappresentare un mezzo farmacologico antidepressivo particolarmente indicato allorché si voglia cercare di ottenere in un paziente non solo la risposta, ma la remissione clinica di una Depressione Maggiore o di un Disturbo d'Ansia (GAD), caratterizzata dalla "restituito ad integrum" (talvolta con un funzionamento migliore rispetto al periodo pre-episodio) della sua funzionalità esistenziale in assenza di effetti secondari più o meno invalidanti.

Va ancora sottolineato come la nostra esperienza con il farmaco ci consenta di ipotizzare per il futuro altre applicazioni cliniche che ne allarghino ulteriormente lo spettro di efficacia, anche in funzione di razionalizzare il trattamento della co-morbidità nell'ambito della patologia dello spettro affettivo.

Bibliografia

1. Kent JM (2000). SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet*, 335: 911-918.
2. Holliday SM, Benfield P (1995). Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs*, 49: 280-94.
3. Barman JA, Jarvis B (2000). Venlafaxine Extended Release: A review of its potential in the management of Generalised Anxiety Disorder. *CNS Drugs*, 14: 483-503.
4. Pancheri P, Romiti R (1995). Nuovo approccio alla terapia antidepressiva con i farmaci "a doppio punto di attacco": gli SNRI e la venlafaxina. *Giorn Ital Psicopat*, 1/3: 1/16.
5. Montgomery SA (1995). Rapid onset of action of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol*, 10: 21-27.
6. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph R (2001). Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*, 178: 234-241.
7. Nobler MS, Roose SP, (1998). Differential response to antidepressants in melancholic and severe depression. *Psychiatry Ann*, 28:84-88.
8. Nemeroff CB, Entsuah R., Willard L, Demitrack MA, Thase ME (2003). Comprehensive pooled analysis of remission (COMPARE) data: Venlafaxine vs SSRI. Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, USA, 17-22 maggio, Abstract n. UI: 5022.
9. Nemeroff CB (2002). Remission Rates during long term treatment of depression with venlafaxine. Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Filadelfia, USA, 18-23 maggio, Abstract n. UI: 3586.
10. Altamura AC, Mannu P (1998). Ipotesi neurochimiche dei disturbi depressivi e razionalizzazione del trattamento farmacologico. *Quaderni Italiani di Psichiatria*, 5: 283-319.
11. Pancheri P, Romiti R (2000). Terapia dell'ansia generalizzata con farmaci antidepressivi: il ruolo della venlafaxina a rilascio prolungato. *Giorn. Ital. Psicopat*, 6: 1-19.
12. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL (2000). Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA*, 283:3082-3088.
13. Allgulander C, Hackett D, Salinas E (2001). Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry*, 179: 15-22.
14. Hackett D (2000). Venlafaxine XR in the treatment of anxiety. *Acta Psychiatr Scand*, 102: 30-35.
15. Altamura AC, Pioli R, Vitto M, Mannu P (1999). Venlafaxine in social phobia: a study in SSRI non responders. *Int Clin Psychopharmacol*, 14: 239-245.

16. Berto P, D'Ilario D, Ruffo P (1999). Depressione: una review degli studi di costo della malattia nella letteratura internazionale. *Economia e Sanità*, Quaderno 8.
17. Casciano J, Arikian S (1999). A Pharmacoeconomic evaluation of major depressive disorder. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 8.
18. Altamura AC, Percudani M, Salvadori D (2001). Problematiche economiche ed etiche nel trattamento dei disturbi d'ansia. In: *La questione etica in psichiatria*. Il Pensiero Scientifico Editore: 91-101.
19. Ninan PT, (1999). The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry*, 60 (Suppl 22):12-7.

TRAZODONE: METANALISI DEI DATI DI EFFICACIA NEL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE E NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Pier Maria Furlan (a), Rocco Luigi Picci (a), Roberto Lazzarini (b), Giorgio Di Loreto (b), Paolo Dionisio (b)

(a) Dipartimento Universitario di Salute Mentale, ASO San Luigi Gonzaga, Orbassano (Torino)

(b) Direzione Medica, ACRAF SpA, S.Palomba, Pomezia (Roma)

Introduzione

Il trazodone, un derivato triazolpiridinico sintetizzato negli anni '60 dalla ricerca Angelini nell'ambito di un progetto teso ad individuare un nuovo farmaco antidepressivo (1), è attualmente considerato il primo membro del gruppo di antidepressivi SARI (*Serotonin-2Antagonist/Reuptake Inhibitors*), che comprende anche il nefazodone (2, 3).

Il trazodone mostra un'elevata affinità per i recettori 5-HT_{2A}, una moderata affinità per i recettori 5-HT_{1A} e per la pompa del *reuptake* della serotonina (4, 5), al contrario della fluoxetina che ha una scarsa affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, ma che inibisce il *reuptake* della serotonina con una potenza superiore a quella di trazodone. Infatti, la concentrazione di farmaco necessaria per determinare il 50% dell'inibizione del *reuptake* della serotonina (IC₅₀) è di solo 6 nmol/L per la fluoxetina contro i 115 nmol/L per il trazodone (6).

Dal profilo biochimico si evince che il trazodone agisce prevalentemente sul sistema serotoninergico, ma con modalità diverse da quella degli inibitori selettivi SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*). Infatti, l'attività dei SARI consiste principalmente in una duplice azione sul sistema serotoninergico: a livello pre-sinaptico, mediante una moderata inibizione del *reuptake* della 5-HT, e a livello post-sinaptico mediante un blocco potente dei recettori 5-HT₂, con una conseguente riduzione delle azioni indesiderate causate dalla stimolazione serotoninergica dei recettori 5-HT₂. Trazodone blocca anche i recettori istaminergici H₁, mentre non presenta particolari proprietà anticolinergiche (3). Probabilmente, l'attività antistaminica insieme all'antagonismo dei recettori 5-HT₂ spiegano in gran parte l'effetto sedativo tipico di trazodone, che peraltro si è dimostrato molto utile nel trattamento di pazienti con agitazione psicomotoria.

La sua affinità per i recettori α 1 e α 2 giustifica gli effetti positivi osservati nei pazienti con disfunzione erettile, ma anche l'insorgenza occasionale di ipotensione ortostatica e priapismo (3, 7).

Alcuni degli effetti farmacodinamici del trazodone possono essere attribuiti all'attività del suo metabolita metaclorofenilpiperazina (m-CPP), sebbene evidenze sperimentali indichino che l'azione antidepressiva del trazodone non è mediata direttamente dall'm-CPP (8, 9).

Le formulazioni orali del trazodone (comprese convenzionali e a rilascio prolungato, gocce) sono commercializzate in oltre 50 Paesi europei, americani e asiatici. L'indicazione approvata è "disturbi depressivi con o senza componente ansiosa". In alcuni Paesi, tra i quali l'Italia, è anche disponibile una formulazione iniettabile che viene utilizzata prevalentemente in psichiatria, in particolare nel trattamento intensivo della depressione.

La mole di dati clinici sull'impiego del trazodone è molto ampia, essendo stati pubblicati numerosi studi clinici e diverse *review*. L'efficacia del trazodone nel trattamento del disturbo depressivo è stata indagata in confronto a placebo, imipramina, amitriptilina, mianserina, fluoxetina, bupropione, mirtazapina e venlafaxina (10-16).

Il presente documento riporta i risultati di due metanalisi effettuate per verificare l'efficacia antidepressiva di trazodone: la prima è un confronto verso placebo e la seconda verso fluoxetina.

Inoltre, considerando le caratteristiche farmacologiche di trazodone e la disponibilità di una formulazione iniettabile, oltre che di letteratura relativa ad alcuni studi clinici preliminari nel trattamento dell'agitazione psicomotoria (17, 18), ne viene discusso il potenziale impiego in questa nuova indicazione.

Materiali e metodi

Pre-requisiti essenziali per l'esecuzione di una metanalisi sono l'omogeneità e la coerenza dei dati che si vuole confrontare. Lo screening è stato effettuato sulla documentazione disponibile negli archivi Angelini e sulla base di una ricerca effettuata su Medline senza limiti di tempo, in accordo ai seguenti criteri di selezione:

- diagnosi di depressione maggiore (o sovrapponibile),
- pazienti non esclusivamente geriatrici,
- disegno dello studio randomizzato, doppio cieco, controllato vs placebo e/o standard *reference*,
- trattamento con trazodone,
- durata del trattamento: 4-6 settimane,
- valutazione di efficacia al basale e finale con HAM-D (*Hamilton Depression scale*) con definizione dei *responder*: riduzione di almeno il 50% nella HAM-D al finale rispetto al basale,
- disponibilità di almeno 3 pubblicazioni con gruppo di controllo/confronto omogeneo.

Lo screening ha portato alla selezione di 11 studi (13, 19-28). Di questi, 8 sono controllati vs placebo (Tabella 1) e 3 vs fluoxetina (Tabella 2). Pertanto, si è ritenuta applicabile una meta-analisi per il confronto dell'effetto di trazodone rispetto a placebo e rispetto a fluoxetina.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi di confronto trazodone vs placebo nella depressione maggiore

Studio anno (rif.)	N. pazienti					Età (anni)	Disegno	Dose (mg)			Durata
	totale	TRA	IMI	PLA	AMI			TRA	IMI	AMI	
Gershon 1981 (19)	263	91	100	72	-	-	doppio cieco, randomizzato	200-600	100-300	-	4 sett.
Fabre 1979 (20)	28	9	10	9	-	20-65	doppio cieco, randomizzato	200-300	-	-	4 sett.
Kellams 1979 (21)	28	9	10	9	-	25-65	doppio cieco, randomizzato	200-600	100-300	-	4 sett.
Trapp 1979 (22)	30	10	10	10	-	22-65	doppio cieco, randomizzato	200-600	100-300	-	4 sett.
Escobar 1980 (23)	40	13	15	12	-	25-66	doppio cieco, randomizzato	200-600	100-300	-	4 sett.
Feighner 1980 (24)	45	17	18	10	-	18-65	doppio cieco, randomizzato	200-600	100-300	-	4 sett.
Mann 1981 (25)	28	10	9	9	-	18-65	doppio cieco, randomizzato	200-600	100-300	-	4 sett.
Goldberg 1980 (26)	127	45		42	40	36,5	doppio cieco, randomizzato	151		91,5	6 sett.
Totale	589	204	172	173	40						

TRA = trazodone; IMI = imipramina; AMI = amitriptilina; PLA = placebo

Tabella 2. Caratteristiche degli studi di confronto trazodone vs fluoxetiuna nella depressione maggiore

Studio anno (rif.)	N. pazienti			Età (anni)	Disegno	Dose (mg)		Durata
	totale	TRA	FLU			TRA	FLU	
Beasley 1991 (13)	98	45	53	> 18	doppio cieco, randomizzato	100-400	20-60	6 sett.
Debus 1988 (27)	35	17	18	> 18	doppio cieco, randomizzato	50-400	20-60	6 sett.
Perry 1989 (28)	10	5	5	> 18	doppio cieco, randomizzato	50-400	20-60	6 sett.
Totale	143	67	76					

TRA = trazodone; FLU = fluoxetinaazodone

Le due metanalisi (trazodone-placebo e trazodone-fluoxetina) sono state effettuate dal Servizio di Biometria della Direzione Medica ACRAF SpA, e sono state valutate utilizzando il modello ad effetti fissi, combinando gli *odds ratio* con il metodo di Mantel-Haenszel. I risultati sono stati espressi come *odds ratio* con i rispettivi intervalli di confidenza al 95% e come *p-values* (29).

Risultati

Le Tabelle 3 e 4 riportano i risultati delle due metanalisi (trazodone vs placebo e trazodone vs fluoxetina).

La metanalisi relativa al confronto trazodone vs placebo è stata condotta su un numero totale di 377 pazienti, di cui 173 trattati con placebo e 204 trattati con trazodone. La percentuale di pazienti *responder*, e cioè i pazienti che hanno mostrato una riduzione nella scala HAM-D di almeno il 50% nella valutazione finale rispetto al basale, è stata rispettivamente del 32,9% e del 57,8% nel gruppo placebo e trazodone. L'*odds ratio*, che rappresenta la probabilità di successo del trattamento, è di 3,3 (IC 95%: 2,1-5,2) con un *p-value* < 0,0001.

Tabella 3. Risultati delle meta-analisi sull'efficacia del trazodone in confronto con il placebo nella depressione maggiore

Studio, anno (ref.)	Responder		Odds Ratio (IC 95%)	p-value
	placebo n/N (%)	trazodone n/N (%)		
Gershon, 1981 (19)	18/72 (25,0)	43/91 (47,3)	2,7 (1,4-5,3)	0,0037
Fabre, 1979 (20)	1/9 (11,1)	5/9 (55,6)	10,0 (0,9-117,0)	NS
Kellams, 1979 (21)	0/9 (0)	5/9 (55,6)	NA	0,0106
Trapp, 1979 (22)	4/10 (40,0)	5/10 (50,0)	1,5 (0,3-8,8)	NS
Escobar, 1980 (23)	6/12 (50,0)	8/13 (61,5)	1,6 (0,3-7,9)	NS
Feighner, 1980 (24)	0/10 (0)	9/17 (52,9)	NA	0,0057
Mann, 1981 (25)	1/9 (11,1)	7/10 (70,0)	18,7 (1,6-222,9)	0,0115
Goldberg, 1980 (26)	27/42 (64,3)	36/45 (80,0)	2,2 (0,9-5,8)	NS
Risultati della metanalisi	57/173 (32,9)	118/204 (57,8)	3,3 (2,1-5,2)	<0,0001

NA = non applicabile; NS = non significativo

La metanalisi sul confronto trazodone vs fluoxetina è stata condotta su un numero totale di 143 pazienti, di cui 76 trattati con fluoxetina e 67 trattati con trazodone. La percentuale di pazienti *responder* è stata rispettivamente del 59,2% e del 67,2% nel gruppo fluoxetina e trazodone. L'*odds ratio* è di 1,4 (IC 95%: 0,7-2,8) con un *p-value* non significativo.

Tabella 4. Risultati delle meta-analisi sull'efficacia del trazodone in confronto con la fluoxetina nella depressione maggiore

Studio, anno	Responder		Odds ratio (IC 95%)	p-value
	Fluoxetina N (%)	Trazodone n (%)		
Beasley, 1991	33/53 (62,3)	31/45 (68,9)	1,3 (0,6-3,1)	NS
Debus, 1988	9/18 (50,0)	9/17 (52,9)	1,1 (0,3-4,2)	NS
Perry, 1989	3/5 (60,0)	5/5 (100,0)	NA	NS
Risultati della metanalisi	45/76 (59,2)	45/67 (67,2)	1,4 (0,7-2,8)	NS

NA = non applicabile; NS = non significativo

Discussione e conclusioni

La valutazione metanalitica ha confermato che trazodone è un antidepressivo la cui efficacia è significativamente superiore al placebo, con una probabilità di successo del trattamento che è di oltre 3 volte maggiore rispetto a quella osservata nel gruppo placebo (*odds ratio* 3,3, *p-value* < 0,0001). L'efficacia di trazodone è risultata anche comparabile a quella di fluoxetina, essendo il confronto tra i due gruppi di trattamento non significativo (*odds ratio* è di 1,4, *p-value* non significativo). Da notare, tuttavia, che in questo ultimo confronto la percentuale di pazienti che hanno mostrato una riduzione nella scala HAM-D di almeno il 50% rispetto al basale è stata più alta con trazodone.

Questi dati confermano quanto già noto riguardo l'attività di trazodone nel trattamento del paziente depresso (10-16), in presenza di un valido profilo di sicurezza anche in rapporto agli antidepressivi di ultima generazione.

Una delle caratteristiche di trazodone è la capacità di indurre sedazione, in particolare nei primi giorni di trattamento. L'effetto sedativo tipico di trazodone, probabilmente riconducibile sia all'attività antistaminica che all'antagonismo dei recettori 5-HT₂ (3), ha suggerito il suo impiego nel trattamento dei pazienti con agitazione psicomotoria. Inoltre, l'azione alfa-bloccante di trazodone può risultare particolarmente utile nell'iperattività noradrenergica osservata nei pazienti con agitazione.

In uno studio condotto in condizioni di doppia cecità e controllato verso aloperidolo in pazienti dementi con agitazione psicomotoria, trazodone ha mostrato un'efficacia comparabile a quella del prodotto di confronto, ma una sicurezza di impiego decisamente superiore rispetto ad aloperidolo (18). In un altro studio (17), effettuato in pazienti con agitazione di varia origine e natura (disturbi d'ansia, disturbi dissociativi, disturbi somatoformi, disturbi di personalità e disturbi dell'umore), l'impiego di trazodone per via parenterale seguito dal trattamento orale si è dimostrato rapidamente efficace e sicuro, oltre che estremamente maneggevole. La via infusione si presta, perciò, ad un utilizzo in condizioni di urgenza/emergenza in sedi diversificate e con modalità di intervento che possono costituire una alternativa al ricovero.

La buona efficacia e tollerabilità osservate in questi studi preliminari insieme alla mancanza di altre preparazioni ad uso iniettivo, ma soprattutto la possibile acatisia che si può manifestare

con l'impiego degli antipsicotici tipici, suggeriscono una valutazione più ampia e accurata delle potenzialità di trazodone nel trattamento dei pazienti con agitazione psicomotoria.

Bibliografia

1. Silvestrini B, Cioli V, Burberi S, Catanese B. (1998). Pharmacological properties of AF1161, a new psychotropic drug. *Int J Neuropharmacol.*, 7: 587.
2. Stahl SM. (1998). Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: antidepressants have seven distinct mechanism of action. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl. 4): 5-14.
3. Stahl SM. (1996). *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications.* Cambridge University Press, p, 154-157.
4. Richelson E, Nelson A. (1984). Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther.*, 230: 94-102.
5. Marek GJ, McDougle CJ, Price LH, Seiden LS. (1992). A comparison of trazodone and fluoxetine: implications for a serotonergic mechanism of antidepressant action. *Psychopharmacology*, 109: 2-11.
6. Davis R, Whittington R, Bryson HM. Nefazodone. (1997). A review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of major depression. *Drugs*, 53: 608-636.
7. Krege S, Goepel M, Sperling H, Michel MC. (2000). Affinity of trazodone for human alpha1- and alpha2-adrenoceptors. *BJU Int.*, 85: 959-961.
8. Rotzinger S, Fang J, Baker GB. (1998). Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources. *Drug Metab Dispos.*, 26: 572-575.
9. Li AA, Marek GJ, Hand TH, Seiden LS. (1990). Antidepressant-like effects of trazodone on behavioral screen are mediated by trazodone, not the metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Eur J Pharmacol.*, 177: 137-144.
10. Patten SB. (1992). The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression. *CMAJ*, 146: 1177-1182.
11. Goldberg HL, Finnerty RJ. (1980). Trazodone in the treatment of neurotic depression. *J Clin Psychiatry*, 41: 430-434.
12. Richards HH, Midha RN, Miller S. (1982). A double-blind study of trazodone and mianserin in the treatment of depression in general practice. *J Int Med Res.*, 10:147-156.
13. Beasley CMJr, Dornseif BE, Pultz JA, Bosomworth JC, Sayler ME. (1991). Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects. *J Clin Psychiatry*, 52: 294-299.
14. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, Samara B, Branconnier RJ, Billow AA. (1994). Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol.*, 4:170-179.
15. Van Moffaert M, de Wilde J, Vereecken A, Dierick M, Evrard JL, Wilmotte J, Mendlewicz J. (1995). Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol.*, 10: 3-9.
16. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, Fischer DE, Hearst E. (1994). A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol.*, 14:99-106.
17. Stella S, Gosio N. (2000). L'uso del trazodone per via endovenosa: uno studio clinico. *Rivista di Psichiatria*, 35: 1-7.

18. Sultzer DL, Kevin KF, Gunay I, Berisford A, Mahler ME. (1997). A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 5:60-69.
19. Gershon S, Mann J, Newton R, Gunther BJ. (1981). Evaluation of trazodone in the treatment of endogenous depression: results of a multicentre double blind study. *J Clin Psychopharmacol.*, 1: 39S-44S.
20. Fabre LF, McLendon DM, Gainy A. (1979). A trazodone efficacy in depression: a double blind comparison with imipramine and placebo in day-hospital type patients. *Curr Ther Res.*, 25: 827-834.
21. Kellams JJ, Marietta H, Klapper AB, Small JG. (1979). Trazodone, a new antidepressant: efficacy and safety in endogenous depression. *J Clin Psychiatry*, 40: 390-395.
22. Trapp GA, Handorf CR, Larach V. (1979). Trazodone in the treatment of depressed inpatients. *Psychopharmacol Bull.*, 15: 25-27.
23. Escobar JJ, Gomez MSJ, Constain C, Rey J, Santacruz H. (1980). Controlled clinical trial with trazodone: a South American experience. *J Clin Pharmacol.*, 20: 124-130.
24. Feighner J.P. (1980). Trazodone, a triazolopyridine derivative, in primary depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 41: 250-255.
25. Mann JJ, Georgotas A, Newton R, Gershon S. (1981). A controlled study of trazodone, imipramine and placebo in outpatients with endogenous depression. *J Clin Psychopharmacol.*, 1: 75-80.
26. Goldberg HL, Finnerty RJ. (1980). Trazodone in the treatment of neurotic depression. *J Clin Psychiatry*, 41: 430-434.
27. Debus JR, Rush AJ, Himmel C, Tyler D, Polatin P, Weissenburger J. (1988). Fluoxetine versus trazodone in the treatment of outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 49:422-426.
28. Perry PJ, Garvey MJ, Kelly MW, Cook BL, Dunner FJ, Winokur G. (1989). A comparative trial of fluoxetine versus trazodone in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 50: 290-294.
29. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. (1987). Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med.*, 107: 224-223.

PAROXETINA: EFFICACIA E SICUREZZA. UNA META-ANALISI

Paolo Girardi, Maurizio Pompili, Iginia Mancinelli, Giorgio D. Kotzalidis, Amedeo Ruberto, Eleonora De Pisa, Roberto Tatarelli
Cattedra di Psichiatria, Ospedale Sant'Andrea, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Introduzione

La paroxetina appartiene alla classe degli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI). Le sue applicazioni cliniche si sono estese progressivamente. Le sue proprietà antidepressive sono state quelle sfruttate per prime; poi l'applicazione si è estesa alla terapia del disturbo di panico, al disturbo ossessivo compulsivo, alla fobia sociale e al disturbo d'ansia generalizzato. La paroxetina è il sale cloridrato di una fenilpiperidina, ma recentemente si è resa disponibile una forma mesilata. Possiede due forme chirali, ma è disponibile in commercio solo nella forma trans, che è maggiormente attiva sul trasportatore della serotonina. La paroxetina viene assorbita quasi completamente dal tratto gastrointestinale, sia a digiuno che in presenza di vari tipi di cibo o farmaci. Essa potenzia la neurotrasmissione serotoninergica attraverso un'inibizione efficace e selettiva della ricaptazione della serotonina nei neuroni presinaptici; quest'inibizione aumenta la concentrazione intrasynaptica di serotonina e prolunga l'azione del neurotrasmettitore a livello dei recettori post-sinaptici. Il farmaco ha un'attività trascurabile sul trasportatore della dopamina, mentre la sua affinità per il trasportatore della noradrenalina *in vitro* è considerevole; la paroxetina blocca il trasportatore della noradrenalina in modo dose-dipendente (1) e a concentrazioni terapeutiche medio alte è in grado di inibire *ex vivo* la ricaptazione della noradrenalina di circa il 25% in pazienti depressi (2), aumentando in cronico le concentrazioni di noradrenalina nel fluido della microdialisi a livello ippocampale del 50% nel ratto *in vivo* (3). Inoltre, in paradigmi sperimentali comportamentali nel topo, oltre all'attività noradrenergica, la paroxetina è in grado di ridurre gli effetti di agonisti D1 e D2 della dopamina (4). La sua specificità sul trasportatore della serotonina rispetto a quello della noradrenalina e la sua costante di dissociazione (inibizione) su questi trasportatori varia attraverso i vari studi e i laboratori nei quali si sono effettuati gli studi di legame [ad esempio, in uno studio effettuato nei laboratori Pfizer, la sertralina ha ottenuto una KD di 0,57 nM (5), mentre in un laboratorio universitario il valore ottenuto era di 3,3 (6)], ma si può affermare che la paroxetina e la sertralina sono i bloccanti più potenti del trasportatore 5-HT (7, 8) e che la specificità d'azione sulla neurotrasmissione serotoninergica sia superiore a quella della fluoxetina e inferiore a quella del citalopram (Tabella 1), mentre sui valori del rapporto tra blocco di ricaptazione 5-HT e noradrenalina sulla fluvoxamina e la sertralina rispetto alla paroxetina le opinioni divergono.

Le evidenze scientifiche dimostrano che la paroxetina è un farmaco sicuro e dotato di ottima tollerabilità. Tuttavia, un minor numero di dati è disponibile sull'efficacia e sicurezza della paroxetina rispetto ad altri farmaci della stessa classe farmacologica e di classi farmacologiche diverse. In questo lavoro ci proponiamo di presentare una meta-analisi dell'efficacia e sicurezza della paroxetina in base all'elaborazione di trial clinici presenti in letteratura.

Tabella 1. Affinità dei farmaci SSRI per i trasportatori (IC50 in mM)

Farmaco SSRI	Trasportatore noradrenalina	Trasportatore 5-HTT	5-HT/NA
Paroxetina	70	1	70
Sertralina	300	4	75
Fluvoxamina	700	5	140
Citalopram	>3000	5,3	566
Fluoxetina	200	15	13.333

Da Frazer, (9) modificata

Materiali e metodi

Abbiamo cercato tramite PubMed i lavori costituiti da prove clinico-sperimentali in cui veniva somministrata paroxetina a confronto con placebo o altro farmaco. I termini di ricerca sono stati “paroxetine” AND “efficacy” OR “safety” OR “depression” OR “panic disorder” OR “obsessive-compulsive disorder” OR “social phobia” OR “social anxiety” OR “generaliz(s)e anxiety disorder” OR “agoraphobic” OR “phobic” OR “acute stress disorder”. I lavori sono stati inclusi in questo studio solo quando fornivano dati sul numero dei pazienti trattati, sul numero dei responder per la valutazione dell’efficacia e sul numero dei *drop-out* dovuti ad effetti collaterali per la valutazione della sicurezza/tollerabilità. I lavori selezionati facevano riferimento ad un periodo di trattamento breve, dunque valutavano solo l’efficacia (*efficacy*) del farmaco in acuto che equivale alla capacità del farmaco o del placebo di indurre una risposta clinica positiva, valutata attraverso criteri standard, e non la capacità di indurre remissione (assenza di disturbo) nel lungo termine o di proteggere dalle ricorrenze (*effectiveness*).

Da ciascun articolo sono stati estrapolati i seguenti dati: *responder* e *non responder* alla terapia con paroxetina; *responder* e *non responder* alla terapia con altro farmaco o placebo; numero di pazienti che hanno abbandonato la terapia a causa di effetti collaterali (presumibilmente intollerabili) sia nel gruppo dei pazienti trattati con paroxetina, sia nel gruppo trattato con altro farmaco o placebo.

Sia nel caso dell’efficacia che in quello della sicurezza si è proceduto calcolando gli *odds ratio* con Intervallo di Confidenza (IC) al 95% di ciascun trial.

I criteri di responsività ritenuti validi differivano per le varie patologie, ma erano abbastanza specifiche per ogni disturbo. Come criteri di risposta vi erano la riduzione della scala di Hamilton di valutazione della depressione (*Hamilton Depression scale*, HAM-D) o della *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) per gli studi sulla depressione (10) o della scala di Hamilton di valutazione dell’ansia (*Hamilton Anxiety scale*, HAM-A) per gli studi sull’ansia generalizzata (11) di almeno il 50% rispetto al basale o la riduzione dei punteggi della *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS) di almeno il 25% rispetto al basale per gli studi sul disturbo ossessivo compulsivo (12), la scomparsa degli attacchi di panico o la riduzione significativa della loro frequenza o gravità per gli studi sul disturbo di panico; oppure punteggi alla *Clinical Global Impressions scale*-miglioramento (CGI) di 1 o 2 per tutte le patologie. Ricordiamo che i criteri di remissione (*effectiveness*) sono: HAM-D \leq 7; HAM-A \leq 7 o CGI = 1 o CGI \leq 2 (10,11).

Risultati e commenti

Confronto paroxetina e altri farmaci nella depressione

Gli studi di Kiev (13) e Rickels *et al.* (14) supportano l'efficacia e la sicurezza della paroxetina nel trattamento della depressione maggiore; i dati mostrano che la paroxetina è efficace nel trattamento sia della depressione maggiore sia di una varietà di sintomi associati, come l'ansia, i disturbi del sonno, il rallentamento e i deficit cognitivi. L'efficacia è stata inoltre supportata indirettamente dal numero significativamente più elevato di pazienti con placebo che hanno droppato per perdita di efficacia e dalle raccomandazioni degli sperimentatori a continuare la paroxetina dopo il trial. Il trattamento con paroxetina è stato ben tollerato; pochi pazienti hanno droppato o hanno richiesto una riduzione della dose a causa degli effetti collaterali; nello studio di Kiev (13), inoltre, non si sono evidenziate differenze significative tra paroxetina e placebo nel causare nausea, insonnia, agitazione (l'incidenza dell'agitazione con paroxetina è stata 0%).

Claghorn (15) ha evidenziato che la paroxetina è chiaramente superiore al placebo nel trattamento ambulatoriale di pazienti con depressione maggiore moderata e severa, che riduce in maniera efficace i sintomi ansiosi associati alla depressione, e che è ben tollerata: nessuno dei pazienti è uscito dal suo studio solo a causa degli effetti collaterali. Nello studio di Claghorn *et al.* (16) il numero di *drop-out* per perdita di efficacia è stato significativamente inferiore con la paroxetina rispetto al placebo; a causa degli effetti collaterali hanno droppato 8 pazienti con paroxetina e 6 con placebo.

Nello studio di Dunbar *et al.* (17) i pazienti che hanno droppato a causa degli effetti collaterali sono stati 9 tra quelli che assumevano paroxetina e 6 tra quelli che assumevano placebo; nausea, sonnolenza e sudorazione sono stati gli effetti collaterali più riportati con paroxetina. Nello studio di Burrows *et al.* (18) la paroxetina è risultata rispetto al placebo più efficace e significativamente meno tollerabile.

Szegedi *et al.* (19) hanno comparato paroxetina e maprotilina in pazienti con depressione minore e maggiore. La paroxetina è risultata più vantaggiosa nei pazienti con depressione minore; nei pazienti con depressione maggiore non si sono riscontrate significative differenze di efficacia tra paroxetina e maprotilina; entrambi i farmaci hanno mostrato un'azione ansiolitica sia nella depressione maggiore che in quella minore.

Dallo studio di Schnyder e Koller-Leiser (20) è emerso che la paroxetina e la maprotilina hanno, a dosaggi moderati, un'efficacia simile nel trattamento della depressione maggiore; anche rispetto alla sicurezza non sono state trovate differenze tra i due gruppi di trattamento. Elliott *et al.* (21) in uno studio condotto su pazienti depressi HIV-positivi hanno riscontrato un'efficacia antidepressiva simile tra paroxetina e imipramina; per quanto riguarda la tollerabilità, il *drop-out* a causa degli effetti collaterali è stato del 48% nel gruppo di pazienti trattati con imipramina e del 20% nel gruppo con paroxetina.

Nello studio di Pezzella *et al.* (22) non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra paroxetina e amitriptilina nel trattamento della depressione in pazienti con cancro della mammella; entrambi i farmaci sono stati ben tollerati, anche se il gruppo trattato con paroxetina ha presentato meno effetti collaterali, tra cui in particolare quelli anticolinergici.

Nello studio di Dunbar *et al.* (23) che comparava l'efficacia e la tollerabilità della paroxetina, dell'imipramina e del placebo, si è evidenziato che la paroxetina e l'imipramina hanno un'efficacia antidepressiva simile e che i pazienti trattati con paroxetina droppano in minor numero di quelli con trattati con imipramina a causa degli effetti collaterali.

Nemeroff *et al.* (24) hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di paroxetina, imipramina e placebo in pazienti con depressione bipolare in trattamento con litio; nei pazienti con alti livelli sierici di litio l'efficacia degli antidepressivi rispetto al placebo non è risultata statisticamente significativa; invece entrambi gli antidepressivi sono risultati superiori al placebo nei pazienti con bassi livelli sierici di litio; rispetto alla imipramina la paroxetina ha mostrato una minore incidenza di effetti collaterali, in particolare verso l'insorgenza di sintomi maniacali.

Nelson *et al.* (25) e Roose *et al.* (26) hanno comparato efficacia, tollerabilità e sicurezza tra paroxetina e nortriptilina in pazienti depressi con ischemia cardiaca. La nortriptilina ha determinato in maniera significativa un maggior tasso sia di interruzioni precoci sia di effetti collaterali che hanno indotto alla sospensione del farmaco. Entrambi i farmaci sono risultati efficaci; la paroxetina è stata meglio tollerata in quanto meno legata alla produzione di effetti collaterali cardiovascolari.

I risultati dello studio di Baldwin *et al.* (27) indicano che la paroxetina e il nefazodone sono entrambi efficaci nel trattamento della depressione e ben tollerati. Entrambi i farmaci hanno determinato un miglioramento significativo nei segni e sintomi della depressione, dell'ansia e dei disturbi del sonno; i tassi di discontinuazione per gli effetti collaterali sono stati bassi sia nel gruppo con paroxetina che in quello con nefazodone.

Weihs *et al.* (28) hanno riscontrato che il bupropione SR e la paroxetina sono efficaci e ben tollerati nel trattamento antidepressivo degli anziani; il bupropione SR inoltre ha mostrato una minore incidenza di effetti collaterali rispetto alla paroxetina.

Chouinard *et al.* (29) hanno riscontrato un'efficacia antidepressiva e ansiolitica comparabile tra paroxetina e fluoxetina nel trattamento di pazienti con depressione moderata e grave; anche l'incidenza degli effetti collaterali è risultata simile tra i due farmaci; i soggetti trattati con paroxetina si sono lamentati principalmente per la costipazione, la dispepsia, il tremore, la sudorazione e i disturbi della eiaculazione, quelli trattati con fluoxetina, invece, principalmente per la nausea e l'agitazione.

Nello studio di Fava *et al.* (30), che valutava l'efficacia e la tollerabilità di paroxetina, sertralina e fluoxetina in pazienti con depressione maggiore e alti livelli di ansia, non si sono evidenziate significative differenze sia in termini di efficacia che di tollerabilità tra i tre farmaci.

Poirier e Boyer (31) hanno valutato l'efficacia della paroxetina e della venlafaxina nei pazienti con depressione resistente. Una significativa differenza è stata riscontrata tra venlafaxina e paroxetina sia sui tassi di risposta sia sui tassi di remissione a favore della venlafaxina; non sono invece state riscontrate significative differenze nell'incidenza degli effetti collaterali; l'evento avverso più comune è stato la nausea con un'uguale incidenza nei due gruppi di trattamento.

Vieta *et al.* (32) hanno valutato e comparato l'efficacia e la tollerabilità della paroxetina e della venlafaxina in pazienti con disturbo bipolare che assumevano stabilizzanti dell'umore. I due farmaci si sono mostrati entrambi efficaci nel trattamento dell'episodio depressivo; la venlafaxina è risultata essere a più alto rischio di uno switch verso la mania o l'ipomania.

La Figura 1 illustra l'efficacia della paroxetina in confronto con altri farmaci antidepressivi nella depressione, e la Tabella 2 con gli studi sulla sicurezza della paroxetina in confronto con altri farmaci antidepressivi nella depressione.

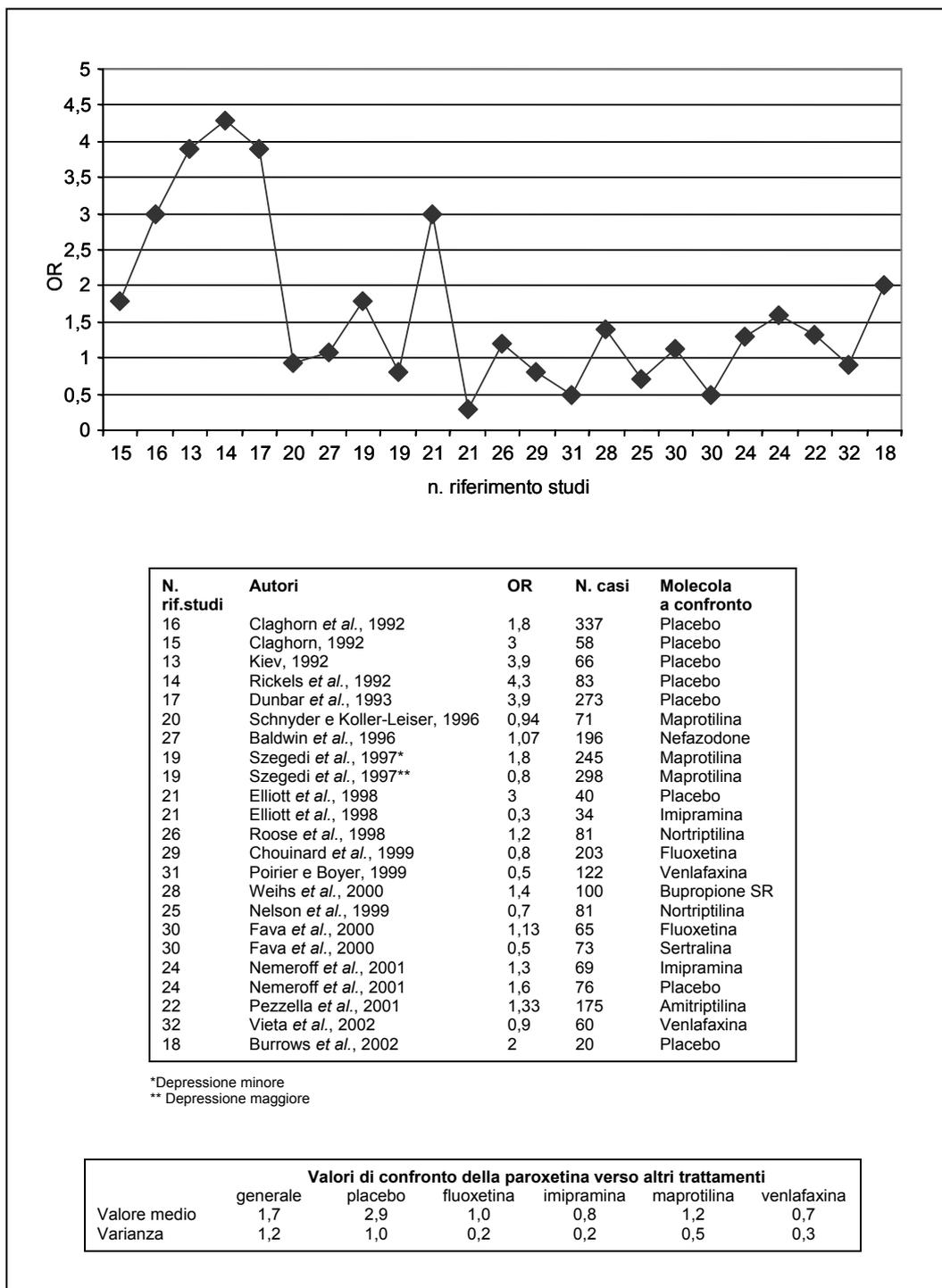


Figura 1. Efficacia della paroxetina in confronto con altri farmaci antidepressivi nella depressione

Tabella 2. Elenco degli studi sulla sicurezza della paroxetina nella depressione

N. riferimento studi	Autori	Odds ratio	N. casi	Molecola a confronto
23	Dunbar <i>et al.</i> , 1991	3,1	480	Placebo
23	Dunbar <i>et al.</i> , 1991	0,5	477	Imipramina
15	Claghorn <i>et al.</i> , 1992	1,4	337	Placebo
16	Claghorn, 1992	1,26	58	Placebo
13	Kiev, 1992	3,33	66	Placebo
14	Rickels <i>et al.</i> , 1992	0,7	83	Placebo
17	Dunbar <i>et al.</i> , 1993	1,6	336	Placebo
20	Schnyder 1996	0,16	71	Maprotilina
27	Baldwin <i>et al.</i> , 1996	0,9	206	Nefazodone
19	Szegedi <i>et al.</i> , 1997	0,9	543	Maprotilina
21	Elliott <i>et al.</i> , 1998	0,8	50	Placebo
21	Elliott <i>et al.</i> , 1998	0,28	50	Imipramina
26	Roose <i>et al.</i> , 1998	0,15	81	Nortriptilina
29	Chouinard <i>et al.</i> , 1999	0,83	203	Fluoxetina
31	Poirier and Boyer, 1999	0,6	123	Venlafaxina
28	Weihls <i>et al.</i> , 2000	0,7	100	Bupropione SR
25	Nelson <i>et al.</i> , 1999	0,2	81	Nortriptilina
30	Fava <i>et al.</i> , 2000	2,5	65	Fluoxetina
30	Fava <i>et al.</i> , 2000	3	73	Sertralina
24	Nemeroff <i>et al.</i> , 2001	0,07	74	Imipramina
24	Nemeroff <i>et al.</i> , 2001	0,22	78	Placebo
22	Pezzella <i>et al.</i> , 2001	0,9	175	Amitriptilina
32	Vieta <i>et al.</i> , 2002	0,7	60	Venlafaxina
18	Burrows <i>et al.</i> , 2002	5	24	Placebo

Paroxetina nei disturbi d'ansia

Il numero degli studi controllati sugli effetti della paroxetina nei vari disturbi d'ansia varia di disturbo in disturbo, con il risultato che, mentre per il disturbo di panico e per la fobia sociale i dati consentono una metanalisi separata, per il disturbo ossessivo-compulsivo, per il disturbo d'ansia generalizzato e per il disturbo post-traumatico da stress i dati disponibili non sono metanalizzabili; pertanto, in questi disturbi l'*effect size* verrà calcolato sui tutti e tre cumulativamente, sotto il paragrafo "altri disturbi d'ansia".

La paroxetina nella terapia degli attacchi di panico

Per analizzare il ruolo della paroxetina nella terapia del disturbo di panico il *National Institute of Mental Health* (NIMH) ha promosso una "consensus conference". Nell'ambito di quest'iniziativa lo studio di Lydiard *et al.* (33) ha evidenziato che la paroxetina è efficace nel trattamento del disturbo di panico ad un dosaggio di 40 mg/die sia nel caso di presenza di agorafobia sia nel disturbo senza agorafobia. Inoltre la paroxetina si è dimostrata efficace nel prevenire le ricadute in periodi di lunga durata.

La paroxetina è stata oggetto di diversi studi inerenti alla terapia per il disturbo di panico (tabelle 2 e 3). Il primo studio controllato con placebo di 12 settimane è stato quello Oehrberg *et al.* (34), che hanno impiegato il farmaco (10-60 mg/die) in soggetti con disturbo di panico che erano in psicoterapia cognitivo comportamentale. Lo studio ha messo in evidenza che a partire dalla 12^a settimana vi è stata una diminuzione degli attacchi di panico maggiore nei pazienti trattati con paroxetina (36%) rispetto al gruppo che assumeva il placebo (16%). Gli studi di Lecrubier *et al.* (35,36) hanno evidenziato che il confronto tra paroxetina (20-60 mg/die) e clomipramina (50-150 mg/die) in 367 pazienti con disturbo di panico. Alla 9^a settimana

(termine dello studio) si rilevava che la paroxetina era più efficace della clomipramina nella riduzione dei sintomi degli attacchi di panico, fino al loro completo blocco (51 vs 37% rispettivamente). Lo stesso studio ha inoltre evidenziato che la paroxetina è risultata superiore al placebo nella riduzione degli attacchi di panico, a partire dalla 4^a-6^a settimana, mentre la clomipramina risultava superiore al solo placebo a partire dalle settimane 10-12. Bakker e collaboratori (37) hanno ottenuto risultati simili in uno studio controllato che prevedeva l'utilizzo di paroxetina a dosi pari a 20-60 mg/die, la clomipramina a dosi pari a 50-150 mg/die e terapia cognitiva. Dopo 12 settimane (termine dello studio) i pazienti trattati con paroxetina avevano avuto un esito migliore. In particolare quelli trattati con paroxetina per il 65% erano asintomatici (21/32), rispetto a quelli del gruppo trattato con placebo (34%, 11/32) o terapia cognitiva (40%, 14/35). In uno studio naturalistico prospettico a lungo termine (3 anni) su 326 pazienti di cui il 23,3% assumeva paroxetina, il 45,1% dei pazienti ha continuato la farmacoterapia per tutto il periodo di osservazione; tuttavia, solo il 62% di quelli che hanno sospeso il trattamento è andato incontro a ricorrenza (38). In un altro studio controllato in doppio cieco, 278 pazienti con disturbo di panico sono stati randomizzati a ricevere dosi fisse di paroxetina (10, 20, 40 mg/die) o placebo per 10 settimane. Soltanto pazienti che avevano paroxetina 40 mg/die avevano ottenuto una riduzione statisticamente significativa del disturbo di panico rispetto al placebo e a partire dalla quarta settimana di trattamento. Nelle due ultime settimane, l'86% dei pazienti trattati con paroxetina a 40 mg/die era asintomatico rispetto al 50% dei soggetti del gruppo che aveva ricevuto il placebo (39).

Uno studio condotto per 3 anni con 326 pazienti con disturbo di panico e agorafobia (DSM-III-R) (38) sono stati somministrati i seguenti farmaci: TCA (imipramina: 39%; clomipramina: 28,5%, dosaggio impiegato 300 mg/die); SSRI (paroxetina: 23,3%, dosaggio massimo impiegato 50 mg/die) o con "altri" antidepressivi (n=9%). Da questo studio è emerso che 147 pazienti su 326 (45,1%) hanno continuato ad assumere la terapia prescritta per l'intero periodo di follow-up; fra quelli che l'hanno interrotta il 38% era in condizione di remissione. Sia i TCA (imipramina e clomipramina) che gli SSRI (paroxetina) si sono dimostrati efficaci e ben tollerati, tuttavia la paroxetina è risultata più maneggevole in quanto ha determinato con minor frequenza quadri di *jitteriness syndrome*, migliorando la *compliance* dei pazienti con trattamento farmacologico.

La Tabella 3 riporta gli studi sul disturbo di panico presi in considerazione e la Figura 2 illustra l'efficacia della paroxetina in confronto con altri farmaci antidepressivi nel disturbo di panico.

Tabella 3. Studi sul disturbo di panico presi in considerazione – efficacia e sicurezza

Autori anno	Rivista, volume e pagine	Tipologia	Rif.
Oehrberg <i>et al.</i> 1995	Br J Psychiatry; 167: 374-9	Doppio cieco vs placebo	34
Lecrubier <i>et al.</i> 1997°	Acta Psychiatr Scand; 95: 145-52	Doppio cieco vs clomipramina vs placebo	35
Bakker <i>et al.</i> 1999	J Clin Psychiatry; 60: 831-38	Doppio cieco vs clomipramina vs terapia cognitiva	37
Lecrubier <i>et al.</i> 1997b	Acta Psychiatr Scand; 95: 153-60	Doppio cieco vs clomipramina vs placebo	36
Ballenger <i>et al.</i> 1998	Am J Psychiatry; 155: 36-42	Doppio cieco vs placebo	39
Perna <i>et al.</i> 2001*	Pharmacopsychiatry; 34: 85-90	singolo cieco vs citalopram	40

* Solo sicurezza

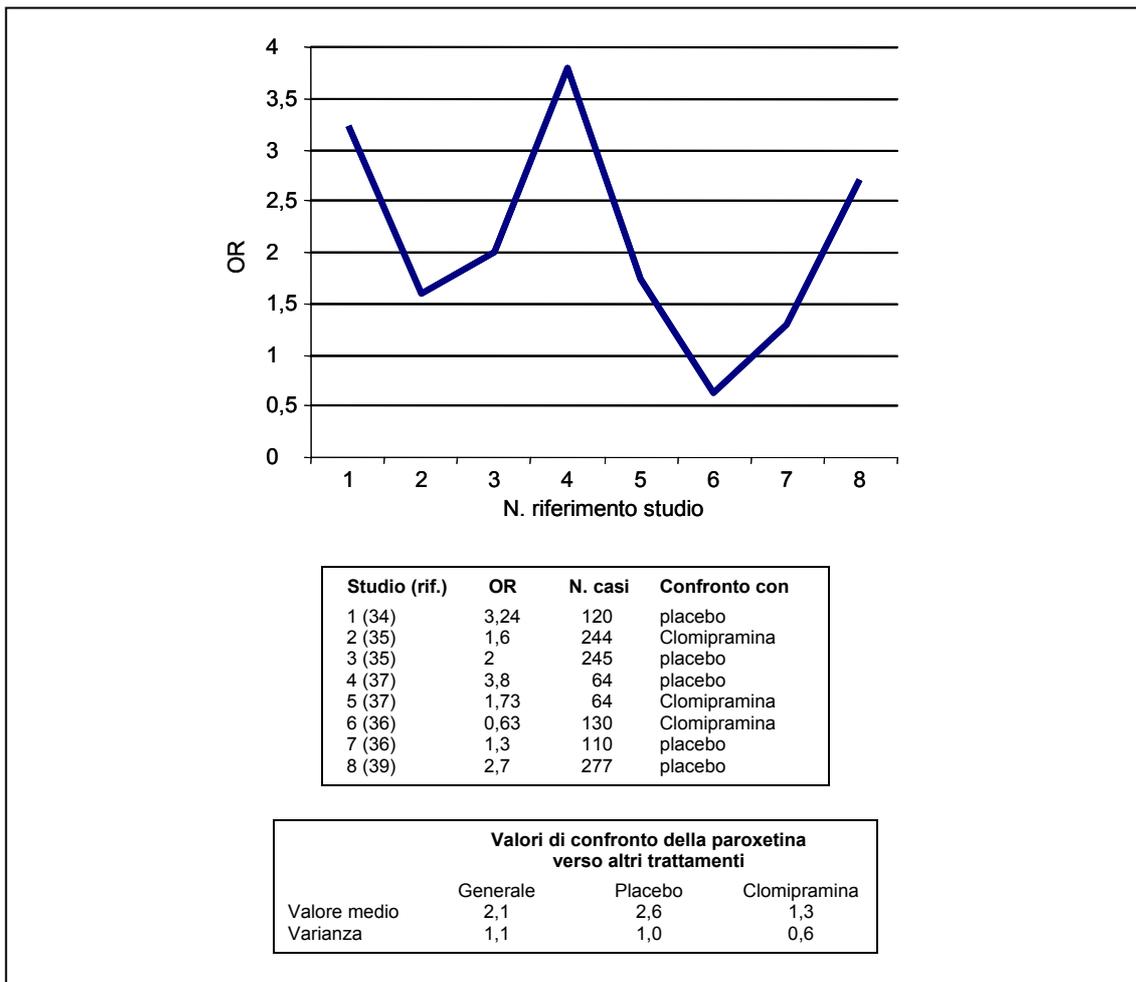


Figura 2. Efficacia della paroxetina in confronto con altri farmaci antidepressivi nel disturbo di panico

Fobia sociale

Le due metanalisi effettuate nella fobia sociale hanno messo in evidenza la superiorità degli interventi sia farmacologici, sia psicoterapeutici rispetto a trattamenti di controllo (placebo, rilassamento, lista d'attesa). Una ha trovato gli SSRI simili agli ansiolitici e superiori al placebo (49), l'altra ha trovato ampi vantaggi degli SSRI sul placebo, con effect size che andavano da 2,1 a 26,2 (50). La paroxetina, tra gli SSRI, è il farmaco meglio provato nella fobia sociale e ha messo in evidenza effetti molto positivi (51).

Gli studi in doppio cieco e controllati della paroxetina nella fobia sociale sono cinque: uno è stato condotto in Svezia da Allguländer (47), un altro a bassa numerosità in una popolazione di pazienti con diagnosi associata di alcolismo (48), gli altri tre riguardano il primo lavoro pubblicato in assoluto in doppio cieco con paroxetina verso placebo nella fobia sociale, condotto con dosi flessibili (20-50 mg) su una popolazione americana (45), il secondo riguarda una popolazione mista europea sudafricana ed è stato condotto con dosi flessibili (20-50 mg)

verso placebo (44), il terzo una popolazione nord-americana ed è stato condotto con dosi fisse (20, 40 o 60 mg) verso placebo (46). Il primo di questi studi ha ottenuto un *odds ratio* di 26 a favore della paroxetina, mentre gli altri sono stati meno impressionanti. Tutti questi studi hanno utilizzato come criteri di responsabilità i punteggi di 1 o 2 alla CGI e non la riduzione dal basale di una scala specifica, perché quella più diffusamente impiegata (scala di Liebowitz dell'ansia sociale), difficilmente raggiunge la riduzione del 50% per l'effetto delle terapie (51).

Altri disturbi d'ansia

I primi studi metanalitici sull'efficacia della farmacoterapia con inibitori della ricaptazione della serotonina nei disturbi ansiosi sono comparsi intono agli ultimi anni ottanta e riguardavano il disturbo ossessivo-compulsivo. La prima metanalisi pubblicata era di ridotta numerosità di studi e confrontava la clomipramina con SSRI; la clomipramina dimostrava un effect size leggermente maggiore rispetto a fluoxetina e fluvoxamina, mentre la sertralina non avrebbe evidenziato effetti significativi (52, 53). L'intento di questa metanalisi era stato quello di mettere in rapporto la specificità di blocco del trasportatore della serotonina con l'effetto clinico e tale rapporto fu dimostrato debole (53), anche sulla base dell'inefficacia della sertralina (52). La statistica di questo studio è stata successivamente criticata e la sertralina fu inclusa tra gli SSRI efficaci nel disturbo ossessivo-compulsivo (54). Una successiva metanalisi ha riportato effect size comparabili per la clomipramina, la fluoxetina e la psicoterapia comportamentale d'esposizione (desensibilizzazione sistematica) (55). Tuttavia, in un'analisi successiva, i pazienti che assumevano clomipramina avevano una maggiore probabilità di avere dei punteggi alla CGI corrispondenti al molto o moltissimo migliorato (56). La superiorità della clomipramina rispetto alla fluoxetina è stata evidenziata in una metanalisi ancora successiva (57). Un'altra metanalisi che ha confrontato la clomipramina con i tre SSRI sui quali vi erano dati sufficienti nel disturbo ossessivo-compulsivo (fluoxetina, fluvoxamina e sertralina) ha confermato la lieve superiorità della prima e la sostanziale equivalenza degli SSRI (58). Una metanalisi posteriore ha ulteriormente rafforzato il dato sulla superiorità della clomipramina rispetto agli SSRI e ha evidenziato la sua equivalenza con la terapia comportamentale (esposizione e prevenzione della risposta), ma quando si prendeva in considerazione l'anno di pubblicazione (che influiva sull'effect size degli studi), la superiorità della clomipramina e della psicoterapia si annullava (59). Nei dati metanalitici finora riportati sugli SSRI, i dati sulla paroxetina vengono presi in considerazione solo in un lavoro (60), l'ultima metanalisi pubblicata sull'argomento. In questo studio, viene posto in rilievo che la superiorità della clomipramina nei confronti degli SSRI persiste nella metanalisi, nonostante la correzione per le fonti di eterogeneità attraverso gli studi e nonostante nei confronti diretti non emerge una chiara supremazia per il triciclici. Inoltre, viene riportata una migliore risposta al placebo nel disturbo ossessivo-compulsivo negli anni più recenti, cosa che fa pensare che vi sia sotto un effetto trascendente dell'interesse del medico per la terapia.

Di fatto, sulla paroxetina sono stati pubblicati pochi studi riguardanti il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo. Uno ha confrontato tre SSRI (fluvoxamina, citalopram, paroxetina) senza placebo (61), non trovando differenze significative tra i trattamenti, un altro ha utilizzato dei criteri insoliti di responsabilità e ha fornito i dati in maniera poco fruibile (62); un terzo (63) e un quarto (64) hanno confrontato paroxetina con clomipramina e placebo, fornendo dati adeguati; non essendo possibile condurre una metanalisi attendibile sui dati della paroxetina in questo disturbo, i dati di questo studio sono stati elaborati cumulativamente con quelli degli altri disturbi d'ansia.

Lo stesso discorso vale per il disturbo post-traumatico da stress. Gli unici dati in nostro possesso provengono dallo studio di Marshall *et al.* (65) e vengono elaborati insieme agli altri disturbi d'ansia. In un altro studio, la paroxetina, la sertralina e la venlafaxina risultarono

parzialmente efficaci nel controllo della sintomatologia del disturbo post-traumatico da stress, ma l'ultima si associava significativamente a più effetti collaterali rispetto ai due SSRI; i pazienti al termine dello studio, nonostante risultassero responder, continuavano a soddisfare i criteri DSM per il disturbo post-traumatico da stress (66). L'unica metanalisi condotta sull'effetto della farmacoterapia con SSRI in questo disturbo ha utilizzato sia studi controllati, sia in aperto e ha rilevato un effetto robusto (*effect size* da 2,2 a 5,6) di questa farmacoterapia a distanza di 16 settimane (67).

L'unica metanalisi condotta sull'effetto dei farmaci antidepressivi nel disturbo d'ansia generalizzato (68) ha riguardato i dati cumulativi di tre antidepressivi dall'azione farmacologica diversa (imipramina, venlafaxina e paroxetina) e ha messo in evidenza una buona efficacia contro il placebo e una buona tollerabilità per tutti e tre i farmaci. I due studi che contengono dati metanalizzabili hanno confrontato la paroxetina, il primo (42) con l'imipramina (*odds ratio* non significativo) e con il 2'clordesmetildiazepam (*odds ratio* a favore della paroxetina), il secondo (41) con il placebo, trovando un vantaggio per il farmaco (*odds ratio* a favore della paroxetina di 2,164).

La Figura 3 illustra l'efficacia di paroxetina, placebo e altri farmaci negli studi sui disturbi d'ansia.

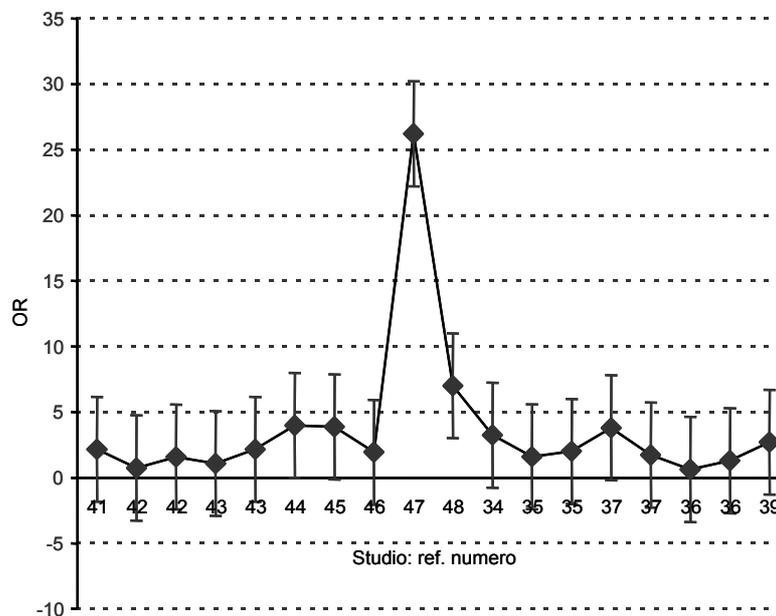


Figura 3. Confronto dell'efficacia di paroxetina, placebo e altri farmaci negli studi sui disturbi d'ansia: DOC, disturbo d'ansia generalizzato, fobia sociale e disturbo di panico

Bibliografia

1. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB (2000). Paroxetine binding to the rat norepinephrine transporter in vivo. *Biol Psychiatry*, 47: 842-845.
2. Gilmore ML, Owens MJ, Nemeroff CB (2002). Inhibition of norepinephrine uptake in patients with major depression treated with paroxetine. *Am J Psychiatry*, 159: 1702-1710.

3. Hajos-Korcsok E, McTavish SF, Sharp T (2000). Effect of a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor on brain extracellular noradrenaline: microdialysis studies using paroxetine. *Eur J Pharmacol*, 407: 101-107.
4. Redrobe JP, Bourin M, Colombel MC, Baker GB (1998). Psychopharmacological profile of the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine: implication of noradrenergic and serotonergic mechanisms. *J Psychopharmacol*, 12: 348-355.
5. Koe BK, Lebel LA, Welch WM (1990). [3H] sertraline binding to rat brain membranes. *Psychopharmacology (Berl)*, 100: 470-476.
6. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB (1997). Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther*, 283: 1305-1322.
7. Hyttel J (1994). Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol*, 9 (Suppl 1): 19-26.
8. Sanchez C, Hyttel J (1999). Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol*, 19: 467-489.
9. Frazer A (1997). Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*, 17 (Suppl. 1 to N° 2): 2S-18S.
10. Thase ME, Ninan PT (2002). New goals in the treatment of depression: moving toward recovery. *Psychopharmacol Bull*, 36 (Suppl 2): 24-35.
11. Thase ME, Trivedi M (2002). Optimizing treatment outcomes for patients with depression and generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull*, 36 (Suppl 2): 93-102.
12. Koran LM, McElroy SL, Davidson JR, Rasmussen SA, Hollander E, Jenike MA (1996). Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *J Clin Psychopharmacol*, 16:121-129.
13. Kiev A (1992). A double-blind, placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*, 53: 27-29.
14. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, Fox I, Schweizer E, Weise C (1992). The efficacy and safety of paroxetine compared with placebo in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 53: 30-32.
15. Claghorn JL (1992). The safety and efficacy of paroxetine compared with placebo in a double-blind trial of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*, 53: 33-35.
16. Claghorn JL, Kiev A, Rickels K, Smith WT, Dunbar GC (1992). Paroxetine versus placebo: a double-blind comparison in depressed patients. *J Clin Psychiatry*, 53: 434-438.
17. Dunbar GC, Claghorn JL, Kiev A, Rickels K, Smith WT (1993). A comparison of paroxetine and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand*, 87:302-305.
18. Burrows AB, Salzman C, Satlin A, Noble K, Pollock BG, Gersh T (2002). A randomized, placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depress Anxiety*, 15:102-110.
19. Szegedi A, Wetzel H, Angersbach D, Dunbar GC, Schwarze H, Philipp M, Benkert O (1997). A double-blind study comparing paroxetine and maprotiline in depressed outpatients. *Pharmacopsychiatry*, 30:97-105.
20. Schnyder U, Koller-Leiser A (1996). A double-blind, multicentre study of paroxetine and maprotiline in major depression. *Can J Psychiatry*, 41: 239-244.
21. Elliott AJ, Uldall KK, Bergam K, Russo J, Claypoole K, Roy-Byrne PP (1998). Randomized, placebo-controlled trial of paroxetine versus imipramine in depressed HIV-positive outpatients. *Am J Psychiatry*, 155: 367-372.
22. Pezzella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A (2001). Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat* 70: 1-10.

23. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, Feighner JP, Fieve RR, Mendels J, Shrivastava RK (1991). A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *Br J Psychiatry*, 159: 394-398.
24. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD (2001). Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 158:906-912.
25. Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Narayan M, Nobler MS, Robin DW, Gergel I, McCafferty J, Roose S (1999). Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry*, 156: 1024-1028.
26. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel I (1998). Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA*, 279: 287-291.
27. Baldwin DS, Hawley CJ, Abed RT, Maragakis BP, Cox J, Buckingham SA, Pover GH, Ascher A (1996). A multicenter double-blind comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of outpatients with moderate-to-severe depression. *J Clin Psychiatry*, 57 (Suppl 2): 46-52.
28. Weihs KL, Settle EC Jr, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA (2000). Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry*, 61: 196-202.
29. Chouinard G, Saxena B, Belanger MC, Ravindran A, Bakish D, Beauclair L, Morris P, Vasavan Nair NP, Manchanda R, Reesal R, Remick R, O'Neill MC (1999). A Canadian multicenter, double-blind study of paroxetine and fluoxetine in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 54:39-48.
30. Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL, Tepner RG, Kopp JB, Nilsson ME (2000). Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. *J Affect Disord*, 59: 119-126.
31. Poirier MF, Boyer P (1999). Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry*, 175: 12-16.
32. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M (2002). A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry*, 63: 508-512.
33. Lydiard RB, Steiner M, Burnham D, Gergel I (1998). Efficacy studies of paroxetine in panic disorder. *Psychopharmacol Bull*, 34: 175-182.
34. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J, Calberg H, Judge R, Ohrstrom JK, Manniche PM (1995). Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 167: 374-379.
35. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R (1997). Collaborative paroxetine panic study investigators. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 95: 145-152.
36. Lecrubier Y, Judge R (1997). Collaborative paroxetine panic study investigators. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 95: 153-160.
37. Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom AJLM (1999). Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 60: 831-838.
38. Toni C, Perugi G, Frare F, Mata B, Vitale B, Mengali F, Recchia M, Serra G, Akiskal HS (2000). A prospective naturalistic study of 326 panic-agoraphobic patients treated with antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 33: 121-131.

39. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP (1998). Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 155: 36-42.
40. Perna G, Bertani A, Caldirola D, Smeraldi E, Bellodi L (2001). A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 34: 85-90.
41. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellow K, Iyengar M, Sheehan D (2003). Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 160: 749-756.
42. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L (1997). Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 95: 444-450.
43. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry*. 1996;169(4):468-74.
44. Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwachter I, Faure M (2001). Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. Paroxetine Study Group. *Br J Psychiatry*, 175: 120-126 (comment in: *Br J Psychiatry*, 1999; 176: 294).
45. Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I (1998). Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA*, 280: 708-713.
46. Lydiard RB, Bobes J (2000). Therapeutic advances: paroxetine for the treatment of social anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 11:99-104.
47. Allgulander C (1999). Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 100: 193-198.
48. Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, Sonne SC, Thomas SE, Willard SL, Brady KT, Davidson JR (2001). Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depress Anxiety*. 14: 255-262.
49. Fedoroff IC, Taylor S (2001). Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 21:311-324.
50. van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ (2000). The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*, 15 (Suppl 2): S15-S23.
51. Versiani M (2000). A review of 19 double-blind placebo-controlled studies in social anxiety disorder (social phobia). *World J Biol Psychiatry*, 1: 27-33.
52. Jenike MA, Baer L, Summergrad P, Minichiello WE, Holland A, Seymour R (1990). Sertraline in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. *Am J Psychiatry*, 147: 923-928 (erratum in: *Am J Psychiatry* 1990a;147:1393).
53. Jenike MA, Hyman S, Baer L, Holland A, Minichiello WE, Buttolph L, Summergrad P, Seymour R, Ricciardi J (1990). A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotonergic theory. *Am J Psychiatry*, 147:1209-1215 (comment in: *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1415-6; 1992; 149: 420-1).
54. Chouinard G, Goodman W, Greist J, Jenike M, Rasmussen S, White K, Hackett E, Gaffney M, Bick PA (1990). Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull*, 26: 279-284.
55. Cox BJ, Swinson RP, Morrison B, Lee PS (1993). Clomipramine, fluoxetine, and behavior therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 24:149-153.

56. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC (1995). Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 52:53-60 (comment in: *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 653-4).
57. Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E (1995). Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 10:11-18.
58. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G (1995). Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry*, 166:424-443 (commenti in: *Br J Psychiatry*. 1995;167(2):266; 1995;167(3):411; 1995;167(3):411-412).
59. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Henk HJ (1998). Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*, 136: 205-216.
60. Ackerman DL, Greenland S (2002). Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 22:309-317 (comment in: *Evid Based Mental Health* 2003;6(1)23).
61. Mundo E, Bianchi L, Bellodi L (1997). Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol*, 17:267-271.
62. Black DW, Monahan P, Gable J, Blum N, Clancy G, Baker P (1998). Hoarding and treatment response in 38 nondepressed subjects with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 59:420-425.
63. Zohar J, Judge R (1996). Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *OCD Paroxetine Study Investigators. Br J Psychiatry*, 169:468-474.
64. Humble M, Bejerot S, Bergqvist PB, Bengtsson F (2001). Reactivity of serotonin in whole blood: relationship with drug response in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 49: 360-368.
65. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R (2001). Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 158:1982-1988.
66. Smajkic A, Weine S, Djuric-Bijedic Z, Boskailo E, Lewis J, Pavkovic I (2001). Sertraline, paroxetine, and venlafaxine in refugee posttraumatic stress disorder with depression symptoms. *J Trauma Stress*, 14: 445-452.
67. Stein DJ, Seedat S, van der Linden GJ, Zungu-Dirwayi N (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*, 15 (Suppl 2): S31-S39.
68. Kapczinski F, Lima MS, Souza N, Js N, Schmitt N, R N (2003). Antidepressants for generalized anxiety disorder (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD003592.

AMISULPRIDE: L'INNOVATIVITÀ DI UN FARMACO PRODOPAMINERGICO

Luca Pani

*Istituto di Neurogenetica e Neurofarmacologia, Consiglio Nazionale delle Ricerche e Neuroscienze,
PharmaNess Scarl. Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna, Cagliari*

In Europa e in America, le malattie mentali rappresentano una delle principali condizioni di disabilità con conseguenti importanti spese sanitarie, riferibili principalmente ai costi indiretti (1).

La gravità dei disturbi psichiatrici comporta un notevole impiego di risorse da cui scaturisce l'esigenza di disporre di linee guida per il trattamento di questi pazienti e in particolare, per l'uso di farmaci psicotropi.

Oggi si suppone che la scelta di un farmaco antidepressivo sia basata anche su una reale valutazione farmaco-economica che quindi valuta i costi diretti (costo del farmaco, efficacia assoluta, rapidità d'azione, *compliance*, tollerabilità) e indiretti, che sono conseguenti non solo alla risposta clinica oggettiva ma anche alla percezione soggettiva del paziente (1).

Farmacologia

Esistono importanti evidenze che dimostrano come anomalie della neurotrasmissione dopaminergica mesocorticolimbica, si possano riflettere clinicamente nella manifestazione, in caso di deficit, di stati depressivi, o diversamente in caso di iperattività, nei disturbi tipici della fase produttiva della schizofrenia.

Nella schizofrenia studi di *brain imaging* hanno identificato un'alterazione funzionale delle vie dopaminergiche. Si rileva, infatti, un tono iperdopaminergico nelle strutture sotto-corticali, ritenuto responsabile della sintomatologia positiva, e un tono ipodopaminergico nella corteccia prefrontale dorsolaterale ed entorinale, ritenuto responsabile della sintomatologia negativa. Dati sperimentali recenti suggeriscono che l'approccio terapeutico ottimale possa consistere nella stabilizzazione dopaminergica con l'utilizzo di farmaci in grado di modulare l'attività della stessa dopamina (2).

In questa prospettiva la struttura chimica dei farmaci antipsicotici attualmente disponibili differisce sensibilmente per ogni composto e le diverse proprietà aggiuntive hanno come risultato un profilo farmacologico assolutamente caratteristico, caratterizzando un'attività terapeutica peculiare e tipica per ciascuna molecola. La prima conseguenza pratica di una simile diversità è che i diversi composti non sono facilmente intercambiabili (1).

In particolare la classe delle benzamidi sostituite, per le sue caratteristiche farmacologiche, è in grado di modulare selettivamente e specificamente le vie dopaminergiche. Alcune tra le numerose molecole che compongono questa classe, sono agenti antipsicotici atipici (cioè remoxipride, amisulpride), in quanto efficaci sui sintomi negativi della schizofrenia con un buon profilo di tollerabilità e con un'incidenza di effetti extra-piramidali inferiore, rispetto a quelli di dosi confrontabili dei neurolettici classici.

Una delle prime benzamidi sostituite sintetizzate è stata sulpiride attualmente superata in clinica dalla più moderna amisulpride: un modulatore estremamente selettivo per i recettori

meso-limbici D2 e D3, dotato di un duplice meccanismo d'azione e precise indicazioni terapeutiche in rapporto alla dose impiegata.

A basse dosi (50 mg/die) il farmaco, infatti, blocca preferenzialmente gli auto-recettori presinaptici, determinando un incremento nel rilascio di dopamina, che si suppone deficitario ridotto nella distimia e nella depressione (3, 4).

A dosi più elevate (400-1200 mg/die) il farmaco invece, esercita la sua attività sui recettori dopaminergici D3/D2 post-sinaptici localizzati nella regione limbica, tra cui l'area pre-frontale e la corteccia cingolata (2, 3), producendo un blocco altamente selettivo all'aumentato tono dopaminergico che caratterizza la fase psicotica della schizofrenia.

I dati sperimentali suggeriscono, quindi, che il trattamento con amisulpride possa costituire una terapia di elezione per i disturbi della trasmissione dopaminergica sia nella depressione che nella schizofrenia. Amisulpride è altamente selettiva per i recettori dopaminergici D2 e D3 e non possiede alcuna attività significativa né su altri recettori dopaminergici, né sui numerosi recettori secondari su cui agiscono altri farmaci antipsicotici atipici.

Inoltre, grazie alla sua maggiore selettività per i recettori espressi nell'area mesolimbica rispetto a quelli della via nigro-striatale, amisulpride possiede un buon profilo di tollerabilità che non include effetti avversi di tipo motorio (5).

Uso nelle depressioni croniche

La distimia è uno specifico disturbo depressivo, riconosciuto nei principali sistemi diagnostici, il *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* 4^a ed.(DSM-IV) (6) e l'*International Classification of Diseases* (7). In entrambi la caratteristica essenziale della distimia è la riduzione del tono dell'umore, che deve essere presente da almeno 2 anni, con non più di 2 mesi di remissione (8).

I sintomi caratteristici della depressione sono l'anedonia, la scarsa autostima, la ridotta concentrazione e i sentimenti di disperazione (*hopelessness*), che, come il modello animale ha mostrato, sono riferibili ad un deficit funzionale della via dopaminergica mesolimbica (3, 8).

La distimia potrebbe essere considerata meno grave della depressione maggiore, ma Klein *et al.* (9) hanno evidenziato come, in uno studio di follow-up prospettico (longitudinale a 5 anni), mentre i pazienti affetti da depressione maggiore pura presentavano sintomi più gravi dei pazienti con distimia pura, al termine del follow-up si ottenevano dei risultati opposti. Il punteggio HAM-D (*Hamilton Depression scale*) totale dei pazienti con depressione maggiore si era ridotto, mentre quello dei pazienti con distimia non si era modificato in misura sostanziale. Inoltre nei 5 anni di follow-up l'1% dei pazienti con depressione maggiore pura hanno tentato il suicidio, contro il 9% dei pazienti affetti da distimia ($p = 0,003$). Durante il follow-up solo il 2,7% dei pazienti con depressione maggiore è stato ricoverato per problemi psichiatrici rispetto al 22,4% dei pazienti con distimia ($p = 0,007$) (8) (Figura 1).

Gli studi pre-clinici hanno confermato in che modo, nei modelli animali di depressione, la dopamina possa svolgere un ruolo importante in determinati comportamenti. Per esempio, la compromissione cognitiva, la riduzione dell'energia o dell'attività, la mancanza di desiderio e di motivazione, l'aggressività e l'anedonia sono state identificate come conseguenze di una deplezione di dopamina: un farmaco che agisca sul sistema dopaminergico potrebbe quindi avere un potenziale effetto terapeutico antidepressivo (2).

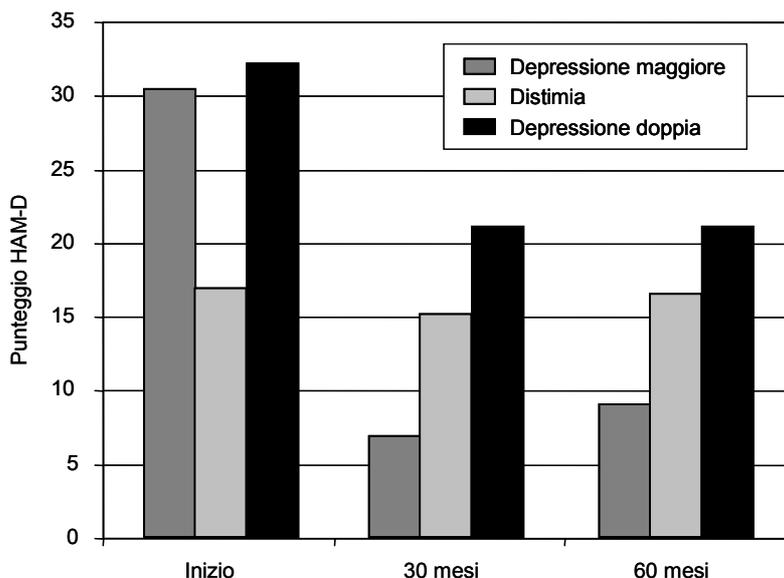


Figura 1. Studio di follow-up prospettico dei punteggi della HAM-D in individui affetti da Distimia e/o Depressione maggiore. Follow-up a 5 anni

Efficacia clinica nelle sindromi depressive

I 14 studi condotti in doppio cieco controllati che hanno coinvolto complessivamente 2436 pazienti, di cui 1389 trattati con amisulpride e l'estesa esperienza clinica di base maturata in Italia, dimostrano in effetti che l'attività dopaminergica di amisulpride, somministrata a basse dosi (50 mg/die), produce un marcato effetto terapeutico nel trattamento delle depressioni croniche e in particolare nella distimia. Il composto costituisce un contributo reale al raggiungimento dell'obiettivo fondamentale della terapia antidepressiva che consiste nel ripristino dell'integrazione sociale e della capacità produttiva in ambito lavorativo (8).

Amisulpride è risultata sempre significativamente superiore a placebo nel controllo dei sintomi depressivi, come dimostrato dal confronto dei punteggi delle scale di valutazione e dal numero dei pazienti *responder*. Rispetto ad altri antidepressivi di riferimento con i quali è stata confrontata (sulpiride, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, sertralina, paroxetina) amisulpride ha dimostrato una pari efficacia nel controllo di alcuni parametri clinici della depressione.

In tutti gli studi clinici di confronto è stata ottenuta una riduzione significativa, dei punteggi medi nelle diverse scale di valutazione rispetto al basale, sia con amisulpride sia con i farmaci antidepressivi di confronto, mentre sono state rilevate differenze significative tra questi e amisulpride, in favore di quest'ultima, in termini di rapidità nel mostrare la propria attività antidepressiva e su quei parametri sintomatologici della depressione tipici del deficit dopaminergico (anedonia, faticabilità, perdita di concentrazione, ecc.).

Dunque la valutazione globale dei dati sperimentali, mostra l'attitudine peculiare di amisulpride, di produrre una totale remissione o un significativo miglioramento dei sintomi, che è superiore, 70% (51-84%) rispetto ai pazienti trattati con altri antidepressivi di riferimento, 64% (46-79%) come riportato in Tabella 1 (10-16) e Figura 2 (14). La bassa risposta al placebo, pari al 24% (6,6-33%), dimostra la necessità di trattare in modo specifico e possibilmente in modo selettivamente dopaminergico gli stati depressivi di tipo distimico.

Tabella 1. Tabella riassuntiva dei principali studi condotti con amisulpride nelle forme depressive croniche

Studio durata (rif.)	Diagnosi	Trattamenti (ITT)	Risposta	Tollerabilità eventi (interruzioni)
Lecrubier 6 mesi (10)	Distimia	Amisulpride (73)	64%	53% (3%)
		Imipramina (73)	63%	88% (24%)
		Placebo (73)	34%**	60% (11%)
Boyer 3 mesi (11)	Distimia	Amisulpride (101)	63%	55% (5%)
		Amineptina (107)	64%	62% (6%)
		Placebo (105)	33% **	44% (2%)
Smeraldi 3 mesi (12)	Distimia	Amisulpride (142)	74%	48% (9%)
Ravizza 6 mesi (13)	Distimia	Fluoxetina (139)	67%	41% (8%)
		Amisulpride (165)	60%	64% (14%)
Amore (AMISERT) 3 mesi (14)	Distimia	Amitriptilina (85)	62%	73% (13%)
		Amisulpride (157)	84%	45% (6%)
Cassano (AMIMAJOR) 2 mesi (15)	Distimia	Sertralina (156)	79%	47% (8%)
		Amisulpride (136)	74%	26% (4%)
Del Zompo (AMISAFE) 12 mesi (16)	D. maggiore	Paroxetina (136)	67%	35% (4%)
		Amisulpride (202)	73%	49% (13%)

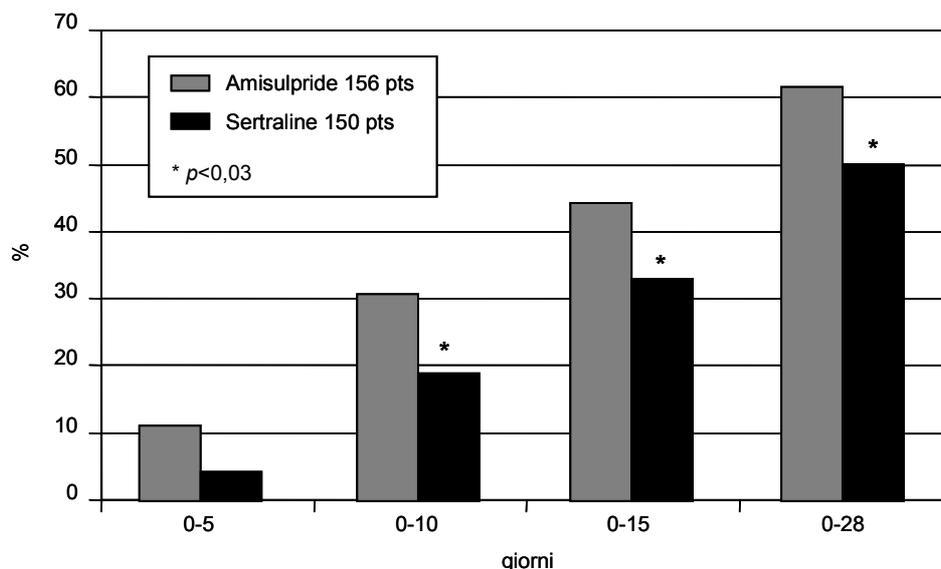


Figura 2. Amisulpride nella Distimia (% di variazione MADRS* item Feeling Worthless. Percentuale di pazienti con riduzione del 50% del punteggio totale nella HAM-D legata al item "feeling worthless". Si nota maggiore rapidità e superiore efficacia di amisulpride rispetto a sertraline ($p = 0,02$))

Montgomery (8) dalla recentissima revisione della letteratura di amisulpride, evidenzia come grazie all'azione di questo farmaco, sia finalmente possibile sostenere che l'ipotesi dopaminergica della depressione è supportata dai dati clinici, che riguardano non solo l'efficacia terapeutica di un farmaco esclusivamente dopaminergico nella depressione ma anche i suoi previsti effetti selettivi su sintomi correlabili prevalentemente a un deficit dopaminergico.

* MADRS: *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*

Una dimostrazione dell'effetto terapeutico dopaminergico è fornito da uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, di confronto tra amisulpride (50 mg/die) e sertralina (50-100/die) condotto su 306 pazienti distimici o con depressione doppia (14), dove la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del 50% del punteggio totale nella HAM-D è risultata notevolmente superiore nel gruppo trattato con amisulpride rispetto al gruppo trattato con sertralina a partire dal giorno 10 (28% vs 17%), con un miglioramento divenuto statisticamente significativo a 4 settimane (62,8% vs 50%; $p = 0,02$) e mantenuto alle 8 settimane (82,1% vs 69,3%; $p < 0,01$), poi scomparso al termine del trattamento, a 12 settimane, a dimostrare non la mancata superiorità di sertralina nei confronti di amisulpride, quanto ancora una volta la rapidità d'azione di un farmaco più selettivo per la via dopaminergica.

Montgomery (8) avvalora e convalida l'ipotesi dopaminergica come causa della depressione attraverso l'analisi retrospettiva dei singoli *item* delle scale HAM-D e MADRS. Nel confronto con sertralina, il farmaco prodopaminergico amisulpride risulta significativamente più efficace nel migliorare l'*item* 'difficoltà di concentrazione' nella MADRS, un *item* che potrebbe riflettere l'effetto già osservato nei modelli animali sul deficit cognitivo. La percentuale di pazienti in cui permanevano difficoltà di concentrazione è risultata inferiore dopo amisulpride rispetto a sertralina al giorno 15 (37,8% vs 26,8%) e tale differenza diventava significativa al giorno 28 (52,8% vs 42,5%; $p < 0,03$). L'*item* 'pensieri pessimistici' della MADRS, che potrebbe essere correlato al comportamento osservato nei modelli animali e descritto come "mancanza di motivazione", è risultato significativamente migliorato dopo amisulpride in confronto a sertralina ai giorni 10 (30,8% vs 18,7%), 15 (44,1% vs 32,9%) e 28 (61,5% vs 50%) ($p < 0,03$) (Figura 2).

Sempre al giorno 28, il punteggio relativo al rallentamento psicomotorio della HAM-D è risultato significativamente minore con amisulpride rispetto a sertralina (2,7 vs 3,3; $p = 0,0009$) e la percentuale di pazienti con miglioramento nel punteggio HAM-D per l'*item* 'lavoro e attività' al giorno 28 è stato significativamente superiore (72% vs 66%; $p = 0,006$). Si è inoltre osservato un vantaggio significativo per amisulpride in confronto a sertralina al giorno 28 in termini di riduzione della somma dei tre punteggi degli *item* HAM-D correlati all'ansia (psichica, somatica e agitazione) (3,1 vs 3,8; $p = 0,02$) (Figura 3) (8).

Anche nel confronto con fluoxetina è stato osservato che amisulpride aveva un effetto significativamente migliore sui sintomi ansiosi. In confronto a fluoxetina, si è rilevata una maggiore riduzione nel punteggio HAM-D per l'ansia psichica a 3 mesi (Figura 3; $p = 0,02$), un risultato che conferma i risultati ottenuti nello studio di confronto con sertralina. Questo dato è anche più interessante, se si considera che la fluoxetina è stata approvata per l'uso terapeutico nel trattamento dell'ansia associata alla depressione. Un altro risultato miglior effetto osservato dopo amisulpride rispetto alla fluoxetina nella riduzione del punteggio dell'*item* 'pensieri pessimistici'; tale differenza era evidente ad ogni rilevazione, partendo dal giorno 14 (36,7% vs 9,4%) fino al giorno 84 (83,7% vs 64,2%) ($p < 0,02$).

L'analisi dello studio a lungo termine che confronta amisulpride e amitriptilina ha prodotto risultati simili ai precedenti. La riduzione percentuale del punteggio relativo all'*item* 'pensieri suicidari' della MADRS è risultata significativamente maggiore con amisulpride rispetto ad amitriptilina a partire dal giorno 28 (61,1% vs 28,2%; $p < 0,05$) fino al giorno 112 (97,6% vs 73,8%; $p < 0,02$); al giorno 140 i pensieri suicidari erano scomparsi nel gruppo trattato con amisulpride, ma non nel gruppo trattato con amitriptilina (8).

Se si considera la specifica azione sul sistema dopaminergico ciò che caratterizza l'azione di amisulpride è la sua spiccata rapidità, che rende la sua risposta terapeutica precoce rispetto agli SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) sertralina e fluoxetina (12, 14). L'emivita di circa 17 ore consente la monosomministrazione giornaliera di amisulpride, e quindi pone questa molecola come un utile presidio anche come terapia starter in associazione con altri antidepressivi.

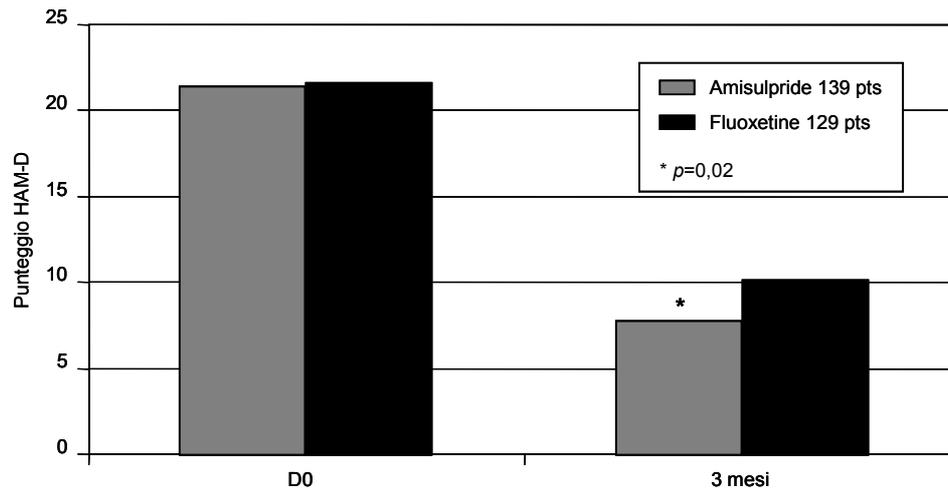


Figura 3. Amisulpride nella Distimia. HAM-D Item: Ansia. Miglior effetto osservato dopo amisulpride rispetto alla fluoxetina nella riduzione del punteggio dell'item "ansia", tale differenza era evidente alla rilevazione dopo tre mesi

L'elevata selettività di amisulpride viene dimostrata dal fatto che la sua efficacia viene mantenuta nel tempo, in trattamenti a medio-lungo termine (6-12 mesi) senza necessità di modificare la dose di 50 mg/die. Nello studio AMISAFE, condotto per 6-12 mesi, è stata registrato un miglioramento della sintomatologia nel 73% dei pazienti trattati; il 67% dei pazienti ha inoltre riportato la remissione completa dei sintomi (16), con un numero di remissioni mantenute nei 12 mesi di terapia, escludendo quindi che questo farmaco eserciti un'attività di tolleranza e tachifilassi, che si riscontra invece per altri antidepressivi.

Amisulpride per il suo peculiare meccanismo d'azione prodopaminergico consente un miglioramento significativamente più rapido e con una risoluzione clinica dei sintomi più precoce rispetto ai farmaci di confronto (Figura 4).

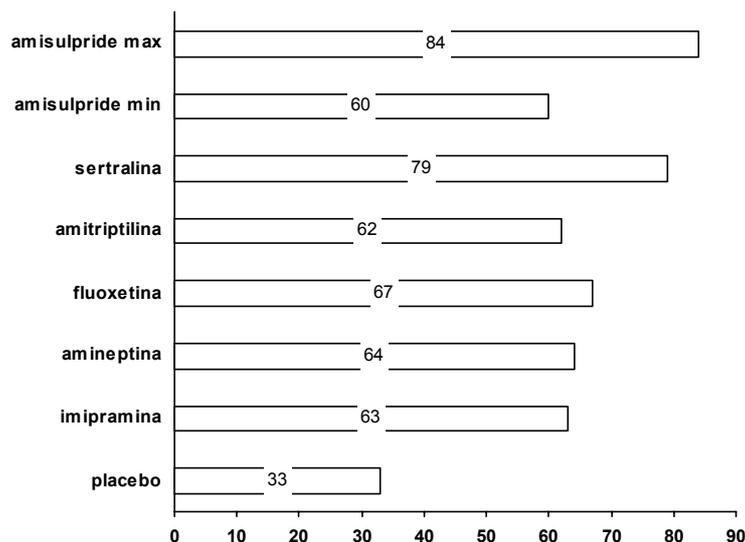


Figura 4. Amisulpride nelle depressioni croniche: percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia (riduzione del 50% del punteggio sintomatico rispetto al basale)

Va inoltre segnalato che numerosi studi, confermano tali vantaggi importanti nell'azione di un antidepressivo e suggeriscono che amisulpride possa essere particolarmente utile nella gestione dei pazienti con disturbi funzionali psichiatrici o in soggetti a rischio. Da ciò deriva che tale molecola sarà difficilmente sostituibile nei pazienti che presentano un marcato deficit dopaminergico (8).

Tollerabilità

La tollerabilità di amisulpride è paragonabile a quella degli SSRI (8); essendo questa molecola sostanzialmente priva di effetti di intollerabilità gastrica, con un'incidenza di effetti collaterali di tipo colinergico o adrenergico significativamente inferiore rispetto ai triciclici e agli Inibitori delle MonoAmino Ossidasi (IMAO).

L'esperienza clinica dimostra che a seguito del trattamento con amisulpride si può avere comparsa di iperprolattinemia, anche se in basse percentuali, associata a disturbi del ciclo mestruale, dismenorrea, ginecomastia e impotenza. Questi eventi ne limitano l'uso in alcuni sottogruppi di pazienti, come le donne in età fertile e gli adolescenti. Un significativo aumento ponderale è da considerare un evento perlopiù raro.

Per ottenere i massimi benefici dalla terapia antidepressiva, è importante identificare attentamente i suoi obiettivi, riconoscere le caratteristiche cliniche del singolo soggetto e le sue condizioni generali per arrivare ad una congrua valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Nel caso di amisulpride, è stato riscontrato che tra gli eventi indesiderati quelli endocrini sono i più frequenti ancorché prontamente reversibili alla sospensione, anche temporanea, del farmaco e senza il rischio di pregiudicare permanentemente lo stato funzionale del paziente.

Nell'anziano sono stati riportati eventi collaterali di tipo neurologico che spesso sono risultati controllabili con un semplice aggiustamento posologico. Altri eventi ipotizzabili in base al profilo recettoriale di amisulpride sono: discinesia tardiva (solo dopo trattamento prolungato e comunque in grado molto inferiore rispetto ad altre benzamidi quali sulpiride) e manifestazione cliniche di parkinsonismo latente (es. rigidità, tremori, bradicinesia). Da ciò deriva che è buona norma valutare neurologicamente i pazienti soprattutto se anziani prima di cominciare il trattamento a base di amisulpride.

In realtà, negli studi clinici e nella ormai consolidata pratica medica, l'incidenza di sintomi extrapiramidali in pazienti trattati con amisulpride 50 mg/die è risultata simile a quanto osservato nel gruppo placebo e inferiore od uguale a quanto risultato per i farmaci di confronto. Anche ad alti dosaggi, fino a 1200 mg, l'*Executive Committee* della *World Psychiatric Association* definisce amisulpride come "farmaco a basso rischio" nell'induzione di sindromi extrapiramidali (17). Dosi di amisulpride (sino a 300 mg/die) producono un'incidenza di sintomi parkinsoniani simile al placebo (18). Questa differenza rispetto alle altre benzamidi sostituite è legata probabilmente alla superiore affinità per i recettori D2 presenti a livello meso-corticale rispetto a quelli nigro-striatali (5) alla brevissima (60 secondi) occupazione del sito recettoriale D2 (19).

La pressoché inesistente interazione con il sistema dei citocromi P450 riduce al minimo il rischio di interazioni farmacologiche con farmaci concomitanti che implicino metabolismo epatico (20).

Le considerazioni sovraesposte consentono di ritenere amisulpride come un farmaco raccomandato in pazienti con sintomi depressivi predittivi di un deficit dopaminergico, in cui cioè la riduzione del tono dell'umore sia associato ad uno o più dei seguenti sintomi: anedonia, astenia, ridotta concentrazione e bassa autostima e poca speranza nel futuro.

Bibliografia

1. National Institute for Clinical Excellence (2002). Technology Appraisal Guidance, 43:1-22.
2. Pani L, Gessa GL. (2002). The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 7: 247-253.
3. Green B. (2002). Focus on Amisulpride. *Current Med Res Opin*;18: 113-117.
4. Perrault GH, (1997). Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J.Pharmacol. Exptl.Ther.*, 280: 73-82.
5. Schoemaker H, Claustre D, Fage L. (1997). Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J. Pharmacol. Exptl.Ther.* 280: 83-97.
6. American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV.
7. World Health Organization (1994). International classification of diseases 10th revision (ICD-10).
8. Montgomery SA. (2002). Dopaminergic deficit and role of Amisulpride in the treatment of mood disorders. *Int Clinical Psychopharmacol.*; 17(suppl 4): 9-17.
9. Klein DN, Schwartz JE, Rose S. Leader JB. (2000). Five year course and outcome of dysthymic disorder: a prospective, naturalistic follow-up study. *Am J Psychiatry*, 157: 931-939.
10. Lecrubier Y, Boyer P, Turjanski S, Rein W. (1997) Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. Amisulpride Study Group., *J Affect Disord.*, 43:95-103.
11. Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleurot O (1999). Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology*, 39:25-32.
12. Smeraldi E (1998) Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission. A double-blind, comparative study. *J Affect Disorders*, 48: 47-56.
13. Ravizza L (1999) Amisulpride in medium-term treatment of dysthymia: a six-month, double-blind safety study versus amitriptyline. *J Psychopharmacol.*, 13:248-254
14. Amore M, Jori MC. and Amisert Investigators (2001). Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50-100 mg in patient with dysthymia or double depression: a randomized double blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol.*, 16: 317-324.
15. Cassano GB, Jori MC; AMIMAJOR Group. (2002) Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol.*, 17:27-32
16. Del Zompo M (2002). Safety of amisulpride over long-term administration: a 12-month, open study in patients with pure dysthymic disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 12(Suppl), pS41.
17. Task Force of the World Psychiatric Association (WPA) (2002). *Curr Opinion Psychiatry*. 15(Suppl 1): 1-51.
18. Danion JD, Rein W, Fleurot O (1999). Amisulpride study group. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am J Psychiatry*, 156: 610-616.
19. Seeman P (2002). Atypical antipsychotic: mechanism of action. *Can J Psychiatry*, 47: 27-38.
20. Spano PF (2000). Interazioni farmacologiche dei farmaci antidepressivi. *Giornale di Neuropsicofarmacologia*, 5: 3-20.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
a stampa o online deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, dicembre 2004 (n. 4) 18° Suppl.