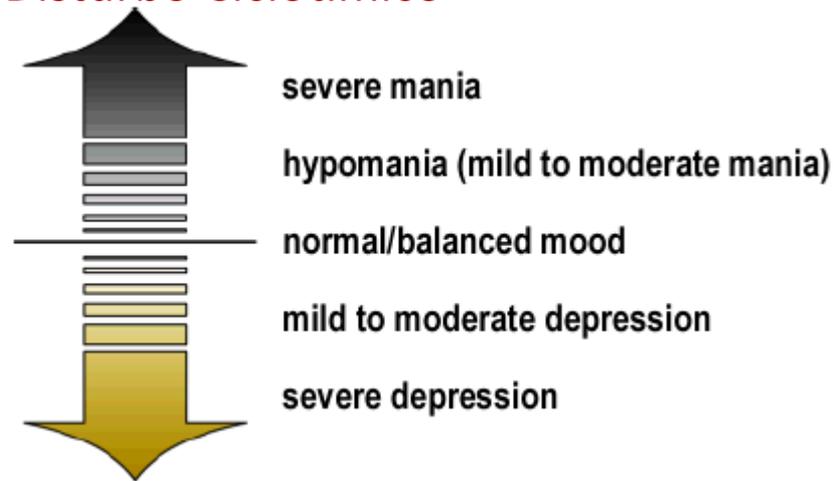


DEPRESSIONE/MANIA

E' un disordine comune, severo, cronico e spesso in grado di mettere in pericolo la vita dei pz. Caratterizzato da variazione del tono dell'umore

Disturbi Bipolari:

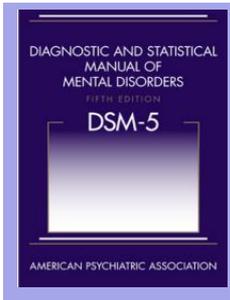
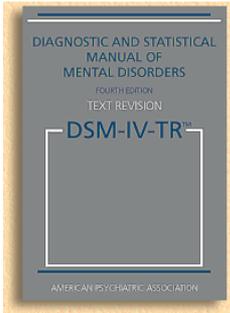
- . Disturbo Bipolare I e II
- . Disturbo Ciclotimico



Disturbi Depressivi:

- . Disturbo Depressivo Maggiore (episodio singolo o ricorrente)
- . Disturbo Distimico

DIAGNOSI DIFFERENZIALE



Tristezza

Problemi di vita

Lutto

Disturbi d'adattamento

Disturbi d'Ansia

Dist. Somatoformi

Dist. Personalità

Dist. Psicotici



Disturbi dell'Umore

Depressione Maggiore
Distimia
Depressione NAS
Disturbo Bipolare

Disturbo dell'Umore da Condizione Medica Generale

Disturbo dell'Umore da Uso/Abuso di Sostanze

Disturbi del tono dell'umore

- **Disturbi depressivi**
 - disturbo depressivo maggiore
 - disturbo distimico
- **Disturbi bipolari**
 - disturbo bipolare
 - disturbo ciclotimico

La distimia è una forma di depressione cronica. Il disturbo psicopatologico è caratterizzato da sintomi dello spettro depressivo di intensità moderata, presenti per un lungo periodo di tempo (almeno due anni) con possibili brevi periodi di remissione. Il sintomo depressivo è caratterizzato da pervasività e continuità.

Il disturbo depressivo maggiore, MDD, è una patologia psichiatrica o disturbo dell'umore, caratterizzata da episodi di umore depresso accompagnati principalmente da una bassa autostima e perdita di interesse o piacere nelle attività normalmente piacevoli (anedonia).

La distimia è una forma di depressione cronica. Il disturbo psicopatologico è caratterizzato da sintomi dello spettro depressivo di intensità moderata, presenti per un lungo periodo di tempo (almeno due anni) con possibili brevi periodi di remissione. Il sintomo depressivo è caratterizzato da pervasività e continuità.

I disturbi dello "spettro bipolare", un tempo indicati col termine generico di "psicosi maniaco-depressiva", consistono in sindromi di caratterizzate da un'alternanza fra le due condizioni contro-polari dell'attività psichica, il suo eccitamento (dove la cosiddetta mania) e al rovescio la sua inibizione.

La ciclotimia è un disturbo dell'umore, caratterizzato da periodi alternanti di depressione e di ipomania. Per parlare di ciclotimia, l'alternanza dei due stati deve protrarsi per almeno due anni. Talvolta ci sono dei periodi di normalità, in cui l'umore è stabile, che non durano però per più di due mesi.

Criteri DSM-IV per l'Episodio Depressivo Maggiore

A. **CINQUE** o più dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento.

- . **Umore depresso per la maggior parte del giorno**
- . **Marcata diminuzione di interesse o di piacere per tutte le attività**
- . **Significativa perdita di peso o aumento di peso**
- . **Insonnia o ipersonnia**
- . **Agitazione o rallentamento psicomotorio**
- . **Affaticabilità o mancanza di energia**
- . **Sentimento di autosvalutazione o colpa eccessivi o inappropriati**
- . **Ridotta capacità di pensare o concentrarsi**
- . **Pensieri ricorrenti di morte, ricorrente ideazione suicida**

A.I sintomi non soddisfano i criteri per l'Episodio Misto

B.I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo, o di altre aree importanti

C.I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o di una condizione medica generale

D.I sintomi non sono giustificati da lutto, persistono per più di due mesi, o sono caratterizzati da una compromissione funzionale marcata.

Criteria DSM-IV per l'Episodio Maniacale

A. Un periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espansivo, irritabile, della durata di almeno una settimana.

B. Durante il periodo di alterazione dell'umore, **TRE** (o più) dei seguenti sintomi sono stati persistenti e presenti a livello significativo

- . **Autostima ipertrofica o grandiosità**
- . **Diminuito bisogno di sonno**
- . **Maggiore loquacità**
- . **Fuga delle idee**
- . **Distraibilità**
- . **Aumento dell'attività finalizzata o agitazione psicomotoria**
- . **Eccessivo coinvolgimento in attività piacevoli con alto potenziale di conseguenze dannose**

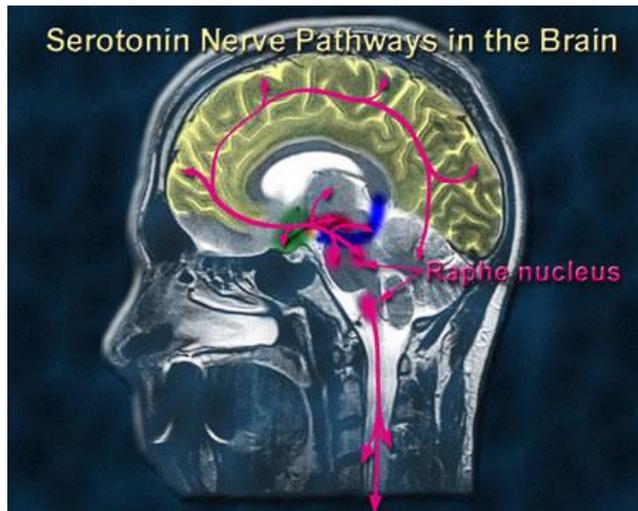
C. I sintomi non soddisfano i criteri per l'Episodio Misto

D. L'alterazione dell'umore è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento lavorativo o delle attività sociali abituali o delle relazioni interpersonali

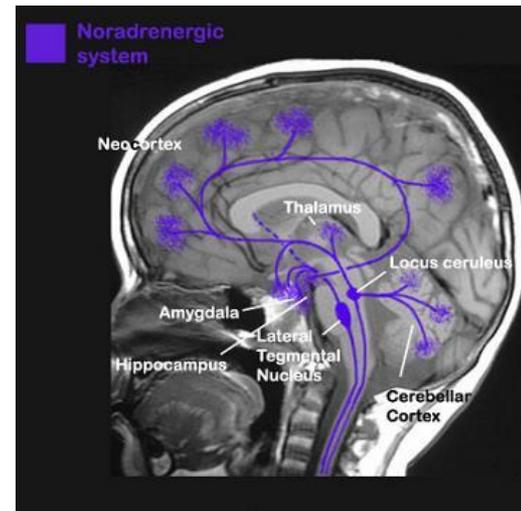
E. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o di una condizione medica generale

PRINCIPALI SISTEMI COINVOLTI NELLA MODULAZIONE DEL TONO DELL'UMORE

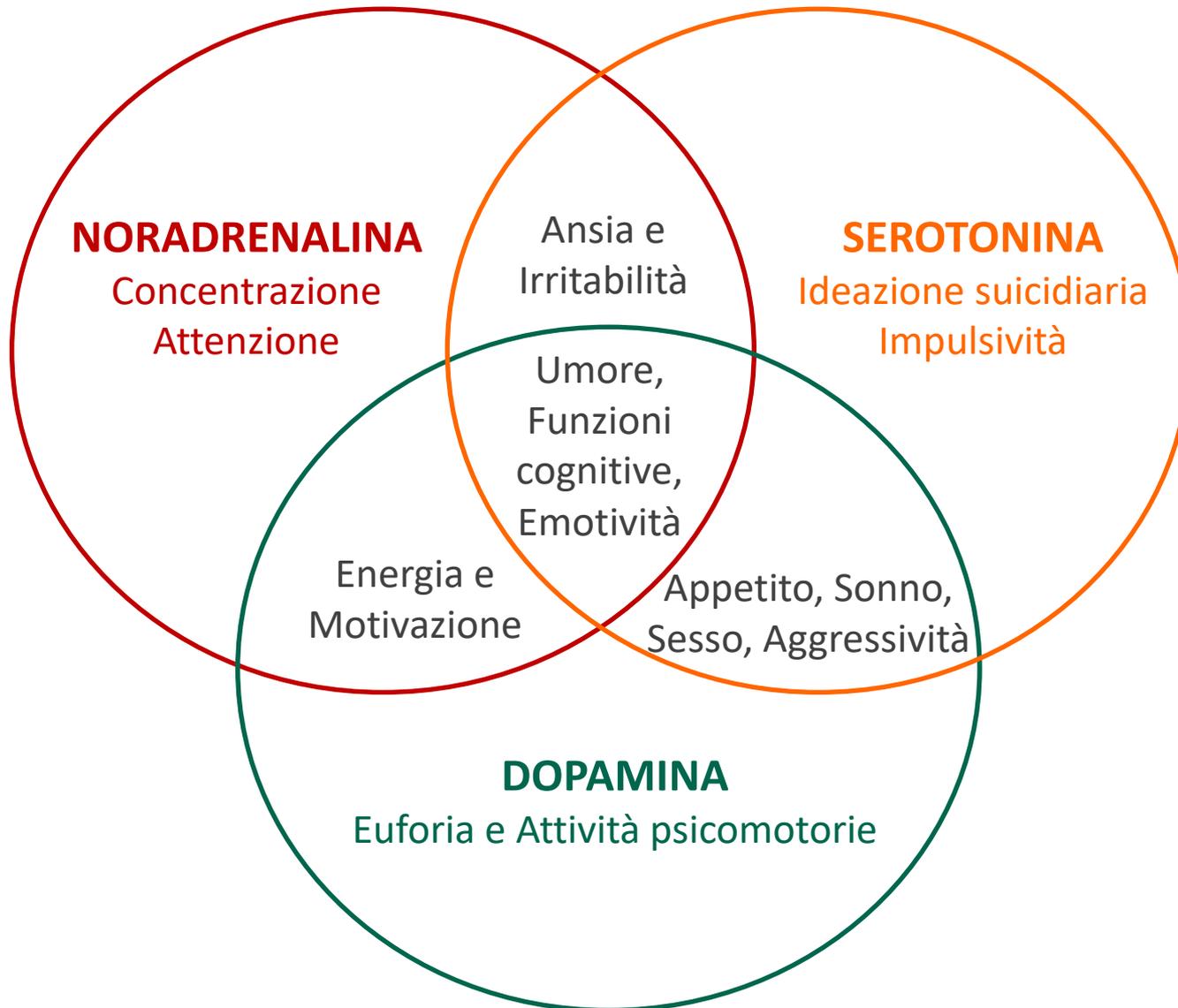
IL SISTEMA SEROTONINERGICO



IL SISTEMA NORADRENERGICO



IL SISTEMA MONOAMINERGICO: NORADRENALINA SEROTONINA e DOPAMINA

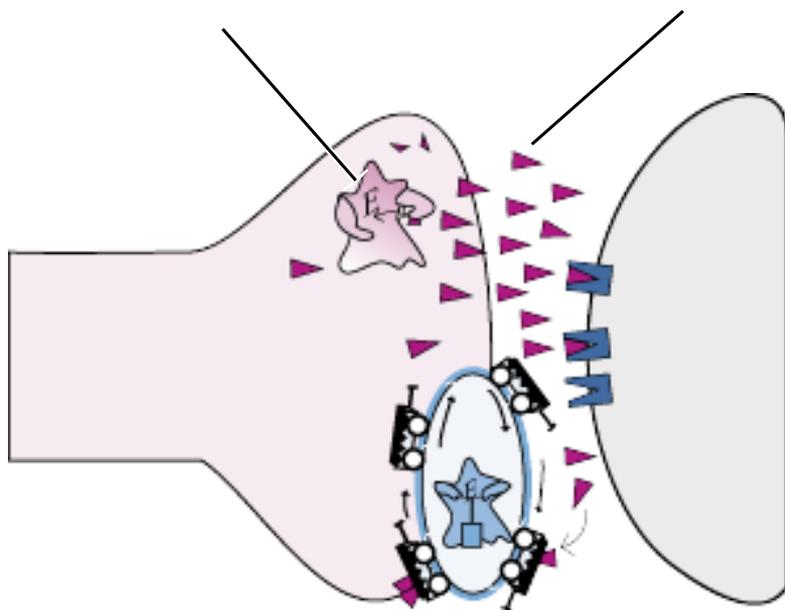


IPOSTESI MONOAMINERGICA DELLA DEPRESSIONE

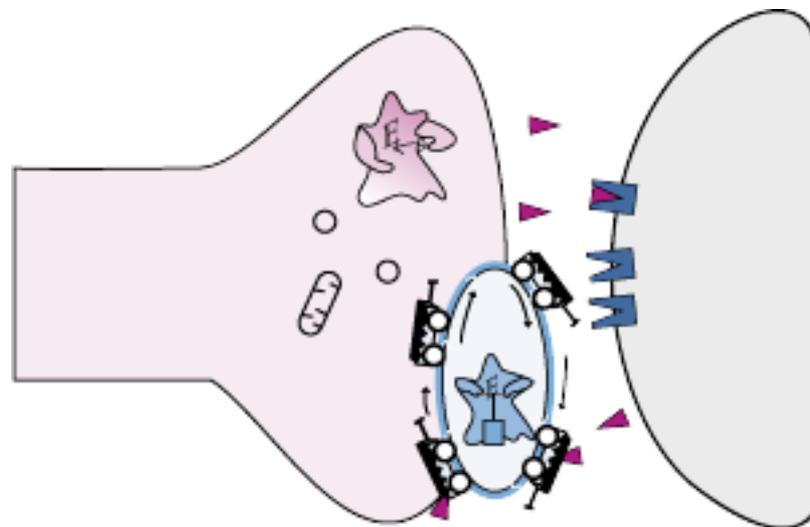
Questa ipotesi, formulata nel 1965, suggerisce che la depressione possa essere correlata a un deficit funzionale di monoamine (in particolare noradrenalina e serotonina).

*Enzimi MAO deputati alla
degradazione della
monoamina*

monoamina



Condizioni normali



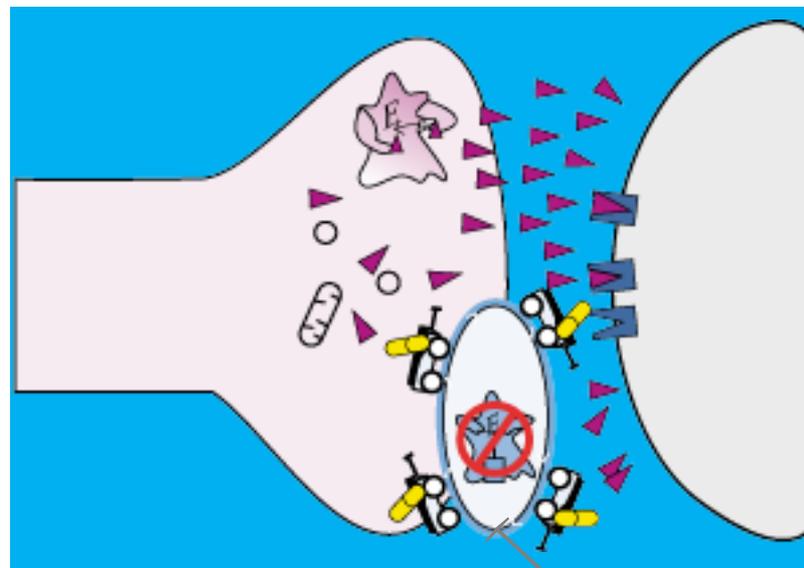
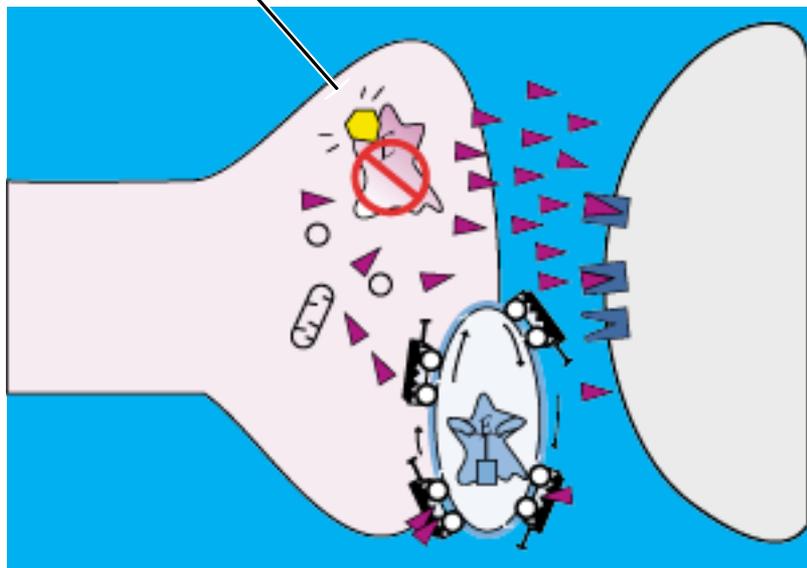
DEPRESSIONE

Deficit nella trasmissione
monoaminergica

PRESUPPOSTI RAZIONALI PER LA TERAPIA DELLA DEPRESSIONE

Se la depressione dipende da una ridotta produzione/attività di monoamine, l'aumentata disponibilità del neurotrasmettitore dovrebbe normalizzare la condizione depressiva

Alcuni farmaci come i **MAO-inibitori** impediscono la degradazione della monoamina



Altre molecole come gli **ADT** impediscono la ricaptazione della monoamina

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Noradrenalina

NARI
Reboxetina

Serotonina

SSRI
numerosi

Antidepressivi Triciclici

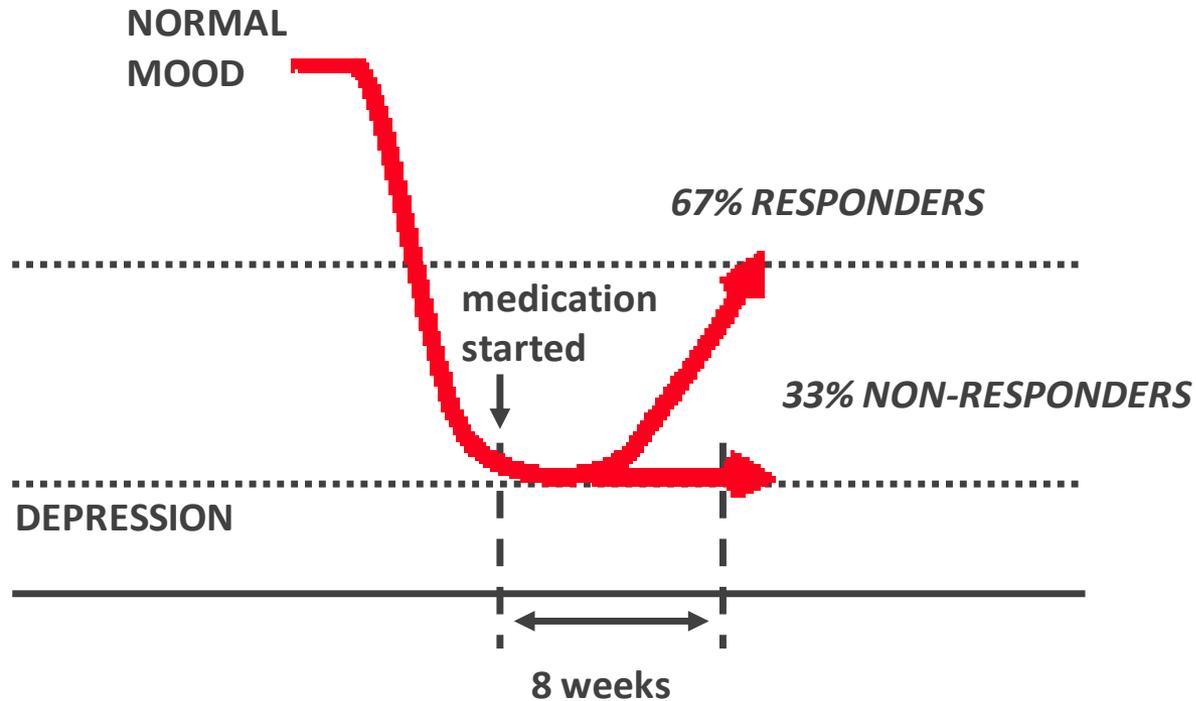
NSRI
Venlafaxina

Alfa 2 antagonisti
Mirtazapina

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

	Nome Generico	Nome Commerciale	Dosaggio Orale (mg/die)
TRICICLICI	Amitriptilina	Laroxyl	75-300
	Imipramina Tofranil	75-300	
	Desipramina	Nortimil	75-300
	Nortriptilina	Noritren	75-300
	Trimipramina	Surmontil	75-200
	Clomipramina	Anafranil	100-250
TETRACICLICI	Maprotilina	Ludiomil	75-225
	Mirtazapina Remeron	15-45	
INIBITORI REUPTAKE SEROTONINA	Fluoxetina	Prozac	5-60
	Sertralina	Zoloft	25-200
	Paroxetina Seroxat	10-50	
	Fluvoxamina	Maveral	100-300
	Citalopram Elopram	20-40	
	Escitalopram	Entact	10-20
INIBITORI REUPTAKE NORADRENALINA	Reboxetina	Edronax	2-8
TRIAZOLOPIRIDINE	Trazodone	Trittico	150-600
	Nefazodone Reseril	100-600	
AMINOCHETONI	Bupropione	Zyban	300-450
FENILETILAMINE	Venlafaxina	Efexor	75-375
INIBITORI MONOAMINOSSIDASI	Fenelzina	Nardil	15-90
	Tranilcipromina	Parnate	30-60

Discrepanza temporale tra effetti FARMACODINAMICI e TERAPEUTICI



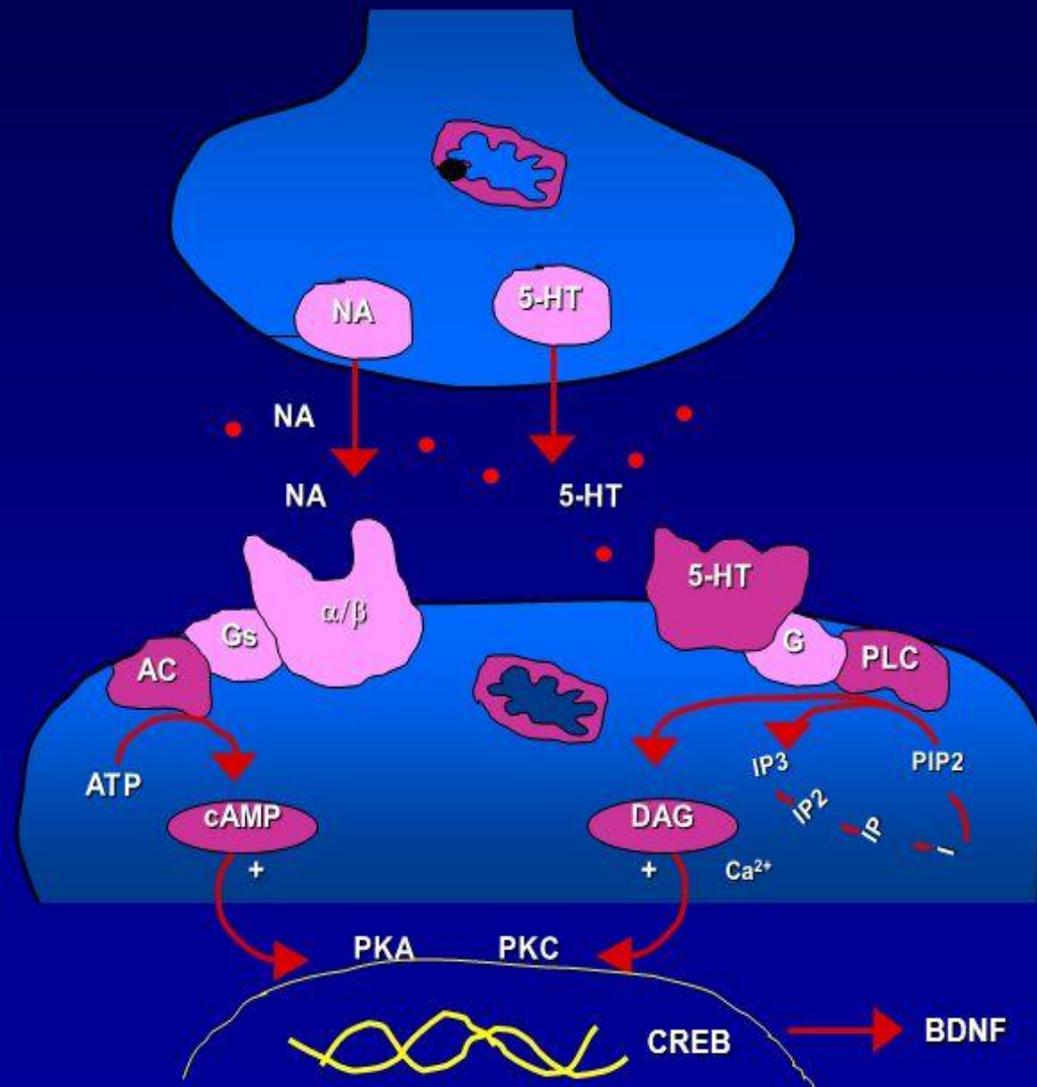
Il farmaco raggiunge molto velocemente i siti di azione a livello del SNC (gli effetti indesiderati compaiono subito)

TUTTAVIA

il miglioramento della condizione depressiva si realizza in circa 6-8 settimane.

PERCHE'?

Evoluzione delle ipotesi su fisiopatologia e farmacoterapia dei disturbi dell'umore

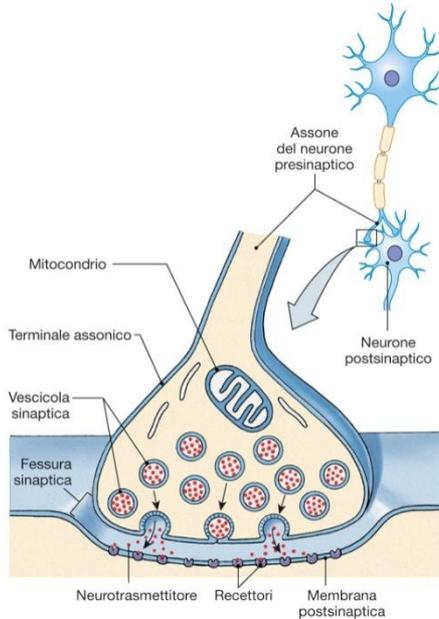


Ipotesi monoaminergica

Ipotesi dei recettori monoaminergici

**Sistemi di trasduzione
post-recettoriali**

RIVISITAZIONE IPOTESI MONOAMINERGICA DELLA DEPRESSIONE



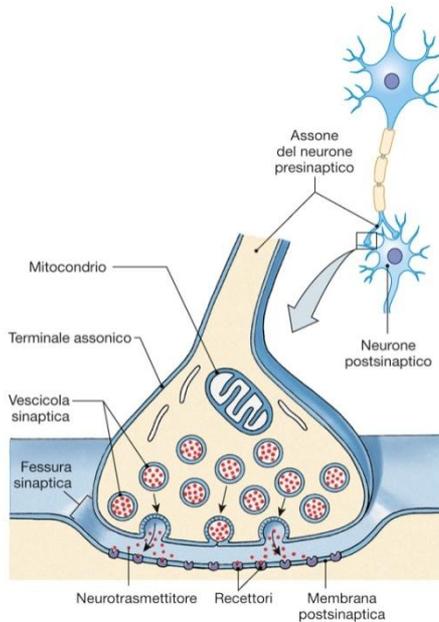
“Se la depressione dipende da una ridotta produzione/attività di monoamine, l’aumentata disponibilità del neurotrasmettitore dovrebbe normalizzare la condizione depressiva”

OSSERVAZIONE: I farmaci antidepressivi aumentano la permanenza delle monoamine nel vallo sinaptico. Inizialmente questo comporta una maggiore disponibilità delle molecole al legame con i recettori post-sinaptici.

CONSEGUENZE FARMACOLOGICHE: Tuttavia la maggiore disponibilità del ligando comporta fenomeni di riarrangiamento ligando/recettore: nel tempo un numero sempre maggiore di recettori legati verranno internalizzati, e diminuirà quindi il numero complessivo dei recettori presenti sulla superficie post-sinaptica.

RIVISITAZIONE IPOTESI MONOAMINERGICA DELLA DEPRESSIONE

Se l'effetto terapeutico si realizza a distanza di tempo dall'iniziale somministrazione del farmaco, è probabile che intervengano dei fenomeni di adattamento



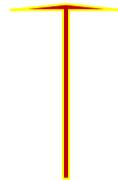
Ma se l'adattamento comporta una riduzione dei recettori post-sinaptici, a cui consegue il miglioramento clinico, si può pensare che la CAUSA DELLA DEPRESSIONE NON SIA UNA RIDUZIONE DELLE MONOAMINE, MA PIUTTOSTO UNA ECCESSIVA SENSIBILITÀ ALLE MONOAMINE DEL SISTEMA POST-SINAPTICO.

I farmaci agirebbero quindi con una modalità indiretta sfruttando le dinamiche del riequilibrio tra disponibilità del ligando e numerosità del recettore

IPOSTESI DELL'ESISTENZA DI FENOMENI DI ADATTAMENTO DEI RECETTORI POST-SINAPTICI

La depressione patologica sembra legata a variazioni indotte sui recettori post-sinaptici accoppiati ai sistemi Adenilciclasa/AMPC. L'utilizzo dei farmaci comporta un riarrangiamento nell'equilibrio ligando-recettore

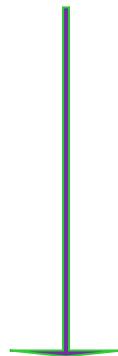
**Somministrazione
acuta**



*Aumento dei livelli di
AMPC per
stimolazione dei
recettori*

FASE 1

**Somministrazioni
ripetute**



*Riduzione dei livelli di
AMPC per
iperstimolazione
Riduzione del numero
di siti di legame
disponibili*

FASE 2

Normale

Stress

Antidepressivi



**Normale sopravvivenza
e crescita**

**Atrofia/morte
neurone**

**Aumentata sopravvivenza
e crescita**

Fattori Genetici

Altri danni neuronali:

- **Ipossia - Ischemia**
- **Ipoglicemia**
- **Neurotossine**
- **Virus**

NEUROGENESI

↑ Glucocorticoidi

↓ BDNF

↑ Serotonina e NA

↑ BDNF

↓ Glucocorticoidi



IPOSTESI NEUTROFICA

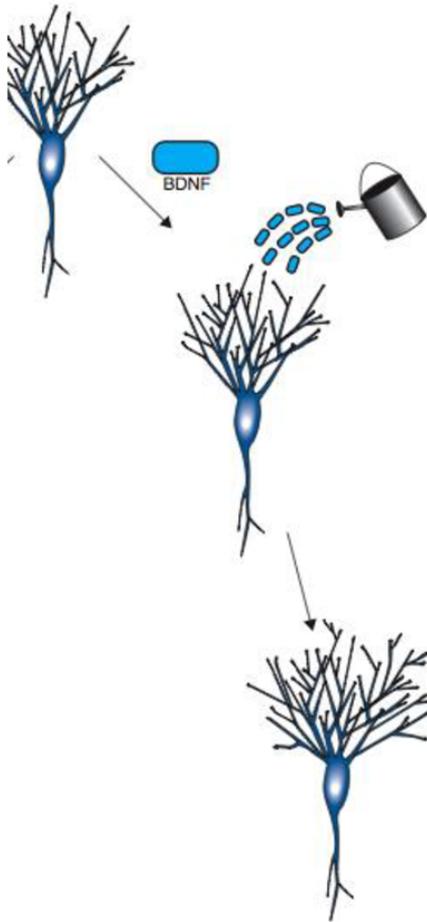
IPOSTESI NEUROTROFICA: ci sono dati che sostengono che

- 1) Gli AD promuovono la neurogenesi nell'IPPOCAMPO e la sopravvivenza neuronale
- 2) Gli AD aumentano l'espressione a livello ippocampale di fattori trofici inclusi VEGF e BDNF
- 3) L'infusione centrale di questi fattori trofici nel cervello di ratti provoca effetti simili agli antidepressivi
- 4) Se viene distrutta la neurogenesi nell'ippocampo con irradiazione → bloccati gli effetti comportamentali del trattamento antidepressivo



I fattori neurotrofici svolgono un ruolo importante nell'effetto degli AD

IL BDNF SOSTIENE LA NEUROGENESI E LA PLASTICITÀ SINAPTICA



Promuove crescita e sviluppo di neuroni immaturi (inclusi quelli monoaminergici).

Accresce la sopravvivenza e la funzionalità di neuroni adulti.

Aiuta il mantenimento delle connessioni sinaptiche.

BDNF: FUNZIONI

Il BDNF regola funzioni fondamentali all'interno del Sistema Nervoso Centrale (SNC), quali:

1. Differenziazione delle cellule staminali neuronali;
2. Accrescimento e differenziazione neuronale e sinaptica;
3. Interventi favorevoli per la sopravvivenza dei neuroni già esistenti
4. Azioni su fenomeni plastici quali:

- Il rimodellamento sinaptico
- L'aumento delle connessioni sinaptiche
- La differenziazione e l'accrescimento neurale.

BDNF: STATI DI RIDUZIONE

JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS & HOMEOSTATIC AGENTS

Vol. 26, no. 3, 347-356 (2012)

EDITORIAL

NERVE GROWTH FACTOR AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR CONCENTRATIONS IN SCHIZOPHRENIA: A REVIEW

G. MARTINOTTI, G. DI IORIO, S. MARINI, V. RICCI, D. DE BERARDIS
and M. DI GIANNANTONIO

BDNF E DISTURBO BIPOLARE

BDNF E DEPRESSIONE

E' stato osservato che i livelli di BDNF sono influenzati dalle situazioni stressanti, ed i livelli della neurotrofina che si rilevano in soggetti depressi sono inferiori rispetto a quelli dei controlli sani, ma possono aumentare in corso di trattamento con farmaci antidepressivi.

Consistentemente con la variazione dei livelli di BDNF in relazione ai sintomi depressivi, si è dimostrato che gli eventi stressanti riducono l'espressione del BDNF a livello delle regioni limbiche cerebrali che controllano le espressioni affettive.

BDNF E DEPRESSIONE

In modelli sperimentali di depressione, **i farmaci antidepressivi hanno dimostrato di poter prevenire la down regulation del BDNF**. Le concentrazioni diminuiscono in risposta a stress e depressione.

La carenza di molecole trofiche funge da trigger per l'attivazione di processi apoptotici e di spopolamento neuronale.

Tuttavia, in primo luogo, non ci sono evidenze che la riduzione del BDNF causi direttamente la depressione, e, secondariamente, il meccanismo attraverso il quale la depressione e i farmaci antidepressivi influenzano i livelli di BDNF sono ancora poco chiari, e sono attualmente oggetto di studio.

La terapia antidepressiva potrebbe ripristinare la cascata di trasduzione del segnale legata al sistema monoaminergico



aumentare i livelli di BDNF ed altri fattori neurotrofici



ripristinare la sinaptogenesi e la neurogenesi

FASI DEL TRATTAMENTO

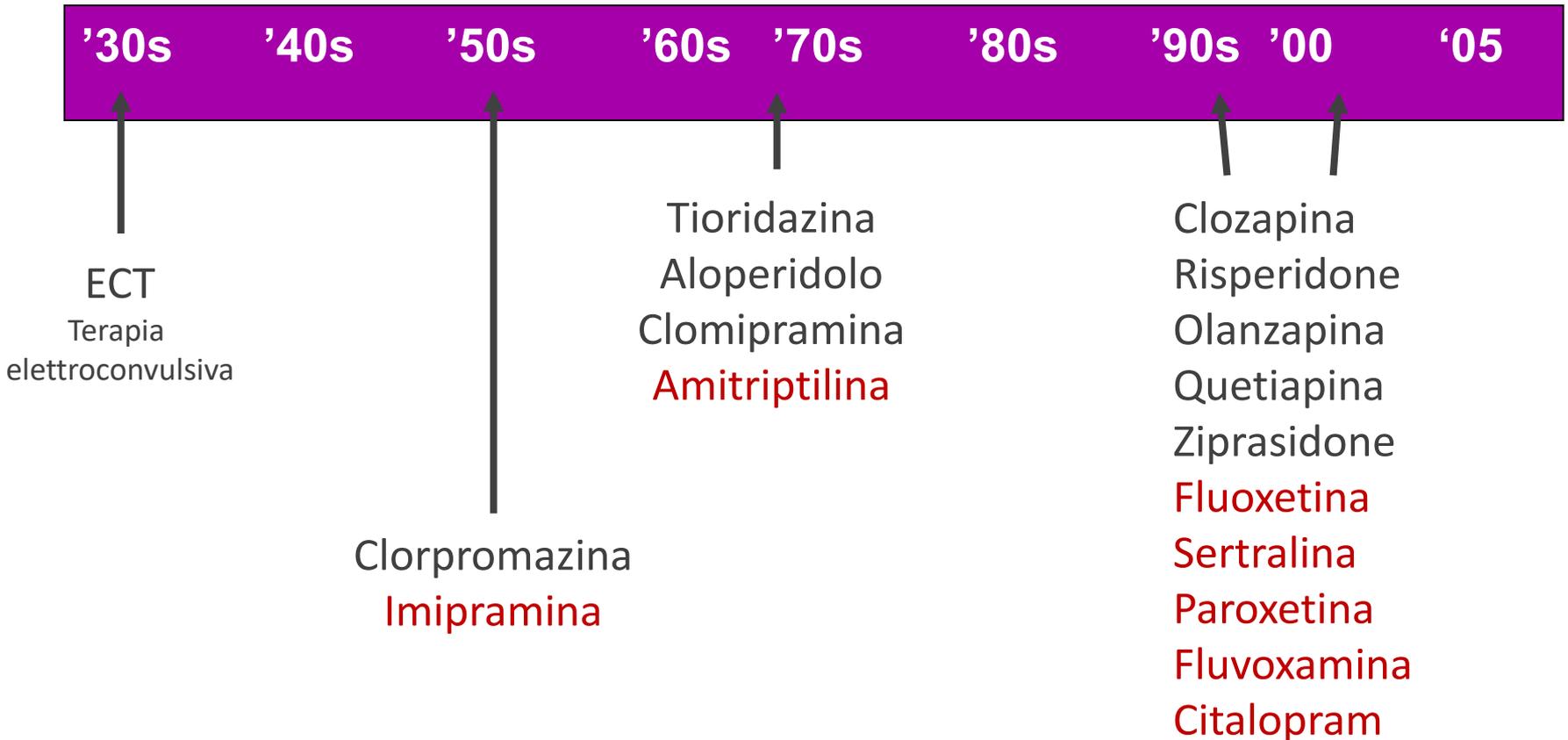


STORIA DEGLI PSICOFARMACI

(antidepressivi in rosso; neurolettici in grigio)

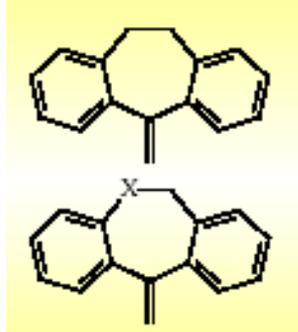
Prima generazione

Seconda generazione



ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (TCA)

neurolettici



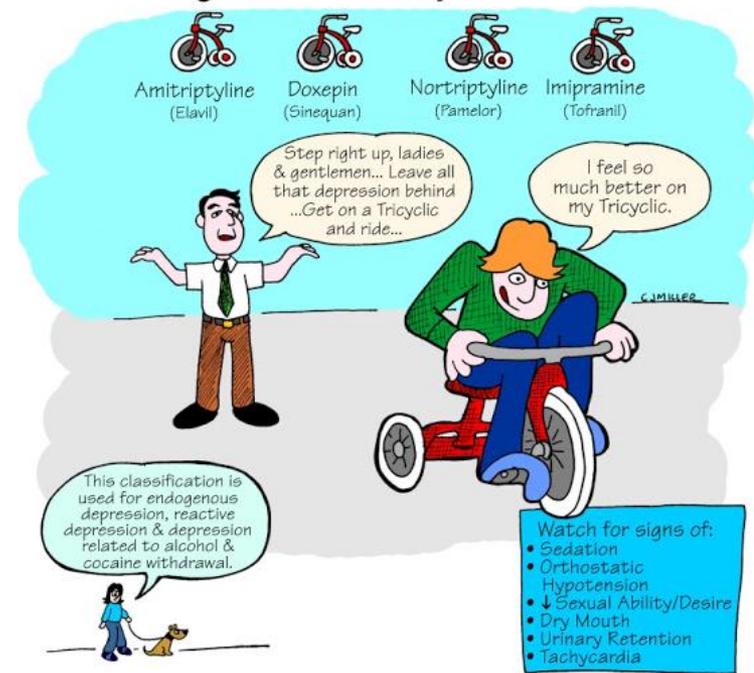
Sono chimicamente correlati alle fenotiazine (studiati inizialmente come potenziali neurolettici).

timolettici



Nei timolettici i due anelli aromatici non sono coplanari

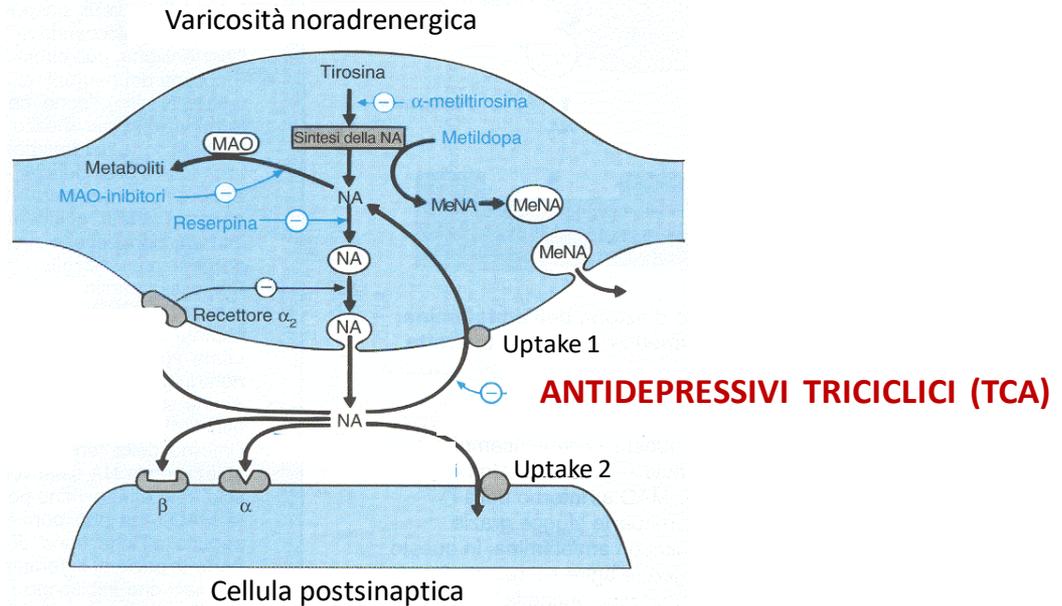
Tricyclic Antidepressants



- Rappresentano gli antidepressivi più utilizzati fino agli anni 90.
- La maggior parte ha una lunga durata d'azione e spesso sono trasformati in metaboliti attivi

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (TCA)

- Clomipramina
- Amitriptilina
- Imipramina
- Desipramina
- Nortriptilina
- Trimipramina



Inibiscono la ricaptazione di NA e (in parte) della 5-HT, mentre possiedono solo una debole attività nei confronti della DA.

Dopo somministrazione prolungata inducono down-regulation dei recettori α_2 -adrenergici e 5-HT₂ serotoninergici.

Possiedono un certo grado di affinità per i recettori colinergici, adrenergici e istaminici.

Limiti della terapia con antidepressivi triciclici

- **efficacia limitata al 70% dei pazienti trattati**
- **latenza di 2-3 settimane per la comparsa della risposta**
- **effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale e vegetativo e dell'apparato cardiovascolare**
- **tossicità da sovradosaggio**
- **rischio di interazioni farmacologiche**



CLOMIPRAMINA (Anafranil®)



SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 25-250 mg/die

FARMACOCINETICA

Assorbimento: Rapido

Distribuzione: Volume distribuzione elevato

Metabolismo: Epatico: metabolita attivo **demetilclomipramina**
(↑ NA)

Eliminazione: preminentemente **biliare**: ~ 80%

INDICAZIONI NOTEVOLI DIFFERENZE INTERINDIVIDUALI

Trattamento della depressione: la **dose di attacco** è estremamente variabile (10-75 mg/die). Il dosaggio può essere gradualmente aumentato già dopo 2-3 giorni fino alla dose massima di 150 mg al giorno. In ambiente ospedaliero è possibile iniziare da dosaggi maggiori (100 mg/die) e aumentare il dosaggio fino a 300 mg/die.

Nella **terapia di mantenimento** si tende a mantenere il dosaggio pieno iniziale, con durata variabile, monitorando le condizioni cliniche del paziente. Nel caso di un unico episodio depressivo e di rapida risposta alla terapia, dopo un trattamento di 6-9 mesi è consigliabile ridurre gradualmente il dosaggio.

Attacchi di panico: la **dose iniziale** è di 10 mg giornalieri. In base alla risposta clinica la dose potrà essere aumentata a giudizio del medico fino ad un massimo di 150 mg

CLOMIPRAMINA (Anafranil®)



EFFETTI INDESIDERATI

- anticolinergici (*secchezza delle fauci, sudorazione, stipsi, visione offuscata*)
- gastrointestinali (*nausea, vomito, diarrea*)
- dermatologici (*rash cutanei e orticaria, fotosensibilità, prurito*)
- cardiovascolari (*ipotensione posturale, tachicardia, aritmie, aumento della pressione*)
- endocrini (*aumento del peso corporeo, disturbi della libido*)
- ematologici (*casi isolati di leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, eosinofilia e porpora*)
- **psichiatrici** (*sonnolenza o insonnia, aumento dell'appetito, confusione mentale, soprattutto nei pazienti anziani o con morbo di Parkinson, stati ansiosi, mania, aggressività, vuoti di memoria*)
- **neurologici** (*vertigini, tremori, cefalee, mioclono, delirio, disturbi della parola, parestesie, debolezza muscolare, ipertonia muscolare*)

CONTROINDICAZIONI

Cardiopatie

Atrofia testicolare

Glaucoma

Associazione con I-MAO

AMITRIPTILINA (Laroxyl®)

SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 25-250 mg/die



Depressione: 20-30 mg/die sino a 200-250 mg/die

Profilassi emicrania: 30-50 mg/die. Bambini (età > 12 anni): 0,25-1 mg/kg/die.

Dolore neuropatico: 25-150 mg/die. Iniziare con 25 mg/die alla sera, da incrementare con cadenza settimanale per almeno 6-8 settimane.

Insonnia: 10-50 mg/die prima di coricarsi.

Fibromialgia: dosi comprese tra 10-50 mg/die refratte secondo prescrizione medica

Singhiozzo: nei trial clinici sono state utilizzate dosi di 20 mg/die refratte in 2 somministrazioni

IMIPRAMINA (Tofranil®, Ritalin®)

SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 25-300 mg/die

metabolita attivo desipramina

INDICAZIONI



Depressione: Adulti, 75 mg/die (max 300 mg) - Anziani, 10 mg (max 50 mg)

Enuresi notturna: 25-75 mg (dipende dall'età).

EFFETTI INDESIDERATI DEI TCA

- secchezza delle fauci, offuscamento della vista, costipazione (*blocco muscarinico*)
- sedazione (*blocco H1*);
- ipotensione posturale (*blocco α -adrenergico*);

- **NEUROPSICHICI:**

disinibizione, aumento aggressività nei primi giorni, agitazione, ansia, confusione mentale, abbassamento della soglia epilettogena

- **CARDIOVASCOLARI:**

disturbi di conduzione atrio-ventricolare

- **OCULARI:**

attacco di glaucoma

- **DIGESTIVI:**

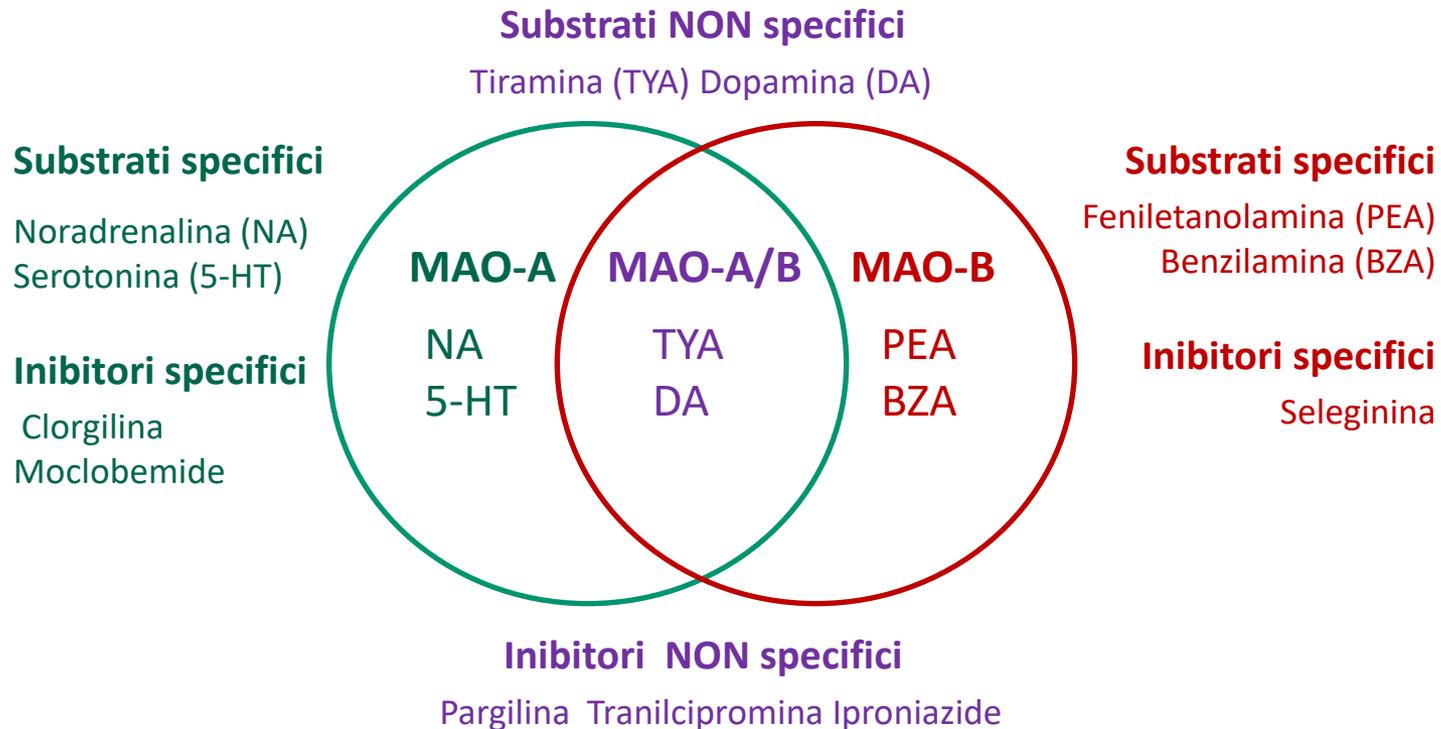
secchezza delle fauci

- **GENITO-URINARI:**

ritenzione urinaria, difficoltà all'erezione, ritardo all'eiaculazione

INIBITORI delle MONOAMINO OSSIDASI (I-MAO)

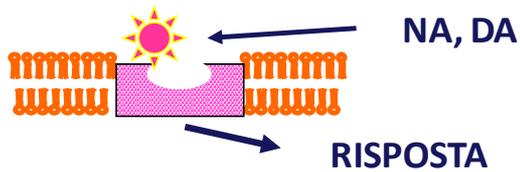
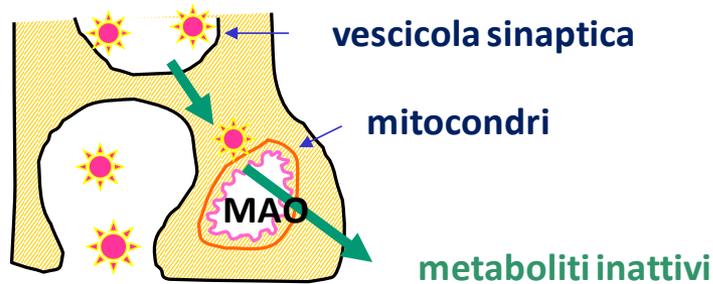
Le MAO, flavoproteine a cofattore flavina-adenina-dinuclotide (FAD), sono fissate alla membrana esterna dei mitocondri e INATTIVANO le AMINE ENDOGENE ED ESOGENE.



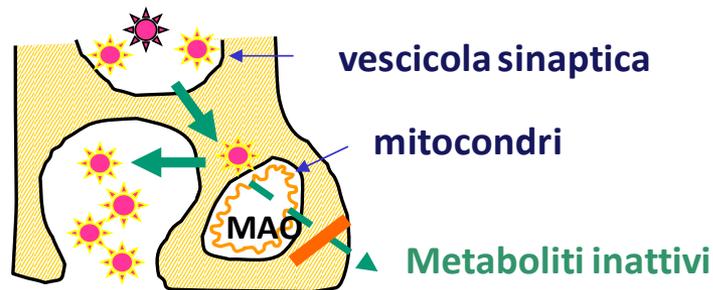
Pargilina Tranilcipromina Iproniazide

Inibiscono la DEGRADAZIONE DI NA, 5-HT e (in parte) DA e ne aumentano la disponibilità INTRACELLULARE

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI I-MAO



Le MAO inattivano le monoamine che fuoriescono dalla vescicola sinaptica



↑ della concentrazione citoplasmatica delle monoamine potenzia la **liberazione spontanea** delle amine e anche quella delle amine simpaticomimetiche indirette (amfetamina e tiramina)

EFFETTI INDESIDERATI degli I-MAO

•NEUROPSICHICI:

disinibizione, aumento aggressività nei primi giorni, tremori, eccitazione, insonnia. Convulsioni in caso di sovradosaggio

•CARDIOVASCOLARI:

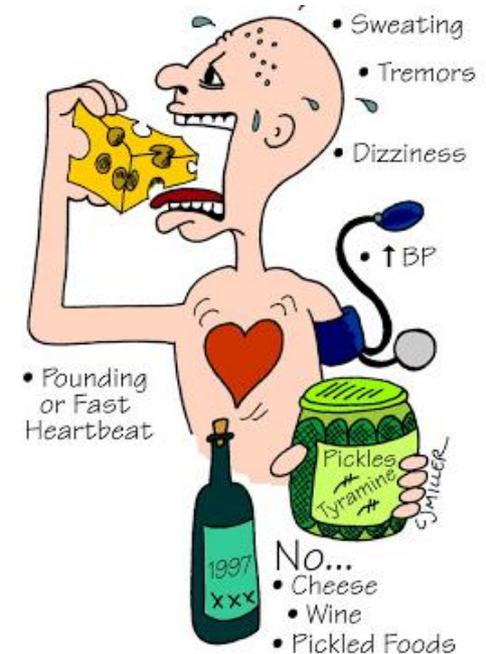
disturbi di conduzione atrio-ventricolare, crisi ipertensive

•EFFETTI ATROPINO-SIMILI:

secchezza delle fauci, offuscamento della vista, ritenzione urinaria, irrequietezza

•Epatotossicità

Fenelzina e iproniazide (derivati idrazinici)



“CHEESE REACTION”

grave crisi ipertensiva con cefalea pulsante e occasionalmente emorragia intracranica dovuta all'ingestione contemporanea di amine (TIRAMINA) contenute in cibi quali formaggi stagionati, aringhe, frutta secca, vino rosso

EFFETTI COLLATERALI COMUNI A I-MAO e TCA

- **NEUROPSICHICI:**

disinibizione, aumento aggressività nei primi giorni, fasi di agitazione, ansia, confusione mentale (effetto anticolinergico), abbassamento della soglia epilettogena

- **CARDIOVASCOLARI:**

disturbi di conduzione atrio-ventricolare ; ipertensione acuta (IMAO + tiramina),

- **OCULARI:**

attacco di glaucoma

- **DIGESTIVI:**

secchezza delle fauci

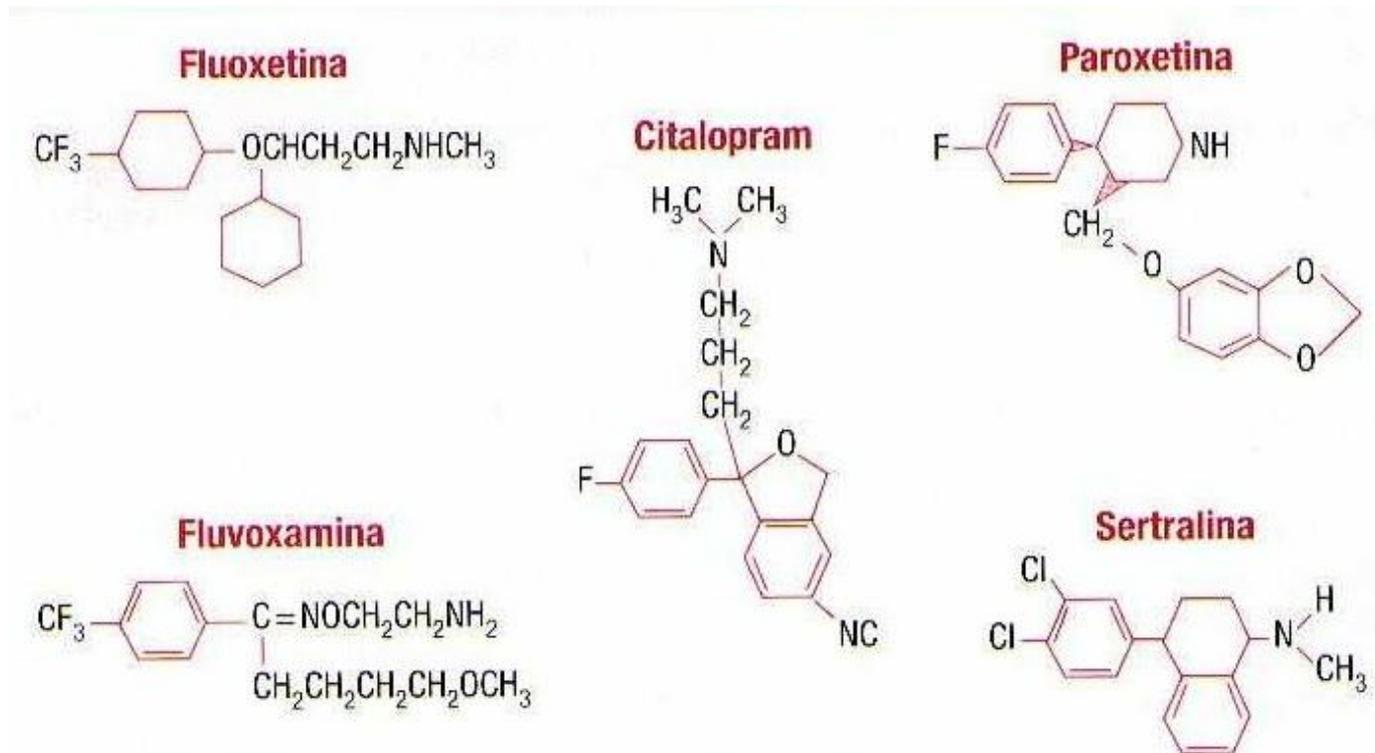
- **GENITO-URINARI:**

ritenzione urinaria, difficoltà all'erezione, ritardo all'eiaculazione (con IMAO al contrario si può talvolta osservare una forte reattività sessuale)

INTERAZIONE I-MAO E TCA:

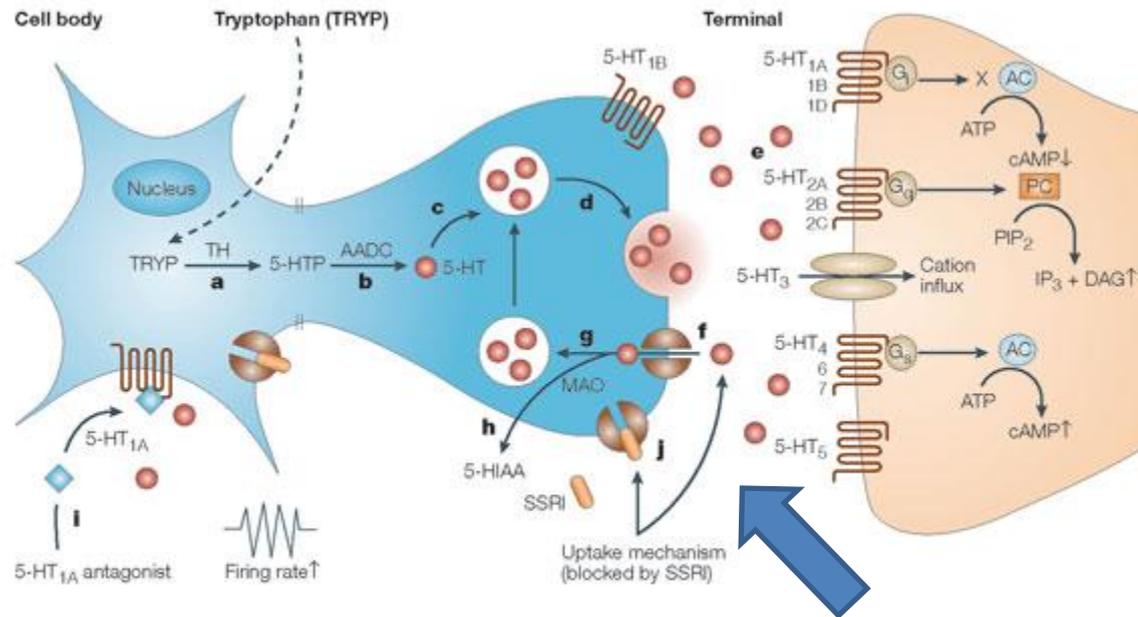
L'associazione tra I-MAO e TCA può comportare una grave sindrome caratterizzata da convulsioni, ipertensione, collassi cardiocircolatori,
con casi di morte improvvisa

INIBITORI SELETTIVI DEL RE-UPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI)



Si caratterizzano per l'assenza di effetti significativi sulla ricaptazione di NA e per l'assenza di significative interazioni con i recettori *adrenergici*, *istaminici*, *muscarinici*

MECCANISMO D'AZIONE SSRI



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery

SSRI: VANTAGGI

- bassa tossicità acuta (basso rischio di intossicazione)
- nessuna reazione con i componenti della dieta
- mancanza di effetti collaterali anticolinergici e cardiovascolari
- non causano aumento del peso corporeo

FLUOXETINA (Prozac®)

SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 20-80 mg/die

FARMACOCINETICA

Assorbimento:	Rapido – Biodisponibilità 72%
Distribuzione:	Legame proteico: alto 94-97%
	Emivita: 1-3 giorni in acuto/4-6 giorni in cronico
Metabolismo:	Epatico: mediato da CYP2D6
Eliminazione:	Renale: 80% Fecale: 15%

INDICAZIONI

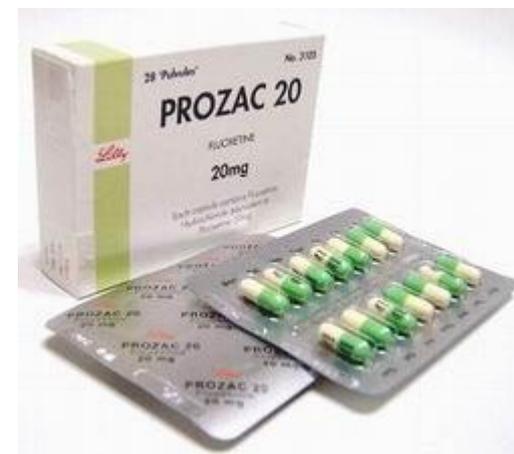
Disturbo disforico premestruale: 20 mg/die durante la fase lutea

Depressione: 20-80 mg/die nel trattamento della depressione

Disturbo ossessivo-compulsivo: 20 mg/die – mantenimento 20-60 mg/die

Disturbo di panico: 20 fino ad un massimo di 80 mg/die

Bulimia: 60 mg/die nel trattamento della depressione



CITALOPRAM (Celexa®)



SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 10, 20, and 40 mg. Soluzione: 10 mg/5 ml

FARMACOCINETICA

Assorbimento:	Rapido – Biodisponibilità 80%
Distribuzione:	Legame proteico: alto 94-97%
	Emivita: 30-35 ore
Metabolismo:	Epatico: mediato da CYP3A4 e CYP2C19
Eliminazione:	Biliare: 85% Renale: 15%

INDICAZIONI

Disturbo disforico premestruale: 20 mg/die durante la fase lutea

Depressione: 20-40 mg/die nel trattamento della depressione

Disturbo ossessivo-compulsivo: 20 mg/die – mantenimento 20-40 mg/die

Disturbo di ansia: 20 fino ad un massimo di 40 mg/die

Stress post-traumatico: 40 mg/die nel trattamento della depressione

PAROXETINA (Paxil®)



SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 20, 25 mg.

FARMACOCINETICA

Assorbimento:	ampio metabolismo di primo passaggio
Distribuzione:	Legame proteico: 93-95%
	Emivita: 21 ore
Metabolismo:	Epatico: mediato da CYP2D6
Eliminazione:	Renale: 65% Fecale: 35%

INDICAZIONI

Disturbo di panico - Disturbo di ansia generalizzata

Stress post-traumatico

Depressione - Disturbo ossessivo-compulsivo

Disturbo disforico premestruale

Vampate menopausali

SERTRALINA (Zoloft®)

SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 25-200 mg/die

FARMACOCINETICA

Assorbimento:	Biodisponibilità 40%
Distribuzione:	Legame proteico: alto 98-99%
	Emivita: 23-26 ore (66 metaboliti meno attivi)
Metabolismo:	Epatico: mediato da CYP2B6
Eliminazione:	Renale

INDICAZIONI

Depressione maggiore: 50 mg/die fino a 200 mg/die, con incrementi settimanali

Disturbo ossessivo-compulsivo: 50 mg/die – mantenimento 200 mg/die

Disturbo disforico premestruale: 50 mg/die durante la fase lutea

Disturbo di ansia: 50 fino ad un massimo di 150 mg/die

Stress post-traumatico: 50 mg/die



EFFETTI INDESIDERATI degli SSRI

SINDROME D'ASTINENZA (per interruzione del trattamento)

La sospensione del trattamento con SSRI deve essere **graduale** per ridurre il rischio di sintomi da astinenza (soprattutto gastrointestinali, neurologici e psichiatrici). In genere i sintomi di astinenza si risolvono in 2 settimane, ma possono protrarsi per 2-3 mesi.

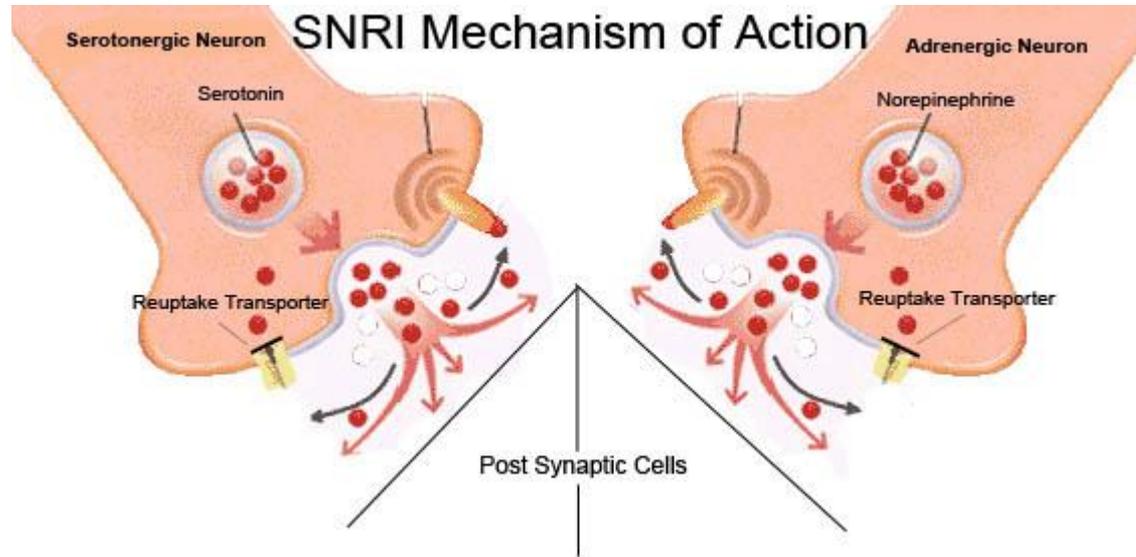
La breve emivita sembra essere un fattore predisponente; infatti la paroxetina sembra indurre sintomi più frequenti e più gravi rispetto alle altre molecole della stessa classe.



SINDROME SEROTONINERGICA (per interazione con altri farmaci)

La associazione con farmaci ad attività serotoninergica, ad esempio gli **I-MAO**, può causare una grave sindrome caratterizzata da febbre, agitazione, tremori, mioclono, iperreflessia, atassia, incoordinazione, diaforesi, brividi e sintomi gastrointestinali, fino al possibile collasso circolatorio dovuto a eccessiva attività di serotonina

INIBITORI DEL RE-UPTAKE DELLA NORADRENALINA e SEROTONINA (SNRI)



Desvenlafaxina (Pristiq)
Duloxetine (Cymbalta, Xeristar)
Milnacipram (Ixel)
Venlafaxina (Efexor, Zarelis)

SELETTIVITA' - In genere l'effetto è prevalente:
- a dosi basse sulla trasmissione serotoninergica,
- a dosi moderate su entrambi i sistemi
- a dosi elevate anche sulla trasmissione dopaminergica

Gli **EFFETTI INDESIDERATI** degli SNRI sono in parte simili agli SSRI (nausea, secchezza delle fauci, costipazione, ritenzione urinaria), in parte tipicamente "noradrenergici" (tachicardia, variazioni della pressione arteriosa, aumento di peso e dell'appetito)

VENLAFAXINA (Efexor®)

SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 75-300 mg/die

FARMACOCINETICA

Assorbimento:

Biodisponibilità 42-70% (precursore e metaboliti)

Distribuzione:

Legame proteico: 27% (precursore) 30% (metaboliti)

Metabolismo:

Emivita: 5 ore (precursore) 13 ore (metaboliti)

Eliminazione:

Epatico: 50% metabolizzato al primo passaggio

Renale 85% (5% immodificato)

INDICAZIONI

Depressione maggiore: 150 mg/die - mg/die, con incrementi settimanali

Disturbo di ansia generalizzato: 75 -150 – 300 mg/die

Fobia sociale, disturbi di panico: 75 -150 mg/die

Stress post-traumatico: 75 -150 mg/die



ANTAGONISTI RECETTORI ALFA2 (ANTIDEPRESSIVI TETRACICLICI)

MIRTAZAPINA (Remerol®)

SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 15-45 mg/die

FARMACOCINETICA

Biodisponibilità: 50%

Emivita: 20-40 ore

Metabolismo: Epatico CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4

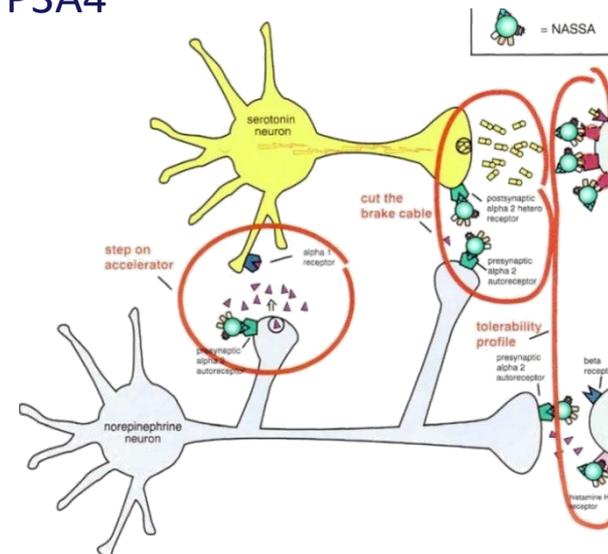
Eliminazione: Renale 75%; Fecale 12%

MECCANISMO D'AZIONE

Agisce come **antagonista presinaptico sui recettori α_2** e facilita quindi la neurotrasmissione sia di 5HT che di NA.

INDICAZIONI

Depressione unipolare con o senza ansia, disturbi del sonno.



ALTRI FARMACI AD EFFETTO ANTIDEPRESSIVO

TRAZODONE (Trittico®)

SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 150-600 mg/die *assumere a stomaco pieno*

FARMACOCINETICA

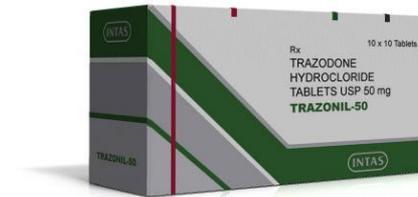
Biodisponibilità: 65%

Emivita: 7 ore (10 ore nelle preparazioni a lento rilascio)

Metabolismo: Epatico CYP3A4 →→ *m-clorofenilpiperazina*

Eliminazione: Renale 70%; Fecale 20%

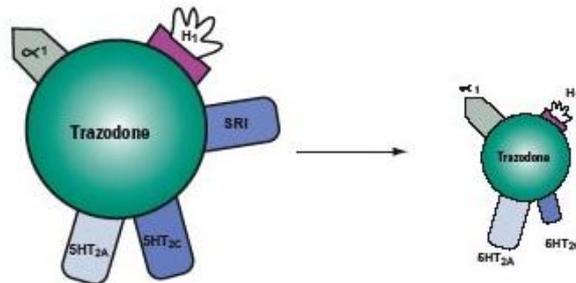
Trazodone
HYDROCHLORIDE TABLETS USP



MECCANISMO D'AZIONE

m-clorofenilpiperazina **agonista dei recettori serotoninergici centrali e postsinaptici**

**Dose antidepressiva:
150-600 mg**



**Dose ipnotica:
25-150 mg**

INDICAZIONI

Depressione unipolare con o senza ansia, disturbi del sonno.

ALTRI FARMACI AD EFFETTO ANTIDEPRESSIVO

AGOMELATINA (Valdoxan®)

SOMMINISTRAZIONE:

Per OS: 25 mg/die *assumere alla sera prima del riposo notturno*

FARMACOCINETICA

Emivita: 1-2 ore

Metabolismo: Epatico CYP1A2 e CYP2C9

MECCANISMO D'AZIONE

Analogo della **melatonina**, è un agonista dei recettori MT1 e MT2 e un antagonista del recettore 5-HT_{2C}. Va assunta per almeno 6 mesi per mantenere gli effetti nel tempo.

INDICAZIONI

Episodi di depressione maggiore nell'adulto



NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E L'AGENZIA
ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

AGOMELATINA

Agomelatina (Valdoxan/Thymanax)

**Nuova controindicazione all'uso e richiamo all'importanza
del monitoraggio della funzionalità epatica**

14/10/2013

Agomelatina (Valdoxan/Thymanax) è un medicinale autorizzato per il trattamento degli episodi di depressione maggiore nei pazienti adulti. In pazienti trattati con agomelatina sono stati riportati casi di **danno epatico, inclusa insufficienza epatica con esito fatale** o trapianto di fegato in pazienti con fattori di rischio per danno epatico.

Agomelatina è **controindicata in pazienti con livelli di transaminasi sieriche che superano di 3 volte il limite superiore della norma**. Si ricorda ai medici prescrittori di far effettuare i test di funzionalità epatica a tutti i pazienti in trattamento con agomelatina e di interrompere il trattamento con agomelatina se un paziente presenta sintomi o segni di danno epatico.

I pazienti devono essere informati dei sintomi di un potenziale danno epatico, e devono essere avvisati di sospendere immediatamente l'assunzione di agomelatina e di rivolgersi con urgenza a un medico, se compaiono tali sintomi.

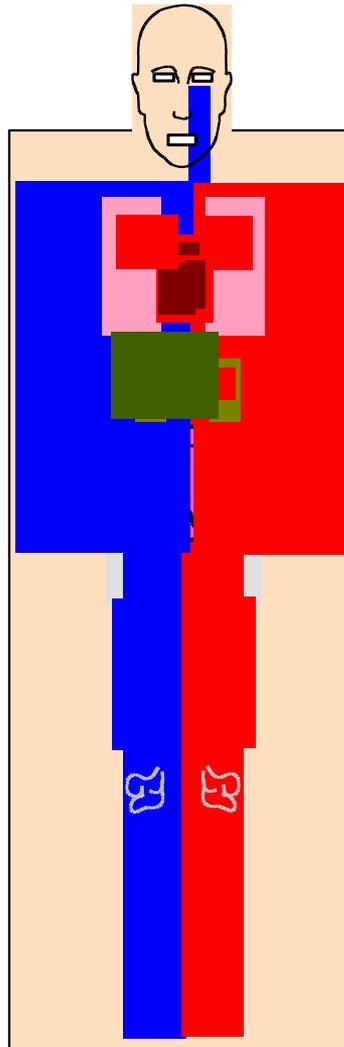
POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DI TUTTI I FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Cardiaci

Ipotensione ortostatica,
Ipertensione,
Aritmie,
Tachicardia

Urogenitali

Disfunzione erettile,
Disturbi Eiaculazione,
Anorgasmia, Priapismo



Sistema Nervoso Centrale

Sedazione, Compromissione cognitiva,
Sonnolenza, Nervosismo,
Insonnia, Cefalea, Tremore,
Aumento/Diminuzione appetito

Gastrointestinali

Nausea, Stitichezza,
Vomito, Dispepsia,
Diarrea

Sistema Nervoso Autonomo

Secchezza fauci, Ritenzione urinaria,
Disturbi visione, Sudorazione

IDEAZIONE SUICIDARIA: POSSIBILE EFFETTO COLLATERALE?

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2008) 258 [Suppl 3]:3-23

DOI 10.1007/s00406-008-3002-1

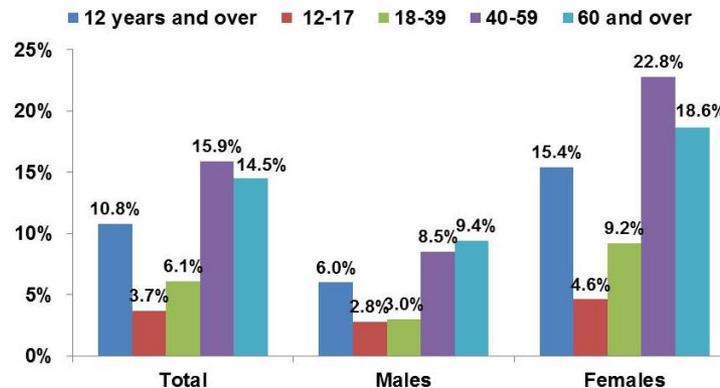
ORIGINAL PAPER

Hans-Jürgen Möller · David S. Baldwin · Guy Goodwin · Siegfried Kasper · Ahmed Okasha
Dan J. Stein · Rajiv Tandon · Marcio Versiani · the WPA Section on Pharmacopsychiatry

Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality?

Per affermare che un farmaco (più in generale una sostanza psicoattiva) produce un **aumento dell'ideazione suicidaria** occorre avere la disponibilità di misure di tale parametro prima e durante il trattamento

Percentuale di soggetti (12 anni e oltre) in trattamento con antidepressivi
Stati Uniti, 2005-2008



L'induzione di suicidio in bambini e adolescenti dovrebbe essere considerato un **serio effetto collaterale degli SSRI e di alcuni altri antidepressivi**, per cui l'utilizzo di questi farmaci in età evolutiva dovrebbe essere altamente ristretto

L'IPERICO O ERBA DI SAN GIOVANNI

(*HYPERICUM PERFORATUM*)

E' un rimedio fitoterapico che si è diffuso come trattamento della depressione lieve.

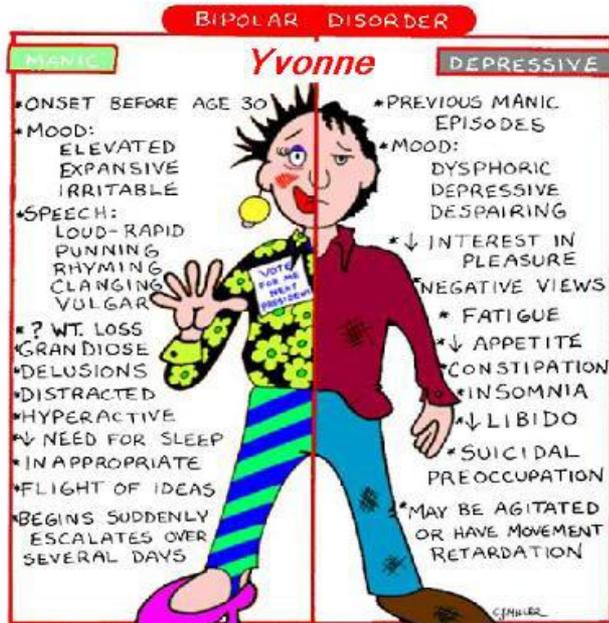
Tuttavia, le preparazioni di iperico possono *indurre diversi enzimi metabolici* e avere di conseguenza interazioni importanti.



La quantità di principio attivo può variare molto tra le differenti preparazioni e il passaggio da una all'altra è in grado di alterare il grado di induzione enzimatica. Inoltre, quando un paziente sospende l'assunzione dell'iperico, le concentrazioni di farmaci che interagiscono possono aumentare, rischiando l'intossicazione.

Non si devono somministrare antidepressivi insieme all'iperico per il rischio di interazioni.

LA MANIA



• L'alterazione dell'umore in senso euforico o maniaco può costituire un sintomo isolato nel contesto di diverse situazioni cliniche oppure rappresenta il parametro fondamentale della Sindrome Maniacale.

• Il soggetto avverte e riferisce una condizione di completo benessere, assolutamente diversa da quella esperita normalmente. La visione di sé e del mondo è improntata a eccessivo ottimismo e superficialità nella valutazione dei rischi con una immotivata ed abnorme stima di se stessi e delle proprie capacità

• Anche la reattività dello stato d'animo all'ambiente è alterata e il paziente fatica a percepire il contesto in cui si muove, manca di empatia e tende a leggere le situazioni dal punto di vista ridicolo e clownesco. Se contraddetto o ripreso per il suo comportamento piuttosto che adeguarsi si arrabbia e tende a diventare irritabile e aggressivo.

CONDIZIONI ORGANICHE CHE POSSONO DETERMINARE UNA SINDROME MANIACALE SECONDARIA

ENDOCRINOPATIE E DISTURBI METABOLICI

- Morbo di Addison
- Morbo di Cushing
- Ipertiroidismo
- Stati carenziali (per es. B12)
- Dialisi
- Complicanze anestesia generale

MALATTIE INFETTIVE

- Influenza
- Sifilide
- Encefalite di St. Louis
- Encefalite Herpetica
- AIDS da HIV

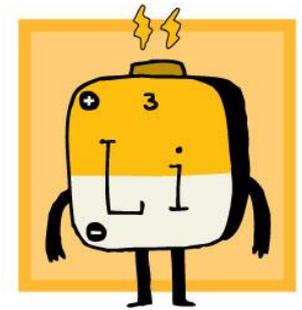
MALATTIE NEUROLOGICHE

- Sindrome Lobo Temporale
- Sclerosi Multipla
- Corea di Huntington
- Epilessia
- Vasculopatia cerebrale
- Lesioni traumatiche emisfero dx
- Neoplasie

FARMACI O SOSTANZE

- Corticosteroidi, ACTH, tiroxina, L-DOPA
- I-MAO, anticolinergici
- Alcool, allucinogeni, cocaina, amfetamina

LITIO CARBONATO



I sali di litio sono utilizzati nella profilassi e nel trattamento della mania, nella profilassi del disturbo bipolare (disturbo maniaco-depressivo) e in quella della depressione ricorrente (disturbo unipolare o depressione unipolare).

COME FUNZIONA:

1. Effetto sugli elettroliti e sul trasporto ionico

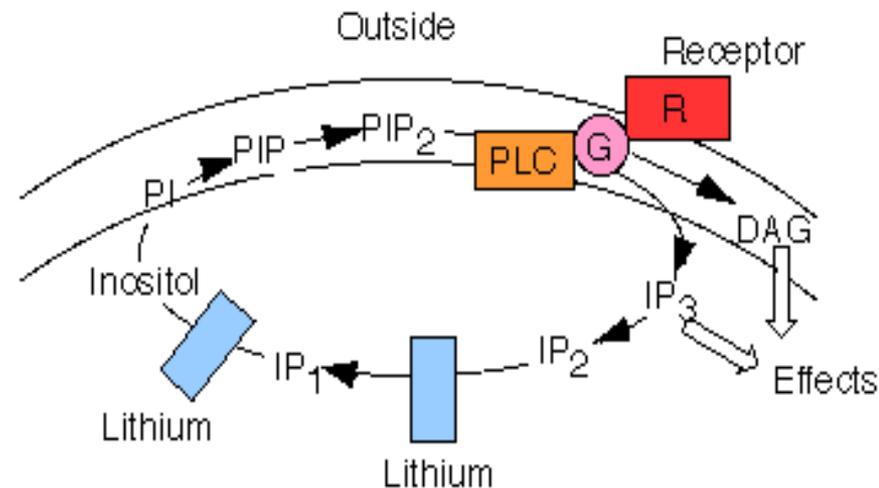
per la somiglianza con il Na^+ , potrebbe influire sul trasporto ionico

2. Effetto sui neurotrasmettitori

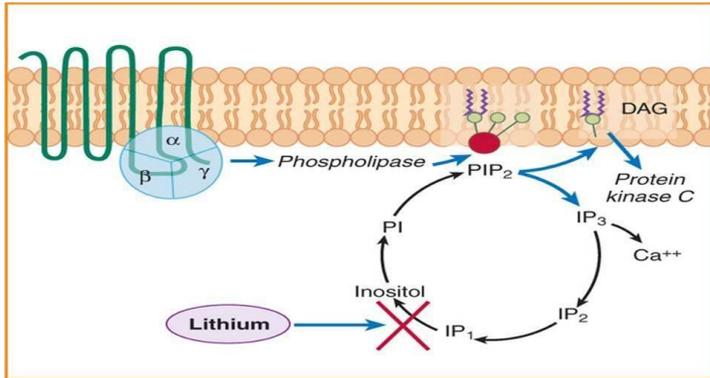
aumenta l'attività della serotonina
riduce il turnover della NA e DA

3. Effetti sui secondi messaggeri

inibisce enzimi coinvolti nel recycling dei PI di membrana
sembra ridurre i livelli di IP_3 e DAG, secondi messaggeri coinvolti nella trasmissione muscarinica e adrenergica

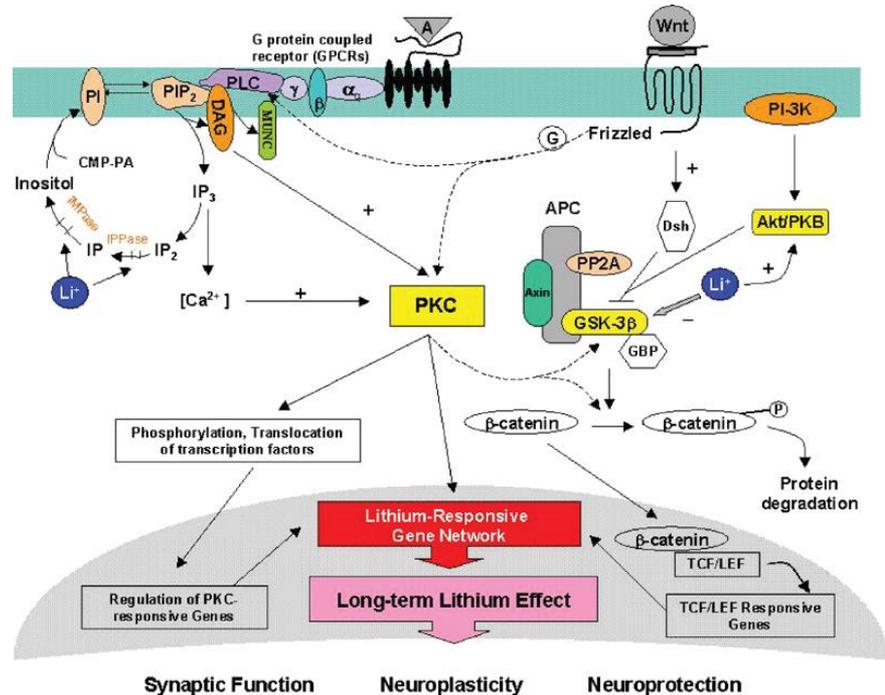


LITIO CARBONATO



Effetti a breve termine legati alla modulazione delle attività cellulari per interferenza con le vie di segnale attivate da recettori di membrana

Possibili **effetti a lungo termine** sulla plasticità cellulare conseguenti alla interazione con segnali cellulari destinati alla trascrizione genica



EFFETTI SISTEMICI DEL LITIO

Tiroide

Ipotiroidismo nel 3-5% dei pazienti

Rene

Diminuzione della capacità di concentrazione renale. Poliuria.
Funzione glomerulare preservata

Sistema nervoso

Fine tremore nel 33-65% dei pazienti: persiste nel 4-15% dei pazienti in terapia di mantenimento. Diminuzione della coordinazione motoria - una lieve atassia può indicare tossicità. Debolezza muscolare. Segni extrapiramidali. Disturbi mnesici

Metabolismo

Lieve decalcificazione, ma senza osteoporosi clinica. Aumento di peso. Alterazione del metabolismo glucidico.

Cute

Lesioni maculo-papulari e acneiformi reversibili. Moderata perdita di capelli - quasi sempre femminile; rarissima l'alopecia

Apparato Gastroenterico

Pirosi gastrica, diarrea collegati all'ora della somministrazione

Cuore e vasi

ECG: appiattimento o inversione dell'onda T benigna, reversibile. Disfunzione del nodo del seno dose-dipendente

LITIO

VANTAGGI

- Molto efficace come antimaniacale e stabilizzante
- Riduce mortalità e suicidio
- 50 anni di esperienza clinica
- Prescrivibile secondo linee guida
- Economico

SVANTAGGI

- Inizio efficacia lento
- Meno efficace in certi sottotipi (es. Rapid Cyclers)
- Ristretto indice terapeutico con **effetti collaterali numerosi e potenzialmente gravi**

Intossicazione acuta da litio: nausea, vomito, diarrea, insufficienza renale, atassia, confusione mentale, delirio e convulsioni. Appiattimento o inversione delle onde T all'ECG con rischio di arresto cardiaco per minime variazioni dell'equilibrio del potassio.

Riduzione della capacità di concentrazione dell'urina, con rischio di insorgenza di *diabete insipido nefrogenico*.

Ipotiroidismo e/o gozzo per inibizione dell'Adenilato Ciclastasi attivata dall'ormone tireotropo

Per questi motivi è stato sostituito da altri farmaci:

- 1) Antiepilettici (Acido valproico, Carbamazepina)
- 2) Antipsicotici atipici (Olanzapina, Risperidone)