
Sicurezza e tollerabilità degli antidepressivi in medicina generale, il ruolo dei nuovi farmaci

(Parte 1: il trattamento della depressione in medicina generale)



Dr Bruno Pacciardi
U.O. Psichiatria II Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

La depressione in medicina generale

- Il Disturbo Depressivo è molto diffuso nei pazienti con malattie mediche
- La sua prevalenza media nella popolazione generale è dell'8,8% mentre nelle malattie mediche varia dal 17% al 53% a seconda della specialistica
- Maggiore prevalenza nei pazienti ricoverati rispetto ad ambulatoriali (correlazione con la gravità della CMG?)

La depressione in medicina generale

Tabella 1 Prevalenza della depressione in corso di malattie internistiche

Malattie	Prevalenza della depressione (%)
Cardiopatie	17-27
Malattie cerebrovascolari	14-19
Malattia di Alzheimer	<u>30-50</u>
Morbo di Parkinson	<u>4-75</u>
Epilessia ricorrente	20-55
Epilessia controllata	3-9
Diabete	9-26
Tumori	22-29
AIDS	5-20
Dolore cronico	<u>30-54</u>
Obesità	20-30

Fonte: modificata da Evans DL, et al. Biol Psychiatry 2005;58: 175-89.

La depressione in medicina generale

- La Depressione in comorbidità con patologie mediche generali influenza gli esiti e la prognosi dei pazienti
- In questa popolazione è associata ad un aumento di compromissione funzionale, disabilità, morbilità, mortalità, uso di risorse mediche e dei costi
- Risulta inoltre associata ad una peggiore qualità della vita ed a ricoveri più lunghi

(Katon, WJ 2003 ; Levenson JL et al 1992)

La depressione in medicina generale

Secondo una parte della letteratura i pazienti con malattie internistiche o chirurgiche e depressione in comorbidità dovrebbero essere considerati una “popolazione speciale”, in cui la patologia depressiva dovrebbe essere trattata rapidamente ed in modo aggressivo a causa del suo impatto sul funzionamento globale

(Iosifescu, 2007; Cassem 1995; Series 1992)

La depressione in medicina generale

La depressione nei pazienti con malattie mediche è spesso sotto-riconosciuta e sotto-trattata per varie ragioni:

- Lo stigma: il paziente e la famiglia rimuovono il problema perché le “malattie mentali” sarebbero socialmente sconvenienti, fonte di discredito e di vergogna
- L'idea che la depressione possa essere una conseguenza “normale” dello sviluppo di un disturbo medico grave

La depressione in medicina generale

- La complessa diagnosi differenziale tra sintomi somatici, cognitivi e depressivi nel contesto di una grave condizione medica generale con sintomi fisici che dominano il quadro clinico quali rallentamento ideo motorio, dolore, etc)
- L'inadeguata informazione riguardo ai criteri diagnostici della depressione ed alle sue possibilità di trattamento

(Evans et al 1999; Cassano 2002)

La depressione in medicina generale

Il trattamento farmacologico della depressione nei pazienti affetti da malattie organiche viene spesso inizialmente avviato in ambiente medico o chirurgico e successivamente rivalutato nel contesto della psichiatria di consultazione

Tra le sfide più importanti per la psichiatria di consultazione rientra l'identificazione di antidepressivi tollerabili per pazienti con patologie mediche che li rendono particolarmente vulnerabili ai trattamenti

Gli antidepressivi nelle popolazioni speciali

La vulnerabilità di queste “popolazioni speciali”
ha varie ragioni legate a

- 1) possibili effetti degli AD sulla condizione medica generale (CMG) da cui sono affetti
- 2) possibile effetto della CMG sui livelli ematici degli AD (alterazioni degli emuntori)
- 3) potenziali interazioni tra AD ed i farmaci assunti per il trattamento della CMG

Gli antidepressivi nelle popolazioni speciali

1) I farmaci antidepressivi possono peggiorare la malattia medica concomitante oppure aggiungere a loro volta nuovi problemi medici

*Ad esempio antidepressivi che prolungano il Qtc possono peggiorare severamente la conduzione in soggetti già cardiopatici;
oppure antidepressivi con spiccati effetti anti-colinergici possono dare stipsi o paralisi intestinale a pazienti defedati per infezioni croniche oppure per patologie oncologiche*

Gli antidepressivi nelle popolazioni speciali

2) Le malattie fisiche possono alterare assorbimento, metabolismo o l'escrezione dei farmaci AD; rendendone meno prevedibile l'effetto o aumentando rischio tossicità

Ad esempio nei pazienti con riduzione della funzionalità epatica l'uso degli antidepressivi triciclici (in particolare clomipramina ed amitriptilina) è esplicitamente controindicato per tali motivi

Gli antidepressivi nelle popolazioni speciali

3) Gli AD possono interferire con i farmaci assunti dal paziente per il trattamento della CMG alterandone i livelli ematici con rischio di tossicità oppure di riacutizzazione della malattia

Ad esempio l'uso di paroxetina o fluoxetina nelle pazienti che assumono tamoxifene per carcinoma mammario possono rendere meno efficace o nulla la protezione oncologica offerta da tale farmaco

Quali antidepressivi in Medicina Generale

- Le linee guida per il trattamento farmacologico della depressione in pazienti con malattie mediche rispecchiano quelle della popolazione generale, ma enfatizzano la maggiore sensibilità agli effetti collaterali ed alle interazioni farmacologiche di questa popolazione
- Valutata la CMG dovranno quindi essere presi in considerazione i farmaci con il miglior rapporto rischio/beneficio

Gli antidepressivi nelle popolazioni speciali

Un trattamento antidepressivo ideale per i pazienti affetti da depressione e condizioni mediche generali dovrebbe avere:

- tollerabilità dimostrata in diverse CMG
- mancanza di interazioni farmacologiche
- efficacia a basse dosi

Quali antidepressivi in Medicina Generale

Tra le diverse classi di farmaci antidepressivi, quelli di prima generazione quali gli Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) e gli antidepressivi triciclici (TCA), non ostante la loro indubbia efficacia, sembrano essere meno utilizzabili nei pazienti con malattie mediche a causa della loro minore sicurezza e del loro sfavorevole profilo di tollerabilità proprio in questa tipologia di pazienti

(Benton et al 2007)

Quali antidepressivi in Medicina Generale

- Gli IMAO non sono considerati di prima linea dato il rischio di crisi ipertensive potenzialmente fatali nei pazienti che assumono cibi contenenti tiramina durante il trattamento
- Sebbene perfezionati per ridurre tali rischi le reazioni ipertensive per assunzione di sostanze simpatomimetiche rimangono un elemento da tenere in considerazione nella pianificazione del trattamento

(Rudorfer et al 1994)

Quali antidepressivi in Medicina Generale

- I TCA sono poco utilizzabili in molte condizioni mediche generali per la loro attività antistaminica, antiadrenergica ed anticolinergica; oltre per la loro alta probabilità di interazioni farmacologiche
- Particolarmente problematica è la loro potenziale letalità in caso di sovradosaggio (a volte legato ad increzioni dei livelli ematici successivi ad intenzioni farmacocinetiche)

Quali antidepressivi in Medicina Generale

- I TCA possiedono un'attività antiaritmica di tipo 1A, che può aumentare il rischio di fatalità in soggetti con rischio cardiovascolare
- I loro effetti anticolinergici comportano possibile stipsi, ritenzione urinaria e nei casi più severi stati confusionali acuti o delirium
- gli effetti antiadrenergici includono ipotensione ortostatica e tachicardia mentre quelli antistaminici possono comportare sedazione o aumento di peso

Quali antidepressivi in Medicina Generale

- Nel loro complesso questi effetti risultano particolarmente pericolosi nei soggetti con preesistenti patologie cardiovascolari, prostatiche, intestinali, metaboliche nonché nei soggetti defedati e negli anziani
- Gli inibitori selettivi di ricaptazione della serotonina sono più utili nei pazienti depressi con malattie mediche perché mancano degli effetti avversi legati ai profili farmacologici dei loro predecessori

Quali antidepressivi in Medicina Generale

Dopo il successo degli SSRI altri farmaci sono stati sviluppati nel tentativo di mantenere l'efficacia degli antidepressivi di prima generazione ma con un profilo recettoriale differente che permettesse una migliore tollerabilità

Questi farmaci (assieme agli SSRIs) sono stati raggruppati con la denominazione di “antidepressivi di nuova generazione” per differenziarli da TCA e IMAO

(Carvalho et al 2016)

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Gli AD di nuova generazione posseggono profili di azione differenti tra loro:

- inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (Venlafaxina, duloxetina)
- inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina (bupropione)
- stimolante della trasmissione noradrenergica e serotoninergica ed antagonista selettivo della serotonina (mirtazapina)
- antagonista della serotonina e inibitore della ricaptazione (trazodone)
- agonista del recettore della melatonina con proprietà antagoniste del recettore 5-HT_{2C}(agomelatina)

Gli antidepressivi di nuova generazione:

- Ad eccezione dell' agomelatina (agonista del recettore della melatonina con proprietà antagoniste del recettore 5-HT_{2C}), tutti gli altri agenti agiscono principalmente attraverso la modulazione della neurotrasmissione delle monoamine
- Più recentemente sono stati approvati altri tre AD con differenti profili, vale a dire vilazodone, levomilnacipran e vortioxetina

Gli antidepressivi di nuova generazione:

- Gli AD di nuova generazione hanno semplificato il trattamento della depressione nei pazienti con CMG in ragione del miglioramento del loro profilo di tollerabilità
- Tuttavia anche questi farmaci presentano effetti indesiderati da tenere in considerazione (disturbi gastrointestinali, incremento peso) e interazioni farmaco-farmaco
- Andiamo a vederne nel dettaglio pro e contro..

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Gli SSRI possono, anche se in misura minore rispetto ai TCA, comportare alterazioni del Qtc con possibili implicazioni per la funzionalità cardiovascolare

- citalopram ed escitalopram non dovrebbero essere usati nei pz a rischio di aumento Qt
- Fluoxetina, fluvoxamina e sertralina sembrano avere un rischio minore di prolungamento dell'intervallo QT e paroxetina sembra avere il rischio più basso

(Funk e Bostwick 2013 ; Beach et al 2013)

Gli antidepressivi di nuova generazione:

- Tutti gli SSRIs condividono un effetto anti aggregante e tutti convidono il rischio di indurre o aggravare iponatremia
- Paroxetina e fluvoxamina sono quelli più frequentemente collegati a incremento ponderale
- Paroxetina, fluvoxamina e fluoxetina hanno la più alta probabilità di interazioni farmacologiche con altri medicinali, soprattutto attraverso i sistemi citocromiali

(Andrade et al 2010 ; Halperin 2007 ; Beach et al 2013 ;Jacob e Spinler 2014)

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Gli effetti indesiderati degli SSRIs sulla sfera sessuale

- tra i più comuni eiaculazione ritardata ed orgasmo assente o ritardato
- ampia variabilità tra i vari composti (con paroxetina tra quelli più frequentemente coinvolti)
- sembrano essere fortemente correlati con il dosaggio

Gli antidepressivi di nuova generazione:

-L'esatta incidenza delle disfunzioni sessuali da SSRIs è difficile da stimare, ma tali effetti non sembrano rari

-Ad oggi la letteratura non è univoca, ma una parte degli autori riporta come tali effetti non siano limitati al periodo di trattamento

-Esistono in letteratura descrizioni di effetti collaterali sessuali che persistono anche dopo l'interruzione dell'uso di SSRIs

(Serretti e Chiesa 2009; Montejo-González et al 1997; Marks et al 2008)

Gli antidepressivi di nuova generazione:

- Trazodone è un inibitore del SERT e antagonista 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} (Antag alfa1 e alfa2)
- utilizzato per il trattamento di molteplici condizioni psichiatriche e mediche (insonnia, disfunzione sessuale, agitazione nelle demenze ed in altri disturbi organici, dolore cronico e neuropatie)
- Il suo uso in tali ambiti però non è ancora stato approvato (Off Label)

Gli antidepressivi di nuova generazione:

- Trazodone utile in alcuni pazienti con CMG per le sue proprietà ansiolitiche ed ipno inducenti
- Mancanza di adattamento farmacologico e tollerabilità a livello respiratorio lo rendono una alternativa ad altri ansiolitici in pazienti con patologie respiratorie o ad alto potenziale di abuso
- Il suo effetto alfa litico e le implicazioni per la frequenza cardiaca e la pressione devono essere tenute in debita considerazione

Gli antidepressivi di nuova generazione:

- Mirtazapina è stimolante della trasmissione noradrenergica e serotoninergica ed antagonista selettivo della serotonina (NASSA)
- generalmente ben tollerata nei pazienti con CMG
- utile per migliorare il sonno, l'appetito, la nausea e il dolore
- non influenza in modo significativo sul QTc
- Spiccato effetto anti H1 può dare eccessiva sonnolenza ed importante incremento di peso

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Agomelatina

- è un agonista del recettore della melatonina, ed antagonista ai 5-HT_{2C}
- raramente utile nei pazienti con condizioni mediche generali per via dell'impegno epatico
- elevato rischio di epatopatie, soprattutto se patologie concomitanti
- elevata probabilità di interazioni
- controindicato in caso di uso concomitante di inibitori dei citocromi (es ciprofloxacina)

(Guardiola-Lemaitre et al 2014 ; De Berardis et al 2013)

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Gli SNRIs possono, anche se in misura minore rispetto agli antidepressivi di prima generazione avere interazioni farmacologiche mediate dal sistema citocromiale.

Sono inoltre associati ancora di più degli antidepressivi di prima generazione a nausea, anoressia, diarrea, insonnia, nervosismo, agitazione e ansia

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Venlafaxina

- inibitore dose dipendente della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina
- oltre alla depressione è efficace nel trattamento di ansia e dei sintomi somatici
- sembra sicura e ben tollerata nel trattamento del dolore neuropatico (ma nelle revisioni più recenti messi in discussione i dati a sostegno dell'efficacia)

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Venlafaxina

- rischio relativamente elevato di iponatriemia paragonabile agli SSRI (specialmente se fattori di rischio nel paziente)
- bassa probabilità di prolungamento del QT
- studi recenti indicano efficacia comparabile ma minore tollerabilità rispetto ad altri AD (nausea insonnia)

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Duloxetina

- E' un potente e selettivo inibitore della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina
- Oltre alla depressione è efficace nell'incontinenza urinaria e nel disturbo d'ansia generalizzato
- Ha effetto di controllo sulla trasmissione del dolore per cui usato nelle neuropatie e nella fibromialgia

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Duloxetina

- Solo funzionalità epatiche compromesse o funzionalità renali gravemente compromessa richiedono modifiche del dosaggio
- discreta probabilità di interazioni a livello citocromiale e possibile aumento dei livelli ematici di benzodiazepine
- trattamento associato secchezza delle fauci, nausea / vomito, iporessia, vertigini

(Guardiola-Lemaitre et al 2014 ; De Berardis et al 2013)

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Vortioxetina

è un “modulatore multimodale della serotonina”

- oltre blocco del trasportatore della serotonina
- attivo su rec. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT3 e 5-HT7
- aumento 5HT, ma anche modulazione NA, DA, Ist, Ach, Gaba e Glu
- differente da altri antidepressivi
- effetti antidepressivi, ansiolitici e pro-cognitivi

(Connolly KR et al 2016))

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Vortioxetina

- Efficacia sovrapponibile agli altri AD di ultima generazione (effetti specifici sulla cognizione migliori rispetto agli altri AD)
- Tollerabilità migliore rispetto agli AD di nuova generazione nei pazienti con patologie cardiovascolari, insufficienza renale o epatica
- dati preliminari di vantaggio su SSRIs per effetti indesiderati di tipo sessuale

Gli antidepressivi di nuova generazione:

Abbiamo visto come il trattamento antidepressivo sia necessario nei pazienti con CMG e come gli AD di nuova generazione possano rappresentare una opportunità per il trattamento di questa popolazione

Abbiamo visto inoltre come e quali siano i composti che possono essere utilizzati e con quale profilo di tollerabilità

Per concludere vorrei quindi ricordare che...

Conclusioni (1)

- I pazienti con CMG sono particolarmente esposti alla depressione
- Il trattamento antidepressivo è efficace, ma non tutti gli AD possono essere utilizzati
- Alcuni possono porre problemi di tollerabilità e/o peggiorare la loro condizione clinica
- Valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio analizzando le condizioni mediche del pz e confrontandole con il profilo dei possibili effetti indesiderati del farmaco da usare

Conclusioni (2)

- In generale gli AD di prima generazione (TCA, IMAO) sono meno utili nei pazienti con CMG
- Alcuni tra gli AD di ultima generazione possono essere particolarmente efficaci e ben tollerati nei pazienti con CMG
- In ogni caso il trattamento AD di pz con CMG richiede grande cautela ed accurato monitoraggio delle condizioni cliniche

Slides disponibili sul sito internet

www.neurofarmacologia.net



Dr Bruno Pacciardi
Università di Pisa