

# I DISTURBI DELL'UMORE NEI GIOVANI ADULTI E NEGLI ANZIANI NEL SETTING DELLA MEDICINA GENERALE

## Aspetti terapeutici

RICCARDO TORTA, ANGELA SCALABRINO  
Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

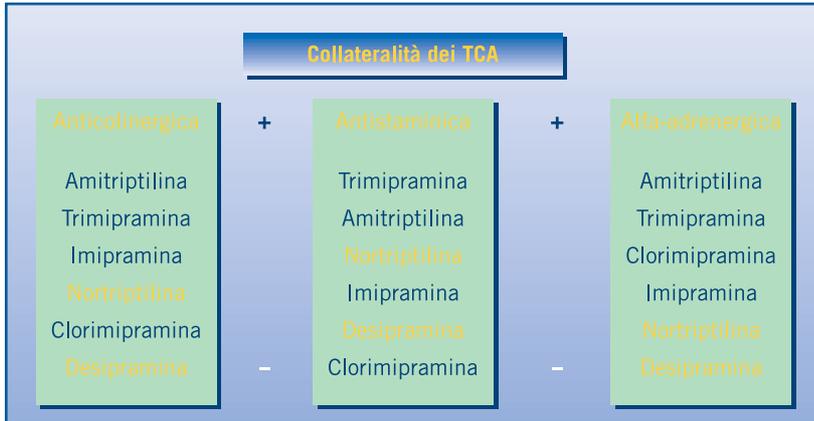
La prevalenza di disturbi dell'umore in Medicina Generale ed in età geriatrica presenta tassi tanto elevati da giustificare il ricorso ad un rilevante impiego di psicofarmaci in tali popolazioni. Nel trattamento antidepressivo del paziente anziano, inoltre, è necessario adattare l'utilizzo degli psicofarmaci ai parametri farmacodinamici e farmacocinetici, differenti rispetto al paziente più giovane, ancor più in presenza di problemi di comorbidità neurologica, cardiovascolare ed internistica che riducono l'indice terapeutico di molte molecole, a causa della maggiore sensibilità agli effetti avversi dei farmaci o alle loro interazioni, in un contesto, pressoché abituale, di polifarmacoterapia. In età geriatrica la depressione è indubbiamente più frequente in situazioni di comorbidità, rispetto all'anziano "sano", essendo facilitata da una pregressa anamnesi per disturbi psichiatrici o dalla gravità della patologia organica. In tale fascia d'età, i disturbi dell'umore, oltre ad essere elicitati da modificazioni neurochimiche cerebrali, possono conseguire a numerosi stressors, quali la compromissione della salute fisica con riduzione dell'autonomia personale, eventi di perdita, l'incertezza nei confronti del futuro, la riduzione della performance secondaria a disturbi cognitivi. In tale contesto, può realizzarsi una vera e propria situazione di "sommerso psichiatrico", nel senso che la patologia emozionale dell'anziano può risultare sottodiagnosticata e, di conseguenza, sottotrattata. Ciò si correla, soprattutto nell'anziano, ad un elevato tasso di ricadute e di cronicizzazione, ad un incremento di mortalità, con elevazione del rischio suicidario, nonché ad una prognosi più severa per le malattie organiche concomitanti.

In età avanzata, inoltre, per un processo di amplificazione dell'interdipendenza fra sfera somatica e sfera psichica, è prevalentemente la dimensione corporea ad esprimere il disagio esistenziale, con possibilità di comparsa di disturbi somatoformi (o di, come in passato definite, depressione mascherata o pseudodemenza depressiva) ed una tendenza alle lamentele somatiche (iporessia, insonnia, disturbi dispeptici, cefalea, ecc.) che superano di gran lunga quelle riguardanti i vissuti emozionali. Questi aspetti impongono problemi di diagnosi differenziale verso le patologie organiche e sono, sovente, alla base di una tendenza all'abuso di medicinali, per cui la prescrizione di psicofarmaci deve essere cauta e mai

disgiunta da una presa in carico globale, anche psicologica, del paziente anziano.

Una corretta prescrizione psicofarmacologica nell'anziano deve tener conto di diversi fattori, rappresentati da modificazioni neurotrasmettitoriali e recettoriali cerebrali proprie dell'età senile, da variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche (riduzione della capacità metabolica, modificazioni del volume di distribuzione), da problematiche soggettive, quali una limitata compliance, la presenza di disturbi cognitivi e mnesici, talora alla base di un'assunzione farmacologica non corretta: l'insieme di tali fattori è in grado di amplificare tanto l'effetto terapeutico, quanto la collateralità di qualsiasi psicofarmaco. Per quanto riguarda la scelta dell'antidepressivo, in tale contesto, gli *antidepressivi triciclici (TCA)*, nonostante la comprovata efficacia clinica, risultano di problematico utilizzo nell'anziano a causa del loro quadro di collateralità, correlato alla complessità del profilo farmacodinamico che ne limita la sicurezza di impiego. I pazienti anziani sono, infatti, maggiormente suscettibili rispetto agli adulti giovani agli effetti collaterali anticolinergici, centrali e periferici dei TCA (disturbi mnesici, confusione, ritenzione urinaria, stipsi, secchezza delle fauci, turbe dell'accomodazione, peggioramento del glaucoma), al blocco antistaminico (sedazione, incremento ponderale), all'azione antiadrenergica (ipotensione posturale, vertigini, cadute con rischio di fratture femorali, favorite dall'osteoporosi). Inoltre, l'azione cardiotossica diretta dei TCA può indurre aritmie ventricolari, blocchi di branca, blocchi A-V, fino a rari casi di scompenso cardiaco congestizio. Nell'anziano e nelle depressioni associate a patologie organiche esiste, inoltre, il rischio di interazioni farmacologiche indesiderate, derivanti dall'utilizzo dei TCA in associazione con altri farmaci internistici. Fra esse le più significative sono rappresentate dal rischio di ipotensione ortostatica, incrementato dall'associazione con alcuni antiipertensivi, e l'aumento della pressione endoculare, favorito dall'associazione con corticosteroidi.

Comunque, non tutti i triciclici presentano le medesime caratteristiche di collateralità in età geriatrica; ad esempio, le amine terziarie (amitriptilina, imipramina) sono meno tollerabili e potenzialmente più dannose rispetto alle amine secondarie (nortriptilina, desipramina), soprattutto riguardo agli effetti anticolinergici e cardiovascolari (Fig. 1)<sup>1-3</sup>.



**Figura 1**  
Collateralità differenziata dei TCA sul versante anticolinergico, antistaminico ed alfa-adrenergico in ordine progressivamente decrescente, con le amine secondarie evidenziate in giallo.

Gli *antidepressivi eterociclici o atipici* rappresentano un'alternativa ai TCA per la diversa struttura chimica e per il diverso meccanismo d'azione neurotrasmettitoriale o recettoriale, più selettivo rispetto ai TCA. Nell'anziano, oltre che nell'adulto, possono essere utilizzati la mianserina, il trazodone, il nefazodone, i quali presentano un profilo di collateralità peculiare per ogni farmaco. Ad esempio, la mianserina agisce down-regolando i recettori  $\alpha$ -adrenergici, mentre il trazodone dimostra un'azione selettiva sul sistema serotoninergico (Fig. 2).

L'effetto collaterale più frequente con la mianserina, correlato all'azione istaminergica ed  $\alpha$ -adrenergica, è rappresentato dalla comparsa di sedazione, peraltro utilizzabile a fini terapeutici. Nell'anziano, tuttavia, sarà necessario prestare cautela verso i fenomeni di eccessiva sedazione, rischiosa nell'eventualità di risvegli notturni, talora rappresentata da fenomeni di *hang-over* al risveglio e verso un incremento dell'appetito con aumento ponderale. È possibile un'ipotensione posturale sistolica, riferibile all'azione di blocco sui recettori  $\alpha$ 1-adrenergici e correlata ai livelli plasmatici del farmaco.

Il trazodone è privo di effetti collaterali anticolinergici e di

effetti cardiovascolari significativi, anche in caso di sovradosaggio; può però indurre sedazione ed ipotensione ortostatica, quest'ultima imputabile alle sue proprietà  $\alpha$ -adrenolitiche, per cui l'impiego nell'anziano deve essere cauto.

Il nefazodone è caratterizzato da un'azione antagonista sui recettori 5HT<sub>2A</sub>, nei confronti dei quali determina una *down-regulation*, dall'inibizione sul reuptake della serotonina e da un'azione di blocco dei recettori  $\alpha$ 1-adrenergici. A seguito della cinetica non lineare e dell'azione inibitoria sul citocromo P450, deve essere usato a dosaggio ridotto negli epatopatici e negli anziani. Il più rilevante effetto collaterale è rappresentato dalla

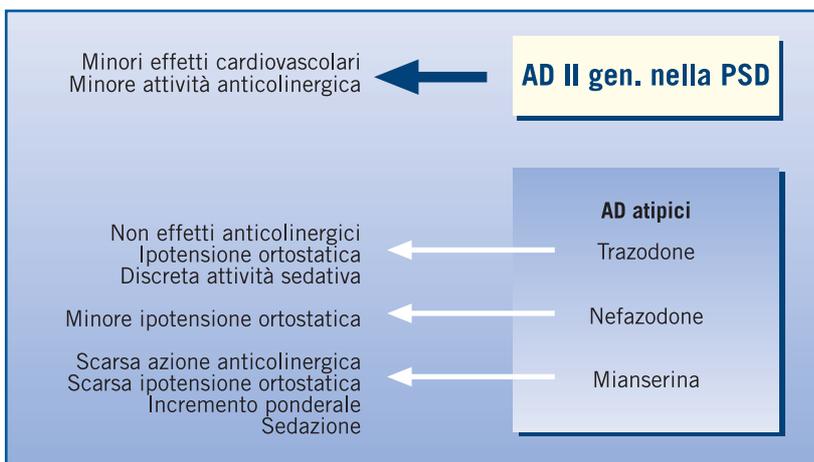
sedazione, per cui nell'anziano valgono le analoghe cautele consigliate per il trazodone.

Le *benzamidi sostituite* (levosulpiride, amisulpiride), a basso dosaggio, vengono impiegate nella terapia del disturbo distimico e nel disturbo somatoforme, sfruttandone l'effetto antidepressivo, antiastenico ed anticenestopatico. Nel giovane adulto, a basso dosaggio, agiscono esclusivamente a livello dei recettori dopaminergici presinaptici, inducendo un aumento del tono dopaminergico a livello del sistema meso-cortico- limbico. Nel paziente anziano va attentamente monitorata l'eventuale comparsa di disturbi extrapiramidali, quali tremore, parkinsonismo e discinesie, derivanti dall'azione bloccante dopaminergica già a bassi dosaggi, a causa delle modificazioni del sistema dopaminergico in età senile: in tal senso, se ne consiglia l'impiego a dosaggi intorno al 50% rispetto al giovane, con uno stretto monitoraggio della possibile comparsa di tremore, evitando comunque le terapie protratte.

Le benzamidi, inoltre, determinano un rapido ed elevato incremento della prolattinemia che, anche in fase postmenopausale, ne sconsiglia l'impiego in presenza di anamnesi positiva per patologie mammarie. Altro elemento di cautela nell'anziano con problemi internistici e/o cardiologici è rappresentato dall'incremento ponderale.

Per le benzamidi sostituite non sono segnalate significative interferenze farmacologiche.

Gli Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI) (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram), grazie alla scarsa affinità di legame per i recettori istaminergici, muscarinici,  $\alpha$ 1 e  $\alpha$ 2-adrenergici, presentano una notevole maneggevolezza e tollerabilità, con possibilità di impiego, scevra di rischi, in varie patologie depressive, anche in comorbilità con disturbi vascolari e cognitivi ed in età geriatrica.



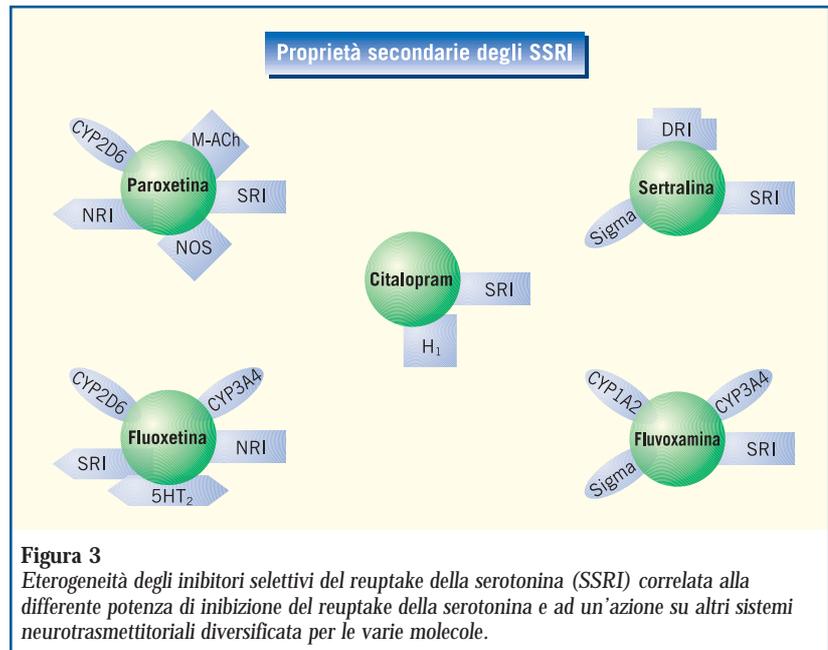
**Figura 2**  
Profilo di collateralità degli antidepressivi di II generazione o atipici.

Mancando di proprietà chinidino-simili, gli SSRI non inducono fenomeni di tossicità cardiovascolare e sono sicuri anche in caso di sovradosaggio.

Tutti gli SSRI possono essere impiegati in monodose giornaliera, elemento facilitante la compliance nel paziente anziano in polifarmacoterapia. Nell'ambito di tale classe farmacologica esiste, tuttavia, una complessa eterogeneità nella risposta clinica che deriva dalla potenza di inibizione del reuptake della serotonina, oltre che da un'azione non esclusiva su tale neurotrasmettitore: laddove il citalopram presenta un'azione alquanto selettiva, la fluoxetina è dotata di azione noradrenergica e di una selettività nei confronti dei recettori 5HT<sub>2</sub>, mentre la sertralina presenta una significativa azione dopaminergica; la paroxetina, di contro, determina sia un blocco dei recettori muscarinici che un'azione noradrenergica e la fluvoxamina sembra agire sui recettori sigma, coinvolti nella regolazione dei sistemi dopaminergici e nella trasmissione colinergica<sup>4</sup> (Fig. 3).

Gli effetti collaterali più frequenti degli SSRI sono di tipo gastroenterico (nausea, iporessia, gastralgie, raramente vomito), che compaiono nel 20-30% dei pazienti, da non sottovalutare nella gestione della compliance del paziente anziano.

Sul versante della collateralità neuropsichiatrica, gli SSRI possono indurre fenomeni transitori, sia di attivazione che di sedazione, per lo più in fase iniziale di adattamento dei recettori serotoninergici. Nel lungo termine, l'assenza di effetti indesiderati di tipo sedativo e/o anticolinergico garantisce una buona prestazionalità cognitiva nel paziente anziano, anche qualora il disturbo depressivo si associ a disturbi cognitivi. Nonostante l'assenza di tossicità cardiovascolare diretta degli SSRI, tali farmaci sono, comunque, responsabili di un incremento del tono serotoninergico, con specifici effetti della serotonina sul tono vasale, sulla permeabilità ed aggregazione capillare e sull'emostasi. L'impiego, quindi, degli SSRI non può essere considerato scevro di azione vasale indiretta da 5HT: in ogni paziente, la risposta vascolare globale dipenderà dal tono vasale preesistente, dal dosaggio, dalla proporzione e dal tipo di recettori coinvolti; in alcuni casi, quindi, soprattutto in corso di vasculopatie ostruttive, è opportuno un controllo dei parametri cardiovascolari del paziente, soprattutto se in età geriatrica o in esito di patologie vascolari acute (IMA, stroke, ecc.)<sup>3,5</sup>. Le interazioni farmacocinetiche fra SSRI ed altri farmaci sono correlate all'inibizione del sistema enzimatico del citocromo P450 da parte di tali molecole. Esiste, in tal senso, la possibilità di un incremento dell'attività di anticoagulanti,  $\beta$ -bloccanti, neurolettici ed altri antidepressivi, mediata da



un incremento dei livelli plasmatici dei farmaci associati; sarà, pertanto, opportuno un controllo dei parametri emocoagulativi in corso di terapia concomitante.

Gli *Inibitori del Reuptake della Serotonina e della Noradrenalina (SNRI)* sono rappresentati dalla venlafaxina, farmaco che non mostra affinità per i recettori muscarinici, adrenergici e istaminergici. Gli effetti collaterali più comuni sono sia di tipo serotoninergico che noradrenergico, essendo rappresentati da nausea, cefalea, sonnolenza e/o irrequietezza, secchezza delle fauci, insonnia, stipsi e vertigini. Per quanto riguarda la collateralità cardiovascolare, oltre ad un lieve aumento della frequenza cardiaca, clinicamente non significativo ma soggettivamente percepito dal paziente, più rischioso può risultare occasionalmente nell'anziano già iperteso un modesto, ma persistente, incremento della PAO (pressione arteriosa omerale), dose dipendente, che impone un attento controllo dei valori pressori, specie a dosaggi medio-alti<sup>6</sup>. Risulta, pertanto, fondamentale nel trattamento dei disturbi dell'umore in comorbidità, in specie nel paziente anziano, valutare sia gli aspetti somatici che emozionali delle varie patologie, tenendo conto della complessità dell'individuo malato e del significato negativo, in senso prognostico, del disturbo dell'umore sulla malattia somatica.

### Bibliografia

- Roose SP, Dalack GW. *Treating the depressed patients with cardiovascular problems*. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl.9):25-31.
- Torta R, Berra C, Ambrosino A, Scalabrino A. *Therapeutic aspects of depression in the elderly*. Arch Gerontol Geriatr 2001;(Suppl.7):401-12.
- Torta R, Scalabrino A. *Depressione, ansia e malattia cardiovascolare: correlati biologici e strategie terapeutiche*. Epidemiologia e Psichiatria Sociale 2002;11:2, 73-82.
- Torta R, Berra C. *La farmacodinamica degli SSRI: dalla selettività alla complessità d'azione recettoriale*. Facts News and Views (SINPF) 2000;2(Suppl.1):9-12.
- Torta R, Monaco F. *Depressione e stroke*. Torino: UTET 2001;10:126-7.
- Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge: University Press 2000.