

Effetti collaterali da antidepressivi nel trattamento della depressione maggiore

Alessandro Cuomo^{1,2}, Andrea Fagiolini¹,
Piero Antonio Magnani²

¹. Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena, Divisione di Psichiatria;

². S.C. Psichiatrica ASST Mantova 1 Carlo Poma

video

https://www.youtube.com/watch?v=3e4IOTu-4_k&feature=youtu.be



Introduzione

La depressione è ampiamente riconosciuta come un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo e la terapia farmacologica con antidepressivi rappresenta uno dei suoi trattamenti fondamentali.

Negli ultimi anni, la psicoterapia si è affacciata come valida alternativa, dimostrando efficacia soprattutto nelle forme più lievi della malattia¹, per quanto sia utile anche nei casi più gravi, come trattamento complementare e non alternativo alla terapia farmacologica.

Altri trattamenti della depressione, ad esempio nei casi di resistenza, inefficacia e/o scarsa tollerabilità, includono la stimolazione del nervo vagale (VNS), la stimolazione magnetica transcranica ripetuta (rTMS) e la terapia elettroconvulsivante (ECT), ma si tratta di interventi non ampiamente disponibili o di non semplice esecuzione².

I principi alla base della prescrizione medica di una terapia antidepressiva sono i seguenti:

- discutere con il paziente la scelta e il razionale del farmaco esplorando contestualmente l'utilità/disponibilità di alternative non farmacologiche;
- informare il paziente sui potenziali effetti della terapia e che il miglioramento sarà graduale e non immediato;
- prescrivere il farmaco antidepressivo a una dose che abbia una buona probabilità di efficacia (se necessario, con adeguata titolazione);

- per un primo e singolo episodio, continuare il trattamento per almeno 6-12 mesi dopo la risoluzione dei sintomi (più episodi possono richiedere tempi prolungati);
- ridurre gradualmente gli antidepressivi quando debbano essere interrotti; informare sempre il paziente sul rischio e sulla natura dei sintomi da interruzione e sul rischio di una possibile ripresa di malattia in assenza di trattamento.

In questo capitolo sarà approfondito l'uso degli antidepressivi, dedicando attenzione ai potenziali affetti collaterali, alle strategie di *switch* e alla sequenzialità dei trattamenti.

Antidepressivi: panoramica

Usi principali

Si riportano sotto le condizioni in cui più spesso vengono utilizzati gli antidepressivi. Alcuni degli usi sotto non rientrano tra le indicazioni ufficialmente approvate e riportate in scheda tecnica, alla quale si rimanda per la valutazione per ognuno dei farmaci riportati in questo manoscritto.

- Disturbo depressivo maggiore e altri disturbi depressivi unipolari.
- Depressione bipolare.
- Disturbo da panico.
- Disturbo d'ansia sociale.
- Disturbo d'ansia generalizzato.
- Disturbo post-traumatico da stress.
- Disturbo ossessivo-compulsivo.
- Depressione con caratteristiche psico-

tiche (in combinazione con un farmaco antipsicotico).

- Bulimia nervosa.
- Dolore neuropatico.
- Insonnia.
- Enuresi.
- Depressione atipica.

Uso clinico degli antidepressivi

Fin dall'introduzione della fluoxetina, gli SSRI e gli SNRI rappresentano il trattamento farmacologico iniziale più frequentemente prescritto per il disturbo depressivo maggiore (MDD). Il successo di questi nuovi agenti nel rimpiazzare i triciclici (TCA) (imipramina, clomipramina, amitriptilina) e gli inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) come agenti di prima scelta non si basa su differenze stabilite nell'efficacia, ma anche su un profilo di effetti collaterali e sicurezza generalmente più favorevole. Chiaramente, i nuovi antidepressivi (SSRI, SNRI, NRI, NDRI) presentano maggiori vantaggi in termini di sicurezza o tollerabilità rispetto alle due precedenti classi di farmaci antidepressivi. Gli ultimi farmaci che sono stati sviluppati, dopo gli IMAO, TCA e SSRI e SNRI, presentano un meccanismo di azione e una tollerabilità ancora più peculiari. Ad esempio vortioxetina, un farmaco ad azione multimodale (modulatore dell'attività della serotonina e in maniera indiretta anche della noradrenalina, dopamina, istamina, acetilcolina, GABA e glutammato) associa all'efficacia antidepressiva su sintomi,

TABELLA I.

Diverse classi farmacologiche di antidepressivi.

Classe farmacologica	Esempi
Antidepressivi ciclici	
SSRI - Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	Citalopram, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, fluvoxamina, sertralina
NDRI - Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina	Bupropione
SNRI - Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, levomilnacipran
SARI - Antagonisti del recettore della serotonina - 2/Inibitori della ricaptazione della serotonina	Trazodone, nefazodone
Inibitori del reuptake della noradrenalina	Reboxetina
Antidepressivi con meccanismo multimodale	Vortioxetina, vilazodone
NaSSA - Agenti specificatamente serotoninergici/noradrenergici	Mirtazapina
Agenti triciclici non selettivi (mix di inibizione del reuptake/blocco dei recettori)	Amitriptilina, desipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina
Inibitori della monoamino ossidasi	
RIMA - inibitori reversibili della MAO-A	Moclobemide
IMAO - Inibitori irreversibili delle MAO (A&B)	Fenelzina, tranilcipromina
Inibitori irreversibili della MAO-B	Selegilina

come l'anedonia, l'appiattimento affettivo e i difetti cognitivi, un particolare profilo di effetti collaterali caratterizzato da una buona tollerabilità metabolica, da un ridotto rischio di interazioni e da un ridotto rischio di determinare effetti collaterali particolarmente fastidiosi nella terapia di lungo termine, come la disfunzione sessuale.

Inizio dell'effetto antidepressivo

È opinione comune che gli antidepressivi non esercitino i loro effetti nelle prime 2-4 settimane di trattamento. Tuttavia, questa osservazione è stata nel tempo riconsiderata. Tutti gli antidepressivi mostrano infatti la tendenza a dare una percentuale di miglioramento particolarmente elevata nelle prime 1-2 settimane. Naturalmente il miglioramento non è di solito tale da determinare la remissione dell'episodio in corso ma è ormai chiaro che alcuni cambiamenti dei sintomi possano essere osservati fin dai primi giorni. La separazione statistica dal placebo è stata di solito osservata a 2-4 settimane dall'inizio del trattamento, ma un cambiamento numericamente superiore (nei punteggi delle scale di valutazione) nel gruppo trattato con il farmaco, rispetto a quello trattato con placebo, si vede già dopo 1-2 settimane e, in larghe

meta-analisi (statisticamente più potenti), tale variazione raggiunge anche i livelli di significatività statistica³⁻⁵.

Ne consegue che negli individui in cui non è evidente alcun effetto antidepressivo dopo il trattamento di 3-4 settimane, potrebbe essere necessario modificare la dose o il farmaco considerato, senza dover attendere periodi più lunghi. Nel primo periodo di trattamento è comunque molto più probabile che il paziente percepisca gli effetti collaterali del farmaco (destinati in molti casi a diminuire nel tempo), come sedazione diurna, problemi gastrointestinali, disfunzione sessuale, piuttosto che un primo iniziale miglioramento. Per questo motivo, e al fine di migliorare la relazione terapeutica e l'aderenza al farmaco, è sempre importante ricordare ai pazienti che gli effetti collaterali sono di solito leggeri e autolimitati (salvo naturalmente restare sempre a disposizione per una rivalutazione precoce), mentre gli effetti terapeutici sono lenti e progressivi. Sebbene vi siano alcune differenze nell'efficacia delle diverse classi di antidepressivi per i diversi tipi di depressione, molte delle differenze clinicamente significative tra gli una classe di antidepressivi e un'altra, sono da ascrivere ai diversi profili di effetti collaterali.

Effetti collaterali degli antidepressivi

Panoramica

Gli effetti collaterali dei farmaci psicotropi possono compromettere seriamente non solo l'aderenza e conseguente efficacia del trattamento, ma anche la qualità di vita del paziente. Per questi motivi è importante che il medico sia consapevole dei potenziali effetti avversi e della loro gestione ottimale. Determinare quale farmaco stia causando uno specifico effetto collaterale e/o se un qualsiasi farmaco sia da ritenersi responsabile per un determinato effetto avverso può essere difficoltoso. Ad esempio, più della metà dei pazienti con depressione malinconica non trattata riportano cefalea, stitichezza e sedazione; questi stessi sintomi sono frequentemente descritti come gli effetti collaterali dei farmaci antidepressivi, ma spesso sono, almeno in parte, dovuti a altri fattori⁶.

Se gli effetti avversi non sono particolarmente severi, un approccio graduale di valutazione e gestione nel tempo (in termini di valutazione della natura, causalità, tendenza all'aumento o riduzione nell'intensità, gravità, ecc.) può aiutare a garantire che siano affrontati e trattati solo quegli effetti che tendano a permanere oltre qualche

TABELLA I.*Eventi avversi comuni degli antidepressivi.*

Farmaco	Sedazione	Ipotensione posturale	Disturbi della conduzione cardiaca	Effetti anticolinergici	Nausea/vomito	Disfunzioni sessuali
Triciclici (TCA)						
Amitriptilina	+++	+++	+++	+++	+	+++
Clomipramina	++	+++	+++	++	++	+++
Dosulepin	+++	+++	+++	++	+	+
Doxepin	+++	++	+++	+++	+	+
Imipramina	++	+++	+++	+++	+	+
Lofepramina	+	+	+	++	+	+
Nortriptilina	+	++	++	+	+	+
Trimipramina	+++	+++	++	++	+	+
SSRI e nuova generazione						
Citalopram	-	-	+	-	++	+++
Escitalopram	-	-	+	-	++	+++
Fluoxetina	-	-	-	-	++	+++
Fluoxamina	+	-	-	-	++	+++
Paroxetina	+	-	-	+	++	+++
Sertralina	-	-	-	-	++	+++
Vilazodone	-	-	-?	-	++	++
Vortioxetina	-	+	-	-	++	+
Altri						
Agomelatina	+	-	-	-	-	-
Duloxetina (SNRI)	-	-*	-	-	++	++
Levomilnacipran (SNRI)	-	-*	-	-	++	++
Mianserina	++	-	-	-	-	-
Mirtazapina (NaSSA)	+++	+	-	+	+	-
Reboxetina	+	-	-	+	+	+
Trazodone (SARI)	+++	+	+	+	+	+
Venlafaxina (SNRI)	-	-*	+	-	+++	+++
IMAO						
Isocarbossazide	+	++	+	++	+	+
Fenelzina	+	+	+	+	+	+
Tranilcipromina	-	+	+	+	+	+
RIMA						
Moclobemide	-	-	-	-	+	+

+++; incidenza/gravità elevata; ++: moderata; +: bassa; -: molto bassa/nessuna. * Riportata ipertensione.

giorno o ora, evitando reazioni istintive che portino alla sospensione immediata di un farmaco potenzialmente utile e tollerato.

In questo articolo verranno discussi gli effetti collaterali più comuni dei farmaci antidepressivi nel tentativo di guidare i medici nelle decisioni terapeutiche e nella gestione degli effetti avversi. Per ciascun agente o classe di agenti esamineremo gli effetti collaterali iniziali e a lungo termine, gli eventi avversi gravi ma rari, le conseguenze del sovradosaggio e (ove applicabile) i sintomi di astinenza.

Scelta dell'antidepressivo e relativi eventi avversi

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono meglio tollerati rispetto ai vecchi antidepressivi triciclici (TCA) e agli inibitori delle monoamino ossidasi (MAOI), e sono ancora raccomandati fra i trattamenti farmacologici di prima linea per la depressione¹.

Alcune network meta-analisi^{7,8} suggeriscono che alcuni antidepressivi possono essere più efficaci di altri, ma ciò non è stato dimostrato in modo coerente negli studi *head to head*. I profili di sicurezza degli antidepressivi sono molto variabili. Ad esempio, la paroxetina è stata associata con un aumento di peso maggiore e una maggiore incidenza di disfunzione sessuale e sertralina con una maggiore incidenza di nausea, diarrea rispetto ad altri SSRI⁹.

Anche gli inibitori della ricaptazione doppia (serotonina e noradrenalina) come venlafaxina e duloxetina tendono a essere tollerati meglio dei farmaci TCA. Con tutti i farmaci c'è una marcata variazione interindividuale nella tollerabilità che non è facilmente prevedibile dalla conoscenza dei probabili effetti avversi di un farmaco. Di solito è richiesto un approccio flessibile per trovare il farmaco giusto: gli SSRI come classe sono associati a una serie di effetti avversi tra cui la disfunzione sessuale, l'iponatremia e sanguinamenti gastrointestinali. I TCA hanno un numero di effetti avversi cardiovascolari da blocco canali Na⁺ (ipotensione, tachicardia e prolungamento dell'intervallo QTc), antistaminici (sedazione, aumento di peso), anticolinergici (stipsi, ritenzione urinaria, xerostomia, xeroftalmia, confusione mentale), anti-alfa adrenergici (ipotensione ortostatica) e sono particolarmente tossici

in caso di sovradosaggio¹⁰. Gli IMAO, ora usati raramente, hanno un potenziale di interazione con i cibi contenenti tiramina e di causare crisi ipertensive.

Tutti i farmaci antidepressivi possono inoltre causare sintomi da sospensione, con farmaci senza metaboliti attivi e/o a breve emivita più problematici sotto questo aspetto (ad es. paroxetina e venlafaxina).

SSRI - Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors

L'efficacia complessiva degli SSRI nel trattamento della depressione è equivalente a quella degli agenti tradizionali, compresi i TCA e gli IMAO, la moclobemide¹¹ e la fenelzina¹². Inoltre farmaci SSRI sembrano tra loro ugualmente efficaci nel trattamento della depressione¹³.

Grazie al loro profilo di sicurezza favorevole, gli SSRI sono prescritti come trattamento di prima linea nella maggioranza dei soggetti. Gli SSRI sono generalmente ben tollerati. Tuttavia, prove crescenti suggeriscono che pazienti con determinate caratteristiche di gravità e sottotipi di depressione¹⁴ e/o un maggior numero di sintomi somatici (dolore, mal di testa e affaticamento¹⁵) siano meno responsivi agli SSRI rispetto ai pazienti senza tali caratteristiche.

Generalmente, gli effetti collaterali dei SSRI sono ben tollerati¹⁶. Nei pazienti che non tollerano il trattamento con un farmaco di questa classe è possibile effettuare lo *switch* a un altro SSRI, o a un farmaco di classe diversa, e nella maggioranza dei casi il trattamento risulterà efficace e ben tollerato¹⁷⁻²⁰.

Gli effetti collaterali più comuni che insorgono con l'uso degli SSRI sono effetti gastrointestinali (nausea, diarrea, pirosi gastrica). Altri effetti indesiderati comuni sono eruzione cutanee, secchezza delle fauci²¹; o sintomi a carico del sistema nervoso centrale come vertigini, irrequietezza, tremore, insonnia, sedazione diurna.

Effetti collaterali meno comuni che insorgono con gli SSRI sono rash, iponatremia, alopecia, sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH: più di frequente con la fluoxetina), bruxismo, acatisia e altri sintomi motori, come i sintomi extrapiramidali^{22,23}. Alcuni *case report* segnalano dei peggioramenti nei sinto-

mi motori in pazienti affetti da malattia di Parkinson^{23,24} e un aumento della richiesta di levodopa dopo l'inizio del trattamento con gli SSRI per la depressione. Alcuni pazienti possono manifestare, inoltre, sintomi cognitivi, come scarsa attenzione/concentrazione, e sintomi psicologici, come apatia ed appiattimento emotivo.

I potenziali effetti avversi neuroendocrini e scheletrici degli SSRI devono ancora essere esplorati sistematicamente²⁵. Tuttavia, uno studio ha dimostrato che il 4,5% degli uomini e il 22,2% delle donne con MDD hanno sviluppato iperprolattinemia in seguito al trattamento con gli SSRI²⁶.

Negli adulti di età pari o superiore a 50 anni è stata osservata associazione tra SSRI a un aumento del rischio di fratture²⁷. Gli SSRI sembrano avere una tossicità estremamente bassa in caso di sovradosaggio²⁸.

In termini di effetti collaterali cardiovascolari, gli SSRI sono generalmente considerati sicuri. È comunque da monitorare eventuale prolungamento dell'intervallo QTc e conseguente aumento del rischio di torsione di punta (aritmia ventricolare potenzialmente letale). In effetti tutti gli SSRI sono risultati associati a casi di prolungamento del QTc sia a dosi terapeutiche sia in sovradosaggio²⁹. In particolare, sia citalopram che escitalopram sono controindicati in pazienti affetti da noto prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo e in co-somministrazione con medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT.

Tra tutti gli antidepressivi, la fluoxetina e sertralina hanno la letteratura più ampia a sostegno della sicurezza riproduttiva³¹.

L'uso a lungo termine degli SSRI è caratterizzato dall'insorgenza di effetti collaterali impattanti sulla vita del paziente, tra questi la disfunzione sessuale che si può declinare come riduzione della libido, ritardo dell'eiaculazione, impotenza e anorgasmia o il peggioramento di disfunzioni già presenti nella persona con depressione³². Le disfunzioni sessuali si verificano in circa il 30% dei pazienti trattati con gli SSRI e colpisce uomini e donne e tendono a migliorare rapidamente con la temporanea interruzione del trattamento, soprattutto con i farmaci caratterizzati da una breve emivita³³. Occorre tenere in considerazione che periodi di interruzione prolungati possono

causare sintomi da sospensione o ricadute della depressione. Un altro effetto a lungo termine significativo è l'aumento di peso corporeo. In alcuni pazienti all'inizio della terapia potrebbe verificarsi perdita di appetito e una conseguente perdita di peso, che però non si mantiene nella fase di mantenimento del trattamento^{34,35}. La paroxetina sembra essere l'SSRI che dà il maggiore rischio di aumento di peso³⁶.

Gli SSRI possono aumentare il rischio di sanguinamento (comparsa di lividi ed epistassi). Tali eventi sono principalmente da imputare agli effetti sui recettori della serotonina nelle piastrine, con conseguente riduzione dell'attivazione piastrinica e dell'aggregazione. Sembra che il rischio di sanguinamento associato all'uso degli SSRI sia simile a quello dei farmaci antiinfiammatori non steroidei a basso dosaggio. Tuttavia, uno studio sistematico su questa problematica non ha rivelato anomalie nell'aggregazione piastrinica, nell'ematopoesi o nel profilo di coagulazione in pazienti trattati con gli SSRI³⁷.

La brusca interruzione del trattamento con gli SSRI può comportare l'insorgenza di sintomi da sindrome da sospensione nell'arco di 1-3 giorni. Tra questi sintomi vi sono sintomi dell'equilibrio (vertigini, atassia), disturbi del sonno (insonnia, sonno frammentato, sogni vividi e spesso spaventosi), sintomi psicologici (nervosismo, irritabilità, ansia, crisi di pianto, agitazione), sintomi simil-influenzali (cefalea, letargia, mialgia, rinorrea e brividi), sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) e disturbi sensoriali (parestesie, sensazione di shock elettrico)^{38,39}. Si ritiene che la sindrome sia causata dalla riduzione dei livelli di serotonina a livello dei recettori per la serotonina sinaptici, che sono desensitizzati nel contesto nell'inibizione della ricaptazione della serotonina.

Il rischio che tali eventi avversi si manifestino sembra essere correlato all'SSRI con emivita breve, infatti con la fluoxetina presenta un rischio inferiore rispetto a paroxetina^{38,40}.

Per eventi avversi più gravi correlati alla sospensione, può essere necessaria una reintroduzione dell'SSRI seguita da una riduzione graduale⁴¹. Anche lo *switch* a un altro SSRI può essere utile nella risoluzione dei sintomi da sospensione, che di solito

impiega circa 24 ore dalla prima somministrazione.

SNRI - Inibitori della serotonina noradrenalina re-uptake

Venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina e levomilnacipran sono inibitori relativamente potenti del re-uptake della serotonina e della norepinefrina e sono pertanto considerati SNRI. Sono tutti approvati per il trattamento della depressione. Desvenlafaxina e levomilnacipran non sono in commercio in Italia.

Venlafaxina è stato il primo SNRI a ottenere l'approvazione della FDA per il trattamento della depressione. A dosi giornaliere < 150 mg, venlafaxina è sostanzialmente un SSRI, visto che inibisce in modo significativo solo la ricaptazione della serotonina. A dosi > 150 mg,⁴² venlafaxina inibisce invece sia il riassorbimento di serotonina che quello noradrenalina^{43,44}.

La venlafaxina è metabolizzata dal CYP 450 2D6, di cui è anche un inibitore molto debole. L'emivita della venlafaxina e del suo metabolita attivo, O-desmetilvenlafaxina, è di circa 5 e 11 ore, rispettivamente. Alcune meta-analisi suggeriscono che la venlafaxina sia più efficace degli SSRI nel trattamento della depressione maggiore⁴⁵⁻⁴⁷, a eccezione dell'escitalopram, la cui efficacia relativa sembra essere comparabile⁴⁸.

Anche venlafaxina viene anche comunemente scelta fra i trattamenti di prima linea per la depressione⁴⁹. Viene, inoltre, utilizzata nella depressione resistente al trattamento come strategia "next-step"⁵⁰⁻⁵⁸.

L'aumento e la combinazione di venlafaxina con altri agenti serotoninergici, come triptofano, 5-HT o i MAOI possono causare la sindrome serotoninergica. La venlafaxina non ha effetti colinergici, antistaminici e alfa₁-adrenergici significativi.

Gli effetti indesiderati più comuni della venlafaxina sono simili a quelli degli SSRI e comprendono nausea, insonnia, sedazione, disfunzione sessuale, cefalea, tremori, palpitazioni e vertigini⁵⁹, oltre a sudorazione eccessiva, tachicardia, secchezza delle fauci e stitichezza. Esistono anche casi di bruxismo^{60,61}. Tra gli effetti indesiderati più gravi sono stati segnalati la sindrome di SIADH e la sindrome serotoninergica.

Anche il potenziale della venlafaxina per la disfunzione sessuale sembra essere paragonabile a quello degli SSRI^{62,63}. L'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali e vertigini sembra essere inferiore con l'uso della formulazione XR rispetto al rilascio immediato⁶⁴. Tra il 2 e il 6% dei pazienti sperimenta anche un aumento della pressione diastolica⁶⁵, che sembra essere dose-correlata (in particolare 7% dei pazienti che assumono 300 mg al giorno o meno e nel 13% che assume dosi superiori a 300 mg)⁶⁶. La formulazione a rilascio prolungato (XR) sembra essere associata a tassi inferiori di ipertensione.

La venlafaxina non sembra avere effetti avversi sostanziali sul sistema cardiovascolare, sebbene almeno uno studio abbia suggerito la possibilità di un prolungamento del QTc⁶⁷. Infine, in uno studio non controllato, 4 su 13 pazienti trattati con venlafaxina durante la terapia elettroconvulsivante (ECT) hanno avuto episodi di asistolia⁶⁸. Sebbene gli autori abbiano notato che questo evento avverso serio si è verificato in pazienti sottoposti a dosi giornaliere di venlafaxina > 300 mg e in pazienti anestetizzati con propofol, in assenza di ulteriori dati l'uso di venlafaxina in pazienti che richiedono ECT con probabile anestesia generale dovrebbe essere evitato.

La brusca interruzione della venlafaxina, data la sua breve emivita (2-5 ore), può comportare il rischio di eventi avversi correlati alla sospensione simili a quelli descritti per gli SSRI (specialmente paroxetina)⁶⁹. Il sovradosaggio di venlafaxina causa generalmente sintomi simili ma più invalidanti degli SSRI e meno dei TCA.

Duloxetina è un inibitore del riassorbimento di serotonina e noradrenalina⁷⁰. La duloxetina sembra essere efficace quanto gli SSRI nel trattamento della depressione maggiore con particolari vantaggi nelle forme di depressione anergica, ritardata⁷¹ associata a sintomatologia algica^{72,73}.

La duloxetina non presenta significativi effetti colinergici, antistaminici e alfa₁-adrenergici. Duloxetina viene metabolizzata dal CYP 450 2D6, di cui è anche un moderato inibitore, intermedio tra paroxetina e sertralina. L'emivita di duloxetina è di circa 12,5 ore. L'interruzione improvvisa del farmaco è associata a un profilo di sintomi da sospensione simile a quello osservato con gli

antidepressivi SSRI e SNRI ⁷⁴. Nel complesso duloxetine è ben tollerata ⁷⁵. Gli effetti indesiderati comuni associati a duloxetine sono simili a quelli che insorgono con gli SSRI e includono secchezza delle fauci, mal di testa, nausea, sonnolenza, sudorazione, insonnia e affaticamento ⁷⁶.

Duloxetine non sembra avere effetti significativi sulla pressione sanguigna o su altri parametri cardiovascolari, compreso l'intervallo QTc. La disfunzione sessuale può verificarsi, ma è meno comune rispetto al trattamento con gli SSRI, come la paroxetina ⁷⁷. Una piccola percentuale di pazienti va incontro a un aumento delle transaminasi epatiche. Questo evento avverso solitamente è asintomatico, ma i pazienti con malattia epatica cronica o cirrosi hanno sperimentato livelli elevati di bilirubina, fosfatasi alcalina e transaminasi, e dunque si raccomanda di evitare duloxetine in pazienti che consumano elevate quantità di alcol o che mostrano evidenza di malattia epatica cronica ⁷⁸.

NDRI - Inibitori della noradrenalina/re-uptake della dopamina

Il bupropione è un inibitore della noradrenalina e del re-uptake della dopamina (NDRI) composto di fenetilamina, efficace per il trattamento della depressione maggiore. Il bupropione viene rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale e mostra un'eliminazione bifasica, con un'emivita di eliminazione da 11 a 14 ore. Il bupropione mostra un'efficacia simile agli SSRI nel trattamento dei sintomi depressivi e dell'ansia nella depressione, ed è più efficace degli SSRI nel trattamento della sonnolenza e dell'affaticamento nella depressione ^{81,82}. È stato dimostrato che il bupropione è efficace quanto la venlafaxina (SNRI) nel trattamento di depressione maggiore ⁸³. Un vantaggio del trattamento con bupropione rispetto agli SSRI è il minor rischio di effetti collaterali a lungo termine come le disfunzioni sessuali ^{62,63, 84-90} e l'aumento di peso. L'uso a lungo termine di bupropione (44 settimane) non porta, infatti, a variazioni significative nel peso corporeo rispetto a placebo ⁹¹.

Il trattamento con bupropione è, inoltre, associato a una minore incidenza di effetti

collaterali gastrointestinali (nausea e diarrea) e sedazione rispetto a gli SSRI ^{81,83,88,89}.

Il bupropione non ha proprietà anticolinergiche e non causa ipotensione ortostatica che altera la conduzione cardiaca in modo clinicamente significativo. Gli effetti indesiderati comuni comprendono agitazione, insonnia, perdita di peso, secchezza delle fauci, cefalea, costipazione e tremore, anoressia, nausea e insonnia.

L'evento avverso più clinicamente rilevante è il rischio di abbassamento della soglia epilettogena. Con la formulazione a rilascio immediato il tasso è pari allo 0,4% (4 su 1.000) con dosi fino a 450 mg/die, mentre con bupropione a rilascio prolungato la percentuale è dello 0,1% (1 su 1.000) con dosi fino a 300 mg/die ⁹². I pazienti devono essere trattati con bupropione con estrema cautela se predisposti a epilessia. Inoltre, il bupropione può indurre convulsioni in pazienti con bulimia nervosa, storia clinica di trauma cranico e squilibrio elettrolitico, dovrebbe quindi essere evitato in questi pazienti. Il sovradosaggio è raramente fatale, sebbene in overdose si siano verificate convulsioni, aritmie e morte. Non esiste una sindrome da astinenza associata alla brusca interruzione del bupropione.

SARI - Serotonina con antagonisti del recettore/agonisti

Trazodone

Sebbene gli antagonisti del recettore della serotonina trazodone e nefazodone abbiano dimostrato un'efficacia comparabile agli SSRI nel trattamento della depressione ⁹³, questi farmaci vengono usati molto raramente in monoterapia nella depressione. Il trazodone viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, e raggiunge livelli di picco nell'arco di 1 o 2 ore. Ha un'emivita di eliminazione relativamente breve, da 3 a 9 ore, ed è escreto principalmente nelle urine (75%).

Il trazodone a basso dosaggio (da 25 a 150 mg) è comunemente usato nel trattamento dell'insonnia secondaria all'uso degli antidepressivi ⁹⁴, strategia che può anche comportare un miglioramento dei sintomi depressivi ⁹⁵.

Gli effetti indesiderati più comuni del trazodone sono sedazione, ipotensione ortostati-

ca e cefalea, secchezza delle fauci, nausea e vertigini; l'ortostasi è molto più comune rispetto al nefazodone, con segnalazioni di sincope ⁹⁶. L'aumento di peso e la disfunzione sessuale sono rari. Il trazodone è privo delle proprietà chinidiniche degli antidepressivi ciclici ma, in rari casi, è stato associato ad aritmie cardiache, che possono essere correlate alla sua capacità di inibire i canali del potassio. Pertanto, il trazodone deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia cardiaca nota.

Un raro, ma grave, effetto collaterale del trazodone è il priapismo (sia del pene che del clitoride) ^{97,98} che richiede cure mediche immediate. Il priapismo si verifica in circa 1 su 6.000 pazienti maschi che assumono trazodone; questo effetto di solito si verifica entro il primo mese di trattamento ⁹⁷ ed è stato attribuito alle proprietà di blocco dell'alfa-adrenocettore del trazodone che interferisce con il controllo simpatico della detumescenza del pene ⁹⁹.

Sono stati segnalati rari casi di epatotossicità associati all'uso di trazodone ¹⁰⁰, e casi fatali di sovradosaggio ¹⁰¹. In una review, il trazodone ha riportato uno dei più bassi rischi epilettici rispetto a tutti gli antidepressivi esaminati ¹⁰². In caso di sovradosaggio è raramente fatale e la sedazione con l'ipotensione sono gli effetti avversi più comuni. Non esiste una sindrome da sospensione.

NaSSA - Alfa2-adrenergici antagonisti dei recettori

La mirtazapina mostra un'efficacia comparabile agli SSRI ¹⁰³ e alla venlafaxina ^{104,105} nel trattamento della depressione maggiore. La mirtazapina ha una cinetica lineare in un intervallo di dose compreso tra 15 e 80 mg e la sua emivita di eliminazione varia da 20 a 40 ore, in linea con il tempo necessario a raggiungere lo stato stazionario (da 4 a 6 giorni). La biotrasformazione è principalmente mediata dagli isoenzimi CYP 2D6 e CYP 3A4.

Il farmaco è più efficace a dosi da 30 a 45 mg (sebbene nei casi refrattari sia stato usato 60 mg/die), di solito somministrato in un'unica dose alla sera. Mirtazapina è maggiormente associata a sedazione e aumento di peso rispetto agli SSRI, a causa del blocco del recettore per l'istamina ¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. L'uso diffuso di mirtazapina come agente

di prima linea nella depressione è stato principalmente limitato da questi effetti collaterali ¹¹⁰. La sedazione può essere meno prevalente con dosi elevate (≥ 30 mg/die). L'aumento di peso è l'effetto collaterale a lungo termine più comune ed è accompagnato da un aumento dei lipidi in circa il 15% dei soggetti. Altri effetti indesiderati comuni comprendono vertigini, secchezza delle fauci, stitichezza e ipotensione ortostatica. A causa del blocco dei recettori 5-HT₂ e 5-HT₃, la mirtazapina è associata a un rischio minore di cefalea e nausea ed a un effetto antiemetico ^{106-108,111,112} rispetto agli SSRI. Il trattamento con mirtazapina è, inoltre, associato a una minore incidenza di disfunzioni sessuali rispetto ai SSRI ^{63,107} e lo *switch* a mirtazapina può alleviare le disfunzioni sessuali indotte da SSRI nei remittenti SSRI ¹¹³.

La mirtazapina vanta effetti cardiovascolari minimi, assenza di sintomi da sospensione e un basso tasso di mortalità in caso di sovradosaggio.

TCA - Antidepressivi triciclici e correlati ciclici

In generale, gli effetti collaterali dei TCA e dei relativi antidepressivi ciclici sono più difficili da tollerare per i pazienti rispetto agli effetti collaterali dei nuovi farmaci e sono probabilmente alla base dei tassi di abbandono più elevati rispetto a quelli degli SSRI ¹¹⁴.

Complessivamente, i TCA amminici secondari (desipramina, nortriptilina) tendono a causare meno effetti anticolinergici, antistaminici e anti-alfa, rispetto ai TCA delle ammine terziarie (amitriptilina, imipramina). Gli effetti collaterali anticolinergici dei TCA tipicamente includono: secchezza delle fauci, visione offuscata, stitichezza, ritenzione urinaria, tachicardia, confusione, disfunzioni sessuali. Infine, a causa di questi effetti dovrebbero essere evitati nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, ipertrofia prostatica e/o demenza con stati confusionali acuti ¹¹⁵.

Anche se si riscontra una minore probabilità cadute o fratture, il potenziale sedativo di vari antidepressivi TCA è da prendere in seria considerazione anche nei pazienti depressi più giovani, poiché questo effetto può aumentare il rischio

di mortalità per incidente automobilistico. Infatti, in una recente revisione ¹¹⁶, sedativi antidepressivi (dotiepina, amitriptilina, imipramina, doxepina e mianserina) sono risultati interferenti alla guida su un test su strada paragonabile alle alterazioni riscontrate nei conducenti con un livello di alcol nel sangue di 0,8 mg/ml, mentre gli antidepressivi non sedativi (moclobemide, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina e nefazodone) non hanno mostrato di influenzare negativamente le prestazioni di guida.

Sedazione, ipotensione ortostatica e gli effetti anticolinergici sono eventi avversi che si verificano più frequentemente con i TCA ammine terziarie, come amitriptilina, doxepina, clomipramina e imipramina, rispetto ai TCA ammine secondarie, ad esempio nortriptilina, desipramina e protriptilina ¹¹⁵.

Gli effetti collaterali antistaminici sono correlati al blocco del recettore H₁ istaminergico e tipicamente includono aumento dell'appetito, aumento di peso, sedazione e affaticamento. L'aumento di peso con TCA può essere notevole, con una media di 0,5-1,5 kg al mese ¹¹⁷. Di conseguenza, i TCA possono complicare la gestione del diabete e peggiorare il controllo glicemico e dovrebbero essere evitati laddove possibile nei diabetici ¹¹⁸. I TCA possono anche dare iperlipidemia, complicando così il loro uso a lungo termine nei pazienti con iperlipidemia ¹¹⁹. La xerostomia secondaria agli effetti anticolinergici e antistaminici può anche aumentare il rischio di patologie orali, in particolare di carie dentaria ¹²⁰. I TCA possono dare luogo a problemi cardiaci e a variazioni elettrocardiografiche, soprattutto in soggetti sensibili, in cui l'uso deve essere evitato. I TCA sono, infatti, strutturalmente simili agli antiaritmici di classe I, che sono in realtà pro-aritmici in circa il 10% della popolazione. Inoltre, i TCA sono stati associati a un aumento del rischio di infarto miocardico rispetto agli SSRI ¹¹⁵. Quando i TCA sono utilizzati in associazione a con altri agenti serotoninergici, soprattutto i IMAO, possono dare luogo a sindrome serotoninergica, che comprende sintomi come confusione, agitazione, eccitabilità neuromuscolare (anche convulsioni). I TCA possono anche causare sudorazione eccessiva ¹¹⁵. A causa dell'inibizione dei canali del sodio e dei recettori colinergici, i TCA comportano anche il rischio di convulsioni. La mapro-

tilina e la clomipramina sono considerati i TCA con il maggior rischio di convulsioni ¹²¹. Questo rischio combinato di convulsioni e aritmie rende i TCA meno sicuri durante il sovradosaggio ²⁸.

La disfunzione sessuale è stata descritta con i triciclici, ma sembra essere meno comune rispetto agli SSRI. Questo effetto collaterale sembra essere associato ai composti perlopiù ad azione serotoninergica, come la clomipramina.

Il sovradosaggio da TCA è spesso letale, con la morte che si verifica più spesso per via degli effetti cardiovascolari ¹¹⁵. La sindrome da sospensione si può manifestare con malessere, nausea, dolori muscolari, brividi, diaforesi e ansia) in seguito all'interruzione brusca del TCA ¹¹⁵.

IMAO - Inibitori della monoamino ossidasi

Gli effetti collaterali degli IMAO irreversibili non sono generalmente più gravi o più frequenti rispetto agli altri farmaci antidepressivi e comprendono vertigini, ipotensione ortostatica, cefalea, secchezza delle fauci, stitichezza, nausea, visione offuscata, edema periferico, problemi di memoria, sincope, disturbi urinari, debolezza, insonnia, agitazione, sedazione e contrazioni miocloniche.

Nella terapia di mantenimento possono insorgere disfunzione sessuale, aumento di peso, edema, crampi muscolari, desiderio di carboidrati, carenza di piridossina. Stitichezza o ritenzione urinaria sono più frequenti nel paziente anziano.

Restrizioni dietetiche e interazioni farmacologiche

Come discusso in precedenza, il trattamento con IMAO comporta un rischio di crisi ipertensiva. Per minimizzare tale rischio, i pazienti devono attenersi a un regime dietetico rigoroso che esclude alimenti e bevande con un alto contenuto di ammine, inclusi tutti i formaggi stagionati; panna acida; yogurt; carni fermentate o essiccate; frattaglie; fave e baccelli (lima, lenticchie, nevi); lievito; crauti; salsa di soia e prodotti a base di soia; banane troppo mature e avocado; melanzana; spinaci; pesce in salamoia, essiccato o salato; caviale; uova di pesce; e alimenti contenenti glutammato monoso-

dico. I pazienti dovrebbero, inoltre, evitare il consumo di bevande contenenti caffeina e la maggior parte delle bevande alcoliche, in particolare birra e vino rosso, ma anche alcuni vini bianchi ed altri (sherry, vermouth). La lista dei cibi vietati ai pazienti che assumono IMAO non si limita a agli alimenti e bevande citate sopra, per cui è opportuno documentarsi in modo approfondito prima di prescrivere uno di questi farmaci. Gli IMAO sono estremamente pericolosi in caso di sovradosaggio. Le manifestazioni di tossicità possono insorgere lentamente, spesso nell'arco di 12 ore e raggiungono il massimo a 24 ore. I pazienti con sospetto sovradosaggio dovrebbero essere ricoverati per un'attenta osservazione. La morte può verificarsi precocemente a causa di convulsioni o aritmie, o, in seguito, a causa di asistolia, ipotensione o insufficienza renale. Possono anche verificarsi emolisi e una coagulopatia che contribuiscono al rischio di morbilità e mortalità¹²⁴⁻¹²⁶.

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

Vortioxetina è un antidepressivo approvato circa 3 anni fa in Italia, caratterizzato da una buona tollerabilità in termini di rischio di aumento di peso, disfunzioni sessuali e interazioni con altri farmaci¹²⁷. A differenza degli SSRI che non trattano bene, o a volte addirittura causano, l'appiattimento affettivo e l'anedonia, vortioxetina sembra inoltre efficace anche su queste condizioni^{128,129}. Vortioxetina ha un'attività multimodale, come un antagonista del recettore della serotonina 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, agonista parziale del recettore della serotonina 5-HT_{1B}, agonista del recettore della serotonina 5-HT_{1A} e inibitore del trasportatore della serotonina. Vortioxetina ha dimostrato di aumentare i livelli extracellulari di serotonina, dopamina e norepinefrina nella corteccia prefrontale mediale e nell'ippocampo ventrale^{130,131}. Vortioxetina è metabolizzata primariamente dal CYP 450 2D6. L'emivita terminale di vortioxetina è di circa 66 ore. L'aumento e l'associazione di vortioxetina con altri agenti serotoninergici, triptofano, 5-HT o IMAO possono causare la sindrome serotoninergica. Vortioxetina non ha effetti colinergici, anti-istaminergici e alfa₁-adrenergici significativi. I tassi di disfunzio-

ne sessuale emergente dal trattamento nei gruppi di somministrazione di vortioxetina erano simili a placebo¹³². In uno studio di estensione in aperto di 52 settimane, vortioxetina è risultata associata a un aumento di peso minimo¹³³. In alcuni pazienti con disturbo depressivo maggiore, vortioxetina può esercitare un'azione benefica sul funzionamento cognitivo e dati suggeriscono che vortioxetina possa dare l'ulteriore vantaggio di effetti distintivi pro-cognitivi^{134,135}. Il principale effetto collaterale di vortioxetina sull'inizio del trattamento è la nausea, che si presenta all'incirca allo stesso tasso degli SSRI e degli SNRI, generalmente in circa un quarto o un terzo dei pazienti^{132,136}. Questo effetto collaterale ha portato all'interruzione del trattamento nell'1-4% dei soggetti e sembrava essere dose dipendente¹³⁷. Oltre agli effetti collaterali gastrointestinali, altri effetti indesiderati non erano generalmente marcatamente diversi da quelli riportati nel gruppo placebo. Non ci sono sintomi significativi di interruzione associati alla cessazione improvvisa di vortioxetina, come previsto dalla sua lunga emivita terminale. Non è stato associato a un'aumentata incidenza di insonnia o sonnolenza diurna al di sopra del livello placebo, in contrasto con la venlafaxina, che ha prodotto maggiori tassi di insonnia, e duloxetine, che ha prodotto maggiori tassi di sonnolenza.

Disturbi cognitivi e psicomotori

Uno studio randomizzato controllato suggerisce che vortioxetina (a 10 mg/die nell'arco di 15 giorni) non ha un impatto significativo sulle prestazioni cognitive e psicomotorie nel contesto della guida¹³⁸⁻¹⁴⁰. Anomalie al test epatico sono state osservate in una piccola percentuale di pazienti (meno dell'1%) in terapia a lungo termine con vortioxetina, ma tali aumenti sono generalmente lievi, asintomatici e transitori, e si risolvono nonostante la prosecuzione del trattamento. La disfunzione sessuale è un classico effetto collaterale dei farmaci che inibiscono potentemente il trasportatore 5-HT¹⁴¹. In uno studio, 477 pazienti con disturbo depressivo maggiore che stavano rispondendo a paroxetine, sertralina o citalopram, ma riportavano disfunzione sessuale correlata al trattamento hanno avuto lo switch a vortioxetina o ad escitalopram (dosaggi per entrambi i farmaci: 10 mg/die

o 20 mg/die). Come misurato dalle variazioni del questionario CSFQ-14 (*Changes in Sexual Functioning Questionnaire - 14*), i pazienti trattati con vortioxetina hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto ai pazienti trattati con escitalopram su quattro delle cinque dimensioni e tutte e tre le fasi del funzionamento sessuale valutate dal CSFQ-14. Sebbene la differenza assoluta tra i due gruppi fosse significativa, è importante notare che tre quarti dei pazienti trattati con vortioxetina stavano assumendo il dosaggio più elevato (20 mg/die)¹⁴². Non sono stati osservati effetti significativi sulla pressione sanguigna, sulla frequenza cardiaca e sui parametri ECG in studi pre-commercializzazione a dosi fino a 40 mg/die. Nessun caso di sovradosaggio di vortioxetina è stato riportato in letteratura. Un dosaggio sovraterapeutico di 40 mg/die per 14 giorni non ha prodotto un'elettrocardiografia clinicamente rilevante o cambiamenti emodinamici (cioè un prolungamento del QTc di 5 millisecondi) su volontari sani. Nessun aggiustamento del dosaggio raccomandato sulla base di età, insufficienza epatica renale o lieve. I pazienti anziani, in particolare quelli che assumono diuretici, sono a maggior rischio di sviluppare iponatremia¹⁴³.

Vortioxetina non deve mai essere co-somministrata con un inibitore delle monoamminossidasi (IMAO). Prima che un paziente sia trattato con vortioxetina, deve esserci un periodo *wash-out* di 14 giorni per un IMAO o 2 giorni per la moclobemide (IMAO reversibile). Allo stesso modo, è necessario un periodo di *wash-out* di 14 giorni per vortioxetina prima di iniziare un IMAO. Anche l'uso di IMAO entro 21 giorni dall'interruzione del trattamento con vortioxetina è controindicato. La vortioxetina non è né un inibitore né un induttore di alcun enzima metabolico. Di conseguenza, non altera i livelli di altri farmaci attraverso interferenze metaboliche. Gli inibitori completi del CYP2D6, come la fluoxetine e la paroxetine, così come gli inibitori moderati, come bupropione e duloxetine, raddoppieranno approssimativamente l'esposizione (area sotto la curva) a vortioxetina. Tali interazioni dovrebbero verificarsi principalmente in caso di *switch*. In tali regimi concomitanti, il dosaggio di vortioxetina deve essere dimezzato^{144,145}. I triptani utilizzati nel trattamento

dell'emicrania possono essere meno efficaci in presenza di vortioxetina. Questa classe di agenti agisce principalmente attivando i recettori 5-HT_{1D}, mentre la vortioxetina è un antagonista di tale recettore. Tuttavia, poiché l'affinità di vortioxetina per il recettore 5-HT_{1D} è molto bassa rispetto ad altri sottotipi di recettori 5-HT, l'attività smorzata dei triptani può non verificarsi con dosaggi inferiori di vortioxetina¹⁴⁶. Nonostante un vasto programma clinico, sono stati riportati solo due studi sullo switch a vortioxetina da SSRI e SNRI^{147,148}. Sebbene i pazienti sembrassero tollerare la transizione verso il vortioxetina, nella pratica clinica il processo di sostituzione deve tener presente l'opportunità di evitare una brusca, o troppo rapida, riduzione del dosaggio dell'SSRI o dello SNRI¹⁴⁹. Gli SSRI o gli SNRI vengono eliminati nell'arco di diversi giorni, riducendo così rapidamente l'occupazione dei trasportatori 5-HT, ma le concentrazioni plasmatiche di vortioxetina allo stato stazionario vengono raggiunte solo dopo 2 settimane (per quanto i tempi di risposta non siano risultati superiori a quelli relativi a altri antidepressivi come vortioxetina, agomelatina o duloxetina), producendo un'occupazione di recettori di circa 60% a 10 mg/die e 80% a 20 mg/die. Di conseguenza, per evitare sintomi di interruzione è opportuno un passaggio che non sia troppo rapido. Pertanto, l'implementazione di una strategia graduale di crossover è raccomandata quando si passa da un SSRI o SNRI a vortioxetina. Un'eccezione sarebbe un passaggio dalla fluoxetina, a causa della sua lunga emivita. Tuttavia, poiché la fluoxetina è un inibitore del CYP2D6, il dosaggio iniziale di vortioxetina dovrebbe essere di 5 mg/die, da aumentare gradualmente aumentato man mano che la fluoxetina viene lentamente eliminata.

Rischio suicidario e antidepressivi

Tentativi di suicidio e gesti suicidi si incontrano frequentemente nella pratica psichiatrica e in generale. Gli stessi farmaci psicotropi possono essere il mezzo con cui il tentativo viene compiuto, quando sono presi in overdose. In tutti i casi di sovradosaggio sospetto, si raccomanda vivamente di rivolgersi immediatamente a strutture mediche d'emergenza.

A differenza degli SSRI e di altri agenti più recenti come vortioxetina, gli IMAO, i TCA e i relativi antidepressivi ciclici (maprotilina e amoxapina) sono potenzialmente letali in caso di sovradosaggio. Pertanto, un'attenta valutazione dell'impulsività e del rischio di suicidio influenza non solo la decisione sulla necessità di ricoverare una persona con depressione, ma anche la scelta di un antidepressivo. Per i pazienti potenzialmente suicidi o altamente impulsivi, gli SSRI e gli altri agenti più recenti sarebbero una scelta iniziale migliore di un composto ciclico o di un IMAO.

I pazienti ad alto rischio di suicidio che non possono tollerare questi composti più sicuri o che non rispondono ad essi non devono ricevere grandi quantità o prescrizioni rinnovabili per TCA o IMAO.

La valutazione per il rischio di suicidio deve continuare anche dopo l'inizio del trattamento. Sebbene in alcuni pazienti i pensieri suicidari possano migliorare rapidamente con il trattamento antidepressivo, in altri pazienti i miglioramenti possono essere più lenti. In questi casi, gli effetti collaterali (come agitazione, aumento di energia ed irrequietezza) possono esacerbare i pensieri suicidi prima di una piena risposta terapeutica. Gli interventi più appropriati in questi casi, di solito includono l'ospedalizzazione, il monitoraggio più frequente, con l'aiuto dei familiari, l'interruzione del trattamento iniziale, la rivalutazione della diagnosi e, se opportuno, la prescrizione di un farmaco stabilizzatore come il litio o di un antipsicotico di seconda o terza generazione.

Nel 2004, la FDA chiese ai produttori di quasi tutti i nuovi farmaci antidepressivi di includere nella loro etichettatura una dichiarazione di avvertimento che raccomandasse un'osservazione ravvicinata dei pazienti adulti e pediatrici trattati con questi farmaci per il peggioramento della depressione o l'insorgenza di suicidio. Questo avvertimento si basava sull'analisi dei dati degli studi clinici che confrontavano il rischio relativo di comparsa di ideazione suicidaria su questi farmaci rispetto al placebo dopo l'inizio del trattamento. La differenza era piccola, ma statisticamente significativa. Questa scoperta sottolinea la necessità di buone pratiche, che includono l'educazione dei pazienti (e delle famiglie se il paziente è un bambino) sugli effetti collaterali dei farmaci (compresa

la possibile emersione di pensieri e comportamenti suicidari), un attento monitoraggio (specialmente all'inizio del trattamento) e la disponibilità di un clinico nel caso in cui emerga o peggiori la tendenza suicidaria. Esiste un consenso condiviso relativamente al fatto che i rischi associati alla sospensione del trattamento antidepressivo da parte dei pazienti, compresi i pazienti pediatrici, con depressione grave superano assai spesso i rischi associati al trattamento. Questo tuttavia non esime il curante dalla necessità di monitoraggio e cautela.

Conclusioni

Le percentuali degli effetti collaterali dei farmaci antidepressivi è relativamente elevata ma il rapporto fra rischi e benefici rimane di solito molto favorevole, soprattutto quando l'antidepressivo venga scelto in modo personalizzato alle esigenze del singolo, non solo in termini di efficacia su specifici sintomi ma anche in termini di effetti collaterali che lo specifico paziente possa o voglia rischiare. Sebbene alcuni effetti collaterali siano effetti di classe, altri sono invece specifici per singoli agenti. È difficile prevedere chi subirà effetti collaterali e alcuni effetti collaterali sono idiosincratichi.

Gli antidepressivi triciclici sono di solito associati ad effetti collaterali più fastidiosi (ad es. quelli anticolinergici come bocca secca e stitichezza) e/o più pericolosi, come quelli cardiaci, che li rendono essere pericolosi in caso di sovradosaggio. L'uso degli inibitori delle monoaminossidasi richiede un'educazione sulle limitazioni dietetiche e sulle interazioni farmacologiche. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e altri antidepressivi più recenti sono generalmente ben tollerati e più sicuri in caso di sovradosaggio rispetto agli agenti più vecchi, ma possono comunque causare effetti collaterali clinicamente significativi, come la disfunzione sessuale, l'appiattimento affettivo, l'aumento di peso, o gli effetti dovuti alle loro interazioni con altri farmaci. Alcuni inibitori selettivi del re-uptake della noradrenalina-serotonina sono stati associati ad aumento della pressione sanguigna (ad es. venlafaxina) e disfunzione epatica (ad es. duloxetina). Bupropione è noto per abbassare la soglia convulsiva ed è stato anche associato ad un aumento dei sintomi di panico e insonnia. La mirtazapina è

associata più comunemente a sedazione e aumento di peso. Vortioxetina può dare la nausea come principale effetto collaterale ma è di solito ben tollerata in termini di basso rischio di aumento di peso, appiattimento affettivo, disfunzioni sessuali e interazioni con altri farmaci.

La scelta dell'antidepressivo ottimale non dovrebbe essere casuale. C'è un'arte e una scienza nel scegliere il giusto antidepressivo per un paziente specifico. Sono coinvolti diversi fattori come:

- sintomi con cui la malattia si presenta e comorbilità;
- storia familiare e personale di uso antidepressivo;
- preferenza del paziente (in termini di efficacia ed effetti collaterali);
- genere ed età;
- gravidanza e/o allattamento al seno;
- farmacodinamica e farmacocinetica;
- sicurezza in overdose;
- disponibilità di più formulazioni (ad es. compresse, gocce, soluzione intramuscolare, ecc.).

Un approccio sistematico agli effetti collaterali dei farmaci dovrebbe includere la considerazione della natura, della gravità e della tempistica con cui i sintomi compaiono o si attenuano.

Se il paziente sta assumendo più farmaci e le interazioni tra farmaci sono una preoccupazione, è opportuno scegliere farmaci che abbiano un impatto minimo sul sistema del citocromo P450, come vortioxetina, venlafaxina o mirtazapina. Se il paziente sta assumendo farmaci come warfarin o digitalici, è opportuno indirizzare la scelta verso i farmaci che hanno un legame con poche proteine. Durante la gravidanza, sono opportuni farmaci più sicuri o più testati in questa situazione, come sertralina, evitando farmaci come paroxetina, se possibile. Se il paziente ha un disturbo convulsivo, è opportuno evitare i farmaci con maggiore tendenza a abbassare la soglia convulsiva, come bupropione. Nei pazienti a maggior rischio di sviluppare un disturbo bipolare, è di solito opportuno evitare SNRI o TCA. In coloro a maggiore

rischio suicidario, è opportuno evitare farmaci che sono letali in caso di sovradosaggio, come i TCA.

Nei pazienti particolarmente preoccupati per il rischio di disfunzioni sessuali, conviene di solito prescrivere farmaci a minor rischio di questo effetto collaterale, come bupropione, vortioxetina, o mirtazapina.

Conflitto di interessi

Per il presente lavoro: contributo incondizionato da Lundbeck. Altri contributi: Andrea Fagiolini ha ricevuto grants e/o onorari per relazioni, consulenze o advisory boards da: Allergan, Angelini, Apsen, Boheringer Ingelheim, Doc Generici, FB-Health, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Mylan, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sonofi Aventis, Sunovion, Vifor. Alessandro Cuomo ha ricevuto onorari per relazioni, consulenze o advisory boards da: Angelini, Lundbeck, Otsuka, Janssen e Pfizer.

Per consultare la Bibliografia collegati a: bit.ly/depressionemaggiore_bibliografia

