

# Psicofarmacologia

## Disturbi del tono dell'umore



A.M.I.S.I. Milano – 6 maggio 2017

Dr. Carlo Jamoletti

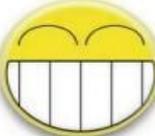


Il termine “antidepressivi” indica un importante gruppo di farmaci molto diversi fra loro, ma che dovrebbero avere in comune la proprietà di curare la depressione. In effetti la depressione è una condizione umana molto complessa, alla cui determinazione concorrono aspetti comportamentali, affettivi, cognitivi, sociali e organici: un po’ troppo per una pillola.

Ciò che fanno questi farmaci è ristabilire un equilibrio nella produzione di alcuni neurotrasmettitori, tra questi sono particolarmente importanti la noradrenalina, la serotonina e la dopamina.

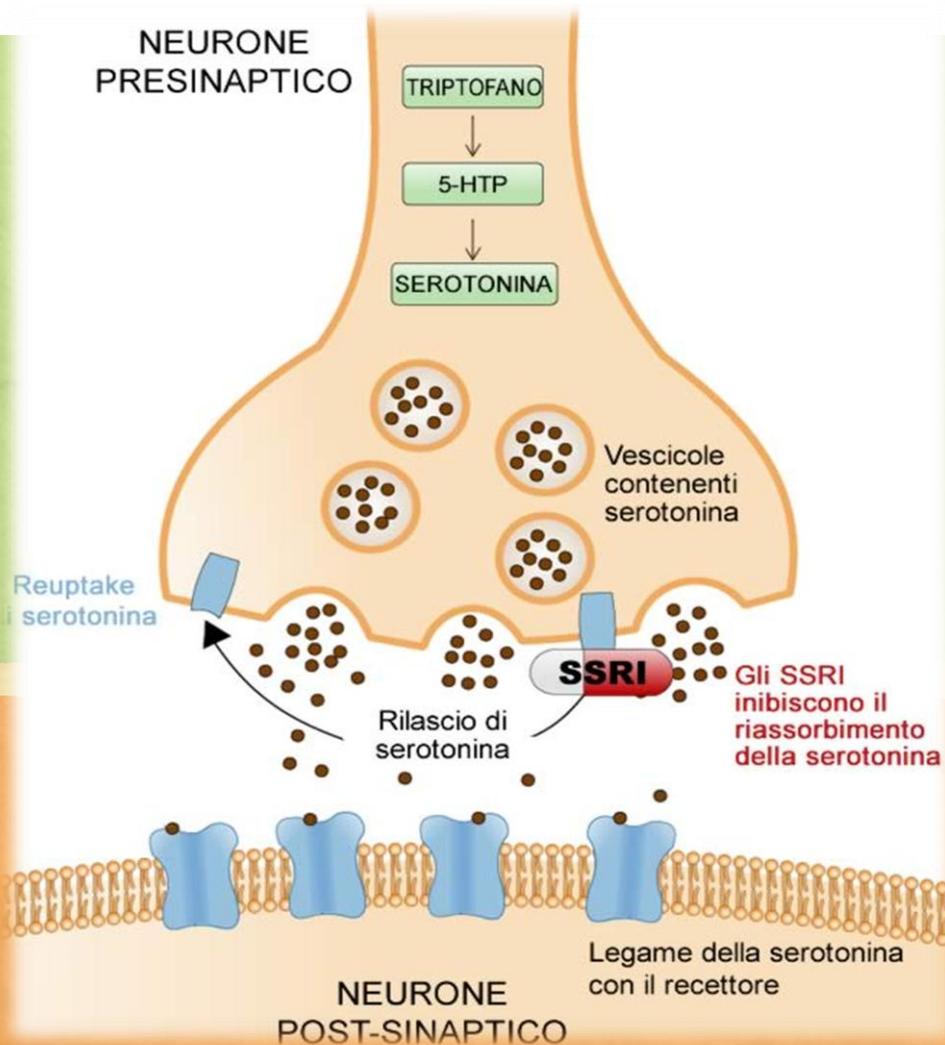
**12x happy**  
**Increase Serotonin**  
By: authenticdiscovery.com.au

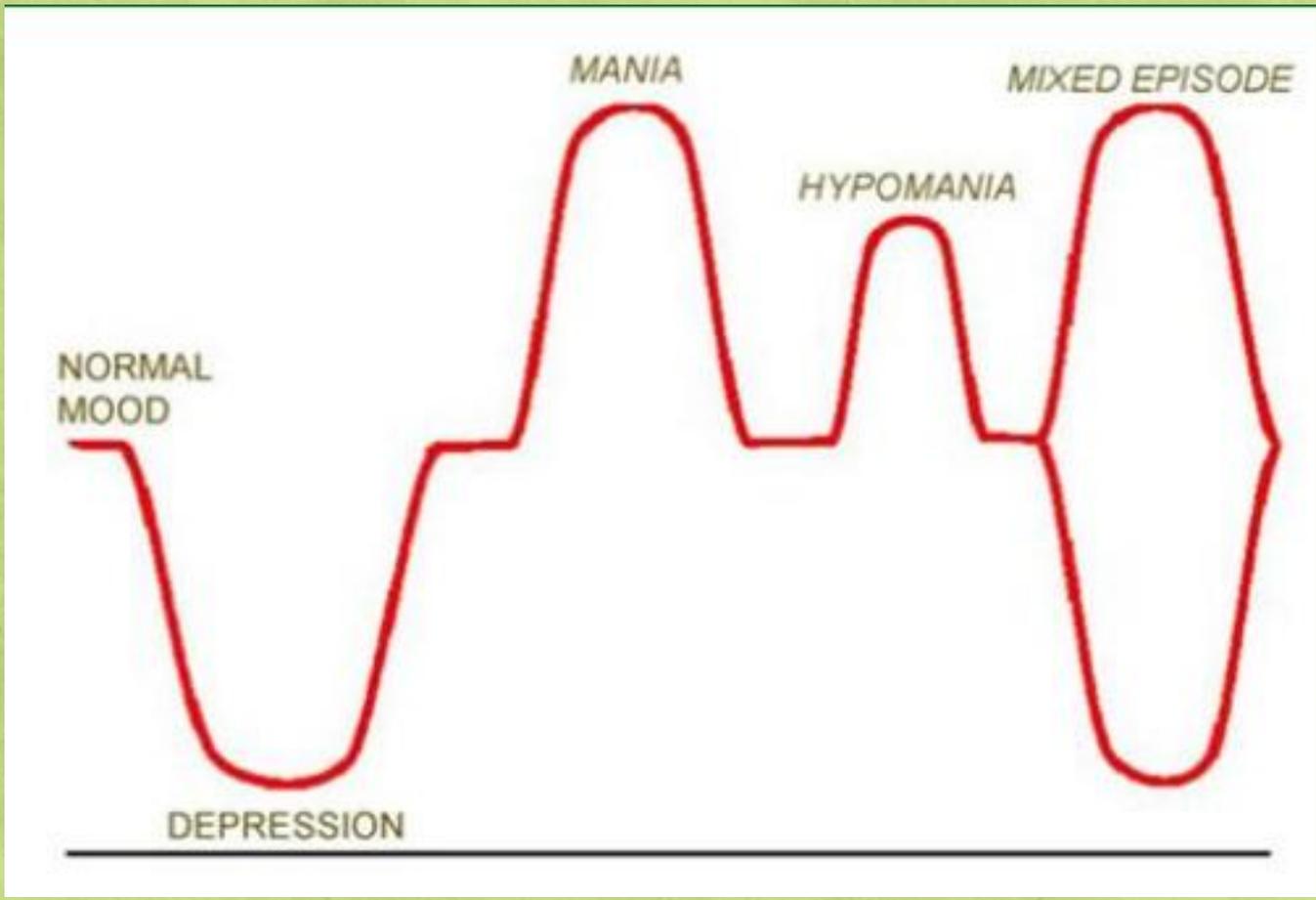
**Dave Sommers**

 Leafy Greens boost Energy	 Walnuts - Omega 3 brain nutrients	 Smiling releases happy hormones	 Banana boosts serotonin	 Spend time in nature
 Epson Salt Calming	 Oats Eases Depression	 Cayenne Peppers Relieves Depression	 Water Hydration More Energy less stress	 Green Smoothie Energy boost, zap!
 Almonds Brain Food-Magnesium	 Walking- clears mind boosts serotonin			



Il riequilibrio di questi neurotrasmettitori, come vedremo, spesso si associa ad una maggiore propensione all'azione, una maggiore apertura sociale e ad una maggiore creatività, Tutto ciò può essere di valido aiuto per uscire da una condizione depressiva.





*La depressione è una patologia dell'umore caratterizzata da un insieme di sintomi cognitivi, comportamentali, somatici ed affettivi che, nel loro insieme, sono in grado di diminuire in maniera da lieve a grave il tono dell'umore, compromettendo il "funzionamento" di una persona, nonché le sue abilità ad adattarsi alla vita sociale"*



In molti casi, il termine “depressione”, più che una realtà clinica ben definita, indica l’aspetto emergente di molte patologie di diversa origine ed eziologia. Nelle cartelle cliniche troviamo, infatti, riferimento a forme di depressione endogena, maniaco depressiva, con rallentamento, con agitazione, involutiva, psicotica. Queste diverse forme richiedono in genere terapie farmacologiche assai differenti.

La depressione, qualunque sia la causa, rappresenta una delle esperienze più dolorose che possa vivere un essere umano. La disponibilità degli antidepressivi (AD) ha consentito di migliorare notevolmente la qualità della vita di milioni di persone.



## **IMAO**

- Inibiscono il catabolismo di serotonina e noradrenalina

## **Antidepressivi triciclici (TCA)**

- Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina

## **SSRI**

- inibitori della ricaptazione di serotonina

## **SNaRI (es. venlafaxina, duloxetina)**

- Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina

## **NaRI (es. reboxetina, atomoxetina)**

- Inibitori della ricaptazione di noradrenalina

## **NaSSA (mianserina, mirtazapina)**

- Antagonisti serotoninergici e noradrenergici

## **Atipici**

- Trazodone, Nefazodone

## **DaRI (bupropione)**

- Inibitori della ricaptazione di dopamina



# PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEGLI ANTIDEPRESSIVI

- Inibizione ricaptazione NA e 5-HT, e antagonismo multi-recettoriale (**TCA**: ad es, amitriptilina, imipramina)
- Inibizione selettiva ricaptazione 5-HT (**SSRI**: escitalopram, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)
- Inibizione selettiva ricaptazione NA (**NARI**: reboxetina)
- Inibizione ricaptazione NA e 5-HT (**SNRI**: venlafaxina, duloxetina)
- Inibizione reversibile delle MAO A - **RIMA**
- Antagonismo 5-HT<sub>2A-C</sub> e alfa<sub>2</sub> adrenergico (**NASSA**: mirtazapina)
- Antagonismo 5-HT<sub>2A</sub> e inibizione ricaptazione 5-HT (**SARI**: trazodone)



Sul ruolo che i neurotrasmettitori hanno sul comportamento si può dire, a grandi linee, che la serotonina controlla l'impulsività, l'ideazione suicidiaria, l'umore, l'appetito, il sonno, le funzioni cognitive e la sessualità. L'alterazione, quindi, dei livelli di serotonina determina disturbi dell'umore, del sonno, dell'alimentazione e dell'interesse sessuale. La noradrenalina e la dopamina controllano principalmente la concentrazione, l'attenzione, l'euforia, l'attività psicomotoria, l'energia, le motivazioni, le funzioni cognitive. La carenza di tali neurotrasmettitori determina quindi riduzione dell'attività psicomotoria e dell'energia psichica, perdita d'interessi, riduzione della capacità lavorativa. Non è, comunque, possibile attribuire un'azione specifica e selettiva ad ogni singolo neurotrasmettitore e il ruolo svolto nell'organismo è la risultante della loro interazione.

Alterazioni temporanee dei mediatori chimici possono essere dovute a fattori costituzionali, ambientali o alla prolungata esposizione a situazioni stressanti.



Sul ruolo che i neurotrasmettitori hanno sul comportamento si può dire, a grandi linee, che la serotonina controlla l'impulsività, l'ideazione suicidiaria, l'umore, l'appetito, il sonno, le funzioni cognitive e la sessualità. L'alterazione, quindi, dei livelli di serotonina determina disturbi dell'umore, del sonno, dell'alimentazione e dell'interesse sessuale. La noradrenalina e la dopamina controllano principalmente la concentrazione, l'attenzione, l'euforia, l'attività psicomotoria, l'energia, le motivazioni, le funzioni cognitive. La carenza di tali neurotrasmettitori determina quindi riduzione dell'attività psicomotoria e dell'energia psichica, perdita d'interessi, riduzione della capacità lavorativa. Non è, comunque, possibile attribuire un'azione specifica e selettiva ad ogni singolo neurotrasmettitore e il ruolo svolto nell'organismo è la risultante della loro interazione.

Alterazioni temporanee dei mediatori chimici possono essere dovute a fattori costituzionali, ambientali o alla prolungata esposizione a situazioni stressanti.





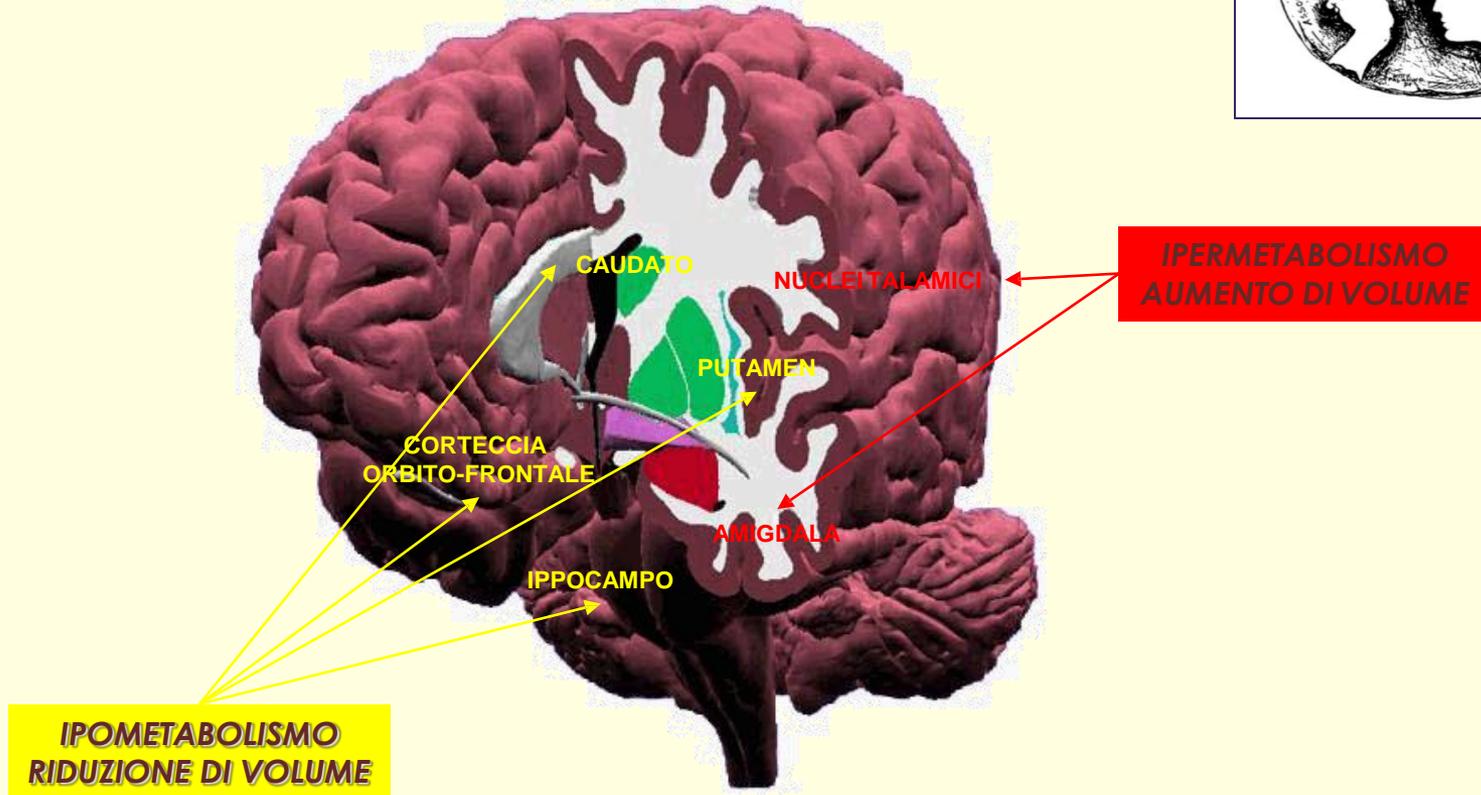
## FISIOPATOLOGIA DELLA DEPRESSIONE

### Neurotrasmettitori coinvolti nella depressione

- A. NORADRENALINA
- B. SEROTONINA
- C. ACETILCOLINA
- D. DOPAMINA
- E. AC. GAMMA-AMINOBUTIRRICO



# DEPRESSIONE AD ESORDIO TARDIVO : CORRELATI NEURORADIOLOGICI



CE Coffey et al. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 7-16  
E Lenze et al. Am J Psychiatry 1999; 156: 1989-1991  
G Rajkowska et al. Biol Psychiatry 1999; 45: 1085-1098  
SM Strakowski et al. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 254-260  
JD Bremner et al. Biol Psychiatry 2002; 51: 273-279  
YI Sheline et al Am J Psychiatry 2003; 160: 1516-18  
GS Alexopoulos. Lancet 2005; 365: 1961-1970

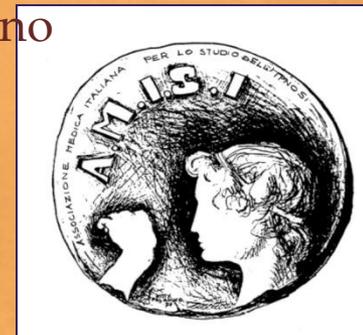
“E’ opportuno riconoscere che, almeno finora, i farmaci antidepressivi non possono essere considerati un successo, ne’ costituire un vanto, per la farmacologia: sono stati scoperti per caso, il loro preciso meccanismo d’azione non e’ ancora stato definitivamente chiarito, ed anche quelli delle ultime generazioni sono stati sviluppati non sulla base di una qualche idea finalmente innovativa, ma sempre e ancora lavorando intorno ad una ipotesi che – anche se profondamente rielaborata – e’ sempre stata considerata tutt’altro che pienamente soddisfacente”

**Da “Trattato di Farmacologia”, Ed. Idelson-Gnocchi**



# LA SCOPERTA DEGLI ANTIDEPRESSIVI *IMAO*

Nel settembre del 1944 la Germania produsse l'idrazina da usare come propellente per i razzi V2. Alla fine della guerra questa sostanza era disponibile in grandi quantità a basso prezzo. Essa è fumante caustica, velenosissima ed esplosiva, non è facile da maneggiare. Si trasforma in un inibitore delle IMAO se un singolo gruppo metilico è sostituito da un atomo di idrogeno. Da essa furono sintetizzati una serie di derivati, l'isoniazide e l'iproniazide. Fu infatti all'inizio tentato il loro impiego nella cura della tubercolosi, malattia ancora molto diffusa a quel tempo. In quell'epoca tutte le sostanze sintetizzate dalle case farmaceutiche venivano sperimentate sul bacillo della tubercolosi. Nel 1951 i primi risultati, nei laboratori della Hoffman-La Roche del New Jersey, furono incoraggianti perché i due farmaci si rivelarono essere due potenti antitubercolari.



## LA SCOPERTA DEGLI ANTIDEPRESSIVI *IMAO*

Fu subito notato che dopo la somministrazione dell'iproniazide il tono dell'umore dei pazienti affetti da tbc diventava ottimo se non euforico. La notizia ebbe grande risonanza nella stampa mondiale dove si parlava di pazienti che "ballavano sui muri anche se avevano dei buchi nei polmoni".

Tuttavia l'euforia così come l'ipomania non avevano fatto pensare a nessuno che l'iproniazide potesse essere un antidepressivo.

In genere questi segni clinici erano considerati come effetti collaterali dell'iproniazide e il farmaco rischiò di essere ritirato dal mercato se non fosse stato per un leggero vantaggio dell'iproniazide sull'isoniazide nella cura della tubercolosi ossea. Benché si furono fatti alcuni tentativi di utilizzare questi "effetti collaterali" euforizzanti, questi avvenivano su pazienti debilitati e non nella depressione vera e propria.



## LA SCOPERTA DEGLI ANTIDEPRESSIVI *IMAO*

Fu l'intuito clinico di Nathan Kline che, insieme a Saunders e Loomer, nel 1958, individuò le proprietà antidepressive degli IMAO. Kline pensava che poiché la reserpina calmava gli schizofrenici agitati, cioè abbassa il tono emozionale, bisognava cercare una sostanza che lo sollevasse: un "energizzante psichico" come infatti egli definì l'iproniazide. L'idea di energia psichica era un concetto freudiano ed è interessante, fa notare ironicamente Sandler [1990], che uno psichiatra biologicamente orientato come Kline, trovasse ancora necessario, nel 1958, fare delle "genuflessioni alla psicoanalisi".



# LA SCOPERTA DEGLI ANTIDEPRESSIVI *IMAO*

Il successo commerciale dell'iprozianide fu immenso e durò cinque anni, fino a quando ci si preoccupò per i suoi effetti epatotossici e per la possibilità di crisi ipertensive. L'iprozianide venne ritirata dal commercio e si ricercarono altre sostanze meno tossiche: fu così che la tranilcipromina e la fenelzina divennero gli IMAO più usati nella terapia della depressione. In seguito, grazie all'intuito clinico di Blackwell, si scoprì che le crisi ipertensive erano causate dall'ingestione di cibi contenenti tiramina, la cosiddetta "reazione al formaggio". Il rispetto di alcune restrizioni dietetiche rese l'uso degli IMAO molto più sicuro. La sintesi successiva di IMAO del tipo B, che hanno scarse interazioni con la tiramina, ha reso questi farmaci ancora più maneggevoli.



# FARMACI ANTI MAO (IMAO)

Le MonoAminiOssidasi (MAO) sono degli enzimi che provvedono ad inattivare, per ossidazione, le monoamine. Molti neurotrasmettitori sono chimicamente delle monoamine. Gli inibitori delle MAO (detti IMAO o antiMAO) sono, perciò, farmaci capaci di bloccare la distruzione di quei neurotrasmettitori, generalmente stimolanti, normalmente prodotti nel nostro cervello. I prodotti antiMAO inibiscono quindi un inibitore, cioè stimolano.

Al momento attuale sono considerati di seconda scelta; vi sono, tuttavia, pazienti che, non rispondendo ad altri farmaci, possono trarre giovamento da una terapia con antiMAO.



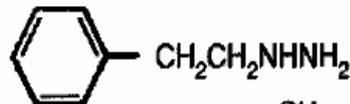
Gli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) di prima generazione inibiscono in maniera aspecifica e irreversibile le MAO, cioè i sistemi enzimatici deputati al catabolismo delle amine neurotrasmettitorie, aumentandone di conseguenza la concentrazione intracellulare. Ne esistono due forme enzimatiche: le MAO-A, che metabolizza prevalentemente la NA e la 5HT, e la MAO-B, che metabolizza principalmente la DA. In Italia è presente sul mercato soltanto un IMAO, la tranilcipromina, in associazione con un neurolettico, trifluoperazina, col nome di Parmodalin.

Nonostante la loro efficacia gli IMAO sono utilizzati raramente a causa delle interazioni tossiche con molti cibi contenenti tiramina e farmaci: la co-somministrazione può portare a grave ipertensione, accidenti cerebrovascolari, edema polmonare, aritmie atriali e ventricolari e cefalea (13). Gli IMAO sono controindicati nei pazienti con feocromocitoma, infarti congestizi e disturbi epatici.

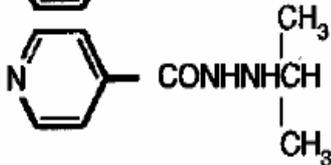
Più recentemente sono stati sintetizzati IMAO che vengono denominati RIMA (Reversible Inhibitors Monoaminoxidase-A) in base al fatto che inibiscono selettivamente le MAO-A con un'azione della durata di poche ore (2-8 ore). Pertanto i RIMA sono farmaci praticamente privi degli effetti indesiderati tipici degli IMAO classici, in quanto la tiramina sia di origine endogena che alimentare può essere metabolizzata dalle MAO-B, e non prevedono tutte quelle restrizioni alimentari e farmacologiche necessarie invece per l'utilizzo degli IMAO di prima generazione. L'unico RIMA presenti in commercio in Italia sono è la moclobemide (Aurorix Umoril). Purtroppo l'azione antidepressiva, nonostante le favorevoli premesse, non sembra essere paragonabile a quella degli IMAO classici.

## Idrazine

Fenelzina

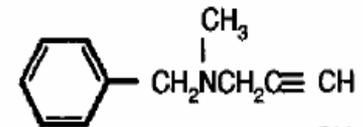


Iproniazide

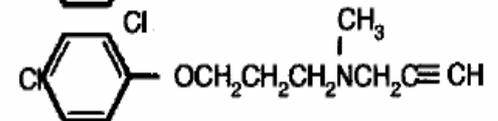


## Propargilamine

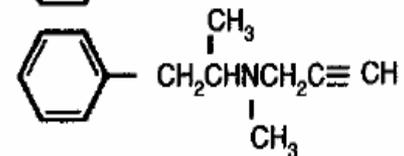
Pargilina



Clorgilina

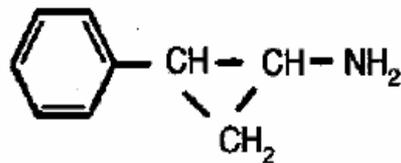


Selegilina



## Ciclopropilamine

Tranilcipromina



## Inibitore reversibile

Moclobemide



Anche se potenzialmente pericolosi, questi farmaci possono essere usati senza problemi seguendo rigorose restrizioni dietetiche

**IMAO utili per trattamento depressione refrattaria a TCA o SSRI**

**IMAO utili per trattamento depressione atipica, distimia, depressione bipolare**

# Inibitori delle Monoaminossidasi (IMAO)

## IMAO non selettivi irreversibili

Fenelzina

“cheese reacion”

Iproniazide

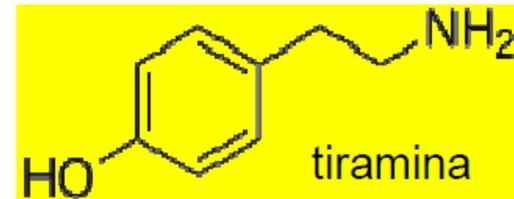
Isocarbossiazide

Tranilcipromina

Clorgilina



Ripristino funzionalità  
MAO dopo 2 settimane



## IMAO-B selettivi irreversibili

Selegilina

Nessuna interazione

## RIMA: IMAO-A selettivi reversibili

Brofaromina

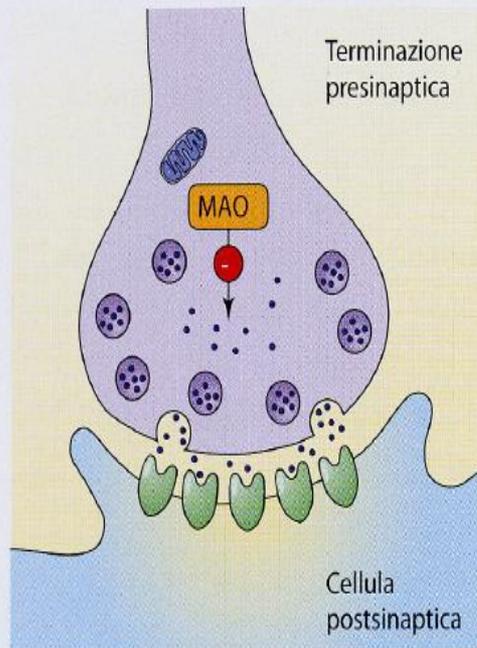
Spiazzati da tiramina

Moclobemide

Toloxatone

**a**

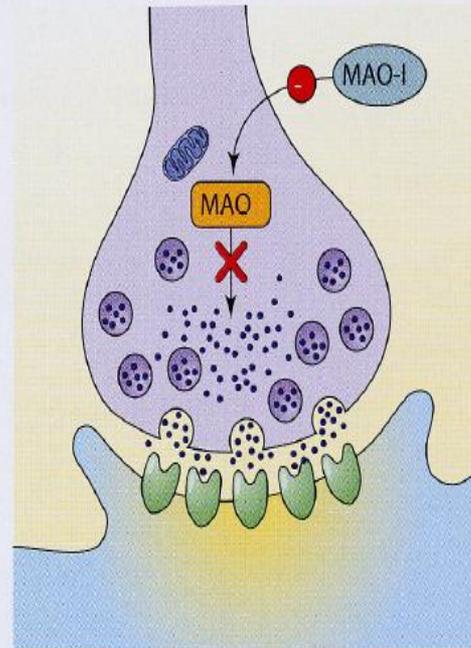
La MAO normalmente regola la quantità di neurotrasmettitore nella terminazione presinaptica



Normali effetti postsinaptici

**b**

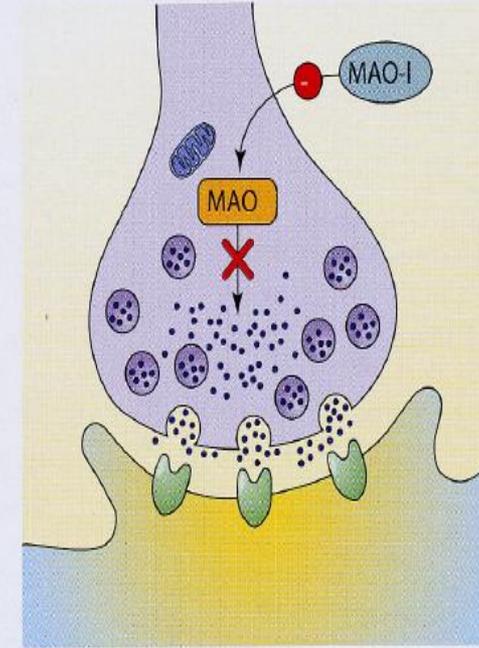
L'inibizione della MAO aumenta la quantità di neurotrasmettitore disponibile per il rilascio



Effetti dell'aumento acuto delle amine

**c**

Dopo due settimane o più di inibizione della MAO, i livelli del neurotrasmettitore sono ancora alti ma si verificano cambiamenti postsinaptici



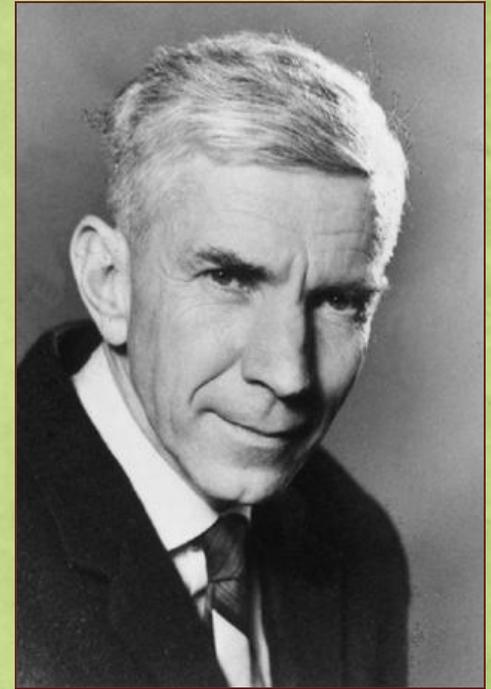
Riduzione dei recettori e successiva sovraregolazione dei secondi messaggeri

**Figura 16.7 Effetti acuti e a lungo termine dei MAO-I sulla funzione sinaptica** **a**, La MAO presinaptica degrada le molecole di neurotrasmettitore che non sono contenute nelle vescicole, mantenendo "normali" i livelli di amine. **b**, I MAO-I inibiscono questo enzima provocando un aumento di disponibilità del neurotrasmettitore per il rilascio, determinando così un aumento della sua azione sui recettori. **c**, Dopo un tempo variabile da 10 giorni a 2 settimane di trattamento con un antidepressivo, la quantità di neurotrasmettitore nella sinapsi è ancora elevata, ma si è verificato un adattamento nervoso, caratterizzato dalla sottoregolazione dei recettori delle amine e dalla sovraregolazione del sistema di secondo messaggero dell'adenosina monofosfato ciclico (cAMP). Anche gli altri farmaci antidepressivi provocano simili cambiamenti adattativi dei neuroni.

## *Antidepressivi triciclici*

Verso la fine degli anni '40 la casa farmaceutica Geigy sintetizzò un certo numero di sostanze analoghe alla promazina. Lo scopo era quello di identificare dei nuovi antistaminici. Molti vennero accantonati a causa del loro scarso effetto terapeutico.

Agli inizi degli anni '50 lo psichiatra svizzero Ronald Kuhn [1957] sperimentò uno di questi analoghi, conosciuto come G-22150, e trovò che aveva alcune attività "antipsicotiche" particolari. Dopo aver sperimentato anche la clorpromazina Kuhn chiese alla Geigy di sottoporre il G-22150 a ulteriori test clinici. Trovò così conferma che il G-22150 aveva delle ovvie proprietà psicoattive che chiaramente non erano le stesse di quelle della clorpromazina. Tuttavia il suo uso su vasta scala non avvenne a causa degli effetti collaterali. Kuhn decise quindi di sperimentare un altro analogo, il G-22355, in vari disturbi mentali. All'inizio del 1956 decise di provare il suo effetto terapeutico in un gruppo di pazienti con depressione endogena. Nel settembre del 1957 presentò i suoi risultati al secondo Congresso Internazionale di Psichiatria tenutosi a Zurigo.



## *Antidepressivi triciclici*

Nessuno dei pochi astanti, una dozzina, realizzò l'importanza storica per la terapia psichiatrica della scoperta di Kuhn. La sostanza venne denominata imipramina. La sua diffusione fu rapida e vastissima. Lo studio del meccanismo di azione dell'imipramina, insieme a quello della reserpina e degli IMAO fu determinante per la ricerca di una patofisiologia dei neurotrasmettitori cerebrali nella genesi della depressione endogena.



## *Antidepressivi triciclici*

Se ne dedusse che gli antidepressivi triciclici aumentano il livello cerebrale delle monoamine e fu proposta l'*ipotesi catecolaminica della depressione*. Il "test alla reserpina" divenne il metodo più diffuso per lo screening di nuovi antidepressivi. L'utilità di questo test è indubbia, ma è chiaro che la sua applicazione dogmatica, in base alla teoria catecolaminica, ha rischiato di impedire la scoperta di nuovi farmaci antidepressivi che risultassero negativi al test della reserpina. Gli studi di Axelrod sul meccanismo d'azione dell'imipramina che causa l'inibizione della ricaptazione delle monoamine da parte della presinapsi, ha rappresentato per molto tempo il modello teorico sperimentale per lo screening preclinico degli antidepressivi. Il modello della reserpina è in seguito decaduto e la teoria catecolaminica, essenzialmente quantitativa, è stata sostituita con quella del malfunzionamento recettoriale basata sul principio della "down regulation".



# ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

La fondamentale caratteristica farmacologica dei triciclici (ATC) è quella di bloccare le pompe di ricaptazione della noradrenalina e della serotonina (e in minor grado della dopamina), meccanismo che determina le azioni terapeutiche di questi farmaci. Presentano, tuttavia, altre tre azioni farmacologiche:

blocco dei recettori colinergici

blocco dei recettori H1 istaminergici

blocco dei recettori alfa1 adrenergici

che sono ritenuti responsabili degli effetti collaterali.



# ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Gli effetti anticolinergici (secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, visione offuscata) l'aumento di peso e la sedazione (da blocco istaminergico), l'ipotensione ortostatica e la sensazione di capogiro (da blocco alfa 1 adrenergico), sono particolarmente accentuati con le amine terziarie che includono l'amitriptilina, clomipramina, imipramina e trimipramina, rispetto ai composti demetilati (amine secondarie: nortriptilina e desipramina) che prevedono un più benigno profilo con meno effetti collaterali per la minore potenza nel blocco dei tre recettori implicati.

Comune a tutti i triciclici è l'induzione del rallentamento della conduzione cardiaca atrioventricolare che si manifesta con un aumento degli intervalli PR e QRS. In sovradosaggio gli ATC sono tossici e possono essere letali; dovrebbero pertanto essere evitati nei pazienti a rischio suicidario



# SNRI

La venlafaxina condivide con i triciclici la capacità di bloccare la ricaptazione della serotonina e noradrenalina (e in minor grado della dopamina) ma senza bloccare i recettori colinergici, adrenergici, istaminergici con conseguente assenza degli effetti collaterali a loro correlati. Il suo utilizzo è indicato nelle depressioni gravi, che non hanno risposto ad altri farmaci, anche se per la sua sicurezza e rapidità di azione il suo impiego si sta rapidamente estendendo anche come farmaco di primo impiego. Gli effetti collaterali più frequenti comprendono nausea, sonnolenza, sudorazione e nervosismo. Rispetto agli SSRI (principalmente fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina) la venlafaxina produce una minore interferenza con il citocromo P450 con conseguente minore rischio di interazioni farmacocinetiche. Tuttavia, in una piccola percentuale di casi, può indurre un aumento della pressione arteriosa che è dose dipendente e si verifica in una piccola percentuale di casi



# Antagonisti 5HT<sub>2</sub> e inibitori della ricaptazione della serotonina (SARI)

Il trazodone, che costituisce il prototipo di questo gruppo, blocca i recettori alfa 1 e in misura minore i recettori istaminergici H<sub>1</sub>. Il profilo del nefazodone, un derivato del trazodone, è molto simile. I SARI a differenza dei serotoninergici non dimostrano proprietà attivanti (agitazione, ansia, acatisia) o disfunzioni sessuali, presentano invece effetti sedativi che li rendono utili per il trattamento dell'agitazione e dell'ostilità nell'anziano e dell'insonnia associata a depressione (11). Gli effetti collaterali più svantaggiosi sono: sedazione eccessiva, ipotensione posturale e molto più raramente priapismo. Il trazodone può essere somministrato in dose unica serale (ed in questo caso può anche avere un effetto ipnoinducente e prolungare il sonno) e non determina interazioni farmacocinetiche di rilievo, se si escludono aumentati livelli ematici di digossina e fenitoina in co-somministrazione.



# Antagonisti alfa2 e 5HT2

La mianserina e la mirtazapina rappresentano questa classe di farmaci il cui meccanismo d'azione è il blocco dei recettori alfa2 adrenergici e postsinaptici 5HT2 che determina il rilascio della noradrenalina nelle sinapsi. La mirtazapina, a differenza della mianserina, non esercita un'azione di rilievo sui recettori alfa1.

I vantaggi risiedono nell'assenza di interferenza con il citocromo P450 e nei minimi effetti anticolinergici; gli svantaggi sono rappresentati dalla sedazione diurna indesiderata (conseguenza del forte blocco istaminergico H1), dalla sensazione di affaticamento, dall'aumento dell'appetito e del peso corporeo e, raramente, da gravi discrasie ematiche a carico dei leucociti (un caso per mille nel caso della mirtazapina).



# Inibitori della ricaptazione della noradrenalina (NRI)

Questa classe comprende quei composti il cui meccanismo d'azione è quello di bloccare la ricaptazione della noradrenalina senza bloccare significativamente la ricaptazione della serotonina (e della dopamina). Oltre alla reboxetina (di più recente commercializzazione) appartengono a questa classe la desipramina e la maprotilina. La desipramina e maprotilina condividono con i triciclici il generale profilo d'azione terapeutica. La reboxetina blocca selettivamente la ricaptazione della noradrenalina con una potenza simile a quella di alcuni triciclici ma, a differenza di questi ultimi, con effetti scarsi o nulli sui recettori adrenergici, colinergici e istaminergici. Gli effetti collaterali della reboxetina comprendono gli effetti adrenergici di stimolazione con insonnia, sudorazione, tachicardia, secchezza delle fauci, stipsi e ritenzione urinaria. Sono stati riferiti anche impotenza sessuale e ipotensione ortostatica.



# Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

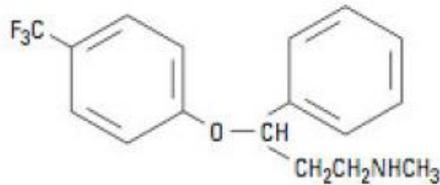
Negli anni '90 i farmaci di scelta per il trattamento del Disturbo Depressivo Maggiore sono stati gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o SSRI (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e più recentemente citalopram) per il loro favorevole profilo di sicurezza e la semplicità di somministrazione.

Non sono letali in overdose e conducono meno facilmente al drop-out a causa delle reazioni avverse. Tutti i composti, ma particolarmente la fluoxetina, possono indurre agitazione e acatisia. Altre reazioni avverse frequenti comprendono nausea (maggiormente con la fluvoxamina) che tende a diminuire dopo la prima settimana con il sopraggiungere del fenomeno della tolleranza, sedazione e tremore (maggiormente con la fluvoxamina e la paroxetina). Sono anche possibili altri effetti neuro-vegetativi quali sudorazioni e diarrea. Inoltre è frequente una disfunzione sessuale: cioè, prevalentemente anorgasmia nelle donne e ritardo nell'eiaculazione e disfunzioni dell'erezione nei maschi. ma anche disfunzioni della erezione.

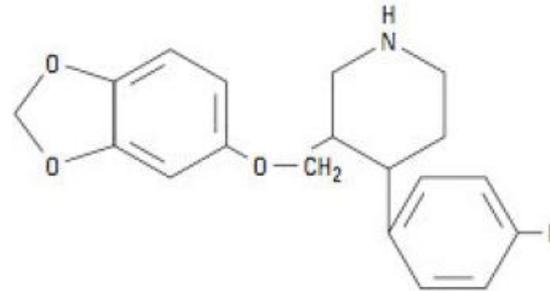


# SSRI

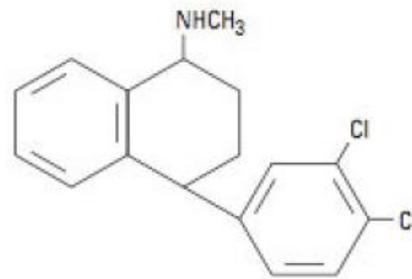
Il meno selettivo



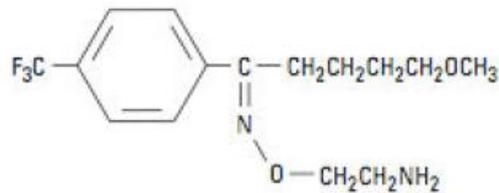
Fluoxetina



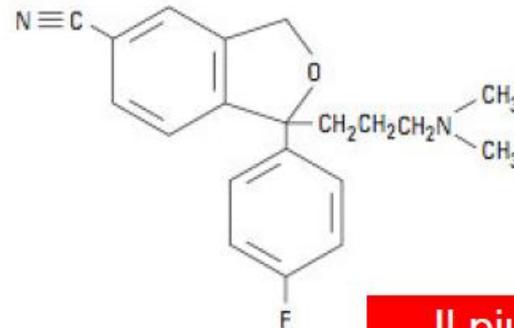
Paroxetina



Sertralina



Fluvoxamina

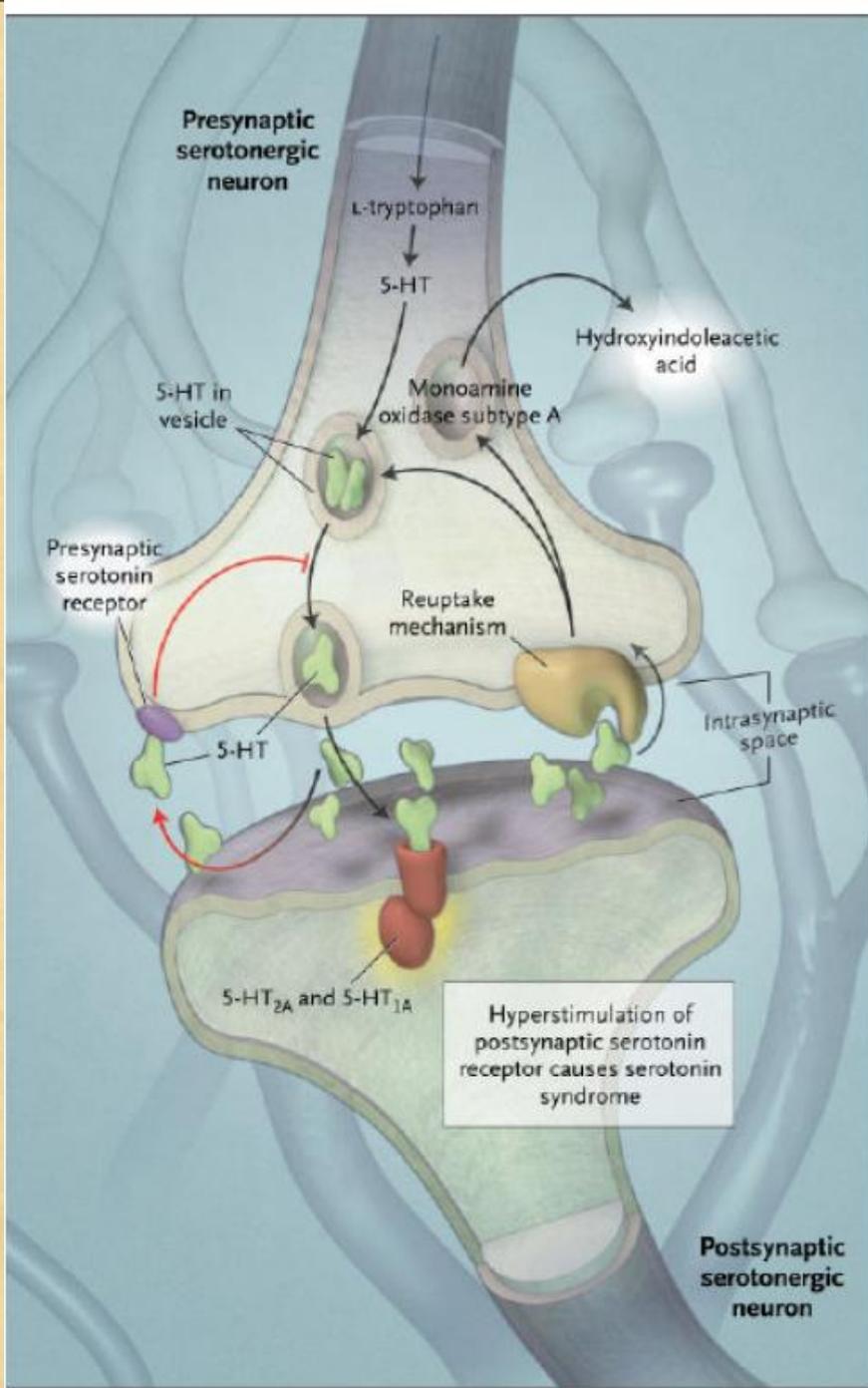


Citalopram

Usi:

- Depressione maggiore
- Distimia
- Disturbi d'ansia
- Bulimia (fluoxetina)
- Disforia premenstruale (fluoxetina, sertralina, paroxetina)

Il piu' selettivo



## Sindrome serotoninergica

- ✓ Agitazione grave
- ✓ Disorientamento e confusione
- ✓ Atassia
- ✓ Spasmi muscolari, rabdomiolisi (casi gravi)
- ✓ Febbre e brividi
- ✓ Diaforesi
- ✓ Diarrea
- ✓ Aumento pressione arteriosa e frequenza cardiaca
- ✓ Allucinazioni
- ✓ Midriasi



## Effetti “FINISH” (compaiono entro pochi gg e durano fino a 3/4 settimane)

✓ Sintomi influenzali

✓ Insonnia

✓ Nausea

✓ Squilibrio

✓ Disturbi sensoriali

✓ Ipereccitazione

✓ Flulike

✓ Insonnia

✓ Nausea

✓ Imbalance

✓ Sensory

✓ Hyperarousal





## A review of the clinical efficacy, safety and tolerability of the antidepressants vilazodone, levomilnacipran and vortioxetine

William James Deardorff & George T Grossberg MD

To cite this article: William James Deardorff & George T Grossberg MD (2014) A review of the clinical efficacy, safety and tolerability of the antidepressants vilazodone, levomilnacipran and vortioxetine, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15:17, 2525-2542, DOI: 10.1517/14656566.2014.960842

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2014.960842>



Published online: 16 Sep 2014.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 843



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)



Citing articles: 1 View citing articles [↗](#)



## EXPERT OPINION

1. Introduction
2. New generation of antidepressants
3. Mechanisms of action
4. Clinical efficacy
5. Onset of action
6. Functional impairment in MDD
7. Cognitive dysfunction in MDD
8. Long-term treatment studies
9. Safety and tolerability
10. Conclusion
11. Expert opinion

**informa**  
healthcare

# A review of the clinical efficacy, safety and tolerability of the antidepressants vilazodone, levomilnacipran and vortioxetine

William James Deardorff<sup>†</sup> & George T Grossberg

<sup>†</sup>*St. Louis University School of Medicine, St Louis, MO, USA*

**Introduction:** As a leading cause of disability, major depressive disorder (MDD) is characterized by reduced quality of life and altered functioning. Current pharmaceutical treatment options are limited in their success by modest effects and adverse events that often lead to discontinuation. One current trend in antidepressant development is to combine inhibition of the serotonin transporter with other pharmacological targets, including the norepinephrine transporter or different serotonin receptors.

**Areas covered:** In a span of < 3 years, the FDA approved three new antidepressants for the treatment of MDD: vilazodone in January 2011, levomilnacipran in July 2013 and vortioxetine in September 2013. This article reviews the efficacy, safety and tolerability of these three drugs mainly from the Phase III trial data.

**Expert opinion:** All three drugs are effective in the treatment of MDD, but data comparing them to other antidepressants is currently lacking. Vilazodone was proposed to produce a more rapid onset and have fewer sexual side effects but neither effect has been conclusively shown. Levomilnacipran appears to be effective in improving functional impairment, including both social and work functioning. Vortioxetine is currently the only drug of the three with proven efficacy in elderly patients. It also appears to have cognitive enhancing properties which are largely independent of improved depressive symptoms. Overall, these drugs represent a promising step forward in antidepressant drug development.

**Keywords:** antidepressant, levomilnacipran, major depressive disorder, vilazodone, vortioxetine

*Expert Opin. Pharmacother. (2014) 15(17):2525-2542*

## 1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is one of the leading causes of disability and is predicted to be the second-leading cause of burden of disease worldwide by 2030 [1,2]. Although antidepressants play an important role in treating MDD, the first decade of the twenty-first century saw a slowing in the development of novel antidepressants. A select sample of the FDA's approvals shows that many were for repackaged drugs: an enantiomer of the racemic selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) citalopram (escitalopram), a transdermal patch of the monoamine oxidase inhibitor selegiline, a major metabolite of venlafaxine (desvenlafaxine), a different formulation of bupropion (bupropion hydrobromide) and an extended-release version of trazodone [3]. Some reasons that might account for the shortcomings of antidepressant drug discovery include inadequate dosing in clinical trials, limited time period of medications under patent protection and the financial risk of drugs with novel mechanisms [4]. The second decade appears more promising thus far with the FDA's approval of vilazodone in January 2011, levomilnacipran

**Article highlights.**

- The FDA approved three antidepressants for the treatment of major depressive disorder (MDD) in < 3 years: vilazodone in January 2011, levomilnacipran in July 2013 and vortioxetine in September 2013.
- All three antidepressants showed significant clinical efficacy compared to placebo and were generally well tolerated, with adverse events being mostly gastrointestinal in nature.
- Although vilazodone was proposed to have an accelerated onset of action and fewer sexual side effects, neither effect has been conclusively shown so far. Vilazodone might play a role in the treatment of patients with MDD and secondary anxiety symptoms.
- Levomilnacipran significantly improved functional impairment across work/school, social and family life settings.
- Vortioxetine is efficacious in the elderly and has cognitive-enhancing properties.
- Thus far, no conclusion can be made in regard to the effect of vilazodone or levomilnacipran on sexual functioning. Vortioxetine's effect on sexual functioning was more extensively studied, but the results have been mixed. No significant weight gain was observed with any of the three drugs.
- Future trials that compare the efficacy of these drugs to other common antidepressants are needed to further clarify their role as possible first-line treatments for MDD.

This box summarizes key points contained in the article.

in July 2013 and vortioxetine in September 2013. Vortioxetine was also approved by the European Medicines Agency in December 2013. The approval of three new antidepressants within a period of < 3 years is an exciting development in the treatment of a disorder with an estimated lifetime prevalence of 16% of the US population [5]. This review will analyze the clinical efficacy, safety and tolerability of these three drugs, primarily using data from select Phase III trials, and will emphasize their unique properties.

## 2. New generation of antidepressants

The second generation of antidepressants includes SSRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) and drugs that exhibit multiple receptor profiles [6]. The second-generation antidepressants likely do not differ much from each other in terms of efficacy, meaning that expected side effects and cost play a large role in treatment selection [7,8]. A general trend in the development of newer drugs has been to target multiple receptors in addition to the serotonin transporter (SERT). This type of 'intramolecular polypharmacy' affects multiple neurotransmitter pathways, potentially leading to greater efficacy on a broader range of symptoms [6]. Another trend is the exploration of drugs affecting systems other than the aminergic system, such as different glutamate

modulators and agomelatine, a melatonergic MT1/MT2 agonist and serotonin (5-hydroxytryptamine) (5-HT)<sub>2C</sub> antagonist licensed in Europe.

## 3. Mechanisms of action

Figure 1 reviews the mechanisms of action of the three antidepressants. Vilazodone acts as a partial 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist and serotonin reuptake inhibitor [9]. Vilazodone inhibits serotonin reuptake with an IC<sub>50</sub> of 1.6 nM and binds to the human 5-HT<sub>1A</sub> binding sites with an IC<sub>50</sub> of 2.1 nM [10]. Since the release of serotonin is regulated by presynaptic 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors, vilazodone was proposed to augment the effect of SERT inhibition [11]. Data from preclinical studies were hopeful that vilazodone could produce a rapid onset of action by increasing 5-HT output either through inhibiting or rapidly desensitizing 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors [12]. Early studies showed a greater elevation of extracellular 5-HT levels in the rat brain frontal cortex compared to SSRIs and a 30-fold greater potency at inhibiting serotonin reuptake compared to fluoxetine [13-15]. Rapid onset would be advantageous because of the delayed onset of antidepressants, which is generally attributed to the need for long-term adaptations such as receptor desensitization and signaling pathway alterations [16].

Levomilnacipran is an SNRI and the more active enantiomer of milnacipran, currently used in the USA for treating fibromyalgia and neuropathic pain and available in Europe for treating depression. Although levomilnacipran is not a novel antidepressant, its selectivity is slightly different compared to other SNRIs. The SNRIs duloxetine, venlafaxine and desvenlafaxine all preferentially inhibit 5-HT reuptake compared to norepinephrine (NE) reuptake. However, levomilnacipran shows an approximately twofold greater potency at inhibiting NE relative to 5-HT reuptake and a NE:5-HT transporter selectivity ratio of 27 and 17 times that of duloxetine and venlafaxine, respectively [17]. The IC<sub>50</sub> values of levomilnacipran at human NE transporter and SERT receptors stably expressed in Chinese hamster ovary cells were 10.5 and 19.0 nM, respectively [17]. This is potentially advantageous because the noradrenergic system might be involved in mental and physical slowing, decreased concentration, social functioning and loss of energy [18]. In fact, treatment with milnacipran appears to enhance social functioning throughout a variety of studies [18].

Vortioxetine functions as a SERT inhibitor ( $K_i = 1.6$  nM, IC<sub>50</sub> = 5.4 nM), 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist ( $K_i = 15$  nM), 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist ( $K_i = 3.7$  nM), 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist ( $K_i = 19$  nM), 5-HT<sub>1D</sub> receptor antagonist ( $K_i = 54$  nM) and 5-HT<sub>1B</sub> receptor partial agonist ( $K_i = 33$  nM) [19,20]. This mechanism is thought to be advantageous for several reasons. 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists could desensitize somatodendritic and activate postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors to elevate serotonin. 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>7</sub> antagonists have been shown to regulate various neurotransmitter systems, although the mechanism is not fully understood [21,22].

significant difference from placebo on the MEI-SF total score and the cognitive and social subscales. This was promising given that deficits in the noradrenergic symptom cluster are thought to involve lack of energy.

The failed short-term Phase III trial was an 8-week outpatient study comparing flexible doses of levomilnacipran (40 – 120 mg/day) with placebo [50]. Although a numerically greater improvement in MADRS was seen (LSMD = -1.5), the results were not statistically significant. The authors explain that one reason for the lack of statistical significance was that the placebo response was 2 – 3 points greater than in other comparable studies. The reason for this was unknown given the similarities to other trials.

A *post-hoc* pooled analysis of all five short-term trials showed a significantly greater improvement in MADRS in the levomilnacipran groups compared to placebo (LSMD = -3.0) [51]. All subgroups, except those with MDD duration of < 2 years and current episode duration of > 12 months, showed statistically significant improvements. The authors noted that patients with current episodes of > 12 months are more likely to have refractory MDD which might not respond to therapy. The group with MDD of < 2 years was relatively small and had a high response to placebo. The highest differences in response rates from placebo occurred in patients  $\geq$  60 years of age (17.9% difference), having  $\geq$  5 prior depressive episodes (14.6% difference) and having baseline MADRS total score of < 30 (14.1%). The subgroup with the smallest NNT for response (NNT = 6) and highest LSMD from placebo in MADRS total score (LSMD = -4.4) occurred in patients aged > 60. This is interesting given the small and inconsistent effect sizes seen in trials involving elderly patients [52]. However, the group size for patients  $\geq$  60 years was relatively small compared to the other subgroups. The overall pooled NNT for response and remission was 10 and 17, respectively.

### 4.3 Vortioxetine

Ten short-term trials and one relapse prevention trial were evaluated by the FDA to assess vortioxetine's efficacy [53]. Of the 10 short-term trials, 6 and the relapse prevention trial were positive. One study was considered failure since the active comparator did not statistically differ from placebo. The final three were negative. Unlike studies with levomilnacipran, many of the studies included an active comparator (duloxetine or venlafaxine). Also unique to vortioxetine was a study involving elderly patients. Among the successful trials, differences in MADRS from placebo varied from -2.8 to -7.1, with significant difference from placebo occurring between weeks 2 and 4. A recent meta-analysis of nine short-term trials found that the mean difference in MADRS total score at end point for vortioxetine compared to placebo was -2.6 (5 mg), -3.5 (10 mg), -2.6 (15 mg) and -4.5 (20 mg) points [54]. Dose-related improvements on all MADRS single items were observed for vortioxetine. A summary of the efficacy data is shown in Table 3 [55].

The first study was a non-USA, 6-week Phase II trial using fixed doses (5 and 10 mg) of vortioxetine versus placebo, with venlafaxine as an active comparator [56]. Both vortioxetine groups showed statistically significant differences in change from baseline in MADRS compared to placebo, with corresponding effect sizes of  $d = 0.56$  (5 mg) and  $d = 0.54$  (10 mg). Statistical difference from placebo occurred during week 2 for 10 mg and during week 3 for the 5 mg group. Both doses showed significant improvements across 9 out of 10 MADRS items compared to placebo, indicating broad range efficacy.

A Phase III, non-USA, 8-week trial compared 1, 5 and 10 mg vortioxetine with placebo [57]. There was a statistically significant reduction in HDRS-24 total score at week 8 for only the 10 mg group, with difference occurring at week 2. The authors note that the lower placebo response rates in this study might have helped in detecting an earlier significant response in the vortioxetine group.

A non-USA, Phase III, 8-week trial included inpatients and outpatients aged 18 – 75 with a current major depressive episode of > 3 months [58]. This trial used higher doses (15 and 20 mg) than previous trials. This was expected to result in a broader clinical profile since higher doses of vortioxetine result in increased 5-HT receptor occupancy [59]. Duloxetine was used as an active comparator. A significant change in MADRS from baseline to week 8 was seen for both doses of vortioxetine, with significant difference occurring at week 2 for the 20 mg group and at week 4 for the 15 mg group. All 10 MADRS single items showed significant separation from placebo. Even patients with a baseline HAM-A of  $\geq$  20 showed significant differences from placebo in MADRS (-5.2 for 15 mg and -6.4 for 20 mg). Significant improvements on the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short-Form were also seen with effect sizes of 0.38 (15 mg) and 0.52 (20 mg), indicating clinically relevant increases in enjoyment and satisfaction in daily life.

In two USA, 8-week trials involving adults with MDD, only vortioxetine 20 mg showed statistically significant difference from placebo on the MADRS total score (LSMD of -2.8 and -3.6) [60,61]. The 15 and 10 mg vortioxetine groups were not significant at end point. Interestingly, doses < 20 mg demonstrated efficacy only in non-US studies for reasons that were not clear to the FDA reviewers [53].

Vortioxetine is unique among the three antidepressants in that a trial on elderly patients was performed [62]. Finding antidepressants that are suitable for the elderly is important given the small effect sizes seen in controlled trials involving elderly patients [52]. In this 8-week USA and non-US study, vortioxetine 5 mg was compared with placebo in patients with a mean age of 71 years. Vortioxetine 5 mg significantly separated from placebo at week 6, with a mean difference on the HAM-D24 (primary efficacy measure) of -3.32 at week 8. Duloxetine showed a mean difference of -5.48 at week 8 on the HAM-D24. When analyzed by country, the

**Table 3. Summary of MADRS and HAM-D24 total score data for vortioxetine from six successful short-term, placebo-controlled trials.**

Study	Treatment dose (daily)	Measure	Baseline mean		LSM change, end point		LSMD
			Placebo	Treatment	Placebo	Treatment	
Alvarez <i>et al.</i> (2012) [56] 6-week, non-US Phase II; LOCF	Vortioxetine 5 mg	MADRS	33.9	34.1	-14.5	-20.4	-5.9*
	Vortioxetine 10 mg	MADRS	33.9	34.0	-14.5	-20.2	-5.7*
	Venlafaxine 225 mg	MADRS	33.9	34.2	-14.5	-20.9	-6.4*
Boulenger <i>et al.</i> (2014) [58] 8-week, non-US Phase III; MMRM	Vortioxetine 15 mg	MADRS	31.5	31.8	-11.7	-17.2	-5.5*
	Vortioxetine 20 mg	MADRS	31.5	31.2	-11.7	-18.8	-7.1*
	Duloxetine 60 mg	MADRS	31.5	31.2	-11.7	-21.2	-9.5*
Mahableshwarkar <i>et al.</i> (2013) [61] 8-week, US Phase III; MMRM	Vortioxetine 15 mg	MADRS	31.5	31.9	-12.8	-14.3	-1.5
	Vortioxetine 20 mg	MADRS	31.5	32.0	-12.8	-15.6	-2.8*
	Duloxetine 60 mg	MADRS	31.5	32.8	-12.8	-16.9	-4.1*
Jacobsen <i>et al.</i> (2013) [60] 8-week, US Phase III; MMRM	Vortioxetine 10 mg	MADRS	32.0	32.2	-10.8	-13.0	-2.2
	Vortioxetine 20 mg	MADRS	32.0	32.5	-10.8	-14.4	-3.6*
Henigsberg <i>et al.</i> (2012) [57] 8-week, non-US Phase III; MMRM	Vortioxetine 1 mg	HAM-D24	32.7	32.5	-11.3	-14.8	-3.5
	Vortioxetine 5 mg	HAM-D24	32.7	32.1	-11.3	-15.4	-4.1
	Vortioxetine 10 mg	HAM-D24	32.7	33.1	-11.3	-16.2	-4.9*
Katona <i>et al.</i> (2012) [62] 8-week, US and non-US Phase III study in elderly patients; LOCF	Vortioxetine 5 mg	HAM-D24	29.4	29.2	-10.3	-13.7	-3.3*
	Duloxetine 60 mg	HAM-D24	29.4	28.5	-10.3	-15.8	-5.5*
Pooled data Thase <i>et al.</i> (2014) [54] 9 Phase II/III trials MMRM	Vortioxetine 5 mg	MADRS					-2.6*
	Vortioxetine 10 mg	MADRS					-3.5*
	Vortioxetine 15 mg	MADRS					-2.6
	Vortioxetine 20 mg	MADRS					-4.5*

\*Indicates statistically significant difference from placebo.

HAM-D24: Hamilton depression rating scale 24 item; LOCF: Last-observation-carried-forward; LSMD: Least squares mean difference; MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale; MMRM: Mixed model repeated measures.

US subgroup (n = 171) showed a LSMD of -0.7 for vortioxetine and -2.8 for duloxetine (both not significant) compared to placebo [53]. The non-US subgroup (n = 277) showed significant differences from placebo of -4.9 and -7.1 for vortioxetine and duloxetine, respectively.

One recent 12-week non-US trial not included in the FDA's review randomized patients to vortioxetine (10 – 20 mg) or agomelatine (25 – 50 mg) after inadequate response to SSRI/SNRI monotherapy [63]. Eligibility criteria included patients with inadequate response for at least 6 weeks to an SSRI (citalopram, escitalopram, paroxetine and sertraline) or SNRI (duloxetine and venlafaxine). Vortioxetine was statistically superior to agomelatine on the MADRS starting at week 4, with a difference at week 8 of 2.2 points. Vortioxetine was also significantly superior in response and remission rates. At week 12, response rates were 69.8% for vortioxetine and 56.0% for agomelatine, and remission rates were 55.2% for vortioxetine and 39.4% for agomelatine. Switching to vortioxetine from either an SSRI or SNRI was numerically superior to switching to agomelatine. The differences between vortioxetine and agomelatine on MADRS total score was -2.6 (p < 0.01) for patients switching from an SSRI

(n = 377) and -1.8 (not significant) for patients switching from an SNRI (n = 114) [64].

The one failed study was an 8-week non-US trial involving patients randomly assigned to 2.5, 5 or 10 mg vortioxetine, placebo or 60 mg duloxetine [65]. All groups did not statistically significantly differ from placebo at 8 weeks using a last-observation-carried-forward approach. However, the use of the mixed model repeated measures (MMRM) approach yielded significant difference from placebo for the 5 and 10 mg vortioxetine and duloxetine groups. Mean differences on MADRS total score from placebo using the MMRM approach were -2.5 for 5 mg vortioxetine, -2.6 for 10 mg vortioxetine and -3.0 for duloxetine.

The three negative studies were all performed in the USA [66-68]. They included a 6-week study using 5 mg, 8-week study using 10 and 15 mg and 8-week study using 2.5 and 5 mg vortioxetine. In one study, the authors describe that a potential reason for the negative result was that duloxetine had higher levels of adverse events (AEs), leading patients to believe that they were on active drug [68]. Since the rates of AEs for placebo and vortioxetine were similar, patients may have thought that they were not on active

drug. One consistent point mentioned was that many trials involving MDD will not yield successful results, with one analysis reporting that 53% of MDD trials yield successful results and treatment effect has declined over time [69].

One observation seen throughout the trials was the smaller treatment effect sizes in USA compared to non-US patients. The FDA reviewers speculated that body mass index differences may explain the regional difference [53]. However, the results were not supported. A second observation was that vortioxetine may be equally effective in patients with higher anxiety symptoms. A recent meta-analysis from nine short-term studies found that patients with a baseline HAM-A score  $\geq 20$ , indicating higher anxiety, had similar improvements in MADRS total score compared to the total population [70]. This is clinically meaningful given the lower response rates in patients with anxious depression [42]. Several trials for vortioxetine in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD) have been performed, but the results thus far have been inconsistent [71].

## 5. Onset of action

Onset of action is an important issue given that early improvement predicts a more stable response to treatment and greater rates of remission [72,73]. Vilazodone's partial 5-HT<sub>1A</sub> agonist properties were hypothesized to translate to a rapid onset of action by preventing the 5-HT<sub>1A</sub> receptor's role in decreasing serotonin release through negative feedback [74]. Significant differences from placebo occurred at week 1 and week 6 in the two Phase III trials. In the pooled data, a statistically significant difference from placebo occurred with vilazodone at week 1 on MADRS total score and on 7 of 10 MADRS single items at week 1 or 2 [75]. It should be noted that the Phase III studies used a titration design, meaning that subtherapeutic doses of 10 mg were used at week 1. The FDA reviewers concluded that vilazodone's potential rapid onset of action was not conclusively shown in the Phase III data [31]. They felt that the effect seen at week 1 was not determined to be clinically meaningful. Pooled data from the two Phase III trials found that patients treated with vilazodone were significantly more likely to achieve early sustained response (9 vs 4%, odds ratio = 2.29) compared with placebo, defined as  $\geq 50\%$  change in MADRS score at week 1 or 2 and last two treatment visits [76]. Another analysis of a Phase IV trial found that significantly more patients had early improvement at 2 weeks with vilazodone (49%) compared to placebo (35%,  $p = 0.003$ ) [77]. These early responders showed greater improvements in MADRS and higher remission and response rates compared to patients without early improvement. Although this provides further evidence suggesting that early response is indicative of better outcomes, future studies are still needed that include a fixed-dose design with an active comparator to see if vilazodone truly has a faster onset.

Levomilnacipran and vortioxetine typically achieved separation from placebo between weeks 2 and 4 in the successful clinical trials.

## 6. Functional impairment in MDD

The authors of studies involving levomilnacipran consistently emphasized the need to address the social and occupational functioning aspect of MDD. For this reason, an important secondary measurement was the Sheehan Disability Scale (SDS), which is used in assessing functional impairment in work/school, social and family life settings. A Phase II study showed a statistically significant difference for all three subscales of the SDS, with a LSMD on SDS total score of -3.4 from placebo [45]. Most other studies seemed to confirm these results, although not to the same extent (Table 2). One result worth mentioning is that even patients with high functional impairment (SDS > 17) at baseline showed significant changes versus placebo in MADRS at week 8 with 80 mg levomilnacipran (LSMD = -4.5) [48].

A *post-hoc* analysis that pooled five short-term trials found significant differences across all three functional domains of the SDS compared to placebo and a significant mean change in SDS scores (LSMD = -2.2) [78]. The NNT for combined response and remission, which incorporates both MADRS and SDS scores, was 10.2 and 15.2, respectively. When stratified by age, sex and baseline MADRS, the levomilnacipran groups all showed significantly greater improvements in SDS total score than placebo. Levomilnacipran also showed greater improvement in patients who had higher levels of functional impairment (LSMD of -2.5 and -1.8 for patients with SDS total score of  $\geq 21$  and  $< 21$ , respectively). A more recent *post-hoc* analysis showed that a significant number of patients shifted from higher levels of baseline impairment to lower levels at end of treatment across all three functional domains [79].

Levomilnacipran's ability to significantly reduce SDS total score and MADRS concurrently in short-term trials is important since a pooled analysis of short-term trials involving duloxetine showed that functional improvement occurred later than symptomatic improvement [80]. Although resolution of symptoms may be an early sign of response, functional improvement may indicate more meaningful change [81]. Patient surveys have indicated that positive aspects of mental health, such as self-confidence, optimism and a return to normal functioning, may be a better indication of remission [82]. Thus, levomilnacipran's improvement in functional impairment is promising and clinically relevant given that improvement in symptoms and psychosocial functioning is associated with a higher chance of long-term effects [83].

The SDS was used in some studies for vortioxetine, with one showing significant difference from placebo on the SDS for the 15 mg ( $d = 0.47$ ) and 20 mg ( $d = 0.55$ ) groups [58]. In another study, 20 mg but not 10 mg vortioxetine achieved significant results (LSMD = -2.4 for the 20 mg group) [53,60].

Since the results were mixed, the FDA reviewers did not feel that there was sufficient evidence to include functional impairment in the product labeling [53]. In the trial comparing vortioxetine with agomelatine after inadequate response to an SSRI/SNRI, vortioxetine was significantly superior to agomelatine on SDS total score (LSMD = -2.2) and all three subscales at week 8 [63]. The SDS was not used in trials involving vilazodone.

## 7. Cognitive dysfunction in MDD

As one of the core symptoms of MDD, cognitive dysfunction is an important mediator of psychosocial and functional impairment, most notably workforce performance [84,85]. A growing body of evidence seems to support the role of vortioxetine in enhancing cognition. In rat studies involving contextual fear conditioning and novel object recognition tests, vortioxetine enhanced contextual and episodic memory [86]. Vortioxetine also increased cell proliferation in the hippocampus and accelerated maturation of immature neurons [87]. Vortioxetine reversed cognitive deficits induced by 5-HT depletion, improving both recognition and spatial working memory in rats [88]. The SSRI escitalopram and SNRI duloxetine were unable to reverse memory impairments induced by 5-HT depletion, showing that vortioxetine's effect on serotonin receptors is likely essential [89].

In a clinical trial of vortioxetine in elderly patients, the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and Digit Symbol Substitution Test (DSST) were used to assess cognitive performance [62]. These tests were chosen because they are clinically sensitive, address cognitive domains known to be impaired in patients with depression and widely used in clinical psychopharmacology [90]. Although vortioxetine and duloxetine showed significant improvements in the RAVLT, only vortioxetine showed significant difference from placebo on the DSST. Path analysis showed an 83% direct effect on the DSST for vortioxetine, indicating improved cognition that is largely independent of improved depressive symptoms. Thus, vortioxetine not only improved verbal learning and memory like duloxetine but also improved processing speed, executive functioning and attention. These results are consistent with a previous study in elderly patients using the same cognitive tests where duloxetine improved verbal learning and memory but did not show a difference from placebo in focused attention and executive functioning [90].

A more recent trial was the first large placebo-controlled study to demonstrate improved cognitive performance as a primary measure in patients aged  $\leq 65$  with recurrent MDD [91]. The primary efficacy measure was a change in a composite *z*-score (sum of the *z*-scores in the DSST and RAVLT) from baseline to week 8. Both 10 and 20 mg doses of vortioxetine showed significant improvements on both primary and secondary measures, indicating improved memory, executive function, speed of processing and attention [92]. The effect sizes on the DSST were  $d = 0.51$  and  $d = 0.52$

for 10 and 20 mg vortioxetine, respectively. Path analysis showed that cognitive improvements were largely a direct effect, independent of depressive symptom improvement. Cognitive performance improved even in patients who were nonresponders or non-remitters as measured by the MADRS. Vortioxetine also improved subjective measures of cognition, such as attention, prospective memory and planning. As a secondary efficacy outcome, the mean differences from placebo at week 8 in MADRS total score were significant, with values of -4.7 for vortioxetine 10 mg and -6.7 for vortioxetine 20 mg [93].

There is not much mention of the cognitive properties of levomilnacipran or vilazodone. In one levomilnacipran trial, a battery of cognitive tests was performed, showing a significant difference on the continuity of attention composite score [49]. However, many other areas of cognition did not reach significance.

## 8. Long-term treatment studies

Long-term treatment is an important part of antidepressant therapy. A systematic review of 31 randomized trials found that continued treatment with antidepressants approximately halved the absolute risk of relapse [94]. Since symptomatic improvement often occurs before the pathophysiology is resolved, long-term studies are needed to demonstrate a drug's ability to treat the underlying cause of depression.

Levomilnacipran currently has one long-term maintenance study [95]. Patients who responded to a 12-week treatment period completed a 24-week double-blind treatment period comparing fixed doses of levomilnacipran ( $n = 235$ ) to placebo ( $n = 113$ ). Although time to relapse was greater with levomilnacipran than with placebo, the result was not statistically significant. The absolute difference in relapse rate was 6.6% (placebo = 20.5%, levomilnacipran = 13.9%). The authors concluded that this was more of a failed study rather than a negative study. The low relapse rate in the placebo group meant that the sample size was not large enough to provide adequate power. The low relapse rate for placebo was surprising given that a relapse rate of 41% for patients on placebo was reported in a review of pooled relapse prevention studies [94]. Thus, levomilnacipran's efficacy has not currently been demonstrated beyond 8 weeks.

Vortioxetine has been studied more thoroughly in long-term trials. A relapse prevention study enrolled non-US patients who were in remission ( $\text{MADRS} \leq 10$ ) after they finished a 12-week, open-label study involving 5 or 10 mg vortioxetine [96]. Vortioxetine showed a statistically significant difference in time to relapse compared to placebo in the first 24 weeks. The hazard ratio was 2.01, meaning that patients on placebo had a twofold higher risk of relapse than patients on vortioxetine. Patients on vortioxetine had a relapse rate of 13% compared to 26% for placebo. A pool of seven relapse-prevention trials with designs of 1–2 months open-label antidepressant treatment and 6-month relapse-

assay sensitivity. However, this analysis should be interpreted with caution. The FDA reviewers evaluated the same seven studies and included two TEDS categories: one was defined as incidence at any visit and the second was incidence at two consecutive visits [53]. This second definition was considered more reliable and clinically meaningful. Using the second definition, TEDS incidence for males was numerically higher with vortioxetine 20 mg (28.8%) than duloxetine 60 mg (26.3%) and placebo (13.6%). TEDS incidence for females was also higher for 15 mg vortioxetine (33.3%) and 20 mg vortioxetine (34.3%) than duloxetine 60 mg (28.4%) and placebo (20.0%) (Tables 98 and 99 [53] FDA medical review). A recent study randomized patients to 8 weeks of vortioxetine or escitalopram treatment after they had responded to treatment with an SSRI and experienced TEDS [109]. After 8 weeks, patients on flexible doses of vortioxetine showed a significant improvement in CSFQ-14 total score, with a mean change difference of 2.2 points from 20 mg escitalopram ( $p = 0.013$ ).

Vortioxetine was also well tolerated in the study involving elderly patients. In the 8-week treatment period, 3% in the placebo group, 6% in the vortioxetine group and 10% in the duloxetine group withdrew due to AEs [62]. The only AE associated with vortioxetine with a significantly higher percentage than placebo was nausea.

## 10. Conclusion

Developing antidepressants that have greater efficacy and a favorable tolerability profile is a major goal of the pharmaceutical industry. This is important given that first-line therapies typically only achieve 20 – 40% remission; and adherence for the recommended length of time is less than half, due in part to unwanted side effects [7,110]. The approval of vilazodone, levomilnacipran and vortioxetine is an important achievement in a field that has seen some setbacks in the past decade.

As a dual SSRI and partial 5-HT<sub>1A</sub> agonist, vilazodone showed greater increases in serotonin compared to SSRIs in preclinical studies [13]. Whereas all Phase II trials were unsuccessful, two Phase III trials proved vilazodone's efficacy compared to placebo. Two recent trials with unpublished results seem to confirm the Phase III data, with one Phase IV study showing an efficacy similar to the SSRI citalopram [43]. The AEs related to treatment with vilazodone are mostly gastrointestinal, including diarrhea and nausea [10].

Levomilnacipran is an SNRI with a twofold greater potency at inhibiting NE over 5-HT reuptake [17]. Based on the clinical data, levomilnacipran showed significant improvements over placebo on the MADRS and SDS and was generally well tolerated. As an SNRI, levomilnacipran showed increases in HR and blood pressure [107]. AEs that were consistently seen in the trials included nausea, constipation and hyperhidrosis [106].

Vortioxetine acts as a SERT inhibitor, 5-HT<sub>1B</sub> receptor partial agonist, 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist and 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptor antagonist [19]. In preclinical

studies, vortioxetine treatment resulted in greater increases in many neurotransmitters compared to other antidepressants [25]. The Phase III trial data proved vortioxetine's efficacy compared to placebo. Vortioxetine was well tolerated not only in elderly patients but also throughout all Phase III trials. The main AEs were gastrointestinal in nature, including nausea, constipation and vomiting [53].

## 11. Expert opinion

Due to its 5-HT<sub>1A</sub> partial agonism, vilazodone was predicted to have a rapid onset of action [11]. Although one trial provided evidence for this idea, it seems that vilazodone's rapid onset was not conclusively shown in the Phase III data [31]. Based on *post-hoc* analyses that showed vilazodone to be effective in patients with MDD and secondary anxiety symptoms, vilazodone might function best in this patient population [41]. However, since these analyses are retrospective, future studies would be needed that explicitly compare vilazodone with other antidepressants in treating patients with anxious depression. Thus far, no long-term placebo-controlled trials have been performed with vilazodone. Results of a relapse study are expected early 2015 [111]. At this time, vilazodone's role in treating MDD will likely be relegated to a potential second-line treatment.

Although levomilnacipran is now the fourth SNRI approved for MDD in the USA, it is unique in its twofold greater potency at inhibiting NE reuptake [17]. This was hypothesized to translate to a greater effect on the noradrenergic cluster of MDD symptoms, including alertness, arousal, energy and interest in life, all of which are important in social functioning [18]. The Phase III trial data does seem to back up this claim to a certain extent. Levomilnacipran significantly improved functional impairment as measured by the SDS even in short-term trials, which is impressive given that improvements in functioning typically lag behind symptomatic improvement [78,112]. Thus, patients who might benefit most from levomilnacipran include those with decreased energy, motivation and attention that impact their daily functioning. Unfortunately, levomilnacipran's efficacy has not been proven in a long-term placebo-controlled trial.

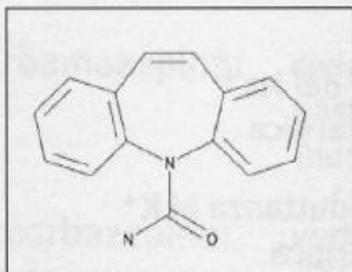
Given its unique multimodal profile, vortioxetine was proposed to play a role in patients with inadequate response to monotherapy [20]. The only current evidence for this claim involves vortioxetine's superiority to agomelatine when used in patients with inadequate response to an SNRI or SSRI [63]. Vortioxetine was superior on the primary measure and all secondary measures, including functional impairment and quality of life measures. Future studies involving currently approved FDA antidepressants would help in providing further support for the role of vortioxetine in patients with inadequate response. Vortioxetine's efficacy in elderly patients is an important point given the modest effects of antidepressants in the elderly [62]. The cognitive enhancing properties of vortioxetine are also an exciting development, especially considering

## **Disturbo bipolare**

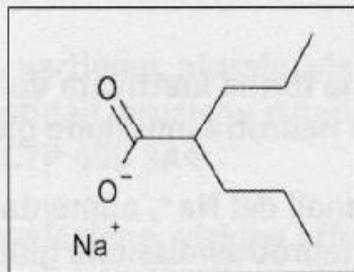
- **Chiamato anche depressione bipolare**
- **Ha ugualmente un andamento ciclico, ma in questo caso l'umore oscilla tra depressione e mania.**
- **Colpisce l'1% della popolazione (rischio uguale per entrambi i sessi), con un'età media di insorgenza tra 20-30 anni**
  
- **Disturbo bipolare tipo I (BP-I): almeno un episodio maniacale conclamato, con o senza episodio di depressione maggiore (60% abusa di sostanze)**
- **Disturbo bipolare tipo II (BP-II): episodio maniacale meno grave (ipomaniacale), con episodi di depressione maggiore (50% abusa di sostanze)**
- **Paziente a "cicli rapidi": episodi si manifestano almeno 4 volte in un anno**



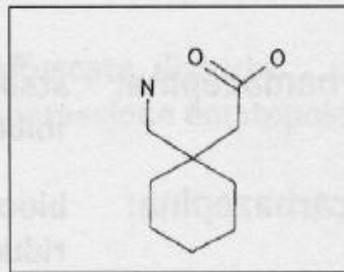
# Stabilizzatori dell'umore



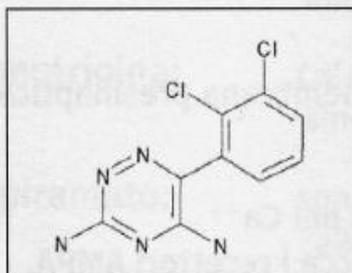
**carbamazepina**



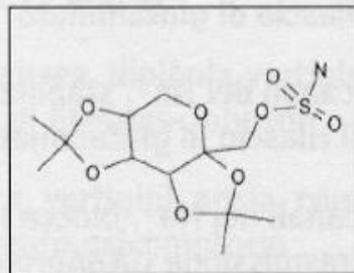
**valproato**



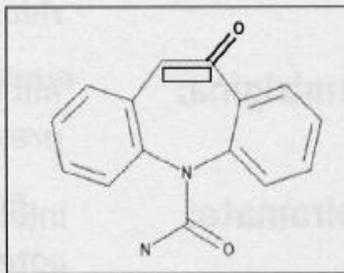
**gabapentina**



**lamotrigina**



**topiramato**



**oxcarbazepina**



# LITIO

Tra il 1948 e il 1949 lo psichiatra australiano John Cade, da solo, fece degli esperimenti su alcune cavie allo scopo di identificare dei metaboliti che, se presenti in eccesso, fossero responsabili dello stato maniacale. La loro assenza o scarsità sarebbe stata alla base della depressione. Egli suppose che il paziente maniacale elimina il prodotto tossico, o un suo catabolita, in quantità superiore rispetto ai controlli rappresentati da pazienti psichiatrici non maniacali e da soggetti normali.

Le urine concentrate dei vari soggetti furono iniettate ad alcune

cavie. Tutti i campioni di urine causarono la morte degli animali da esperimento, ma le urine dei pazienti maniacali

erano le più tossiche. Era chiaro che la tossicità era dovuta alla presenza di urea nelle urine, ma poiché questa sostanza non era presente in quantità superiori nelle urine dei pazienti maniacali rispetto ai controlli, Cade pensò che la tossicità dell'urea fosse potenziata dalla presenza di acido urico e che questo potenziamento fosse maggiore nei pazienti maniacali.



# LITIO

Sulla base di questa ipotesi Cade fece altre prove usando miscele di urea e di sali di urea solubili, nella fattispecie l'urato di litio, prescelto perché altamente idrosolubile. Invece di potenziare gli effetti dell'urea l'urato di litio riduceva la tossicità dell'urea. Allo stesso tempo le cavie diventavano più calme e meno reattive agli stimoli.

Ulteriori esperimenti, con iniezioni di carbonato di litio, confermarono che l'azione calmante era dovuta allo ione litio e non alla componente urato.

Cade, dopo numerose autosomministrazioni di sali di litio, che si rivelarono prive di effetti indesiderati, decise di impiegare i sali di litio in pazienti la cui patologia era caratterizzata da mania e/o da eccitamento psicomotorio, sempre nell'ottica di una protezione da parte del litio dall'azione tossica di qualche metabolita come l'urea.



# LITIO

In tutto furono trattati dieci pazienti maniacali, sei schizofrenici e tre depressi cronici. I risultati furono spettacolari: mentre i pazienti schizofrenici e depressi mostrarono scarse modificazioni del loro stato, tutti i dieci pazienti maniacali migliorarono nettamente.

Il litio entrò nella storia della terapia psichiatrica come farmaco

antimaniacale. Negli anni '50 gli studi sul litio nella terapia dell'eccitamento

maniacale furono ripresi in modo sistematico dagli psichiatri danesi Schou e Baastrup che dimostrarono la loro efficacia non solo sull'eccitamento maniaco ma anche nel prevenire le ricadute maniacali e depressive del

Disturbo Bipolare. Hartigan, in Gran Bretagna, Baastrup, in Danimarca, osservarono un'azione profilattica del litio anche nella depressione ricorrente.



**Evita sia un eccesso che un deficit di emozioni, modificando la trasmissione sinaptica a livello della funzione dei secondi messaggeri (adenilato ciclasi, ciclo del fosfoinositide, accoppiamento alle proteine G) – anche altre azioni.**

**Il litio accresce le azioni della 5-HT (livelli cerebrali di triptofano, 5-HT e 5-HIAA piu' alti) e il rilascio di 5-HT**

**Il litio riduce le azioni delle catecolamine aumentandone l'aricaptazione e riducendone il rilascio**

**Are you bipolar?**



**yes**



**no**



**Dose dipendenti e coinvolgono:**

**Tratto GI – nausea, diarrea, crampi, ma aumento di peso (30% dei p.)**

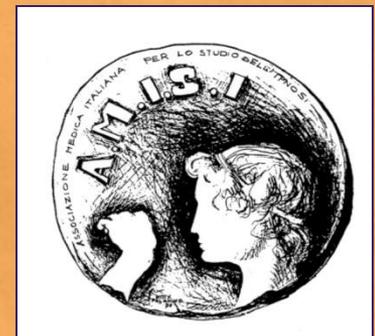
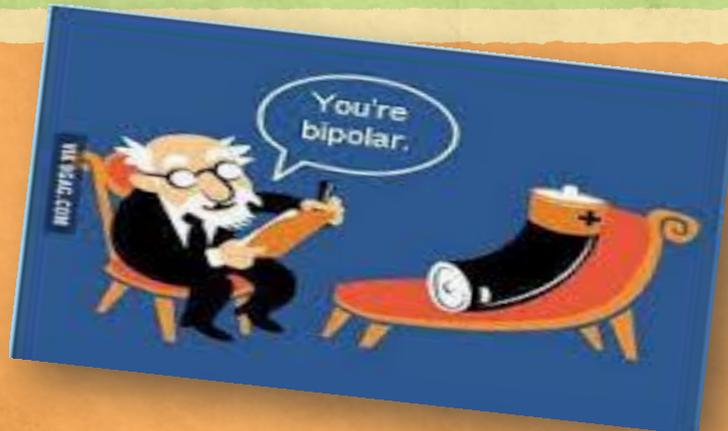
**Pelle – arross., acne, psoriasi, lesioni mucose, mod. ungh. e capel.**

**Tiroide – ingrossamento e ipofunzionalità**

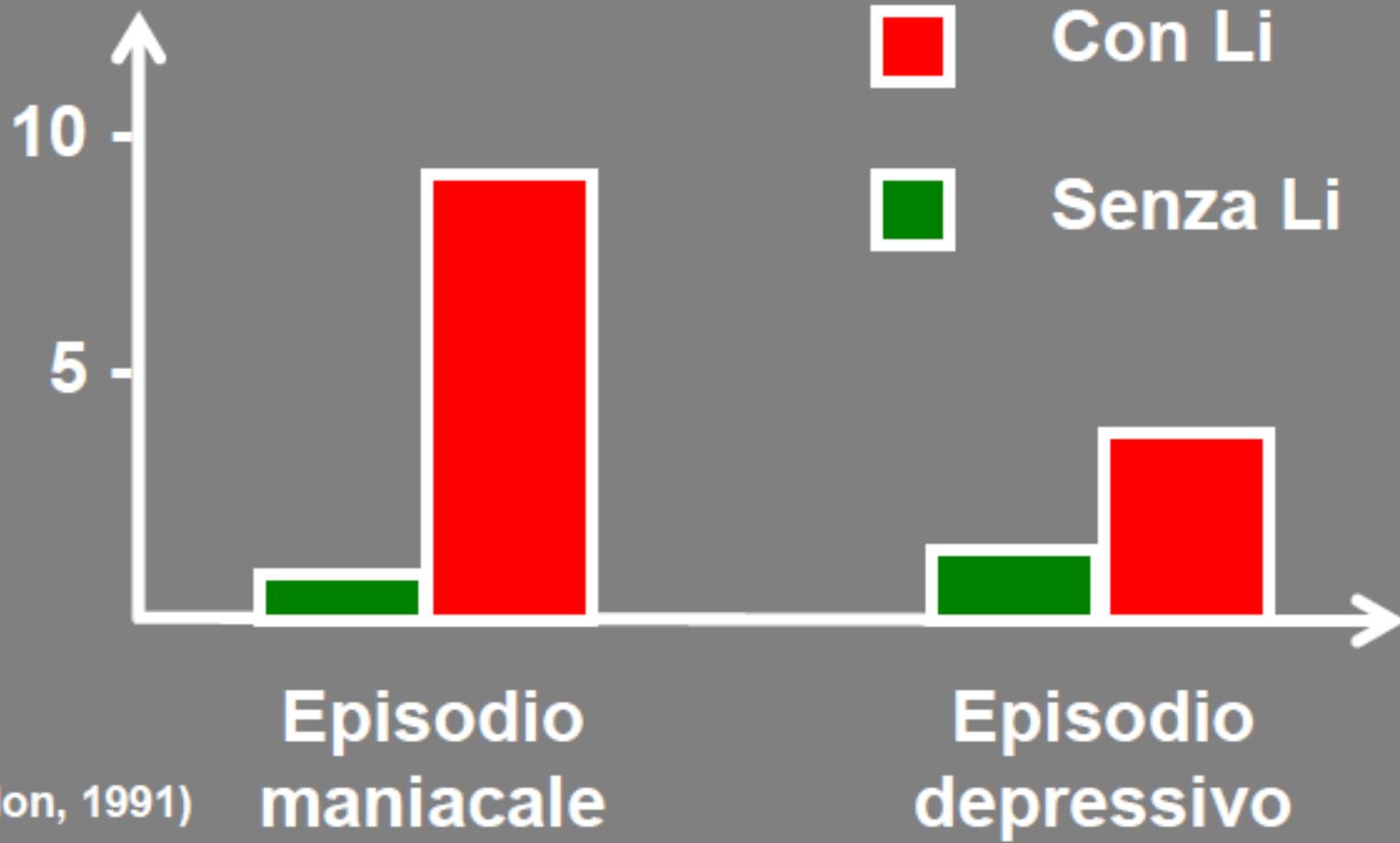
**Reni – alterata capacità di conc. le urine (sete, diuresi 60% dei p.)**

**Sistema nervoso – tremori (>30% dei p.), letargia, nistagmo, scarsa concentrazione, atassia, eloquio farfugliante, problemi memoria.**

**Int. terapeutico: 0.8-1.2 mEq/L per trattamenti acuti, 0.6-0.8 mEq/L per mantenimento; tox >1.5 mEq/L, >2.0 mEq/L letali**



Tempo tra gli episodi  
(anni)



(Lickey & Gordon, 1991)

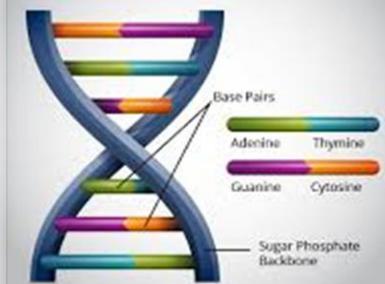


la **farmacogenomica**, si propone di studiare le variazioni nella sequenza dei geni (“varianti polimorfiche”) responsabili dell’efficacia e della tollerabilità della terapia farmacologica in un determinato individuo. Questo tipo di ricerca però non si basa sullo studio dei singoli geni, bensì sul polimorfismo (cioè una variazione a livello di una sequenza di acidi nucleici) a singolo nucleotide. Sulla base delle osservazioni fatte su vari pazienti, si è notato che ognuno reagisce in modo diverso a un determinato farmaco a seconda dei polimorfismi.

I test del DNA, che identificano queste varianti polimorfiche, sono in grado di predire, almeno in parte, come un paziente risponderà ad un determinato farmaco. I risultati del test genetico saranno utilizzati dal medico per scegliere quale farmaco impiegare per il trattamento del il paziente, per ottimizzare il dosaggio da somministrare e per minimizzare il rischio di effetti collaterali.

L’utilità del test di **farmacogenetica** consiste nella possibilità di poter valutare la risposta di un paziente ad un certo farmaco sulla base di un test genetico di routine, per arrivare ad una personalizzazione della terapia: “il farmaco giusto al paziente giusto”.

## DNA Structure

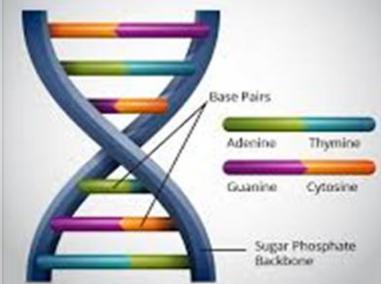


Sebbene il genoma degli individui sia identico per il 99,9% dei casi, quella piccola differenza dello 0,1% è in grado di dar luogo a qualcosa come **3 milioni di polimorfismi**, il più comune di essi caratterizzato dal polimorfismo di un singolo nucleotide (SNP).

Alcuni polimorfismi nei centomila o più geni del genoma umano non daranno effetti. Molti comunque influenzeranno l'espressione e la funzione delle proteine e risulteranno in fenotipi che influenzeranno le malattie o la risposta farmacologica.

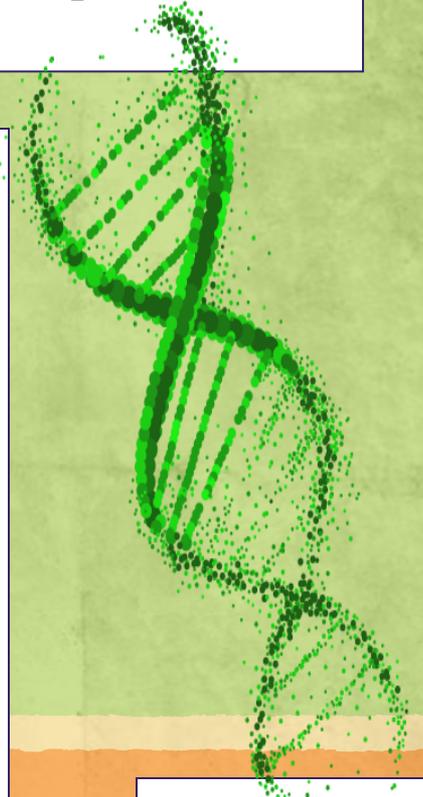
Il meccanismo di azione della maggior parte dei farmaci dipende dall'interazione del farmaco con specifiche proteine bersaglio quali recettori, trasportatori e vie di trasmissione cellulare. Molti di questi bersagli farmacologici presentano polimorfismi che possono influenzare la risposta a specifici farmaci. Inoltre i polimorfismi in vie patologiche note possono predire l'efficacia di uno specifico farmaco.

## DNA Structure



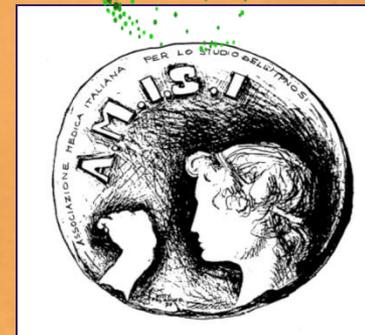
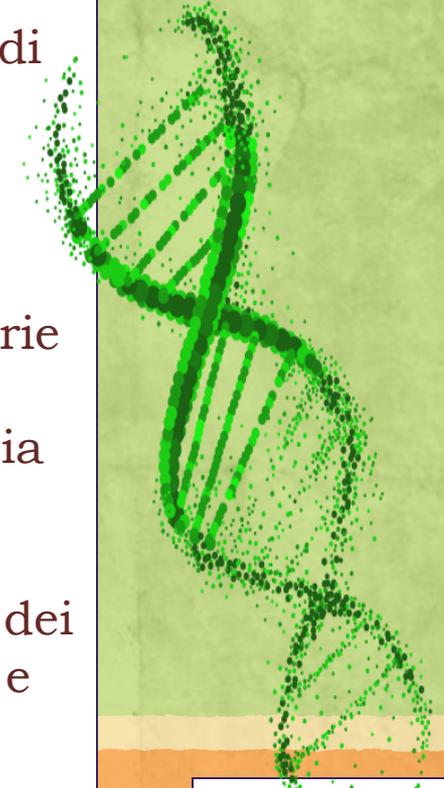
I polimorfismi del recettore 5HT<sub>2A</sub> del neurotrasmettitore **serotonina** sono associati all'efficacia del farmaco antipsicotico **clozapina**. I pazienti portatori della conversione timinacitosina in posizione 102 sono particolarmente predisposti a rispondere alla **clozapina**.

Il **CYP2D6**, o **2D6**, è responsabile del metabolismo di circa il 25% di tutti i farmaci. Ci sono più di 20 farmaci conosciuti che sono substrati del **2D6**. Essi includono agenti cardiovascolari, antidepressivi, antipsicotici, e derivati morfinosimili. Sono un esempio la **amitriptilina**, la **fluoxetina**, la **perfenazina**, il **timololo**, il **propafenone**, la **codeina** e il **destrometorfano**. Variazioni genetiche nei livelli di espressione o funzione del **2D6** causano effetti profondi sulla efficacia e sulla tossicità di questi farmaci. Nel 7-10% dei bianchi e nell'1-2 % degli asiatici sono state riscontrate mutazioni che portano a deficit dell'enzima **2D6**. Nel contesto del trattamento, queste variazioni possono influenzare la corretta determinazione della dose iniziale di molti farmaci.



Nel futuro, verrà considerato non etico esporre i pazienti al rischio di reazioni avverse senza aver prima effettuato questi rapidi e semplici test del DNA. Migliorando i risultati nei pazienti e evitando le reazioni avverse verranno ridotti i costi di ospedalizzazione, il numero di visite in ambulatorio e il grande spreco per terapie inefficaci.

La selezione dei pazienti che rispondono alle terapie rappresenta la soluzione più efficace ed economica al crescente problema che sta portando governi e industrie a negare farmaci efficaci a pochi perché una parte di pazienti non risponde alla cura. La politica dell'efficacia prevedibile, dei limitati effetti indesiderati, della riduzione delle complicanze grazie ad una terapia mirata, nonché un rapporto costo-efficacia favorevole dei farmaci, migliorerà i trattamenti riguardanti la salute e eliminerà il bisogno di contenimento della spesa.”



# Pharmacogenomics in Psychiatric Practice

Promising approaches toward potential opportunities for genetic testing have been proposed in the literature. For example, Verbelen and Lewis suggested that pharmacogenomic testing can be developed to identify risk for clozapine-induced agranulocytosis. Similarly, Cheung and colleagues found that in a Han Chinese population, HLA-B\*15:02 is moderately to strongly predictive of development of severe skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine, phenytoin, or lamotrigine. These are life-threatening complications that appear to occur randomly in clinical settings, so identification of risk alleles can literally be lifesaving. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium has proposed guidelines for CYP genotyping to minimize AEs and maximize response for many medication categories including antidepressants and antipsychotics.

de Leon suggests that the approach of psychiatric pharmacologic treatment should change: clinicians need to personalize their pharmacologic interventions as much as possible.



## ***La scelta del farmaco antidepressivo***

La scelta ha almeno tre elementi principali di riferimento:

- meccanismo d'azione del farmaco;
- risposte a precedenti trattamenti antidepressivi;
- classificazione clinica dell'episodio depressivo.

La scelta dipende dai sintomi prevalenti della depressione da curare. Ad esempio, se prevalgono malinconia e inibizione sono più indicati farmaci che agiscono sui sistemi di trasmissione noradrenergica (NARI), mentre, se prevalgono ansia e ossessività, sono da preferire farmaci che agiscono sul sistema serotoninergico (SSRI).



Indipendentemente dal tipo di disturbo dell'umore, nella gestione del trattamento della depressione è necessario tenere presente quanto segue. Con differenze minime e difficilmente prevedibili, tutti i trattamenti antidepressivi iniziano a manifestare l'effetto terapeutico dopo un *periodo di latenza* oscillante tra le due e le quattro settimane. Tale periodo costituisce una fase delicata per i possibili ulteriori aggravamenti dell'umore, per la demoralizzazione del paziente a causa dell'apparente inefficacia della terapia e per la possibile presenza di effetti collaterali.



Nelle prime settimane di terapia può, inoltre, manifestarsi la “*Sindrome da attivazione*”, che consiste nell’aumento della vigilanza, dell’attivazione motoria ed emotiva ed a volte anche dei sintomi della serie ansiosa. Tale sindrome è conseguente all’aumento, nelle cellule nervose, della quantità di serotonina e noradrenalina dopo le prime assunzioni di farmaci; tende ad attenuazione spontaneamente nel corso del trattamento e risponde positivamente all’associazione di ansiolitici.

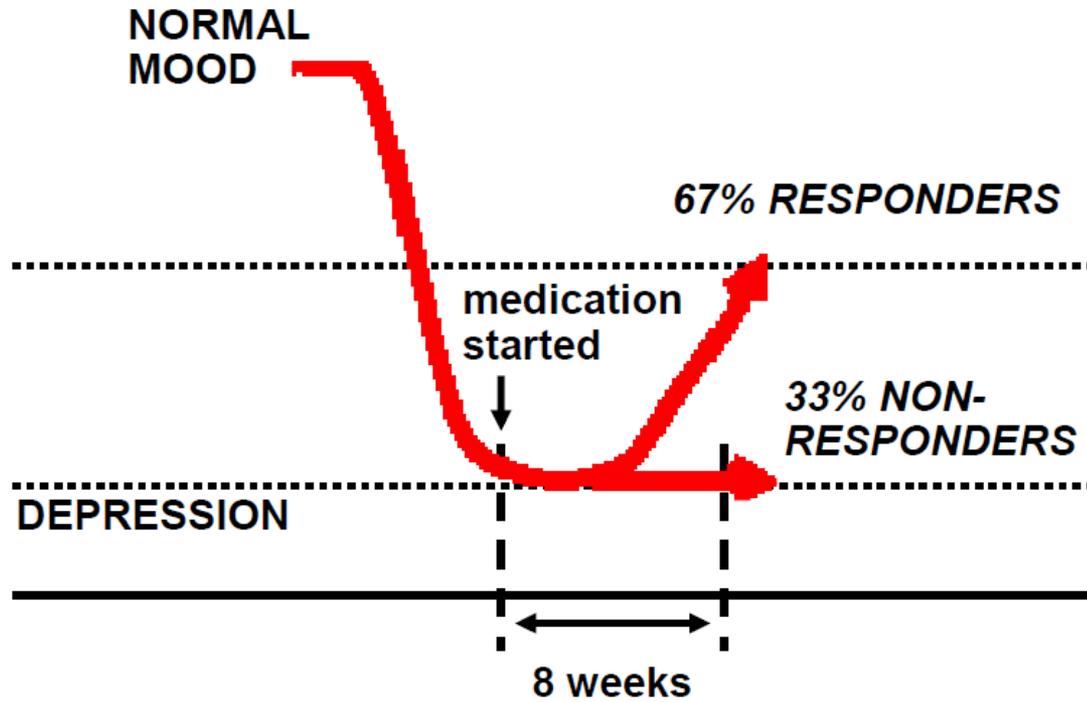


Trattamento iniziale con uno specifico AD dovrebbe essere almeno di 4-6 settimane; se non compare risposta apprezzabile in assenza di altri fattori (scarsa compliance paziente, effetti collaterali) allora aumentare dosaggio o cambio farmaco

~70% dei pazienti risponderà se trattamento adeguato (50% a farmaco specifico, 20% a seconda scelta), ma risposta tende ad essere irregolare;  
~30% risponde (temporaneamente) a placebo

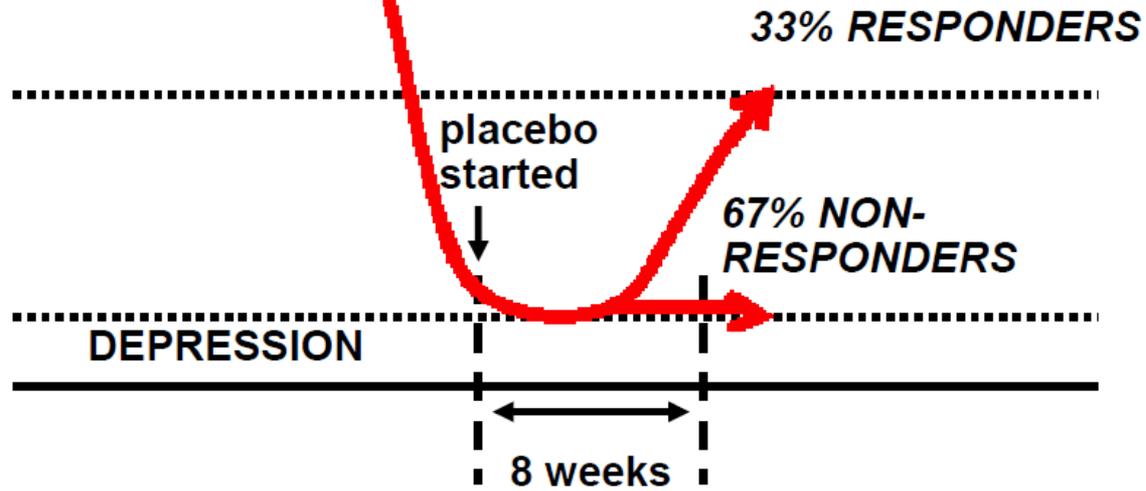


# ANTIDEPRESSIVO

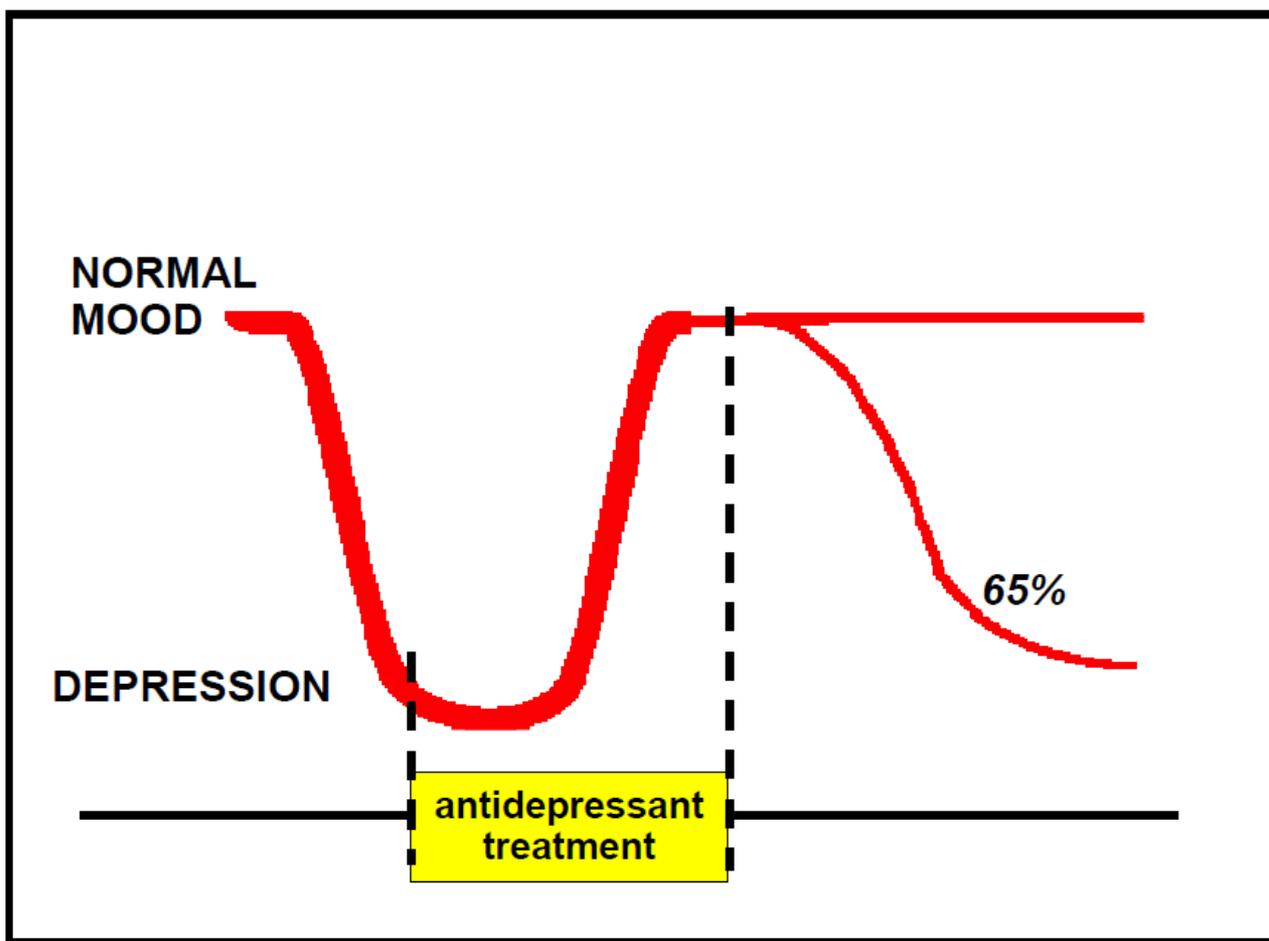


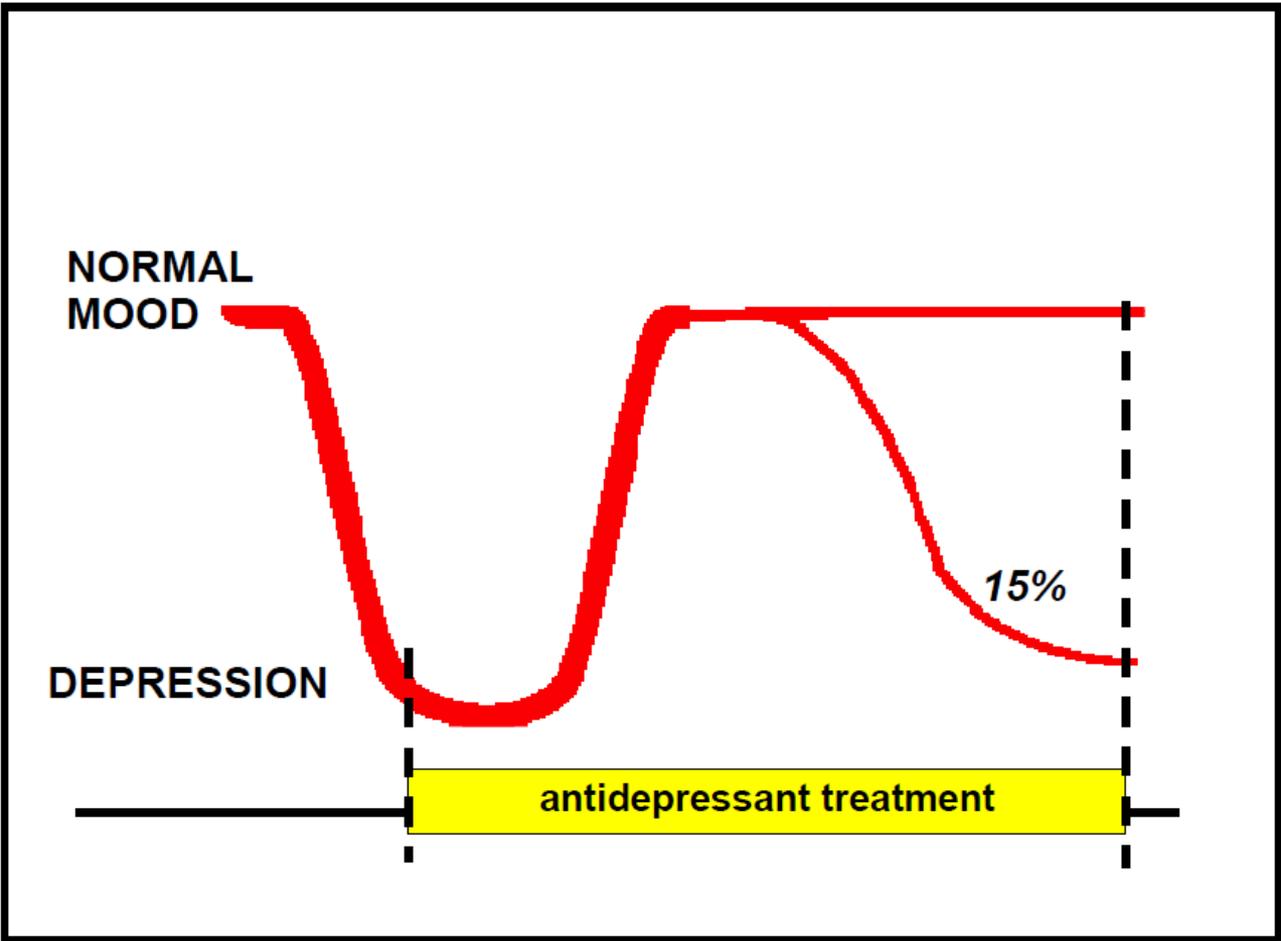
# PLACEBO

NORMAL MOOD



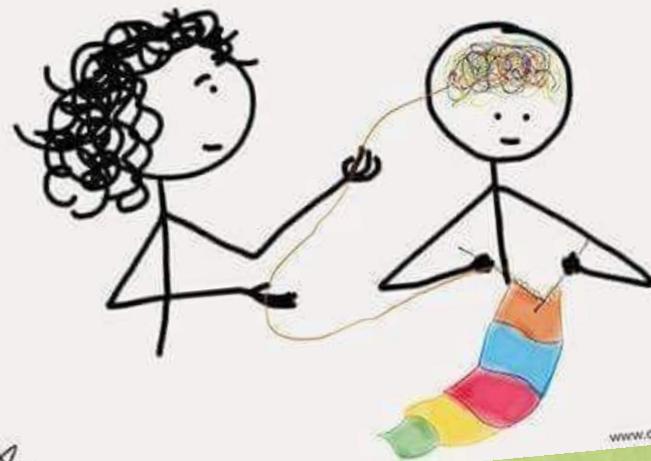






Come abbiamo visto, curarsi con il farmaco ed eliminare i sintomi fa sicuramente stare meglio e aiuta a ritrovare il benessere: il limite del farmaco sta però nel non rispondere al “perché” della sofferenza. Questa ricerca va oltre il farmaco e richiede un impegno personale. La psicoterapia può aiutare chi vuole intraprendere tale percorso. Essa richiede un atteggiamento attivo del paziente e una sua cooperazione con lo psicoterapeuta nel processo psicologico di ricerca. Proprio per questo è consigliabile che il lavoro psicoterapeutico venga iniziato quando il paziente è in grado di fornire la sua collaborazione e quindi non durante la fase acuta del disturbo, troppo condizionata dai sintomi e dalla carenza di energia disponibile. Per meglio comprendere la differenza tra l'intervento con i farmaci e quello con la psicoterapia, possiamo utilizzare la metafora della cura del mal di denti. Se il dolore è molto forte, è indicato l'uso di un antidolorifico, tenendo comunque presente che la sua azione si limita al controllo del sintomo dolore e che invece non interviene su ciò che lo determina, ad esempio una carie, per curare la quale è necessaria un'azione specifica.

## Psychoterapia



In caso di disturbo depressivo, intraprendere una psicoterapia quando la sofferenza è in fase acuta con l'aspettativa, più o meno consapevole, di ottenere, tramite essa, una rapida risoluzione dei sintomi, significa confonderne l'azione con quello che è propriamente il compito della terapia farmacologica. Il rischio che può conseguirne, visto che il lavoro psicologico non è finalizzato a risolvere la sofferenza nell'immediato del colloquio, ma è orientato a comprendere i motivi profondi del malessere, è che il paziente giunga alla conclusione che la psicoterapia non serve a nulla. Per queste ragioni, quando i sintomi sono intensi è opportuno prevedere una prima risposta di tipo farmacologico, posticipando l'avvio di una eventuale psicoterapia a quando il paziente avrà sufficienti energie psichiche per poterne beneficiare. Nel caso si ritenga comunque appropriato cominciare la psicoterapia in fase acuta, bisogna tenere presente che essa ha inizialmente un valore supportivo, mentre la ricerca più approfondita delle cause di malessere deve essere rimandata alla fase successiva al miglioramento dei sintomi



Un problema della terapia combinata può consistere nell'eventualità che la riduzione dei sintomi legata all'azione dei farmaci faccia decadere la motivazione al proseguimento della psicoterapia. In questo caso si perderebbe la possibilità di elaborare compiutamente il significato della sofferenza, trascurando un'occasione di cambiamento.

Proprio quando i sintomi occupano meno la scena è importante continuare il lavoro psicologico di ricerca, al fine di prevenire ricadute e trovare nuovi equilibri nel rapporto con se stessi e con gli altri.



# DEPRESSIONE AD ESORDIO TARDIVO : FENOTIPO CLINICO

- Profilo clinico diverso dalla depressione ad esordio precoce
- I sintomi cognitivi, vegetativi e somatici prevalgono su quelli affettivi\*
  - **Sintomi cognitivi**: sindrome disesecutiva, ridotta concentrazione, insicurezza, rimuginazioni continue, rallentamento ideativo
  - **Sintomi vegetativi**: alterazioni del sonno, dell'appetito, della libido, stipsi
  - **Sintomi somatici**: sono espressione sia di un disturbo di somatizzazione, sia dell'accentuazione dei sintomi di patologie concomitanti (astenia, dolori migranti osteoarticolari, palpitazioni, tachicardia, cefalee, dolori addominali, senso di testa vuota e confusa, dispnea, senso di soffocamento, lombalgia, disturbi gastro-intestinali)
- Sintomi comportamentali:
  - Apatia, mancanza di energia, ansia, irrequietezza, irritabilità, comportamenti inopportuni, ritiro sociale



\* anedonia, *triade di Beck* (visione negativa del mondo, di se stessi e del futuro), senso di colpa, auto denigrazione, sentimenti di disperazione e di impotenza..

Le principali forme di depressione nell'anziano sono: disturbo depressivo maggiore, disturbo distimico, disturbo dell'umore dovuto a patologie e disturbo dell'umore iatrogeno.

	DEPRESSIONE MAGGIORE	SINTOMI DEPRESSIVI
<b>Territorio</b>	1 - 3 %	15 %
<b>Medicina generale</b>	10 - 12 %	20 %
<b>Reparti ospedalieri</b>	10 - 15 %	20 - 25 %
<b>Strutture residenziali</b>	12 - 16 %	30 - 40 %

Depressione dovuta a condizione medica generale

- 10-12% dei pazienti ricoverati in ospedale
- 10-30 % dei pazienti ambulatoriali



# DEPRESSIONE AD ESORDIO TARDIVO: PROBLEMI DIAGNOSTICI

Spesso sottodiagnosticata in rapporto a:

- ✓ difficile diagnosi differenziale tra sintomi fisici ed effetti collaterali di terapie farmacologiche;
- ✓ variazioni del pattern del sonno che simulano quelle dovute alla depressione;
- ✓ tendenza degli anziani a dissimulare i problemi di natura psicologica dando più importanza a quelli somatici.



# FREQUENZA DI COMPARSA DEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO RISPETTO ALLA DIAGNOSI DI DEMENZA

100 pazienti, diagnosi di Malattia di Alzheimer (autoptica)

