

# **SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

## *Position paper*

### **Equivalenza terapeutica di classe dei farmaci antidepressivi**

Edoardo Spina

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

Per la corrispondenza:

Prof. Edoardo Spina

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università di Messina

# Indice

1. Introduzione
2. Classificazione dei farmaci antidepressivi
3. Proprietà farmacodinamiche
  - 3.1. Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)
  - 3.2. Antidepressivi triciclici (TCA)
  - 3.3. Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)
    - 3.3.1. Inibizione del trasportatore della noradrenalina e della dopamina
    - 3.3.2. Antagonismo recettoriale colinergico
    - 3.3.3. Antagonismo recettoriale H<sub>1</sub>-istaminergico
    - 3.3.4. Antagonismo recettoriale 5HT<sub>2C</sub>
    - 3.3.5. Interazione con i recettori sigma
    - 3.3.6. Inibizione della nitrossido sintasi (NOS)
    - 3.3.7. Azione sugli isoenzimi del citocromo P450
  - 3.4. Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI)
  - 3.5. Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI)
  - 3.6. Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA)
  - 3.7. Antidepressivi ad azione serotoninergica mista (SARI)
  - 3.8. Inibitori della ricaptazione di noradrenalina e dopamina (NDRI)
  - 3.9. Agonisti melatoninergici
4. Proprietà farmacocinetiche
  - 4.1. Attività dei metaboliti
  - 4.2. Emivita plasmatica
  - 4.3. Tipo di cinetica
5. Studi di confronto tra farmaci antidepressivi
6. Conclusioni
7. Bibliografia

## 1. Introduzione

La depressione è una condizione psicopatologica che, per l'elevata prevalenza, il decorso cronico e la disabilità che determina, rappresenta un problema di grande rilievo non solo per la salute pubblica, ma anche per le implicazioni sociali ed economiche. L'incidenza dei disturbi depressivi è in costante aumento. Stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che la depressione rappresenta attualmente la quarta causa di disabilità nel mondo, ma si prevede che diventi la seconda, dopo le malattie cardiovascolari, intorno al 2020 (Ustun et al., 2004). Il riconoscimento tempestivo ed appropriato dei disturbi depressivi costituisce la premessa indispensabile non solo per la scelta di un trattamento razionale, sia farmacologico che psicoterapico, ma anche per una migliore gestione di questa condizione, riducendo i costi di malattia, il carico della disabilità e migliorando la qualità della vita dei pazienti affetti.

La terapia farmacologica rappresenta l'approccio di prima scelta nel trattamento dei disturbi depressivi. I farmaci antidepressivi attualmente disponibili comprendono numerosi composti appartenenti a classi farmacologiche differenti che presentano tuttavia importanti limitazioni sia di efficacia che di tollerabilità quali: a) latenza nella risposta; b) risposta insufficiente al trattamento in un terzo circa dei pazienti; c) completa remissione dei sintomi solo nel 30-40% dei pazienti; d) effetti indesiderati a breve e a lungo termine; e) possibilità di interazioni farmacologiche. Oltre ad essere utilizzati nel trattamento dei disturbi depressivi, alcuni antidepressivi trovano anche indicazione nel controllo di altre patologie quali i disturbi d'ansia, il dolore neuropatico, ecc.

Questo documento si propone di esaminare i dati disponibili in letteratura per verificare l'esistenza o meno di una equivalenza terapeutica di classe relativamente ai farmaci antidepressivi attualmente disponibili nel nostro Paese. Il confronto, per quel che riguarda il profilo di efficacia, si limita all'uso degli antidepressivi nel trattamento della depressione.

## 2. Classificazione dei farmaci antidepressivi

Nella categoria dei farmaci antidepressivi, distinti in antidepressivi di prima e di seconda generazione, rientrano numerosi composti suddivisi in classi farmacologiche definite sulla base del meccanismo d'azione sui sistemi neurotrasmettitoriali monoaminergici (Stahl, 2013). In Tabella 1 sono riportati gli antidepressivi in commercio in Italia. Appartengono agli antidepressivi di prima generazione gli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) e gli antidepressivi triciclici (TCA). Questi composti determinano un aumento della disponibilità sinaptica di noradrenalina e serotonina riducendone il catabolismo, come nel caso degli IMAO, o bloccandone la ricaptazione presinaptica, come nel caso dei TCA. L'uso degli IMAO si è progressivamente ridotto nel tempo a causa della possibilità di pericolose interazioni con diversi farmaci ed alimenti. I TCA sono stati per diversi decenni gli antidepressivi più utilizzati, ma la loro efficacia clinica è associata alla presenza di numerosi effetti indesiderati, dovuti ad alcune proprietà farmacologiche quali l'azione anticolinergica, antistaminergica ed antiadrenergica. Inoltre, ad alte dosi i TCA sono cardi tossici e, in caso di sovradosaggio, possono risultare letali. Nel tentativo di superare i limiti di efficacia e di tollerabilità dei TCA sono state sviluppati numerosi composti di seconda generazione, molto eterogenei fra loro sotto il profilo strutturale e biochimico, ma con meccanismo d'azione più selettivo. I primi antidepressivi di seconda generazione immessi in commercio sono stati gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) che sono da diversi anni gli antidepressivi più prescritti al mondo. Tra le altre classi di nuova generazione vi sono gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI), gli antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA), gli antidepressivi ad azione serotoninergica mista (SARI), gli inibitori della ricaptazione di noradrenalina e dopamina (NDRI) e gli agonisti melatoninergici.

Le evidenze scientifiche relative agli studi clinici controllati, alle meta-analisi ed alle revisioni sistematiche hanno documentato una sostanziale equivalenza di efficacia antidepressiva tra

i vari farmaci attualmente disponibili, non solo all'interno della stessa classe, ma anche tra classi differenti. D'altro canto, gli antidepressivi presentano differenti proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche che possono spiegare sia alcune differenze di efficacia riscontrate nella pratica clinica tra una molecola e l'altra, ma soprattutto significative differenze nel profilo di tollerabilità e sicurezza di impiego e nel potenziale di interazioni con altri farmaci.

### **3. Proprietà farmacodinamiche degli antidepressivi**

In generale, i farmaci antidepressivi, indipendentemente dalla classe di appartenenza, agiscono determinando un aumento della concentrazione sinaptica delle amine biogene implicate nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore quali serotonina, noradrenalina e, in misura minore, dopamina (Charney, 1998). Si ritiene tuttavia che queste modificazioni della trasmissione monoaminergica costituiscano solo il punto di partenza per una serie di eventi intracellulari che spiegano tra l'altro la ritardata comparsa dell'effetto terapeutico (Belmaker and Agam, 2008). I progressi effettuati dalla ricerca di base negli ultimi decenni hanno portato ad ipotizzare una base cellulare e molecolare per la patologia depressiva. L'attenzione è stata quindi focalizzata sugli effetti recettoriali prodotti dall'assunzione cronica di antidepressivi, e più recentemente sui bersagli molecolari, cioè sulle modificazioni adattative che i farmaci antidepressivi determinano sui sistemi di trasduzione post-recettoriali del segnale e sull'espressione genica di proteine ad azione neurotrofica (Duman e Monteggia, 2006).

#### **3.1. Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)**

Sono stati i primi farmaci antidepressivi ad essere commercializzati. I primi composti, di cui oggi è disponibile solo la tranilcipromina, sono inibitori irreversibili e non selettivi delle MAO-A, l'isoforma che catabolizza principalmente la noradrenalina e la serotonina, e delle MAO-B, che

catabolizzano prevalentemente la dopamina. Oltre ad essere epatotossici, questi farmaci possono indurre severe crisi ipertensive se somministrati in associazione con cibi o bevande contenenti tiramina, un'amina simpaticomimetica ad azione indiretta. La moclobemide, un inibitore reversibile e selettivo per le MAO-A, ha una minima capacità di aumentare gli effetti pressori della tiramina. Gli IMAO trovano oggi un limitato impiego nella pratica clinica.

### **3.2. Antidepressivi triciclici (TCA)**

Gli antidepressivi triciclici (TCA), così definiti in base alla loro struttura chimica contenente tre anelli, comprendono le amine terziarie amitriptilina, imipramina e clorimipramina, ed i loro derivati demetilati; le amine secondarie nortriptilina e desipramina. Si ritiene che l'azione terapeutica dei TCA sia da attribuire alla loro capacità di inibire in modo non selettivo la ricaptazione neuronale della noradrenalina e della serotonina. In particolare, le amine terziarie agiscono prevalentemente sul trasportatore della serotonina, mentre le amine secondarie sono più attive su quello della noradrenalina. I TCA sono inoltre caratterizzati dalla capacità di bloccare i recettori  $H_1$ -istaminergici, i recettori colinergici muscarinici ed i recettori  $\alpha_1$ -adrenergici. L'antagonismo nei confronti di questi recettori e l'azione chinidino-simile di stabilizzazione delle membrane sono responsabili dei numerosi effetti indesiderati dei TCA a carico del sistema nervoso centrale (sedazione, tremore, viraggio maniacale, disturbi della memoria, abbassamento della soglia convulsiva), del sistema nervoso autonomo (secchezza delle fauci, visione annebbiata, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia sinusale), degli effetti cardiovascolari (ipotensione ortostatica, tachicardia riflessa, disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca) e degli effetti endocrino-metabolici (disturbi della sfera sessuale, aumento ponderale). L'intossicazione acuta da TCA, che si può verificare in caso di sovradosaggio accidentale o volontario, interessa particolarmente il cuore ed il sistema nervoso centrale e può essere fatale. Per le caratteristiche farmacologiche ed il conseguente profilo di effetti indesiderati e tossicità, i TCA sono ormai da considerare farmaci di

seconda scelta nel trattamento della depressione, in particolare in pazienti anziani e/o con patologie mediche concomitanti.

### **3.3. Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)**

I composti appartenenti a questa classe, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram ed escitalopram, sebbene differenti dal punto di vista della struttura chimica, sono caratterizzati da una proprietà farmacologica comune, cioè l'inibizione potente e selettiva del trasportatore della serotonina. Questa azione, che si traduce in un'aumentata disponibilità di serotonina a livello sinaptico, costituisce il "primum movens" per una serie di modificazioni adattative a livello recettoriale e postrecettoriale che spiegano l'effetto terapeutico e la maggior parte degli effetti indesiderati. Gli SSRI bloccano il trasportatore della serotonina con differente potenza e selettività: la paroxetina è la molecola con maggiore potenza ed il citalopram la più selettiva. A differenza dei TCA, gli SSRI non presentano una particolare affinità per i recettori colinergici,  $\alpha_1$ -adrenergici ed  $H_1$ -istaminergici, con conseguente profilo di tollerabilità più favorevole. Gli effetti indesiderati degli SSRI sono invece da ricondurre all'aumentata attività serotoninergica e consistono in disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), disturbi a carico del SNC (irritabilità, ansia, insonnia, cefalea, sedazione) e disturbi della sfera sessuale (diminuzione della libido, impotenza, anorgasmia, eiaculazione ritardata). Sebbene gli SSRI attualmente disponibili condividano lo stesso meccanismo d'azione, la risposta dei pazienti può variare da un composto all'altro. Nella pratica clinica si vedono comunemente pazienti che rispondono ad un SSRI e non ad un altro, o che tollerano un SSRI e non un altro. Questo non si osserva generalmente nei trials clinici dove differenze nel profilo di efficacia e di tollerabilità tra due composti sono più difficili da documentare. Si ritiene che la diversa risposta al trattamento sia da attribuire a differenze nelle proprietà farmacologiche secondarie tra i vari SSRI. Secondo Stahl (2013), infatti, ognuna delle sei molecole di questa classe ha un profilo farmacologico caratteristico. Le più conosciute

proprietà farmacologiche secondarie degli SSRI e le possibili implicazioni cliniche sono di seguito riportate.

### *3.3.1. Inibizione del trasportatore della noradrenalina e della dopamina*

Sebbene gli SSRI siano inibitori potenti e selettivi del trasportatore della serotonina, alcuni composti possono svolgere un'azione inibitoria anche su altri trasportatori, in particolare con l'aumentare della dose. A questo proposito, la fluoxetina e la paroxetina sono in grado di inibire, seppure con affinità minore rispetto a quella verso il trasportatore della serotonina, anche il trasportatore della noradrenalina. E' ipotizzabile che questa proprietà possa contribuire a potenziare ulteriormente l'effetto antidepressivo di questi due composti. A differenza degli altri SSRI, la sertralina inibisce debolmente anche il trasportatore della dopamina (Tatsumi et al., 1997). Il significato clinico di questa azione non è chiaro, tuttavia, la maggiore disponibilità di dopamina a livello sinaptico potrebbe contribuire a spiegare le proprietà disinibenti ed attivanti della sertralina, rilevabili a livello cognitivo, soprattutto nel paziente anziano. A questo proposito, in pazienti con depressione atipica è stato documentato un effetto favorevole della sertralina su alcuni sintomi quali ipersonnia ed anergia (Stahl, 2013). D'altro canto, l'azione attivante della sertralina potrebbe risultare in un'eccessiva stimolazione in alcuni pazienti con manifestazioni d'ansia.

### *3.3.2. Antagonismo recettoriale colinergico*

A differenza degli altri SSRI, la paroxetina possiede un'affinità debole per i recettori colinergici muscarinici, che è comunque inferiore a quella dei TCA. Questa proprietà può spiegare la maggiore tendenza della paroxetina a determinare effetti indesiderati di tipo anticolinergico, quali secchezza delle fauci, visione annebbiata e stipsi, rispetto agli altri composti della stessa classe. E' stato inoltre ipotizzato che la maggiore incidenza di sindrome da sospensione osservata con la paroxetina rispetto ad altri SSRI possa essere ricondotta, almeno in parte, al cosiddetto "rebound colinergico", determinato dal brusco e massivo incremento dell'acetilcolina a livello centrale e periferico, conseguente alla sospensione del trattamento (Himei e Okamura, 2006; Renoir, 2013).

### 3.3.3. Antagonismo recettoriale $H_1$ -istaminergico

Il citalopram è una miscela racemica di due enantiomeri, -R ed -S. Mentre l'enantiomero -S è attivo farmacologicamente ed è in commercio come tale (escitalopram), l'enantiomero-R, meno attivo, possiede una debole affinità per il recettore  $H_1$ -istaminergico responsabile della lieve azione sedativa associata all'uso del citalopram.

### 3.3.4. Antagonismo recettoriale $5HT_{2C}$

Tra gli SSRI, la fluoxetina è l'unico composto a svolgere un'importante azione di antagonismo sul recettore  $5HT_{2C}$  (Sanchez e Hyttel, 1999). Il blocco di questo recettore determina un aumentato rilascio di noradrenalina e dopamina nella corteccia prefrontale con conseguente effetto favorevole sull'umore, sulla concentrazione e sull'attenzione. Questa azione può contribuire a differenziare la fluoxetina dagli altri SSRI, sia dal punto di vista terapeutico che della tollerabilità. Infatti, l'effetto attivante potrebbe risultare vantaggioso in pazienti depressi con ipersonnia e rallentamento psicomotorio. Al contrario, in pazienti con agitazione, insonnia ed ansia, questo effetto potrebbe avere conseguenze sfavorevoli. L'antagonismo nei confronti del recettore  $5HT_{2C}$  potrebbe anche spiegare l'effetto antibulimico della fluoxetina a dosaggi elevati.

### 3.3.5. Interazione con i recettori sigma

Tra gli SSRI, la fluvoxamina e, in grado minore, la sertralina interagiscono con i recettori Sigma ( $\sigma$ ) (Narita et al., 1996). Il significato clinico di questa proprietà farmacologica non è chiaro, anche perché il ruolo fisiologico di questi recettori non è ancora perfettamente conosciuto. Si ritiene, tuttavia, che questi recettori siano coinvolti nell'ansia e nella psicosi, per cui è possibile che questa proprietà farmacologica possa risultare vantaggiosa nel trattamento di pazienti con sintomi ansiosi e psicotici. È stato ipotizzato che l'efficacia della fluvoxamina nel trattamento della depressione psicotica sia da attribuire alla sua elevata affinità nei confronti del recettore  $\sigma$  (Stahl, 2005).

### 3.3.6. Inibizione della nitrossido sintasi (NOS)

La paroxetina possiede una proprietà farmacologica differenziale rispetto agli altri SSRI consistente nella capacità di inibire la nitrossido sintasi (NOS), un enzima presente in molti tessuti e che provvede a produrre ossido nitrico (NO) a partire da arginina e con formazione di citrullina (Finkel et al., 1996). L'NO ha un ruolo centrale nel meccanismo di modificazione vascolare necessario all'erezione. L'inibizione della NOS, indotta dalla paroxetina, potrebbe costituire un ulteriore fattore di rischio per la comparsa di disturbi della sfera sessuale, in particolare disfunzione erettile. Inoltre, poiché una ridotta produzione di NO di derivazione endoteliale sembra costituire un fattore di rischio per patologie cardiovascolari, in considerazione della maggiore incidenza di malattie cardiovascolari in pazienti con depressione maggiore, le modificazioni nella produzione di NO indotte dalla paroxetina potrebbero avere implicazioni cliniche (Chrapko et al., 2006).

### 3.3.7. Azione sugli isoenzimi del citocromo P450

Gli SSRI, come pure altri nuovi antidepressivi, possono inibire l'attività di uno o più isoenzimi della famiglia del citocromo P450 (CYP) responsabili della biotrasformazione di numerosi farmaci, rallentandone quindi l'eliminazione con possibili implicazioni cliniche (Hemeryck e Belpaire, 2002; Spina et al., 2008) (Tabella 2). Vi sono importanti differenze tra i vari SSRI nella capacità di influenzare l'attività degli isoenzimi del citocromo P450 e questo può costituire un importante criterio nell'indirizzare il clinico nella scelta del composto da utilizzare in caso di politerapia. Studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che la fluoxetina (anche attraverso il suo metabolita norfluoxetina) è un potente inibitore del CYP2D6, mentre inibisce moderatamente il CYP2C9, e da lievemente a moderatamente il CYP2C19 ed il CYP3A4; la paroxetina è un potente inibitore del CYP2D6, mentre non influenza significativamente gli altri isoenzimi; la fluvoxamina inibisce potentemente sia il CYP1A2 che il CYP2C19, ed è un moderato inibitore del CYP2C9 e del CYP3A4; la sertralina può inibire moderatamente il CYP2D6 a dosaggi elevati; il citalopram e l'escitalopram non influenzano significativamente l'attività dei diversi isoenzimi del citocromo

P450. Poiché l'inibizione di questi isoenzimi è dose- e concentrazione-dipendente, il potenziale di inibizione sarà più elevato nell'anziano con composti come paroxetina e fluoxetina, la cui eliminazione è influenzata dall'età e che presentano una cinetica non lineare. A causa della lunga emivita della fluoxetina e del suo metabolita attivo, la possibilità di interazioni da inibizione enzimatica può mantenersi per alcune settimane dopo la sospensione del farmaco. Le interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti degli SSRI sono descritte in diverse rassegne della letteratura (Nemeroff et al., 2007; Spina et al., 2008; Schellander e Donnerer, 2010).

### **3.4. Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI)**

I farmaci appartenenti a questa classe, venlafaxina, duloxetina e milnacipran (non disponibile in Italia), sono caratterizzati dalla capacità di inibire sia il trasportatore della serotonina che quello della noradrenalina. A differenza degli antidepressivi triciclici, che inibiscono anch'essi la ricaptazione di entrambe le amine biogene, gli SNRI sono privi degli effetti di antagonismo a livello dei recettori istaminergici, adrenergici e muscarinici e presentano quindi meno effetti indesiderati. Le proprietà farmacologiche della venlafaxina e della duloxetina non sono sovrapponibili e, in particolare, queste molecole mostrano un grado differente di inibizione dei due trasportatori. Studi *in vitro* ed *in vivo* hanno infatti dimostrato che, rispetto alla venlafaxina, la duloxetina presenta una maggiore affinità e, quindi, una maggiore capacità di inibizione nei confronti sia del trasportatore della serotonina che di quello della noradrenalina (Bymaster et al., 2001; Frazer, 2001). Oltre ad essere un inibitore più potente, la duloxetina presenta inoltre un'attività di inibizione bilanciata della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. Al contrario, la venlafaxina presenta solo una debole affinità per il trasportatore della noradrenalina. Di conseguenza, mentre l'effetto serotoninergico del farmaco è già presente a basse dosi, l'azione noradrenergica si manifesta progressivamente con l'aumentare del dosaggio.

Teoricamente la presenza di un duplice meccanismo, azione “duale”, dovrebbe tradursi in una maggiore efficacia antidepressiva degli SNRI rispetto a farmaci antidepressivi che agiscono su una sola amina biogena (Stahl et al., 2005; Papakostas et al., 2007). I dati riguardanti l'efficacia comparativa tra SNRI ed SSRI nel trattamento dei disturbi dell'umore e dei disturbi d'ansia sono discordanti. Alcuni studi riportano una più elevata percentuale di risposta e di remissione in pazienti con depressione maggiore trattati con SNRI rispetto ai soggetti trattati con SSRI (Thase et al., 2007; Mallinckrodt et al., 2007; Papakostas et al., 2008). Tuttavia meta-analisi più recenti, come sarà discusso più avanti, hanno riportato una sostanziale equivalenza di efficacia antidepressiva tra SNRI ed SSRI (Cipriani et al., 2009; Gartlehner et al., 2011a). L'efficacia nel trattamento dei disturbi d'ansia sembra risultare sovrapponibile tra SNRI ed SSRI. Un'area in cui i farmaci a doppia azione sul sistema serotoninergico e noradrenergico si differenziano in modo evidente dagli SSRI è rappresentata dal dolore cronico, associato o meno alla depressione. Infatti, gli SNRI, in particolare la duloxetina, si sono rivelati più efficaci degli SSRI nel trattamento di diverse condizioni dolorose, in particolare nel dolore neuropatico, e sono attualmente considerati tra i farmaci di prima scelta nel trattamento di questa condizione (Finnerup et al., 2010). L'inibizione della ricaptazione sia della serotonina che della noradrenalina nelle vie discendenti ad azione inibitoria sulla trasmissione del dolore, a livello delle corna posteriori del midollo spinale, è il meccanismo verosimilmente responsabile dell'azione antidolorifica degli SNRI. La necessità di un'azione su entrambe le amine biogene nel controllo del dolore è confermata dal fatto che anche i TCA, che come gli SNRI inibiscono in modo non selettivo il trasportatore della serotonina e della noradrenalina, sono efficaci nel trattamento di diverse forme di dolore neuropatico. Diversi studi condotti negli ultimi anni hanno inoltre documentato la particolare efficacia della duloxetina nel trattamento della depressione associata a sintomi fisici e dolorosi (Brecht et al., 2007; Gaynor et al., 2011). La specificità della duloxetina sulla dimensione fisico-dolorosa potrebbe spiegare, almeno in parte, l'effetto favorevole

di questa molecola sul funzionamento sociale, familiare e lavorativo in pazienti con depressione maggiore (Mancini et al., 2012).

Il profilo di tollerabilità degli SNRI è sostanzialmente sovrapponibile a quello degli SSRI. A causa dell'effetto noradrenergico, gli SNRI, in particolare la venlafaxina, possono determinare un aumento dose-dipendente della pressione arteriosa. La venlafaxina e la duloxetina presentano, in generale, un basso potenziale di interazioni farmacocinetiche. Tuttavia, mentre la venlafaxina non inibisce in modo significativo l'attività dei diversi isoenzimi del citocromo P450, la duloxetina è invece un moderato inibitore del CYP2D6 (Spina et al., 2012) (Tabella 2).

### **3.5. Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI)**

L'unico antidepressivo appartenente a questa classe attualmente disponibile nel nostro Paese è la reboxetina. Questo farmaco inibisce in modo selettivo il trasportatore della noradrenalina e non influenza in modo significativo la ricaptazione della serotonina e della dopamina. I più comuni effetti indesiderati sono di tipo noradrenergico e consistono in insonnia, irritabilità, tachicardia, sudorazione, secchezza delle fauci, stipsi, difficoltà iniziale di minzione.

### **3.6. Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA)**

La mirtazapina è il prototipo di questa classe di antidepressivi la cui azione farmacologica primaria consiste nell'antagonismo nei confronti degli auto- ed eterorecettori presinaptici  $\alpha_2$ -adrenergici. Il blocco di questi recettori determina un aumentato rilascio di noradrenalina e serotonina presumibilmente responsabile dell'effetto antidepressivo. La mirtazapina è anche un potente antagonista dei recettori serotoninergici 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub> e 5HT<sub>3</sub> con conseguente minore tendenza rispetto agli SSRI ed SNRI a determinare effetti indesiderati di tipo gastrointestinale e disturbi della sfera sessuale. La mirtazapina ha un'importante azione di antagonista sui recettori H<sub>1</sub>-istaminergici che è responsabile della sua azione sedativa. L'antagonismo combinato nei confronti

dei recettori 5HT<sub>2C</sub> ed H<sub>1</sub>-istaminergici potrebbe spiegare l'incremento ponderale associato all'uso cronico di mirtazapina. Anche la mianserina, un antidepressivo in commercio da alcuni decenni, viene incluso tra i NaSSA (Stahl, 2013).

### **3.7. Antidepressivi ad azione serotoninergica mista (SARI)**

Il trazodone ed il nefazodone sono le due molecole di questa classe attualmente disponibili. Agiscono in modo selettivo sul sistema serotoninergico mediante due meccanismi. Sono entrambi potenti antagonisti dei recettori postsinaptici 5HT<sub>2A</sub> con associata, ma più debole, affinità nei confronti dei recettori 5HT<sub>2C</sub>. Queste azioni determinano una bassa tendenza a determinare alterazioni della funzione sessuale. A dosi più elevate trazodone e nefazodone inibiscono il trasportatore della serotonina, meccanismo responsabile dell'azione antidepressiva. Questi due farmaci interagiscono in modo differente con altri sistemi neurotrasmettitoriali. Il nefazodone inibisce la ricaptazione della noradrenalina, mentre il trazodone ha una moderata affinità per i recettori H<sub>1</sub>-istaminergici, responsabile dell'azione sedativa evidente già a basse dosi.

### **3.8. Inibitori della ricaptazione di noradrenalina e dopamina (NDRI)**

Il bupropione è un farmaco antidepressivo che inibisce debolmente sia il trasportatore della noradrenalina che quello della serotonina. Si ritiene che l'azione antidepressiva del bupropione sia principalmente dovuta ai suoi metaboliti che, rispetto al precursore, hanno la stessa affinità per il trasportatore della dopamina, ma una maggiore affinità per quello della noradrenalina. Questi metaboliti, di cui il principale ed il più potente è l'idrossibupropione, raggiungono concentrazioni ematiche e cerebrali più elevate rispetto al bupropione. Rispetto agli antidepressivi ad azione serotoninergica, il bupropione non determina significativi disturbi della sfera sessuale. Per tale motivo viene spesso utilizzato in pazienti che non tollerano gli effetti sulla sfera sessuale degli SSRI

e degli SNRI ed in strategie di combinazione. Il bupropione esercita una moderata azione inibitoria nei confronti del CYP2D6 (Spina et al., 2012) (Tabella 2).

### **3.9. Agonisti melatoninergici**

L'antidepressivo più recentemente commercializzato in Italia ed in altri Paesi è l'agomelatina. Si tratta di una molecola con un meccanismo d'azione differente rispetto agli altri antidepressivi. L'agomelatina è infatti un agonista dei recettori MT<sub>1</sub> ed MT<sub>2</sub> della melatonina ed è un antagonista dei recettori serotoninergici 5HT<sub>2B</sub> e 5HT<sub>2C</sub>. Viene ipotizzato che l'azione combinata dell'agomelatina su questi sistemi recettoriali induca una serie di effetti biologici, fra cui la risincronizzazione dei ritmi circadiani, il rilascio di noradrenalina e dopamina nella corteccia prefrontale, la sintesi di fattori neurotrofici, responsabili dell'azione antidepressiva.

## **4. Proprietà farmacocinetiche degli antidepressivi**

I principali parametri farmacocinetici dei nuovi antidepressivi sono riportati nella Tabella 3. Alcune proprietà farmacocinetiche rivestono particolare significato clinico.

### *4.1. Attività dei metaboliti*

Tra gli SSRI, la fluoxetina viene metabolizzata a livello epatico con formazione di un metabolita, la norfluoxetina, che possiede un'attività di inibizione del trasportatore della serotonina superiore a quella del composto di origine. La norfluoxetina contribuisce pertanto all'effetto terapeutico e, per la sua lunga emivita, può prolungarne l'azione. Come la fluoxetina, anche la norfluoxetina svolge un'azione inibitoria nei confronti di alcuni isoenzimi del citocromo P450 e contribuisce al rischio di interazioni con altri farmaci. Altri SSRI, come sertralina, citalopram ed escitalopram danno luogo alla formazione di metaboliti attivi che sono tuttavia meno potenti e raggiungono livelli ematici inferiori rispetto ai loro precursori.

La desvenlafaxina è il metabolita attivo della venlafaxina dotato di un'affinità per i trasportatori di serotonina e noradrenalina sovrapponibile a quella del precursore. La molecola è stata recentemente introdotta come antidepressivo in alcuni Paesi, ma non in Italia.

Entrambi gli antidepressivi ad azione serotoninergica mista, trazodone e nefazodone, danno origine alla formazione di metaboliti attivi. La m-clorofenilpiperazina, metabolita attivo del trazodone, si comporta come antagonista sui recettori 5HT<sub>2A</sub>, probabilmente contribuendo all'azione antidepressiva complessiva. Il nefazodone viene metabolizzato a livello epatico con formazione di due metaboliti attivi, l'idrossinefazodone ed il triazolodione, che presentano un'attività simile a quella del loro precursore.

Come riportato in precedenza, il bupropione viene metabolizzato nel fegato con formazione di diversi metaboliti provvisti di attività farmacologica. In particolare, l'idrossibupropione è un più potente inibitore della ricaptazione della dopamina rispetto al bupropione.

#### *4.2. Emivita plasmatica*

L'emivita plasmatica degli antidepressivi varia da un composto all'altro, oscillando generalmente tra 10 e 30 ore. L'unica molecola con emivita plasmatica particolarmente prolungata è la fluoxetina con valori da 1 a 4 giorni per il precursore e da 5 a 7 giorni per il metabolita attivo norfluoxetina. Dal punto di vista clinico, una molecola a lunga emivita plasmatica presenta svantaggi e vantaggi. Tra gli svantaggi vi sono il rischio di una ritardata comparsa dell'effetto terapeutico e la possibilità di interazioni farmacologiche anche nel periodo immediatamente successivo all'interruzione del trattamento. Tra i vantaggi, la minore frequenza della sindrome da sospensione, molto rara ad es. con la fluoxetina (Tint al., 2008; Renoir, 2013). L'agomelatina è l'antidepressivo con emivita più breve (1-2 ore).

#### *4.3. Tipo di cinetica*

La maggior parte degli antidepressivi presenta una cinetica di tipo lineare. Tra gli SSRI, fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina mostrano una cinetica non lineare. Tra gli altri antidepressivi di seconda generazione, il nefazodone possiede una cinetica di tipo non lineare. Tra gli svantaggi di carattere generale associati a farmaci con una cinetica non lineare vi sono la maggiore difficoltà ad individuare la dose ottimale ed il più elevato potenziale di interazioni farmacologiche. Nel caso della paroxetina è stato ipotizzato che la cinetica non lineare, comportando una più veloce eliminazione del farmaco dall'organismo alla brusca interruzione del trattamento, possa contribuire alla maggiore incidenza di sindrome da sospensione (Himei e Okamura, 2006).

### **5. Studi di confronto tra farmaci antidepressivi**

A partire dalla metà degli anni '90 una serie di studi ha confrontato il profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza delle due classi di farmaci antidepressivi allora più utilizzati nella pratica clinica, TCA ed SSRI. I risultati di questi studi hanno complessivamente indicato che gli SSRI presentano la stessa efficacia antidepressiva rispetto ai TCA, ma sono caratterizzati da un più favorevole profilo di tollerabilità e sicurezza (Anderson, 2000). In particolare, le meta-analisi che hanno confrontato l'efficacia terapeutica dei TCA e degli SSRI, hanno dimostrato che la percentuale di pazienti che hanno interrotto la terapia (drop-out) per inefficacia era sostanzialmente la stessa tra i due gruppi (Song et al., 1993; Montgomery et al., 1994; Anderson e Tomenson, 1995; Anderson, 2000). Sebbene la maggior parte dei dati disponibili non consenta di evidenziare la superiorità di un antidepressivo rispetto ad un altro, alcune meta-analisi suggeriscono che i TCA ad azione duale sulla serotonina e sulla noradrenalina (amitriptilina e clorimipramina), ma non i TCA ad azione prevalente sulla noradrenalina (imipramina, desipramina e maprotilina), sembrano risultare più efficaci rispetto agli SSRI, in particolare nel trattamento di pazienti depressi gravi ed

ospedalizzati (Anderson, 2000; Barbui e Hotopf, 2001). Gli stessi studi che non hanno documentato significative differenze di efficacia terapeutica tra TCA ed SSRI, hanno evidenziato che gli SSRI presentano dei vantaggi rispetto ai TCA in termini di tollerabilità. Infatti, le meta-analisi precedentemente citate, considerando l'interruzione del trattamento per effetti indesiderati come un indice indiretto del grado di tollerabilità generale di un composto, hanno documentato un tasso di drop-out per effetti indesiderati più elevato con i TCA rispetto agli SSRI (Song et al., 1993; Montgomery et al., 1994; Anderson et al., 1995; Anderson, 2000).

In termini di sicurezza di impiego, l'analisi della letteratura scientifica relativa ai casi d'intossicazione acuta da antidepressivi, sia essa volontaria che accidentale, ha confermato lo sfavorevole profilo di tollerabilità dei TCA rispetto agli antidepressivi di seconda generazione. Diversi studi retrospettivi che hanno esaminato i decessi da intossicazione da antidepressivi hanno documentato che, tra le varie classi, i TCA sono i composti con più elevato indice di tossicità letale (Henry et al., 1995, Cheeta et al., 2004). La mortalità da sovradosaggio è dovuta principalmente alle alterazioni del ritmo e della conduzione cardiaca. Tra i composti di questa classe, l'amitriptilina sembra essere la molecola associata al rischio più elevato di tossicità letale. Con i farmaci di più recente introduzione il rischio è notevolmente ridotto ed i pochi casi fatali si sono verificati in soggetti che assumevano contemporaneamente bevande alcoliche o altri farmaci ad azione deprimente sul sistema nervoso centrale. Analisi più recenti hanno confermato l'elevato rischio di intossicazioni fatali associato ai TCA, ma hanno fatto emergere alcune differenze tra le nuove molecole (Flanagan, 2008). In particolare, l'uso della venlafaxina sembra essere associato ad un rischio di tossicità da sovradosaggio superiore rispetto agli SSRI, mentre tra gli SSRI il citalopram sembra essere il composto più frequentemente responsabile di intossicazioni fatali. A questo proposito, dati recenti indicano che il citalopram e l'escitalopram possono determinare un modesto prolungamento del tratto QT dell'elettrocardiogramma con potenziale rischio di "torsione di punta" (Vieweg et al., 2012).

Negli ultimi anni, diverse meta-analisi e revisioni sistematiche hanno affrontato il problema dell'equivalenza terapeutica di classe tra gli antidepressivi di seconda generazione (Smith et al., 2002; Hansen et al., 2005; Cipriani et al., 2006; Papakostas et al., 2007; Thase et al., 2007; Nemeroff et al., 2008; Cipriani et al., 2009; Gartlehner et al., 2011a). Numerosi studi, spesso sponsorizzati dalle aziende produttrici di uno dei farmaci coinvolti, hanno poi confrontato “head-to-head” l'efficacia e la tollerabilità tra le varie molecole. Non essendo possibile esaminare in dettaglio i dati di tutti gli studi disponibili, saranno presi in considerazione i risultati delle due meta-analisi più recenti e che hanno suscitato il maggior interesse nella comunità scientifica internazionale, quelle di Cipriani et al. (2009) e di Gartlehner et al. (2011a). Cipriani et al. (2009) hanno condotto una “multiple-treatment” meta-analisi per confrontare l'efficacia e l'accettabilità di 12 antidepressivi di seconda generazione, quali bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluoxamina, milnacipran (non in commercio in Italia), mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina. Lo studio ha preso in esame 117 studi clinici controllati (per un totale di 25'928 pazienti), condotti tra il 1991 ed il 2007, che confrontavano qualunque combinazione degli antidepressivi in oggetto, somministrati a dosaggi terapeutici, in pazienti con depressione maggiore unipolare in fase acuta. L'outcome primario era rappresentato dalla percentuale di risposta al trattamento, definita come riduzione di almeno il 50% del punteggio finale rispetto al basale alle scale di valutazione della depressione, e dalla percentuale di interruzione del trattamento (drop out). I risultati dello studio hanno indicato che mirtazapina, escitalopram, venlafaxina e sertralina erano significativamente più efficaci rispetto agli altri antidepressivi e che la reboxetina era il composto meno efficace. L'escitalopram e la sertralina presentavano il più favorevole profilo di accettabilità, determinando meno interruzioni del trattamento rispetto alle altre molecole. Nelle conclusioni del loro lavoro, gli Autori sottolineano l'esistenza di importanti differenze di efficacia clinica tra gli antidepressivi di seconda generazione. In particolare, viene suggerito che escitalopram e sertralina possano rappresentare i farmaci di prima scelta nel

trattamento della depressione maggiore per il loro più favorevole profilo di efficacia ed accettabilità, con l'ulteriore vantaggio per la sertralina di un più basso costo di acquisizione. Lo studio ha suscitato un ampio dibattito nella comunità scientifica ed è stato anche oggetto di alcune critiche dal punto di vista metodologico (Gartlehner e Gaynes, 2009). Gartlehner et al. (2011a) hanno condotto una meta-analisi allo scopo di confrontare vantaggi e svantaggi degli antidepressivi di seconda generazione nel trattamento di pazienti con depressione maggiore. Sulla base dei risultati dei 234 studi clinici presi in considerazione, non si sono riscontrate differenze significative di efficacia tra i 13 antidepressivi presi in esame (bupropione, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluoxamina, mirtazapina, nefazodone, paroxetina, sertralina, trazodone e venlafaxina). Di questi farmaci, la desvenlafaxina ed il nefazodone non sono disponibili nel nostro Paese. Lo studio ha tuttavia documentato alcune differenze clinicamente rilevanti tra le varie molecole per quel che riguarda il tempo di comparsa dell'effetto terapeutico ed il profilo degli effetti indesiderati. Infatti, la mirtazapina era associata ad una più rapida comparsa dell'effetto antidepressivo rispetto a citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina. Circa il profilo di tollerabilità, il bupropione determinava effetti indesiderati a carico della sfera sessuale con frequenza minore rispetto agli SSRI. Tra gli SSRI, la paroxetina era il composto con la tendenza maggiore ad indurre alterazioni della sfera sessuale. La sertralina era l'antidepressivo con la più elevata incidenza di diarrea, la mirtazapina quello che induceva un più marcato incremento ponderale ed il trazodone la molecola con più spiccata attività sedativa. Infine, per quel che riguarda il rischio di sindrome da sospensione, la paroxetina e la venlafaxina presentavano la più elevata incidenza e la fluoxetina la più bassa. A conclusione del lavoro, gli Autori affermano che, nonostante la sostanziale equivalenza di efficacia, gli antidepressivi di seconda generazione non possono essere considerati farmaci identici. Alcune differenze, in particolare nel profilo di tollerabilità e nel tempo di comparsa dell'effetto terapeutico, possono aiutare il clinico nella scelta di un particolare composto per uno specifico paziente. Una Comparative Effectiveness Review,

redatta dagli stessi Autori (Gartlehner et al., 2011b) per l'Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services, ha riportato sostanzialmente le stesse conclusioni.

Anche le più accreditate linee guida internazionali indicano gli SSRI come farmaci di prima scelta per il trattamento della depressione maggiore. A questo proposito, le linee guida del NICE (National Institute for Clinical Excellence), nella versione più aggiornata (2009), sostengono che il farmaco di scelta nel trattamento della depressione dovrebbe essere un SSRI in formulazione generica dal momento che questi farmaci hanno la stessa efficacia degli altri antidepressivi, ma un più favorevole rapporto rischio/beneficio. Il problema della scelta del farmaco antidepressivo e, quindi, del confronto tra le varie molecole disponibili, è affrontata in modo esteso dalle linee guida dell'American Psychiatric Association (2010). Gli estensori affermano che, per la maggior parte dei pazienti, l'efficacia degli antidepressivi è sostanzialmente sovrapponibile tra le varie classi ed all'interno della stessa classe. Tuttavia, gli antidepressivi si differenziano nel potenziale ad indurre effetti indesiderati, quali ad es. disturbi della sfera sessuale, sedazione ed aumento ponderale. Quindi, la scelta iniziale del farmaco antidepressivo dovrebbe tener conto di alcuni parametri di tollerabilità, sicurezza, potenziale di interazione con altri farmaci, costo, ma anche dell'anamnesi farmacologica e del grado di preferenza del paziente. Sulla base di queste considerazioni vengono proposti come farmaci di prima scelta gli SSRI, gli SNRI, la mirtazapina ed il bupropione.

Infine, i risultati dello studio STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) hanno indirettamente confermato che gli antidepressivi non devono essere considerati composti intercambiabili (Gaynes et al., 2009). Questo studio, sponsorizzato dal National Institute of Health, è stato condotto su migliaia di pazienti non ricoverati, affetti da depressione resistente, espressione del "mondo reale", allo scopo di sviluppare strategie di trattamento per migliorare l'esito. I pazienti, inizialmente trattati con un antidepressivo in monoterapia, in caso di mancato raggiungimento della remissione clinica, venivano sottoposti a successivi schemi di trattamento che

prevedevano strategie di sostituzione o di combinazione, nel tentativo di raggiungere la remissione clinica. I risultati hanno dimostrato che in pazienti che non avevano risposto ad un primo trattamento con un solo antidepressivo, la sostituzione con altro farmaco della stessa o di classe diversa, o la combinazione di due antidepressivi determinava un aumento della percentuale di soggetti che raggiungeva la remissione. Sebbene lo studio non abbia dimostrato la superiorità di una molecola rispetto ad un'altra, la necessità di trattamenti combinati per aumentare la probabilità di remissione sottolinea l'utilità di poter disporre da parte del clinico di un ampio numero di farmaci antidepressivi.

## **6. Conclusioni**

I farmaci antidepressivi in commercio nel nostro Paese non costituiscono una categoria omogenea e sono suddivisi in diverse classi sulla base dell'azione farmacologica ritenuta responsabile dell'effetto antidepressivo. Anche all'interno della stessa classe i vari antidepressivi presentano differenze farmacologiche, sia di tipo farmacocinetico che farmacodinamico, che sono alla base della differente risposta clinica a questi farmaci. Tuttavia, le evidenze scientifiche relative agli studi clinici controllati, alle meta-analisi ed alle revisioni sistematiche della letteratura che hanno confrontato i diversi antidepressivi indicano che le differenze farmacologiche esistenti tra le varie molecole non si traducono necessariamente in significative differenze di efficacia clinica, mentre sono alla base di importanti differenze nel profilo di tollerabilità e sicurezza e nel potenziale di interazione con altri farmaci. A questo proposito, va sottolineato che la metodologia di valutazione e le misure di esito utilizzate negli studi clinici sui farmaci antidepressivi, prevalentemente rappresentate dalle scale di valutazione (rating scales), sono ancora poco adeguate per cogliere eventuali differenze nell'efficacia clinica e nell'esperienza soggettiva del paziente verso questi farmaci.

I dati discussi in questo documento consentono di raggiungere le seguenti conclusioni:

- Gli antidepressivi attualmente disponibili non costituiscono una classe terapeutica omogenea. Sebbene caratterizzati da una sostanziale equivalenza per quel che riguarda l'efficacia antidepressiva, i vari farmaci si differenziano nel profilo di tollerabilità e di sicurezza e nel potenziale di interazioni con altri farmaci.
- Rispetto ai composti di prima generazione, TCA ed IMAO, i nuovi antidepressivi presentano un più favorevole profilo di tollerabilità e sicurezza. Per tale motivo, alcuni antidepressivi di seconda generazione, in particolare gli SSRI, che sono le molecole più prescritte e più conosciute, sono ritenuti i farmaci di prima scelta nel trattamento della depressione dalle più autorevoli linee guida internazionali.
- Differenze cliniche, seppur più sfumate, sono state evidenziate anche tra le varie classi di antidepressivi di seconda generazione. Ancora una volta, le principali differenze riguardano per lo più il profilo degli effetti indesiderati.
- Anche all'interno di una stessa classe vi sono differenze nel profilo farmacologico delle varie molecole che potrebbero contribuire a spiegare la diversità nella risposta clinica di uno stesso paziente ai diversi farmaci di quella classe. Ad esempio, i farmaci appartenenti alla categoria degli SSRI presentano importanti differenze nel grado di inibizione degli isoenzimi del citocromo P450 e, quindi, nella capacità di dar luogo ad interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. Questa informazione può aiutare il clinico a scegliere il composto più idoneo in caso di pazienti anziani, con patologie concomitanti e trattati con più farmaci.
- In assenza di strumenti che consentano di prevedere la risposta individuale ad uno specifico antidepressivo, la scelta del farmaco da prescrivere a pazienti affetti da depressione deve essere basata sul rapporto rischio-beneficio, sul costo di acquisizione e deve tener conto delle caratteristiche di ciascun paziente. Per quel che riguarda il costo di acquisizione, ad

eccezione delle molecole di più recente commercializzazione, la maggior parte degli antidepressivi sono oggi disponibili come formulazioni generiche a più basso prezzo.

## 7. Bibliografia

American Psychiatric Association, Practice guidelines for the treatment of patients with major disorder, third edition, Work Group on Major Depressive Disorder Independent Review Panel, Editor 2010, Psychiatry Online: Arlington, VA.

Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58: 19-36.

Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *Br Med J* 1995; 310: 1433-1438.

Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline vs. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 129-144.

Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 55-68.

Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein C, Desaiyah D, Raskin J, Petit C, Demyttenaere K. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1707-1716.

Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Wong DT. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 871-880.

Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 14): 11-14.

Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Ghodse AH. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998-2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 41-47.

Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G, Lara N, Le Melledo JM. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1286-1293.

Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Furukawa TA, Hotopf M, Geddes JR. Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 850-864.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPT, Churchill R, Watanabe R, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746-758.

Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. *Concise Guide to Drug Interaction Principles for Medical Practice: Cytochrome P450s, UGTs, P-Glycoproteins*. 2<sup>nd</sup> ed, American Psychiatric Pub., Washington, D.C., 2003.

Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1116-1127.

Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 653-658.

Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581.

Flanagan RJ. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23 Suppl 1: 43-51.

Frazer A. Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 12): 16-23.

Gartlehner G, Gaynes BN. Are all antidepressants equal? *Evid Based Ment Health* 2009; 12: 98-100.

Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, Mager U, Thieda P, Gaynes BN, Wilkins T, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfader U, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2011a; 155: 772-785.

Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, Mager U, Gaynes BN, Thieda P, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfader U, Lohr KN. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011b Dec. Report No.: 12-EHC012-EF.AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.

Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did the STAR\*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 1439-1445.

Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Marangell LB. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1849-1858.

Hansen AR, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Int Med* 2005; 143: 415-426.

Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 13-37.

Himei A, Okamura T. Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients: a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs* 2006; 20: 665-672.

Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP, Swindle R, Detke MJ, Fava M. Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology*. 2007; 56: 73-85.

Mancini M, Sheehan DV, Demyttenaere K, Amore M, Deberdt W, Quail D, Sagman D. Evaluation of the effect of duloxetine treatment on functioning as measured by the Sheehan disability scale: pooled analysis of data from six randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 298-309.

Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I, Clare A, Nutt D. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 47-53.

Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 117-119.

National Institute for Clinical Excellence. Depression: The treatment and management of depression in adults. NICE Clinical guideline 90, 2009.

Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 424-434.

Nemeroff CB, Preskorn S, Devane CL. Antidepressant drug-drug interactions: clinical relevance and risk management. *CNS Spectr* 2007; 12(suppl 7): 1-13.

Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 699-704.

Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1217-1227.

Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanism involved. *Front Pharmacol* 2013.

Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 467-489.

Schellander R, Donnerer J. Antidepressants: clinically relevant drug interactions to be considered. *Pharmacology* 2010; 86: 203-215.

Smith D, Dempster C, Glenville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 396-404.

Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, Mason J. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br Med J* 1993; 306: 683-687.

Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008; 30: 1206-1227.

Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs* 2012; 26: 39-67.

Stahl SM. Antidepressant treatment of psychotic major depression: potential role of  $\sigma$  receptors. *CNS Spectr* 2005; 10: 319-323.

Stahl SM. Antidepressants. In: Stahl SM, editor. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed., New York: Cambridge University Press, 2013; 284-369.

Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005; 10: 732-747.

Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, Swindle RW, Xu J, Detke MJ. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 672-676.

Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 330-332.

Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1997; 340: 249-258.

Vieweg WV, Hasnain M, Howland RH, Hetttema JM, Kogut C, Wood MA, Pandurangi AK. Citalopram, QTc interval prolongation, and torsade de pointes. How should we apply the recent FDA ruling? *Am J Med* 2012;125: 859-868.

Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 386-392.

## **Tabella 1. Farmaci antidepressivi**

### **Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)**

- tranilcipromina, moclobemide

### **Antidepressivi triciclici (TCA)**

- amitriptilina, imipramina, clorimipramina, nortriptilina, desipramina

### **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)**

- fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram

### **Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI)**

- reboxetina

### **Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI)**

- venlafaxina, duloxetina

### **Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA)**

- mianserina, mirtazapina

### **Antidepressivi ad azione serotoninergica mista (SARI)**

- trazodone, nefazodone

### **Inibitori della ricaptazione di noradrenalina e dopamina (NDRI)**

- bupropione

### **Agonisti melatoninergici**

- agomelatina

**Tabella 2.** Effetto dei nuovi antidepressivi sugli isoenzimi del citocromo P450. Da Spina et al. (2008) e Spina et al. (2012)

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram	0	0	0	+	0
Escitalopram	0	0	0	0/+	0
Fluoxetina	+	++	+ / ++	+++	+ / ++
Fluvoxamina	+++	++	+++	+	++
Paroxetina	+	+	+	+++	+
Sertralina	0	+	0	+ / ++	+
Venlafaxina	0	0	0	+	+
Duloxetina	0	0	0	++	+
Reboxetina	0	0	0	+	+
Mirtazapina	0	0	0	+	0
Trazodone	0	0	0	+	+
Nefazodone	0	0	0	+	+++
Bupropione	0	0	0	++	0
Agomelatina	0	0	0	0/+	0

0 = inibizione minima o assente; + = inibizione lieve; ++ = inibizione moderata; +++ = inibizione elevata

**Tabella 3.** Parametri farmacocinetici dei nuovi antidepressivi. Da Nemeroff et al. (2007), Spina et al. (2008) e Spina et al. (2012)

	<b>Biodisponibilità (%)</b>	<b>Legame proteico (%)</b>	<b>Emivita (ore)</b>	<b>Tipo di cinetica</b>	<b>Enzimi metabolizzanti</b>	<b>Metaboliti attivi</b>
<b>Citalopram</b>	95	82	33 (23-45)	Lineare	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	
<b>Escitalopram</b>	80	56	27	Lineare	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	
<b>Fluoxetina</b>	80	95	1-4 giorni (fluoxetina) 7-5 giorni (norfluoxetina)	Non lineare	CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	Norfluoxetina
<b>Fluvoxamina</b>	>53	77	15-22 15 (9-28)	Non lineare	CYP1A2 CYP2D6	
<b>Paroxetina</b>	>64	93	10-21 18 (7-65)	Non lineare	CYP2D6 CYP3A4	
<b>Sertralina</b>	>44	98	26 (22-36)	Lineare	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	
<b>Venlafaxina</b>	92	27	5	Lineare	CYP2D6, CYP3A4	Desvenlafaxina
<b>Duloxetina</b>	50	>90	10-12	Lineare	CYP1A2 , CYP2D6	
<b>Reboxetina</b>	>60	97	12-16	Lineare	CYP3A4	
<b>Mirtazapina</b>	50	85	20-40	Lineare	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2	
<b>Trazodone</b>	>70	95	6-13	Lineare	CYP3A4	m-Clorofenilpiperazina
<b>Nefazodone</b>	15-23	99	2-4	Non lineare	CYP3A4	Idrossinefazodone Triazolodione
<b>Bupropione</b>	5-20	84	20	Lineare	CYP2B6	Idrossibupropione Troidobupropione Eritroidobupropione
<b>Agomelatina</b>	<5	95	1-2	Lineare	CYP1A2, CYP2C9	