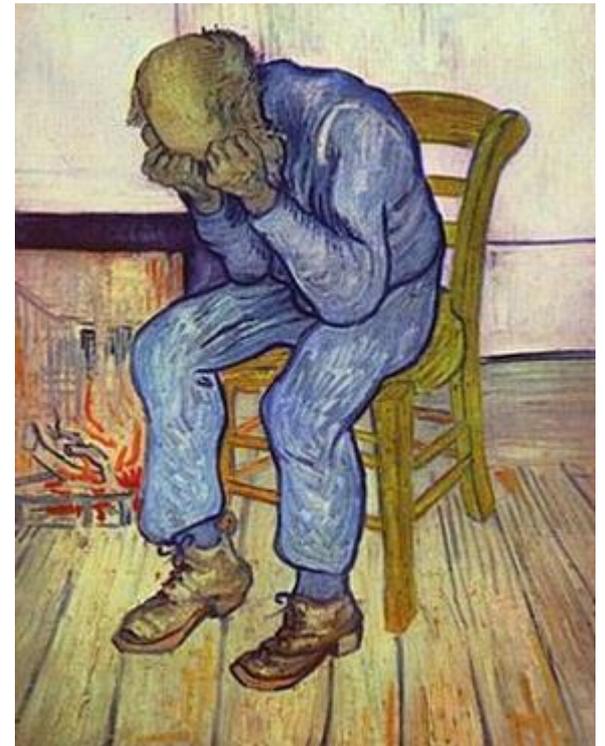
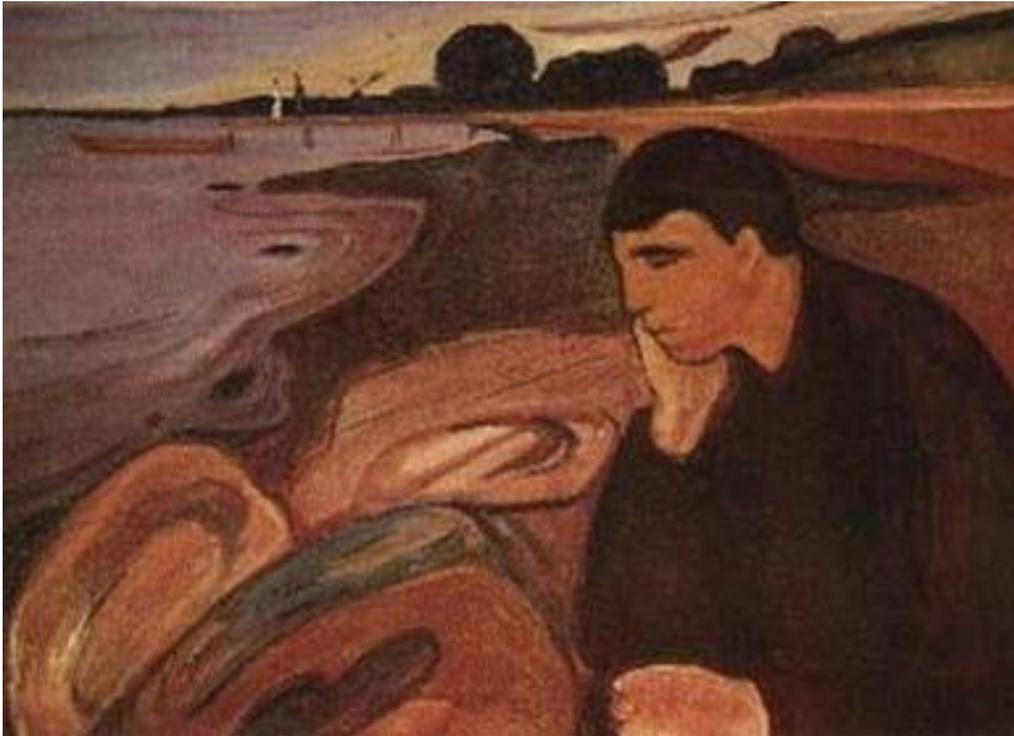


# Farmaci Antidepressivi



# La Depressione

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 sua abilità ad adattarsi alla vita sociale

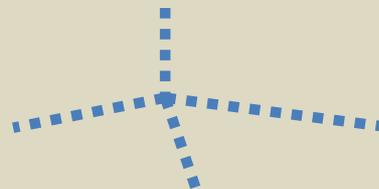
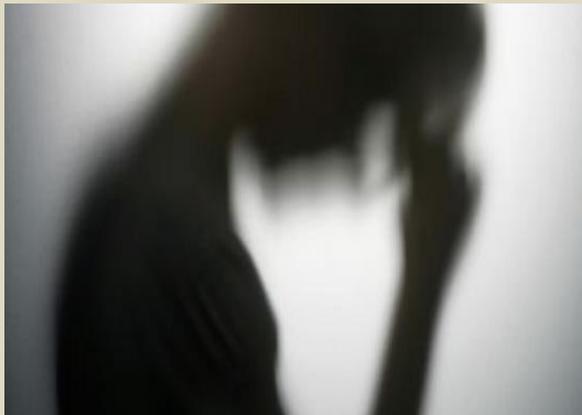
**Affligge circa il 20% della popolazione**

**Eventi della vita**



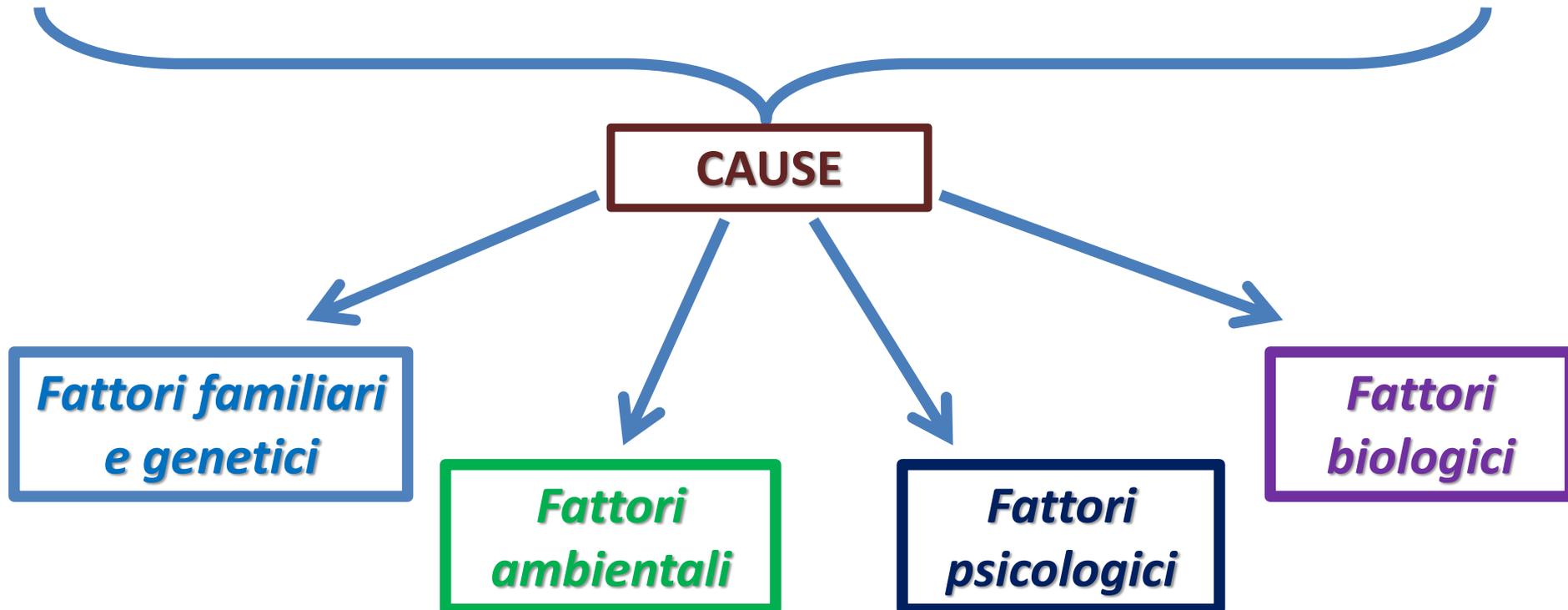
**Filtro**

**Personalità/capacità di  
confrontarsi con la realtà**



# Depressione: Tipologie e Cause

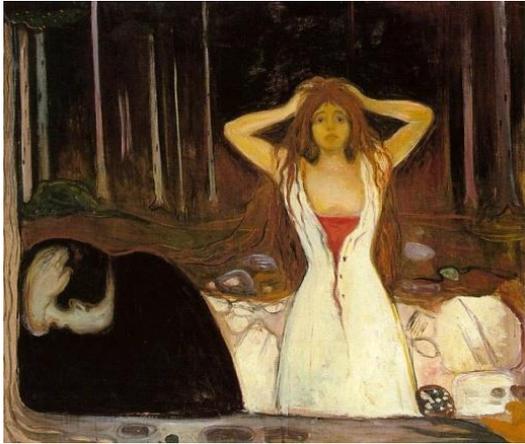
- **Depressione maggiore** (Disordini depressivi maggiori)
- **Depressione minore** (Disturbi distimici)
- **Depressione post-partum**
- **Disordini affettivi stagionali** (Seasonal Affective Disorder, SAD)



# Depressione: Classificazione

- **Depressione reattiva:** depressione dovuta ad un evento scatenante come un lutto, una separazione, un fallimento, i cui sintomi, però, si dimostrano eccessivamente intensi e prolungati rispetto alla causa scatenante.
- **Depressione endogena:** non riconducibile ad eventi scatenanti consci o, ma a cause genetico-biologiche o inconsce presenti nella personalità del paziente.
- **Depressione ansiosa:** il disturbo dell'umore si accompagna all'ansia.
- **Distimia:** presenza di umore cronicamente depresso (almeno due anni).
- **Disturbo dell'adattamento con umore depresso:** conseguenza di uno o più fattori di stress, si manifesta con grave disagio psicologico e compromissione sociale. Eliminato il fattore di stress, scompare entro 6 mesi.
- **Depressione mascherata:** depressione che si manifesta principalmente con sintomi cognitivi, somatici o comportamentali, a dispetto di quelli affettivi.
- **Depressione secondaria:** dovuta a malattie psichiatriche, organiche o a farmaci: sclerosi multipla, disturbi neurologici degenerativi (Alzheimer e malattia di Parkinson), tumore cerebrale, disturbi della tiroide, ecc.

# Forme di Depressione



- **Depressione agitata**
- **Depressione apatica**
- **Depressione ipocondriaca (anziani)**
- **Depressione melanconica**
- **Depressione atipica**
- **Depressione psicotica**

# Depressione: Sintomi

- ✓ Basso tono dell'umore tutto il giorno, quasi ogni giorno
- ✓ Perdita di interesse e di piacere in quasi tutte le attività
- ✓ Disturbi alimentari: perdita o incremento di peso
- ✓ Disturbi del sonno: insonnia o ipersonnia
- ✓ Alterazioni psicomotorie
- ✓ Costante affaticamento e perdita di energia
- ✓ Incapacità decisionale e di concentrazione
- ✓ Sentimenti di autosvalutazione oppure colpa
- ✓ Ricorrenti pensieri di morte
- ✓ Ricorrente ideazione suicida

# Depressione: Sintomi

## Pensieri Negativi

- **Avere una cattiva opinione di voi stessi:**
  - Lavoro peggio degli altri
  - Sono un cattivo genitore
  - Non ho capacità di giudizio
  - Tutti mi disprezzano
- **Vi criticate e biasimate troppo:**
  - Sono inefficiente
  - Non svolgo bene il mio lavoro
  - Agisco male nei confronti degli altri
  - È sempre colpa mia
  - Non lo merito, non valgo tanto
- **Reagite in modo negativo:**
  - Per me tutto è difficile
  - Spendo troppo
  - Gli altri mi criticano
  - Nessuno mi vuole
- **Il futuro è buio:**
  - Sicuramente non ce la farò
  - Tutto ciò che faccio viene male
  - È inutile cercare di cambiare
  - La sfortuna mi perseguita
  - Tutto è un fallimento

# Depressione Maggiore: Fattori di Rischio

Fattore di Rischio	Associazione
<b>Sesso</b>	Due volte più probabile nelle donne
<b>Età</b>	Esordio tra i 20 e i 40 anni
<b>Anamnesi familiare</b>	Più frequente nei soggetti separati o divorziati
	Minore frequenza negli uomini sposati rispetto ai celibi
	Maggiore frequenza nelle donne sposate rispetto alle nubili
<b>Postpartum</b>	Aumento rischio nei primi 6 mesi dopo il parto
<b>Eventi della vita negativi</b>	Possibile associazione
<b>Morte prematura dei genitori</b>	Possibile associazione

# Depressione maggiore: Suicidio

## La Regola del Sette

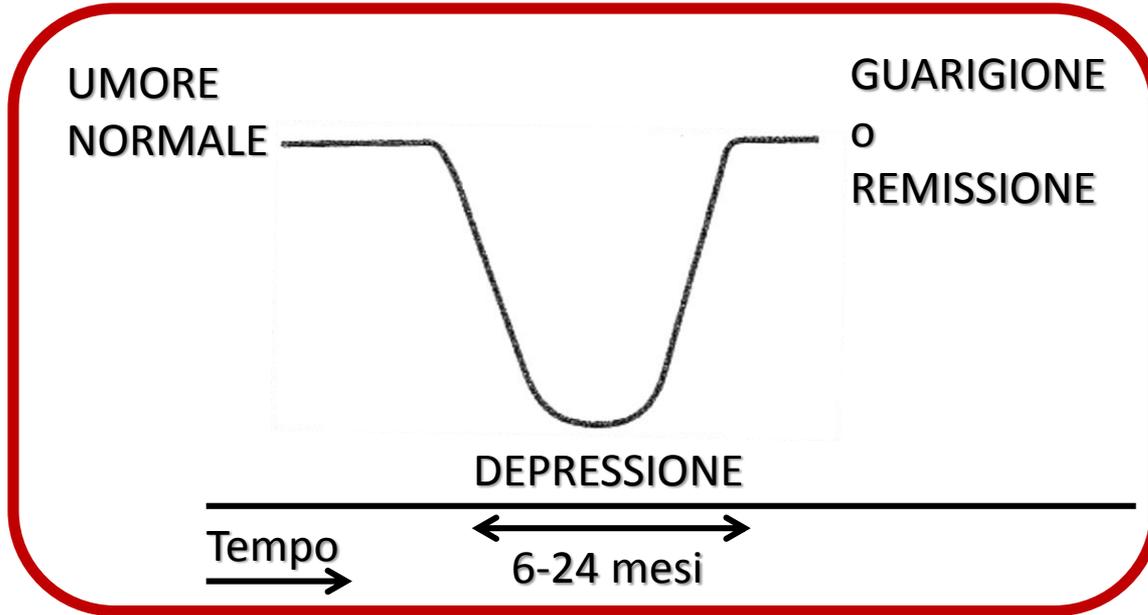
---

---

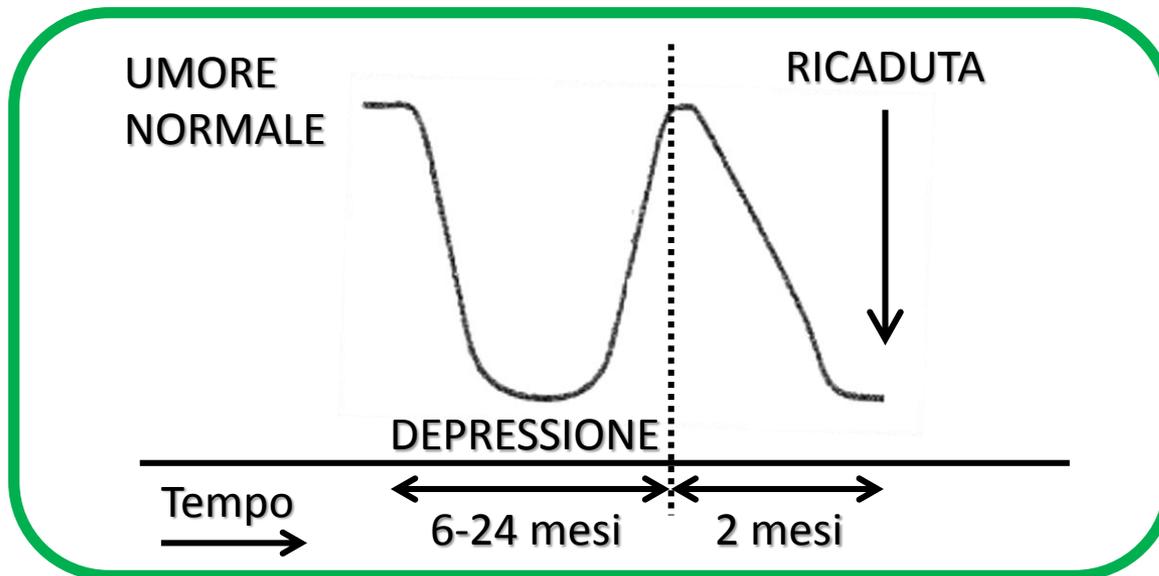
- Un paziente con depressione recidivante su sette si suicida
  - Il 70% dei suicidi è di origine depressiva
  - Il 70% dei pazienti che commettono suicidio si rivolgono al medico nei 6 mesi che precedono il suicidio
  - Negli USA, il suicidio è al settimo posto come causa di morte
- 
- 



# Depressione

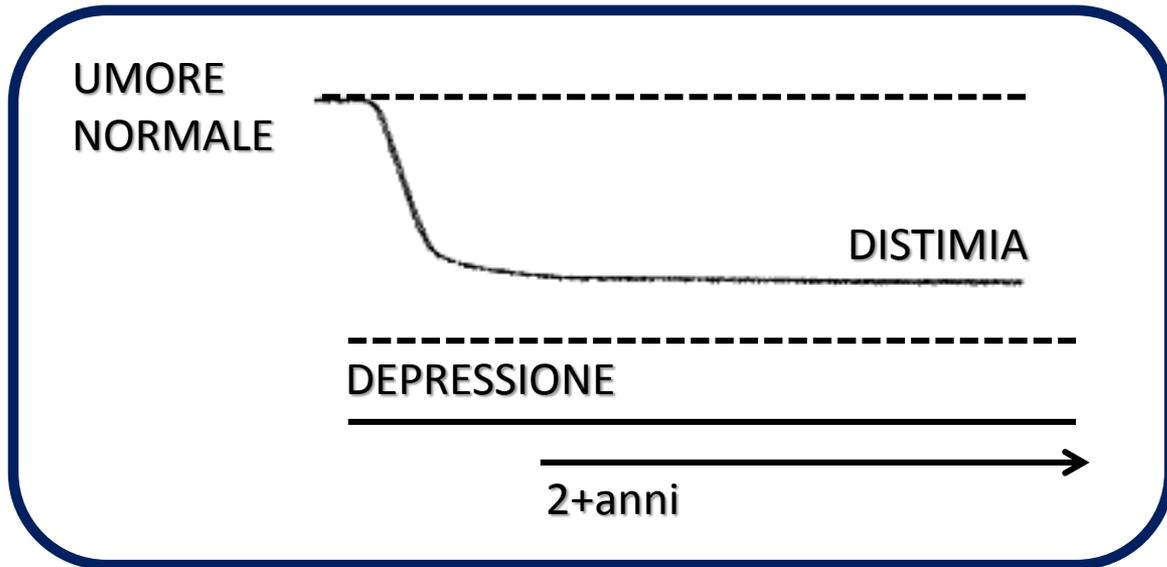


**Episodio  
Depressivo**

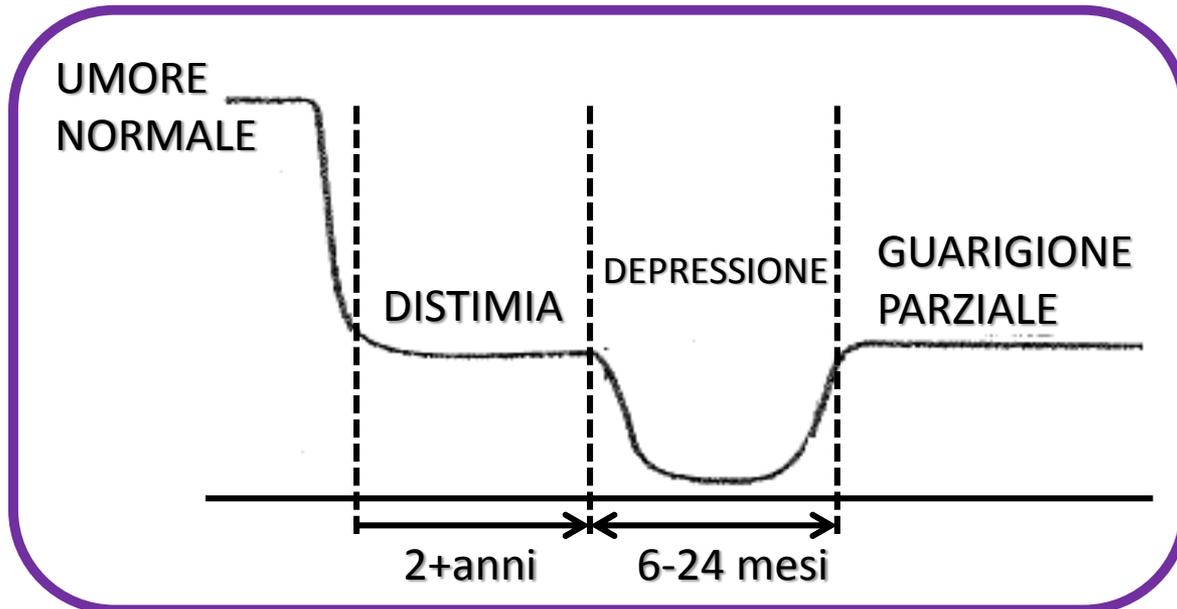


**Episodio  
Depressivo  
con  
Ricaduta**

# Depressione



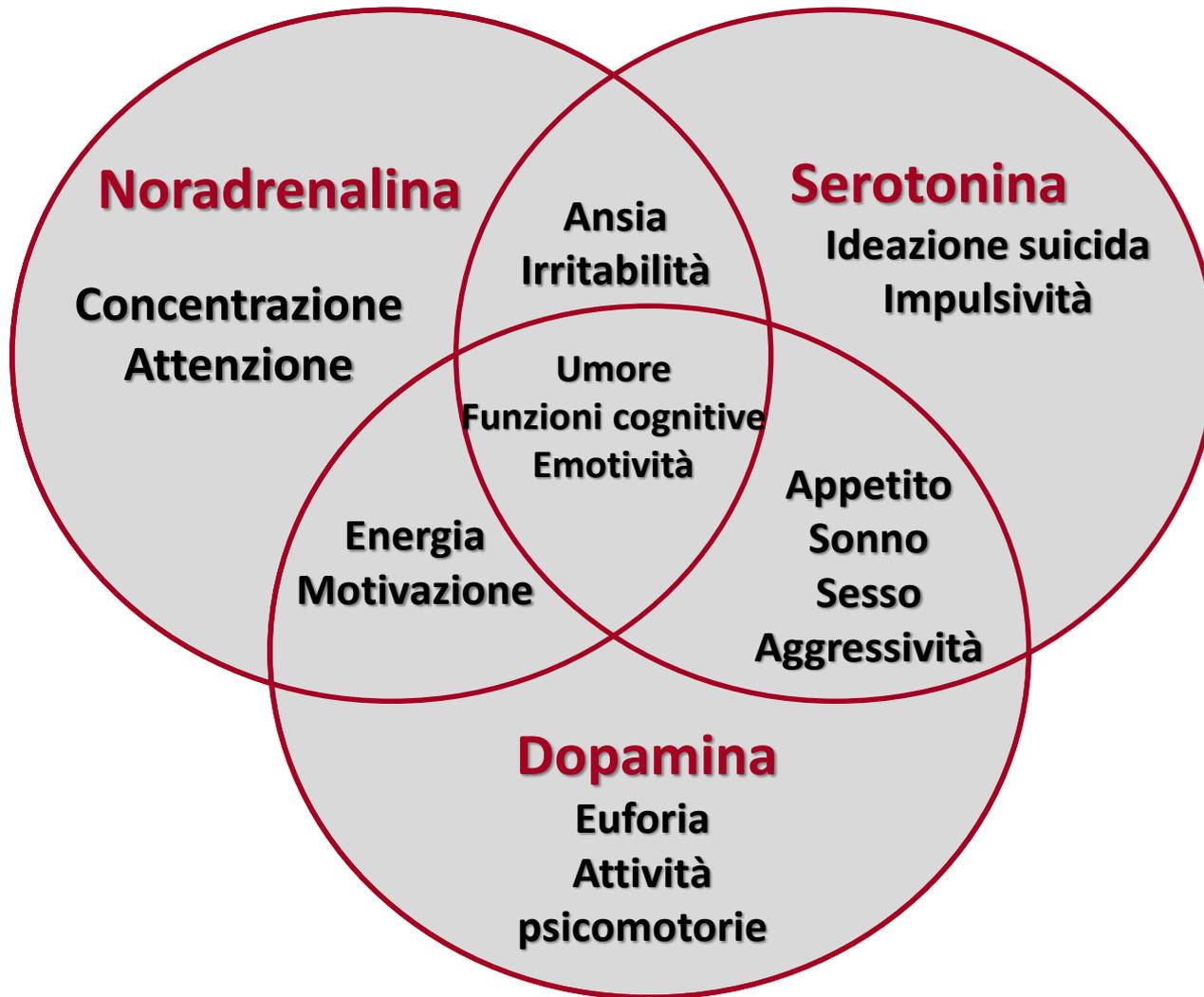
**Distimia:  
Depressione  
di grado lieve**



**Depressione  
Doppia**

# Depressione: Ipotesi Monoaminergica

La depressione è determinata da un deficit funzionale dei trasmettitori monoaminergici in alcune aree cerebrali



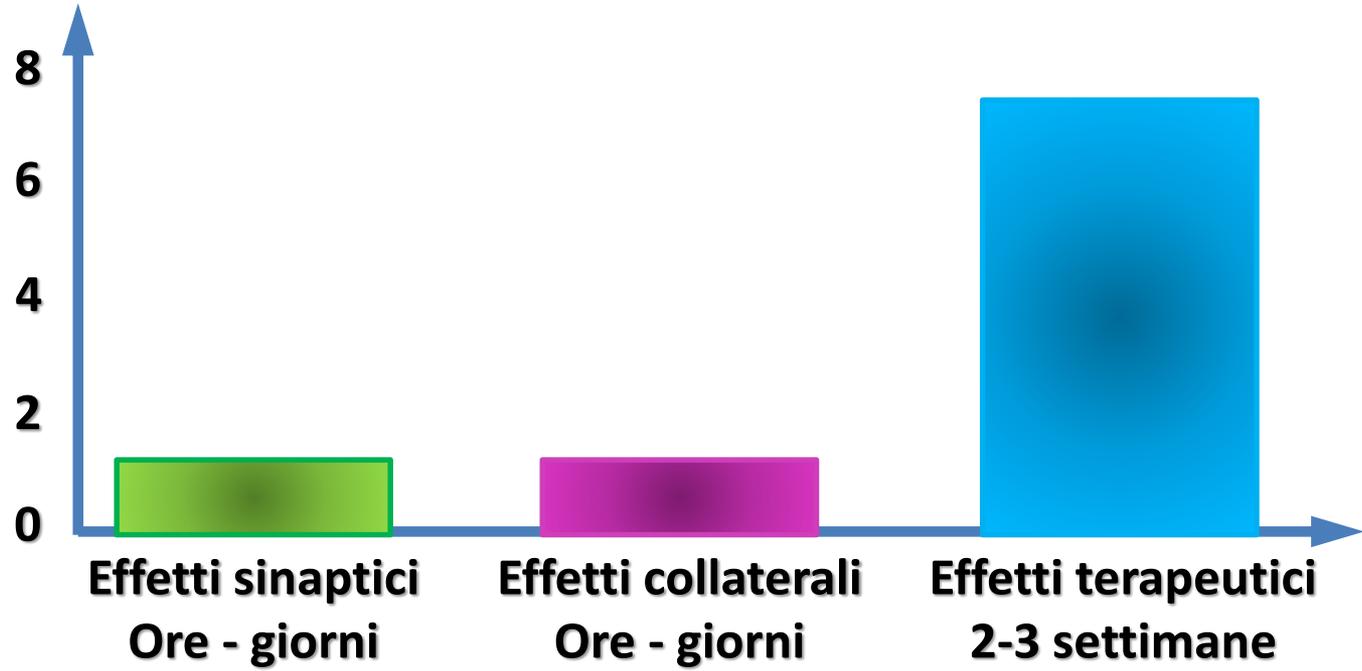
# Effetti Antidepressivi: Dinamica Temporale



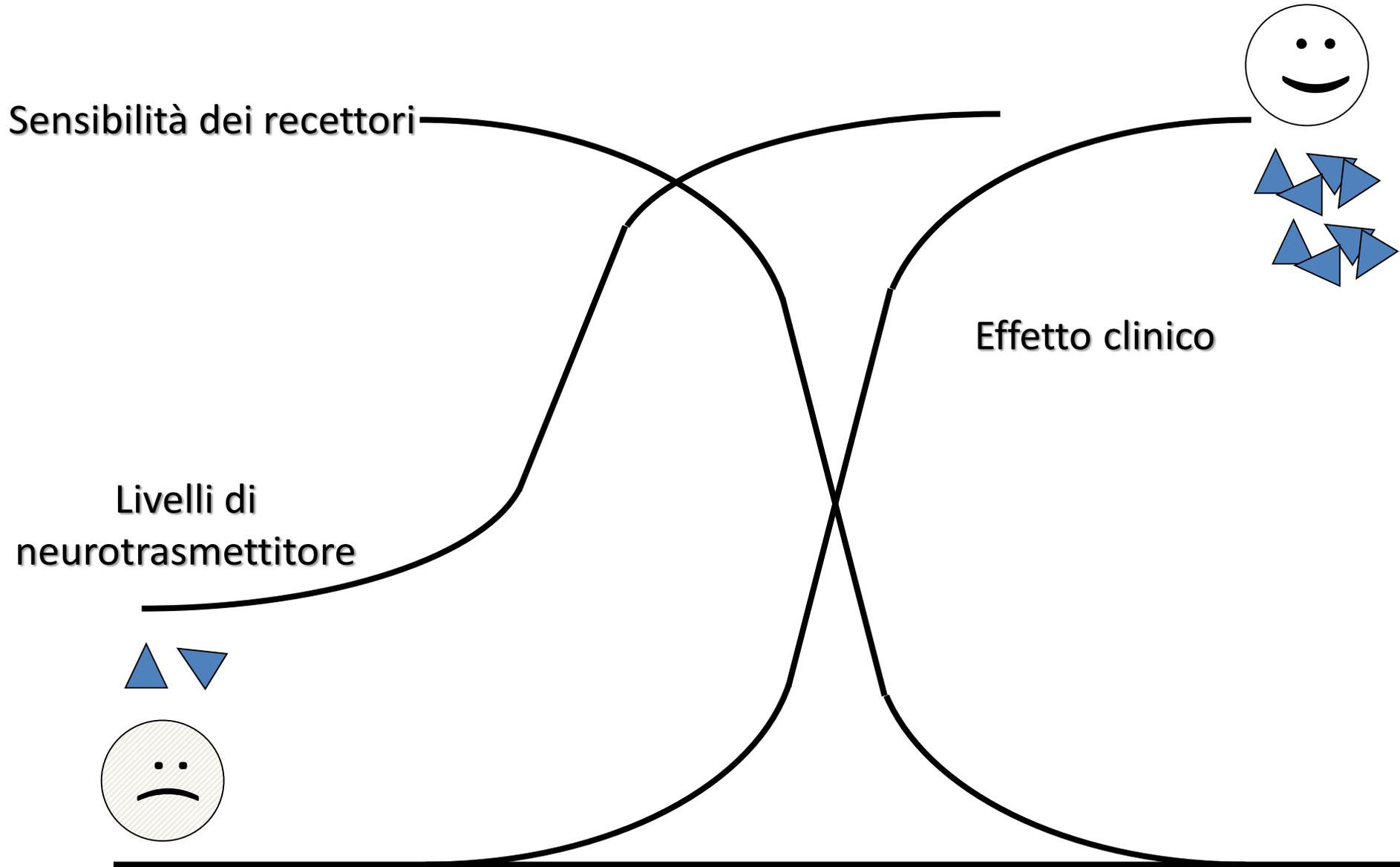
Somministrazione dell'antidepressivo

Effetto Antidepressivo

Settimane di trattamento



# Antidepressivi: Effetti Farmacologici



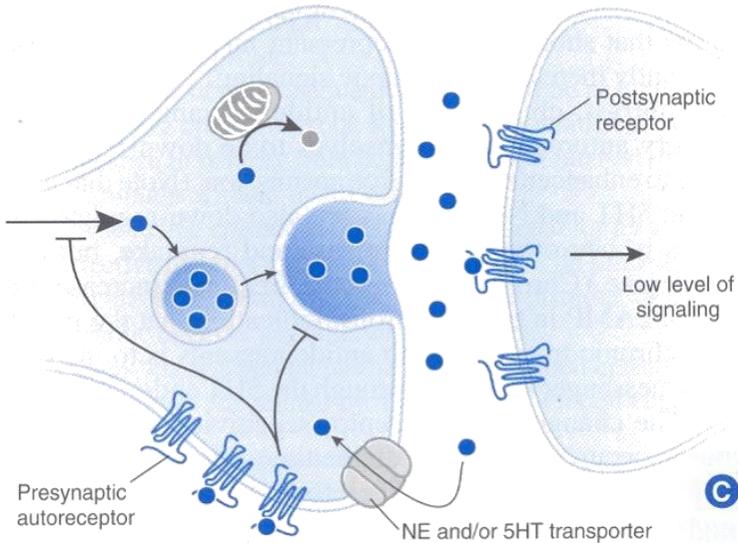
# Antidepressivi: Effetti Farmacologici

Neurotransmitter Synthesis (NE and/or 5HT)

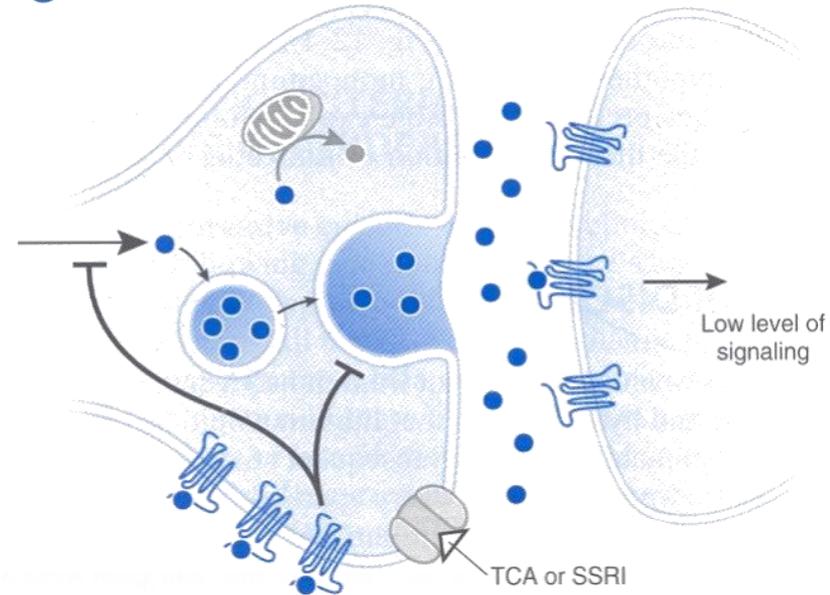
Neurotransmitter Release

Postsynaptic Effect

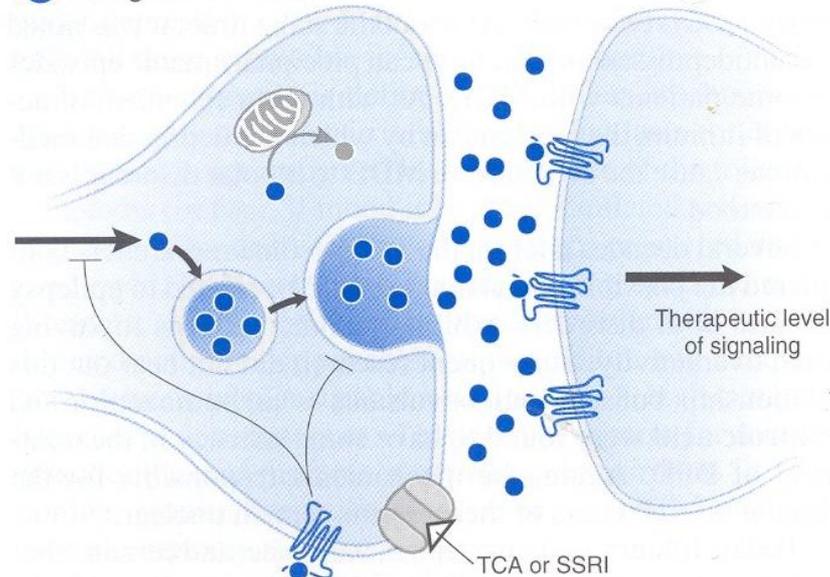
**A** Before treatment



**B** Acute treatment



**C** Long-term treatment



# Antidepressivi: Effetti Farmacologici

1. L'aumento acuto delle monoamine a livello sinaptico è un ***evento attivante***
2. La iper-attivazione, di intensità superiore a qualsiasi stimolo naturale, determina nel tempo ***adattamenti*** significativi fondati su meccanismi omeostatici
3. L'effetto "attivante" e altri ***effetti collaterali*** sono presenti sin dalle prime dosi
4. L'***effetto terapeutico*** è dovuto alla risposta adattativa del SNC che, realizzandosi attraverso modificazioni dell'espressione genica, richiede 2 settimane circa

# Farmaci Antidepressivi

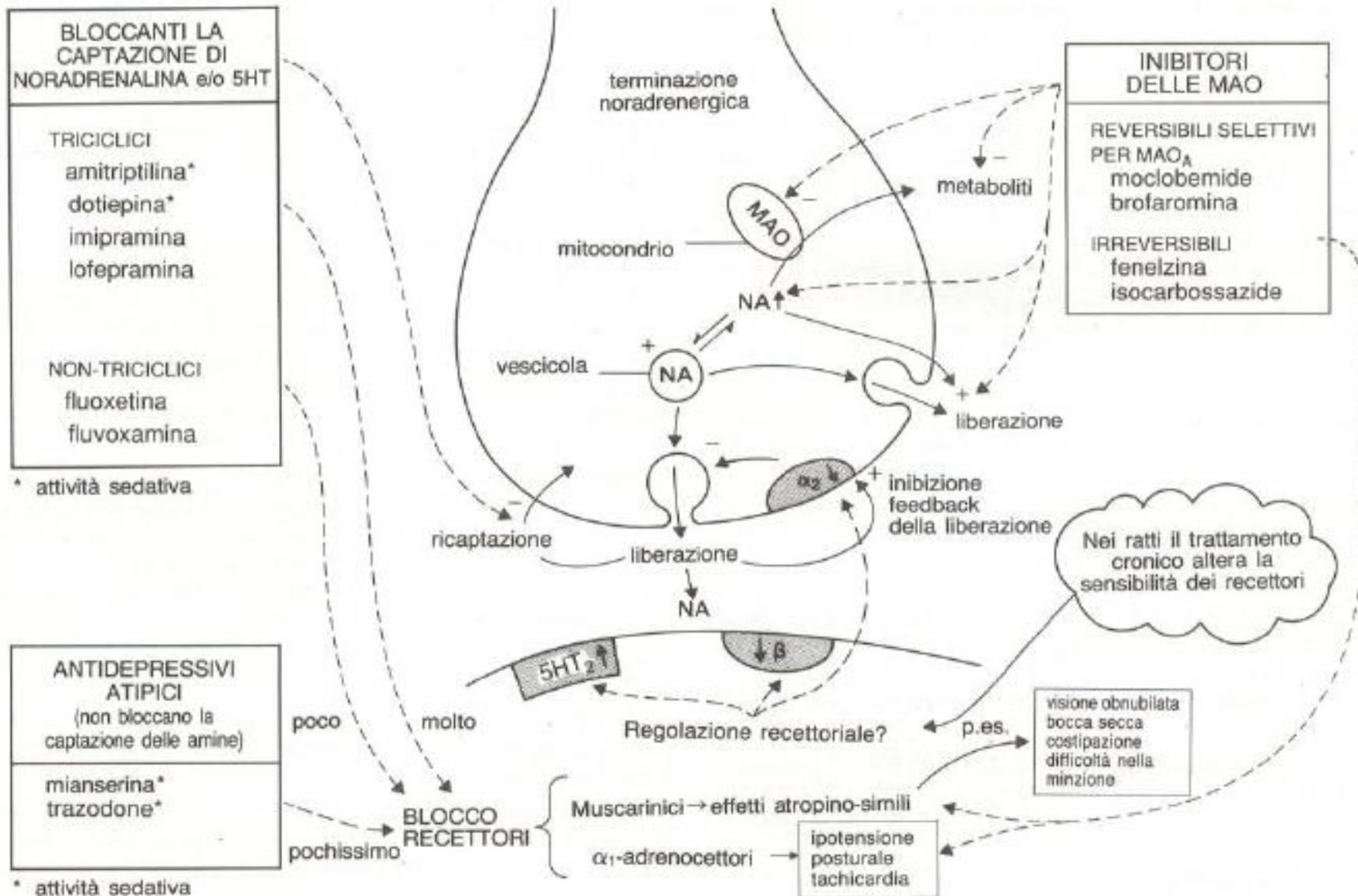
## Antidepressivi di I Generazione (1957-1970)

- **IMAOs** (Inibitori Monoaminossidasi - Timeretici)
- **COMT** Inibitori
- Antidepressivi **Triciclici** (Timolettici)

## Antidepressivi di II Generazione (1970-2000)

- **NARIs** (Inibitori del riassorbimento della noradrenalina **NA**)
- **SSRIs** (Inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina **SS**)
- **SNARIs** (Inibitori del riassorbimento della serotonina e noradrenalina **S+NA**)
- **NADRIs** (Inibitori del riassorbimento della noradrenalina e dopamina **NA+D**)
- **NASSAs** (Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici)

# Farmaci Antidepressivi



# Inibitori Monoamminossidasi (IMAOs)

## Monoamminossidasi (MAO)

- Flavoenzimi (utilizzano FAD come cofattore) localizzati sul lato esterno della membrana mitocondriale
- Inattivano le ammine biogene ossidandole ad aldeidi.

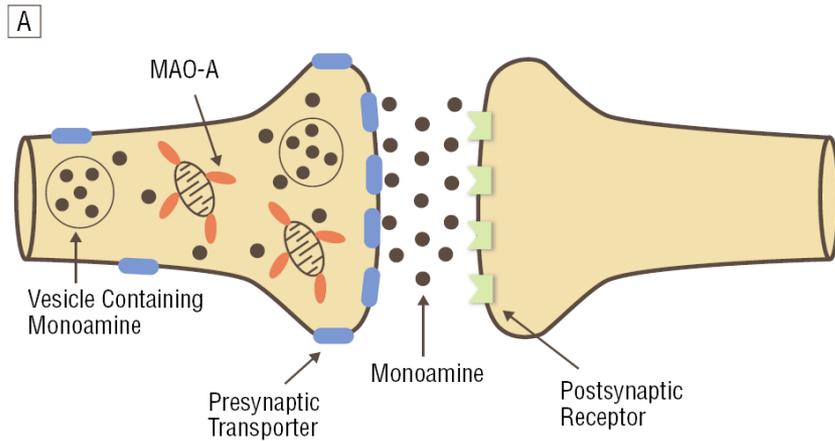
MAO-A → NA e 5-HT

MAO-B → DA

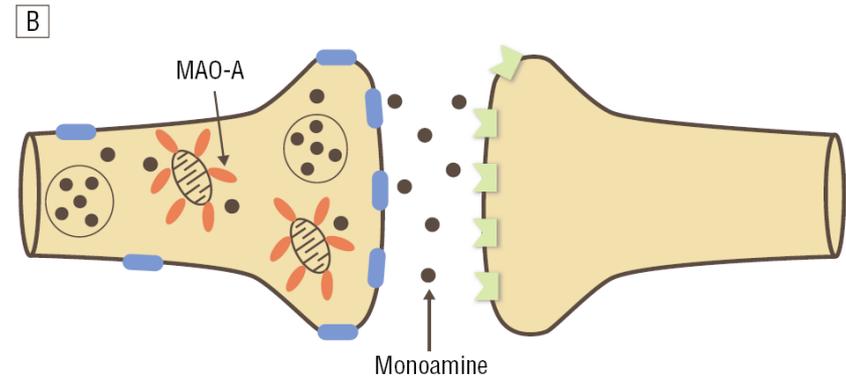
## IMAOs

- Aumentano i livelli intracellulari di ammine biogene, producendo una stimolazione del SNC
- Impiego clinico ridotto a causa di gravi effetti collaterali (esempio epatotossicità), interazioni con le ammine biogene o altri farmaci.
- Attualmente vengono utilizzati solo quando la terapia con i farmaci tимоlettici risulta inefficace

# Depressione: Livelli di MAO-A nel SNC



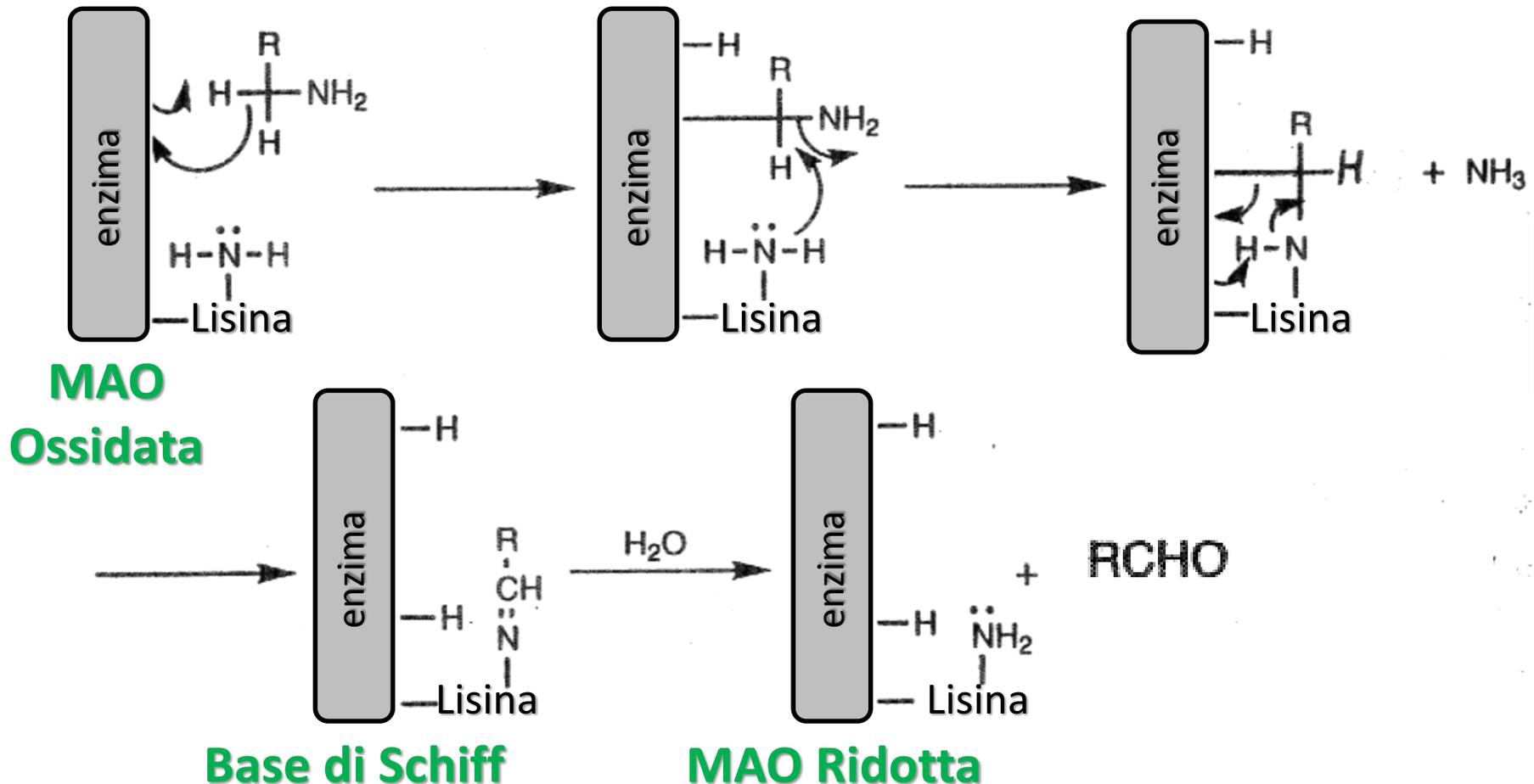
**Soggetto Normale**



**Soggetto Depresso**

**La densità delle MAO-A in pazienti depressi è maggiore del 34% e costituisce il principale meccanismo di riduzione delle monoammine biogene nella cavità**

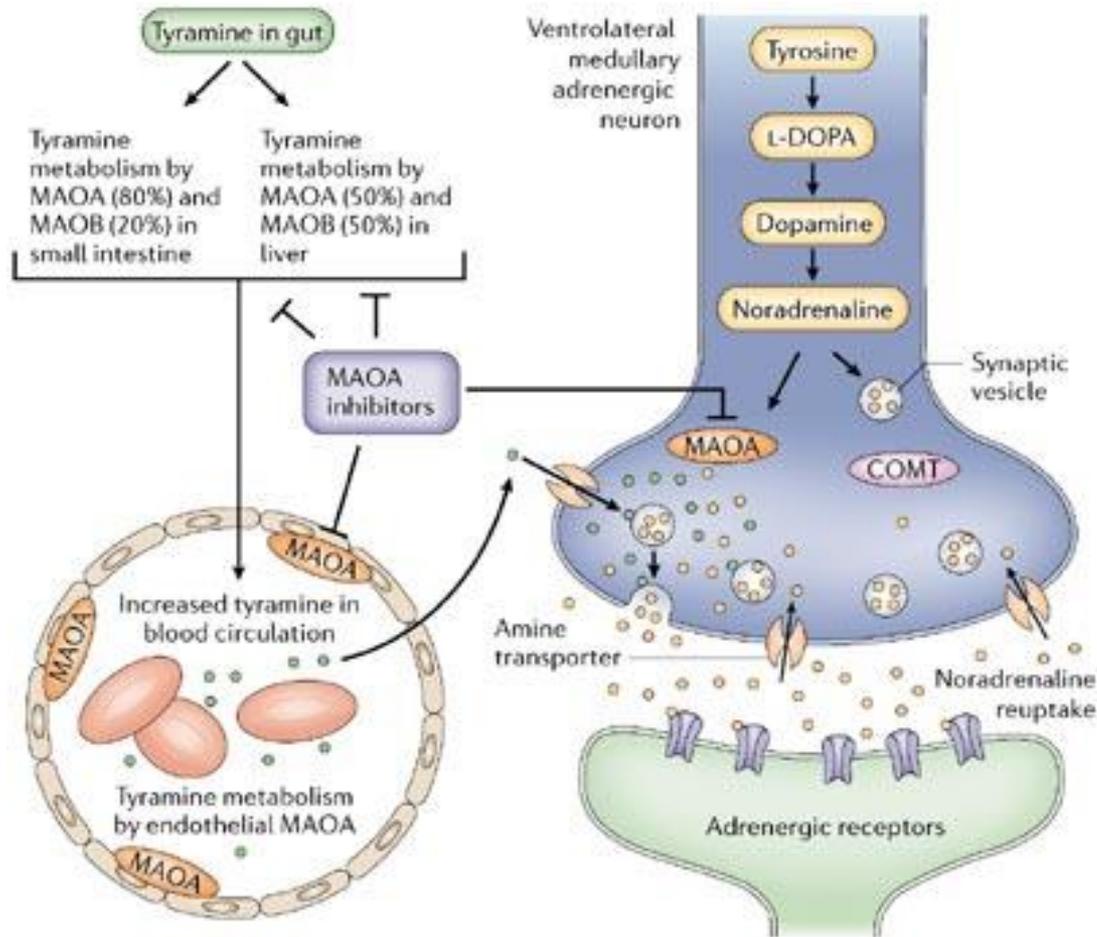
# MAO: Meccanismo di Ossidazione



*Il 10% delle ammine biogene rilasciate nelle sinapsi viene metabolizzato*

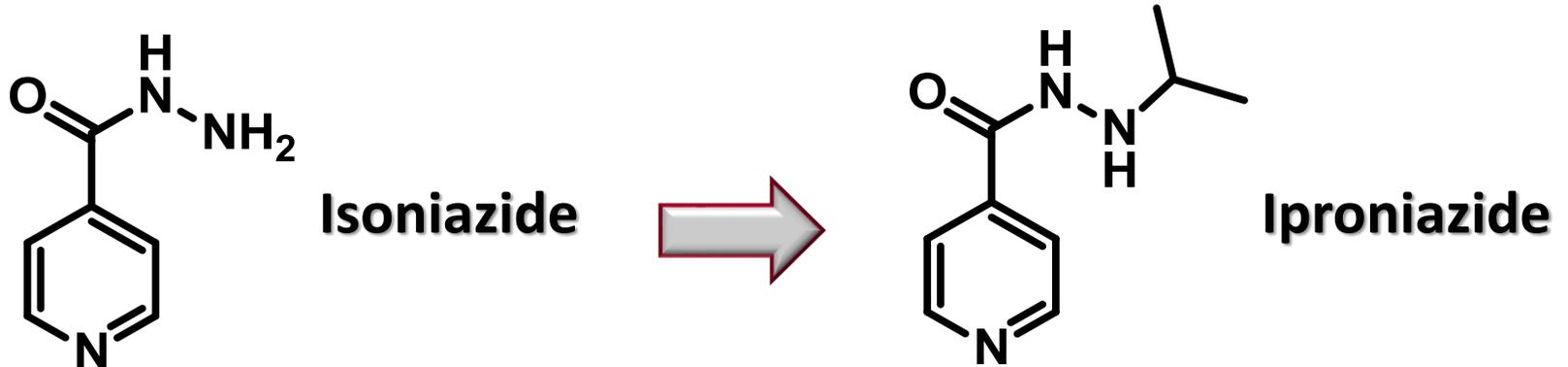
# Inibitori Monoaminossidasi (IMAOs)

## Effetti collaterali



# Inibitori Monoaminossidasi (IMAOs)

## I Generazione - Irreversibili Non-Selettivi



1951: entrati in sperimentazione clinica come antitubercolari

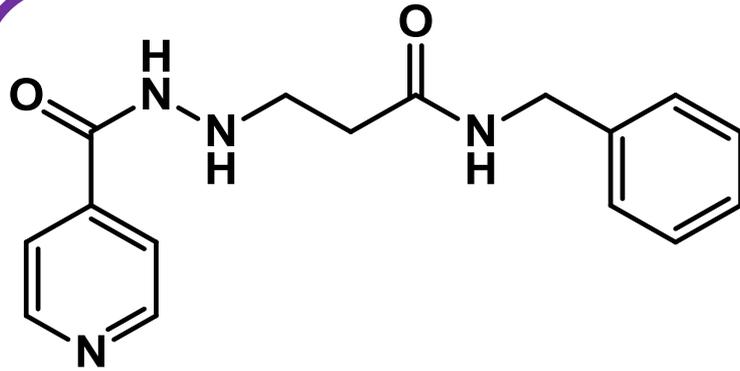
## Serendipity $\rightarrow$ Primi Antidepressivi

- Notevole incremento dell'umore nei pazienti malati di tubercolosi trattati con iproniazide
- Efficaci nei 2/3 dei pazienti depressi
- Iproniazide epatotossica: ritirata nel 1961

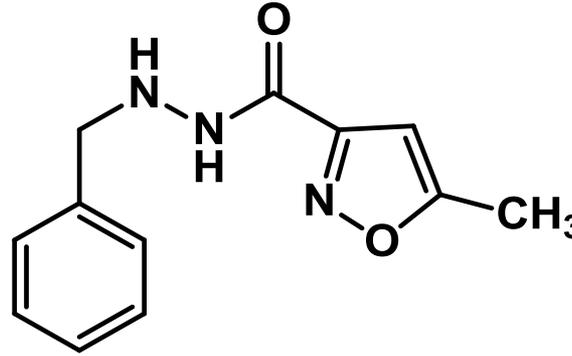
# Inibitori Monoaminoossidasi (IMAOs)

## I Generazione e/o Irreversibili Non-Selettivi

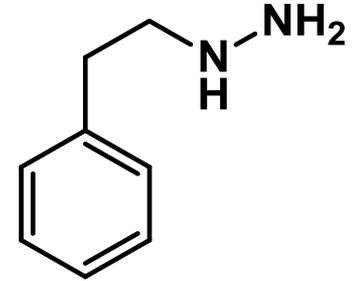
Idrazine



Nialamide

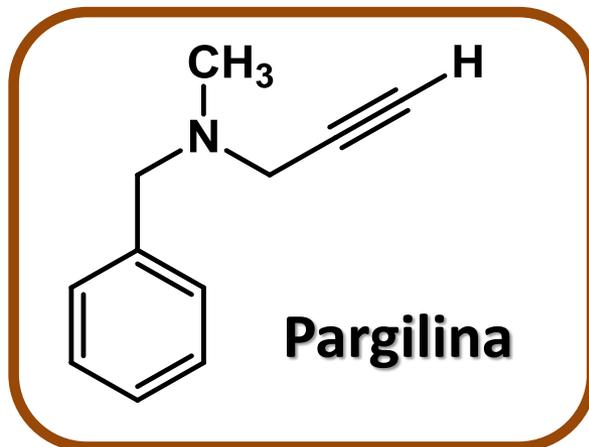


Isocarbazide



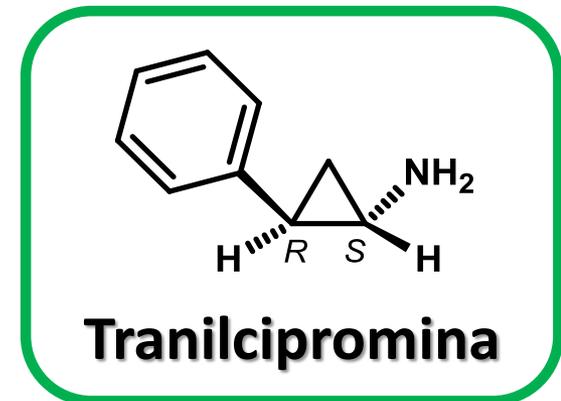
Fenelzina

## Propinilbenzilammine



Pargilina

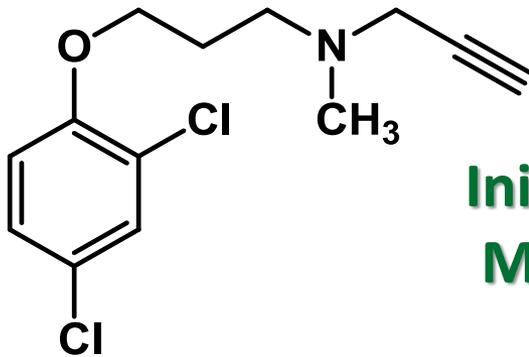
## Arilciclopropilammine



Tranilcipromina

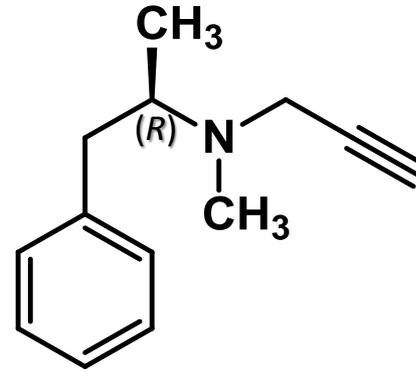
# Inibitori Monoaminoossidasi (IMAOs)

## II Generazione - Irreversibili Selettivi



Inibitore  
MAO-A

Clorgilina



Inibitore  
MAO-B

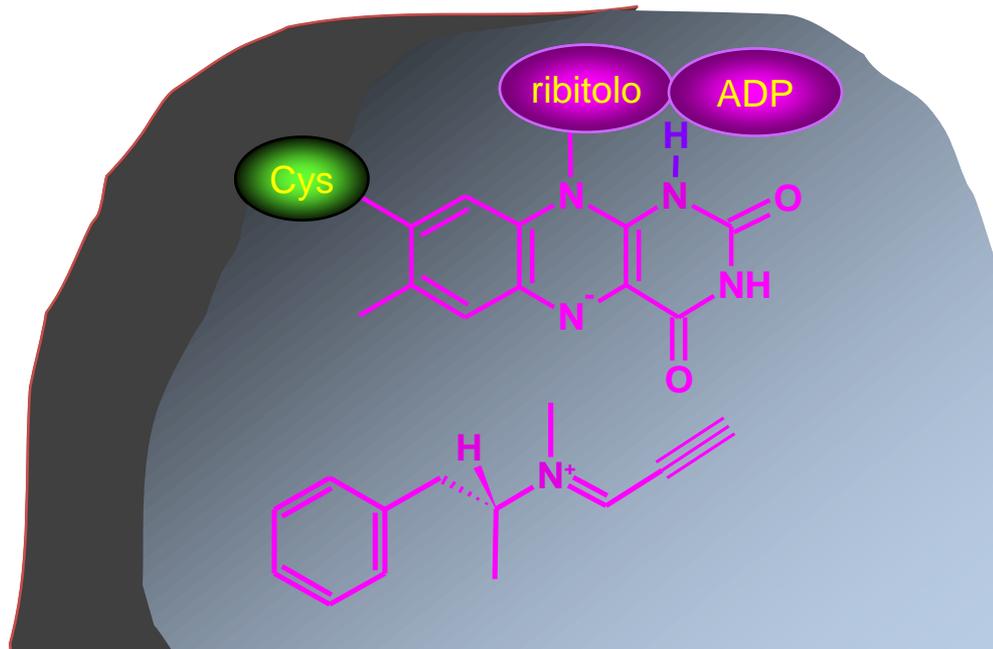
Selegilina

### Limitazioni dovute alla irreversibilità dell'inibizione:

- Scarsa selettività a dosi elevate
- Interazioni con cibo: *"Cheese effect"*
- Effetti collaterali a livello centrale
- Effetti collaterali cardiovascolari

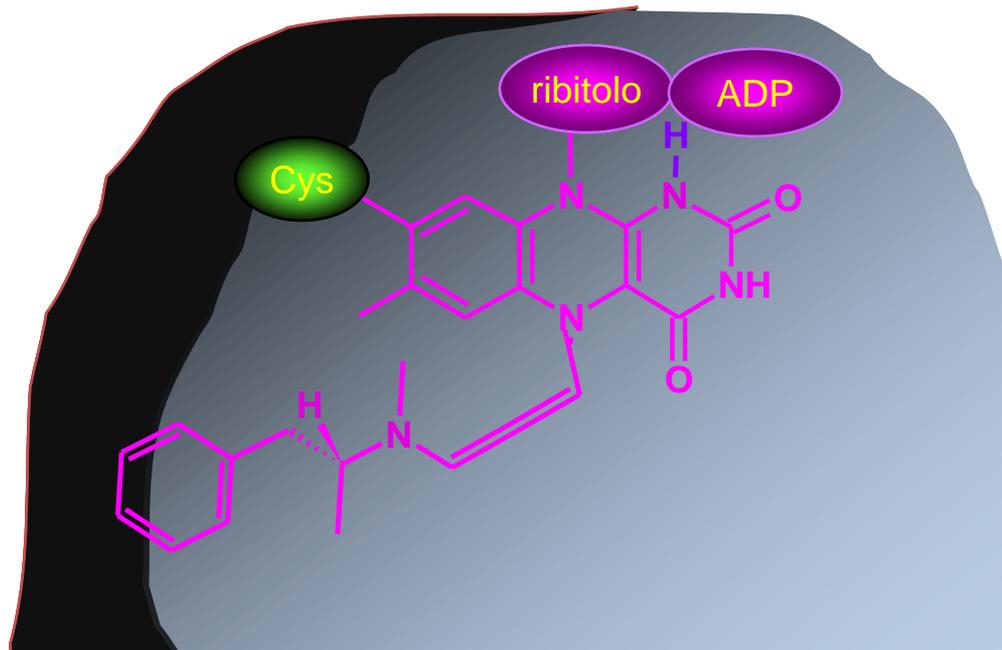
# MAO: Meccanismo di Inibizione Irreversibile

## 1. Ossidazione della selegilina



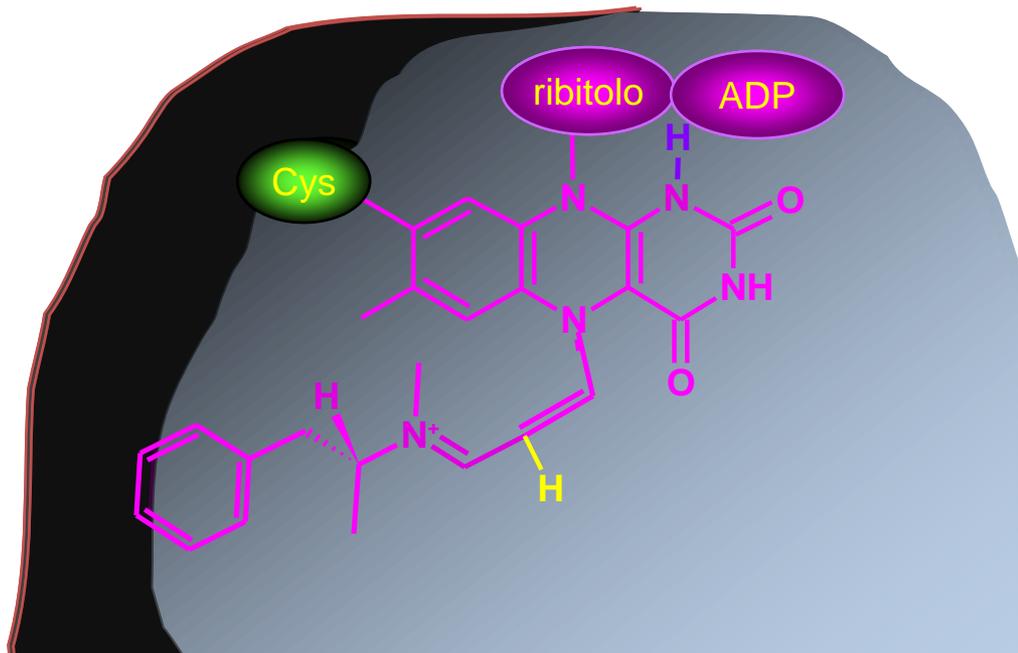
# MAO: Meccanismo di Inibizione

2. Attacco nucleofilo secondo Michael del  $\text{FADH}^-$  alla selegilina ossidata con formazione di un intermedio allenico



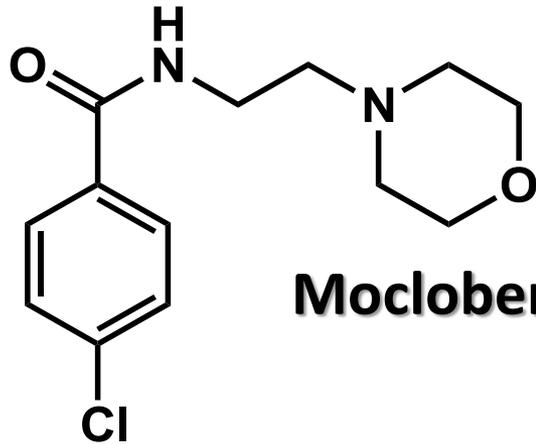
# MAO: Meccanismo di Inibizione

3. Protonazione e riarrangiamento dell'intermedio allenico. L'enzima è inibito irreversibilmente.

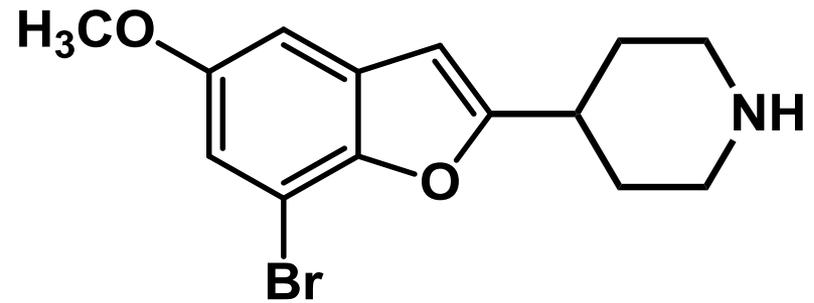


# Inibitori Monoaminoossidasi (IMAOs)

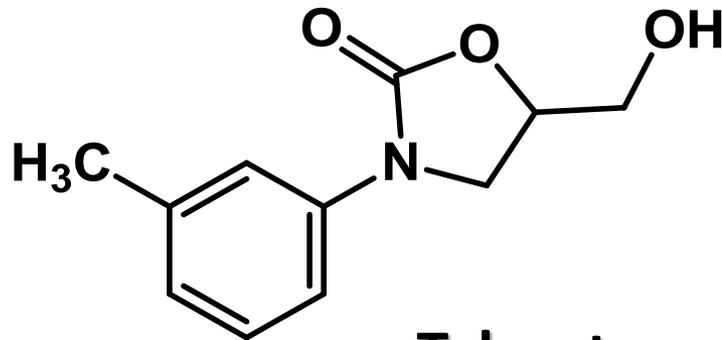
## III Generazione - Reversibili Selettivi MAO-A



**Moclobemide**



**Brofaromina**

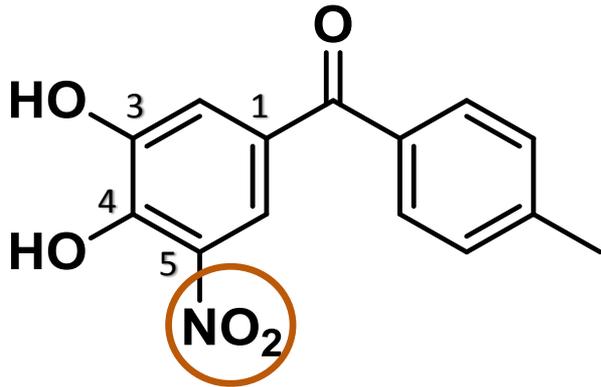


**Toloxatone**

# Inibitori delle COMT

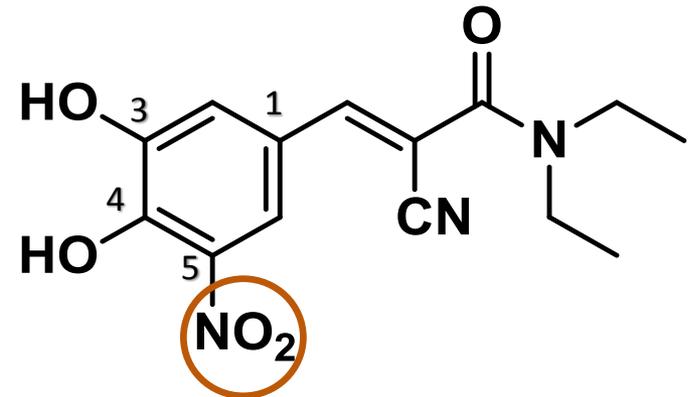
## COMT: Catecol-O-Metil-Transferasi

- Degradano le catecolammine metilando sul gruppo ossidrilico
- Utilizzano S-adenosilmetionina come cofattore



**Tolcapone**

- Azione centrale e periferica
- Ritirato dal commercio perché epatotossico

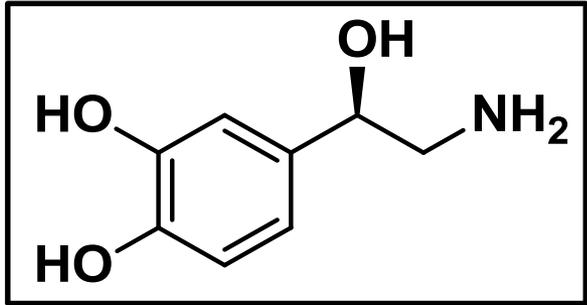


**Entacapone**

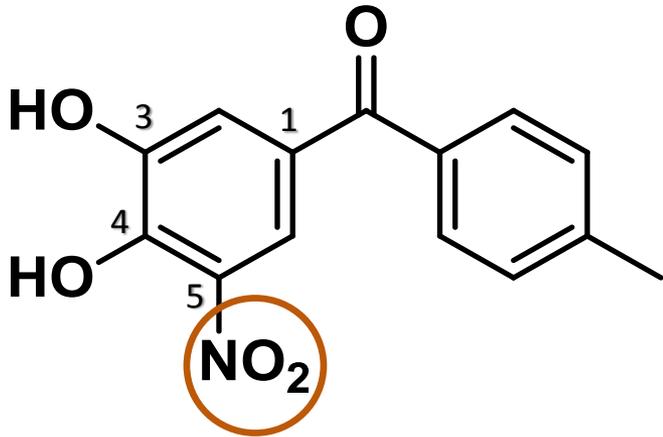
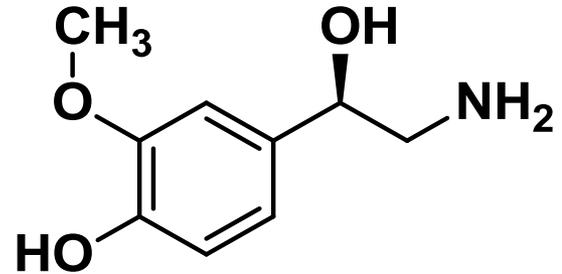
- Soltanto azione periferica

↑ concentrazione di NA nel vallo sinaptico

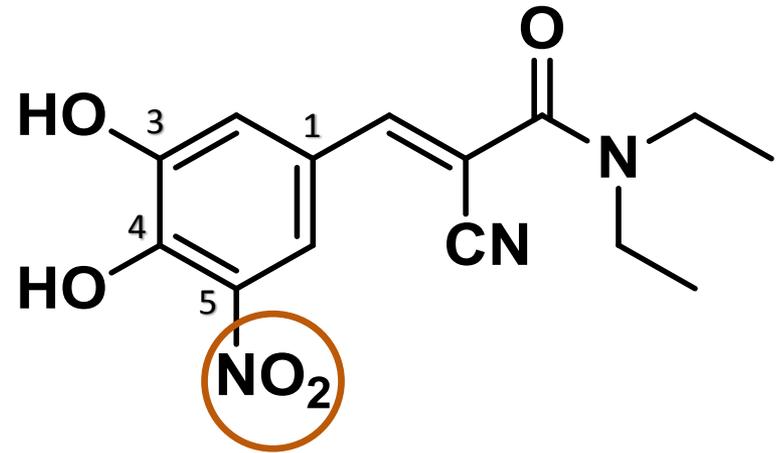
# Inibitori delle COMT



Noradrenalina



Tolcapone

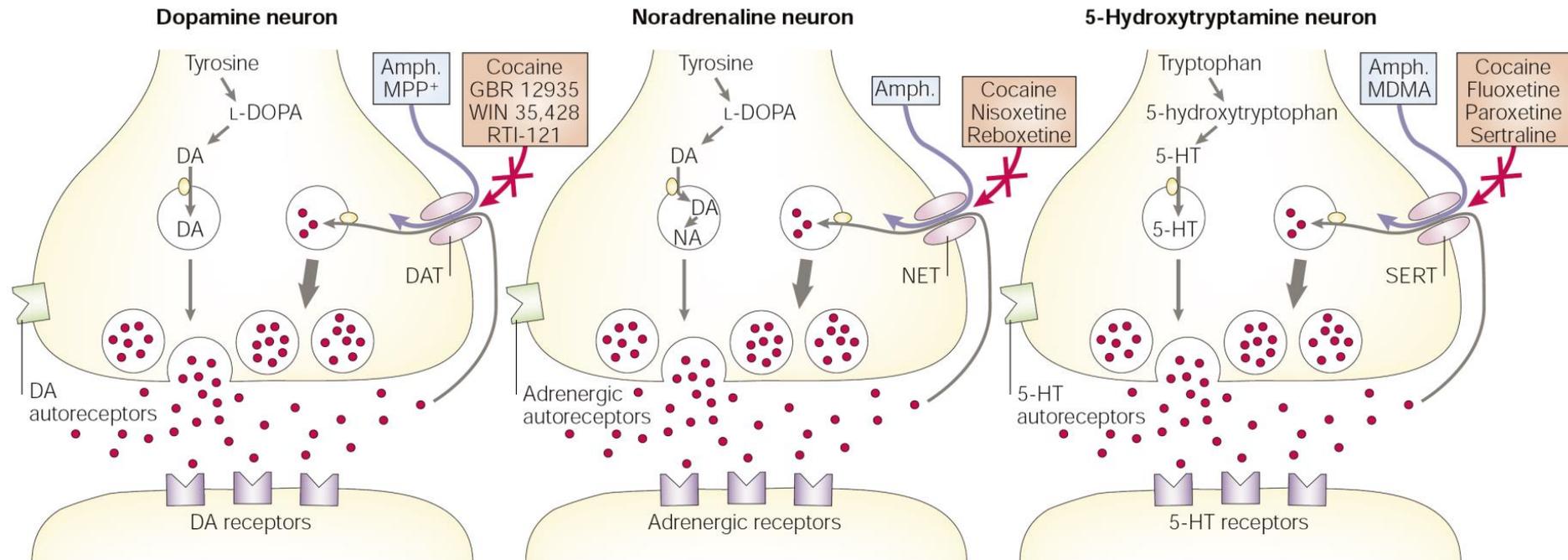


Entacapone

COMT: Catecolo O-MetilTransferasi

# Antidepressivi Triciclici (Timolettici)

Inibiscono il *re-uptake* delle amine biogene a livello sinaptico, aumentandone la disponibilità



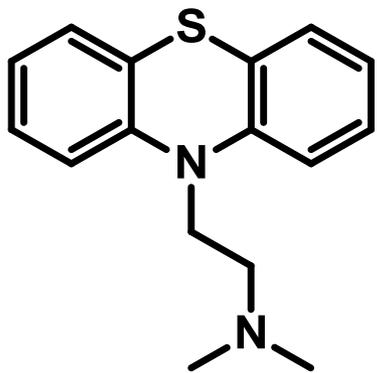
**DAT:** trasportatore della dopamina

**NET:** trasportatore della noradrenalina

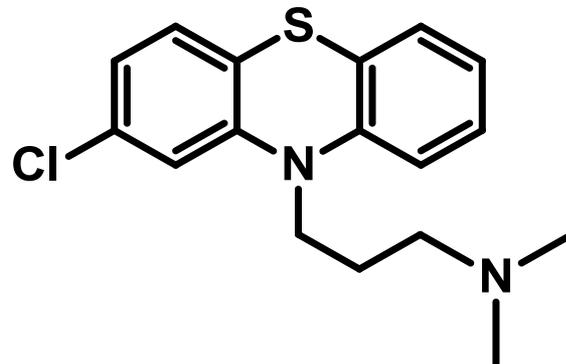
**SERT:** trasportatore della serotonina

# Antidepressivi Triciclici

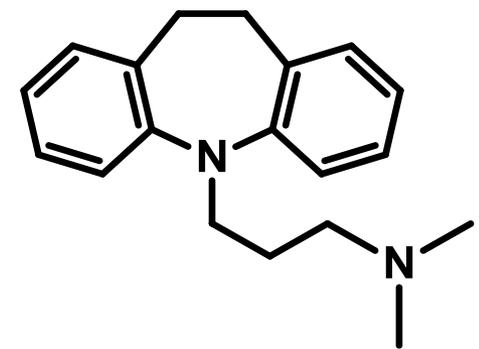
- Progettati come analoghi delle fenotiazine per ottenere composti ad attività antistaminica, sedativa, analgesica e antiparkinsoniana
- L'**Imipramina**, durante le prove cliniche, mostrò di non essere in grado di calmare pazienti psicotici, ma di avere un effetto positivo sui pazienti depressi



**Fenotiazine**  
Antiistaminici



**Clorpromazina (CPZ)**  
Antipsicotici (neurolettici)



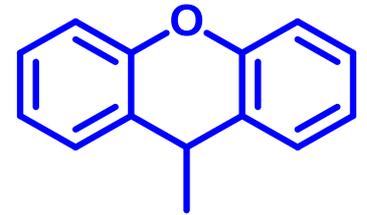
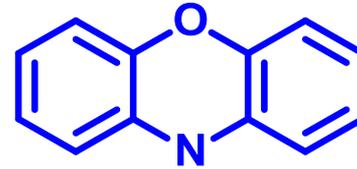
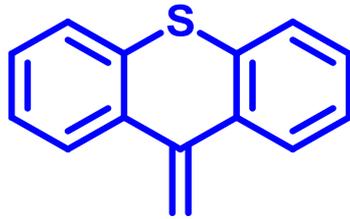
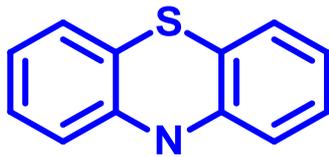
**Imipramina**  
Antidepressivi triciclici  
(timolettici)

# Sostanze Psicoattive a Struttura Ciclica

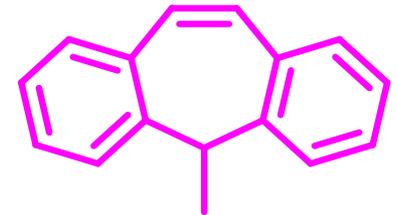
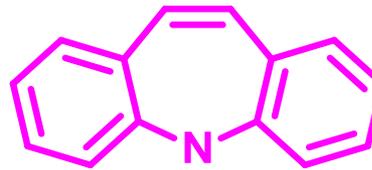
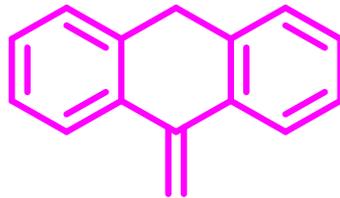
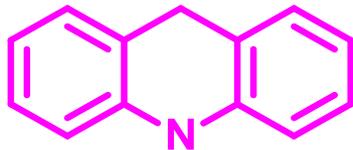
Attività Neurolettica Crescente



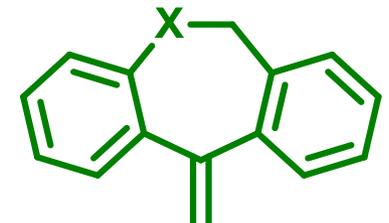
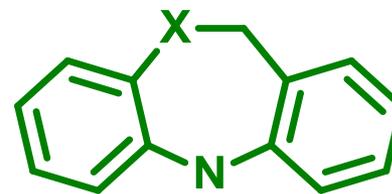
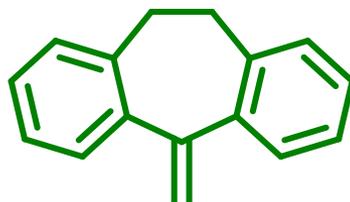
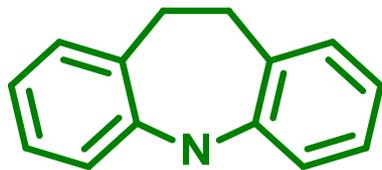
Neurolettici



Neurolettici - Timolettici

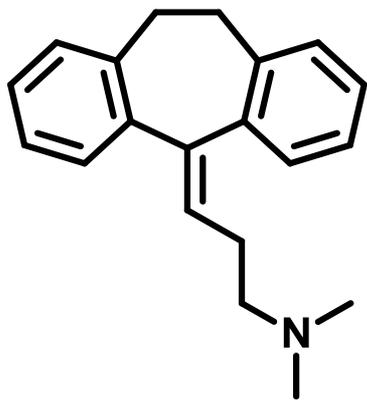


Timolettici

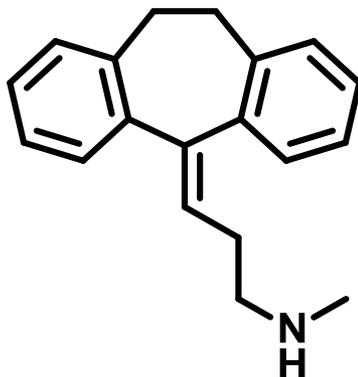


Attività Timolettica Crescente

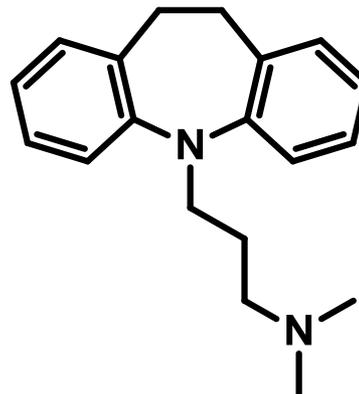
# Antidepressivi Triciclici



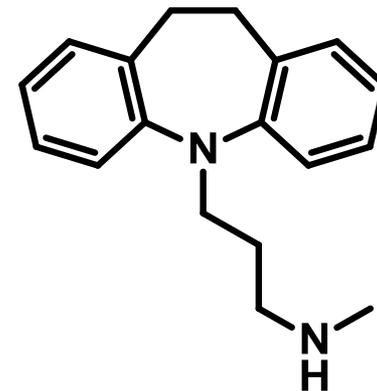
**Amitriptilina**



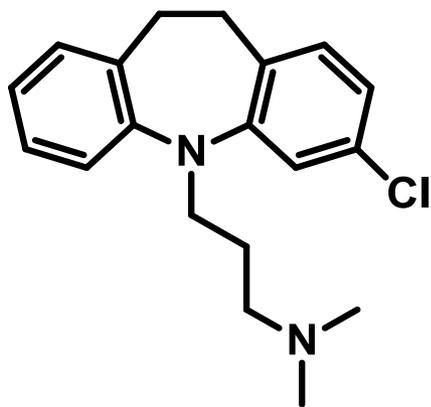
**Nortriptilina**



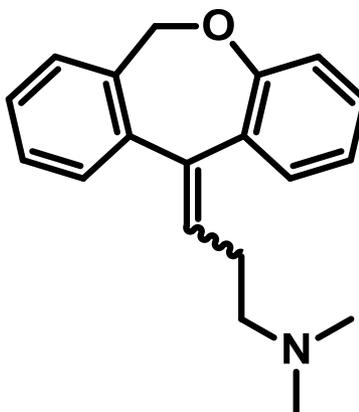
**Imipramina**



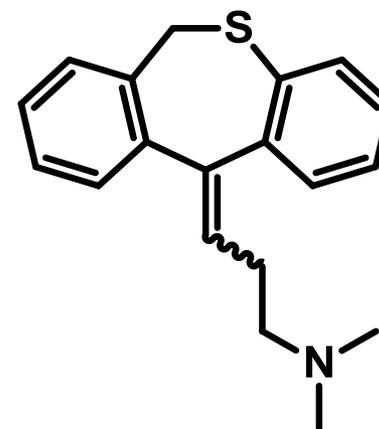
**Desipramina**



**Clomipramina**

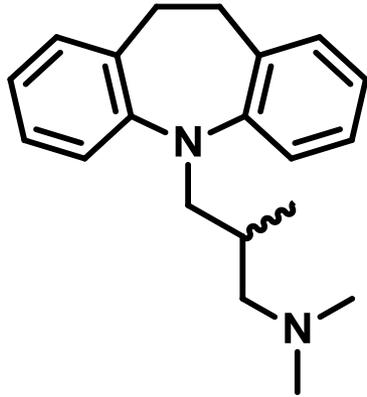


**Doxepina**

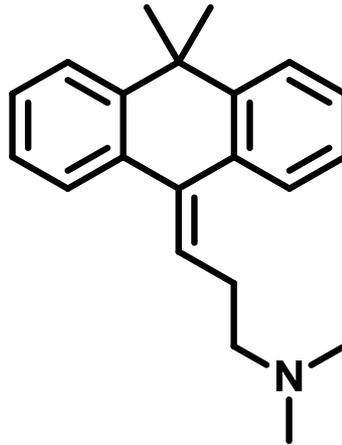


**Dosulepina**

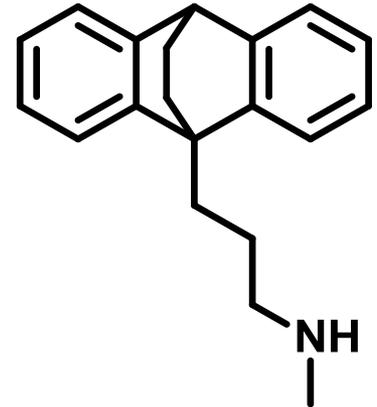
# Antidepressivi Triciclici



**Trimipramina**

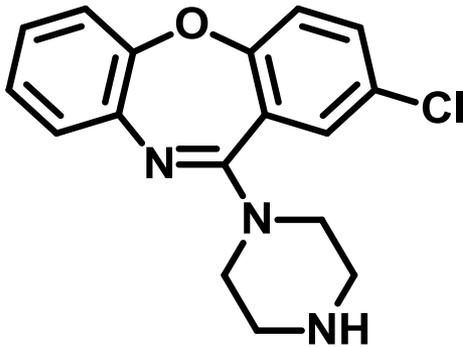


**Melitracene**

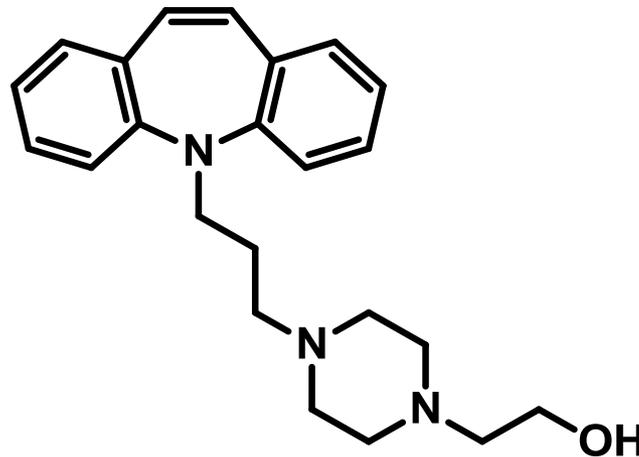


**Maprotilina**

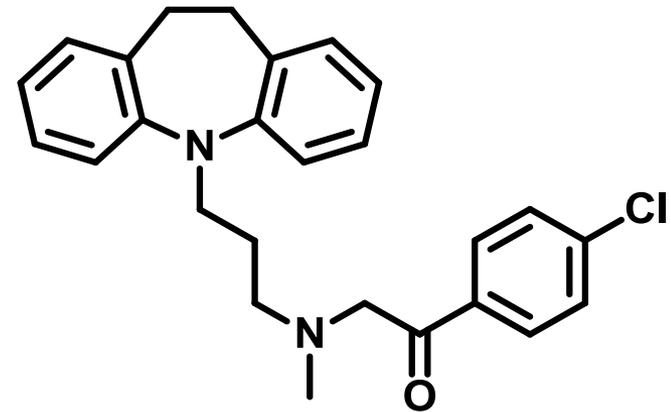
(II generazione: inibitore selettivo del re-uptake della NA)



**Amoxapina**

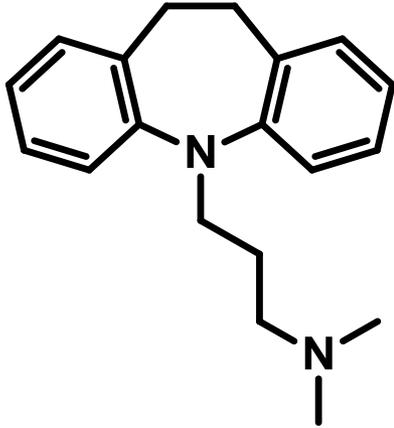


**Opipramolo**

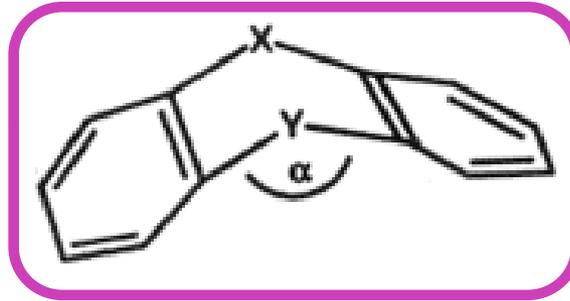


**Lofepramina**

# Antidepressivi Triciclici: SARs

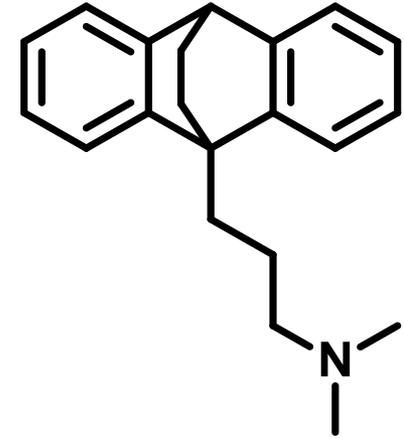


Imipramina

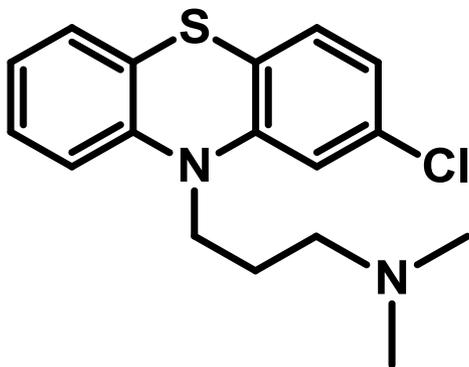


Antidepressivi  $\alpha = 55^\circ - 65^\circ$

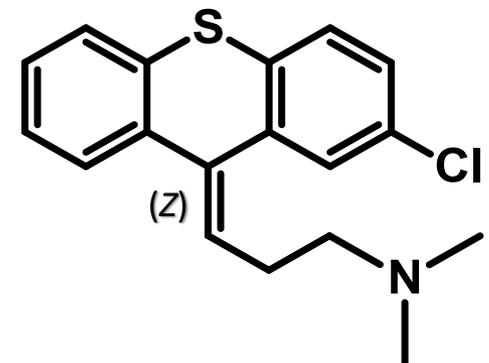
Neurolettici  $\alpha = 25^\circ$



Maprotilina



Clorpromazina



Cloprotixene

# Antidepressivi Triciclici: SARs

- Sono essenziali tre cicli condensati (a 6, 7, 6 termini) legati ad una catena laterale basica
- E' essenziale per l'attività antidepressiva che i due nuclei esterni (aromatici) non siano complanari:  $\uparrow$  scostamento dell'angolo diedro ( $\alpha$ ) da  $180^\circ \rightarrow \uparrow$  attività
- La sostituzione sugli anelli aromatici riduce l'attività
- La ramificazione della catena non modifica sensibilmente l'attività; variazioni nella sua lunghezza provocano diminuzione di attività
- Ammine primarie ( $-\text{NH}_2$ ) hanno attività simile alle terziarie ( $-\text{NMe}_2$ ); le ammine secondarie ( $-\text{NHMe}$ ) sono più potenti
- L'introduzione di gruppi alchilici più ingombranti del metile sul gruppo amminico annulla l'attività
- Una catena laterale piperazinica potenzia la componente sedativa centrale

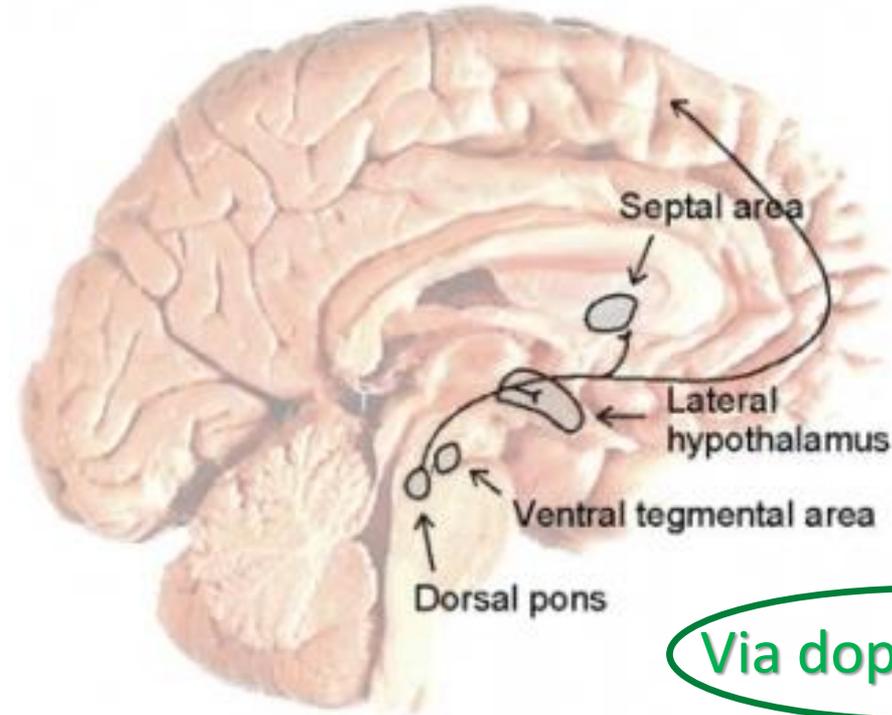
# Antidepressivi Triciclici: SARs

## Proprietà Farmacodinamiche

Farmaco	Profilo di binding (Affinità: K <sub>i</sub> , nM)					
	Inibizione del <i>re-uptake</i>		Antagonismo recettoriale post-sinaptico			
	5-HT	NA	H <sub>1</sub>	α <sub>1</sub>	M	5-HT <sub>2A</sub>
<b>imipramina</b>	7	70	40	32	46	80
<b>clomipramina</b>	0.14	54	15	32	25	35
<b>amitriptilina</b>	20	50	1	27	18	29
<b>desipramina</b>	18	0.83	110	100	100	280
<b>nortriptilina</b>	100	10	6.3	55	37	44
<b>doxepina</b>	68	30	0.24	24	83	25

# Antidepressivi Triciclici

## Circuito della gratificazione

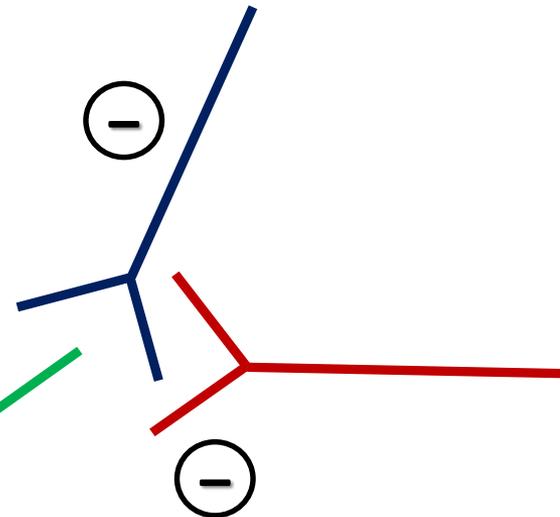
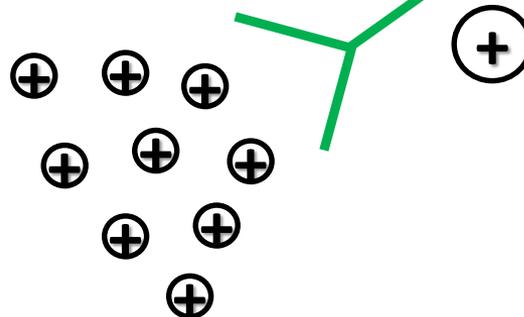


Via dopaminergica

Neuroni GABAergici

Neuroni oppioidergici

Piacere

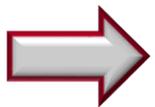


# Antidepressivi di Seconda Generazione

## SRIs: Inibitori Selettivi del *re-uptake*

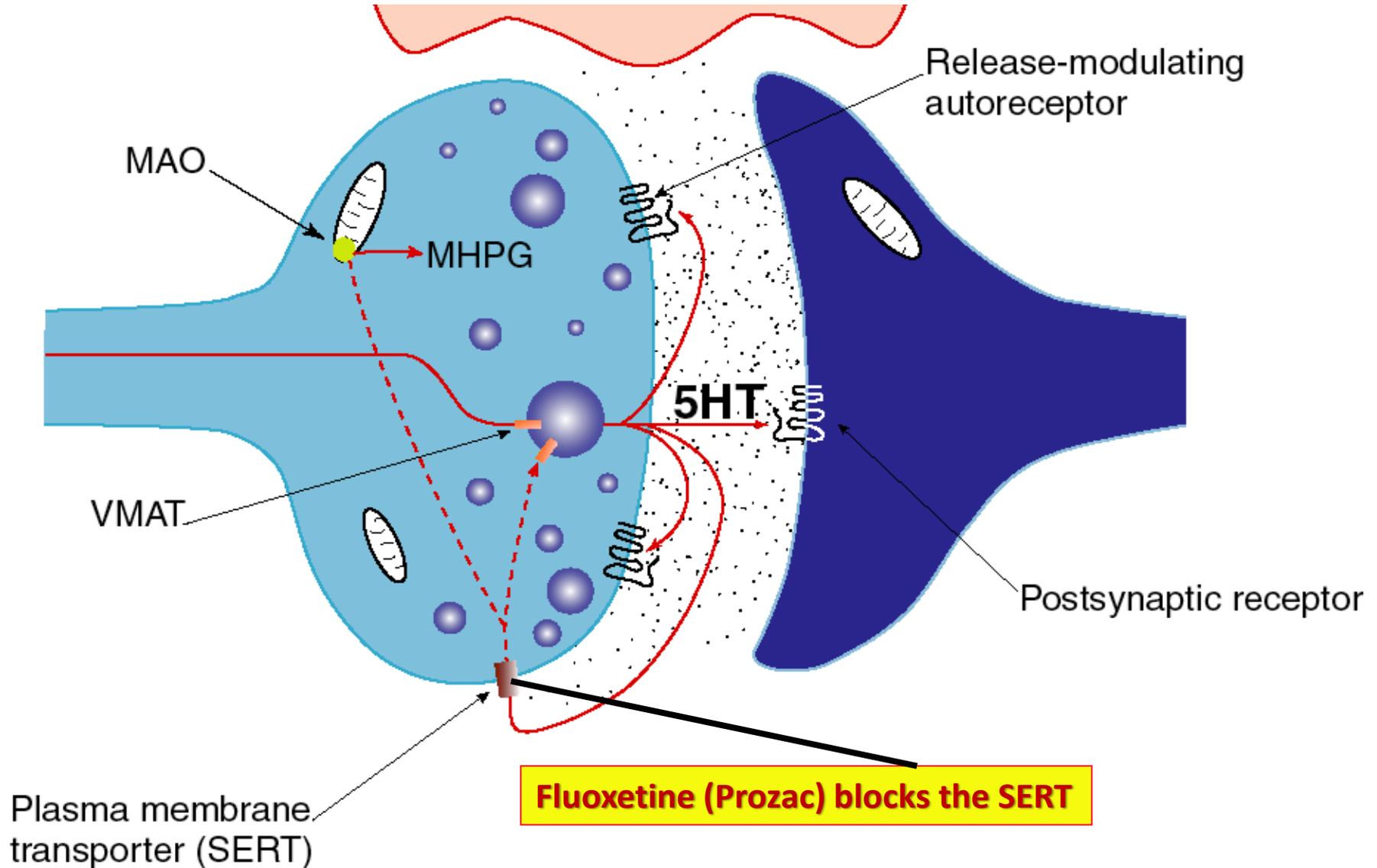
Ruolo della serotonina (5-HT) nella depressione. Evidenze:

- Gli ADT inibiscono il *re-uptake* della 5-HT
- La concentrazione di 5-HT e 5-HIAA (Acido 5-idrossiindolacetico) è minore nel romboencefalo di pazienti suicidi
- La concentrazione di 5-HT e 5-HIAA è minore nel fluido cerebrospinale di pazienti depressi
- Il trattamento con triptofano ha azione antidepressiva



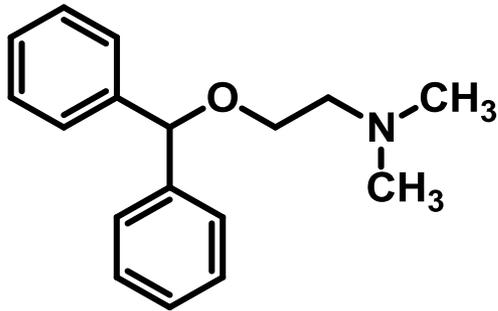
**Ricerca di inibitori selettivi del reuptake della serotonina  
(SSRIs, *Serotonine Selective Reuptake Inhibitors*)**

# SSRIs: Inibitori del *re-uptake* di 5-HT



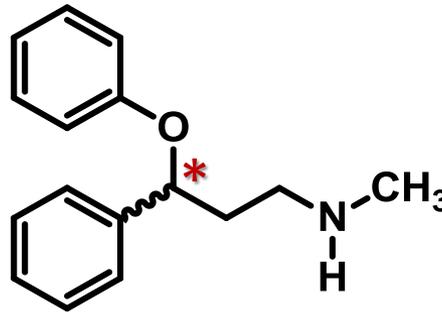
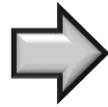
# SSRIs: Inibitori del *re-uptake* di 5-HT

## Sviluppo della Fluoxetina (Prozac®)



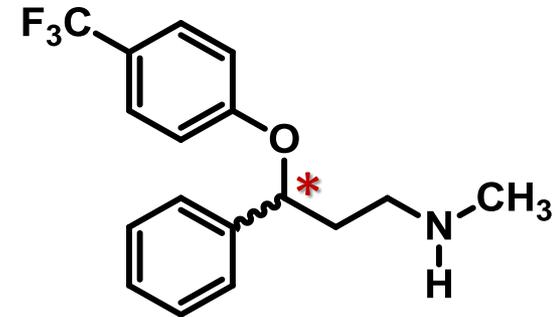
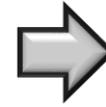
### Difenidramina

Antiistaminico  
Inibitore uptake NA



### LY86032

Proprietà simili  
antidepressivi triciclici



### Fluoxetina

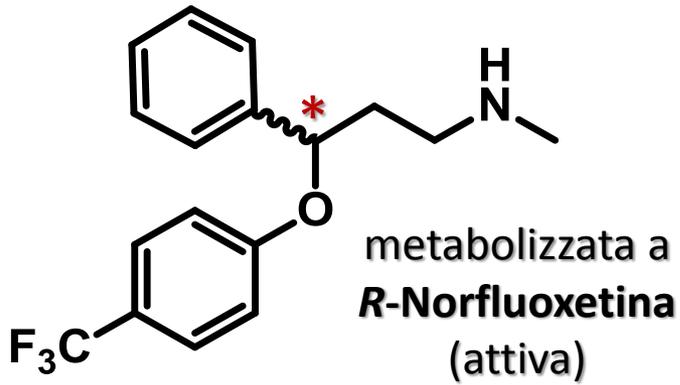
Inibitore selettivo *re-uptake*  
serotonina (SSRI)  
 $K_i = 0.07 \mu\text{M}$  (5-HT)  
 $K_i = 10 \mu\text{M}$  (NA)

*Newsweek* (26 March 1990): “A breakthrough drug for depression”.

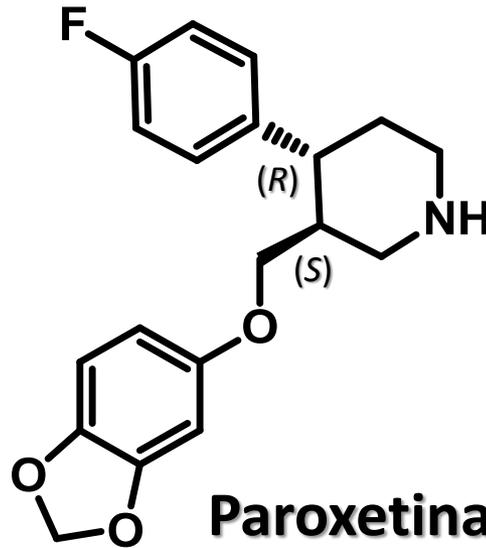
*Fortune magazine* (22 November 1999) “Pharmaceutical Products of the Century”

Fino al 2002 il Prozac è stato prescritto a più di 40 milioni di pazienti

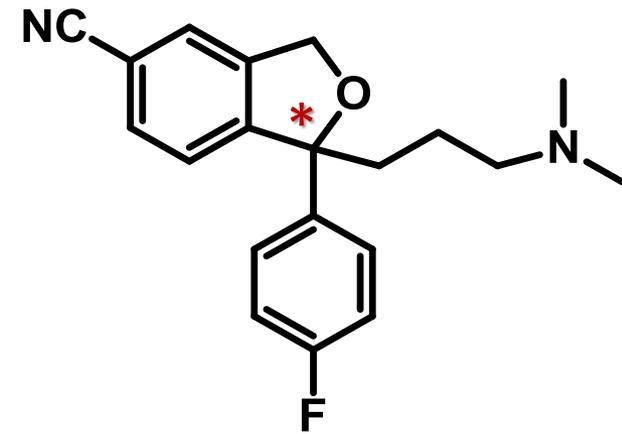
# SSRIs: Inibitori del *re-uptake* di 5-HT



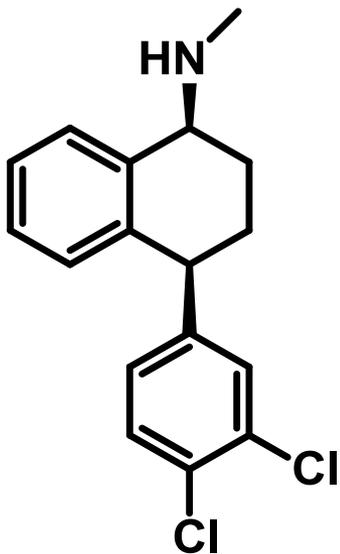
**Fluoxetina**



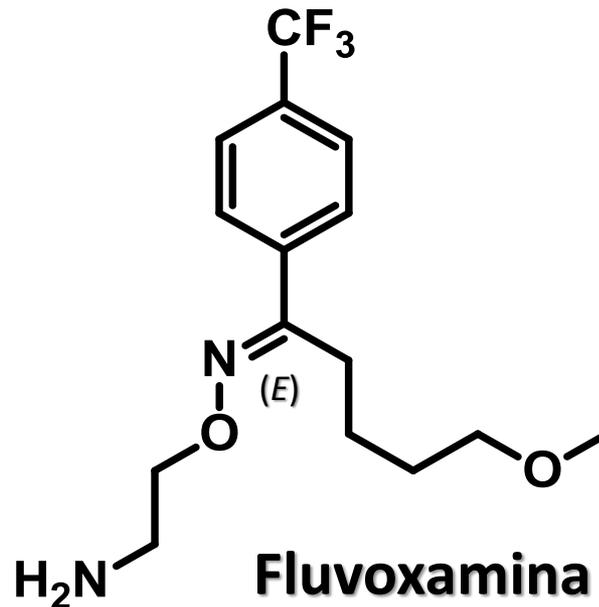
**Paroxetina**



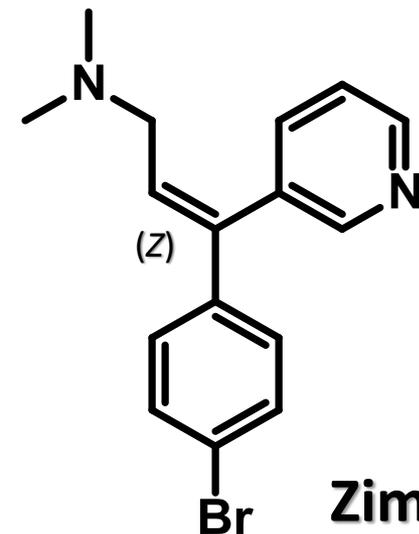
**Citalopram (Racemo)  
Escitalopram (S)**



**Sertralina**



**Fluvoxamina**



**Zimeldina**

# Triciclici vs SSRIs

## Proprietà Farmacodinamiche

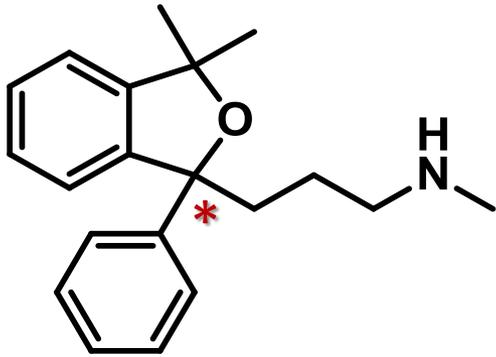
Composto	IC <sub>50</sub> (μM)			Selettività	
	5-HT	NA	DA	NA/5-HT	DA/5-HT
Sertralina	0.058	1.2	1.1	21.0	19.0
Fluvoxamina	0.54	1.9	45.0	3.5	83.0
Zimeldina	4.5	12.0	43.0	2.7	9.6
Norzimeldina	0.45	0.36	21.0	0.8	47.0
Fluoxetina	0.27	0.74	12.0	2.7	44.0
Clomipramina	0.099	0.11	8.1	1.1	82.0
Imipramina	0.81	0.066	20.0	0.081	25.0
Desipramina	3.4	0.0056	21.0	0.0016	6.2
Amitriptilina	1.2	0.13	13.0	0.11	11.0
Nortriptilina	1.7	0.025	11.0	0.0014	6.5
Paroxetina	0.0011	0.35	----	35.0	----

# SSRIs: Inibitori del *re-uptake* di 5-HT

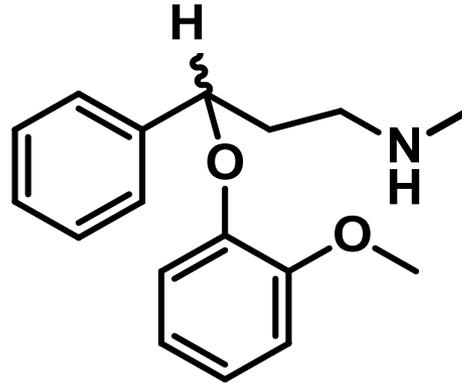
## Limitazioni all'Uso

- Non efficaci in tutti i pazienti
- Effetti collaterali
  - Complicazioni gastrointestinali
  - Nervosismo ed agitazione
  - Disfunzioni sessuali
  - Aumento di peso
- **Inizio dell'azione non immediato**
  - L'iniziale stimolazione degli autorecettori serotoninergici presinaptici 5-HT<sub>1A</sub> impedisce l'aumento di serotonina nello spazio sinaptico
  - Si può ovviare co-somministrando antagonisti 5-HT<sub>1A</sub>

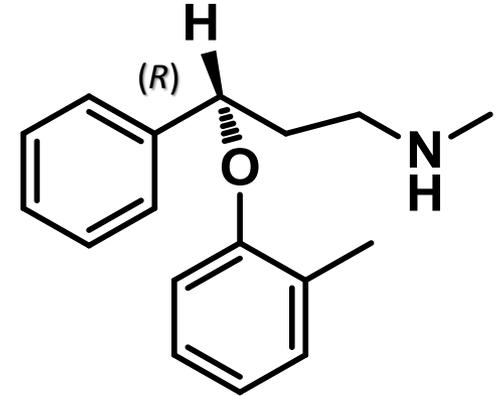
# NARIs: Inibitori del *re-uptake* della NA



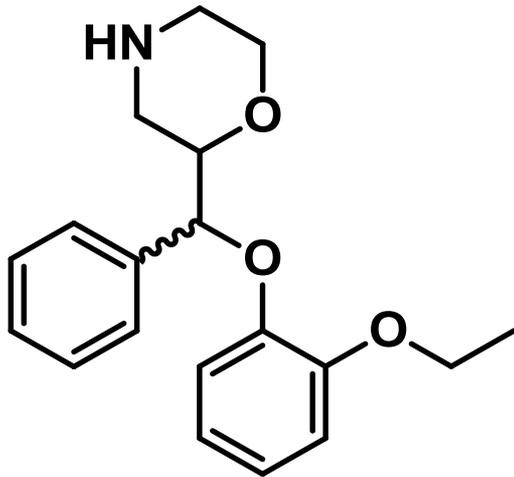
Talopram



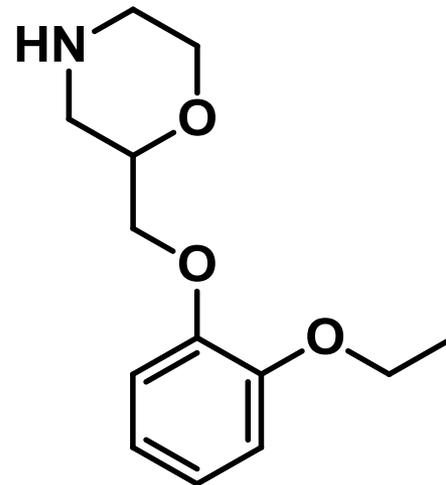
Nisoxetina



Atomoxetina

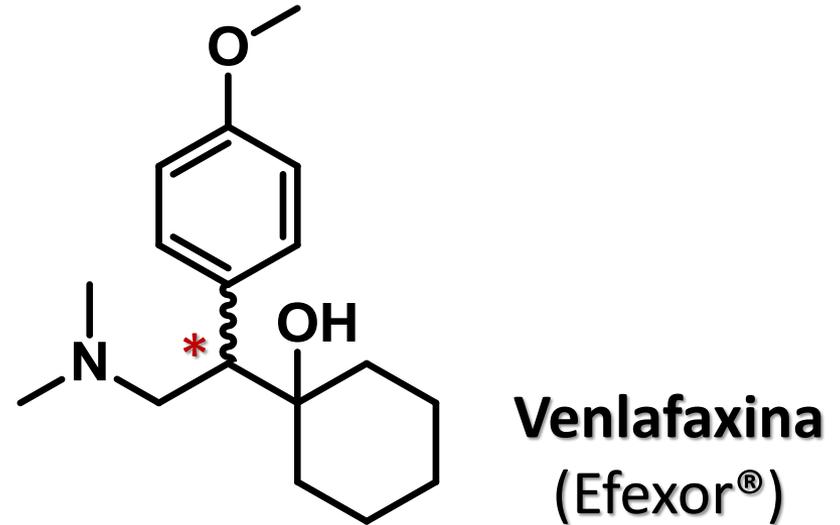
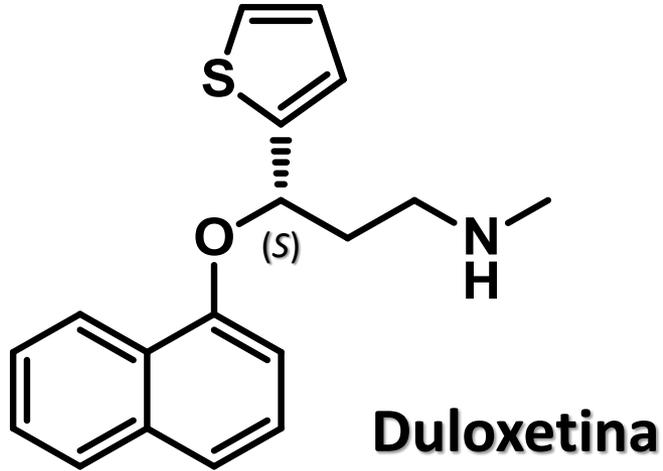


Reboxetina

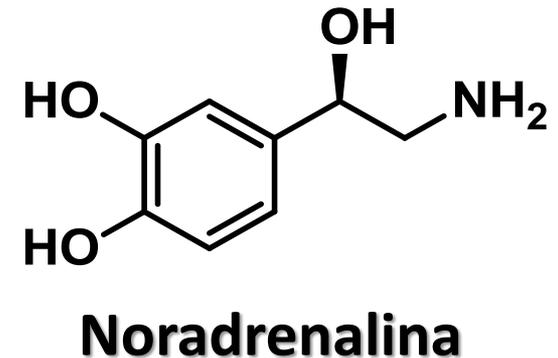
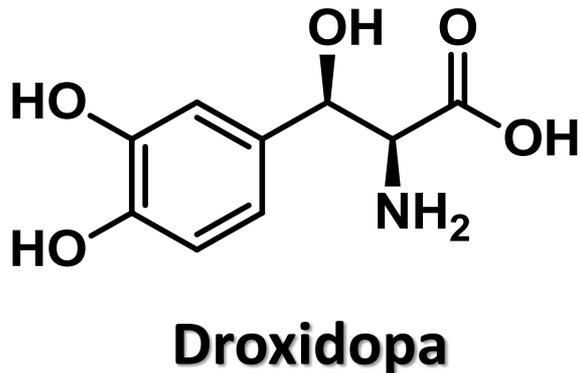


Viloxazina

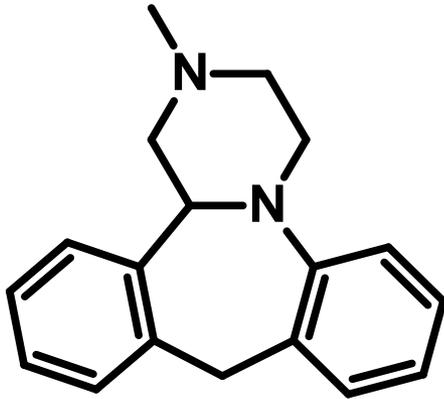
# SNARIs: Inibitori del *re-uptake* di 5-HT e NA



In sinergia con questi composti viene utilizzata anche la Droxidopa, precursore della Noradrenalina

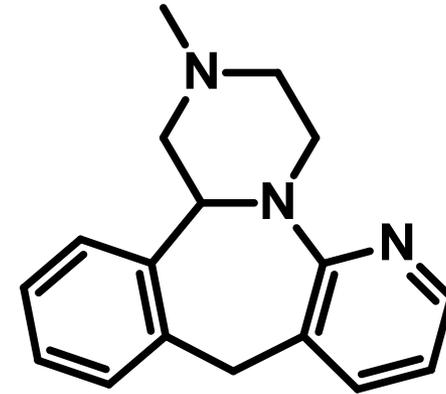


# Adrenergici e Serotoninergici Specifici



**Mianserina**

- **Antagonista** autorecettori ed eterorecettori  $\alpha_2$ -adrenergici
- Agonista inverso recettori  $H_1$
- Antagonista  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2B}$ ,  $5-HT_{2C}$
- Inibizione del *re-uptake* della NA



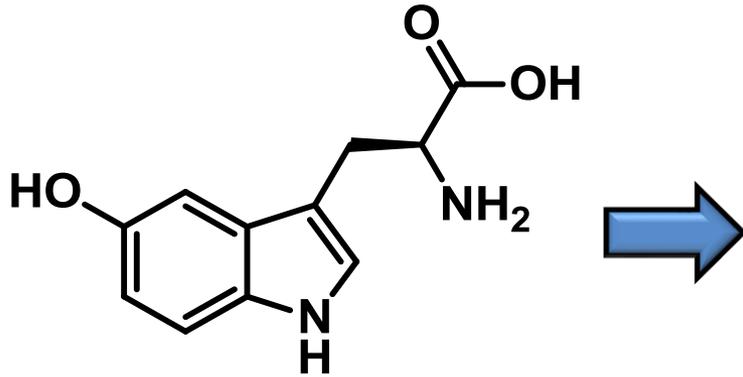
**Mirtazapina**

- Potente antagonista autorecettori ed eterorecettori  $\alpha_2$  e recettori  $H_1$
- Agonista parziale recettori  $5-HT_{1A}$

**Incremento della trasmissione adrenergica e serotoninergica**

# Altri Farmaci Antidepressivi

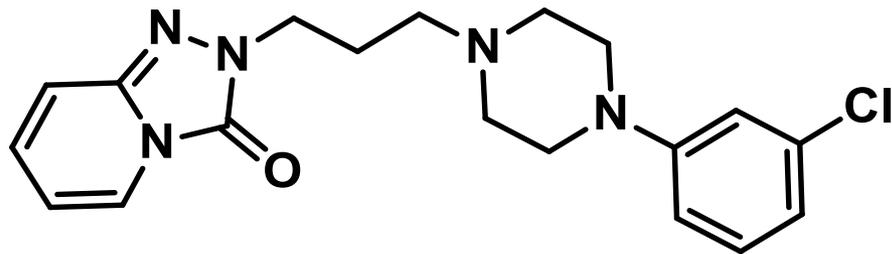
## Precursori della Serotonina



**Oxitriptano**

- Metabolita **intermedio** nella via di **sintesi** di **serotonina** (5-HT) a partire dal triptofano (Trp)
- La sua somministrazione evita un passaggio limitante la produzione di 5-HT

## Agenti Serotoninergici



**Trazodone**  
(*Trittico*<sup>®</sup>)

**Agonista parziale** dei recettori **5-HT<sub>1A</sub>**

**Antagonista** dei recettori **5-HT<sub>2A</sub>**



Maggiore liberazione di 5-HT

# Principali Effetti Collaterali

## 1. Effetti Antimuscarinici (composti triciclici)

Secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, visione offuscata, disturbi cognitivi, peggioramento della discinesia tardiva, tachicardia

## 2. Blocco dei recettori H<sub>1</sub> (composti triciclici)

Sedazione, disturbi cognitivi, cadute

## 3. Blocco dei recettori $\alpha$ <sub>1</sub>-adrenergici (composti triciclici)

Ipotensione posturale, problemi eiaculatori

## 4. Inibizione della ricaptazione di 5-HT (SSRIs)

Nausea, diarrea, riduzione dell'appetito, acatisia, anorgasmia, sindrome serotoninergica

## 5. Blocco dei recettori per la 5-HT (composti triciclici e mianserina)

Aumento ponderale

## 6. Stabilizzazione della membrana (composti triciclici)

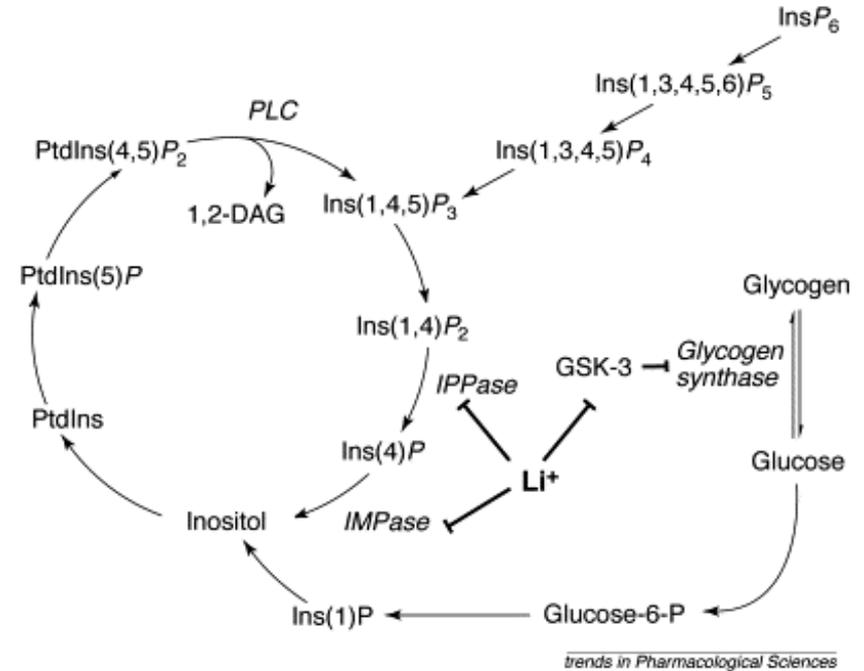
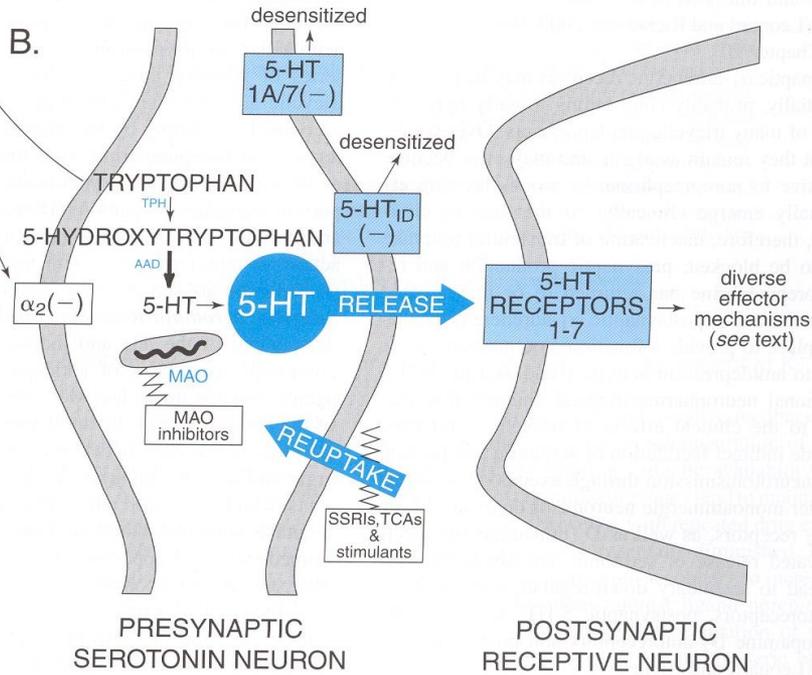
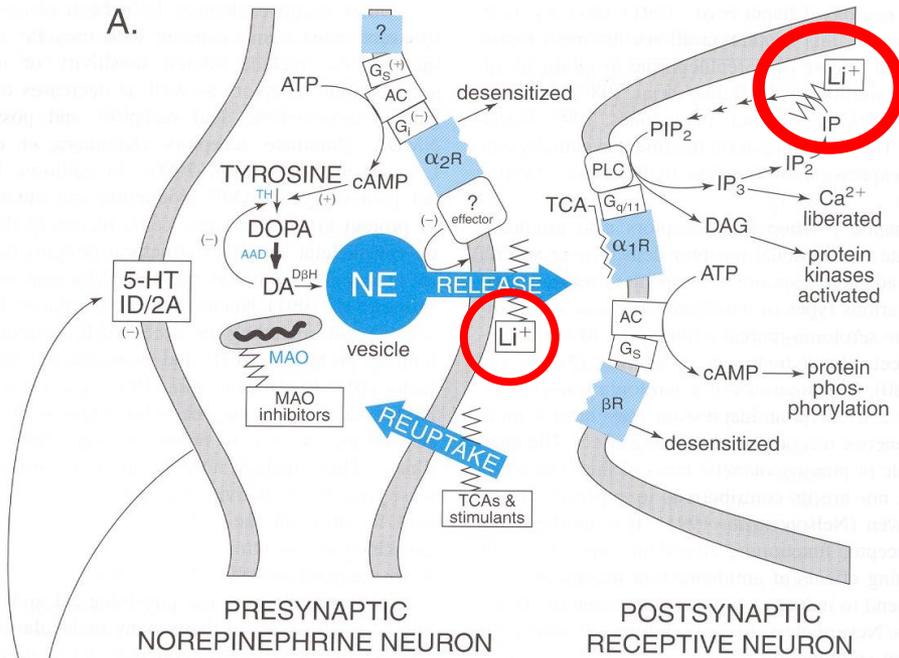
Disritmia cardiaca, extrasistole

## 7. Effetti complessi (composti triciclici)

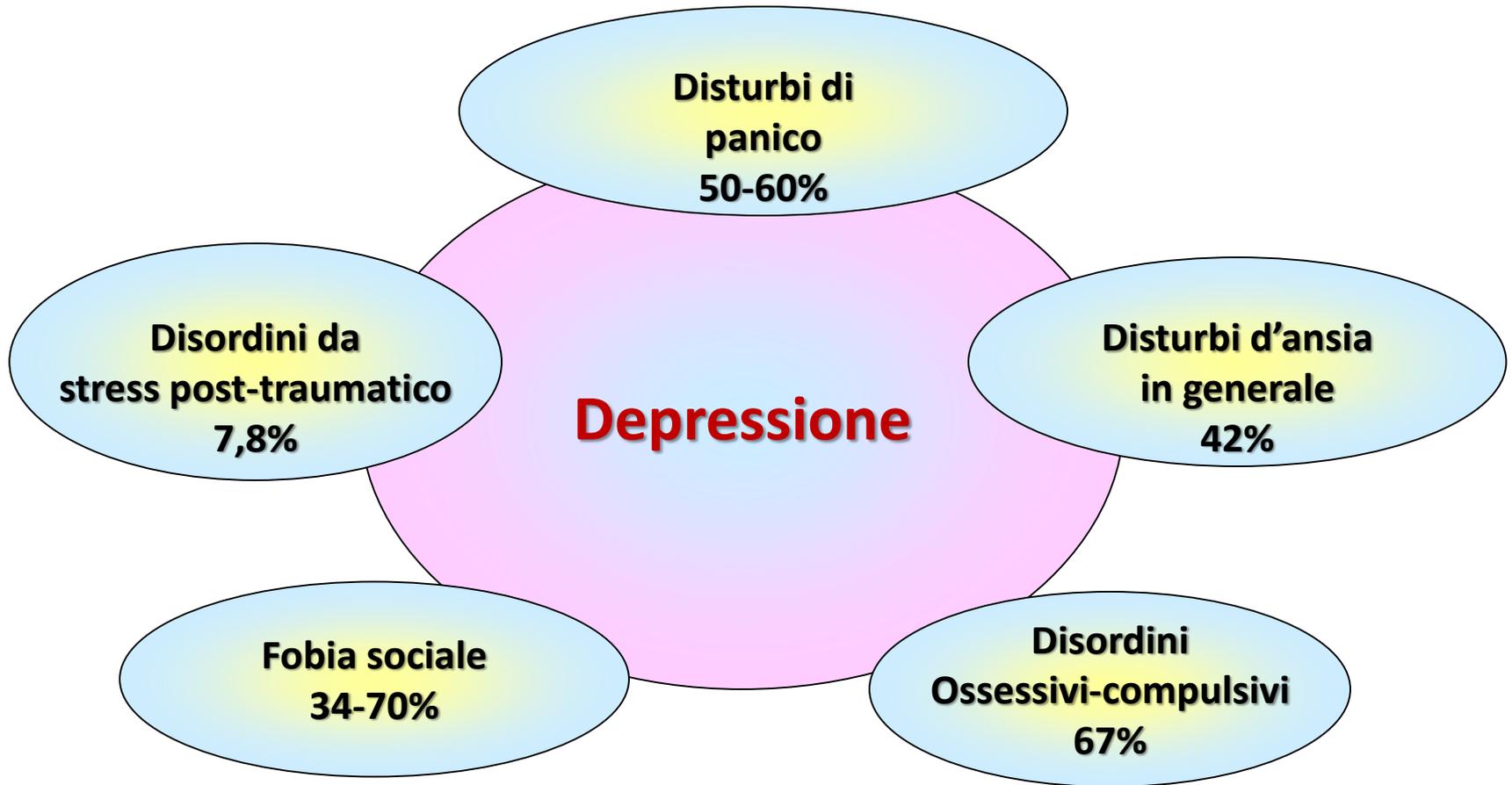
Tremore, sudorazione, mioclono, epilessia, disturbo bipolare *rapid cycling*

# Sali di Litio: $\text{Li}_2\text{CO}_3$

## Utilizzati nel disturbo bipolare



# Disturbi d'Ansia

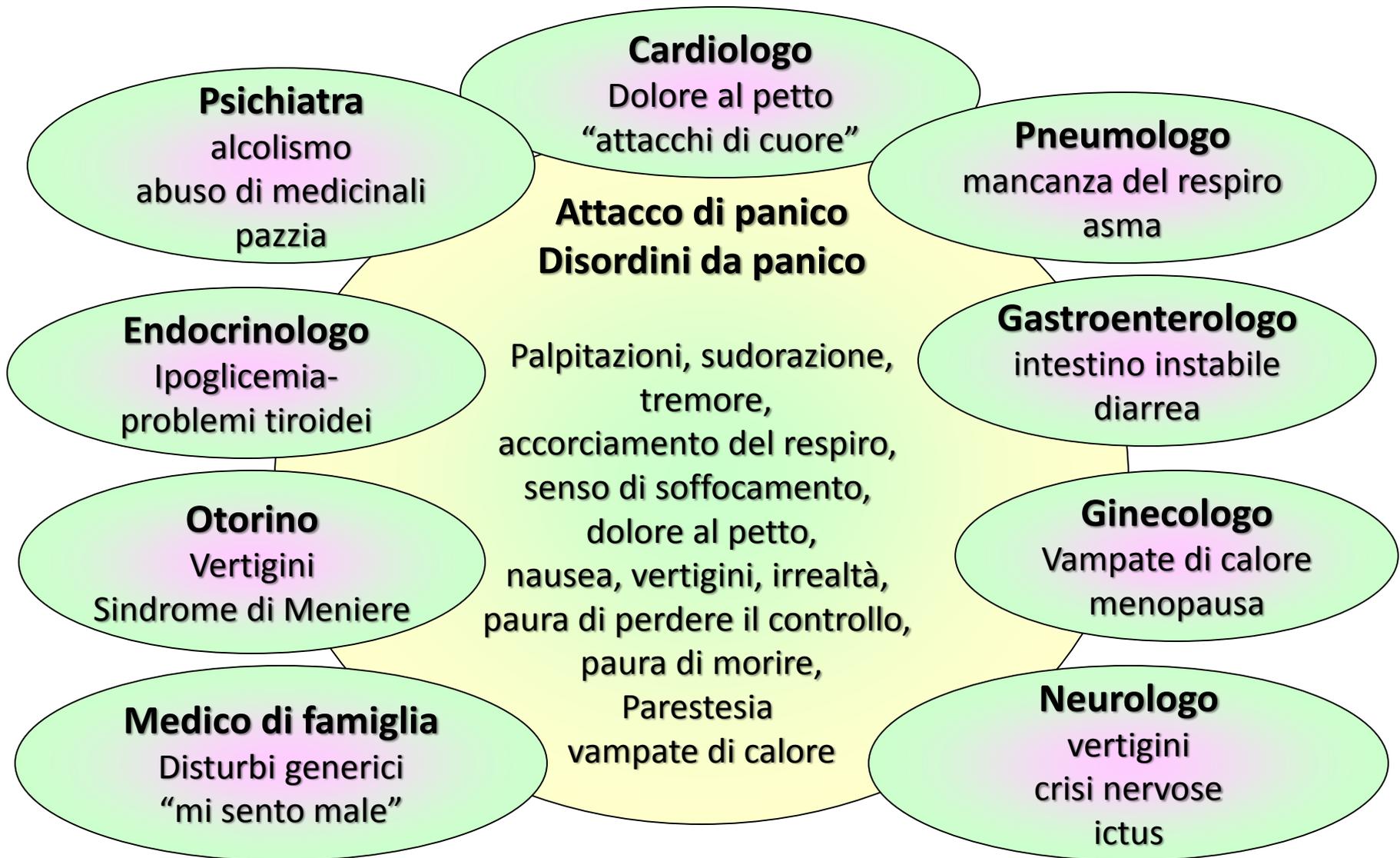


% = prevalenza nella vita

# Attacchi di panico

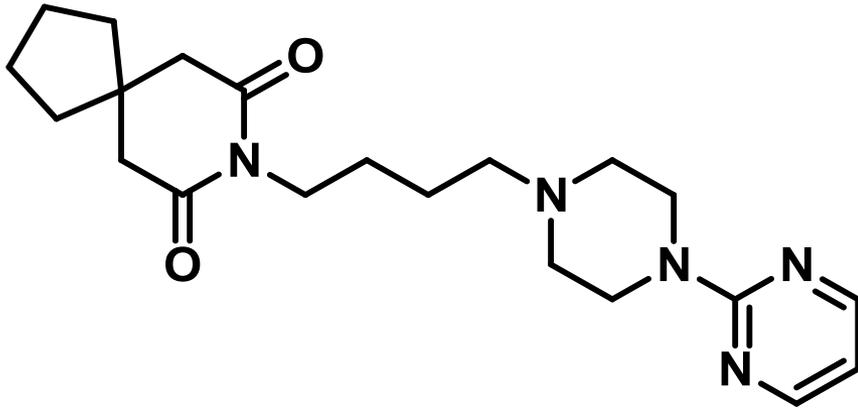


# Attacchi di panico



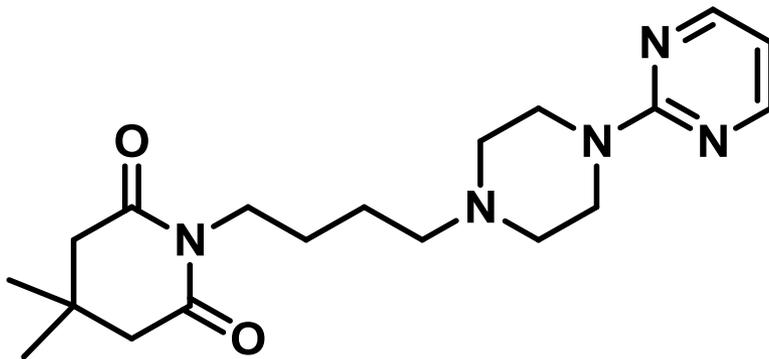
# Farmaci Antidepressivi-Ansiolitici

## Agenti Serotoninergici



**Buspirone**

- **Agonista parziale 5-HT<sub>1A</sub>**
- Agonista parziale  $\alpha_1$
- Antagonista D<sub>2</sub> e D<sub>4</sub>
- Numerosi effetti collaterali



**Gepirone**

**Agonista parziale 5-HT<sub>1A</sub>**