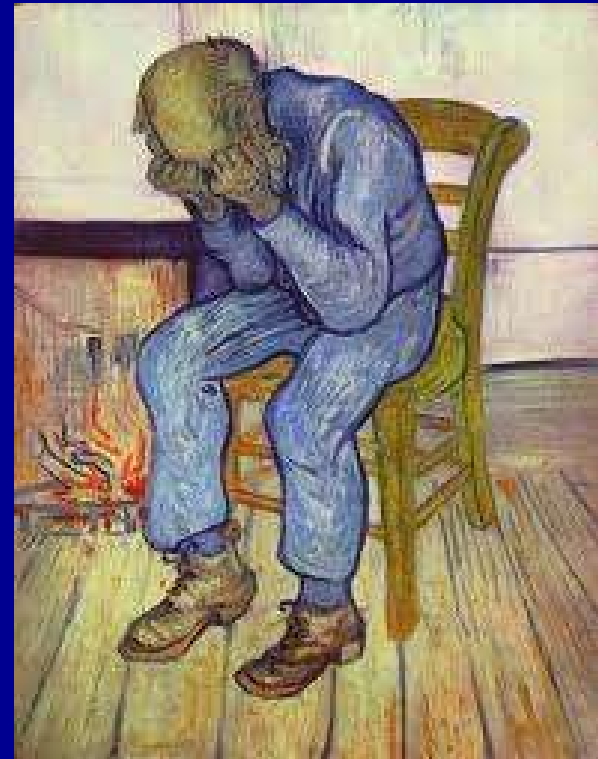


Anti-depressivi



Vincent Van Gogh
Vecchio disperato, 1890

Depressione

- Classificazione:
 - **Unipolare (depressione maggiore);**
 - Bipolare (malattia maniaco-depressiva).
- Incidenza:
 - Probabilità di sviluppare depressione unipolare nel corso della vita: circa 15%
 - Femmine > maschi
- Sintomatologia:
 - umore depresso o triste; preoccupazioni pessimistiche; ridotto interesse per le normali attività; rallentamento mentale; scarsa concentrazione; insonnia o ipersonnia; alterazioni nel comportamento alimentare; agitazione o ritardo psicomotorio; sensazioni di colpevolezza o inutilità; diminuzione dell'energia e della libido; idee suicidarie.
- Co-morbilità con altre malattie.
- Una malattia sottodiagnosticata e sottotrattata.

Diagnosis (DSM-IV)

- Major Depressive Disorder requires two or more major depressive episodes.
- Diagnostic criteria: depressed mood and/or loss of interest or pleasure in life activities for at least 2 weeks and at least five of the following symptoms that cause clinically significant impairment in social, work, or other important areas of functioning almost every day
 - Depressed mood most of the day.
 - Diminished interest or pleasure in all or most activities.
 - Significant unintentional weight loss or gain.
 - Insomnia or sleeping too much.
 - Agitation or psychomotor retardation noticed by others.
 - Fatigue or loss of energy.
 - Feelings of worthlessness or excessive guilt.
 - Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness.
 - Recurrent thoughts of death.

Patogenesi: la teoria monoaminergica

- Proposta nel 1965, suggerisce che la depressione risulti da una deficienza nel funzionamento della trasmissione di noradrenalina e/o 5-HT nel SNC.
- La teoria era basata sugli effetti antidepressivi di TCA e IMAO, che facilitano la trasmissione monoaminergica, e sugli effetti depressivi della reserpina, che blocca (esaurisce) la trasmissione monoaminergica.
- Tuttavia, altre evidenze farmacologiche non supportano la teoria. Anche studi biochimici su pazienti depressi non la supportano pienamente.
- In molte forme di depressione si dimostra una risposta debole del cortisolo plasmatico agli steroidi esogeni (test della soppressione del desametasone). Questo potrebbe dipendere da una trasmissione monoaminergica difettiva nell'ipotalamo.
- L'ipotesi monoaminergica non è la spiegazione della depressione, ma la manipolazione farmacologica della trasmissione monoaminergica resta l'approccio terapeutico di maggior successo.

Vie NA e 5HT

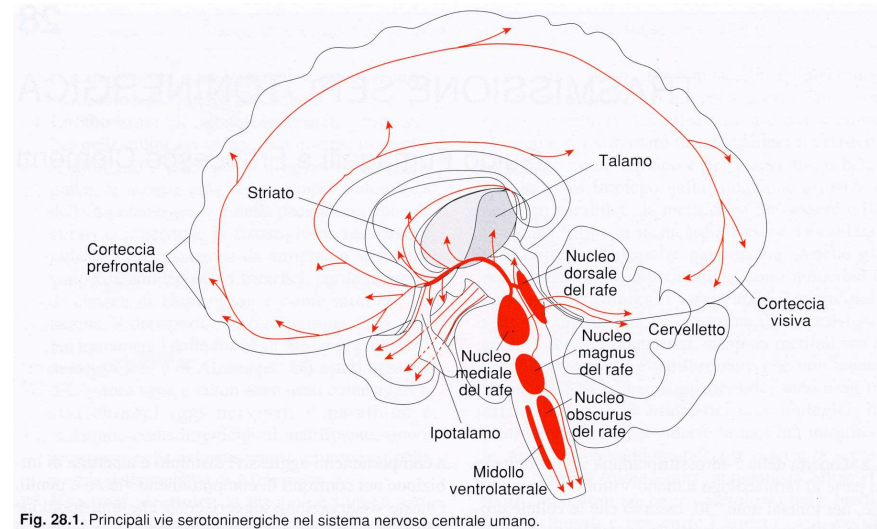
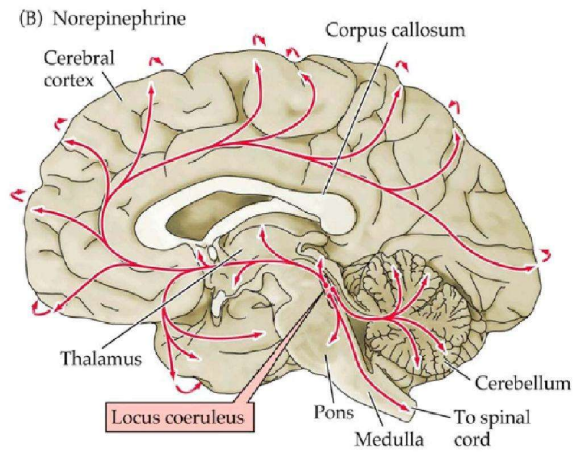
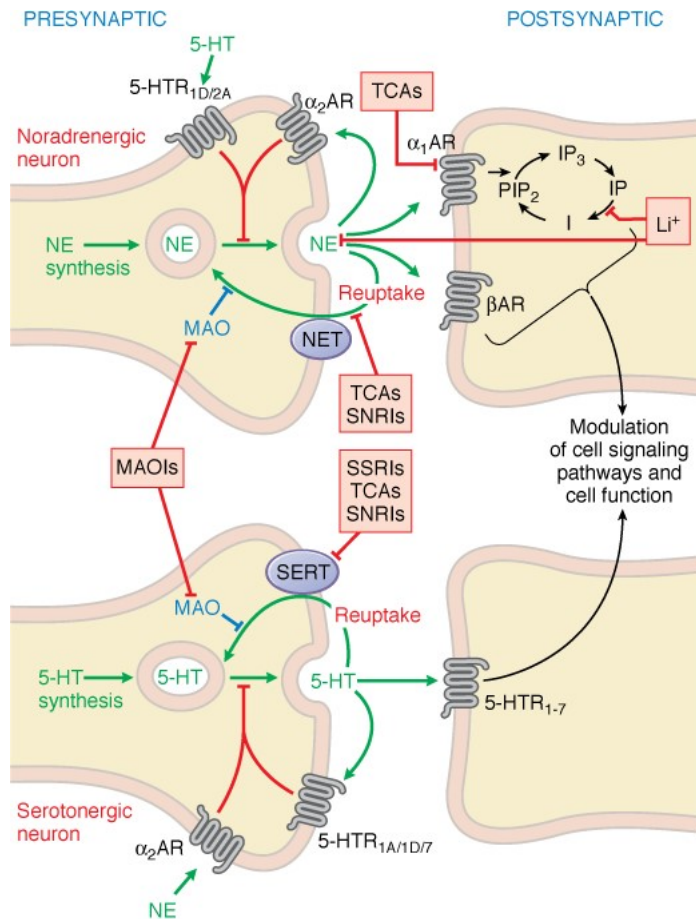


Fig. 28.1. Principali vie serotoninergiche nel sistema nervoso centrale umano.

A favore della teoria

Farmaco	Effetto principale	Effetto sui pazienti
Antidepressivi triciclici	Blocco captazione di NA e 5-HT	↑ umore
Inibitori delle MAO	Accumulo di NA e 5-HT	↑ umore
Reserpina	Svuotamento vescicole sinaptiche	↓ umore
α -metil-tirosina	Inibizione sintesi NA	↓ umore
Metil-dopa	Inibizione sintesi NA	↓ umore
Triptofano (5-idrossitriptofano)	Aumento sintesi 5-HT	↑ umore (in alcuni studi)
Elettroshock	? Aumento risposta NA e 5-HT	↑ umore

Siti d'azione degli antidepressivi



Schema delle terminazioni NA (in alto) e 5-HT (in basso). Gli SSRI, gli SNRI e i TCA aumentano la neurotrasmissione NA e 5-HT bloccando i trasportatori presinaptici (rispettivamente NET e SERT). Gli IMAO inibiscono il catabolismo della NA e della 5-HT. Alcuni antidepressivi (come il trazodone) hanno effetti diretti sui recettori 5-HT. Il trattamento cronico con molti antidepressivi desensibilizza autocettori ed eterocettori presinaptici producendo cambiamenti di lunga durata sulla trasmissione monoaminergica. Si noti che NA e 5-HT si influenzano reciprocamente.

Contro (?) la teoria

Farmaco	Effetto principale	Effetto sui pazienti
Amfetamina	Rilascio di DA e NA	Euforia nei soggetti normali
Cocaina	Inibizione re-uptake DA e NA	Euforia nei soggetti normali
Triptofano (5-idrossitriptofano)	Aumento sintesi 5-HT	Nessuno (↑ umore in alcuni studi)
α - e β -antagonisti	Blocco effetti NA	Nessuno (↓ umore con i β -antagonisti)
Metisergide	Antagonismo 5-HT	Nessuno
L-dopa	Aumento sintesi NA	Nessuno

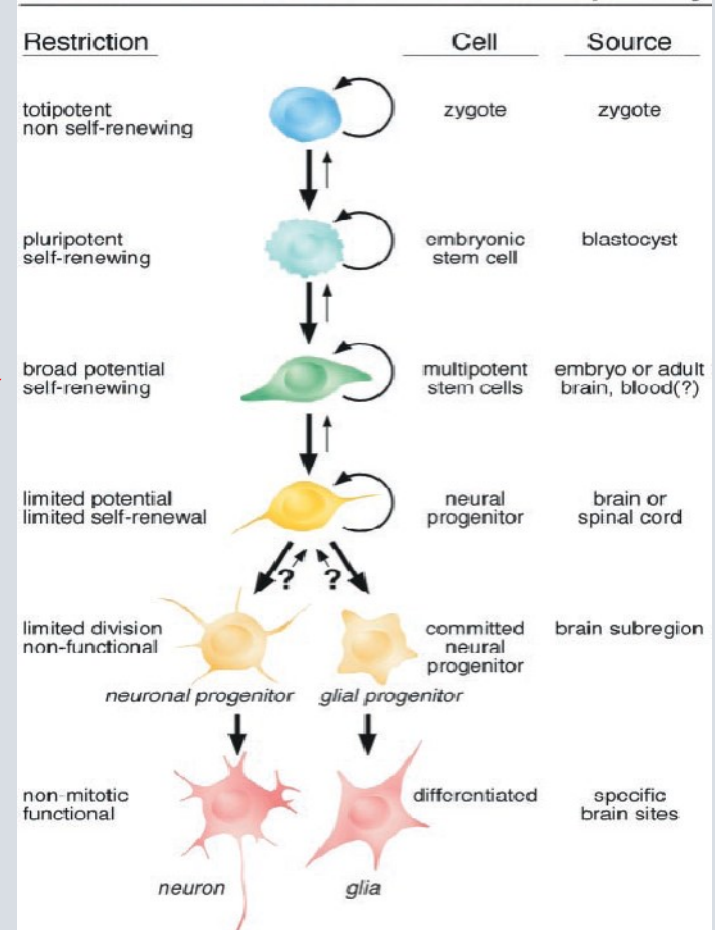
Contro la teoria (verso una nuova visione)

- Latenza terapeutica di 3-4 settimane prima della comparsa dell'effetto. Alcuni sintomi possono regredire per primi e predire una risposta globale.
- L'uso a lungo termine di antidepressivi innescherebbe meccanismi adattativi complessi, veri responsabili dell'effetto terapeutico: alterazioni recettoriali, induzione di fattori neurotrofici (BDNF), induzione della neurogenesi.

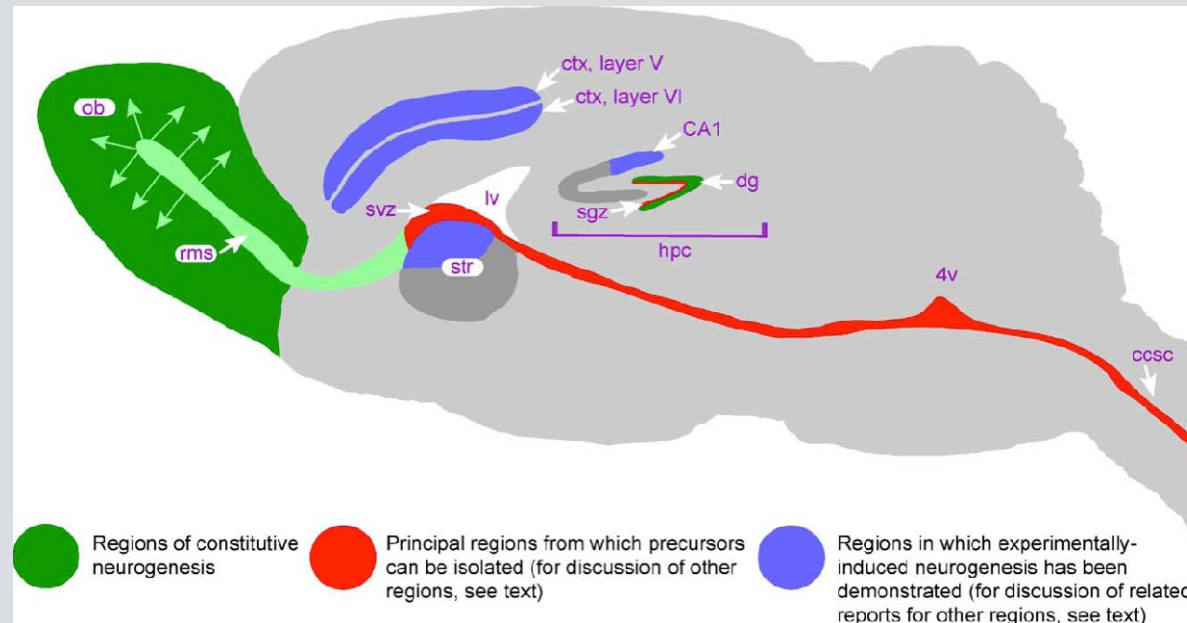
Definizione

- Possono generare tessuto nervoso (tutte e solo le cellule del tessuto nervoso).
- Possono generare cellule diverse da loro stesse per divisione asimmetrica.
- Differiscono da progenitori (possono generare cellule di almeno due filiere) e precursori (una sola filiera).
- Hanno capacità di auto-rinnovamento (limitata per progenitori e precursori).
- Derivano da cellule ancora più primitive, capaci di generare anche staminali di altri tessuti.

Potential Stem Cells with Neural Capability

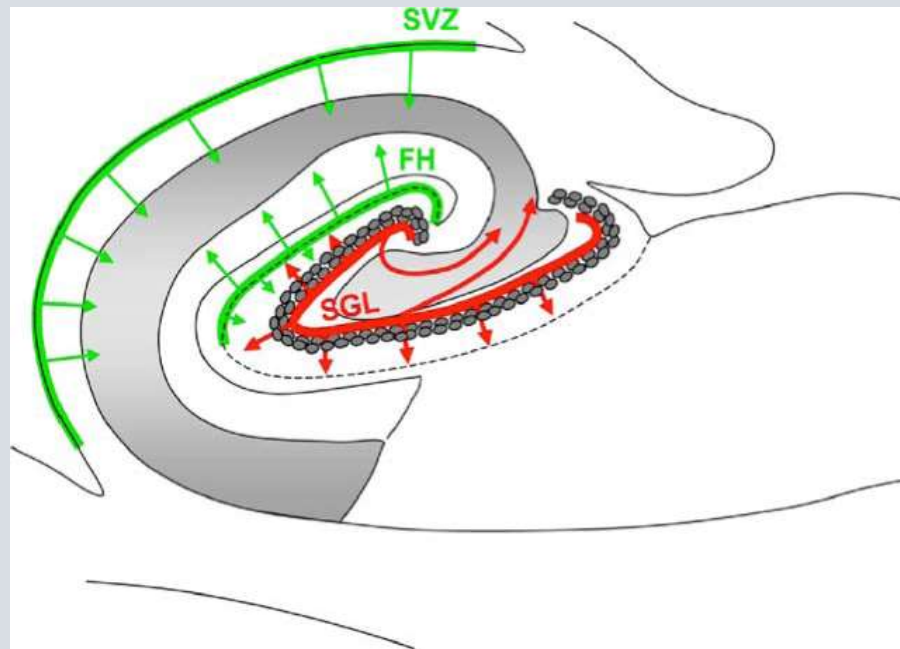


Sede



- Due sedi principali di **neurogenesi costitutiva** nell'adulto: la subventricular zone (SVZ) e la subgranular zone (SGZ).

In ippocampo



- subventricular zone (**SVZ**)
- subgranular zone del giro dentato (**SGZ**)

Significato

- **Incerto!**
- Le cellule staminali neurali non sono come quelle ematopoietiche, che lavorano in modo costante in tutta la vita per la manutenzione del sangue.
- Le cellule staminali neurali del cervello embrionale sono le stesse di quello adulto?
 - Vivono in un micro-ambiente permissivo (nicchia germinativa) circondato da un ambiente non permissivo.
 - La neurogenesi dell'adulto è un fenomeno individualizzato, non di popolazione.
- Sono residui dell'embriogenesi?
- Hanno qualche funzione specifica?

Entità del fenomeno

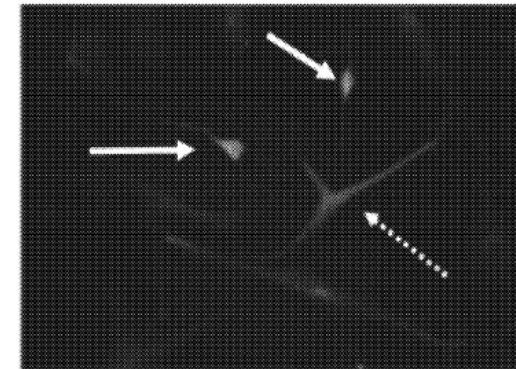
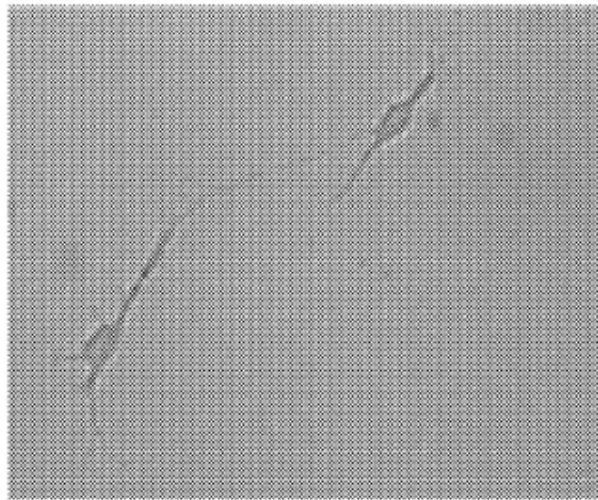
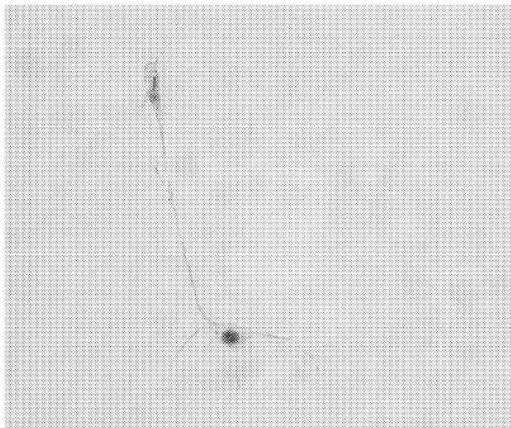
- Stima: 1 nuovo neurone al giorno ogni 2000 (in flessione con l'avanzare dell'età).
- Una elevata percentuale di nuovi neuroni muore senza integrarsi nei circuiti.
- La percentuale che sopravvive aumenta in ambiente "arricchito" e dopo esercizio fisico.

Regolazione

- **Fattori genetici:**
 - implicati in tutto il processo.
- **Sostanze chimiche diffusibili (regolatori molecolari):**
 - i glucocorticoidi deprimono la neurogenesi;
 - EGF aumenta la proliferazione nella SVZ (non nella SGZ) e facilita la differenziazione in astrociti;
 - FGF-2 aumenta la proliferazione anche nella SGZ;
 - BDNF facilita la differenziazione in neuroni;
- **Fattori ambientali:**
 - ambiente “stimolante”;
 - esercizio fisico.
- **Patologie:**
 - malattie (depressione, epilessia del lobo temporale)

I neuroni di STAMINA

Patent Application Publication Jun. 14, 2012 Sheet 2 of 3 US 2012/0149099 A1



<http://portal.uspto.gov/pair/PublicPair>

Codice brevetto: 12/964,941

Depositato 10 dicembre 2010

Pluripotency of Bone Marrow Stromal Cells and Perspectives of Their Use in Cell Therapy

E. A. Schegel'skaya^{***, ****}, Yu. E. Mikulinskii^{***, ****}, A. V. Revishchin^{*},
E. A. Omel'chenko^{***, ****}, V. E. Kul'shin^{***}, V. I. Grishchenko^{****}, and L. I. Korochkin^{* **}

^{*} Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 34/5, Moscow, 117894 Russia

^{**} Kol'tsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 26, Moscow, 119991 Russia

^{***} Laboratory of Molecular Diagnostics "Virola," ul. Korchagintsev 58, Kharkov, 61176 Ukraine

^{****} Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine, National Academy of Sciences of Ukraine,
ul. Pereyaslavskaya 23, Kharkov, 61015 Ukraine

Received December 11, 2002

Abstract—The possibility of differentiation of insulin-producing cells and neural and glial elements was demonstrated in the culture of bone marrow stromal cells. The perspectives of use of the bone marrow stromal cells in clinical medicine are considered.

Key words: bone marrow stromal cells, *in vitro* differentiation, neural cells, β -cells, diabetes, retinoic acid, conditioned medium, pluripotency, cell therapy.

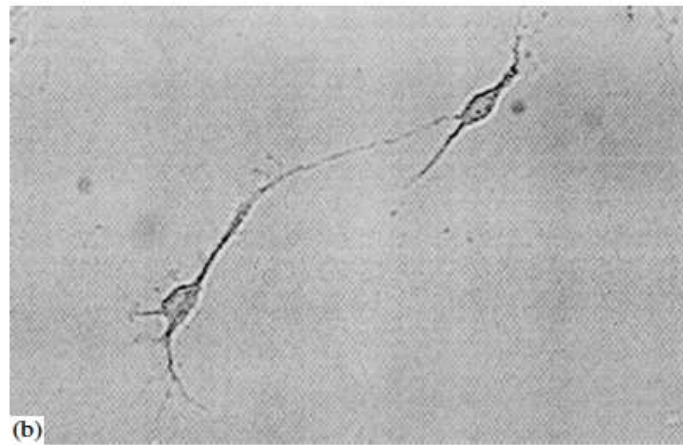


Fig. 2. Differentiation of fresh and deconserved human bone marrow stromal cells into neural cells in the presence of retinoic acid: (a) primary culture of human bone marrow stromal cells on the 11th day of cultivation; (b) a neuron-like cells differentiating in the primary culture of bone marrow stromal cells.

УДК 616.831-005.1+616.8-003.8]-089.843:612.419.014.2

**Получение нейробластов из клеток стромы костного мозга
и их клиническое применение
при некоторых заболеваниях нервной системы**

*Яворская В.А., Волошина Н.П., Хвисяк В.В., Гребенюк А.В.,
Гаврюшин А.Ю., Грецьких К.В., Пелехова О.Л., Микулинский Ю.Е.,
Василовский В.В., Шестопалова Л.Ф., Щегельская Е.А.*

**Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г.Харьков**

Показана возможность дифференцировки *in vitro* клеток стромы костного мозга (КСКМ) мыши в клетки-предшественники нервной ткани при культивировании в специфических кондиционных средах и при добавлении в среду некоторых индукторов.

В экспериментальных моделях ишемии на мышах показано, что репаративные процессы на тканевом уровне более активно протекали у лабораторных животных, которым вводились КСКМ, индуцированные в нейральные.

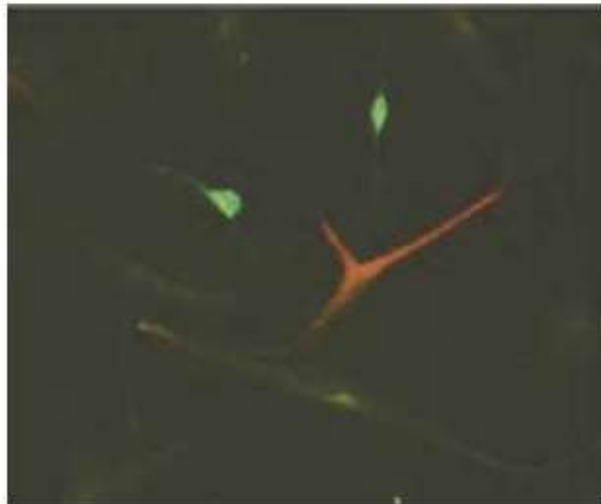
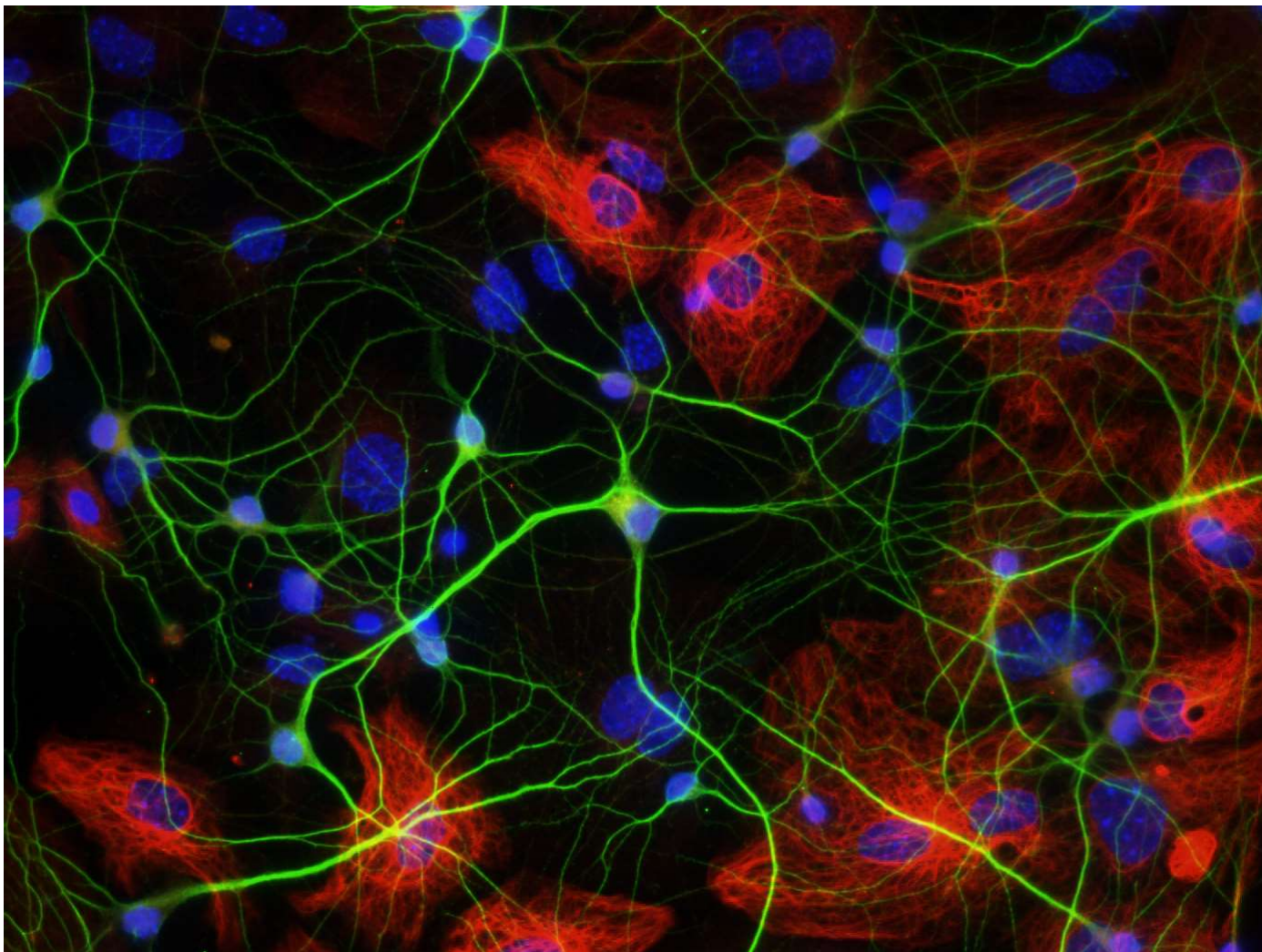
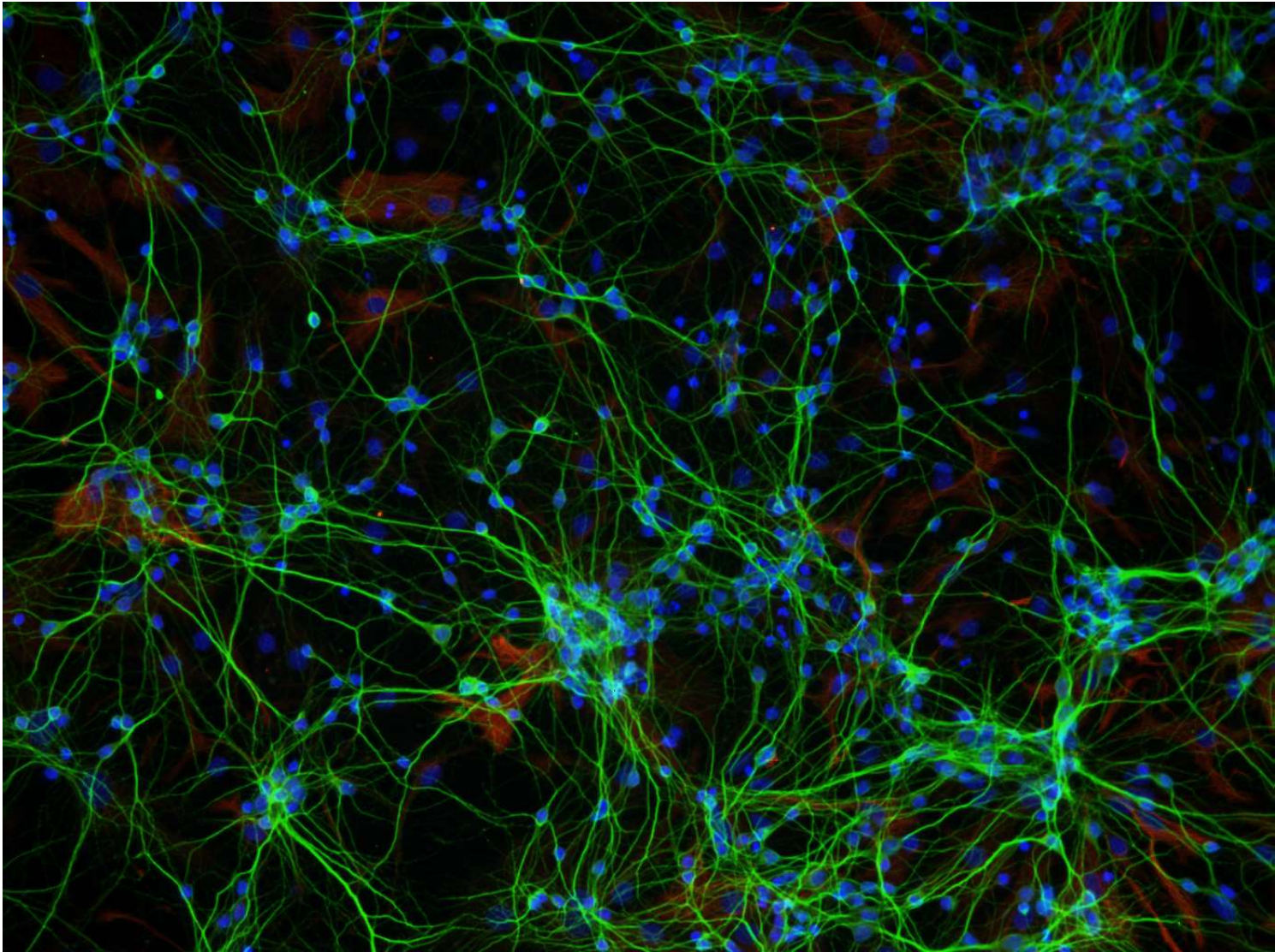
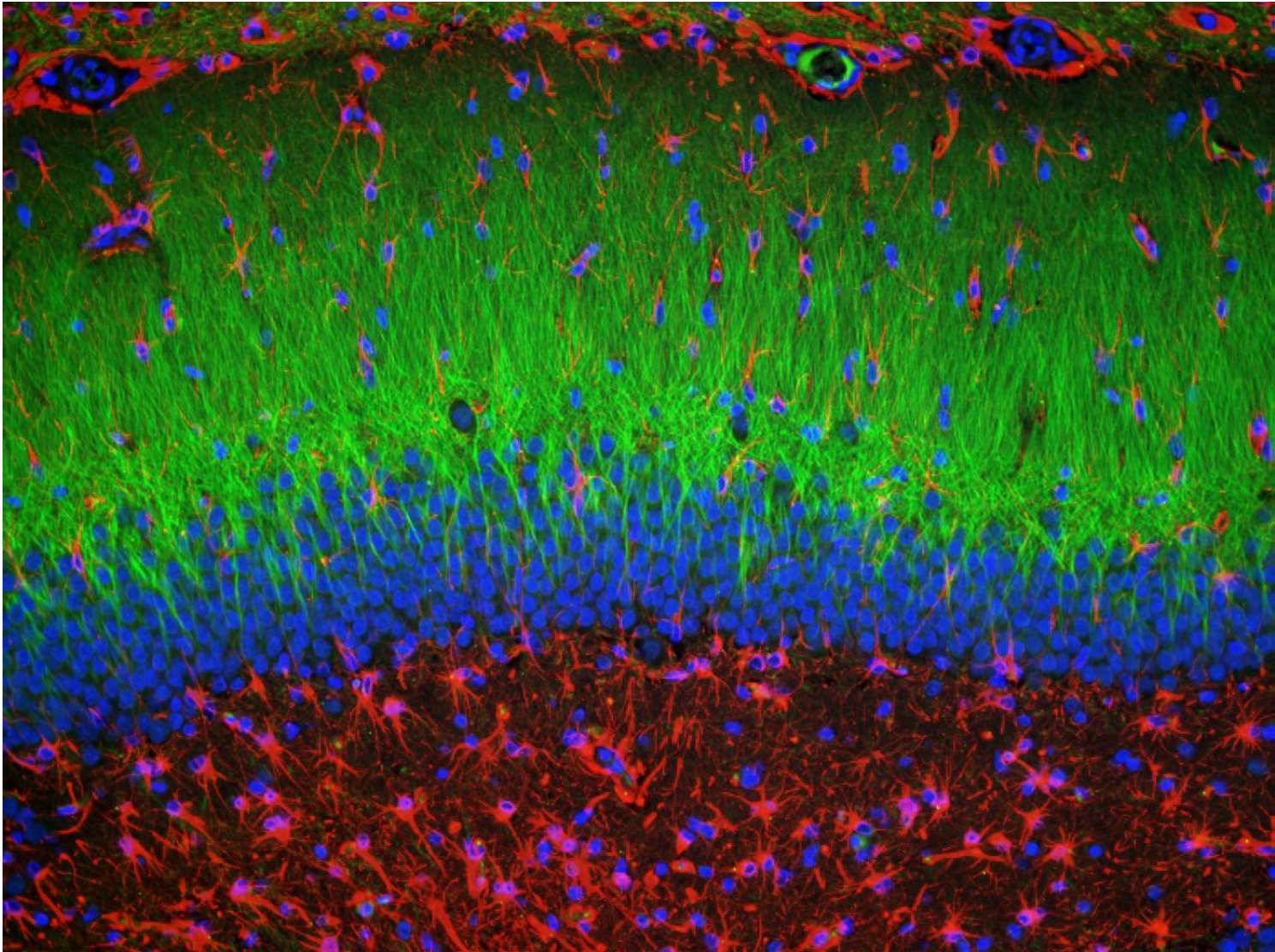


Рис.5. Экспрессия нестина (зеленые клетки) и виментина (красные клетки) в нейробластах человека, индуцированные из КСКМ в среде с ретиноевой кислотой. Иммуноцитохимия. Ув. ×200.

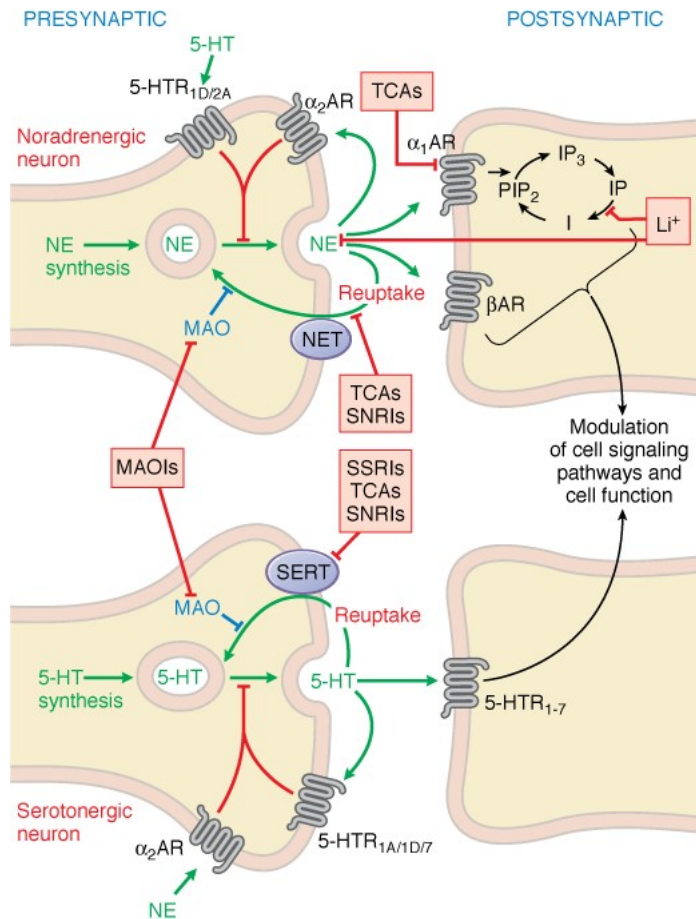
I nostri neuroni







Classificazione



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

- Inibitori delle MAO (MAOI)
- Inibitori non selettivi della ricaptazione di NA e 5-HT (TCA e SNRI)
- Inibitori selettivi della ricaptazione della 5-HT (SSRI)
- Antagonisti dei recettori 5-HT
- Altri (bupropione)

Schema delle terminazioni NA (in alto) e 5-HT (in basso). Gli SSRI, gli SNRI e i TCA aumentano la neurotrasmissione NA e 5-HT bloccando i trasportatori presinaptici (rispettivamente NET e SERT). Gli IMAO inibiscono il catabolismo della NA e della 5-HT. Alcuni antidepressivi (come il trazodone) hanno effetti diretti sui recettori 5-HT. Il trattamento cronico con molti antidepressivi desensibilizza autocettori ed eterocettori presinaptici producendo cambiamenti di lunga durata sulla trasmissione monoaminergica. Si noti che NA e 5-HT si influenzano reciprocamente.

Meccanismo d'azione ed efficacia

Potenza sui trasportatori

I valori riportati sono le K_i (nM) per l'inibizione dei trasportatori espressi in linee cellulari. La tabella include farmaci usati in clinica, loro metaboliti attivi e composti non in uso in clinico.

DRUG	NET	SERT	DAT	SELECTIVITY
NE Selective				
Oxaprotiline	5	4000	4350	800
Maprotiline	11.1	5900	1000	532
Viloxazine	156	17000	100000	109
Nomifensine	15.6	1000	55.6	64
Desipramine	0.8	17.5	3200	22
Protriptyline	1.4	19.6	2130	14
Atomoxetine	3.5	43	1270	12
Reboxetine	7.1	58.8	11500	8.3
Nortriptyline	4.4	18.5	1140	4.2
Amoxapine	16.1	58.5	4350	3.6
Doxepin	29.4	66.7	12200	2.3
5-HT Selective				
SERT vs NET				
S-Citalopram	7840	1.1	>10,000	7127
R, S-Citalopram	5100	1.4	28000	3643
Sertraline	417	0.3	25	1390
Fluvoxamine	1300	2.2	9100	591
Paroxetine	40	0.1	500	400
Fluoxetine	244	0.8	3600	305
Clomipramine	37	0.3	2200	123
Venlafaxine	1060	9.1	9100	116
Nor1-citalopram	780	7.4	—	105
Nor2-citalopram	1500	24	—	63
Zimelidine	9100	152	12000	60
Trazodone	8300	160	7140	52
Imipramine	37	1.4	8300	26
Norfluoxetine	410	25	1100	16
Amitriptyline	34.5	4.3	3200	8.0
Duloxetine	11.2	1.6	—	7.0
Dothiepin	45.5	8.3	5300	5.5
Norsertaline	420	76	440	5.5
Milnacipran	200	123	—	1.6
DA Selective				
DAT vs NET				
Bupropion	52600	9100	526	1000

Inibitori selettivi del reuptake della 5-HT (SSRI)

- Fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, ...
- **Meccanismo d'azione:**
 - inibizione selettiva del trasportatore 5-HT (*SERotonin Transporter, SERT*) → prolungamento del segnale e sovra-stimolazione dei recettori 5-HT
 - la stimolazione di autocettori (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} e 5-HT₇) porta a riduzione della sintesi e del rilascio di 5-HT (compensazione?) ma questi effetti si esauriscono prima di quelli post-sinaptici → potenziamento del segnale post-sinaptico a lungo termine
 - **effetti tardivi:** aumento dei livelli di cAMP e attivazione di fattori di trascrizione (*Cyclic AMP Response Element Binding Protein, CREB*) e fattori trofici (*Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF*); aumento della neurogenesi (in modelli animali, il blocco della neurogenesi previene l'effetto antidepressivo)

Inibitori selettivi del reuptake della 5-HT (SSRI)

- **Efficacia:**
 - riduzione dei sintomi depressivi in 6-8 settimane in 2/3 dei pazienti (placebo 1/3); remissione completa nel 35% dei casi (placebo 25%);
 - ansiolitici (ansia generalizzata, panico, disturbi ossessivo-compulsivi);
 - sindrome disforica premestruale;
 - approvati per il trattamento del *post-traumatic stress disorder*.

Inibitori non selettivi della ricaptazione di NA e 5-HT

- **Antidepressivi triciclici** (*TriCyclic Antidepressants*, **TCA**): imipramina, amitriptilina, doxepina, ...
- **Non selettivi non triciclici** (*Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, **SNRI**): venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran
- **Meccanismo d'azione:**
 - bloccano sia il trasportatore della NA (*NorEpinephrine Transporter*, **NET**) che quello della 5-HT (**SERT**)
- **Efficacia:**
 - leggermente superiore rispetto a quella degli SSRI;
 - efficaci nell'ansia;
 - impiego nel dolore neuropatico.

Inibitori selettivi del reuptake della NA

- Reboxetina, maprotilina
- **Meccanismo d'azione:**
 - inibizione selettiva del trasportatore della NA (NET) → prolungamento del segnale e sovra-stimolazione dei recettori NA (**solo centrale???**)
- **Efficacia:**
 - effetti anche ansiolitici.

Inibitori dei recettori 5-HT

- Trazodone, nefazodone; mirtazapina, mianserina.
- **Meccanismo d'azione:**
 - blocco 5-HT_{2A};
 - trazodone: blocco α_2 ;
 - mirtazapina e mianserina: blocco H₁ (e anche α_1 , altri recettori 5-HT).
 - potenziamento degli effetti SSRI;
 - effetto sedativo: trattamento dell'insonnia.
- **Efficacia:**
 - comparabile con quella di altri antidepressivi.

Bupropione

- **Meccanismo d'azione:**
 - blocca il trasportatore della DA (*Dopamine Transporter, DAT*) più efficacemente del SERT e del NET;
 - aumenta il rilascio di NA e DA.
- **Efficacia:**
 - disturbi depressivi stagionali;
 - tabagismo;
 - usato in associazione con SSRI (? dati insufficienti).

Inibitori delle MAO

- Fenelzina, tranilcipromina, selergina.
- **Meccanismo d'azione:**
 - inibitori non selettivi (e irreversibili) delle MAO-A e -B (eccezione: la selergina, inibitore selettivo e reversibile MAO-B, usata anche per il Parkinson) → riduzione della catabolizzazione di tutte le amine biogene.
- **Efficacia:**
 - paragonabile a quella dei TCA (ma tossicità elevata e interazioni con farmaci e alimenti).

Farmacocinetica

- Tutti ben assorbiti per via orale.
- Il metabolismo è mediato dal sistema del citocromo P450 epatico → possibili interazioni.
 - NB: gli SSRI sono inibitori del CYP2D6
- Differenze nell'emivita delle concentrazioni plasmatiche.

Caratteristiche farmacocinetiche

DRUG	ELIMINATION t1/2 (h) PARENT DRUG (Active Metabolite)	TYPICAL CP (ng/mL)	PREDOMINANT CYP INVOLVED IN METABOLISM
Tricyclic Antidepressants			
Amitriptyline	16 (30)	100–250	2D6, 2C19, 3A3/4, 1A2
Amoxapine	8 (30)	200–500	
Clomipramine	32 (70)	150–500	
Desipramine	30	125–300	
Doxepin	18 (30)	150–250	
Imipramine	12 (30)	175–300	
Maprotiline	48	200–400	
Nortriptyline	31	60–150	
Protriptyline	80	100–250	
Trimipramine	16 (30)	100–300	
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors			
R,S-Citalopram	36	75–150	3A4, 2C19
S-Citalopram	30	40–80	3A4, 2C19
Fluoxetine	53 (240)	100–500	2D6, 2C9
Fluvoxamine	18	100–200	2D6, 1A2, 3A4, 2C9
Paroxetine	17	30–100	2D6
Sertraline	23 (66)	25–50	2D6
Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors			
Duloxetine	11	—	2D6
Venlafaxine	5 (11)	—	2D6, 3A4
Other Antidepressants			
Atomoxetine	5–20 (child: 3)	—	2D6, 3A3/4
Bupropion	11	75–100	2B6
Mirtazapine	16	—	2D6
Nefazodone	2–4	—	3A3/4
Reboxetine	12	—	—
Trazodone	6	800–1600	2D6

Reazioni avverse

- **SSRI:**

- ben tollerati, privi di effetti anti-muscarinici, anti-istaminici, anti-alfa-adrenergici → migliore compliance;
- insonnia, ansia; peggioramento della depressione; riduzione della concentrazione; disfunzioni della sfera sessuale; nausea (eccessiva stimolazione 5-HT);
- sindrome serotoninergica (da eccessiva attivazione 5-HT, specie se associati con IMAO): ipertermia, rigidità muscolare, mioclono, tremori, instabilità autonoma, confusione, irritabilità, agitazione (coma, morte) → se si intende sostituire un IMAO con un SSRI, aspettare almeno 14 giorni (gli IMAO sono inibitori irreversibili);
- sindrome da sospensione improvvisa: capogiri, cefalea, nervosismo, nausea, insonnia; più frequente con paroxetina (emivita breve), rara con fluoxetina (lunga emivita del metabolita attivo norfluoxetina);
- teratogenicità.

Reazioni avverse

- **TCA:**
 - potenti antagonisti muscarinici, istaminici, alfa-adrenergici;
 - sedazione (anti-H₁).
 - visione offuscata, secchezza delle fauci, tachicardia, stipsi, ritenzione urinaria (anti-M); possibile sviluppo di tolleranza;
 - ipotensione ortostatica (anti- α_1);
 - aumento ponderale.
- **Inibitori selettivi del reuptake NA:**
 - simili ai TCA, attenuati (anti-M maprotilina).
- **SNRI:**
 - profilo simile agli SSRI, inclusa sindrome da sospensione con la venlafaxina.

Reazioni avverse

- **Antagonisti dei recettori 5-HT:**
 - ben tollerati;
 - mirtazapina: sonnolenza, aumento ponderale;
 - trazodone: (raro) priapismo;
 - nefazodone: ritirato dal commercio (casi di insufficienza epatica).
- **Bupropione:**
 - crisi epilettiche a dosi relativamente elevate.
- **IMAO:**
 - crisi ipertensiva per assunzione di alimenti contenenti tiramina;
 - sindrome serotoninergica;
 - epatotossicità.

Tabelle riassuntive

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors												
	Dose		Amine affected	Side effects								
	Usual Dose (mg/day)	Dosage Form		Agitation	Seizures	Sedation	Hypotension	Anticholinergic Effects	GI Effects	Weight Gain	Sexual Effects	Cardiac Effects
(±)-Citalopram (CELEXA)	20–40	O	5-HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(+)- Escitalopram (LEXAPRO)	10–20	O	5-HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(±)-Fluoxetine (PROZAC)	20–40	O	5-HT	+	0/+	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0/+
Fluvoxamine (LUVOX)	100–200	O	5-HT	0	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(–)-Paroxetine (PAXIL)	20–40	O	5-HT	+	0	0/+	0	0/+	3+	0	3+	0
(+)-Sertraline (ZOLOFT)	100–150	O	5-HT	+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(±)-Venlafaxine (EFFEXOR)	75–225	O	5-HT, NE	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+

Norepinephrine Reuptake Inhibitors												
	Dose		Amine affected	Side effects								
	Usual Dose (mg/day)	Dosage Form		Agitation	Seizures	Sedation	Hypotension	Anticholinergic Effects	GI Effects	Weight Gain	Sexual Effects	Cardiac Effects

Tertiary Amine Tricyclics (TCA)

Amitriptyline (ELAVIL and others)	100–200	O, I	NE, 5-HT	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+
Clomipramine (ANAFRANIL)	100–200	O	NE, 5-HT	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+
Doxepin (ADAPIN, SINEQUAN)	100–200	O	NE, 5-HT	0	2+	3+	2+	2+	0+	2+	2+	3+
Imipramine (TOFRANIL and others)	100–200	O, I	NE, 5-HT	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
(+)-Trimipramine (SURMONTIL)	75–200	O	NE, 5-HT	0	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+

Secondary Amine Tricyclics

Amoxapine (ASENDIN)	200–300	O	NE, DA	0	2+	+	2+	+	0/+	+	2+	2+
Desipramine (NORPRAMIN)	100–200	O	NE	+	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+
Maprotiline (LUDIOMIL)	100–150	O	NE	0/+	3+	2+	2+	2+	0/+	+	2+	2+
Nortriptyline (PAMELOR)	75–150	O	NE	0	+	+	+	+	0/+	+	2+	2+
Protriptyline (VIVACTIL)	15–40	O	NE	2+	2+	0/+	+	2+	0/+	+	2+	3+

Considerazioni cliniche

- “Latenza terapeutica” di 3-4 (2-8) settimane prima della comparsa dell’effetto.
- Alcuni sintomi depressivi possono regredire per primi e predire una risposta globale.
- Gli effetti collaterali invece si possono manifestare rapidamente ed essere causa di mancata compliance (avvisare i pazienti).
- Se un paziente non risponde alla terapia in 8 settimane, è razionale passare ad un altro antidepressivo con meccanismo d’azione diverso.
- Se la risposta a SSRI o SNRI è parziale, è razionale associare altri farmaci come bupropione.
- Rischio di transizione verso la mania in pazienti bipolari (antidepressivi non raccomandati in monoterapia nei disturbi bipolari).
- Relazione tra antidepressivi e suicidio: riducono il rischio di suicidio in pazienti gravi - aumentano il rischio di suicidio nelle prime fasi del trattamento (?).

Considerazioni cliniche

- Nell'insieme, esiste la possibilità di trattare efficacemente la depressione con farmaci, ma molti pazienti risentono di un ritardo nella diagnosi e nell'inizio del trattamento.
- Le strategie attuali sono imperfette.
- Prospettive:
 - inibizione triplice della ricaptazione (5-HT, NA, DA);
 - combinazione dell'inibizione della ricaptazione con antagonismo recettoriale;
 - blocco di recettori per neuropeptidi (es. antagonisti della neurokinina 1);
 - antagonismo su recettori glutamatergici (NMDA, AMPA, metabotropici);
 - modulazione del sistema endocannabinoide;
 - prodotti naturali: S-adenosilmetionina; iperico (azione simile agli SSRI, induttore del CYP3A4 → perdita di effetto di molti farmaci: warfarin, antiepilettici, anticoncezionali).

Stabilizzatori dell'umore



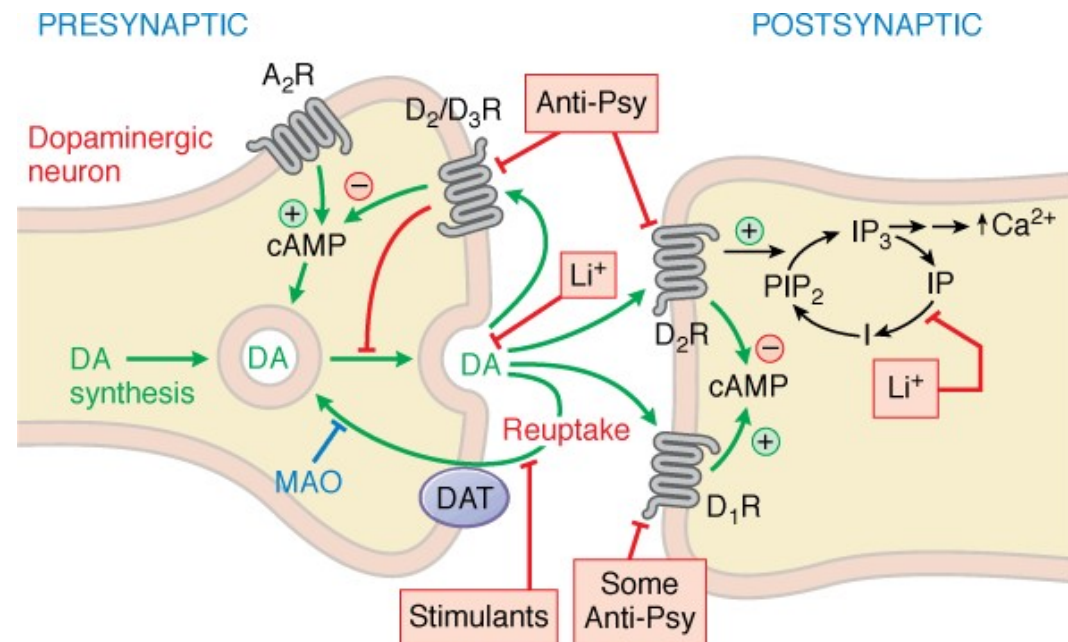
Disturbo bipolare

- Alternanza periodi di depressione e periodi di **mania**:
 - umore elevato, espansivo, irritabile;
 - minore bisogno di sonno.
- Non esiste ancora alcuna spiegazione (ipotesi) sulle basi neurobiologiche della malattia → difficoltà a sviluppare farmaci.
- Farmaci utilizzati:
 - Antiepilettici (acido valproico, carbamazepina, lamotrigina)
 - Antipsicotici
 - **Litio**

Litio

- **Meccanismo d'azione**

- Ancora poco chiaro.
- Blocco dell'inositolo monofosfatasi → interruzione del ciclo degli inositoli fosfati e del signaling D2.
- Alterazioni genetiche che alterano il ciclo sono associate a disturbo bipolare.
- Anche l'acido valproico diminuisce le concentrazioni di inositolo.



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Litio

- **Meccanismo d'azione**

- Altre ipotesi.

- Riduzione della liberazione di NA e DA (non di 5HT).
 - Inibizione della PKC (tamossifene).
 - Inibizione del turnover dell'AA.

Litio

- **Farmacocinetica**
- **Assorbimento**
 - Rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale.
 - Concentrazioni plasmatiche massime in 2-4 ore.
- **Distribuzione**
 - Scarsissimo legame alle proteine plasmatiche.
 - Distribuzione inizialmente extracellulare, poi anche intracellulare.
 - Passa lentamente la barriera emato-encefalica ma poi si accumula nel SNC. Le concentrazioni nel cervello possono essere monitorate con la risonanza magnetica spettroscopica.

Litio

- **Farmacocinetica**
- **Eliminazione**
 - Urina (95%). Sudore 4%; feci 1%.
 - Filtrato e riassorbito dai tubuli (80%): compete con il Na^+ per il riassorbimento → il riassorbimento aumenta nelle iponatremie.
 - Eliminazione bifasica (circa metà entro le prime 12 ore, il resto entro 2 settimane).
 - Somministrazione unica giornaliera. Preparazioni a lento rilascio.
- **Monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche**
 - Basso indice terapeutico.

Litio

- **Indicazioni**
- **Disturbo bipolare**
 - In pazienti con funzione renale e cardiaca normali.
 - Riduce i suicidi in pazienti bipolari.
- **Mania**
 - Efficace nel trattamento delle crisi maniacali acute (ma 5-7 giorni prima di ottenere l'effetto; 3-5 giorni per l'acido valproico).
 - Nella pratica clinica, spesso associato con antipsicotici atipici.
 - Benzodiazepine come terapia di supporto (controllo dell'agitazione e facilitazione del sonno).

Litio

- **Indicazioni**
- **Profilassi del disturbo bipolare**
 - Il disturbo bipolare recidiva nell'80-90% dei casi.
 - L'interruzione rapida della terapia di mantenimento con litio aumenta il rischio di ricaduta e di comportamenti suicidari → riduzione graduale del dosaggio.
 - Farmaco di scelta? Lamotrigina?
- **Altri impieghi**
 - Depressione maggiore resistente al trattamento.
 - Patologie neurodegenerative (effetto neuroprotettivo)?

Litio

- **Effetti avversi**
- **Interazioni con altri farmaci**
 - FANS e ACE inibitori: aumento delle concentrazioni plasmatiche del litio per aumento del riassorbimento tubulare.
 - Diuretici tiazidici: aumento delle concentrazioni plasmatiche del litio per deplezione del sodio e conseguente aumento del riassorbimento tubulare.
- **Sistema nervoso centrale**
 - Tremore posturale alle mani (a volte richiede trattamento con β -bloccanti).
 - Incoordinazione, atassia (somministrazione prima di coricarsi).
 - Aumento di peso da stimolazione del centro dell'appetito.
 - (Convulsioni.)

Litio

- **Effetti avversi**

- **Rene**

- Poliuria e polidipsia compensatoria (60%). Da ridotto riassorbimento di acqua.
- Compromissione della funzionalità renale (monitoraggio).

- **Endocrino**

- Ipotiroidismo (monitoraggio).

- **Cuore**

- Alterazioni ECG da perdita di Na^+ e K^+ .
- Bradicardia e blocco AV a dosi tossiche.

- **Cute**

- (Allergia, peggioramento dell'acne, alopecia.)

Litio

- **Effetti avversi**
- **Gravidanza**
 - Teratogeno (categoria D).
- **Intossicazione acuta**
 - Vomito, diarrea.
 - Tremore, atassia.
 - Coma, convulsioni.
 - Aritmia cardiache.
 - Terapia: dialisi in caso di intossicazione grave.