

La Scelta Del Trattamento Farmacologico

Mario Savino

Quali sono i sintomi depressivi più frequenti?

NICE (*National Institute of Clinical Excellence*):
ha definito la depressione nel modo seguente

Sindrome Depressiva

Sintomi Affettivi

- Abbassamento dell'umore
- Pessimismo
- Disperazione
- Sentimenti di colpa
- Ideazione suicidaria

Sintomi Cognitivi

- rallentamento del pensiero
- riduzione di concentrazione, attenzione e memoria
- inadeguatezza
- Autosvalutazione
- sentimenti di colpa
- deliri con vissuti di colpa e rovina

Sintomi Fisici

- Disturbi dell'appetito (iporessia o iperfagia)
- Insonnia
- riduzione della libido (impotenza)
- somatizzazioni (fatica, dist. gastroenterici, aritmie, cefalee)
- dolori cronici (parestesie, dolori muscolari)
- dismenorrea

Sint. Comportamentali

- Aneдонia
- Rallentamento
- Amimicizia
- Irritabilità
- Povertà di linguaggio (temi – espressione),
- Ansia

Terapia Della Depressione

- ◆ Diagnosi
- ◆ Informazione ed educazione del gruppo
- ◆ Farmaci “antidepressivi”
- ◆ Farmaci “ansiolitici”
- ◆ Farmaci regolatori del tono dell’umore
- ◆ Terapie “fisiche” della depressione
- ◆ Riabilitazione
- ◆ Prevenzione delle ricadute

Farmaci Antidepressivi

- ◆ Triciclici, quadriciclici, etc.
- ◆ IMAO
- ◆ Dopamino-agonisti
- ◆ SSRI
- ◆ NARI
- ◆ SNRI
- ◆ Litio
- ◆ Antiepilettici
- ◆ Altri (NRL, Tirox., Om3, etc.)

Depressione: Risposta vs. Remissione

Risposta

- ◆ 50% di riduzione sintomatologica sulla base della HAMD₁₇¹ o di altra scala di gravità per la misurazione della sintomatologia depressiva

◆ Remissione

- ◆ Riduzione del punteggio alla HAMD₁₇ ≤7 indipendentemente dal punteggio basale²

Molti pazienti migliorano ma non raggiungono la remissione, continuando a manifestare sintomi residui che possono soddisfare i criteri per depressione subsindromica e minore³ I sintomi residui sono anche importanti predittori di ricaduta precoce⁴

1. Fawcett J, et al. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 6):32-39.

2. Ballenger JC. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(suppl 22):29-34.

3. Nierenberg AA, et al. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(suppl 22):7-11.

4. Paykel ES, et al. *Psychol Med*. 1995;25:1171-1180.

Necessità non soddisfatte del trattamento antidepressivo

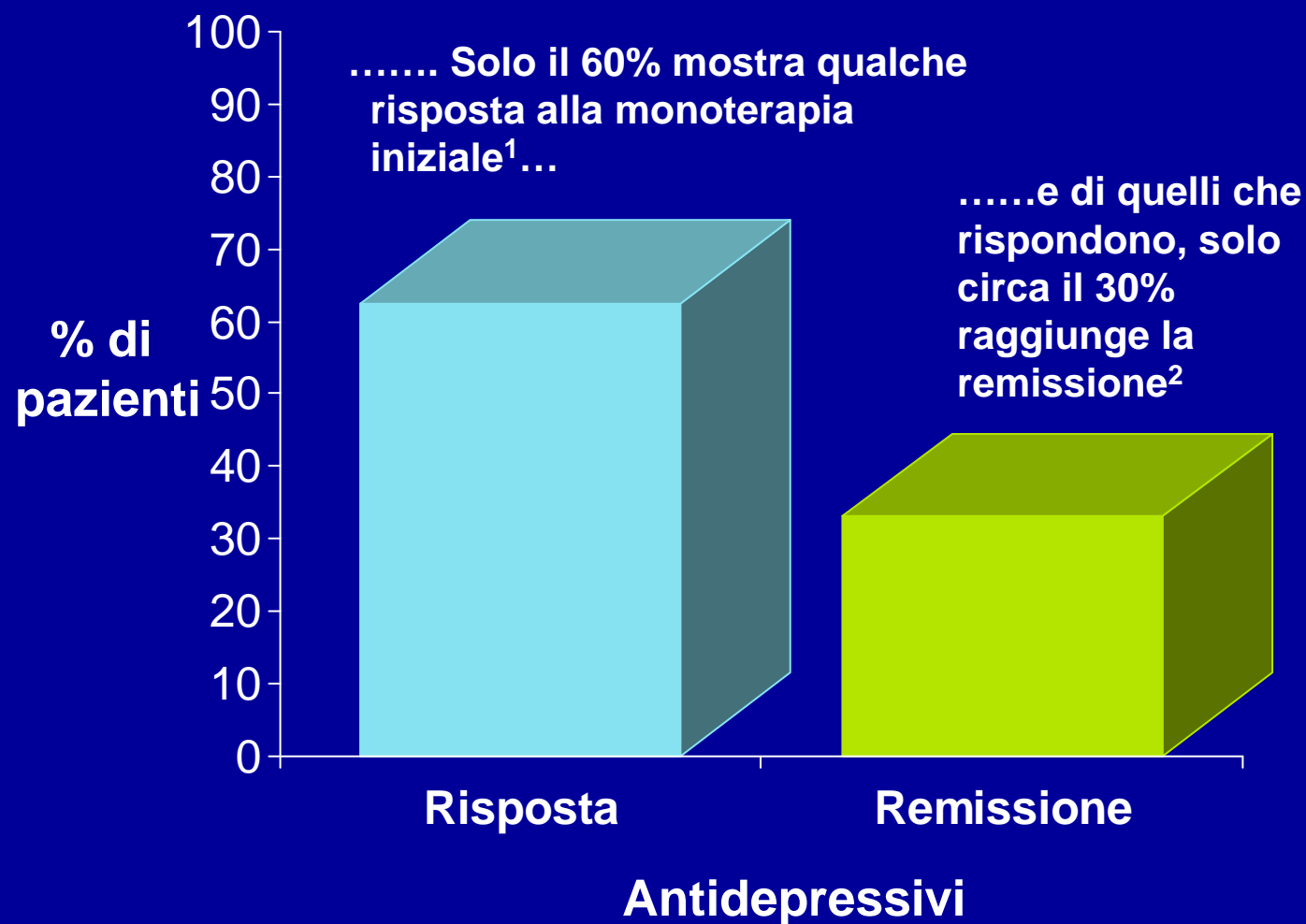
- ◆ Molti pazienti hanno solo una risposta parziale o non rispondono al trattamento¹
- ◆ Solo un terzo dei pazienti trattati con SSRI raggiunge la remissione²
- ◆ Una ragione per cui i pazienti non raggiungono la remissione potrebbe essere una non adeguata diagnosi e trattamento dei sintomi fisici.³

1. Fawcett J, Barkin RL. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 6):32-39.

2. Thase ME, et al. *Br J Psych*. 2001;178: 234-241.

3. Paykel ES, et al. *Psychol Med*. 1995;25:1171-1180.

Dei pazienti trattati con antidepressivi...

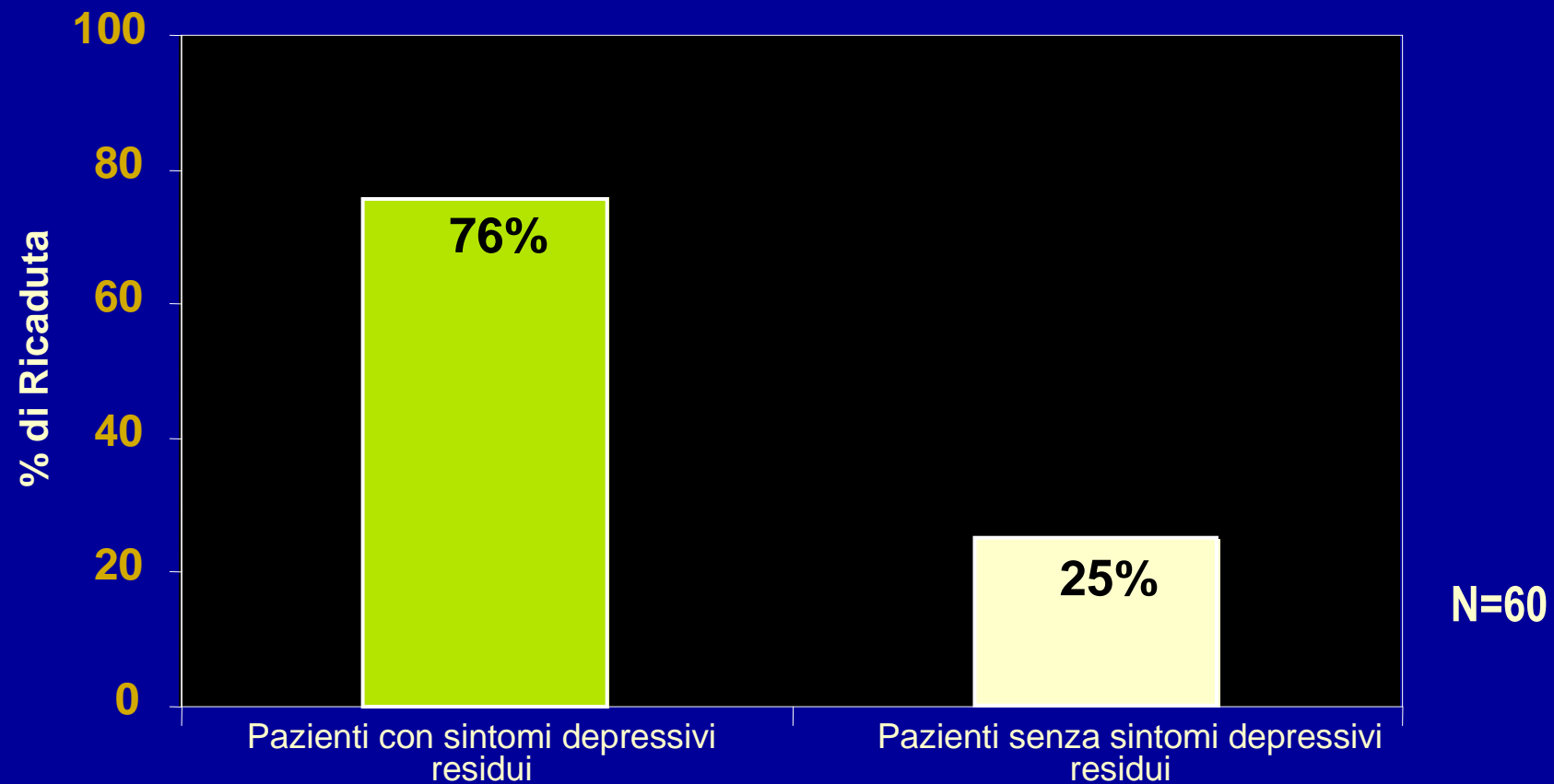


1. Fawcett et al. J Clin Psychiatry. 1997;58(suppl 6):32-38.

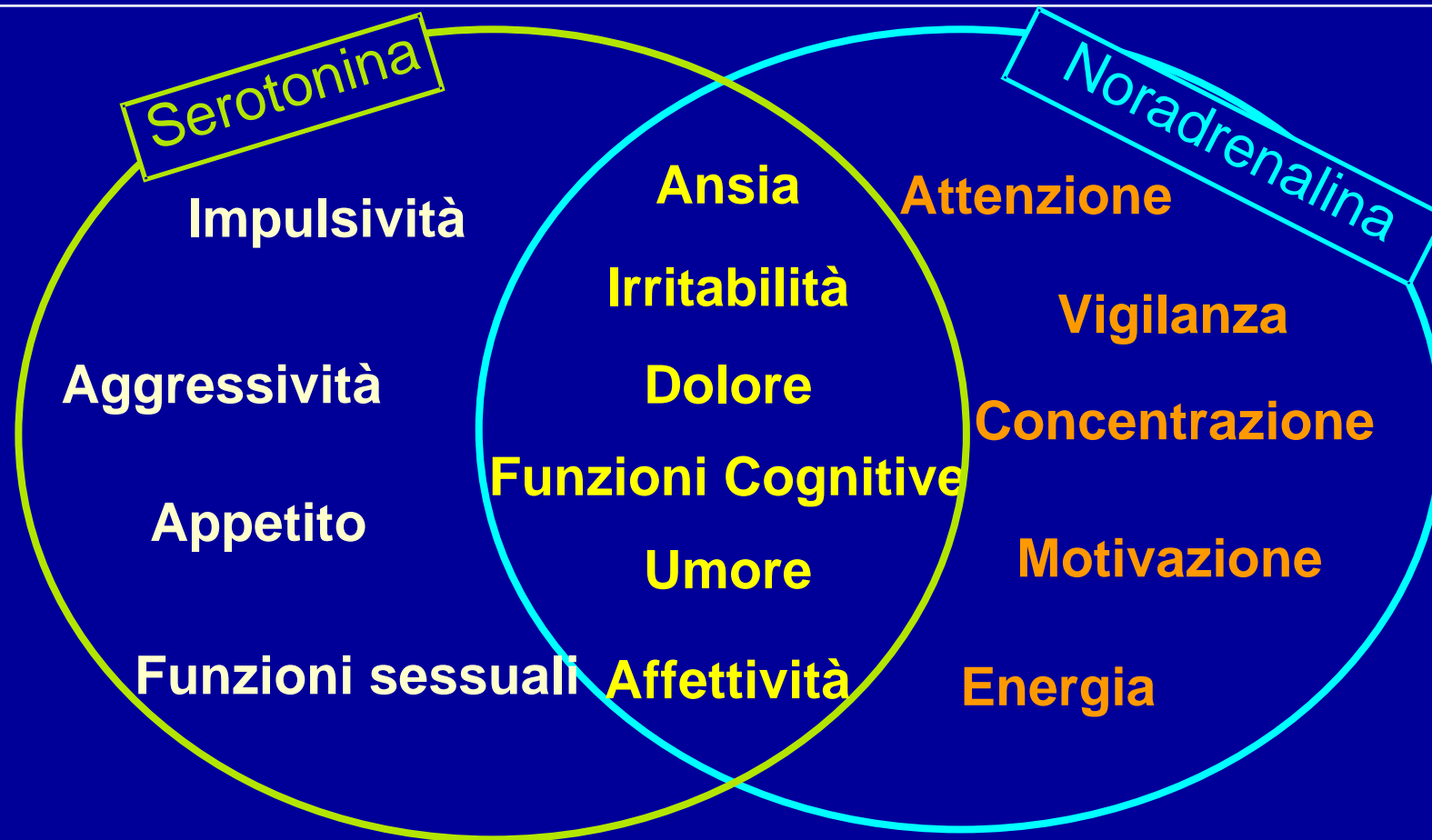
2. O'Reardon et al. Psychiatr Ann. 1998;28:633-640.

Perchè un così alto numero di pazienti non raggiunge la remissione?

I sintomi depressivi residui sono associati ad un aumentato rischio di ricadute



Ipotesi monoaminergica dei disturbi dell'umore



1. Adapted from: Stahl SM. *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. Cambridge University Press, UK 2000: 65-109.

2. Verma, S, et al. *Int Rev Psychiatry*. 2000;12:103-114.

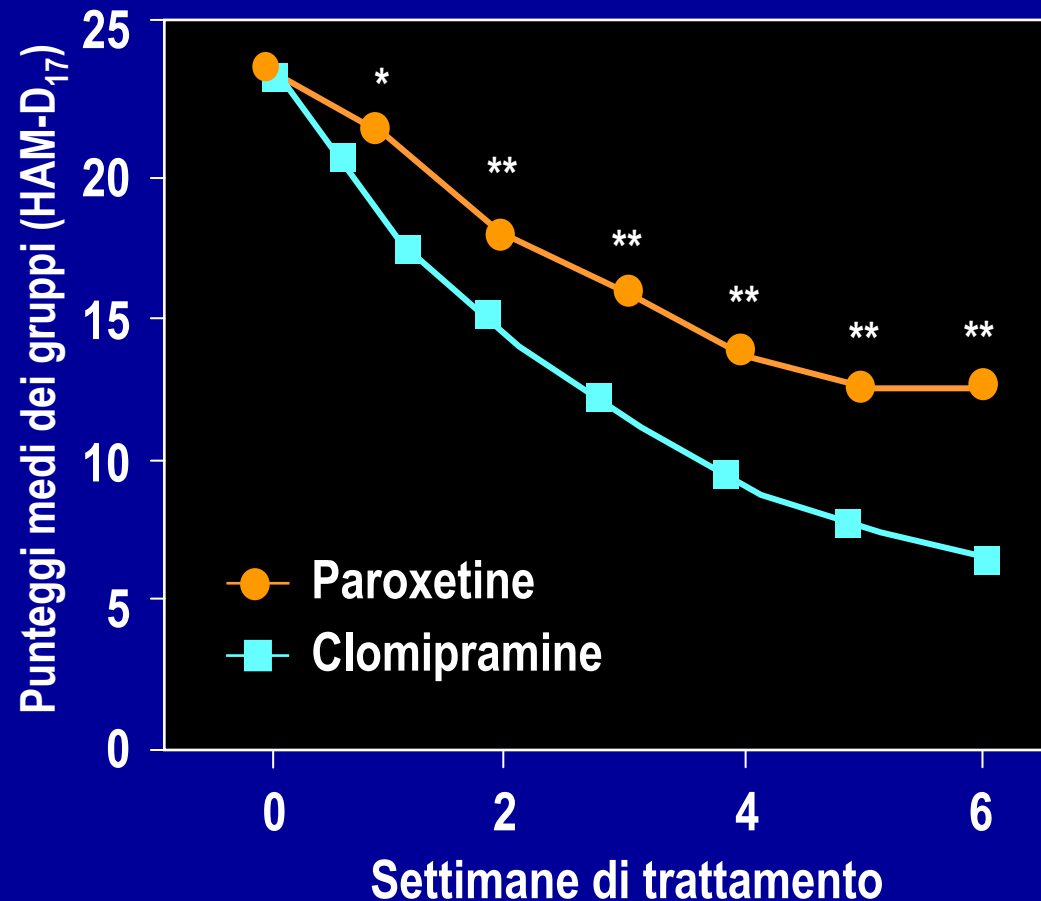
3. Blier P, et al. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26:37-43.

4. Doraiswamy PM, *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl12):30-35.

5. Frazer A, *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl12):16-23.

L'azione "duale" degli antidepressivi può portare ad un incremento dell'efficacia nel trattamento antidepressivo

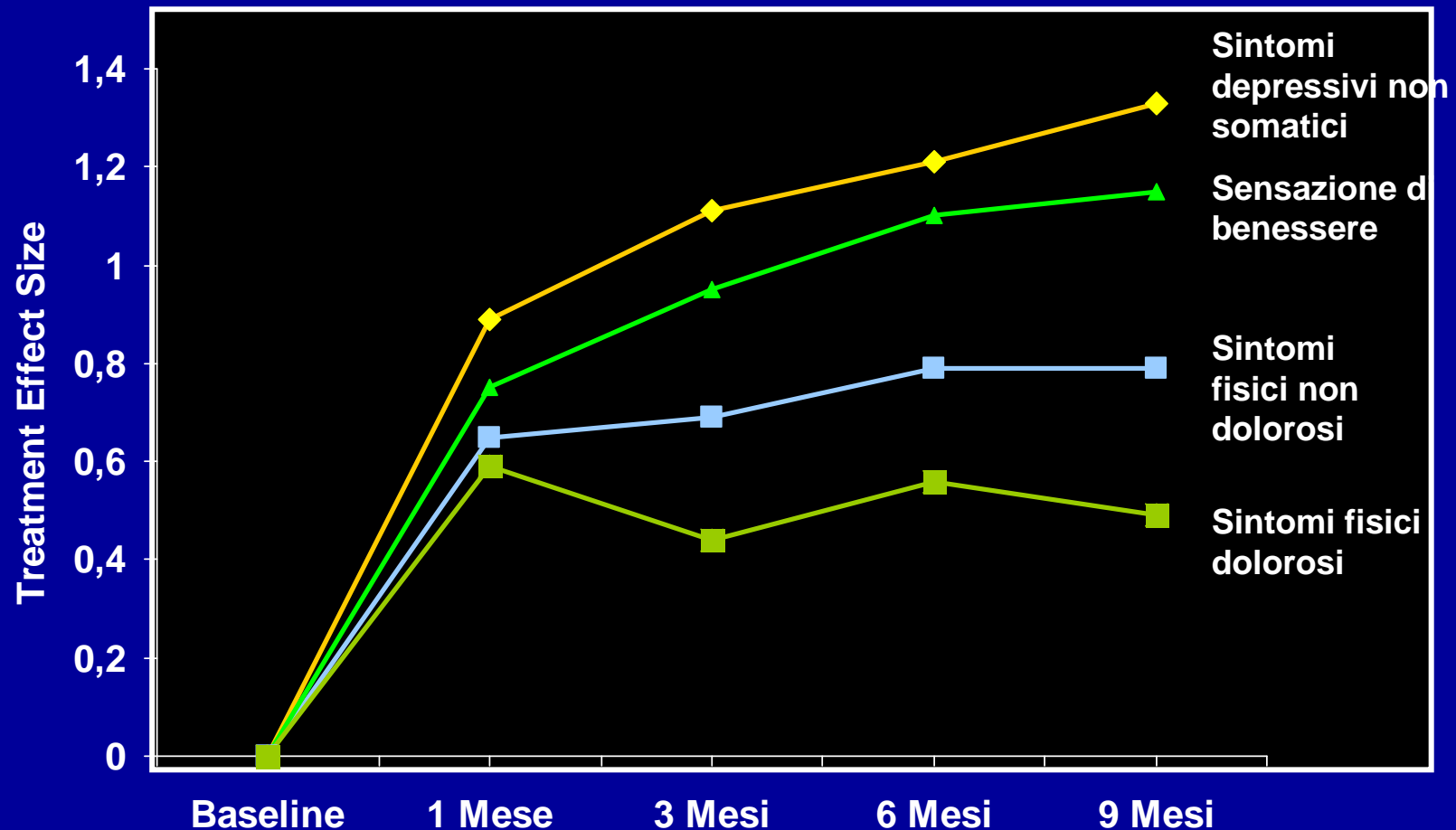
- ◆ Evidenze di maggiore efficacia di clomipramina vs citalopram¹ e paroxetina²



1. Anderson IM, Cowen PJ. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;89(1):131-133.

2. Danish University Antidepressant Group. *J Affect Disord*. 1990;18(4):289-299.

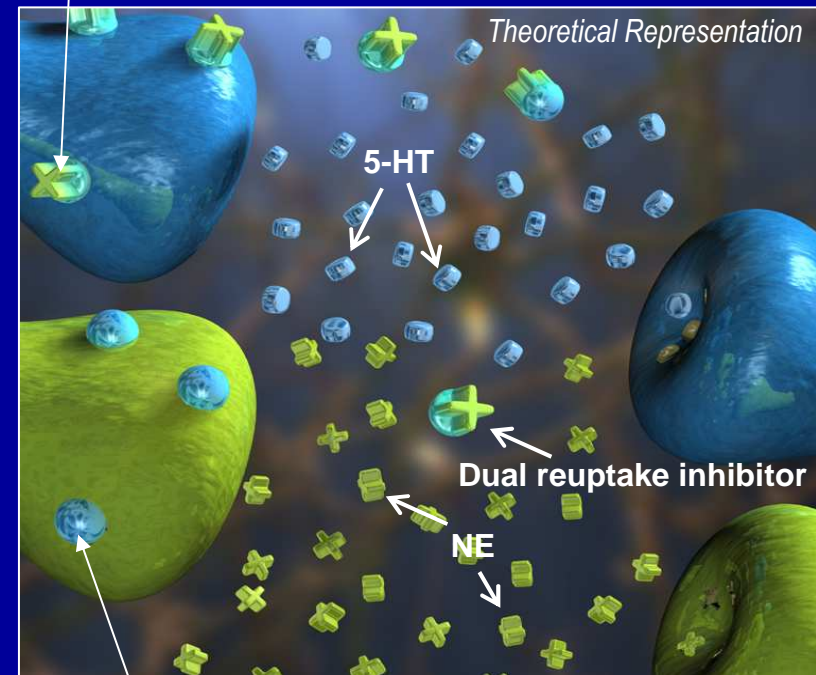
SSRI: lieve miglioramento dei sintomi fisici e fisico dolorosi



Cymbalta : inibitore duale bilanciato e potente della ricaptazione di serotonina (5HT)e noradrenalina(NE).

- Bilanciato significa approssimativamente identica affinità per i trasportatori del reuptake di 5HT e NE¹
- il **meccanismo d'azione** di Cymbalta nell'uomo è correlato al potenziamento dell'attività serotoninergica e noradrenergica nel sistema nervoso centrale

Serotonin Reuptake Transporter (Blocked)



Norepinephrine Reuptake Transporter (Blocked)

Elevata affinità e bilanciamento nell'inibizione del re-uptake di 5-HT e NA *in vitro*

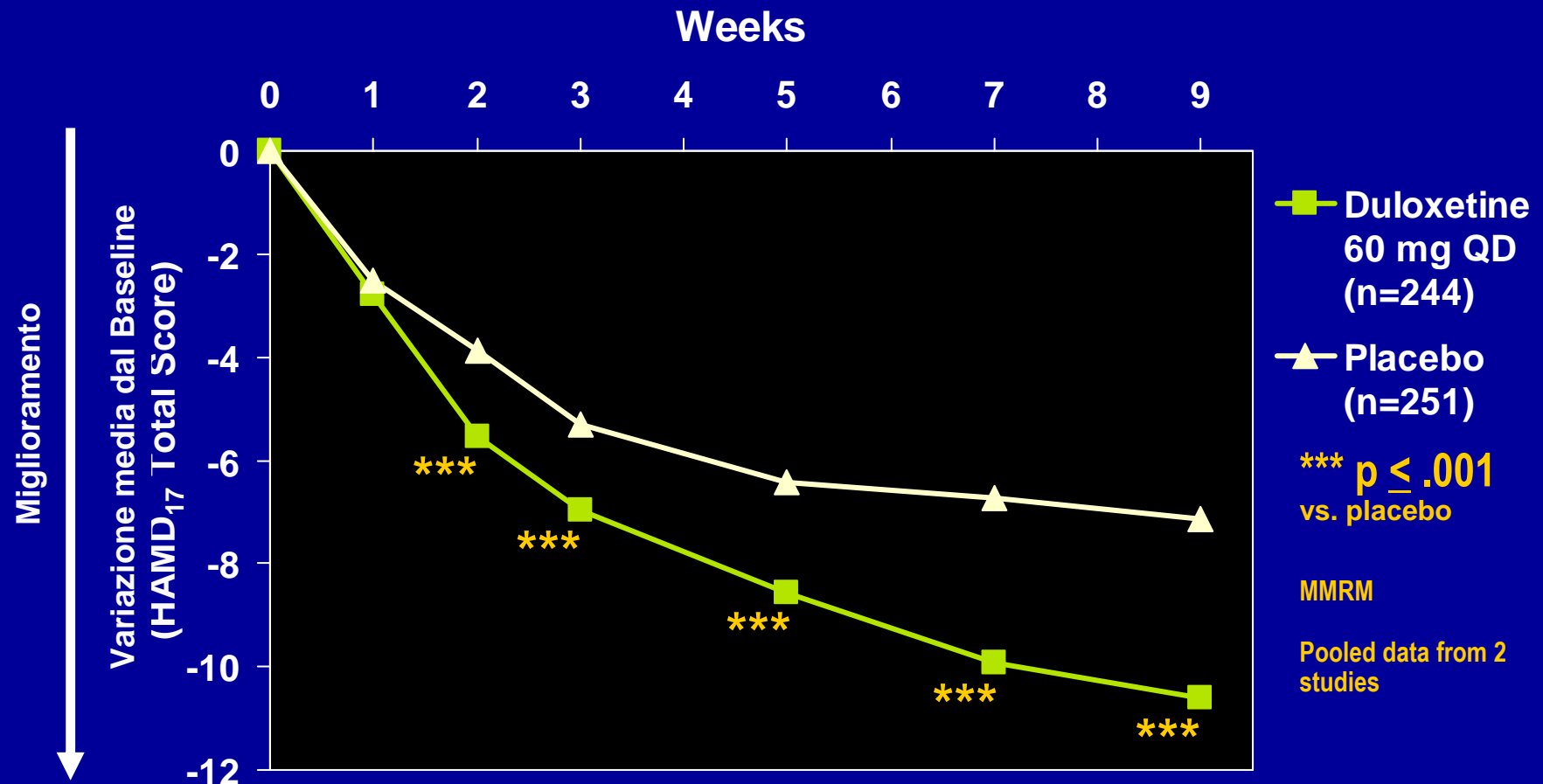
Inibizione del legame con i trasportatori delle monoammine nell'uomo (K_i^* , nM)

	NE	5-HT	NE/5-HT (1=bilanciamento)
Cymbalta	7.5	0.8	9
Venlafaxine	2480	82	30
Clomipramine	38	0.28	136
Fluoxetine	240	0.81	296
Paroxetine	40	0.13	308
Fluvoxamine	1300	2.2	591
Sertraline	420	0.29	1448
Citalopram	4070	1.2	3392

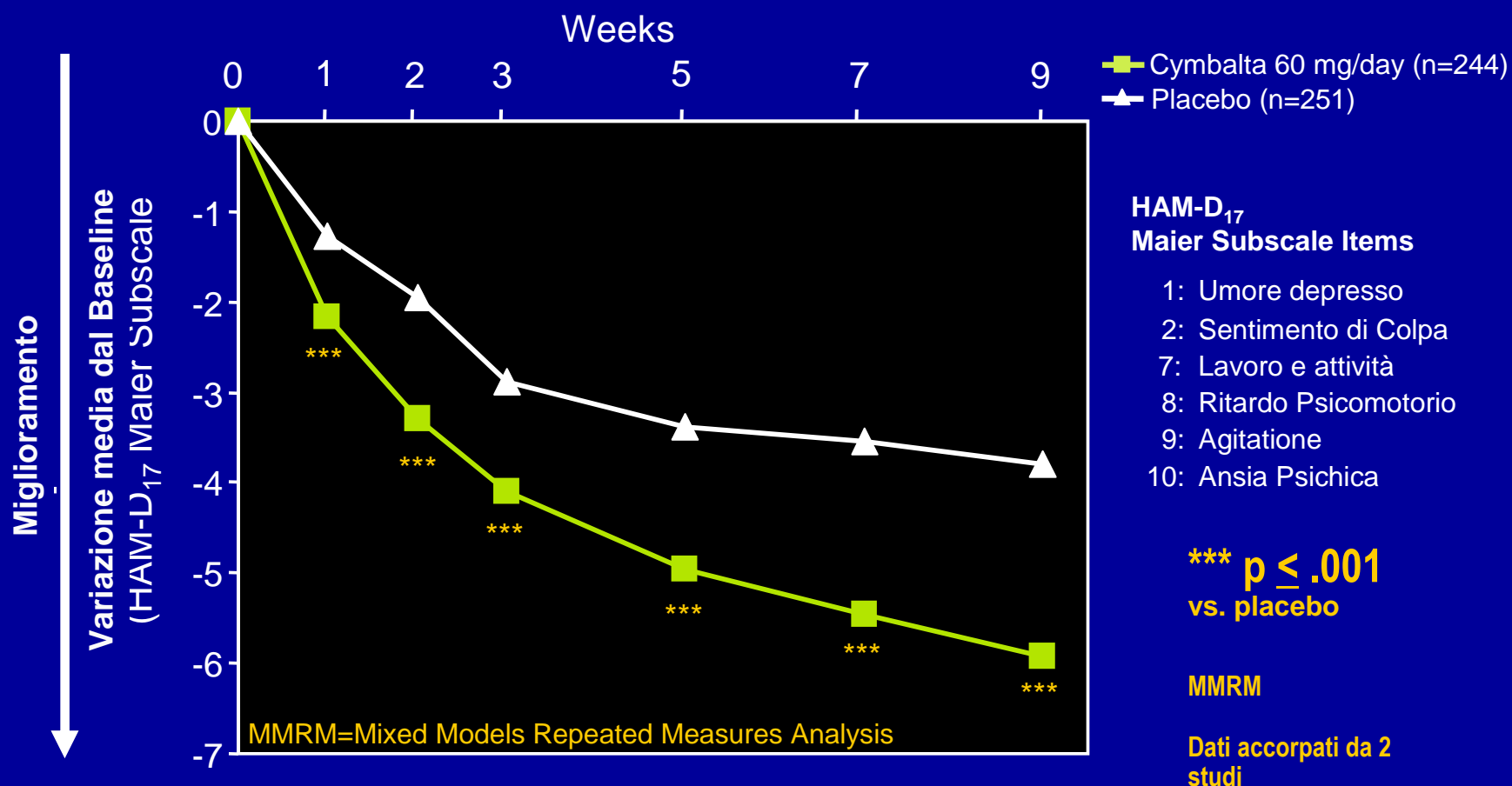
*The lower the K_i , the greater the affinity for that receptor.

Wong DT, Bymaster FP. Dual serotonin and noradrenaline uptake inhibitor class of antidepressants - Potential for greater efficacy or just hype? 13
In: Jucker E, ed. *Progress in Drug Research*; 2002. 2006

Cymbalta 60 mg monodose migliora significativamente i sintomi depressivi dalla seconda settimana di trattamento

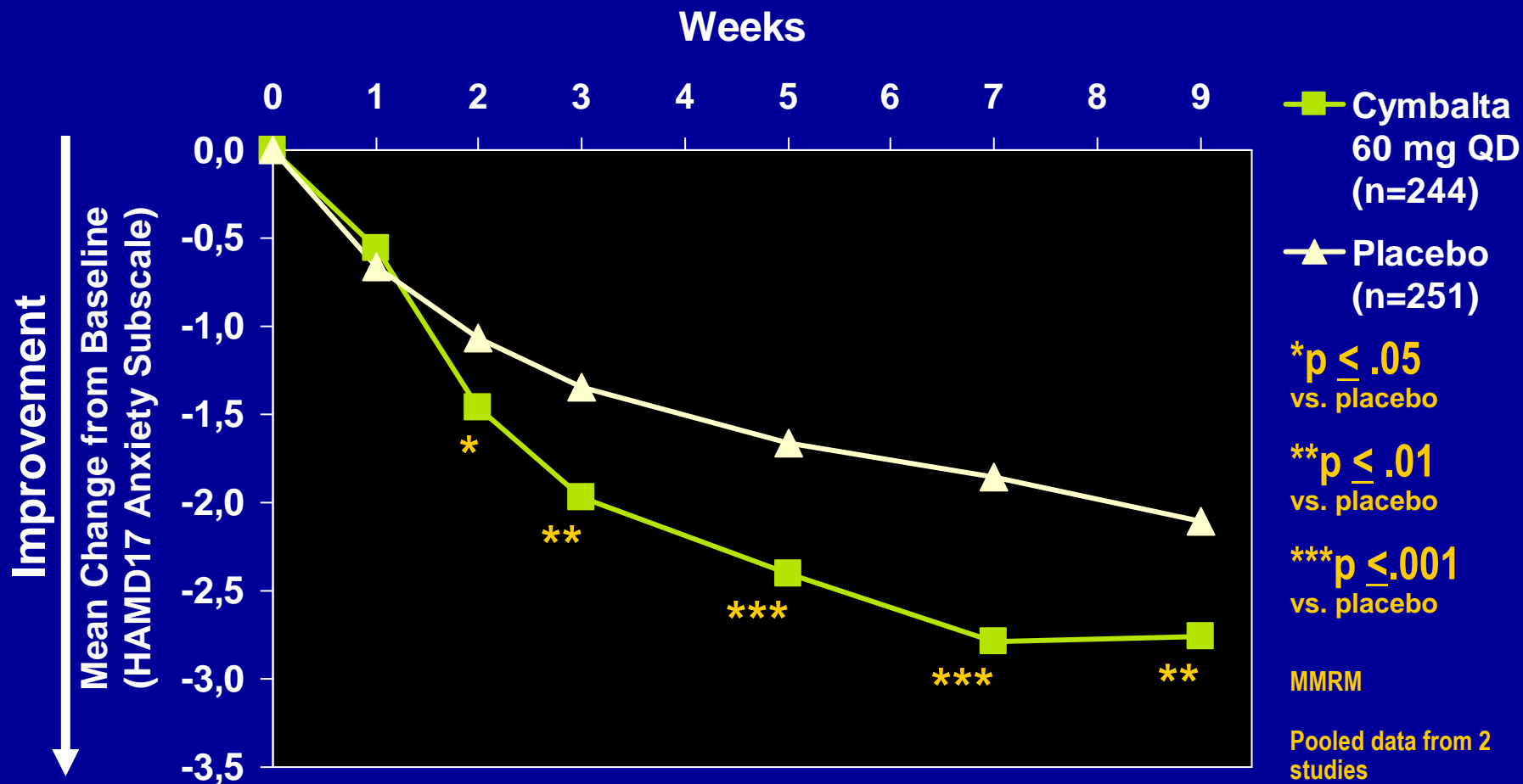


Cymbalta 60 mg Monodose migliora significativamente i sintomi depressivi principali (Sottoscala Maier – Sintomi Core) dalla prima settimana



Detke MJ, et al. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):308-315.
 Detke MJ, et al. *J Psychiatr Res*. 2002;36(6):383-390.
 Brannan SK, et al. *J Psychiatr Res*. 2005;39(2):161-172.

La monodose di Cymbalta migliora significativamente la Sottoscala dell'Ansia (ANSIA PSICHICA , ANSIA SOMATICA ,SINTOMI SOMATICI GASTROINTESTINALI , SINTOMI SOMATICI GENERALI, IPOCONDRIA, INSIGHT)



Dunner DL, et al. *Depress Anxiety* 2003;18:53-61.
 Data on file, Lilly Research Laboratories.

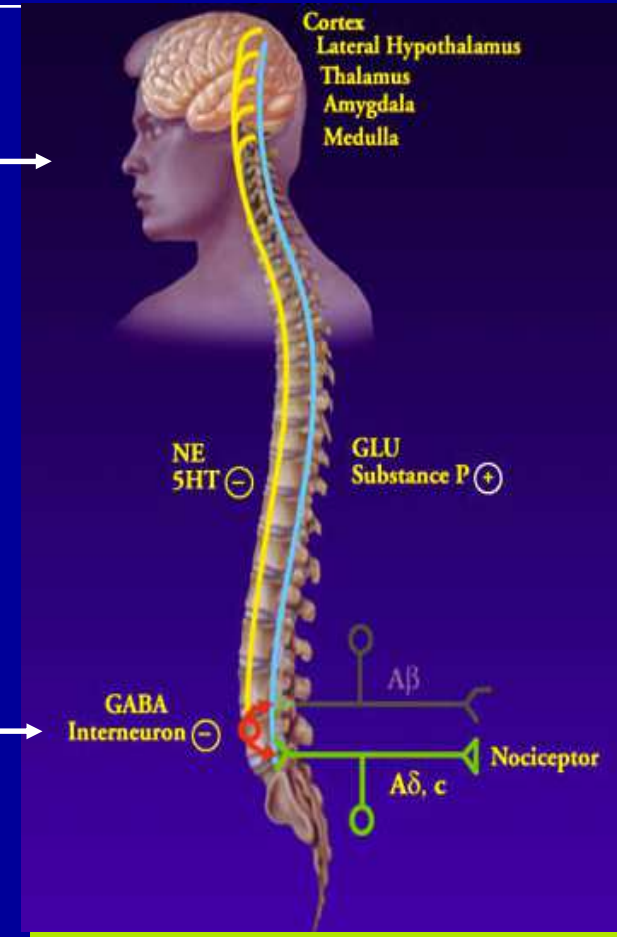
Cymbalta 60mg monodose

Efficacia sui sintomi fisici e fisico dolorosi della depressione

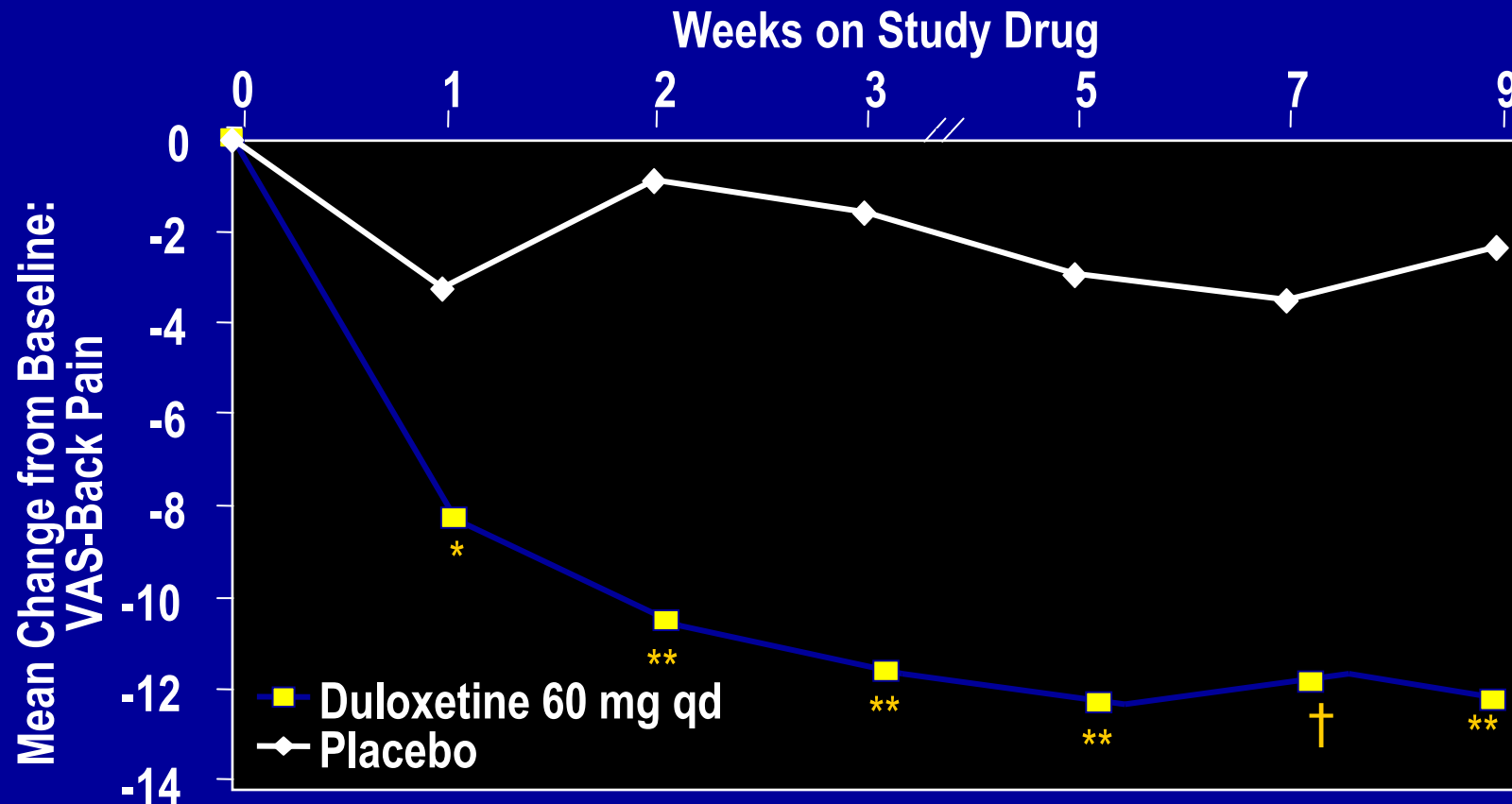
- ◆ Somatizzazione
- ◆ Disturbi del sonno
- ◆ Agitazione psicomotoria
- ◆ Perdita e aumento di peso
- ◆ Disturbi gastrici e intestinali
- ◆ Affaticamento
- ◆ Dolori vari (muscolari)

Il legame tra sintomi fisici e depressione

- Il SNC processa le informazioni relative a segnali dolorifici e modula le risposte al dolore attraverso le vie discendenti del dolore
- 5-HT e NE sono i neurotrasmettitori chiave nella modulazione del segnale dolorifico facendo parte della via discendente inibitrice essendo anche parte del sistema analgesico endogeno



Effetto di Cymbalta sul mal di schiena studio in monosomministrazione :60 mg/die Cymbalta verso Placebo nel trattamento di pazienti anziani affetti da Distubo Depressivo Maggiore

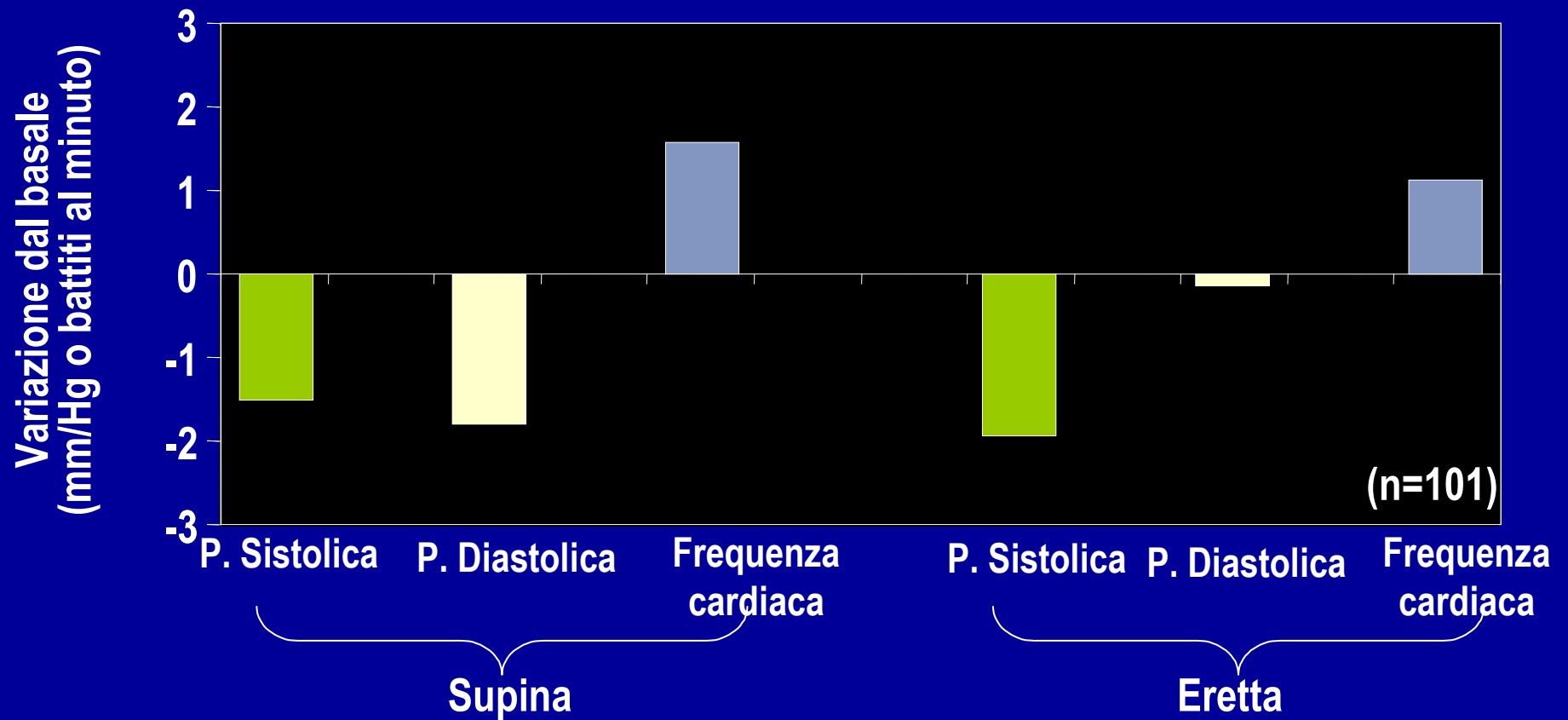


Cymbalta riduce in maniera significativa il mal di schiena dalla 1 settimana

*Duloxetine vs placebo ($p=.013$) by repeated measures.

**Duloxetine vs placebo ($p<.001$). †Duloxetine vs placebo ($p=.002$).

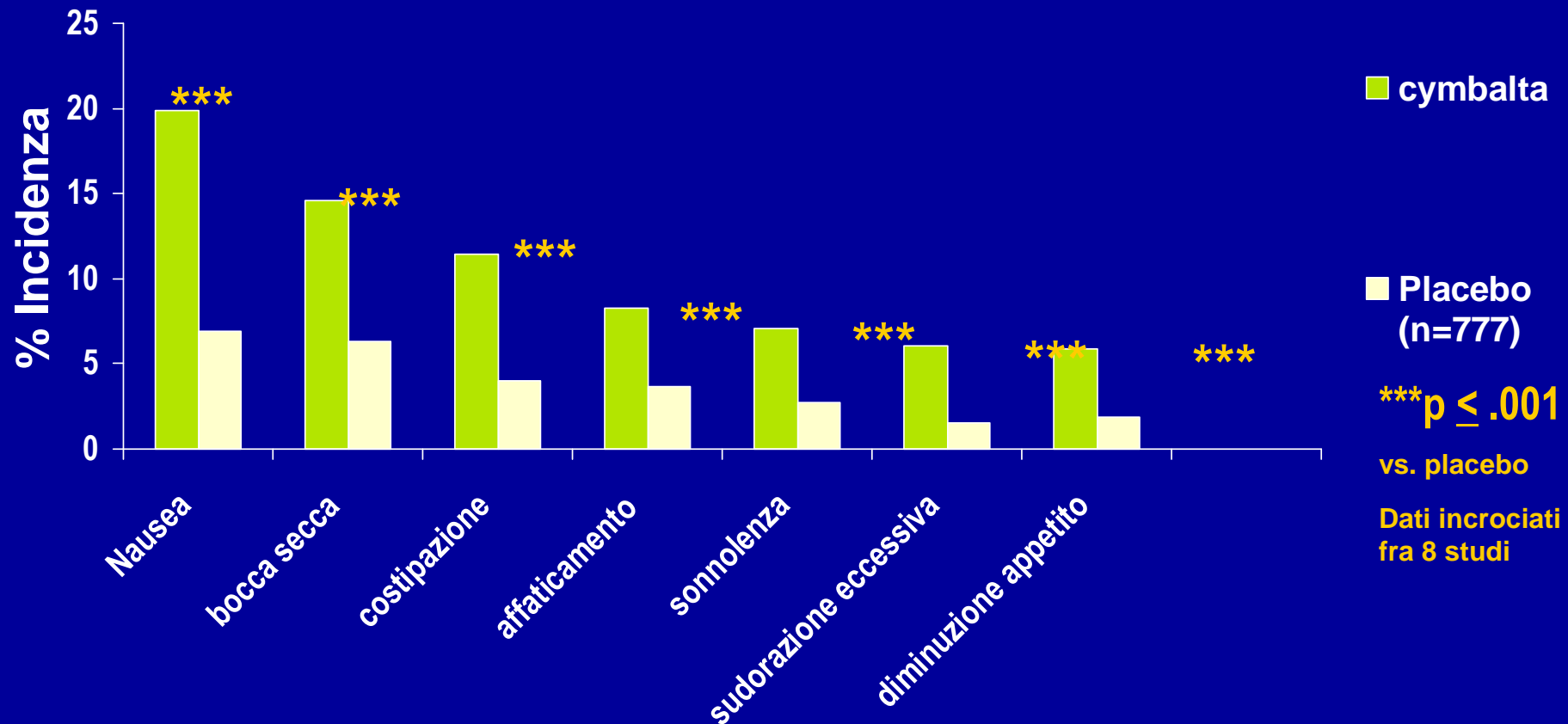
Profilo di sicurezza cardiovascolare negli anziani (età ≥ 65)



Duloxetina ha dimostrato di non produrre effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna e sulla frequenza cardiaca anche su pazienti anziani

Incidenza di effetti collaterali durante il trattamento in pazienti depressi trattati con Cymbalta (40-120 mg/day)

Incidenza di ansia spontaneamente riportata come evento avverso in pazienti depressi trattati con Cymbalta



- Tutti gli eventi segnalati spontaneamente dai pazienti in corso di trattamento con cymbalta in misura superiore >5% ed almeno doppia rispetto a placebo.

Ipertensione sostenuta in confronto con placebo in pazienti depressi trattati con cymbalta

Sviluppo di ipertensione sostenuta (trattamento acuto)

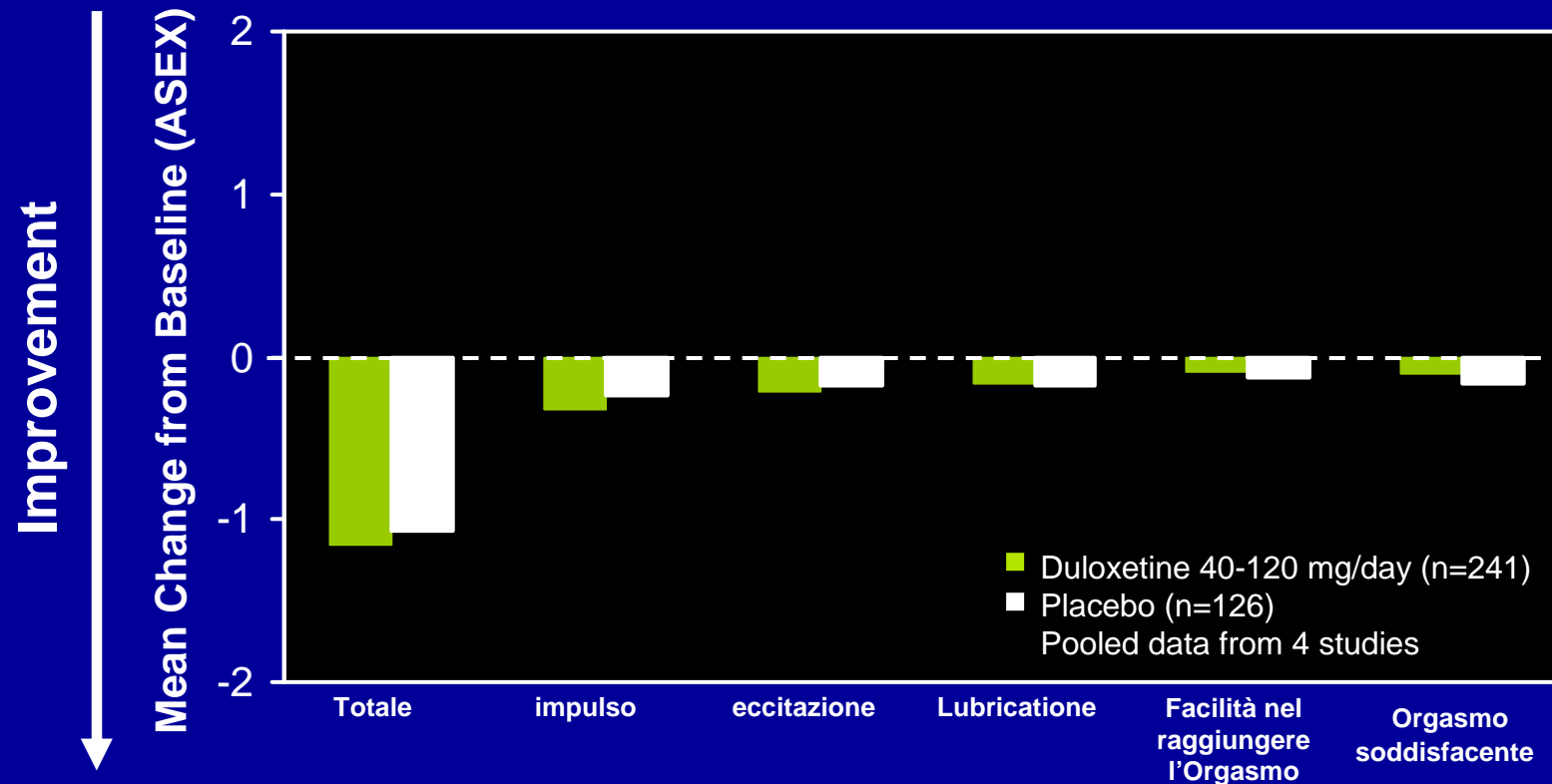
		n (%)	
cymbalta 40 mg/day	(N=174)	0 (0.0)	
cymbalta 60 mg/day	(N=244)	2 (0.8)	
cymbalta 80 mg/day	(N=354)	6 (1.7)	
cymbalta 120 mg/day	(N=344)	6 (1.7)	
<hr/>			
Total			
cymbalta	(N=1116)	14 (1.3)	p = .37 (NS)
Placebo	(N=757)	6 (0.8)	

- ◆ Durante il periodo più lungo di trattamento (34-settimane), l'incidenza di ipertensione sostenuta fu simile tra 80 o 120 mg/day di cymbalta e placebo (5.7%, 7.1%, and 6.2% rispettivamente)

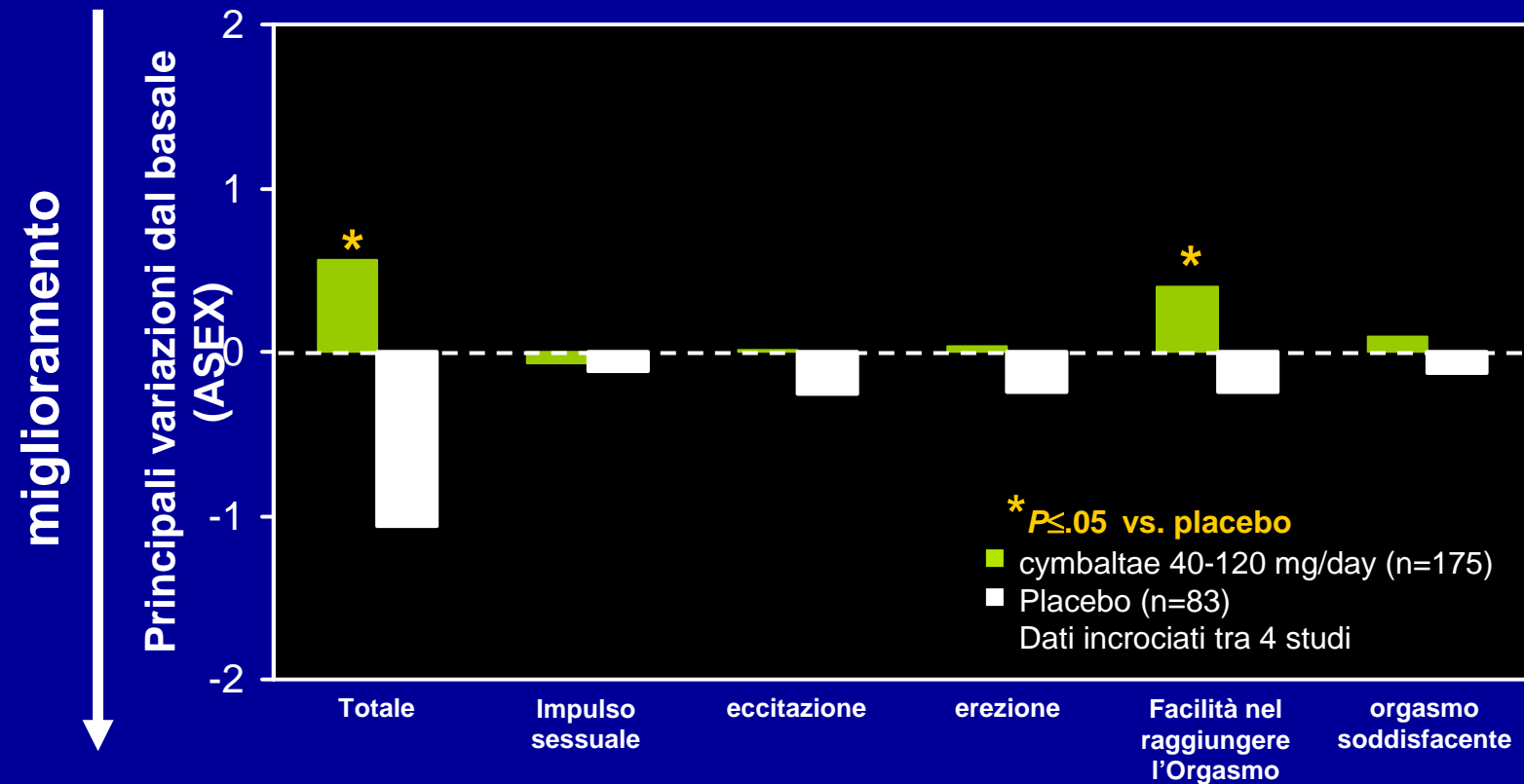
*Sustained hypertension is defined as 3 consecutive assessments of either systolic blood pressure > 140 mm Hg and a ≥ 10 mm Hg increase from baseline; or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg and a ≥ 10 mm Hg increase from baseline.

Cymbalta (40-120 mg/day):

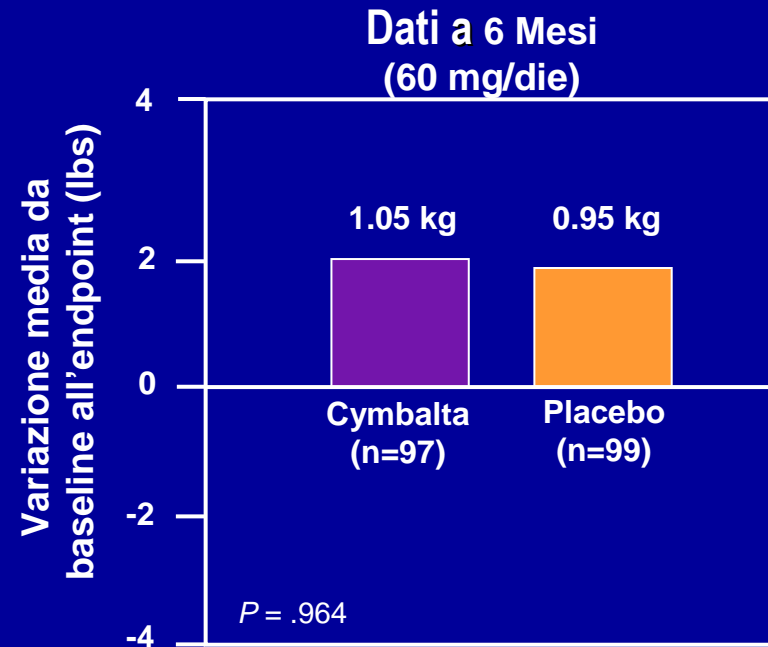
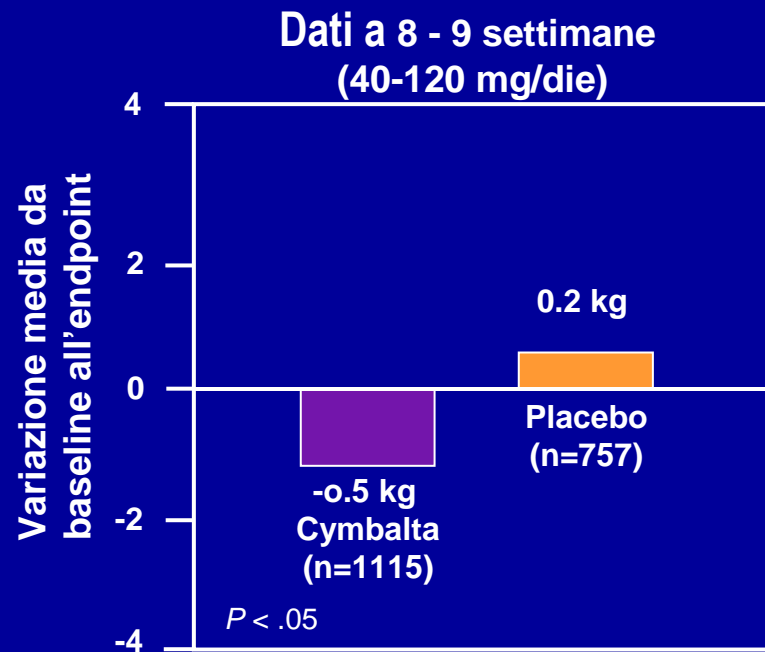
Variazioni nelle funzioni sessuali nelle donne durante le otto settimane di trattamento



**cymbalta (40-120 mg/day):
variazioni nelle funzioni sessuali in pazienti maschi durante le 8 settimane di
trattamento con cymbalta**



Variazioni medie del peso

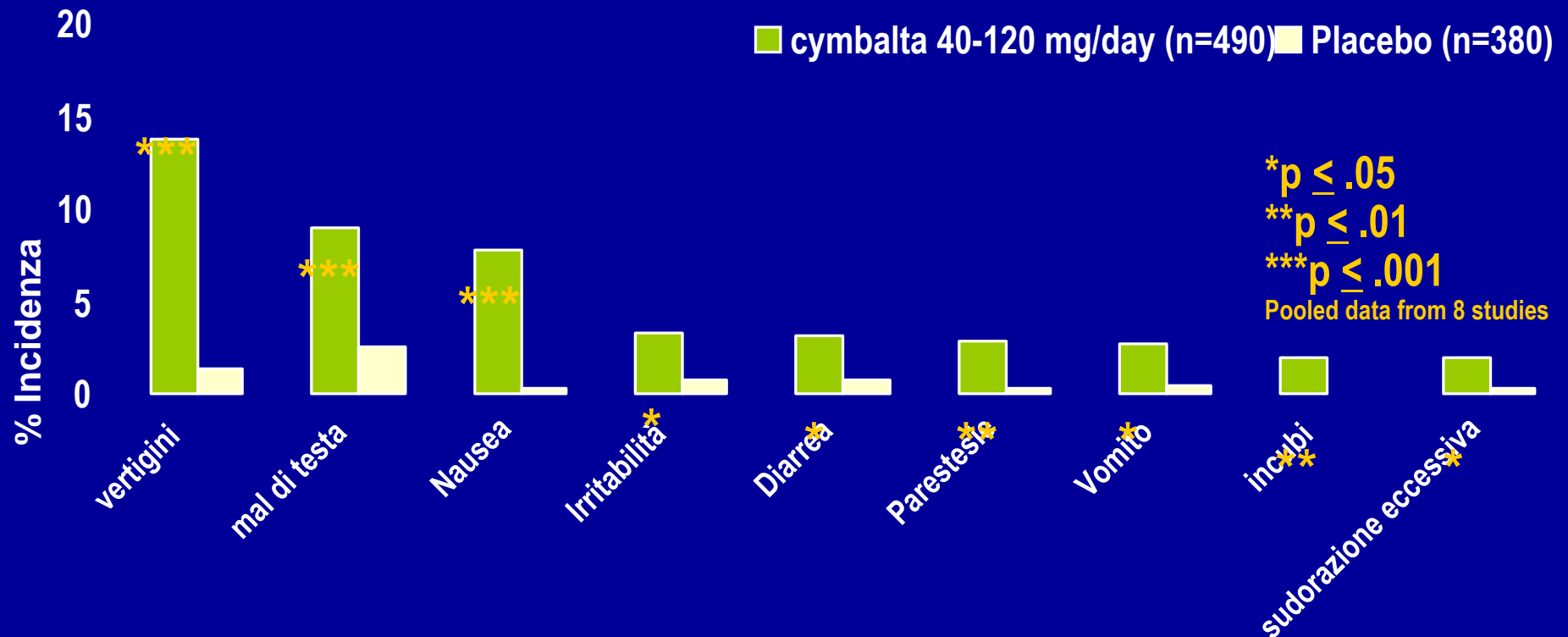


- **Dopo 6 mesi di trattamento, nessuna differenza significativa verso placebo**

Eventi avversi nel gruppo Cymbalta vs placebo negli studi controllati:

- diminuzione dell'appetito 8% vs 2%
- diminuzione di peso 2% vs 1%

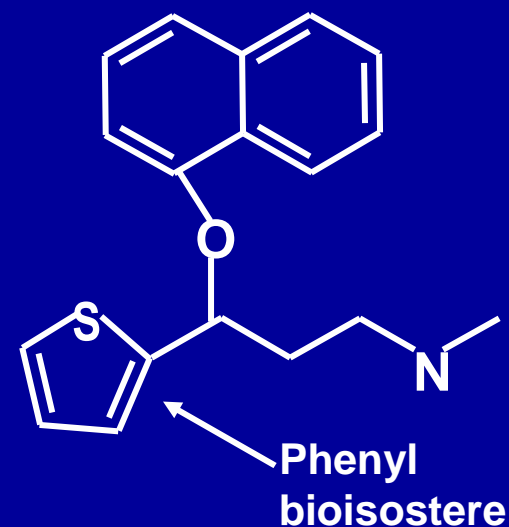
Incidenza di eventi avversi in caso di repentina interruzione del trattamento con cymbalta



- **Definizione di eventi avversi in caso di brusca interruzione del trattamento:** Eventi che iniziano entro 2 settimane dalla sospensione del farmaco, che non vengono riportati come uguali o più severi sin dal tempo dell'inizio del trattamento
- **Eventi riportati spontaneamente dai pazienti in corso di trattamento con cymbalta con un punteggio $\geq 2\%$ e con un punteggio di significatività più elevato che placebo**

Duloxetina (Cymbalta)

- Assorbimento: Cmax dopo 6 ore
- Cibo: non influenza significativamente l'assorbimento
- Legame proteico: 96%
- Emivita di eliminazione: 12 ore circa
- Metabolismo: P450-2D6 & 1A2
- Principali metaboliti: inattivi
- Escrezione. 70% urine – 20% feci
- Inibizione reuptake di NA e 5HT potente e bilanciata



Legame proteico: 96%

- ◆ Il farmaco è quasi totalmente legato alle proteine plasmatiche
 - la quota libera per legarsi perifericamente è minima
 - bassa incidenza di effetti indesiderati
- ◆ attenzione all'associazione con warfarin

Metabolismo

- ◆ Metabolizzato da CY P450 2D6
CY P450 1A2
- ◆ Moderato inibitore del CYP2D6
 - riduce il metabolismo di farmaci che utilizzano prevalentemente questa via metabolica (es. desipramina e altri triciclici, fenotiazine (tioridazina), alcuni antiaritmici (propafenone, flecainide))
 - se somministrato con altri inibitori (fluoxetina e paroxetina) si osserva riduzione del proprio metabolismo con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche
- ◆ Inibizione non clinicamente significativa del CYP2A2

Controindicazioni

- ◆ Ipersensibilità verso il principio attivo o verso gli eccipienti
- ◆ Il concomitante uso di Cymbalta con Inibitori irreversibili e non selettivi delle Monoamminoossidasi (MAOIs) è controindicato
- ◆ Grave insufficienza epatica
- ◆ CYMBALTA non va utilizzato in combinazione con fluvoxamina, ciprofloxacina o enoxacina (i.e. potenti inibitori di CYP1A2) questa associazione porta ad una elevata concentrazione di Duloxetina nel plasma .
- ◆ Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

Sicurezza dopo overdose

- ◆ 4 casi di ingestione acuta fino a 1400 mg
- ◆ Nessun caso di overdose fatale

Doppia Azione

- ◆ Duloxetina
- ◆ Venlafaxina
- ◆ Mirtazapina

D.G.

76 aa, maschio, pensionato, Milano

Ipertensione in trattamento, ipercolesterolemia in trattamento

Temperamento distimico, nega familiarità

Depressione maggiore ricorrente, tendenzialmente autunnale, esordita a 14 anni. Inizialmente episodi ogni 2-3 anni, brevi e leggeri episodi ipomaniacali interepisodici.

**Alla prima visita (2002) depresso da circa 4 mesi
In trattamento con Sereupin e Samyr**

Remissione completa settembre 2006