

Trattamento farmacologico a breve e lungo termine nelle sindromi depressive: focus sulla tollerabilità degli antidepressivi

Short-term and long-term treatment in depressive syndromes: focus on antidepressants tolerability

G. PERUGI, A. ROMANO*,
G. TUSINI*

Direttore, Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa;
* Dipartimento di Psichiatria,
Università di Pisa

Key words

Antidepressants • Side effects •
Tolerability • Long-term treatment

Correspondence: Prof. Giulio Perugi, Clinica Psichiatrica, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italy
gperugi@med.unipi.it

Summary

Objective

Long-term treatment with antidepressants prevents relapses and recurrences of major depressive disorders and favours functional recovery. However, antidepressant side effects other than affect patient's health, may limit treatment adherence and social functioning. Most studies concerning antidepressant treatment have focused on short-term tolerability, less attention has been devoted to side effects that are reported during long-term.

Method

Medline databases were searched for existing studies on side effects and tolerability of long-term antidepressant treatment. Manual search on significant book chapters and reviews on the same topic has been also performed.

Results

Among old generation antidepressants, MAOI are today utilized only seldom in resistant cases, because of their potentially lethal interactions and scarce manageability. Cardiotoxicity and lethality in overdose limit the use of TCA, even if there is evidence of good tolerability of these compounds in long-term treatment of highly recurrent major depressives. New antidepressants, SSRIs and SNRIs, show a relatively favourable short-term as well as long-term tolerability compared with older drugs (e.g. TCA and IMAO). Common long-term side effects with SSRI are weight gain, sexual dysfunction, sleep disturbances, fatigue, apathy and cognitive impairment (e.g. working memory dysfunction). SNRI presents a similar profile but seems to be better tolerated than SSRI as concern weight gain and cognitive disturbances.

Conclusion

In order to rationalize long-term treatment of depression, further research on long-term antidepressants side effects and tolerability is necessary.

La depressione presenta un decorso episodico, con tendenza alla ricorrenza e alla cronicizzazione. La percentuale di ricadute di un episodio depressivo maggiore (EDM) nell'anno successivo all'osservazione clinica va dal 40 al 60%^{1,2}. Nelle casistiche cliniche la prevalenza di depressione cronica, definita come una durata della piena sintomatologia depressiva maggiore di almeno 2 anni, è dell'ordine del 15-20%³. La cronicizzazione è particolarmente frequente nei pazienti di età avanzata (> 65 anni), con una lunga storia di episodi affettivi alle spalle e con comorbidità con malattie fisiche o con altri disturbi mentali⁴.

Per quanto riguarda i rapporti tra eventi stressanti e fasi di malattia, il decorso dei disturbi dell'umore sembra avere un andamento caratteristico⁵. I primi episodi

depressivi sono spesso scatenati da eventi stressanti di vario tipo e natura: psicologici, fisici, farmacologici ecc. Man mano che gli episodi si ripetono l'importanza dei fattori ambientali scatenanti tende a ridursi e sembra comparire una certa sensibilizzazione, per cui stimoli meno intensi sembrano scatenare episodi sempre più gravi. Nel tempo gli episodi divengono sempre più "spontanei" e sembra instaurarsi un andamento ricorrente, che appare indipendente da fattori esterni scatenanti. Sul versante neurobiologico questo fenomeno sembra essere determinato dall'induzione, durante gli episodi di malattia, di fattori di trascrizione che modificano o compromettono i circuiti nervosi coinvolti nella genesi della depressione, rendendoli più facilmente attivabili. Con l'aumentare del numero

di episodi si viene quindi a determinare una “sensibilizzazione” che facilita l’insorgenza di nuovi episodi depressivi e l’instaurarsi di manifestazioni croniche. Queste osservazioni sono compatibili con il dato, riportato da più parti, che il principale predittore di ricorrenza e cronicità della depressione è il numero di episodi precedenti^{3,4}. In altri termini, maggiore è il numero di episodi pregressi più elevata è la probabilità di ricorrenza nell’anno successivo all’osservazione dell’episodio depressivo maggiore. Considerazioni analoghe possono essere fatte per quanto riguarda la cronicità dell’episodio depressivo.

Da queste osservazioni emerge l’importanza fondamentale dei trattamenti a lungo termine con antidepressivi volti alla prevenzione di nuovi episodi e di complicanze, quali sintomi residui, cronicità e invalidità sociale e lavorativa⁶. Il mancato trattamento della depressione può infatti favorire un danno neurochimico e neurofisiologico che, a sua volta, può peggiorare la sintomatologia depressiva e renderne più difficoltosa la remissione. Nei soggetti con EDM è stata messa in evidenza una riduzione del volume dell’ippocampo che appare reversibile a seguito del trattamento con antidepressivi⁷. Inoltre, mediante RM cerebrale⁸, è stato osservato che pazienti con disturbo bipolare sottoposti a trattamento con sali di litio presentavano un significativo incremento del volume totale della sostanza grigia a paragone di quelli non trattati. L’insieme di questi studi suggerisce che la remissione completa e stabile della sintomatologia depressiva contribuisce anche a un maggiore equilibrio anatomico-funzionale del sistema nervoso centrale⁹.

Tollerabilità a lungo termine degli antidepressivi

Recentemente è stata pubblicata una rassegna di 31 studi clinici randomizzati e controllati verso placebo, della durata di almeno 12 mesi e condotti su un totale di 4400 pazienti, che ha confermato come la terapia continuativa con antidepressivi, di qualsiasi classe, riduca in maniera significativa il rischio di ricaduta della depressione¹⁰. Se è vero, quindi, che il trattamento a lungo termine con antidepressivi può prevenire le ricorrenze e le complicanze della depressione^{11,12}, è altrettanto vero che gli effetti collaterali di questi farmaci possono interferire con l’esito terapeutico¹³⁻¹⁵. La maggior parte degli studi clinici controllati prende in considerazione l’efficacia e la tollerabilità degli antidepressivi nel trattamento della fase acuta della depressione e ha una durata che varia dalle 8 alle 16 settimane. Gli studi clinici focalizzati sulla fase di mantenimento della durata compresa tra 6 mesi e un anno sono relativamente pochi, e ancora meno sono le ricerche che hanno esplorato l’azione dei trattamenti antidepressivi su periodi di tempo più lunghi. Le informazioni dispo-

gnibili, derivate da studi controllati, sul profilo di effetti collaterali dei vari antidepressivi assunti per anni non sono molte. Esistono comunque diversi studi naturalistici che hanno fornito dati interessanti.

Gli effetti collaterali del trattamento a lungo termine con antidepressivi comprendono le manifestazioni che insorgono precocemente e perdurano nel tempo e quelle insorgono tardivamente¹⁶. Dati sulla tollerabilità a lungo termine possono condizionare la scelta del clinico nell’iniziare un trattamento antidepressivo in generale o in popolazioni particolari di pazienti (ad es. adolescenti o anziani). Gli effetti collaterali possono inoltre condizionare la *compliance* al trattamento in maniera differente nelle fasi acute e in quelle di mantenimento. Ad esempio la comparsa di effetti sulla sfera sessuale, come riduzione della libido e anorgasmia, comuni con molte classi di antidepressivi, rappresenta raramente un motivo di interruzione del trattamento nelle fasi acute, mentre può diventare una causa di *non-compliance* nel lungo termine, dopo la remissione della sintomatologia depressiva e la ripresa delle normali abitudini di vita.

Tollerabilità a lungo termine dei trattamenti antidepressivi

Nell’espone la tollerabilità dei vari trattamenti antidepressivi distingueremo tra vecchi e nuovi antidepressivi e tra le diverse classi. Va ricordato comunque che il profilo degli effetti collaterali nel breve e nel lungo termine non solo cambia a seconda delle classi di antidepressivi utilizzati, ma anche all’interno di una stessa classe tra un farmaco e l’altro¹⁷. Inoltre, come per la mancanza di efficacia, nel singolo paziente la scarsa tollerabilità verso un antidepressivo non è in grado di predire quella verso un altro composto, anche della stessa classe farmacologica¹⁷⁻¹⁹.

ANTIDEPRESSIVI DI PRIMA GENERAZIONE (IMAO-TCA)

Gli inibitori delle mono-amino-ossidasi (IMAO) e, soprattutto, gli antidepressivi triciclici (TCA) sono stati per molti anni i farmaci usati di routine nel trattamento della depressione e dell’ansia. Entrambe le classi di composti sono gravate da effetti collaterali importanti e il loro impiego è attualmente considerato come terza o quarta scelta o limitato ai casi di depressione refrattaria o resistente. Quanto queste indicazioni siano basate su evidenze empiriche e quanto siano condizionate da pressioni commerciali è una questione difficilmente risolvibile.

Gli IMAO in particolare, a causa delle interazioni potenzialmente letali con altri composti o con alcuni alimenti, sono stati sempre considerati farmaci di seconda scelta ai quali, anche in passato, venivano preferiti i TCA, ritenuti più maneggevoli. Questo nonostante gli

MAO abbiano dimostrato un'efficacia superiore ad altre classi di antidepressivi nel trattamento della depressione con caratteristiche atipiche e in comorbidità con altri disturbi mentali refrattari al trattamento²⁰, come il disturbo da panico o il disturbo ossessivo-compulsivo. Gli effetti collaterali più comuni sono insonnia, sedazione, ipotensione ortostatica, disfunzioni sessuali e incremento ponderale, che tendono a persistere o a emergere nel trattamento a lungo termine²¹⁻²⁵.

Al di là degli effetti collaterali e dei problemi di maneggevolezza, sono state segnalate da più parti alcune problematiche relative al loro impiego a lungo termine. Alcuni di questi composti, come la tranilcipromina e la fenelzina, hanno infatti un effetto stimolante e producono viraggi temperamentali verso condizioni di ipertimia e, talora, stati ipomaniacali protratti. In alcuni casi, inoltre, dopo un periodo di tempo che va da alcuni mesi a qualche anno, è stato descritto lo sviluppo di tolleranza all'effetto terapeutico in corso di trattamento con questi farmaci, con gravi ricadute depressive spesso a decorso cronico e resistenti ad altri antidepressivi e alla terapia elettroconvulsivante. Da alcuni questa refrattarietà è stata imputata a fenomeni di *rebound*, da altri a una *deplezione* di catecolamine.

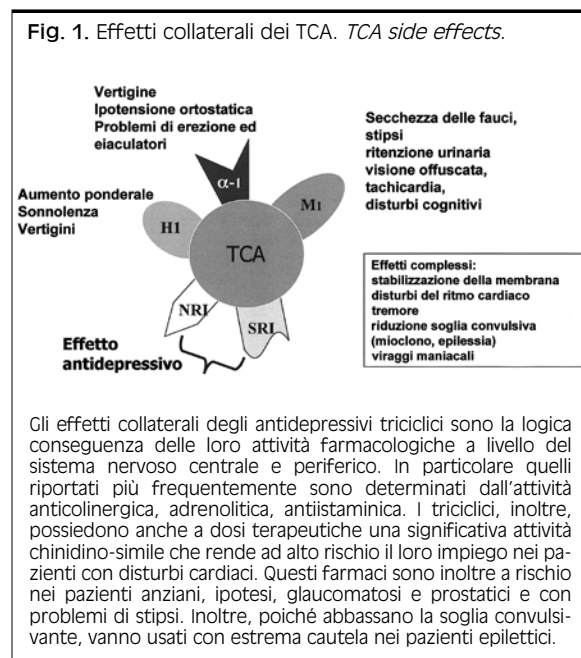
I TCA sono ancora oggi considerati da molti come gli antidepressivi più efficaci nel trattamento delle gravi depressioni melanconiche. La loro tossicità è stata forse eccessivamente enfatizzata, allo scopo di promuovere antidepressivi più maneggevoli di nuova generazione. In realtà i TCA sono stati utilizzati ampiamente anche nel trattamento a lungo termine della depressione ricorrente con risultati soddisfacenti. I risultati di uno studio randomizzato, della durata di

3 anni, su pazienti depressi ricorrenti che avevano presentato almeno 3 episodi negli ultimi 3 anni, hanno dimostrato come l'imipramina, alla dose di 200 mg/die, fosse efficace nella prevenzione delle ricadute depressive se confrontata con il placebo²⁶; alcuni pazienti di questo campione erano valutati per un periodo ulteriore di 2 anni e anche dopo 5 anni il composto attivo risultava più efficace del placebo nella prevenzione delle ricadute depressive. L'imipramina era ben tollerata e oltre l'80% dei pazienti mostrava tolleranza nel tempo agli effetti collaterali più comuni come quelli anticolinergici e l'aumento ponderale. I risultati di questa ricerca sono indicativi di come un trattamento a lungo termine con TCA, anche a dosaggi elevati, possa essere ben tollerato in pazienti che non presentano controindicazioni specifiche.

I TCA sono tipicamente associati a effetti di tipo anticolinergico, sedativo e ipotensione ortostatica²⁷ (Fig. 1). Le amine terziarie (amitriptilina, imipramina, clomipramina) si distinguono da quelle secondarie (nortriptilina, desipramina) sia per l'attività sia per gli effetti collaterali. Le prime agiscono sul sistema serotoninergico e noradrenergico, con un'azione sedativa e anticolinergica maggiore, mentre le seconde agiscono prevalentemente sul sistema noradrenergico, con effetti anticolinergici e sedativi ridotti²⁸⁻³⁰. Recentemente, alcune prove cliniche controllate condotte su pazienti anziani depressi non hanno mostrato, nel breve termine, differenze significative in termini di effetti collaterali e tollerabilità tra nortriptilina e SSRI (farmaci ad azione selettiva sul *reuptake* della serotonina)^{31,32}. In ogni caso, la potenziale mortalità causata dagli effetti cardiaci in caso di sovradosaggio³³, insieme agli effetti sedativi, anticolinergici e di incremento ponderale contribuiscono a collocare i TCA come seconda o terza scelta nel trattamento della depressione ambulatoriale. Molti clinici continuano a considerarli più efficaci rispetto ai composti di nuova generazione nelle gravi forme malinconiche e tendono ad anticiparne l'utilizzo in caso di scarsa risposta agli SSRI o agli SNRI (farmaci ad azione selettiva sia sul *reuptake* della serotonina sia su quello della noradrenalina).

Mentre la tolleranza verso gli effetti anticolinergici e la sedazione si sviluppa tipicamente durante i primi mesi di trattamento, le disfunzioni sessuali, l'incremento ponderale e le difficoltà cognitive, come le difficoltà di memoria e o di attenzione, sono più comuni nel trattamento a lungo termine²³. Cambiamenti nella funzionalità sessuale secondari al trattamento a lungo termine con TCA sono frequenti sia negli uomini sia nelle donne, con un interessamento maggiore dell'orgasmo ed eiaculazione, rispetto all'erezione²². I TCA causano più frequentemente incremento ponderale rispetto agli SNRI e ad alcuni SSRI²⁵. In particolare, farmaci come amitriptilina e clomipramina producono incremento ponderale a causa del loro spiccato effetto di blocco dei recettori istaminergici H₁. In alcune

Fig. 1. Effetti collaterali dei TCA. *TCA side effects.*



ricerche l'incremento ponderale con TCA è stato stimato da 1 a 3 kg per mese di trattamento in pazienti osservati per un periodo di 6 mesi²⁵. Nella pratica clinica dopo il primo anno di trattamento l'aumento ponderale tende ad arrestarsi e in taluni casi può regredire con la messa in atto di opportune misure dietetiche.

ANTIDEPRESSIVI DI NUOVA GENERAZIONE (SSRI-SNRI)

I farmaci ad azione selettiva sul *reuptake* della serotonina (SSRI) hanno rappresentato un grande progresso in termini di tollerabilità rispetto ai TCA, consentendo l'accesso a terapie specifiche di una grande quantità di pazienti per i quali in precedenza l'impiego di trattamenti con un rapporto rischio/beneficio peggiore era più difficoltoso. La loro maneggevolezza ha favorito inoltre il trattamento della depressione in ambiti non psichiatrici e di Medicina Generale. Anche questi composti, tuttavia, presentano alcuni limiti di efficacia e alcuni effetti collaterali che si rivelano in particolare nel trattamento a lungo termine.

Tra gli effetti collaterali più frequentemente riportati durante il trattamento a breve termine con SSRI ricordiamo: disturbi gastrointestinali, mal di testa, insonnia, sedazione, attivazione, sudorazione, parestesie e disfunzioni sessuali quali riduzione della libido e ritardo nell'eiaculazione³⁴. Molti di questi effetti, soprattutto quelli gastrointestinali, sono transitori e costituiscono un problema di rilevanza clinica solamente in un'esigua minoranza di casi.

Diverse sono le considerazioni sugli effetti indesiderati riscontrabili con l'impiego di SSRI a medio e a lungo termine (Tab. I). Ad esempio i disturbi della sfera sessuale e l'incremento ponderale sono spesso responsabili della minore *compliance* al trattamento^{16 17 23 35}.

In molti casi, infatti, i pazienti sono portati a sospendere l'assunzione del farmaco dopo la remissione della sintomatologia depressiva, per ovviare a questi effetti collaterali vissuti come molto fastidiosi e invalidanti. Tra le reazioni indesiderate a lungo termine indotte dagli SSRI sono state segnalate, inoltre, alterazioni a carico della sfera cognitiva quali problemi di concentrazione, attenzione, memoria, e una riduzione della risonanza affettiva di fronte a eventi sia piacevoli sia spiacevoli. La maggior parte degli studi controllati incentrati sugli eventi avversi insorti nel trattamento acuto a breve termine non riporta una valutazione adeguata degli effetti collaterali cognitivi. Uno studio recente di Bolling e Kohlenberg¹⁴ ha evidenziato diversi effetti collaterali di questo tipo in una casistica di 161 pazienti depressi sottoposti a un trattamento protratto con SSRI. Circa un quarto dei casi lamentava "perdita della creatività" e "apatia". Una percentuale significativa di pazienti di quello stesso studio riferiva inoltre altri effetti collaterali quali "scarsa concentrazione" (17,4%), "perdita di motivazione" (16,1%), "perdita di memoria" (13,0%), e "difficoltà di *problem-solving*" (9,9%). In un altro studio¹³ sono stati riportati i dati relativi a 117 pazienti, con episodio depressivo maggiore secondo i criteri del DSM-IV, considerati *responders* a un trattamento con SSRI della durata di almeno 3 mesi. Effetti collaterali di tipo cognitivo, quali apatia, difficoltà di memoria, disattenzione, lentezza mentale erano riportati in oltre il 30% dei soggetti trattati, senza differenze di sesso, età o trattamenti farmacologici associati. La rilevanza clinica degli effetti collaterali di tipo cognitivo era confermata dal fatto che vi era una relazione significativa tra punteggi delle scale che misuravano questo tipo di manifestazioni e i punteggi di quelle che valutavano i sintomi residui di tipo depressivo. Inoltre emergeva un rischio elevato di ricaduta tra i pazienti che rispondevano alla terapia farmacologica ma continuavano a lamentare problemi di tipo cognitivo¹³.

Per quanto riguarda altri effetti collaterali a lungo termine, alcuni studi hanno segnalato un incremento dell'impulsività soprattutto in pazienti adolescenti, con la possibile insorgenza di ideazione e comportamenti suicidari. A questo proposito, da più parti è stato segnalato come alcuni atti di violenza collettiva, che hanno ricevuto molta attenzione dai media, come ad esempio la strage di Columbine e quella di Virginia Tech, siano stati perpetrati da adolescenti che stavano assumendo antidepressivi. Quanto questi fenomeni possano essere considerati effetti collaterali o derivati dalla slatentizzazione di fasi di eccitamento è difficilmente desumibile da osservazioni aneddotiche. Nella pratica clinica si incontrano comunque alcuni pazienti che riferiscono la comparsa di condotte violente e ideazione suicidaria solo durante l'assunzione di antidepressivi.

Altri effetti indesiderati segnalati con l'assunzione protratta di SSRI sono la comparsa di fenomeni ex-

Tab. I. Effetti collaterali a lungo termine degli SSRI.
Long-term side effects of SSRI.

- Sessuali (riduzione libido, anorgasmia)
- Aumento ponderale
- Alterazioni cognitive: memoria, attenzione, concentrazione
- Distacco affettivo: appiattimento, riduzione spinte motivazionali
- Incremento dell'impulsività-aggressività (suicidio)?
- Altri:
 - effetti extrapiramidali
 - modificazioni nell'aggregazione piastrinica
 - sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (iponatremia)
 - aumento prolattina
 - interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche (CY-P450)
 - sindrome da sospensione

Tab. II. Sindrome da sospensione con SSRI.
SSRI withdrawal syndrome.

- Comune a tutti gli SSRI
- Più intensa con antidepressivi a emivita breve (riportata più di frequente con paroxetina, fluvoxamina, citlopram)
- Sintomatologia: vertigini, instabilità, nausea, vomito, diarrea, gastralgia, mialgie, irrequietezza, irritabilità, aggressività, cefalea, insonnia
- Modalità di sospensione: riduzione del 25% della dose a settimana sostituzione con un SSRI a emivita più lunga (es. *fluoxetina* e riduzione graduale)

trapiramidali, in particolare rigidità e tremori, la riduzione dell'aggregazione piastrinica con facilità al sanguinamento, l'aumento della prolattina, l'iponatremia da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, e fenomeni d'interazione farmacodinamica e farmacocinetica, quest'ultima a seguito dell'inibizione, da parte di alcuni SSRI come paroxetina, fluvoxamina e fluoxetina, di isoenzimi del citocromo P450.

Infine, sono stati segnalati e ben descritti anche sintomi da sospensione secondari alla brusca interruzione del trattamento con SSRI (Tab. II). È stata riportata la comparsa di vertigini, cefalea, nausea e irritabilità dopo alcuni giorni dalla sospensione di un trattamento prolungato con questi composti. Tali manifestazioni possono protrarsi per alcune settimane³⁶⁻³⁸. La gravità della sindrome da sospensione dipende dalla dose assunta e da alcune caratteristiche quali l'emivita del farmaco utilizzato. Quest'ultima è variabile da 15 ore per la fluvoxamina a 12-24 ore per la paroxetina, 26 ore circa per la sertralina e 33 ore per il citalopram; la fluoxetina ha un'emivita molto più lunga di 2-4 giorni. È poi da considerare che fluoxetina e sertralina hanno metaboliti attivi la cui emivita è rispettivamente 7-15 giorni e 2-4 giorni. Paroxetina e fluvoxamina sono quindi gli SSRI con i quali la sindrome da sospensione è più evidente, mentre fluoxetina e sertralina quelli con i quali il fenomeno si osserva in misura minore. I farmaci ad azione selettiva sia sul *reuptake* della serotonina sia su quello della noradrenalina (SNRI) come venlafaxina e duloxetina sono stati introdotti più di recente, e sembrano presentare un profilo di efficacia e tollerabilità solo in parte sovrapponibile a quello degli SSRI e diverso tra loro.

Allo scopo di valutare eventuali differenze tra venlafaxina e vari SSRI sono stati pubblicati diversi studi comparativi. In un'osservazione in aperto, pazienti ambulatoriali con EDM sono stati trattati con venlafaxina RP (75-225 mg/die) o con un SSRI tra fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram. Al novantesimo

giorno di trattamento i tassi di remissione erano più elevati con venlafaxina RP rispetto a quelli rilevati con gli SSRI ($p = 0,041$). Venlafaxina RP, a paragone degli SSRI, sembra quindi favorire una remissione completa della sintomatologia depressiva in un maggior numero di pazienti³⁹. Questa osservazione sarebbe in accordo con l'ipotesi che il doppio meccanismo d'azione consenta un effetto più esteso sui sintomi fisici e psichici della depressione, favorendo tassi più elevati di remissione e minore persistenza di sintomi residui. A conferma di ciò Kelsey et al.⁴⁰ hanno condotto un'analisi combinata di 8 studi in doppio cieco randomizzati, nei quali i pazienti erano stati trattati con venlafaxina RP (75-375 mg/die) o con un SSRI tra fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina. I pazienti trattati con venlafaxina RP hanno presentato un tasso di remissione maggiore di quelli trattati con SSRI e placebo; in particolare, il tasso di remissione è risultato significativamente migliore per venlafaxina RP rispetto agli SSRI sin dalla seconda settimana nei pazienti con depressione di durata inferiore alle 52 settimane e a partire dalla sesta settimana nei pazienti la cui sintomatologia perdurava da più di 52 settimane. Il tasso elevato di remissione registrato nei soggetti la cui sintomatologia depressiva persisteva da oltre un anno, al momento dell'inizio dello studio, suggerisce che la venlafaxina RP potrebbe essere un utile strumento terapeutico per la cura della depressione di più lunga durata e con tendenza alla cronicità.

Per quanto riguarda l'impiego di venlafaxina RP a lungo termine, è stato recentemente ultimato uno studio della durata di quasi 3 anni per valutare l'efficacia del farmaco nella prevenzione delle ricorrenze depressive (studio PREVENT [*Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine XR for Two Years*])⁴¹. In questa ricerca multicentrica, 1096 pazienti erano stati randomizzati con una proporzione di 3:1 a ricevere venlafaxina RP (75-300 mg/die) o fluoxetina (20-60 mg/die) per 10 settimane. I pazienti giudicati *responders* al termine delle 10 settimane entravano in una fase di consolidamento della risposta della durata di 6 mesi, sempre in doppio cieco. I pazienti che avevano risposto al termine di questo periodo venivano inseriti in una fase di mantenimento suddivisa in due periodi di 12 mesi ciascuno. All'inizio di ciascuno dei due periodi di mantenimento i pazienti *responders* alla venlafaxina RP erano assegnati in maniera randomizzata a venlafaxina RP o placebo e i *responders* alla fluoxetina continuavano il farmaco per entrambi i periodi. I risultati di questa ricerca sono stati pubblicati recentemente e mostrano come la venlafaxina RP riduca drasticamente il rischio di recidiva rispetto al placebo durante tutto il periodo di osservazione. In particolare, durante il secondo anno di osservazione i tassi di recidiva con venlafaxina RP erano particolarmente ridotti rispetto al placebo (8% vs. 44,6%, $p < 0,0001$). Durante tutto il periodo di osservazione la percentuale totale di uscita dallo studio era del 28% per

Tab. III. Effetti collaterali SNRI. <i>SNRI side effects.</i>
Effetti a basse dosi (serotoninergici)
- agitazione
- disfunzioni sessuali
- insonnia
- nausea
Effetti a dosi più elevate (noradrenergici)
- agitazione
- cefalea
- insonnia grave
- ipertensione (solo ad elevati dosaggi)
- ritenzione urinaria
Effetti a lungo termine
- disturbi cognitivi*
- disfunzioni sessuali
* In misura minore rispetto agli SSRI.

la venlafaxina RP vs. il 63% per il placebo indicando un vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante per il composto attivo. A ciò si deve aggiungere che la percentuale di pazienti che avevano interrotto la terapia per effetti collaterali era inferiore per il composto attivo rispetto al placebo, indicando un'ottima tollerabilità della venlafaxina RP anche dopo 2 anni trattamento al dosaggio medio di 213,5 mg/die.

Per la duloxetina, l'altro SNRI disponibile nel nostro paese, sono stati pubblicati 2 studi a medio termine della durata di un anno, il primo in aperto⁴², il secondo randomizzato e in doppio cieco⁴³. Per quanto riguarda quest'ultimo, al termine dell'osservazione (26^a settimana) il gruppo trattato con duloxetina (60 mg/die) appariva sensibilmente migliorato sulle principali misure di decorso rispetto a quello trattato con placebo; inoltre, un minor numero tra i pazienti trattati con duloxetina ricadeva. Non sono disponibili dati oltre l'anno di impiego e anche le informazioni sulla tollerabilità a lungo termine sono ancora scarse, in quanto il farmaco è stato introdotto relativamente di recente.

Gli effetti collaterali a breve termine degli SNRI sono simili a quelli degli SSRI e comprendono disturbi gastrointestinali come nausea e diarrea, agitazione, insonnia e cefalea (Tab. III). I disturbi della sfera sessuale sono presenti, ma in misura leggermente inferiore rispetto ad alcuni SSRI come paroxetina e citalopram. Rispetto a questi anche l'aumento ponderale è decisamente più contenuto. Con venlafaxina è stato riportato in una percentuale ridotta di casi (< 1,4 con venlafaxina RP), un aumento dei valori di pressione arteriosa diastolica correlato alle alte dosi (≥ 300 mg). Questo effetto sembra legato all'azione noradrenergica del farmaco. Per quanto riguarda la valutazione degli effetti cognitivi a

lungo termine, gli SNRI non sono stati ancora studiati adeguatamente, ma esistono alcune osservazioni in aperto e alcuni dati indiretti indicativi di una migliore tollerabilità di questi composti da questo punto di vista. Gli SNRI sembrerebbero infatti garantire una probabilità maggiore di remissione sintomatologica rispetto agli SSRI e, per la venlafaxina RP, è stata riportata una maggiore stabilità della risposta nell'impiego a lungo termine, oltre i 2 anni, evidenziando anche una buona tollerabilità sovrapponibile al placebo (Tab. IV)⁴⁴.

Tab. IV. Eventi avversi più comuni trattamento-dipendenti. *Most common treatment-emergent adverse events (da Kocsis et al., 2007, mod.)⁴⁴.*

Sintomi	Placebo	Venlafaxina RP	p
Mal di testa	24	25	,887
Insonnia	13	14	,860
Aumento ponderale	7	12	,220
Nausea	10	11	,846
Disturbi di eiaculazione/orgasmo	7	11	,299
Decremento della libido	8	10	,673
Iperensione	7	8	,816
Faringite	2	8	,049

Gestione clinica degli effetti collaterali

Gli effetti collaterali che insorgono nel breve termine sono in genere transitori e non richiedono particolare gestione medica, se non una spiegazione adeguata al paziente della natura di questi fenomeni e della tolleranza che, nel prosieguo della cura, tende a svilupparsi. Più complessa è la gestione degli effetti collaterali che persistono e insorgono nel lungo termine. Questi ultimi, infatti, condizionano l'aderenza al trattamento e quindi la sua reale praticabilità.

Le disfunzioni sessuali, la cui prevalenza nel lungo termine si aggira intorno al 60% dei casi, si presentano con diversi livelli di gravità, e possono essere ricondotte anche alla presenza di una sintomatologia depressiva residua, a malattie fisiche in comorbidità o a trattamenti internistici concomitanti⁴⁵. La gestione di tali effetti è di solito farmacologica, come la riduzione del dosaggio, il passaggio a un farmaco diverso o l'adozione di un trattamento aggiuntivo. Le disfunzioni sessuali sono correlate alla dose assunta, pertanto un decremento di dosaggio del farmaco può favorirne l'attenuazione, col rischio però di ridurre anche l'efficacia della terapia; anche il cambiamento del farmaco può comportare una perdita o riduzio-

ne degli effetti terapeutici. Un'altra possibilità di approccio è rappresentata dall'inserimento di trattamenti concomitanti volti alla risoluzione del sintomo attraverso meccanismi neurotrasmettitoriali e subrecettoriali. In particolare, le disfunzioni sessuali sono attribuibili all'azione degli SSRI sui recettori 5HT₂ e 5HT₃; pertanto, bloccando la stimolazione di tali recettori, il problema dovrebbe attenuarsi o risolversi. A questo proposito sono state utilizzate alcune strategie come l'utilizzo di 5HT₂ e 5HT₃ antagonisti, l'impiego di dopamino-agonisti, di α_2 -antagonisti e di inibitori delle 5-fosfodiesterasi. Sfortunatamente, sono pochi gli studi che ne riportano l'efficacia^{46,47}. Jacobsen⁴⁸ ha effettuato uno studio clinico in aperto dove 8 pazienti su 9 trattati con SSRI e yohimbina riportavano un miglioramento della funzionalità sessuale. Alcune evidenze di efficacia sono riportate in studi in aperto con l'utilizzo di bupropione^{49,50}.

Un altro effetto comune è l'incremento ponderale, la cui percentuale di insorgenza durante il trattamento varia dal 4 al 50%, ed è più comune con i triciclici e con alcuni SSRI quali paroxetina, citalopram e fluvoxamina. La prima contromisura a questo proposito è sicuramente l'impostazione di una dieta ipocalorica associata a un aumento dell'attività fisica. Sfortunatamente la percentuale di pazienti in grado di aderire a una dieta ipocalorica a lungo termine è molto bassa. Sono state suggerite soluzioni alternative per il controllo del peso, quali l'associazione con topiramato, modafinil, sibutramina, bupropione. La validità di tali scelte non è supportata da studi clinici controllati. *Case reports* riportano l'efficacia di H2 antagonisti o di agenti dopamino-agonisti⁵¹.

I disturbi del sonno riportati come effetti collaterali sono frequenti, benché le stime sull'incidenza siano scarse; verosimilmente, l'effetto più diffuso è quello dell'aumento del sonno REM^{52,53}, effetto riportato anche da pazienti che interrompono il trattamento antidepressivo e talora interpretato anche come inizio di ricaduta^{53,54}. Per il trattamento dell'insonnia è stato suggerito anche l'utilizzo di trattamenti aggiuntivi quali benzodiazepine, solo nei casi in cui il problema sia occasionale, trazodone, antistaminici, TCA sedativi come la trimipramina. Riguardo all'ipersonnia, la soluzione più ragionevole è quella di utilizzare un altro antidepressivo meno sedativo, oppure associare un composto più attivante²³. Così come i disturbi del sonno, anche l'astenia è un effetto riportato frequentemente e può essere difficile da distinguere da un'eventuale sintomatologia residua. L'astenia può essere gestita con varie strategie, che vanno dal passaggio a un composto meno sedativo, come ad esempio da un SSRI a un SNRI, o con l'impiego di una terapia aggiuntiva con sostanze attivanti quali dopamino-agonisti e bupropione²³.

Per quanto riguarda i disturbi cognitivi, le difficoltà di concentrazione, l'appiattimento emotivo e la riduzione

delle spinte motivazionali, l'incidenza reale di questi fenomeni non è ancora ben chiara, anche se sembra riguardare una porzione importante dei pazienti trattati continuativamente per anni. Molti di questi pazienti ne riportano la presenza, nonostante la risoluzione della sintomatologia ansiosa o depressiva, e possono trarre giovamento dalla sostituzione del trattamento in atto con farmaci appartenenti a classi diverse. Alcune osservazioni aneddotiche riportano un miglioramento soprattutto dei disturbi della memoria e dell'appiattimento emotivo con il passaggio a un SNRI o a un TCA come nortriptilina o desimipramina, o al bupropione.

Conclusione

I disturbi depressivi presentano un decorso ricorrente e spesso cronico, limitando così il normale funzionamento del paziente in ambito familiare, sociale e lavorativo, con conseguenze invalidanti. Il rischio di ricorrenza e invalidità aumenta con il numero di episodi e decresce con l'incremento della durata dei periodi di remissione. I trattamenti di mantenimento a lungo termine con antidepressivi si sono rivelati in grado di prevenire le ricadute, le ricorrenze o la cronicizzazione della sintomatologia depressiva; tuttavia, la loro tollerabilità non è stata ancora adeguatamente studiata. Infatti, non sono molti gli studi controllati che abbiano valutato l'efficacia e la tollerabilità dei trattamenti con antidepressivi per periodi di oltre 2 anni.

Aumento ponderale, disturbi della sfera sessuale e disturbi cognitivi sono comuni nel trattamento a lungo termine con questi composti. In particolare, le difficoltà di tipo cognitivo come quelle di memoria o concentrazione, apatia, appiattimento emotivo e riduzione delle spinte motivazionali sono riportati in circa un terzo dei pazienti depressi ambulatoriali, che rispondono al trattamento con SSRI. L'importanza di tali effetti nel trattamento a lungo termine con antidepressivi è scarsamente valutata in letteratura, ma essi sembrano correlati alla presenza di sintomatologia residua, scarsa *compliance* e ricorrenze depressive. La venlafaxina RP e gli SNRI in generale, in virtù del meccanismo d'azione doppio, serotoninergico e noradrenergico, si sono rivelati efficaci nel ridurre i sintomi residui e il rischio di ricorrenza. In pazienti depressi trattati per oltre 2 anni, la venlafaxina RP sembra mostrare una tollerabilità migliore dal punto di vista cognitivo, oltre a una notevole stabilità di risposta⁵⁵.

Concludendo, si può dire che gli effetti a lungo termine rappresentano un problema non trascurabile per il clinico e non ancora adeguatamente studiato. La conseguenza più importante della scarsa tollerabilità del trattamento a lungo termine è l'impatto negativo sulla praticabilità del medesimo; è stato stimato che più del 70% dei pazienti che assumono antidepressivi come trattamento di prima intenzio-

ne è scarsamente aderente ⁵⁶. Inoltre, alcuni effetti cognitivi e comportamentali possono confondersi e mescolarsi con i residui depressivi, contribuendo alle difficoltà di recupero funzionale che molti pazienti lamentano. Studi futuri mirati alla migliore defini-

zione del profilo di effetti collaterali delle diverse classi e dei diversi composti antidepressivi possono contribuire in maniera determinante a una più corretta valutazione del rapporto costi/benefici delle terapie di mantenimento a lungo termine con questi farmaci.

Bibliografia

- ¹ Thase ME, Sullivan RP. *Relapse and recurrence of depression: a practical approach for prevention*. CNS Drugs 1995;4:261-77.
- ² Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. *Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up*. Am J Psychiatry 1999;156:1000-6.
- ³ Kupfer DJ. *Long-term treatment of depression*. J Clin Psychiatry 1991;52(Suppl.5):28-34.
- ⁴ Keller MB. *The long-term treatment of depression*. J Clin Psychiatry 1999;(Suppl.17):41-5.
- ⁵ Kendler KS, Thornonton LM, Gardner CO. *Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis*. Am J Psychiatry 2000;157:1243-51.
- ⁶ American Psychiatric Association. *Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder [revision]*. Am J Psychiatry 2000;157(Suppl.4):1-45.
- ⁷ Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. *Lower Hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta analysis*. Am J Psychiatry 2004;161:598-607.
- ⁸ Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG. *Increased grey matter volume in lithium-treated bipolar patients*. Neurosci Lett 2002;329:243-5.
- ⁹ Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. *Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression*. Psychol Med 1995;25:1171-80.
- ¹⁰ Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. *Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review*. Lancet 2003;361:653-61.
- ¹¹ Hirschfeld RM. *Clinical importance of long-term antidepressant treatment*. Br J Psychiatry 2001;42(Suppl.):4-8.
- ¹² Fava M, Kaji J. *Continuation and maintenance treatments of major depressive disorder*. Psychiatr Ann 1994;24:281-90.
- ¹³ Cassano P, Fava M. *Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants*. Ann Clin Psychiatry 2004;16:15-25.
- ¹⁴ Bolling MY, Kohlenberg RJ. *Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction*. Psychother Psychosom 2004;73:380-5.
- ¹⁵ Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, et al. *Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:285-90.
- ¹⁶ Zajecka J, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Tamura RN, et al. *Changes in adverse events reported by patients during 6 months of fluoxetine therapy*. J Clin Psychiatry 1999;60:389-94.
- ¹⁷ Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. *Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment*. J Clin Psychiatry 2000;61:863-7.
- ¹⁸ Brown WA, Harrison W. *Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another?* J Clin Psychiatry 1995;56:30-4.
- ¹⁹ Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. *Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline*. J Clin Psychiatry 1997;58:16-21.
- ²⁰ Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. *MAOIs in the contemporary treatment of depression*. Neuropsychopharmacology 1995;12:185-219.
- ²¹ Remick RA, Froese C, Keller FD. *Common side effects associated with monoamine oxidase inhibitors*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1989;13:497-504.
- ²² Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Stewart JW, McGrath PJ, Ross D, et al. *Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study*. J Clin Psychopharmacol 1986;6:144-9.
- ²³ Zajecka JM. *Clinical issues in long-term treatment with antidepressants*. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl.2):20-5.
- ²⁴ Moss H. *More cases of anorgasmia after MAOI treatment*. Am J Psychiatry 1983;140:266.
- ²⁵ Fava M. *Weight gain and antidepressants*. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl.11):37-41.
- ²⁶ Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, et al. *Five-year outcome maintenance therapies in recurrent depression*. Arch Gen Psychiatry 1992;49:769-73.
- ²⁷ Steffens DC, Krishnan KR, Helms MJ. *Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis*. Depress Anxiety 1997;6:10-8.
- ²⁸ Shipley JE, Kupfer DJ, Griffin SJ, Dealy RS, Coble PA, McEachran AB, et al. *Comparison of effects of desipramine and amitriptyline on EEG sleep of depressed patients*. Psychopharmacology (Berl) 1985;85:14-22.
- ²⁹ Bye C, Clubley M, Peck AW. *Drowsiness, impaired performance and tricyclic antidepressants drugs*. Br J Clin Pharmacol 1978;6:155-62.
- ³⁰ Blackwell B, Stefopoulos A, Enders P, Kuzma R, Adolphe A. *Anticholinergic activity of two tricyclic antidepressants*. Am J Psychiatry 1978;135:722-4.
- ³¹ Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stack J, et al. *A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl.20):16-20.
- ³² Oslin DW, Streim JE, Katz IR, Smith BD, DiFilippo SD, Ten Have TR, et al. *Heuristic comparison of sertraline with nortriptyline for the treatment of depression in frail elderly patients*. Am J Geriatr Psychiatry 2000;8:141-9.
- ³³ Jefferson JW. *A review of the cardiovascular effects and toxicity of tricyclic antidepressants*. Psychosom Med 1975;37:160-79.

- ³⁴ Fava M, Rankin M. *Sexual functioning and SSRIs*. J Clin Psychiatry 2002;63(Suppl.5):13-6 (discussion 23-5).
- ³⁵ Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, et al. *Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine*. Am J Psychiatry 1999;156:1170-6.
- ³⁶ Toni C, Perugi G, Frare F, Mata B, Vitale B, Mengali F, et al. *A prospective naturalistic study of 326 panic-agoraphobic patients treated with antidepressants*. Pharmacopsychiatry 2000;33:121-31.
- ³⁷ Holland RL. *Fluvoxamine in panic disorder: after discontinuation?* Neuropsychopharmacology 1994;10:102.
- ³⁸ Roy-Byrne PP, Clary CM, Miceli RJ, Colucci SV, Xu Y, Grudzinski AN. *The effect of selective serotonin reuptake inhibitor treatment of panic disorder on emergency room and laboratory resource utilization*. J Clin Psychiatry 2001;62:678-82.
- ³⁹ Benattia I, Musgnung J, Graepel J. *Remission rates among depressed patients treated with venlafaxine XR or SSRIs using treatment algorithms [poster]*. Presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association, May 1-5, 2004, New York.
- ⁴⁰ Kelsey JK, Entsuah AR. *Venlafaxine offers significant therapeutic benefits over existing SSRI treatments irrespective of the patients depression duration [abstract]*. Int J Neuropsychopharmacol 2002;5(Suppl.):207.
- ⁴¹ Keller M, Yan B, Dunner D. *Recurrence prevention: efficacy of two years maintenance treatment with venlafaxine XR*. Poster presented at the American Psychiatric Association meeting, Toronto, 20-25 May, 2006.
- ⁴² Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. *Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial*. Eur Neuropsychopharmacol 2004;14:457-70.
- ⁴³ Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. *Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder*. J Clin Psychiatry 2003;64:1237-44.
- ⁴⁴ Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, et al. *Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study*. J Clin Psychiatry 2007;68:1014-23.
- ⁴⁵ Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. *Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl.3):10-21.
- ⁴⁶ Lane RM. *A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-related sexual dysfunction; incidence, possible aetiology and implications for management*. J Psychopharmacol 1997;11:72-82.
- ⁴⁷ Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim Y, Tepner R. *Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention*. Am J Psychiatry 2000;157:239-43.
- ⁴⁸ Jacobsen FM. *Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine*. J Clin Psychiatry 1992;53:119-22.
- ⁴⁹ Ashton AK, Rosen RC. *Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction*. J Clin Psychiatry 1998;59:112-5.
- ⁵⁰ Labbate LA, Grimes JB, Hines A, Pollack MH. *Bupropion treatment of serotonin reuptake antidepressant-associated sexual dysfunction*. Ann Clin Psychiatry 1997;9:241-5.
- ⁵¹ Floris M, Lejeune J, Deberdt W. *Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment*. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11:181-2.
- ⁵² Pace-Schott EF, Gersh T, Silvestri R, Stickgold R, Salzman C, Hobson JA. *SSRI treatment suppresses dream recall frequency but increases subjective dream intensity in normal subjects*. J Sleep Res 2001;10:129-42.
- ⁵³ Koponen H, Lepola U, Leinonen E, Jokinen R, Penttinen J, Turtonen J. *Citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: an open pilot study*. Acta Psychiatr Scand 1997;96:343-6.
- ⁵⁴ Dilsaver SC, Greden JF. *Antidepressant withdrawal phenomena*. Biol Psychiatry 1984;19:237-56.
- ⁵⁵ Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, et al. *The Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study: outcomes from the acute and continuation Phases*. Biol Psychiatry 2007;68:1246-56.
- ⁵⁶ Katon W, von Korff M, Lin E, Bush T, Ormel J. *Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care*. Med Care 1992;30:67-76.