

DISTURBI DELL'UMORE

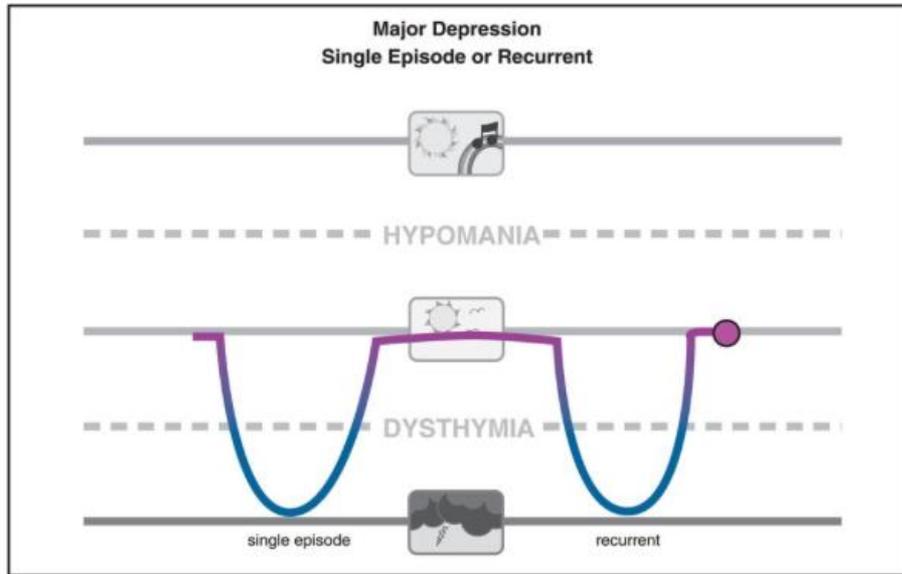
Con il termine disturbi dell'umore si intendono la depressione e il disturbo bipolare

Durante un episodio depressivo il paziente prova umore triste, preoccupazioni pessimistiche, ridotto interesse per le normali attività, rallentamento mentale e scarsa concentrazione, insonnia, aumento o perdita di peso, agitazione, sensazioni di inutilità e colpevolezza, alterazioni ritmi sonno-veglia, diminuzione energie, diminuzione libido, idee suicide (circa il 15% dei pazienti con depressione grave tenta il suicidio)

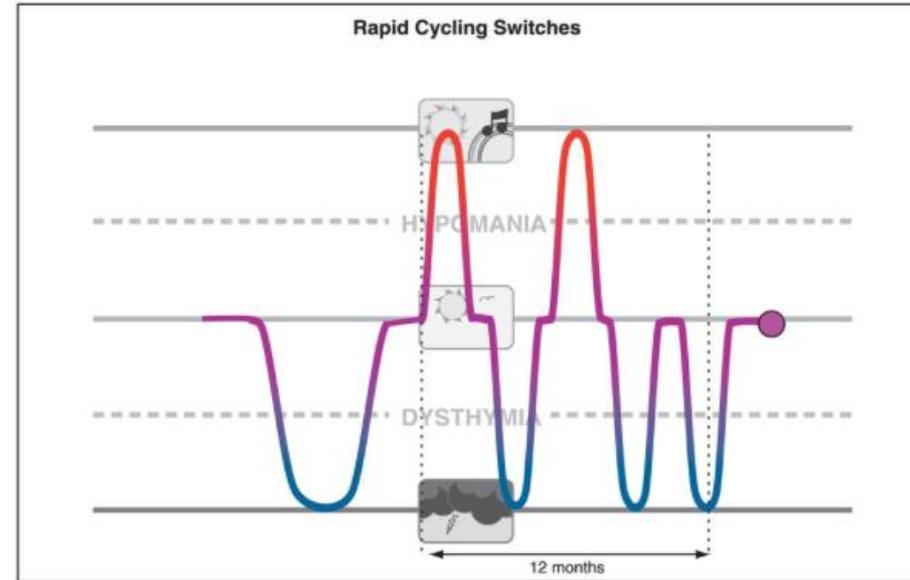
Il rischio per un individuo di sviluppare depressione maggiore durante la vita è del 15%
Nelle donne rischio 2 volte maggiore rispetto agli uomini

DISTURBI DELL'UMORE

Depressione maggiore

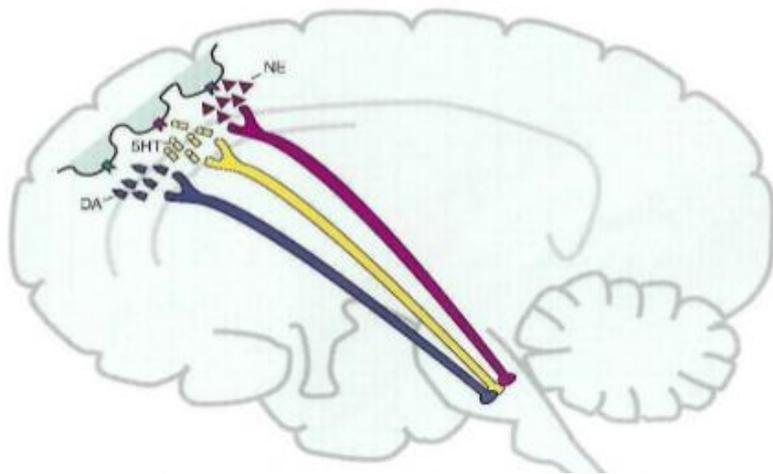


Disturbo bipolare

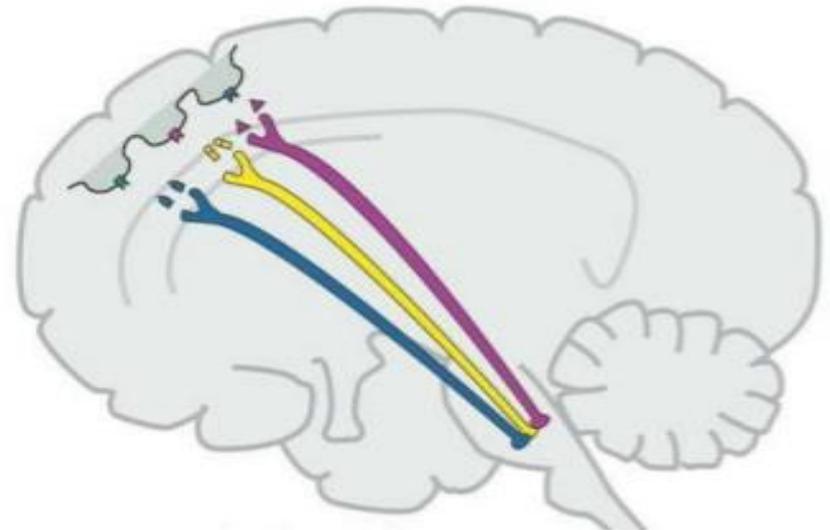


TEORIA MONOAMINERGICA DELLA DEPRESSIONE

TEORIA MONOAMINERGICA DELLA DEPRESSIONE: ipotizza che la depressione sia dovuta ad un deficit dei neurotrasmettitori monoaminergici, in particolare di serotonina e noradrenalina



Condizioni fisiologiche



depressione

ANTIDEPRESSIVI

Tutti i farmaci antidepressivi aumentano la trasmissione sinaptica di NORADRENALINA e SEROTONINA

Prima generazione

- Antidepressivi triciclici
- Inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO)

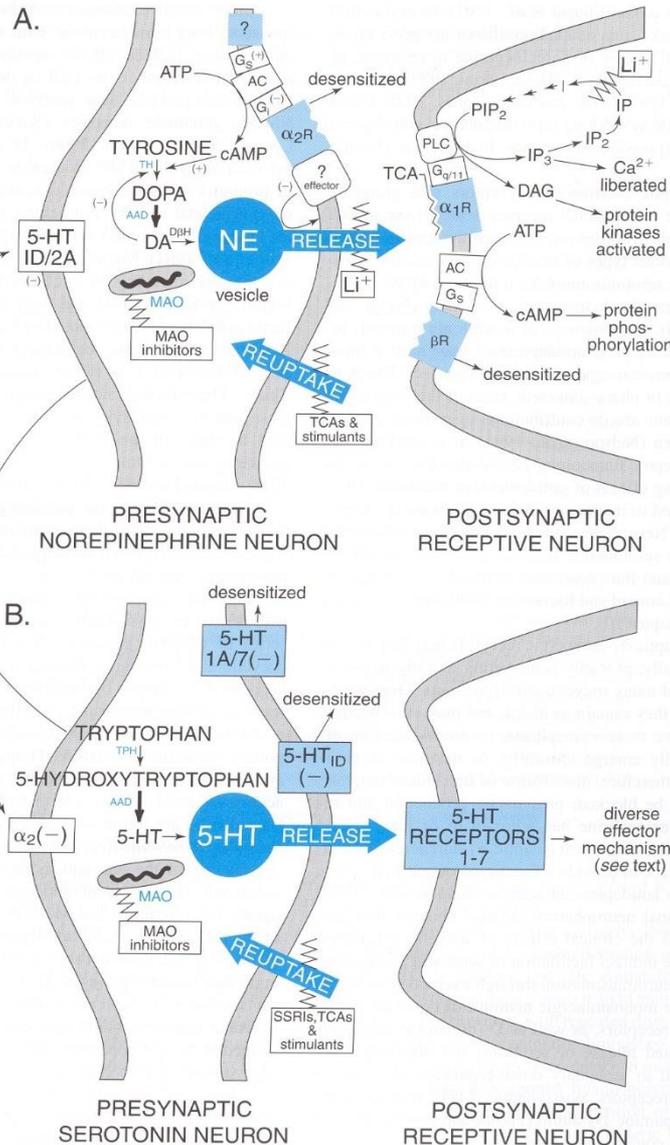
Seconda generazione

- Inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI)
- Inibitori selettivi della ricaptazione di noradrenalina (NSRI)

SITI D'AZIONE DEGLI ANTIDEPRESSIVI

- Triciclici e SSRI / SNRI:
inibiscono il reuptake di serotonina e noradrenalina – aumentano i livelli di neurotrasmettitore nello spazio sinaptico

- Inibitori della MAO:
inibiscono la principale via catabolica di serotonina e noradrenalina – aumentano i livelli di neurotrasmettitori nel sito di rilascio



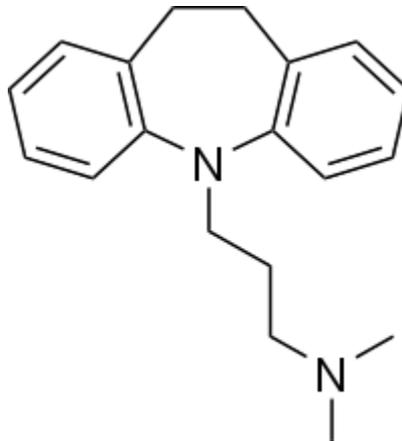
ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Il nome deriva dalla tipica struttura a tre anelli

Bloccano il reuptacke di 5-HT e noradrenalina – aumento di questi neurotrasmettitori nello spazio sinaptico

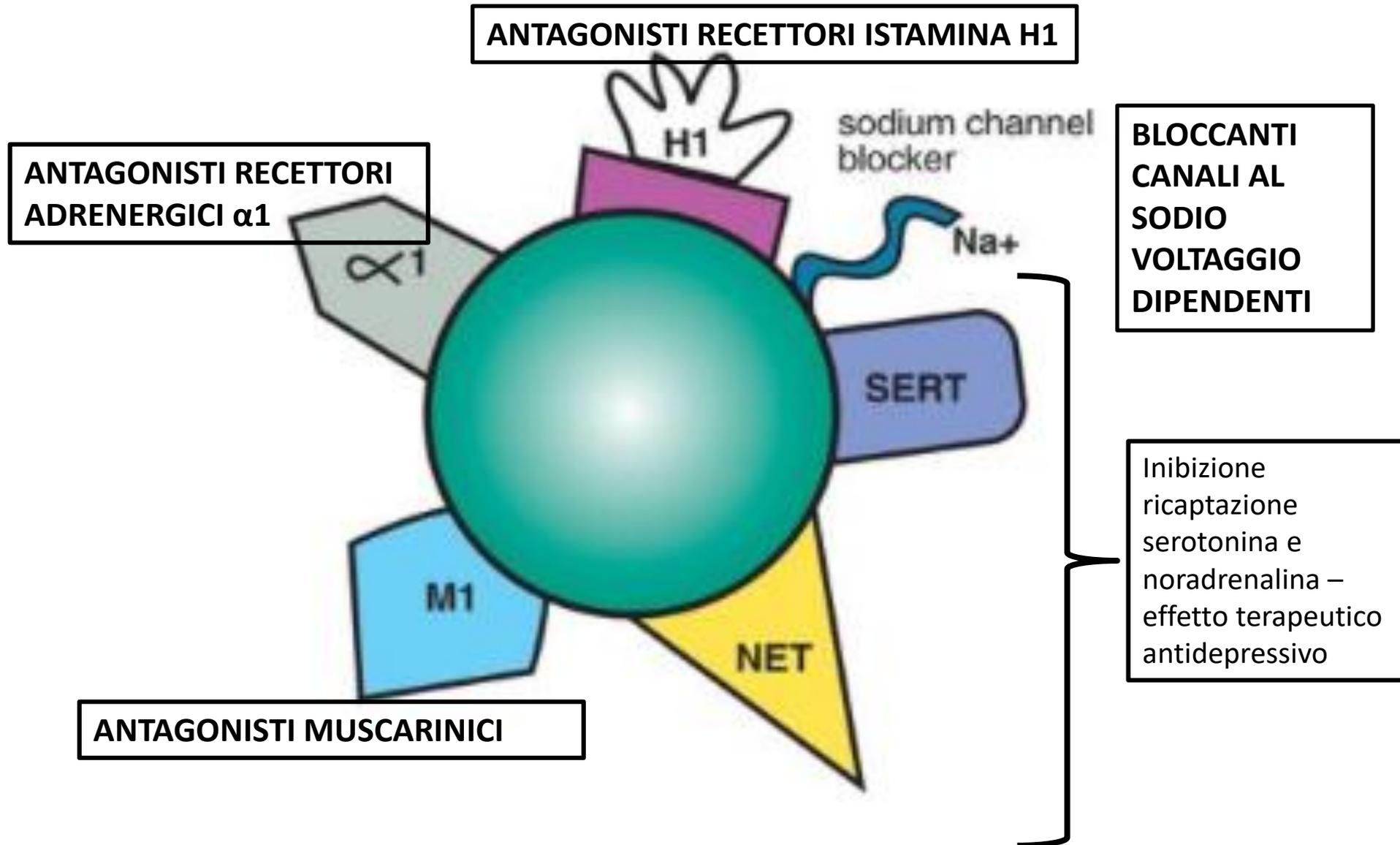
Farmaci antidepressivi potenti ma il loro utilizzo in clinica è limitato dai numerosi effetti collaterali

In overdose possono portare a morte – farmaci antidepressivi di seconda scelta



IMIPRAMINA

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI



ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI – EFFETTI COLLATERALI

EFFETTI ANTIMUSCARINICI: costipazione e ritenzione urina, bocca secca, visione annebbiata, sonnolenza

EFFETTI ANTISTAMINERGICI: aumento di peso, sonnolenza

EFFETTI ANTIADRENERGICI: vertigini, sonnolenza, diminuzione della pressione

EFFETTI SUI CANALI DEL SODIO VOLTAGGIO DIPENDENTI (overdose): convulsioni, coma, aritmie, arresto cardiaco, morte

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

- Imipramina
- Desimipramina
- Clomipramina
- Amitriptilina
- Nortriptilina
- Protriptilina
- Doxepina
- Amoxepina

INIBITORI DELLE MAO

- Le monoamminoossidasi (MAO) sono enzimi mitocondriali che degradano per via ossidativa le monoammine (endogene i.e. serotonina, noradrenalina e dopamina; esogene i.e. tiramina contenuta in alcuni cibi e alcuni farmaci)
- 2 isoforme:
 - **MAO-A**: substrato – serotonina, noradrenalina, dopamina, tiramina
localizzazione – cervello, fegato, intestino, pelle, placenta
 - **MAO-B**: substrato – dopamina, tiramina
localizzazione – cervello, piastrine, linfociti
- Occorre inibire MAO-A per avere effetto antidepressivo
- **Inibitori irreversibili** e **inibitori reversibili**. gli inibitori irreversibili inattivano irreversibilmente l'enzima. La cellula deve ricostituire le scorte di enzimi (2 settimane dalla sospensione della terapia). Gli inibitori reversibili non inattivano irreversibilmente l'enzima e possono essere «spiazzati» dalle monoammine. Gli inibitori reversibili sono farmaci molto più sicuri.

INIBITORI DELLE MAO – interazioni con la dieta

- La tiramina è un'ammina contenuta in diversi cibi che stimola il rilascio di noradrenalina. Il rilascio di noradrenalina può portare alla «risposta pressoria della tiramina» con pericoloso aumento della pressione arteriosa dovuta a vasocostrizione.
- In condizioni normali la tiramina viene degradata dalle MAO e questo evita l'insorgere della crisi ipertensiva.
- Se si assumono inibitori irreversibili delle MAO questo catabolismo protettivo viene meno e occorre evitare i cibi che contengono tiramina (i.e. carne e formaggi stagionati, birra alla spina, prodotti a base di soia)

INIBITORI DELLE MAO – interazioni con i farmaci

- Gli inibitori della MAO non vanno assunti con farmaci simpaticomimetici [i.e. anticongestionanti a base di efedrina, stimolanti come anfetamina e metilfenidato, anestetici locali] (crisi ipertensiva) e con farmaci che aumentano i livelli di serotonina [i.e. SSRI, ecstasy, cocaina, tramadolo, fentanyl, destrometorfano,...] (sindrome serotoninergica)
- Sindrome serotoninergica: emicrania, agitazione, convulsioni, tremore, confusione, ipertermia, collasso cardiocircolatorio, morte

INIBITORI DELLE MAO

PRIMA GENERAZIONE

Irreversibili, non selettivi

Fenelzina

Tranilcipromina

SECONDA GENERAZIONE

reversibili, MAO-A selettivi (RIMA)

Meclobemide

Effetti collaterali: disturbi del sonno, aumento di peso, ipotensione ortostatica

INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI)

Hanno efficacia antidepressiva paragonabile a quella dei triciclici

Sono farmaci con un profilo di sicurezza decisamente migliore rispetto ai triciclici – sicuri in sovradosaggio

Oltre che come antidepressivi sono efficaci come ansiolitici (ansia generalizzata, attacchi di panico, PTSD). Vengono utilizzati anche per il trattamento della sindrome disforica premestruale e in menopausa

FLUOXETINA è l'unico farmaco approvato per il trattamento della bulimia

INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI)

EFFETTI COLLATERALI

Privi degli effetti collaterali cardiovascolari tipici dei TCA

Privi di effetti antimuscarinici e istaminergici

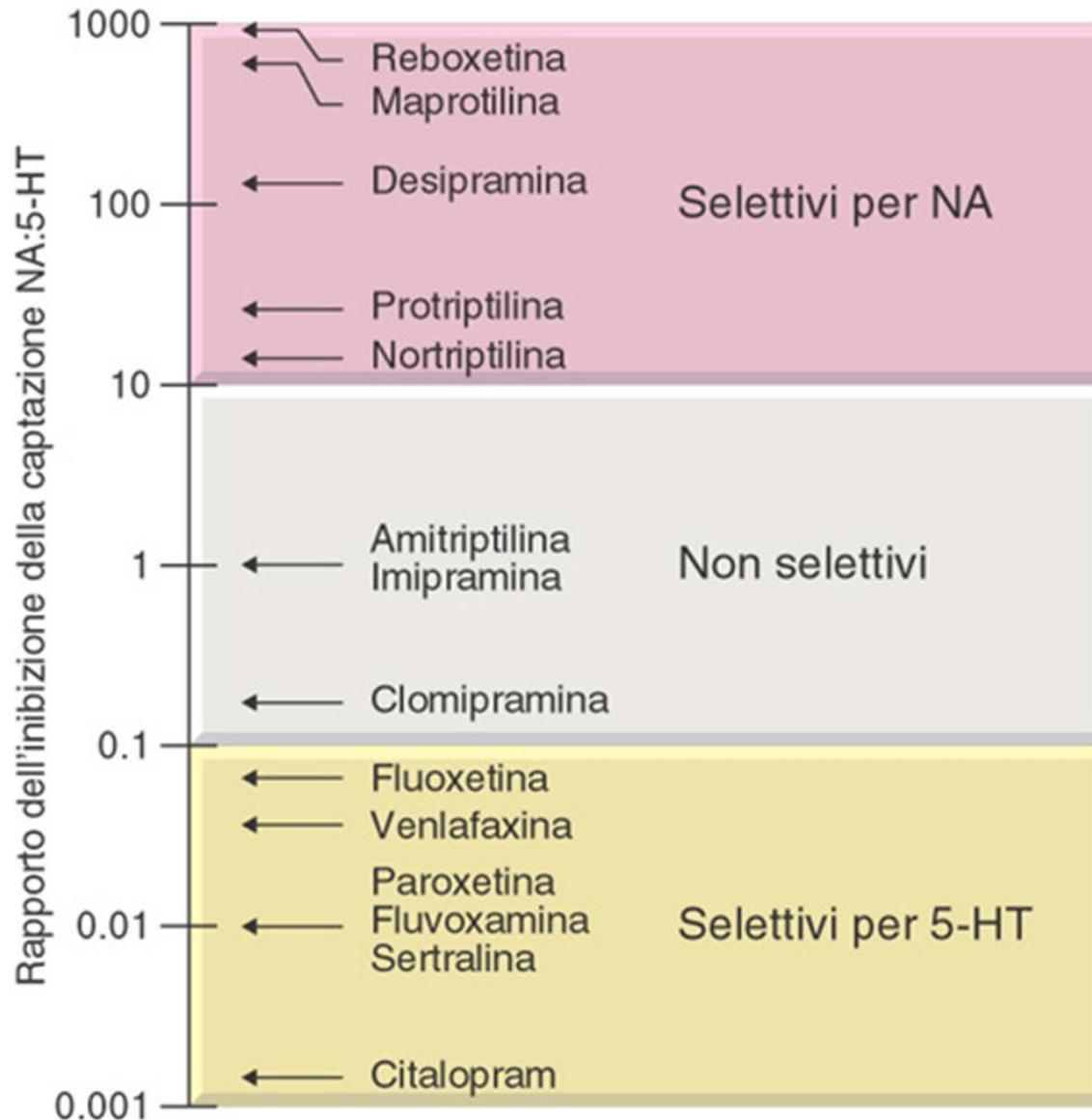
Privi degli effetti sedativi dei TCA

Insonnia, aumento ansia, irritabilità, diminuzione della libido, disfunzione erettile, anorgasmia, ritardo eiaculatorio

Nausea, diarrea

La sospensione improvvisa può causare «sindrome da sospensione» – capogiri, cefalea, nervosismo, insonnia

INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI)



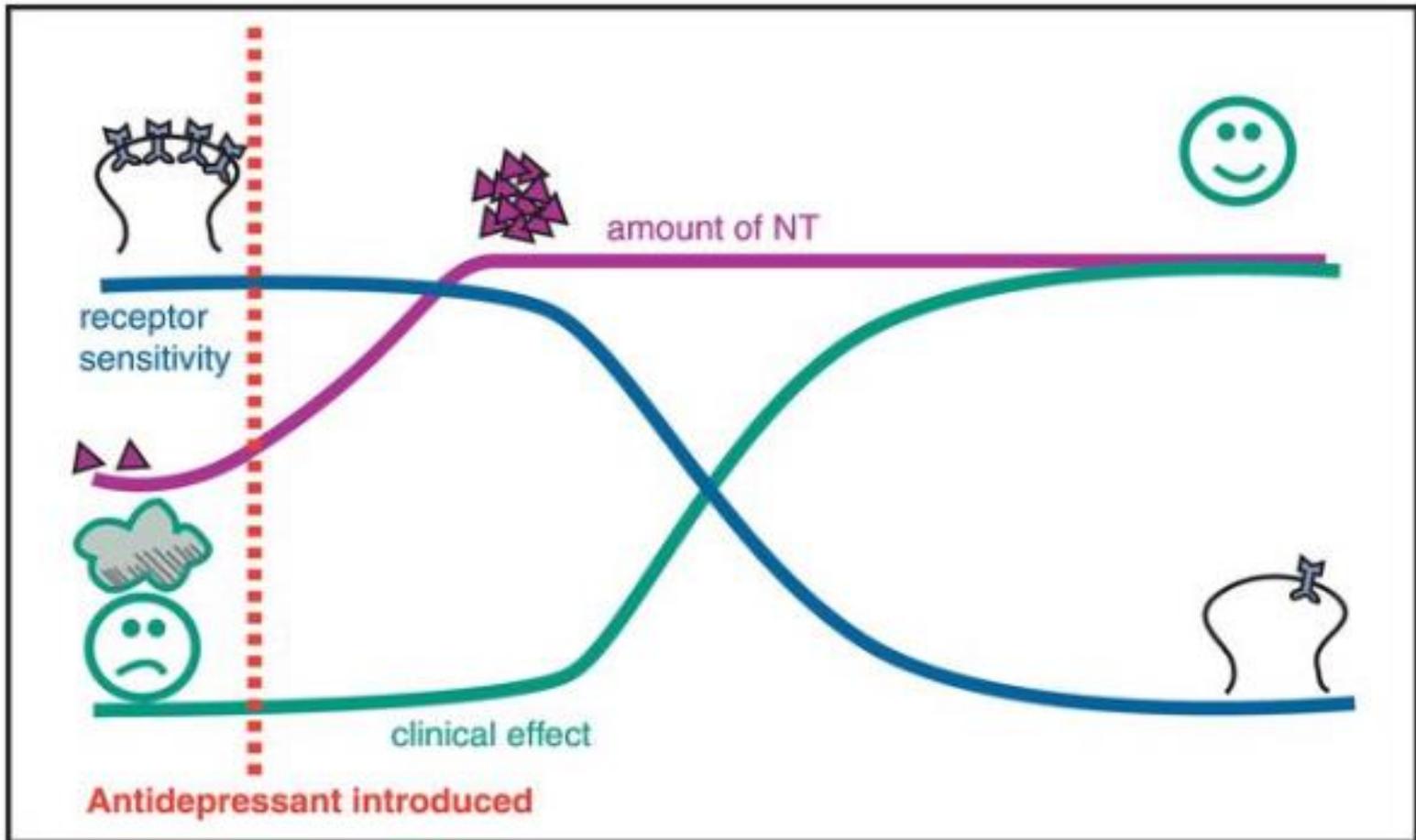
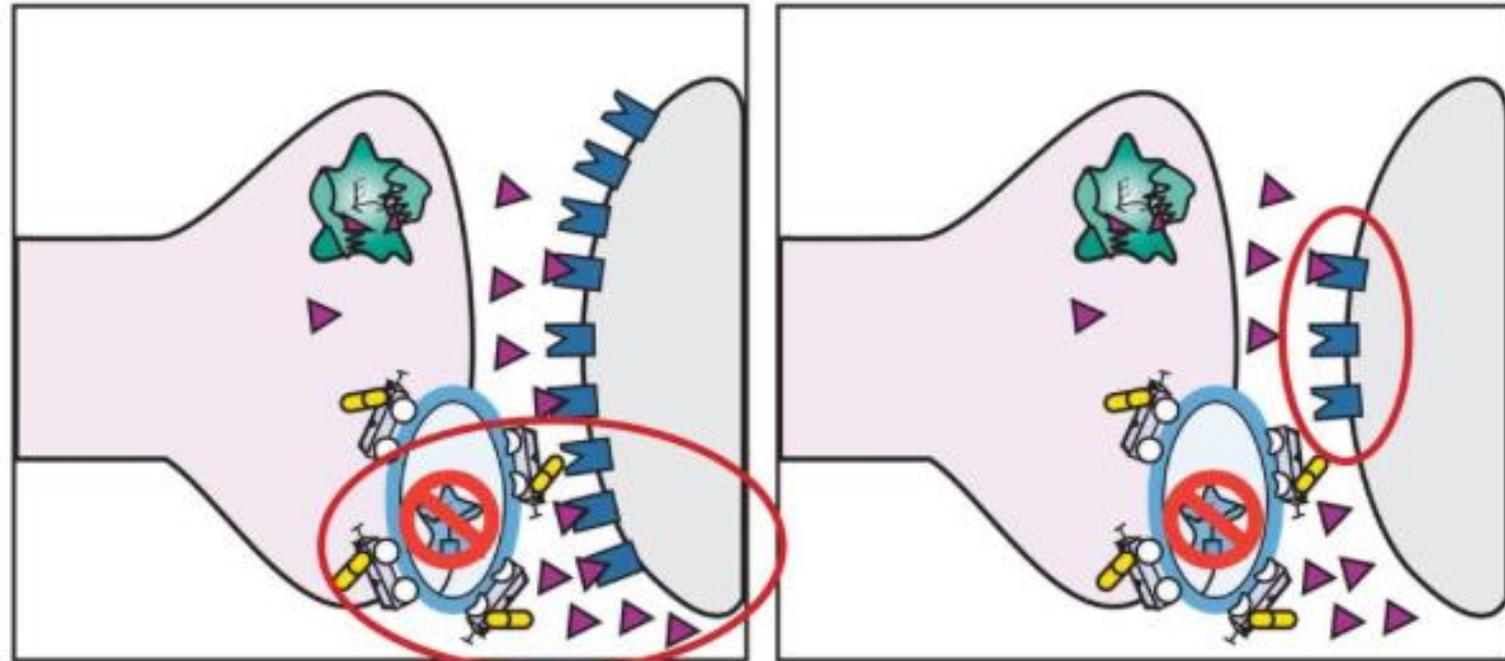


Figure 7-8. Time course of antidepressant effects.

Sono necessarie dalle 4 alle 8 settimane per avere l'effetto antidepressivo
 Durante questo tempo ci sono gli effetti collaterali

DOWNREGULATION RECETTORIALE

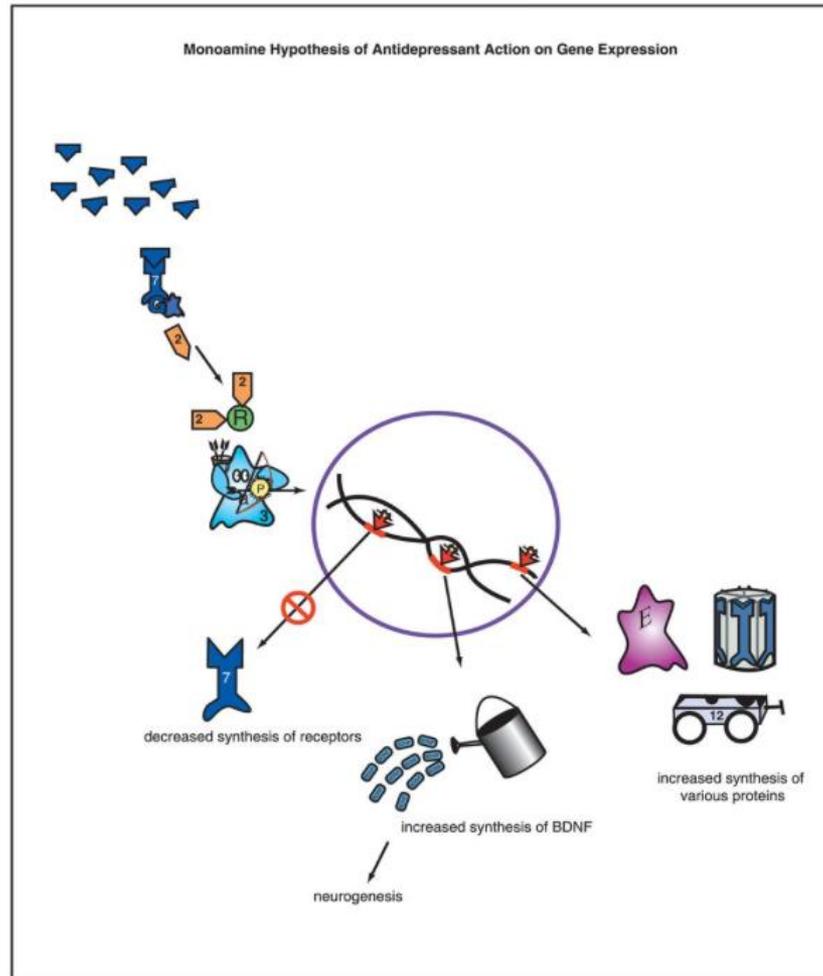
Neurotransmitter Receptor Hypothesis of Antidepressant Action



A antidepressant blocks the reuptake pump, causing more NT to be in the synapse

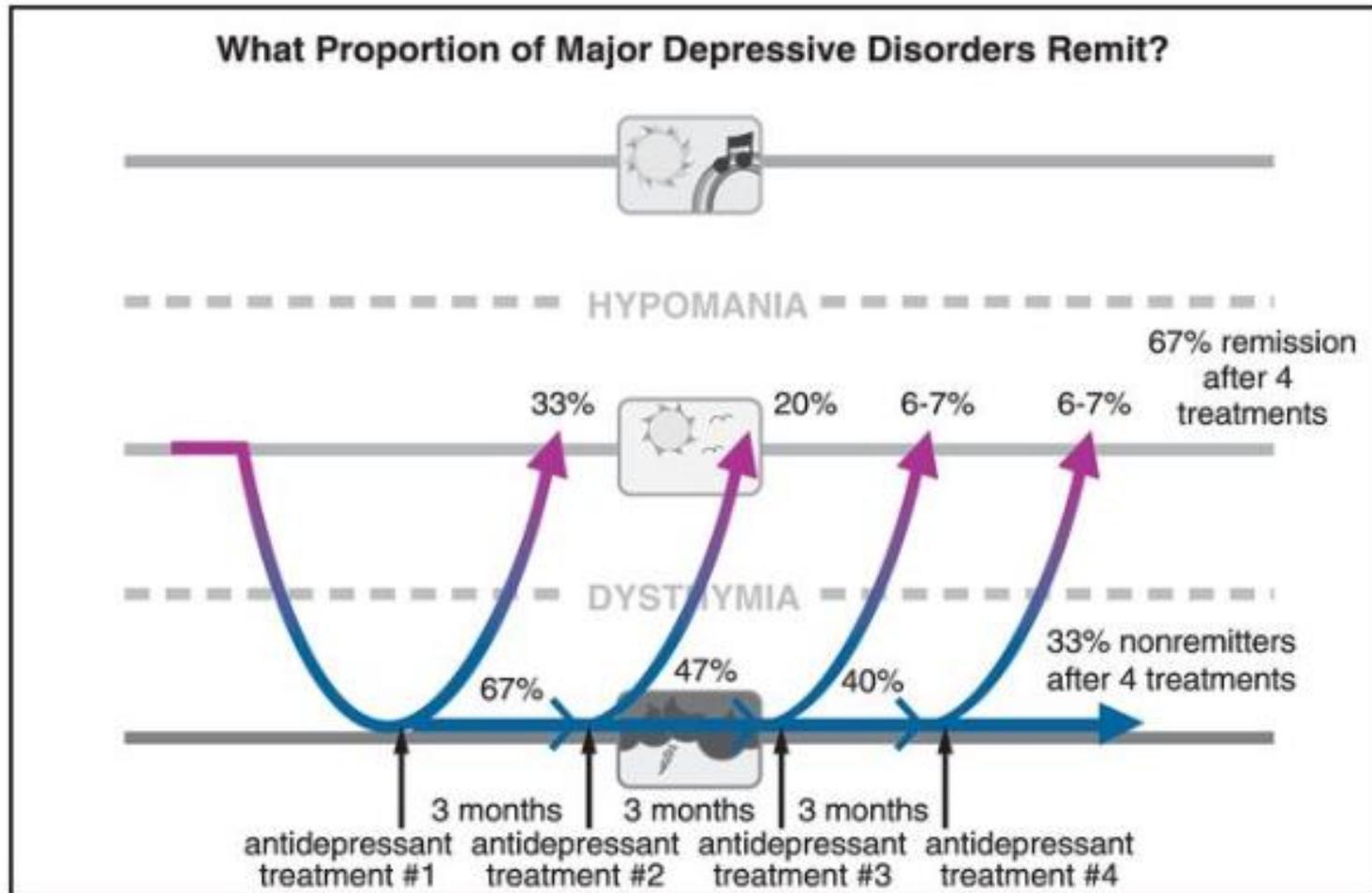
B increase in NT causes receptors to downregulate

La cellula diminuisce la sua sensibilità all'agonista mediante downregulation recettoriale – diminuzione del numero di recettori sulla membrana cellulare

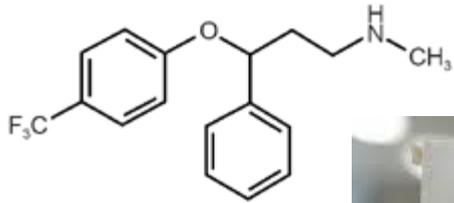


Il trattamento prolungato con antidepressivi porta diversi effetti tardivi, i.e. aumento dell'espressione di fattori di crescita come BDNF, aumento neurogenesi adulta

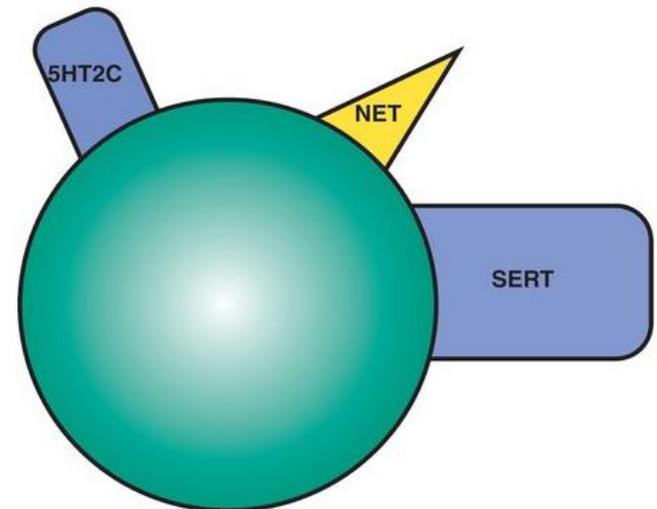
QUANTO FUNZIONANO BENE GLI ANTIDEPRESSIVI?



FLUOXETINA PER IL TRATTAMENTO DELLA BULIMIA NERVOSA



5HT_{2C}
ANTAGONISTA



FLUOXETINA PER IL TRATTAMENTO DELLA BULIMIA NERVOSA

NCBI Resources How To
PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health
PubMed
Advanced

Format: Abstract

Send to

[Int J Obes](#). 1987;11 Suppl 3:171-7.

Fluoxetine as a treatment for bulimia nervosa.

[Freeman CP](#)¹, [Hampson M](#).

⊕ Author information

Abstract

The results of a small study using fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa are presented. Ten subjects were treated on an open basis with fluoxetine 60-80 mg daily. Seven subjects stopped their bulimic behaviour completely, two improved and one was unchanged. The results indicate that fluoxetine may have a role in the treatment of bulimia and that further investigation is warranted. A brief review of other drug studies on bulimia nervosa is presented.

PMID: 3501993

NCBI Resources How To
PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health
PubMed
Advanced

Format: Abstract

Send to

[Arch Gen Psychiatry](#). 1992 Feb;49(2):139-47.

Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group.

[No authors listed]

Abstract

Bulimia nervosa represents a serious public health problem in the United States. We performed an 8-week, double-blind trial comparing fluoxetine hydrochloride (60 and 20 mg/d) with placebo in 387 bulimic women treated on an outpatient basis. Fluoxetine at 60 mg/d proved superior to placebo in decreasing the frequency of weekly binge-eating and vomiting episodes at end point. Fluoxetine at 20 mg/d produced an effect between that of the 60-mg/d dosage and that of placebo. Depression, carbohydrate craving, and pathologic eating attitudes and behaviors also improved significantly with fluoxetine, with the higher dosage again showing a more robust effect than the lower dosage. Several adverse events (ie, insomnia, nausea, asthenia, and tremor) occurred significantly more frequently with fluoxetine (60 or 20 mg/d) than with placebo. However, there was no statistically significant difference among treatment groups in the proportion of patients discontinuing the study because of adverse events.

PMID: 1550466