



La guida Farmaci e depressione

di PAOLA EMILIA CICERONE
illustrazioni di MANUEL BORTOLETTI

È stata definita la “malattia del secolo” e l’Organizzazione mondiale della sanità stima che nel 2030 sarà quella più diffusa nel mondo. Parliamo della depressione, un disturbo che implica alterazioni del tono dell’umore. Ma è possibile guarire? Sì, ma se in alcuni casi si può ricorrere alla sola psicoterapia, in altri casi, invece, è necessario anche il supporto farmacologico. Inizialmente l’efficacia dei cosiddetti Ssri, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, ha consolidato l’ipotesi serotoninergica, cioè l’idea che questa malattia fosse dovuta a bassi livelli del neurotrasmettitore serotonina. Ma oggi, grazie anche a nuovi strumenti di indagine, si sono sviluppate altre ipotesi, come quella della neuroplasticità, secondo la quale la depressione è causata da una riduzione delle sinapsi ed è il neurotrasmettitore glutammato a svolgere un ruolo fondamentale. Inoltre, varie ricerche hanno messo in luce una relazione tra infiammazione e disturbi dell’umore. Di tutti i pazienti depressi, però, solo una minima percentuale riceve un trattamento adeguato sia perché c’è una scarsa percezione della depressione come malattia sia per lo stigma sociale che ancora circonda le malattie mentali.



LA TERAPIA

Non pillole della felicità, ma della giovinezza

Nate per curare il male oscuro sono diventate rapidamente best seller. Anche se, più che il buon umore danno ai circuiti cerebrali dei pazienti una sorta di nuova adolescenza. Ecco perché

La prima molecola a rivoluzionare il mercato degli antidepressivi è entrata in commercio nel 1986. Parliamo della fluoxetina, capostipite della famiglia di antidepressivi definiti Ssri o inibitori della ricaptazione della serotonina. Farmaci che per quasi mezzo secolo sono stati l'unica vera novità contro la depressione. «E che offrono vantaggi importanti rispetto alle precedenti classi di antidepressivi, sia dal punto di vista della sicurezza che da quello degli effetti collaterali, che sono più lievi», spiega Carmine Pariante, psichiatra e docente al Kings College di Londra. Uno strumento importante per combattere una malattia come la depressione, che colpisce nel mondo oltre 350 milioni di persone ed è considerata dall'Oms una delle principali cause di disabilità, con costi sociali ed economici elevatissimi.

Proprio l'efficacia di questi farmaci, in passato erroneamente presentati sul mercato come "pillole della felicità", ha portato a consolidare la cosiddetta ipotesi serotoninergica, l'idea cioè che la depressione fosse collegata a bassi livelli di serotonina, un neurotrasmettitore che ha effetti importanti sull'umore isolato negli anni Trenta del secolo scorso dal farmacologo italiano Vittorio Erspamer.

Il vero nome della molecola scoperta dal farmacologo italiano è 5-idrossitriptamina (5HT) anche se Erspamer, che per primo l'ha individuata nelle mucose dell'intestino, l'aveva inizialmente chiamata enteramina. La serotonina - il nome con cui la conosciamo oggi nasce in un secondo tempo e fa riferimento alle sue proprietà vasocostrittrici - si trova in particolare nell'intestino ma anche nel sistema nervoso centrale e gioca un ruolo essenziale in un gran numero di processi fisiologici, oltre a controllare la percezione del dolore e a essere un modulatore fondamentale dei processi psicobiologici legati al comportamento. Il precursore della serotonina è l'amminoacido L-triptofano che è fornito dalla dieta. Una volta sintetizzata, la serotonina è immagazzinata in vescicole per essere poi rilasciata dalle terminazioni nervose.

SSRI E PLASTICITÀ NEURONALE

In effetti, la cosiddetta ipotesi serotoninergica era un'ipotesi tautologica, basata sull'osservazione dell'effetto dei farmaci: se una pillola che aumenta la disponibilità di serotonina cura la depressione, si sono detti i ricercatori, sembra logico pensare che la causa della malattia stia proprio in quella carenza. Oggi, anche grazie ai nuovi strumenti di indagine, stiamo cominciando a capire che le cose sono più complesse, «e non solo perché questi farmaci non funzionano sempre, ma solo su circa due terzi dei pazienti», sottolinea Maurizio Popoli, docente di farmacologia all'Università di Milano: «È vero poi che gli Ssri agiscono rapidamente sui livelli di serotonina, e anche gli effetti collaterali si manifestano subito, ma per vedere un effetto terapeutico ci vogliono settimane e si deve attendere che si attivi a cascata una serie di eventi cellulari e molecolari». Sono nate così altre ipotesi sulle origini della depressione e sui meccanismi di azione dei farmaci, grazie anche a studi su come il cervello degli animali da laboratorio si modifica in condizioni di stress. «Quello che abbiamo osservato nei soggetti depressi è una riduzione di funzionalità delle sinapsi glutamatergiche, che sono circa l'80% del totale», spiega ancora Popoli: «Secondo questa ipotesi la depressione sarebbe causata, negli animali da esperimento

ma anche nell'uomo, da una riduzione delle sinapsi, che questi farmaci aiutano a contrastare».

È la cosiddetta ipotesi della neuroplasticità, all'interno della quale possono essere riassunte altre ipotesi sull'origine della malattia che sono emerse negli ultimi anni, come quella che collega depressione e infiammazione. Un gruppo di ricercatori dell'università di Helsinki guidato da Eero Castren, che studia in particolare l'effetto degli Ssri sulla plasticità neuronale nell'adulto, arriva a parlare di plasticità simil giovanile: in altri termini, questi farmaci potrebbero regalare al cervello di chi soffre di depressione una specie di ritrovata adolescenza. «In giovane età il cervello dei mammiferi in generale è molto plastico, col tempo le connessioni si consolidano ma sembra che farmaci come gli Ssri riattivino la capacità di formarne di nuove», spiega Giuliano Dido, un giovane ricercatore italiano che fa parte del gruppo. Il primo studio a evidenziare gli effetti degli Ssri sulla plasticità cerebrale, che ha tra gli autori il neurobiologo italiano Lamberto Maffei, risale al 2008, «e siamo solo agli inizi, ma almeno in teoria i nostri risultati potrebbero anche contribuire a spiegare l'efficacia di questi farmaci per trattare il disturbo da stress post traumatico», spiega Dido. «E forse in futuro potrebbero essere usati come una sorta di lifting per il cervello, da affiancare alla riabilitazione dopo ictus o per disturbo cognitivo lieve». Già oggi questi farmaci sono utilizzati per trattare anche altre patologie come attacchi di panico, disturbi d'ansia e disturbo ossessivo compulsivo, e alcuni Ssri si sono dimostrati efficaci anche nel trattare forme di dolore neuropatico.

IL RUOLO DEL GLUTAMMATO

In questi meccanismi gioca un ruolo essenziale il glutammato, il neurotrasmettitore presente in maggior quantità nella neocorteccia cerebrale, anche se fino all'inizio degli anni '80 non era neanche considerato un vero e proprio neurotrasmettitore, perché la maggior parte del glutammato presente nel nostro organismo è collegata al metabolismo. Come osserva Popoli: «La serotonina, come altri neurotrasmettitori, è invece presente in quantità minima rispetto al glutammato, ma gioca comunque un ruolo importante perché ne modula l'effetto eccitatorio, che si affianca a quello di inibizione che è attivato invece dai neuroni gabaergici».

32%

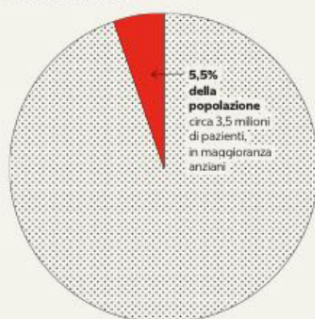
Covid-19
Il 32% di chi è venuto a contatto con il virus sviluppa sintomi depressivi

150mila

Nuovi casi
Per la disoccupazione da pandemia ci saranno 150-200 mila casi di depressione

LA MALATTIA

Chi ne soffre in Italia



La percentuale tra uomini e donne

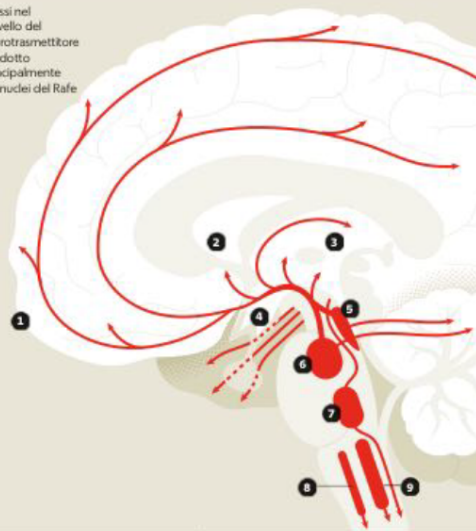


Il costo sociale della malattia

4 miliardi

LE VIE DELLA SEROTONINA

I flussi nel cervello del neurotrasmettitore prodotto principalmente nei nuclei del Rafe



- 1 Corteccia prefrontale
- 2 Striato
- 3 Talamo
- 4 Ipotalamo
- 5 Nucleo dorsale del rafe
- 6 Nucleo mediale del rafe
- 7 Nucleo magno del rafe
- 8 Midollo ventrolaterale
- 9 Nucleo oscuro del rafe

- 10 Corteccia visiva
- 11 Cerevello

Intanto questo approccio ha portato a studiare le potenzialità contro la depressione di altri farmaci ad azione rapida, in grado di agire direttamente sul sistema glutammatergico. Come la ketamina, un anestetico usato anche come sostanza di abuso che - in dosi molto più basse di quelle che assicurano l'effetto anestetico - si è rivelato efficace come antidepressivo in pazienti resistenti ai farmaci tradizionali, con effetti molto rapidi ma prolungati nel tempo: «È questa la vera rivoluzione farmacologica degli ultimi anni», spiega Popoli. I primi preparati a base di ketamina sono stati approvati dalle agenzie regolatorie dei farmaci, la Fda americana e l'European Ema: «Per il momento - prosegue Popoli - questi farmaci sono utilizzati, in ambiente controllato, quando gli antidepressivi classici non funzionano, o come trattamento aggiuntivo in pazienti con gravi rischi di suicidio». Alcune ricerche sembrano indicare che la ketamina può aumentare la resilienza nei confronti di un evento stressante, e uno studio apparso all'inizio dell'anno su *Nature* sembra aver individuato il meccanismo che ne spiega l'efficacia, legato, almeno negli animali, a una proteina coinvolta nei meccanismi di formazione della memoria. Mentre continuano gli studi su altre molecole che agiscono sul sistema glutammatergico, alcune delle quali potrebbero essere gli antidepressivi del futuro.

EFFICACI MA NON DA SOLI

Resta il fatto che una "pallottola magica" per curare la depressione non esiste. «Sappiamo che gli Ssri non sono l'unico strumento che abbiamo a disposizione per recuperare plasticità cerebrale: anche l'attività fisica, per esempio, ha un effetto importante», osserva Popoli. E gli studi più recenti stanno mettendo in risalto la relazione tra il sistema nervoso e altri organi: stiamo cominciando a capire, insomma, che forse la depressione non è solo un disturbo dell'umore ma una malattia che produce modifiche strutturali nel cervello, ed è collegata ad altre patologie come diabete e obesità.

Proprio l'ipotesi della plasticità neuronale poi ha portato a valutare con maggior interesse l'interazione tra farmaci e psicoterapia. «Pensiamo all'effetto degli Ssri come al calore su una statua di cera», spiega Di Dio: «Ci permette di rimodellarla, ma dobbiamo farlo nel modo giusto, e la psicoterapia serve a questo. Mentre studi su modelli animali sembra-

LE ALTERNATIVE

Serenità in tavola e con le erbe

La depressione si può prevenire o combattere anche con rimedi naturali, e con uno stile di vita sano. Molti studi mostrano gli effetti benefici dell'attività fisica, non solo perché ha un'azione antinfiammatoria (come spieghiamo nell'articolo di pagina 22),

ma per gli effetti complessivi dovuti al contatto con la natura, alle opportunità di socializzazione e alle stimolazioni positive generate dal fare sport, ginnastica o una semplice passeggiata. In particolare, l'esercizio aerobico migliora il rilascio dei neurotrasmettitori implicati nella regolazione dell'umore e delle funzioni cognitive, e varie ricerche mostrano che un'attività fisica costante non solo aiuta a prevenire la depressione, ma può essere efficace nel trattare le forme meno gravi

o comunque coadjuvare l'effetto dei farmaci. Molti studi, poi, hanno attirato l'attenzione sull'importanza di una dieta ricca di sostanze antinfiammatorie come polifenoli e altri antiossidanti. E indicano i vantaggi di una dieta mediterranea, ricca di cereali integrali, vegetali e pesce, e povera di zuccheri e proteine animali. Una metanalisi pubblicata nel 2017 individua una correlazione tra una dieta ricca di proteine animali e farne raffinate e il rischio di sviluppare depressione: un segnale d'allarme importante, considerato che molti soggetti depressi tendono a ricorrere a cibi consolatori come dolci o junk food. Senza dimenticare che molti tra gli alimenti più dannosi sono anche i più economici, e che spesso la depressione va di pari passo con condizioni socioeconomiche disagiate. Tra gli alimenti che possono essere d'aiuto, il pesce occupa un posto importante: ci sono studi che mostrano come la depressione sia meno diffusa nei paesi dove il consumo di prodotti ittici è più elevato, un dato che ha portato a valutare l'efficacia di supplementi a base di acidi grassi omega-3. In particolare dell'acido eicosapentaenoico (Epa) e dell'acido docososaesanoico (Dha), che sembrano dare i risultati migliori, dovuti forse all'effetto antinfiammatorio di queste molecole, ma

anche altri elementi. Studi interessanti sono infatti quelli che mostrano i risultati ottenuti con capsule di olio di pesce a dosi piuttosto elevate, certamente da non assumere col fai-da-te. È sempre necessario, anche per gli integratori, avere il consiglio di uno specialista. Accanto all'alimentazione e allo stile di vita sano, chi non vuole utilizzare farmaci di sintesi può cercare una soluzione "naturale" nell'iperico (*Hypericum perforatum*) noto anche come Erba di San Giovanni, pianta medicinale proposta come rimedio per forme lievi di depressione, sotto forma di farmaco o di integratore alimentare. Alcune delle sostanze attive contenute nella pianta agiscono, in effetti, con un meccanismo simile a quello degli Ssri, aumentando la disponibilità di neurotrasmettitori come serotonina, noradrenalina, dopamina e Gaba. Una ricerca realizzata nel 2017 dalle università di Singapore e Nottingham sugli studi che mettono a confronto l'estratto di iperico con gli antidepressivi conferma che la pianta ha un'efficacia paragonabile a quella dei farmaci per trattare la depressione di livello medio lieve, un dato simile a quello ottenuto nel 2008 dalla Cochrane Collaboration. Trattandosi di una pianta, tuttavia, è difficile valutare con precisione la presenza di principio attivo nei diversi preparati. Senza dimenticare che, se in genere gli effetti collaterali dell'iperico sono inferiori a quelli dei farmaci di sintesi, è comunque opportuno assumerlo sotto controllo medico, per accertare di aver scelto un dosaggio adeguato e per valutare i possibili rischi. La pianta, infatti, può dare reazioni allergiche e causare, anche se raramente, effetti collaterali come secchezza delle fauci, vomito e ansia. Inoltre interferisce con farmaci antiretrovirali, anticoagulanti e antiiperteso, oltre a compromettere l'efficacia dei contraccettivi orali, e a potenziare l'effetto dei farmaci antidepressivi. Infine, ricordiamoci che lo stress cronico è uno dei principali fattori di rischio per la depressione: le strategie per gestire lo stress e un'attenzione alla qualità della vita e al tempo per se stessi, giocano certamente un ruolo protettivo importante.

Siamo davanti a una malattia che modifica strutturalmente il cervello, collegata ad altre come l'obesità e il diabete

no indicare che in un ambiente particolarmente stressante la plasticità indotta dai farmaci potrebbe avere un effetto opposto peggiorando la situazione».

A volte poi i farmaci servono soprattutto a dare al paziente la forza per affrontare la psicoterapia, come spiega Carmine Pariente del King's College di Londra: «La maggior parte degli studi indica una combinazione tra farmaci e psicoterapia come il percorso più efficace, anche se non tutti i pazienti hanno la possibilità di affrontare un percorso di questo tipo». Senza dimenticare che a livello mondiale solo una minima percentuale di pazienti depressi riceve un trattamento adeguato: in Italia la percentuale si attesta intorno al 50%. Il Nice, l'Istituto inglese che valuta l'appropriatezza delle terapie, indica la psicoterapia come uno strumento efficace, da scegliere come primo intervento nei casi più lievi e da affiancare ai farmaci in quelli più gravi. In ogni caso, spiega Pariente: «Gli Ssri servono quando la malattia diventa invalidante, ci sono rischi di suicidio o si rischia di compromettere la situazione lavorativa, la serenità familiare o la salute fisica della persona depressa».

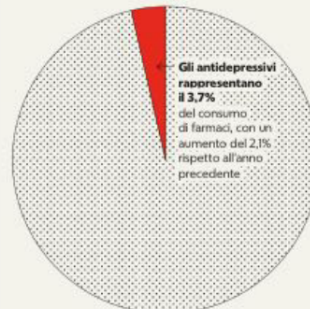
EFFETTI COLLATERALI

Come tutti i farmaci anche gli Ssri hanno effetti collaterali. Alcuni più diffusi, come nausea o disturbi digestivi, sonnolenza o insonnia, agitazione, emicrania. Ma anche disturbi della sfera sessuale come calo del desiderio o difficoltà a raggiungere l'orgasmo, che a volte vanno a sommarsi a disfunzioni sessuali originate dalla depressione stessa. Tra gli effetti più rari ci sono rash cutanei, iponatremia - riduzione dei livelli di sodio nell'organismo, più frequente negli anziani - perdita di capelli, bruxismo, disturbi psicomotori.

Ci sono poi casi in cui si deve fare particolare attenzione, per esempio negli adolescenti, in cui questi farmaci potrebbero aumentare il rischio di ideazione suicidaria, e nelle donne in gravidanza o subito dopo il parto: «Se il paziente ha meno di vent'anni, gli Ssri devono essere utilizzati solo se

IL MERCATO

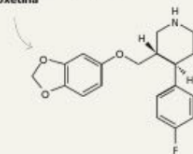
Le vendite nel 2019



La molecola

SSRI

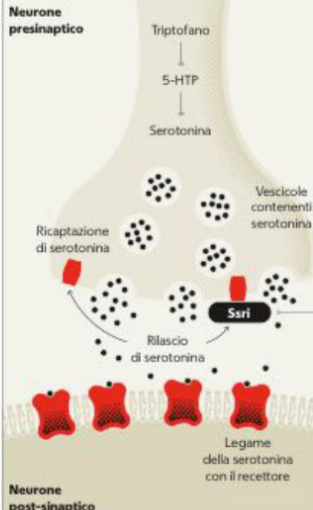
Gli Ssri sono la categoria di antidepressivi più utilizzata (7%), tra questi il principio attivo più usato è la **paroxetina**



Effetti	
	Umore
	Memoria
	Aggressività
	Paura
	Risposta allo stress
	Appetito
	Dipendenze
	Sessualità
Altri effetti sul sistema nervoso centrale	
	Movimento
	Sonno/ritmi circadiani
	Tono vascolare
	Emesi
	Centri del respiro
	Temperatura corporea



NEL CERVELLO



Gli Ssri inibiscono il riassorbimento della serotonina

LA DURATA DELLA TERAPIA

Gli Ssri non sono farmaci da prendere per sempre: per valutare la durata della terapia è necessario un approccio personalizzato e la supervisione di uno specialista. Ci sono pazienti che nella loro vita hanno un unico episodio depressivo, spesso collegato a eventi stressanti, mentre la maggior parte alterna periodi di depressione ad altri in cui sta bene. «In questi casi il farmaco andrebbe assunto per nove/dodici mesi dopo il raggiungimento del benessere, per poi ridurlo gradualmente, monitorando la situazione e sapendo che si può assumere nuovamente se necessario», ricorda Pariente: «Solo una minoranza di pazienti, per cui i tentativi di interrompere la terapia non hanno dato buoni risultati, deve continuare ad assumere farmaci per anni senza interruzione». In ogni caso la sospensione della terapia deve essere graduale e sotto controllo medico. Gli Ssri non devono mai essere sospesi bruscamente, ma devono essere ridotti gradualmente per circa 6/8 settimane fino all'interruzione, sotto supervisione

L'IPOTESI

Tutta colpa dell'infiammazione

Potrebbero essere gli antinfiammatori la nuova arma contro la depressione. È presto per dirlo, ma

varie ricerche individuano da tempo una relazione tra infiammazione e i disturbi dell'umore, e la conferma arriva da uno studio recente apparso sull'*American Journal of Psychiatry*: «Abbiamo messo un punto fermo su un interrogativo che ci ponevamo da tempo: oggi possiamo dire che nei soggetti depressi, a parità di altre condizioni, il livello di infiammazione è più elevato», spiega Carmine Pariente del King's College di Londra, tra i principali autori dello studio insieme a Maria Pitharoulis e Cathryn Lewis. Proprio il gran numero di dati esaminati - relativi a 86mila soggetti i cui dati sono raccolti nel data base britannico Biobank - permette di escludere le correlazioni con altri fattori genetici, biologici o sociali. È vero che i pazienti depressi hanno spesso comportamenti che portano a un aumento dell'infiammazione, come scarsa attività fisica o dieta ipercalorica, «ma in questo caso - sottolinea Pariente - l'ampiezza del campione ci ha permesso di tenere conto delle variabili, e far emergere chiaramente il legame tra depressione e infiammazione». Il parametro utilizzato è la

Fumo, infezioni, sovrappeso. I depressi hanno troppa proteina C reattiva nel sangue. E spuntano nuove cure

proteina C reattiva, un biomarcatore di infiammazione quantificabile con un semplice esame del sangue, con valori di soglia molto chiari su cui c'è consenso all'interno della comunità scientifica. Lo studio non individua un rapporto di causa effetto tra infiammazione e disturbi dell'umore, ma altre ricerche mostrano che tra i due fenomeni c'è una relazione bidirezionale, spiega il ricercatore: «Un aumento dell'infiammazione legato a cause biologiche - per esempio, a un'infezione - aumenta il rischio di sviluppare depressione, che a sua volta può causare infiammazione». Gli effetti dell'infiammazione sul nostro cervello - pensiamo al calo di energia e alla tendenza al ritiro sociale, caratteristiche dell'influenza e di altre malattie con una componente infiammatoria - potrebbero nascere da un meccanismo di difesa ancestrale dell'organismo. Dal punto di vista evolutivo, lo scopo potrebbe essere quello di proteggere l'individuo malato, e anche la comunità, limitando la diffusione di infezioni. Oggi però, aggiunge il ricercatore: «Sappiamo che il nostro sistema immunitario risponde allo stesso modo alle infezioni e allo stress cronico, ma anche a quello causato da traumi o maltrattamenti infantili, di cui già conosciamo il collegamento con l'infiammazio-

del medico o dello psichiatra. E, sottolinea ancora Pariente. «Anche se questi farmaci non danno sintomi di astinenza come le benzodiazepine, l'interruzione improvvisa può causare effetti spiacevoli». Tanto che anche il Nice ha recentemente aggiornato le proprie linee guida per segnalare i possibili disturbi legati a una brusca interruzione.

DANNI ALL'AMBIENTE

Senza dimenticare che ogni terapia farmacologica ha un rapporto costi-benefici anche per l'ambiente, nel quale le molecole attive finiscono con l'esser disperse con conseguenze non sempre accettabili. Una ricerca apparsa su *Science* on line mostra che l'esposizione prolungata alla fluoxetina, il capostipite della famiglia di antidepressivi Ssri, oggi assai diffusa nell'ambiente, modificherebbe il comportamento dei pesci. Si è parlato con un po' di esagerazione di "pesci zombie"; in realtà quello che è stato osservato nei pesciolini di acqua dolce oggetto dello studio è un comportamento stereotipato che potrebbe renderli più vulnerabili ai predatori. Ma è un dato che fa riflettere: l'inquinamento da farmaci avviene secondo modalità diverse, come l'espulsione attraverso urine e feci - negli scarichi per gli esseri umani, direttamente nel terreno per gli animali - ma anche lo smaltimento improprio dei farmaci avanzati, senza dimenticare gli scarichi delle industrie farmaceutiche. Uno studio realizzato nel 2018 dall'Istituto Mario Negri rivela che ogni anno Milano scarica nei corsi d'acqua metropolitani 2,5 tonnellate di farmaci, oltre a 1,6 quintali di droghe d'abuso. Il problema maggiore è rappresentato dagli antibiotici, la cui dispersione nell'ambiente contribuisce al fenomeno dell'antibiotico resistenza. Le acque e quindi l'ambiente sono ormai contaminati da farmaci di ogni tipo, compresi gli Ssri. Con effetti non prevedibili su tutte le forme di vita: anche se i sistemi di potabilizzazione sono in grado di abbattere gli inquinanti rendendo sicura l'acqua potabile, è difficile misurare gli effetti a lungo termine delle minime tracce di sostanze che restano in circolazione.

Funzionano bene su circa i due terzi delle persone curate. E gli effetti collaterali si manifestano subito

ITALIANI IMPASTICCATI

Il 30/50% dei pazienti è seguito da un terapeuta

223 giorni

La durata media di terapia

50%

dei pazienti è trattato per meno di sei mesi

1 su 5

riceve una sola prescrizione l'anno

Sul mercato

90% Farmaci a brevetto scaduto (oltre la metà di questi sono farmaci equivalenti)

10% Farmaci con brevetto