

FARMACI DEI DISORDINI AFFETTIVI O ANTIDEPRESSIVI



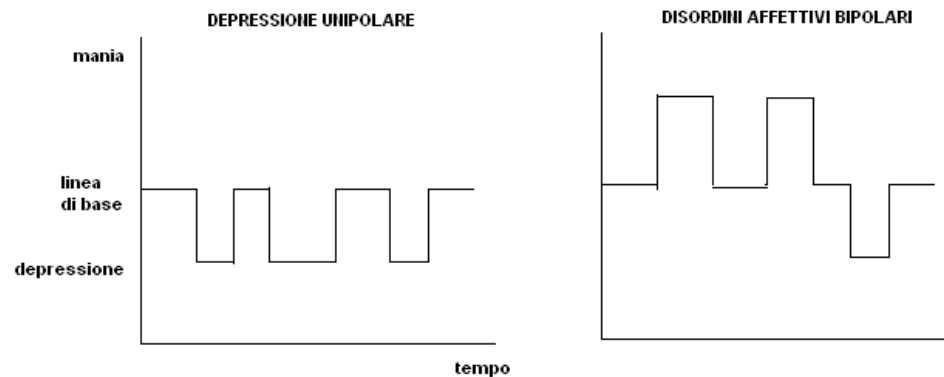
“Non puoi somministrare nulla a uno spirito ammalato? Non puoi strappare dalla memoria un dolore che vi ha messo le radici, cancellare le angosce scritte nel cervello, e, con qualche benefico antidoto, liberare il petto di quell’ingombro pericoloso che le grava il cuore?”.

William Shakespeare

Sulla soglia dell'eternità di
Vincent van Gogh

Classificazione della depressione

- Depressione unipolare (o maggiore)
- Distimia
- Disordini affettivi bipolari (maniaco-depressivi)



Eziologia della depressione (teoria monoaminergica) (Schildkraut 1965)

I Mediatori chimici coinvolti nella depressione

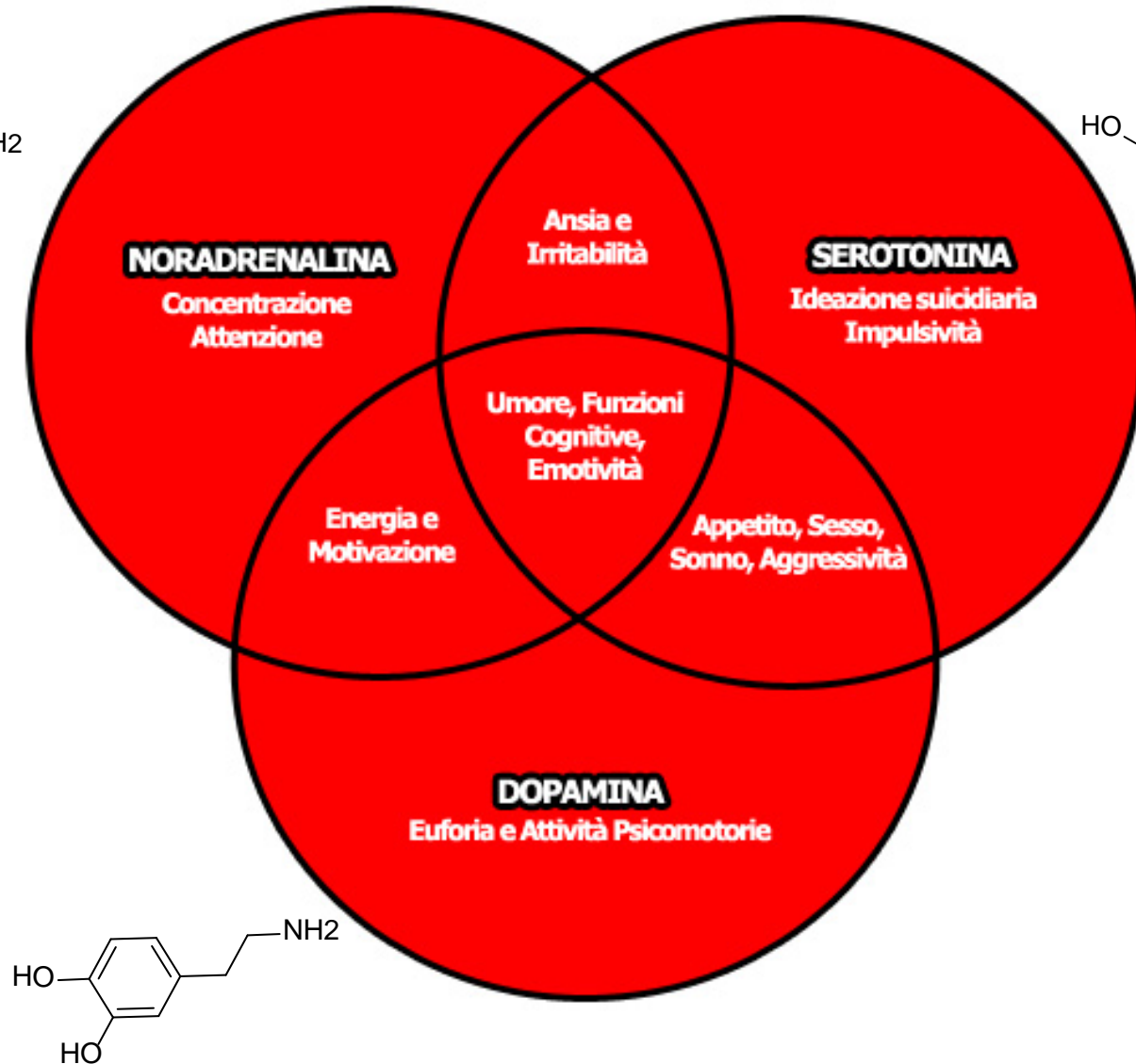
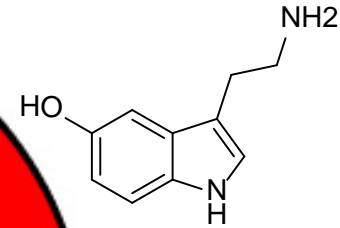
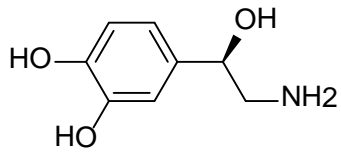
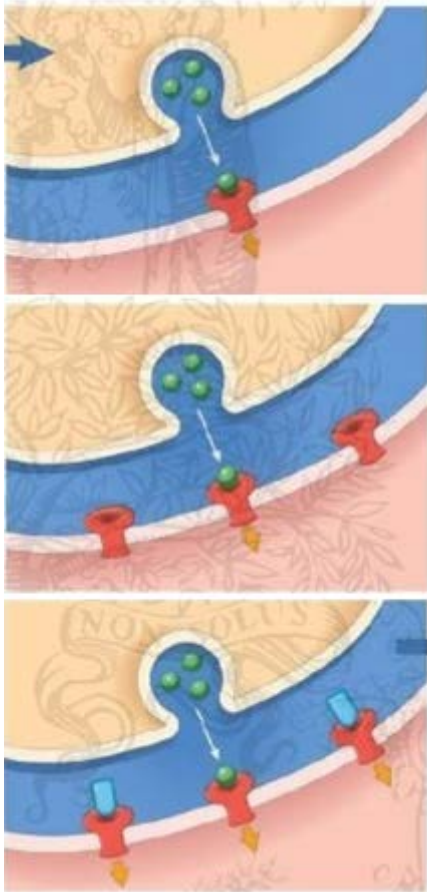


Tabella 38.1 Evidenze farmacologiche a sostegno della teoria monoaminergica della depressione

Farmaco	Effetto principale	Effetto nei pazienti depressi
Antidepressivi triciclici	Bloccano la captazione di NA e di 5-HT	Umore ↑
Inibitori delle MAO	Aumentano l'accumulo di NA e di 5-HT	Umore ↑
Reserpina	Inibisce l'accumulo di NA e di 5-HT	Umore ↓
α -Metiltirosina	Inibisce la sintesi di NA	Umore ↓ Calmante per soggetti maniacali
Metildopa	Inibisce la sintesi di NA	Umore ↓
Terapia elettroconvulsiva	? Aumenta le risposte del SNC a NA e a 5-HT	Umore ↑
Triptofano (5-idrossitriptofano)	Aumenta la sintesi di 5-HT	Umore? ↑ in alcuni studi

MAO = monoaminoossidasi; NA = noradrenalina; 5-HT = 5-idrossitriptamina.

Ipotesi della sensibilità recettoriale



↓ Noradrenalina e Serotonina



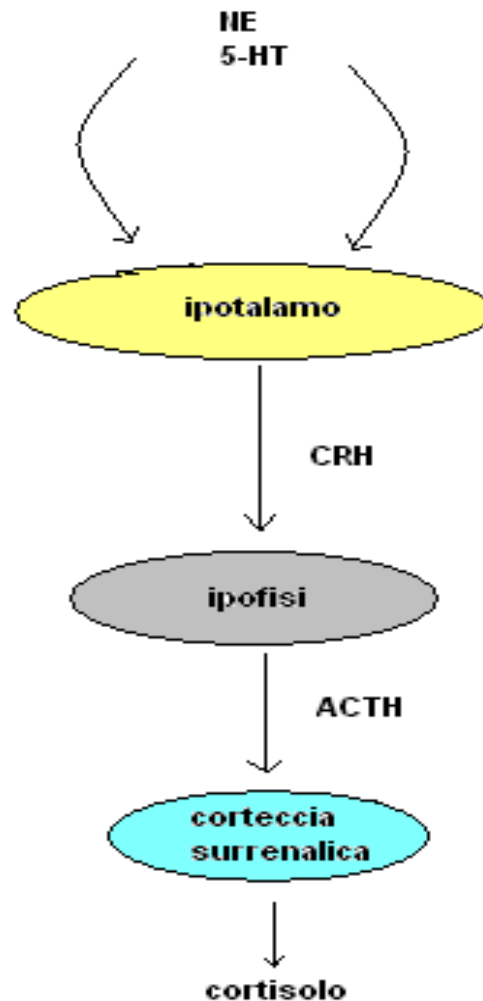
Upregulation e **ipersensibilità** recettoriale



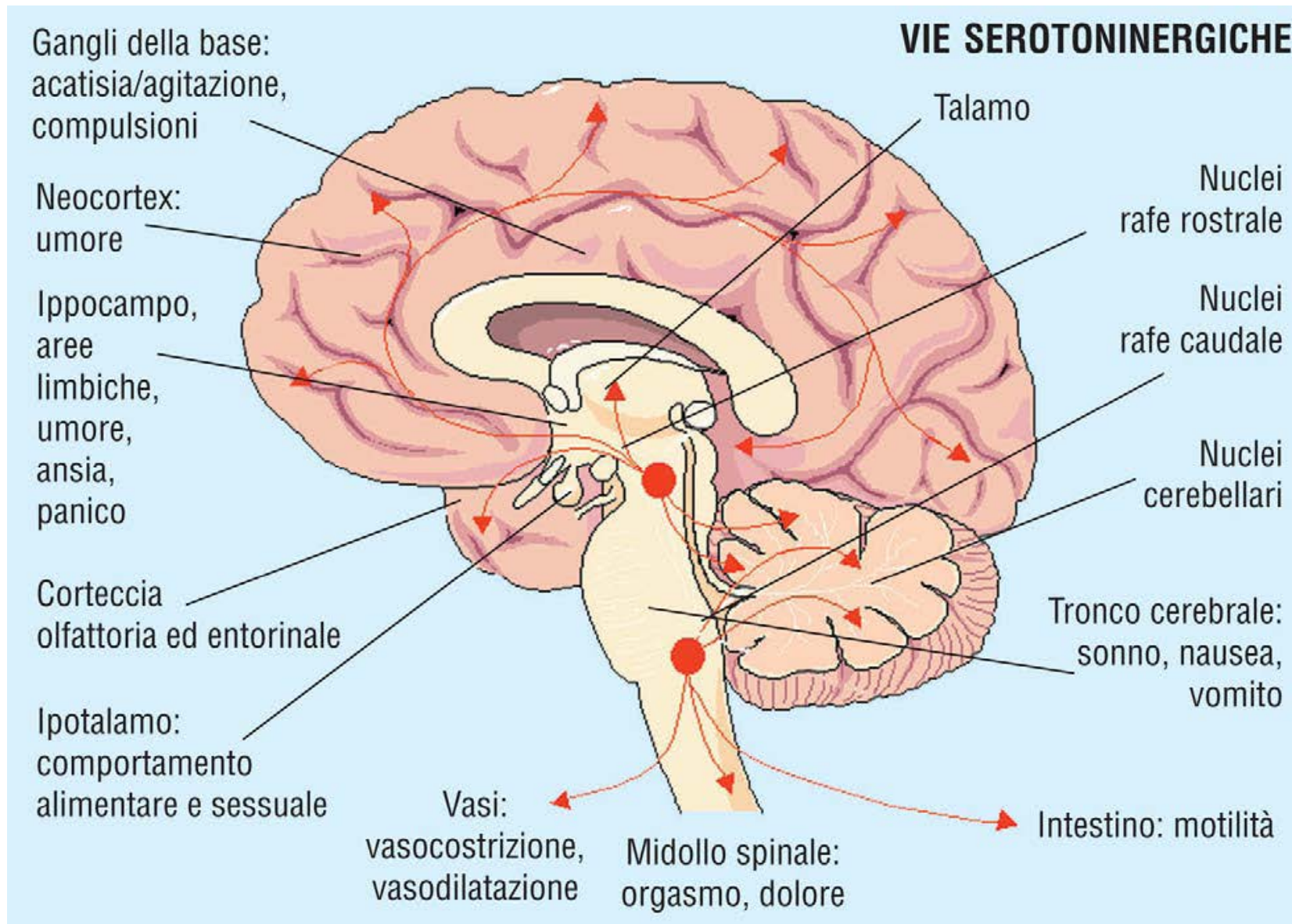
Downregulation recettoriale per mancanza di neurotrasmettitore

Studi neuroendocrini

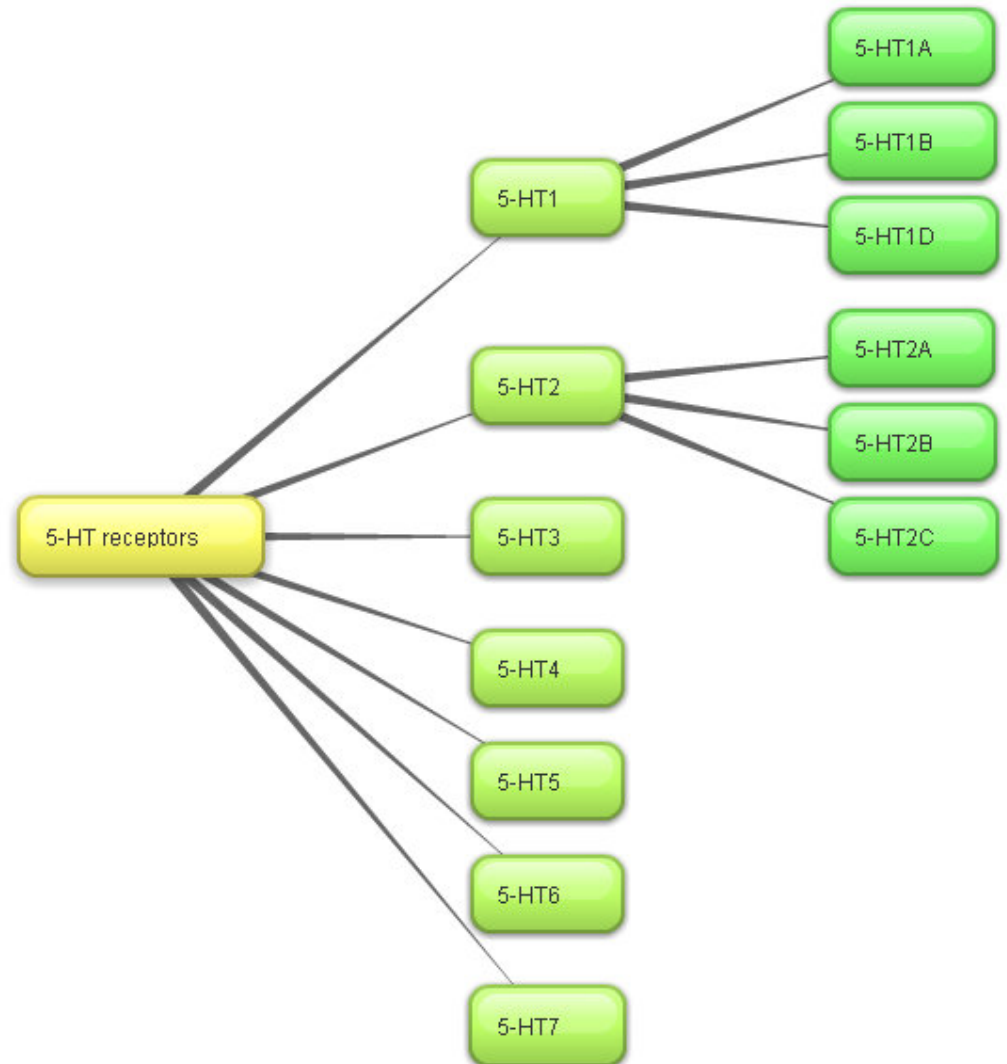
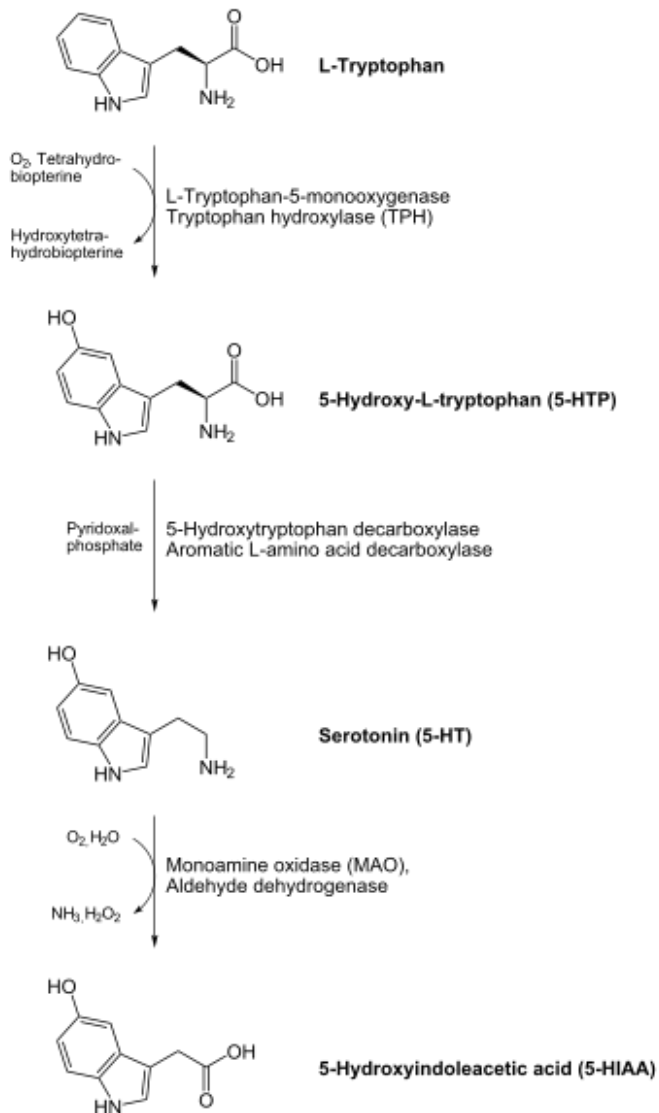
Test di soppressione da desametasone per la diagnosi della depressione



VIA SEROTONINERGICA



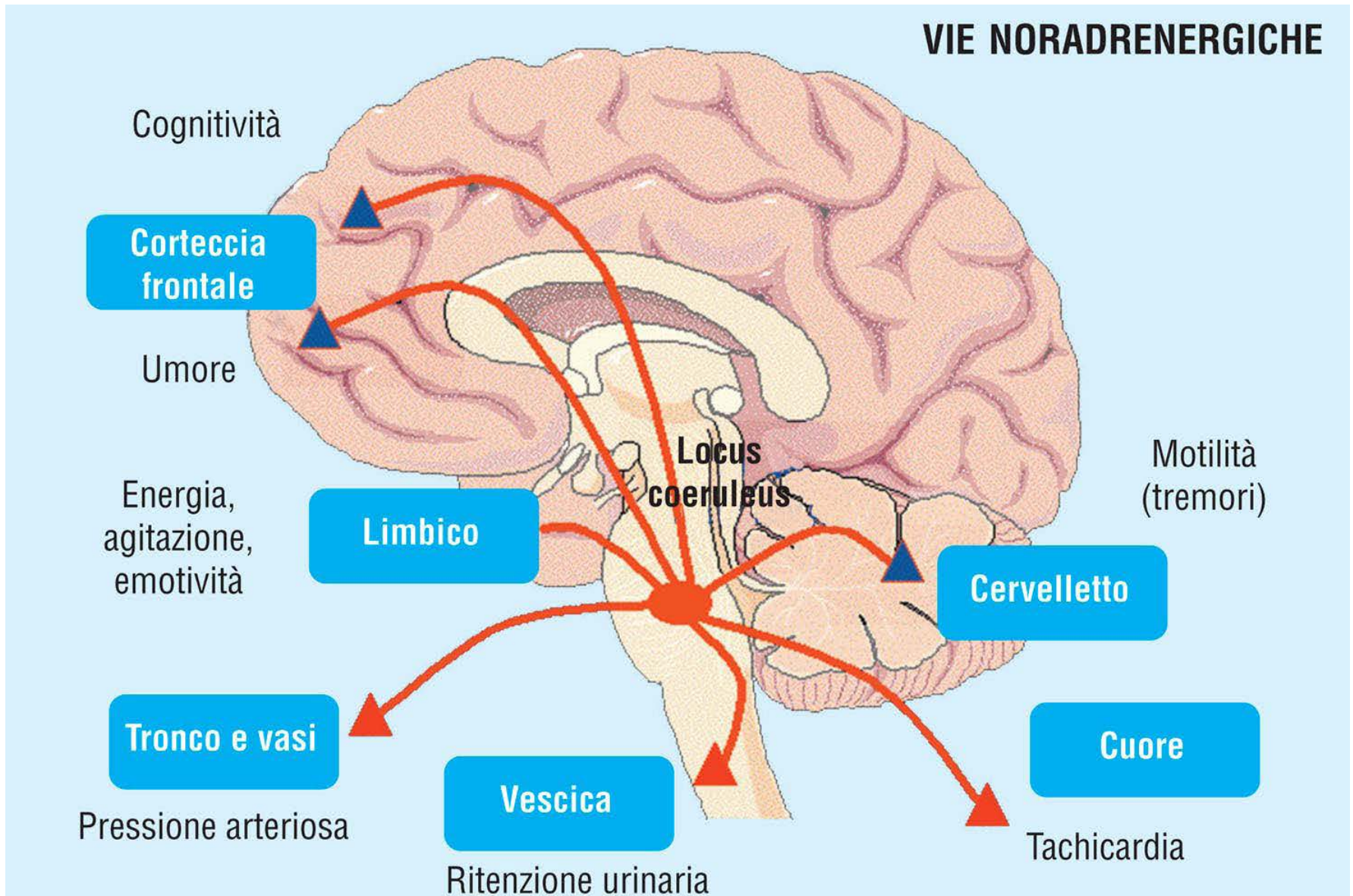
VIA SEROTONINERGICA



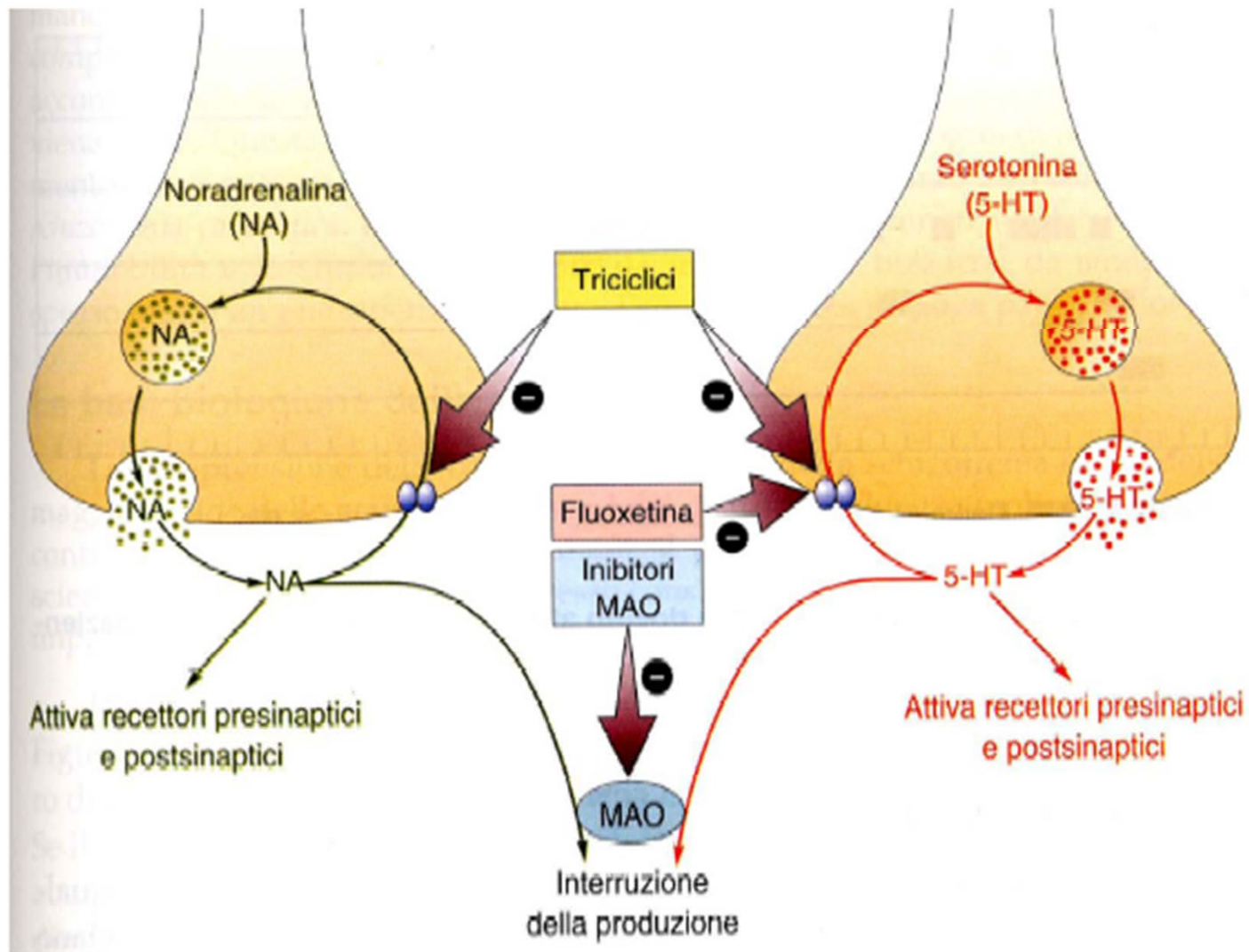
Principali caratteristiche e funzioni dei recettori serotoninergici

RECETTORE	LOCALIZZAZIONE	RUOLO FISIO- PATOLOGICO	FARMACI	
5-HT1A	SNC, terminazioni nervose, plesso mesenterico	Modula i processi psichici. La stimolazione determina vasocostrizione dei vasi di calibro maggiore e blocca il rilascio di molecole vasoattive.	Agonisti 5-HT1A (es. <u>buspirone</u>) → trattamento dell'ansia SSRI (per es. <u>fluoxetina</u>) → trattamento di ansia e depressione 5-OH-triptofano aumenta la sintesi → trattamento depressione <u>Anti MAO-A</u> (es. <u>moclobemide</u>) riduce il catabolismo → trattamento depressione Agonisti 5-HT1D (es. <u>sumatriptan</u>) → trattamento emicrania	
5-HT1B	SNC, vasi, sinapsi sistema autonomo			
5-HT1D	SNC, muscolatura vasale			
5-HT1E	SNC			
5-HT1F	SNC, midollo spinale, utero, mesenterici,			
5-HT2A	SNC, midollo spinale, sistema gastrointestinale, muscolatura vasale, muscolatura bronchiale, piastrine, endoteli	Modula processi psichici. Vasocostrizione e aumento dell'aggregabilità piastrinica	Antagonisti 5-HT2 (es. <u>ketanserina</u>) → trattamento ipertensione Agonisti 5-HT2 (es. LSD) sono allucinogeni	
5-HT2B	sistema gastrointestinale, muscolatura vasale, endoteli			
5-HT2C	SNC, midollo spinale, sistema gastrointestinale, corioide, endotelio			
5-HT3	Associato a canale ionico Na ⁺ K ⁺	SNC, sistema simpatico, mescolatura esofagea, vasi	Determina un aumento della motilità intestinale. Gli antagonisti vengono usati come antiemetici e antinausea	Antagonisti 5-HT3 (es. <u>ondansetron</u>)
5-HT4	SNC, bulbo olfattorio, intestino	Modula processi psichici, stimola la peristalsi coordinata	Agonisti del recettore 5 – HT4 (es. <u>metoclopramide</u>). Coordina l'attività peristaltica → trattamento antiemetico	
5-HT5A	SNC, midollo spinale			
5-HT5B	SNC, midollo spinale, bulbo olfattorio			
5-HT6	SNC			
5-HT7	SNC, sistema simpatico, vasi, intestino			
	Accoppiati a proteine G inibitorie; determinano ↓ cAMP			
	Accoppiati a proteine Gq/G11; determinano ↑ idrolisi fosfolipasi e ↑ Ca ⁺⁺			

VIA NORADRENERGICA



Trattamento della depressione



Trattamento Farmacologico

- **Inibitori della captazione delle monoamine**
 - antidepressivi triciclici (TCA)
 - 5-HT e NA non selettivi (NSRI)
 - NA-selettivi (SNRI)
 - inibitori selettivi della ricaptazione della 5-HT (SSRI)
 - inibitori non selettivi II^a generazione (NSRI)
- **Inibitori delle MAO**
 - Irreversibili
 - non-selettivi (I^a generazione)
 - MAO_A selettivi (II^a generazione)
 - Reversibili – MAO_A selettivi (RIMA) (III^a generazione)
- **Miscellanea**

Struttura dei trasportatori del reuptake delle monoamine

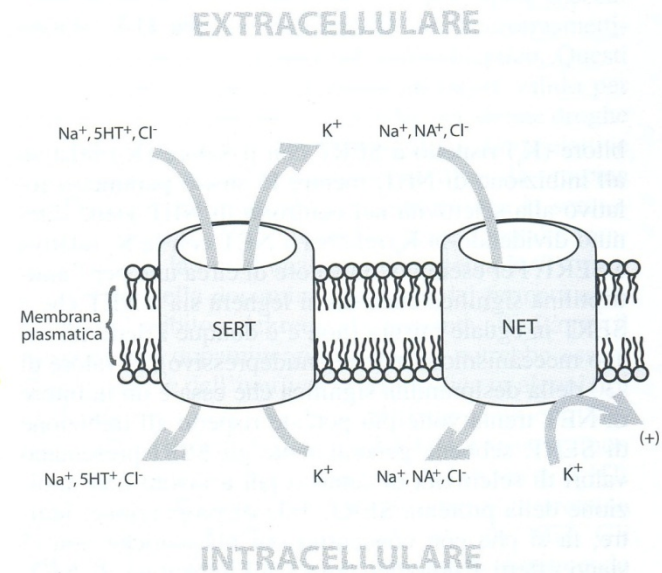
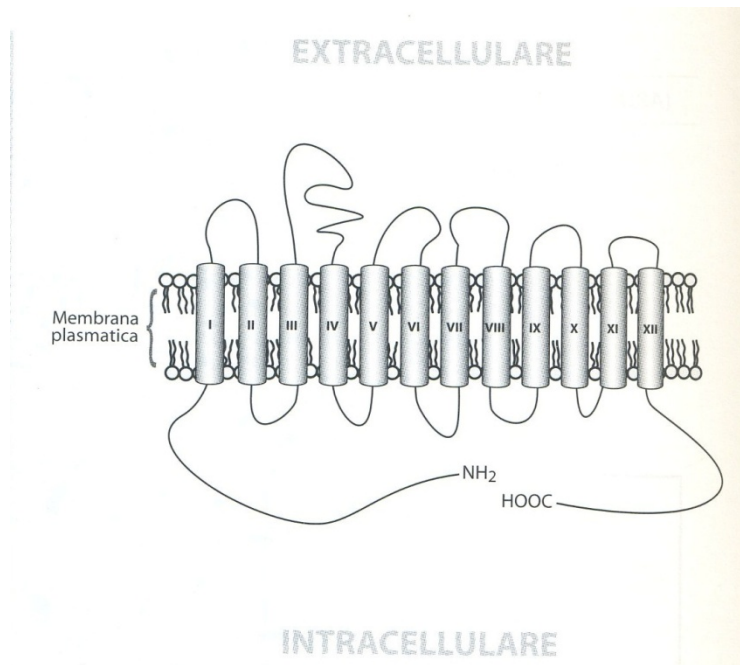


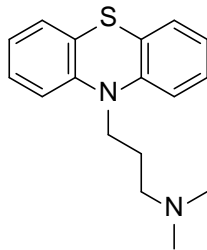
Fig. 21.5. Modello strutturale di NET e SERT e meccanismo di reuptake di NA e 5-HT accoppiato agli ioni. Il reuptake di 5-HT dipende dal cotrasporto di Na^+ e Cl^- e dal controtrasporto di K^+ . Il reuptake di NA dipende dal cotrasporto di Na^+ e Cl^- e dalla sola stimolazione operata dal K^+ intracellulare, senza un suo efflusso.

TM1-TM3
TM8-TM12

Antidepressivi triciclici (TCA)

- Scoperti casualmente durante lo studio di nuovi farmaci antipsicotici.
- Possiedono una struttura triciclica simile a quella delle fenotiazine, ma non hanno azioni antipsicotiche

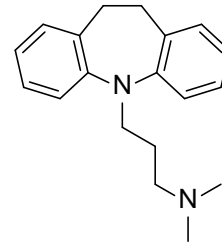
Fenotiazine



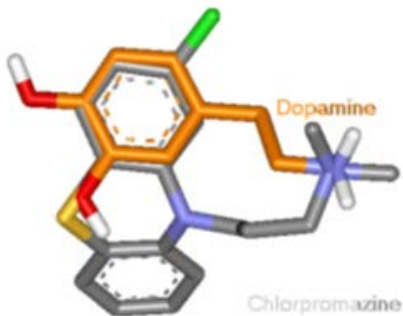
Promazina



TCA

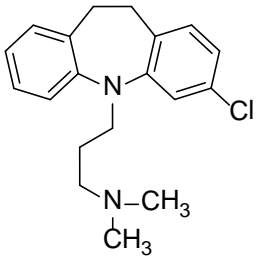


Imipramina

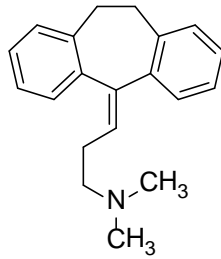


Antidepressivi triciclici (TCA)

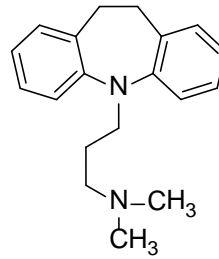
Inibitori del reuptake non selettivi



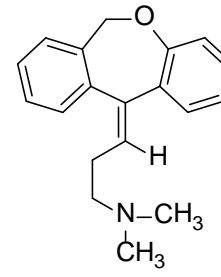
Clomipramina



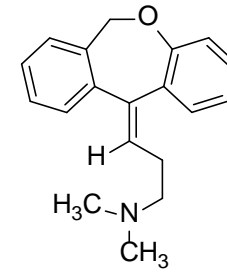
Amitriptilina



Imipramina



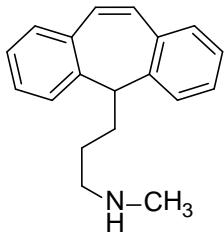
Isomero E
(forma più attiva su NET)



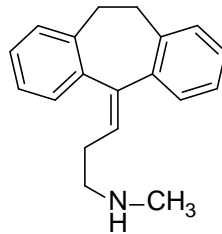
Isomero Z
(forma più attiva su SERT)

Doxepina

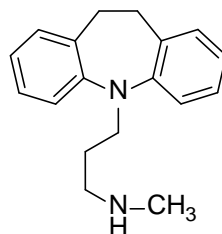
Inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina (SNRI)



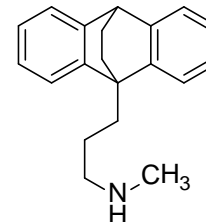
Protriptilina



Nortriptilina



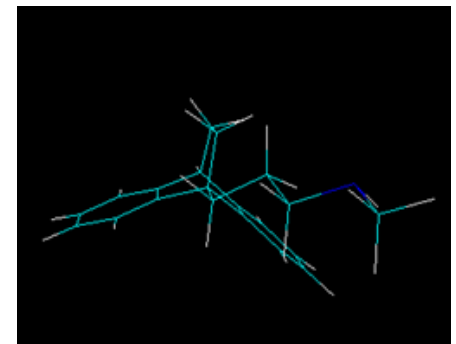
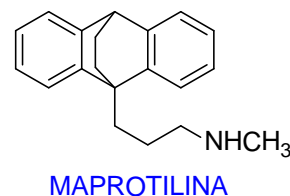
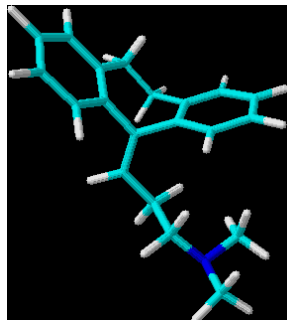
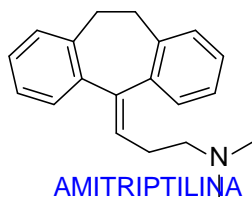
Desipramina



Maprotilina

Studi SAR sui TCA

- Sistema anellare 6,7,6 con i due anelli aromatici congiunti da un ponte a due atomi di carbonio
- La catena laterale basica deve essere costituita da 3 atomi di carbonio, saturi o insaturi, e termina con un gruppo amminico secondario o terziario
- L'ammina primaria (NH_2) ha attività simile all'ammina terziaria (NMe_2), mentre l'ammina secondaria (NHMe) è più potente
- La sostituzione del gruppo (NMe_2) con gruppi alchilici più ingombranti provoca l'annullamento dell'attività
- La sostituzione degli anelli aromatici generalmente diminuisce l'attività (eccezione: Clomipramina)
- **È essenziale, per l'attività antidepressiva, che i due nuclei aromatici non siano coplanari, ma affacciati uno all'altro:**
> è lo scostamento dell'angolo diedro da 180° > è l'attività



Metaboliti dei TCA e loro profilo di selettività

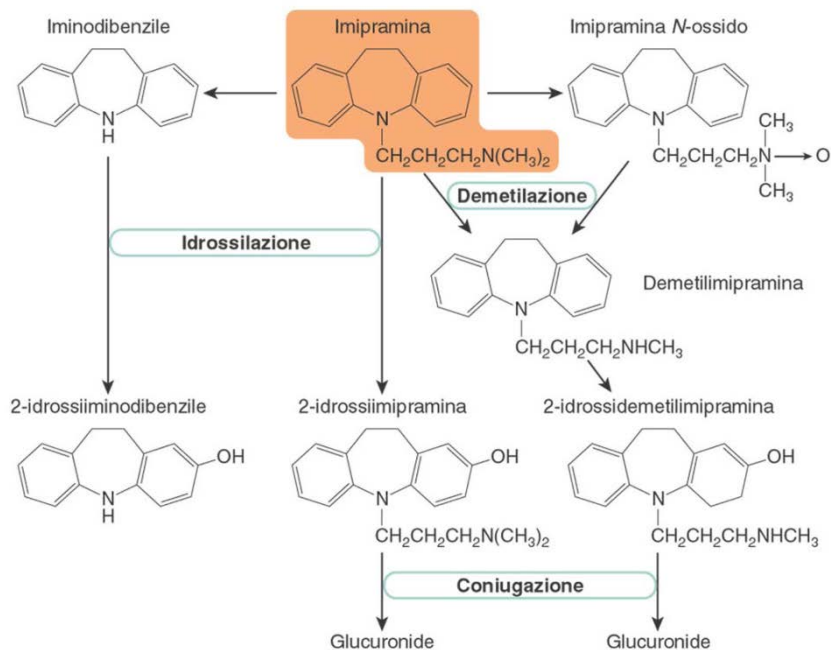
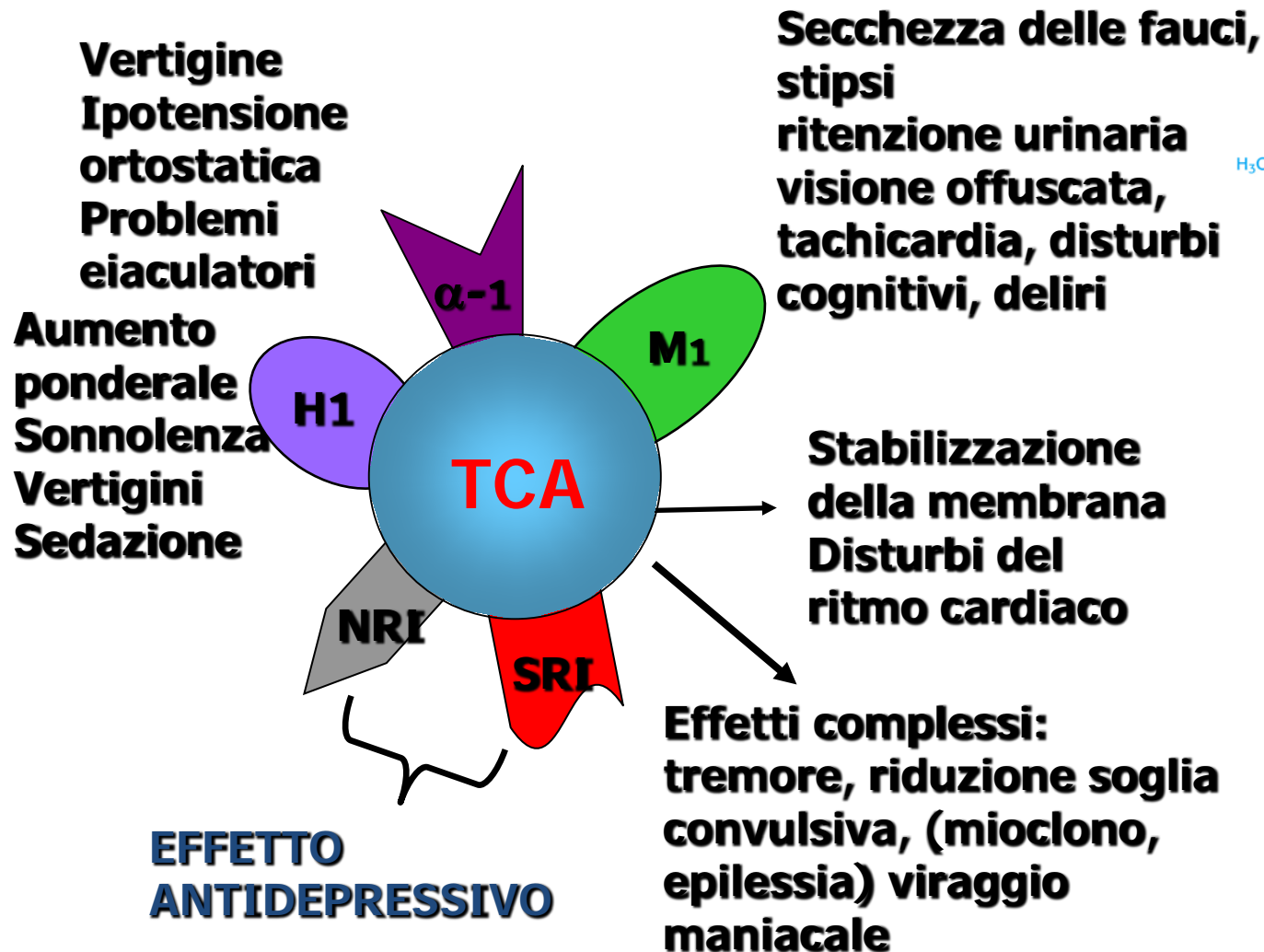


Tabella 38.3 Inibizione della captazione di NA e di 5-HT da parte degli antidepressivi triciclici e loro metaboliti

Farmaco/metabolita	Captazione di NA	Captazione di 5-HT
Imipramina	+++	++
Desipramina (DMI)	++++	+
Idrossi-DMI	+++	-
Clomipramina (CMI)	++	+++
Demetil-CMI	+++	+
Amitriptilina (AMI)	++	++
Nortriptilina (demetil-AMI)	+++	++
Idrossinortriptilina	++	++

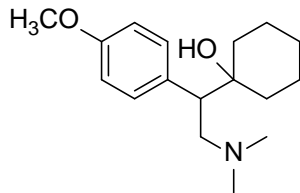
NA = noradrenalina; 5-HT = 5-idrossitriptamina.

EFFETTI COLLATERALI

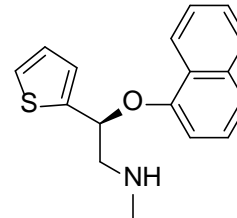


Antidepressivi non triciclici

- Inibitori del reuptake di Serotonina e Noradrenalina(NSRI)

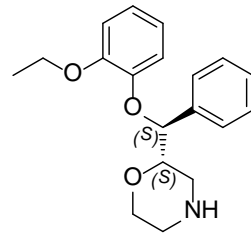


VENLAFAXINA
(Efaxor)



S(+)-DULOXETINA
(Cymbalta)

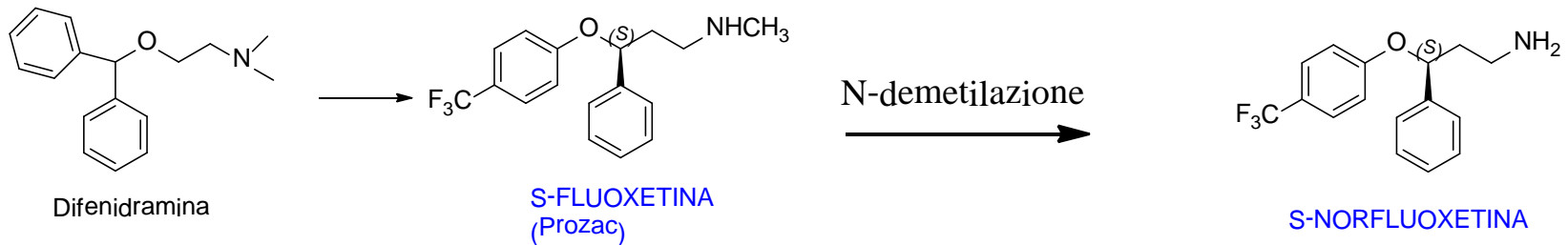
- Affinità preponderante per SERT e debole per NET
 - O-desmetilvenlafaxina è il suo metabolita attivo
 - Sintetizzata a partire dalla fluoxetina (Lilly)
 - Selettività 5 volte maggiore per SERT
 - Inibitore CYP 2D6
- Inibitore selettivo del reuptake di Noradrenalina(SNRI)



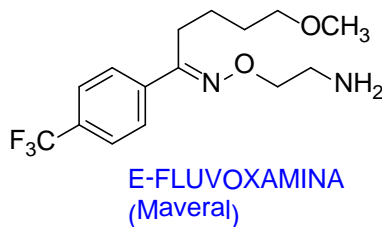
S,S-REBOXETINA

- Commercializzata come racemo
- S,S ha una potenza di inibizione doppia rispetto all' R,R

Inibitori selettivi della ricaptazione del 5-HT (SSRI)

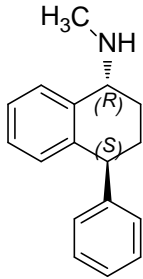


- Commercializzata come miscela racemica (R/S)
- Enantiomero S 100 volte più selettivo
- Enantiomero R 80 volte più potente
- Fondamentale la monosostituzione in posizione 4 sull'anello fenossilico con elettronattrattori > lipofilia e passaggio BEE
- Analoghi semirigidi conservano la selettività ma non l'affinità

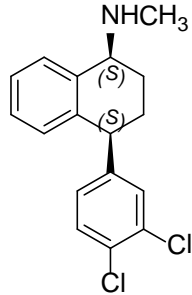


- Isomero E di un'ossima
- Fondamentale la sostituzione in posizione 4 del fenile
- Soggetta a fotoisomerizzazione

Inibitori selettivi della ricaptazione del 5-HT (SSRI)

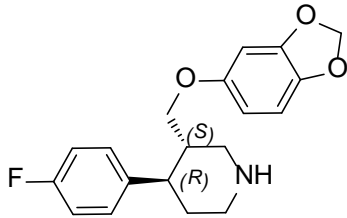


TAMETRALINA (Pfizer)
(inibitore ricaptazione NA e DA)



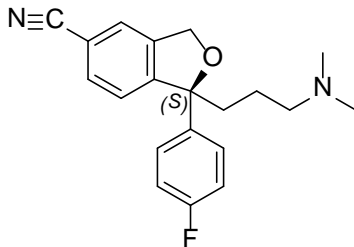
SERTRALINA
(Zoloft)

- Solo il diastereoisomero S,S è commercializzato



PAROXETINA (3S-4R)
(Seroxat)

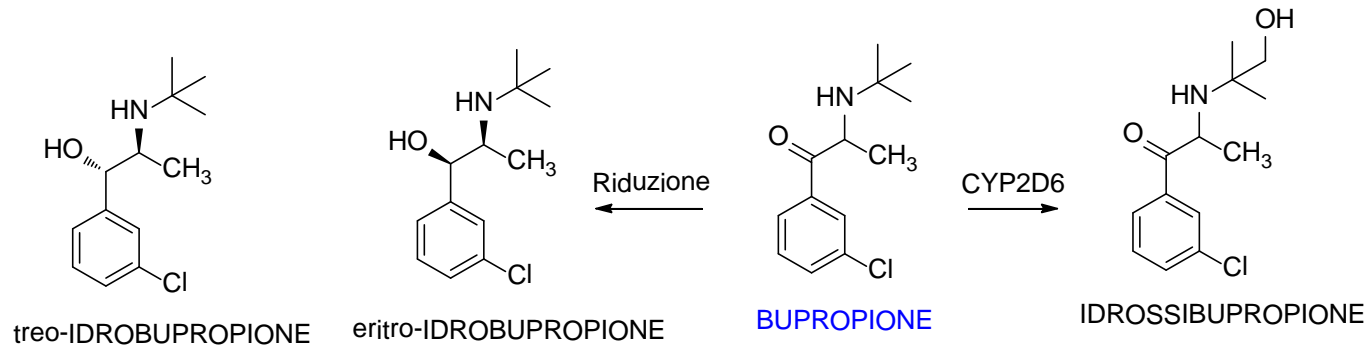
- Commercializzata come (3S,4R)
- L'inserimento di un metile sull'N diminuisce l'affinità su SERT
- La sostituzione del Cl con H,CH₃ riduce l'affinità
- L'inserimento di sostituenti in orto sugli anelli aromatici riduce l'affinità



S-CITALOPRAM

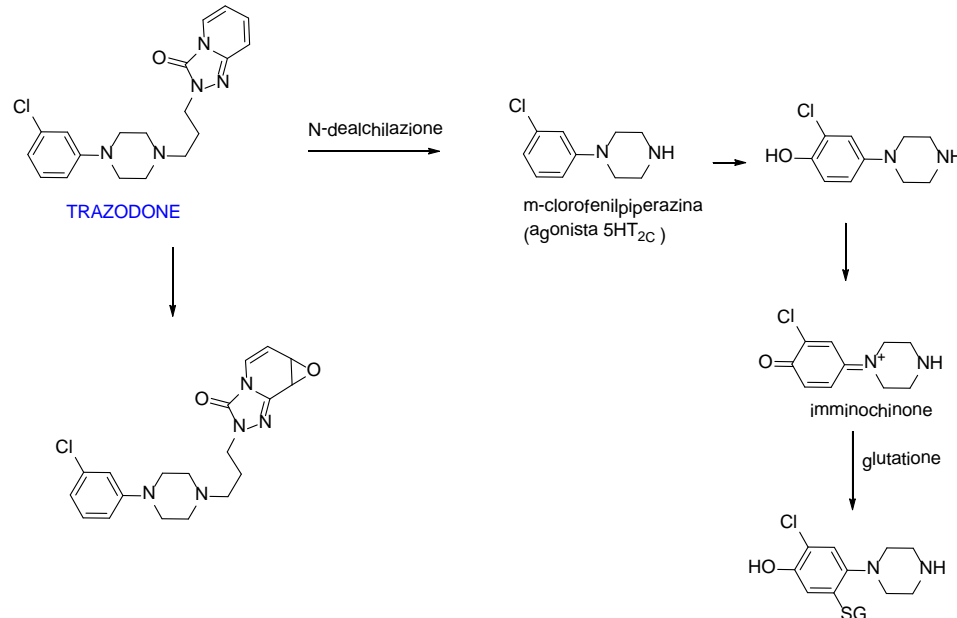
- L'isomero S è attivo ed è un potente inibitore di SERT
- La sostituzione con un isobenzotiofene genera un inibitore di NET(talsupram)

- Inibitori del reuptake di Dopamina e Noradrenalina(NSRI)

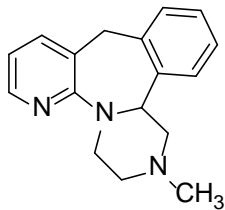


- Inibitori del reuptake/antagonisti della Serotonina(SARI)

- Antagonista dei recettori 5-HT_{2A}
- Agonista parziale 5-HT_{1A}
- Inibitore reuptake 5-HT



Antidepressivi serotonergici e noradrenergici specifici (NaSSA)

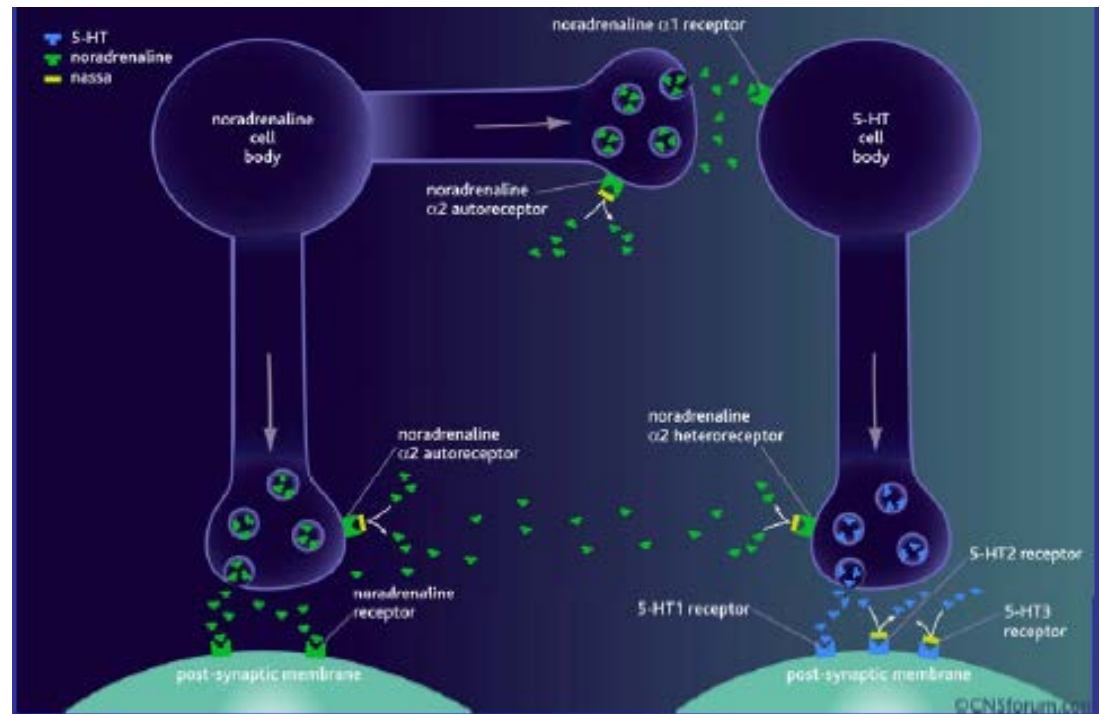


MIRTAZAPINA

- Blocco recettori presinaptici α_2 -adrenergici
- Antagonista dei recettori 5-HT₂ e 5-HT₃

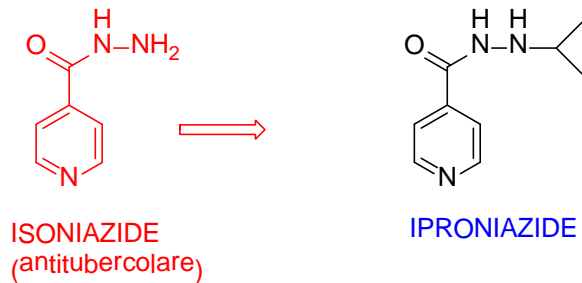
EFFETTI COLLATERALI:

- Lieve attività anticolinergica
- Effetti sedativi(antagonismo H₁)
- Ipotensione ortostatica(antagonismo α_1)



Inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO)

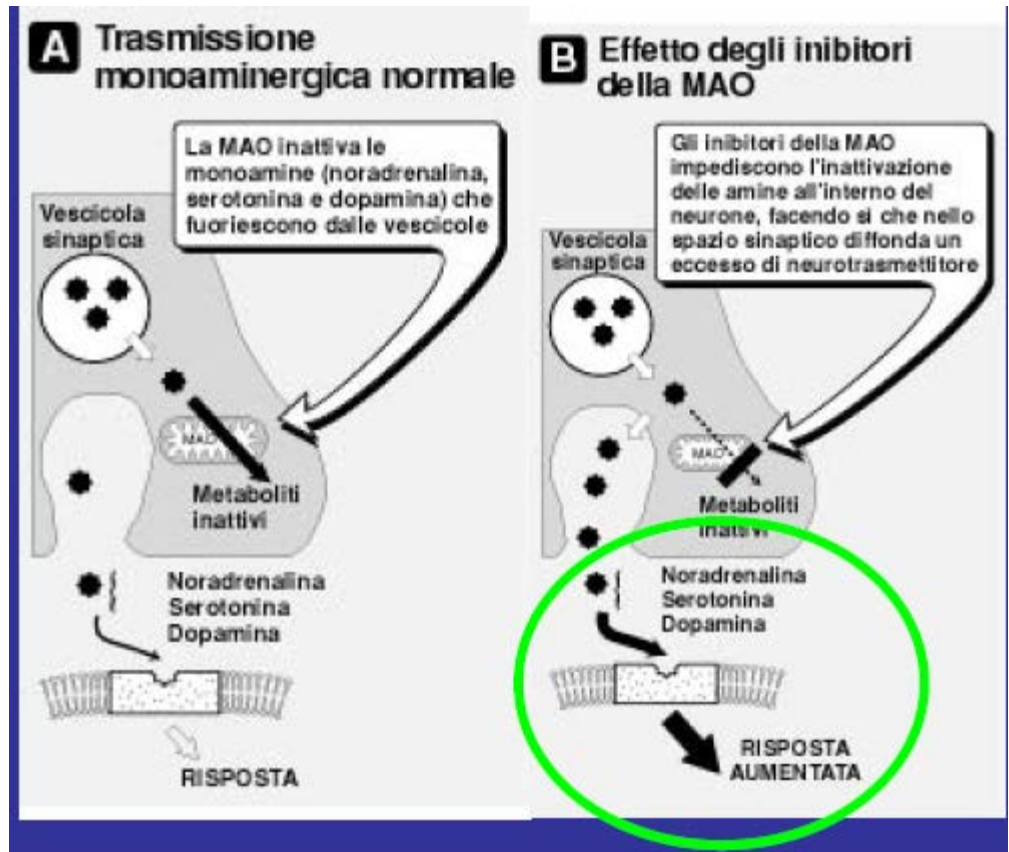
- Nel 1951 si osservò che l'iproniazide, un derivato dell'isoniazide, usata per il trattamento della tubercolosi, provocava effetti positivi sul tono dell'umore
- Nel 1952, Zeller e collaboratori dimostrarono che l'iproniazide a differenza dell'isoniazide, era in grado di inibire gli enzimi MAO



Monoaminoossidasi(MAO)

Le monoaminoossidasi (MAO) sono enzimi mitocondriali deputati al metabolismo ossidativo delle catecolamine o mono-amine.

Gli I-MAO si legano covalentemente alle MAO causando una inibizione non-competitiva e di lunga durata



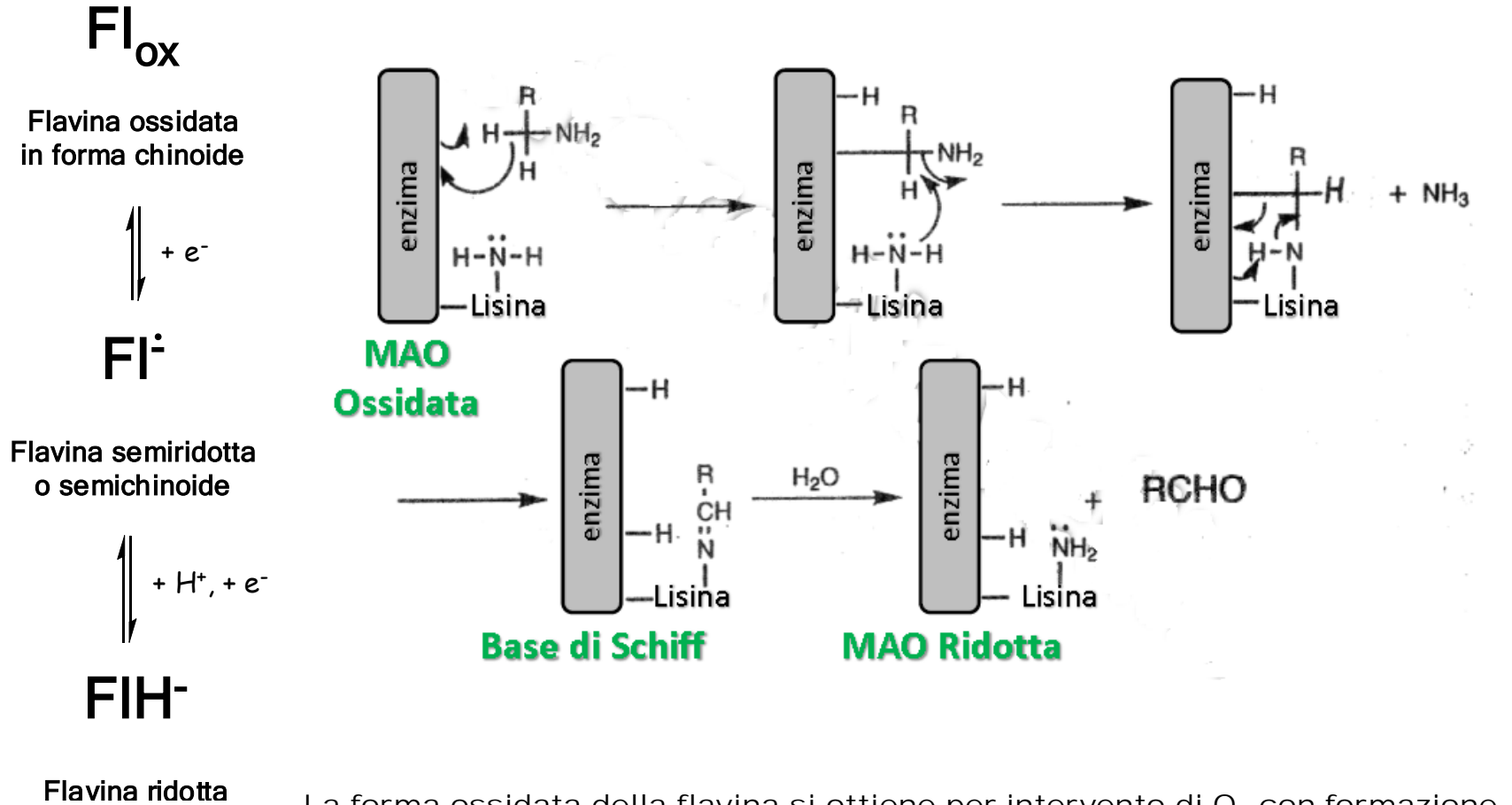
L'effetto dell'inibizione dura per molti giorni dopo l'interruzione del trattamento: necessità di ri-sintetizzare nuovo enzima MAO e ripristinare il normale metabolismo delle amine

Monoaminoossidasi(MAO)

- MAO A:particolarmente espresse nel cervello, agiscono preferenzialmente sulla 5-HT e NA
- MAO B:sono espresse anche a livello periferico, degradano la dopamina

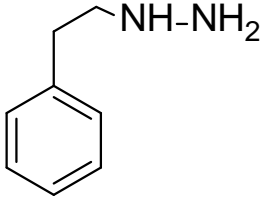
La Tiramina, l'adrenalina,la noradrenalina e la dopamina vengono metabolizzate da entrambe le isoforme enzimatiche.

Meccanismo d'azione delle MAO



La forma ossidata della flavina si ottiene per intervento di O₂ con formazione di H₂O₂

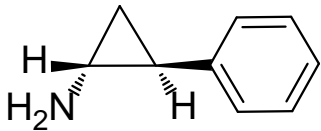
INIBITORI DELLE MAO



FENELZINA

(MAO irreversibile, non selettivo)

- L'inibizione compare dopo 5-10 giorni e l'effetto persiste oltre 2 settimane dalla fine della terapia
- Viene N-acetilata (rischio per acetilatori lenti) o trasformata in acido fenilacetico e acido para-idrossifenilacetico



TRANILCIPROMINA

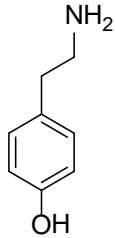
(MAO irreversibile, non selettivo)

- Progettato per essere un analogo ciclico dell'amfetamina
- Insorgenza d'azione più breve rispetto alla fenelzina
- Viene N-acetilata o idrossilata sull'anello aromatico

EFFETTI COLLATERALI DEGLI IMAO

- Ipotensione ortostatica
- Aumento del peso corporeo
- Effetti atropino-simili: *secchezza delle fauci, offuscamento della vista, ritenzione urinaria, irrequietezza*
- Eccessiva stimolazione del sistema nervoso centrale: *tremore, eccitamento, insonnia e nel caso di sovradosaggio convulsioni*
- Gravi interazioni farmacologiche e alimentari

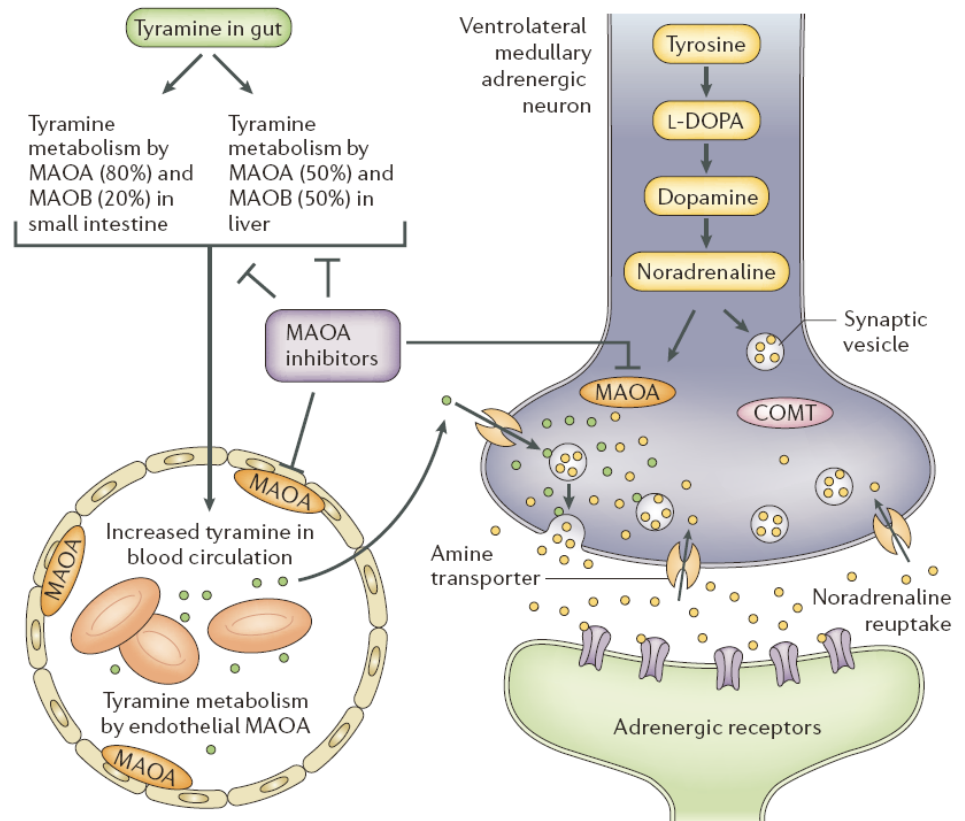
INTERAZIONE CON COMPONENTI DELLA DIETA



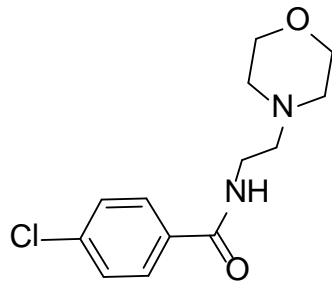
Cheese reaction: crisi ipertensiva che può dare origine ad una grave cefalea pulsante e occasionalmente a emorragia intracranica.



Potenziamento dell'azione della tiramina, amina simpatico mimetica derivata dalla fermentazione di molti cibi.



COME EVITARE GLI EFFETTI IPERTENSIVI?



MOCLOBEMIDE

(RIMA=inibitore selettivo e reversibile)

- Inibisce preferenzialmente le MAO A (80%)
- Non impedisce il metabolismo della tiramina
- Sottoposto ad una complessa metabolizzazione

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI

Associazioni con TCA o SSRI

- **Sindrome serotoninergica:** *agitazione, tremore, sudorazione, contrazioni muscolari, disturbi gastrointestinali, e in caso di grave intossicazione convulsioni e coma*

Associazioni con simpatico mimetici indiretti (quali prodotti da banco per raffreddore)

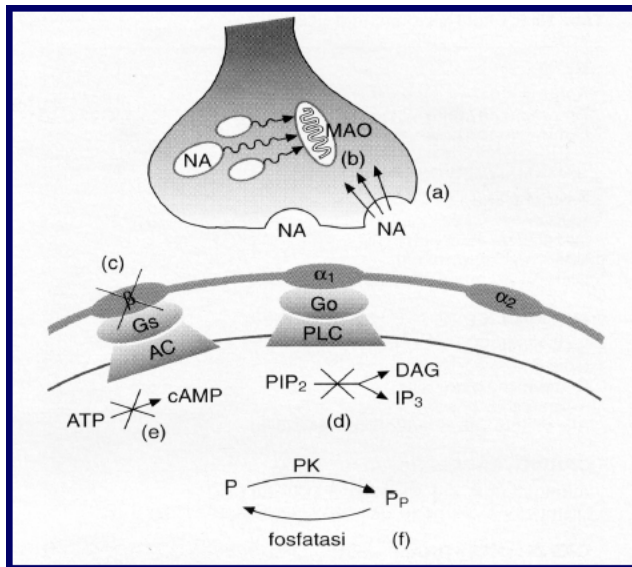
- Gravi crisi ipertensive

LITIO

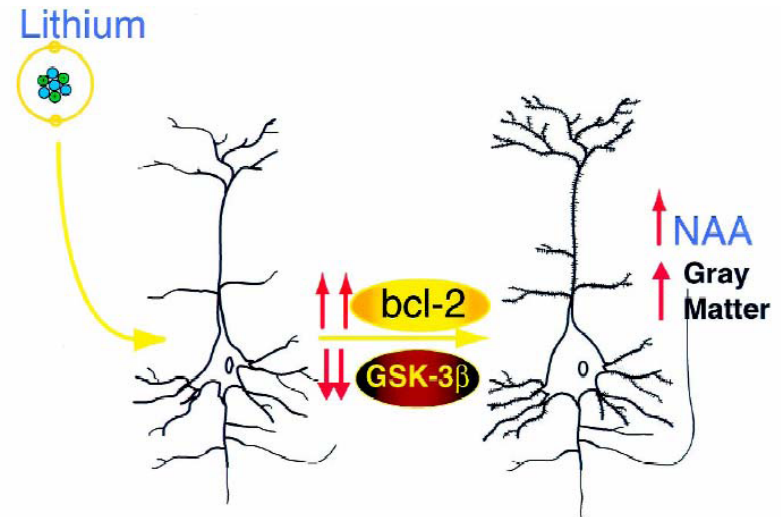
Catione monovalente appartenente al gruppo dei metalli alcalini
Utilizzato in terapia sotto forma di **litio carbonato Li_2CO_3**

Effetti modulatori sulla trasduzione del segnale

- Aumenta la ricaptazione di 5-HT e NA nei sinaptosomi
- Riduce il rilascio di NA dalle vescicole sinaptiche
- Inibisce la produzione di cAMP
- Inibizione della via dei fosfatidil inositoli



Effetti neuroprotettivi



- Inibisce la glicogeno-sintasi-kinasi3 (GSK3), una chinasi i cui substrati regolano la funzionalità neuronale
- Aumenta l'espressione di bcl-2
- Diminuisce l'espressione di p53

12x happy Increase Serotonin

Dave Sommers

By: authenticdiscovery.com.au



Banana
boosts serotonin



Spend time
in nature



Leafy Greens
boost Energy



Walnuts - Omega 3
brain nutrients



Smiling releases
happy hormones



Epson Salt
Calming



Oats
Eases Depression



Cayenne Peppers
Relieves Depression



Water Hydration
More Energy less stress



Green Smoothie
Energy boost, zap!



Almonds
Brain Food-Magnesium



Walking- clears mind
boosts serotonin