

La depressione e gli antidepressivi

1. La depressione in medicina generale (v. <i>BIF</i> 2001;1:8-13)	Si mette in luce il ruolo del medico di base, al quale è sempre più richiesto di assumere una parte da protagonista nel controllo di forme di psicopatologia nei pazienti.
2. La farmacologia degli antidepressivi (v. <i>BIF</i> 2001; 2:56-61)	Gli antidepressivi vengono proposti secondo una suddivisione per classi e per singoli principi attivi, e vengono esaminati in base alle prove cliniche di efficacia e tossicità esistenti, al fine di garantirne un uso razionale da parte dei professionisti sanitari.
3. Linee-guida per la scelta dei farmaci antidepressivi	Viene trattato l'uso clinico degli antidepressivi alla luce delle più recenti linee-guida internazionali.
4. Impiego degli antidepressivi al di fuori della depressione	Si forniscono indicazioni terapeutiche aggiuntive degli antidepressivi, il cui impiego non si limita alla cura della depressione.

3. Linee-guida per la scelta dei farmaci antidepressivi Trattamento dell'episodio depressivo maggiore e della distimia

Il testo che segue è largamente basato sulla rilettura delle più recenti linee-guida disponibili nella letteratura più accreditata del settore d'interesse. Si adotta in questo senso una linea assolutamente coerente con la strategia del BIF, che si muove nella logica generale della Evidence Based Medicine, e considera fonti autorevoli ed affidabili dei testi di "consenso" prodotti e adottati da società scientifiche.

In questo contesto sono necessarie tuttavia alcune precisazioni particolarmente importanti:

- per motivazioni di vario genere, l'area della psichiatria è tra quelle meno "consolidate" per quanto riguarda l'affidabilità e la coerenza interna delle "evidenze controllate";
- la bassa qualità metodologica dei trial (basta ricordare la scarsissima rappresentatività e numerosità delle popolazioni reclutate, e la durata delle osservazioni) e la difficile comprensibilità dei criteri diagnostico-valutativi (che hanno subito modificazioni importanti lungo gli anni, e che sono applicati/applicabili in modo differente nelle diverse culture ed organizzazioni sanitarie) giocano un ruolo determinante in questa direzione;
- i testi di riferimento che qui si riportano riflettono bene (al di là delle buone sintesi che offrono su ciò che è noto) le ambiguità importanti tuttora esistenti;
- la proposta di questo "stato dell'arte", proprio per la sua parzialità esplicita e dichiarata, non può essere vista che come un punto di riferimento e di partenza anche per l'attivazione di iniziative specificamente italiane, in grado di produrre sia un dibattito propositivo e critico, sia soprattutto iniziative concrete che, al di là della eventuale riformulazione di linee-guida, possano far passare lo studio dei trattamenti dalla fase prevalentemente farmacologica a strategie di valutazione dei percorsi assistenziali complessivi sul lungo periodo.

La *American Psychiatric Association* (APA) e la *British Association of Psychopharmacology* (BAP) hanno di recente pubblicato un'edizione aggiornata delle rispettive linee-guida per la terapia della depressione maggiore, datate entrambe 1993 (1,2). Ambedue i gruppi hanno uti-

lizzato la nosografia del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th revision (DSM-IV), per cui è agevole una lettura comparata dei due testi, e hanno ristretto il contenuto dell'elaborato al disturbo depressivo unipolare maggiore. Inoltre, per quanto concerne la far-

macoterapia, entrambi i gruppi hanno utilizzato come riferimento la stessa meta-analisi (3) ed entrambe le linee-guida sono presentate come un supporto per il medico e lo specialista e non come un insieme di protocolli terapeutici da applicare in maniera pedissequa in base alla diagnosi. È comunque congruo aspettarsi da questi elaborati un chiaro indirizzo sull'uso più appropriato dei diversi principi attivi disponibili in diverse condizioni cliniche.

Le linee-guida dell'APA sono particolarmente ricche di definizioni e distinzioni dei vari tipi di depressione maggiore e di dettagli epidemiologici sul suo decorso. Il capitolo sugli interventi di carattere psichiatrico nella depressione maggiore è suddiviso in brevi sezioni, di seguito riportate, che sottolineano i principi generali su come attuare una diagnosi corretta (v. Box 1).

BOX 1

Interventi di carattere psichiatrico nella depressione maggiore

1. Importanza dell'anamnesi riguardo a:

- disturbi attualmente presenti;
- episodi di patologia psichiatrica sofferti in precedenza;
- terapie psichiatriche condotte in precedenza;
- presenza di patologie internistiche o neurologiche rilevanti.

2. Come valutare e salvaguardare la sicurezza del paziente e di chi vive con lui.

Il rischio di suicidio è presentato nella sua complessità e sono riportati alcuni indicatori di probabilità di rischio, quali la presenza di sintomi psicotici o di abuso di sostanze psicotrope, che possono far prevedere anche forme di violenza nei confronti di terze persone.

3. L'importanza di valutare presenza e grado di riduzione della funzionalità sociale del soggetto in rapporto all'episodio attuale o al decorso del disturbo psichiatrico da cui è affetto.

4. Come controllare l'ambiente terapeutico e verificare se:

- è necessario il ricovero in ospedale;
- è sufficiente spiegare alcuni concetti e dare alcuni consigli ai parenti;
- è sufficiente sottrarre temporaneamente il paziente dall'influenza di determinate persone o situazioni.

5. Come stabilire una solida alleanza col paziente per:

- raggiungere un controllo ottimale sul paziente stesso;
- ottimizzare la sua disponibilità e *compliance*;
- intervenire precocemente ai primi sintomi di ricaduta.

3.1. Farmacoterapia

Nelle sezioni dedicate alla terapia, entrambe le linee-guida sottolineano il ruolo della psicoterapia, riassumono con chiarezza il significato clinico dei vari tipi di psicoterapia e riportano i dati statistici salienti sulla loro efficacia, in associazione o meno con la farmacoterapia. Entrambe le linee-guida sottolineano il valore terapeutico dell'elettroshock. Un punto di completa convergenza fra i due elaborati si ha nella valutazione di efficacia dei farmaci antidepressivi: gli antidepressivi appaiono comparabili, cioè non distinguibili fra loro, per efficacia, sia in termini di classi diverse che di principi attivi di una stessa classe.

Vengono fatte poche eccezioni sulla base dei diversi tipi di depressione maggiore:

- *Depressione di tipo catatonico*: costituisce una grave condizione di rischio immediato per la vita del paziente, specie se è dominante il sintomo catalessia, presuppone un intervento immediato con elevate dosi di

benzodiazepine per via endovenosa e di antidepressivi. Se il paziente non risponde rapidamente occorre ricorrere all'elettroshock, la cui efficacia è ben documentata. Come proseguimento e mantenimento della terapia, oltre all'impiego dei farmaci antidepressivi (senza preferenze), sono previsti il litio e, in base al quadro clinico, farmaci antipsicotici;

- *Depressione di tipo psicotico* (da non confondere con la depressione in pazienti psicotici): costituisce un grave rischio sia di suicidio sia di recidiva (4). Gli studi esistenti, relativamente datati, riportano l'efficacia dei triciclici in associazione con antipsicotici e litio (5-7);
- *Depressione atipica*: è caratterizzata dalla disponibilità del soggetto a mutare tono dell'umore in occasione di un evento esterno gratificante e dall'eccessiva sensibilità a critiche o giudizi di altri, con reazioni emotive destrutturanti che ne compromettono la funzionalità sociale (8). Questi pazienti presentano fasi di intenso affaticamento con sensazione di pesantezza

za degli arti (gambe e braccia di piombo) e sintomi neurovegetativi di segno invertito (eccesso di appetito, ipersonnia). I triciclici sono poco efficaci, mentre lo sono gli inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO) (9-12). Sull'efficacia degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors* - SSRI) nella depressione atipica non sono disponibili risultati che permettano conclusioni definitive (13-15);

- *Depressione di tipo melancolico*: è caratterizzata dall'incapacità a provare interesse o piacere a eventi esterni normalmente gratificanti (anedonia completa). Questi pazienti riferiscono, inoltre, un senso di depressione in nessun modo paragonabile a sensazioni vissute in precedenza, in occasione di lutti o perdite anche gravi. Questa forma di depressione frequente, soprattutto in pazienti ospedalizzati, risponde bene sia ai trattamenti farmacologici con antidepressivi sia all'elettroshock. Diversi studi clinici avevano sottolineato l'efficacia dei triciclici in questa forma di depressione (16,17) e la loro superiorità nei confronti degli SSRI (18,19), peraltro non da tutti confermata (20). Anche la venlafaxina, a dosi di 150 mg/die, sembra essere più efficace degli SSRI (21). Una recente meta-analisi su 26 studi controllati ha ribadito la superiorità dei triciclici rispetto agli SSRI nell'efficacia a breve termine in pazienti depressi gravi (22);
- *Distimia*: è una forma di depressione di intensità moderata che dura da almeno due anni e che risponde ad una terapia farmacologica prolungata indipendentemente dal principio attivo impiegato (23).

Occorre sottolineare che il tentativo di porre l'accento su un impiego preferenziale di uno specifico principio attivo nella terapia dei diversi tipi di depressione maggiore (tipo melancolico, psicotico, ecc.) non appare sostenuto da sufficienti prove d'efficacia clinica.

Le linee-guida della BAP sottolineano l'inefficacia dei farmaci nella depressione di grado lieve, in contrasto con la loro provata efficacia nella depressione di grado moderato e grave. Paykel pone come punteggio minimo =13 della scala di valutazione di Hamilton (HDRS) perché possa apprezzarsi l'effetto antidepressivo dei farmaci (24); altri autori considerano cruciale il valore =17 della HDRS per ottenere differenze significative fra farmaco e placebo (25). La conclusione è che i criteri d'inclusione in uno studio clinico d'efficacia con antidepressivi devono tenere in particolare considerazione l'uniformità della gravità della malattia; l'efficacia degli antidepressivi, se paragonata a quella del placebo, è tanto più evidente quanto più elevato è il livello di gravità della depressione (25,26). Il DSM-IV, nel paragrafo sui sintomi della melancolia, afferma che i pazienti con questo tipo di depressione non rispondono al placebo mentre caratteristicamente rispondono ai trattamenti antidepressivi.

3.2. Tollerabilità ed effetti collaterali degli antidepressivi

In pratica, posta la diagnosi di depressione maggiore, a meno che non siano presenti alcuni sintomi che indirizzano il medico verso una forma atipica o melancolica o con sintomi psicotici, l'eventuale scelta del farmaco da prescrivere potrebbe essere del tutto casuale. Naturalmente, entrambe le linee-guida sottolineano l'importanza della scelta del principio attivo da impiegare in base alle condizioni obbiettive e alle preferenze soggettive del paziente, cui vanno esposti in dettaglio gli effetti collaterali dei singoli farmaci. In linea di massima, la tollerabilità a lungo termine sia dei triciclici sia degli antidepressivi di più recente introduzione è buona e questo ne consente un uso a lungo termine relativamente sicuro nella maggior parte dei pazienti. Alcuni autori sottolineano che gli SSRI hanno un minor numero di effetti collaterali rispetto ai triciclici (27), ma è più corretto affermare che ciascuna classe di farmaci ha un suo spettro di tossicità (28-32).

Un studio completo di meta-analisi ha analizzato un totale di 1.100 studi clinici che confrontano per efficacia e tossicità un triciclico con almeno un SSRI (33). Selezionando gli studi in base al numero di pazienti inclusi per ciascun braccio e alla correttezza del disegno sperimentale utilizzato, nella meta-analisi sono stati considerati 84 trial clinici. Sono stati messi in evidenza 18 distinti effetti collaterali così suddivisi: 7 statisticamente più frequenti con SSRI (nausea, anoressia, diarrea, insonnia, irritabilità, agitazione e ansia); 5 più frequenti con triciclici (secchezza delle fauci, stipsi, vertigini, sudorazione e alterazioni della vista); 6 altrettanto frequenti con entrambi i tipi di farmaci (cefalea, tremori, disturbi urinari, affaticamento, palpitazioni e ipotensione arteriosa). Gli effetti extrapiramidali sono più frequenti con gli SSRI, così come i disturbi della coagulazione e la sindrome serotoninergica, entrambe peraltro piuttosto rare (34). Gli effetti collaterali dei triciclici sono soprattutto connessi all'attività antimuscarinica dei composti aminici terziari di prima generazione (imipramina, amitriptilina, clomipramina) che ne rende problematico l'uso in soggetti con ipertrofia prostatica, glaucoma ad angolo aperto o affezioni stenotiche del tratto gastro-enterico o urinario. L'attività antimuscarinica è molto meno intensa nei triciclici con gruppo aminico secondario (desipramina, nortriptilina) e negli SSRI. I triciclici inducono un prolungamento del tratto Q-T, soprattutto in caso di ipopotassiemia (28,35), per cui sono controindicati in pazienti cardiopatici con elevato rischio di aritmie ventricolari.

Un utile indicatore del livello reale di tossicità di un farmaco, o di una classe di farmaci, è il tempo di ritenzione in terapia, che è l'argomento più spesso citato a favore degli antidepressivi di nuova generazione *versus* i triciclici. Una meta-analisi ha però dimostrato una differenza assoluta di appena l'1-5% nella ritenzione in trattamento a sfavore di farmaci come imipramina e

amitriptilina in confronto con SSRI e altri principi attivi di relativamente recente introduzione (36). Questa discutibile differenza di tossicità fra classi di antidepressivi è spesso usata strumentalmente come argomentazione a favore di una tesi altrimenti difficilmente sostenibile, come nel caso degli effetti avversi da SSRI sulla funzione sessuale. Gli effetti sulla sfera sessuale degli antidepressivi come classe erano visti un tempo come l'accentuazione di sintomi presenti nel paziente depresso e che, comunque, tendevano a ridursi e scomparire con la risposta alla terapia. Entrambe le linee-guida avvertono che tutti i farmaci antidepressivi, a cominciare dagli IMAO, possono posporre l'eiaculazione e dare *impotentia coeundi* nel maschio, ridurre la libido e indurre anorgasmia in entrambi i sessi. Ma in entrambi gli elaborati è anche sottolineato come questi eventi indesiderati siano molto più frequenti, intensi e duraturi nei pazienti trattati con SSRI. Dimensioni e consistenza di questo fenomeno non sono stati del tutto chiariti anche perché solo nel 10% dei lavori clinici sugli antidepressivi è stata esplorata sistematicamente la vita sessuale dei pazienti. Peraltro, questi effetti degli SSRI erano noti da tempo (37) ed un valido indicatore sulla consistenza di questi effetti è dato dalla letteratura sui rimedi farmacologici ai problemi sessuali indotti da questi farmaci (38-43). Eppure, una recente pubblicazione afferma che è stata la relativa mancanza di effetti collaterali degli SSRI, se confrontati agli IMAO e ai triciclici, che ha portato all'erronea conclusione che questi farmaci inducono effetti avversi sulla funzionalità sessuale più frequentemente di altri antidepressivi (44).

La somministrazione di un antidepressivo a pazienti con insufficienza epatica o renale va valutata in base al singolo principio attivo. Lo stesso criterio è estensibile ai problemi di interazioni con altri farmaci. Riguardo all'uso di farmaci antidepressivi in gravidanza e durante l'allattamento, non esiste certezza circa il rischio teratogenico o di tossicità neonatale con alcun principio attivo (45-47). Il lavoro di Kulin (48) sulla sicurezza in gravidanza degli SSRI e le polemiche da esso suscitate (49) sottolineano la carenza di dati obiettivi. In conclusione, se la gravidanza non costituisce controindicazione assoluta all'uso dei triciclici non può nemmeno essere indicazione all'impiego degli SSRI. Gli effetti descritti sono dose-dipendenti, ma entrambi i tipi di farmaci possono dar luogo, raramente, a fenomeni di intolleranza dose-indipendenti: eritemi cutanei, angioedema, artralgie, mialgie. Altre controindicazioni (associazioni con levodopa, IMAO, serotoninergici) o limitazioni d'uso (con estrema cautela nei pazienti bipolari) sono comuni ad entrambe le classi di farmaci (50-56).

3.3. Durata della terapia

La terapia antidepressiva è suddivisa in quattro fasi:

I) Fase acuta o di risposta, mai immediata. Caratteristicamente occorrono alcune settimane perché sia evi-

dente l'effetto terapeutico di un farmaco antidepressivo, che può comparire come miglioramento già dopo due settimane, per poi consolidarsi nelle settimane successive come risposta, con il ritorno del paziente alla condizione precedente l'episodio (remissione). Il BAP pone come limite massimo di attesa 4-6 settimane, che divengono 4-8 per l'APA (57). La risposta può essere completa, parziale o del tutto insoddisfacente. I motivi possono variare dalla scarsa *compliance* del paziente alla gravità o tipologia dell'episodio di depressione maggiore in atto (58). Ad esempio, la distimia, se complicata da un episodio di depressione maggiore grave (*double depression*), può essere causa di una risposta inadeguata (59). Viceversa, la contemporanea presenza di una patologia psichiatrica (60,61) o somatica (62) non sembra ridurre l'efficacia terapeutica dei farmaci antidepressivi. In tema di patologie psichiatriche coesistenti e antidepressivi si apre il complesso capitolo delle indicazioni cliniche: molti di questi farmaci hanno un'efficacia dimostrata nella terapia di disturbi psichiatrici distinti dalla depressione maggiore. È naturale che gli antidepressivi efficaci nel disturbo ossessivo-compulsivo (i farmaci serotoninergici in genere lo sono) sono i più indicati nei pazienti depressi che presentano un disturbo ossessivo-compulsivo. Questo aspetto non verrà ulteriormente trattato nel presente articolo.

Nei casi di mancata risposta, sia parziale sia totale, gli interventi proposti sono:

1. prolungamento del trattamento, con o senza aumento della dose, col farmaco inizialmente prescritto;
2. aggiunta di un altro farmaco antidepressivo;
3. aggiunta di sali di litio al protocollo;
4. aggiunta di triiodotironina al protocollo;
5. aggiunta di intervento psicoterapeutico (cognitivo o interpersonale);
6. sostituzione del principio attivo;
7. aggiunta di trattamento con elettroshock al protocollo.

Il punto 1 è sostenuto da dati di efficacia sufficienti (63,64), mentre non esiste prova sostenibile che un antidepressivo possa agire laddove un altro ha fallito. L'associazione fra un triciclico e un SSRI, o un altro antidepressivo non IMAO, può aumentare l'efficacia antidepressiva (65), anche se espone il paziente alle conseguenze di interferenze metaboliche fra i due tipi di farmaci (66). I sali di litio sono ben tollerati e risultano utili nel 50% dei pazienti che non rispondono, o rispondono solo parzialmente, agli antidepressivi (67,68). Anche la triiodotironina, a dosaggi giornalieri di 25-50 mg, migliora la risposta agli antidepressivi (69,70). Una psicoterapia aggiuntiva nelle forme resistenti ai farmaci appare soprattutto utile nelle forme con scarsa *compliance* o complicate da fattori sociali negativi prominenti (71). L'elettroshock ha un effetto benefico su almeno il 50% dei pazienti refrattari agli altri interventi terapeutici (72).

II) **Fase di continuazione.** Durante le 16-20 settimane successive alla remissione, la terapia dovrebbe essere continuata senza variazioni di dosaggio per evitare recidive. La frequenza delle visite psichiatriche, con o senza sedute di psicoterapia, può variare da una al mese ad una o più per settimana.

III) **Fase di mantenimento.** Una media del 50-85% dei pazienti che hanno sofferto un episodio di depressione maggiore possono presentare almeno una recidiva. Il rischio di recidiva è massimo nei primi 6 mesi dalla remissione (27-50%), con una media attorno al 37-54% nel primo anno (73,74), ed è significativamente superiore nei pazienti in fase di continuazione o mantenimento con placebo rispetto a quelli trattati con farmaci (75-76). Le considerazioni da fare nel decidere una terapia di mantenimento in un paziente depresso riguardano:

- rischio di recidive;
- gravità dell'episodio in corso di trattamento;
- presenza di sintomi residui o di una patologia psichiatrica aggiuntiva;
- rischio di suicidio.

I fattori di rischio di recidiva possono essere così schematizzati:

- precedente storia di episodi multipli di depressione maggiore;
- persistenza di sintomi distimici dopo la remissione di un episodio di depressione maggiore;
- contemporanea presenza di un disturbo psichiatrico aggiuntivo non di tipo affettivo;
- presenza di una malattia cronica somatica.

Anche nella fase di mantenimento non si dovrebbe ridurre il dosaggio del farmaco cui il paziente ha risposto. Studi controllati della durata di 1-5 anni su pazienti soggetti a recidive (in media 3 episodi negli ultimi 5 anni) hanno dimostrato l'efficacia degli antidepressivi nel prevenire le ricadute (77). Durante un trattamento di 3 anni l'imipramina ha protetto dalla ricaduta l'80% dei pazienti contro il 20% del placebo (78). Uno studio naturalistico durato 5 anni ha mostrato che l'efficacia degli antidepressivi sulle recidive risulta evidente soltanto nei pazienti con una storia di frequenti recidive (79). La letteratura è concorde nel sottolineare che solo i pazienti con depressione maggiore di grado medio e grave traggono beneficio, in termini di riduzione della sintomatologia e della frequenza di ricadute, dalle terapie di mantenimento a lungo termine (80).

IV) **Fase d'interruzione.** Da decidere in base alla valutazione degli stessi criteri utilizzati per proseguire la terapia e tenendo conto del parere del paziente. In genere, tutte le terapie di tipo farmacologico vanno sospese gradualmente per evitare sintomi da sospensione. La lentezza della sospensione è inversamente proporzionale all'emivita plasmatica del farmaco. ▲

Bibliografia

1. Work Group on Major Depressive Disorders. Practical guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2000;**157**(Suppl 4):S1-45.
2. Anderson IM et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2000;**14**:3-20.
3. Agency for Healthcare Policy Research: Evidence Report on Treatment of Depression-Newer Pharmacotherapies. San Antonio Evidence-Based Practice Center. Washington D.C., AH-CPR, Evidence-Based Practice Centers, 1999. <http://www.ahcpr.gov>
4. Glassman AH, Roose SP. Delusional depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981;**38**:424-7.
5. Spiker DG et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985;**142**:430-6.
6. Kantor SJ, Glassman AH. Delusional depression: natural history and response to treatment. *Br J Psychiatry* 1977;**131**:351-60.
7. Price LH et al. Lithium augmentation of combined neuroleptic-tricyclic treatment in delusional depression. *Am J Psychiatry* 1983;**140**:318-22.
8. Davidson JR et al. Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982;**45**:129-37.
9. Quitkin FM et al. Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression: a new application of the crossover design. *Arch Gen Psychiatry* 1991;**48**:319-23.
10. Quitkin FM et al. Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry* 1988;**145**:306-11.
11. Thase ME et al. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1995;**12**:185-219.
12. Sotsky SM, Simmens SJ. Pharmacotherapy response and diagnostic validity in atypical depression. *J Affect Disord* 1999;**54**:237-47.
13. Stratta P et al. A double-blind parallel study comparing fluoxetine with imipramine in the treatment of atypical depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;**6**:193-6.
14. Lonqvist J et al. Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. *J Affect Disord* 1994;**32**:169-77.
15. Pande AC et al. Fluoxetine versus phenelzine in atypical depression. *Biol Psychiatry* 1996;**40**:1017-20.
16. Paykel ES. Depressive typologies and response to amitriptyline. *Br J Psychiatry* 1972;**120**:147-56.
17. Raskin A, Crook TA. The endogenous-neurotic distinction as a predictor of response to antidepressant drugs. *Psychol Med* 1976;**6**:59-70.
18. Danish University Antidepressant Group: Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990;**18**:289-99.
19. Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 1996;**39**:1-6.
20. Paykel FS. Treatment of depression: the relevance of research for clinical practice. *Br J Psychiatry* 1989;**155**:754-93.
21. Einarson TR et al. Comparison of extended release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999;**21**:296-308.
22. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;**58**:19-36.
23. Lima MF, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Update Software, Oxford, 1999:issue 4.
24. Paykel ES et al. Predictors of therapeutic benefits from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo controlled study. *J Affect Disord* 1988;**14**:83-95.

25. Ottevaenger EA. The efficacy of fluvoxamine in patients with severe depression. *Br J Clin Res* 1991;**2**:125-32.
26. Angst J et al. Efficacy of Moclobemide in different patient groups: results on new subscales of the Hamilton Depression Rating Scale. *Clin Neuropharmacol* 1993;**16**(Suppl 2):S55-62.
27. Goldstein BJ, Goodnick PJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders—III. Tolerability, safety and pharmacoconomics. *J Psychopharmacol* 1998;**12**(Suppl 3B):S55-87.
28. Roos JC. Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1983;**15**(Suppl 3):S439-45.
29. Preskorn SH. Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly. *Am J Med* 1993;**94**(Suppl 5A):S2-12.
30. Swinkels JA et al. Safety of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;**9**(Suppl 4):S19-25.
31. Menting JE et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of elderly depressed patients: a qualitative analysis of the literature on their efficacy and side-effects. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;**11**:165-75.
32. Roose SP et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998;**279**:287-91.
33. Trindade E et al. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998;**159**:1245-52.
34. Goldberg RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: infrequent medical adverse effects. *Arch Fam Med* 1998;**7**:78-84.
35. Reilly JG et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;**335**:1048-52.
36. Anderson I. Lessons to be learnt from meta-analyses of newer versus older antidepressants. *Adv Psych Treatment* 1997;**3**:58-63.
37. Montejo-Gonzales AL et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997;**23**:176-94.
38. Balogh S et al. Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with amantadine. *J Clin Psychiatry* 1992;**53**:212-3.
39. Balon R. Intermittent amantadine for fluoxetine-induced anorgasmia. *J Sex Marital Ther* 1996;**22**:290-2.
40. Norden MJ. Buspirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Depression* 1994;**2**:109-12.
41. Koutouvidis N et al. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;**14**:253-5.
42. Boyarsky BK et al. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depression & Anxiety* 1999;**9**:175-9.
43. Michelson D et al. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am J Psychiatry* 2000;**157**:239-43.
44. Rosen RC et al. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999;**19**:67-85.
45. Schou M. Treating recurrent affective disorders during and after pregnancy. What can be taken safely? *Drug Saf* 1998;**18**:143-52.
46. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998;**59**(Suppl 2):S18-28.
47. Austin IM, Mitchell PB. Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas. *Ed J Aust* 1998;**169**:428-31.
48. Kulin NA et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 1998;**279**:609-10.
49. Grush LR. Risk of fetal anomalies with exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (Letter; Comment). *JAMA* 1998;**279**:1873.
50. Tollefson GD, Holman SL. How long to onset of antidepressant action: a meta-analysis of patients treated with fluoxetine or placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;**9**:245-50.
51. Anderson IM. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998;**7**(Suppl 1):S11-7.
52. Montgomery SA et al. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;**9**(Suppl 4):S33-40.
53. Kocsis JH et al. Maintenance therapy for chronic depression. A controlled clinical trial of desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1996;**53**:769-74.
54. Hotopf M et al. Are SSRIs a cost-effective alternative to tricyclics? *Br J Psychiatry* 1996;**168**:404-9.
55. Steffens DC et al. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 1997;**6**:10-8.
56. Bolden-Watson C, Richelson E. Blockade by newly developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci* 1993;**52**:1023-9.
57. Quitkin FM et al. Duration of an antidepressant drug treatment: what is an adequate trial? *Arch Gen Psychiatry* 1984;**41**:238-45.
58. Guscott R, Grof P. The clinical meaning of refractory depression: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 1991;**148**:695-704.
59. Sotsky SM et al. Patients predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 1991;**148**:997-1008.
60. Fava M et al. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997;**42**:568-76.
61. Emmanuel J et al. Systematic review of the outcome of anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1998;**173**(Suppl 34):S35-41.
62. Coulehan JL et al. Treating depressed primary care patients improves their physical, mental and social functioning. *Arch Int Med* 1997;**157**:1113-20.
63. Frank E, Kupfer DJ. Axis II personality disorders and personality features. In: Treatment-resistant and refractory depression, treatment strategies for refractory depression. Roose SP, Glassman AH, eds. Washington D.C.: American Psychiatric Press 1990:207-21.
64. Fava M et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;**151**:1372-4.
65. Nelson JC et al. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;**48**:303-7.
66. Rosenstein DL et al. Fluoxetine-induced elevation and prolongation of tricyclic levels in overdose (letter). *Am J Psychiatry* 1991;**148**:807.
67. Price LH et al. Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1986;**143**:1387-92.
68. Austin MP. Lithium augmentation in antidepressant resistant patients: a quantitative analysis. *Br J Psychiatry* 1991;**159**:510-4.
69. Prange AJ et al. The therapeutic use of hormones of the thyroid axis in depression. In: The neurobiology of mood disorders. Post R, Ballanger J, eds. Baltimore: Williams & Wilkins 1984:311-22.
70. Aronson R et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;**53**:842-8.
71. Marcus ER, Bradley SS. Combination of psychotherapy and psychopharmacotherapy with treatment-resistant inpatients with dual diagnosis. *Psychiatr Clin North Am* 1990;**13**:209-14.
72. Prudic J, Sackeim HA. Refractory depression and electroconvulsive therapy. In: Treatment Strategies for Refractory Depression. Roose SP, Glassman AH, eds. Washington D.C.: American Psychiatric Press 1990:111-28.
73. Belsher I, Costello CG. Relapse after recovery from unipolar depression: a critical review. *Psychol Bull* 1988;**104**:84-96.
74. Lin EH et al. Relapse of depression in primary care: rate and clinical predictors. *Arch Fam Med* 1998;**7**:443-9.

75. Prien RF, Kupfer DJ. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiatry* 1986;**143**:18-23.
76. Reimherr FW et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1998;**155**:1247-53.
77. Montgomery SA. Long-term treatment of depression. *Br J of Psychiatry* 1994;**165**(Suppl 26):S31-36.
78. Frank E et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;**47**:1093-9.
79. Dawson R et al. Maintenance strategies for unipolar depression: an observational study of levels of treatment and recurrence. *J Affect Dis* 1998;**49**:31-44.
80. Edwards JG. Long term pharmacotherapy of depression can reduce relapses and recurrences in major depression (Editorial). *BMJ* 1998;**316**:1180-1.

Siero antiofidico: norme per un corretto utilizzo

L'intossicazione da morso di vipera infrequentemente provoca morte o una grave sindrome clinica. L'antidoto elettivo è rappresentato dal siero antivipera ottenuto dal cavallo, in cui sono contenute immunoglobuline specifiche contro le componenti tossiche del veleno.

La prolungata situazione di carenza di siero antiofidico sul mercato europeo e la conseguente disamina delle possibili strategie da adottare, hanno indotto ad una riflessione di fondo sull'utilizzo del farmaco ed alla convinzione che esso debba essere razionalizzato ed ottimizzato.

A tale scopo si ritengono di fondamentale importanza due premesse, una di carattere epidemiologico, l'altra correlata alla fisiopatologia dell'avvelenamento da morso di vipera.

1. Epidemiologia

Il morso di vipera è codificato, secondo la ICD 9 (*International Classification Diseases, 9th ed.*), con il numero 989.5, comprensivo di tutti gli avvelenamenti attribuiti ad animali (serpenti, scorpioni, ragni, pesci, ecc.): ciò rende quasi impossibile fare una stima realistica del numero di pazienti intossicati da veleno di vipera. Dai dati nazionali relativi ai ricoveri ospedalieri per il 1997 risulta che i pazienti dimessi con tale codifica erano 3.215, ma è impossibile distinguere quanti siano riferibili a morsi di vipera e quanti ad altri rettili o ad altri animali.

Il report annuale dei centri antiveleni Europei ha segnalato, relativamente al 1995, che l'1,3% (6.854 su 522.070) di tutte le consulenze tossicologiche è riferito a morsi di animali, senza tuttavia fornire una distinzione tra vipere ed altri animali. Complessivamente vengono stimate circa 50 morti/anno per morso di vipera in tutta l'Europa (esclusa la Russia e i Paesi dell'Est). Dati più precisi si hanno dalla Svezia dove sono riferiti, per il 1995, 231 ricoveri per morso di vipera, di cui il 41% ha sviluppato sintomi; di questi ultimi solo il 45% (il 18% di tutti i ricoveri) ha richiesto il trattamento con siero antiofidico.

2. Morso di vipera

Quando un paziente è morso da un rettile è di fondamentale importanza tenere conto delle seguenti variabili:

1. il rettile potrebbe non essere una vipera;
2. se il rettile è una vipera (riconosciuta), potrebbe non aver inoculato il veleno (cosiddetto "morso secco"), o averne inoculato una dose ridotta.

Questo dato ha portato alla definizione di un protocollo diagnostico - terapeutico pressoché sovrapponibile in tutti i paesi, che partendo dal presupposto che "morso di vipera" non significa "avvelenamento da morso di vipera", orienta al trattamento del paziente (sintomi e alterazioni ematochimiche) e non del veleno.

3. Cosa fare in caso di morso di vipera

Schematicamente si riportano di seguito le principali norme da seguire, in ambiente sia extra- che intra-ospedaliero, nel caso di morso di vipera.

3.1. Trattamento extraospedaliero

Innanzitutto, è fondamentale tranquillizzare il paziente e quindi:

- immobilizzare l'arto con stecca o altri mezzi di fortuna al fine di impedire i movimenti;
- trasportare il paziente al più vicino ospedale (per i pazienti che si trovano in zone impervie o lontane da un ospedale si rammenta di far riferimento al servizio 118 che provvederà con l'eliambulanza ad un trasporto rapido e protetto);
- evitare le manovre tradizionali quali laccio, taglio e suzione, che oltre a non essere efficaci possono causare danni iatrogeni della parte interessata ed aumentare la diffusione del veleno;
- evitare la somministrazione di siero (immunoglobuline di origine equina) al di fuori dell'ambiente ospedaliero per il rischio di shock anafilattico.