

S. Paolucci

Revisione della letteratura sui farmaci a doppia azione in neurologia

Riassunto Benché le evidenze siano ancora limitate, cominciano ad essere disponibili i primi dati preliminari sull'efficacia degli antidepressivi SNRI (*Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitors*) nel trattamento delle depressioni in corso di malattie neurologiche, nelle cefalee e nel dolore neuropatico. Tuttavia, le limitate dimensioni delle varie casistiche rendono necessari ulteriori studi prima di potersi pronunciare chiaramente sull'efficacia o meno di tali trattamenti.

Parole chiave Antidepressivi • Depressione • Emicrania • Dolore • Serotonina • Noradrenalina

Introduzione

I farmaci antidepressivi in neurologia hanno avuto classicamente impiego nel trattamento delle depressioni in corso di malattie neurologiche, nelle cefalee, nella gestione delle sindromi dolorose, e sono stati anche utilizzati, con risultati incostanti, anche nel trattamento di movimenti involontari e del tremore.

I dati in letteratura sono però essenzialmente relativi ai farmaci di più antica commercializzazione, come i triciclici (TCA) ed i serotoninergici (SSRI). Recentemente, sono stati sintetizzati antidepressivi a doppia azione, serotoninergica e noradrenergica, i cosiddetti SNRI (*Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitors*). Al momento, di questa classe di farmaci, abbiamo a disposizione la venlafaxina, la duloxetina (di prossima immissione in Italia) e il milnacipran (non in commercio in Italia).

Depressione in comorbilità

Attualmente, abbiamo pochi dati pubblicati sull'utilizzo dei farmaci SNRI nel corso di depressione in comorbilità, e relativi essenzialmente alla depressione post-ictale (*post stroke depression, PSD*). Tale situazione ben si accorda ad un quadro generale di una persistente esiguità di studi relativi al trattamento di questo particolare tipo di complicazione. Inoltre va sottolineato che la maggior parte delle pubblicazioni sulla PSD vertono sulla epidemiologia, sui correlati anatomico-clinici e sull'impatto clinico-funzionale della PSD, mentre gli studi relativi al trattamento sono numericamente abbastanza limitati [1]. Nella PSD le evidenze attualmente disponibili sono relative essenzialmente all'efficacia dei TCA e degli SSRI, ma questi ultimi sono preferibili per il migliore profilo di tollerabilità [2]. Va segnalato che, recentemente, è stato osservato che i farmaci ad azione serotoninergica possono favorire il recupero post-ictale indipenden-

S. Paolucci (✉)

Fondazione S. Lucia – IRCCS

Via Ardeatina 306, I-00179 Roma, Italia

e-mail: s.paolucci@hsantalucia.it

temente dall'azione antidepressiva [3]. Tuttavia, anche una stimolazione noradrenergica può essere importante nella PSD: in un recente studio DB-RCT (*double-blind randomized controlled trial*), la reboxetina, farmaco ad azione NARI (*Noradrenaline Reuptake Inhibitor*), si è dimostrata più efficace del citalopram in quei casi di PSD in cui la componente ansiosa era minore (casi in cui era invece preferibile il citalopram) e prevalevano gli aspetti di inibizione [4].

In base a tali presupposti, una stimolazione a doppia componente (serotoninergica ed adrenergica) potrebbe essere efficace nel trattamento della PSD, ma i dati attualmente a disposizione sono, purtroppo, relativi solo a studi metodologicamente di qualità non eccelsa (solo studi in aperto, e non RCT) e per di più tutti con casistiche molto esigue. Saranno perciò necessari studi metodologicamente e numericamente più adeguati per poter trarre conclusioni generalizzabili sull'efficacia o meno di questi trattamenti.

La venlafaxina, in uno studio in aperto con 12 pazienti, si è dimostrata efficace e con un buon profilo di tollerabilità nella depressione post-ictale, con miglioramento in seguito al trattamento sia dell'umore, valutato tramite l'*Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) che dello stato funzionale, valutato tramite il *Barthel Index* (BI) [5]. Discorso simile per il milnacipran, che, in un altro studio in aperto, anche in questo caso con 12 pazienti, è stato in grado di provocare una remissione clinica in una elevata percentuale di pazienti con depressione post-ictale [6].

Esistono anche una segnalazione sull'efficacia del milnacipran nella depressione in corso di morbo di Parkinson o secondaria ad un traumatismo cranico. Nel primo caso però il trattamento era relativo a soli 2 casi resistenti al trattamento con SSRI [7], nel secondo a 10 casi con postumi di traumatismo cranico di intensità lieve o moderata [8].

Emicrania

Nella profilassi degli attacchi emicranici, gli antidepressivi triciclici, ed essenzialmente l'amitriptilina, hanno un ruolo importante e codificato [9]. Tuttavia, in considerazione degli importanti effetti collaterali di questa classe di farmaci, sono stati utilizzati altri approcci farmacologici, tra cui gli SNRI. Nella profilassi dell'emicrania la venlafaxina, in uno studio in cross-over, si è dimostrata efficace quanto l'amitriptilina, ma con un numero di effetti collaterali molto più basso [10]. L'effetto profilattico, in uno studio DB-RCT (75 mg/die di venlafaxina vs. 150 mg/die vs placebo), si è rilevato dose-dipendente, con una maggiore efficacia per i dosaggi più alti [11].

Dolore neuropatico

Gli antidepressivi triciclici ed alcuni antidepressivi di recente formulazione sono efficaci nel trattamento del

dolore neuropatico. L'azione antidolorifica è indipendente dall'azione antidepressiva, ed è più efficace per quei farmaci a predominante azione noradrenergica rispetto a quelli con azione serotoninergica [12]. In una recente *review*, è stata segnalata l'efficacia dell'azione antidolorifica di 2 SNRI, la venlafaxina e la duloxetina [12]. In un'altra recente *review*, Briley rileva che gli antidepressivi a doppia azione hanno la stessa efficacia dei triciclici nel dolore neuropatico, ma con un migliore profilo di tollerabilità, e ne prevede un utilizzo sempre più diffuso [13].

Conclusioni

Gli antidepressivi SNRI hanno caratteristiche potenzialmente molto promettenti per il trattamento dei disturbi dell'umore in corso di malattie neurologiche, per la profilassi dell'emicrania e per la gestione del dolore neuropatico, ma i dati attualmente a disposizione sono purtroppo relativi solo a studi metodologicamente di qualità non eccelsa (solo studi in aperto, e non RCT) e per di più tutti con casistiche molto esigue. Saranno perciò necessari studi metodologicamente e numericamente più adeguati per poter trarre conclusioni generalizzabili sull'efficacia o meno di questi trattamenti.

Bibliografia

1. Gustafson Y, Nilsson I, Mattsson M et al (1995) Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Drugs Aging* 7:298-309
2. SPREAD - Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (2003) Complicanze psico-cognitive dell'ictus. In *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento*. Pubblicazioni Catel-Hyperphar Group SpA, Milano, pp 377-414
3. Pariente J, Loubinoux I, Carel C et al (2001) Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol* 50:718-729
4. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G et al (2004) Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology* 173:73-78
5. Dahmen N, Marx J, Hopf HC et al (1999) Therapy of early poststroke depression with venlafaxine: safety, tolerability, and efficacy as determined in an open, uncontrolled clinical trial. *Stroke* 30:691-692
6. Kimura M, Kanetani K, Imai R et al (2002) Therapeutic effects of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, on post-stroke depression. *Int Clin Psychopharmacol* 17:121-125
7. Takahashi H, Kamata M, Yoshida K et al (2005) Remarkable effect of milnacipran, a serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor (SNRI), on depressive symptoms in patients with Parkinson's disease who have insufficient response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): two case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:351-353
8. Kanetani K, Kimura M, Endo S (2003) Therapeutic effects of

- milnacipran (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor) on depression following mild and moderate traumatic brain injury. *J Nippon Med Sch* 70:313–320
9. Punay NC, Couch JR (2003) Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep* 7:51–54
 10. Bulut S, Berilgen MS, Baran A et al (2004) Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 107:44–48
 11. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E et al (2005) The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 45:144–152
 12. Maizels M, McCarberg B (2005) Antidepressants and anti-epileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician* 71:483–490
 13. Briley M (2004) Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes. *Hum Psychopharmacol* 19[Suppl 1]:S21–S25