

NEUROLOGIA

DEPRESSIONE

Depressione ai vertici della classifica delle malattie più diffuse: 33 milioni di casi in Europa, con prospettive in crescita fino a raggiungere entro il 2030, secondo le stime dell'OMS, il primo posto fra le patologie croniche. Numeri pesanti anche in termine di costi economico-sanitari e non meno significative sono le ripercussioni socio-relazionali e cognitive con un calo di attenzione, memoria e concentrazione e un blocco della capacità decisionale e di problem solving.

Eppure, nonostante le importanti implicazioni della malattia, solo un paziente su tre si cura e segue cure su misura idonee a ridurre le manifestazioni della malattia, soprattutto a garantire una salvaguardia della sfera affettiva e cognitiva. Sono questi, infatti, i due punti chiave che accrescono il timore del paziente quando si sottopone a una cura per la depressione. Oggi una nuova terapia, a breve disponibile in Italia, garantisce questa duplice protezione.

AZIONE IN TEMPI RAPIDI

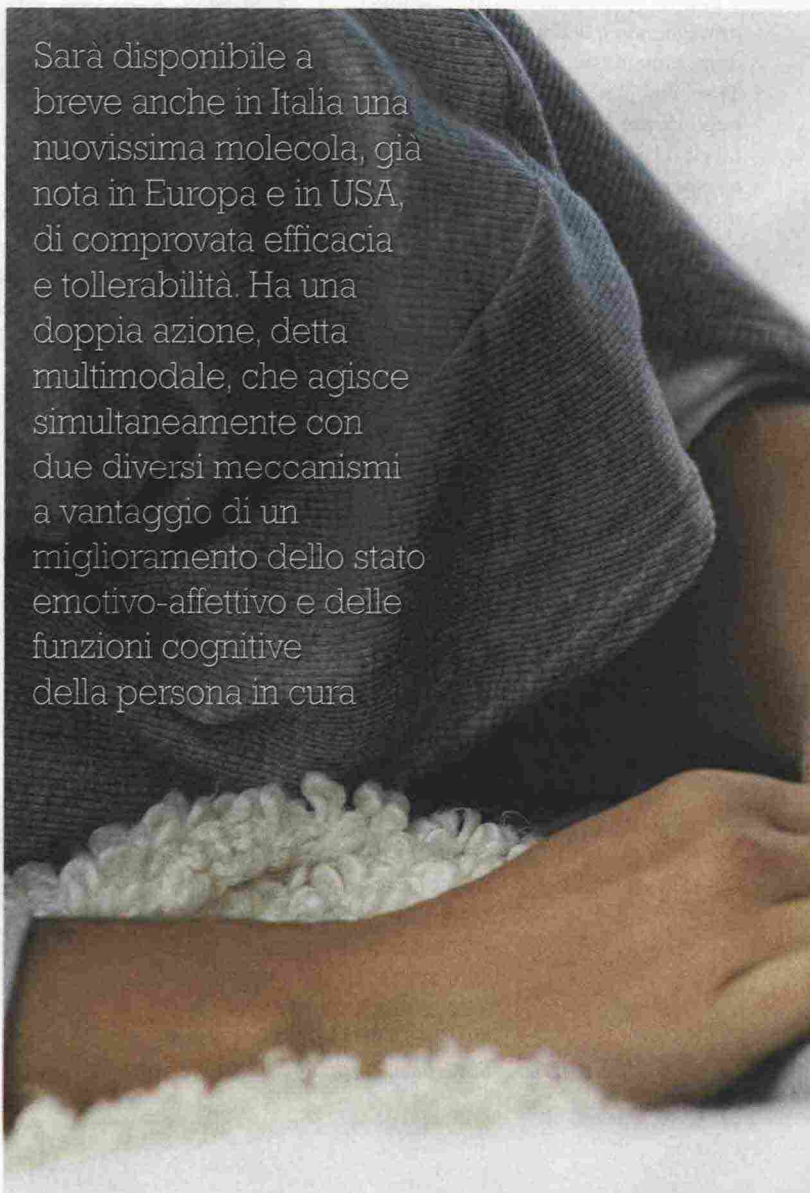
I disturbi dell'umore, dei quali fa parte la depressione, sono legati in particolare al cattivo funzionamento dei neuroni che utilizzano la serotonina o la noradrenalina. Questi neurotrasmettitori sono infatti coinvolti nel controllo dell'affettività, dell'ansia, della memoria, dell'attenzione, dell'apprendimento, del dolore e di altre funzioni che risultano alterate nel corso della depressione, provocandone i sintomi tipici, tra cui apatia e asocialità.

L'innovativa cura, definita multimodale, è in grado di intervenire non solo sul trasportatore della serotonina ma anche, ora, su almeno altre due specifiche azioni recettoriali: una azione agonista sul recettore 5HT1A, con il tentativo di accorciare i tempi per il ripristino della normale attività neuronale, e poi anche con una azione anti-agonista sul recettore 5HT3, con evidenti benefici sull'aspetto cognitivo, migliorando l'apprendimento e anche la partecipazione alla vita di tutti i giorni.

10 MODI per non crollare

servizio di Sara Giannerini, con la consulenza del dottor Claudio Mencacci, direttore del Dipartimento di Neuroscienze dell'ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano e presidente della Società Italiana di Psichiatria

Sarà disponibile a breve anche in Italia una nuovissima molecola, già nota in Europa e in USA, di comprovata efficacia e tollerabilità. Ha una doppia azione, detta multimodale, che agisce simultaneamente con due diversi meccanismi a vantaggio di un miglioramento dello stato emotivo-affettivo e delle funzioni cognitive della persona in cura



IDENTIKIT E LIVELLI DI RISCHIO DEL PAZIENTE

► È prevalentemente donna. La depressione colpisce il sesso femminile in percentuale più che doppia, riguardando in prevalenza le donne nelle fasce di età più a rischio, quali il perinatale (gravidanza e post partum), nel periclimaterio (la fase che precede la menopausa), o la menopausa.

► Ha una **scolarità medio-bassa** o condizioni socio-economiche instabili, quali donne e soggetti con un lavoro saltuario, o disoccupate e con figli a carico.

► È affettivamente e emotivamente fragile. Si tratta di persone con alle spalle una storia di separazione, un divorzio, una vita di relazione e di coppia difficile.

► Ha una **predisposizione** alla depressione.

Possono essere persone portatrici di una malattia cronica, quali il diabete e l'ipertensione che possono contribuire allo sviluppo di stati depressivi e/o ansiosi, o avere in famiglia casi di disturbi psichici.

► In queste fasce di **vulnerabilità** è fondamentale individuare poi i pazienti a basso, medio e alto rischio sui quali attuare interventi mirati in funzione anche dell'età, del sesso, delle manifestazioni della malattia e delle condizioni generali della persona. Non è infatti possibile né corretto, sottoporre tutta la popolazione ansiosa a test specifici se non necessario.

► **Pazienti a basso rischio depressivo:** possono proseguire nel percorso terapeutico anche con degli screening Online, senza ricorrere ogni volta al medico.

► **Pazienti a medio rischio:** hanno patologie croniche che possono predisporre alla depressione. A essi è pertanto consigliato uno screening di valutazione preventiva almeno una volta all'anno.

► **Pazienti ad alto rischio:** sono soggetti con una storia che predispone con maggiore probabilità allo sviluppo di una depressione anche importante. A costoro deve essere rivolto un più attento e stretto monitoraggio costante.

L'impatto economico e sociale

Il vero peso economico della depressione è rappresentato dai costi indiretti, di cui le imprese pubbliche e private sopportano una quota tra il 30 e il 50 per cento. In Europa un lavoratore su dieci si assenta dal lavoro a causa della depressione, per un totale di 21mila giorni di lavoro persi. Il depresso che non si assenta lotta con mancanza di concentrazione, indecisione, perdite di memoria: un fenomeno che secondo alcune stime potrebbe avere costi anche cinque volte superiori a quelli dell'assenteismo vero e proprio.



NEUROLOGIA / depressione

OLTRE A NEOMAMME E A DONNE EMOTIVAMENTE FRAGILI, LA

LE DIECI RACCOMANDAZIONI AI MEDICI E AI PAZIENTI

Per il medico e lo specialista

► **1 Accorciare i tempi di diagnosi** Il tempo medio per arrivare alla diagnosi è oggi ancora elevato. Le casistiche più recenti attestano un periodo medio di due anni che intercorre dall'insorgenza dei primi sintomi, fino alla malattia conclamata e dunque l'inizio delle terapie. Due anni è anche il tempo medio per decidersi a consultare un medico, con le conseguenti implicazioni sulle manifestazioni, l'efficacia delle cure e il recupero dalla malattia. Il ruolo femminile è cruciale: le donne, oltre a essere colpite dalla malattia in maniera doppia rispetto gli uomini, possono identificare i primi segnali e orientarsi precocemente alle cure.

► **2 Migliorare la formazione medica** Non solo serve migliorare la formazione degli specialisti, ma anche della classe medica che potrebbe essere coinvolta nel riconoscimento e nella diagnosi della patologia, come ad esempio medici di medicina generale, pediatri, ginecologi,

geriatri, diabetologi, cardiologi, pneumologi e ogni altra specialità medica che potrebbe interagire efficacemente con pazienti affetti da disturbi e malattie mentali.

► **3 Informare e informarsi** Occorre avviare campagne di informazione e sensibilizzazione rivolte alla popolazione generale. La migliore conoscenza porta a identificarsi con il problema, a prenderne coscienza e a richiedere l'aiuto di un medico e/o di uno specialista. La condivisione del problema, tipicamente femminile, consente infatti di ampliare il messaggio.

► **4 Individuare il rischio di vergogna** Serve identificare contesti e situazioni in cui potrebbe esistere una difficoltà a parlare del proprio problema. Studi recenti hanno evidenziato che donne residenti in piccoli centri impiegano meno tempo a decidere di rivolgersi allo specialista.

Per il paziente e la famiglia

► **5 Curarsi bene** Prendersi cura in modo appropriato significa non soltanto avere accesso alle cure, ma seguire le terapie secondo le modalità indicate dapprima dal medico di medicina generale e dal medico specialista in funzione dei diversi bisogni, oppure della gravità della patologia.

► **6 Non interrompere mai le cure** Il fai-da-te decisionale non è mai ammesso in nessun percorso terapeutico, specie nelle malattie o nei disturbi mentali in cui la ricaduta, nuovi episodi, la riacutizzazione delle manifestazioni o la riesposizione a fattori di rischio, sono spesso frequenti.

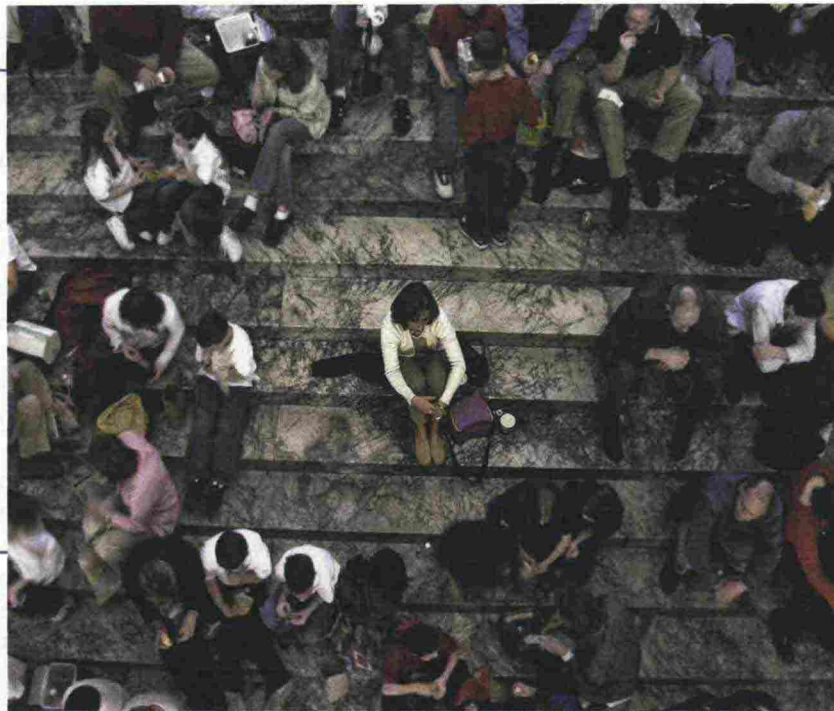
► **7 Seguire uno stile di vita sano** Si intende in tutte le sue sfaccettature: dalla corretta alimentazione alla pratica regolare di attività fisica, almeno 40-60 minuti di sano movimento per 3-4 volte a settimana; fino a limitare una vita multitasking ovvero impegnata su troppi fronti, come nel caso della donna, l'esposizione a più ruoli (professionista, madre di famiglia, compagna di vita) e a più occupazioni ugualmente impegnative, emotivamente e mentalmente coinvolgenti.

► **8 Prestare attenzione ai campanelli d'allarme** Non soltanto alla perdita di interesse e/o di piacere per le cose normali, per esempio la vita professionale o sociale, ma anche agli aspetti cognitivi. Vale a dire a un calo della concentrazione, attenzione e memoria di lavoro e ad altri segnali spesso trascurati come il procrastinare una decisione o l'incapacità di attuare strategie di problem solving in ogni contesto.

► **9 Non trascurare quantità e qualità del sonno** Un sonno breve e frequentemente disturbato può rappresentare un importante fattore di rischio per la comparsa e il perdurare di problemi depressivi. L'adattamento al cambio di fuso orario, spesso indotto dalla velocità di spostamento nell'arco di tempi molto brevi (come l'andata e il ritorno da un viaggio intercontinentale, per esempio), oppure l'esposizione a contesti che richiedono una rapida flessibilità mentale, possono influire sul sonno il quale, a sua volta, interagisce con il corretto sviluppo e la maturazione cerebrale non solo degli adolescenti, ma anche dei giovani adulti. Diversi studi scientifici hanno dimostrato una stretta relazione fra depressione, scarsità di sonno e attivazione di fenomeni infiammatori che sono alla base della comparsa di differenti patologie tra cui diabete, ipertensione e la malattia depressiva.

► **10 Confidarsi, parlarne e informare le persone care** Oltre alla cura medica sono molto importanti le cure psicoterapiche, è pertanto fondamentale nel percorso di recupero da uno stato depressivo avere accanto un ambiente familiare accogliente, comprensivo, poco giudicante che non stimoli sentimenti di vergogna, ma che sostenga in tutte le fasi della malattia. Una attenzione che deve essere riservata maggiormente alla donna più esposta non soltanto allo sviluppo di patologie croniche (anche in funzione di una maggiore durata della vita), ma anche a un maggiore decadimento cognitivo quale importante effetto collaterale dei disturbi depressivi

MALATTIA COLPISCE SEMPRE PIÙ GIOVANI IN ETÀ LAVORATIVA



25

PER CENTO
dei pazienti
(uno su quattro)
consulta lo
specialista cui
compete la
cura, ovvero lo
psichiatra.

1,5

MILIONI
le persone che
soffrono di
depressione
in Italia.

70

PER CENTO
dei pazienti in cura
con antidepressivi
hanno una buona
remissione dei
sintomi.

50

PER CENTO
dei casi
i sintomi
della serie
depressiva
sono presenti
assieme a quelli
della serie
ansiosa.

10

PER CENTO

della popolazione italiana, circa 6 milioni di persone,
hanno sofferto almeno una volta, nel corso della loro
vita, di un episodio depressivo.

«Per combattere la depressione in maniera efficace occorre accorciare i tempi di diagnosi, oggi ancora molto dilatati. Le casistiche più recenti attestano un periodo medio di due anni tra l'insorgenza dei primi sintomi e la malattia conclamata con un conseguente significativo ritardo, anche in termini di risposta alla terapia, sull'inizio di trattamenti mirati. Ritardo implicabile alla mancata presa di coscienza della sintomatologia con cui si dichiara la depressione. Infatti, oltre a nota apatia e perdita di interesse verso i piaceri della vita, non vanno sottovalutati neppure gli aspetti cognitivi. Questi non vanno intesi solo come riduzione della concentrazione, attenzione e memoria di lavoro, ma riguardano anche il procrastinare una decisione o l'incapacità di attuare strategie di problem solving sia in contesti banali che più complessi», dichiara Claudio Mencacci, direttore del Dipartimento di Neuroscienze dell'ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano.

PREDISPOSIZIONE E RICADUTE

Nonostante queste premesse non è possibile, né corretto, sottoporre tutta la popolazione ansiosa a test di screening: essenziale è individuare le categorie più a rischio. Studi

IMPORTANZA DEL SINTOMO COGNITIVO

I sintomi cognitivi dominano durante l'episodio depressivo e continuano a permanere per quasi la metà del tempo, anche durante lo stato di remissione. La permanenza dei sintomi cognitivi anche dopo la remissione è indicativa del fatto che ad oggi le attuali terapie antidepressive non sono in grado di trattarli efficacemente. Ne consegue che anche quando in remissione, la funzionalità e la qualità di vita del paziente sono altamente compromesse:

- il paziente è esposto a un maggior rischio di ricadute (costi diretti);
- la persistenza dei sintomi cognitivi è correlata a un incremento di costi indiretti, quali l'assenteismo sul lavoro e la minore produttività.

NEUROLOGIA / depressione

recenti hanno evidenziato che donne residenti in piccoli centri non solo hanno meno episodi depressivi, ma anche che impiegano meno tempo a decidere di rivolgersi al medico e/o allo specialista; mentre donne in menopausa o nel post partum, emotivamente fragili, di bassa estrazione culturale e socio-economica, disoccupate, con episodi o una storia familiare di depressione alle spalle hanno maggiore probabilità di sviluppare anch'esse stati depressivi o ricadere nella malattia. «Fra questa popolazione ad alta vulnerabilità è fondamentale individuare i pazienti a basso, medio e alto rischio sui quali attuare interventi mirati in funzione anche dell'età, del sesso, delle manifestazioni della malattia e delle condizioni generali della persona», continua Mencacci. Oggi le soluzioni sono quindi le seguenti: **✓ i pazienti a basso rischio** possono intraprendere un percorso terapeutico anche Online, **✓ i pazienti a medio-alto rischio**, che necessitano un costante monitoraggio, è indicata una nuovissima molecola, ovvero la Vortioxetina con attività multimodale, ora in arrivo anche in Italia e che vanta efficacia e tollerabilità generale e in particolare sulla sfera sessuale e sull'aumento del peso corporeo, dove purtroppo altre terapie antidepressive utilizzate fino a oggi hanno un impatto negativo.

UN AIUTO AI PROCESSI COGNITIVI

Come i classici antidepressivi presenti in commercio, anche questa molecola ha la capacità di aumentare i livelli di serotonina, con effetti benefici sulla sfera affettiva, cui però si aggiunge anche un'azione agonista e antiagonista su diversi recettori della serotonina stessa con conseguente impatto indiretto e specifico a livello cerebrale sui livelli di altri neurotrasmettitori coinvolti nella depressione. Aspetto, questo, differenziante dalle altre molecole disponibili. Da un lato, infatti, la Vortioxetina agisce sul recettore 5HT1A, regolando in modo straordinario l'attività del neurone serotoninergico, vale a dire che riduce i tempi di latenza della normalizzazione del neurone della serotonina, favorendone il ritorno alla omeostasi fisiologica naturale. Dall'altro inibisce il recettore 5HT3, il cui mal funzionamento intacca in maniera particolare le capacità cognitive del soggetto depresso.

La peculiarità della molecola risiede nella sua capacità di modulare in modo selettivo indiretto la funzione delle sinapsi, ovvero le connessioni neuronali che si attuano nel nostro cervello a livello della corteccia cerebrale e dell'ippocampo, che si traduce in un miglioramento del processo cognitivo e nel segnale di partecipazione alla vita. ■

VORTIOXETINA: ECCO L'INNOVATIVO MECCANISMO D'AZIONE MULTIMODALE

Dagli anni '50 sono stati compiuti importanti progressi per il trattamento della depressione. I primi trattamenti sono stati scoperti in modo casuale negli anni Cinquanta (i cosiddetti MAO-I, cioè gli inibitori della monoamino ossidasi, e TCA, antidepressivi tricyclici). Successivamente sono stati introdotti approcci terapeutici più mirati e selettivi, come gli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina). Ma la ricerca farmacologica ha sempre cercato di migliorare i trattamenti disponibili, andando a ottimizzare le molecole a disposizione e rendendo le cure sempre più adeguate e mirate. Negli ultimi anni, in generale e pur in un ambito di ricerca molto attivo, si è lavorato solo con questa impostazione. Vortioxetina, dunque, non è solo una evoluzione di questo percorso. Scopriamo tutto su questa rivoluzionaria molecola.

► Che cos'è? È una molecola tutta nuova, perché nasce avendo alla base un paradigma nuovo della ricerca: quello di creare una cura con un meccanismo d'azione che potesse agire in più direzioni. Anzi, con più meccanismi di azione diversi: uno in grado di bloccare il riassorbimento della serotonina, l'altro di agire su specifici recettori serotoninergici per migliorarne la qualità dell'azione e limitare alcune conseguenze note delle cure tradizionali.

► Qual è il suo meccanismo? Secondo il nuovo sistema di classificazione di farmaci psicotropi proposto dalla *Task Force dell'European College of Neuropsychopharmacology*, la vortioxetina è un efficace antidepressivo che si caratterizza per il suo meccanismo d'azione multimodale che combina l'inibizione del SERT con la modulazione dei recettori serotoninergici. Questi due meccanismi

d'azione differenti hanno come effetto diretto due azioni principali:

- ✓ Il blocco del riassorbimento (reuptake) della serotonina** ("blocco del SERT"), che è responsabile dell'attività antidepressiva del farmaco. Nel dettaglio il blocco del riassorbimento della serotonina garantisce un aumento tonico di serotonina in corteccia e ippocampo. Un'azione di questo tipo può causare possibili effetti collaterali periferici di natura serotoninergica (nausea o leggera gastroenterite).
- ✓ L'espletamento di due azioni dirette su specifici recettori:**
 - una agonista sui recettori presinaptici 5-HT1A, per potenziare l'efficacia antidepressiva, nonché avere potenziali effetti ansiolitici della depressione;
 - una antagonista sui recettori postsinaptici 5-HT3, per migliorare l'efficacia antidepressiva e l'effetto positivo sui sintomi cognitivi.