

# Appropriatezza terapeutica nel trattamento della depressione

Poiché nella depressione vengono chiamati in causa molti aspetti il trattamento oggi deve essere pensato come un intervento di molte competenze specifiche. Senza dimenticare il ruolo del Mmg, spesso il primo interlocutore del paziente e/o dei familiari/cargiver

I DSM, nelle sue varie edizioni, elenca una lunga serie di disturbi depressivi che includono, per citarne alcuni, il disturbo depressivo persistente (distimia), il disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci, le forme dovute ad altre condizioni mediche, il disturbo disforico premenstruale... Tra tutti, il disturbo depressivo maggiore è, per definizione, la condizione più importante e invalidante che costituisce sicuramente una delle malattie che caratterizzano la società odierna.

Per poter fare diagnosi di disturbo depressivo maggiore secondo il DSM devono essere presenti almeno 5 tra questi sintomi: umore depresso, diminuzione dell'interesse/della sensazione di piacere, variazioni di peso, disturbi del sonno, agitazione psicomotoria, fatigue, perdita di energia, sentimenti di inutilità o di colpa eccessivi o inappropriati, diminuzione della capacità di concentrazione o indecisione, ricorrenti pensieri di morte/ideazione suicidaria.

Tuttavia sono ancora più numerosi i sintomi che sovente non vengono presi in esame quando si parla di depressione, ovvero la sintomatologia somatica che rappresenta uno degli aspetti peculiari della patologia depressiva. Oggi l'Oms calcola che più o meno il 50% degli episodi depressivi nel mondo si manifestino con sintomatologia somatica, con

dolori, sintomi non spiegabili dal punto di vista medico che accompagnano il paziente per lunghi periodi. Ma soprattutto che rimangono inspiegabili e orfani di terapia in quanto la via percorsa è quella dell'indagine clinica alla ricerca di una causa medica che giustifichi il disturbo; causa che non è presente e che lascia il paziente senza una soluzione.

## ► Il percorso dalla diagnosi alla cura

Nel percorso di diagnosi e cura del paziente va sottolineato che spesso gli obiettivi dei medici differiscono significativamente da quelli dei pazienti in ciò che è considerato importante per "guarire dalla depressione": i medici si concentrano principalmente sull'alleviamento dei sintomi depressivi mentre i pazienti si concentrano principalmente sul ripristino degli affetti positivi (Demyttenaere K, et al. *Journal of Affective Disorders* 2015; 174: 390-6).

La decisione e la scelta terapeutica sono subordinate a due livelli diagnostici, ovvero la diagnosi categoriale e quella dimensionale. L'approccio categoriale è quello che cerca di giungere a descrizioni il più possibile precise, e va a identificare elementi quali la gravità (lieve, moderata, accentuata, tali da permettere di distinguere un fenomeno da altri fenomeni simili ad es. un delirio da un'idea

prevalente e poggia su tre premesse: discontinuità tra norma e patologia, gerarchia dei sintomi e connessione con un'alterazione sottostante. Un approccio dimensionale invece si concentra su quelle che sono le dimensioni più compromesse dell'umore depresso del paziente (tabella 1), individuando la strategia farmacologica più appropriata a trattare la dimensione maggiormente alterata in quel paziente.

## ► Le opzioni terapeutiche presenti e future

La proposta, avvenuta più di mezzo secolo fa, che l'inibizione della ricaptazione sinaptica della norepinefrina da parte degli antidepressivi triciclici fosse l'azione terapeuticamente rilevante ha continuato a contribuire allo sviluppo di nuovi antidepressivi, progettati sulla base dell'inibizione della ricaptazione dei neurotrasmettitori monoamminici come norepinefrina, serotonina e dopamina. Lo sviluppo di altri nuovi antidepressivi ha seguito lo stesso percorso dei modulatori del recettore del glutammato, degli inibitori della ricaptazione dei neurotrasmettitori e degli antagonisti recettoriali. I nuovi composti sono modellati sull'una o sull'altra presunta azione terapeutica di un antidepressivo noto o sull'ipotetico ruolo di un bersaglio specifico nella fisiopatologia della depressione,

TABELLA 1

**Disturbi depressivi: approccio categoriale e dimensionale**

Approccio categoriale		Approccio dimensionale	
Gravità	lieve, moderata, accentuata	Valuta le dimensioni-bersaglio nella terapia antidepressiva	
Sintomi psicotici	con o senza sintomi psicotici congrui o incongrui all'umore	Dimensione somatica	Umore depresso
Cronicità		Dimensione melanconia	
Caratteri catatonici	con o senza caratteri catatonici	Dimensione aggressività	
Caratteri melanconici	con o senza caratteri melanconici	Dimensione ansia/paura	
Caratteri atipici	con o senza caratteri atipici	Dimensione cognitiva	

con la speranza che la nuova molecola produca un migliore effetto clinico o, come risultato secondario, meno effetti avversi. Nonostante i dati emergenti sul potenziale ruolo dei segnali intracellulari, dell'espressione genica e della connettività di rete, molti di questi obiettivi sono ancora neurotrasmettitori e recettori (Dubovsky SL, *Psychother Psychosom* 2018; 87: 129-39).

In conclusione la depressione è una patologia comune, costosa, debilitante, associata ad un aumento del rischio di suicidio e rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale. Sebbene i trattamenti farmacologici attualmente disponibili possano essere efficaci, la loro insorgenza d'azione può richiedere fino a sei settimane, gli effetti collaterali sono comuni e il superamento dei sintomi può richiedere il trattamento con più agenti diversi. Sebbene possano essere raccomandati anche interventi psicosociali, per le persone con depressione moderata o grave sono necessari trattamenti più efficaci di quelli attualmente disponibili. Negli ultimi 10 anni, le sperimentazioni terapeutiche hanno sviluppato e testato molti nuovi interventi mirati. Una recente review pubblicata su *Lancet* (Marwaha S, et al. *Lancet* 2023; 401: 141-53) vengono valutati trattamenti biologi-

ci nuovi ed emergenti per il disturbo depressivo maggiore, approfondendo i loro presunti meccanismi cerebrali e corporei ed evidenziando quanto ciascuno di essi potrebbe essere vicino all'uso clinico. In particolare la tendenza è quella di indagare aree cerebrali che potenzialmente potrebbero diventare bersaglio di nuovi farmaci (tabella 2). E che rappresenterebbero un cambiamento davvero radicale nell'approccio terapeutico alle patologie depressive, con tipologie di trattamento ritagliate su misura del paziente, del suo qua-

dro clinico e delle sue aspettative. Oggi non si può più immaginare che il trattamento della depressione sia un trattamento dedicato o ad esclusivo appannaggio dello psichiatra, perché vengono chiamati in causa molti altri aspetti, infiammatori, immunologici, genetici che richiedono l'intervento di competenze specifiche, senza dimenticare il ruolo fondamentale del medico di medicina generale, così di frequente il primo interlocutore al quale si rivolge il paziente o i suoi familiari/cargiver.

E.T.

TABELLA 2

**Aree cerebrali bersaglio dei nuovi potenziali trattamenti antidepressivi**

Corteccia prefrontale destra	rTMS, ketamina, psilocibina
Corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra	rTMS, psilocibina
Corteccia dell'insula	psilocibina, ketamina
Gangli basali	agenti antinfiammatori (es. minociclina)
Corteccia parietale posteriore	psilocibina
Ippocampo	agenti antinfiammatori (es. minociclina), rTMS, brexanolone
Abenua	ketamina
Amigdala	psilocibina, brexanolone
Ipotalamo	
Corteccia cingolata dorsale anteriore	psilocibina

rTMS - Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Marwaha S, et al. Novel and emerging treatments for major depression. *Lancet* 2023; 401: 141-153.

doi: 10.1016/S0140-6736(22)02080-3