## Disturbo Depressivo Maggiore: psicofarmacologia e psicoterapia a confronto

La verità, vi prego, sulla depressione..

Enrico Benelli Psicologo, Psicoterapeuta, PhD, CTA-P

### LA DEPRESSIONE

II fenomeno Le etichette

### Il fenomeno depressione

• Ada si sveglia, sono le 5 del mattino. Lentamente si alza, molto lentamente si prepara un caffè; si sente terribilmente giù. Da alcuni giorni non prova più nessun piacere. Nulla più le interessa, nulla la stimola, neppure il suo amato cane. Ha perso alcuni chili, e non ha alcuna voglia di mangiare. Ha avuto una promozione proprio il giorno prima, ma non si è sentita contenta neanche un minuto. Continua a sentirsi in colpa per ogni cosa che accade intorno a se.

## Il fenomeno depressione

Bea si sveglia, sono le 10, è andata a letto presto la sera prima, dopo una cena abbondante. La sera si sentiva giù di corda, con un senso di pesantezza alle gambe e alle braccia. Ha chiamato un'amica per farsi tenere un pò di compagnia, ma ha avuto la sensazione di disturbarla, soffrendone molto. Da sempre soffre quando non si sente accolta dagli altri. Gioca un pò col suo gatto, e per un pò ride con lui.

## Il fenomeno depressione

- Clo: sintomi somatici
- Dan: sintomi cognitivi
- Flo: sintomi evitanti

## Umore e depressione

- L'umore modula la rappresentazione della realtà esterna ed intrapsichica

- Coinvolge i piani affettivo, cognitivo, somatico e psicomotorio

### Dal fenomeno all'etichetta

- Kraepelin: Melanconia definita da umore depresso, inibizione ideativa, inibizione psicomotoria
   A cui si aggiunge la colpa come caratteristica cognitiva

- Confonde la normale tristezza con l'imponente manifestazione melanconica grave
  Associa a diminuzione, mentre è un aumento
  Eccesso di emotività, esaltazione dei parametri fisiologici come temperatura cutanea, pressione sanguigna, metabolismo basale

## **DIAGNOSI DELLA DEPRESSIONE**

- DSM IV TRDSM 5
- SWAP-200

## DIAGNOSI DELLA DEPRESSIONE DSM IV TR

- Disturbo dell'Umore Dovuto ad una Condizione Medica Generale
- I Disturbi Depressivi (Disturbo Depressivo Maggiore, Disturbo Distimico e Disturbo dell'Umore Non Altrimenti Specificato) si distinguono dai Disturbi Bipolari per l'assenza di Episodi Maniacali, Misti o Ipomaniacali in

### DSM IV TR: disturbi depressivi

- Il Disturbo Depressivo Maggiore è caratterizzato da uno o più Episodi Depressivi Maggiori (per almeno due settimane umore depresso o perdita di interesse, accompagnati da almeno altri quattro sintomi depressivi).
- Il Disturbo Distimico è caratterizzato dalla presenza per almeno due anni di umore depresso quasi ogni giorno, accompagnato da altri sintomi depressivi che non soddisfano i criteri per un Episodio Depressivo Maggiore.
- Il Disturbo Depressivo Non Altrimenti Specificato viene incluso per codificare i disturbi con manifestazioni depressive che non soddisfano i criteri per Disturbo Depressivo Maggiore, Disturbo Distimico, Disturbo dell'Adattamento con Umore Depresso o Disturbo dell'Adattamento con Umore Depresso misto ad Ansia (o sintomi depressivi sui quali siano disponibili informazioni inadeguate o contraddittorie).

### Diagnosi della depressione: DSM **IV TR**

- Episodio: singolo periodo di malessere, caratterizzato da un inizio ed una fine, con una finestra temporale
- episodi e degli intervalli liberi, con una finestra temporale estesa a tutta la storia del paziente

## Depressione nel DSM IV TR: EDM

- La caratteristica essenziale di un Episodio Depressivo Maggiore è un periodo di almeno 2 settimane durante il quale per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno:

2. perdita di interesse o di piacere per quasi tutte le attività

### Depressione nel DSM IV TR: EDM

#### EDM: decorso

- In una proporzione significativa di casi (20-30%), possono persistere per mesi o anni alcuni sintomi depressivi insufficienti per soddisfare pienamente i criteri per un Episodio Depressivo Maggiore e possono essere associati con menomazione o disagio di qualche tipo (remissione parziale)

## Depressione nel DSM IV TR: DDM

- Il Disturbo Depressivo Maggiore è caratterizzato da uno o più Episodi Depressivi Maggiori
- Senza storia in anamnesi di:
   Episodi Maniacali, misti o ipomaniacali
   Effetti di Sostanze
- Non meglio giustificati da un Disturbo Schizoaffettivo e non sovrapposti a Schizofrenia, Disturbo schizofreniforme, Disturbo Delirante o Disturbo Psicotico NAS
- F33.1 Disturbo Depressivo Maggiore, Ricorrente, Moderato, con Manifestazioni Atipiche, Ad Andamento Stagionale, con Recupero Interepisodico Completo

1° e 2° cifra	3° cifra	4° cifra	Specificazioni dell'episodio più recente	Specificazioni del decorso degli episodi ricorrenti
F3	2. EDM singolo	0 gravità Lieve	Con manifestazioni catatoniche	Con recupero interepisodico completo
		1 gravità Moderata	Con manifestazioni melanconiche	Senza recupero interepisodico completo
		2 Grave Senza Manifestazioni Psicotiche	Con manifestazioni atipiche	Ad andamento stagionale
	3. EDM ricorren ti	3 Grave Con Manifestazioni Psicotiche	Con esordio nel post-partum	
		4 In Remissione Parziale o Completa		
		9 Non Specificato		

## DDM con manifestazioni melancoliche

- La caratteristica essenziale di un Episodio Depressivo Maggiore, con Manifestazioni Melancoliche, è la perdita di interesse in tutte, o quasi tutte, le attività, o una perdita di reattività adil stimoli solitamente piacevoli.
- Criterio A: L'umore depresso dell'individuo non migliora, neanche temporaneamente, quando accade qualcosa di nositivo.
- Criterio B: sono presenti almeno tre dei seguenti sintomi
- una qualità particolare di umore depresso
- depressione regolarmente peggiore al
- risveglio mattutino precoce
- significativa anoressia o perdita di peso
- sentimenti di colpa eccessivi o inappropriati
- La specificazione Con Manifestazioni Melancoliche si applica se queste manifestazioni sono presenti al nadir dell'episodio. Vi è un'assenza pressoché completa, non semplicemente una riduzione della capacità di provare piacere

## DDM con manifestazioni atipiche

Queste caratteristiche predominano nel più recente periodo di 2 settimane:

- Criterio A: reattività dell'umore
- Criterio B: presenza di almeno due delle seguent manifestazioni:
- •aumento dell'appetito o incremento ponderale,
- •iperso
- "paralisi plumbea"
- sensibilità estrema e di lunga durata al rifiuto interpersonale
- •Peggioramento serale (tolto nel DSM 5)

#### DDM: specificazioni del decorso Ricorrente, con recupero interepisodico completo, Questo tipo di decorso ha la prognosi senza Disturbo Distimico migliore Non viene conseguita che una remissione Ricorrente, senza recupero interepisodico completo, senza Disturbo Distimico parziale presente in meno del 3% degli individui con DDM Ricorrente, con recupero interepisodico completo, sovrapposto a Disturbo Distimico Ricorrente, senza recupero interepisodico completo, Comunemente chiamato sovrapposto a Disturbo Distimico "depressione doppia". Si osserva nel 20-25% degli individui con DDM

### DDM: decorso

- Almeno il 60% degli individui con Disturbo Depressivo Maggiore, Episodio Singolo può avere un secondo episodio
- Gli individui che hanno avuto due episodi hanno il 70% di probabilità di averne ur terzo
- Gli individui che hanno avuto tre episodi hanno il 90% di probabilità di averne ur quarto.
- Circa il 5-10% degli individui con DDM Episodio Singolo, sviluppano in seguito ui Episodio maniacale
- di Episodi Depressivi Maggiori possono risolversi completamente (in circa due terzi dei casi), o solo parzialmente o non risolversi (in circa un terzo dei casi)
- Gil individui che hanno solo una remissione parziale hanno più probabilità di sviluppare ulteriori episodi e di continuare ad avere un andamento con recupero interepisodico parziale.

#### DDM: decorso

- Gli studi naturalistici di follow-up hanno suggerito che, dopo un anno dalla diagnosi di Episodio Depressivo Maggiore, il 40% degli individui continua a presentare sintomi sufficientemente gravi da soddisfare i criteri per un Episodio Depressivo Maggiore franco
- il 20% circa continua a presentare sintomi che non soddisfano più i criteri completi per l'Episodio Depressivo Maggiore (Disturbo Depressivo Maggiore, In Remissione Parziale)
- e il 40% non ha un Disturbo dell'Umore.
- La gravità dell'Episodio Depressivo Maggiore iniziale sembra predirne la persistenza.

## DIAGNOSI DELLA DEPRESSIONE DSM 5

- A differenza del DSM IV, il capitolo "Disturbi depressivi" è stato separato dal capitolo "Disturbo bipolare e disturbi correlati".
- La caratteristica comune di tuti questi disturbi è a presenza di umore triste, vuoto o irritabile, accompagnato da modificazioni somatiche e cognitive che incidono in modo significativo sulla capacità di funzionamento dell'individuo.
- Le differenze tra essi consistono nella durata, nella distribuzione temporale o nella presunta eziologia

### DSM 5: disturbi depressivi

- I disturbi depressivi includono
- Disturbo di disregolazione dell'umore dirompente
- Disturbo depressivo maggiore (include l'episodio depressivo maggiore)
- Disturbo depressivo persistente (distimia)
- Disturbo disforico premestruale
- Disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci
- Disturbo depressivo dovuto ad altra condizione medica
- Disturbo depressivo con altra specificazione
- Disturbo depressivo senza specificazione

## DSM 5: Disturbo di disregolazione dell'umore dirompente

- Introdotto al fine di far fronte alla preoccupazione relativa al rischio di sovradiagnosi e di trattamento del disturbo bipolare nei bambini
- Si riferisce al quadro clinico di bambini con irritabilità persistente e frequenti episodi di discontrollo comportamentale estremo.
- È considerato un disturbo depressivo in quanto si è scoperto che I bambini con questa sintomatologia sviluppano tipicamente disturbi depressivi unipolari o d'ansia, e non disturbi bipolari, quando diventano adolescenti o adulti.

## DAM 5: Disturbo Depressivo Maggiore

- E caratterizzato da episodi distinti di almeno 2 settimane di durata (di solito la durata è molto maggiore) che comportano nette modificazioni affettive, cognitive e nelle funzioni neurrovegetative, separati da remissioni inter-episodiche.
- È possibile porre la diagnosi sulla base di un singolo episodi, nonostante nella maggior parte dei casi il disturbo sia ricorrente.
- Viene posta particolare attenzione alla distinzione tra EDM e tristezza e sofferenza fisiologiche (lutto).

## DSM 5: Distrubo depressivo persistente (distimia)

- Il Distrurbo Depressivo Persistente (distimia) è una forma di depressione più cronica, può essere diagnosticata quando l'alterazione dell'umore ha una durata di almeno 2 anni negli adulti o 1 anno nei bambini.
- È una nuova diagnosi che include le categorie diagnostiche della depressione maggiore cronica e distimia del DSM IV TR

## DSM 5: specificatori

- Con caratteristiche psicotiche
- Congruenti all'umore: deliri ed allucinazioni coerenti con le tematiche depressive
- Non congruenti all'umore: deliri e allucinazioni non riguardano temi depressivi, o il contenuto è un misto di temi depressivi e non.
- Con Catatonia

## DSM 5: specificatori

- Con esordio nel peripartum
- Con andamento stagionale
- In remissione parziale: sono presenti alcuni sintomi ma non sufficienti per la diagnosi, oppure sono assenti da meno di due mesi
- In remissione completa: negli ultimi 2 mesi non sono presenti sintomi

## DSM 5: specificatori

- Lieve: sono presenti pochi o nessun sintomo in eccesso rispetto a quelli richiesti per la diagnosi; l'intensità dei sintomi è angosciante ma gestibile e comportano una minore compromissione lavorativa e sociale
   Moderata: il numero dei sintomi con intensità e/o la compromissione con tra ligoro a ratio.
- Grave: il numero dei sintomi è in eccesso rispetto a quelli richiesti per porre la diagnosi, l'intensità è seriamente preoccupante e non gestibile, i sintomi interferiscono in

DSM 5: diagnosi differenziale col lutto					
VARIABILI	EDM	LUTTO			
VISSUTO PREDOMINANTE	Umore depresso persistente e incapacita di provare felicità o piacere	Sentimenti di vuoto e perdita			
DURATA	Persistente, non legato a specifici pensieri o preoccupazioni	Diminuisce nel corso di giorni o settimane. A ondate, associato a pensieri o ricordi del defunto			
CONTENUTO	Ruminazioni autocritiche o pessimistiche	Preoccupazione relativa a pensieri o ricordi del defunto			
EMOZIONI POSITIVE	Assenti, prevalgono infelicità e sofferenza pervasiva	Possono accompagnare il dolore			
AUTOSTIMA	Comuni sentimenti di autosvalutazione e disgusto per sé	Generalmente preservata o pensieri autosvalutanti relativi a mancanze verso il defunto			
PENSIERI DI MORTE	Focalizzati sul mettere fine alla propria vita perchè inutile, immeritevole, o sopraffatti dal	Focalizzati sul defunto e sul raggiungerlo			

### DIAGNOSI DELLA DEPRESSIONE PDM

- Nel DSM la personalità depressiva è stata omessa ed inclusa nella diagnosi di "disturbi dell'umore", ma molte persone con carattere depressivo non hanno mai avuto un episodio depressivo maggiore
- Inoltre molte persone con DDM, trattate farmacologicamente, mostrano un residuo di caratteristiche depressive che rispondo alla psicoterapia
- La personalità depressiva colpisce per il ripetersi degli stessi temi di personalità che si intensificano sotto stress
- Il DDM colpisce per i sintomi vegetativi (rallentamento psicomotorio, mutamenti dell'appetito, disturbi del sonno, riduzione del desiderio o del piacere sessuale) e per l'intensità dell'affetto disforico

#### PDM

- Introiettiva (melanconica), caratterizzata da senso di colpa, tendenza all'autocritica e perfezionismo.
- Anaclitica, caratterizzata da vergogna, alta reattività alla perdita ed al rifiuto, sentimenti di inadeguatezza e senso di vuoto.

## PDM: depressione introiettiva

- Oueste persone cercano dentro di sè la spiegazione delle loro esperienze dolorose.
- Quando sono maltrattati, rifiutati o abbandonati, tendono ad assumersi il torto. Può essere un residuo della tendenza tipica dei bambini con famiglie difficili a:
   negare che i loro genitori il trascurano, sono abusanti o fragili, idee troppo spaventose
   attribuire la sofferenza alla propria cattiveria, che possono provare a cambiare
- Fanno di tutto per essere buoni, ma raramente si sentono soddisfatte
- Sono preoccupati da problemi legati al senso del proprio valore invece che da problemi relazionali

### PDM: depressione anaclitica

- Queste persone manifestano disagio e disorganizzazione quando subiscono perdite o separazioni
- Il loro funzionamento è organizzato intorno ai temi della relazione, degli affetti, della fiducia, dell'intimità, del
- Si sentono vuoti, incompleti, soli, deboli, senza aiuto anzichè moralmente perfezionisti ed eccessivamente
- Spesso mostrano una disperazione esistenziale, il sentimento che la loro vita sia vuota e priva di significato

#### PDM: controtransfert

• I terapeuti hanno l'impressione che questi pazienti siano piacevoli e ammirevoli, che siano persone carine.

### DIAGNOSI DELLA DEPRESSIONE **SWAP-200**

- La percentuale più ampia (>20%) dei pazienti con PD (496) inclusi nello studio di Shedler e Westen è caratterizzata da senso di inadeguatezza, vergogna, colpa, depressione, ansia, paura del rifiuto e dell'abbandono
- Ouesta categoria nel DSM IV non esisteva, ed è stata chiamata disturbo disforico della personalità
- Include persone diagnosticate come depresse, con PD dipendente, evitante, autofrustrante o borderline
- I risultati suggeriscono che tutti condividono una struttura caratteriale disforica o depressiva e si differenziano per le cause attivanti (interazione o solitudine) e le stratetegie di regolazione (evitamento, aggrapparsi, attaccare con rabbia)

## SWAP-200: sottotipi di disturbo

- Disforico con disregolazione emotiva
- Dipendente masochista
- Disforico con esternalizzazione dell'ostilità

### SWAP 200: sottotipi di disturbo disforico

 1°sottofattore | Evitante: timidezza o riservatezza, tendenza ad evitare le situazioni sociali per paura di trovarsi in imbarazzo, scarse abilità sociali, inibizione o coartazione affettiva, passività e mancanza di assertività, poche o nessuna amicizia o relazione intima, sentimenti di emarginazione o di non appartenenza, difficialità a prevare forti omazioni incovali, sontimenti. difficoltà a provare forti emozioni piacevoli, sentimenti di inadeguatezza o inferiorità, sentimenti di vergogna o imbarazzo, inibizione nel raggiungimento di obiettivi o

## SWAP-200: sottotipi di disturbo disforico

- 2° sottofattore | Depressivo (nevrotico) ad alto funzionamento: caratterizzato da molti item della SWAP che indicano risorse psicologiche e da item che indicano disforia cronica.

   Risorse: essere articolato, elevati standard etici e morali, empatico, apprezzare e rispondere all'umorismo, coscienzioso e responsabile, psicologicamente intuitivo, suscitare simpatia, riconoscere punti di vista alternativi anche quando suscitano sentimenti forti, usare notizie minacciose sul piano emotivo usandole traendone beneficio, mantenere una relazione amorosa caratterizzata da intimità autentica e dalla capacità di prendersi cura dell'altro.

## SWAP-200: sottotipi di disturbo disforico

tendenza a cadere in spirali emotive senza controllo, lottare contro desideri suicidi, incapacità di calmarsi o tranquillizzarsi da solo quando è stressato, tendenza a sentire che la vita non ha significato, minacciare o tentare ripetutamente il suicidio, essere catastrofico e vedere I problemi come disastrosi ed impossibili da ricolvera diventare irrariando quando è in prode a risolvere, diventare irrazionale quando è in preda a emozioni forti, sentirsi vuoto o annoiato, essere bisognoso e dipendente, attuare comportamenti automutilanti

## SWAP-200: sottotipi di disturbo disforico

• 4° sottofattore | dipendente-masochista: più disturbati del dipendente in asse II, si coinvolgono o rimangono in relazioni in cui subiscono abusi emotivi o fisici, si ingraziano gli altri o si fanno sottomettere, si attaccano agli altri in modo intenso e veloce sviluppando sentimenti e aspettative che non sono giustificati dal contesto o dalla storia della relazione, sono suggestionabili o influenzabili, si attaccano o si innamorano di persone che non sono emotivamente disponibili, sono eccessivamente bisognosi o dipendenti, hanno paura della solitudine, hanno paura di essere rifiutati o abbandonati, esprimono la rabbia in modi passivi e indiretti, non hanno una immagine stabile di chi sono o di chi vorrebbero diventare.

## SWAP-200: sottotipi di disturbo disforico

- 5° sottotipo | disforico con esternalizzazione dell'ostilità: ostili e inclini ad incolpare gli altri per le proprie difficoltà, hanno caratteristiche in comune con I passivi-aggressivi.
- Tendono a partecipare a scontri di potere, a essere arrabbiati o ostili, a incolpare gli altri per i propri fallimenti o difetti, a sentirsi incompresi, maltrattati o vittimizzati, a essere critici nei confronti degli altri, ad avere conflitti relativi all'autorità sentendo di doverla sottomettere, vincere, sconfiggere, ribellarsi ecc, a tenere il muso, a esprimere la propria aggressività in modi passivi ed indiretti, ad essere oppositivi e bastian contrari, a sentirsi deboli ed impotenti

## FARMACOTERAPIA DELLA DEPRESSIONE

## Eziopatogenesi neurobiologica

- La plasticità del cervello consente l'adattamento all'ambiente
- Le variazioni ambientali determinano cambiamenti nella funzione (connessione funzionali tra neuroni, neurotrasmettiiore-recettore) e nella struttura (connessioni strutturali, arborizzazione, etc)
- Cuccioli di mammiferi allontanati dalle madri mostrano meno neuroni, meno terminazioni, meno ramificazioni, meno sinapsi
- Cuccioli ricongiunti mostrano la normalizzazione dei processi trofici
- Lo stress agisce sull'ippocampo, riducendone la dimensione

## Trattamento farmacologico dei disturbi depressivi

- "I criteri scegli dal DSM IV TR per definire le diagnosi dei disturbi dell'umore sono pressoché inutili per la scelta della strategia terapeutica" (Faravelli, 2010)
- ETEROGENEITA': qualsiasi sottoinsieme di 5 dei 9 sintomi del criterio B è condizione necessaria e sufficiente per la diagnosi di EDM
- COMORBILITA': EDM non differenziato in base ai disturb concomitanti
- GENERALIZZABILITA': gli RCT desunti dagli studi di registrazione non riflettono la realtà clinica

## Obiettivi dei trattamenti antidepressivi

- "L'obiettivo della terapia antidepressiva è quello di abbreviare in modo significativo, rispetto a quanto avverrebe senza intervento farmacologico, la durata dell'episodio depressivo" (Manfredonia, 2010, p.76)
- "una volta superato l'episodio la persona torna nella condizione precedente alla comparsa della malattia e normalmente senza nessun residuo di sintomi" (p.77)
- "La terapia antidepressiva non è in grado di fare altro che superare il quadro sindromico presentato, per cui altri disagi o difficoltà di natura caratteriale non possono né debbono essere affrontati con questo tipo di intervento" (p.77)

#### Trattamento dell'EDM

- All'EDM sono equiparate la distimia, le depressioni sottosoglia, le depressioni atipiche, le depressioni nevrotiche
- 2/3 dei pazienti con EDM *rispondono* alla terapia con AD
- MA: per risposta si intende la riduzione del 50% dei sintomi valutati attraverso una scala.
- Meglio puntare alla remissione completa continuando il trattamento, aumentando il dosaggio o adottando strategie di potenziamento

#### Trattamento EDM

- Con melanconia
- Più grave
- Terapia farmacologica imprescindibile
- Con manifestazioni atipiche
  - Possibile spettro bipolare

## Valutazione della risposta

- Si inizia con dosaggi bassi, per aumentare gradatamente fino all'ottenimento dell'effetto terapeutico pieno
- Dopo 4-6 settimane si valuta la risposta
   Risposta completa: si continua il trattamento nel
  - Risposta parziale: si adegua al terapia aumentando il dosaggio iniziale
  - Risposta assente: si sostituisce il farmaco con uno di un'altra classe, o associazione di SSRI e TCA, o strategie di potenziamento

#### Mantenimento

- Dura 6-12 mesi
- In assenza di ricadute, si scala lentamente il dosaggio del farmaco

#### Trattamento DDM

- In DDM ricorrenti è necessario istituire trattamenti a lungo termine (2 anni o più) di prevenzione delle

  - Episodi in anamnesi con ricadute precoci, resistenza al trattamento, sintomi psicotici, ideazione suicidaria
- Le recidive facilitano la comparsa di nuovi episodi, riduce la risposta e aumenta il rischio di cronicità

## Luoghi comuni

- Tossicità degli psicofarmaci: rapporto costi/benefici (e l'aspirina?)
- Effetto sul sintomo e non sulla malattia (rimedio causale, rimedio sintomatico; la maggior parte delle malattie è cronica, va rivisto il concetto di guarigione)
- Se non si risolve la causa il sintomo si ripresenta in altra forma (vale solo per l'isteria)
- Farmaci come droghe (farmaco: dose stabile e necessità terapeutica; droga: aumento della dose e non necessità terapeutica)

## Luoghi comuni

#### Psicofarmaci: una definizione

- " insieme molto eterogeneo di sostanze che hanno in comune solo il fatto di essere in grado di interagire con il sistema nervoso centrale, di modificare comportamenti, emozioni, stili cognitivi e vissuti interiori di un soggetto e di essere utilizzati nella terapia dei disturbi mentali" (Faravelli 2010)

  - Interagiscono con specifiche strutture cerebrali
  - Possono essere usati nella terapia di specifici disturbi psichici

### Psicofarmacologia

- dell'organismo

  - Eliminazione

#### Farmacodinamica

- Gli psicofarmaci agiscono sostanzialmente sui neurotrasmettitori o sui loro recettori

  - AGONISTI
     Aumentano il rilascio del neurotrasmettitore
     Si oppongono alla sua distruzione
     Si oppongono alla ricaptazione
     Si legano al recettore stimolandolo
- - Inibiscono la produzione o il rilascio
     Aumentano la distruzione
     Si legano al recettore senza stimolarlo ed impedendone la stimolazione (agonisti inversi)

#### Farmacodinamica

- Azione immediata
   Legata alla stimolazione dei recettori

- catena di eventi trascrizionali che stimola il cambiamento struttuale, mimando l'effetto della cura materna

### Farmacocinetica |

- Tempo necessario affinché la concentrazione plasmatica si riduca della metà rispetto a quella inizialmente somministrata.
- Consente di valutare la possibilità di accumulo di un farmaco con somministrazioni ripetute e di stabilire l'intervallo di tempo utile e necessario tra le varie

#### Farmacocinetica

- Composti derivati dal farmaco introdotto nell'organismo che conservano proprietà farmacologiche, uguali o diverse rispetto al composto iniziale.
- Il sistema enzimatico del Citocromo P450 (CYP450) è localizzato nelle pareti intestinali e trasforma i farmaci rendendoli biodisponibili o disattivandoli

  È geneticamente diverso da persona a persona, pertanto alcune caratteristiche farmacocinetiche non sono note a priori

  - In caso di politerapie, diventa imprevedibile la sommatoria e l'interazione tra farmaci

### Farmacocinetica

- - a carico degli organi come rene e fegato, nei quali avviene la maggior parte dei processi metabolici e di eliminazione.

## Farmaci Antidepressivi

- Categorie farmacologiche con effetto prevalente su neurotrasmettitori Noradrenalina e Serotonina, e in misura minore Donamina
- Sono usati anche per disturbi d'ansia, spettro ossessivo compulsivo, disturbi alimentari psicogeni, controllo dell'impulso, sintomi negativi della schizofrenia, emicrania, fibromialgia, dolore, altro
- Rappresentano la prima voce di spesa delle ASL

## Antidepressivi

- Latenza di azione elevata (2-3 settimane)
- Il farmaco attiva una catena di eventi biochimic
  - Recettori delle monoamine -> modificazioni morfofunzionali che mediano l'effetto terapeutico
  - Stimolano i fattori neurotrofici: neuro- e sinaptogenesi
  - Invertono l'azione dello stress sul sistema nervoso
  - Talamo ipofisi surrene -> cortisolo in eccesso -> atrofia
- Antidepressivi= farmaci antistress

## Antidepressivi: trattamento

- "gli antidepressivi sono in grado di risolvere completamente l'episodio depressivo, con totale ritorno alle condizioni premalattia" (Faravelli, 2010)
- Latenza da 2 a 4 settimane
- Effetto bifasico: iniziale peggioramento dei sintomi
- Effetti collaterali
- Facile interruzione della terapia -> Compliance
- Esito: risoluzione totale o miglioramento soddisfacente ma non totale

## Antidepressivi: trattamento

- Ottenere la risoluzione totale è preferibile in quanto associata a minore rischio di ricaduta
- MA: La vulnerabilità rimane

## Antidepressivi: effetti collaterali

- Effetti collaterali immediati: secchezza delle fauci, stipsi, nausea, sudorazione,
- Effetti collaterali lungo termine: aumento di peso e disturbi della sessualità (eiaculazione ritardata, anorgasmia)
- L'aumento ponderale è mediato da:
- Serotoninergici: orientamento verso dolci e carboidrati
- Psicologico: il miglioramento predispone alla rinuncia al controllo sull'appetito
- Riduzione del consumo basale come risposta allo stress

## Antidepressivi

- MA: il "meccanismo d'azione" è solo quello iniziale, non è quello causale nell'effetto terapeutico.
- Farmaci, psicoterapia, supporto sociale e cure materne condividono l'effetto neurotrofico che porta alla neurogenesi, compromessa dalla depressione (stress)

### Antidepressivi: IMAO

- Meccanismo: blocco non selettivo degli enzimi (MAO-A, MAO-B) che metabolizzano le monoamine (Dopamina, Adrenalina, noradrenalina serotonina e altre);
- Controindicazioni: importanti restrizioni dietetiche di cibi che richiedono gli stessi enzimi per essere metabolizzati
   Cibi che contengono Tiranina: formaggi fermentati, vino rosso, lievito di birra, aringhe affumicate, salsicce, fave, fichi
   Farmaci come L-DOPA, vasocostrittori, psicostimolanti

- Rischi: crisi ipertensive acute, cefalee, emorragie

### Antidepressivi: TCA

- Controindicazioni: rischio di viraggio maniacale nei disturbi bipolari, sovradosaggio potenzialmente letale, effetti tossici sul cuore, aumento della pressione endoculare, blocco della minzione in ipertrofia prostatica, stitichezza, peggioramento della funzione mnestica, anorgasmia, aumento di peso

## Antidepressivi: SSRI

- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
- Prima scelta per i disturbi depressivi e d'ansia, provata efficacia nei disturbi ossessivo compulsivi, trattamento d'elezione nella fobia sociale e DAP, DAG, PTSD, disturbi somatoformi.
- Farmaco diffuso anche per le forme meno gravi
- Meccanismo: blocco della ricaptazione della Serotonina senza bloccare i recettori per istamina, noradrenalina e acetilcolina, responsabili degli affetti collaterali
- Controindicazioni: moto basse

## Antidepressivi: SNRI

- Inibitori della ricaptazione della serotoninanoradrenalina
- Prima scelta per le depressioni gravi
- Meccanismo: inibizione della ricaptazione di 5-HT e NA, in misura minore della DA, senza agire sui recettori muscarinici ed istaminici

## Antidepressivi: altri

- SARI: Serotonina-antagonisti e inibitori della ricaptazione
- Azione sedativa ed ipotensiva, usato negli anzian
- NDRI: inibitori della ricaptazione di Noradrenalina e dopamina
- Un suo metabolita ha effetto psicostimolante, usato in associazione ad altri AD
- NARI: inibitore della ricaptazione della noradrenalina
- In associazione con altri SSRI
- NaSSA: serotoninergici specicifici e noradrenergici
  - Effetto sedativo e sonnifero

## Antidepressivi naturali

- Iperico (erba di San Giovanni)
- Indicato nelle depressioni lievi e medie
- Meccanismo: blocco aspecifico della ricaptazione di diversi NT, agisce sulla DA e sugli oppioidi

## Ipotesi biologiche sulla depressione

- Ma: l'aumento di NT è immediato, mentre l'effetto antidepressivo corrisponde al tempo di sintesi di nuove
- Ipotesi della Down regulation: l'aumento del NT induce un meccanismo di adattamento dei recettori
- Ipotesi trascrizionale: complessi meccanismi trascrizionali che modificano l'espressione genica e stimolano la neurogenesi

## La sperimentazione di nuovi psicofarmaci

- Tutti i farmaci sono messi in commercio da agenzie nazionali e sovranazionali

  - EMEA: European Medicin AgencyAIFA: Agenzia italiana del farmaco
- Gli RCT seguono regole precise e standardizzate, adottate in tutti i Paesi attreverso le good clinical
- Gli RCT sono condotti attraverso studi preclinici su animali e seguono 4 successive fasi

#### Verso un nuovo farmaco

- Viene studiata la farmacocinetica, la relazione tra concentrazione nel sangue ed effetti clinici, gli effetti su popolazioni speciali (anziani)
- Stabilisce l'efficacia del farmaco su campioni più estesi di
- Si studia il dosaggio otttimale in termini di rapporto

#### Verso un nuovo farmaco

- Si definisce con precisione il profilo di azione, la tollerabilità e la sicurezza del farmaco, i pazienti e le patologie per le quali è efficace.
   Sono condotti in situazioni cliniche reali
- Il farmaco viene confrontato con altri farmaci considerati lo standard di riferimento e con il placebo, in doppio cieco
- Almeno 3-5 studi devono dimostrare la superiorità rispetto
- Completata la fase 3, il farmaco inizia le procedure di registrazione e può essere commercializzato

### Verso un nuovo farmaco

- Fase 4
- Si raccolgono i dati dopo che è stato registrato e messo in commercio.
- Dovrebbero essere condotti su ampi campioni di pazienti nella pratica quotidiana per segnalare effetti rari non emersi prima e migliorare la conoscenza del farmaco per definirne potenzialità, indicazioni, rischi.
- Questa fase è enormemente trascurata, nella pratica tanto quanto nella legislazione
- Non essendo più necessari, sono pressoche assenti e scarsamente considerati anche nella letteratura scientifica

## Limitazioni degli RCT

- Publication bias: i risultati non graditi al committente della sperimentazione hanno una bassissima probabilità di essere pubblicati
- La registrazione del farmaco si basa sugli studi pubblicati

## Serendipità

- Gli psicofarmaci sono stati scoperti tutti in modo casuale
- I farmaci sono spesso usati per usi non previsti negli studi di registrazione
  - Eg. Antiepilettici come stabilizzatori, antipsicotici nei disturbi dell'umore

# PSICOTERAPIA della DEPRESSIONE

PDM Gabbaro

## PDM: trattamento della depressione

- I farmaci antidepressivi e gli stabilizzatori dell'umore possono alleviare molta della sofferenza connessa alle patologie depressive
- Il loro effetto è scarso sulla disforia più cronica delle persone con una depressività caratteriale
- Sono particolarmente inefficaci sugli atteggiamenti autopunitivi di chi ha un disturbo di personalità di tipo introjettivo
- Il trattamento d'elezione è una terapia intensiva a lungo termine

## PDM: trattamento della depressione introiettiva

- Con I pazienti depressivi introiettivi è fondamentale favorire l'espressione dei loro sentimenti negativi, specialmente l'ostilità e le critiche, perché tendono a idealizzare il terapeuta, cercano di essere bravi pazienti e interpretano l'accettazione priva di critiche del terapeuta come la prova del fatto che non si è ancora accorto di quanto in realtà essi siano cattivi.
- Va favorita la consapevolezza che continuano a credere che la loro cattiveria sia la causa di ogni difficoltà e perdita cui vanno incontro
- Rispondono meglio alle interpretazioni e migliorano con l'insight
- Trattamenti brevi sono inefficaci

## PDM: trattamento della depressione anaclitica

- Possono rispondere positivamente ad interventi a breve termine
- Migliorano quando sperimentano l'affidabilità della relazione terapeutica

## Depressione secondo Gabbard

- L'eziologia della depressione unipolare è ricondotta a fattori genetici (40%) ed ambientali (60%)
- Il fattore predittivo più importante di un EDM è la presenza di eventi stressanti recenti

## Gabbard: review delle ipotesi eziopatogenetiche psicodinamiche

- Freud
- Perdite precoci durante l'infanzia predispongono alla depressione
- Rabbia rivolta verso l'interno
- Supor la savora
- Abraham
  - Svalutazioni all'autostima in infanzia riattualizzata da perdite o delusioni attuali
- Klein
  - Difese maniacali come risposta a sentimenti dolorosi della perdita

## Gabbard: review delle ipotesi eziopatogenetiche psicodinamiche

- Bibrin
  - Aspirazioni narcisistiche ed incapacità dell'lo di realizzarle;
- Non attribuisce un ruolo chiave al Super lo
- Sandler e Joffe
- Perdita dell'oggetto e dello stato di benessere trasmesso dall'oggetto (paradiso perduto idealizzato e desiderato e irraggiungibile) e impotenza
- Jacobson
- Vittima del Superio, inerme e impotente come un bambino piccolo torturato dalla madre crudele

## Trattamento psicoterapico: Alleanza e comprensione

- Alleanza terapeutica basata sull'ascolto, sull'empatia, sulla comprensione di come il paziente vive la malattia
- Evitare di consolare o incoraggiare (al contrario di Manfredonia, 2010, p.79)
- Valutare il nucleo affettivo degli eventi stressanti scatenant
   umiliazione, perdita, rievocazione di precedenti perdite?
- Valuta i temi legati ai pattern relazionali e all'autostima
- Valutare i temi psicodinamici coinvolti nella patogenesi della depressione nel paziente
- Valutare i meccanismi di difesa

## Modelli psicodinamici della depressione e distimia

Autore	Contributo
Freud (1915)	Aggressività rivolta verso l'interno
Abraham (1924)	Perdite attuali che riattivano ferite infantili all'autostima
Klein (1940)	Fallimento evolutivo durante la posizione depressiva
Bibring (1953)	Tensioni nell'lo tra ideali e realtà
Sandler e Joffe (1965)	Impotenza in risposta a perdita di oggetti d'amore reali o immaginari durante l'infanzia
Bowlby (1969)	Perdite attuali riattivano vissuti di abbandono e di essere indegni d'amore correlati ad un attaccamento insicuro
Jacobson (1971)	Oggetti d'amore perduti si trasformano in un Super-lo sadico
Arieti (1977)	Vivere per l'altro dominante

## Blatt (2004)

#### Tipo anaclitico

- Sentimenti di impotenza, solitudine, fragilità, abbandono, perdita, mancanza di protezione
- Desiderio di accudimento, protezione ed amore
- Vulnerabilità alla rottura delle relazioni interpersonali
- Rimozione, spostamento diniego o negazione

#### Tipo introiettivo

- Sentimenti di colpa ed inutilità, di fallimento, di perdita del senso di autonomia e di controllo
- Desiderio di sviluppo del Sé, perfezionisti, competitivi, mirano a raggiungere risultati ottimali a scuola e nel lavoro
- Vulnerabilità alla mancata
  definizione di S
- Intellettualizzazione, formazione reattiva e razionalizzazione

## Quali temi sono coinvolti?

- Rivolge la rabbia all'interno?
- Teme che la sua aggressività possa distruggere le persone amato?
- Ha una visione perfezionistica di Sé impossibile da raggiungere?
- Ha un Super-io crudele che chiede più di quanto il paziente possa dare?
- Ha un intenso desiderio per oggetti d'amore perduti che inducono disperazione?
- Vive in funzione di un altro dominante invece che realizzare i suoi sogni e le sue fantasie?

## Trattamento psicoterapico: transfert e controtransfert

- Espiorazione dei renomeni di transfert, controtransfert, resistenza
- Il terapeuta nella fase iniziale può adeguarsi ad alcune aspettative del paziente per favorire la ripetizione della patologia nella relazione terapeutica
- La relazione col terapeuta riflette le relazioni con gli altri nel presente e con le figure genitoriali nel passato
- Comprensione delle "forme dinamiche vitali" formate nel passato, riattualizzate nel presente, stimolate dalla "gestalt situazionale" attuale
- Il terapeuta diventa oggetto di attaccamento, un "terzo dominante"

## Trattamento psicoterapeutico: approccio espressivo

- Interpretazioni dello schema dell'altro dominante
- "il paziente deve raggiungere la consapevolezza di non essere stato in grado di imparare a vivere per se stesso. Non si è mai ascoltato, nelle situazioni conflittuali non è stato capace di farsi valere, l'unica cosa importante era ottenere l'approvazione, l'amore, l'ammirazione o l'attenzione dell'altro dominante" (Arieti, 1977)

## Trattamento psicoterapeutico: concepire nuovi modi di vivere

- Modificare le aspirazioni idealizzate e renderle realizzabili o abbandonarle e sostituirle con altri obiettivi (Bibring, 1953)
- Evitare di dare risposte per non rinforzare sentimenti di incapacità e bassa autostima
- Esaminare il vantaggio secondario nelle relazioni interpersonali (erotizzazione del tornaconto) e scegliere vantaggi più evoluti

Trattamenti integrati

### Farmacoterapia o psicoterapia?

- I due trattamenti sono per loro natura diversi e appartengono a due tradizioni culturali differenti (Psicologia e psichiatria)
- Terapeuti psicodinamici e fenomenologici-esistenzialisti hanno opposto resistenze all'uso del farmaco perché di ostacolo allo sviluppo del paziente
- Alcuni psichiatri tendono a sottovalutare l'efficacia della psicoterapia rispetto ai trattamenti biologici, nonostante le ampie evidenze
- Alcuni terapeuti sono riluttanti ad inviare dai medici, o a uno psichiatra

### Farmacoterapia o psicoterapia?

- Alcuni terapeuti criticano i farmaci per il loro effetto sul sintomo e non sulle strutture profonde (personalità, conflitti, struttura psichica), pertanto non riducono il rischio di ricadute
- La riduzione dei sintomi può influire negativamente sulla motivazione al trattamento
- Alcuni psichiatri ritengono che il lavoro psicoterapeutico attivi proprio i nuclei che il farmaco cerca di contenere

## Verso l'integrazione

- La terapia farmacologica, se mirata e correttamente modulata, può svolgere un'azione modulante sul funzionamento psicologico e favorire il processo
- La riduzione dei sintomi può migliorare l'accesso al disagio e alla sua condivisione
- La psicoterapia introduce cambiamenti funzionali e strutturali nel cervello simili a quelli introdotti dalla terapia farmacologica

## Verso l'integrazione

- Grazie ai farmaci, la terapia può essere estesa a quei pazienti così gravi da non essere in grado di iniziare una psicoterapia
- Grazie alla psicoterapia, si possono ridurre le ricadute che seguono la sospensione del trattamento farmacologico
- La combinazione di psico- e farmacoterapia può avere uno spettro di azione più ampio e risultare efficace nei pazienti non-responders
- guida APA come trattamento d'elezione nelle depressioni croniche

## Primi modelli di integrazione

- Le terapie psico e farmacologiche possono coesistere ed integrarsi avendo diversi:

  - Psicofarmaci: disturbi di stato, limitati nel tempo
     Psicoterapie: disturbi di tratto, di lunga durata

  - Modalità di azionePsicofarmaci: sintomi

  - Psicofarmaci: effetto rapido e durata breve
  - Psicoterapie: effetto lento e durata lunga

### Primi modelli di integrazione

- - Il farmaco assume una valenza transizionale
     Nelle fasi iniziali il lavoro sul farmaco favorisce la costruzione della relazione con il paziente in un'area di sicurezza

  - La cura della sofferenza favorisce la costruzione della base sicura
  - La riduzione dell'impatto del sintomo facilita il funzionamento metacognitivo

## Integrazione psico-farmaco-terapia (Faravelli, 2010)

- Interventi diversi collegati per un comune interesse
   operano con funzioni indipendenti e si occupano di problemi diversi

- Due professionisti collaborano con un piano teorico comune condiviso
- Programma concordato e sottoposto a verifiche continue
- Trattamenti sovrapposti nel tempo

## Integrazione psico-farmaco-terapia (Faravelli, 2010)

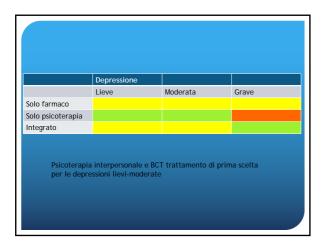
- - Diminuisce i costi dell'intervento, riducendo il tempo e l'uso di risorse
- Prevede tempi strutturati e sovrapposti
- La psicoterapia si occupa dei farmaci come informazione, psicoeducazione ed elaborazione
- I farmaci sono dosati sull'andamento della psicoterapia

## Risultati del trattamento farmacologico

- (riduzione del 50% del livello sintomatologico misurato su scale)
- Il 30% raggiunge la remissione completa

## Risultati del trattamento integrato

- Nelle Depressioni gravi il trattamento integrato è il più efficiente
- Nelle Depressioni lievi il trattamento farmacologico è spesso inefficace
- Nelle Depressioni lievi il trattamento integrato non è più efficiente della sola psicoterapia
- Il trattamento integrato è raccomandato dalle linee guida APA
- Burnand e coll. (2002): il minor numero di ricoveri e assenze dal lavoro produce un risparmio di 2311 \$ per paziente



## Il punto di vista di Robert Withaker

http://robertwhitaker.org

## A. Il corso naturale della depressione

- Prima del diffuso uso degli antidepressivi, l'Istututo Nazionale della Salute Mentale (NIMH) informava il pubblico che le persone guarivano regolarmente da un episodio depressivo, e spesso non sperimentavano più un secondo episodio.
- Cole scriveva nel 1964: La depressione è, nel complesso, una delle condizioni psichiatriche con la miglior prognosi di un eventuale quarigione, con o senza trattamento.
- Data questa lettura del decorso naturale della depressione, gli esperti del NIMH ritenevano che gli antidepressivi potessero accorciare il tempo della guarigione, ma che non sarebbero stati capaci di migliorare il tasso di guarigione a lumo termino.
- La ragione, spiegava Schuyler, capo della sezione depressione del NIMH nel 1974, era che la maggior parte degli episodi depressivi 'seguiranno il loro corso e termineranto virtualmente con la guarigione completa, senza interventi specifici'.

## B. Appare il problema della cronicità

 una volta che gli psichiatri iniziarono a trattare i loro pazienti depressi con gli antidepressivi, almeno alcuni osservarono che questi pazienti, una volta che stavano meglio e smettevano di prendere i farmaci, regolarmente diventavano di nuovo depressi. Mentre i farmaci possono aiutare le persone nel breve periodo, mettono anche le persone dentro ad un pattern di cronicità nel lungo periodo.

## C. l'alto tasso di ricaduta dopo il trattamento con antidepressivi

 Durante gli anni '70 ed '80, il NIMH e altri gruppi riportarono che i pazienti che interrompevano gli antidepressivi "ricadevano" con elevata frequenza.

## E. La discussione del problema della cronicità indotta dai farmaci

Nel 1990 e nei primi anni 2000, uno psichiatra italiano, Giovanni Fava, scrisse ripetutamente articoli su come sembrasse che gli antidepressivi aumentassero la probabilità che una persona sofferenti di un EDM diventasse malato cronico. Alcuni altri noti esperti nel campo furono d'accordo ed affermarono che la psichiatria aveva bisogno di esplorare questo problema.

## F. la trasformazione della depressione

piuttosto che confrontare la possibilità che gli antidepressivi stessero rendendo i pazienti cronicamente malati, la psichiatria raccontò una nuova storia rispetto al decorso della depressione non trattata. Essi dissero che I primi studi epidemiologici che mostravano che i pazienti guarivano regolarmente da un episodio depressivo e spesso stavano bene dovevano essere stati sbagliati. La moderna ricerca aveva mostrato che la depressione era una malattia cronica, che richiedeva continuamente farmaci. Ed in effetti, gli studi ora mostravano risultati piuttosto scarsi nel lungo periodo, persino quelli che erano mantenuti sotto farmaco. I risultati scarsi furono attribuiti al disturbo e non al farmaco, tuttavia.

## G. La depressione non trattata vs. la depressione trattata, oggi

• Prima dell'uso diffuso degli antidepressivi, i pazienti depressi regolarmente stavano meglio, e molti non soffrivano mai più di un secondo attacco di depressione maggiore. Oggi, la stragrande maggioranza dei pazienti con diagnosi di depressione maggiore e trattati con antidepressivi soffrono di attacchi ricorrenti della malattia. Ma come appare la depressione non trattata oggi? Mostra un miglior decorso a lungo termine rispetto alla depressione trattata? Ricercatori in Europa, Canada e Stati Uniti hanno condotto una varietà di studi naturalistici che aiutano a rispondere alla domanda.

## Psicofarmacologia

- - Salvavita (arresto psicomotorio, delirium tremens, grave confusione tossica)
  - Risolutivo (psicosi postpartum, stati depressivi non recidivanti)
  - Risolutivo dell'episodio (risoluzione dell'episodio, possibilità di recidiva, non influenza la vulnerabilità individuale e la predisposizione individuale)

  - Controllo dei sintomi (somministrazione cronica o ciclica, consente una migliore qualità della vita: terapia delle

- Interruzione del circolo vizioso sintomo-inabilità sociale
- Uso al bisogno

- Abuso e misuso (tossicità, effetti antiterapeutici, dipendenza, medicalizzazione dei problemi)

