

Sotto l'egida di

ISSN 1592-1638

AU-CNS onlus



Helping people to understand
neuroscientific updates

Associazione per l'Utilizzo delle
Conoscenze Neuroscientifiche
a fini Sociali
Pietrasanta, Lucca - Pisa



Istituto di Scienze del Comportamento
"G. De Lisio"
Carrara - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

I

Diretti da
Giulio Perugi e Icro Maremmani

PACINIeditore
MEDICINA

AU-CNS
Onlus

Supplemento a Heroin Addiction and Related Clinical Problems
Vol. 2 • N. 2 • December 2000

Aggiornamenti in **PSICHIATRIA**

supplemento a **Heroin Addiction and Related Clinical Problems**

Direttori Scientifici

GIULIO PERUGI - Pisa
ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato di Redazione

STEFANIA CANONIERO - Pisa
MATTEO PACINI - Carrara

Direttore Responsabile

ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato Scientifico Editoriale

MARCO BATTAGLIA - Milano
ROBERTO BRUGNOLI - Roma
GRAZIELLA DE MONTIS - Sassari
JOSEPH A. DELTITO - Rowayton, CT, USA
CARLA GAMBARANA - Siena
ANDREAS HERFURT - Muenster, G
MERCEDES LOVRECIC - Koper, SLO
GABRIELE MASI - Pisa
LUCA PANI - Cagliari
PIER PAOLO PANI - Cagliari
GIORGIO PEREZ - Milano
SALVATORE SIGNORETTA - Carrara
FABRIZIO STARACE - Napoli
ALESSANDRO TAGLIAMONTE - Siena
CRISTINA TONI - Carrara

Segreteria

AU-CNS onlus
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: maremman@psico.med.unipi.it

Istituto di Scienze del Comportamento
"G. De Lisio"
Viale Monzoni, 3
Carrara
Tel. e Fax 0585 855388
E-mail: g.perugi@psico.med.unipi.it

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca, 1
56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050 313011
Fax 050 3130300

AU-CNS onlus
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: maremman@psico.med.unipi.it

Aggiornamenti in Psichiatria Vol 1(1)-2001

Supplemento alla rivista Heroin Addiction & Related Clinical Problems Vol 2(2)-2000

© 2001 Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore

Finito di stampare nel mese di Maggio presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Aggiornamenti in **PSICHIATRIA**
Vol 1, 2001

I DOPAMINOAGONISTI NEL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE

Giulio Perugi
Giuseppe Ruffolo
Carlo Torti

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie
Università di Pisa
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio"
Carrara, Pisa

ISC
AU-CNS onlus

I DOPAMINOAGONISTI NEL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE

Giulio Perugi, Giuseppe Ruffolo, Carlo Torti

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa
Istituto di Scienze del Comportamento, Carrara

RIASSUNTO

Il ruolo della dopamina nella patogenesi della depressione ha ricevuto minore attenzione sia della serotonina che della noradrenalina. Alcuni studi ed osservazioni cliniche hanno riportato come i farmaci dopamino-agonisti (DAA) quali Bromocriptina, Pergolide, Ropinirolo e Pramipexolo, impiegati nella terapia del morbo di Parkinson, siano dotati di proprietà antidepressive. In tal senso sembrano deporre anche i dati relativi alla nostra esperienza sull'uso in aperto di Pramipexolo (PPX) e Ropinirolo (RPN) in 18 pazienti ambulatoriali, affetti da Depressione Bipolare II Resistente. Nei vari studi riportati in letteratura, così come nella nostra casistica, i DAA sono risultati ben tollerati e gli effetti collaterali lievi e transitori. Disturbi gastrointestinali, agitazione, irritabilità si sono rivelati gli effetti collaterali più frequenti. La dose media alla quale si osservava la comparsa di risposta era intorno a 0.75 mg/die per il PPX ed 1.5 mg/die per il RPN. Non si evidenziava una relazione fra dose e risposta clinica, e nei pazienti non-responders l'aumento del dosaggio aveva in genere un effetto trascurabile. Tuttavia le dosi massime impiegate in questa casistica erano di 1.5mg/die per il PPX e 5mg/die per il RPN. Rimane da valutare se una dose più elevata possa avere effetti significativi sulla risposta clinica. PPX e il RPN sono, comunque, ben tollerati e potrebbero rivelarsi utili come terapia aggiuntiva nel trattamento della depressione bipolare resistente. Studi controllati saranno necessari per stabilire l'efficacia a breve e lungo termine dei due composti, il rischio di indurre viraggi (ipo)maniacali o sintomi psicotici, e se vi sia una risposta preferenziale in alcuni sottotipi di depressione (ad es. atipica, malinconica).

Parole chiave: depressione, disturbo bipolare, dopaminoagonisti, Pramipexolo, Ropinirolo.

ABSTRACT

The role of dopamine in the pathogenesis and treatment of depression has received less attention than either serotonin or noradrenaline. Selective dopamine reuptake inhibitors have not been developed as antidepressants. However, clinical studies and case observation have suggested that dopamine agonists (DAA), utilized for the treatment of Parkinson's disease, such as Bromocriptine (BC), Pergolide (PG), Pramipexole (PPX) and Ropinirole (RPN) might be effective in major depression. These observations are consistent with our experience on 18 patients with DSM-III-R bipolar NOS (bipolar II) major depressive episode. Literature review and our experience showed that side effects related to DAA are usually transient in nature. Gastrointestinal effects, agitation, irritability are the most commonly reported. The mean dose at which patients first met criteria for positive response was about 0.75 mg/day for PPX and 1.5 mg/day for RPN, and all the responders at the final evaluation, received a dose below 1.5 mg/day for PPX and 5.0 mg/day for RPN. It is unclear whether increases above these doses would have been beneficial. These findings suggest that PPX and RPN are well-tolerated and may be of adjunctive benefit in the management of treatment-resistant bipolar depression. Prospective controlled studies will be necessary to confirm these preliminary observations. Controlled studies are necessary in order to clarify dose-related acute and long-term efficacy in bipolar depression, potential induction of mania and psychosis, and preferential response in atypical versus melancholic subtypes of depression.

Key words: depression, bipolar disorder, dopamine agonists, pramipexole, ropinirole.

Le teorie monoaminergiche della depressione hanno privilegiato lo studio della noradrenalina e della serotonina, relegando in secondo piano il ruolo svolto dalla dopamina e dalle vie dopaminergiche. Nel trattamento della depressione, quindi, il sistema dopaminergico ha ricevuto una attenzione minore e non sono stati sviluppati come antidepressivi farmaci inibitori selettivi

del reuptake della Dopamina. Osservazioni precliniche e cliniche indicano, tuttavia, che i farmaci che incrementano la disponibilità di dopamina a livello del SNC (amfetamina, cocaina, apomorfina, etc.) inducono euforia, mentre gli antagonisti dei recettori dopaminergici bloccano questa azione. Infatti, nonostante l'amfetamina stimoli anche il rilascio di noradrenalina, gli

antagonisti adrenergici non ne bloccano gli effetti euforizzanti (Nurberger et coll., 1984). Inoltre, il miglioramento dell'umore in risposta ad una dose test di amfetamina, è risultato essere un predittore della risposta agli antidepressivi (Little, 1988).

Alcuni antidepressivi di recente introduzione quali Bupropione, Sertralina e Venlafaxina, tra le loro azioni sembrano inibire anche il reuptake della dopamina (Schatzberg e coll., 1997). Tuttavia l'efficacia antidepressiva di questi farmaci potrebbe dipendere dalla loro attività prevalentemente serotoninergica e noradrenergica, piuttosto che dalle proprietà dopaminergiche. Va osservato che, la nomifensina, un inibitore selettivo del reuptake della dopamina, che è stato ritirato dal mercato per la comparsa di alcuni casi di sindrome Guillain-Barré, si era

dimostrato molto efficace come antidepressivo. Ricerche relativamente recenti (Carboni e coll., 1990; De Montis e coll., 1990) hanno, inoltre, rivelato come gli antidepressivi tricyclici (TCA) determinino, fra l'altro, una inibizione potente dell'uptake della dopamina in due regioni cerebrali specifiche, il nucleo accumbens e la corteccia prefrontale; inoltre, nel corso del trattamento cronico con antidepressivi (TCA e SSRI) è stato possibile documentare un incremento della sensibilità dei recettori dopaminergici D2 e D3 postsinaptici a livello del sistema mesolimbico, una desensibilizzazione dei recettori dopaminergici presinaptici (Serra e coll., 1979) e una riduzione del numero dei recettori D1 postsinaptici (De Montis e coll., 1990; Klimek e May, 1990; De Montis e coll., 1993). In considerazione del fatto che il trattamento cronico con antidepressivi è

Tabella 1. Neuroanatomia del Sistema Dopaminergico

Dal punto di vista microscopico i neuroni dopaminergici si possono distinguere in neuroni con assone ultracorto, neuroni con assone di lunghezza intermedia e neuroni con lunghe proiezioni, i cui corpi cellulari, localizzati nella pars compacta della sostanza nera del mesencefalo, proiettano le loro terminazioni verso il neostriato (putamen e caudato). Le principali vie dopaminergiche cerebrali sono riportate di seguito:

Mesolimbica: proietta dal mesencefalo alle strutture limbiche cerebrali (nucleo laterale del setto, tubercolo olfattorio, setto del nucleus accumbens, complesso amigdaloido, corteccia piriforme. Si ritiene che la sua iperattività sia responsabile della comparsa di deliri ed allucinazioni; l'inattivazione della suddetta via mediante il blocco dei recettori dopaminergici postsinaptici (neurolettici) determinerebbe una riduzione della sintomatologia psicotica.

Mesocorticale: proietta dall'area ventro tegmentale mesencefalica alla corteccia cerebrale, compresa quella limbica; si ritiene che essa sia coinvolta, insieme a quella mesolimbica, nella genesi dei sintomi psicotici positivi e forse anche negativi, così come anche dei disturbi cognitivi indotti dai neurolettici e di alcuni sintomi depressivi. Infatti, in pazienti Parkinsoniani con sintomatologia depressiva e deterioramento cognitivo marcato è stata documentata una perdita selettiva di cellule dell'area ventro tegmentale (Torack e Morris, 1988). Il decremento di tali neuroni sarebbe anche responsabile dell'anedonia tipica di questo disturbo (Mayberg e Solomon, 1995; Cantello e coll., 1989; Fibiger 1984-).

Nigrostriatale: connette la sostanza nera mesencefalica con il sistema dei gangli della base ed è quindi parte del sistema motorio extrapiramidale che controlla il tono muscolare e la coordinazione motoria. La degenerazione di questi neuroni è alla base dell'insorgenza del morbo di Parkinson. Il blocco farmacologico dei recettori dopaminergici striatali è causa di una sindrome simil parkinsoniana che si manifesta nel corso del trattamento con neurolettici.

Tuberoinfundibolare: proietta dall'ipotalamo all'ipofisi anteriore; il blocco dei recettori dopaminergici di questa via determina incremento dei valori della prolattina (PRL) con galattorrea ed amenorrea secondarie.

Tabella 2. Sintesi e Metabolismo della dopamina

La dopamina è una catecolamina, sintetizzata a partire dalla tirosina, un aminoacido introdotto con la dieta. L'aggiunta di un secondo ossidrile all'anello benzenico della tirosina, ad opera dell'enzima tirosina idrossilasi, dà origine alla L-DOPA. Successivamente la L-DOPA viene trasformata in dopamina ad opera della DOPA-decarbossilasi, che rimuove il gruppo carbossilico -COOH dalla catena laterale della DOPA: questo enzima non è specifico per la DOPA potendo decarbossilare altri aminoacidi con anello benzenico. Per l'elevata velocità d'azione, la DOPA-decarbossilasi non viene mai saturata dal substrato: ciò implica la possibilità di potenziare la sintesi di dopamina grazie ad una somministrazione esogena di DOPA ottenendo, tuttavia, un aumento globale della dopamina in tutte le aree che contengono l'enzima.

La dopamina, una volta sintetizzata, viene concentrata in vescicole sinaptiche attraverso un processo attivo; in tali vescicole essa risulta protetta dalla distruzione enzimatica operata dalle monoamino ossidasi (MAO). All'arrivo dell'impulso nervoso le vescicole fondono la loro membrana con quella del neurone e svuotano il loro contenuto nel vallo sinaptico. Mediante azione sugli autorecettori sinaptici, gli agonisti dopaminergici inibiscono e gli antagonisti aumentano il rilascio di dopamina dalla terminazione nervosa.

Gli effetti prodotti dalla dopamina dopo il suo rilascio nel vallo sinaptico vengono bloccati attraverso alcuni meccanismi: uno dei principali è rappresentato dalla ricattura del neurotrasmettitore da parte delle terminazioni nervose che lo hanno liberato, con conseguente trasformazione, ad opera della MAO intraneuronale, in 3,4-diidrossi-fenil-acetaldeide (DHPA), a sua volta trasformata da un'aldeide deidrogenasi in DOPAC. Solo una parte della dopamina ricatturata viene distrutta; la rimanente viene trasportata all'interno delle vescicole, pronta per essere nuovamente liberata nel vallo sinaptico.

La dopamina può anche essere inattivata nel vallo sinaptico mediante l'azione di una catecol-O-metiltrasferasi (COMT) prima, e di una MAO successivamente, con formazione di acido omovanillico (HVA).

in grado di potenziare la trasmissione dopaminergica e che i farmaci ad azione agonista sulla dopamina hanno marcati effetti psicostimolanti, è logico supporre che un deficit di trasmissione dopaminergica possa essere correlato alla patogenesi di alcune forme di depressione.

Alcuni farmaci ad azione dopamino-agonista sono stati sviluppati e commercializzati per il trattamento del Morbo di Parkinson. Per molti di essi esistono evidenze preliminari di una loro possibile efficacia antidepressiva, sia in monoterapia, che come trattamento aggiuntivo ad altri composti antidepressivi. I risultati ottenuti, per quanto siano derivati per lo più da osservazioni non controllate su casistiche limitate, sembrano promettenti. In questa sede riporteremo: 1) una breve sintesi delle caratteristiche farmacologiche

di alcuni di questi composti di maggior interesse per l'impiego nel trattamento della depressione, 2) una rassegna della letteratura disponibile sulle osservazioni cliniche in pazienti depressi ed 3) una esperienza clinica con due agonisti dopaminergici selettivi (Pramipexolo e Ropinirolo) in una casistica di pazienti Bipolari con depressione resistente ad almeno due classi di antidepressivi tradizionali, in monoterapia o in combinazione.

FARMACI DOPAMINO AGONISTI (DAA)

Agonisti dopaminergici di tipo ergolinico

A questo gruppo appartengono le molecole di prima generazione, derivate dalla segale cornuta e scarsamente selettive per i recettori dopaminergici centrali. Esse hanno mostrato attività dopaminergica nei modelli animali di Parkinson;

inoltre, sono capaci di riprodurre gli effetti neuroendocrini della dopamina sulla produzione di prolattina e di ormone dell'accrescimento.

Bromocriptina (BC)

La BC, la più studiata fra le ergoline, è un derivato dell'acido lisergico dotato di una potente azione D2 agonista e D1 antagonista, sia centrale che periferica. Essa viene assorbita rapidamente, ma solo parzialmente (30%), dal tratto gastroenterico ed il metabolismo da primo passaggio è considerevole, cosicché la biodisponibilità sistemica è solo una piccola frazione della dose somministrata; i suoi metaboliti, che sembrerebbero inattivi, vengono escreti per la maggior parte con la bile. Gli effetti collaterali, piuttosto rilevanti, sono da mettere in relazione alla sua diffusa attività di agonista dopaminergico; fra i principali ricordiamo nausea, vomito ed ipotensione ortostatica, inoltre essa può causare il cosiddetto "fenomeno della prima dose", che consiste in un collasso improvviso cardiocircolatorio conseguente alla somministrazione iniziale del farmaco. Altre reazioni avverse sono: allucinazioni, flogosi pleuropolmonari, eritromelalgia, livedo reticularis, discinesie. Nel Parkinson, la BC viene iniziata a dosaggi di 1.125 mg per 2 volte al giorno; vengono successivamente fatti incrementi di 2.5 mg ogni 2-4 settimane, fino ad un massimo di 100 mg/die.

Pergolide (PG)

A differenza della BC, la PG stimola potentemente i recettori D2 ed in minor misura i D1 (tabella IV). Rispetto alla BC il farmaco è risultato parimenti efficace nell'alleviare segni e sintomi parkinsoniani e ha mostrato una tendenza minore a provocare ipotensione ortostatica e nausea. Inoltre la PG può essere utilizzata nei pazienti che hanno perso la capacità di rispondere alla BC e viceversa. I dosaggi utilizzati nel Parkinson sono compresi fra 0.1 e 7 mg/die.

Amantadina (AM)

L'AM è un'ammina tricyclica idrosolubile, introdotta come farmaco antivirale per la profilassi dell'influenza da virus A, ma che, inaspettatamente, si è dimostrata capace di indurre un miglioramento sintomatico dei pazienti affetti da

Parkinson. Essa viene ben assorbita attraverso il canale alimentare e viene escreta prevalentemente con le urine, imm modificata; la riduzione della funzionalità renale impone l'aggiustamento dei dosaggi al fine di evitare fenomeni di tossicità a carico del SNC (confusione, allucinazioni, accessi convulsivi e coma).

L'esatto meccanismo d'azione resta da chiarire, in ogni caso essa determina la liberazione di dopamina dai siti neuronali periferici e centrali, inoltre potrebbe ritardarne anche la ricaptazione presinaptica.

Gli effetti collaterali sono generalmente lievi, spesso transitori e sempre reversibili; la loro incidenza e gravità aumenta comunque significativamente se la dose giornaliera supera i 200 mg/die. Fra le principali reazioni avverse ricordiamo: insonnia, sonnolenza, disartria, capogiri, allucinazioni, queste ultime più frequenti quando il farmaco è somministrato in associazione con anticolinergici e se coesistono disturbi cognitivi; infrequenti sono nausea, vomito, anoressia e stipsi. La somministrazione prolungata di AM può provocare livedo reticularis a carico delle estremità inferiori; questa complicazione è da ricondurre a fenomeni locali di vasocostrizione. Il dosaggio usuale nel Parkinson è di 200 mg al giorno.

Agonisti dopaminergici selettivi non ergolinici

Pramipexolo (PPX)

Il PPX è un dopaminoagonista non ergolinico selettivo per i recettori D2, con spiccata affinità per il sottotipo D3; scarsa risulta l'affinità per i recettori D1, adrenergici, serotoninergici e colinergici.

Il PPX viene assorbito completamente e rapidamente dal tratto gastrointestinale, raggiunge la massima concentrazione plasmatica (T max) in 1.7 ore, ed è scarsamente metabolizzato a livello epatico. La principale via di eliminazione è quella renale; infatti circa il 90% del PPX somministrato viene ritrovato imm modificato nelle urine. In considerazione di questo, età avanzata e riduzione della funzionalità renale impongono adeguati aggiustamenti di dosaggio.

Poiché il PPX non è metabolizzato dal sistema enzimatico dei citocromi P450, gli inibitori di questo sistema non esercitano influenze significative sull'eliminazione del medesimo. La tollerabilità del PPX, valutata ampiamente nel corso delle sperimentazioni cliniche eseguite sui pazienti parkinsoniani, è risultata soddisfacente (Pogarell, 1997; Shannon, 1997; Kieburz, 1997; Libermann, 1997; Guttmann, 1997).

Gli effetti collaterali più spesso riportati nei pazienti parkinsoniani trattati in monoterapia sono risultati nausea, sonnolenza e vomito; meno frequenti lipotimie, edemi, stati confusionali con manifestazioni allucinatorie.

Per quanto riguarda la posologia, come per tutti i farmaci antiparkinsoniani, è bene iniziare il trattamento a dosi basse (0.125 mg per tre volte al giorno), per minimizzare gli effetti collaterali; la dose verrà successivamente incrementata ad intervalli regolari di 5-7 giorni fino al raggiungimento della dose terapeutica. Dagli studi riportati in letteratura il PPX risulta essere efficace nel trattamento del Parkinson già a dosaggi di 1.5 mg/die; il dosaggio massimo giornaliero raccomandato è di 4.5 mg.

Ropinirolo (RPN)

Il RPN, dopaminoagonista di natura non ergolinica, si lega in maniera selettiva al sottotipo recettoriale D2, mentre ha scarsa affinità per quello D1 (Tabella IV); al di fuori della sfera dopaminergica RPN mostra una lieve affinità unicamente per il recettore per gli oppioidi.

Studi di farmacocinetica clinica hanno evidenziato che RPN viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale; la metabolizzazione è prevalentemente epatica ed il principale metabolita (SK&F104557) rappresenta il 41-45% delle dosi somministrate. L'escrezione urinaria è risultata bassa e pari al 5,1% della dose assunta per via orale.

L'enzima principalmente coinvolto nella metabolizzazione del RPN è il citocromo P450A12 (CYP1A2): per tale motivo esiste un rischio di interazione farmacologica fra RPN ed altri composti che fungono da substrato o da inibitore di tale sistema enzimatico.

Per quanto concerne gli effetti collaterali rilevati nei trial clinici su pazienti parkinsoniani, trattati con RPN in monoterapia, i più frequenti sono risultati nausea, sonnolenza e vomito; meno frequenti dispepsia, dolori addominali, lipoti-

Tabella 3. Recettori dopaminergici

I recettori dopaminergici vengono classificati in due ampie famiglie, denominate D1 e D2, che si differenziano essenzialmente per il differente accoppiamento con l'adenilato ciclasi, l'enzima che forma l'effettore intracellulare AMP ciclico (cAMP). La stimolazione dopaminergica dei recettori D1 stimola la formazione di cAMP, mentre la stimolazione dei D2 risulta indifferente o inibisce l'adenilato ciclasi (Kebabian, 1979).

Per quanto riguarda la localizzazione, i recettori D1 sono generalmente postsinaptici, mentre i D2 possono essere sia post che presinaptici; questi ultimi fungono da autorecettori inibitori che controllano il rilascio di dopamina.

A queste due famiglie recettoriali concorrono cinque differenti sottotipi:

- D1 e D5 hanno una farmacologia di tipo D1, sono espressi prevalentemente nello striato, meno intensamente a livello della corteccia cerebrale;

- D2, D3 e D4 appartengono invece alla famiglia dei D2. I recettori D2 sono espressi nello striato, nella sostanza nera e nell'ipotalamo; i D3 sono localizzati specialmente nel sistema limbico e, nell'uomo, anche nella sostanza nera e nello striato. La loro distribuzione particolare suggerisce che essi siano coinvolti non solo nel controllo dell'affettività e dell'umore, ma anche nella regolazione della funzione motoria. I recettori D4 sono localizzati prevalentemente nella corteccia cerebrale e sono ritenuti responsabili degli effetti cognitivi della dopamina; inoltre si pensa che rivestano un ruolo cruciale nella genesi della schizofrenia.

mie ed edemi agli arti inferiori. Come per altri composti DAA, il RPN sembra poter scatenare o accentuare stati confusionali e psicotici in pazienti predisposti.

I dosaggi medi efficaci nel trattamento del Parkinson sono risultati pari a 8.7 mg/die in monoterapia e a 8.2 mg/die associazione; il 25% dei pazienti ha presentato comunque risposta anche a dosaggi più bassi, pari a 3 mg/die.

Fra gli effetti collaterali dei DAA non ergolinici (PPX e RPN) sono stati riportati, seppur raramente, episodi incontrollabili di sonno (Sleep Attacks, SA). Frucht e coll. (1999) hanno descritto fenomeni SA in 8 pazienti in trattamento con PPX ed in 1 che assumeva RPN; tale fenomenologia, improvvisa ed imprevedibile, era talvolta causa di incidenti stradali e, secondo quanto riportato dagli autori, cessava alla sospensione del trattamento. SA sono stati descritti anche da Ryan e coll. (2000): in questo caso si trattava di 2 pazienti affetti da morbo di Parkinson, trattati con RPN e PPX. Alcuni autori ritengono che tale problematica sia comune ad altri DAA. Shapira (2000) riporta fenomeni di sedazione eccessiva, sonnolenza e SA in pazienti trattati con Pergolide. Ferreira e coll. (2000) hanno descritto episodi SA in pazienti affetti da morbo di Parkinson ed in trattamento con bromocriptina, lisuride, pergolide o piribedil; gli autori sottolineano come probabilmente tutti i farmaci DAA possano indurre

SA. In ogni caso la possibilità di SA, per quanto poco comune, è da tenere in considerazione, in particolare consigliando estrema cautela nella guida di autoveicoli.

DOPAMINOAGONISTI (DAA) E DEPRESSIONE

Le potenzialità antidepressive dei DAA sono state ipotizzate, sulla base del loro profilo recettoriale, e successivamente confermate, sia da studi sperimentali condotti su modelli animali, che da osservazioni naturalistiche e studi clinici in pazienti affetti da depressione maggiore.

Bromocriptina, pergolide e piribedil

Quattro studi in aperto hanno dimostrato l'efficacia antidepressiva della Bromocriptina (Agnoli e coll., 1978; Colonna e coll., 1979; Nordin e coll., 1981; Silverstone, 1984); inoltre, tre differenti sperimentazioni in doppio cieco ne hanno evidenziato un'efficacia pari a quella dell'imipramina o dell'amitriptilina (Wahrens e Gerlach, 1981; Bouras e Bridges, 1982; Theohar e coll., 1982). La risposta antidepressiva alla BC è risultata essere maggiore nei pazienti bipolari (Silverstone, 1984), con effetti specifici sulla dimensione "appiattimento affettivo" (Ammar e Martin, 1991).

Il Piribedil (non in commercio in Italia) ha mostrato proprietà antidepressive sia nel corso di studi in aperto, che in sperimentazioni control-

Tabella 4. Affinità recettoriale dei Dopaminoagonisti

	D1	D2	D3
Pramipexolo	0	++	+++
Bromocriptina	0/-	++	
Pergolide	0/-	++	
Cabergolina		++	
Ropinirolo	0	++	++
Dopamina	++	++	

Affinità:(+)dopaminoagonista, (-)dopaminoantagonista, (0) nessuna attività
(Modificata da Gottwald, 1997)

late, particolarmente in pazienti con bassi livelli urinari di acido omovanilico (Post e coll., 1978; Shopsin e Gershon, 1978; Reus e coll., 1980). Gli studi condotti su BC e Piribedil non hanno evidenziato, in generale, un inizio d'azione rapido; tuttavia il Piribedil ha mostrato una latenza terapeutica breve in una sottopopolazione di pazienti depressi "non responders" e con alterazioni elettroencefalografiche del sonno tipiche della malattia di Parkinson (Mouret e coll., 1987).

Mattox e coll. (1986) hanno trattato con Bromocriptina e Pergolide 9 donne affette da Depressione in comorbilità con un prolattinoma, riscontrando un miglioramento della sindrome depressiva con entrambi i composti.

Bouckoms e Mangini (1993) hanno utilizzato la Pergolide come potenziamento antidepressivo in 20 pazienti depressi affetti da Depressione Unipolare o Bipolare, resistenti ai trattamenti convenzionali a base di SSRI, TCA, IMAO e trazodone. I dosaggi somministrati erano compresi fra 0.25 e 2 mg/die; in caso di risposta soddisfacente, il trattamento veniva proseguito per 35 settimane. Dei 20 pazienti trattati, 11 (55%) sono risultati migliorati o molto migliorati alla CGI; nausea e vomito sono stati gli effetti collaterali più frequenti; in un paziente si è verificato un viraggio ipomaniacale.

Amantadina

Numerosi case-reports descrivono un miglioramento del tono affettivo associato all'uso di Amantadina in pazienti depressi (Schwab e coll., 1969; Parkes e coll., 1970; Huber e coll., 1999). Uno studio clinico in doppio cieco vs amitriptilina e placebo su pazienti con depressione cronica ha mostrato come l'amantadina espliciti un'attività antidepressiva, anche se inferiore rispetto all'amitriptilina (Vale e coll., 1971). Più recentemente, Bode e coll. (1997) hanno descritto il caso di un paziente affetto da un Disturbo Bipolare I che mostrava un netto miglioramento della sintomatologia depressiva dopo due settimane di trattamento con amantadina. Secondo gli autori, però, l'efficacia antidepressiva dell'amantadina potrebbe essere secondaria agli effetti del far-

maco verso il Borna Virus, per il quale è stato ipotizzato un coinvolgimento nell'etiopatogenesi dei disturbi dell'umore (Rott e coll., 1985; Ferszt e coll., 1999).

Pramipexolo e Ropinirolo

Szegedi e coll. (1997) hanno condotto uno studio in aperto non randomizzato su 26 pazienti affetti da depressione maggiore grave, secondo i criteri del DSM-III-R, trattati con PPX a dosaggi compresi fra 1.75 e 9.0 mg/die (distribuiti in 5 livelli di dosaggio). La fase di titolazione aveva una durata di 2 settimane, così come quella successiva di mantenimento. Al termine delle 4 settimane la metà dei pazienti presentava un miglioramento alla CGI di almeno il 50%; le valutazioni effettuate tramite le scale MADRS, BRMS e HAMD-17 concordavano con il risultato ottenuto alla CGI.

Più recentemente, Corrigan e coll. (2000) hanno riportato i risultati di uno studio randomizzato in doppio cieco su 174 soggetti con diagnosi di Depressione Maggiore anche melanconica, ma in assenza di sintomi psicotici. L'architettura dello studio prevedeva la suddivisione dei pazienti in 3 gruppi paralleli: PPX (dosaggi giornalieri di 0.375, 1.0, 5.0 mg/die) a confronto con Fluoxetina (FLU; dosaggi giornalieri di 20 mg/die) e placebo; il trattamento aveva una durata di 8 settimane ed era seguito da un periodo di ulteriore osservazione di 9 settimane. Gli strumenti di valutazione utilizzati erano la HAM-D, la MADRAS e la CGI-SI. Dall'analisi dei risultati è emerso come, al termine dell'ottava settimana, i pazienti in trattamento con PPX a dosaggi di 1 mg/di, erano significativamente migliorati in tutti i parametri utilizzati (CGI, HAM-D, MADRS) rispetto al baseline ed a confronto col gruppo trattato con placebo. Miglioramenti erano riportati anche nel gruppo in trattamento con PPX a dosi di 5 mg/die, anche se il sostanziale numero di drop-out verificatosi non consentiva di evidenziare differenze statistiche nel confronto col placebo. Miglioramenti erano registrati anche nel gruppo in trattamento con FLU 20mg\die, in particolare alla MADRAS nelle fasi finali dello studio ed alla HAM-D sin dalle fasi iniziali. Dalla

discussione dei risultati emergeva che il PPX, a dosaggi di 1 mg/die, rappresenta un trattamento efficace della depressione, comparabile o superiore alla fluoxetina 20mg/die. Fra gli effetti collaterali più frequenti erano riportati nausea, vomito sonnolenza ed irritabilità con il PPX (specialmente a dosaggi di 5 mg/die), insonnia con la Fluoxetina.

L'efficacia del PPX nel trattamento della depressione resistente è stato confermato da Goldberg e coll. (1999) in 2 pazienti con disturbo bipolare I.

Per quanto riguarda il RPN, non ci sono attualmente dati in letteratura relativi al suo uso nel trattamento della Depressione Bipolare.

CONTRIBUTO CLINICO

In uno studio condotto dal nostro gruppo di ricerca (Perugi e coll., in stampa) ci siamo proposti di valutare l'efficacia clinica di Pramipexolo (PPX) e Ropinirolo (RPN) mediante una revisione delle cartelle cliniche di 18 pazienti consecutivamente ammessi, nel corso di 12 mesi, presso il Day Hospital e gli ambulatori del Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Pisa; tali pazienti soddisfacevano i criteri del DSM-III-R per la diagnosi di Disturbo Bipolare NAS (tipo II)-Episodio Depressivo, risultavano resistenti ai trattamenti antidepressivi - assenza di miglioramento dopo almeno due cicli successivi di trattamento con SSRI e TCA in monoterapia o in combinazione, della durata di almeno 4 settimane a dosi adeguate - e stabilizzanti dell'umore con sali di litio, valproato, carbamazepina, lamotrigina e gabapentin.

Per quanto riguarda il procedimento diagnostico, a tutti i pazienti era somministrata l'intervista Semi-strutturata per i Disturbi dell'Umore (SIMD) (Cassano e coll., 1987): tale strumento permette di raccogliere in maniera sistematica informazioni demografiche, anamnestiche e cliniche, inoltre consente di valutare la presenza dei criteri previsti dal DSM-III-R per formulare diagnosi di Episodio Depressivo Maggiore, Maniacale ed Ipomaniacale.

La valutazione clinica è stata effettuata mediante la compilazione retrospettiva della

Clinical Global Impression Severity and Change (CGI) (Guy, 1976): in particolare, un punteggio finale alla CGI-Improvement pari a 1 indicava miglioramento marcato, 2 miglioramento moderato, 3 miglioramento minimo, 4 non risposta, 5 peggioramento dei sintomi oppure discontinuazione della terapia. Gli effetti collaterali sono stati valutati basandosi sugli aggiornamenti del diario clinico effettuati ad ogni visita di controllo (frequenza da 1 a 4 settimane). PPX o RPN sono stati aggiunti alla terapia antidepressiva e stabilizzante in atto; i dosaggi iniziali sono stati rispettivamente di 0.375 e 0.75 mg/die, successivamente incrementati fino a 1.5 mg/die e a 5 mg/die in considerazione sia dell'effetto terapeutico, che degli eventuali effetti collaterali.

La casistica era costituita da 11 femmine (61.1%) e 7 maschi (38.9%) di età compresa fra 30 e 75 anni; l'età media all'esordio del disturbo dell'umore era 34.2+14.8 anni, la media del numero degli episodi depressivi ed ipomaniacali pregressi risultava pari, rispettivamente, a 3.7+2.3 e 1.7+1.2; la durata media dell'episodio attuale era di 18.3+7.9 settimane; inoltre, 5 pazienti (27.8%), avevano un episodio depressivo a decorso cronico (>24 mesi), secondo i criteri del DSM-III-R La durata media del trattamento è stata di 17.6+7.8 settimane (range compreso fra 4 e 34 settimane).

I 18 pazienti del nostro studio assumevano SSRI (n=4), TCA (n=7), venlafaxina (n=1); 2 di loro erano in trattamento combinato con antidepressivi di categoria differente. Per quanto riguarda i regolatori del tono dell'umore, 11 pazienti assumevano sali di litio, 3 valproato, 3 carbamazepina, 4 gabapentin ed 1 lamotrigina; in 4 di loro si utilizzavano due stabilizzanti in associazione. Altri farmaci utilizzati erano BDZ (n=5), ipnoinducenti (trazodone o trimipramina a basse dosi) (n=6).

La durata media del trattamento con DAA era 17.6 (sd=7.8, range 4-34) settimane, con una dose finale media di 1.23±0.32 mg/die (range, 0.75 - 1.50) per il PPX, e 2.97±0.99 mg/die (range, 1.50-5.00) per il RPN. Dei 18 pazienti trattati 8 (44.4%) sono risultati responders (4 al PPX e 4 al RPN); 5 hanno totalizzato 1 alla

CGI (miglioramento marcato) ed i 3 rimanenti hanno raggiunto un punteggio di 2 (miglioramento moderato); gli altri 10 pazienti (66.7%) sono stati considerati non responders: i punteggi totalizzati alla CGI sono stati rispettivamente di 3 (miglioramento minimo) in 7 pazienti, 4 (nessun cambiamento) in 2 soggetti e 5 (peggioramento) in un unico soggetto (Figura 1). La media±sd iniziale e finale dei punteggi della scala del CGI-gravità per tutti (responders e non-responders combinati) erano, rispettivamente, 5.33±0.7 e 3.94±1.3 (t=4.74, p<.0002) (Figura 2).

Alcuni esempi di risposta favorevole ai DAA sono esemplificati dai casi clinici riportati.

In alcuni pazienti la sintomatologia depressiva dopo la fase acuta può presentare delle manifestazioni residue croniche invalidanti, in cui persistono sintomi quali inibizione pragmatica, anedonia, ideazione suicidaria. Talora queste manifestazioni sono resistenti ai trattamenti antidepressivi e, come nel nostro caso, possono rispondere al potenziamento con farmaci stimo-

lanti. Dopo la risoluzione del quadro la terapia antidepressiva può essere sospesa e continuato il trattamento profilattico con stabilizzanti.

Nella nostra casistica, 5 pazienti (27.8%) hanno mostrato una risposta transitoria, definita come miglioramento del punteggio alla CGI-Improvement di 1 o 2 punti per almeno 4 settimane, tale miglioramento però non persisteva al termine del periodo di osservazione previsto dallo studio; in un solo individuo si è verificato un viraggio ipomaniacale, risoltosi spontaneamente dopo tre settimane.

In alcuni casi il trattamento con DAA sembra mostrare una efficacia transitoria che viene perduta dopo alcune settimane e, nella nostra esperienza, anche un incremento delle dosi non sortisce alcun effetto; in questi casi è opportuno vagliare altre opzioni terapeutiche.

Entrambi i DAA da noi utilizzati sono stati ben tollerati e soltanto in un caso è stata necessaria la sospensione del farmaco (PPX) a causa di effetti collaterali (nausea, irritabilità ed

FIGURA 1

Punteggi finali CGI-Miglioramento in 18 pazienti bipolari II con depressione resistente trattati con Pramipexolo e Ropinirolo

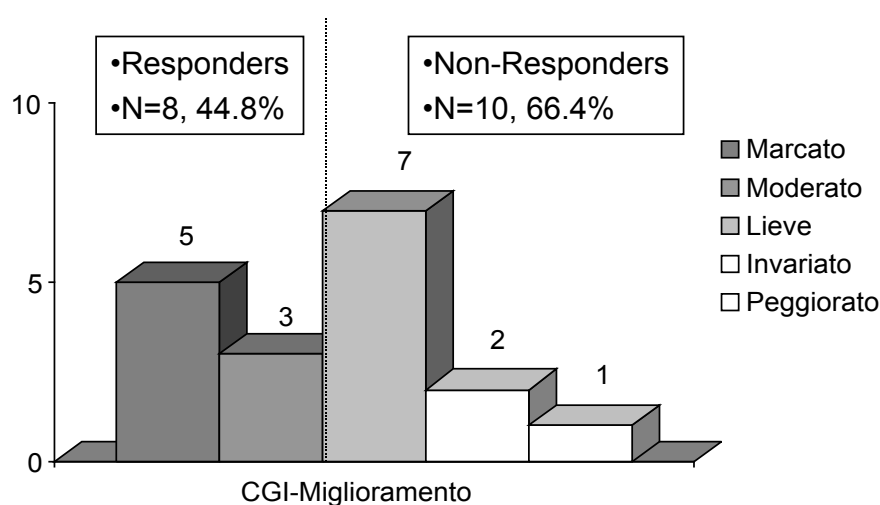
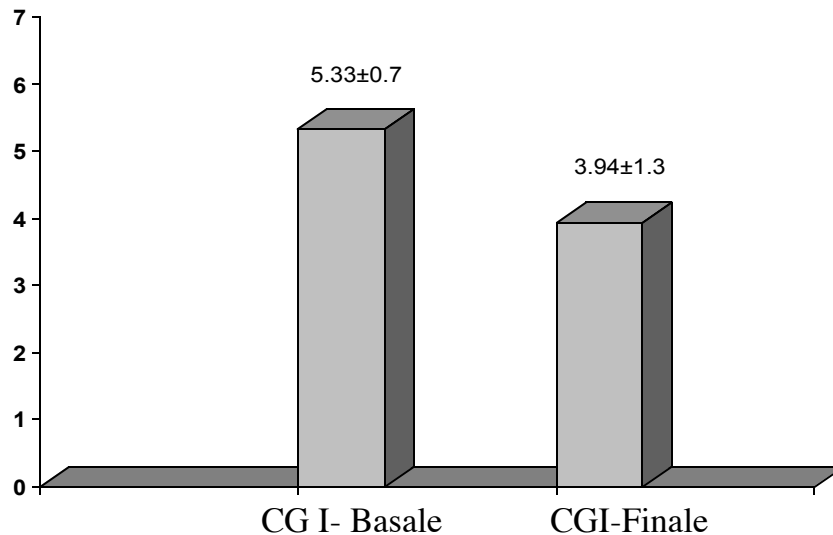


FIGURA 2

Punteggi medi iniziali e finali del CGI-gravità in 18 pazienti bipolari II con depressione Resistente trattati con Pramipexolo e Ropinirolo



• $t=4.74, p = .002$

agitazione). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state nausea (n=8, 44.4%), agitazione (n=5, 25%), irritabilità (n=3, 16.7%), cefalea (n=2, 11.1%), insonnia (n=2, 11.1%), aumento della spinta sessuale (n=2, 11.1%) e vomito (n=1, 15%); tali effetti collaterali, più spesso presenti al momento dell'incremento del dosaggio, si attenuavano nel giro di qualche giorno. In 6 pazienti (33.3%) non si è verificata alcuna reazione avversa, in 5 (27.8%) ne era presente solamente una, in 7 (38.9%) due o più. Nella nostra casistica la sonnolenza non era riportata come effetto collaterale rilevante e non abbiamo osservato sleep attacks. Questo fatto potrebbe riconoscere diverse spiegazioni, come ad esempio un campione poco numeroso, di età media relativamente giovane e non affetto da disturbi neurologici. Inoltre i dosaggi impiegati sono inferiori a quelli che solitamente si impiegano per il trattamento del Parkinson.

CONCLUSIONI

Il sistema dopaminergico sembra svolgere un ruolo cruciale nell'etiopatogenesi dei disturbi dell'umore ed in particolare di alcuni sottotipi di depressione. La dopamina, infatti, è ampiamente rappresentata a livello mesolimbico e mesocorticale, dove svolge un ruolo fondamentale nella modulazione dei comportamenti finalizzati e delle esperienze edoniche. Al contempo, numerose sono le sovrapposizioni sintomatologiche fra alcune forme di depressione bipolare e Morbo di Parkinson, soprattutto per quanto riguarda le manifestazioni di inibizione della volizione e della psicomotricità. Possono essere, quindi, ricondotti ad un'ipofunzione del sistema dopaminergico alcuni sintomi nucleari della depressione, quali l'anedonia, la riduzione della motivazione e dello slancio vitale ed il rallentamento psicomotorio.

L'ipotesi dopaminergica della depressione costituisce il rationale dell'uso di composti ad azione dopamino agonista (DAA) come antidepressivi. La rassegna degli studi e delle osservazioni cliniche finora condotti depon-

Caso clinico n° 1 (Episodio depressivo cronico resistente insorto dopo uso di stimolanti)

DC è una donna di 61 anni, pensionata, vedova da 11 anni; ha un figlio coniugato e vive sola; la zia paterna è affetta da disturbo bipolare, ed uno zio materno da epilessia generalizzata, tipo grande male. La paziente riferisce tratti temperamentali di tipo ciclotimico, con un buon adattamento premorboso. Ha subito nel '69 un intervento chirurgico per ulcera duodenale, ed è affetta da ipotiroidismo in trattamento con Eutirox 100 mg\die da 3 anni.

L'esordio psicopatologico viene fatto risalire a circa 2 anni e mezzo prima; in seguito all'assunzione di prodotti anoressizzanti (probabilmente amfetamine), è comparsa una breve fase di elevazione dell'umore caratterizzata da ridotto bisogno di sonno, iperattività, logorrea, incremento della quota ansiosa con manifestazioni neurovegetative a carattere critico, seguita da un lungo periodo caratterizzato da depressione, ansia, apatia, ideazione oltimica, astenia, inibizione pragmatica e progressivo ritiro sociale. Per tale quadro sintomatologico la paziente è stata trattata con ansiolitici, TCA e vari SSRI (fluoxetina, sertralina, paroxetina), con risultati solo parziali sulla componente ansiosa. Al momento dell'ingresso la paziente assumeva, senza effetti apprezzabili sulla componente depressiva, nortriptilina (150 mg/die), paroxetina (20 mg/die) e lorazepam (1 mg/die); a tale trattamento veniva aggiunto PPX con un dosaggio iniziale di 0,25 mg/die fino ad una dose massima di 1,5 mg/die, ottenendo un miglioramento globale della sintomatologia, che perdurava dopo 8 settimane di osservazione; la paziente non riferiva particolari effetti collaterali. Dopo 4 mesi la paziente continuava ad assumere PPX 1,5 mg\die in monoterapia, con buoni risultati e senza lamentare effetti collaterali.

In questa paziente la depressione era insorta a seguito di un periodo di iperattività (ipomania farmacologia) scatenato dall'uso di farmaci stimolanti ad azione dopaminergica. La scarsa risposta ai trattamenti convenzionali ed il persistere di inibizione pragmatica marcata e rallentamento psicomotorio suggerivano la possibilità di un potenziamento del trattamento in atto con DAA. Il quadro psicopatologico ha mostrato una rapida remissione e la risposta era mantenuta in monoterapia, anche a distanza di diversi mesi.

Caso clinico n° 2: (Depressione bipolare II resistente)

G. A. è una donna di 48 anni, casalinga, coniugata, senza figli. La madre soffre di depressioni ricorrenti ed uno zio materno è morto suicida. Per quanto riguarda la personalità premorbosa, la paziente viene descritta come attiva, dinamica, ottimista, anche se apprensiva e con alcuni tratti di tipo ossessivo (precisa, ordinata, scrupolosa).

Dalla raccolta anamnestica emerge una storia clinica di Disturbo Bipolare II da circa 20 anni, che si caratterizza per l'alternarsi di lunghe fasi depressive di tipo melanconico e brevi fasi a connotazione ipomaniacale, talora in relazione ai trattamenti antidepressivi. La paziente, che è stata più volte ospedalizzata in ambiente psichiatrico, ha messo in atto anche due TS mediante ingestione di farmaci. Da circa 10 anni assume sali di litio, ai quali sono stati associati, successivamente, altri stabilizzanti dell'umore (valproato, carbamazepina). Nel corso degli anni le oscillazioni timiche, specialmente sul versante depressivo, sono divenute più frequenti, con intervalli liberi sempre più brevi e con recupero interepisodico parziale, ai quali si associavano brevi fasi di iperattività. Nei 6 mesi precedenti la nostra prima osservazione, la paziente ha presentato una flessione timica associata a labilità emotiva, difficoltà pragmatiche, apatia, anedonia, rallentamento psicomotorio, alterazioni del pattern ipnico. Alla terapia stabilizzante (900 mg/die di sali di litio e 600 mg/die di carbamazepina) ed antidepressiva (nortriptilina 100 mg\die e sertralina 150 mg\die) è stato aggiunto RPN, fino ad un dosaggio di 3 mg/die, con conseguente miglioramento

miglioramento del quadro psicopatologico, specialmente della componente “rallentamento psicomotorio”; il farmaco é risultato ben tollerato. Alle osservazioni effettuate alla quarta e alla sesta settimana il miglioramento persisteva e non emergevano reazioni avverse o effetti collaterali significativi. Dopo 6 mesi la paziente era in buon equilibrio affettivo ed assumeva, oltre agli stabilizzanti, RPN 3mg/die e nortriptilina 25 mg\die.

Questo caso esemplifica un decorso tipico di alcune forme bipolari, nelle quali si assiste ad un progressivo incremento dei cicli a seguito di trattamenti antidepressivi protratti, soprattutto con TCA, ma anche con SSRI. Inoltre, col progredire del disturbo, gli episodi depressivi diventano sempre più resistenti ai trattamenti convenzionali. L’aggiunta dei DAA in alcuni casi consente di risolvere l’episodio depressivo e di ridurre drasticamente le dosi di altri antidepressivi. Almeno in questa paziente, i DAA sembrano anche consentire un allungamento del periodo di remissione.

Caso clinico n°3: (Disturbo bipolare II, sintomatologia depressiva residua cronica e resistente)

M.G. è un uomo di 53 anni, coniugato, con un figlio; lavora come impiegato. Dall’età di 18 anni é affetto da diabete mellito insulino-dipendente; la familiarità per disturbi neuropsichiatrici é positiva nella linea materna (madre e zia affette da depressione).

I familiari lo descrivono come una persona molto allegra, dinamica, sintonica, con diversi interessi, ma molto ansioso. L’esordio dei primi disturbi risale all’età di 18 anni quando, a seguito della diagnosi di diabete mellito, aveva presentato un quadro depressivo, caratterizzato da flessione timica, apatia, ruminazioni ideative su tematiche depressive ed ipocondriache, difficoltà pragmatiche, insonnia, perdita di peso, ansia; la gravità del quadro rendeva necessaria una terapia psicofarmacologica imprecisata, con recupero completo nel giro di pochi mesi. Nel corso degli anni successivi ha fatto il suo esordio un Disturbo da Panico con sintomatologia classica, a decorso remittente, talvolta associato ad evitamento agorafobico limitato e trattato non continuativamente con varie BDZ. All’età di 45 anni è comparso nuovamente un quadro depressivo con le caratteristiche dell’episodio iniziale, seguito, dopo trattamento con fluoxetina e nortriptilina, da una fase espansiva di tipo ipomaniacale. In seguito si sono presentati alcuni cicli di tipo depressione-ipomania-intervallo libero a cadenza annuale. Negli ultimi due anni si era verificata una recrudescenza della sintomatologia depressiva, alla quale era seguita una fase di remissione solo parziale ed una cronicizzazione della sintomatologia residua come anedonia, inibizione pragmatica, riduzione degli interessi e delle attività, associata anche a manifestazioni ansiose critiche. Durante questa fase il paziente ha messo in atto un TS mediante avvelenamento da ossido di carbonio. Le varie strategie farmacoterapeutiche utilizzate, basate sull’utilizzazione di antidepressivi SSRI (fluvoxamina, sertralina), SNRI (venlafaxina), e TCA e, nell’ultimo periodo, sali di litio, non sono state in grado di procurare una remissione completa della sintomatologia. Alla terapia farmacologia in atto a base di amitriptilina (250 mg/die), sali di litio (450 mg/die) e clordemetildiazepam (1 mg/die) è stato aggiunto PPX, fino ad un dosaggio massimo di 1,5 mg/die. Dopo circa 10 giorni si é potuto notare un miglioramento significativo del tono dell’umore e delle capacità pragmatiche senza che, peraltro, fossero comparsi effetti collaterali rilevanti. Dopo 8 settimane il miglioramento iniziale veniva mantenuto con una riduzione dei dosaggi di Amitriptilina (100 mg\die) e sospensione del Clordemetildiazepam. A 6 mesi di distanza il paziente era in buon equilibrio ed assumeva in monoterapia sali di litio (600 mg\die).

gono per un'utilità di impiego di alcuni DAA nel trattamento di varie popolazioni di pazienti depressi. In tal senso sembrano deporre anche i dati relativi alla nostra esperienza sull'uso in aperto di PPX e RPN. Entrambi i composti sono ben tollerati e sembrano risultare efficaci in una percentuale non trascurabile di casi se utilizzati come terapia aggiuntiva nel trattamento di alcune forme di depressione bipolare resistente. E' da sottolineare, tuttavia, che la risposta favorevole in alcuni casi è risultata transitoria.

Sulla base delle conoscenze finora accumulate, i DAA non possono ovviamente rappresentare farmaci di scelta nel trattamento della depressione. Al momento è opportuno considerare la possibilità di un loro impiego solo in alcune forme depressive resistenti, talora a decorso cronico, caratterizzate da inibizione della volizione e della psicomotricità, in pazienti con rischio ridotto di manifestazioni psicotiche di tipo maniacale,

misto o schizoaffettivo. Nella nostra esperienza questi composti si sono rivelati utili se impiegati per periodi relativamente brevi (alcuni mesi), per ottimizzare la risposta antidepressiva in alcuni pazienti bipolari II con depressioni resistenti ai triciclici ed agli SSRI sia in monoterapia che in combinazione. Studi controllati sono necessari per stabilire l'efficacia a breve e lungo termine dei DAA nelle diverse forme cliniche di depressione (malinconiche, atipiche), individuando quali caratteristiche sintomatologiche possano rappresentare predittori di risposta. Inoltre, non è ancora ben definita la tollerabilità e, soprattutto la maneggevolezza di impiego di questi composti in pazienti depressi: dovranno essere meglio indagati il rischio di "sleep attacks" in soggetti mediamente più giovani rispetto ai parkinsoniani ed il rischio di indurre viraggi (ipo)maniacali, rapida ciclicità o sintomi psicotici.

Caso Clinico n° 4: (Depressione bipolare II resistente, risposta transitoria)

P.S. è un uomo di 58 anni, pensionato, vive con la moglie, ha tre figlie. Presenta una familiarità positiva in linea paterna per disturbi dell'umore (zia paterna depressione ricorrente). E' in trattamento per ipertensione essenziale, da 12 anni, con calcioantagonisti; ha subito inoltre un intervento chirurgico per aneurisma dell'aorta addominale nel 1994. Descritto come persona dinamica ed estroversa, presenta tratti anancastici di personalità. La storia delle manifestazioni psicopatologiche è fatta risalire a circa 15 anni fa, quando il paziente ha cominciato a lamentare oscillazioni dell'umore in senso depressivo a cadenza stagionale (primavera), trattate con terapia aspecifica e risoltesi spontaneamente nel giro di 20 giorni. Nel 1992 ha presentato un episodio depressivo maggiore durato per oltre 1 anno. Da allora il paziente riferisce brevi periodi di eutimia, nonostante i vari trattamenti praticati con antidepressivi TCA e SSRI a dosi adeguate, che in una occasione hanno provocato un viraggio di tipo ipomaniacale (fluoxetina 40 mg\die). Dal 1995 assume stabilizzanti del tono dell'umore.

L'ultimo episodio depressivo, il cui esordio risale a circa 8 mesi fa, è insorto in concomitanza con un evento stressante (separazione coniugale di una figlia). Il quadro psicopatologico si caratterizzava per anedonia, incremento della quota ansiosa, insonnia centrale, ideazione suicidaria non strutturata, anedonia, depersonalizzazione affettiva, clinofilia, alternanza diurna classica. Il paziente assumeva all'ingresso sertralina (150 mg\die), clordesmetildiazepam (1 mg\die), acido valproico (800 mg\die); a tale trattamento farmacologico abbiamo aggiunto RPN con un dosaggio iniziale di 0,5 mg/die, fino ad una dose massima di 3 mg/die, il trattamento è stato prolungato nonostante il paziente lamentasse comparsa di effetti collaterali (nausea), ottenendo un sostanziale miglioramento con remissione pressoché totale della sintomatologia depressiva della durata di 4 settimane. All'ottava settimana di osservazione il trattamento con RPN è stato sospeso per la ricomparsa del quadro depressivo, che non migliorava nonostante la dose di RPN fosse stata portata a 5mg\die.

BIBLIOGRAFIA

- Agnoli A., Ruggieri S., Casacchia M. (1978): Restatement and perspectives of ergot alkaloids in clinical neurology and psychiatry. *Pharmacology* 16: 174-188.
- Ammar S., Martin P. (1991): Modelling the effects of dopamine agonists in psychopharmacology: towards a clinical and experimental thesis. *Psychologie Francaise* 36: 221-232.
- Bode L., Ludwig H. (1997): Clinical similarities and close genetic relationship of human and animal Borna disease virus. *Archives of Virology* 13: 167-182.
- Bouckoms A., Mangini L. (1993): Pergolide: an antidepressant adjuvant for mood disorders? *Psychopharmacological Bulletin* 29: 207-211.
- Bouras N., Bridges P.K. (1982): Bromocriptine in depression. *Current Medical Research Opinion* 8: 150-153.
- Carboni E., Tanda G.L., Frau R., Di Chiara G. (1990): Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *Journal of Neurochemistry* 55: 1067-1070.
- Cassano G.B., Musetti L., Perugi G., Mignani V., Soriani A., McNair D.M., Akiskal H.S. (1987): Major depression subcategories: their potential for clinical research. In: *Diagnosis and treatment of depression. Quo Vadis?* Sanofi Group Symposium, Montpellier, France. pp. 91-175
- Colonna L., Petit M., Lepine J.P. (1979): Bromocriptine in affective disorders. *Journal of Affective Disorders* 1: 173-177.
- Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E., Ragual R.J., Evans D.L. (2000): Comparison of Pramipexole, Fluoxetine and Placebo in Patients with Major Depression. *Depression and Anxiety* 11: 58-65.
- De Montis M.G., Devoto P., Gessa G.L., Meloni D., Porcella A., Saba P., Serra G., Tagliamonte A. (1990): Central dopaminergic transmission is selectively increased in the limbic system of rats chronically exposed to antidepressants. *European Journal of Pharmacology* 180: 31-35.
- De Montis M.G., Gambarana C., Meloni D., Taddei I., Tagliamonte A. (1993): Long-term imipramine effects are prevented by NMDA receptor blockade. *Brain Research* 606, 63-67
- Ferreira J.J., Galitzky M., Montastruc J.L., Rascol O. (2000): Sleep attack and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 15: 1333-1334.
- Ferszt R., Kuhl K.P., Bode L., Severus E.W., Winzer B., Berghofer A., Beelitz G., Brodhun B., Muller-Oerlinghausen B., Ludwig H. (1999): Amantadine revisited: an open trial of amantadine sulfate treatment in chronically depressed patients with Borna disease virus infection. *Pharmacopsychiatry* 32: 142-147.
- Frucht S., Rogers J.D., Green P.E., Gordon M.F., Fah S. (1999): Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 52: 1908-1910.
- Goldberg J.F., Frye M.A., Dunn R.T. (1999): Pramipexole in refractory bipolar depression. *American Journal of Psychiatry* 156: 798.
- Gottwald M.D., Bainbridge J.L., Dowling G.A., Aminoff M.J., Alldredge B.K. (1997): New pharmacotherapy for Parkinson's disease. *The Annals of Pharmacotherapy* 31: 1205-1217.
- Guttman M. (1997): Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *International pramipexole-bromocriptine study group. Neurology* 49: 1060-1065.
- Guy W. (1976): *Adult Demographic and Personal Inventory*. In Guy W. Eds: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington, U.S. Government Printing Office.
- Huber T.J., Dietrich D., Emrich H.M. (1999): Possible use of amantadine in depression. *Pharmacopsychiatry* 32: 47-55.
- Klimeck V., Maj J. (1990): The effect of antidepressant drugs given repeatedly on the binding of H-SCH 23390 and H-siperone to dopaminergic receptors. In *Dopamine and Mental Depression*. Pergamon Press. pp.159-166.
- Lieberman A., Ranhosky A., Korts D. (1997): Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 49: 162-168.
- Little K.Y. (1988): Amphetamine, but not methylphenidate, predicts antidepressant response. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 8: 177-183.
- Mattox J.H., Buckman M.T., Bernstein J., Pathak D., Kellner R. (1986): Dopamine agonists for reducing depression associated with Hyperprolactinemia. *Journal of Reproductive Medicine* 31: 694-698.
- Mouret J., Le Moine P., Minuit M. (1987): *Marquers polygraphiques, cliniques et therapeutiques des depressions dopamino-dependentes*. *Comptes Rend l'Academie de Science. Paris.* 305: 301-306.
- Nordin C., Siwers B., Bertilsson L. (1981): Bromocriptine in depressive disorders: clinical and biochemical effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 64: 25-33.
- Nurnberger J.J. Jr., Simmons-Alling S., Kessler L. (1984): Separate mechanisms for behavioral, cardiovascular and hormonal responses to dextroamphetamine in man. *Psychopharmacology* 84: 200-204.
- Parkes J.D., Calver D.M., Zilkha K.J., Knill-Jones R.P. (1970): Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's Disease. *Lancet* 1: 259-262.
- Parkinson Study Group (1997): Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA* 278: 125-130.

- Perugi G., Toni C., Ruffolo G., Frare F., Akiskal H.S. (in stampa): A junctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II Depression. *Pharmacopsychiatry*.
- Pogarell O., Kunig G., Moller J.C., Delf M., Oertel W.H. (1997): A non ergot dopamine agonist, pramipexole, in the therapy of advanced Parkinson's disease: improvement of parkinsonian symptoms and treatment-associated complications. *Clinical Neuropharmacology* 20: 28-35.
- Post R.M., Gerner R.H., Carman J.S. (1978): Effects of a dopamine agonist piribedil in depressed patients. *Archives of General Psychiatry* 35: 609-615.
- Reus V.I., Lake C.R., Post R.M. (1980): Effect of piribedil on plasma norepinephrine: Relationship to antidepressant response. *Comprehensive Psychopharmacology* 4: 207-213.
- Rott R., Herzog S., Fleischer B., Winokur H., Amsterdam J., Dyson W., Koprowski H. (1985): Detection of serum antibodies to Borna disease virus in patients with psychiatric disorders. *Science* 228: 755-75.
- Ryan M., Slevin J.T., Wells A. (2000): Non-ergot dopamine agonist-induced sleep attacks. *Pharmacotherapy* 20: 724-726.
- Schatzberg A.F., Cole J.O., DeBattista C. (1997): *Manual of Clinical Psychopharmacology*, 3rd Edition. American Psychiatric Press: Washington, DC.
- Schwab R.S., England A.C., Poskanzer D.C., Young R.R. (1969): Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of American Medicine Association* 208: 1168-1170.
- Serra G., Argiolas A., Klimek V., Fadda F., Gessa G.L. (1979): Chronic treatment with antidepressants prevents the inhibitory effects of small doses of apomorphine on dopamine synthesis and locomotor activity. *Life Science* 25: 415-424.
- Shannon K.M., Bennet J.P. Jr., Friedman J.H. (1997): Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 49: 724-728.
- Shapira A.H. (2000): Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 15: 1332-1333.
- Shopsin B., Gershon S. (1987): Dopamine receptor stimulant in the treatment of depression: piribedil. *Neuropsychobiology* 4: 1-4.
- Silverstone T. (1984): Response to bromocriptine distinguishes bipolar from unipolar depressions. *Lancet* 1: 903-904.
- Szegedi A., Hillert A., Wetzel H., Klieser E., Gaebel W., Benkert O. (1997): Pramipexole, a dopamine agonist, in major depression: Antidepressant effects and tolerability in an open-label study with multiple doses. *Clinical Neuropharmacology* 20: 36-45.
- Theohar C., Fischer-Cornelissen K., Brosch H., Fischer E.K., Petrovic D. (1982): A comparative, multicenter trial between bromocriptine and amitriptyline in the treatment of endogenous depression. *Arzneimittelforschung* 32: 783-787.
- Vale S., Espejel M.A., Dominguez J.C. (1971): Amantadine in depression. *Lancet* 21: 437.
- Wahrens J., Gerlach J. (1981): Bromocriptine and imipramine in endogenous depression: a double-blind controlled trial in outpatients. *Journal of Affective Disorders* 3: 193-202.

Looking at the sky, Santorini, Greece, 1994

