

La dopamina nei disturbi dell'umore

Revisione critica della letteratura su bupropione nel disturbo depressivo maggiore

Dopamine in mood disorders

A critical review of the literature on bupropion in major depressive disorder

Summary

Dopamine is strongly involved in mood disorders and its modulation could be useful in major depressive disorder (MDD), especially in patients poor responder to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI). Despite effective strategies have been identified and a plethora of antidepressants are now available to achieve symptoms reduction, relapse still remain consistently high. Bupropion is an unique antidepressant, with a pharmacological profile that involves dopaminergic and noradrenergic neurotransmissions rather than serotonergic mechanisms. This paper presents a brief overview of the clinical implications of dopamine-noradrenaline modulation, as well as the pharmacological profile of bupropion and currently available clinical data coming from comparative trials on major depressive disorder, with special focus on fatigue and sleepiness.

Iannella P. Dopamine in mood disorders. A critical review of the literature on bupropion in major depressive disorder. *Trends Med* 2010; 10(1):27-48.

©2010 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:
mood
depression
depressive disorder(s)
antidepressant(s)
bupropion
dopamine
fatigue

I disturbi depressivi sono un evento noto da millenni, riportati già nell'Antico Testamento e compiutamente inquadrati da Ippocrate come *melancholia*, termine generale per descrivere uno stato soggettivo caratterizzato da spossatezza, scarsa igiene, insonnia, irritabilità ed avversione verso il cibo^{1,2}. Questi sintomi, se persistenti da almeno due settimane, sono gli stessi oggi utilizzati per porre diagnosi di depressione maggiore^{3,4}. Il disturbo depressivo maggiore (Major Depressive Disorder -MDD-) è una condizione clinica relativamente frequente, comune a tutte le latitudini, indipendentemente dall'etnia, dal sesso, dall'età e dalle condizioni sociali, per quanto ciascuna di queste variabili influenzi in una qualche misura l'incidenza della malattia⁵⁻⁷.

La definizione di disturbo depressivo maggiore sottintende l'esistenza di una forma minore (disturbo depressivo minore), un sottotipo di incerta classificazione e caratterizzato dagli stessi sintomi del MDD ma meno frequenti ed intensi, più spesso associato a eventi traumatici circoscritti⁸. Complessivamente si può affermare che la depressione minore sia una forma subclinica di MDD, di cui predice il rischio a lungo termine come dimostrato da Fogel con un follow-up a 15 anni^{9,10}.

Classificazione ed epidemiologia clinica

Nelle classificazioni DSM-IV e DSM IV-TR il disturbo depressivo maggiore è collocato nel grande capitolo dei disturbi dell'umore, insieme alla distimia ed ai disturbi de-


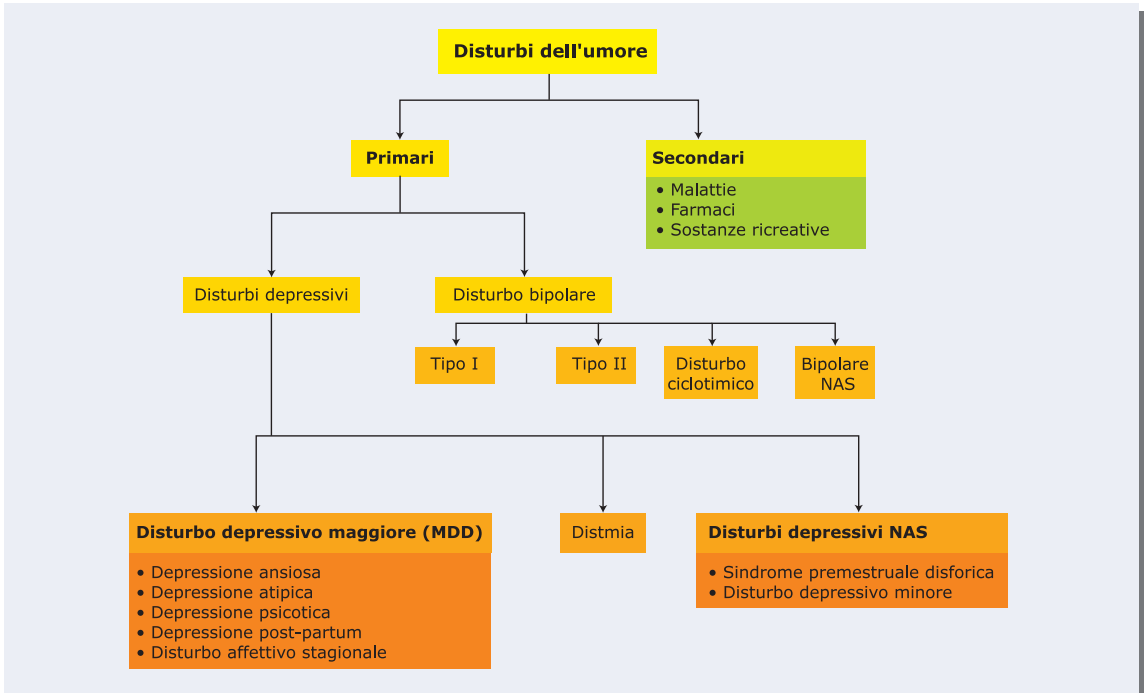
 **Paride Iannella**
 Pharma Project Group
 Viale Rimembranze 43/A
 21047 Saronno -VA-

Figura 1. Classificazione dei disturbi dell'umore e rapporti con forme che possono entrare in diagnosi differenziale, per esempio quelle non altrimenti specificate (NAS).



pressivi aspecifici^{11,12}. Esso è però nosograficamente separato dal disturbo bipolare e dai disturbi dell'umore secondari ad altre condizioni mediche (Parkinson, anemie congenite, demenze, collage-

nopatie) o ad uso/abuso di sostanze/farmaci (alcolismo, tossicodipendenza, reserpina, metildopa, etc). In figura 1 è riportata la classificazione della depressione maggiore e dei suoi rapporti con i distur-

bi dell'umore affini e/o in parziale condivisione.

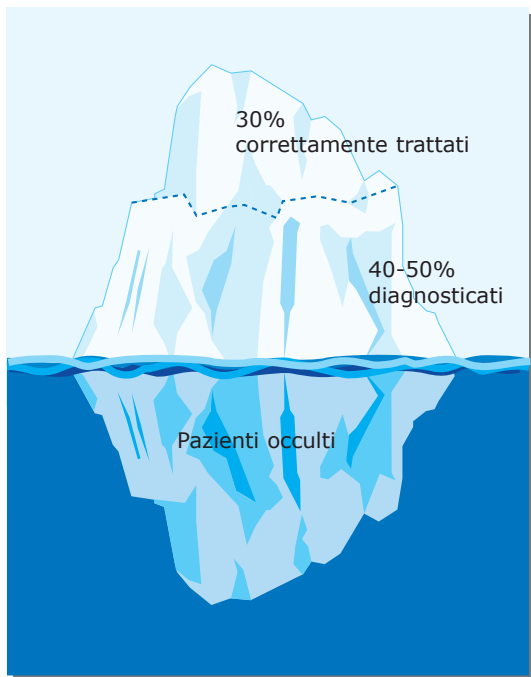
La diagnosi di disturbo depressivo maggiore è posta in tutti i soggetti che rispondano ai 2 criteri maggiori più almeno 3 dei 7 criteri mino-

Tabella 1. Diagnosi di disturbo depressivo maggiore: la sintomatologia descritta deve essere persistente da almeno 2 settimane con aderenza ad almeno 5/9 (2 maggiori più almeno 3 minori) criteri di valutazione. (Dati da Am Psych Assoc 1994¹² e Am Psych Assoc 2000¹¹).

Criteria maggiori	Criteria minori
1) Umore depresso per tutta/maggior parte della giornata.	1) Ridotta energia/affaticamento/spossatezza.
2) Sensibile riduzione di interesse o di piacere per la maggior parte delle attività normalmente gratificanti.	2) Rallentamento psicomotorio (70% dei casi) o accelerazione psicomotoria (30% dei casi).
	3) Insonnia o ipersonnia
	4) Disturbi dell'appetenza (aumento/riduzione di almeno il 5% del peso corporeo nell'ultimo mese).
	5) Scarsa capacità di concentrazione o evidente incapacità assertiva.
	6) Sensazione di inapproprietezza/inutilità o sensi di colpa non realmente motivati.
	7) Pensieri suicidi ricorrenti.

ri riportati in tabella 1. Non sfuggono a questa classificazione né i soggetti adolescenti né i soggetti anziani (>65 anni), seppure con specifiche “precauzioni”. È necessario che la valutazione sia oggettiva, ovvero riscontrabile attraverso l'esame del paziente condotto con l'ausilio di opportuni questionari, quali il Beck Depression Inventory Questionnaire (BDI) o l'Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS), etc^{13,14}. Mentre la diagnosi può presentare qualche insidia al primo episodio e nelle forme poco sintomatiche, essa è agevole nelle forme recidivanti e nei casi più severi, anche con paziente poco collaborativo¹⁵⁻¹⁷.

Figura 2. I pazienti con diagnosi di MDD costituiscono solo il 40-50% di tutti i pazienti effettivamente presenti nella popolazione generale sulla base degli studi di sorveglianza epidemiologica. Inoltre, fra gli adulti con diagnosi di depressione maggiore solo il 30% riceve programmi terapeutici adeguati e coerenti con le linee guida. (Dati da Judd LL 1996²¹ e Blazer DG 1994²²).



La punta dell'iceberg

Benché la valutazione diagnostica non sia generalmente complessa nei pazienti che, consapevoli del disagio si rivolgono al medico curante alla ricerca di una “soluzione”, la percentuale di pazienti collaborativi è in realtà molto bassa ed è anzi frequente che essi nascondano volutamente alcuni sintomi. Soprattutto in Medicina Generale, il primo filtro attraverso cui il paziente depresso transita, la probabilità di individuare precocemente il depresso è compito non facile e ciò spiega il motivo per il quale solo poco più della metà dei soggetti che rispondono ai requisiti del DSM-IV ricevono una diagnosi di depressione maggiore, e

di questi solo il 30% viene adeguatamente trattato (figura 2).

Le due principali barriere ad una agevole identificazione della malattia risiedono nella scarsa consapevolezza della gravità della condizione, almeno nelle fasi iniziali, e nel considerare l'esplicitazione della malattia un segno di debolezza individuale o di “inefficienza” sociale¹⁸. Inoltre nelle fasi precoci (primo episodio), alcuni pazienti ritengono che si tratti di una condi-

zione transitoria ed a guarigione spontanea. Esiste inoltre, in conseguenza della tendenza ad occultare la malattia, un'ampia e generalizzata consuetudine al “fai-da-te”. Questi pazienti possono coesistere con l'MDD per anni, sviluppando comportamenti di evitamento situazionale ed interpersonale che aggravano ulteriormente la prognosi ed alterano la storia clinica della malattia^{19,20}.

Catecolamine e depressione

Le prime ricerche sul ruolo svolto da alcune ammine biogene nei disturbi dell'umore, ed in modo particolare nella depressione, risalgono agli inizi degli anni '60 e si sono protratte per tutto il decennio successivo²³⁻²⁶. Il coinvolgimento della noradrenalina (NA), della serotonina (5-hydroxytryptamina -5HT-) e della dopamina (DA) nelle sensazioni di ricompensa e di piacere in risposta a stimoli biologici fondamentali (alimentazione, sessualità, etc.) origina da studi su vari modelli animali. A fronte del sicuro coinvolgimento di queste sostanze, ed in misura minore di altre successivamente identificate (acido γ -aminobutirrico - GABA-, corticotropina, cortisolo, etc), il ruolo esatto svolto da ciascuna di esse, e le loro possibili interazioni nella modulazione del tono dell'umore, sono ancora oggi oggetto di indagine²⁷⁻²⁹.

Per una serie di circostanze, l'attenzione si è concentrata negli ultimi quaranta anni prevalentemente sul ruolo svolto dalla serotonina e dalla noradrenalina, mentre le funzioni della dopamina e di altri modulatori dell'umore sono

state oggetto di ricerche meno intense³⁰. Questo indirizzo della ricerca è da correlare alla “fortuna” incontrata dai triciclici (TCA), i primi farmaci realmente attivi nella depressione e con meccanismo d'azione specifico per serotonina e noradrenalina. I lusinghieri risultati ottenuti in clinica da queste molecole indussero i ricercatori a privilegiare lo studio e la sintesi di nuove molecole capaci di agire specificamente su questi due mediatori, trascurando altri target potenzialmente utili per il trattamento della depressione^{31,32}. Questo indirizzo, nonostante abbia portato alla scoperta di nuove classi farmacologiche sicure ed efficaci, ha ristretto i bersagli terapeutici a due soli neurotrasmettitori, noradrenalina e serotonina.

Quale ruolo per la dopamina nella depressione?

Alla fine degli anni '80, con la scoperta di alcune molecole ad azione dopaminergica (L-dopa, bupropione, amineptina, pramipexolo, etc.) si è diffuso un rinnovato interesse nei confronti della dopamina, anche in considerazione del ruolo da essa svolto nella malattia di Parkinson. Benché i dati accumulatisi negli ultimi 15-20 anni sul ruolo di questo mediatore nella fisiopatologia della depressione siano meno numerosi di quelli disponibili per serotonina e noradrenalina, vi sono oggi prove *certe, univoche e coerenti* che comprovano il ruolo cruciale della dopamina nella modulazione dell'umore ed il suo coinvolgimento nella depressione maggiore, in particolare nella patogenesi di alcuni specifici sintomi depressivi (anedonia,

stanchezza, ridotta assertività, ritardo psicomotorio). Tali prove originano (e sono suffragate) da studi di varia natura:

- 1) **sperimentali;**
- 2) **di neurochimica;**
- 3) **autoptici;**
- 4) **di neuroimaging;**
- 5) **clinici.**

Studi sperimentali su modelli animali

Il più importante modello sperimentale di depressione nei roditori è quello allestito da Willner, che prevede la somministrazione di stimoli stressanti di debole intensità ma frequenti e ripetuti nel tempo a ratti giovani³³. La somministrazione di questi *stressors* determina dopo pochi giorni la comparsa di una forma moderata di depressione, con gli animali che perdono progressivamente interesse e volontà di agire. In questi modelli si determina un'alterazione dei meccanismi di ricompensa che sono alla base della motivazione ad agire, ovvero l'incapacità a provare compiacimento verso quelle attività prima ritenute “appaganti”, una condizione simile all'anedonia osservata nel paziente depresso. In questi animali si riscontrano bassi livelli di dopamina e di acido omovanillico (HVA), uno dei due principali metaboliti di DA. L'altro metabolita della dopamina, frequentemente dosato per misurare il turnover della molecola madre, è l'acido diidrofenoacetico (DOPAC), anch'esso frequentemente carente in animali depressi.

Questi studi sono stati confermati in altri animali, nei quali ridotte concentrazioni di DA nel *nucleus accumbens* correlavano direttamente con scarsa

volontà ad agire per raggiungere “ricompense” precedentemente apprese come gratificanti, per esempio tentare di aprire una barriera per accedere ad una femmina in estro o premere un pedale per ottenere una soluzione zuccherina^{34,35}. Che tali alterazioni dell'umore fossero associate a ridotte concentrazioni di DA è stato recentemente confermato da altri Autori che hanno verificato come la somministrazione di agonisti dopaminergici induceva un rapido recupero del tono dell'umore con scomparsa della sintomatologia depressiva³⁶.

Se gli stessi animali sono trattati con terapia elettroconvulsivante (ECT), che incrementa rapidamente i livelli di DA sia nei gangli basali della *substantia nigra* (area di modulazione psicomotoria coinvolta nel ritardo motorio e nell'affaticamento) sia nel *nucleus accumbens* (elaborazione dei comportamenti appresi e delle ricompense piacevoli), si osserva il rapido miglioramento dell'umore e della capacità psicomotoria.

Il coinvolgimento della dopamina nella motivazione ad agire è stato studiato da Shively su femmine di Macaca, una scimmia con struttura neurologica più evoluta rispetto ad altri modelli e che presenta comportamenti appresi ed una espressività sintomatologica della malattia molto simile a quella umana^{37,38}. Nelle femmine di questa specie, il passaggio da un rango gerarchico dominante ad uno inferiore si accompagna ad una serie di mutamenti ambientali e sociali fortemente stressanti: l'animale diventa infatti oggetto di scherno e di oppressione sociale cui segue, in

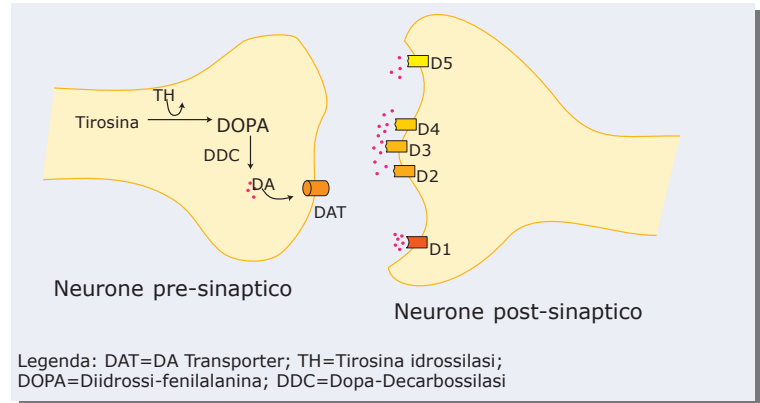
un'alta percentuale di casi, lo sviluppo di una forma depressiva molto simile a quella umana con anedonia generalizzata, dimagrimento e perdita delle abitudini di *grooming* (igiene personale). In questi animali la stimolazione del recettore D₂ con un dopaminergico migliora rapidamente la sintomatologia depressiva³⁹.

Studi di neurochimica

La dopamina è sintetizzata nel citoplasma dei neuroni presinaptici a partire da 2 aminoacidi (fenilalanina e tirosina) attraverso l'enzima tirosina-idrossilasi (TH) (figura 3). Una volta sintetizzata, esercita i suoi effetti biologici sui neuroni post-sinaptici grazie ad un trasportatore (DA Transporter -DAT-) ed attraverso il legame con 5 sottotipi recettoriali, divisi in due famiglie: la famiglia D1 (comprendente i sottotipi D₁ e D₅) e la famiglia D2 (comprendente i sottotipi D₂, D₃ e D₄). I sottotipi recettoriali maggiormente coinvolti nel sistema di trasmissione dopaminergica in corso di depressione sembrano ad oggi essere D₁ e D₂, presenti in misura assai maggiore rispetto agli altri, soprattutto in aree cerebrali chiave⁴⁰.

La maggior parte degli studi di neurochimica ha utilizzato il dosaggio dei metaboliti della dopamina (HVA e DOPAC), in pazienti con depressione maggiore, in particolare in quelli astenici e con ritardo psicomotorio; in alcuni studi è stato anche possibile comparare i risultati di questi dosaggi con quelli ottenuti da volontari sani^{41,42}. Nonostante risultati non sempre univoci, è stata rilevata una correlazione forte fra bassi livelli di

Figura 3. Sintesi e destino metabolico della dopamina.



HVA e/o di DOPAC e malattia depressiva. Questi dati sono stati successivamente corroborati da esperimenti di conferma con il procedimento inverso nei quali, i pazienti depressi con bassi livelli di HVA trattati con sostanze dopaminergiche rispondevano prontamente e con un'ampiezza della risposta che era proporzionale all'ampiezza del deficit dopaminergico misurato al basale^{43,44}.

Uno di questi studi è risultato particolarmente interessante, poiché ha dimostrato che non solo la somministrazione di tre diverse molecole dopaminergiche ripristinava il tono dell'umore, ma che l'anergia ed il ritardo psicomotorio rispondevano alla stimolazione dopaminergica seguendo l'ordine di affinità recettoriale delle tre molecole somministrate: più queste erano attive sul recettore, maggiore era la risposta clinica. Un'altra prova circa il ruolo centrale della dopamina nei disturbi dell'umore è data dall'elevata frequenza di disturbi depressivi nei pazienti con malattia di Parkinson, condizione clinica associata all'incapacità del *nucleo pallido* di sintetizzare dopamina⁴⁵.

Infine, la somministrazione di α -metilparatirosina, un inibitore della tirosina-idrossilasi, in pazienti in trattamento antidepressivo riduce rapidamente la sintesi di dopamina, determinando una robusta e rapida caduta dell'umore, con anedonia, perdita di vitalità e ritardo psicomotorio: questo studio dimostra in modo inconfutabile non solo che il ruolo della dopamina è centrale nella modulazione dell'umore, ma che la sua funzione è indipendente da quella della noradrenalina e della serotonina, le cui concentrazioni tissutali non erano state volutamente influenzate dalle condizioni sperimentali⁴⁶.

Studi autoptici su pazienti depressi

Gli studi *post-mortem* condotti su pazienti depressi e volti a valutare la funzionalità del sistema della dopamina sono pochi, a causa della difficoltà ad ottenere popolazioni idonee per età, diagnosi e trattamenti ricevuti, variabili fondamentali per provare il coinvolgimento della dopamina⁴⁷. Alcuni di questi studi sono stati condotti in pazienti suicidi, con diagnosi di depressione maggiore e *drug free*, ovvero

liberi da farmaci antidepressivi e quindi sono molto attendibili per valutare eventuali alterazioni del sistema monoaminergico.

Nello studio di Klimek, 11 pazienti suicidi con diagnosi di MDD sono stati comparati ad 11 soggetti deceduti per altre cause⁴⁸. Lo studio ha valutato la densità del trasportatore della dopamina (DAT), del recettore D₁ e del recettore D₂/D₃ nell'amigdala, il sito nel quale avviene l'integrazione dei segnali di stress e ricompensa, rilevando una ridotta densità di DAT e la iper-regolazione di D₂/D₃ nei depressi rispetto ai controlli. Questi risultati sono stati spiegati con la ridotta concentrazione di DA nell'amigdala, che induce la disattivazione della sintesi di DAT (che risulterebbe inutile essendovi poca dopamina da trasportare), ed una maggiore espressione (compensatoria) di D₂/D₃, in modo da "cattare" la maggior parte delle (poch) molecole di DA disponibili.

Risultati analoghi erano stati ottenuti precedentemente dosando le concentrazioni di HVA e DOPAC: mentre non furono osservate ridotte concentrazioni di HVA rispetto

ai controlli, furono invece rilevate basse concentrazioni di DOPAC in tre regioni chiave, il caudato, il *putamen* ed il *nucleus accumbens*⁴⁹. Il dato più interessante di questo studio è che i pazienti suicidi erano stati suddivisi in due gruppi, quelli in trattamento antidepressivo e quelli *drug free* da molti mesi: in quelli in trattamento antidepressivo furono evidenziate concentrazioni significativamente più elevate di dopamina in tutte le aree testate, tranne nel caudato. Questo risultato non solo evidenzia il coinvolgimento del sistema dopaminergico nelle forme gravi di depressione ma anche il positivo ruolo del trattamento farmacologico nel migliorare il turnover della dopamina.

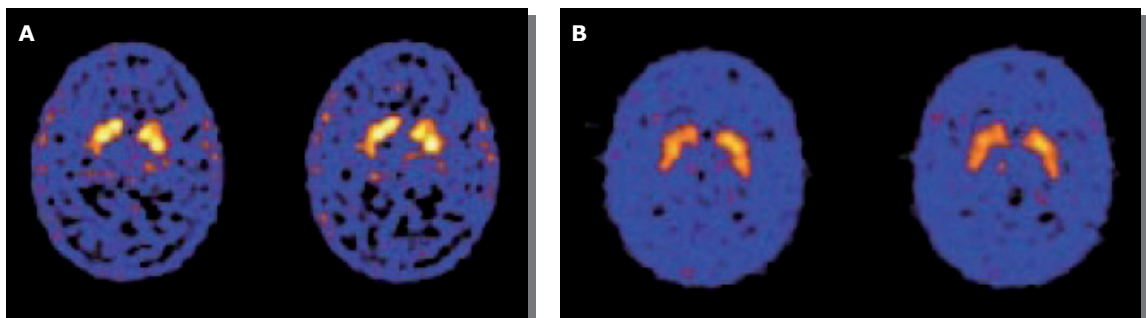
Studi di neuroimaging

Gli studi con traccianti selettivi per i recettori della dopamina o per il DAT, che utilizzano la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la tomografia ad emissione di singolo fotone (SPECT) come tecniche di visualizzazione sono divenuti, a partire dai primi anni '90, un interessante strumento di misura *in vivo* del metabolismo e del traffico

di queste molecole in specifiche aree nervose. La maggior parte degli studi è stata focalizzata sulla visualizzazione di ligandi specifici per il recettore D₂ e/o per il DAT⁵⁰⁻⁵³. Le immagini ottenute sono di tipo dinamico e consentono di visualizzare con buona approssimazione l'ampiezza del legame fra tracciante e target, evidenziando eventuali differenze di attività legante fra pazienti depressi e controlli (figura 4).

Nel recente studio di Meyer, 21 pazienti *drug free* con MDD sono stati comparati a 21 soggetti sani in termini di disponibilità legante del recettore D₂ nel *putamen*⁵⁴. La PET ha evidenziato una minore occupazione dei recettori D₂ nei depressi rispetto ai controlli, ovvero una minore concentrazione della dopamina circolante. *In questo studio si è inoltre osservata una correlazione significativa fra ritardo psicomotorio e disponibilità legante del recettore D₂*, come se il coinvolgimento del sistema dopaminergico fosse maggiore in quei pazienti nei quali l'anergia ed il ritardo psicomotorio erano prevalenti. Risultati sovrapponibili, ottenuti questa volta in pazienti

Figura 4. Visualizzazione alla SPECT delle aree di legame del tracciante con il DAT, in questo caso a livello del caudato e del putamen, in pazienti depressi (A) e nei controlli (B). In questi studi la misura dell'area marcata è sensibilmente maggiore nei depressi (25-35%) rispetto ai controlli, a conferma della maggior disponibilità di trasportatori liberi (non impegnati dalla dopamina) nei depressi.



depressi ma con spiccata componente aggressiva, sono stati ottenuti molto recentemente da altri Autori valutando la capacità legante del recettore D₁ nel corpo striato⁵¹. Anche in questo caso è stato possibile individuare una correlazione fra MDD, con aggressività come sintomo prevalente, ed alterazione del sistema dopaminergico. I risultati di questo studio sembrano inoltre confermare l'ipotesi del coinvolgimento di *vari* sottotipi recettoriali nell'espressione dei *vari* sintomi della depressione maggiore. E' utile infine ricordare un altro recente lavoro, nel quale è stato visualizzato il blocco del DAT dopo 4 settimane di trattamento con bupropione in una coorte di pazienti con diagnosi di MDD, confermando che questo antidepressivo incrementa le concentrazioni di dopamina competendo per lo stesso trasportatore⁵⁵.

Studi clinici

Con l'introduzione del bupropione, numerosi studi clinici hanno dimostrato che la modulazione del sistema della dopamina è in grado di migliorare il tono dell'umore e indurre la scomparsa della sintomatologia depressiva in pazienti con diagnosi di MDD. Molti di questi studi sono riportati nei successivi paragrafi.

Trattamento

Il trattamento del disturbo depressivo maggiore si avvale di misure farmacologiche e psicoterapiche combinate in varia misura e con varie modalità, in relazione alle caratteristiche del paziente (età, sesso, preferenze terapeutiche), all'esordio ed alle cause even-

tualmente identificate, nonché alla durata dell'episodio⁵⁶⁻⁵⁹. Nei casi gravi e refrattari a trattamento farmacologico massimale, ed eventualmente combinato si può ricorrere alla terapia elettroconvulsivante e, da qualche anno, alla elettrostimolazione cervicovagale⁶⁰⁻⁶⁴. L'obiettivo di qualunque trattamento è riportare il soggetto alle condizioni di *benessere psicofisico* precedenti l'evento acuto ed al recupero delle attività sociali e lavorative. L'instaurarsi di un'*alleanza terapeutica* medico-paziente è condizione essenziale per il raggiungimento dell'obiettivo.

Fasi del trattamento e valutazione della risposta

Negli ultimi dieci anni una mole rilevante di dati clinici ha confermato che il disturbo depressivo maggiore va considerato una malattia ad andamento cronico/recidivante piuttosto che un evento acuto⁶⁵⁻⁶⁷. Tale rivalutazione clinica comporta importanti ricadute sul piano terapeutico che, superata la fase acuta, deve quindi essere mirato a perseguire obiettivi di lungo termine (prevenzione delle recidive).

Le prime classificazioni di efficacia del trattamento prevedevano quattro possibili risultati⁶⁸: 1) risposta parziale, ovvero riduzione significativa della sintomatologia depressiva misurata con opportune scale (HDRS, BDI-II etc); 2) remissione, ovvero recupero completo del benessere psicofisico con negatività della sintomatologia misurata con gli strumenti di cui al punto precedente; 3) recidiva, ovvero la riacutizzazione della sintomatologia nell'ambito dello stes-

so episodio (<6 mesi), dopo una prima risposta; 4) ricaduta, ovvero un nuovo episodio dopo precedente remissione (protrattasi per almeno 6 mesi).

Poiché non è facile stabilire il confine fra la *recidiva* all'interno dello stesso episodio e la *ricaduta* dopo un completo recupero, vi è oggi consenso unanime verso una maggiore semplificazione delle definizioni prima riportate, e tali semplificazioni sono accettate dalle principali linee guida^{11,69}.

Risposta clinica

Per risposta clinica si intende il miglioramento più o meno ampio del punteggio misurato con una o più scale di valutazione. In genere si assume come risposta parziale un miglioramento dello score superiore al 50% rispetto al basale, criterio utilizzato dalla FDA per approvare nuovi antidepressivi. I pazienti con risposta di ampiezza minore (20-50%) sono considerati *poor responder*. I pazienti che non abbiano ridotto il punteggio di almeno il 20% sono da considerarsi *non responder* a quel trattamento/farmaco.

Remissione

La remissione indica la totale scomparsa (riduzione dello score >90%) della sintomatologia depressiva (*risposta completa*). Ciò significa che il paziente non risponde più ai criteri DSM-IV per la definizione di depressione, ed è divenuto negativo alla HDRS o ad altre scale di valutazione.

Recidiva/ricaduta

La ricomparsa di sintomi depressivi, sia che avvenga nei primi sei mesi di trattamento (ov-

vero durante lo stesso episodio) sia che avvenga successivamente alla completa remissione (ovvero la comparsa di un nuovo episodio di MDD), è oggi definita recidiva (*relapse*).

Quali dovrebbero essere i goal del trattamento?

Il piano terapeutico della depressione maggiore può essere suddiviso in due fasi:

- 1) *fase acuta*, della durata di 8-12 settimane, volta alla soppressione/riduzione dei sintomi;
- 2) *fase di mantenimento*, della durata di almeno 6 mesi, volta ad evitare le recidive o la comparsa di un successivo episodio.

Gli obiettivi (ed i tempi) devono essere concordati fra le parti in relazione alle condizioni basali ed alle reali esigenze dell'individuo e del contesto sociale nel quale egli opera: obiettivi eccessivamente ambiziosi o non appropriati al ruolo ed alle necessità sociali/lavorative di quel particolare paziente sono, insieme alla mancata *compliance* terapeutica, la più frequente causa di insuccesso⁷⁰.

Obiettivi della fase acuta

Il trattamento della fase acuta deve mirare in primo luogo a ridurre il rischio di suicidio se l'ideazione suicidaria è prevalente o comunque percepita dal clinico come tale^{71,72}. In questa fase, il trattamento farmacologico massimale è prioritario rispetto a qualunque altra strategia, ed il rapporto fra benefici e reazioni avverse può essere anche poco favorevole se è utile a depotenziare il rischio di suicidio. In tabella 2 sono sintetizzati i principali fattori di rischio di suicidio. Inoltre è prioritario ridurre la sintomatologia fisica (stanchezza o agitazione) e psichica (sonnolenza/insonnia, anedonia etc), mirando quindi ad un miglioramento generale della qualità di vita (QoL): in questa fase è opportuno utilizzare scale apposite per valutare il miglioramento della QoL come il Global Assessment Functioning (GAF) e similari^{12,73}.

Obiettivi della fase di mantenimento

Ottenuta una risposta clinica adeguata, l'obiettivo successivo è quello di mantenere il soggetto in remissione il più

a lungo possibile. Questa fase deve durare almeno 6-12 mesi, se trattasi di primo episodio e può essere a vita nei pazienti recidivanti. Se la risposta clinica nella fase acuta è stata modesta, ovvero lo score sintomatologico si è ridotto di pochi punti, il rischio di recidiva a medio-lungo termine è molto elevato: la presenza di sintomatologia residua dopo adeguato trattamento in fase acuta è oggi considerato un forte predittore di recidiva^{66,76,77}. Poiché il trattamento di mantenimento ha durata protratta, è necessario ricercare un punto di equilibrio fra controllo della sintomatologia ed effetti avversi (insonnia, sessualità, vigore psicofisico), in modo da garantire una qualità di vita adeguata alle esigenze del paziente^{78,79}. In questi casi, l'adozione di terapie farmacologiche combinate, con eventuale associazione della psicoterapia, può risultare vantaggioso^{80,81}.

Terapia farmacologica

L'antidepressivo ideale dovrebbe avere alcune caratteristiche fondamentali:

Tabella 2. Fattori di rischio di suicidio in pazienti con depressione maggiore. (Dati da Sederer LI 1994⁷⁴ e Lonnqvist JK 2000⁷⁵).

Generali (uomini e donne)	Uomo-specifici	Donna-specifici
<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di ansia e agitazione psicomotoria • Storia di attacchi di panico • Altre comorbidità (psichiatriche e non) • Spiccata anedonia • Dipendenza (alcol, droghe) • Età >70 anni • Precedenti tentativi di suicidio o familiari con storia di suicidi 	<ul style="list-style-type: none"> • Età giovanile (20-30 anni) • Età matura (>50 anni) • Temperamento impulsivo • Storia di violenza su familiari specie se associata a sensazione di disperazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Età matura (40-60 anni)

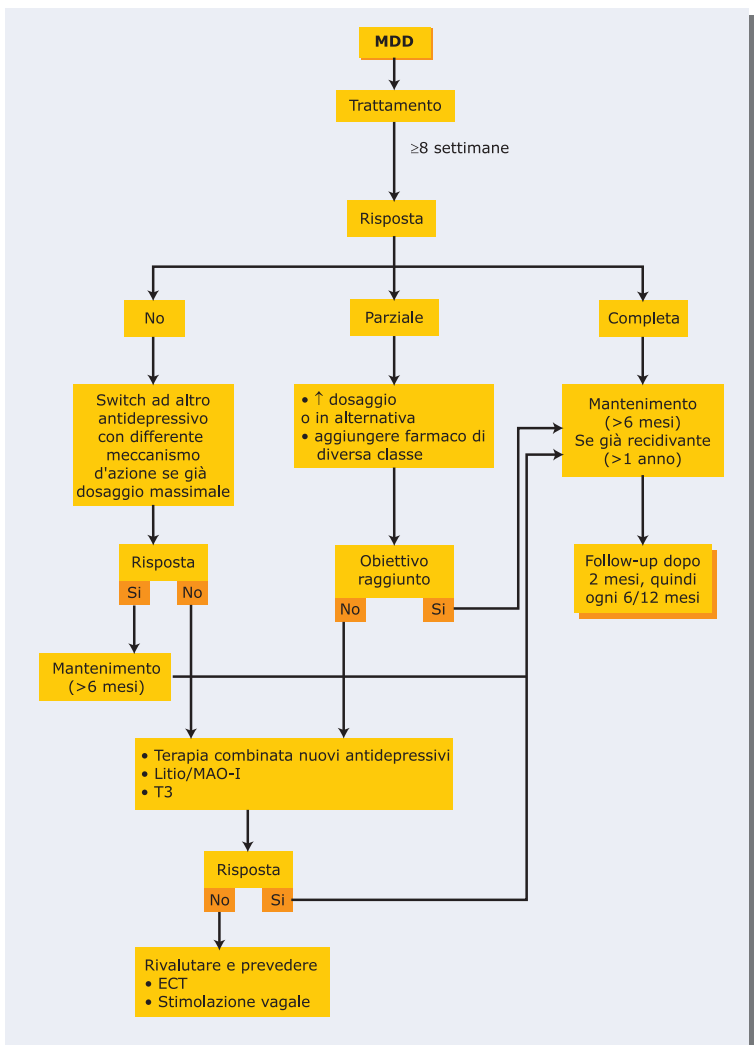
- 1) rapido esordio d'azione;
- 2) efficacia anche nel trattamento cronico (assenza di assuefazione);
- 3) ampia finestra terapeutica;
- 4) poche interferenze farmacologiche;
- 5) assenza di *addiction*;
- 6) facilità di assunzione.

Ad oggi, nessuna delle numerose molecole disponibili soddisfa pienamente questi requisiti e, nella maggior parte dei casi, la scelta della molecola o della combinazione deve essere guidata da un'astuta anamnesi associata ad una buona comprensione della personalità del singolo paziente. L'approccio farmacologico della depressione maggiore richiede infatti grande personalizzazione.

Trattamento acuto

Iniziato il trattamento della fase acuta, il paziente va monitorato con regolarità (ogni 2-3 settimane) per rilevare gli eventuali miglioramenti e la comparsa degli effetti collaterali. In questa fase il dosaggio può essere aggiustato e, in assenza di risposta almeno parziale entro le prime 8 settimane, il paziente può essere considerato *non responder* (riduzione dello score <20%) o *poor responder* (riduzione dello score del 20-50%). Con l'ausilio dei familiari coinvolti va quindi verificata l'accettazione del piano terapeutico da parte del paziente e la *compliance* al trattamento prescritto. In assenza di adesione vanno verificati gli eventuali ostacoli (reali o fittizi) e, se sussiste un reale rischio di suicidio, si dovrà optare per un trattamento in regime di ricovero. In presenza di risposta scarsa o assente, pur con provata adesione al trattamento, si

Figura 5. Algoritmo per la gestione ottimale del paziente con depressione maggiore sulla base delle principali linee guida (APA, CPA).



prospettano varie opzioni (figura 5).

Nel paziente con risposta parziale, le linee guida APA e CPA suggeriscono di incrementare il dosaggio (livello 1 di evidenza) o, in alternativa di passare a terapia con Litio o con ormone tiroideo (T_3) (livello II di evidenza)^{11,69}. Nella pratica comune si tende tuttavia ad aumentare la dose o ad aggiungere un farmaco che agisca su altro circuito aminergico. I farmaci di prima linea sono gli SSRI (fluoxetina, sertralina, etc), i SNRI (venlafaxina, duloxetina, etc) e DNRI (bupropione). Farmaci di seconda linea, a causa delle maggiori reazioni avverse, sono i tricyclici (imipramina, amitriptilina, etc). Come ultima opzione farmacologica, prima della terapia elettroconvulsivante, vi sono i MAO-I non selettivi (fenelzina, tranilcipronina).

Trattamento cronico

Nel paziente responsivo al trattamento acuto si procede con lo stesso farmaco per almeno altri 6 mesi, dosando

adeguatamente il farmaco per bilanciare il rapporto benefici/eventi avversi. Il monitoraggio degli effetti collaterali sarà effettuato mensilmente, e successivamente ogni 2/3 mesi o ogni volta che sia intercorsa una variazione del dosaggio o il paziente assuma un nuovo farmaco. In tabella 3 sono sintetizzate le principali classi di antidepressivi oggi disponibili.

Ottimizzazione della risposta e prevenzione delle recidive

La maggior parte degli studi clinici, indipendentemente dalla classe farmacologica utilizzata, indica che i tassi di risposta (riduzione dello score

>50%) nella fase acuta non superano il 60-70% e che i tassi di recidiva a 6-12 mesi si attestano intorno al 45-50%. Questi tassi di risposta sono rimasti sostanzialmente invariati negli ultimi 40 anni, come testimoniato da numerose analisi comparative e meta-analisi^{82,83}. L'outcome può essere migliorato sensibilmente se il trattamento della fase acuta si protrae per almeno 6 mesi ed è seguito da una fase di mantenimento di ulteriori 8-12 mesi: in questo caso i tassi di recidiva scendono al 10-25%⁸⁴⁻⁸⁶. A fronte di questi dati è quindi imperativo prevedere trattamenti protratti e con continua vigilanza sulla com-

pliance. Per esempio, nel recente trial PREVENT (Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two years), il trattamento protratto con venlafaxina per oltre due anni ha sensibilmente ridotto i tassi di recidiva rispetto al trattamento convenzionale⁸⁷. Risultati analoghi sono stati ottenuti con cicli protratti di buopropione SR in pazienti con forme severe e recidivanti di MDD⁸⁸.

Rimane tuttavia una quota rilevante di pazienti (30-40%) che, pur aderendo al trattamento prescritto a dose massimale, non risponde affatto o risponde in modo inadeguato.

Tabella 3. Principali antidepressivi suddivisi per classe farmacologica con relativo meccanismo d'azione.

Classe (prototipi)	Sigla	Meccanismo d'azione e commenti
Inibitori non selettivi delle MAO (fenelzina, tranilcipromina)	MAO-I	Inibizione irreversibile delle monoamminoossidasi (MAO) A e B, responsabili del metabolismo di dopamina, serotonina e noradrenalina. L'inibizione si protrae per almeno 14 gg anche dopo interruzione; necessarie almeno 2 settimane di wash-out prima di passare ad altro antidepressivo.
Triciclici (imipramina, amitriptilina)	TCA	Inibizione non selettiva del reuptake di NA e 5HT e per alcune molecole anche di DA. Interferenza con il sistema colinergico.
Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (fluoxetina, sertralina, citalopram)	SSRI	Inibizione selettiva del reuptake di 5HT.
Inibitori reversibili della MAO-A (moclobemide)	RIMA	Inibizione reversibile della monoamminoossidasi di tipo A, ma sussiste comunque rischio di interferenza con la tiramina.
Inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina (venlafaxina, duloxetina)	SNRI	Inibizione selettiva del riassorbimento di noradrenalina e serotonina.
Agenti noradrenergici e serotoninergici specifici (mirtazapina)	NaSSA	Antagonismo dell'autorecettore alfa-2; blocco dei recettori 5HT _{2A/C} e 5HT ₃ ; stimolazione di 5HT ₁ .
Inibitori del reuptake di dopamina e noradrenalina (bupropione)	DNRI	Inibizione selettiva del riassorbimento della dopamina e della noradrenalina.

Quale sia l'opzione migliore in questi pazienti rimane ancora oggi oggetto di discussione. Il problema della scelta più appropriata nel paziente non responder è stato affrontato nello studio STAR*D (The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), nel quale una vasta coorte di pazienti con diagnosi di MDD è stata sottoposta a varie modalità terapeutiche^{89,90}. Nella recente valutazione di Rush, pazienti non responsivi a precedente trattamento con citalopram sono stati trattati con sertralina o venlafaxina XR o bupropione SR: i tre farmaci sono risultati sovrapponibili in termini di efficacia, recuperando alla risposta circa il 25% dei pazienti precedentemente non responsivi⁹¹. I risultati di questo trial sono importanti perché indicano la possibilità di "terapie di salvataggio" utilizzando molecole con diverso meccanismo d'azione (venlafaxina e bupropione).

In uno studio condotto su pazienti con MDD refrattari ad un ciclo di trattamento con fluoxetina per 8-12 settimane, lo switch al trattamento con bupropione SR ha recuperato a risposta completa il 34% dei pazienti prima non responsivi, con un'ulteriore quota di pazienti che ha mostrato una risposta parziale (30%)⁹².

Terapia combinata

La ragione per la quale vi è un'elevata percentuale di terapie combinate, in alcuni casi sin dall'inizio, risiede proprio nella consapevolezza da parte del clinico dell'elevato rischio di fallimento cui si incorre con i farmaci attualmente disponibili. Nei pazienti non responsivi a precedente trattamento

ed eventualmente a *switch* con differente classe farmacologica, l'associazione di più farmaci diventa una scelta obbligata. In questi casi è preferibile la combinazione di molecole con meccanismo d'azione complementare, in modo da stimolare l'intero sistema catecolaminergico. Risultati molto favorevoli sono per esempio stati ottenuti con la combinazione citalopram/bupropione, paroxetina/bupropione e, assai recentemente, con la combinazione buspirone/bupropione⁹³⁻⁹⁵. E' paradigmatico in tal senso un case report di paziente con MDD recidivante e refrattaria a numerosi antidepressivi, inclusa venlafaxina a dose massimale (150 mg t.i.d.) che dopo aggiunta di bupropione (100 mg t.i.d.) ha prontamente ridotto la sintomatologia depressiva, con risposta mantenuta per quasi due anni⁹⁶.

Bupropione

Il bupropione è stato sviluppato agli inizi degli anni '80 con l'intento di migliorare l'efficacia e la tollerabilità degli antidepressivi esistenti⁹⁷. All'epoca erano disponibili già diverse classi di antidepressivi ma, come precedentemente riportato, i tassi di remissione a lungo termine e la sicurezza di trattamenti quasi sempre cronici rimanevano una questione irrisolta. Su queste basi si cercò di individuare una molecola in grado di agire su almeno 2 dei neurotrasmettitori convenzionali, uno dei quali fosse la dopamina, mai presa in considerazione precedentemente come possibile target⁹⁸.

Il bupropione è stato introdotto nel 1989 nella formulazio-

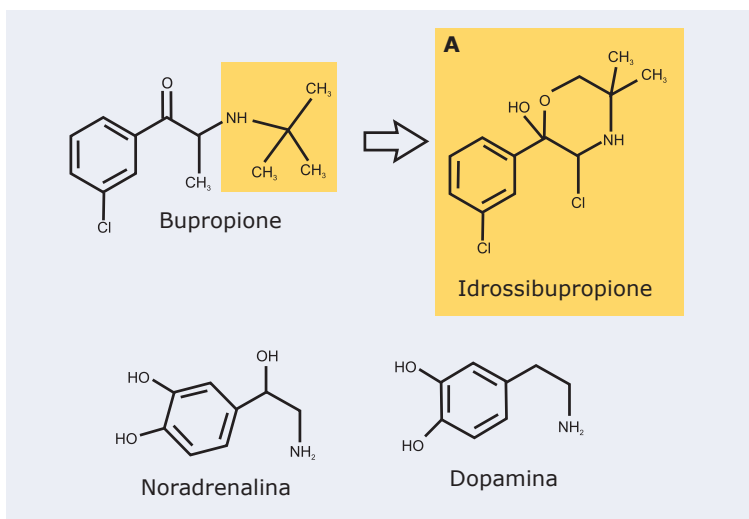
ne a rilascio immediato (IR), seguita nel 1996 da quella a rilascio sostenuto (SR). Nel 2003 sia la FDA che l'EMEA hanno approvato una formulazione a rilascio prolungato (Extended Release -XL-) che consente la monosomministrazione giornaliera. Il farmaco è in uso in oltre 50 Paesi per il trattamento della depressione maggiore, oltre che come terapia coadiuvante nella cessazione del fumo. La sicurezza e la tollerabilità della molecola sono comprovate da oltre 40 milioni di pazienti che in tutto il mondo hanno ricevuto il farmaco per periodi di trattamento più o meno protratto, sia come antidepressivo sia come anti-smoking⁹⁹.

Meccanismo d'azione

Il bupropione è un inibitore selettivo del reuptake di NA e DA (DNRI) ed è ad oggi l'unico prototipo di questa classe^{100,101}. Esso si differenzia da tutti gli altri antidepressivi attualmente disponibili, avendo la dopamina come target principale ed essendo privo di apprezzabile attività sulla serotonina^{102,103}. La molecola è strutturalmente simile alla dopamina (figura 6), ma il meccanismo d'azione non sembra esprimersi attraverso il legame con i recettori dopaminergici quanto piuttosto a livello di blocco del trasportatore della dopamina (DAT). Viceversa i meccanismi attraverso cui il bupropione aumenta la disponibilità di noradrenalina sono poco noti, benché la somministrazione acuta della molecola sia in grado di inibire l'attivazione dei neuroni noradrenergici situati nel *locus coeruleus*¹⁰⁰.

La conferma del duplice meccanismo d'azione di bupropio-

Figura 6. Affinità strutturali di bupropione con dopamina e noradrenalina. In (A) il principale metabolita della molecola.



ne è stata ottenuta sin dai primi studi di farmacodinamica attraverso la somministrazione di bloccanti recettoriali della noradrenalina e della serotonina in animali da esperimento, nei quali la successiva somministrazione di bupropione risultava del tutto inefficace ai fini della stimolazione dei recettori NA e DA¹⁰⁴. Molto recentemente è stato possibile visualizzare il legame

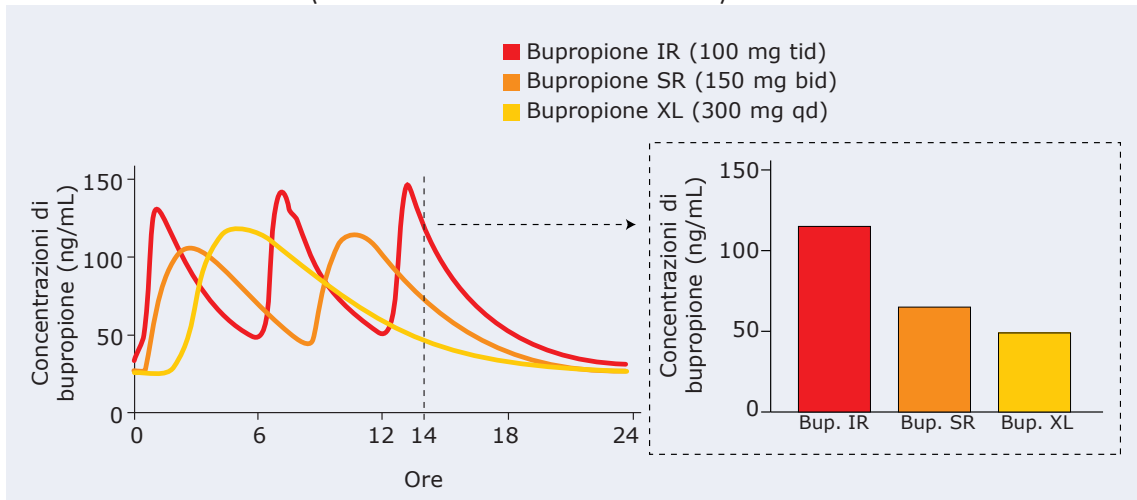
di bupropione con il DAT in pazienti depressi in terapia cronica con questa molecola, evidenziando una bassa saturazione dei trasportatori (20-25%)⁵⁵. Questo dato suggerisce che l'effetto antidepressivo della molecola possa essere solo in parte correlato all'inibizione di DAT e che altri meccanismi, oltre all'azione sul sistema noradrenergico, possano essere coinvolti.

Profilo farmacocinetico

Assunto per os il bupropione viene quasi totalmente assorbito (98-100%) nell'intestino tenue ed attraverso il circolo epatico è metabolizzato nella forma idrossilata dalla subunità 2B6 del citocromo P450 (CYP-2B6)^{105,106}. Sono stati inoltre isolati altri 2 metaboliti, di cui solo l'idrossibupropione potrebbe avere efficacia clinica (figura 6A). Nella formulazione XL il farmaco raggiunge un picco intorno a 120 ng/mL dopo circa 6 ore dall'assunzione, con concentrazioni terapeutiche mantenute per circa 14 ore ed un'emivita di circa 36 ore. Rispetto alla formulazione a rilascio sostenuto (SR), bupropione XL consente una stimolazione recettoriale più omogenea, con una minor incidenza di eventi avversi (insonnia, ipereccitazione, nausea).

In figura 7 sono riportate le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio per le 3 formulazioni: è possibile evidenziare come la monosomministrazione mattutina di bupropio-

Figura 7. Concentrazioni plasmatiche all'equilibrio delle tre formulazioni disponibili. La curva con picco singolo, caratteristica di bupropione XL consente, a fronte di concentrazioni adeguate, di ridurre l'eccessiva stimolazione notturna. (Dati on file GlaxoSmithKline 2002¹⁰⁸).



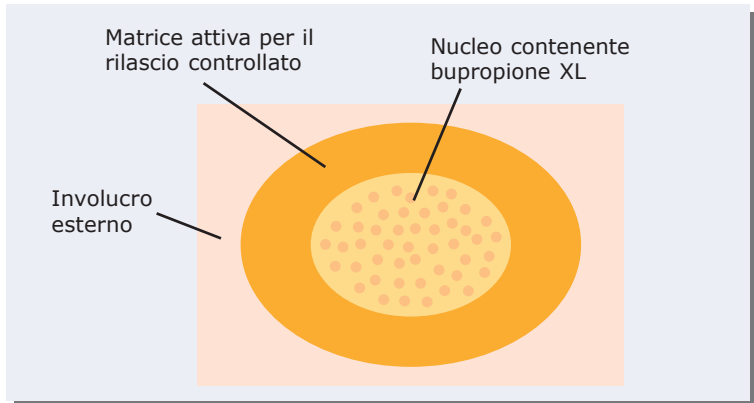
ne XL (300 mg/die) consente di mantenere livelli plasmatici sostanzialmente sovrapponibili alla somministrazione di bupropione SR 150 mg b.i.d., ma con concentrazioni plasmatiche più basse durante le ore notturne: ciò determina una minor incidenza di insonnia rispetto alla formulazione SR, uno degli effetti avversi più frequentemente riportati con le vecchie formulazioni, soprattutto con quella a rilascio immediato¹⁰⁷.

La formulazione XL attualmente disponibile è stata ottenuta con una tecnica farmaceutica ben collaudata, nella quale il nucleo centrale contenente le molecole di bupropione è avvolto da una doppia barriera: quella più esterna consente alla compressa di raggiungere l'intestino tenue, mentre la matrice interna controlla il rilascio progressivo delle molecole di bupropione nell'arco delle 24 ore. È utile sottolineare che l'integrità della matrice esterna è essenziale per garantire il rilascio graduale del farmaco e, per queste ragioni, le compresse non possono essere frazionate. La rottura della matrice comporterebbe infatti il rilascio immediato del bupropione, con rapido incremento delle concentrazioni di picco e comparsa degli effetti da iperstimolazione dopaminergica (figura 8). Il farmaco è disponibile nella formulazione XL in compresse da 150 e 300 mg, e ciò consente un'agevole titolazione, partendo da una dose singola di 150 mg/die fino ad arrivare alla dose massima di 450 mg/die.

Gli studi clinici

La quasi totalità dei trial con bupropione condotti sino ad

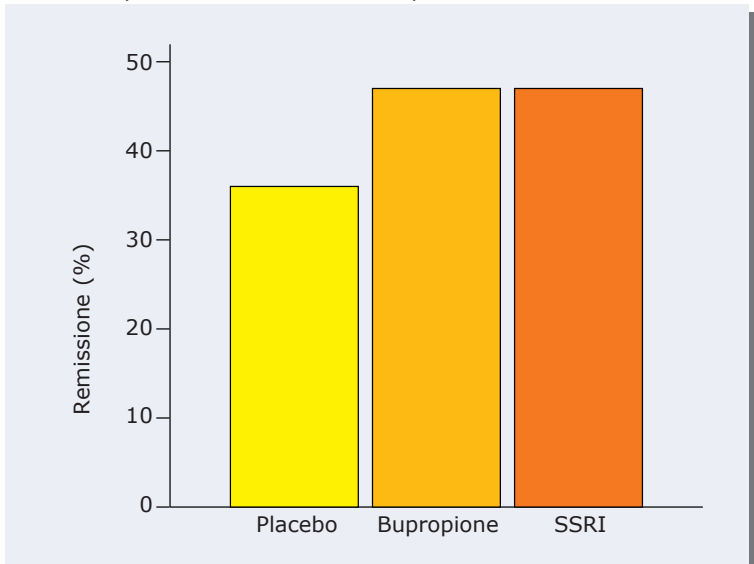
Figura 8. Bupropione Extended Release (XL): il rilascio controllato nell'arco delle 24 ore è garantito dall'integrità della matrice che circonda il "core".



oggi ha utilizzato la formulazione SR, sicché i risultati di questi studi possono essere considerati definitivi ai fini dell'efficacia ma poco attendibili ai fini delle reazioni avverse rispetto alla formulazione XL, notoriamente meglio tollerata. Sia nella formulazione a rilascio sostenuto sia nella formulazione XL, bupropione si è dimostrato altamente efficace sia in regime ambulatoriale sia in pazienti ospedalizzati^{109,110}. L'effetto antide-

pressivo è stato dimostrato sia verso placebo sia verso gli SSRI, in modo particolare sertralina e fluoxetina, le due molecole di riferimento di questa classe^{111,112}. Inoltre, in uno studio condotto in pazienti anziani, l'efficacia della molecola è stata testata anche verso paroxetina¹¹³. Infine, il farmaco è stato testato con eccellenti risultati, nella formulazione SR, anche verso la maggior parte dei triciclici, farmaci con efficacia clinica ben com-

Figura 9. Remissione dopo 8 settimane di trattamento con bupropione SR o SSRI. (Dati da Thase ME 2005¹¹⁸).



provata¹¹⁴⁻¹¹⁶. In tutti gli studi citati bupropione si è dimostrato efficace nella remissione dei pazienti con depressione maggiore, evidenziando tassi di risposta simili, ed in alcuni casi superiori, a quelli dei farmaci di riferimento. Inoltre una meta-analisi ha evidenziato un tempo di risposta simile a quello degli SSRI¹¹⁷.

Meta-analisi

L'efficacia di bupropione nei confronti degli SSRI è stata comprovata anche da una meta-analisi condotta su 7 trial che avevano impiegato tre diversi SSRI o bupropione¹¹⁸. L'analisi comparativa dei dati ha evidenziato lo stesso tasso di remissione (47%) nei 732 pazienti trattati con bupropione rispetto ai 731 pazienti trattati con fluoxetina (N=339), sertralina (N=343) e paroxetina (N=49) (figura 9). In questa valutazione comparativa, nonostante sia stata impiegata la formulazione SR, il trattamento con bupropione è risultato sensibilmente meglio

tollerato in ordine agli effetti avversi sulla sfera sessuale.

L'efficacia e la tollerabilità di bupropione (anche nella formulazione XL) è stata valutata in un'altra meta-analisi di più recente pubblicazione, condotta su 6 studi clinici per complessivi 1.837 pazienti trattati con bupropione SR ed XL e vari SSRI¹¹⁹. In questa valutazione comparativa l'efficacia del farmaco aveva come end-point primario 2 sintomi particolarmente frequenti e caratteristici della depressione maggiore: la sonnolenza e l'astenia^{120,121}. L'efficacia su questi due particolari sintomi sembra costituire la caratteristica differenziante di bupropione rispetto a tutti gli altri antidepressivi attualmente disponibili. L'analisi dei dati ha evidenziato che dopo 8 settimane di trattamento la sonnolenza era presente solo nel 20.5% dei pazienti trattati con bupropione rispetto al 32.1% dei trattati con SSRI (p=0.0005). Risultati simili sono stati ottenuti anche sul-

l'astenia e sul ritardo motorio (figura 10).

Studi comparativi: bupropione XL vs escitalopran

I risultati della meta-analisi appena citati contengono i dati di un trial di grandi dimensioni (N=830), nel quale i pazienti trattati con bupropione XL alla dose di 300-450 mg/die (N=276) sono stati comparati a pazienti trattati con escitalopran alla dose di 10-20 mg/die (N=281) o a placebo (N=273)¹²². Questo studio aveva due obiettivi primari: valutare i tassi di remissione e l'incidenza di alterazioni della sfera sessuale. E' ben noto che tutti gli SSRI hanno importanti effetti avversi sulla sessualità, in particolare sulla riduzione della libido e sulla risposta orgasmica. Questi effetti compaiono molto precocemente (entro la prima settimana), diversamente da quelli antidepressivi, e persistono per tutta la durata del trattamento. Soprattutto negli uomini, la somministrazione di SSRI determina disturbo eretile per probabile inibizione del recettore 2 della serotonina (5-HT₂) e per inibizione della ossido nitrico sintetasi^{123,124}.

Attraverso i meccanismi biochimici sopra citati si ha anche una ridotta risposta orgasmica, effetto utilizzato in clinica nei maschi affetti da eiaculazione precoce. La frequenza di tali effetti collaterali è relativamente elevata nei pazienti in trattamento con SSRI ed è frequentemente sottostimata, sia perché i pazienti associano tali disturbi alla malattia stessa sia perché tendono a non riferire spontaneamente tali disturbi. Nello stu-

Figura 10. Sintomatologia residua dopo trattamento con bupropione a dosi comprese fra 100 e 450 mg/die e sertralina (50-200 mg/die), paroxetina (10-40 mg/die) ed escitalopran (10-20 mg/die). I risultati ottenuti per questi 3 SSRI sono riportati in forma aggregata. (Dati da Papakostas GI 2007¹¹⁹).

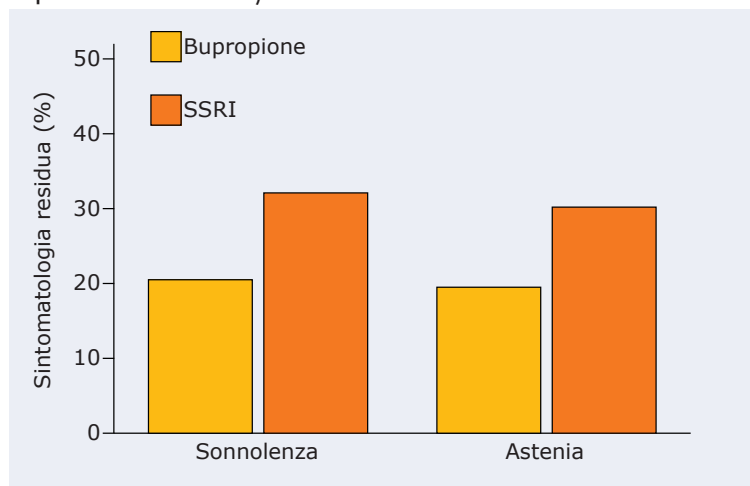
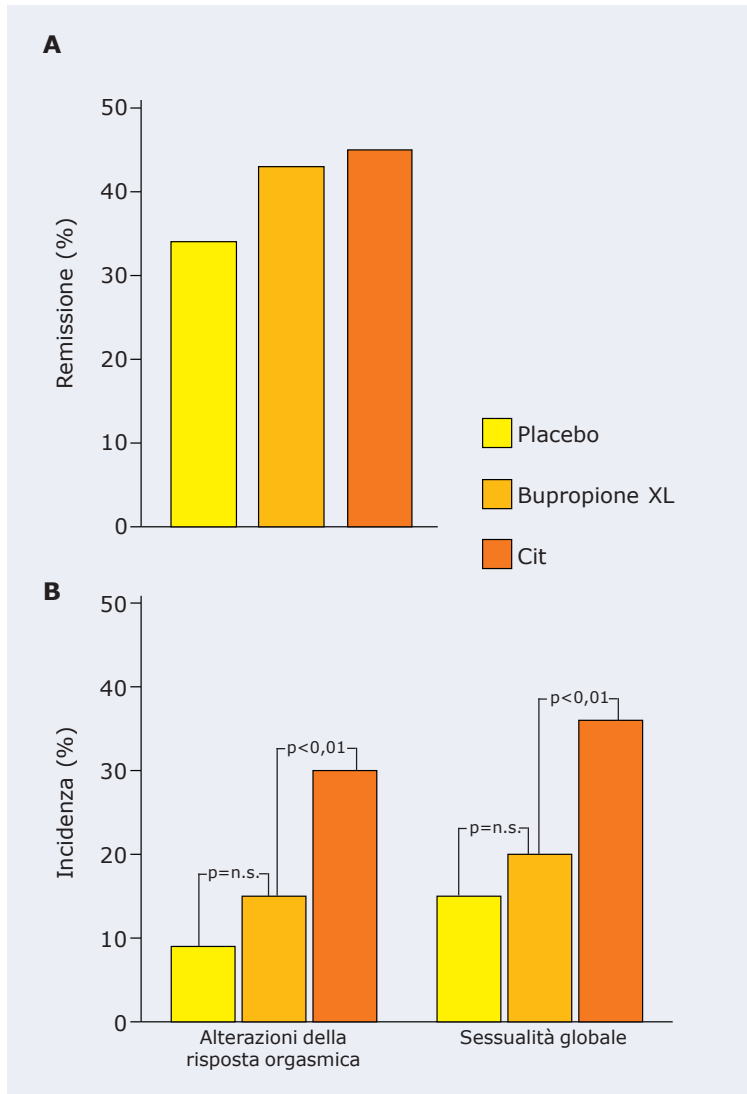


Figura 11. Tassi di remissione (HAM-D \leq 7) dopo 8 settimane di trattamento con bupropione XL (300-450 mg/die) o escitalopran (10-20 mg/die) (Pannello A). Nel pannello B è riportata l'incidenza di alterazioni della risposta orgasmica e della funzionalità sessuale globale (Dati da Clayton AH 2006¹²²).



dio di Clayton l'incidenza e la gravità degli effetti avversi sulla sfera sessuale è stata misurata con l'utilizzazione di un'apposita scala di valutazione, la CSFQ (Changes in Sexual Functioning Questionnaire). In figura 11 sono sintetizzati i risultati di questo studio.

I risultati di questo studio hanno confermato in modo oggettivo ciò che era stato preceden-

temente osservato da altri Autori circa la neutralità di bupropione sulla sfera sessuale^{112,125,126}. Infatti, gli effetti avversi riportati nello studio di Clayton appena citato ed in altri trial comparativi verso SSRI, hanno evidenziato un elevato profilo di sicurezza di bupropione. Inoltre, l'aggiunta di bupropione agli SSRI ed ai TCA riduce sia il deficit erettile sia il rischio di anor-

gasmia, un effetto quest'ultimo presente anche nelle donne^{127,128}.

Il miglioramento della sfera sessuale dopo somministrazione di bupropione in pazienti trattati precedentemente con SSRI costituisce una delle motivazioni per le quali bupropione viene aggiunto al trattamento in essere con altri antidepressivi¹²⁹.

Sicurezza e tollerabilità

La maggior parte degli effetti avversi di tutti gli antidepressivi (MAO-I, TCA, SSRI, etc.) compare molto precocemente, sin dai primi giorni, suggerendo che essi sono direttamente correlati ai meccanismi di inibizione a livello sinaptico, sia centrale sia periferico. In questo contesto il profilo di sicurezza di bupropione si differenzia sensibilmente dagli altri antidepressivi, avendo un differente neurotrasmettitore come target.

Sedazione

Bupropione, diversamente dalla maggior parte degli altri antidepressivi, non induce sedazione o sonnolenza. L'incidenza di sedazione in studi clinici controllati con bupropione SR non è apparsa significativamente diversa da quella presente nei pazienti in placebo¹³⁰. Inoltre, in un'analisi comparativa verso SSRI, il trattamento con bupropione SR è stato associato a tassi di sedazione sensibilmente più bassi¹³¹.

Viceversa, la specifica azione sul sistema dopaminergico può determinare una maggior incidenza di insonnia, riportata in circa il 10% dei pazienti in trattamento con la formulazione SR. Purtroppo i dati oggi disponibili con la nuova formulazione di bupropione

XL sono scarsi. Sulla base delle curve di cinetica riportate nella precedente figura 7, le concentrazioni plasmatiche notturne risultano essere sensibilmente più basse di quelle riscontrabili con le precedenti formulazioni ed i prossimi studi clinici dovrebbero dimostrare una ridotta incidenza di insonnia.

Incremento del peso corporeo

Il trattamento cronico con molti antidepressivi induce incrementi significativi del peso corporeo: tali effetti sono stati osservati sia con triciclici sia con SSRI e litio^{132,133}. Inoltre, nei pazienti in trattamento con queste classi di farmaci è stata riportata una maggior incidenza di insulino-resistenza e di diabete mellito di tipo 2¹³⁴⁻¹³⁶. Allo stato dei fatti non è ancora ben chiaro se l'aumentato rischio di diabete sia direttamente correlabile alla somministrazione di antidepressivi (effetto diabetogeno diretto sulla secrezione di insulina o sulla sensibilità periferica all'ormone) o invece all'incremento della massa corporea e dell'adiposità viscerale. L'aumento del peso sembra essere indotto dagli SSRI attraverso la sotto-regolazione del recettore 5-HT_{2C}, nonché del sistema istaminergico^{137,138}.

Metabolismo glucidico e rischio cardiometabolico

Bupropione è apparso neutrale nella maggior parte degli studi clinici controllati e, in alcuni di essi si è anche osservata una modesta riduzione del peso corporeo rispetto al basale^{139,140}. Il meccanismo attraverso cui si realizza tale effetto non è noto, ma potrebbe essere correlato all'influenza esercitata dalla dopamina

nella regolazione dei centri della sazietà^{141,142}. In un recente studio, pazienti diabetici e con depressione maggiore sono stati trattati con bupropione XL con l'obiettivo di verificare che tipo di azione il farmaco esercitasse sul compenso glicemico e con quali modalità¹⁴³. Lo studio ha evidenziato che la somministrazione di bupropione XL riduce la sintomatologia depressiva in pazienti diabetici e, nel breve periodo, migliora il controllo glicemico. Ciò significa che l'effetto sull'insulina è probabilmente mediato dall'inibizione dei centri della sazietà, come testimoniato dalla riduzione della massa ponderale. Poiché vi è una relazione forte fra insulino-resistenza e rischio coronarico, e tale relazione è stata osservata nei pazienti in trattamento cronico con vari psicotropi, la neutralità di questi farmaci sull'omeostasi glucidica appare un dato assai auspicabile.

Convulsioni

Nella popolazione generale sono riportati tassi di convulsioni spontanee pari allo 0.1%¹⁴⁴. Negli studi clinici con TCA sono stati riportati tassi di convulsione 10 volte maggiori^{145,146}. L'introduzione degli SSRI ed SNRI ha ridotto l'incidenza di questi eventi entro limiti quasi fisiologici (0.1-0.3%)¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. I meccanismi attraverso i quali gli antidepressivi abbassano la soglia convulsivante sono ad oggi largamente ignoti. Negli studi clinici con bupropione SR i tassi di convulsione sono risultati pari a 0.1% per dosaggi di 300 mg/die ed in una recente valutazione comparativa su oltre 15.000 pazienti trattati con dosi fino a 400 mg/die

l'incidenza di questo evento è risultato pari a 0.07%¹⁰⁸.

Sfera sessuale

L'associazione fra SSRI, TCA, MAO-I, SNRI ed alterazioni della sfera sessuale è ben nota ed interessa circa il 40% dei pazienti in trattamento attivo, come dimostrato da uno studio di sorveglianza farmacologica su pazienti ambulatoriali in trattamento con antidepressivi di varie classi^{150,151}. Bupropione si differenzia completamente da tutti gli antidepressivi oggi utilizzati, manifestando il più basso impatto sulla sfera sessuale e spesso riducendo gli effetti avversi indotti da altri trattamenti qualora venga ad essi associato^{125,152}. La capacità di bupropione di revertire gli effetti avversi sulla sessualità è stata dimostrata in numerosi studi clinici sin dalla sua commercializzazione¹⁵³⁻¹⁵⁵. I positivi risultati sulla sfera sessuale ottenuti dal trattamento con bupropione XL sono stati descritti precedentemente (figura 11).

Conclusioni

Alla luce dei dati ad oggi disponibili con bupropione SR, e di quelli più recenti ottenuti con la formulazione XL, questa molecola si configura come un antidepressivo dotato di elevata efficacia e con un meccanismo d'azione peculiare. La capacità di agire congiuntamente sul sistema della dopamina e della noradrenalina fanno della molecola di prima scelta ove la sedazione, l'astenia ed il ritardo psicomotorio siano sintomi prevalenti. L'assenza di azione sul sistema della serotonina, e conseguentemente l'assenza degli effetti avversi associati a tale mecca-

nismo, permettono di utilizzare il farmaco sia come prima linea nei nuovi casi sia come “terapia di salvataggio” nei pazienti non responsivi ad altri trattamenti, recuperando alla risposta il 25-30% dei *non responder*.

La ridotta incidenza di effetti avversi sulla sfera sessuale e la neutralità della molecola sul metabolismo glucidico co-

stituiscono punti di forza soprattutto nei pazienti giovani e frequentemente recidivanti: la possibilità di utilizzare in cronico un farmaco con queste caratteristiche consente infatti sia di mantenere una migliore qualità di vita rispetto ad altri antidepressivi, sia di non incrementare il rischio cardiovascolare. Quest’ultimo dato richie-

de ulteriori conferme, ma i risultati ad oggi disponibili sembrano promettenti. L’insonnia e l’eccessiva stimolazione psicofisica possono essere adeguatamente prevenute e controllate con una prudente titolazione del farmaco, e la disponibilità della formulazione XL dovrebbe migliorare la compliance complessiva al trattamento. **TiM**

Bibliografia

1. **Landis BY.** An Outline of the Bible Book by Book. New York, NY: Barnes & Noble; 1963:24-25.
2. **Tellenbach H.** Melancholy (translated by Erling Eng). Pittsburgh, Pa: Duquesne University Press; 1980:5-6.
3. **Shiels C, Gabbay M, Dowrick C.** Depression in men attending a rural general practice: factors associated with prevalence of depressive symptoms and diagnosis. *Br J Psychiatry* 2004; 185:239-244.
4. **Jeyabalan S, Kuruvilla A, Prasad J, et al.** A risk score to diagnose depression in general practice. *Aust Fam Physician* 2007; 36:969-972.
5. **Finley PR, Laird LK, Benefield WH.** Mood disorders I: major depressive disorders. In: *Applied Therapeutics: Clinical Use of Drugs*, 8th edition. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 79.1-79.37.
6. **Gelenberg AJ, Kocsis JH, McCullough JP, et al.** The State of Knowledge of Chronic Depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8:60-65.
7. **Pies R.** *Clinical Manual of Psychiatric Diagnosis and Treatment*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1994:113-118.
8. **Klier CM, Geller PA, Neugebauer R.** Minor depressive disorder in the context of miscarriage. *J Affect Disord* 2000; 59:13-21.
9. **Rapaport MH, Judd LL.** Minor depressive disorder and subsyndromal depressive symptoms: functional impairment and response to treatment. *J Affect Disord* 1998; 48:227-232.
10. **Fogel J, Eaton WW, Ford DE.** Minor depression as a predictor of the first onset of major depressive disorder over a 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113:36-43.
11. **American Psychiatric Association.** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:356-357.
12. **American Psychiatric Association.** *Diagnostic and statistic manual of mental disorders*. 4th Edition, American Psychiatry Association, Washington, 1994.
13. **Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al.** An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
14. **Hamilton M.** A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
15. **Brown GW, Harris TO, Hepworth C.** Life events and endogenous depression: a puzzle reexamined. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 51:525-534.
16. **Coulehan JL, Schulberg HC, Block MR, et al.** Treating depressed primary care patients improves their physical, mental and social functioning. *Arch Intern Med* 1997; 187:1113-1120.
17. **Remick RA.** Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review. *CMAJ* 2002; 167:1253-1260.
18. **Davidson JR, Meltzer-Brody SE.** The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl.7):4-9.
19. **Kiloh LG, Andrews G, Neilson MD.** The long-term outcome of depression. *Br J Psychiatry* 1988; 153:752-757.
20. **Rost K, Zhang M, Fortney J, et al.** Persistently poor outcomes of undetected major depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1998; 20:12-20.
21. **Judd LL, Paulus MP, Wells KB, et al.** Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1411-1417.
22. **Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, et al.** The prevalence and distribution of major depression in a natural community sample: The National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994; 151:979-986.
23. **Coppen A.** The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113:1237-1264.
24. **Schildkraut JJ.** The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122:509-522.
25. **Garver DL, Davis JM.** Bioge-

- nic amine hypotheses of affective disorders. *Life Sci* 1979; 24:383-394.
26. **Maas JW.** Biogenic amines and depression. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32:1357.
 27. **Stahl SM.** Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 4):5-14.
 28. **Bonelli RM, Kapfhammer HP, Pillay SS, et al.** Basal ganglia volumetric studies in affective disorder: what did we learn in the last 15 years? *J Neural Transm* 2006; 113:255-268.
 29. **Alcaro A, Huber R, Panksepp J.** Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev* 2007; 56:283-321.
 30. **Schildkraut JJ.** Neuropsychopharmacology and the affective disorders. *N Engl J Med* 1969; 281:302.
 31. **Klerman GL.** Drug therapy of clinical depressions--current status and implications for research on neuropharmacology of the affective disorders. *J Psychiatr Res* 1972; 9:253-270.
 32. **Davis JM.** Theories of biological etiology of affective disorders. *Int Rev Neurobiol* 1970; 12:145-75.
 33. **Willner P, Muscat R, Papp M.** Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16:525-534.
 34. **Salamone JD, Aberdam JE, Sokolowski JD, et al.** Nucleus accumbens dopamine and rate of responding: neurochemical and behavioral studies. *Psychobiology* 1999; 27:236-247.
 35. **Neill DB, Fenton H, Justice JB.** Increase in accumbal dopaminergic transmission correlates with response cost not reward of hypothalamic stimulation. *Behav Brain Res* 2002; 137:129-138.
 36. **Cheeta S, Broekkamp C, Willner P.** Stereospecific reversal of stress-induced anhedonia by mianserin and its (+)-enantiomer. *Psychopharmacology* 1994; 116:523-528.
 37. **Shively CA, Grant KA, Ehrenkauf RL, et al.** Social stress, depression, and brain dopamine in female cynomolgus monkeys. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 807:574-577.
 38. **Shively CA, Register TC, Friedman DP, et al.** Social stress-associated depression in adult female cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Biol Psychol* 2005; 69:67-84.
 39. **Shively CA.** Social subordination stress, behavior, and central monoaminergic function in female Cynomolgus monkeys. *Biol Psychiatry* 1998; 44:882-891.
 40. **Mansour A, Meador-Woodruff JH, Lopez JF, et al.** Biochemical anatomy: insights into the cell biology and pharmacology of the dopamine and serotonin system in the brain. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998:55-74.
 41. **Banki CM.** Correlation between cerebrospinal fluid amine metabolites and psychomotor activity in affective disorders. *J Neurochem* 1977; 28:255-257.
 42. **Bowers MB Jr, Heninger GR, Gerbode F.** Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindole-acetic acid and homovanillic acid in psychiatry patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 1969; 8:255-262.
 43. **Van Praag HM, Korf J, Lakke JPF, et al.** Dopamine metabolism in depressions, psychoses and Parkinson's disease: the problem of the specificity of biological variables in behavior disorders. *Psychol Med* 1975; 5:138-146.
 44. **Van Scheyen JD, Van Praag HM, Korf J.** Controlled study comparing nomifensine and clomipramine in unipolar depression, using the probenecid technique. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4:179S-184S.
 45. **Tandberg E, Larsen JP, Aarland D, et al.** The occurrence of depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53:175-179.
 46. **Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, et al.** Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:117-128.
 47. **Rajkowska G.** Depression: what we can learn from postmortem studies. *Neuroscientist* 2003; 9:273-284.
 48. **Klimek V, Schenck JE, Han H, et al.** Dopaminergic abnormalities in amygdaloid nuclei in major depression: a post-mortem study. *Biol Psychiatry* 2002; 52:740-748.
 49. **Bowden C, Cheetham SC, Lowther S, et al.** Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. *Brain Res* 1997; 769:135-140.
 50. **Brunswick DJ, Amsterdam JD, Mozley PD.** Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by [^{99m}Tc]TRODAT-1 SPECT imaging. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1836-1841.
 51. **Dougherty DD, Bonab AA, Ottowitz WE, et al.** Decreased striatal D1 binding as measured using PET and [¹¹C]SCH 23,390 in patients with major depression with anger attacks. *Depress Anxiety* 2006; 23:175-177.
 52. **Hirvonen J, Karlsson H, Kajander J, et al.** Striatal dopamine D(2) receptors in medication-naive patients with major depressive disorder as assessed with [(11)C]raclopride PET. *Psychopharmacology* 2008; 197:581-590.
 53. **Learned-Coughlin SM, Bergstrom M, Savitcheva I, et al.** In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2003; 54:800-805.
 54. **Meyer JH, McNeely HE, Sagrati S, et al.** Elevated putamen D(2) receptor binding potential in major depression with motor retardation: an

- [11C]raclopride positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1594-602.
55. **Argyelán M, Szabó Z, Kanyó B, et al.** Dopamine transporter availability in medication free and in bupropion treated depression: a 99mTc-TRODAT-1 SPECT study. *J Affect Disord* 2005; 89:115-123.
 56. **Valenstein M.** Primary care physicians and mental health professionals: models for collaboration. In: Riba MB, Balon R, eds. *Psychopharmacology and Psychotherapy: A Collaborative Approach*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1999:325-352.
 57. **Demyttenaere K, De Fruyt J, Stahl SM.** The many faces of fatigue in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8:93-105.
 58. **Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, et al.** Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J Clin Psychiatry* 2005; 66:455-468.
 59. **Jonghe F, Lool S, van Aalst G, et al.** Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2001; 64:217-229.
 60. **Nelson JC.** Managing treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl. 1):5-12.
 61. **UK ECT Review Group.** Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:799-808.
 62. **Alao AO, Malhotra K, Pies R, et al.** Pharmacological strategies in treatment-resistant depression. *West Afr J Med* 2003; 22:211-218.
 63. **Carpenter LL, Friehs GM, Price LH.** Cervical vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Neurosurg Clin North Am* 2003;14:275-282.
 65. **Angst J.** Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 6):5-9.
 64. **George MS, Nahas Z, Kozel FA, et al.** Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 2002; 18:170-181.
 66. **Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al.** A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 694-700.
 67. **World Health Organization.** Depression. Available at: <http://www.who.int/topics/depression/en/>. Accessed July 2009.
 68. **Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al.** Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:851-855.
 69. **Canadian Psychiatric Association.** Clinical Practice Guidelines. *Can J Psychiatry* 2001; 46 (Suppl 1): 38S-58S.
 70. **Zajecka JM.** Clinical issues in long-term treatment with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 2):20-25.
 71. **Blashki G, Pirkis J, Morgan H, et al.** Managing depression and suicide risk in men presenting to primary care physicians. *Prim Care* 2006; 33:211-221.
 72. **Coryell WH.** Clinical assessment of suicide risk in depressive disorder. *CNS Spectr* 2006; 11:455-461.
 73. **Lowe B, Kroenke K, Herzog W, et al.** Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Affect Disord* 2004; 81:61-66.
 74. **Sederer LI.** Managing suicidal inpatients. *Death Stud* 1994; 18:471-482.
 75. **Lonnqvist JK.** Psychiatric aspects of suicidal behaviour: depression. In Hawton K, Van Heeringen K Editors. *International handbook of suicide and attempted suicide*. Toronto. John Wiley & Sons 2000.
 76. **Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al.** Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25:1171-1180.
 77. **Polsky D, Doshi JA, Marcus S, et al.** Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis. *Arch Intern Med* 2005; 165:1260-1266.
 78. **Thase ME.** Therapeutic alternatives for difficult-to-treat depression: a narrative review of the state of the evidence. *CNS Spectr* 2004; 9:808-821.
 79. **Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, et al.;** ACNP Task Force. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1841-1853.
 80. **Cameron PM, Leszcz M, Bechuk W, et al.** The practice and roles of the psychotherapies: a discussion paper. Working Group 1 of the Canadian Psychiatric Association Psychotherapies Steering Committee. *Can J Psychiatry* 1999; 44 (Suppl 1):18S-31S.
 81. **Fava GA, Ruini C, Rafanelli C, et al.** Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1872-1876.
 82. **Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, et al.** Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005; 143:415-426.
 83. **Olfson M, Marcus SC, Druss B, et al.** National trends in the outpatient treatment of depression. *JAMA* 2002; 287:203-209.
 84. **Remherr FWAmsterdam JD, Quitkin FM et al.** Optimal length of continuation in depression: a prospective assessment during long term fluoxetine treatment; *Am J Psychiatry* 1998; 155:1247-1253.
 85. **Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C;** The American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. *Pharmacologic Treatment of*

- Acute Major Depression and Dysthymia: Clinical Guideline, Part 1. *Ann Int Med* 2000; 132:738-742.
86. **Blier P, Keller MB, Pollack MH, et al.** Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:e06.
 87. **Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, et al.** The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1246-1256.
 88. **Weihls L, Houser T, Batey S, et al.** Continuation phase treatment with bupropion SR decreases risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51:753-761.
 89. **Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.** Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-1917.
 90. **Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al.** Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004; 25:119-142.
 91. **Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.** STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354:1231-42.
 92. **Fava M, Papakostas GI, Petersen T, et al.** Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15:17-22.
 93. **Lam RW, Hossie H, Solomons K, et al.** Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:337-340.
 94. **Marshall RD, Liebowitz MR.** Paroxetine/bupropion combination treatment for refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:80-81.
 95. **Fava M.** The combination of buspirone and bupropion in the treatment of depression. *Psychother Psychosom* 2007; 76:311-312.
 96. **Fatemi SH, Emamian ES, Kist DA.** Venlafaxine and bupropion combination therapy in a case of treatment-resistant depression. *Ann Pharmacother* 1999; 33:701-703.
 97. **Soroko FE, Maxwell RA.** The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44(sec 2):67-73.
 98. **Stahl SM.** Essential psychopharmacology. 2nd edition. New York, NY: Cambridge University Press; 2000.
 99. **Fava M, Rush AJ, Thase ME, et al.** 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7:106-113.
 100. **Ascher JA, Cole JO, Colin J-N, et al.** Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:395-401.
 101. **Stahl SM, Pradko JF, Haight BR.** A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6:159-166.
 102. **Dong J, Blier P.** Modification of norepinephrine and serotonin firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology* 2001; 155:52-57.
 103. **Stahl SM.** Essential psychopharmacology, 1st edition. New York, NY: Cambridge University Press; 1996.
 104. **Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA.** Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215:127-134.
 105. **Rotzinger S, Bourin M, Akimoto Y, et al.** Metabolism of some "second"- and "fourth"-generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19:427-442.
 106. **Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT.** Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther* 2005; 27:1685-1695.
 107. **Johnston JA, Fielder-Kelly J, Glover ED, et al.** Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained-release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001; 3:131-140.
 108. **GlaxoSmithKline.** Data on file, Research Triangle Park, NC, USA; 2002.
 109. **Fabre LF, Brodie HK, Garver D, et al.** A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44(sec 2):88-94.
 110. **Lineberry CG, Johnston JA, Raymond RN, et al.** A fixed-dose (300 mg) efficacy study of bupropion and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:194-199.
 111. **Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, et al.** Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained-release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11:205-215.
 112. **Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, et al.** A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and fluoxetine. *Clin Ther* 2001; 23:1040-1058.
 113. **Weihls KL, Settle EC, Batey SR, et al.** Bupropion sustained-release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:196-202.
 114. **Mendels J, Amin MM, Chouinard G, et al.** A comparative study of bupropion and ami-

- triptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44 (sec 2):118-120.
115. **Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, et al.** Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J Clin Psychiatry* 1983; 44 (sec 2):130-133.
 116. **Masco HL, Kiev A, Holloman LC, et al.** Safety and efficacy of bupropion and nortriptyline in outpatients with depression. *Curr Ther Res* 1994; 55:851-863.
 117. **Papakostas GI, Montgomery SA, Thase ME, et al.** Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1907-1912.
 118. **Thase ME, Haight BR, Richard N, et al.** Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:974-981.
 119. **Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, et al.** Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1350-1355.
 120. **Tylee A, Gastpar M, Lepine JP, et al.** DEPRES II (Depression research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14:139-151.
 121. **Posternack MA, Zimmerman M.** Symptoms of atypical depression. *Psychiatry Res* 2001; 104:175-181.
 122. **Clayton AH, Croft HA, Horigan JP, et al.** Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:736-746.
 123. **Watson NV, Gorzalka BB.** Concurrent wet dog shaking and inhibition of male rat copulation after ventromedial brainstem injection of the 5-HT₂ agonist DOI. *Neurosci Lett* 1992; 141:25-29.
 124. **Frohlich PF, Meston CM.** Evidence that serotonin affects female sexual functioning via peripheral mechanisms. *Physiol Behav* 2000; 71:383-393.
 125. **Croft H, Settle E, Houser T, et al.** A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21:643-658.
 126. **Segraves RT, Kavoussi R, Hughes AR, et al.** Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:122-128.
 127. **Dobkin RD, Menza M, Marini H, et al.** Bupropion improves sexual functioning in depressed minority women: an open-label switch study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:21-26.
 128. **Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, et al.** Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006; 51:234-242.
 129. **Ashton AK, Rosen RC.** Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:112-115.
 130. **Settle EC, Stahl SM, Batey SR, et al.** Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther* 1999; 3:454-463.
 131. **Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ, et al.** Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J Clin Psychiatry* 2001; 62:776-781.
 132. **Berken GH, Weinstein DO, Stern WC.** Weight gain: a side effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1984; 7:133-138.
 133. **Fernstrom MH, Kupfer DJ.** Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res* 1988; 26:265-271.
 134. **Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM, et al.** Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-Up Study, 1971-1992. *Am J Epidemiol* 2003; 158:416-423.
 135. **Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, et al.** Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1974-1982.
 136. **Chadwick W, Wilson G, van de Venter M, et al.** Shifts in metabolic parameters surrounding glucose homeostasis resulting from tricyclic antidepressant therapy: implications of insulin resistance? *J Pharm Pharmacol* 2007; 59:95-103.
 137. **Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, et al.** For the Paroxetine Generalized Anxiety Disorder Study Team. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:250-258.
 138. **Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al.** Changes in weight during a 1-years trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1170-1176.
 139. **Harto-Truax N, Stern WC, Miller LL, et al.** Effects of bupropion on body weight. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:183-186.
 140. **Westlund R, Haight BR, Harriet A, et al.** Effect on body weight of bupropion in patients with major depression [poster]. Presented at the 16th Annual US Psychiatric & Mental Health Congress; November 6-9, 2003; Orlando, FL.

141. **Wellman PJ, Davies BR, Morien A, et al.** Modulation of feeding by hypothalamic paraventricular nucleus alpha 1-and alpha 2-adrenergic receptor. *Life Sci* 1993; 53:669-679.
142. **Terry P, Gilbert DB, Cooper SJ.** Dopamine receptor subtype agonists and feeding behavior. *Obes Res* 1995; 3(suppl 4):515S-523S.
143. **Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, et al.** Factors Influencing Glycemic Control in Type 2 Diabetes During Acute- and Maintenance-Phase Treatment of Major Depressive Disorder With Bupropion. *Diabetes Care* 2007; 30:459-466.
144. **Pisani F, Spina E, Oteri G.** Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 10):S48-S56.
145. **Jick H, Dinan B, Hunter JR, et al.** Tricyclic antidepressants and convulsions. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3:182-185.
146. **Lowry MR, Dunner FJ.** Seizures during tricyclic therapy. *Am J Psychiatry* 1980; 137:1461-1462.
147. **Prozac** [package insert]. Indianapolis, Ind: Eli Lilly and company; 2002.
148. **Paxil** [package insert]. Research Triangle Park, NC: Glaxo-SmithKline; 2002.
149. **Effexor** [package insert]. Philadelphia, Pa: Wyeth; 2002.
150. **Rothschild AJ.** Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 11):28-36.
151. **Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, et al.** Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:357-366.
152. **Modell JG, Katholi CR, Modell JD, et al.** Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:476-487.
153. **Gardner EA, Johnston JA.** Bupropion—an antidepressant without sexual pathophysiological action. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5:24-29.
154. **Walker PW, Cole JO, Gardner EA.** Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:459-463.
155. **Clayton AH, McGarvey EL, Abouesh AI, et al.** Substitution of an SSRI with bupropion sustained release following SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:185-190.