

27

INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA

La fluoxetina, il primo inibitore della ricaptazione della serotonina (SSRI) commercializzato negli Stati Uniti, conquistò rapidamente il favore sia dei clinici sia della popolazione visti i resoconti che erano emersi sulle drammatiche risposte dei pazienti al trattamento della depressione.

Con questo farmaco i pazienti non sviluppavano effetti collaterali come secchezza delle fauci, stipsi, sedazione, ipotensione ortostatica e tachicardia, i comuni effetti indesiderati associati ai farmaci precedenti (TCA e iMAO). Inoltre era anche significativamente più sicuro se assunto in sovradosaggio di qualsiasi antidepressivo disponibile in precedenza. Un effetto significativo della popolarità della fluoxetina fu anche quello di aiutare a ridurre lo stigma associato da sempre alla depressione e al suo trattamento.

La fluoxetina è stata seguita da altri SSRI. Questi includono la sertralina, la paroxetina, la fluvoxamina, il citalopram, l'escitalopram e il vilazodone. Questi farmaci sono tutti ugualmente efficaci nel trattamento della depressione ma alcuni sono approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per più indicazioni, come la depressione maggiore, il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), il disturbo post-traumatico da stress (PTSD), il disturbo disforico premestruale (PMDD), il disturbo di panico e la fobia sociale (disturbo d'ansia sociale) (Tabella 27-1). Si noti che la fluvoxamina non è approvata dalla FDA come antidepressivo, a causa di una decisione di marketing. È considerato un antidepressivo in altri Paesi.

Mentre tutti gli SSRI sono ugualmente efficaci, ci sono differenze significative nella farmacodinamica, nella farmacocinetica e negli effetti collaterali, differenze che potrebbero influenzare la risposta clinica tra i singoli pazienti. Questo spiegherebbe perché alcuni pazienti hanno migliori risposte cliniche con un particolare SSRI rispetto a un altro. Gli SSRI hanno mostrato più effetti collaterali rispetto a quelli osservati negli studi clinici iniziali. Gli effetti collaterali associati alla qualità della vita quali nausea, disfunzioni sessuale e aumento di peso a volte riducono i benefici terapeutici degli SSRI. Se gli SSRI

Tabella 27-1
Indicazioni approvate negli Stati Uniti per l'uso di SSRI nella popolazione pediatrica e adulta

	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetina	Fluvoxamina	Paroxetina	Sertralina	Vilazodone
Depressione maggiore	Adulti	Adulti	Adulti ^a e bambini	-	Adulti ^c	Adulti	Adulti
Ansia generalizzata	-	Adulti	-	-	Adulti	-	-
DOC	-	-	Adulti e bambini	Adulti e bambini	Adulti	Adulti e bambini	-
Disturbo di panico	-	-	Adulti	-	Adulti ^c	Adulti	-
PTSD	-	-	-	-	Adulti	Adulti	-
Disturbo d'ansia sociale	-	-	Adulti	-	Adulti ^c	Adulti	-
Bulimia nervosa	-	-	Adulti	-	-	-	-
Disturbo disforico premenstruale	-	-	Adulti ^b	-	Adulti ^d	Adulti	-

^aLa fluoxetina somministrata settimanalmente è approvata per la terapia di mantenimento negli adulti.

^bCommercializzata come Sarafem (non commercializzato in Italia, NdC).

^cParoxetina e paroxetina a rilascio controllato.

^dLa Paroxetina a rilascio controllato è approvata per il disturbo disforico premenstruale.

DOC: disturbo ossessivo compulsivo; PTSD: disturbo post-traumatico da stress.

vengono interrotti bruscamente si possono sviluppare sintomi di astinenza. Ciò è vero soprattutto con paroxetina, ma si verificano anche quando gli altri SSRI con emivita breve vengono sospesi.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICHE

Farmacocinetica

I farmaci SSRI presentano emivite plasmatiche molto diverse tra loro.

La fluoxetina ha la più lunga emivita: da 4 a 6 giorni e il suo metabolita attivo ha una emivita di 7/9 giorni. L'emivita della sertralina è di 26 ore e il suo metabolita meno attivo ha un'emivita di 3/5 giorni. L'emivita degli altri tre, che non hanno metaboliti con una significativa attività farmacologica, è di 35 ore per il citalopram, di 27/32 ore per l'escitalopram, di 21 ore per la paroxetina e di 15 ore per la fluvoxamina. Normalmente, gli SSRI sono ben assorbiti dopo somministrazione orale e i loro effetti massimi vengono raggiunti in 3/8 ore. L'assorbimento di sertralina può essere leggermente migliorato dall'assunzione di cibo.

Tra gli SSRI ci sono anche differenze di legame alle proteine: i farmaci che si legano di più sono la sertralina, la fluoxetina e la paroxetina, mentre l'escitalopram è quello che si lega meno.

Tutti gli SSRI sono metabolizzati nel fegato dagli enzimi CYP450. Poiché gli SSRI presentano un ampio indice terapeutico, è raro che altri farmaci producano un aumento pericoloso delle loro concentrazioni. Le più importanti interazioni farmacologiche si verificano quando gli SSRI inibiscono il metabolismo dei farmaci somministrati in concomitanza. Ciascun SSRI può potenzialmente rallentare o bloccare il metabolismo di molti farmaci (Tabella 27-2). In questo senso la fluvoxamina è la più problematica. Ha un effetto marcato su molti degli enzimi CYP. Esempi di interazioni clinicamente significative comprendono fluvoxamina e teofillina attraverso l'interazione con CYP1A2, fluvoxamina e clozapina attraverso l'inibizione del CYP1A2 e fluvoxamina con alprazolam o clonazepam attraverso l'inibizione del CYP3A4. Fluoxetina e paroxetina hanno attività significativa sull'isoenzima CYP2D6 e possono interferire con l'efficacia di analoghi degli oppiacei come la codeina e l'idrocodone, in quanto bloccano la conversione di questi composti nella loro forma attiva. Pertanto, la somministrazione concomitante di fluoxetina e paroxetina con un oppiaceo interferisce con i suoi effetti analgesici. Sertralina, citalopram ed escitalopram più raramente modificano il trattamento con altri farmaci a causa di interazioni.

La farmacocinetica di vilazodone (5/80 mg) è proporzionale alla dose. I livelli plasmatici allo *steady-state* vengono raggiunti in circa 3 giorni. L'eliminazione di vilazodone avviene principalmente attraverso il metabolismo epatico, con un'emivita terminale di circa 25 ore.

Tabella 27-2

Potenziale inibizione del CYP450 da parte dei più comuni antidepressivi prescritti

Grado	CYP1A2	CYP2C	CYP2D6	CYP3A
Alto	Fluvoxamina	Fluoxetina Fluvoxamina	Bupropione Fluoxetina Paroxetina	Fluvoxamina Nefazodone Triciclici
Moderato	Ammine terziarie tricicliche Fluoxetina	Sertralina	Ammine secondarie tricicliche Citalopram Escitalopram	Fluoxetina Sertralina
Basso o minimo	Bupropione Mirtazapina Nefazodone Paroxetina Sertralina Venlafaxina	Paroxetina Venlafaxina	Fluvoxamina Mirtazapina Nefazodone Venlafaxina	Citalopram Escitalopram Mirtazapina Paroxetina Venlafaxina

CYP: citocromo P450.

Farmacodinamica

Si ritiene che gli SSRI esercitino i loro effetti terapeutici inibendo la ricaptazione della serotonina. Il nome deriva dal fatto che hanno poco effetto sulla ricaptazione della noradrenalina e della dopamina. Spesso, si raggiungono un'adeguata attività clinica e la saturazione dei trasportatori della serotonina ai dosaggi iniziali. Normalmente, dosaggi maggiori non fanno aumentare l'efficacia antidepressiva, ma possono aumentare il rischio di effetti avversi.

Il citalopram e l'escitalopram sono gli inibitori più selettivi della ricaptazione della serotonina, hanno pochissima attività sulla ricaptazione della noradrenalina o della dopamina e hanno bassa affinità per i recettori H_1 dell'istamina, dell'acido γ -amminobutirrico (GABA), o per i recettori delle benzodiazepine. Gli altri SSRI hanno un profilo simile, tranne la fluoxetina che inibisce debolmente la ricaptazione della noradrenalina e si lega ai recettori $5-HT_{2C}$, la sertralina inibisce debolmente la ricaptazione della noradrenalina e della dopamina e la paroxetina, a dosaggi più alti, ha un'attività anticolinergica significativa e si lega all'ossido nitrico sintasi.

L'SSRI più recentemente approvato, il vilazodone, ha proprietà agoniste sul recettore $5-HT_{1A}$. Non si conoscono ancora le implicazioni cliniche dovute all'agonismo sul recettore $5-HT_{1A}$.

Un'interazione farmacodinamica sembra essere alla base degli effetti antidepressivi della combinazione fluoxetina-olanzapina. Quando co-somministrate, aumentano le concentrazioni cerebrali di noradrenalina. L'uso concomitante di SSRI e di farmaci della classe dei triptani (sumatriptan, naratriptan, riza-

triptan e zolmitriptan) può causare una grave interazione farmacodinamica, causando una sindrome serotoninergica (vedi Precauzioni e reazioni avverse).

Tuttavia, molte persone usano i triptani durante l'assunzione di basse dosi di un SSRI come profilassi per il mal di testa, senza reazioni avverse. Una reazione simile può verificarsi quando gli SSRI sono combinati con il tramadolo.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Depressione

Negli Stati Uniti, tutti gli SSRI, tranne la fluvoxamina, sono stati approvati dalla FDA per il trattamento della depressione. In diversi studi è stato osservato che gli antidepressivi con attività serotoninergica e noradrenergica come gli iMAO, i TCA, la venlafaxina e la mirtazapina possono essere più efficaci nella remissione rispetto agli SSRI in studi di confronto diretto tra farmaci. Comunque gli SSRI rimangono il trattamento di prima linea per la loro semplicità d'uso, la sicurezza e l'ampio spettro d'azione.

Confrontando direttamente i singoli SSRI non è stata osservata alcuna superiorità consistente di uno rispetto all'altro. Comunque la risposta individuale ai singoli SSRI può essere considerevolmente diversa. Per esempio, più del 50% delle persone che rispondono poco a un SSRI risponderà favorevolmente a un altro. Perciò, è ragionevole, per i soggetti che non rispondono a un SSRI, sostituire il farmaco con un altro della stessa classe prima di passare a un farmaco non-SSRI.

Alcuni medici hanno tentato di selezionare il farmaco SSRI da usare su una specifica persona sulla base del profilo degli effetti avversi. Per esempio, dal momento che la fluoxetina è un SSRI stimolante, si può supporre che sia la scelta migliore per una persona abulica rispetto alla paroxetina, che si presume essere un SSRI sedativo. Queste differenze, tuttavia, di solito variano da persona a persona.

Studi clinici dimostrano che gli SSRI sono più efficaci nei pazienti affetti da depressione maggiore che presentano sintomi più gravi rispetto a quelli con sintomi più lievi.

Suicidio. La FDA ha emesso un avvertimento sugli antidepressivi e i pensieri suicidari e comportamenti nei bambini e nei giovani adulti. Questo avviso si basa su un'analisi vecchia di decenni di dati derivanti dagli studi clinici. Recentemente, una rianalisi completa ha dimostrato che negli adulti e nei pazienti geriatrici trattati con antidepressivi i pensieri e i comportamenti suicidari diminuiscono nel corso del tempo rispetto ai soggetti trattati con placebo. Non sono state riscontrate differenze per i giovani. Negli adulti, la riduzione dell'ideazione suicidaria e dei tentativi di suicidio è associata a una riduzione dei sintomi depressivi. In tutte le età considerate, la gravità della depressione migliorava con i farmaci ed era significativamente correlata all'ideazione di suicidio o al comportamento. Sembra che gli SSRI, così come gli SNRI, abbia-

mo un'azione protettiva verso il suicidio mediante la diminuzione dei sintomi depressivi. Per i giovani, non si osservano effetti significativi del trattamento sui pensieri suicidi e sul comportamento, sebbene rispondano al trattamento. Nessuna prova di un aumento del rischio di suicidio è stato osservato nei giovani sotto trattamento. È importante ricordare che gli SSRI, come tutti gli antidepressivi, prevengono potenziali suicidi a causa della loro azione primaria, della riduzione e della prevenzione degli episodi di depressione. Nella pratica clinica, alcuni pazienti diventano particolarmente ansiosi e agitati quando s'inizia il trattamento con un SSRI. La comparsa di questi sintomi, teoricamente, potrebbe provocare o aggravare l'ideazione suicidaria. Così, tutti i pazienti depressi dovrebbero essere strettamente monitorati durante il periodo di massimo rischio, cioè le prime settimane di trattamento.

Depressione durante la gravidanza e nel post partum. Il rischio di recidiva della depressione maggiore durante la gravidanza nelle donne che interrompono, tentano di interrompere o modificano il trattamento con antidepressivi è estremamente alto (dal 68% al 100% delle pazienti). Così, molte donne hanno bisogno di continuare a prendere le loro medicine durante la gravidanza e dopo il parto. L'impatto della depressione materna sullo sviluppo infantile è sconosciuto. Non vi è alcun aumento del rischio di malformazioni congenite gravi dopo esposizione a SSRI durante la gravidanza. Quindi, il rischio di ricaduta in depressione se la madre incinta interrompe gli SSRI è molto più elevato del rischio di esposizione a questi farmaci per il feto.

Ci sono alcune evidenze che suggeriscono un aumento delle cure materne in donne trattate con SSRI. Per la paroxetina esiste il rischio potenziale di sviluppare sindrome di astinenza. Comunque, non si conoscono complicazioni neonatali clinicamente significative associate all'uso di SSRI.

Gli studi che hanno seguito i bambini nei loro primi anni di scuola non hanno trovato complicanze perinatali, anomalie fetali congenite, diminuzione del quoziente d'intelligenza (QI), ritardi del linguaggio, o problemi comportamentali specifici attribuibili all'uso di fluoxetina durante la gravidanza.

La depressione post partum (con o senza caratteristiche psicotiche) colpisce una piccola percentuale di madri. Alcuni medici iniziano la somministrazione di SSRI se la depressione post partum va oltre un paio di settimane o se una donna diventa depressa durante la gravidanza.

Se una donna è a rischio di depressione post partum si comincia la somministrazione dell'SSRI durante la gravidanza anche per proteggere il neonato, verso il quale la donna potrebbe avere pensieri pericolosi dopo il parto.

I bambini le cui madri stanno prendendo un SSRI nell'ultima parte della gravidanza hanno un lieve rischio di sviluppare ipertensione polmonare. I dati sul rischio di questo effetto collaterale sono inconcludenti, ma si stima che coinvolga 1/2 bambini su 1.000 nascite. La paroxetina deve essere evitata durante la gravidanza.

Nel 2005, la FDA ha emesso un avviso sul fatto che la paroxetina aumenta il rischio di difetti alla nascita, soprattutto difetti cardiaci, quando somministrata durante i primi 3 mesi di gravidanza.

Di norma la paroxetina non deve essere assunta durante la gravidanza, ma per alcune donne che la stanno già prendendo i benefici di continuare il trattamento con paroxetina possono essere maggiori dei potenziali rischi per il bambino. Le donne che assumono paroxetina in gravidanza, o che pensano di essere incinte, o che stanno pianificando una gravidanza, devono consultare il medico per valutare i potenziali rischi.

L'avvertimento della FDA si basa sui risultati di studi che hanno dimostrato che le donne che hanno preso paroxetina durante i primi 3 mesi di gravidanza avevano 1,5/2 volte più probabilità di avere un bambino con un difetto cardiaco rispetto alle donne che hanno assunto altri antidepressivi e alla popolazione generale. La maggior parte dei difetti cardiaci in questi studi non era pericolosa per la vita e riguardava principalmente le pareti interne del muscolo cardiaco su cui si può intervenire chirurgicamente (difetti atriali e del setto ventricolare). A volte questi difetti del setto si risolvono senza trattamento. In uno di questi studi, il rischio di difetti cardiaci nei neonati le cui madri avevano assunto paroxetina in fasi precoci della gravidanza era del 2%, rispetto a un rischio dell'1% in tutta la popolazione. In un altro studio, il rischio di difetti cardiaci nei neonati le cui madri avevano assunto paroxetina nel primo trimestre di gravidanza era dell'1,5%, rispetto all'1% dei neonati le cui madri avevano preso altri antidepressivi nello stesso periodo. Questo studio ha anche mostrato che le donne che hanno preso paroxetina nei primi 3 mesi di gravidanza hanno circa il doppio delle probabilità di avere un bambino con un difetto alla nascita, rispetto alle donne che hanno preso altri antidepressivi.

Quantità molto piccole di SSRI si ritrovano nel latte materno e non sono stati osservati effetti nocivi nei bambini allattati al seno. Le concentrazioni di sertralina ed escitalopram sono particolarmente basse nel latte materno. Tuttavia, in alcuni casi, si ritrovano concentrazioni superiori alla media. Nessuna decisione sull'uso di un SSRI è priva di rischi. È quindi importante documentare che il paziente sia stato avvertito dei potenziali rischi.

Depressione negli anziani e in persone con altre patologie mediche. Gli SSRI sono sicuri e ben tollerati quando usati in persone anziane e con altre patologie mediche. Come classe, hanno limitati o nulli effetti collaterali cardiocitossici, anticolinergici, antiistaminergici o α -adrenergici. La paroxetina ha una certa attività anticolinergica, che può portare a stitichezza e peggioramento delle funzioni cognitive. Gli SSRI possono produrre limitati deficit cognitivi, tempo di sanguinamento prolungato e iponatremia. Gli SSRI sono efficaci nella depressione post-ictus e nel ridurre drasticamente il sintomo di pianto.

Depressione nei bambini. L'uso di antidepressivi SSRI nei bambini e negli adolescenti è controverso. Pochi studi hanno mostrato benefici chiari e altri studi dimostrano che ci può essere un aumento degli impulsi suicidari o

aggressivi. Tuttavia, alcuni bambini e adolescenti mostrano importanti risposte a questi farmaci in termini di depressione e ansia. Il dato più consistente riguarda la fluoxetina e la sua efficacia nel ridurre i sintomi della depressione sia nei bambini sia negli adolescenti. Questo può dipendere dalla qualità degli studi clinici considerati. La sertralina ha dimostrato di essere efficace nel trattamento del disturbo d'ansia sociale in questa popolazione, soprattutto se combinata con una terapia cognitivo-comportamentale. Dato il potenziale effetto negativo del non trattare la depressione e l'ansia in una popolazione giovane e i dubbi su come i bambini e gli adolescenti potrebbero reagire al farmaco, qualsiasi trattamento con SSRI deve essere intrapreso solo nel contesto di una gestione globale del paziente.

Disturbi d'ansia

Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC). Fluvoxamina, paroxetina, sertralina e fluoxetina sono indicate per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo in soggetti con più di 8 anni. La fluvoxamina e la sertralina sono state approvate negli Stati Uniti per il trattamento del DOC nei bambini (età compresa tra 6 e 17 anni). Circa il 50% delle persone con DOC mostra i primi sintomi nell'infanzia o nell'adolescenza, e più della metà di questi rispondono favorevolmente al trattamento. Le risposte positive possono essere molto marcate. Dati derivanti da studi a lungo termine supportano l'idea che questo disturbo abbia origine genetica, quindi è meglio trattare questa condizione permanente con farmaci e con una terapia cognitivo-comportamentale fin dalla comparsa dei sintomi nell'infanzia e per tutta la vita.

I dosaggi di SSRI necessari per trattare il DOC possono essere superiori a quelli necessari per curare la depressione.

Anche se alcune risposte possono essere osservate già nelle prime settimane di trattamento, possono passare diversi mesi prima che gli effetti massimi diventino evidenti. I pazienti che non riescono a ottenere un adeguato sollievo dei sintomi con un SSRI spesso beneficiano dell'aggiunta di una piccola dose di risperidone. Oltre agli effetti collaterali extrapiramidali i pazienti devono essere monitorati per il possibile aumento dei livelli di prolattina. Clinicamente, l'iperprolattinemia può manifestarsi come ginecomastia e galattorrea (in uomini e donne) e scomparsa delle mestruazioni.

Lo spettro DOC comprende un numero diverso di disturbi, compresa una serie di condizioni e di sintomi caratterizzati da autolesionismo non suicidario, come la tricotillomania, dita nel naso e il mangiarsi le unghie. I pazienti con questi comportamenti rispondono positivamente al trattamento con SSRI. Altri disturbi dello spettro includono gioco d'azzardo compulsivo, shopping compulsivo, ipocondria e disturbo dismorfico del corpo.

Disturbo di panico. Paroxetina e sertralina sono indicate per il trattamento del disturbo di panico con o senza agorafobia. Questi farmaci hanno un effetto meno rapido delle benzodiazepine come alprazolam e clonazepam, ma

sono di gran lunga superiori alle benzodiazepine per il trattamento del disturbo di panico con comorbidità con depressione. Citalopram, fluvoxamina e fluoxetina possono anche ridurre gli attacchi di panico spontanei o indotti. Poiché la fluoxetina può inizialmente aumentare i sintomi di ansia, le persone con disturbo di panico devono cominciare a prenderne piccole dosi (5 mg al giorno) e aumentare lentamente il dosaggio. Basse dosi di benzodiazepine possono essere somministrate per gestire questo effetto collaterale.

Disturbo d'ansia sociale. Gli SSRI sono efficaci nel trattamento della fobia sociale. Essi riducono sia i sintomi sia la disabilità. Il grado di risposta è paragonabile a quello osservato con l'iMAO fenelzina, il precedente trattamento standard. Gli SSRI sono più sicuri da usare rispetto a iMAO o benzodiazepine.

Disturbo da stress post-traumatico. La farmacoterapia del PTSD deve curare sintomi specifici che possono essere così riassunti: rivivere l'episodio, cercare di evitarlo e controllare l'ipereccitazione. Per il trattamento a lungo termine, gli SSRI sembrano avere un più ampio spettro di effetti terapeutici su specifici sintomi rispetto a TCA e iMAO. La co-somministrazione di benzodiazepine può essere utile nello stato sintomatico acuto. Gli SSRI sono associati a marcato miglioramento dei sintomi sia intrusivi sia evitanti.

Disturbo d'ansia generalizzata. Gli SSRI possono essere utili nel trattamento di fobie specifiche, del disturbo d'ansia generalizzata e del disturbo d'ansia da separazione. Inizialmente bisogna condurre una valutazione individuale approfondita con particolare attenzione all'identificazione di condizioni favorevoli alla terapia farmacologica. Inoltre, per ottenere una maggiore efficacia si possono combinare terapie cognitivo-comportamentali o altre psicoterapie.

Bulimia nervosa e altri disturbi alimentari

La fluoxetina è indicata nel trattamento di bulimia, soprattutto se combinata a psicoterapia. Dosaggi di 60 mg al giorno sono significativamente più efficaci di 20 mg al giorno. In diversi studi controllati, dosi di 60 mg al giorno di fluoxetina hanno dimostrato efficacia superiore al placebo nel ridurre abbuffate e vomito indotto. Alcuni esperti consigliano un ciclo iniziale di sola terapia cognitivo-comportamentale. Se non c'è risposta in 3/6 settimane, s'inizia il trattamento con fluoxetina. La durata ottimale del trattamento con fluoxetina combinata con psicoterapia non è stata determinata. Tuttavia, in uno studio in doppio cieco la fluvoxamina non si è dimostrata più efficace del placebo in pazienti con bulimia.

Anoressia nervosa. La fluoxetina è stata utilizzata nel trattamento dell'anoressia nervosa in pazienti ospedalizzati per tentare di controllare i disturbi dell'umore in comorbidità con i sintomi ossessivo-compulsivi. Tuttavia, almeno due studi accurati, uno di 7 mesi e uno di 24 mesi, non hanno dimostrato che la fluoxetina abbia influenzato l'esito complessivo e il mantenimento del

peso. Trattamenti efficaci per l'anoressia comprendono terapie cognitivo-comportamentali, interpersonali, psicodinamiche e familiari oltre al trattamento con SSRI.

Obesità. È stato dimostrato che la fluoxetina, in combinazione con un programma comportamentale, è soltanto modestamente vantaggiosa per la perdita di peso. Una percentuale significativa delle persone che assumono SSRI, tra cui la fluoxetina, dimagrisce inizialmente, ma in seguito può aumentare di peso. Tuttavia, tutti gli SSRI possono causare aumento di peso iniziale.

Disturbo disforico premestruale. Il PMDD è caratterizzato da umore debilitante e cambiamenti comportamentali nella settimana che precede le mestruazioni interferendo con la vita normale. Sertralina, paroxetina, fluoxetina e fluvoxamina riducono i sintomi del PMDD. In studi controllati la fluoxetina e la sertralina somministrate sia durante il ciclo sia solo durante la fase luteale (il periodo di 2 settimane tra l'ovulazione e le mestruazioni) hanno mostrato di essere ugualmente efficaci.

Un'osservazione supplementare di significato poco chiaro è che la fluoxetina è associata a una modifica della durata del periodo mestruale di più di 4 giorni (sia in più sia in meno). Gli effetti degli SSRI sulla lunghezza del ciclo mestruale sono in gran parte sconosciuti, di conseguenza può essere necessario un attento monitoraggio nelle donne in età riproduttiva.

Usi off-label

Eiaculazione precoce. Gli effetti antiorgasmici degli SSRI li rendono utili nel trattamento dell'eiaculazione precoce. Gli SSRI permettono rapporti significativamente più lunghi e migliorano la soddisfazione sessuale in coppie in cui l'uomo presenta eiaculazione precoce. Fluoxetina e sertralina sono efficaci per questo scopo.

Parafilie. Gli SSRI possono ridurre i comportamenti ossessivo-compulsivi in persone con parafilie. Gli SSRI diminuiscono il tempo medio giornaliero speso in fantasie sessuali, desideri e attività non convenzionali. Diverse evidenze suggeriscono una maggiore risposta per le ossessioni sessuali che per il comportamento parafilico.

Autismo. Il comportamento ossessivo-compulsivo, le cattive relazioni sociali e l'aggressività sono tratti autistici importanti che possono rispondere ad agenti serotoninergici come SSRI e clomipramina. Diversi studi hanno mostrato che sertralina e fluvoxamina mitigano l'aggressività, l'autolesionismo e i comportamenti ripetitivi, un certo grado di ritardo del linguaggio e (raramente) la mancanza di relazionalità sociale in adulti con disturbi dello spettro autistico. La fluoxetina può essere efficace per le caratteristiche di autismo in bambini, adolescenti e adulti.

PRECAUZIONI E REAZIONI AVVERSE

Gli effetti collaterali degli SSRI devono essere considerati in termini d'inizio, durata e gravità.

Per esempio, nausea e nervosismo sono precoci, generalmente lievi e limitati nel tempo. Sebbene tutti gli SSRI abbiano effetti collaterali comuni, ogni farmaco di questa classe può causare un tasso più elevato o comportare un rischio più grave di alcuni effetti collaterali a seconda del paziente.

Disfunzioni sessuali

Tutti gli SSRI causano disfunzioni sessuali e questo è l'effetto avverso più comune associato al trattamento a lungo termine. L'incidenza stimata è tra il 50% e l'80%. Le lamentele più comuni sono anorgasmia, inibizione dell'orgasmo e diminuzione della libido. Alcuni studi suggeriscono che le disfunzioni sessuali sono dose-correlate, ma questo non è stato chiaramente stabilito. Diversamente dalla maggior parte degli altri effetti avversi degli SSRI, l'inibizione sessuale non si risolve nelle prime settimane di utilizzo, ma di solito continua finché il farmaco viene assunto. In alcuni casi, ci può essere miglioramento col tempo.

Le strategie per contrastare le disfunzioni sessuali indotte da SSRI sono numerose, ma nessuna è stata dimostrata essere realmente efficace. Alcuni dati suggeriscono di diminuire il dosaggio o co-somministrare bupropione o anfetamine. Il trattamento della disfunzione sessuale indotta da SSRI con farmaci come il sildenafil, che sono usati per trattare la disfunzione erettile, sembra essere efficace. Alla fine, i pazienti possono passare al trattamento con antidepressivi che non interferiscono con il funzionamento sessuale, farmaci come mirtazapina, bupropione e agomelatina.

Effetti indesiderati gastrointestinali

Gli effetti collaterali gastrointestinali (GI) sono molto comuni e sono mediati in gran parte dagli effetti sul recettore della serotonina 5HT₃. Quelli più frequenti sono nausea, diarrea, anoressia, vomito, flatulenza e dispepsia. Sertralina e fluvoxamina producono i sintomi gastrointestinali più intensi. La formulazione di paroxetina a rilascio ritardato, rispetto alla preparazione a rilascio immediato, ha effetti collaterali GI meno intensi durante la prima settimana di trattamento. Tuttavia, la paroxetina, a causa della sua attività anticolinergica, spesso causa stitichezza. Nausea e feci molli sono generalmente correlate alla dose e transitorie e si risolvono nel giro di poche settimane. A volte la flatulenza e la diarrea persistono, specialmente durante il trattamento con sertralina. Inizialmente si può verificare anoressia, effetto più comune con fluoxetina. Appetito e perdita di peso indotti da SSRI iniziano appena cominciata l'assunzione e raggiungono il picco dopo 20 settimane, dopo di che il peso spesso ritorna ai livelli basali. Fino a un terzo delle persone che assumono SSRI aumenta di peso, a volte più di 9 kg. Questo effetto è mediato da un meccanismo metabolico, aumento dell'appetito

o entrambi. Si verifica gradualmente e di solito è resistente alla dieta e all'esercizio fisico. La paroxetina è associata ad aumento di peso più frequente, più rapido e più pronunciato rispetto agli altri SSRI, soprattutto nelle giovani donne.

Effetti cardiovascolari

Tutti gli SSRI possono allungare l'intervallo QT e causare la sindrome del QT lungo indotta da farmaci, soprattutto se assunti in dosi elevate. Il rischio di prolungamento QTc aumenta quando si usano in combinazione un antidepressivo e un antipsicotico, una pratica sempre più comune. Il citalopram è l'SSRI con l'effetto più pronunciato sugli intervalli QT. In uno studio che, nei soggetti adulti, valutava gli effetti di 20 mg e 60 mg di citalopram sull'intervallo QT rispetto al placebo, è stato osservato un prolungamento medio corretto sull'intervallo QT individuale di 8,5 millisecondi (ms) per citalopram 20 mg e 18,5 ms per 60 mg. Per i 40 mg, il prolungamento dell'intervallo QT corretto è stimato essere 12,6 ms. Sulla base di questi risultati la FDA ha emesso le seguenti raccomandazioni per quanto riguarda l'uso di citalopram:

- 20 mg al giorno è la dose massima raccomandata per pazienti con insufficienza epatica, più vecchi di 60 anni di età, metabolizzatori lenti del CYP2C19, o che stanno assumendo anche cimetidina;
- non prescrivere più dosi superiori a 40 mg al giorno;
- non usare in pazienti con sindrome del QT lungo congenita;
- normalizzare ipopotassiemia e ipomagnesiemia prima di somministrare citalopram;
- è clinicamente indicato monitorare gli elettroliti;
- sottoporre a ECG più frequentemente pazienti con CHF, bradiaritmie, o pazienti trattati con farmaci che prolungano l'intervallo QT.

Visto che il citalopram esercita maggior rischio di causare anomalie fatali del ritmo, i pazienti devono essere avvisati di contattare il proprio medico curante immediatamente se sviluppano segni e sintomi di ritmo cardiaco anormale durante l'assunzione di citalopram.

È stato valutato l'effetto di vilazodone (20, 40, 60 e 80 mg) sul QTc e sono stati osservati effetti limitati (prolungamento corretto inferiore a 10 ms) e comunque al di sotto della soglia di preoccupazione clinica. Tuttavia, non è noto se la dose di 80 mg rappresenti adeguatamente una condizione clinica di elevata esposizione.

I medici dovrebbero valutare se i benefici della terapia di deprivazione androgenica siano superiori ai potenziali rischi nei pazienti con cancro alla prostata trattati con SSRI dal momento che la riduzione dei livelli di androgeni può causare prolungamento dell'intervallo QTc.

È disponibile la combinazione destrometorfano/chinidina come trattamento per la sindrome pseudobulbare, disturbo caratterizzato da episodi involontari, improvvisi e frequenti di riso e/o pianto, generalmente sproporzionato

o inadeguato alla situazione. La chinidina può prolungare l'intervallo QT ed è un potente inibitore del CYP2D6. Non deve essere usato con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT e che sono metabolizzati dal CYP2D6. Questo farmaco deve essere usato con cautela con tutti i farmaci che possono prolungare l'intervallo QT e inibiscono il CYP3A4, in particolare nei pazienti con malattia cardiaca.

L'uso in gravidanza di SSRI è talvolta associato a un prolungamento dell'intervallo QTc nei neonati esposti, come riportato in una review che considerava 52 neonati esposti a SSRI nel periodo immediatamente prima del parto in confronto a 52 soggetti controllo. Inoltre, cinque (10%) dei neonati esposti a SSRI avevano un aumento significativo dell'intervallo QTc (>460 ms) rispetto ai neonati non esposti. L'intervallo QTc più lungo osservato tra i neonati esposti era 543 ms. Tutte le anomalie della ripolarizzazione associate ai farmaci tornavano nella norma nel successivo elettrocardiogramma.

Mal di testa

L'incidenza di cefalea negli studi con SSRI è del 18/20%, solo l'1% in più rispetto all'effetto del placebo. La fluoxetina è il farmaco con più probabilità di causare mal di testa. Comunque, tutti gli SSRI sono una profilassi efficace sia contro l'emicrania sia contro il mal di testa muscolo-tensivo in molte persone.

Sistema nervoso centrale: effetti indesiderati

Ansia. La fluoxetina può causare ansia, soprattutto nelle prime settimane di trattamento. Tuttavia, questi effetti iniziali si risolvono in poche settimane. L'aumento di ansia è causato molto meno frequentemente da paroxetina e da escitalopram, che possono essere scelte migliori se si desidera avere sedazione, come nell'ansia mista e nei disturbi depressivi.

Insonnia e sedazione. I principali effetti degli SSRI sull'insonnia e in termini di sedazione consistono in un miglioramento del sonno come conseguenza del trattamento della depressione e dell'ansia.

Tuttavia, ben il 25% delle persone che assumono SSRI sviluppa disturbi del sonno, eccessiva sonnolenza o fatica opprimente. Fluoxetina è il farmaco che causa più probabilmente insonnia, per cui viene spesso assunta al mattino. Anche sertralina e fluvoxamina causano in maniera uguale insonnia e sonnolenza, citalopram e in particolare paroxetina spesso causano sonnolenza. L'escitalopram interferisce di più con il sonno rispetto al suo isomero, il citalopram. Alcune persone hanno più benefici assumendo l'SSRI prima di andare a letto, ma altre preferiscono prenderlo la mattina.

L'insonnia indotta da SSRI può essere trattata con benzodiazepine, trazodone (i medici devono avvertire circa il rischio di priapismo) o con altri farmaci sedativi.

In caso di significativa sonnolenza indotta da SSRI bisogna cambiare SSRI o passare al trattamento con bupropione o agomelatina.

Altri effetti sul sonno. Molte persone che assumono SSRI riportano sogni o incubi estremamente vividi. Essi descrivono il sonno come “occupato”. Altri effetti degli SSRI sul sonno comprendono bruxismo, gambe senza riposo, miocloni notturno e sudorazione.

Ottundimento emotivo. L'ottundimento emotivo è un effetto collaterale associato all'uso cronico di SSRI, in gran parte trascurato ma frequente. I pazienti riferiscono l'incapacità di piangere in risposta a situazioni emotive, un sentimento di apatia o indifferenza, o una riduzione nell'intensità di esperienze emotive. Questo effetto collaterale porta spesso alla sospensione del trattamento anche quando i farmaci sono efficaci nel trattare la depressione o l'ansia.

Sbadigliare. Una stretta osservazione clinica dei pazienti che assumono SSRI rivela un aumento nello sbadigliare. Questo effetto collaterale non è un riflesso di stanchezza o scarso sonno notturno, ma è il risultato degli effetti che gli SSRI esercitano sull'ipotalamo.

Convulsioni. Questo effetto collaterale è stato osservato nello 0,1/0,2% di tutti i pazienti trattati con SSRI, con un'incidenza paragonabile a quella riportata con altri antidepressivi e non significativamente diversa da quella con placebo. Le convulsioni si verificano più frequentemente con alte dosi di SSRI (per esempio, 100 mg/die o più di fluoxetina).

Sintomi extrapiramidali. Gli SSRI possono, raramente, causare acatisia, distonia, tremore, rigidità, torcicollo, opistotono, disturbi dell'andatura e bradicinesia.

Sono stati segnalati rari casi di discinesia tardiva. Alcune persone con malattia di Parkinson ben controllata possono mostrare un peggioramento acuto dei sintomi motori se trattati con SSRI.

Effetti anticolinergici

La paroxetina ha una moderata attività anticolinergica che provoca secchezza delle fauci, costipazione e sedazione in modo dose-dipendente. Tuttavia, la maggior parte delle persone che assumono paroxetina non sviluppa effetti negativi colinergici. Altri SSRI sono associati a bocca secca, ma questo effetto non è mediato dall'attività muscarinica.

Effetti avversi ematologici

Gli SSRI possono compromettere la funzionalità dell'aggregazione piastrinica, ma non riducono il numero di piastrine. Questo effetto farmacologico si manifesta con la facile comparsa di lividi o con un eccessivo e prolungato sanguinamento. Quando i pazienti mostrano questi segni, si deve eseguire un test che valuti il tempo di sanguinamento. Un monitoraggio speciale è consigliato quando i pazienti utilizzano SSRI in concomitanza con anticoagulanti o acido acetilsalicilico. L'uso concomitante di SSRI e FANS è associato a un

significativo aumento del rischio di sanguinamento gastrico. Nei casi in cui questa combinazione sia necessaria, bisogna valutare la necessità di somministrare anche un farmaco inibitore della pompa protonica.

Alterazioni di elettroliti e di glucosio

Gli SSRI possono diminuire acutamente le concentrazioni di glucosio; pertanto, i pazienti diabetici devono essere attentamente monitorati. L'uso a lungo termine può essere associato a un aumento dei livelli di glucosio, anche se è ancora da dimostrare se questo è il risultato di un effetto farmacologico. È possibile che i soggetti che assumono antidepressivi abbiano altre caratteristiche che aumentano la probabilità di sviluppare il diabete, o abbiano maggiori probabilità di ricevere una diagnosi di diabete o di altre condizioni mediche in quanto sotto trattamento per la depressione.

Sono stati osservati casi d'iponatriemia associati agli SSRI e la sindrome dell'ormone antidiuretico inadeguato specialmente in pazienti anziani o trattati con diuretici.

Reazioni endocrine e allergiche

Gli SSRI possono aumentare i livelli di prolattina e causare mammoplasia e galattorrea sia negli uomini sia nelle donne. Le alterazioni a livello del seno sono reversibili dopo l'interruzione del farmaco, ma possono essere necessari diversi mesi prima che questo si verifichi.

Vari tipi di eruzioni cutanee compaiono in circa il 4% dei pazienti; in un piccolo sottogruppo di questi, la reazione allergica può essere generalizzata e coinvolgere il sistema polmonare, causando raramente danno fibrotico e dispnea. Il trattamento con SSRI deve essere sospeso nei pazienti che sviluppano eruzioni indotte dal farmaco.

Sindrome serotoninergica

La somministrazione concomitante di SSRI con un iMAO, L-triptofano, o litio può aumentare le concentrazioni plasmatiche di serotonina fino a raggiungere livelli tossici, inducendo una serie di sintomi chiamati *sindrome serotoninergica*. Questa sindrome grave e potenzialmente fatale dovuta a una sovrastimolazione serotoninergica comprende, in ordine di apparizione: (1) diarrea; (2) irrequietezza; (3) agitazione estrema, iperreflessia e instabilità autonoma con possibili rapide fluttuazioni dei segni vitali; (4) convulsioni, miocloni, ipertermia, brividi incontrollabili e rigidità; e (5) delirio, coma, stato epilettico, collasso cardiocircolatorio e morte.

Il trattamento di questa sindrome consiste nell'interrompere immediatamente i farmaci o nell'iniziare una terapia completa di supporto con nitroglicerina, ciproptadina, metisergide, clorpromazina, dantrolene, benzodiazepine, anticonvulsivanti e ventilazione meccanica.

Sudorazione

Alcuni pazienti mostrano sudorazione non correlata alla temperatura dell'ambiente durante il trattamento con SSRI. Il trattamento con terazosina, 1 o 2 mg al giorno, è spesso estremamente efficace nel contrastare la sudorazione.

Overdose

Le reazioni avverse associate al sovradosaggio di vilazodone a dosi di 200-280 mg come osservato negli studi clinici includono sindrome serotoninergica, letargia, agitazione, allucinazioni e disorientamento.

Astinenza da SSRI

La brusca interruzione dell'uso di SSRI, in particolare di quelli con un tempo di vita più breve come paroxetina o fluvoxamina, è stata associata a sindrome di astinenza che può includere vertigini, debolezza, nausea, mal di testa, depressione rebound, ansia, insonnia, scarsa concentrazione, sintomi respiratori superiori, parestesie e sintomi simili a emicrania. Di solito compare dopo almeno 6 settimane di trattamento e si risolve spontaneamente in 3 settimane. Le persone che hanno avuto effetti collaterali transitori nelle prime settimane di trattamento con un SSRI svilupperanno con più probabilità sintomi di astinenza.

La fluoxetina è l'SSRI meno associato a questa sindrome, perché l'emivita del suo metabolita è di più di 1 settimana. Quindi, è stata utilizzata in alcuni casi per trattare la sindrome di astinenza causata dall'interruzione di altri SSRI. Tuttavia, una sindrome di astinenza ritardata e attenuata si verifica anche con fluoxetina.

INTERAZIONE TRA FARMACI

Gli SSRI non interferiscono con la maggior parte degli altri farmaci. Si può sviluppare sindrome serotoninergica (Tabella 27-3) con la somministrazione concomitante di iMAO, triptofano, litio o altri antidepressivi che inibiscono la ricaptazione della serotonina. Fluoxetina, sertralina e paroxetina possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di TCA, che possono causare tossicità clinica. Numerose potenziali interazioni farmacocinetiche sono state descritte sulla base di analisi in vitro degli enzimi CYP (vedi Tabella 1-2 nel Capitolo 1), ma interazioni clinicamente rilevanti sono rare. Gli SSRI che inibiscono il CYP2D6 possono interferire con gli effetti analgesici d'idrocodone e di ossicodone. Questi farmaci possono anche ridurre l'efficacia del tamoxifene. L'uso combinato di SSRI e FANS aumenta il rischio di sanguinamento gastrico.

Gli SSRI, in particolare fluvoxamina, non devono essere usati con clozapina perché provocano un aumento delle concentrazioni di clozapina, aumen-

Tabella 27-3
Sindrome serotoninergica

Diarrea Diaforesi Tremori Atassia	Mioclono Riflessi iperattivi Disorientamento Umore labile
--	--

tando il rischio di convulsioni. Gli SSRI possono aumentare la durata e la gravità degli effetti collaterali indotti da zolpidem comprese le allucinazioni.

Fluoxetina

La fluoxetina può essere somministrata con farmaci triciclici, ma questi ultimi devono essere assunti a bassi dosaggi. Poiché la fluoxetina è metabolizzata dall'enzima epatico CYP2D6, può interferire con il metabolismo di altri farmaci nel 7% della popolazione che ha un'isoforma inefficiente di questo enzima, i cosiddetti metabolizzatori lenti. La fluoxetina può rallentare il metabolismo della carbamazepina, di agenti antineoplastici, del diazepam e della fenitoina. Inoltre, può influenzare i livelli plasmatici di benzodiazepine, antipsicotici e litio. La fluoxetina e altri SSRI possono interagire con il warfarin, aumentando il rischio di sanguinamento e di ecchimosi.

Sertralina

La sertralina può ridurre il legame del warfarin alle proteine plasmatiche e può aumentare il tempo di protrombina.

I dati d'interazioni farmacologiche con sertralina supportano generalmente un profilo simile a quello della fluoxetina, anche se la sertralina non interagisce così fortemente con il CYP2D6.

Paroxetina

La paroxetina ha un rischio d'interazioni farmacologiche più alto di fluoxetina o sertralina perché è un inibitore più potente dell'enzima CYP2D6. La cimetidina può aumentare la concentrazione di sertralina e paroxetina mentre fenobarbital e fenitoina possono diminuire la concentrazione di paroxetina. Considerando la potenziale interferenza con l'enzima CYP2D6, la somministrazione concomitante di paroxetina con altri antidepressivi, fenotiazine e farmaci antiaritmici deve essere valutata con cautela. La paroxetina può aumentare l'effetto anticoagulante di warfarin. La somministrazione concomitante di paroxetina e tramadolo può indurre sindrome serotoninergica nelle persone anziane.

Fluvoxamina

Tra gli SSRI, la fluvoxamina sembra presentare più rischi d'interazioni farmaco-farmaco. La fluvoxamina viene metabolizzata dal CYP3A4, che può

essere inibito da ketoconazolo. La fluvoxamina può aumentare l'emivita di alprazolam, di triazolam e di diazepam, e non dovrebbe essere somministrata in concomitanza con questi farmaci. La fluvoxamina può triplicare i livelli di teofillina e duplicare quelli di warfarin, con importanti conseguenze cliniche; quindi, i livelli sierici di questi ultimi due farmaci devono essere attentamente monitorati e le dosi adattate di conseguenza. La fluvoxamina aumenta le concentrazioni e può aumentare l'attività di clozapina, carbamazepina, metadone, propranololo e diltiazem. La fluvoxamina non ha interazioni significative con lorazepam o digossina.

Citalopram

Il citalopram non è un potente inibitore degli enzimi CYP. La somministrazione concomitante di cimetidina aumenta le concentrazioni di citalopram di circa il 40%. Il citalopram non ha effetti significativi sul metabolismo, né il suo metabolismo è significativamente influenzato da digossina, litio, warfarin, carbamazepina o imipramina. Il citalopram raddoppia le concentrazioni plasmatiche di metoprololo, ma questo di solito non ha effetto sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca. Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di citalopram e potenti inibitori del CYP3A4 o CYP2D6.

Escitalopram

L'escitalopram è un inibitore moderato del CYP2D6 ed è stato dimostrato che aumenta significativamente le concentrazioni di desipramina e di metoprololo.

Vilazodone

La dose di vilazodone deve essere ridotta a 20 mg quando co-somministrato con forti inibitori del CYP3A4. L'uso concomitante d'induttori del CYP3A4 può portare a concentrazioni del farmaco inadeguate e può diminuirne l'efficacia. Non è stato valutato l'effetto d'induttori del CYP3A4 sull'esposizione sistemica di vilazodone.

INTERFERENZE CON TEST DI LABORATORIO

Gli SSRI non interferiscono con alcun test di laboratorio.

DOSAGGI E LINEE GUIDA CLINICHE

Fluoxetina

La fluoxetina è disponibile in capsule da 10 e 20 mg, in compresse divisibili da 10 mg, compresse solubili da 20 mg, capsule con rivestimento enterico da

90 mg per la somministrazione una volta alla settimana e come un concentrato orale (20 mg/5 mL). Negli Stati Uniti, la fluoxetina è anche commercializzata per il PMDD. Per il trattamento della depressione, la dose iniziale è di solito 10 o 20 mg per via orale ogni giorno, di solito la mattina, perché l'insonnia è un potenziale effetto negativo del farmaco. Deve essere assunta con il cibo per minimizzare la possibile nausea. La lunga emivita del farmaco e il suo metabolita attivo rendono necessario un periodo di 4 settimane per raggiungere le concentrazioni di *steady-state*. Per il trattamento della depressione la dose di 20 mg è spesso efficace quanto dosi più alte. Il dosaggio massimo consigliato dal produttore è di 80 mg al giorno. Per ridurre al minimo l'effetto collaterale di ansia e irrequietezza, alcuni medici cominciano la somministrazione di fluoxetina con 5/10 mg al giorno sia con la compressa divisibile da 10 mg sia tramite la preparazione liquida. Alternativamente, a causa della lunga emivita di fluoxetina, si può cominciare somministrando il farmaco a giorni alterni. Il dosaggio di fluoxetina (e di altri SSRI) efficace in altre indicazioni può essere diverso da quello generalmente usato per la depressione.

Sertralina

La sertralina è disponibile in compresse divisibili da 25, 50 e 100 mg, in compresse a rilascio modificato da 50 e 100 mg e come soluzione orale da 20 mg/mL. Per il trattamento della depressione, la sertralina deve essere inizialmente assunta al dosaggio di 50 mg una volta al giorno.

Per limitare gli effetti gastrointestinali, alcuni medici cominciano con 25 mg al giorno e aumentare a 50 mg al giorno dopo 3 settimane. Può essere efficace, in pazienti che non rispondono dopo 1/3 settimane, aumentare il dosaggio di 50 mg ogni settimana fino a un massimo di 200 mg somministrato una volta al giorno.

La sertralina può essere somministrata al mattino o alla sera. L'assunzione dopo i pasti può ridurre gli effetti negativi GI. Il concentrato orale di sertralina (1 mL = 20 mg) contiene il 12% di alcol e deve essere diluito prima dell'uso. Quando viene utilizzata per trattare il disturbo di panico, la dose iniziale di sertralina deve essere di 25 mg per ridurre il rischio di provocare un attacco di panico.

Paroxetina

La paroxetina a rilascio immediato è disponibile in compresse divisibili da 20 mg, in compresse non divisibili da 10, 30 e 40 mg, in gocce per via orale da 10 mg/mL e come sospensione orale (10 mg/5 mL) al gusto di arancia. Per il trattamento della depressione la dose iniziale è solitamente di 10 o 20 mg al giorno.

Si deve considerare un aumento del dosaggio quando non si osserva una risposta adeguata in 1/3 settimane. A quel punto, il medico può aumentare la dose di 10 mg a intervalli settimanali fino a un massimo di 50 mg al giorno. In persone che soffrono di alterazioni GI è consigliabile assumere il farmaco

con il cibo. La paroxetina può essere assunta inizialmente come singola dose giornaliera la sera, mentre dosaggi superiori possono essere suddivisi in due dosi al giorno.

È disponibile una formulazione a rilascio modificato della paroxetina, in compresse da 12,5, 20, 25 e 37,5 mg. I dosaggi iniziali sono 25 mg al giorno per la depressione e 12,5 mg al giorno per il disturbo di panico.

La paroxetina è l'SSRI con più probabilità di indurre astinenza poiché le concentrazioni plasmatiche diminuiscono rapidamente in assenza di dosaggio continuo.

Per limitare lo sviluppo di questi sintomi, l'uso di paroxetina dovrebbe essere ridotto gradualmente, con riduzioni del dosaggio ogni 2 o 3 settimane.

Fluvoxamina

La fluvoxamina è l'unico SSRI non approvato dalla FDA come antidepressivo. È indicato per il disturbo d'ansia sociale e per il disturbo ossessivo-compulsivo. È disponibile in compresse divisibili da 25 mg e compresse non divisibili da 50 e 100 mg. Il dosaggio giornaliero efficace va da 50 a 300 mg. Un dosaggio iniziale abituale è di 50 mg una volta al giorno al momento di coricarsi per la prima settimana, dopo il dosaggio può essere regolato in base agli effetti negativi e alla risposta clinica. Dosaggi superiori a 100 mg al giorno possono essere suddivisi in due somministrazioni al giorno. Può essere necessario ridurre temporaneamente il dosaggio o rallentare la titolazione verso l'alto se si sviluppa nausea oltre le prime 2 settimane di terapia. Sebbene la fluvoxamina possa anche essere somministrata come dose singola la sera per ridurre al minimo gli effetti negativi, la sua breve emivita può portare ad astinenza tra una dose e l'altra. È disponibile una formulazione a rilascio modificato da 50, 100 e 150 mg. Tutte le formulazioni di fluvoxamina devono essere assunte con il cibo senza masticare la compressa. L'interruzione improvvisa di fluvoxamina può causare una sindrome da astinenza a causa della sua breve emivita.

Citalopram

Il citalopram è disponibile in compresse divisibili o a rilascio modificato da 20 e 40 mg, come gocce per via orale da 40 mg/mL e come soluzione (10 mg/5 mL). Il dosaggio iniziale è di 20 mg al giorno per la prima settimana, dopo di che di solito si aumenta a 40 mg al giorno. Per le persone anziane o persone con insufficienza epatica la dose raccomandata è di 20 mg al giorno, con un incremento di 40 mg al giorno solo se non vi è alcuna risposta a 20 mg al giorno. Le compresse devono essere assunte una volta al giorno al mattino o alla sera, con o senza cibo.

Escitalopram

L'escitalopram è disponibile in compresse divisibili da 10 e 20 mg e come gocce per via orale da 20 mg/mL come soluzione orale a una concentrazione di 5 mg/5 mL. Il dosaggio raccomandato di escitalopram è 10 mg al giorno. Negli

studi clinici, non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo somministrando 20 mg al giorno.

Vilazodone

Il vilazodone negli Stati Uniti è disponibile in compresse da 10, 20 e 40 mg. La dose terapeutica raccomandata è di 40 mg una volta al giorno. Il trattamento deve essere titolato, a partire da una dose iniziale di 10 mg una volta al giorno per 7 giorni, seguiti da 20 mg una volta al giorno per ulteriori 7 giorni, e quindi un aumento a 40 mg una volta al giorno. Il vilazodone deve essere assunto con il cibo. Se è preso senza cibo, si possono avere concentrazioni di farmaco inadeguate e riduzione dell'efficacia. Il vilazodone non è approvato per l'uso nei bambini. La sicurezza e l'efficacia di vilazodone nei pazienti pediatrici non sono state valutate. Nessun aggiustamento della dose è raccomandato sulla base dell'età. Nessun aggiustamento della dose è raccomandato nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. Il vilazodone non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica grave. Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o grave.

Gravidanza e allattamento

Con l'eccezione della paroxetina, gli SSRI sono sicuri da prendere durante la gravidanza. Non ci sono dati controllati nell'uomo riguardo l'uso di vilazodone durante la gravidanza, né ci sono dati riguardo le concentrazioni del farmaco nel latte materno.

Un prolungamento transiente dell'intervallo QTc è stato osservato nei neonati la cui madre era trattata con un SSRI durante la gravidanza.

Perdita di efficacia

Alcuni pazienti riferiscono una diminuita risposta o la perdita totale della risposta ai farmaci SSRI con recidiva dei sintomi depressivi, pur assumendo una dose piena di farmaco.

Possibili rimedi per l'attenuazione della risposta ai farmaci SSRI comprendono aumento del dosaggio o il passaggio a un altro antidepressivo SSRI o non-SSRI.

