

FARMACI ANTIDEPRESSIVI, NUOVE PROSPETTIVE

Prof. ANTONIO TUNDO www.istituto di psicopatologia.it

Qualche mese fa, stimolato dalla partecipazione al 12° Congresso Mondiale di Psichiatria Biologica tenutosi ad Atene, ho avuto modo di riflettere su dove sta andando la ricerca di nuovi strumenti per la cura della depressione. E di queste riflessioni mi sembra utile parlare ne L'Opinione di oggi.

Certamente gli antidepressivi, introdotti a partire dagli anni '60 del secolo scorso, sono ancora oggi il più efficace strumento che abbiamo a disposizione per contrastare la depressione ma, come ben sa chi ha combattuto contro il "male oscuro", questi farmaci sono sì la migliore cura che abbiamo a disposizione ma non una cura "perfetta" in quanto il loro effetto richiede uno-due mesi per manifestarsi, a volte è necessario "combinarne" più di uno per ottenere un completo benessere e, sebbene tutti gli sforzi, nel 10-20% dei casi non danno risultati soddisfacenti. Il fatto è che gli antidepressivi attualmente disponibili, tanto di "vecchia" quanto di "nuova" generazione, agiscono tutti regolando la concentrazione a livello del cervello di uno o più dei tre neurotrasmettitori, cioè di quelle sostanze che permettono alle cellule nervose di "parlare" tra di loro, coinvolti nella depressione: serotonina, noradrenalina e dopamina. A partire da questa constatazione ha preso il via uno storico "cambiamento di rotta" che ha visto i ricercatori tentare strade, farmacologiche e non, completamente nuove per combattere in modo più rapido, efficace e definitivo la depressione.

Il primo indizio di un nuovo percorso da seguire è stato individuato circa 10 anni fa quando un gruppo di ricercatori dell'Istituto Nazionale per la Salute Mentale (o "NIMH") statunitense scoprì che una piccola dose di **ketamina**, un anestetico utilizzato in veterinaria e talvolta come sostanza da abuso dai

giovani con problemi di droga, è in grado letteralmente di “cancellare” in poche ore forme di depressione estremamente gravi e insensibili agli antidepressivi tradizionali. Molti studi hanno confermato questa prima osservazione ma utilizzare la ketamina al di fuori di situazioni sperimentali è complicato sia perché deve essere assunta per via endovenosa, sia per i suoi potenziali effetti collaterali, compresa la comparsa di sintomi psicotici in persone predisposte. L'efficacia della ketamina è però talmente eclatante da aver spinto diversi gruppi di ricerca prima a cercare di capire il perché funziona (tecnicamente “il suo meccanismo d'azione”) e poi a trovare altre sostanze che agissero allo stesso modo ma che potessero essere assunte per bocca e, soprattutto, che fossero meno a rischio di effetti secondari. Il risultato è stato l'individuazione di alcuni nuovi farmaci (esketamina, rapastinel, NRX-1074, CERC-301, ecc...), ormai in fase di sperimentazione con risultati incoraggianti, che come la ketamina riducono l'attività del neurotrasmettitore N-methyl-D-aspartato (o NMDA) andando quindi a costituire una nuova famiglia di potenziali antidepressivi che agiscono in modo completamente differente da quelli tradizionali.

Del tutto nuova e molto interessante è la modalità d'azione di un farmaco conosciuto per ora con la sigla **NSI-189** il quale non interverrebbe semplicemente sui neurotrasmettitori ma avrebbe un'azione “riparatrice”, stimolerebbe cioè la formazione di nuove cellule nervose (o “neurogenesi”) in una specifica zona del cervello, detta “ippocampo”, coinvolta nella depressione. Maurizio Fava, uno psichiatra di origine italiana che dirige il programma di ricerca clinica del Massachusetts General Hospital di Boston – USA-, ha dimostrato che l'NSI-189 è un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata (mal di testa, vertigini e sonnolenza i più comuni effetti secondari) per chi non ha risposto agli antidepressivi tradizionali. I risultati più interessanti,

secondo lo sperimentatore, sono la velocità con cui il farmaco agisce (28 giorni nello studio) e il mantenimento del miglioramento anche dopo la sospensione della cura (ulteriori 56 giorni nello studio). Ovviamente, come sempre accade in campo scientifico, prima di prenderli per buoni i risultati devono essere confermati in più e più studi che, per fortuna, sono già in programmazione.

Le future cure per la depressione non prevedono comunque solo farmaci ma anche, e secondo alcuni scienziati soprattutto, **terapie somatiche**. Partecipando al congresso di Atene di cui parlavo all'inizio sono rimasto sinceramente meravigliato del grande sforzo in atto, in termini economici e di impiego di risorse umane, per migliorare le tecniche e valutare l'efficacia delle terapie somatiche già oggi impiegate in alcune forme di depressione resistente: stimolazione magnetica transcranica ripetuta, stimolazione transcranica con correnti continue, stimolazione del nervo vago, stimolazione cerebrale profonda. La mia esperienza diretta in questo ambito è molto limitata e positiva solo per la stimolazione del nervo vago ma i risultati degli studi presentati ad Atene, in cui si testavano nuove modalità di applicazione di queste tecniche, erano quasi sempre positivi tanto che qualche relatore è arrivato a ipotizzare per le terapie somatiche un ruolo di comprimario, insieme ai farmaci, nel trattamento della depressione. Trattandosi di dati sperimentali, ancora una volta è necessario aspettare che vengano ulteriormente confermati da nuovi studi, peraltro già in corso.

Se la ricerca di nuove cure per la depressione è molto attiva nel campo medico non è meno attiva nel campo della **psicoterapia cognitivo-comportamentale**. Qui l'attenzione è concentrata non tanto sulla terapia del malessere acuto, usualmente affidata ai farmaci, quanto sulla prevenzione delle ricadute. Proprio in questi giorni è stato pubblicato un articolo su una delle più prestigiose riviste internazionali di psichiatria (*American Journal of*

Psychiatry) nel quale, mettendo insieme (tecnicamente facendo una “meta-analisi”) tutti gli studi finora pubblicati sull’argomento, si dimostra che l’associazione sequenziale di farmaci e terapia cognitiva riduce di molto il rischio di ricadute nella depressione ricorrente. Sempre con la stessa finalità, di ridurre cioè le ricadute, viene impiegata una variante della terapia cognitiva che associa interventi di mindfulness (***mindfulness based cognitive therapy***): le prime ricerche hanno dato risultati positivi ma è necessario attendere ulteriori conferme.

Come abbiamo visto, per fronteggiare la depressione in un futuro non lontano disporremo di nuove terapie che, a mio giudizio, andranno ad integrare più che a sostituire quelle oggi disponibili permettendo di ottenere risultati più rapidi, di bloccare il rischio di ricadute e, soprattutto, di trattare con successo anche le forme meno rispondenti. Per queste ultime comunque già oggi è possibile ricorrere a precisi sistemi di combinazione di farmaci con buona probabilità di successo. Sul tema della “depressione resistente”, che ho trattato in una recentissima pubblicazione sulla rivista *World Psychiatry*, conto di tornare a breve su questa rubrica.

A presto, quindi.