

Farmaci Antidepressivi

Depressione

- prevalenza di depressione maggiore e distimia pari all'11% (14.2% nelle donne e 7,2% negli uomini)
- Nel periodo 2010-2013 il 6,5% degli adulti tra i 18 e i 60 anni ha riferito sintomi di depressione

Biologia della depressione

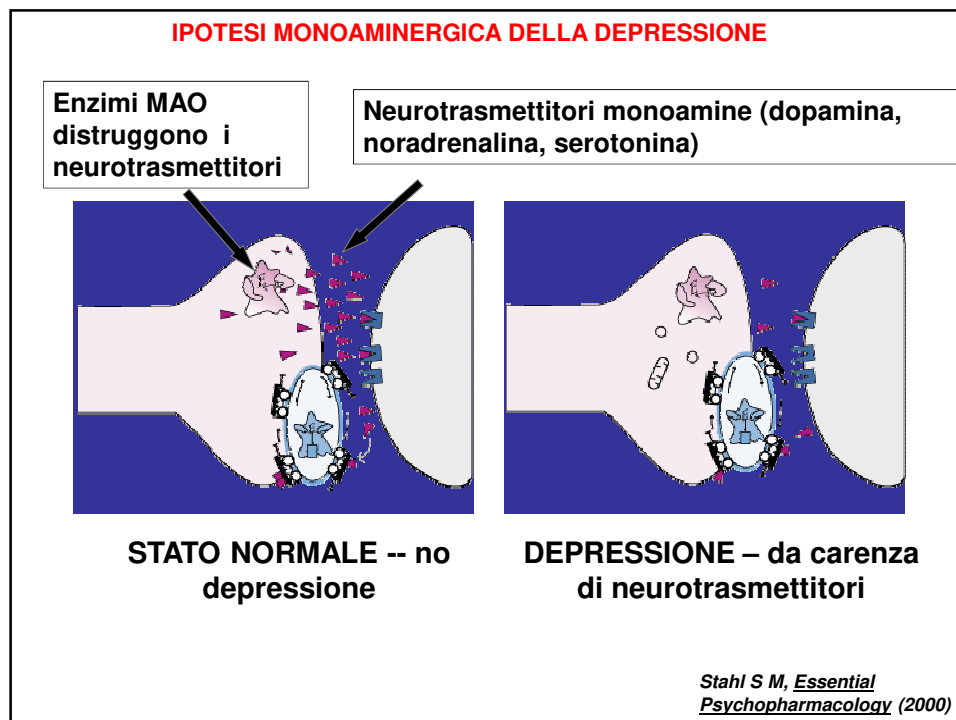
- Disregolazione di diversi sistemi di trasmissione del SNC, coinvolgenti in particolari i seguenti neurotrasmettitori: noradrenalina (NA) e serotonina (5HT) ma anche acetilcolina (ACH), acido gamma-amino-butyrico (GABA) e dopamina (DA).
- Il sistema serotoninergico centrale ha un ruolo importante nella regolazione del sonno, dell'appetito, delle attività sessuali, del dolore e dei ritmi circadiani, funzioni profondamente alterate nella depressione.
- Alterazione delle funzioni ipotalamiche, con disfunzioni neuroendocrine (a carico di ormoni tiroidei, corticosteroidi, prolattina, ormone somatotropo)
- Alterazioni del sonno: ridotta latenza REM, aumentata densità REM, anomala distribuzione circadiana del sonno REM, riduzione del sonno ad onde lente

Farmaci e depressione

- ❖ La terapia farmacologica è l'approccio di prima scelta (ma non deve essere l'unico) nella depressione
- ❖ Esistono diversi farmaci antidepressivi efficaci ma la terapia farmacologica ha diversi limiti:
 - ✓ Latenza nella risposta;
 - ✓ Un terzo dei pazienti trattati risponde in maniera insufficiente;
 - ✓ Solo 30-40% pazienti ha una remissione completa dei sintomi;
 - ✓ Reazioni avverse sia a breve che lungo termine;
 - ✓ Molte interazioni farmacologiche

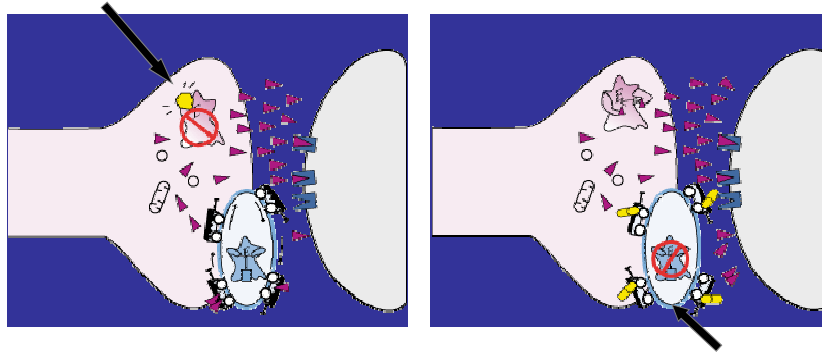
Farmaci Antidepressivi (AD)

- Il meccanismo farmacodinamico generale degli antidepressivi è quello di aumentare la disponibilità a livello sinaptico delle amine neurotrasmettitorie (serotonina, noradrenalina e, in misura minore, dopamina)
- Tale meccanismo è immediatamente efficace nel controllo del dolore e attiva una cascata di meccanismi (post-sinaptici, epigenetici etc) che solo dopo alcune settimane determinano una adeguata risposta antidepressiva e/o ansiolitica



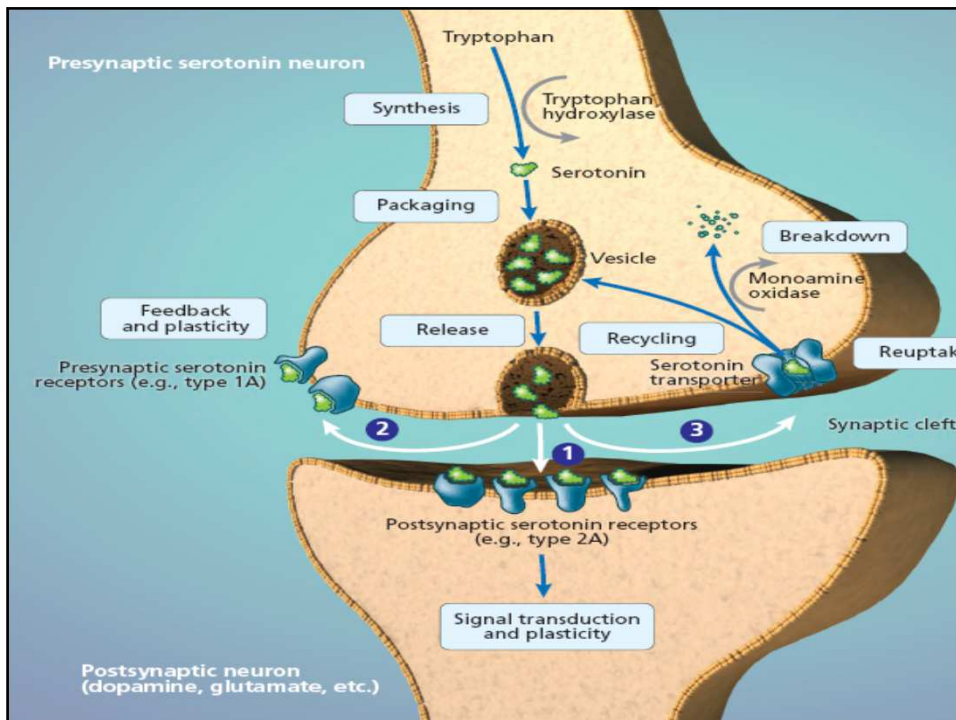
L'aumento dei livelli di neurotrasmettitori nelle sinapsi riporta allo stato normale

Inibitori delle MAO bloccano la distruzione delle monoamine



Altri antidepressivi bloccano la ricaptazione delle monoamine

Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2000)



Farmaci Antidepressivi (prima generazione)

Classe farmacologica	Principali principi attivi
Inibitori monoaminossidasi (IMAO)	tranilcipromina (+ trifluoperazina, Parmodalin [®]); moclobemide (Aurorix [®]); fenzelzina (Margyl [®])
Antidepressivi triciclici (TCA)	<u>Amine terziarie</u> : amitriptilina (Laroxyl [®] , etc.); clomipramina (Anafranil [®]); imipramina (Tofranil [®]) <u>Amine secondarie</u> : desipramina (Nortimil [®]); nortriptilina (Noritren [®])

Farmaci Antidepressivi (seconda generazione)

Classe farmacologica	Principali principi attivi
Inibitori selettivi ricaptazione serotonina (SSRI)	citalopram (Seropram [®] , etc.); escitalopram (Cipralex [®] , etc.); fluoxetina (Prozac [®] , etc.); fluvoxamina (Maveral [®] , etc.); paroxetina (Seroxat [®] , etc.); sertralina (Zoloft [®] , etc.)
Inibitori selettivi ricaptazione noradrenalina (NARI)	reboxetina (Edronax [®])
Inibitori ricaptazione serotonina e noradrenalina (SNRI)	venlafaxina (Zarelis [®] , etc.); duloxetina (Yentreve [®] , etc.)
Inibitori ricaptazione noradrenalina e dopamina (NDRI)	bupropione (Zyban [®] , etc.)

Farmaci Antidepressivi (seconda generazione)

Classe farmacologica	Principali principi attivi
Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA)	mianserina (Lantanon®); mirtazapina (Remeron®, etc.)
Antidepressivi ad azione serotoninergica mista (SARI)	trazodone (Trittico®); nefazodone (Reseril®)
Agonisti melatoninergici	agomelatina (Valdoxan®, etc.)

Inibitori della monoaminossidasi (IMAO)

- ✓ I primi AD commercializzati. Inibitori irreversibili e non selettivi delle due isoforme degli enzimi: MAO-A (catabolizzano in prevalenza serotonina e noradrenalina) e MAO-B (catabolizzano in prevalenza dopamina)
- ✓ Epatotossici, provocano crisi ipertensive gravi quando somministrati insieme a cibi contenenti tiramina (es. formaggi). Oggi trovano scarso impiego nella pratica clinica

Antidepressivi triciclici (TCA)

- ✓ Devono il loro nome alla presenza nella struttura chimica di tre anelli. Inibiscono non selettivamente la ricaptazione di serotonina (più attive le amine terziarie) e noradrenalina (più attive le amine secondarie). Bloccano anche i recettori H1 dell'istamina, i recettori colinergici e i recettori α -1 adrenergici. Sono inoltre stabilizzatori delle membrane (azione chinidino-simile)
- ✓ Largamente impiegati in passato sono oggi considerati di seconda scelta, soprattutto negli anziani e nei pazienti con polipatologie, a causa dei loro molteplici effetti avversi derivanti dalle molteplici azioni farmacologiche

Effetti avversi degli AD triciclici

AZIONE	EFFETTI
Anticolinergica	Secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, stati confusionali, visione offuscata, deliri
Antiadrenergica	Ipotensione ortostatica, tachicardia, vertigini, disturbi della sfera sessuale
Antistaminergica	Sonnolenza, aumento ponderale, riduzione della performance cognitiva anche a basse dosi
Chinidinosimile	Alterazioni ECG, rischio di aritmie soprattutto con dosi elevate

La possibilità di insorgenza di aritmie ventricolari rende ad alto rischio l'impiego degli AD triciclici nei pazienti con disturbi cardiaci. Questi farmaci sono inoltre a rischio nei pazienti anziani, ipotesici, prostatici, epilettici, e in quelli con problemi di stitichezza, glaucoma e ritenzione urinaria

Tossicità acuta da AD triciclici

- Azione eccitante con crisi convulsive
- Azione cardiotossica quindi gravi aritmie ipercinetiche sopra e sottoventricolari
- **Nessun antidoto**
- Lavaggio gastrico anche dopo ore (rallentano la motilità)
- Carbone attivato (1 g/kg come dose singola oppure 0,5 g/kg ogni 6 ore per 24 h)
- Monitoraggio
- Sostegno funzioni vitali

Inibitori selettivi del reuptake serotonina (SSRI)

- ✓ Gli SSRI inibiscono il trasportatore della serotonina con differente potenza e selettività: la paroxetina è il composto più potente, il citalopram il più selettivo.
- ✓ La fluoxetina è l'unica che antagonizza anche i recettori 5HT_{2c} con aumentato rilascio di noradrenalina e dopamina e conseguente effetto favorevole sull'umore.
- ✓ Hanno scarsa affinità con i recettori colinergici, adrenergici o istaminergici. Presentano così una migliore tollerabilità rispetto ai TCA.
- ✓ Anche se l'inibizione del trasportatore della serotonina è il meccanismo principale alcuni SSRI agiscono anche sul reuptake della noradrenalina (fluoxetina), della dopamina (sertralina), antagonizzano i recettori colinergici (paroxetina), i recettori dell'istamina (citalopram). Queste azioni sono alla base delle differenze tra i diversi SSRI.

Farmacocinetica degli SSRI

	Emivita (h)	Legame proteine (%)	Biodisponibilità (%)
Citalopram	33	82	95
Escitalopram	27	56	80
Fluoxetina*	1-4 gg	95	80
Fluvoxamina	15-22	77	>53
Paroxetina	10-21	93	>64
Sertralina	26	98	>44

La fluoxetina ha un metabolita attivo (**norfluoxetina**) con emivita di 5-7 gg

Inibitori Selettivi della Serotonina (SSRI)

Reazioni avverse

Comuni

- Nausea, vomito, inappetenza, diarrea
- Irritabilità, ansia, insonnia, cefalea, aumentata sudorazione
- Sonnolenza
- Disfunzioni sessuali (diminuzione libido, impotenza, ritardo eiaculazione, anorgasmia,

Rari

- SIADH
- Alterazioni della funzione piastrinica
- Sintomi extrapiramidali
- Emorragie gastrointestinali (?)

Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look

Lucie Opatrny,^{1,2} J. A. 'Chris' Delaney^{1,3} & Samy Suissa^{1,3}

¹Division of Clinical Epidemiology, ²Division of Internal Medicine, McGill University Health Center and ³Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada

Correspondence

Dr Samy Suissa PhD, Division of Clinical Epidemiology, Royal Victoria Hospital, 687 Pine Avenue West, Ross 4.29, Montreal, Quebec, Canada, H3A 1A1.
Tel.: +1 51 4843 1564
Fax: +1 51 4843 1493
E-mail: samy.suissa@clinepi.mcgill.ca

Keywords

selective serotonin, reuptake inhibitors, warfarin, gastro-intestinal haemorrhage, alcohol, confounding

Received

21 July 2007

Accepted

24 January 2008

Published Online Early

6 May 2008

Table 2

Effect of anticoagulants and antidepressants drugs on the rate of gastrointestinal haemorrhage

Agent	Cases (n = 4028)	Controls (n = 40 171)	Crude rate ratio	Adjusted rate ratio*	95% confidence interval
Antidepressants					
SSRI	335 (8.3%)	1780 (4.4%)	1.97	1.33	1.09, 1.62
TCA	262 (6.5%)	1764 (4.4%)	1.52	1.04	0.83, 1.30
Venlafaxine	56 (1.4%)	229 (0.6%)	2.48	1.85	1.34, 2.55
Anticoagulant					
Warfarin	281 (7.0%)	1130 (2.8%)	2.64	2.17	1.82, 2.59
Clopidogrel	160 (4.0%)	532 (1.3%)	3.16	2.07	1.66, 2.58

*Adjusted for all of the variables in Table 1 (including concurrent medication use) as well as warfarin, clopidogrel and antidepressants.

CONCLUSIONS

This study supports a small increased risk of upper GI haemorrhage with the use of SSRI antidepressants compared with the older TCA drugs, but to a lesser extent than previously reported due to confounding by alcohol use. The small elevation in risk of GI haemorrhage with SSRI and venlafaxine should be weighed against the therapeutic benefit of their use.

SSRI inibitori degli enzimi CYP450

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram	-	-	-	+	-
Escitalopram	-	-	-	-/+	-
Fluoxetina	+	++	+/>++	+++	+/>++
Fluvoxamina	+++	++	+++	+	++
Paroxetina	+	+	+	+++	+
Sertralina	-	+	-	+/>++	+

Inibizione: - assente; + lieve; ++ moderata; +++ elevata

L'inibizione enzimatica degli SSRI è alla base delle interazioni con gli altri farmaci.

Inibitori reuptake serotonina e noradrenalina (SNRI)

- ✓ Come gli TCA inibiscono la ricaptazione sia di serotonina che di noradrenalina, ma non hanno azione antagonista sui recettori, quindi come gli SSRI sono più tollerabili. I due SNRI disponibili, venlafaxina e duloxetina, presentano un differente grado di inibizione dei due trasportatori. La duloxetina è più potente e con inibizione più bilanciata
- ✓ Profilo tollerabilità sovrapponibile a quello degli SSRI, tuttavia per l'effetto noradrenergico possono provocare aumento pressione arteriosa dose-dipendente. Monitorare pressione e frequenza cardiaca, oltre che gli enzimi epatici (effetti epatici con duloxetina)
- ✓ La duloxetina ha anche l'indicazione per il dolore neuropatico diabetico

Farmacocinetica degli SNRI

	Emivita (h)	Legame proteine (%)	Biodisponibilità (%)
Venlafaxina	5	27	92
Duloxetina	10-12	>90	50

SNRI e inibizione enzimi CYP450

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Venlafaxina	-	-	-	+	+
Duloxetina	-	-	-	++	+

Inibizione: - assente; + lieve; ++ moderata; +++ elevata

Inibitori ricaptazione noradrenalina e dopamina (NDRI)

- ✓ Il bupropione, unico farmaco in commercio, ha una debole azione inibitoria sui trasportatori della noradrenalina e della dopamina
- ✓ Forma dei metaboliti attivi che hanno una maggiore affinità per il trasportatore della noradrenalina, il più importante l'idrossibupropione che raggiunge concentrazioni ematiche e cerebrali più elevate
- ✓ Provoca minori disturbi sulla sfera sessuale rispetto agli AD con azione serotoninergica
- ✓ Inibisce moderatamente solo il CYP2D6

Inibitori selettivi reuptake noradrenalina (NARI)

- ✓ Un solo principio attivo disponibile, la reboxetina, non agisce su serotonina e dopamina.
- ✓ Reazioni avverse più comuni: insonnia, tachicardia, irritabilità, sudorazione, secchezza fauci, stipsi, difficoltà della minzione
- ✓ Debole inibitore CYP2D6 e CYP3A4
- ✓ Elevato legame farmaco-proteico (97%), emivita di 12-16 ore

Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA)

- ✓ Antagonizzano i recettori presinaptici α -2 adrenergici con aumento del rilascio di serotonina e noradrenalina.
- ✓ La mirtazapina, il farmaco più rappresentativo della classe, è anche un antagonista di recettori serotoninergici e quindi provoca minori effetti gastrointestinali e sulla sfera sessuale rispetto agli SSRI e SNRI. Ha però anche azione antagonista sui recettori dell'istamina causa della sua azione sedativa.

Agonisti melatoninergici

- ✓ L'agomelatina è il più recente antidepressivo entrato in commercio in Italia e nel mondo. E' un agonista dei recettori MT₁ e MT₂ della melatonina e un antagonista dei recettori serotoninergici 5HT_{2b} e 5HT_{2c}
- ✓ L'azione combinata porta ad una risincronizzazione dei ritmi circadiani, rilascio di noradrenalina e dopamina nella corteccia e sintesi fattori neurotrofici
- ✓ Efficacia discutibile (mancano studi di confronto), in Italia è stato messo in classe C pertanto è a carico dei pazienti. E' il più costoso tra gli antidepressivi
- ✓ Agomelatina è controindicata in pazienti con transaminasi elevate. Di recente sono stati riportati casi di danno epatico (anche fatali), bisogna sempre monitorare funzionalità epatica. Controindicata >75 anni

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

14 Ottobre 2013

Agomelatina (Valdoxan/Thymanax)

Nuova controindicazione all'uso e richiamo all'importanza
del monitoraggio della funzionalità epatica

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

questa lettera la informa in merito ai casi di epatotossicità grave correlati all'uso di agomelatina e sottolinea l'importanza del monitoraggio della funzionalità epatica. Questa lettera è inviata come promemoria e la informa delle nuove raccomandazioni per agomelatina (Valdoxan/Thymanax), poiché sono stati riportati ulteriori casi di gravi reazioni avverse epatiche.

Sommario

- In pazienti trattati con agomelatina sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa insufficienza epatica con esito fatale o trapianto di fegato in pazienti con fattori di rischio per danno epatico.
- Agomelatina è controindicata in pazienti con livelli di transaminasi sieriche che superano di 3 volte il limite superiore della norma.
- Si ricorda ai medici prescrittori di far effettuare i test di funzionalità epatica a tutti i pazienti in trattamento con agomelatina e di interrompere il trattamento con agomelatina se un paziente presenta sintomi o segni di danno epatico.
- I pazienti devono essere informati dei sintomi di un potenziale danno epatico, e devono essere avvisati di sospendere immediatamente l'assunzione di agomelatina e di rivolgersi con urgenza a un medico, se compaiono tali sintomi

Paziente anziano ≥ 75 anni:

- L'efficacia e la sicurezza di agomelatina (25-50 mg/die) sono state dimostrate nei pazienti anziani con depressione (< 75 anni). Non è stata dimostrata un'efficacia significativa in pazienti di età ≥ 75 anni. Pertanto agomelatina non deve essere utilizzata in pazienti di età uguale o superiore a 75 anni.



Hypericum perforatum

L'iperico è in commercio in Italia come specialità medicinale (**Quiens, Nervex**) contenente 300 mg di estratto secco di *Hypericum perforatum* L. e soggetta a prescrizione medica ripetibile

Meccanismo d'azione: inibizione della ricaptazione della serotonina, noradrenalina e dopamina; inibizione della ricaptazione del GABA a livello presinaptico; aumento dei recettori postsinaptici per la serotonina.

Efficace nelle depressioni lievi-moderate non raccomandato per depressioni severe.

Problema rilevante le interazioni farmacologiche



Hypericum perforatum

Potente inibitore dei citocromi CYP450 e della pompa di efflusso P-glicoproteina

Inteferisce sulla cinetica di: warfarin, ciclosporina, anti-HIV (efavirenz, indinavir, ritonavir, etc.), antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina), contraccettivi orali, digossina, teofillina, tacrolimus, antiemcranici, altri antidepressivi, etc.

Efficacia degli antidepressivi

Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Eftihia Linardatos, B.S., Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

New England Journal of Medicine, 17 January 2008

Su 74 RCT di fase II e III registrati all'FDA, il 31% non è mai stato pubblicato. 37 studi, il cui esito era stato valutato come positivo dall'FDA, sono stati pubblicati.

Tra gli studi giudicati come sfavorevoli, 22 non sono stati pubblicati e 11 pubblicati con modalità tali da fare sembrare positivi i risultati.

Considerando solo ciò che è pubblicato in letteratura, il 94% degli studi riporta esiti positivi, rispetto ad una percentuale del 51% se si considera la globalità degli studi in possesso dell'FDA

Ⓜ Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis

Andrea Cipriani, Toshiaki A Furukawa, Georgia Salanti, John R Geddes, Julian PT Higgins, Rachel Churchill, Norio Watanabe, Atsuo Nakagawa, Ichiro M Omori, Hugh McGuire, Michele Tansella, Corrado Barbui

Farmaco	Efficacia (%)
Mirtazapina	24,4
Escitalopram	23,7
Venlafaxina	22,3
Sertralina	20,3
Citalopram	3,4
Milnacipran	2,7
Bupropione	2,0
Duloxetina	0,9
Fluoxamina	0,7
Paroxetina	0,1
Fluoxetina	0,0
Reboxetina	0,0

Tabella 1. Probabilità cumulative di essere tra i primi quattro trattamenti più efficaci

Farmaco	Accettabilità (%)
Escitalopram	27,6
Sertralina	21,3
Bupropione	19,3
Citalopram	18,7
Milnacipran	7,1
Mirtazapina	4,4
Fluoxetina	3,4
Venlafaxina	0,9
Duloxetina	0,7
Fluoxamina	0,4
Paroxetina	0,2
Reboxetina	0,1

Tabella 2. Probabilità cumulative di essere tra i primi quattro trattamenti meglio tollerati

Lancet, March 2009

Scelta AD

clinica

Azione mirata sui sintomi prevalenti

tollerabilità

Ottimizzare la bilancia fra effetti collaterali e risposta clinica

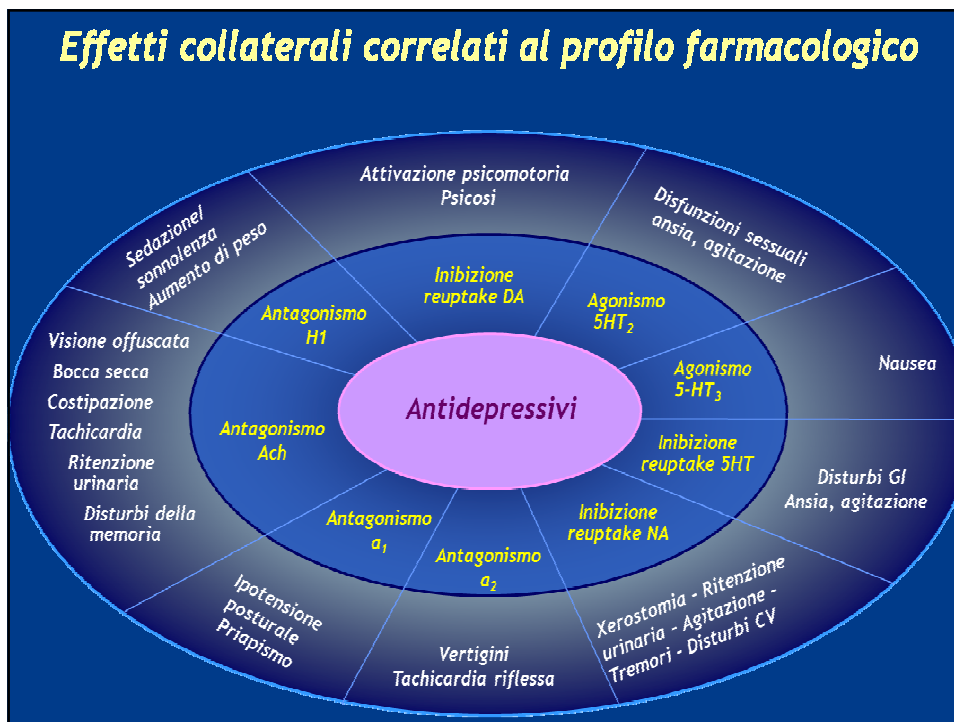
sicurezza

Cautela nelle interazioni

Dinamica temporale degli effetti degli antidepressivi



Effetti collaterali correlati al profilo farmacologico



Posizione sugli AD della Società Italiana di Farmacologia

- Gli AD hanno una sostanziale equivalenza di efficacia antidepressiva ma differiscono per la tollerabilità e per le interazioni farmacologiche
- Rispetto a IMAO e TCA i nuovi antidepressivi sono più tollerati e sicuri. Pertanto le principali linee-guida li indicano, in particolare gli SSRI, come farmaci di prima scelta
- Le principali differenze tra i nuovi antidepressivi riguardano gli effetti avversi
- La diversa azione inibitoria sui citocromi va tenuta presente nella scelta di un AD nei pazienti in trattamento con altri farmaci
- Valutare sempre le caratteristiche del singolo paziente
- Tenere in considerazione i costi

Uso degli antidepressivi in Italia

Indipendentemente dall'antidepressivo utilizzato, in base alle linee guida vigenti, il trattamento farmacologico della depressione si articola in una fase acuta che va dalle 6 alle 10 settimane, una fase continuativa che arriva fino ai 12 mesi e una fase di mantenimento compresa tra i 12 e i 36 mesi, in virtù dell'alto rischio di recidiva della patologia. Nonostante ciò, diversi studi osservazionali, condotti anche sul territorio italiano, hanno dimostrato che la quota di soggetti che assumono antidepressivi in modo continuativo e appropriato è appena del 20%, mentre circa il 50% dei soggetti sospende il trattamento nei primi 3 mesi di terapia e oltre il 70% nei primi 6 mesi. Questo comporta una ridotta efficacia del trattamento farmacologico con conseguente aumento di complicanze nella popolazione esposta, nonché un aggravio di spesa per il SSN.

Rapporto OsMed 2015

Tabella 4.2.18. Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antidepressivi tra i soggetti affetti da depressione

ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA	Prevalenza d'uso (%)
SSRI (N06AB)	24,1
SNRI (N06AX16, N06AX21)	5,9
Antidepressivi Triciclici (N06AA)	2,8
Altri (N06)*	5,7
Combinazioni	4,8

*non in combinazione

Rapporto OsMed 2014

Tabella 7.2.12a. Antidepressivi, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Antidepressivi-SSRI	25,0	25,9	26,6	27,1	29,2	29,1	29,3	29,3	29,4	0,5
Antidepressivi-altri	5,6	6,3	6,8	7,3	8,1	8,4	8,7	8,9	9,1	2,2
Antidepressivi-triciclici	1,3	1,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	-0,7
Antidepressivi	31,9	33,5	34,6	35,7	38,5	38,6	39,1	39,3	39,6	0,9
escitalopram	4,7	5,6	6,3	6,8	7,5	7,4	7,4	7,3	7,3	0,9
duloxetina	1,2	1,5	1,9	2,2	2,4	2,5	2,6	2,7	2,7	0,7
paroxetina	7,3	7,4	7,5	7,5	7,8	7,9	8,0	8,1	8,0	-1,3
venlafaxina	2,6	2,8	2,8	3,0	3,2	3,3	3,4	3,4	3,5	0,9
sertralina	5,7	5,7	5,7	5,7	6,3	6,7	7,0	7,2	7,6	5,4
citalopram	5,0	5,0	5,1	5,1	5,5	5,1	5,0	4,8	4,6	-3,8
mirtazapina	1,1	1,1	1,2	1,2	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	2,6
bupropione	<0,05	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	-3,8
trazodone	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	1,0	15,4
fluoxetina	1,7	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4	1,4	-1,0

* Interruzione di serie storica

Rapporto OsMed 2015

Tabella 7.2.12c. Antidepressivi, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Antidepressivi-SSRI	3,48	-15,3	29,4	0,5	10,7
Antidepressivi altri	3,02	-9,9	9,1	2,2	21,6
Antidepressivi triciclici	0,19	-1,0	1,1	-0,7	33,0
Antidepressivi	6,69	-12,6	39,6	0,9	16,7
duloxetina	1,42	-20,4	2,7	0,7	4,8
paroxetina	1,20	-2,5	8,0	-1,3	7,2
escitalopram	0,98	-36,8	7,3	0,9	7,6
venlafaxina	0,76	0,0	3,5	0,9	9,5
sertralina	0,64	-1,1	7,6	5,4	17,4
citalopram	0,46	-4,2	4,6	-3,8	12,1
trazodone	0,33	13,1	1,0	15,4	8,9
mirtazapina	0,31	2,4	1,6	2,7	10,9
bupropione	0,18	-4,9	0,2	-3,9	13,2
fluoxetina	0,13	-2,0	1,4	-1,0	21,3

Rapporto OsMed 2015