

Dai composti ad azione duale a quelli a triplice azione: considerazioni sullo sviluppo di una nuova classe di antidepressivi

From dual action compounds to triple reuptake inhibitors: considerations on the development of a new class of antidepressants

Summary

In the mid 80's, the introduction of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) has largely replaced the first-generation antidepressants – tricyclics (TCA) and inhibitors of the monoamine-oxidase (I-MAO) – molecules with proven antidepressant efficacy and characterized, however, by significant side-effects. The introduction of the SSRIs and dual action antidepressants including also the Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors (SNRI) and Noradrenalin Dopamine Reuptake Inhibitors (NDRI), allowed a more selective mechanism of action and a consequent better tolerability. Nevertheless, if the good profile of tolerability produced a better compliance to therapies, particularly in the mid- to long-term, the rates of remission had not substantially changed in comparison to first generation antidepressants, and a large part of patients shows partial response to such compounds. Even though in the last years the bio-pathogenesis of Major

Depression has been related not only to monoaminergic deficit, but also to other neurotransmitters (i.e.: Glutamate), as well as to the involvement of the immune and endocrine systems and, ultimately, to impaired neuroplasticity, the development of antidepressant molecules blocking the reuptake of one or more neurotransmitters is widespread. In this perspective, the recent development of triple reuptake inhibitors (blocking serotonin, norepinephrine and dopamine) in the treatment of Major Depression seems to be the natural consequence of the evolution of the most recent classes of antidepressants (SSRI, SNRI, NRI and NDRI) in order to realize compounds that conjugate a wide spectrum of action with selectivity and specificity. The purpose of the present review article is to offer an updated pharmacological and clinical perspective on the dual selective compounds and on the current development of new triple reuptake inhibitors antidepressants.

B. Dell'Osso, S.R. Bareggi, M.C. Palazzo, G. Camuri, S. Bortolussi, A.C. Altamura

Dipartimento di Psichiatria, Università di Milano e Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena; Dipartimento di Farmacologia, Università di Milano

Introduzione

Dall'introduzione dei primi antidepressivi – triciclici e IMAO – avvenuta in circostanze aneddotiche ad opera di Nathan Kline e Ronald Kuhn sul finire degli anni '50, è trascorso circa mezzo secolo. Durante tale periodo la storia degli antidepressivi ha vissuto diverse fasi: dalla scoperta dei triciclici e degli IMAO allo sviluppo degli antidepressivi atipici di seconda generazione, degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), degli antidepressivi ad azione serotoninergica mista (SaRI), degli antidepressivi specifici serotoninergici e noradrenergici (NaSSA), dei composti ad azione noradrenergica (NRI), fino alla più recente in-

Key words

Antidepressants • Tricyclics (TCA) • Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI) • Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) • Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors (SNRI) • Noradrenalin Dopamine Reuptake Inhibitors (NDRI) • Triple Reuptake Inhibitors (TRI)

Corrispondenza:

Bernardo Dell'Osso, Unità Operativa di Psichiatria, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, via F. Sforza 35, 20122 Milano, Italia • E-mail: bernardo.delloso@policlinico.mi.it

troduzione dei composti ad azione duale (SNRI e NDRI). In una prospettiva psicofarmacologica, i farmaci ad azione duale si caratterizzano per una duplice e, soprattutto, selettiva azione a livello del *reuptake* di due sistemi trasmettitoriali diversi¹, non ricomprendendo tra i composti ad azione duale molecole con duplice meccanismo d'azione nell'ambito di un unico sistema trasmettitoriale (es. SaRI). Nella fattispecie, tra i composti ad azione duale, la classe degli SNRI comprende una serie di molecole (venlafaxina e il suo metabolita desmetil-venlafaxina, duloxetina e milnacipran) che bloccano selettivamente, anche se con diversa affinità, il *reuptake* di serotonina e noradrenalina a livello dello spazio intersinaptico. Tra gli SNRI, peraltro, rientrerebbe anche la sibutramina, molecola di dubbia efficacia antidepressiva e priva di una indicazione in questo senso, utilizzata nei disturbi della condotta alimentare. Esiste inoltre un altro composto ad azione duale – il bupropione – che svolge un'azione di blocco selettivo sul *reuptake* di noradrenalina e dopamina².

Nel complesso, i composti ad azione duale – caratterizzati per definizione da un più ampio spettro d'azione rispetto agli SSRI – hanno mostrato in diverse metanalisi risultati positivi e, in qualche misura superiori rispetto agli SSRI, in relazione alle percentuali di risposta e remissione, all'efficacia nei casi di comorbidità e, per taluni versi, anche in termini di tollerabilità e *compliance*³. È lecito in tal senso ritenere che l'ampliamento dello spettro d'azione neurotrasmettitoriale si possa tradurre in una maggiore efficacia antidepressiva. In effetti, se si prendono in considerazione i dati metanalitici sull'efficacia dei triciclici – farmaci caratterizzati da un ampio e, tuttavia, non selettivo spettro d'azione – i risultati in termini di risposta e remissione sono indiscutibilmente positivi⁴. Altrettanto incontrovertibili, tuttavia, sono i dati relativi alla tollerabilità dei triciclici i cui effetti collaterali rappresentano una limitazione sostanziale al loro utilizzo, soprattutto in relazione alle fasi terapeutiche di continuazione e mantenimento nel lungo termine del soggetto depresso e di particolari fasce di popolazioni maggiormente suscettibili agli effetti collaterali di questi composti, quali gli anziani. In questa prospettiva, una linea di ricerca di nuovi farmaci antidepressivi si è orientata sullo sviluppo di molecole caratterizzate da un ulteriore e pur sempre selettivo ampliamento del profilo d'azione a livello del *reuptake* dei tre maggiori

sistemi monoaminergici implicati nella regolazione del tono dell'umore – serotonina, noradrenalina e dopamina – e denominati appunto “Triple Reuptake Inhibitors”⁵. Il risultato di un intervento ad azione ampia e selettiva sui maggiori sistemi monoaminergici vorrebbe e potrebbe essere quello di migliorare l'efficacia antidepressiva rispetto ai composti attualmente disponibili, mantenendo un profilo di tollerabilità favorevole poiché non gravato dall'azione su altri complessi recettoriali come nel caso dei triciclici⁶.

Scopo del presente articolo di aggiornamento è fornire un'*overview* clinico-farmacologica sugli attuali composti antidepressivi ad azione duale – SNRI e bupropione – e quindi un prospetto di alcuni composti a triplice azione attualmente in fase di sperimentazione, attingendo agli studi di letteratura pubblicati sull'argomento in PubMed, oltre che agli abstract pubblicati e presentati a congressi internazionali⁷.

Gli antidepressivi ad azione duale

Gli SNRI

Gli SNRI sono costituiti da un triplo anello con l'aggiunta di un gruppo aminico terziario o secondario. Sono farmaci antidepressivi in grado di inibire il *reuptake* di serotonina e noradrenalina, aumentando la loro disponibilità nel Sistema Nervoso Centrale (SNC), legandosi ai rispettivi trasportatori. La classe di antidepressivi ad azione duplice SNRI comprende venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina e milnacipran.

Venlafaxina

La venlafaxina è un inibitore del *reuptake* di serotonina e noradrenalina e un debole inibitore del *reuptake* della dopamina. Al contrario dei triciclici non ha effetti sul sistema muscarinico, nicotinico, istaminergico, oppioide o adrenergico, né ha attività sulle monoamino ossidasi. La molecola viene ben assorbita a livello gastrointestinale e nella sua formula a rilascio prolungato (XR) si prevede una sola somministrazione giornaliera equivalente a una doppia dose della formula a rilascio immediato (IR). Tanto la venlafaxina che il suo metabolita attivo O-desmetil-venlafaxina, ottenuto per conversione epatica, seguono una farmacocinetica lineare nel *range* terapeutico. La dose iniziale si attesta sui 75 mg/die e la massima dose raccoman-

data è di 300-375 mg/die. La venlafaxina inibisce il *reuptake* di serotonina e noradrenalina con costante d'inibizione cinetica (Ki) rispettivamente di 0,102 nM e 1,6 nM, (rapporto di affinità NE/5-HT: 15,7)⁸. La formulazione XR viene assorbita in circa 20 minuti, ha un picco in 2-8 ore e raggiunge lo *steady state* in 4 giorni. Le attuali indicazioni terapeutiche da parte della FDA e dell'EMA per la molecola riguardano la depressione, il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo panico e il disturbo d'ansia sociale⁹: in questo senso la venlafaxina rappresenta uno dei composti con il maggior numero di indicazioni terapeutiche nel panorama dei disturbi dell'umore e d'ansia.

Desvenlafaxina

La desvenlafaxina è un metabolita della venlafaxina dotato di affinità paragonabile per i trasportatori 5-HT e NA (il rapporto di affinità NA/5-HT è 13,8). La molecola è stata recentemente introdotta come antidepressivo ma anche come composto in grado d'inibire gli effetti vasomotori correlati alla menopausa, mentre sono ancora oggetto di studio le sue applicazioni nel dolore neuropatico di origine diabetica e nella fibromialgia. Il farmaco ha un'emivita di 9-10 ore, raggiunge il picco in 7,5 ore e arriva allo *steady state* in 3-4 giorni, presentando, in generale, una biodisponibilità elevata (80%). La desvenlafaxina si lega debolmente alle proteine, mentre la sua eliminazione avviene per coniugazione con glucuronide con scarse possibilità d'interazione farmacologica. Il farmaco inibisce, seppur in maniera minima, l'enzima CYP450. La diminuzione dell'attività di CYP2D6 che si ottiene con desvenlafaxina rispetto agli altri composti può avvantaggiare quei pazienti in trattamento con altri farmaci metabolizzati attraverso questa via enzimatica¹⁰. Il dosaggio ottimale di desvenlafaxina è compreso tra i 200 e i 300 mg/die (range tra i 50 e i 400 mg/die) per un effetto antidepressivo.

Duloxetine

La duloxetine è un inibitore selettivo del *reuptake* di serotonina e noradrenalina e non mostra effetti inibitori su altri sistemi; in particolare non interviene sui recettori istaminergici e colinergici. Il suo attuale utilizzo è principalmente associato alle seguenti condizioni: il disturbo depressivo in cui l'efficacia di duloxetine è stata ritenuta comparabile a quella degli SSRI¹¹, il disturbo d'ansia generalizzato e il dolore neuropatico associato a diabete, oltre

che all'incontinenza urinaria da sforzo. A dosaggi terapeutici (60-120 mg/die) la duloxetine segue una cinetica lineare. Il tempo di dimezzamento è di 12,5 ore e lo *steady state* viene raggiunto entro 3 giorni. La duloxetine subisce la prima ossidazione metabolica da parte degli isoenzimi CYP2D6 e CYP1A2, appartenenti al sistema enzimatico del citocromo P450, di cui è un modesto inibitore. Altri farmaci antidepressivi inibitori di questi sistemi enzimatici, come fluvoxamina (1A2) e paroxetina (2D6), possono indurre significativi aumenti delle concentrazioni di duloxetine.

La duloxetine ossidata viene in un secondo tempo coniugata con acido glucuronico. Il primo metabolita che si ritrova nel plasma è il glucuronide coniugato della 4-idrossi duloxetine. Il metabolita intermedio non coniugato non è misurabile nel plasma, dal momento che l'ossidazione della duloxetine avviene rapidamente. I metaboliti coniugati della duloxetine hanno scarsa affinità per i trasportatori di 5-HT, NA e dopamina e sono considerati metaboliti inattivi¹². L'eliminazione avviene principalmente per via renale con il 72% che viene escreto con le urine e il 19% con le feci. L'escrezione biliare è responsabile della quota di farmaco eliminata con le feci¹³. La duloxetine inibisce il *reuptake* di 5HT e NA con una costante di inibizione cinetica (Ki) rispettivamente di 0,8 nM e 7,5 nM (rapporto di affinità NA/5-HT di: 9.3).

Milnacipran

Il milnacipran è un SNRI con un rapporto di affinità NA/5-HT di 3:1, utilizzato come antidepressivo e oggetto di ricerca per i suoi potenziali effetti terapeutici nella fibromialgia, attività il cui meccanismo non è ancora completamente noto. Il milnacipran non ha affinità per alcun altro tipo di recettore inclusi quelli dell'istamina, acetilcolina e GABA. La molecola segue una cinetica lineare in un dosaggio compreso tra 25-200 mg/die. Viene assorbito rapidamente e in gran parte (biodisponibilità 85-90%). Ha un'emivita di 6-8 ore e il raggiungimento dello *steady-state* avviene entro 48 ore, ma il suo metabolita attivo desmetilato ha un'emivita più lunga¹⁴. Il milnacipran viene scarsamente metabolizzato dal citocromo P450 ed è eliminato soprattutto per via renale¹⁵. La *clearance* del milnacipran è di conseguenza inferiore nei pazienti con insufficienza renale, con un'emivita fino a 3 volte più lunga nei pazienti con insufficienza grave. La farmacocinetica del milnacipran rimane invariata

nei pazienti con insufficienza epatica, sebbene una certa cautela vada comunque impiegata nei pazienti con grave insufficienza.

Sibutramina

La sibutramina è un SNRI sviluppato inizialmente come antidepressivo, la cui attività, tuttavia, è risultata meno significativa del previsto. La sibutramina è una feniletilamina attualmente registrata e commercializzata come molecola ad azione anorexizzante¹⁶. La sibutramina e i suoi metaboliti agiscono inibendo il *reuptake* della serotonina, della noradrenalina e della dopamina¹⁷.

Altri antidepressivi ad azione mista serotoninergica e noradrenergica

La mirtazapina è un antidepressivo ad azione duale che interagisce tanto sul sistema serotoninergico quanto su quello noradrenergico, aumentandone la liberazione senza tuttavia inibirne il *reuptake*. La mirtazapina agisce bloccando i recettori presinaptici alfa2-adrenergici, presenti sia sulle terminazioni NAergiche che 5-HTergiche, facilitando così la liberazione di NA e 5-HT e bloccando i recettori postsinaptici 5-HT2 e 5-HT3, lasciando libero per l'azione solo il 5-HT1. Ha una potente azione inibitoria sui recettori H1 per l'istamina, che dà ragione dell'effetto sedativo e una modesta inibizione degli alfa1-adrenergici, con effetti ipotensivanti, oltre che dei recettori muscarinici. La mirtazapina ha un'emivita che oscilla tra le 20 e le 40 ore con una media di 22, rendendo possibile un'unica somministrazione giornaliera. La biodisponibilità della mirtazapina è del 50%, con un picco dopo 2-3 ore per la somministrazione orale. Dopo un iniziale metabolismo epatico, mediato dai CYP 2D6, 1A2 e 3A, che giustifica l'aumento delle concentrazioni nei pazienti con insufficienza epatica (*clearance* ridotta del 30%), l'eliminazione del farmaco avviene soprattutto a livello renale (circa 80-85%) e l'eliminazione si correla alla *clearance* della creatinina imponendo cautela nella somministrazione della molecola a pazienti con insufficienza renale.

Il suo utilizzo come antidepressivo è particolarmente diffuso in quei casi di depressione melancolica con forte iporessia oppure gravati da un'insonnia importante. Non sono state riscontrate particolari interazioni con farmaci, se non il potenziamento della sedazione in concomitanza con l'uso di altri sedativi, né aumento nel tasso di

epilettogenesi o di viraggi maniacali rispetto agli altri antidepressivi¹⁸. Il dosaggio iniziale raccomandato è di 15 mg, da duplicarsi o al massimo triplicarsi, in mancanza di effetti terapeutici nelle prime settimane di trattamento.

Gli NDRI

Il bupropione è un inibitore del *reuptake* di dopamina e noradrenalina¹⁹. La struttura molecolare del bupropione è quella di un aminochetone monociclico, simile all'amfetamina, con la quale però non condivide l'azione di aumento del rilascio delle catecolamine, bensì un'inibizione del loro *reuptake*. Il bupropione viene metabolizzato a livello epatico, mentre l'escrezione è prevalentemente urinaria²⁰. Viene escreto anche nel latte materno e passa la placenta, per cui il suo utilizzo terapeutico è ancora oggetto di studi in gravidanza e allattamento, non essendo con precisione noti gli effetti sul feto e sul neonato. Studi *in vitro* indicano che il bupropione è metabolizzato in un metabolita attivo, l'idrossibupropione, principalmente da CYP2B6, mentre CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 e 2E1 sarebbero meno coinvolti. Il picco di concentrazione è raggiunto in circa 2-3 ore, mentre lo *steady state* è raggiunto dopo 5-8 giorni. Introdotto come farmaco efficace nella disassuefazione da fumo²¹, le principali indicazioni terapeutiche del bupropione riguardano il trattamento dei disturbi depressivi, con recenti studi che riportano risultati positivi anche nella prevenzione degli episodi depressivi stagionali, nella disintossicazione da cocaina, nella terapia del disturbo sessuale ipoattivo e nel disturbo da iperattività e deficit dell'attenzione (ADHD). Da un punto di vista farmacologico esistono tre formulazioni del composto, rispettivamente a rilascio immediato, a breve termine e prolungato. Quest'ultima formulazione, attualmente di maggior impiego, permette un'unica somministrazione fino a 300-450 mg nelle 24 ore^{22 23}.

Dati clinici di efficacia e tollerabilità per i composti ad azione duale

Nei più recenti lavori di revisione l'utilizzo clinico dei composti ad azione duale ha rivelato un'efficacia paragonabile agli SSRI se non sensibilmente superiore sebbene, nella principale metanalisi pubblicata a tutt'oggi sull'argomento³, all'interno del gruppo degli antidepressivi ad azione mista siano stati inclusi oltre ad SNRI, mirtazapina e

mianserina, anche un IMAO (moclobemide), rendendo così più difficile l'interpretazione dei dati relativi ai soli SSRI.

La venlafaxina, verosimilmente la molecola col maggior numero di studi di confronto contro placebo e contro SSRI, è risultata avere un tasso di remissione leggermente superiore nel trattamento dei disturbi depressivi unipolari rispetto agli SSRI^{24,25}. Il suo profilo di tollerabilità si è mostrato favorevole ad eccezione dei possibili effetti sulla pressione arteriosa che, tuttavia, sembrerebbero più marcati nei soggetti con preesistente ipertensione sistemica, nonché a dosaggi massimali²⁶. Inoltre, il potenziale midriatico della venlafaxina va considerato nei pazienti con pressione intraoculare patologica²⁷.

Per quanto riguarda la duloxetina è stata riportata un'analoga efficacia rispetto agli SSRI, pur essendo disponibile un minor numero di studi³. La duloxetina avrebbe mostrato risultati significativi in termini di efficacia in relazione alla presenza di sintomi somatici e di dolore rispetto al placebo²⁸⁻³⁰. La tollerabilità del composto parrebbe molto simile a quella della venlafaxina, sebbene l'azione a livello noradrenergico si verifichi a dosaggi mediamente più bassi per duloxetina. Non esistono studi che comparino l'innalzamento della pressione arteriosa tra venlafaxina e duloxetina, sebbene anche quest'ultima possa essere responsabile di un modesto aumento sia sistolico che diastolico per lo più nelle fasi iniziali di terapia, senza un significativo aumento del rischio cardiovascolare³¹. In ragione degli effetti della molecola sul sistema urinario, la duloxetina viene anche utilizzata in pazienti con vescica iperattiva³² e con incontinenza urinaria da stress³³, associandosi raramente a sintomi ostruttivi o a ritenzione urinaria severa quando somministrata in associazione con un antipsicotico³⁴.

Per quanto riguarda il milnacipran – composto non disponibile sul mercato italiano – una recente metanalisi di confronto tra la molecola e gli SSRI che ha preso in considerazione 6 studi e oltre un migliaio di pazienti ha mostrato un'analoga efficacia per queste molecole³⁵⁻³⁸. In termini di tollerabilità, paragonato a TCA e SSRI, il milnacipran presenterebbe un profilo di tollerabilità migliore, sebbene la disuria rimanga l'unico effetto collaterale a verificarsi in una percentuale di casi significativa³⁹. Dal punto di vista cardiovascolare il milnacipran è da considerare con attenzione, essendo in grado di mediare modificazioni della frequenza cardia-

ca, nonché un aumento della pressione sistolica e una diminuzione del periodo refrattario di riempimento degli atri, una diminuzione dell'attività del nodo atrioventricolare e del periodo refrattario del ventricolo destro. Queste alterazioni potrebbero dipendere dall'inibizione della noradrenalina con conseguente aumento dell'attività adrenergica⁴⁰. Una recente metanalisi del gruppo di Harvard di confronto tra mirtazapina e SSRI, effettuata su 10 studi clinici con un totale di circa 1900 pazienti, ha mostrato differenze nel profilo di effetti collaterali pur confermando la buona tollerabilità della prima⁴¹. Considerato il suo profilo recettoriale, la mirtazapina è un farmaco particolarmente utile per quei tipi di depressioni caratterizzati da riduzione ponderale e insonnia. Infine non sono stati trovati effetti negativi sulla pressione arteriosa né sulla frequenza cardiaca. La neutropenia severa rappresenta un'eventualità remota sperimentata in una percentuale esigua di pazienti in terapia cronica⁴².

Metanalisi di confronto tra bupropione e SSRI hanno preso in considerazione sia aspetti d'efficacia – con particolare attenzione a differenze di genere ed età – che di rapidità d'azione, riportando un'efficacia analoga tra l'NDRI e gli SSRI e nessuna significativa differenza nei suddetti parametri^{3,43}. In una recente metanalisi che ha preso in considerazione l'efficacia del bupropione sui sintomi d'ansia presenti nei campioni di pazienti depressi (n = 2890) trattati con bupropione vs. SSRI in 10 studi precedenti, è stata riportata un'analoga efficacia ansiolitica per le due classi di composti². Per quanto riguarda l'efficacia della molecola sui sintomi depressivi di tipo astenico, una recente metanalisi di confronto con SSRI che ha preso in esame 6 studi clinici e circa 1300 pazienti ha mostrato una maggiore efficacia su questi specifici aspetti a favore del bupropione⁴⁴. Tuttavia, risultati promettenti provengono dall'utilizzo del bupropione in augmentation alle terapie con SSRI⁴⁵. In termini di tollerabilità, non provocando aumento di peso né alterazioni del funzionamento sessuale, il bupropione può essere una valida alternativa ad altre molecole antidepressive in pazienti che presentino una compromissione particolare in tali ambiti o una particolare suscettibilità a tali aspetti correlata al trattamento con SSRI^{46,47}. Il bupropione esercita un'azione simpaticomimetica indiretta producendo effetti inotropi positivi, ma anche un aumento della pressione arteriosa. In termini di

eventi avversi, il bupropione mostrerebbe la capacità di abbassare la soglia epilettogena, essendo, tuttavia, classificato tra i composti a basso potenziale ⁴⁸, soprattutto ai comuni dosaggi clinici.

Nel complesso, occorre sottolineare come una recentissima metanalisi ⁴⁹ che ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di 12 diverse molecole ad azione antidepressiva tra cui SSRI, SNRI e NDRI abbia mostrato i migliori risultati complessivi per due SSRI (sertralina ed escitalopram).

Gli antidepressivi ad azione triplice

Il razionale alla base degli inibitori a triplice azione, ossia il *reuptake* di serotonina, noradrenalina e dopamina, è rappresentato dall'intervento sulle tre principali vie monoaminergiche coinvolte nella biopatogenesi dei disturbi dell'umore ⁵⁰. L'azione su uno spettro così ampio potrebbe migliorare l'efficacia antidepressiva, ridurre la latenza d'azione e diminuire alcuni dei più comuni effetti collaterali associati agli antidepressivi. Per quanto rimanga ancora da verificare il bilanciamento delle azioni sulle singole monoamine, se queste ipotesi risultassero corrette, il profilo terapeutico degli inibitori triplici del *reuptake* offrirebbe potenziali vantaggi rispetto agli antidepressivi attualmente disponibili, coniugando selettività e specificità d'azione ad un ampio spettro d'azione neurotrasmettitoriale.

In particolare, sono stati proposti tre importanti ambiti in cui vi sarebbe una possibile superiorità per questi composti rispetto agli antidepressivi ad azione serotoninergica o mista e cioè in termini di efficacia, di minor latenza d'azione e di miglior tollerabilità, soprattutto in relazione a un minor carico di effetti collaterali di tipo sessuale ⁵¹⁻⁵³. Le principali classi molecolari attualmente in sperimentazione clinica da parte di diverse industrie sono PCR200-SS, DOV 216,303, DOV 21,947, NS-2359 e SEP-225289. Occorre sottolineare che sebbene tali molecole abbiano mostrato la capacità d'intervenire sul *reuptake* dei tre sistemi monoaminergici maggiori (dopamina, noradrenalina e serotonina), l'affinità di ogni molecola per i diversi trasportatori (5-HTT, NAT, DAT) è comunque differente da composto a composto.

Serie PCR

Così denominata dalla sigla del nome della persona che ne ha sviluppato i principali composti (Paul R. Carlier del Virginia Tech), la serie PCR

comprende diverse molecole (PCR025, PCR050, PCR200-SS) strutturalmente simili alla venlafaxina e attualmente in differenti fasi di sperimentazione. Il PCR025 racemico e PCR050 racemico hanno un'efficace attività sull'inibizione del *reuptake* delle tre monoamine ⁵⁴. Un effetto analogo è in studio su PCR200-SS, un enantiomero di PCR050. Studi *in vitro* hanno dimostrato l'attività di PCR200-SS sul *reuptake* delle amine. In vivo (a dosaggi di 10 mg/kg) Liang et al. hanno dimostrato un aumento extracellulare di serotonina e noradrenalina a livello della corteccia frontale in sede mediana. Un aumento di serotonina e dopamina è stato inoltre rilevato a livello del nucleo *accumbens* con riduzione dei livelli dell'acido 3,4 idrossifenilacetico, HVA e dell'acido 5-idrossindoloacetico, confermando di fatto i dati *in vitro*. Sono stati effettuati test sul ratto predittivi dell'attività antidepressiva nell'uomo che hanno rivelato una miglioramento delle *performance* con effetti paragonabili a quelli dell'imipramina, ma a un dosaggio minore, non derivanti dalla stimolazione di aree motorie. Lo stesso gruppo ha testato sul ratto il potenziale d'abuso, tramite prove di autosomministrazione di PCR 200-SS, non riscontrando alcuna condotta anomala ⁶. Ci si aspetta che questo composto intraprenda le classiche fasi di sperimentazione clinica nel 2010.

Serie DOV

Così denominata dal nome dell'industria che sta sviluppando tali molecole (la DOV Pharmaceutical, Inc del New Jersey) e analogamente alla serie PCR, la serie DOV comprende diverse molecole attualmente in fase di sperimentazione (DOV 216,303, DOV 21,947, DOV 102,677). DOV 216,303 (racemico) è risultato attivo nei modelli depressivi animali, come pure DOV 21,947, suo enantiomero, con una dose orale di 5 mg/kg ⁵⁵. Nella fase 1A DOV 216,303 è risultato ben tollerato a singole dosi fino a 100 mg mantenute per 10 giorni. In fase 2 l'efficacia è risultata comparabile con citalopram nei pazienti con depressione severa (valutazioni tramite HAM-D) ⁵⁶. DOV 102,677 si è mostrato in grado di aumentare i livelli extracellulari di dopamina, serotonina e noradrenalina nella corteccia prefrontale e quelli di dopamina e serotonina nel nucleo *accumbens*, con riduzione dei loro metaboliti in entrambe le regioni ^{57,58}. La molecola è in studio per la disassuefazione nell'etilismo e per un'azione analoga

a quella del metilfenidato nella riduzione dell'ampiezza della risposta d'allarme, studiata nel modello murino⁵⁹. In Fase 1A e 1B sono stati riportati effetti collaterali di modesta entità consistenti in nausea, vomito e diarrea.

NS-2359 (GSK-372475)

Inizialmente sviluppato dalla danese Neurosearch e poi acquisito da GSK, NS-2359 è un altro inibitore triplice entrato nelle sperimentazioni cliniche, proposto anche nel trattamento dell'ADHD e già in fase 2 delle sperimentazioni nei pazienti con disturbo depressivo maggiore. La fase 1 delle sperimentazioni ha mostrato una buona tollerabilità, con un aumento dell'attenzione e maggiore capacità nel richiamo verbale.

L'NS-2330, conosciuto anche come tesofensina è un altro inibitore triplice del *reuptake* delle monoamine. Data la sua azione stimolante indiretta sull'azione colinergica è stato proposto il suo utilizzo nella terapia del morbo di Alzheimer e del morbo di Parkinson, assieme alla brasofensina⁶⁰⁻⁶². La tesofensina ha un'emivita più lunga (8 giorni nell'uomo) rispetto a molti altri antidepressivi e mostra proprietà simili agli antidepressivi per quanto riguarda gli effetti sulla neurogenesi ippocampale e l'incremento dell'RNA messaggero BDNF⁶³. Il trattamento cronico (14 giorni) ma non subcronico (5 giorni) con tesofensina ha indotto incrementi di BDNF mRNA in alcune regioni dell'ippocampo. Stesso risultato con alcuni marker di proliferazione cellulare (Ki-67) e con alcuni fattori di trascrizione di neurogenesi (Neuro D), entrambi aumentati in maniera corrispondente ai profili degli antidepressivi duali.

Altri composti ad azione triplice

SEP-225289 è un composto in fase 1 per il trattamento della depressione refrattaria e per il disturbo d'ansia generalizzato. AMRI CNS-1 e CNS-2 sono stati sviluppati dall'americana Albany Molecular Research Institute, mentre la Acenta Discovery dell'Arizona ha sviluppato e sintetizzato dei composti a struttura piperidinica con caratteristiche ibride di legame per nocaína/modafinil che avrebbero mostrato una buona potenza verso tutti e tre i trasportatori delle monoamine e particolarmente per il trasportatore della dopamina e/o noradrenalina. Anche JNJ-7925476 è stata testata nel ratto, dimostrando un aumento delle monoamine extracellulari⁶⁴, al pari della 3-3-pirrolidina disostituita⁶⁵.

Discussione e conclusioni

L'approccio categoriale alla diagnosi e al trattamento dei disturbi psichiatrici è stato nell'ultimo decennio progressivamente integrato con un modello dimensionale che vede nei disturbi depressivi un *continuum* sintomatologico e che, verosimilmente, presuppone a livello etiopatogenetico la presenza di una complessa interazione tra fattori di ordine genetico, neurobiologico e neurochimico, difficilmente riconducibile ad un unico deficit monoaminergico⁶⁶. Indipendentemente dall'approccio metodologico preso in considerazione, negli ultimi cinquant'anni, le principali vie monoaminergiche sono state studiate e identificate quali target farmacologici primari dei principali agenti antidepressivi con importanti risultati in termini di efficacia e tollerabilità e, in ultima analisi, di prognosi⁶⁷⁻⁶⁸ per il paziente depresso. Tuttavia, possiamo oggi stimare che circa un paziente su 3 non risponda adeguatamente a interventi antidepressivi di primo livello (SSRI) e che circa un 10-15% dei pazienti depressi sviluppi una condizione di resistenza al trattamento definita dalla non risposta a un numero variabile (≥ 2) di trial farmacologici⁶⁹⁻⁷¹. Lo sviluppo di molecole attive su più sistemi monoaminergici potrebbe costituire in linea teorica una nuova sfida terapeutica nel trattamento dei disturbi dell'umore che necessiterà di essere adeguatamente valutata non solo in termini di efficacia ma, soprattutto, di tollerabilità. È infatti emerso in maniera inequivocabile come sia proprio il trattamento nel lungo termine la fase cruciale di trattamento dei disturbi depressivi, intrinsecamente caratterizzati dalla tendenza alle recidive. È pertanto necessario che i trattamenti che molti pazienti necessitano di assumere nel lungo termine non siano gravati da effetti collaterali in grado di ridurre la *compliance* e d'influenzare il rapporto rischi-benefici della terapia stessa. L'aumento di peso e la presenza di effetti collaterali a livello sessuale rappresentano un esempio significativo dei principali effetti collaterali di diversi antidepressivi di ultima generazione⁷². In relazione allo sviluppo degli antidepressivi ad azione triplice, in un certo senso, potremmo pensare di trovarci di fronte a dei nuovi triciclici apparentemente epurati dai maggiori effetti collaterali che ne hanno reso poco maneggevole l'uso nel lungo termine. D'altro canto, la necessità d'intervenire su diversi sistemi neurotrasmettitoriali al fine di incrementare le percentuali di risposta e remissione ai trattamenti

antidepressivi è alla base della maggior parte degli attuali interventi farmacologici di *augmentation* e *add on* sia con composti somministrati per os che per via endovenosa⁷³⁻⁷⁷. Come già accennato, si ipotizza che questi nuovi composti possano mostrare una maggiore efficacia su un più ampio spettro di sintomi, una minor latenza d'azione, e un minor carico di effetti collaterali, in termini di incremento ponderale e di disfunzionalità sessuale in particolare⁵³. Tuttavia, tali aspettative vengono estrapolate sulla base di studi di *augmentation* con SSRI/SNRI e molecole come il bupropione e sono difficilmente estendibili ad un piano clinico/pratico prima di aver ottenuto dati su campioni rappresentativi. È stato inoltre già sottolineato come, analogamente a quanto indicato per gli SNRI, nessuna molecola possa mai essere virtualmente identica a un'altra pur condividendone il meccanismo d'azione. In particolare, differenze di affinità per i tre trasportatori monoaminergici possono portare a effetti sostanzialmente diversi in termini di efficacia clinica e tollerabilità⁷⁸. Occorre peraltro particolare cautela proprio nella valutazione della sicurezza di queste molecole in relazione alla loro differente azione dopaminergica che, pur non comportando una liberazione diretta di trasmettitore, può comunque tradursi in un maggior rischio di abuso e dipendenza. D'altro canto, l'azione svolta dai triplici proprio in condizioni di comorbidità con abuso di sostanze e alcool è di per sé oggetto di grande interesse clinico ed è peraltro già stata oggetto di studio in modelli animali⁷⁹. Infine, sono necessarie valutazioni scrupolose in relazione alle possibili interazioni di queste nuove molecole con altri farmaci, sia da un punto di vista farmacocinetico che farmacodinamico, oltre che il loro utilizzo in popolazioni particolari di pazienti con patologie renali ed epatiche.

Ritornando al meccanismo d'azione dei principali antidepressivi, è oggi noto come questi intervengano su diversi substrati neurobiologici e non solo a livello neurochimico, ad esempio normalizzando alterazioni presenti a livello neuroplastico ed incrementando i livelli di alcuni fattori neurotrofici (BDNF, VEGF) che promuovono la neurogenesi⁸⁰⁻⁸¹. Le correlazioni tra sistema endocrino, sistema nervoso centrale e immunitario sono inoltre da tempo oggetto di studio nella fisiopatologia della depressione maggiore⁸², con ricerche che mostrano come i livelli plasmatici di alcune citochine (IL-6, TNF- α) in pazienti trattati con SSRI

o SNRI si correlino ai livelli di risposta e resistenza al trattamento⁸³. Non dobbiamo infine trascurare il possibile ruolo inibitorio sulla neurogenesi e sulla neuroplasticità da parte degli ormoni steroidei legati allo stress, come il cortisolo: infatti, farmaci inibitori del recettore steroideo (mifepristone) hanno dimostrato un'azione antidepressiva⁸⁴ e un miglioramento a livello sperimentale della neurogenesi ippocampale. Possiamo pertanto ipotizzare che molecole sviluppate per svolgere una determinata azione a livello recettoriale, più o meno ampia, siano poi in grado d'intervenire attivamente anche a livello di altri sistemi e substrati. In effetti, parallelamente allo sviluppo degli inibitori del *reuptake* ad azione triplice, sono in corso di sviluppo molecole che agiscono primariamente su target endocrinologici quali il CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*), la vasopressina, e la sostanza P⁸⁵. Sulla stessa scia sono già presenti sul mercato composti quali l'agomelatina, in grado di agire con un meccanismo di agonismo sui recettori melatoninergici, oltre che di svolgere un'azione antagonista a livello dei recettori 5-HT 2c⁸⁶.

Un altro punto che occorrerà prendere in considerazione nello sviluppo di nuove molecole antidepressive quali quelle ad azione triplice, è la valutazione della loro efficacia nei casi di comorbidità e la loro azione a livello cognitivo, quest'ultima soprattutto nei pazienti anziani⁸⁷⁻⁸⁹. È noto infatti come la comorbidità – che spesso ha rappresentato e rappresenta un criterio di esclusione nei *trials* antidepressivi – costituisca la regola piuttosto che l'eccezione nei pazienti depressi, soprattutto in relazione ai disturbi d'ansia e da uso di sostanze ed è importante testare l'efficacia dei nuovi composti antidepressivi anche e soprattutto in condizioni di *real practice*. Infine, un ultimo cenno su due aspetti clinici che molti identificano tra i maggiori *unmet needs* degli antidepressivi attualmente disponibili e cioè la latenza d'azione e l'efficacia nella depressione maggiore farmacoresistente. In relazione al primo punto è noto come generalmente occorra un periodo variabile di tempo compreso tra le 2 e le 3 settimane perché si manifesti un primo effetto antidepressivo e in questa prospettiva lo sviluppo di molecole in grado di ridurre tale periodo di latenza – già riportato in modelli animali trattati con antidepressivi ad azione triplice⁹⁰ – è fortemente auspicabile. Per quanto attiene alla possibilità di sviluppare molecole di comprovata efficacia nei casi di depressione maggiore farmacoresistente –

analogamente al ruolo svolto dalla clozapina nella schizofrenia – è questo un altro ambito su cui occorrerà testare la reale efficacia di nuovi composti come i farmaci antidepressivi ad azione tripla.

Bibliografia

- 1 Thase ME, Denko T. *Pharmacotherapy of mood disorders*. Annu Rev Clin Psychol 2008;4:53-91.
- 2 Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, Seifert CA, Tucker VL, Goodale EP, et al. *Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorders with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies*. J Clin Psychiatry 2008;69:1287-92.
- 3 Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. *Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents*. Biol. Psychiatry 2007;62:1217-27.
- 4 Van Den Broek WW, Mulden PG, Van Os E, Birkenhäger TK, Pluijms E, Bruijn JA. *Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis*. J Psychopharmacol 2009;23:708-13.
- 5 Sen S, Sanacora G. *Major depression: emerging therapeutics*. Mt Sinai J Med 2008;75:204-25.
- 6 Liang Y, Shawn AM, Boules M, Briody S, Robinson J, Oliveros A, et al. *Antidepressant-like pharmacological profile of a novel triple reuptake inhibitor, (1S,2S)-3-(methylamino)-2-(naphthalene-2-yl)-1-phenylpropan-1-ol (PRC200-SS)*. J Pharmacol Exp Ther 2008;327:573-83.
- 7 Breuer ME, Chan JS, Oosting RS, Groenink L, Korte SM, Campbell U, et al. *The triple monoaminergic reuptake inhibitor DOV 216,303 has antidepressant effects in the rat olfactory bulbectomy model and lacks sexual side effects*. Eur Neuropsychopharmacol 2008;18:908-16.
- 8 Roseboom PH, Kalin NH. *Neuropharmacology of venlafaxine*. Depress Anxiety 2000;12(Suppl 1):20-9.
- 9 Altamura AC, Pioli R, Vitto M, Mannu P. *Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders*. Int Clin Psychopharmacol 1999;14:239-45.
- 10 Sopko R, Andrews BJ. *Linking the kinome and phosphorylome--a comprehensive review of approaches to find kinase targets*. Mol Biosyst 2008;4:920-33.
- 11 Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM. *Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder*. Curr Med Res Opin 2007;23:1303-18.
- 12 Kuo F, Gillespie TA, Kulanthaivel P, Lantz RJ, Ma TW, Nelson DL, et al. *Synthesis and biological activity of some known and putative duloxetine metabolites*. Bioorg Med Chem Lett 2004;14:3481-6.
- 13 Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan HY, et al. *Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects*. Drug Metab Dispos 2003;31:1142-50.
- 14 Boyer P, Briley M. *Milnacipran, a new specific serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor*. Drugs Today (Barc) 1998;34:709-20.
- 15 Puozzo C, Leonard BE. *Pharmacokinetics of milnacipran in comparison with other antidepressants*. Int Clin Psychopharmacol 1996;11(Suppl 4):15-27.
- 16 Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W. *Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial*. Eur. Heart J 2007;28:2915-23.
- 17 Heal DJ, Aspley S, Prow MR, Jackson HC, Martin KF, Cheetham SC. *Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine*. Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22(Suppl 1):S18-28.
- 18 Grasmäder K, Verwohlt PL, Kühn KU, Frahnert C, Hiemke C, Dragicevic A et al. *Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice*. Pharmacopsychiatry 2005;38:113-7.
- 19 Dhillon S, Yang LP, Curran MP. *Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder*. Drugs 2008;68:653-89.
- 20 Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. *Bupropion: pharmacology and therapeutic applications*. Expert Rev Neurother 2006;6:1249-65.
- 21 Wilkes S. *Bupropion*. Drugs Today (Barc) 2006;42:671-81.
- 22 Jefferson JW. *Bupropion extended-release for depressive disorders*. Expert Rev Neurother 2008;8:715-22.
- 23 Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. *Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations*. Clin Ther 2005;27:1685-95.
- 24 Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. *Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors*. Br J Psychiatry 2001;179:79.
- 25 Thase ME. *Are SNRIs More effective than SSRIs? A review of the current state of the controversy*. Psychopharmacol Bull 2008;41:58-85.
- 26 Taylor D. *Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety*. Acta Psychiatr Scand 2008;118:434-42.

- ²⁷ Aragona M, Inghilleri M. *Increased ocular pressure in two patients with narrow angle glaucoma treated with venlafaxine*. Clin Neuropharmacol 1998;21:130-1.
- ²⁸ Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. *Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial*. J Clin Psychiatry 2002;63:308-15.
- ²⁹ Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. *The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates?* J Clin Psychiatry 2004;65:521-30.
- ³⁰ Goldstein DJ. *Duloxetine in the treatment of major depressive disorder*. Neuropsychiatr Dis Treat 2007;3:193-209.
- ³¹ Wernicke J, Lledó A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F. *An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies*. Drug Saf 2007;30:437-55.
- ³² Steers WD, Herschorn S, Kreder KJ, Moore K, Strohehn K, Yalcin I, et al. *Duloxetine OAB Study Group Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder*. BJU Int 2007;100:337-45.
- ³³ Viktrup L, Pangallo BA, Detke MJ, Zinner NR. *Urinary side effects of duloxetine in the treatment of depression and stress urinary incontinence*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004;6:65-73.
- ³⁴ Englisch S, Fritzing M, Zink M. *Urinary retention during combined treatment of postpsychotic depression with duloxetine and olanzapine*. Clin Neuropharmacol 2008;31:307-9.
- ³⁵ Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. *Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview*. Int Clin Psychopharmacol 1996;11(Suppl 4):47-51.
- ³⁶ Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, Tournoux A, Prost JF. *Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression*. Int Clin Psychopharmacol 1996;11(Suppl 4):41-6.
- ³⁷ Guelfi JD, Ansseau M, Corruble E, Samuelian JC, Tonelli I, Tournoux A et al. *A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients*. Int Clin Psychopharmacol 1998;13:121-8.
- ³⁸ Papakostas GI, Fava M. *A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder*. Eur Neuropsychopharmacol 2007;17:32-6.
- ³⁹ Montgomery SA. *Safety of mirtazapine: a review*. Int Clin Psychopharmacol 1996;11:153.
- ⁴⁰ Caron J, Libersa C, Hazard JR, Lacroix D, Facq E, Guedon-Moreau L, et al. *Acute electrophysiological effects of intravenous milnacipran, a new antidepressant agent*. Eur Neuropsychopharmacol 1993;3:493-500.
- ⁴¹ Papakostas GI, Homberger CH, Fava M. *A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder*. J Psychopharmacol 2008;22:843-8.
- ⁴² Kasper S, Praschak-Rieder N, Tauscher J, Wolf R. *A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression*. Drug Saf 1997;17:251-64.
- ⁴³ Papakostas GI, Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, Hallett LA, Krishen A, et al. *Relative antidepressant efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: gender-age interactions*. Int Clin Psychopharmacol 2007;22:226-9.
- ⁴⁴ Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, Seifert CA, Krishen A, Goodale EP, et al. *Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: a meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials*. J Psychiatr Res 2008;42:134-40.
- ⁴⁵ Leuchter AF, Lesser IM, Trivedi MH, Rush AJ, Morris DW, Warden D, et al. *An open pilot study of the combination of escitalopram and bupropion-SR for outpatients with major depressive disorder*. J Psychiatr Pract 2008;14:271-80.
- ⁴⁶ Cassano P, Fava M. *Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants*. Ann Clin Psychiatry 2004;16:15-25.
- ⁴⁷ Demyttenaere K, Jaspers L. *Review: Bupropion and SSRI-induced side effects*. J Psychopharmacol 2008;22:792-804.
- ⁴⁸ Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. *Epileptogenic drugs: a systematic review*. Expert Rev Neurother 2006;6:575-89.
- ⁴⁹ Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis*. Lancet 2009;373:746-58.
- ⁵⁰ Millan MJ. *Dual- and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs*. Neurotherapeutics 2009;6:53-77.
- ⁵¹ Skolnick P, Basile AS. *Triple reuptake inhibitors as antidepressants*. Drug Discovery Today: therapeutic Strategies 2006;3:489-94.
- ⁵² Richelson. *Triple reuptake inhibitors as a new gen-*

- eration of antidepressant drugs. *J Affect Disord* 2008;107:S36
- ⁵³ Liang Y, Richelson E. *Triple Reuptake Inhibitors: Next-Generation Antidepressants*. *Primary Psychiatry* 2008;15:50-6.
- ⁵⁴ Shaw AM, Boules M, Zhang Y, Williams K, Robinson J, Carlier PR, et al. *Antidepressant-like effects of novel triple reuptake inhibitors, PRC025 and PRC050*. *Eur J Pharmacol* 2007;555:30-6.
- ⁵⁵ Skolnick P, Popik P, Janowsky A, Beer B, Lippa AS. *Antidepressant-like actions of DOV 21,947: a triple reuptake inhibitor*. *Eur J Pharmacol* 2003;461:99-104.
- ⁵⁶ Beer B, Stark J, Krieter P, Czobor P, Beer G, Lippa A, et al. *16-DOV 216,303, a "triple" reuptake inhibitor: safety, tolerability, and pharmacokinetic profile*. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1360-7.
- ⁵⁷ Skolnick P, Krieter P, Tizzano J, Basile A, Popik P, Czobor P, et al. *Preclinical and clinical pharmacology of DOV 216,303, a "triple" reuptake inhibitor*. *CNS Drug Rev* 2006;(2):123-34.
- ⁵⁸ Popik P, Krawczyk M, Golembiowska K, Nowak G, Janowsky A, Skolnick P, et al. *Pharmacological profile of the "triple" monoamine neurotransmitter uptake inhibitor, DOV 102,677*. *Cell Mol Neurobiol* 2006;26: 857-73.
- ⁵⁹ Weikop P, Kehr J, Scheel-Krüger J. *Reciprocal effects of combined administration of serotonin, noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors on serotonin and dopamine levels in the rat prefrontal cortex: the role of 5-HT1A receptors*. *J Psychopharmacol* 2007;21:795-804.
- ⁶⁰ Rascol O, Poewe W, Lees A, Arístin M, Salin L, Juhel N, et al. *Tesofensine (NS 2330), a monoamine reuptake inhibitor, in patients with advanced Parkinson disease and motor fluctuations: the ADVANS Study*. *Arch Neurol* 2008;65:577-83.
- ⁶¹ Pearce RK, Smith LA, Jackson MJ, Banerji T, Scheel-Krüger J, Jenner P. *The monoamine reuptake blocker brasofensine reverses akinesia without dyskinesia in MPTP-treated and levodopa-primed common marmosets*. *Mov Disord* 2002;17:877-86.
- ⁶² Lehr T, Staab A, Tillmann C, Trommeshauser D, Raschig A, Schaefer HG, et al. *Population pharmacokinetic modelling of NS2330 (tesofensine) and its major metabolite in patients with Alzheimer's disease*. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:36-48.
- ⁶³ Larsen MH, Rosenbrock H, Sams-Dodd F, Mikkelsen JD. *Expression of brain derived neurotrophic factor, activity-regulated cytoskeleton protein mRNA, and enhancement of adult hippocampal neurogenesis in rats after sub-chronic and chronic treatment with the triple monoamine re-uptake inhibitor tesofensine*. *Eur J Pharmacol* 2007;555:115-21.
- ⁶⁴ Aluisio L, Lord B, Barbier AJ, Fraser IC, Wilson SJ, Boggs J, et al. *In-vitro and in-vivo characterization of JNJ-7925476, a novel triple monoamine uptake inhibitor*. *Eur J Pharmacol* 2008;587:141-6.
- ⁶⁵ Bannwart LM, Carter DS, Cai HY, Choy JC, Greenhouse R, Jaime-Figueroa S, et al. *Novel 3,3-disubstituted pyrrolidines as selective triple serotonin/norepinephrine/dopamine reuptake inhibitors*. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18:6062-6.
- ⁶⁶ Möller HJ. *The forthcoming revision of the diagnostic and classificatory system: perspectives based on the European psychiatric tradition*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl 5):7-17.
- ⁶⁷ Chen Z, Yang J, Tobak A. *Designing new treatments for depression and anxiety*. *Drugs* 2008;11:189-97.
- ⁶⁸ Chen Z, Skolnick P. *Triple uptake inhibitors: therapeutic potential in depression and beyond*. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1365-77.
- ⁶⁹ Holtzheimer PE, Nemeroff CB. *Novel targets for antidepressant therapies*. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:465-73.
- ⁷⁰ Holtzheimer PE 3rd, Nemeroff CB. *Advances in the treatment of depression*. *NeuroRx* 2006;3:42-56.
- ⁷¹ Nemeroff CB. *Prevalence and management of treatment-resistant depression*. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 8):17-25.
- ⁷² Stimmel GL, Gutierrez MA. *Sexual dysfunction and psychotropic medications*. *CNS Spectr* 2006;11(8 Suppl 9):24-30.
- ⁷³ Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, et al. *Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants*. *CNS Spectr* 2009;14:197-206.
- ⁷⁴ Olver JS, Ignatiadis S, Maruff P, Burrows GD, Norman TR. *Quetiapine augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants*. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:653-60.
- ⁷⁵ Altamura AC, Dell'Osso B, Buoli M, Zanoni S, Mundo E. *Intravenous augmentative citalopram versus clomipramine in partial/nonresponder depressed patients: a short-term, low dose, randomized, placebo-controlled study*. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:406-10.
- ⁷⁶ Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, Ninan PT, Solomon DA, Nemeroff CB, et al. *A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression*. *J Psychiatr Res* 2009;43:205-14.
- ⁷⁷ Carvalho AF, Machado JR, Cavalcante JL. *Augmentation strategies for treatment-resistant depression*. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:7-12.

- ⁷⁸ Lengyel K, Pieschl R, Strong T, Molski T, Mattson G, Lodge NJ, et al. *Ex vivo assessment of binding site occupancy of monoamine reuptake inhibitors: methodology and biological significance*. *Neuropharmacology* 2008;55:63-70.
- ⁷⁹ McMillen BA, Shank JE, Jordan KB, Williams HL, Basile AS. *Effect of DOV 102,677 on the volitional consumption of ethanol by Myers' high ethanol-preferring rat*. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1866-71.
- ⁸⁰ Wada A. *Lithium and neuropsychiatric therapeutics: neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3beta, beta-catenin, and neurotrophin cascades*. *J Pharmacol Sci* 2009, in press.
- ⁸¹ Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A, et al. *Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:349-55.
- ⁸² Nikisch G. *Involvement and role of antidepressant drugs of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucocorticoid receptor function*. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30:11-6.
- ⁸³ Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. *Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:722-6.
- ⁸⁴ Flores BH, Kenna H, Keller J, Solvason HB, Schatzberg AF. *Clinical and biological effects of mifepristone treatment for psychotic depression*. *Neuropsychopharmacol* 2006;31:628-36.
- ⁸⁵ Veen G, Derijk RH, Giltay EJ, van Vliet IM, van Pelt J, Zitman FG. *The influence of psychiatric comorbidity on the dexamethasone/CRH test in major depression*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:409-15.
- ⁸⁶ Guardiola-Lemaitre B. *Melatonergic receptor agonists and antagonists: therapeutic perspectives*. *J Soc Biol* 2007;201:105-13.
- ⁸⁷ Wright RM, Roumani YF, Boudreau R, Newman AB, Ruby CM, Studenski SA, et al. *Health, Aging and Body Composition Study. Effect of central nervous system medication use on decline in cognition in community-dwelling older adults: findings from the Health, Aging And Body Composition Study*. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:243-50.
- ⁸⁸ Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Rietti E, Pisacane N, Mariani E, et al. *Prevalent depressive symptoms as a risk factor for conversion to mild cognitive impairment in an elderly Italian cohort*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:834-43.
- ⁸⁹ Raskind MA. *Diagnosis and treatment of depression comorbid with neurologic disorders*. *Am J Med* 2008;121(11 Suppl 2):S28-37.
- ⁹⁰ Guiard BP, El Mansari M, Blier P. *Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors*. *Curr Drug Targets* 2009, in press.