

# FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

## SCHEMA LEZIONI 8 e 12 NOVEMBRE

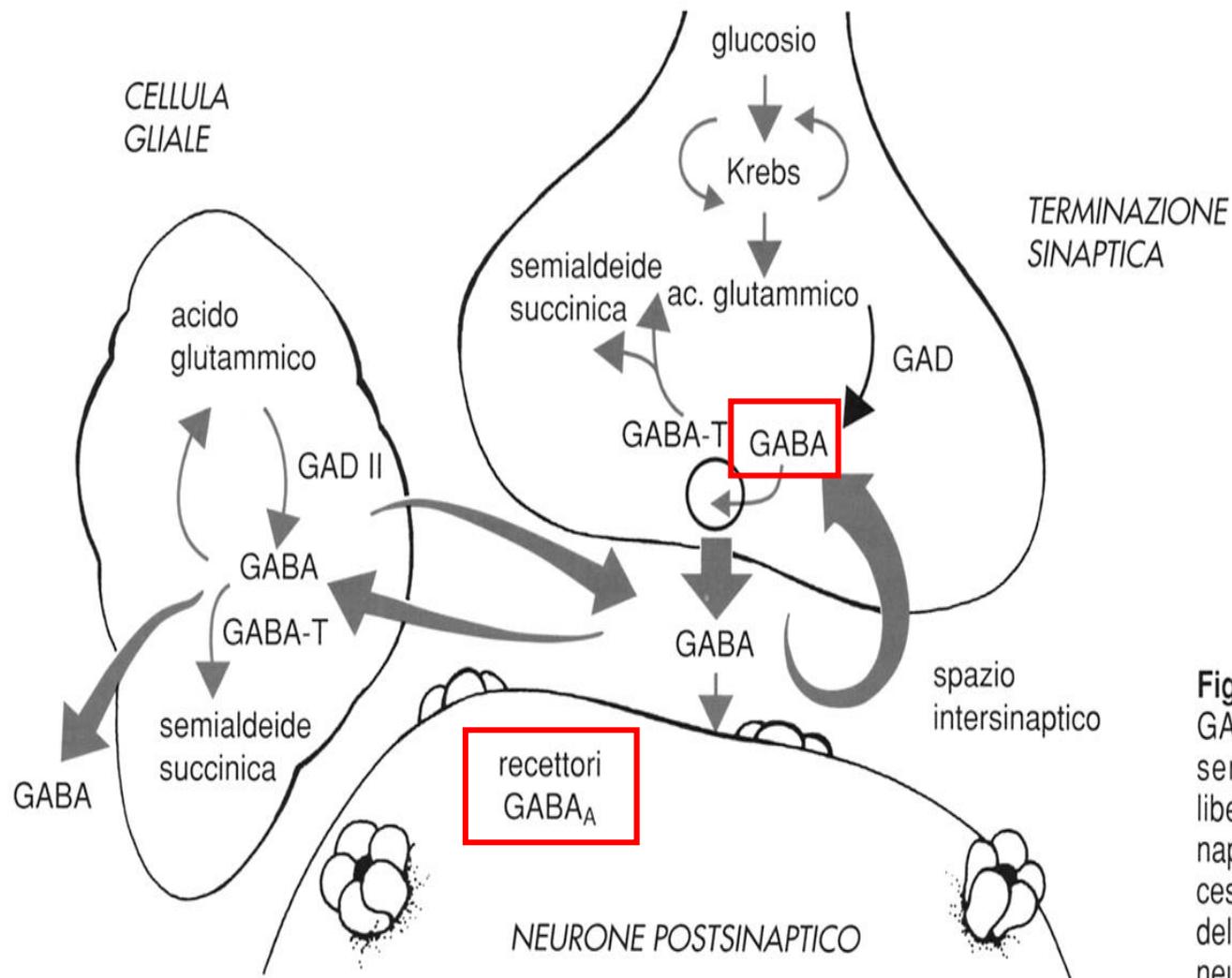
8 novembre

- 1) ANSIOLITICI, SEDATIVI, IPNOTICI
- 2) ANTIEPILETTICI
- 3) DISTURBI PSICHICI – ANTIPSICOTICI ED ANTIDEPRESSIVI

12 novembre

- 1) ANESTETICI, TERAPIA DEL DOLORE.
- 2) MALATTIE NEURODEGENERATIVE : ALZHEIMER, PARKINSON.

# ANSIOLITICI, SEDATIVI E IPNOTICI

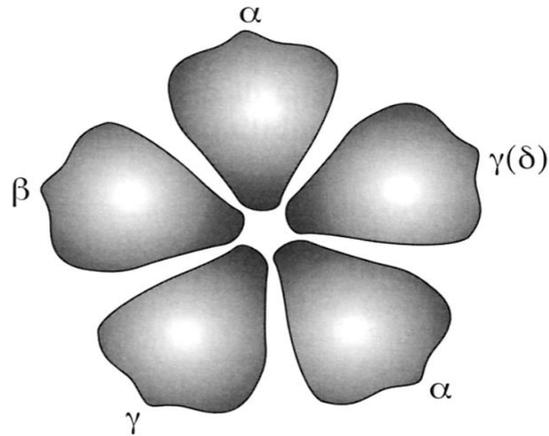


**Fig. 29.1.** Schema di una sinapsi GABAergica dove sono rappresentati l'assone terminale che libera GABA su recettori postsinaptici e una cellula gliale. Il processo di sintesi e di catabolismo del GABA è riportato sia a livello neuronale che nella cellula gliale.

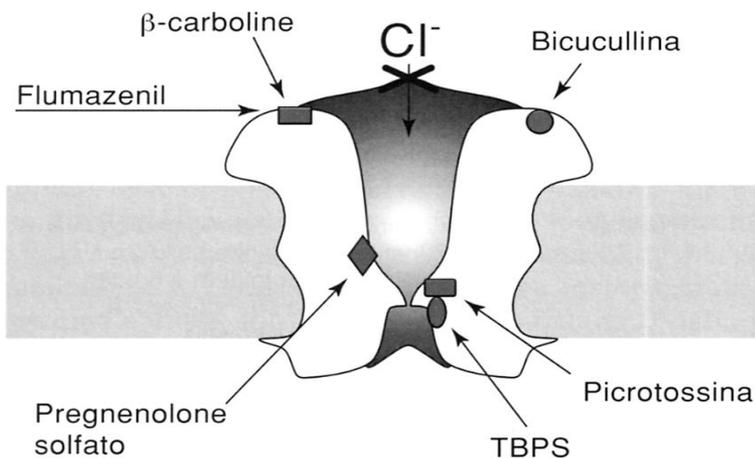
L'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA) si forma per decarbossilazione dell'ac. glutammico ad opera della glutammicodecarbossilasi (GAD). Principale neurotrasmettitore inibitorio

# ANSIOLITICI, SEDATIVI E IPNOTICI

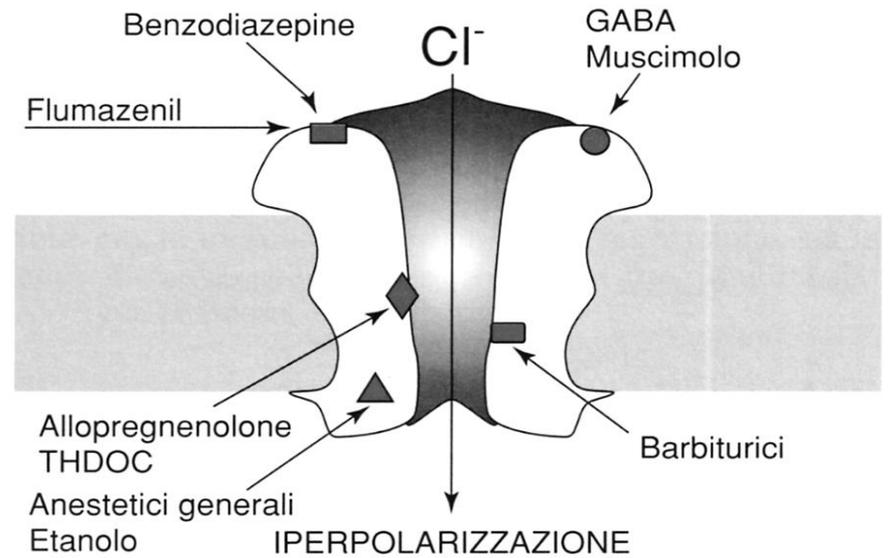
A) Subunità del recettore GABA<sub>A</sub>



B) Antagonisti e modulatori negativi



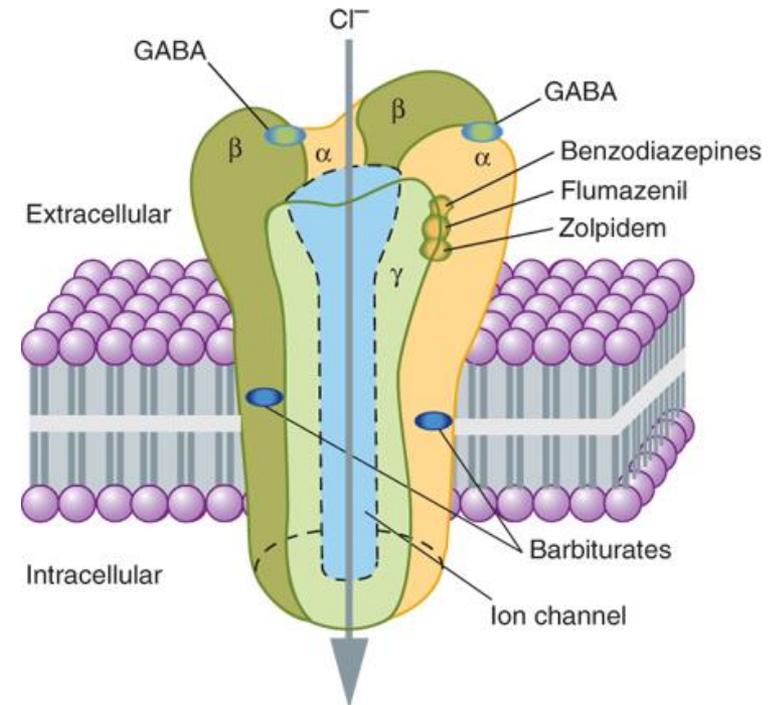
C) Agonisti e modulatori positivi



**Fig. 29.2.** Schema ipotetico della struttura molecolare del recettore GABA<sub>A</sub>. In (A) sono indicate le tre differenti subunità  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (o  $\delta$  in alternativa) necessarie per costituire un recettore funzionalmente sensibile sia all'azione dei barbiturici ( $\alpha$ - $\beta$ ) che delle benzodiazepine ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). Il rapporto tra subunità (nella figura 2 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 $\gamma$ ) può variare nelle diverse aree del SNC. In (B) e (C) sono ipotizzati due differenti momenti funzionali del canale allo ione cloro: (B) inibito, (C) attivato. Sono riportati i siti di legame di differenti modulatori negativi (B) e positivi (C).

# MECCANISMO D'AZIONE DELLE BDZ E DI ALTRI FARMACI AGONISTI DEL RECETTORE GABA<sub>A</sub>

- Il legame delle BDZ al recettore-canale del GABA<sub>A</sub> su una subunità recettoriale vicino a quella dell'agonista determina, in presenza dell'agonista naturale, un aumento della frequenza di apertura dei canali del Cl<sup>-</sup>.
- L'aumento di permeabilità allo ione Cl<sup>-</sup> determina una iperpolarizzazione della membrana della cellula postsinaptica (diminuita eccitabilità cellulare)
- L'iperpolarizzazione della membrana postsinaptica diminuisce l'eccitabilità cellulare determinando una ridotta liberazione di neurotrasmettitori (= diminuzione degli input sensoriali, dell'attivazione di circuiti neuronali, etc.):
  - a) Sedazione (parziale perdita di coscienza)
  - b) Riduzione dell'ansia;
  - c) Induzione del sonno;
  - d) Attività anticonvulsivante.



- Negli **stati di ansia**
- Nelle **alterazioni del sonno**
- Nella **terapia ansiolitica d'emergenza** (trasporto feriti, infarto miocardico)
- In **anestesiologia** (sedazione prima dell'intervento, induzione dell'anestesia)
- Nella terapia dello **stato epilettico**.
- Nelle sindromi acute da **astinenza** da alcool e altre droghe.
- Negli stati di **ipereccitazione motoria** (effetto miorilassante ad azione centrale).
- Nelle **malattie psicosomatiche**.

- **Ansiolitiche:** alprazolam (Xanax©), bromazepam (Lexotan©), diazepam (Valium©, Ansiolin©), lorazepam (Tavor©), oxazepam (Limbial©), clordiazepossido (Librium©).
- **Sedative:** diazepam (Valium©).
- **Ipnotiche:** flunitrazepam (Roipnol©), lorazepam (Tavor©), nitrazepam (Mogadon©), temazepam (Normison©), brotizolam (Lendormin©).
- **Antiepilettiche:** clonazepam (Rivotril©), diazepam (Valium©).

Tutte le BZP sono ben assorbite dal tratto G.I. e superano facilmente la barriera ematoencefalica; la biodisponibilità per somministrazione intramuscolare è scarsa o assente.

# CLASSIFICABILI IN TRE TIPOLOGIE DAL PUNTO DI VISTA FARMACOCINETICO

1. **Sostanze di per sé inattive**, che vengono trasformate nell'organismo in metaboliti attivi (es. clordiazepossido; Librium©). Non sono indicate per l'induzione del sonno perché non hanno effetto rapido, ma sono indicate per una terapia ansiolitica a lungo termine, durante la quale si ottengono concentrazioni costanti di farmaco nel plasma.
2. **Sostanze farmacologicamente attive** che vengono lentamente trasformate in metaboliti anch'essi attivi (es. diazepam; Valium©). Hanno rapido inizio d'azione (dopo somministrazione endovenosa l'effetto inizia immediatamente), inoltre vengono trasformati in metaboliti attivi che si possono accumulare. Utilizzate per l'induzione di effetti acuti (preanestesia, sedazione di stati eccitati).
3. **Sostanze attive ma inattivate biologicamente durante una fase metabolica** (es. oxazepam; Limbial©). Hanno rapido inizio d'azione, ma vengono demolite rapidamente e quindi la loro tendenza all'accumulo è scarsa. Adatte a provocare effetti acuti e non di lunga durata, quali l'induzione del sonno (es. triazolam; Halcion© – brotizolam; Lendormin©) e, con somministrazione parenterale, l'induzione di anestesia generale (es. midazolam; Midazolam© Mayne©).

## CLASSIFICABILI IN TRE TIPOLOGIE DAL PUNTO DI VISTA FARMACOCINETICO: EMIVITA

- **Emivita breve o brevissima (2-6 ore)**, a questa categoria appartengono il triazolam e il midazolam;
- **Emivita intermedia (6-24 ore)**, a questa categoria appartengono il lormetazepam e l'alprazolam;
- **Emivita lunga (1-4 giorni)**, a questa categoria appartengono il diazepam, il flurazepam, il clonazepam, il bromazepam.

# EFFETTI INDESIDERATI DELLA TERAPIA CON BDZ

In generale classe di farmaci molto sicuri, hanno alto indice terapeutico, raramente il sovradosaggio ha conseguenze gravi. Le intossicazioni più gravi sono dovute alla concomitante assunzione di alcool o altre sostanze con azione sinergica con BDZ. Tra gli **effetti indesiderati**:

- **Sonnolenza** (“hangover”), eccessiva sedazione, astenia
- **Riduzione dell’attenzione**
- **Stati confusionali** (specialmente anziani)
- **Disturbi della memoria** (amnesia anterograda, ridotta capacità di apprendimento),
- **Riduzione dei riflessi psicomotori** (particolari cautele devono essere prese da soggetti che svolgono attività lavorative che richiedono prontezza di riflessi)
- **Riduzione del tono muscolare**, con incoordinazione motoria e atassia
- **Potenziamento degli effetti sedativi di altre molecole deprimenti SNC** (etanolo, anestetici, antistaminici)
- **Tolleranza** agli effetti ipnotici, effetto “rebound” all’interruzione della terapia
- **Dipendenza fisica** (sindrome d’astinenza) e psichica con una sintomatologia ansiogena e depressiva all’interruzione del trattamento.
- **Aumento dell’appetito**
- **Effetti paradosso**: agitazione, aggressività, irritabilità, deliri, allucinazioni.

- Marcata per gli effetti ipnotici, effetto “rebound” all’interruzione della terapia: insonnia.
- Modesta per gli effetti ansiolitici: l’effetto ansiolitico mantiene efficacia anche per trattamenti prolungati.
- Tolleranza richiede aumento di dosaggio
- Il meccanismo alla base della tolleranza probabilmente legato a modificazioni dell’espressione delle subunità recettoriali del recettore GABA<sub>A</sub>

- Dipendenza fisica e psichica: sintomatologia ansiogena e depressiva all'interruzione del trattamento.
- La crisi d'astinenza si manifesta con l'insorgenza di uno stato di notevole **iperattività motoria, paura, depressione, aumento del tono della muscolatura scheletrica, aumento della pressione e dei livelli di catecolamine plasmatiche, vomito, tremori e convulsioni**. Sintomi peculiari sono alcuni disturbi sensoriali quali ipersensibilità ai suoni e alla luce intensa, disturbi dell'equilibrio e sensazioni di sapore metallico.
- Necessaria interruzione del trattamento a scalare.

## CONTROINDICAZIONI

Gravidanza (primo trimestre): BDZ attraversano la barriera placentare ed sono causa di malformazioni fetali. Sconsigliate anche durante l'allattamento.

**Miastenia grave** (patologia neuromuscolare di natura autoimmune caratterizzata da ridotto tono muscolare e debolezza)

**Epatopatie**

**Nefropatie**

Controindicata l'associazione con **bevande alcoliche** per effetto sinergico sul recettore GABA, con possibile comparsa di effetti da sovradosaggio

## SOVRADOSAGGIO DA BDZ

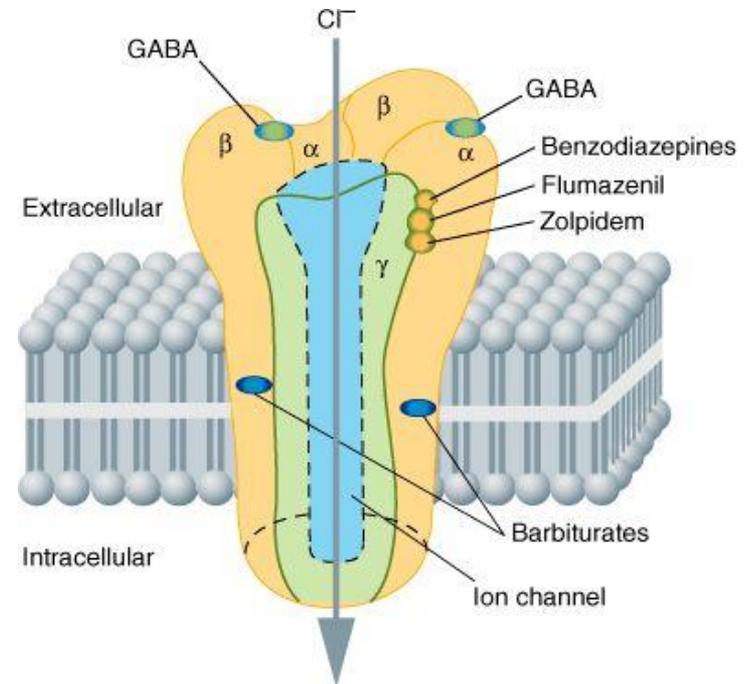
Sintomi di un sovradosaggio di benzodiazepine possono comprendere: **sonnolenza, difficoltà di parola, nistagmo (movimenti oculari laterali involontari), ipotensione, ipocinesia, atassia, coma, depressione respiratoria, fino ad arrivare nei casi più gravi all'arresto cardiorespiratorio.**

# ANTIDOTO PER SOVRADOSAGGIO DA BDZ: FLUMAZENIL

- Compete con le BDZ per il sito recettoriale sul recettore GABA<sub>A</sub> (antagonista competitivo sul sito di legame delle BDZ).
- Emivita di circa 7-15 minuti (tempo di eliminazione circa 1 ora). Notevole rapidità d'azione. Normalmente somministrato in strutture ospedaliere o ambulatoriali per via endovenosa.
- Neutralizza o attenua l'effetto delle BDZ. Dosi di 0,3-0,6 mg e.v. attenuano l'effetto di dosi anestetiche di diazepam. Per risolvere problemi di avvelenamento da BDZ possono occorrere fino a 5 g di flumazenil. Nel caso di intossicazione da BDZ a lunga durata d'azione occorre ripetere la somministrazione di flumazenil a causa della sua breve emivita.

## Usi terapeutici:

- Interruzione dell'anestesia generale indotta o mantenuta da benzodiazepine in pazienti sia ospedalizzati che ambulatoriali;
- Antidoto in caso di sovradosaggio - accidentale o volontario - di benzodiazepine o di farmaci simil-benzodiazepinici (zolpidem, un ipnotico);
- Neutralizzazione delle reazioni paradosso dovute alle benzodiazepine o a sostanze simil-benzodiazepiniche.





## **DATI STATISTICI**

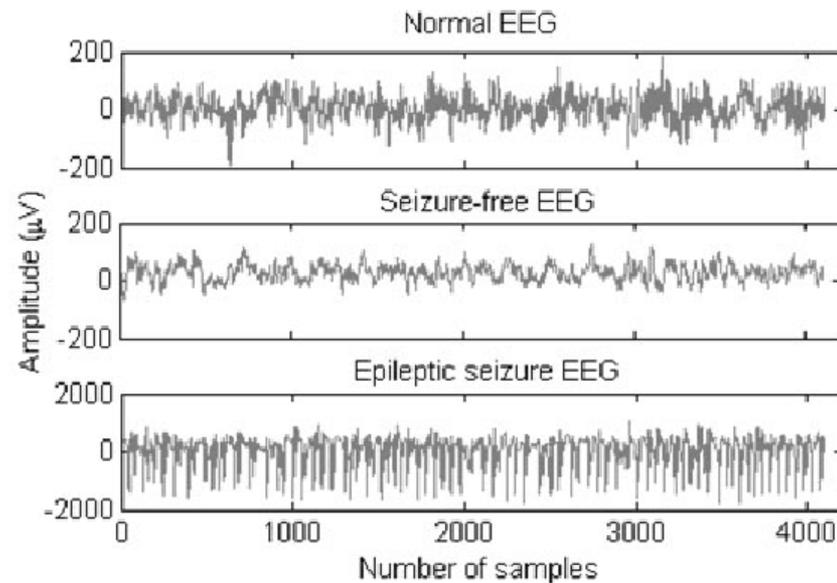
Prevalenza 0,5 - 2 % abitanti

Incidenza 20- 70 casi/ 100.000

50 milioni di pazienti nel mondo

L'epilessia è una sindrome cronica caratterizzata da crisi epilettiche spontanee e ricorrenti.

- L'epilessia è una patologia del Sistema Nervoso Centrale caratterizzata da convulsioni spontanee ricorrenti.
- **Crisi epilettica**: occasionale, improvvisa scarica **ipersincrona** di un gruppo di neuroni corticali e/o sotto-corticali (focus) che scatenano una disritmia generalizzata o localizzata, probabilmente dovuta a uno sbilanciamento tra input inibitori o eccitatori.
- L'origine è complessa: in alcuni soggetti è conseguente a traumi o emorragie cerebrali, ma in molti casi l'origine ha componenti genetiche.



# TIPOLOGIE DI ATTACCHI EPILETTICI

Tipo di attacco convulsivo		caratteristiche
Parziale (focale)		Sintomi motori, somatosensoriali, psichici, con (o in assenza di) parziale perdita della coscienza.
Generalizzato	Tonico-cloniche (“grande male”)	Con perdita della coscienza, prima rigidità e spasmo degli estensori, blocco respiratorio, violenti tremori e contrazione.
	Assenza (“Piccolo male”)	Perdita improvvisa della coscienza con pochi disturbi motori (tipica del bambino)
	Mioclonica	Brevi contrazioni muscolari senza perdita di coscienza
	Atonica	Perdita di coscienza e del tono muscolo-scheletrico
	Spasmi infantili	Scosse miocloniche di breve durata e ricorrenti; generalmente si associano a ritardo mentale.
	Male epilettico	Crisi convulsive subentranti senza completo recupero della coscienza tra le crisi

I farmaci antiepilettici sono una classe molto eterogenea e possono agire:

- a) impedendo la propagazione della scarica epilettica diminuendo l'eccitabilità di tutti i neuroni e proteggendoli dalla invasione disritmica;
- b) riducendo la sua generazione agendo sui neuroni patologici modulandone i meccanismi di scarica ed impedendone la scarica parossistica (=violenta).

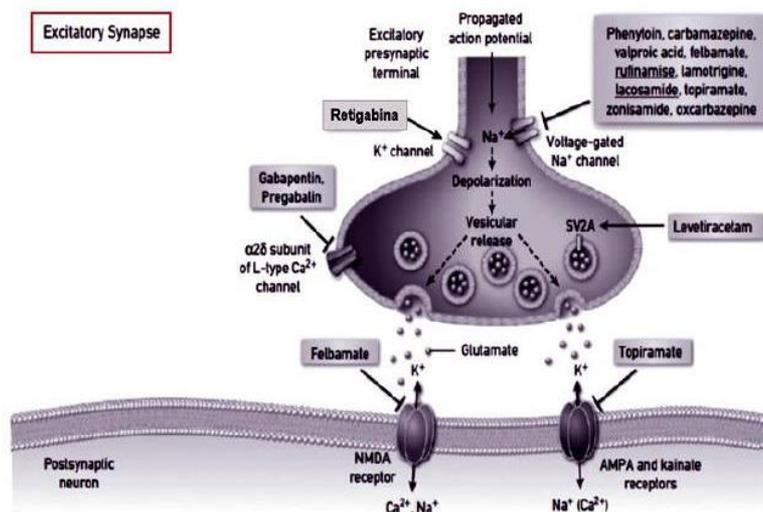
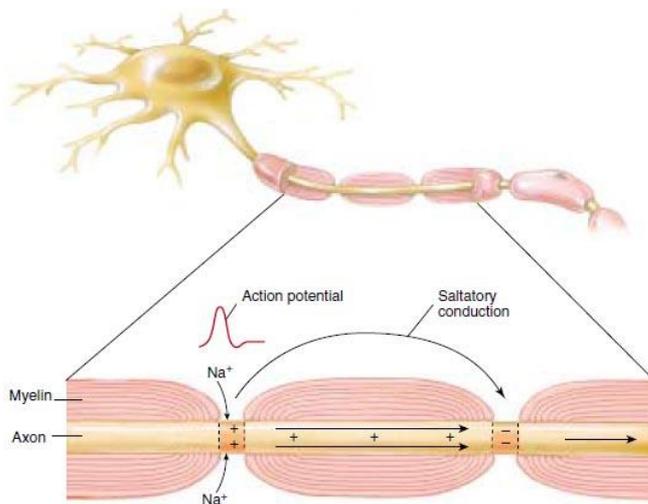
In genere i farmaci antiepilettici agiscono

- a) operando sui sistemi di trasporto di ioni e sui meccanismi che regolano la frequenza di scarica del neurone e
- b) modulando l'efficienza della neurotrasmissione amplificando i segnali inibitori.

# TIPOLOGIE DI FARMACI ANTIEPILETTICI DAL PUNTO DI VISTA FARMACODINAMICO

## Farmaci che interagiscono con canali cationici (sodio, calcio):

- Blocco uso-dipendente del canale del  $\text{Na}^+$ . Il blocco dei canali è proporzionale all'intensità della loro funzione e rallenta la propagazione del potenziale d'azione lungo l'assone verso il terminale sinaptico: **carbamazepina, fenitoina, valproato, difenilidantoina, lamotrigina, topiramato**;
- Correnti al  $\text{Ca}^{2+}$  (canali T) nei terminali sinaptici. L'ingresso di calcio attraverso questi canali è necessario per la trasmissione sinaptica e la propagazione dell'eccitazione: **etosuccimide. Gabapentin, pregabalin**.



- Sonnolenza e atassia, riduzione dei riflessi (ridotta abilità alla guida di un veicolo).
- Cefalea e brividi
- Teratogenesi (carbamazepina, valproato, etosuccimide)

# ANTIPSIKOTICI

I farmaci antipsicotici - conosciuti anche come **neurolettici** - sono farmaci impiegati per il trattamento delle **psicosi**.

Le psicosi possono essere definite come un insieme di patologie psichiatriche gravi, caratterizzate da **alterazioni del comportamento, incapacità di pensare in maniera coerente e incapacità di comprendere la realtà**.

Secondo la classificazione del DSM-IV (il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali), i disturbi psicotici comprendono:

- Schizofrenia;
- Disturbo schizofreniforme;
- Disturbo schizoaffettivo;
- Disturbo delirante;
- Disturbo psicotico breve;
- Disturbo psicotico condiviso;
- Disturbo psicotico indotto da sostanze (come, ad esempio, amfetamine, LSD, cocaina, ecc);
- Disturbo psicotico dovuto a condizione medica generale;
- Disturbo psicotico non altrimenti specificato.

Generalmente, gli antipsicotici hanno un effetto calmante e anti-allucinatorio e stabilizzano l'umore nei pazienti affetti da psicosi.

Tuttavia, a causa degli effetti collaterali - anche gravi - che gli antipsicotici possono indurre, il loro uso dovrebbe essere limitato solo al trattamento di disturbi psicotici molto gravi, come - ad esempio - la schizofrenia.

# LA SCHIZOFRENIA

La schizofrenia è una patologia psichiatrica che interferisce con la capacità dell'individuo di comunicare, di dare giudizi, di pensare coerentemente, di gestire la sfera emotiva e di distinguere ciò che è reale da ciò che non lo è.

Questa patologia è caratterizzata principalmente da due tipologie di **sintomi**:

**Sintomi positivi**, questi sintomi sono associati al comune concetto di pazzia e sono **deliri** (di tipo persecutorio, di grandezza o di lettura del pensiero), **allucinazioni** (soprattutto di tipo uditivo, le cosiddette "voci"), disordini del pensiero e comportamenti bizzarri;

**Sintomi negativi**, spesso confusi con un intenzionale ritiro sociale o con la volontaria mancanza di responsabilità nei confronti altrui. Tali sintomi comprendono **appiattimento emotivo, perdita di slancio vitale e povertà del pensiero sia qualitativo, sia quantitativo**.

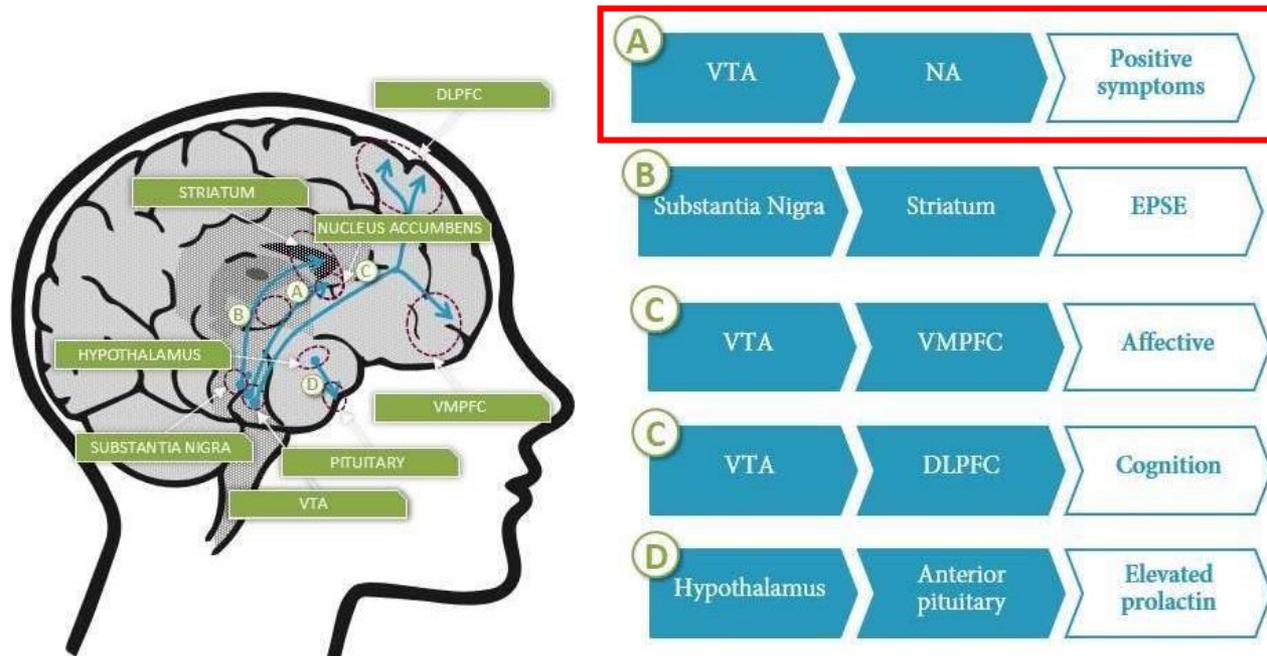
Le cause della schizofrenia non sono del tutto chiare ma sembra che intervengano sia fattori ambientali che familiari.

Nel tentativo di spiegare la causa dell'insorgenza di questa patologia sono state formulate varie ipotesi neurochimiche.

- **Ipotesi dopaminergica**
- **Ipotesi glutamatergica**
- **Ipotesi serotoninergica**

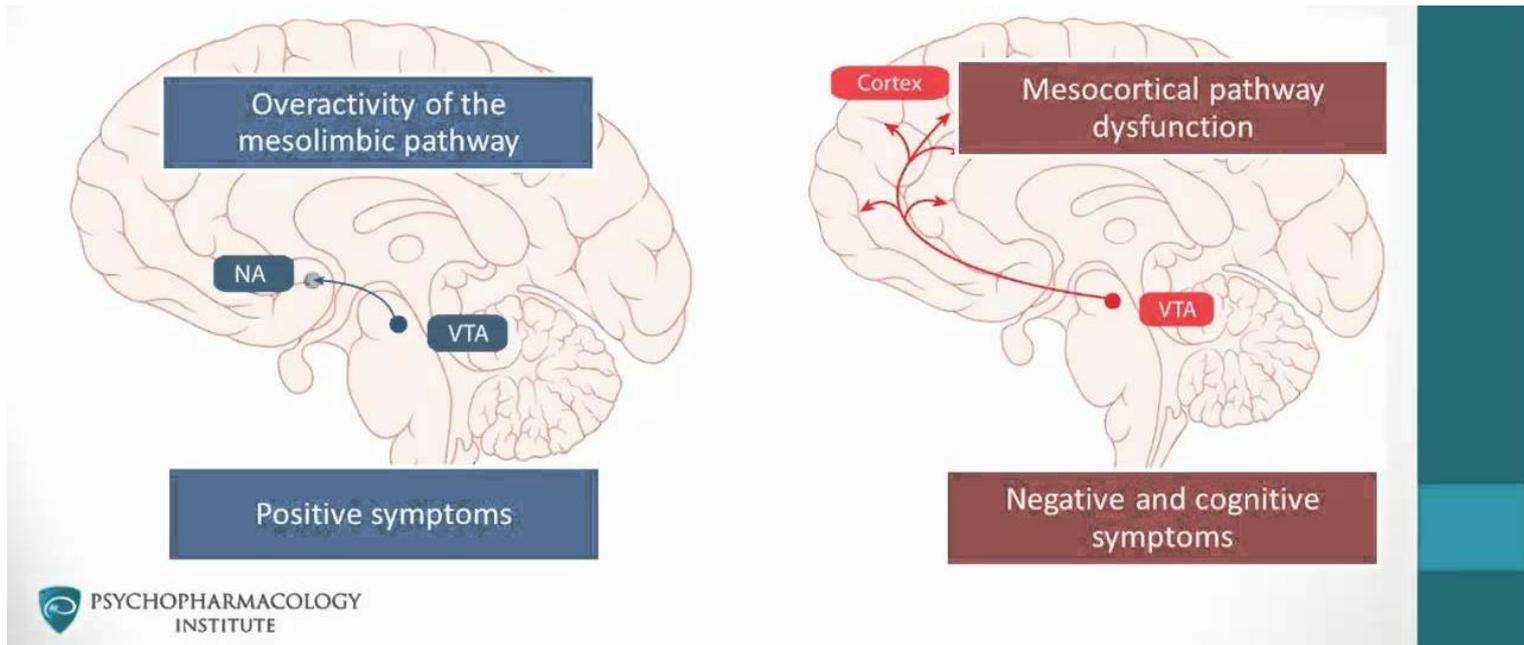
# LA SCHIZOFRENIA

Vie dopaminergiche ritenute alterate nella schizofrenia e nelle fasi maniacali del disordine bipolare.



# LA SCHIZOFRENIA

Vie dopaminergiche ritenute alterate nella schizofrenia e nelle fasi maniacali del disordine bipolare.



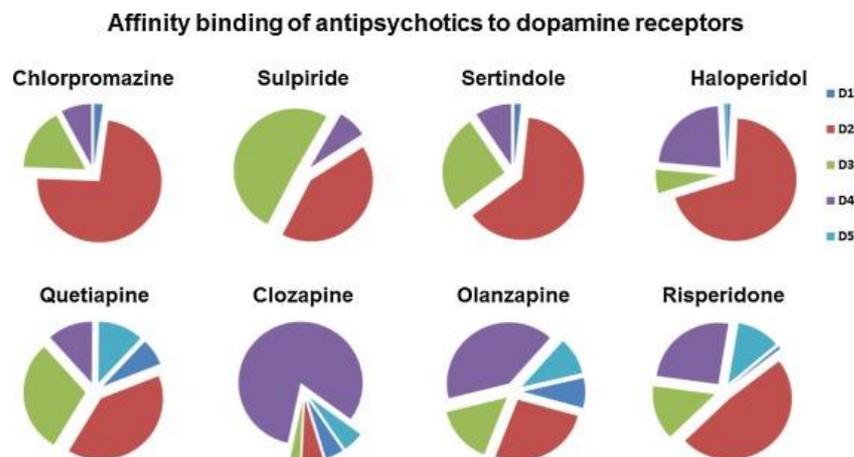
# ANTIPSIKOTICI: CLASSIFICAZIONE E CARATTERISTICHE

La maggior parte degli antipsicotici agisce sulla trasmissione dopaminergica. Da qui deriva il razionale per la teoria dopaminergica come base organica della schizofrenia.

I vari antipsicotici mostrano, dal punto di vista farmacodinamico, diverso spettro d'azione per i recettori dopaminergici.

Dal punto di vista dell'ordine con cui sono stati sviluppati e caratterizzati, nonché della loro efficacia relativa nel controllare i sintomi negativi e positivi si distinguono in

- **Antipsicotici tipici (o di prima generazione, anni 50-60): clorpromazina, aloperidolo.** Efficaci soprattutto sui sintomi negativi, meno sui positivi. Danno sindrome extra-piramidale (disturbi del movimento volontario simil-Parkinson per azione sulla via dopaminergica deputata al controllo del movimento).
- **Antipsicotici atipici (o di seconda generazione): Olanzapina (Zyprexa®), Quetiapina (Seroquel®), Risperidone (Risperdal®) Aripiprazolo (Abilify®).** Molto più efficaci nel controllare i sintomi positivi, ridotto rischio di effetti extra-piramidali.



# ANTIPSIKOTICI: effetti indesiderati

Gli effetti collaterali indotti dagli antipsicotici sono imputabili al fatto che questi farmaci - oltre ad antagonizzare i recettori di dopamina e serotonina - esercitano un effetto antagonista anche su altri sistemi recettoriali del sistema nervoso centrale, come il sistema adrenergico, istaminergico o colinergico.

Alcuni degli effetti collaterali che gli antipsicotici possono causare, sono:

- Sedazione;
- Ipotensione;
- Disturbi gastrointestinali;
- Disturbi agli occhi e alla vista;
- Disturbi alla vescica;

# ANTIPSIKOTICI: effetti indesiderati

**Gli effetti extrapiramidali** sono causati soprattutto dagli antipsicotici tipici, mentre gli antipsicotici atipici presentano un'incidenza più bassa di tali effetti (ma non ne sono del tutto privi). Gli effetti extrapiramidali vengono anche definiti come "**effetti Parkinson-simili**" perché assomigliano ai sintomi che si manifestano negli individui affetti da morbo di Parkinson. Tali effetti sono causati dall'antagonismo degli antipsicotici nei confronti dei recettori D2 della dopamina che si trovano nelle aree nigrostriatali del cervello. I sintomi extrapiramidali comprendono: **distonia, acatisia (impossibilità di restare fermi seduti); movimenti involontari; bradicinesia; rigidità muscolare; tremori; andatura strascicata.**

Infine, gli antipsicotici possono causare l'insorgenza di un particolare disturbo noto come sindrome neurolettica maligna. Questa sindrome è un disturbo neurologico caratterizzato da:

- **Febbre;**
- **Disidratazione;**
- **Rigidità muscolare;**
- **Acinesia;**
- **Sudorazione;**
- **Tachicardia;**
- **Aritmia;**

Alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore (un stato simil-catatonico ma cosciente) ed al coma.

# ANTIDEPRESSIVI

## ASPETTI GENERALI DELLA DEPRESSIONE

Patologia cronica disabilitante che colpisce il 7-15% degli uomini ed il 13-28% delle donne. I sintomi riguardano le aree:

**Emotivo-affettiva**: calo del tono dell'umore, mancanza di piacere nelle situazioni che precedentemente ne inducono ("anedonia"), irritabilità, senso di inadeguatezza e colpa.

**Vegetativa**: disturbi del sonno e dell'appetito.

**Psicomotoria**: agitazione o rallentamento, eloquio alternato.

**Cognitiva**: ridotta capacità di memorizzare, senso di vuoto mentale.

Gli episodi normalmente si risolvono anche in assenza di trattamento (transitorietà), però tendono invariabilmente a ripresentarsi (periodicità).

Se, in alternanza alle fasi depressive, sono presenti anche fasi «espansive» (o «euforiche»), si parla allora di **disturbo bipolare**, recentemente classificato come patologia a sé stante. (Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali, DSM-V).

# ANTIDEPRESSIVI

## ASPETTI GENERALI DELLA DEPRESSIONE

L'uso del termine **depressione** per connotare una sindrome psichiatrica è stato utilizzato per la prima volta negli anni '20 dallo psichiatra tedesco Meyer.

La depressione è una sindrome molto eterogenea, con sintomatologia complessa, a volte misconosciuta sia dal medico che dal paziente, a volte viceversa troppo facilmente diagnosticata.

I casi adeguatamente diagnosticati rispondono bene al trattamento farmacologico.

Bisogna ricordare l'importanza anche del trattamento psicoterapeutico di sostegno.

Depressione non è demoralizzazione ma una condizione patologica che colpisce il 7-15% degli uomini e il 13-28 % delle donne durante la vita!

# TIPOLOGIE DI SINDROMI DEPRESSIVE DISTINTE SULLA BASE DELLA LORO ORIGINE

Una classificazione delle sindromi depressive si basa sulla presunta origine della malattia e distingue:

- **Depressione reattiva**, si presenta in risposta ad una disgrazia o ad una malattia, o un lutto
- **Depressione endogena o maggiore**, intesa come incapacità costitutiva di trarre piacere dagli eventi e di affrontare i comuni fatti della vita
- **Depressione associata a stati maniacali**, sindrome maniaco-depressiva.

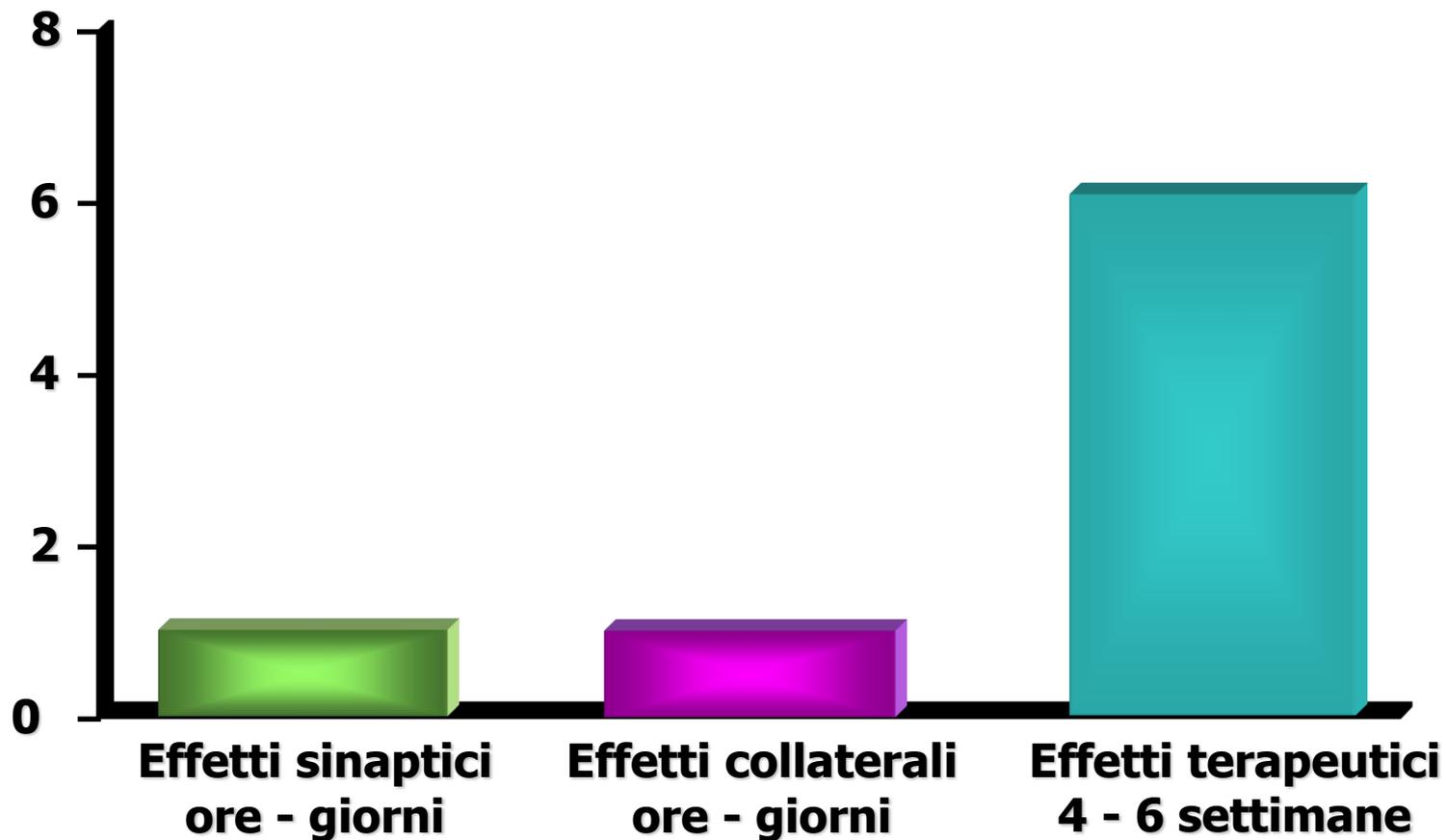
## Riduzione funzionale della trasmissione monoaminergica:

- Ridotto livello di neurotrasmettitori monoaminergici (noradrenalina, serotonina) nello spazio intersinaptico;
- Down-regulation (ridotta espressione) dei recettori monoaminergici postsinaptici che mediano la risposta biologica
- “Up-regulation” (aumentata espressione) degli autorecettori monoaminergici presinaptici che controllano il rilascio delle monoamine

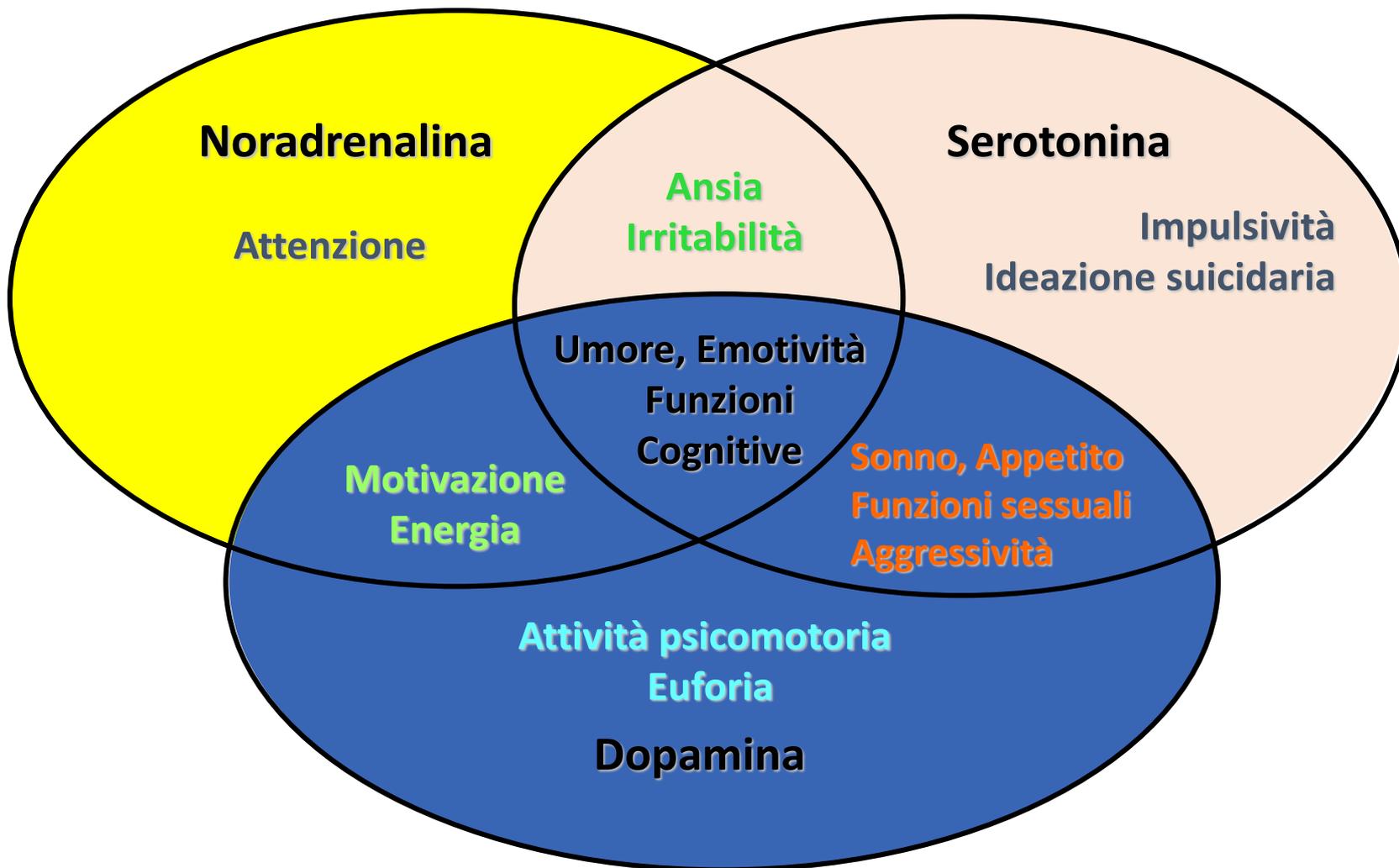
## Tutti i farmaci antidepressivi agiscono aumentando i livelli di monoamine nella terminazione sinaptica

- Tuttavia, sebbene l'azione del farmaco sul neurotrasmettitore si manifesti fin dall'inizio del trattamento, **l'efficacia terapeutica** si ha solo dopo alcune settimane.
- E' possibile quindi che l'azione antidepressiva sia dovuta a modificazioni funzionali a lungo termine.

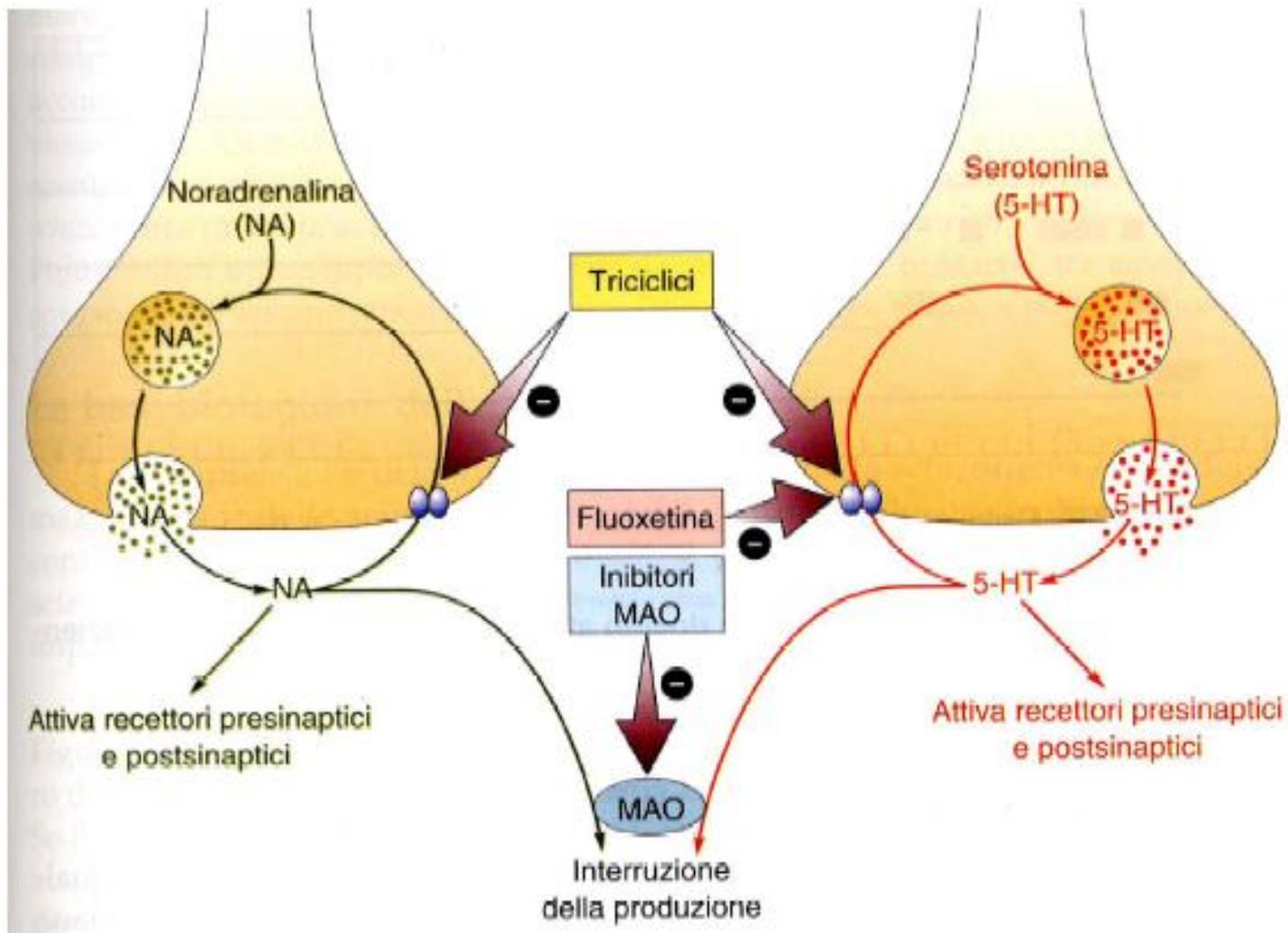
**Settimane di  
trattamento con  
antidepressivi**



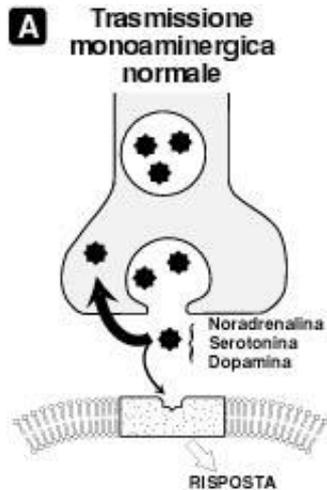
# SINTOMI CONTROLLATI DAI SISTEMI MONOAMINERGICI



# ANTIDEPRESSIVI: MECCANISMI D'AZIONE



# ANTIDEPRESSIVI: MECCANISMI D'AZIONE



## 1 Blocco della ricaptazione di monoamine

Il blocco della ricaptazione di monoamine aumenta la concentrazione di neurotrasmettitori nello spazio intersinaptico.

### a. Non selettivi (NA, 5-HT, DA)

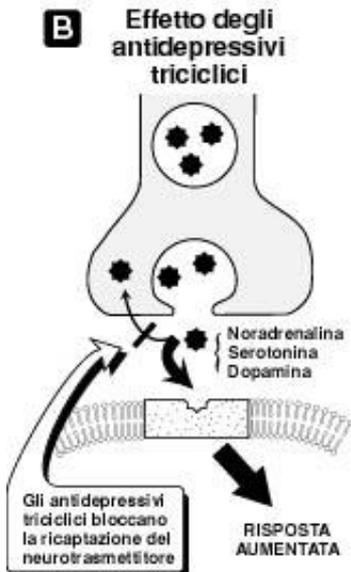
Antidepressivi triciclici (TCA), Es. Amitriptilina (Laroxyl, Adepril), imipramina (Tofranil), clorimipramina (Anafranil), nortriptilina (Noritren).

### b. Selettivi (5-HT) (SSRI)

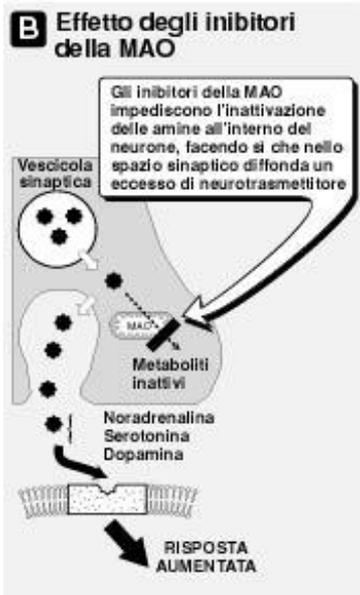
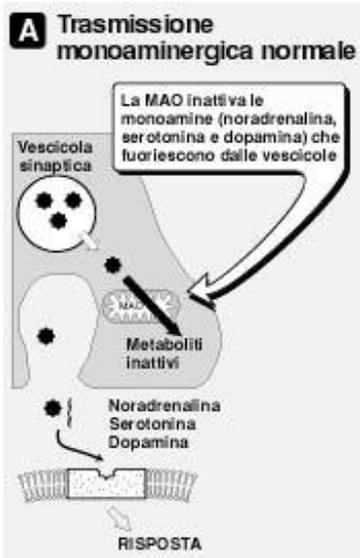
Non-triciclici o "nuova generazione" Es. Fluoxetina (Prozac), paroxetina (Eutimil, Serotax), sertralina (zoloft).

### c. Selettivi (NA) (SNRI)

Non-triciclici o "nuova generazione" Es. Reboxetina (Davedax)



FARMACO	INIBIZIONE DELLA CAPTAZIONE		AFFINITÀ PER I RECETTORI		
	Noradrenalina	Serotonina	Muscarinici	Istaminergici	Adrenergici
Antidepressivo triciclico <i>Imipramina</i>	++	+++	++	+	+
Inibitore selettivo della ricaptazione di serotonina <i>Fluoxetina</i>	0	++++	0	0	0



## 2. Inibitori selettivi delle MAO (monoaminossidasi):

Il blocco delle MAO determina un aumento dei livelli di neurotrasmettitori nello spazio sinaptico

- a. **Irreversibili:** tranilcipromina (Parmodanil) selegilina (MAO B)
- b. **Reversibili:** moclobemide (Aurorix) (MAO A)

- Gli antidepressivi sono efficaci nel trattamento della **depressione maggiore** di grado moderato o grave. Non sono utili, in genere, nelle forme lievi di depressione anche se a volte si può tentare un ciclo di trattamento per i casi refrattari agli approcci psicologici.
- La scelta dell'antidepressivo deve basarsi sulle **necessità individuali del paziente**, tenendo conto delle malattie concomitanti, delle terapie già in atto, del rischio di suicidio e della risposta ai trattamenti antidepressivi precedenti.
- **Antidepressivi (TCA) e inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)** sono in genere preferiti poiché gli IMAO possono essere meno efficaci e hanno interazioni pericolose con altri farmaci e alimenti.
- **Disturbi di panico** Gli antidepressivi sono usati in genere nei disturbi di panico e nelle fobie; la clomipramina è autorizzata per gli stati fobici e ossessivi; la paroxetina è autorizzata per il trattamento della fobia sociale.

**SOSPENSIONE** Se viene sospeso bruscamente un antidepressivo (in particolare un IMAO) dopo una somministrazione regolare di 8 settimane o più, possono comparire sintomi gastrointestinali come nausea, vomito e anoressia, accompagnati da cefalea, stordimento, brividi e insonnia e, talvolta, ipomania, ansia da panico e irrequietezza motoria estrema. È meglio ridurre la dose in modo graduale in un arco di tempo di 4 settimane o più se emergono sintomi da sospensione (6 mesi se i pazienti hanno assunto l'antidepressivo come terapia di mantenimento a lungo termine).

## Imipramina (Tofranil), amitriptilina (Laroxyl)

- Assorbimento completo dopo somministrazione orale.
- Biodisponibilità bassa e variabile per effetto di primo passaggio, con formazione di metaboliti attivi.
- Posologia determinata empiricamente. Inizialmente effetto di sedazione e diminuzione dell'attività intellettuale e fisica.
- Dopo 2-3 settimane si ha aumento della motivazione e miglioramento dell'umore.

**Effetti collaterali**: aumento di peso, sonnolenza, stordimento. Sono poco maneggevoli, in caso di sovradosaggio si possono verificare problemi cardiaci e crisi convulsive.

Sono adesso per questo farmaci di seconda scelta.

# INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DI SEROTONINA (SSRI)

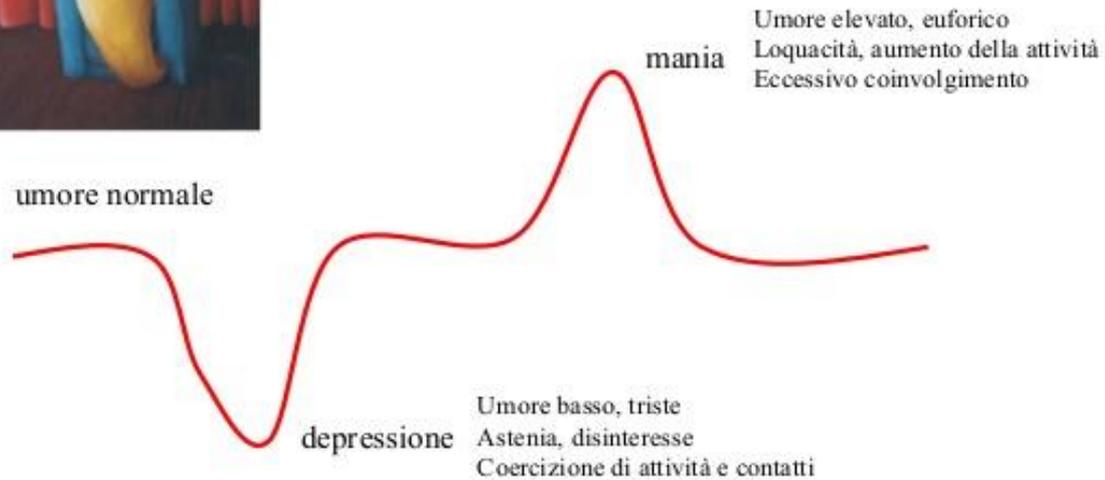
- **Fluoxetina (Prozac), paroxetina (Serotax), sertralina (Zoloft)**
- Assorbimento per via orale completo, metabolismo nel fegato, eliminazione renale.
- Privi degli effetti avversi di tipo antimuscarinico, antistaminico e di blocco dei recettori alfa1.
- Molto più maneggevoli dei triciclici, sono oggi i farmaci di prima scelta.

**Effetti collaterali** più importanti sono a carico del tratto GI (di solito cessano dopo 1-2 settimane): nausea, diarrea, vomito, cefalea, insonnia, anoressia. Inoltre reazioni da ipersensibilità. Hanno ampia finestra terapeutica.

- Tuttavia in associazione con Inibitori delle MAO possono causare la “**sindrome serotoninergica**” con disturbi della coscienza, ipertermia e iperriflessia, rigidità muscolare, tachicardia, ipertensione, febbre, diarrea, nausea, vomito.



## Disturbo Bipolare



# DISTURBO BIPOLARE

Colpisce 1-3% della popolazione adulta, maschi e femmine in egual misura.  
Ha picco di insorgenza durante la adolescenza.

La diagnosi richiede la presenza di almeno un episodio maniacale (della durata di almeno 4 giorni) nella storia clinica del paziente.

Gli episodi depressivi, sebbene tipici, non sono considerati diagnostici (DSM-V).  
Basi neurobiologiche: aumento tono catecolaminergico (ipotesi).  
Componente genetica familiare ormai accertata.

Episodio maniacale.

Può essere franco o ipo-maniacale a seconda della gravità.

Sintomatologia speculare ed opposta alla fase depressiva:

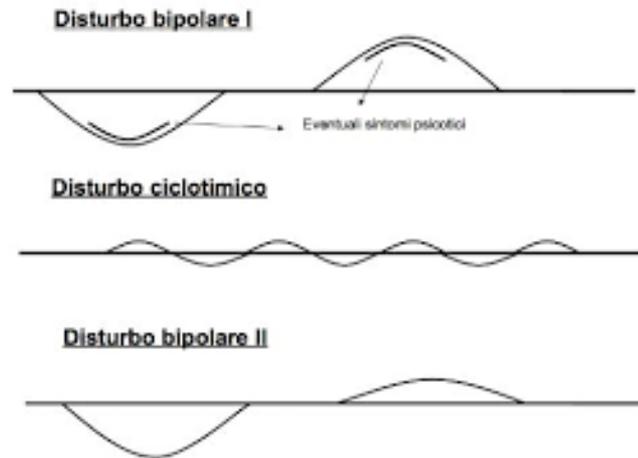
- Euforia ed iperattività
- Idee di grandezza
- Autostima ipertrofica (sicurezza illimitata in sé).
- Impulsività
- Impazienza e irritabilità
- Scarso bisogno di sonno
- Disforia
- Ipersessualità
- Logorrea

Episodio maniacale (franco): durata minima di una settimana per episodio.

Sintomi severi

Ipo-maniacale: inferiore a 4 giorni, sintomi meno severi.

# DISTURBO BIPOLARE

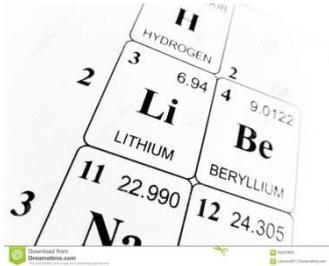


**Disturbo bipolare di tipo I:** fasi maniacali e depressive alternate, tipico andamento bipolare.

**Disturbo bipolare di tipo II:** episodi depressivi maggiori prevalenti rispetto a quelli maniacali.

**Disturbo ciclotimico:** frequente alternanza di episodi ipo-maniacali e depressivi di intensità moderata che non soddisfano i criteri di manie e depressione maggiore (minor ampiezza nelle fluttuazioni).

# STABILIZZANTI DELL'UMORE: IL LITIO



Agente **antimaniacale** più utilizzato.

Effetti antimaniacali descritti per la prima volta nel 1949 dal medico australiano John Cade.

Somministrato come sale di litio, carbonato o citrato (CarboLith<sup>®</sup>).

Catione monovalente. E' il primo e classico **stabilizzante dell'umore**, agisce sulla maniacalità ma riduce anche il rischio di fasi depressive.

Primo **non-antipsicotico** ad essere riconosciuto utile nella fase maniacale.

Risposta ideale soltanto nel 30% dei pazienti, nei restanti l'efficacia va da buona a nessuna.

Utilizzato anche in monoterapia.

Nelle fasi maniacali acute si affianca ad antipsicotici o benzodiazepine (maggior rapidità d'azione).

Nella fase depressiva si associano antidepressivi (triciclici, SSRI).

Più del 75% dei trattati lamenta effetti collaterali indesiderati, quali:

- Tremore delle mani
- Ipotiroidismo
- Incremento ponderale
- Disturbi cognitivi
- Disturbi GI (nausea diarrea)
- Polidipsia (necessità di bere frequentemente) e Poliuria (necessità di urinare frequentemente) trattamenti prolungati causano **nefrotossicità**.

Litio ha **basso indice terapeutico**, farmaco poco maneggevole.

Effetti tossici compaiono a dosi di circa 3-4 volte superiori a quelle terapeutiche (< 1mEq/L) e si manifestano con convulsioni, aritmie, coma.

La **litiemia** (concentrazione plasmatica di litio) deve essere monitorata frequentemente durante la terapia.

Non sono descritte interazioni rilevanti con altri farmaci o sostanze in genere.

# STABILIZZANTI DELL'UMORE: ACIDO VALPROICO (DEPAKINE<sup>®</sup>, DEPAKOTE<sup>®</sup>)

Altro **antiepilettico** con proprietà di stabilizzatore dell'umore.

Effetto antimaniacale scoperto per caso: utilizzato come veicolo di altri principi.

Si scoprì poi che era il responsabile dell'effetto anticonvulsivante (1963).

Di prima scelta nei pazienti con componente organica (es: trauma cranico) alla base della sindrome maniacale.

Come litio, ha inizio d'azione ritardato (3-5 giorni).

Meccanismo d'azione come entiepilettico: potenzia la trasmissione del GABA, blocca canali voltaggio dipendenti del sodio e calcio.

Efficacia come stabilizzante legata però a meccanismi epigenetici:

- Blocco delle istone deacetilasi => effetto epigenetico.
- Interazione con via di segnalazione neuronale (**MAP kinasi**).
- Blocco della via di **GSK-3 $\beta$** .
- Aumento espressione **bcl-2**.

Effetti acuti: modesti e infrequenti.

Raramente compromissione della funzionalità epatica, sedazione, tremore, perdita dei capelli.

Effetti teratogeni:

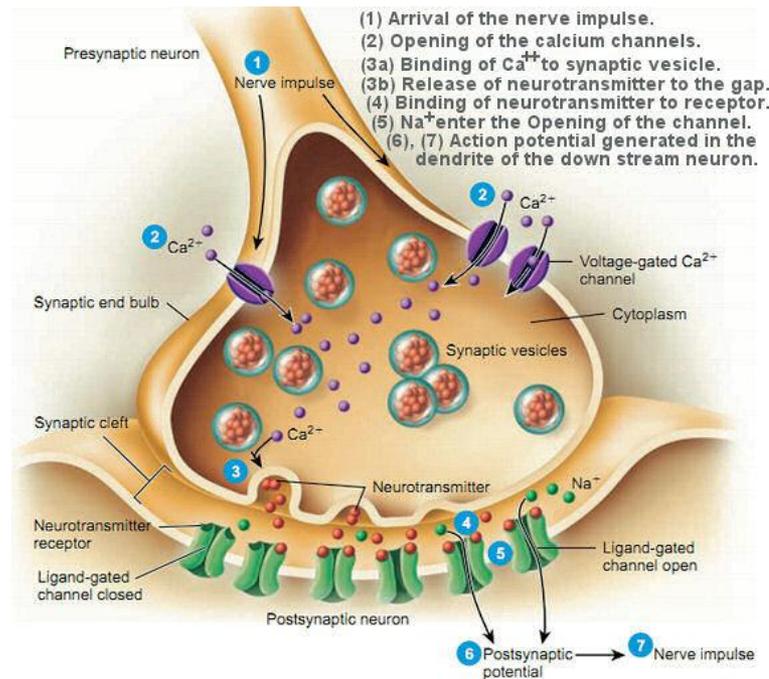
- Spina bifida
- Disturbi dello sviluppo del tubo neurale
- aumenta di 8 volte il rischio che il nascituro sviluppi sintomi dello spettro autistico.

# STABILIZZANTI DELL'UMORE: LAMOTRIGINA (LAMICTAL®)

Particolarmente efficace nel ridurre le fasi depressive del disturbo bipolare e nella prevenzione della recidiva.

Scarsa efficacia (inferiore al litio) nella fase maniacale.

Meccanismo d'azione (come entipelieltico): inibizione dei canali voltaggio dipendenti del sodio e calcio presinaptici con effetti sul rilascio di neurotrasmettitore.



# LAMOTRIGINA: EFFETTI INDESIDERATI

Comuni: mal di testa, nausea, insonnia, diarrea e tremori. Questi ultimi due meno frequenti che con litio.

Reazioni avverse (rare): gravi rash cutanei fino a sindrome di Steven Johnson (necrosi e sfaldamento cutaneo).

Questa ipersensibilità può comparire in ogni fase della terapia.

