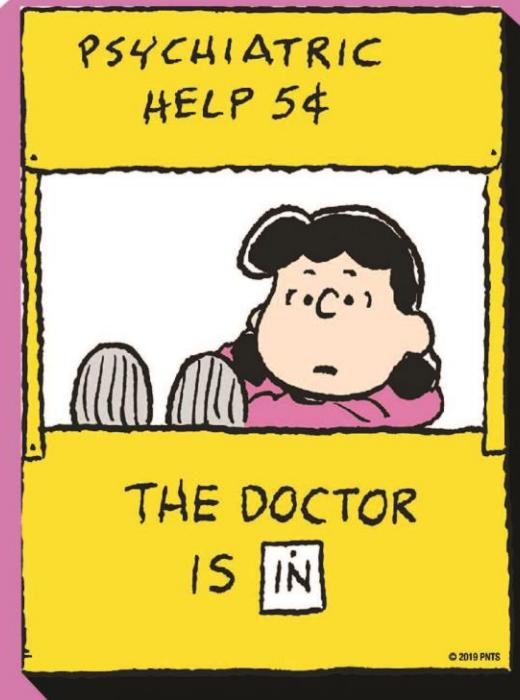


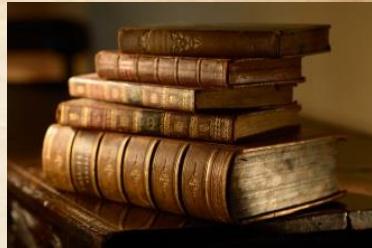


Terapie farmacologiche per il trattamento dei disturbi psichici: benefici ed effetti collaterali

Dott.ssa Mara Cigala Fulgosi

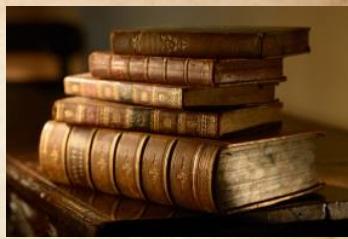


Classificazione



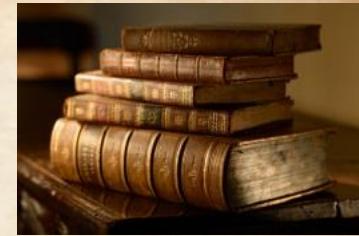
- Nella seconda metà del XIX secolo le malattie somatiche vengono classificate sulla base dell'eziologia e dell'anatomia patologica.
- La patologia mentale rimane tuttavia ancora oscura e si presenta unicamente come un insieme di sintomi.

"un disordine delle facoltà mentali, morboso, apiretico, cronico, che toglie all'uomo il potere di pensare e di agire liberamente nel senso della sua felicità, della sua conservazione, della sua responsabilità"



L'approccio **descrittivo** porta all'individuazione di differenti tipi di follia:

- Mania con furore
- Mania senza furore
- Monomania intellettuale
- Monomania impulsiva
- Melanconia semplice
- Melanconia con stupore
- Idiotismo
- Cretinismo
- Imbecillità
- Demenza primitiva
- Demenza consecutiva
- Pazzia Morale
- Pazzia a doppia forma



Fu solo nei primi anni del '900 con l'opera di E. Kraepelin, psichiatra tedesco, che venne rivista la nosografia sulla base dell'osservazione clinica ma soprattutto dell'evoluzione nel tempo dei differenti quadri patologici distinguendo la malattia mentale in due grandi psicosi:

- **Psicosi maniaco depressiva**
- **Dementia Praecox**

Manicomio



Nell'antichità la malattia, soprattutto mentale, veniva spesso ricondotta all'intervento di forze soprannaturali e divine; per questo, veniva "curata" attraverso riti mistico-religiosi



Nel Medioevo accadeva invece spesso che le persone che manifestavano comportamenti ritenuti “bizzarri” venissero considerate possedute e la cura era affidata ancora una volta agli esponenti della Chiesa

Nell'Età Classica il problema della "follia" perse il carattere mistico-religioso e iniziò ad essere considerato da un punto di vista sociale: "folli" diventarono tutti coloro che venivano ritenuti una minaccia per la società, da allontanare e rimuovere da essa il più velocemente possibile.



In quegli anni sorse molte case di internamento, volte a rinchiudere una varietà di persone rifiutate dalla società: persone con malattie mentali, poveri, vagabondi, mendicanti, criminali, dissidenti politici, persone nulla facenti ... tutte rinchiuse in un'unica struttura.



Fu solo a partire dal XVII e in seguito alla nascita del pensiero illuminista che la concezione legata alla malattia mentale iniziò a mutare e si iniziò a pensare al concetto di "cura"



Lontani ancora dall'individuazione di cause e terapie farmacologiche la cura consisteva unicamente nell'internamento e nell'isolamento totale e gli strumenti utilizzati erano disumani, volti a provocare stati di shock nelle persone (paura e intimidazione, terapia insulinica, contenzione, bagni).

Psicofarmacologia



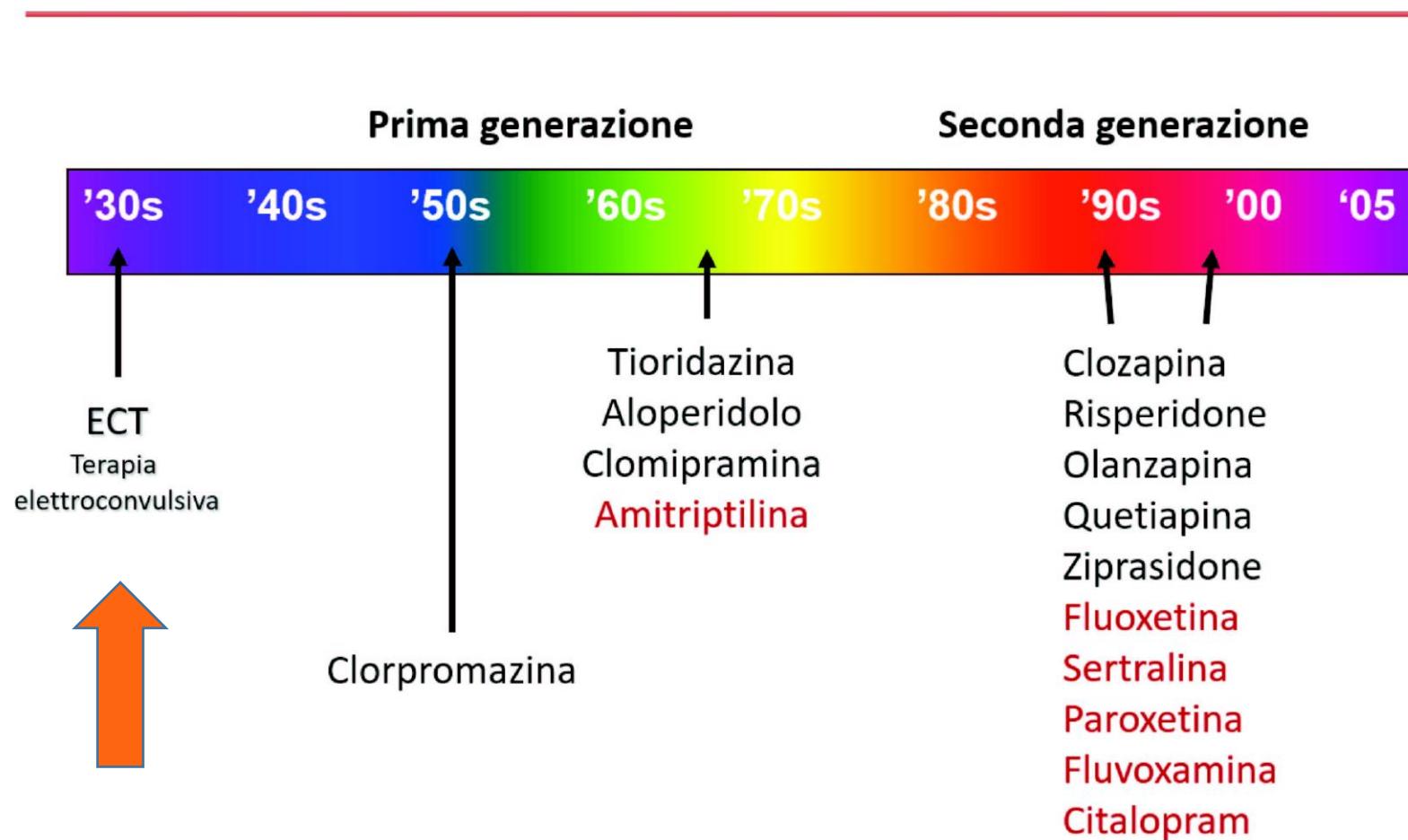
Tanto interessanti appaiono le pagine di Kraepelin sulla nosografia psichiatrica, tanto deludenti sono le sue prescrizioni terapeutiche.

La totale mancanza all'epoca di sussidi farmacologici lo portavano infatti a ricorrere sostanzialmente ad alcool, te, caffé, morfina.



STORIA DEGLI PSICOFARMACI

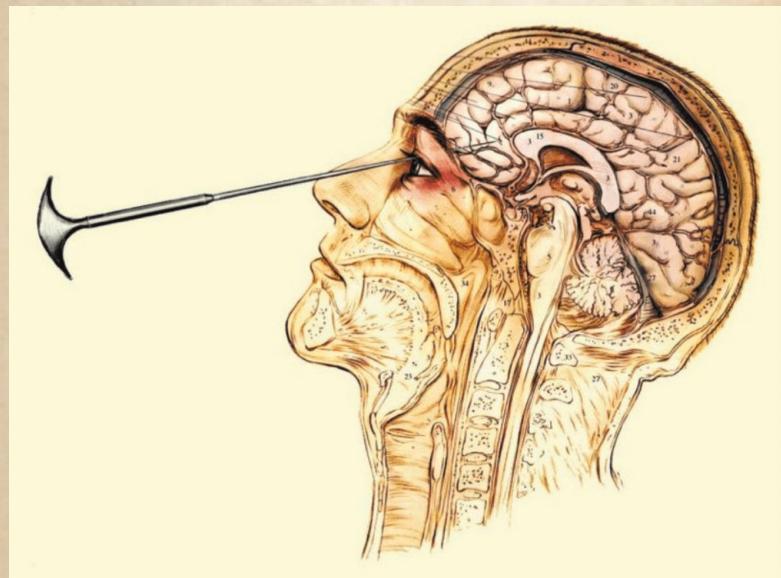
(antidepressivi in rosso; neurolettici in grigio)





Quasi contemporaneamente
il neurochirurgo portoghese
Antonio Caetano de
Abreu Freire introduceva la
lobotomia prefrontale (1936)

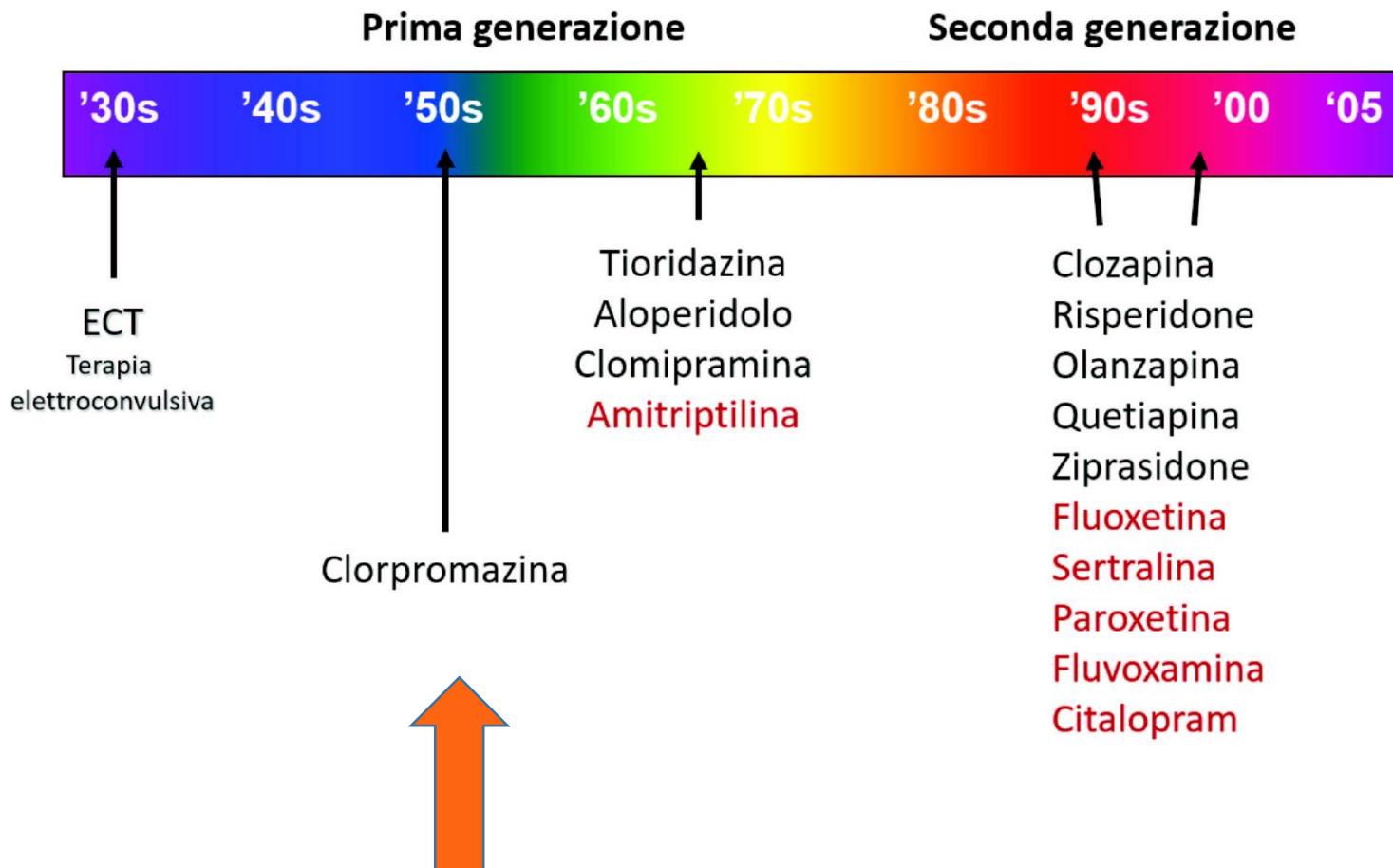
Nel 1938 Ugo
Cerletti psichiatra e
neurologo italiano
ideò l'elettroshock





STORIA DEGLI PSICOFARMACI

(antidepressivi in rosso; neurolettici in grigio)



Nel 1945 si scopre che alcune sostanze in uso per altre patologie hanno anche forti proprietà sedative come la **prometazina** (Fargan) da cui viene ricavata una nuova molecola la **clorpromazina** (Largactil) che fu il primo faramaco utilizzato in psichiatria.

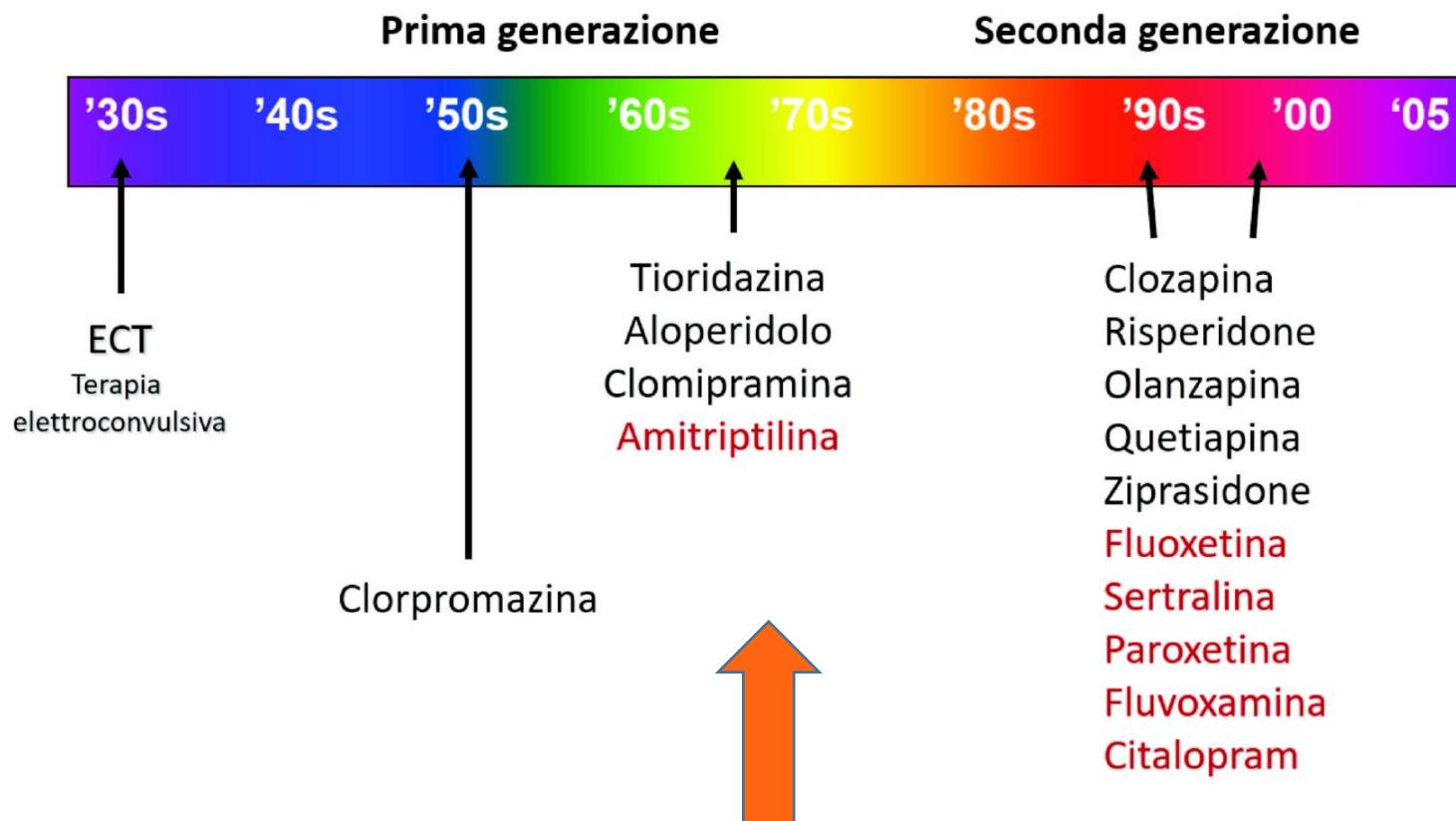
Nel ventennio successivo all'introduzione del largactil il numero di pazienti ricoverati negli Ospedali psichiatrici ebbe un crollo significativo.





STORIA DEGLI PSICOFARMACI

(antidepressivi in rosso; neurolettici in grigio)



Nel 1958, quasi casualmente, un medico belga, divenuto poi miliardario, e nominato barone scopre l'**aloperidolo** (Serenase) il miglior farmaco antipsicotico, mai trovato.

Nel 1957 uno psichiatra svizzero scopre che una molecola simile alla cloropromazina, l'**imipramina**, ha un ottimo effetto antidepressivo.



PSICOFARMACI

ANTIDEPRESSIVI

STABILIZZATORI

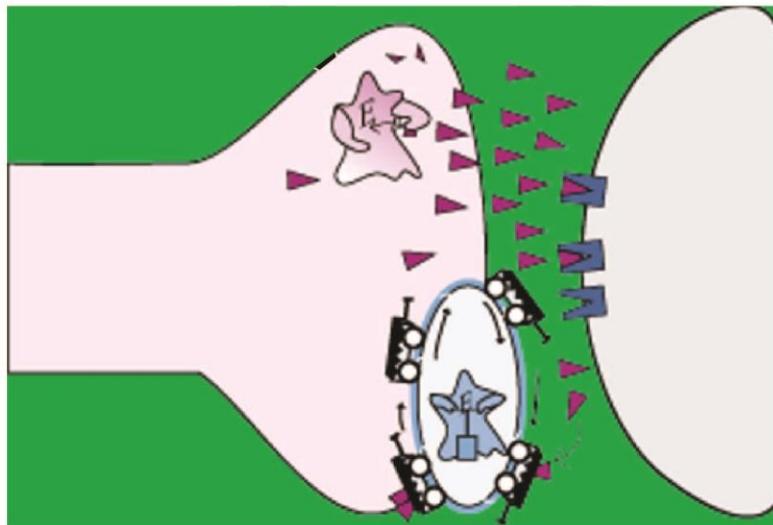


BENZODIAZEPINE

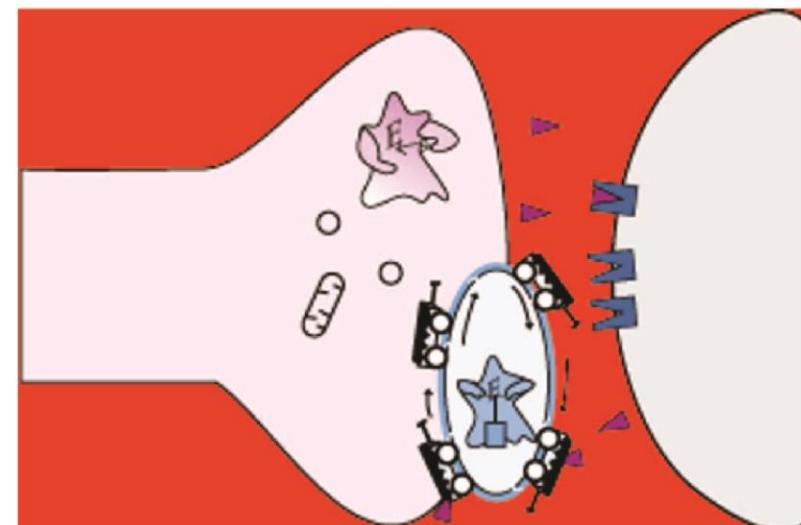
NEUROLETTICI

IPOTESI MONOAMINERGICA DELLA DEPRESSIONE

Questa ipotesi, formulata nel 1965, suggerisce che la depressione possa essere correlata a un deficit funzionale di monoamine (in particolare noradrenalina e serotonina).



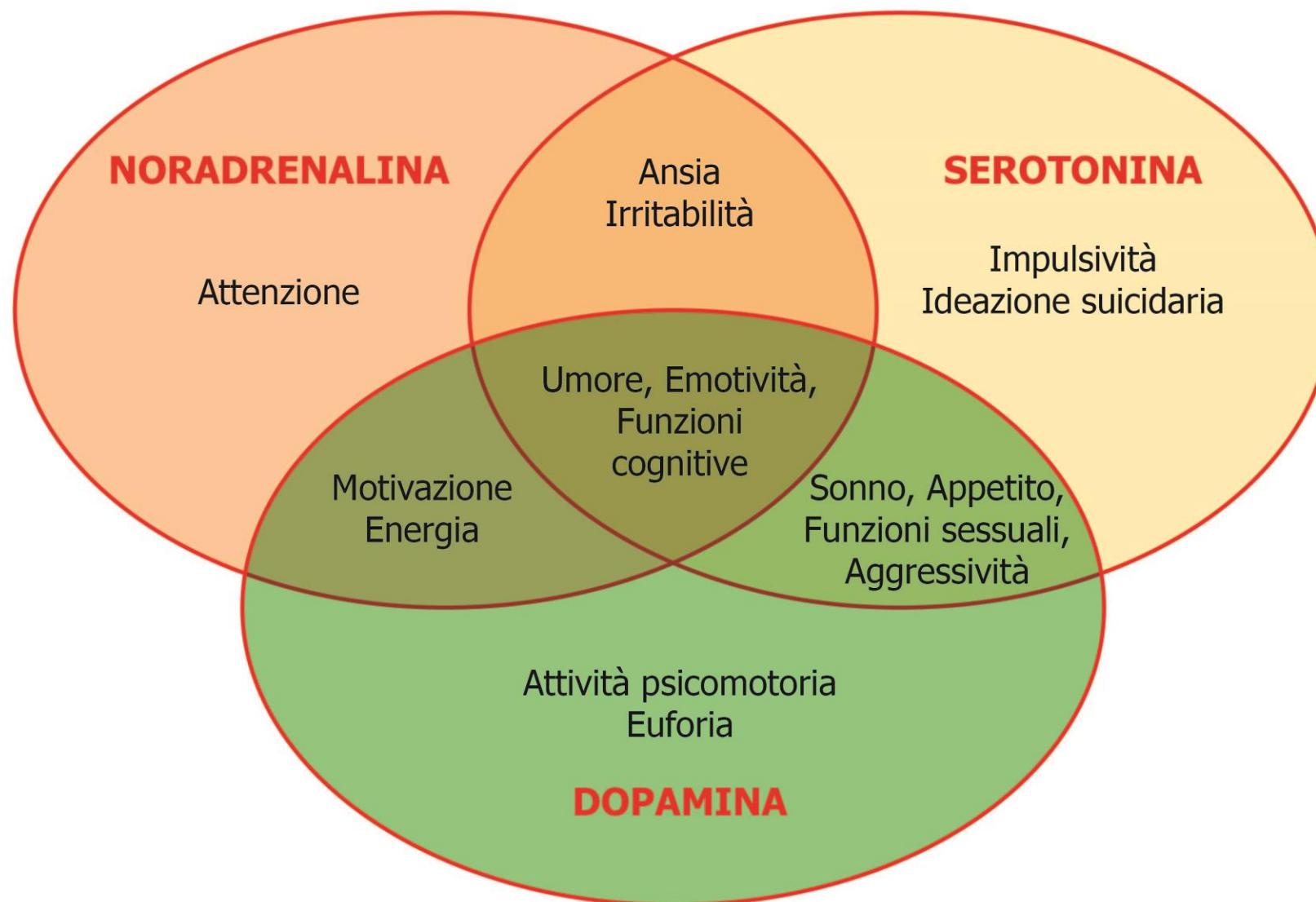
Condizioni normali



DEPRESSIONE

Deficit nella trasmissione
monoaminergica

SINTOMI CONTROLLATI DAI SISTEMI MONOAMINERGICI



FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Noradrenalina

NARI
Reboxetina

Serotonina

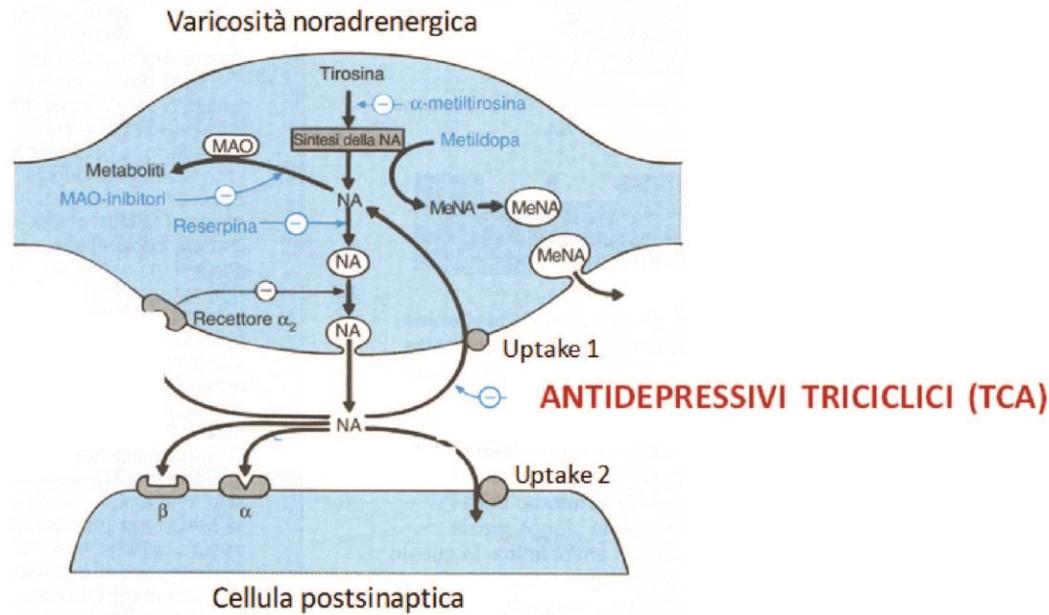
SSRI
numerosi

Antidepressivi Triciclici

NSRI
Venlafaxina

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (TCA)

- Clomipramina
- Amitriptilina
- Imipramina
- Nortriptilina



Inibiscono la ricaptazione di NA e (in parte) della 5-HT, mentre possiedono solo una debole attività nei confronti della DA.

CONTROINDICAZIONI

- Cardiopatie
- Ipertrofia prostatica
- Glaucoma

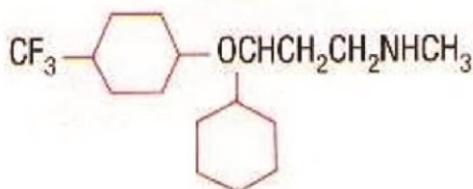
EFFETTI INDESIDERATI DEI TCA

- secchezza delle fauci, offuscamento della vista, costipazione (*blocco muscarinico*)
- sedazione (*blocco H1*);
- ipotensione posturale (*blocco a-adrenergico*);

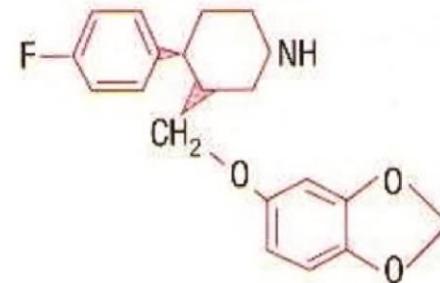
- **NEUROPSICHICI:**
disinibizione, aumento aggressività nei primi giorni, agitazione, ansia, confusione mentale, abbassamento della soglia epilettogena
- **CARDIOVASCOLARI:**
disturbi di conduzione atrio-ventricolare
- **OCULARI:**
attacco di glaucoma
- **DIGESTIVI:**
secchezza delle fauci
- **GENITO-URINARI:**
ritenzione urinaria, difficoltà all'erezione, ritardo all'eiaculazione

INIBITORI SELETTIVI DEL RE-UPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI)

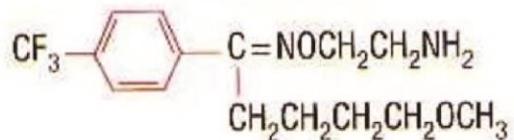
Fluoxetina



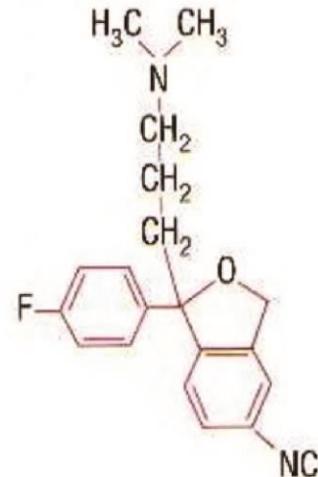
Paroxetina



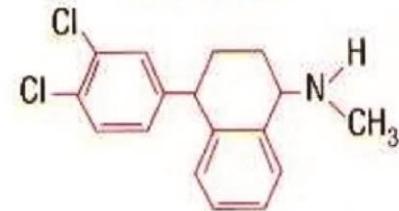
Fluvoxamina



Citalopram

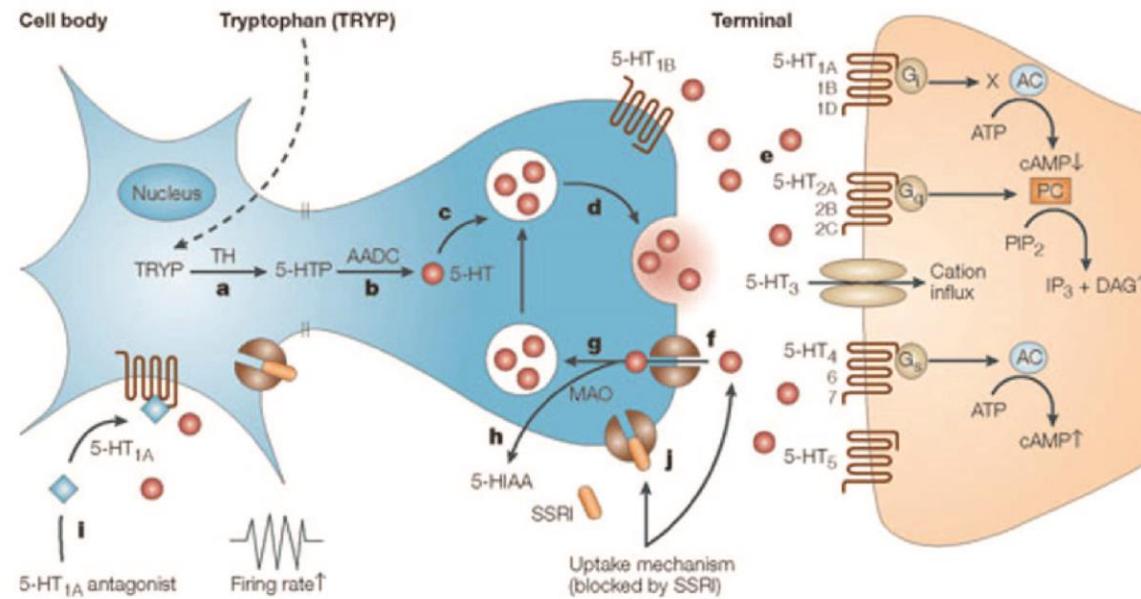


Sertralina



Si caratterizzano per l'assenza di effetti significativi sulla ricaptazione di NA e per l'assenza di significative interazioni con i recettori *adrenergici, istaminici, muscarinici*

MECCANISMO D'AZIONE SSRI

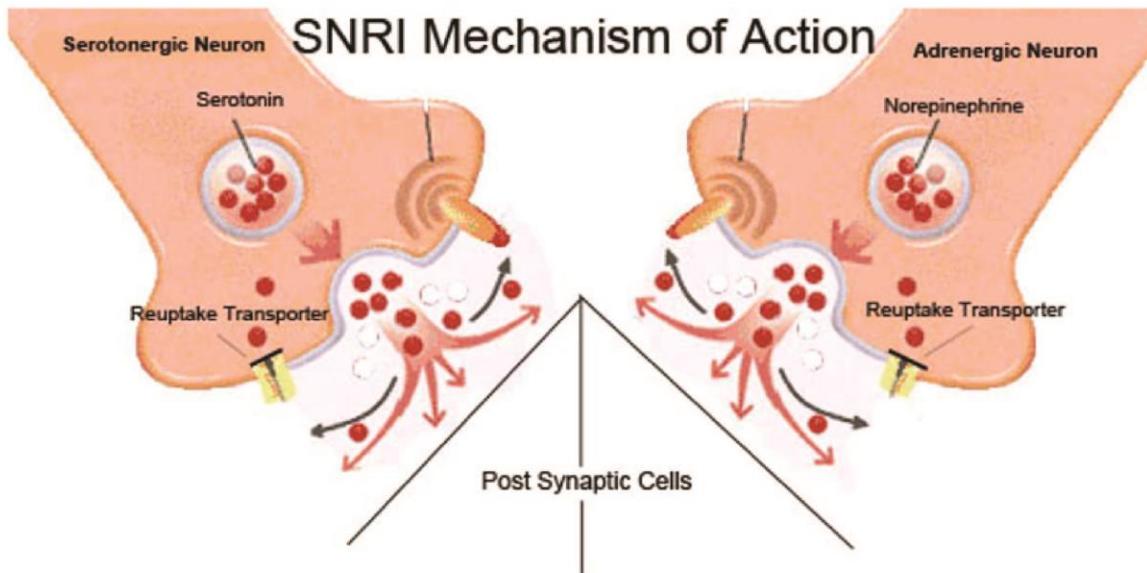


Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery

SSRI: VANTAGGI

- bassa tossicità acuta (basso rischio di intossicazione)
- nessuna reazione con i componenti della dieta
- mancanza di effetti collaterali anticolinergici e cardiovascolari
- non causano aumento del peso corporeo

INIBITORI DEL RE-UPTAKE DELLA NORADRENALINA e SEROTONINA (SNRI)



Duloxetina

(Cymbalta, Xeristar)

Venlafaxina

(Efexor, Zarelis)

SELETTIVITA' - In genere l'effetto è prevalente:

- a dosi basse sulla trasmissione serotonergica,
- a dosi moderate su entrambi i sistemi
- a dosi elevate anche sulla trasmissione dopaminergica

Gli **EFFETTI INDESIDERATI** degli SNRI sono in parte simili agli SSRI (nausea, secchezza delle fauci, costipazione, ritenzione urinaria), in parte tipicamente "noradrenergici" (tachicardia, variazioni della pressione arteriosa, aumento di peso e dell'appetito)

FASI DEL TRATTAMENTO



LITIO CARBONATO

I sali di litio sono utilizzati nella profilassi e nel trattamento della mania, nella profilassi del disturbo bipolare (disturbo maniaco-depressivo) e in quella della depressione ricorrente (disturbo unipolare o depressione unipolare).



VANTAGGI

- Molto efficace come antimaniacale e stabilizzante
- Riduce mortalità e suicidio
- 50 anni di esperienza clinica
- Prescrivibile secondo linee guida
- Economico

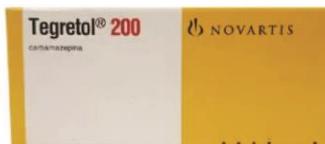
SVANTAGGI

- Inizio efficacia lento
- Meno efficace in certi sottotipi (es. Rapid Cyclers)
- Ristretto indice terapeutico con **effetti collaterali numerosi e potenzialmente gravi**

EFFETTI SISTEMICI DEL LITIO

Tiroide	Ipotiroidismo nel 3-5% dei pazienti
Rene	Poliuria Polidipsia
Sistema nervoso	Fine tremore nel 33-65% dei pazienti: persiste nel 4-15% dei pazienti in terapia di mantenimento. Diminuzione della coordinazione motoria-una lieve atassia può indicare tossicità. Debolezza muscolare. Segni extrapiramidali. Disturbi mnesici
Metabolismo	Lieve decalcificazione, ma senza osteoporosi clinica. Aumento di peso. Alterazione del metabolismo glucidico.
Apparato Gastroenterico	Diarrea
Cuore e vasi	ECG: appiattimento o inversione dell'onda T benigna, reversibile.

STABILIZZANTI DELL'UMORE: ANTIEPILETTICI



CARBAMAZEPINA

- Farmaco usato per l'epilessia e la nevralgia del trigemino
- Efficace sull'episodio maniacale
- Richiede controlli ematici (emocromo e elettroliti)

EFFETTI COLLATERALI

- Discrasie ematiche
- Alterazioni elettrolitici
- Sedazione
- Pericolosità in gravidanza

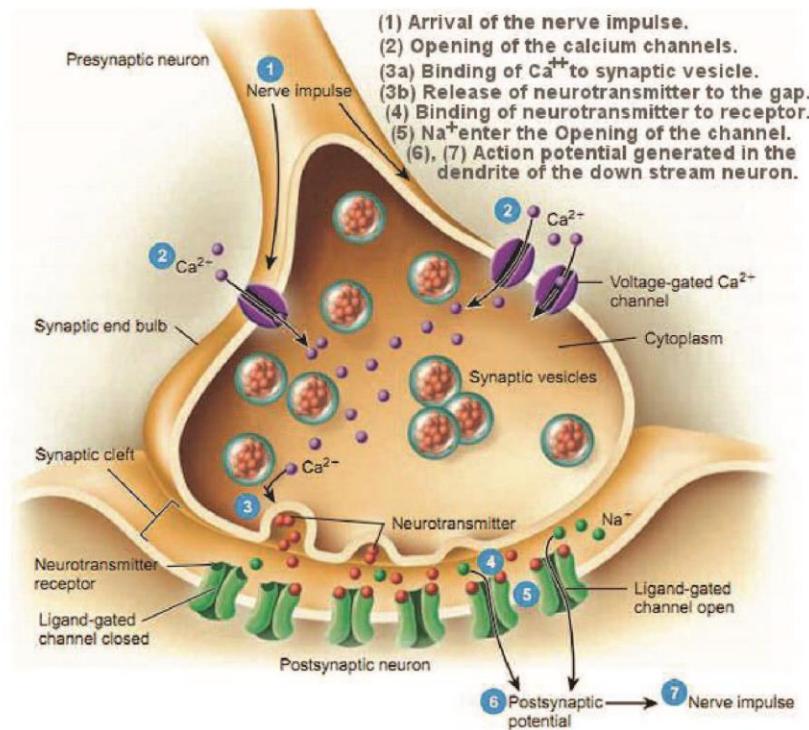


ACIDO VALPROICO

- Farmaco usato per l'epilessia
- Efficace sull'episodio maniacale
- Richiede controlli ematici (funzionalità epatica)

- Epatite
- Aumento ponderale
- Perdita capelli
- Tremori
- Pericolosità in gravidanza

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.

Effetti indesiderati comuni: mal di testa, nausea, insomnia, 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.



ANTIPSICOTICI - Indicazioni terapeutiche

Schizofrenia

Disturbo schizoaffettivo

Disturbo bipolare

Psicosi

Demenza

Disturbo ossessivo compulsivo

ANTIPSICOTICI

Alla base della schizofrenia ci sarebbe un'alterazione
della trasmissione dopaminergica



Arvid Carlsson
Premio Nobel 2000

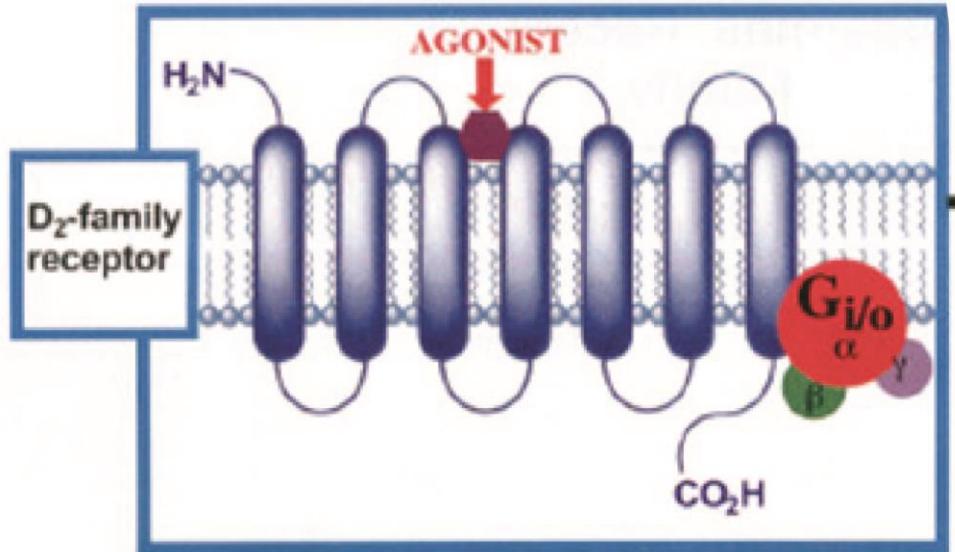
SINTOMI POSITIVI

- Allucinazioni
- Delusioni
- Incoerenza nel modo di parlare
- Comportamenti bizzarri
- Deliri
- Incoerenza di affetti

SINTOMI NEGATIVI

- Notevole povertà di linguaggio e del suo contenuto
- Appiattimento affettivo
- Incapacità di provare piacere
- Asocialità
- Mancanza di volontà, apatia
- Riduzione dell'attenzione

ANTIPSICOTICI - Meccanismo d'azione



Sono stati identificati cinque diversi recettori della dopamina:
D1, D2, D3, D4, D5

Tutti i neurolettici bloccano i recettori dopaminergici
e la maggior parte anche altri recettori (serotonina e istamina)

ANTIPSICOTICI - Classificazione

TIPICI

Cloropromazina
Aloperidolo
Clopentixolo

ATIPICI

Sulpiride
Risperidone
Clozapina
Olanzapina
Quetiapina
Aripiprazolo

La distinzione fra **Tipici** e **Atipici** si basa su:

- profilo recettoriale
- incidenza degli effetti collaterali
- efficacia contro i sintomi negativi

ANTIPSICOTICI - Effetti collaterali

NEUROLOGICI

- Riduzione della soglia convulsiva

- Disturbi motori:

distonie acute
(reversibili)

Movimenti involontari
Tremori
Rigidità

discinesia tardiva
(irreversibili)

Movimenti involontari
del viso e degli arti
che compaiono dopo
mesi o anni di trattamento



NON NEUROLOGICI

- Ipotensione posturale

- Secchezza delle fauci

- Iperprolattinemia

- Incremento ponderale

- Aumento appetito

- Alterazioni ECG

- Alterazioni emocromo

ANTIPSICOTICI - Depot

- Indicati in quei pazienti che non seguono il regime terapeutico per via orale
- Consistono in una iniezione intramuscolare ogni 14-28 giorni

Aloperidolo (Haldol depot)

Zuclopentixolo (Clopixol)

Olanzapina (Zypadhera)

Aripiprazolo (Abilify Maintena)

Paliperidone (Xeplion)

VANTAGGI

- Migliore aderenza alla terapia
- Minori fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche
- Riduzione del tempo di raggiungimento della dose terapeutica

ANTIPSICOTICI - Depot

- Indicati in quei pazienti che non seguono il regime terapeutico per via orale
- Consistono in una iniezione intramuscolare ogni 14-28 giorni

Aloperidolo (Haldol depot)

Zuclopentixolo (Clopixol)

Olanzapina (Zypadhera)

Aripiprazolo (Abilify Maintena)

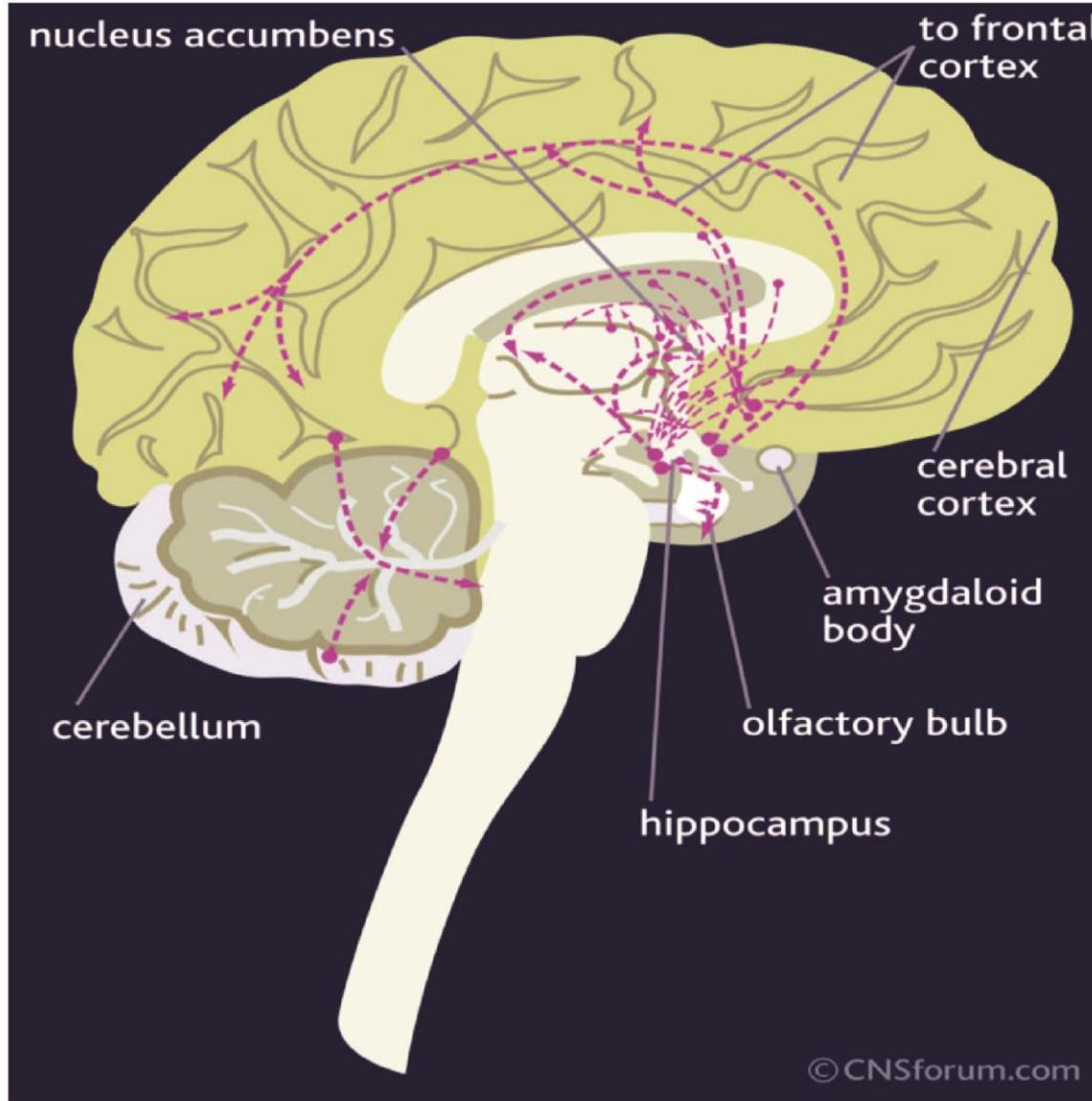
Paliperidone (Xeplion)

VANTAGGI

- Migliore aderenza alla terapia
- Minori fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche
- Riduzione del tempo di raggiungimento della dose terapeutica

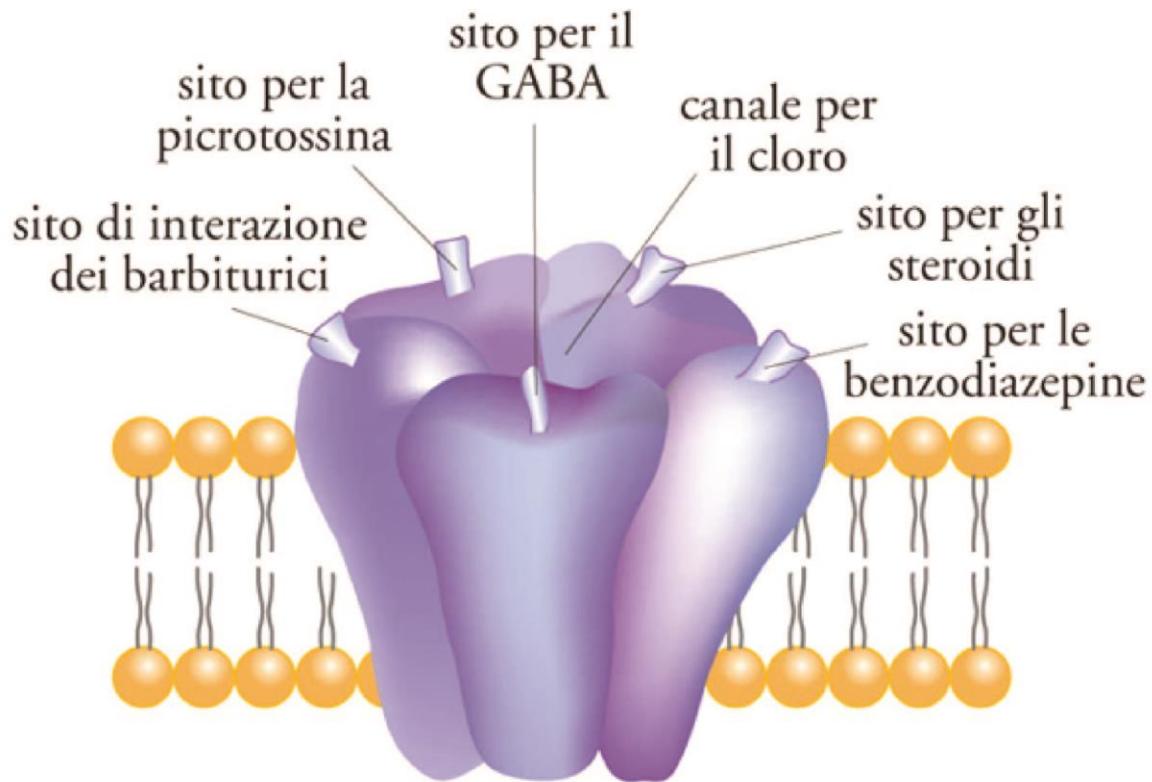
IL SISTEMA GABAergico

È il principale sistema inibitorio nella regolazione delle attività del SNC



IL RECETTORE GABA A

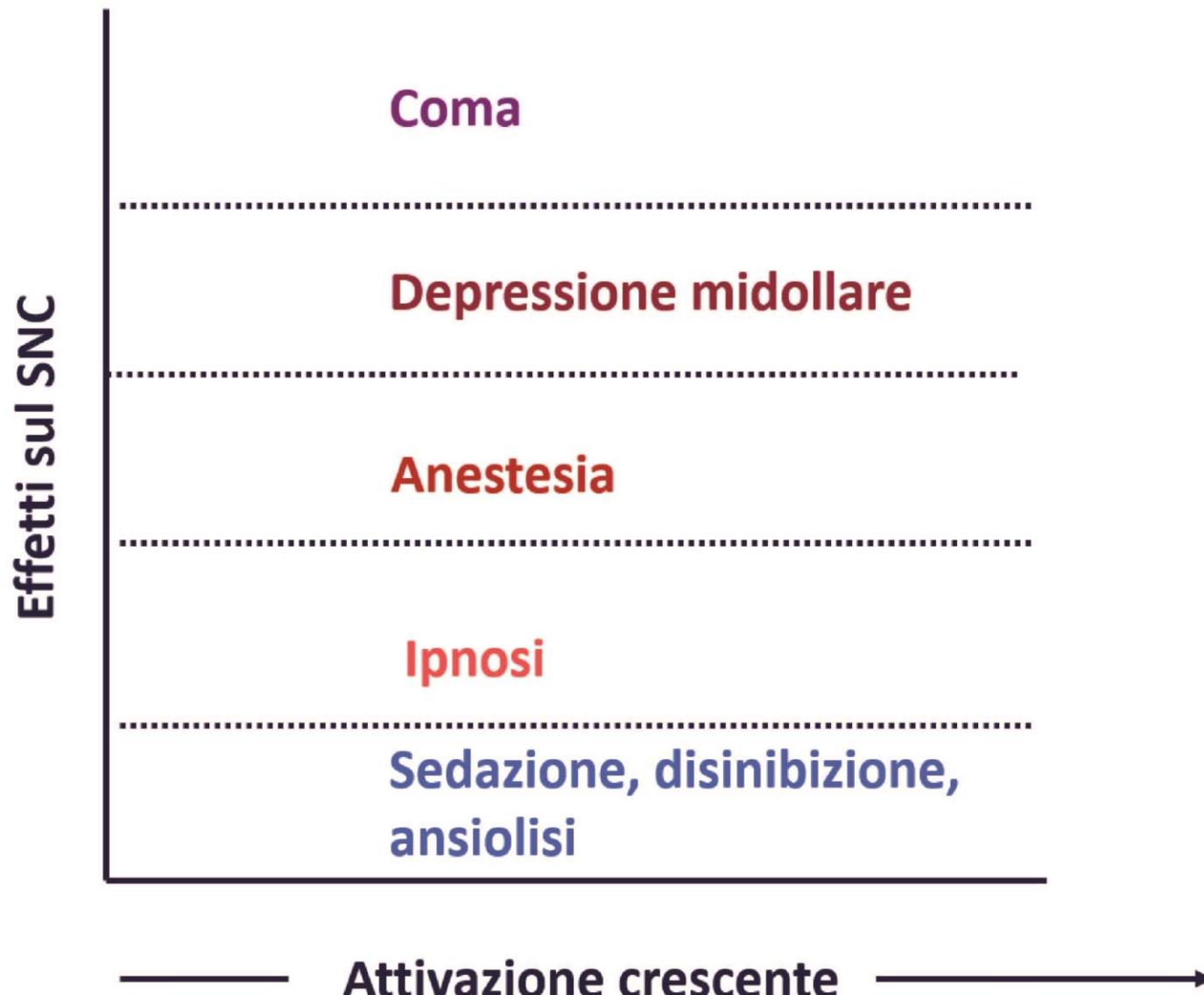
Il **GABA_A** è un recettore canale permeabile allo ione Cl.
Le benzodiazepine si legano al recettore **GABA_A**



BENZODIAZEPINE - Indicazioni terapeutiche

- Terapia dei disturbi d'ansia
- Terapia dell'insonnia
- Terapia dello stato di male epilettico
- Premedicazione in anestesia
- Sedazione (esecuzione di manovre terapeutiche e/o diagnostiche)
- Induzione e mantenimento dell'anestesia bilanciata (midazolam)
- Controllo dell'astinenza da alcool
- Rilasciamento della muscolatura nella spasticità di origine centrale

EFFETTI DELL'ATTIVAZIONE DEL SISTEMA GABAergico



CLASSIFICAZIONE DELLE BDZ IN BASE ALLA LORO EMIVITA

- **BDZ a lunga durata d'azione :** emivita > 48 h
- **BDZ a durata d'azione intermedia :** emivita 24-48h
- **BDZ a breve durata d'azione :** emivita <24 h
- **BDZ a durata d'azione brevissima :** emivita 1-7 h

1-7 h	<24 h	24-48h	> 48 h
Triazolam	lorazepam	flunitrazepam	diazepam
Midazolam	oxazepam	nitrazepam	prazepam
Brotizolam	alprazolam	bromazepam	clordiazeposido
	temazepam	estazolam	flurazepam
	lormazepam		desmetildiazepam

EFFETTI INDESIDERATI DELLE BDZ

- ridotta performance di tipo cognitivo e psicomotorio (aumento del tempo di reazione, incoordinazione dei movimenti)
- **aumentata ostilità ed irritabilità,**
- incubi, paradossale **accentuazione dello stato ansioso,**
- **stato confusionale** negli anziani,
- **sedazione residua diurna** (hangover),
- **amnesia anterograda,**

- nausea, cefalea, vertigini,
- ridotta performance sessuale,

Quando utilizzate per il trattamento dell'ansia, le BZD sono efficaci per un tempo limitato. L'indicazione al loro impiego prevede quindi la comprensione delle cause dello stato ansioso;

Se l'ansia è una manifestazione associata ad un disturbo del tono affettivo ed è necessario provvedere alla somministrazione di antidepressivi, le BZD vengono utilizzate in associazione nelle fasi iniziali del trattamento data la lentezza nell'insorgenza dell'effetto terapeutico degli antidepressivi.

TOLLERANZA E DIPENDENZA

L'uso *prolungato (cronico)* di BDZ comporta la comparsa di **tolleranza**, che necessita il frequente aumento del dosaggio.

Le BZD a breve tempo di eliminazione come ad esempio triazolam e lorazepam inducono più facilmente **dipendenza**.

SINDROME DA ASTINENZA

- **segni neurologici:** convulsioni, incoordinazione motoria, atassia, disturbi dell'equilibrio.
- **disturbi psichici:** recrudescenza di ansia e insonnia, sentimenti di spersonalizzazione o di irrealità, allucinazioni, confusione.
- **distorsioni sensorie:** iperosmia, sensazione di gusto metallico, reazione accresciuta all'udito, iperestesia cutanea, parestesia, fotofobia.
- **segni muscolari:** mialgia, crampi, fascicolazioni, tremori.
- **segni digestivi:** anoressia, nausea, vomito, dolori addominali
- **dolori diffusi:** cefalee.

FARMACI IPNOINDUCENTI NON BENZODIAZEPINICI



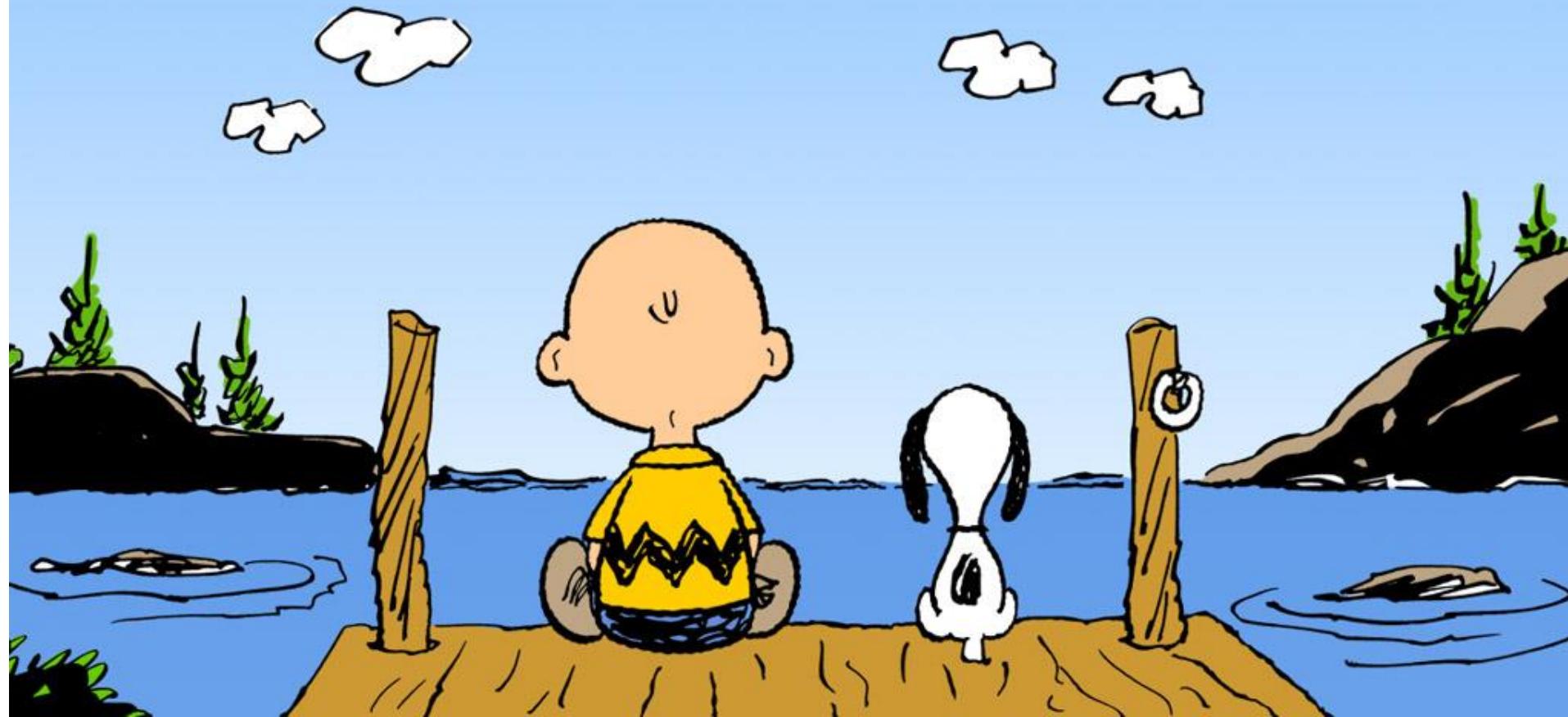
ZALEPLON
Pirazolopirimidina

Potente effetto ipnotico
Ridotti effetti collaterali



ZOLPIDEM
Imidazopiridina

GRAZIE !!!







Terapie farmacologiche
Ruolo del laboratorio: monitoraggio dei farmaci
Dott.ssa Maria Lucia Carati

Dr.ssa M.L. Carati

Valori di Laboratorio

Valori di Riferimento:

- Insieme di valori delimitati da un limite inferiore e superiore provenienti da un campione omogeneo di persone sane
- Coprono il 95% dei valori riscontrati nelle persone sane



Giulia e Matteo

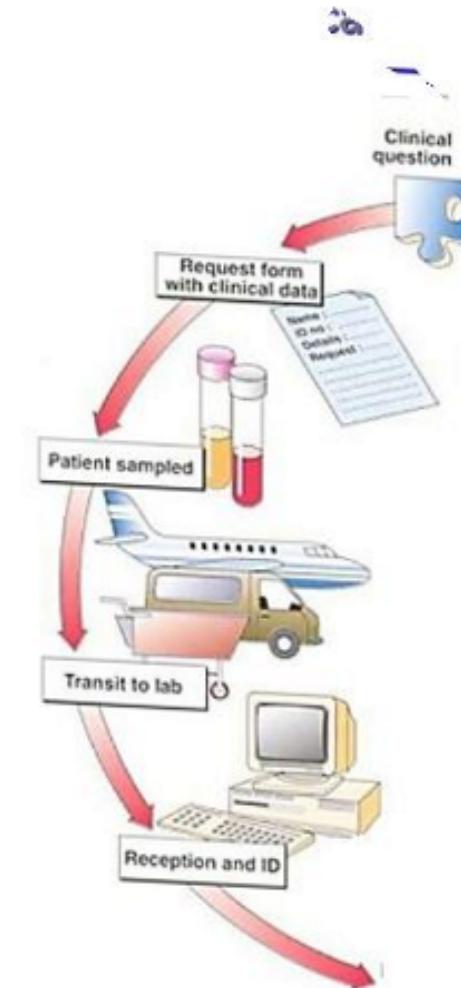
Variabilità

- Preanalitica
- Analitica
- Postanalitica

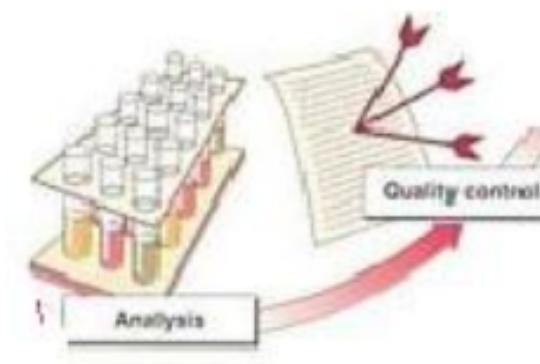
Variabilità Fase Preanalitica

Tutte le attività che precedono l'analisi
(richiesta di esami, identificazione paziente, modalità
di prelievo, trasporto dei campioni...)

(70% degli errori di laboratorio)



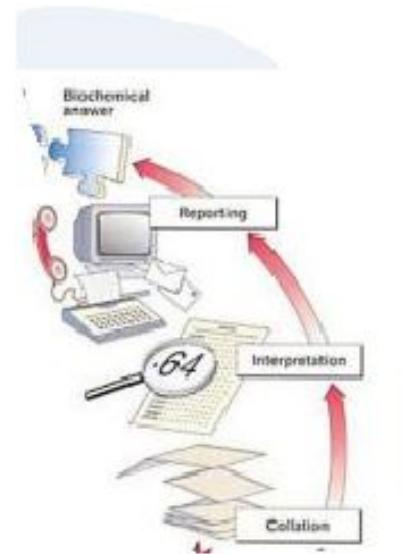
Variabilità Fase Analitica



- Di pertinenza del laboratorio
- Strettamente tecnica

Variabilità Postanalitica

- Fase importante, è il “prodotto finale” del laboratorio
- Comunicazione, tempestività, interazione con Medici Curanti
- Interpretazione corretta dei valori!!!



Variabilità biologica

- Variazione di un analita attorno al proprio punto omeostatico legata a diversi fattori biologici
 - ✓ Ritmi circadiani
 - ✓ Variazioni stagionali
 - ✓ Dieta
 - ✓ Postura
 - ✓ Età
 - ✓ Sesso
 - ✓ Gravidanza
 - ✓ Massa corporea
 - ✓ Ciclo mestruale

Variabilità biologica

Interindividuale



Variabilità biologica

Intraindividuale:

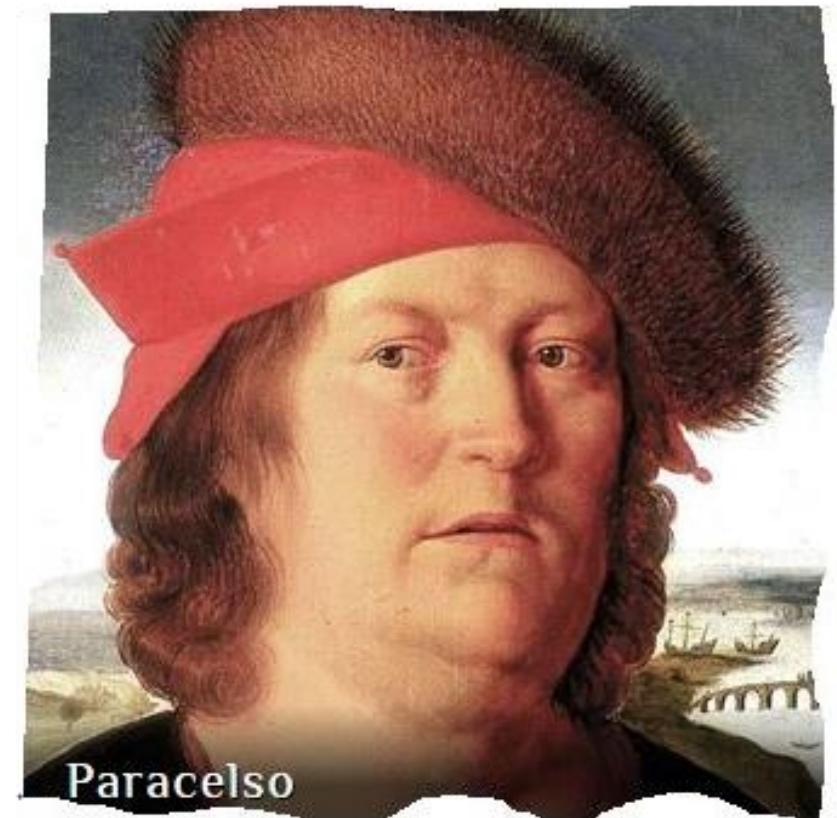
probabilità statistica che lo stesso test ripetuto sulla stessa persona cada almeno una volta al di fuori degli intervalli di riferimento (età, attività fisica ecc)



Farmacologia

*Tutte le sostanze sono veleni,
non ve n'è nessuna che non lo sia.*

*E' la dose giusta che differenzia
un veleno da un rimedio*



Paracelso



Farmacologia

- Farmacodinamica
- Farmacocinetica

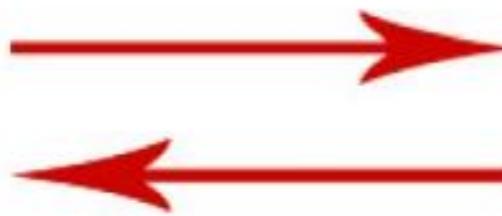


Giulia e Matteo

Farmacologia



FARMACODINAMICA



FARMACOCINETICA



Giulia e Matteo

Farmacodinamica

La **farmacodinamica** è lo studio degli effetti biochimici e fisiologici che i farmaci hanno sull'organismo, ed il loro meccanismo d'azione.

Il farmaco può influire sull'organismo in due modi:

- può modificare le condizioni all'interno dell'organismo, **oppure**
- può interagire con parti specifiche dell'organismo a livello cellulare o subcellulare.



Giulia e Matteo

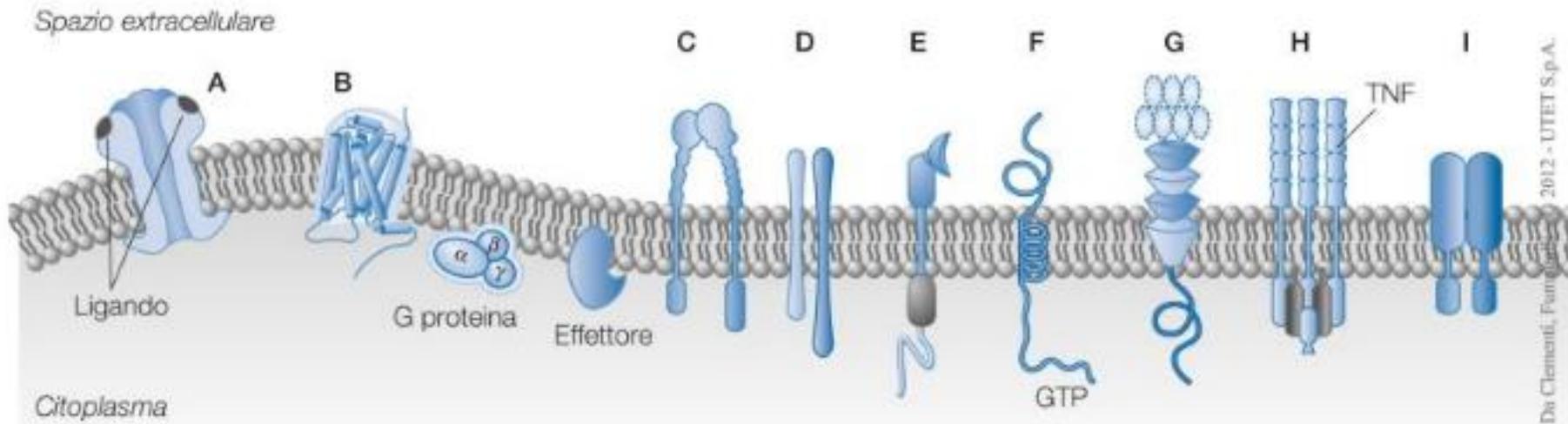
Recettore





Recettori e modulazione delle risposte recettoriali

← Cattura retta



Farmacodinamica Farmacocinetica

TDM (Therapeutic Drug Monitoring)

Cosa dosare

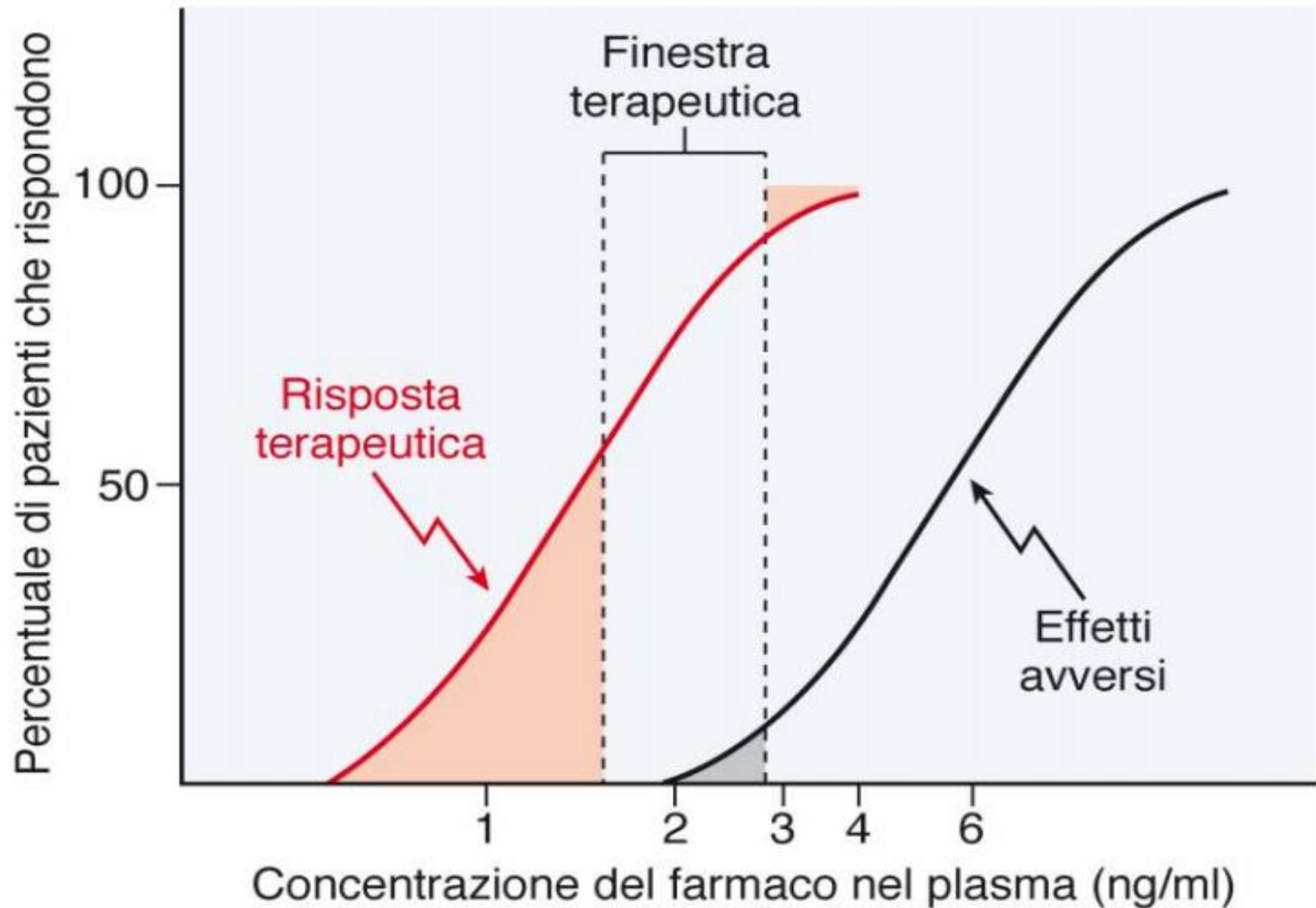
- ✓ farmaci con indice terapeutico stretto

Quantità da dosare

- ✓ microgrammi mcg (1 milionesimo di grammo)
- ✓ nanogrammi (1 miliardesimo di grammo)

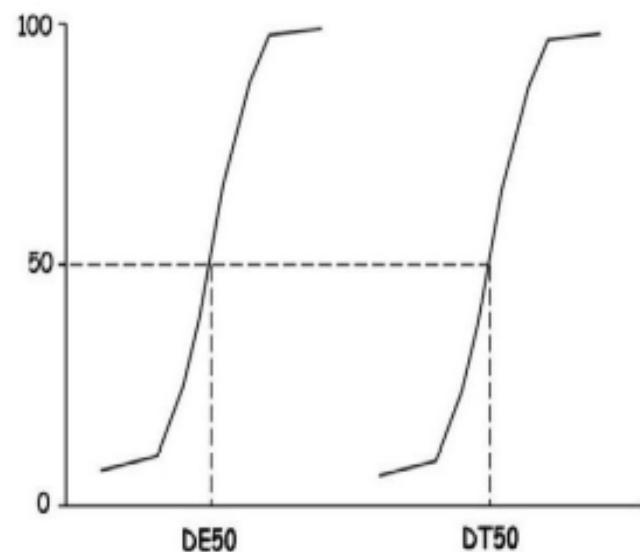
TDM (Monitoraggio)

Farmaci con indice terapeutico stretto, che hanno un comportamento farmacocinetico variabile e per i quali efficacia e tossicità sono difficili da verificare soprattutto durante le fasi iniziali di terapia

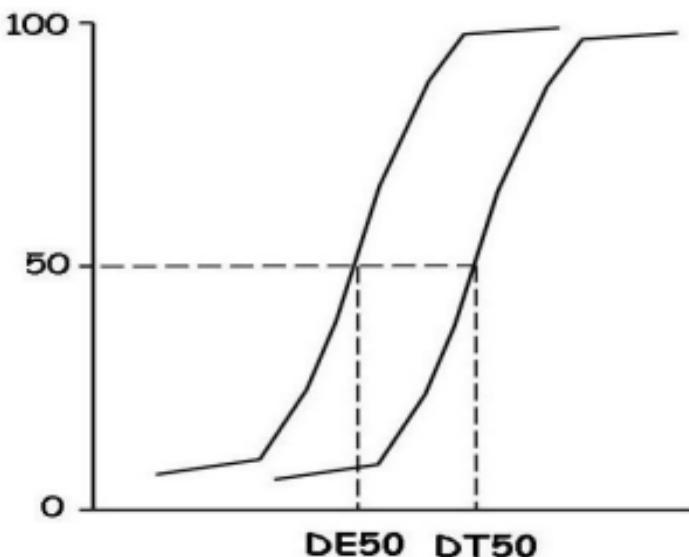


Farmacologia

Indice terapeutico: rapporto tra efficacia e tossicità



Alto



Basso

TDM

Categorie di farmaci:

- Antibiotici particolari
- Immunosoppressori
- Antiepilettici

TDM

Scopi:

- Personalizzare la dose per il singolo paziente
- Verificare l'adesione alla terapia
- Prevenire sovradosaggi ed effetti tossici



TDM

Attenzione a

- Condizioni preanalitiche (tempo del prelievo, manipolazione del campione...)
- Condizioni del paziente (età, peso, concomitanza di malattie, stato di nutrizione...)

Farmaci Neurolettici

- Antiepilettici
- Antipsicotici



Farmaci Antiepilettici

FARMACI ANTIEPILETTICI

FARMACI DI PRIMA LINEA

- *Acido valproico* ←
- *Carbamazepina* ←
- *Clonazepam*
- *Clorazepato*
- *Diazepam*
- *Etosuccimide* ←
- *Fenitoina* ←
- *Fenobarbital* ←
- *Lorazepam*
- *Oxcarbazepina*
- *Primidone* ←

FARMACI AGGIUNTIVI

- *Felbamato*
- *Gabapentin*
- *Lamotrigina* ←
- *Levetiracetam*
- *Tiagabina*
- *Topiramato*
- *Zonisamide*

Antipsicotici Tipici

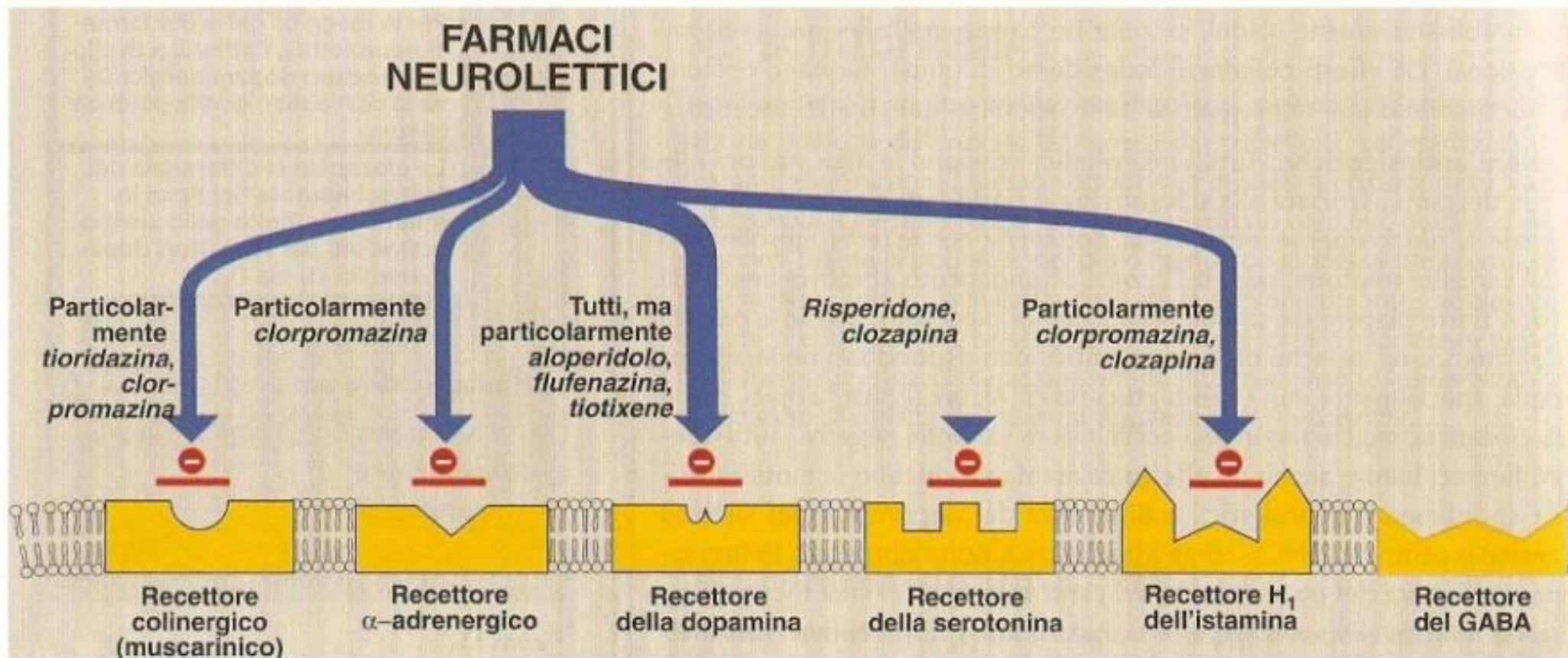
<i>Principio Attivo</i>	<i>Nome Commerciale</i>
Clotiapina	Entumin
Promazina	Talofen
Levosulpiride	Levopraid
Clorpromazina	Largactil
Aloperidolo	Serenase

Antipsicotici Atipici

<i>Principio Attivo</i>	<i>Nome Commerciale</i>
Olanzapina	Zyprexa
Clozapina	Leponex
Quietapina	Seroquel
Risperidone	Risperdal
Aripiprazolo	Abilify



Classi di recettori a cui si legano i farmaci neurolettici



Terapie con Farmaci Neurolettici

- Controllo funzionalità epatica
- Controllo funzionalità renale
- Controllo metabolismo glico-lipidico
- Controllo endocrinologico

Suggerimenti

Al primo trattamento controllo periodico (6-12 settimane, trimestrale, annuale) di:

- Glicemia
- Colesterolo TGL HDL
- Emoglobina Glicata
- Prolattina

Take home messages

- Valutazione clinica
- Condizioni preanalitiche
- Controllo metabolico (funzionalità epatica, renale, ematopoietica, funzionalità tiroidea)
- TDM per farmaci specifici
- Prolattina per farmaci specifici



Giulia e Matteo

ASSOCIAZIONE DI PROMOZIONE SOCIALE
"GIULIA E MATTEO"

Grazie per l'attenzione!