



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

Testo tratto dall'intervento della

Dott. Mara Cigala Fulgosi

Medico chirurgo specialista in psichiatria

Sommario

Cenni Storici	1
Le malattie psichiatriche	1
Le "cure"	2
L'epoca dei farmaci	3
Gli psicofarmaci	4
Psicofarmaci ANTIDEPRESSIVI	4
Psicofarmaci STABILIZZATORI DELL'UMORE	8
Antipsicotici o neurolettici	10
TAVOLA RIASSUNTIVA.....	16

Cenni Storici

Le malattie psichiatriche

A partire dal diciannovesimo secolo le malattie cominciano ad essere classificate basandosi sulle cause delle patologie, mentre per la patologia mentale continuava a rimanere oscura perché non si riuscivano ad individuare le cause all'origine di queste patologie e quindi veniva utilizzato una classificazione descrittiva basata sui sintomi.

Occorre tenere presente che all'epoca quando si parlava di patologia psichiatrica si parlava di "follia" che in una famosa descrizione è descritta come *"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"*.

Poi si comincia ad avere un approccio descrittivo individuando moltissimi tipi differenti di follia; vedere figura 1

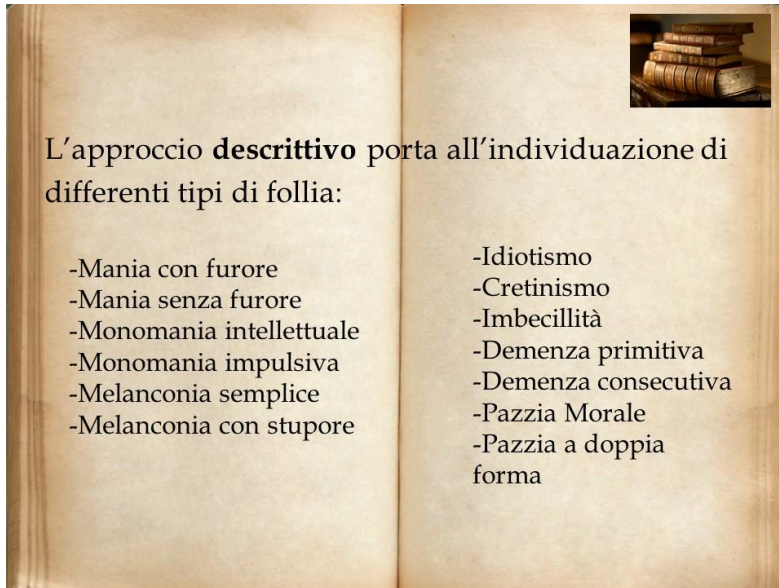


Figura 1

Fu solo nei primi anni del '900 con l'opera di E. Kraepelin, psichiatra tedesco, che venne rivista tutta la classificazione delle malattie psichiatriche, non solo sulla base dell'osservazione clinica, ma soprattutto dell'evoluzione della malattia nel tempo.

Quindi fu fatta una prima classificazione in due grossi gruppi:

1. Psicosi maniaco depressiva (malattie in cui i sintomi con l'andar del tempo sparivano)
2. Dementia Praecox (malattie ad evoluzione nefasta senza miglioramenti tangibili)

Le "cure"

Nell'antichità la malattia, soprattutto mentale, veniva spesso ricondotta all'intervento di forze soprannaturali e divine; per questo veniva "curata" attraverso riti mistico-religiosi; spesso veniva, però, considerata come un "collegamento privilegiato" con le forze divine (ad esempio le baccanti, Cassandra ecc...).

Invece nel medioevo questo legame col divino assume una valenza negativa e le persone che manifestavano comportamenti "bizzarri" venivano considerate possedute e la "cura" era affidata 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" divennero tutti coloro che venivano ritenuti una minaccia per la società, da allontanare e rimuovere da essa il più velocemente possibile.

In questi anni sorsero moltissime case di internamento, volte a rinchiudere una varietà di persone rifiutate dalla società: persone con malattie psichiatriche, vagabondi, criminali, dissidenti politici, persone nullafacenti... tutte rinchiusi in un'unica struttura.

Fu solo a partire dalla nascita del pensiero illuminista che la concezione di malattia mentale iniziò a mutare e si iniziò a pensare al concetto di "cura" cosicché le case di internamento cominciarono ad evolvere in case di cura. Siamo comunque ancora lontani 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, intimidazione, terapia insulinica, contenzione, bagni, ecc...).



Tanto interessanti appaiono le pagine di Kraepelin sull'osservazione clinica e la diagnosi delle patologie mentali, mentre deludenti appaiono le terapie: la totale mancanza all'epoca di sussidi farmacologici lo portavano infatti a ricorrere a ciò che aveva a disposizione; alcol, caffè, tè, morfina...

L'epoca dei farmaci

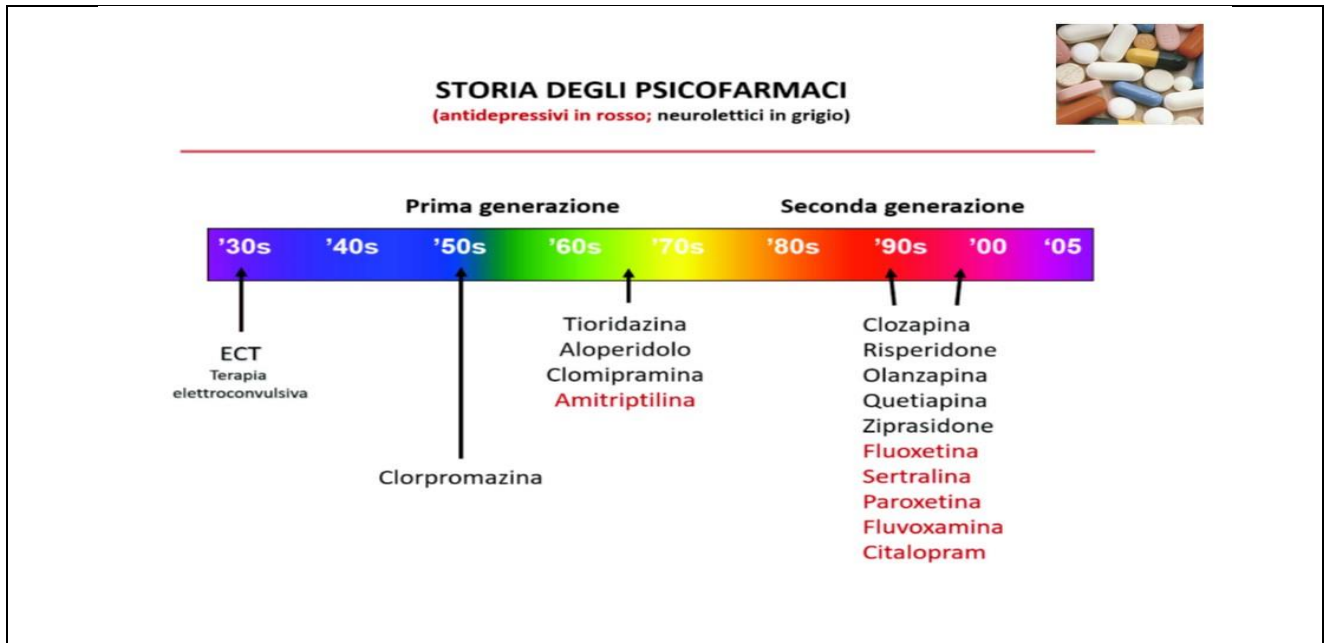


Figura 2

Anni '30

Nel 1938 Ugo Cerletti psichiatra e neurologo italiano ideò l'elettroshock, come terapia in grado di indurre una "riorganizzazione" dell'encefalo: in alcuni casi effettivamente portava ad un miglioramento della sintomatologia.

Ancor peggio fu l'introduzione (1936), da parte di Antonio Caetano de AbreuFreire, della lobotomia prefrontale tramite la quale veniva rimosso una piccola parte del lobo frontale che era ritenuto la sede degli impulsi e di tutto quello che era fuori dal controllo della persona.

Anni '50

Negli anni '50, per la prima volta, si cominciò a pensare che alcuni farmaci che avevano proprietà sedative, in particolare gli antistaminici come la prometazina (Fargan), potevano essere utilmente impiegati in psichiatria.

Dalla prometazina si ricavò una nuova molecola, la clorpromazina (Largactil) che fu il primo farmaco utilizzato diffusamente in psichiatria. Nel ventennio successivo all'introduzione del Largactil il numero dei pazienti ricoverati ebbe un crollo significativo.

Anni '60/'70

Nel 1958, quasi casualmente, un medico belga, divenuto poi miliardario, scopre l'aloiperidolo (Serenase) che è il miglior farmaco antipsicotico, mai trovato.



Negli stessi anni (1957) uno psichiatra svizzero scopre che una molecola simile alla clorpromazina -cui abbiamo già accennato- l'imipramina, invece di un effetto sedativo, ha un ottimo effetto antidepressivo.

Gli psicofarmaci

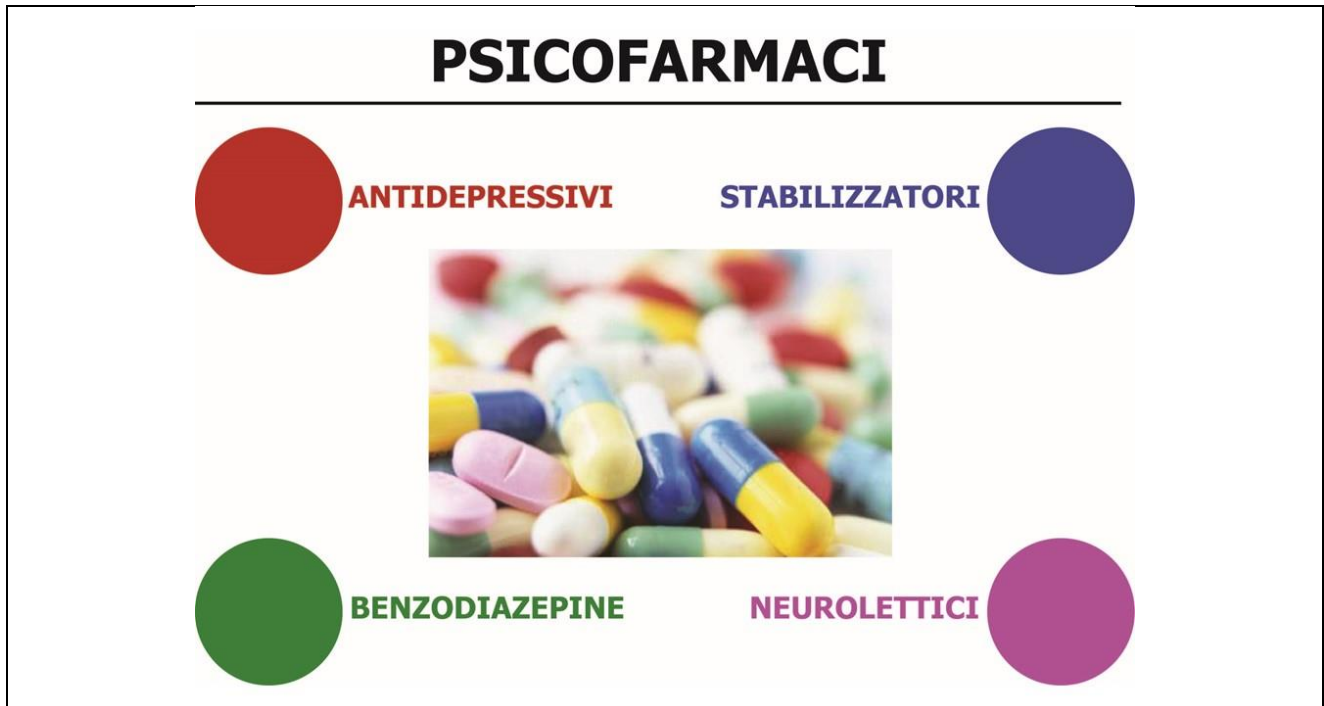


Figura 3

Gli psicofarmaci si suddividono in quattro grandi categorie:

- antidepressivi
- stabilizzatori dell'umore
- benzodiazepine
- neurolettici

Psicofarmaci ANTIDEPRESSIVI

Nel 1965 si comincia a far strada l'ipotesi che la depressione possa essere correlata ad un deficit funzionale di monoamine (noradrenalina e serotonina); si tratta di due sostanze che permettono la comunicazione dei neuroni tra di loro, la loro mancanza rende difficoltosa la comunicazione tra neuroni che, in condizioni normali, dovrebbero essere connessi tra loro.

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).

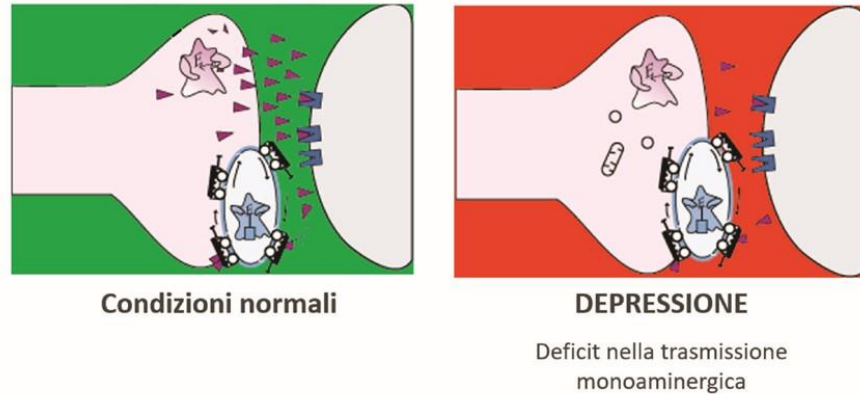


Figura 4

Come evidenziato in figura 5 il deficit di ciascuna sostanza (con l'aggiunta della dopamina) ha impatto su una propria serie di sintomi.

SINTOMI CONTROLLATI DAI SISTEMI MONOAMINERGICI

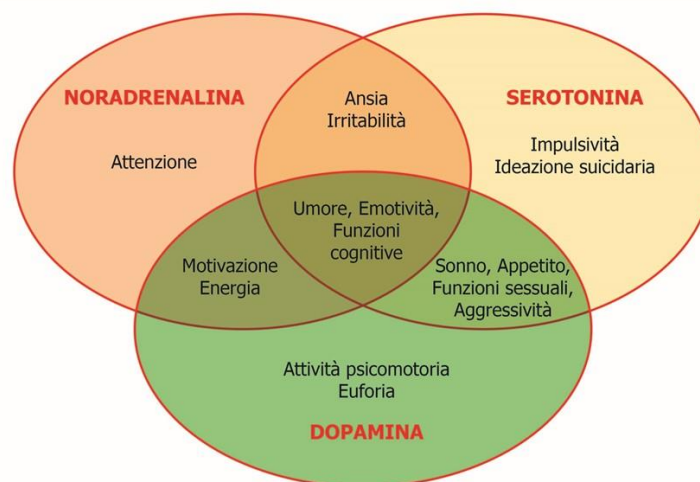


Figura 5

I farmaci antidepressivi si suddividono in grandi categorie sulla base del tipo di sostanza su cui prevalentemente intervengono; alcuni intervengono sulla noradrenalina, altri sulla serotonina, altri ancora su più di una sostanza. È questo il motivo che nella cura della depressione si parte da un farmaco che,



presumibilmente, avrà effetto sui sintomi evidenziati nel paziente, nel seguito se verificano gli effetti ed eventualmente si passa ad un altro farmaco.

Storicamente i primi farmaci antidepressivi utilizzati sono gli antidepressivi triciclici (TCA), che sono:

- Clomipramina
- Amitriptilina
- Imipramina
- Nortriptilina

Questi farmaci agiscono, in parte, sulla noradrenalina, ma soprattutto sulla serotonina ed hanno pochissimo effetto sulla dopamina; purtroppo questo gruppo di principi attivi ha delle controindicazioni importanti: non possono assolutamente essere utilizzati nei pazienti affetti da cardiopatie, da ipertrofia prostatica e glaucoma.

Si tratta di farmaci molto efficaci, ma presentano svariati effetti collaterali riportati in figura 6.

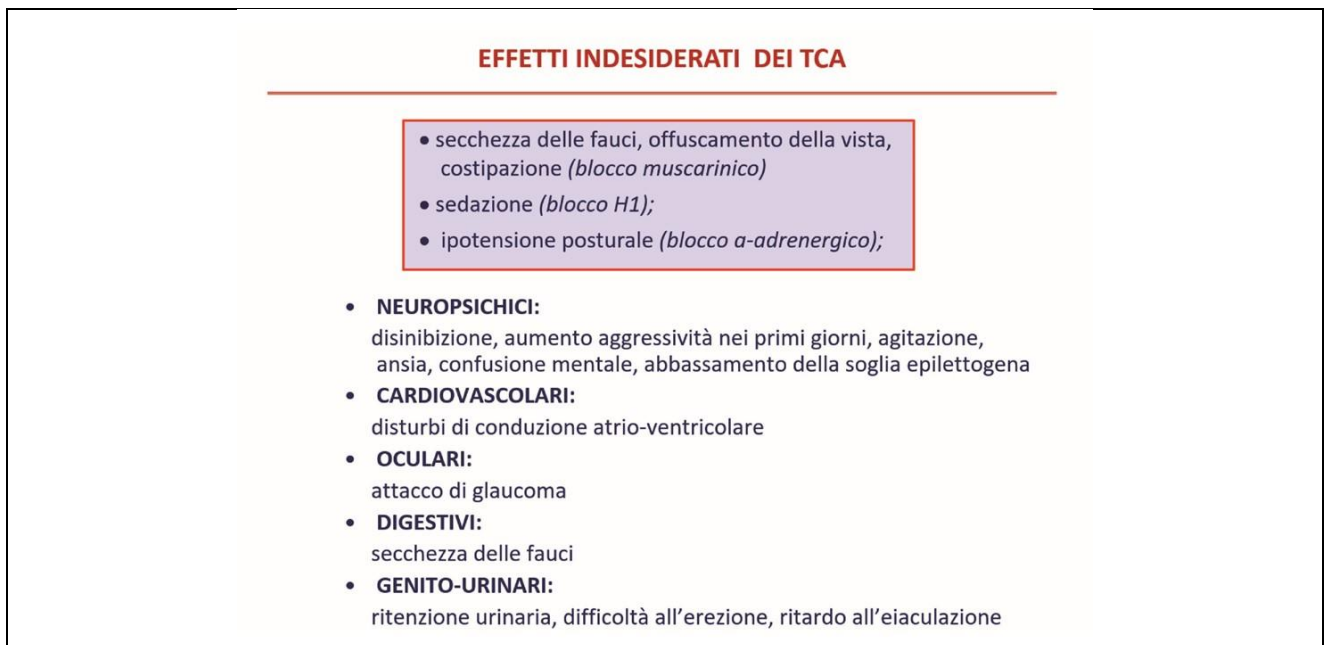


Figura 6

Farmaci di nuova generazione (SSRI): si tratta di farmaci che agiscono principalmente sulla serotonina:

- Fluoxetina
- Citalopram
- Paroxetina
- Fluvoxamina
- Sertralina

Si tratta di farmaci con limitati effetti collaterali, dall'effetto rapido, ben tollerati dai pazienti.



I vantaggi dei farmaci del gruppo SSRI si concretizzano in:

- Bassa tossicità acuta (basso rischio di intossicazione)
- Nessuna reazione con i componenti della dieta
- Mancanza di effetti collaterali anticolinergici e cardiovascolari

Invece, per quanto riguarda l'aumento del peso corporeo, l'effetto varia da farmaco a farmaco.

Un altro gruppo di farmaci di nuova generazione è costituito dagli SNRI che hanno effetto soprattutto sulla noradrenalina e, parzialmente, sulla serotonina:

- Duloxetina (Cymbalta, Xeristar)
- Venlafaxina (Efexor, Zarelis)

Gli effetti indesiderati sono in parte simili a quelli degli SSRI, con l'aggiunta dei disturbi strettamente correlati alla noradrenalina: tachicardia, variazione della pressione arteriosa, aumento di peso e dell'appetito.

Questi farmaci presentano una differente attività a seconda del dosaggio: con bassi dosaggi l'azione è prevalentemente sulla serotonina, mentre a dosaggi più elevati agiscono anche sulla noradrenalina.

Le fasi del trattamento sono evidenziate in figura 7.



Figura 7

Gli step di figura 7 devono essere assolutamente rispettati; in particolare è importantissimo iniziare salendo lentamente perché altrimenti gli effetti collaterali all'inizio spaventano il paziente che, nel frattempo, non ha ancora avuto alcun beneficio. A questo proposito occorre, oltre che iniziare la terapia gradatamente, anche informare accuratamente il paziente degli effetti collaterali iniziali che si presenteranno senza alcun apparente miglioramento della situazione da un punto di vista psichico; chiarendo che, proseguendo nel



trattamento, gli effetti collaterali tenderanno via via a diminuire, mentre diverranno sempre più evidente gli aspetti positivi della terapia.

Normalmente nel giro di dieci, quindici, giorni inizia la remissione sintomatologica che nel giro di uno/due mesi porta alla graduale scomparsa dei sintomi della malattia.

In particolare, prima di un mese e mezzo, due mesi, NON si deve mai definire il farmaco inefficace.

Nel momento in cui il paziente torna a sentirsi bene la tentazione di sospendere il trattamento è forte; invece, occorre passare alla successiva fase di stabilizzazione (pena il ripresentarsi di tutti i sintomi).

Questa fase normalmente dura dai 4 ai 6 mesi: è una fase in cui, pur stando bene, il farmaco deve essere preso a dosaggio terapeutico pieno.

Segue poi una fase di graduale sospensione fino ad arrivare a zero.

Nell'insieme, nei disturbi di depressione, dall'inizio del trattamento alla fine passano indicativamente almeno nove mesi.

Psicofarmaci STABILIZZATORI DELL'UMORE

Si tratta di farmaci utilizzati nella depressione, nel disturbo bipolare e nei disturbi di personalità.

Il primo importante stabilizzatore dell'umore è il LITIO (figura 8)

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**

Figura 8

È forse il farmaco che funziona meglio in assoluto.

Si noti che si tratta di un farmaco un po' impegnativo: gli effetti si manifestano lentamente e, soprattutto, ha un ristretto indice terapeutico (cioè il limite tra la dose efficace e quella dannosa è piuttosto ristretto).

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.

Figura 9

La figura 9 riassume gli effetti collaterali del litio.

L'effetto negativo sul funzionamento della tiroide dipende dal fatto che il litio essendo un sale come lo iodio "inganna" la tiroide che quindi cerca di produrre gli ormoni utilizzando il litio invece dello iodio... senza alcun risultato; quindi il paziente va in ipotiroidismo. Si tratta di un problema facilmente controllabile tramite l'assunzione di farmaci sostitutivi degli ormoni tiroidei.

L'effetto sui reni non è né pesante né immediato, ma può subentrare dopo trattamenti prolungati.

Il litio è critico nel dosaggio; in particolare se il dosaggio è eccessivo può portare ad una intossicazione che può essere molto grave e pericolosa: è questo il motivo per cui occorre tenere monitorata la quantità di litio nel sangue tramite prelievi trimestrali. D'altro canto dosi troppo basse sono inefficaci: insomma è un farmaco con un ristretto indice terapeutico. Vi è però da considerare che una volta raggiunto il dosaggio ottimale questo si mantiene nel tempo.

Stabilizzatori dell'umore: Antiepilettici

Sono farmaci che hanno un'elevata efficacia sul disturbo bipolare, sulla mania in fase acuta, ma presentano una serie di effetti collaterali evidenziati in figura 10.

STABILIZZANTI DELL'UMORE: ANTIEPILETTICI



CARBAMAZEPINA

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

EFFETTI COLLATERALI

Discrasie ematiche
Alterazioni elettroliti
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

Figura 10

È fondamentale la pericolosità in gravidanza; recentemente è emersa l'indicazione che non si possano prescrivere in pazienti in età fertile, ma, comunque, è tassativo informare la paziente del pericolo di una gravidanza.

Stabilizzatori dell'umore: Lamotrigina (Lamictal)

L'ultimo farmaco introdotto è la Lamotrigina è indicato soprattutto per gli episodi depressivi ed è una valida alternativa al litio per i pazienti che non lo tollerano. E' un farmaco molto ben tollerato che non ha grossi effetti collaterali; l'unico grave e raro effetto collaterale è a livello cutaneo (da rash cutanei a sindrome di Steven Johnson: necrosi e sfaldamento cutaneo): in sostanza nel caso di problemi dermatologici occorre sospendere immediatamente il trattamento.

Antipsicotici o neurolettici

Le indicazioni terapeutiche di questi farmaci sono:

- Schizofrenia
- Disturbo schizoaffettivo
- Disturbo bipolare
- Psicosi
- Demenza
- Disturbo ossessivo compulsivo

Alla base della schizofrenia parrebbe esserci un'alterazione della trasmissione dopaminergica.

La schizofrenia è caratterizzata da due serie di sintomi che si possono raggruppare in sintomi positivi e sintomi negativi come evidenziato in figura 11

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

Figura 11

Sono stati identificati vari tipi di ricettori della dopamina identificati con D1, D2, D3, D4 e D5 ed i farmaci antipsicotici si differenziano tra loro a seconda su quale recettore agiscono: tutti i farmaci neurolettici bloccano i ricettori della dopamina e, parzialmente, della serotonina.

Gli antipsicotici si dividono in due grossi gruppi: antipsicotici tipici (i più vecchi) ed atipici (i più recenti).

Antipsicotici Tipici:

- Clorpromazina
- Aloperidolo (Serenase)
- Clopenthixolo (Clopexol)

Antipsicotici Atipici:

- Sulpiride
- Risperidone
- Clozapina
- Olanzapina
- Quetiapina
- Ariprazolo



Antipsicotici Depot:

- Aloperidolo (Haldol depot)
- Zuclopentixolo (Clopixol)
- Olanzapina (Zypadhera)
- Aripiprazolo (Abilify Maintena)
- Paliperidone (Xeplion)

Gli antipsicotici tipici hanno effetto solo sulla dopamina, mentre gli atipici hanno effetto sia sulla dopamina che sulla Serotonina. Inoltre gli antipsicotici atipici hanno effetti collaterali minori ed un maggior effetto sui sintomi negativi (vedere fig 11).

Gli effetti collaterali degli antipsicotici si possono suddividere in effetti collaterali neurologici e in effetti collaterali non neurologici.

Effetti collaterali neurologici:

- Riduzione della soglia convulsiva (possibili episodi epilettici)
- Problematiche di tipo motorio che si possono dividere in due gruppi: distonie acute (reversibili) e discinesie tardive (irreversibili).

Le distonie acute compaiono in tempi brevi dopo l'assunzione del farmaco e sono assolutamente reversibili: si tratta di movimenti involontari, tremori e rigidità (con effetti simili a quelli della malattia di Parkinson).

Le discinesie tardive (che ormai sono fortunatamente solo un ricordo) sono dovute all'assunzione prolungata dei vecchi psicofarmaci: si tratta di movimenti lenti involontari che non rientrano anche se si sospende il farmaco.

Effetti collaterali non neurologici:

- Ipotensione posturale
- Secchezza delle fauci o scialorrea
- Iperprolattinemia (aumento della prolattina con ingrossamento del seno e piccole perdite di latte, anche negli uomini)
- Incremento ponderale
- Aumento dell'appetito
- Alterazioni dell'ECG
- Alterazioni dell'emocromo. Specificatamente l'Eporex, che per altro è un farmaco efficacissimo, ha un grosso effetto negativo sull'emocromo: abbassamento importante di globuli bianchi. Questo richiede dei controlli rigidi (un emocromo a settimana per i primi otto mesi).

Antipsicotici Depot

Vengono utilizzati soprattutto nei pazienti che non vogliono seguire la terapia con l'assunzione giornaliera del farmaco e consistono in una iniezione intramuscolare ogni 14-28 giorni.

I vantaggi si concretizzano in una migliore aderenza alla terapia, minori fluttuazioni delle concentrazioni del farmaco nel sangue e riduzione del tempo di raggiungimento della dose terapeutica (normalmente anche gli effetti collaterali di questi farmaci sono minori).



Benzodiazepine

È sicuramente la categoria di farmaci più utilizzata nel mondo (e non solo dai “pazienti psichiatrici”): in sostanza si parla del Tavor.

Le benzodiazepine funzionano sul sistema GABAergico che controlla l’attività del sistema nervoso centrale; il farmaco inibisce in sostanza inibisce l’attività del ricettore GABA (similmente ai barbiturici e agli steroidi).

La figura 12 riporta le indicazioni terapeutiche delle Benzodiazepine.

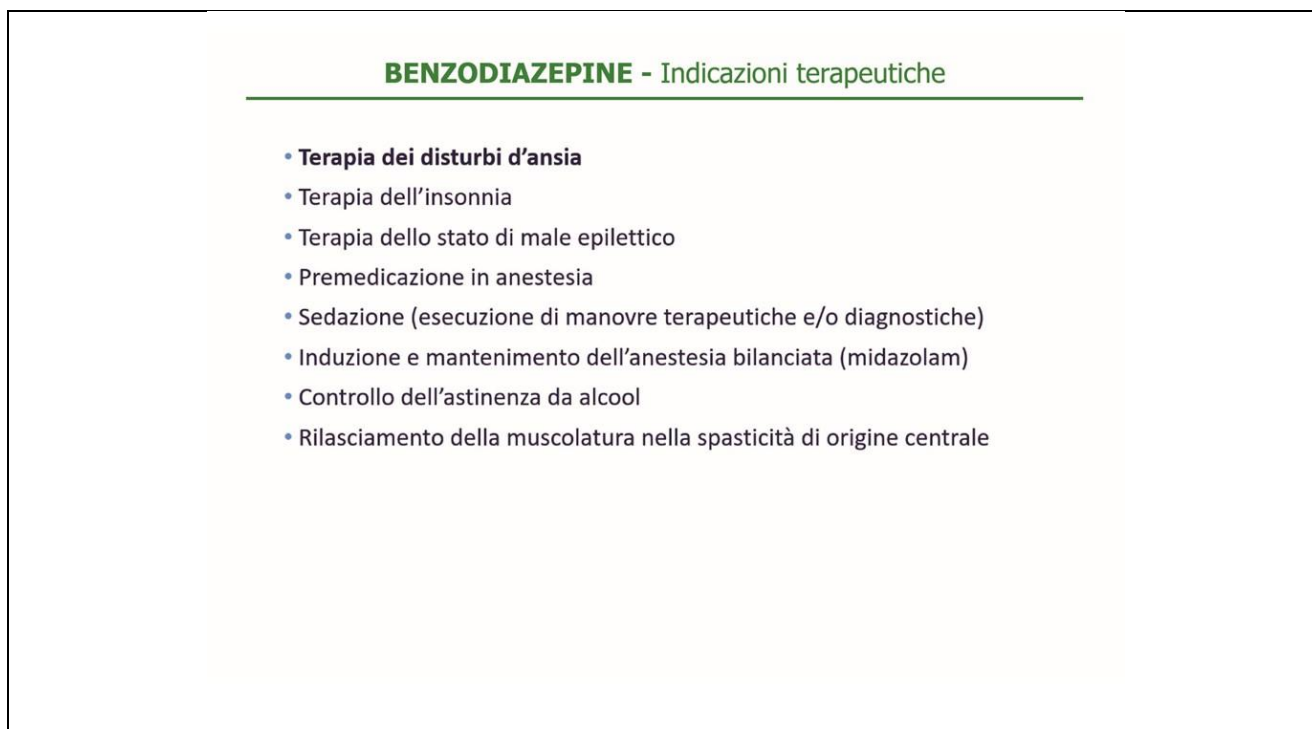


Figura 12

A secondo del tipo di molecola che viene utilizzata e a seconda dei quantitativi si ottengono differenti effetti sul sistema nervoso centrale.

La figura 13 riporta gli effetti all’aumentare dell’efficacia e della quantità della molecola.

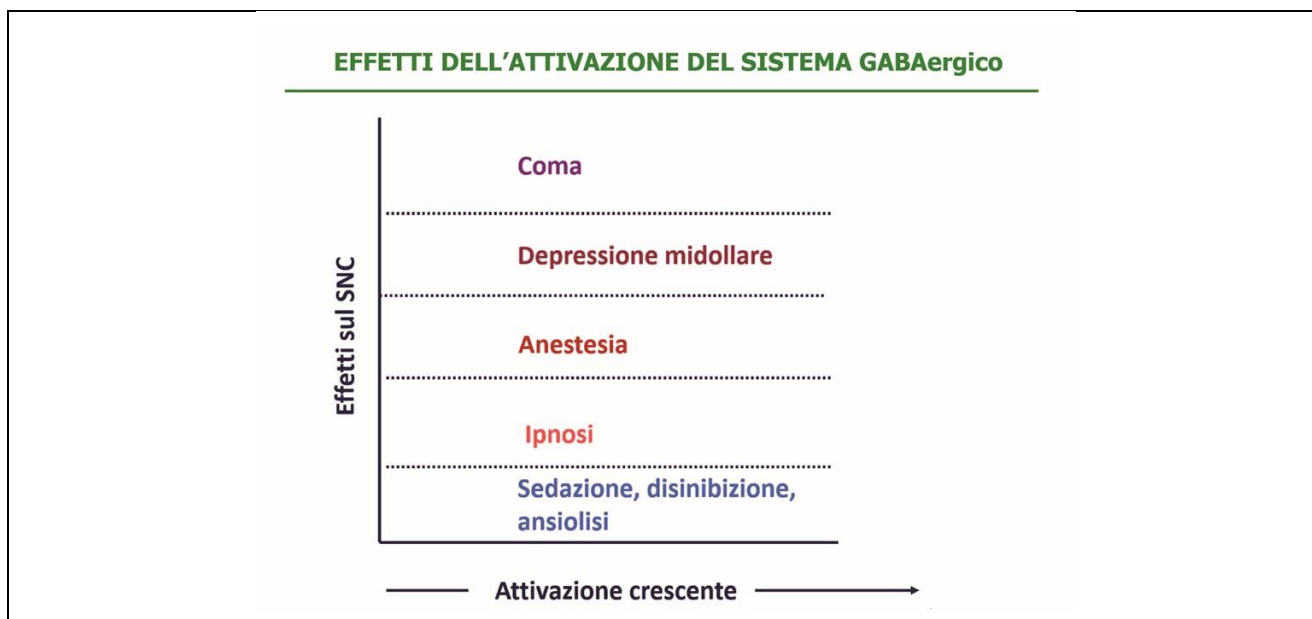


Figura 13

Le molecole con efficacia più bassa danno un effetto ansiolitico, a salire con l'efficacia si entra nell'area dell'addormentamento, dell'anestesia, della depressione midollare e del coma.

Le benzodiazepine si classificano sulla base dell'emivita (tempo di dimezzamento della concentrazione del principio attivo nel sangue)

La figura 14 riporta la suddivisione delle benzodiazepine in funzione del tempo di permanenza nel sangue.

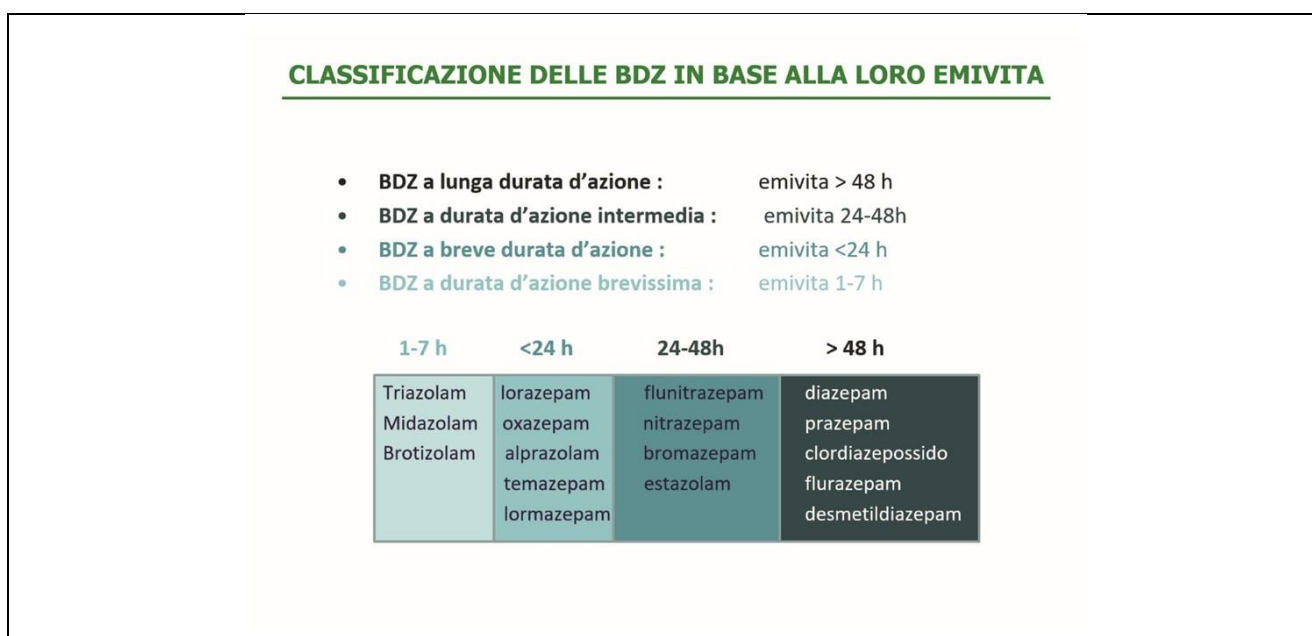


Figura 14

Gli effetti collaterali delle benzodiazepine sono riportati in figura 15.

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.

Figura 15

Le benzodiazepine, quando sono utilizzate per il trattamento dell'ansia e della depressione, devono sempre essere assunte in congiunzione con gli antidepressivi; in modo un po' semplicistico si può dire che le benzodiazepine attenuano i sintomi, ma non curano effettivamente.

Il loro utilizzo può essere prezioso nel tempo in cui gli antidepressivi cominciano a "fare effetto"; detto in soldoni è un po' come la tachipirina per la polmonite che è preziosa per abbassare la febbre, ma non ne cura la causa. Cioè le benzodiazepine devono essere utilizzate nelle fasi iniziali della terapia in associazione con i farmaci antidepressivi.

Purtroppo, l'uso prolungato delle benzodiazepine comporta la comparsa di tolleranza, con necessità di un aumento del dosaggio.

Tutte le benzodiazepine, ma in particolare i farmaci a breve tempo di eliminazione (p.e. triazolam o lorazepam) inducono più facilmente a dipendenza. Cioè, nel momento in cui si sospende l'assunzione delle benzodiazepine, appare una sintomatologia di vera e propria astinenza.

I sintomi da astinenza che possono apparire sono:

- **Sintomi neurologici:** convulsioni, incoordinazione motoria, atassia, disturbi dell'equilibrio
- **Disturbi psichici:** recrudescenza di ansia ed insonnia, sentimenti di spersonalizzazione o di irrealtà, allucinazione, 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 diffusivi:** cefalee



Farmaci ipnoinducenti non benzodiazepinici

- Piroazolopirimidina (*Zaleplon, Sonata*)
- Imidazopiridina (*Zolpiden, Stilnox, Cmbien*)

In particolare i farmaci basati sulla Piroazolopirimidina (*Zaleplon, Sonata*) sono assai efficaci come ipnoinducenti (cioè non sono degli ansiolitici) e presentano ridotti effetti collaterali.

TAVOLA RIASSUNTIVA

