

LE CATEGORIE FARMACOLOGICHE

Gli Antipsicotici

Gli antipsicotici sono dei farmaci il cui effetto clinico è quello di ridurre o annullare i sintomi psicotici caratteristici della schizofrenia. Tra i sintomi psicotici ricordiamo i deliri (idee che sfuggono alla critica e sono incontestabili), le allucinazioni acustiche (sentire delle voci), le allucinazioni visive (vedere delle immagini non presenti nella realtà circostante) e l'eloquio disorganizzato (parlare in modo incoerente e confuso). Date le recenti scoperte in ambito scientifico, distinguiamo due grandi categorie farmacologiche: gli antipsicotici tradizionali, i cosiddetti "neurolettici", e gli antipsicotici di nuova generazione.

• Antipsicotici Tradizionali : "Neurolettici"

I neurolettici sono farmaci che agiscono in varie aree cerebrali riducendo o annullando quelli che vengono definiti i sintomi positivi: deliri, allucinazioni e confusione mentale. Purtroppo, però, non avendo un'azione mirata, interferiscono anche con l'attività di altre aree del cervello dando origine a vari effetti collaterali. Si rammenta, inoltre, che mentre l'efficacia dei neurolettici tradizionali sui sintomi positivi è molto buona, più scarsa è l'azione di controllo sui sintomi negativi (apatia, appiattimento affettivo, ritiro sociale) che possono anche risultare aggravati dal trattamento farmacologico.

Effetti collaterali: distinguiamo, tra le reazioni avverse, quelle di tipo acuto, che insorgono dopo pochi giorni dall'assunzione del farmaco, e che non dipendono dalla dose di quest'ultimo (Tab.1), quelle dovute all'accumulo del farmaco dopo alcune settimane di somministrazione (Tab.2 e Tab.3), ed infine le reazioni avverse che si manifestano dopo un trattamento a lungo termine (Tab.4).

Tra gli effetti collaterali che insorgono dopo pochissimi giorni segnaliamo le distonie (contrazioni involontarie di alcuni muscoli).

Tabella 1

| Distonie acute | |
|--------------------|---|
| sintomi | crisi oculogire, distonie del collo, crisi oro-linguali (movimenti continui della lingua), blefarospasmo (chiusura repentina degli occhi), distonia laringea, distonie degli arti. |
| esordio | entro 3-4 giorni dalla somministrazione. |
| trattamento | farmaci anticolinergici per via intramuscolare, come ad esempio il biperidene che in commercio si trova sotto il nome di AKINETON, e l'orfenadrina cloridrato che in commercio si trova sotto il nome di DISIPAL. |

Tra gli effetti collaterali maggiormente correlati all'accumulo del farmaco ricordiamo : l'acatisia e il parkinsonismo.

Tabella 2

| Parkinsonismo | |
|----------------------|---|
| sintomi | Bradichinesia (movimenti lenti e faticosi), rigidità e tremore |
| esordio | dopo alcune settimane dall'inizio del trattamento o dall'aumento di dosaggio del neurolettico |
| trattamento | riduzione del dosaggio del neurolettico ; associazione con un farmaco anticolinergico (AKINETON e DISIPAL). |

Tabella 3

| Acatisia | |
|--------------------|---|
| sintomi | Irrequietezza, impossibilità a mantenere la posizione seduta, "marcia sul posto". |
| esordio | dopo alcune settimane dall'inizio del trattamento o dall'aumento di dosaggio del neurolettico |
| trattamento | riduzione del dosaggio del neurolettico ; impiego di farmaci beta-bloccanti, che in commercio si trovano sotto il nome di : ATENOL, ATERMIN, INDERAL, RYTMO-BETA, SELES-BETA, SOTALEX, TENOMAX, TENORMIN. o di benzodiazepine ad azione ansiolitica (v. Paragrafo sulle benzodiazepine) |

La discinesia tardiva è uno dei più importanti effetti collaterali che si stabiliscono dopo trattamento a lungo termine.

Tabella 4

| Discinesia tardiva | |
|---------------------------|--|
| sintomi | movimenti coreoatetosici (contrazioni muscolari involontarie) delle dita delle mani e degli arti. |
| esordio | dopo lungo tempo di trattamento, soprattutto alla sospensione o alla riduzione del dosaggio dei neurolettici. |
| trattamento | non esiste un trattamento specifico, i nuovi antipsicotici sembrano determinare in minor misura la discinesia tardiva. |

Ricordiamo, infine, altri possibili effetti collaterali legati all'utilizzo di questo tipo di farmaco : iperprolattinemia (aumento della prolattina), disfunzioni sessuali, aumento di peso, sedazione,

sonnolenza, secchezza delle fauci (secchezza della bocca), stitichezza, offuscamento della vista, ritenzione urinaria e aumento della pressione endoculare.

Sindrome maligna da neurolettici

La sindrome maligna da neurolettici è un evento avverso abbastanza raro, ma molto temibile. Si tratta un episodio acuto che si stabilisce nel giro di poche ore e che si presenta più frequentemente nelle fasi iniziali di un trattamento neurolettico. Clinicamente consiste nella comparsa di tre sintomi fondamentali che intensificandosi possono portare ad uno stato di coma: ipertermia (aumento della temperatura corporea oltre i 39°), segni extrapiramidali (principalmente rigidità muscolare) e rabdomiolisi (distruzione di fibre muscolari, rilevabile tramite esami del sangue). Il paziente può presentarsi molto confuso e scivolare lentamente in uno stato di incoscienza che può condurre alla morte.

Controindicazioni: l'impiego dei neurolettici è controindicato negli stati comatosi, in gravidanza, in età inferiore ai tre anni e in soggetti con pregressa sindrome maligna da neurolettici.

Sono, inoltre, necessarie maggiori precauzioni in caso di:

- età avanzata,
- discinesia tardiva,
- morbo di Parkinson,
- depressione maggiore,
- malattie cardiovascolari,
- malattie polmonari acute o croniche,
- insufficienza renale.

Tabella 5

| NEUROLETTICI O ANTIPSICOTICI TRADIZIONALI | |
|--|-----------------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Aloperidolo | BIOPERIDOLO HALDOL SERENASE |
| Aloperidolo decanoato | HALDOL DECANOAS |
| Clorpromazina | LARGACTIL PROZIN |
| Tioridazina cloridrato | MELLERETTE MELLERIL |
| Tioridazina+didroergotossina mesilato | VISERGIL |
| Flufenazina cloridrato+nortriptilina HCl | DOMINANS |
| Flufenazina decanoato | MODITEN DEPOT |
| Flufenazina dicloridrato | ANATENSOL |
| Perfenazina | TRILAFON |
| Perfenazina+amitriptilina cloridrato | MUTABON |
| Perfenazina enantato | TRILAFON ENANTATO |
| Clotiapina | LEPONEX |
| Zuclopentixolo | CLOPIXOL |
| Sultopride cloridrato | BARNOTIL |

Le benzamidi sostituite che a bassi dosaggi hanno un'azione antidepressiva, ad alti dosaggi possono essere utilizzate come antipsicotici tradizionali.

Tabella 6

| BENZAMIDI SOSTITUITE | |
|-----------------------------|---------------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Sulpride | CHAMPIONYL DOBREN EQUILID |
| Levosulpride | LEVOPRAID LEVOBREN |
| Amisulpride | DENIBAN SULAMID |

- **Antipsicotici di nuova generazione**

Un po' più tardivamente rispetto a quanto è avvenuto per gli antidepressivi, anche nel campo dei trattamenti antipsicotici si assiste negli ultimi anni alla sintesi di nuove sostanze, che si diversificano dai neurolettici e che contribuiscono a dare nuove speranze terapeutiche per i pazienti psicotici. Gli antipsicotici di nuova generazione attualmente in uso sono la clozapina, il risperidone e l'olanzapina.

Clozapina

La clozapina è il primo antipsicotico di nuova generazione che è stato introdotto in commercio, è priva di effetti collaterali extrapiramidali (distonie acute, parkinsonismo, acatisia e discinesia tardiva, v. Tab.1, Tab.2, Tab.3, Tab.4), ma può provocare sedazione, aumento di peso e febbre. Tutti questi effetti collaterali dipendono dalla dose somministrata.

La clozapina è considerata un antipsicotico di seconda scelta in quanto può dare seri problemi a livello plasmatico (del sangue), infatti nei primi mesi di trattamento sono necessari esami del sangue ogni 3-4 settimane. Si consiglia, quindi, l'utilizzo di questo farmaco in pazienti che non rispondono al trattamento con gli altri antipsicotici, oppure nei casi di pazienti con discinesia tardiva (v. Tab.4) infatti, alcuni ricercatori sostengono che la clozapina abbia un'azione terapeutica sulla discinesia tardiva.

La dose di riferimento varia da 100 mg a 300 mg al giorno, questo dosaggio deve essere raggiunto gradualmente, iniziando da un massimo di 25 mg al giorno e salendo di 25-50 mg ogni 5-7 giorni, fino a raggiungere la dose stabilita dal medico.

Risperidone

È un ottimo antipsicotico, di efficacia pari agli antipsicotici tradizionali sui sintomi positivi (deliri e allucinazioni) e superiore ad essi nel trattare i sintomi negativi (appiattimento affettivo, apatia e ritiro sociale). Recentemente è stata dimostrata una discreta azione terapeutica sui sintomi confusionali e sulle alterazioni comportamentali. L'effetto collaterale più frequente è l'aumento di peso, è fondamentale di conseguenza regolare l'assunzione di cibo. La dose terapeutica del risperidone si situa tra 3 e 6 mg al giorno, tenendo presente che a parità di dose non tutti rispondono allo stesso modo. In linea generale, il risperidone ha un'azione prevalentemente "attivante" se somministrato a bassi dosaggi, mentre a dosaggi più elevati è maggiormente sedativo ed efficace sulla sintomatologia positiva.

Olanzapina

È un ottimo antipsicotico, di efficacia pari agli antipsicotici tradizionali sui sintomi positivi (deliri e allucinazioni) e superiore ad essi nel trattare i sintomi negativi (appiattimento affettivo, apatia e

ritiro sociale).Attualmente, l'olanzapina è considerata una molecola di prima scelta nel trattamento dei disturbi schizofrenici. La sedazione e l'ipotensione ortostatica (giramenti di testa, dovuti alla caduta della pressione arteriosa, nel momento in cui il paziente da sdraiato si alza in piedi) sono gli effetti collaterali più frequenti, anche se tendenzialmente transitori. Come il risperidone, l'olanzapina può causare aumento del peso, ma non compaiono mai (se non a dosi elevate) effetti extrapiramidali (acatisia, parkinsonismo, distonie e discinesia tardiva, v. Tab.1, Tab.2, Tab.3, Tab.4). La dose terapeutica dell'olanzapina si situa tra i 20 ed i 10 mg al giorno.

Tabella 7

| ANTIPSICOTICI DI NUOVA GENERAZIONE | |
|---|-------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Clozapina | LEPONEX |
| Risperidone | BELIVON RISPERDAL |
| Olanzapina | ZYPREXA |

Gli Stabilizzatori dell'Umore

Sono compresi sotto questa definizione farmaci il cui effetto clinico è quello di prevenire le fluttuazioni patologiche del tono dell'umore. Come stabilizzatori, questi farmaci vengono utilizzati nel trattamento a lungo termine dei disturbi bipolari (psicosi maniaco-depressive), nei disturbi schizoaffettivi e nella depressione ricorrente.

Possiamo distinguere varie categorie di stabilizzatori dell'umore: i SALI DI LITIO (carbonato di litio); la CARBAMAZEPINA, l'ACIDO VALPROICO. Esistono inoltre altri farmaci anticonvulsivanti (contro le convulsioni) che sono stati recentissimamente proposti come stabilizzatori dell'umore: il GABAPENTIN, la LAMOTRIGINA, il VIGABATRIN. Infine sono stati attualmente presi in considerazione come stabilizzatori dell'umore anche alcune sostanze calcio-antagoniste come il VERAPAMIL e i nuovi antipsicotici quali la CLOZAPINA, il RISPERIDONE e la OLANZAPINA.

• I Sali di Litio (Carbonato di Litio)

Casi in cui vengono utilizzati: sono entrati in uso a partire dalla fine degli anni '50 e vengono attualmente considerati il trattamento di prima scelta nei *Disturbi Bipolari* e nei *Disturbi Schizoaffettivi*. Nella *Depressione Maggiore ricorrente* possono essere impiegati in alternativa alla terapia a lungo termine con antidepressivi.

Vengono somministrati per via orale e l'effetto clinico di stabilizzazione si manifesta progressivamente entro alcuni mesi con ampia variabilità individuale: alcuni soggetti hanno un rapido e totale beneficio, in altri casi, invece, si assiste solo ad una riduzione graduale della frequenza e dell'intensità del disturbo. Per tale motivo ricadute anche gravi o continue durante i primi 12 mesi di terapia non pregiudicano la validità del trattamento.

Controindicazioni: l'insufficienza renale grave o instabile controindica una terapia con sali di litio. Le anomalie della conduzione e i disturbi del ritmo cardiaco possono peggiorare in caso di somministrazione del farmaco così come, nel periodo immediatamente post-infartuale, il litio può aumentare il rischio di insorgenza di aritmie (di conseguenza un paziente cardiopatico deve essere attentamente seguito nel corso del trattamento). L'uso di litio è inoltre assolutamente controindicato durante il primo trimestre di gravidanza (pare esservi un aumento, inferiore al 5%, di incidenza di malformazioni cardiache nel feto) e nel corso dell'allattamento, per la capacità del sale di litio di passare nel latte materno. Nei pazienti che soffrono di crisi epilettiche il litio può facilitare indirettamente l'insorgere di una crisi e, a causa della sua interferenza con il metabolismo degli ormoni, è controindicato nell'ipotiroidismo non compensato. Non può infine essere utilizzato in soggetti affetti da miastenia grave e squilibri idrosalini.

Effetti collaterali: i più comuni sono la diarrea lieve, la polidipsia (aumento del senso di sete) e la poliuria (frequente bisogno di urinare). A volte può anche manifestarsi un lieve e fine tremore alle mani. Tutti questi effetti possono essere transitori o perdurare a lungo termine. Un "riaggiustamento" delle dosi (senza uscire dalle quantità minime indispensabili per la terapia) può migliorare o risolvere i sintomi; il tremore alle mani può essere controllato dalla somministrazione di un farmaco Beta-bloccante (v. Tab.3). In alcuni pazienti possono comparire edemi e/o aumento di peso e effetti collaterali di tipo dermatologico (acne, follicoliti, psoriasi, caduta dei capelli).

• La Carbamazepina

Casi in cui viene utilizzata: è un anticonvulsivante (farmaci contro le convulsioni legate all'epilessia) che viene anche impiegato in psichiatria per la sua azione di stabilizzatore del tono dell'umore. Oltre ad essere indicata per la profilassi dei *Disturbi Bipolari* e dei *Disturbi Schizoaffettivi*, è utilizzata anche per il *controllo dell'agitazione e delle comportamenti violente della patologia*. Come stabilizzatore è tuttavia un farmaco di seconda scelta poiché la percentuale di pazienti che rispondono a questo trattamento è inferiore al litio (circa il 70% dei bipolari ha una risposta soddisfacente al litio, mentre solo il 30-40% circa risponde alla carbamazepina). Per tale motivazione la carbamazepina è da considerare nei casi di pazienti non responsivi al litio o intolleranti ad esso. E' anche possibile potenziare l'azione di profilassi del litio aggiungendo la carbamazepina al trattamento: in quest'ultimo caso occorre però tener conto che il rischio di tossicità da litio è più elevato.

Viene somministrata per via orale e si consiglia di mantenere il livello ematico del farmaco (presenza del farmaco nel sangue) tra 6 e 12 mg/ml. Tali livelli vengono raggiunti con un dosaggio giornaliero iniziale di 400mg (in 2 somministrazioni) che aumenta progressivamente nell'arco di qualche giorno fino ad una dose giornaliera che in un adulto sano è generalmente compresa tra 600 e 1600 mg.

Controindicazioni ed effetti collaterali: la carbamazepina è generalmente ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti. Esistono comunque ampie differenze nella dose e nei livelli plasmatici ai quali un paziente può sperimentare la risposta clinica, gli effetti collaterali o la tossicità. Gli effetti collaterali più comuni sono sonnolenza, eritemi cutanei e leucopenia transitoria. Un emocromo completo (esame del sangue) è opportuno ripeterlo nelle prime fasi del trattamento per il rischio, remoto ma molto grave, di anemia aplastica.

• L'Acido Valproico

Casi in cui viene utilizzato: è un anticonvulsivante che viene anche impiegato in psichiatria per la sua azione di stabilizzatore del tono dell'umore nella profilassi dei *Disturbi Bipolari* e nel trattamento delle *fasi maniacali acute*.

Come la carbamazepina è un farmaco di seconda scelta per la stabilizzazione dell'umore poiché la percentuale di pazienti responsivi a questo tipo di trattamento è inferiore al litio. Anche l'acido valproico può tuttavia essere associato al litio per potenziarne l'effetto di profilassi delle ricorrenze dei disturbi depressivi maggiori.

Viene somministrato per via orale e il suo livello plasmatico (quantità di acido valproico nel sangue) deve essere compreso tra 50 e 100 mg/ml. Tale livello viene raggiunto con un dosaggio giornaliero iniziale di 500 mg (in 2 somministrazioni) che aumenta progressivamente nell'arco di qualche giorno fino ad una dose giornaliera che in un adulto sano è generalmente compresa tra 600 e 3800 mg.

Controindicazioni: l'acido valproico non può assolutamente venire impiegato nei casi di insufficienza epatica e durante la gravidanza per il possibile effetto teratogeno (spina bifida e difetti del tubo neurale del feto).

Effetti collaterali: i più comuni sono rappresentati da disturbi gastrointestinali, aumento dell'appetito e conseguente incremento ponderale (aumento di peso), tremori, alopecia, rash cutanei. Occasionalmente si può osservare una eccessiva sedazione con comparsa di manifestazioni di atassia (difficoltà di movimento) e disartria (difficoltà nell'articolare le parole). Raramente sono stati osservati casi di epatite acuta caratterizzati da malessere generale, anoressia, nausea, vomito, ittero ed edemi; tali reazioni compaiono in genere nei primi sei mesi di trattamento, sono più comuni nei bambini e il rischio di insorgenza decresce con l'aumento dell'età del paziente. Ancora

più rara la possibilità che si verifichi una epatotossicità idiosincrasica fatale (disturbo epatico che potrebbe condurre alla morte).

Tabella 8

| STABILIZZATORI DELL'UMORE | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Litio carbonato | CARBOLITHIUM LITIO CARBONATO |
| Carbamazepina | TEGRETOL |
| Acido valproico | DEPAKIN DEPAKIN CHRONO |

• **Altri Stabilizzatori dell'Umore**

Di recente sono state proposte nuove molecole con effetto stabilizzatore, anch'esse utilizzate in neurologia come anticonvulsivanti sono state impiegate in psichiatria per ridurre le fluttuazioni patologiche dell'umore. Ricordiamo il gabapentin, la lamotrigina, il vigabatrin e il verapamil. Come stabilizzatori, ultimamente, sono stati presi in considerazione anche alcuni antipsicotici.

Tabella 9

| ALTRI STABILIZZATORI DELL'UMORE | |
|--|-------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Gabapentin | ACLONIUM NEURONTIN |
| Lamotrigina | LAMICTAL |
| Vigabatrin | SOBRIL |

Gli antipsicotici di nuova generazione in alcuni casi possono essere utilizzati come stabilizzatori dell'umore (v Tab.7).

Gli Antidepressivi

Sono compresi sotto questa definizione farmaci il cui effetto clinico è quello di elevare il tono dell'umore patologicamente depresso. Gli antidepressivi, tuttavia, non sono degli euforizzanti in quanto non sono in grado di modificare il tono dell'umore in un soggetto non depresso (come fanno, per esempio, la cocaina e le anfetamine che innalzano abnormemente il tono affettivo).

In base al meccanismo d'azione delle molecole implicate, distinguiamo varie categorie di antidepressivi: 1) i TRICICLICI, 2) gli Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), 3) gli Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO), 4) le BENZAMIDI SOSTITUITE, 5) gli Antidepressivi serotoninergici specifici e noradrenergici (NASSA), 6) gli Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI), 7) gli Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (NSRI). Ricordiamo, infine, altre molecole ad azione antidepressiva come il TRAZODONE, il NEFAZODONE e la MIANSERINA.

• I triciclici (TCA)

Casi in cui vengono utilizzati: sono entrati in uso dalla fine degli anni '50; attualmente sono ancora impiegati (anche se presentano alcune collateralità e determinate controindicazioni) come farmaci di prima scelta per il trattamento della *depressione maggiore* e degli *episodi depressivi associati ad altri disturbi mentali*. Nelle *depressioni lievi e di media gravità* gli antidepressivi triciclici vengono impiegati come seconda scelta, infatti si preferisce utilizzare le molecole appartenenti alla categoria degli SSRI. I triciclici vengono anche utilizzati nei casi in cui vi è mancata risposta ad altri farmaci oppure nel caso in cui si renda necessario l'impiego per via infusione (tramite flebo).

Alcuni triciclici, come l'imipramina e la clomipramina sono inoltre farmaci di prima scelta nel trattamento del *Disturbo da Attacchi di Panico (DAP)* e sono stati utilizzati con successo nella terapia di molti altri *disturbi d'ansia* (per sapere il nome dei farmaci in commercio che impiegano queste molecole, consultare la tabella 1 al fondo del paragrafo).

Infine è stata ampiamente documentata l'efficacia di un triciclico (la clomipramina) nel controllo della sintomatologia ossessiva e dei rituali del paziente affetto da *Disturbo Ossessivo – Compulsivo (DOC)*.

Vengono somministrati per via orale e la loro dose giornaliera media è compresa tra i 75mg e i 200 mg; alcuni pazienti possono giovare già di dosi più basse (50 mg), mentre dosi molto elevate (fino a 300 mg) possono essere impiegate nei casi più gravi.

Controindicazioni: la tollerabilità a questo tipo di farmaci è molto influenzata dalla suscettibilità individuale: alcuni pazienti assumono antidepressivi triciclici senza particolare sofferenza, mentre per altri è necessario ridurre il dosaggio o addirittura sospendere il farmaco. Costituiscono una controindicazione all'impiego dei triciclici il glaucoma (ad angolo chiuso), l'ipertrofia prostatica a rischio di ritenzione urinaria e la somministrazione contemporanea di Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO). I triciclici devono essere somministrati con molta cautela nei pazienti con gravi cardiopatie o con rischio di turbe del ritmo cardiaco, nei pazienti con disturbi cognitivi e nei pazienti epilettici.

Effetti collaterali: come abbiamo precedentemente sottolineato, esistono notevoli differenze individuali riguardo al tipo, alla frequenza ed alla gravità degli effetti indesiderati, in rapporto all'età ed alle caratteristiche di ciascuna molecola. Tali effetti collaterali sono in realtà più fastidiosi che pericolosi e, di norma, con la prosecuzione del trattamento, si sviluppa una certa tollerabilità nei loro confronti.

Ricordiamo tra i più frequenti: sensazione di bocca secca, stitichezza, aumento del peso, sudorazione, disturbi della sfera sessuale, vertigini, alterazioni della memoria e sedazione.

Tabella 10

| ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI | |
|----------------------------------|---|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| imipramina | TOFRANIL |
| clomipramina | ANAFRANIL |
| amitriptilina | ADEPRIL AMILIT-IFI LAROXIL TRIPTIZOL |
| Amirtriptilina+benzodiazepine | LIMBRITYL DIAPATOL SEDANS |
| Amirtriptilina+neurolettico | MUTABON |
| desipramina | NORTIMIL |
| nortriptilina | NORITREM VIVIDYL |
| Nortriptilina+antipsicotico | DOMINANS |
| trimipramina | SURMONTIL |

• **Gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina (SSRI)**

Casi in cui vengono utilizzati: sono entrati progressivamente in uso a partire dagli anni '80 e hanno portato significativi progressi terapeutici e molti stimoli alla ricerca. In particolari questi ultimi sono derivati da due differenti aspetti di queste molecole:

- la loro grande selettività d'azione sul sistema serotoninergico (aree cerebrali che utilizzano la serotonina come neurotrasmettitore principale), anche se studi più recenti hanno evidenziato la presenza di altri meccanismi, peraltro di minore entità;
- l'estrema varietà di sindromi cliniche che possono trarre beneficio dal trattamento con questa classe di farmaci.

Attualmente gli SSRI sono utilizzati come farmaci di prima scelta nel trattamento dei *Disturbi depressivi* (sia *depressione maggiore* che *distimia*), del *Disturbo da Attacchi di Panico (DAP)*, del *Disturbo Ossessivo – Compulsivo (DOC)*, dei *Disturbi del Comportamento Alimentare*.

Esiste inoltre la possibilità di impiegare gli SSRI anche in altre condizioni psicopatologiche come la *fobia sociale*, i *disturbi da discontrollo degli impulsi*, alcuni *disturbi di personalità*, i *sintomi negativi della schizofrenia* (in associazione alla terapia antipsicotica).

Vengono somministrati per via orale e le loro dosi di riferimento giornaliere variano a seconda del tipo di molecola utilizzata (v. Tabella 2 sottostante).

Tabella 11

| ANTIDEPRESSIVI SSRI | |
|----------------------------|----------------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Intervallo di riferimento</i> |
| Fluoxetina | 20 – 80 mg |
| Fluvoxamina | 100 – 300 mg |
| Sertralina | 50 – 200 mg |
| Paroxetina | 20 – 60 mg |
| Citalopram | 20 – 40 mg |

Controindicazioni: l'unica reale controindicazione è la somministrazione in pazienti trattati con Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO). Tuttavia occorre somministrarli con cautela nel trattamento di pazienti epilettici (benchè il rischio che possano indurre crisi comiziali è più basso rispetto ai triciclici) e di pazienti con ulcera peptica.

Effetti collaterali: gli SSRI sono farmaci generalmente ben tollerati. Gli effetti collaterali più comuni sono la dispepsia (difficoltà di digestione) e la nausea (che compaiono generalmente solo all'inizio del trattamento). Più raramente possono comparire disturbi della funzionalità sessuale (anorgasmia, ritardo dell'eiaculazione).

Tabella 12

| ANTIDEPRESSIVI SSRI | |
|----------------------------|--|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Fluoxetina | DIESAN FLUOXEREN FLUOXETINA DOC GENERICI FLUOXETINA DOROM FLUOXETINA EG FLUOXETINA GNR FLUOXETINA HEXAN FLUOXETINA TEVA PROZAC |
| Fluvoxamina | DUMIROX FEVARIN MEVERAL |
| Sertralina | TATIG ZOLOFT |
| Paroxetina | SEREUPIN SEROXAT |
| Citalopram | ELOPRAM SEROPRAM |

• **Gli Inibitori delle Monoaminoossidasi (IMAO)**

Casi in cui vengono utilizzati: sono i primi antidepressivi introdotti negli anni '50; oggi il loro uso è assai limitato per problemi di tossicità, epatica in particolare, e per le restrizioni alimentari e farmacologiche cui il soggetto in trattamento deve sottoporsi. Inoltre in Italia sono in commercio solo un numero limitato di tali composti. Pertanto l'impiego degli IMAO è riservato solitamente ai casi di *Depressione Maggiore* che presentano controindicazioni agli altri antidepressivi. Negli ultimi anni è stata inoltre dimostrata l'utilità degli IMAO nei *quadri depressivi atipici*, nella *disforia isteroide* e in varie *forme depressive ad espressione attenuata e ad andamento protratto che concomitano con i disturbi d'ansia*.

L'impiego degli IMAO si è rivelato efficace anche in pazienti affetti da *Disturbo da Attacchi di Panico (DAP)* nei casi di intolleranza o inefficacia dei TCA (antidepressivi triciclici); sono inoltre tra i farmaci di maggiore interesse nella terapia della *Fobia Sociale* e del *Disturbo di Evitamento della Personalità*: in particolare una molecola, la fenelzina, sembra ridurre notevolmente la sensibilità interpersonale e l'ipersensibilità al giudizio e alla critica.

Vengono somministrati per via orale.

Controindicazioni: Molta cautela è necessaria con i pazienti anziani e sofferenti per malattie cardiovascolari. E' sconsigliato l'uso negli ipertesi, negli epilettici e nei pazienti portatori di epatopatie. Molta cautela anche nei casi di glaucoma e ipertrofia prostatica.

Effetti collaterali: Esiste un problema di interazione con gli alimenti che contengono tiramina in elevata concentrazione (formaggi fermentati, vino rosso, alcuni legumi): il blocco degli IMAO impedisce il catabolismo della tiramina presente in elevata quantità in questi alimenti determinando crisi ipertensive e altri sintomi quali cefalea (mal di testa), flush cutanei, nausea, ecc. ; effetti analoghi derivano dall'interazione con farmaci ad effetto simpaticomimetico.

Tabella 13

| ANTIDEPRESSIVI IMAO | |
|-------------------------|-------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Tranilcipromina | PARMODALIN |
| Moclobemide | AURORIX |

• **Le Benzamidi Sostituite**

Sono farmaci con duplicità di azione in correlazione con la dose: a basso dosaggio esplicano azione antidepressiva (l'impiego prioritario è nella *distimia* e nelle *depressioni minori ad alta componente cenestopatica*), ad alto dosaggio esplicano un'azione del tutto diversa, antipsicotica (cioè su *deliri e allucinazioni*). Tuttavia come neurolettici (o antipsicotici) sono raramente impiegati data l'elevata collateralità soprattutto di tipo endocrinologico.

Una molecola del gruppo, l'amisulpride, è infine di particolare efficacia in alcuni *disturbi somatoformi*.

Tabella 14

| BENZAMIDI SOSTITUITE | |
|-------------------------|---------------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Sulpride | CHAMPIONYL DOBREN EQUILID |
| Levosulpride | LEVOPRAID LEVOBREN |
| Amisulpride | DENIBAN SULAMID |

• **Gli antidepressivi Serotoninergici Specifici e Noradrenergici (NASSA)**

Sono farmaci ad azione piuttosto singolare: incrementano la trasmissione noradrenergica e serotoninergica; le cellule cerebrali per comunicare tra di loro utilizzano varie molecole, tra cui la serotonina e la noradrenalina, e quando queste ultime sono presenti in basse concentrazioni insorgono disturbi depressivi. La mirtazapina è il capostipite di questa nuova classe di farmaci e si impiega a dosi comprese tra i 30 e i 45 mg al giorno. (?)

Tabella 15

| ANTIDEPRESSIVI NASSA | |
|-------------------------|-------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| mirtazapina | REMERON |

• **Gli Inibitori della Ricaptazione della Noradrenalina (NARI)**

L'entrata in uso di questo tipo di antidepressivi, che agiscono sull'attività noradrenergica, oltre a suggerire nuove prospettive di impiego clinico può contribuire alla comprensione della funzione svolta dalla Noradrenalina, e dalla sua influenza sul comportamento umano e sulla psicopatologia generale.

La reboxetina è il capostipite di questo gruppo di sostanze attive. Si impiega ad una dose giornaliera compresa tra i 4 e i 12 mg. E' generalmente ben tollerato: transitoriamente, in fase iniziale di trattamento, può dare ipotensione e tachicardia, insonnia, ritenzione urinaria.

Tabella 16

| ANTIDEPRESSIVI NARI | |
|----------------------------|-------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| reboxetina | DAVEDAX EDRONAX |

• **Gli (NRSI) Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina e della Noradrenalina**

Sono farmaci che hanno un'azione analoga ai triciclici ma, rispetto a questi ultimi, sono maggiormente tollerabili.

La venlafaxina, per il momento unico rappresentante di questa classe di sostanze, si impiega a dosi comprese tra i 75 e i 225 mg al giorno. E' generalmente ben tollerata: transitoriamente, in fase iniziale di trattamento, può dare nausea, dispepsia, secchezza delle fauci (secchezza della bocca), stipsi (stitichezza).

Tabella 17

| ANTIDEPRESSIVI NSRI | |
|----------------------------|-------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| venlafaxina | EFEXOR |

• **Altre molecole ad azione antidepressiva**

Trazodone

Il Trazodone, come il Nefazodone, è una molecola a meccanismo d'azione complesso ed è bene assorbito per via orale. Il trazodone è solitamente ben tollerato, presentando scarsi effetti collaterali, di cui il principale è la sedazione. Un effetto raro ma fastidioso è il priapismo (erezione prolungata) che impone un'immediata sospensione del trattamento. Per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari, inizialmente sembrava che potesse essere utilizzato anche in pazienti cardiopatici, ma successivamente si sono osservati effetti quali ipotensione e tachicardia fino allo scatenamento di gravi aritmie cardiache. Questo composto ha comunque un indice di tossicità molto basso.

Mianserina

E' un farmaco che ha un'attività sedativa a livello del sistema nervoso centrale, di conseguenza la sonnolenza è il principale effetto collaterale. Viene rapidamente assorbita per via orale e può essere utilizzata nei casi di controindicazioni ai triciclici. Sono state tuttavia riportate, in alcuni casi, discrasie plasmatiche, inclusa l'anemia aplastica e l'agranulocitosi (riduzione dei granulociti nel sangue), artralgie (dolori alle articolazioni) ed una varietà di risposte di tipo allergico con febbre, eruzioni cutanee ed alterata funzionalità epatica. L'intossicazione da mianserina è comunque meno grave di quella da triciclici per la sua minore cardiotoxicità. La sua efficacia antidepressiva è stata posta in discussione da alcuni autori, sebbene il composto trovi una sua specificità di impiego negli anziani.

Tabella 18

| ALTRE MOLECOLE AD AZIONE ANTIDEPRESSIVA | |
|--|-------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| trazodone | TRITTICO |
| nefazodone | RESERIL |
| mianserina | LANTANON |

Sono compresi sotto questa definizione i farmaci il cui effetto clinico è quello di ridurre lo stato d'ansia (farmaci ansiolitici) e/o di indurre il sonno (farmaci ipnoinducenti). In passato, prima che si avesse disponibilità di farmaci di questo tipo, l'ansia e i disturbi del sonno venivano trattati in modo generico sedando il paziente essenzialmente con barbiturici. L'induzione del sonno data dai barbiturici comportava un'alterazione delle fasi del sonno con il frequente risultato di un risveglio difficile e con la sensazione di un cattivo riposo. Inoltre, il rischio di dipendenza e la tossicità dei barbiturici ne fanno attualmente dei farmaci di impiego estremamente ristretto.

• **Benzodiazepine**

Casi in cui vengono utilizzati: le azioni comuni di tutte le benzodiazepine sono quella ansiolitica (riduzione dell'ansia), ipnoinducente (induzione del sonno), miorilassante (rilassamento muscolare), anticonvulsivante (contro le convulsioni) e sedativa.

L'azione ansiolitica delle benzodiazepine viene sfruttata per il trattamento dei sintomi ansiosi che possono accompagnare un po' tutti i disturbi psichiatrici. Ad esempio, nei casi di depressione è possibile affiancare al farmaco antidepressivo un ansiolitico, per ridurre, almeno nelle fasi iniziali della presa in carico, la componente ansiosa del paziente.

Per quanto concerne i disturbi d'ansia, non è corretto pensare che l'utilizzo delle benzodiazepine sia il trattamento elettivo. Nel disturbo di panico, ad esempio, le benzodiazepine sono molto efficaci, ma il trattamento elettivo a lungo termine è costituito dall'impiego degli antidepressivi SSRI (v. paragrafo antidepressivi). Anche nel caso del disturbo d'ansia generalizzato le benzodiazepine sono molto efficaci ma a lungo termine si preferisce introdurre un farmaco antidepressivo (SSRI).

Effetti collaterali: le benzodiazepine sono farmaci che vengono prescritti con relativa tranquillità e che danno poche collateralità: sedazione, rallentamento ideomotorio (lentezza nei movimenti e nel pensare e agire), riduzione delle performance cognitive (difficoltà di memoria, attenzione e concentrazione).

Tolleranza e dipendenza: un discorso a parte merita il problema della tolleranza e della dipendenza da benzodiazepine. Con il termine tolleranza si intende quel fenomeno secondo il quale per ottenere il medesimo effetto da parte del farmaco utilizzato, è necessario nel tempo aumentare le dosi dello stesso. La dipendenza è un altro fenomeno importante, che porta il paziente a non poter fare a meno del farmaco sia in senso fisico che psicologico.

Il fenomeno della tolleranza (necessità di dosi sempre più alte di farmaco) è abbastanza raro, ma potrebbe presentarsi nei casi in cui il paziente decida di somministrarsi autonomamente i farmaci, variando le dosi (spesso abusandone) senza parere medico.

Rispetto alla dipendenza, è possibile assistere nei casi di brusca interruzione del trattamento con ansiolitici, ad una sindrome da sospensione molto simile alle crisi di astinenza da alcol. Dopo una latenza compresa tra 1 e 7 giorni, in seguito ad una repentina sospensione di benzodiazepine o al rapido scalare del dosaggio compaiono: ansietà, insonnia, irritabilità, cefalea, dolori muscolari, tremori e tachicardia (accelerazione del battito cardiaco). La dipendenza psicologica si manifesta sia con un generico stato di allarme ansioso per il venir meno del senso di sicurezza dato dal rapporto con il farmaco, sia con uno spiccato desiderio della sostanza.

Distinguiamo benzodiazepine con effetto principalmente ipnoinducente e benzodiazepine con effetto principalmente ansiolitico.

Tabella 19

| BENZODIAZEPINE AD AZIONE PRINCIPALMENTE ANSIOLITICA | |
|--|--|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Lorazepam | CONTROL LORANS LORAZEPAM DOROM TAVOR |
| Oxazepam | LIMBIAL SERPAX |
| Alprazolam | FRONTAL MIALIN VALEANS XANAX |
| Bromazepam | COMPENDIUM LEXOTAN |
| Bromazepam+propantelina bromuro | LEXIL |
| Clotiazepam | RIZEN TIENOR |
| Etizolam | DEPAS PASADEN |
| Diazepam | ALISEUM ANSIOLIN DIAZEMULS NOAN TRANQUIRIT VALIUM VATRAN |
| Diazepam+buxamina | GAMIBETAL PLUS |
| Diazepam+scopolamina metilbromuro | SPASMERIDAN |
| Clordemetildiazepam | EN |
| Clordiazepossido | LIBRIUM |
| Ketazolam | ANSEREN |
| Prazepam | PRAZENE TREPIDAN |

Tabella 20

| BENZODIAZEPINE AD AZIONE PRINCIPALMENTE IPNOINDUCENTE | |
|--|---|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Triazolam | HALCION SONGAR |
| Brotizolam | LENDORMIN |
| Estazolam | ESILGAN |
| Lormetazepam | MINIAS |
| Flumitrazepam | DARKENE ROIPNOL VALSERA |
| Flurazepam monocloridrato | DALMADORM FELISON FLUNOX REMDUE VALDORM |
| Nitrazepam | MAGADON |
| Quazepam | QUAZIM |

- **Farmaci ansiolitici e ipnoinducenti non benzodiazepinici**

Buspirone

A differenza delle benzodiazepine, il buspirone esercita la propria azione ansiolitica dopo una certa latenza d'azione (2-3- settimane). Il dosaggio giornaliero è compreso tra 15 e 60 mg al giorno, da frazionare in tre somministrazioni. E' un farmaco ben tollerato: gli effetti collaterali più comuni interessano solo il 10% dei pazienti e sono la cefalea (mal di testa), il nervosismo, l'agitazione, nausea e vomito.

Tra le molecole ipnoinducenti non benzodiazepiniche ricordiamo: **Zopiclone, Zolpidem e Zaleplon.**

Tabella 21

| ANSIOLITICI NON BENZODIAZEPINICI | |
|---|------------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Buspirone | AXOREN BUSPAR BUSPIMEN |
| Zopiclone | IMOVANE |
| Zolpidem emitartrato | NIOTAL NOTTEM STILNOX |
| Zaleplon | SONATA |

Farmaci Nootropici

Il Donepezil e la Rivastigmina sono molecole utilizzate nel trattamento della Demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato, al fine di arrestare, ma non risolvere il deterioramento mentale che caratterizza questa patologia.

Tendenzialmente queste molecole sono ben tollerate ma potrebbero causare nausea, affaticamento, insonnia, vomito e cefalea (mal di testa).

Tabella 22

| FARMACI NOOTROPICI | |
|---------------------------|-------------------------|
| <i>Principio attivo</i> | <i>Nomi commerciali</i> |
| Donepezil | ARICEPT MEMAC |
| Rivastigmina | EXELON PROMETAX |