



PSICOFARMACI

F. Valcanover N. Sartori

Appunti per Lezioni alla Formazione Specifica in Medicina Generale

Informazioni preliminari

Benzodiazepine - antidepressivi

- ✦ L'effetto ansiolitico e ipnotico delle BZD (legati al dosaggio), così come quello miorilassante e anticonvulsivante, dipendono dall'attivazione dell'acido gamma-aminobutirrico, un neurotrasmettitore con attività inibitoria sul SNC.
- ✦ Meno del 50% dei pazienti con depressione risponde alla farmacoterapia di prima linea e il tasso di risposta diminuisce ad ogni successivo tentativo terapeutico.

✦ *American Psychiatric Association, 2010. Treating major depressive disorder: a quick reference guide. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Disponibile all'indirizzo: psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd-guide.pdf.*

Farmaci per Ansia e Insonnia

Emivita breve - media

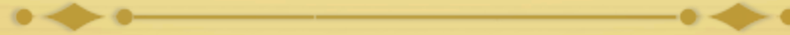
- ✦ Oxazepam (Serpax) in cp da 15 e 30 mg. Una delle prime benzodiazepine, senza metaboliti attivi, con emivita media-breve (4-15 ore).
- ✦ Alprazolam (Xanax e alt.) farmaco usato anche negli attacchi di panico dove sembrano essere efficaci anche altre benzodiazepine; cp. da 0,25 a 1 mg; anche gocce (10 gocce = 0,25mg) emivita breve (6-12 ore)
- ✦ Lormetazepam – metilrazepam (Minias) emivita breve (7-10 ore) senza metaboliti. Cpr. Da 0,5-2 mg. Anche in formato gocce (10 gtt = 1 mg). Molto popolare nei tossicodipendenti da oppioidi per motivi non chiari
- ✦ Midazolam: farmaco ad emivita molto breve usato in anestesia, pre anestesia, o per sedazioni brevi durante interventi diagnostici
- ✦ *E' bene ricordare che l'emivita medio-breve, non coprendo tutto il giorno può legarsi alla ricomparsa dei sintomi ansiosi quando non c'è la copertura farmacologica. Questa situazione, in sintomatologie particolarmente forti (attacchi di panico, ansia generalizzata e persistente) può accentuare i sintomi in mancanza di copertura ansiolitica.*

Farmaci per Ansia e Insonnia

Emivita media, lunga

- ✦ Diazepam. Emivita media lunga. (20-100 ore, con metaboliti attivi fino a 200 ore) In gocce (5mg/ml – 1 ml 25 gocce, ovvero 5 mg), cp 2-5 mg. Dosaggio medio consigliato 5 mg bid per ansia . In pratica funziona anche a dosaggio minore, soprattutto se usato come decontratturante muscolare. Ottimo assorbimento sublinguale. Usato anche per via rettale nelle convulsioni anche del bambino – per via rettale. Attenzione che ha metaboliti attivi.
- ✦ Delorazepam (EN) emivita media lunga.
- ✦ Lorazepam. Emivita media (10-20 ore). Con il nome commerciale di Tavor è il farmaco più venduto al mondo. Da 1 a 3 mg al giorno per ansia, 2,5 mg la sera in unica somministrazione per effetto ipnotico.
- ✦ Bromazepam. Emivita media (10-20 ore). Cp. Da 1,5 – 3 mg, gocce 2,5 mg/ml
- ✦ Clonazepam (Emivita 20-30 ore, con i metaboliti attivi fino 60 ore, di più nei bambini. (ad es Rivotril). Benzodiazepina usata elettivamente come antiepilettico. Cpr. da 0,5-2 mg. In Italia è approvato solo come antiepilettico; l'uso come ansiolitico è off label. Farmaco che praticamente non costa nulla, molto appetito dai tossicodipendenti di oppiacei (attenzione al mercato nero). Funziona anche come ansiolitico, ma l'uso è consigliato solo a chi sindromi convulsive o simili.

Farmaci per ansia e insonnia



- ✦ Farmaci proposti per l'insonnia (ricordare quanto detto sulla non specificità per insonnia delle benzodiazepine, che è legata al dosaggio e all'assorbimento)
- ✦ Triazolam, cpr. da 0,25 – 0,50 mg (iHalcion). Emivita brevissima (2 ore). Usabile solo per insonnia. Farmaco molto discusso per gravi reazioni psichiche alla sospensione legati probabilmente alla breve emivita e alla prescrizione in situazione di insonnia come sintomo di situazioni psichiche complesse ed articolate (Incubi angoscia). *E' consigliabile usarlo solo come induttore del sonno in casi particolari.*
- ✦ Nitrazepam (Mogadon, Flunox) Emivita media lunga (15- 30 ore)
 - ✦ Farmaco usato storicamente per insonnia ad emivita lunghissima (come il famoso fluornitrazepam – Roipnol). Rare le indicazioni per questo farmaco che rimane in circolo anche diversi giorni per via di diversi metaboliti attivi.

Farmaci per ansia e insonnia



Non Benzodiazepina ma praticamente sovrapponibile per efficacia ed effetti collaterali

✦ Zolpidem (Stilnox) Emivita brevissima (2 ore). Presentato inizialmente come rivoluzionario e privo di molti effetti collaterali delle benzodiazepine, si è rivelato analogo nel tempo e valgono le raccomandazioni fatte per il Triazolam.

Altri farmaci usati per insonnia

✦ Sono a volte consigliati alcuni triciclici e altri antidepressivi atipici (Clomipramina – da usare come antidepressivo – Buspirone, Fluvoxamina, da non usare come ansiolitici, molta letteratura è critica anche sull'uso di queste molecole come antidepressivi).

Farmaci ansia insonnia: osservazioni conclusive

- ✦ *Nel mondo industrializzato le benzodiazepine sono tra i farmaci più usati dalla popolazione (con controlli molto elastici e tolleranti – ad es. in Italia per la guida di autoveicoli)*
- ✦ Molti autori e circuiti indipendenti da anni si dedicano anche a stimolare la diminuzione di uso della benzodiazepine e gli interventi per superare l'astinenza da questi farmaci.
- ✦ **Dipendenza da BZD.** La sospensione di una BDZ deve essere graduale perché una interruzione improvvisa della somministrazione può causare confusione, reazioni psicotiche, convulsioni, stati acuti d'ansia. I fattori che aumentano il rischio di dipendenza sono il dosaggio e la durata della terapia, la propensione e la storia di pregresse dipendenze del paziente. Una modalità suggerita di disassuefazione, da condividere con gli altri care givers, prevede il coinvolgimento stretto del paziente e una sospensione graduale della BZD nell'arco di mesi. La dose quotidiana può essere ridotta di un ottavo (range da un decimo ad un quarto) ogni 15 giorni. La scelta di una formulazione in gocce agevola le operazioni di riduzione scalare del dosaggio. (INFO A CURA DEL COMITATO DI REDAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO SULL'USO DEI FARMACI DELLA AUSL DI REGGIO E. - DICEMBRE 2014)

Farmaci per i disturbi depressivi

✦ Premessa

- ✦ La depressione (e le sue innumerevoli varianti), ha avuto una popolarità epidemiologica negli ultimi 30 anni laddove si è imposta come principale espressione di disagio psichico nel mondo occidentale. A questa popolarità si è accompagnata una sempre più complessa classificazione, un'esplosione di nuove terapie farmacologiche e di persone affette da disturbo depressivo. Tutto questo è oggetto di acceso dibattito non solo nel mondo scientifico ma in tutta la società dei paesi industrializzati.
- ✦ Tutti i farmaci antidepressivi ad alte dosi (overdose) provocano morte
- ✦ Solitamente l'efficacia antidepressiva sopravviene dopo 20 – 30 giorni di terapia piena. Di norma la sospensione deve essere lenta e graduale. Anche se vi sono diverse reazioni a seconda dei farmaci, alcuni possono dare impegnativi effetti collaterali, soprattutto alcuni SNRI per la loro breve emivita.

Farmaci per i disturbi depressivi

- ✦ Triciclici (tra i primi antidepressivi sintetizzati negli anni 50), ora poco o nulla utilizzati se non con usi atipici spesso off-label o nella terapia del dolore. Con l'esplosione di mercato degli SSRI e SNRI e di altre molecole sono stati abbandonati dall'uso corrente. In realtà la letteratura dimostra che gli effetti collaterali importanti (cardiaci) sono analoghi a quelli di seconda generazione.
- ✦ Amitriptilina cloridrato (Laroxyl Adepril), Clomipramina cloridrato (Anafranil). Il dosaggio pieno per effetto antidepressivo è 75mg (Lasciare agli specialisti l'uso di 150 mg). Sono anche in gocce.
 - ✦ L'amitriptilina a basso dosaggio serale è usata proficuamente come coadiuvante nella terapia del dolore; a dosaggi anche più alti nel dolore neurogeno.

Farmaci per i disturbi depressivi

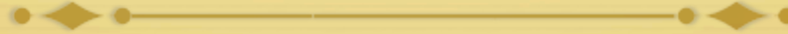
SSRI (inibitori selettivi ricaptazione serotonina)

Molecole sintetizzate più recentemente che inizialmente presentate prive o quasi di molti effetti collaterali dei triciclici si sono rivelate non molto differenti anche se ormai il loro uso è diffuso.

✦ Sertralina cp da 50 mg, cominciare con ½ cp per arrivare fino a 50 mg – dosaggio minimo efficace – poi stabilizzare fino ad un massimo 100 mg die - depressioni gravi). Consigliata assunzione serale per effetto collaterale sonnolenza. Sono anche usati nella prevenzione degli attacchi di panico a dosaggi mediamente più alti (E' opportuno arrivare gradatamente a 100 mg die). La Sertralina ha meno interazioni di altri SRI (vedi tabella)

✦ Paroxetina (cp da 20 mg, ½ inizialmente poi una die, preferibilmente al mattino). (Daparox –P mesilato; Sereupin P cloridrato)

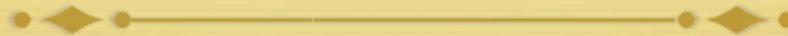
Farmaci per i disturbi depressivi



SSRI (inibitori selettivi ricaptazione serotonina)

- ✦ Escitalopram. Da 10-20 mg, iniziare con 10 mg dosaggio pieno 20 mg. Dopo la setralina è il farmaco che ha meno interazioni
- ✦ Citalopram. Da 20-40 mg. Dose massima 40 mg. Maggiori interazioni del escitalopram
- ✦ Fluoxetina (cp 20 mg – ½ massimo 1 cp die al mattino) la capostipite della classe, da usare con cautela anche per la prolungata durata di azione e per l'effetto di marcata eccitazione e anoressizzante, oltre che per le possibili interazioni, il nome commerciale è il famoso Prozac). Lunga emivita.

Farmaci per i disturbi depressivi



- ✦ SNRI (*inibitori ricaptazione serotonina noradrenalina*)
- ✦ Venlafaxina (Efexor) cpr da 37,5 , 75, 150 mg): dose terapeutica da raggiungere lentamente 75 mg tid (breve emivita!). Da non usare per gli effetti collaterali anche gravi a livello cardiaco. Non molte interazioni.
- ✦ Duloxetina (Cymbalta) Da non usare mai per effetti collaterali anche gravi. E' stato ed è ancora il farmaco di moda per la fibromialgia.
- ✦ Ambedue i farmaci sono sulla black list di Prescrivere 2014.

Farmaci per i disturbi depressivi

ALTRI

✦ Mirtazapina (Remeron) cpr da 5-30mg. Dosaggio terapeutico minimo 30 mg (meglio 45) anche in una somministrazione. Provoca sedazione e aumento appetito. Rara neutropenia.

✦ Trazodone (Trittico) vecchio farmaco, non da disturbi libido, ma può dare priapismo, sonnolenza e ipotensione ortostatica. Cp 50-150 mg. Dosaggio minimo efficace 75 mg anche in un'unica somministrazione. Uso abituale nell'anziano anche se è molto dibattuta l'utilità degli antidepressivi nell'anziano

Interazioni SSRI SNRI

Molecola	Vie/a metabolica	Note
Sertralina	Metabolizzato da 2C19 Moderato inibitore di 2D6	Basso potenziale di interazioni
Escitalopram	Metabolizzato da 2C19 meno da 3A4	Basso potenziale di interazioni: possono rendersi necessari aggiustamenti della dose in presenza di inibitori di 2D6; può prolungare il tratto QT
Paroxetina	Metabolizzato da 2D6 Forte inibitore di 2D6	Può ridurre l'efficacia del tamoxifene; può aumentare le concentrazioni di substrati di 2D6; in presenza di inibitori di 2D6 può essere necessario ridurre le dosi di paroxetina
Citalopram	Metabolizzato da 2C19 meno da 3A4	Dose massima di 20 mg/die in scarsi metabolizzatori 2D6 o in presenza di inibitori di 2D6; concentrazioni sieriche alte aumentano il rischio di prolungamento QT; evitare l'uso con altri farmaci che prolungano il tratto QT
Fluoxetina	Metabolizzato da 2D6 meno da 2C9 Forte inibitore di 2D6 Moderato inibitore di 2D6	Può ridurre l'efficacia del tamoxifene; può aumentare le concentrazioni di substrati di 2D6; la lunga emivita è un problema potenziale in caso di interazioni
Venlafaxina	Metabolizzato da 2D6 e meno 3A4	Basso potenziale di interazioni; le concentrazioni sieriche possono essere aumentate da inibitori di 3A4

Farmaci per i disturbi depressivi: effetti collaterali

SSRI

- ✦ Disfunzioni sessuali, nausea, vertigini sonnolenza (Sertralina), diminuzione libido; possibile iposodiemia, negli anziani fratture vertebrali osteoporosi. Citalopram e escitalopram aumento intervallo QT. Non interrompere bruscamente la terapia

SNRI

- ✦ Gli stessi degli SSRI, ma anche aumento sudorazione, tachicardia, ritenzione urinaria; forse aumento dose dipendente della PAO
- ✦ TCA (triciclici)
 - ✦ Effetti anticolinergici anche marcati con anche confusione; sedazione, ritardo conduzione con possibili gravi aritmie dose dimendenti. Attenzione per cardiopatie, ma pare che questo valca anche per SSRI e SNRI

Farmaci per i disturbi depressivi e gravidanza

✦ SSRI

- ✦ Rischio malformazioni per assunzioni primo trimestre sembra molto basso; non dimostrata mortalità perinatale
- ✦ Pare aumento malformazioni cardiache e altri per uso paroxetina primo trimestre.
- ✦ Ritardo crescita fetale sia minor peso alla nascita in presenza sia di depressione trattata e non trattata
- ✦ Uso nel 3° trimestre forse associato a disturbi comportamentali neonato (forse) e aumento rischio ipertensione polmonare

✦ SNRI

- ✦ Pochi studi effettuati, forse aumento disturbi comportamentali neonatali e rischio ipertensione polmonare neonato

Farmaci Psicosi

Farmaci da usare con cautela e competenza: in questo breve excursus si parla solo di somministrazione per os. La somministrazione parenterale (salvo pochissime eccezioni) e quella venosa vanno lasciate all'ambito specialistico, ospedaliero.

Anche per questa classe si è assistito ad un proliferare di nuovi antipsicotici di seconda generazione, molto costosi e presentati come molto innovativi che in realtà si sono poi rilevati non molto migliori e con indicazioni specifiche.

Dal punto di vista dell'efficacia solo la *clozapina* e la *olanzapina* sembrerebbero avere maggior efficacia.

Si ritiene che gli antipsicotici sono più efficaci nei sintomi positivi (agitazione deliri allucinazioni) che in quelli negativi (anaffettività, apatia, ecc)

Farmaci Psicosi

✦ *1 generazione*

- ✦ **Aloperidolo (Haldol Serenase):** Uno dei primi antipsicotici con effetti collaterali extrapiramidali - usato con altri antipsicotici anche nella terapia del dolore nel fine vita. In confezioni da 1,5,10 mg e in gocce (2%) dove 10 gocce equivalgono a 1mg. Il dosaggio antipsicotico per adulto è 5 mg die o più. Per evitare effetti extrapiramidali o nella terapia adiuvante del dolore il dosaggio può essere anche minore (5-20 gtt in una due somministrazioni).
- ✦ **Clorpromanzina (Largactil 25, 50, 100 mg, gocce):** Il primo aneurolettico prodotto negli anni 50 con effetto marcato sedativo e pochi effetti extrapiramidali.
- ✦ **Clotiapina (Entumin):** Marcato effetto sedativo, può procurare crisi ipotensive. Da usare con cautela e a basso dosaggio (5-10 gtt massimo, in relazione al peso corporeo)

Farmaci Psicosi



- ✦ *1 generazione*
- ✦ Effetti collaterali principali in generale dei farmaci di prima generazione.
- ✦ Sintomi extrapiramidali, discinesia tardiva: si eliminano o diminuiscono questi effetti collaterali diminuendo il dosaggio e attestandosi – se possibile – sul dosaggio minimo efficace che non da o da pochi effetti collaterali
- ✦ Disfunzioni sessuali, iperprolattinemia, acatisia, e più raramente, sindrome neurolettica maligna.

Farmaci Psicosi

✦ 2 generazione

(Trattazione più estesa su files «Antipsicotici 2019 (da TML maggio 2017).pdf»

✦ Aripiprazolo (Abilify)

✦ Risperidone (Risperidal)

✦ Quetiapina (Seroquel)

✦ Olanzapina (Zyprexa)

✦ Clozapina (Leponex)

✦ Gli antipsicotici di seconda generazione, fino ad alcuni anni fa di prescrizione specialistica; usati anche in patologie neurologiche dell'anziano (demenze): questo uso è molto discutibile e sostanzialmente sconsigliato dalla letteratura per effetti collaterali gravi e poca

Farmaci Psicosi

✦ *2 generazione*

✦ Gli effetti collaterali non comprendono sindromi extrapiramidali, raramente discinesia tardiva o sindrome neulogica maligna, ma possono presentare acatisia.

✦ Clozapina e Olanzapina favorisco diabete e disturbi cardiovascolari e metabolici ed aumento peso.

✦ L'Olanzapina puù dare sonnolenza marcata (più sedativa).

✦ La clozapina nel 1% dei casa da agranulocitosi, una ipomotilità intestinale con megacolon e, raramente (0,3-1 %) una miocardite grave che insorge nelle prime settimane di trattamento.

Farmaci Psicosi

- ✦ *2 generazione (vedi anche approfondimento specifico)*
- ✦ Il risperidone può provocare parkinsonismo, iperprolattinemia marcata più degli altri antipsicotici, acatisia, agitazione. Le dosi superiori a 6 mg/die aumentano effetti collaterali – anche allungamento intervallo QT - ma non l'effetto terapeutico
- ✦ La quietatabine provoca soprattutto aumento di peso, iperglicemia e sonnolenza.
- ✦ L'aripiprazolo ha meno effetti collaterali su peso, sindrome metabolica, aumento glicemia, iperprolattinemia, ma può causare, vertigini, acatisia, agitazione e forse reazioni impulsive.

Farmaci Psicosi



- ✦ *3 generazione*
- ✦ Sono in commercio soprattutto negli USA una nuova generazione di antipsicotici (anche in spray). Fino al 2017 la documentazione scientifica è insufficiente per valutarne efficacia ed effetti collaterali. Mediamente il costo è molto alto.

Neurolettici in conclusione

- ✦ • La clozapina è in genere il farmaco antipsicotico più efficace per il trattamento della schizofrenia, ma è solitamente riservata alla malattia refrattaria a causa degli effetti avversi.
- ✦ • L'olanzapina può essere leggermente più efficace di altri antipsicotici (fatta eccezione per la clozapina), ma i suoi effetti avversi metabolici possono renderla inaccettabile per l'uso a lungo termine.
- ✦ • Altri antipsicotici di seconda generazione non sono chiaramente più efficaci dei farmaci di prima generazione, meno costosi, ma hanno meno probabilità di causare discinesia tardiva.
- ✦ • Quando l'adesione alla terapia rappresenta un problema, gli antipsicotici iniettabili a lunga durata d'azione possono risultare utili.