



**Gestione
farmacologica
dell'ANSIA
(ACUTA e CRONICA)
nei
pazienti oncologici**

Dr. Daniele Araco
Corso di Psiconcologia,
Perugia, 11 Marzo 2008, 2 Aprile 2008

Struttura del seminario

Riassunto della puntata precedente: definizione di ansia, meccanismi neurobiologici e utilizzo delle BDZ nell'ansia acuta

TRATTAMENTO dell'ANSIA con gli ANTIDEPRESSIVI

PERCHE' GLI AD FUNZIONANO nell'ANSIA: basi neurobiologiche

COME FUNZIONANO GLI AD:meccanismi recettoriali

IN QUANTO TEMPO FUNZIONANO GLI AD:
neurotrofismo e neurogenesi

QUALI SONO GLI AD: molecole e come si somministrano

DEFINIZIONE di ANSIA

L'ansia è una complessa combinazione di emozioni che includono paura, apprensione e preoccupazione, ed è spesso accompagnata da sensazioni fisiche come palpitazioni, dolori al petto e/o respiro corto, nausea, tremore interno.

L'ansia è l'effetto della risposta che il nostro organismo da ad uno stimolo che viene letto come pericoloso.

Seligman, Walker & Rosenhan, 2001

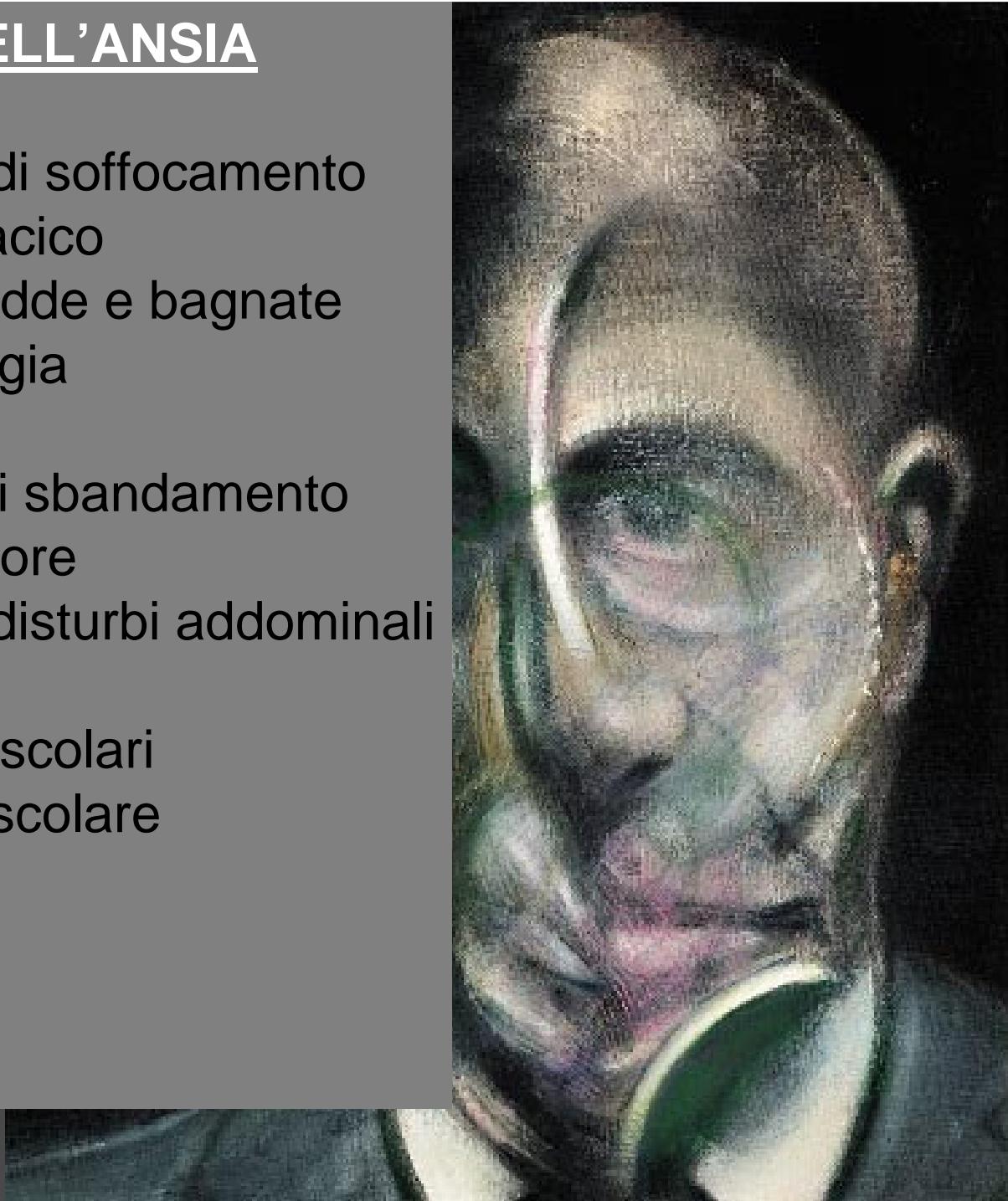
COMPONENTE EMOZIONALE dell' ANSIA

- nervosismo
- incapacità a rilassarsi
- irritabilità
- risposte esagerate di allarme
- difficoltà di concentrazione
- sensazione di “testa vuota”
- insonnia
- atteggiamento apprensivo
- paura di morire
- paura di perdere il controllo
- paura di non riuscire ad affrontare le situazioni



SINTOMI SOMATICI DELL'ANSIA

- dispnea e sensazione di soffocamento
- palpazioni, dolore toracico
- sudorazione o mani fredde e bagnate
- “nodo alla gola” o disfagia
- bocca asciutta
- vertigini o sensazioni di sbandamento
- brividi o vampate di calore
- nausea, diarrea o altri disturbi addominali
- pollachiuria
- tremori, contrazioni muscolari
- tensioni o dolenzia muscolare
- irrequietezza
- affaticabilità
- parestesie



RISPOSTA ALLO STRESS/PERICOLO

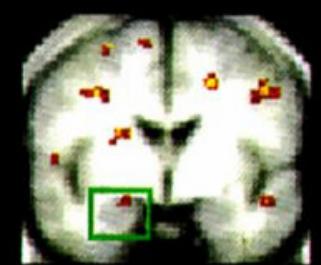
Quando siamo di fronte ad uno stimolo minaccioso (pericolo) si ha una **risposta allo stress**

L'amigdala è la zona del cervello fondamentale per la risposta alla paura; processa l'informazione sensoriale ritenuta minacciosa



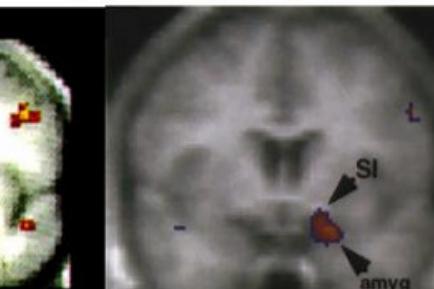
Human Amygdala Activation

Aversive Conditioning



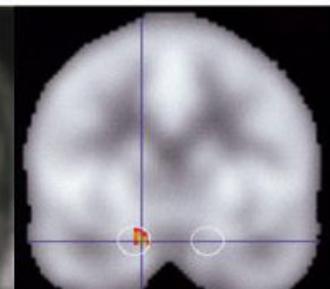
(LaBar, et al., 1998)

Facial Expressions



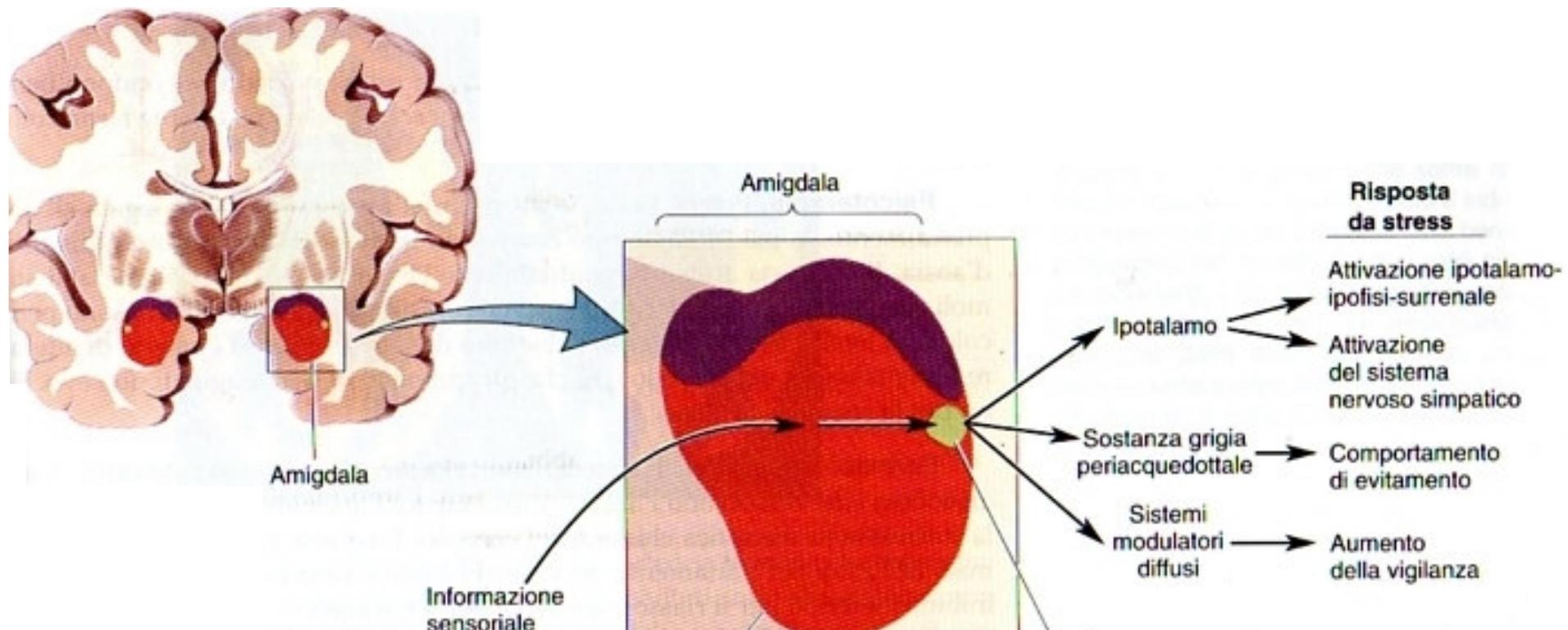
(Whalen, et al., 1998)

Emotional Films



(Cahill, et al., 2001)

RISPOSTA ALLO STRESS/PERICOLO



Una volta processato lo stimolo e ritenuto minaccioso l'amigdala attiva 3 strutture:

- **IPOTALAMO**
- **SOSTANZA GRIGIA PERIACQUEDUTTALE**
- **SISTEMI MODULATORI DIFFUSI**

RISPOSTA ALLO STRESS/PERICOLO

L'amigdala stimola l'ipotalamo a:

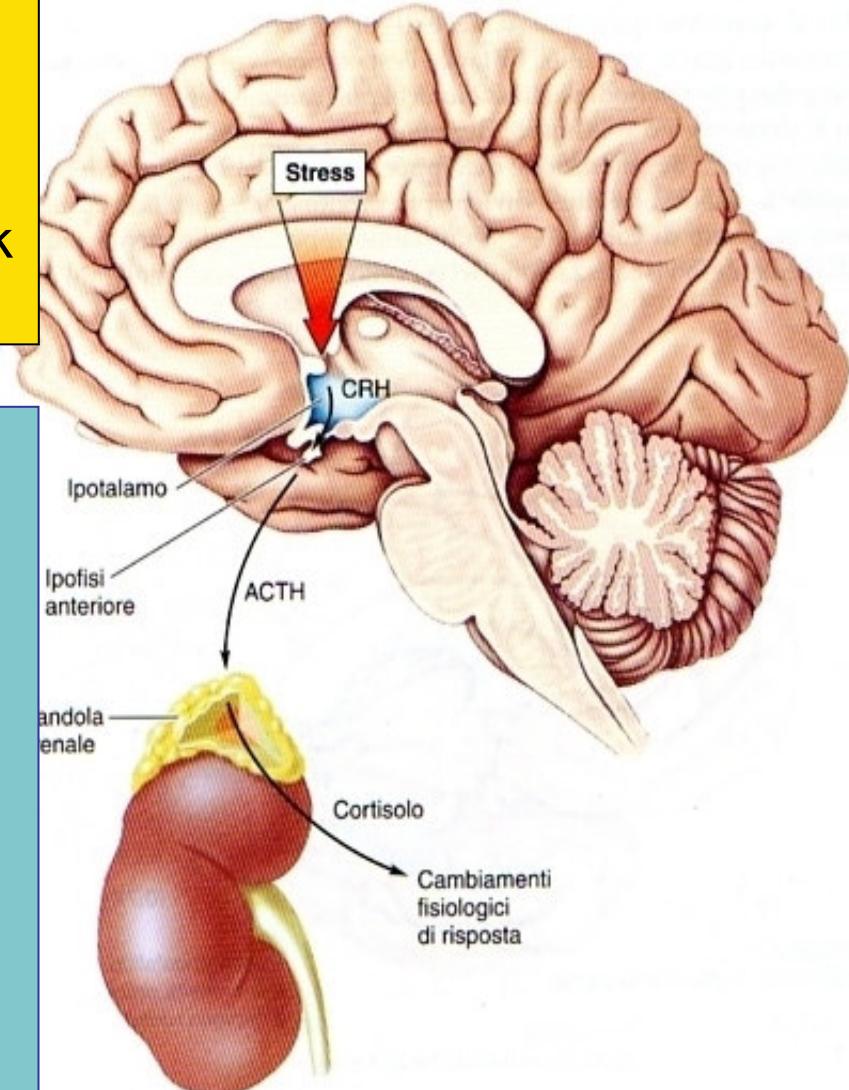
- 1) produrre **CRH** → ↑ cortisolo nel sangue (controregolato con feedback negativo dall'ippocampo)

L'esposizione CONTINUATIVA al cortisolo (stress cronico) può causare un deperimento e morte dei neuroni ippocampali

→ mancando il braccio inibitorio della risposta a feedback per cui la risposta allo stress diviene più pronunciata

→ maggior rilascio di cortisolo

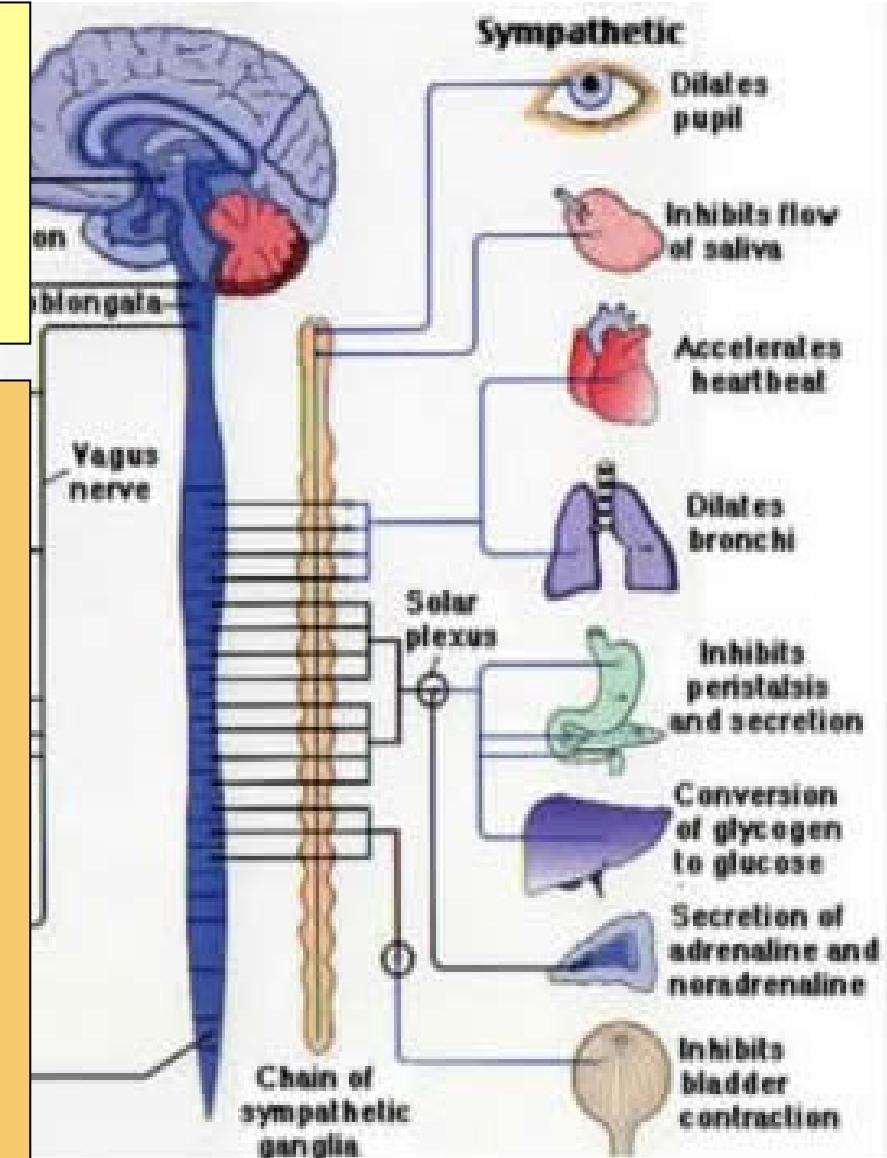
→ maggiore danno ippocampale



RISPOSTA ALLO STRESS/PERICOLO

L'amigdala stimola l'**ipotalamo** ad attivare la risposta del **sistema nervoso simpatico** preparando l'organismo ad una risposta di **attacco/fuga**

- ↑ pressione del sangue
- ↑ frequenza cardiaca
- dilatazione dei bronchi
- dilatazione delle pupille
- ↑ sudorazione
- ↑ flusso sanguigno verso i più importanti gruppi muscolari
- ↓ funzioni del sistema immunitario e quello digestivo
- ↓ del flusso di saliva
- ↓ della contrazione della vescica

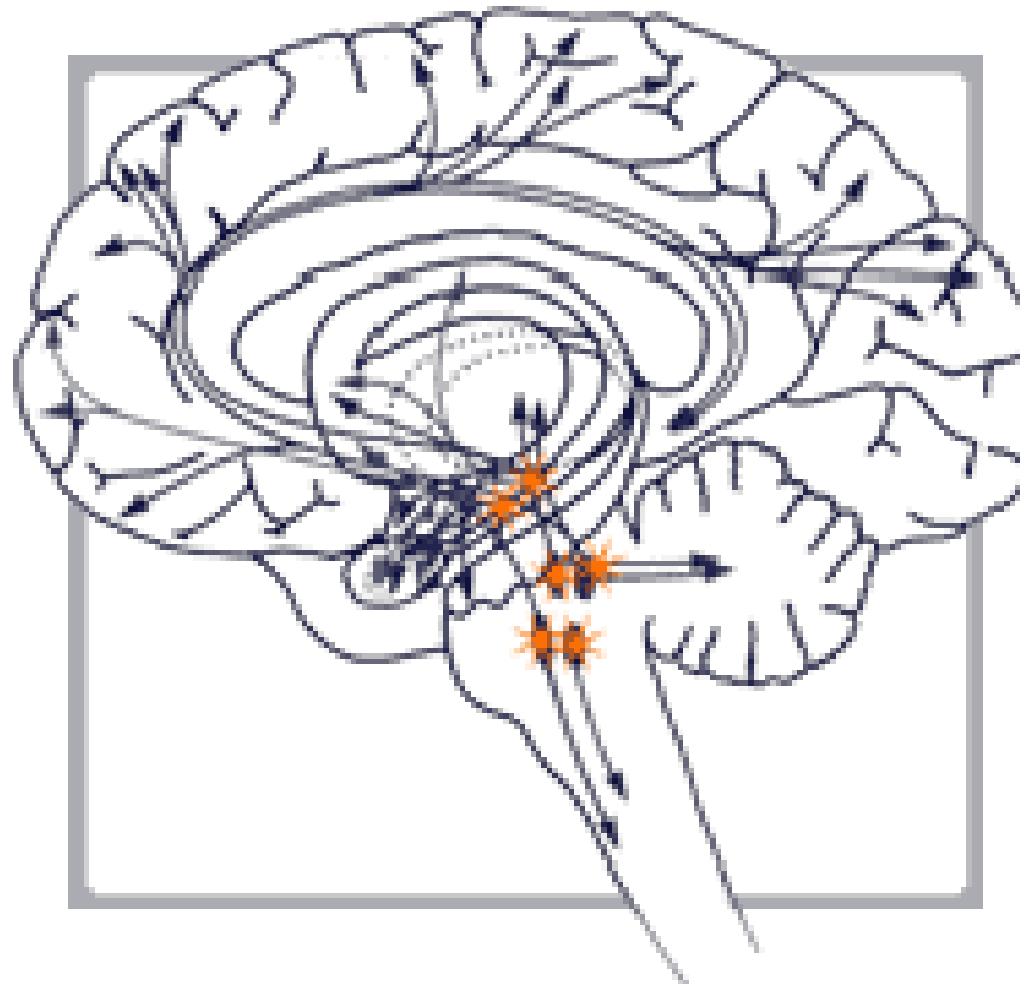


RISPOSTA ALLO STRESS/PERICOLO

L'amigdala attiva anche:

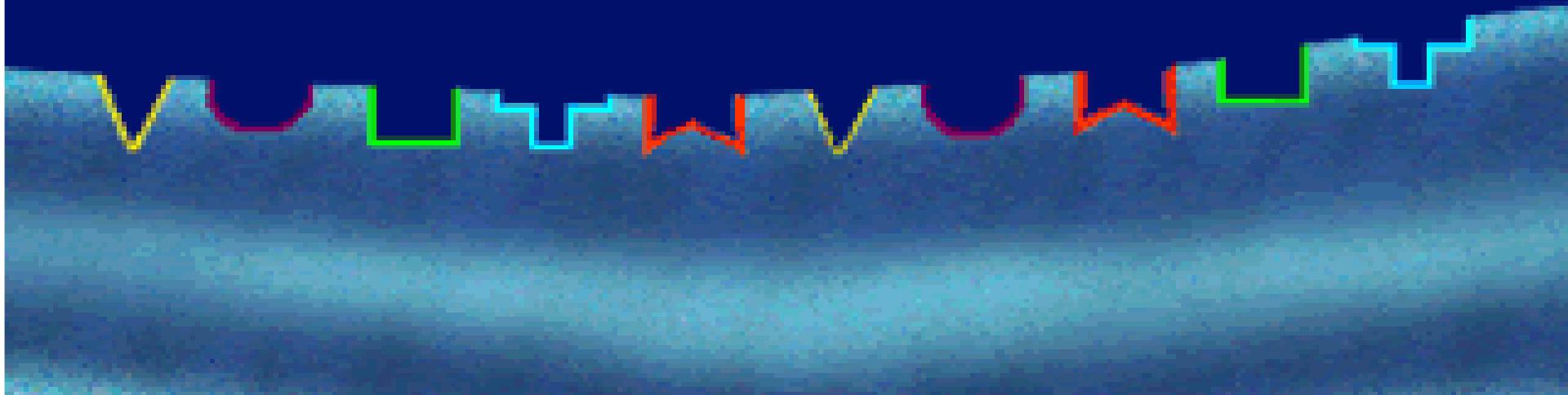
- SOSTANZA GRIGIA
PERIACQUEDUTTALE →

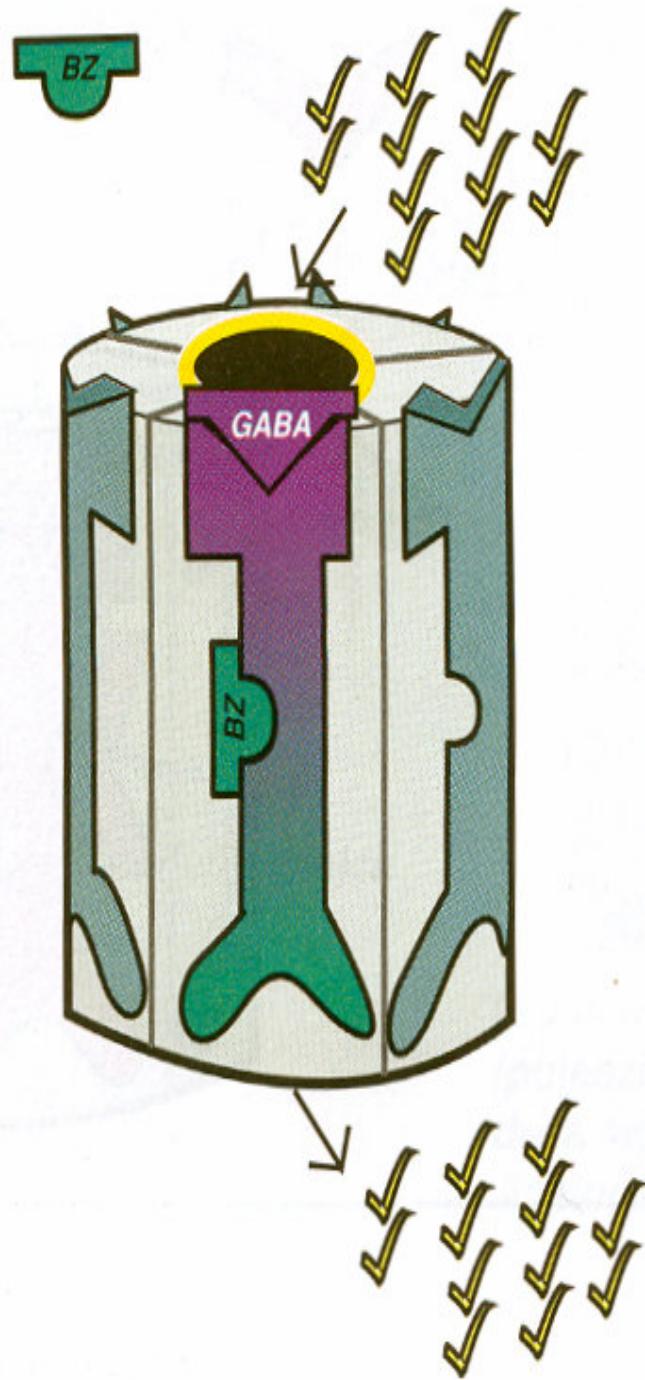
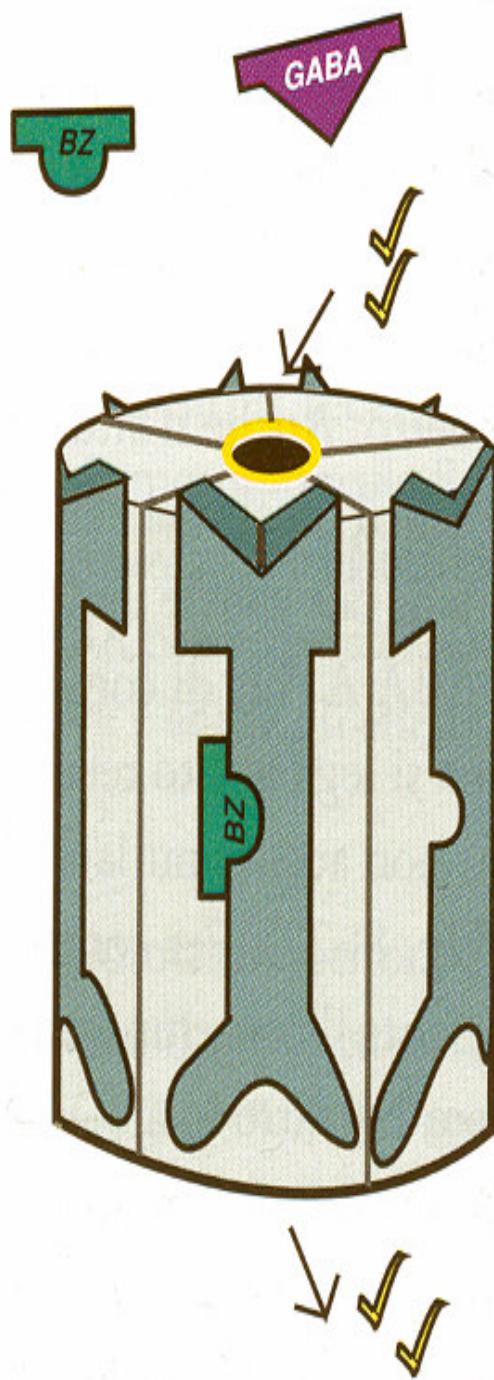
comportamenti di evitamento



-SISTEMI MODULATORI DIFFUSI → aumento della vigilanza

LE BENZODIAZEPINE





AZIONE TERAPEUTICA DELLE BENZODIAZEPINE

Ansiolitica - dà sollievo dell'ansia - Ansia ed attacchi di panico, fobie

Ipno-inducente - favorisce il sonno - Insonnia

Miorilassante - rilassa i muscoli - Spasmi muscolari, disordini di tipo spastico

Anticonvulsivante - arresta gli attacchi e le convulsioni - Attacchi in seguito ad intossicazione da farmaci, alcune forme di epilessia

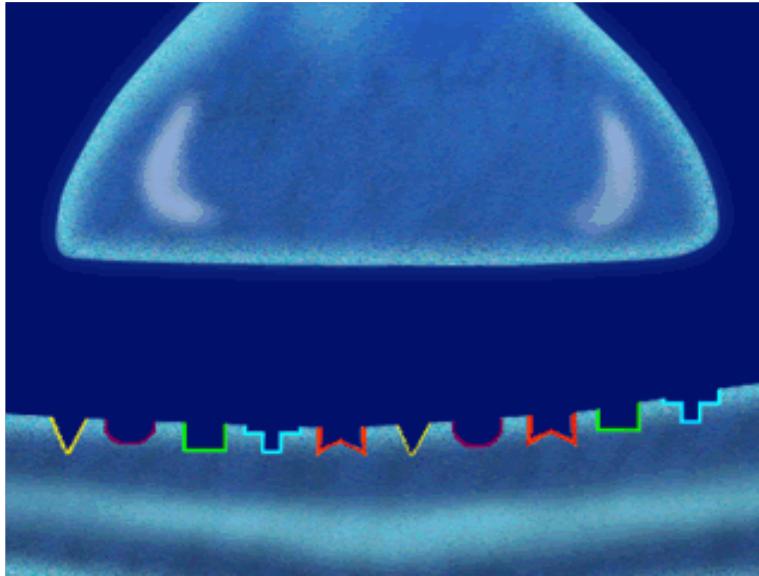
Amnesia - riduce la memoria a breve termine - Premedicazione prima degli interventi chirurgici, somministrazione di sedativi per interventi di chirurgia minore

EFFETTI DELLA TRASMISSIONE GABAERGICA

Il potenziamento degli effetti inibitori del GABA provocato dalle benzodiazepine, diminuisce la produzione dei neurotrasmettitori eccitatori, compresi noradrenalina, serotonina, acetilcolina e dopamina.

Tali neurotrasmettitori eccitatori sono indispensabili per mantenere il normale stato di veglia, per la memoria, per il tono muscolare e il coordinamento, per le reazioni emotive, per la secrezione delle ghiandole endocrine, per il controllo della frequenza cardiaca e della regolazione della pressione sanguigna etc.. →

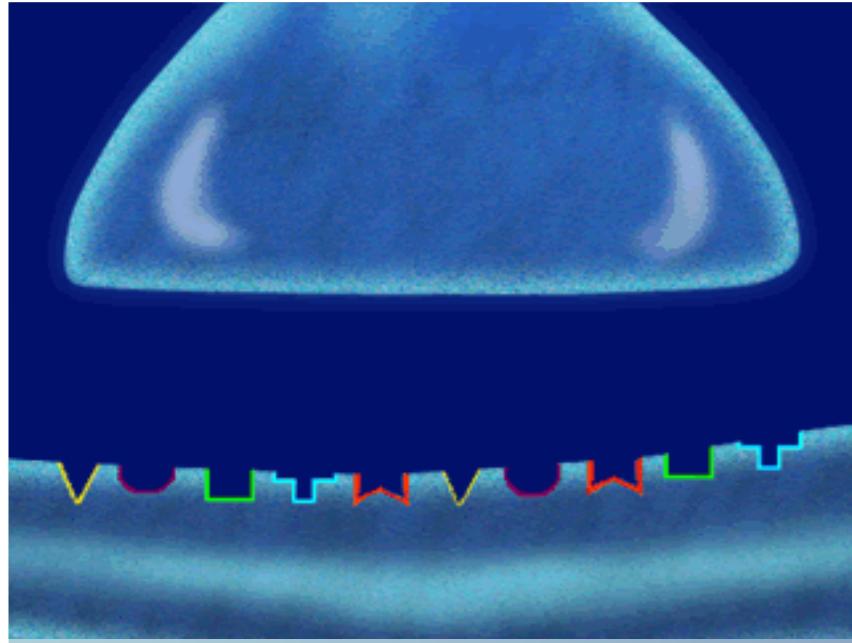
NON ABUSARE DI BENZODIAZEPINE



CLASSIFICAZIONE DELLE BDZ

EMIVITA

Breve	<8 ore	triazolam clotiazepam
Intermedia	8 – 24 ore	alprazolam bromazepam estazolam <u>lorazepam oxazepam temazepam</u>
Lunga	> 24 ore	clordiazeposido clonazepam clorazepam <u>clordemetildiazepam</u> diazepam flunitrazepam ketazolam nitrazepam prazepam quazepam



EFFETTI COLLATERALI DELLE BDZ

- **Sedazione**
- **Astenia (miorilassamento)**
- **Ridotte performance psicomotorie e cognitive**
(non necessariamente con riscontro soggettivo – guida ecc)

- **Effetto hangover al risveglio**
(malessere generale, cefalea, stordimento simil-sbornia)

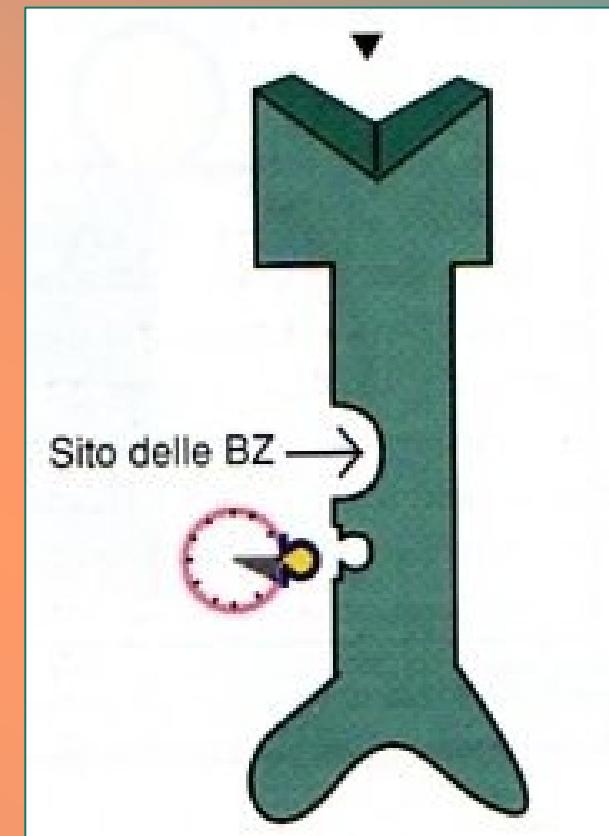
- **Effetto paradosso**
- **Depressione respiro (e.v)**

INDUTTORI DEL SONNO NON BENZODIAZEPINICI

Sono recenti ipnotici sedativi con vantaggi farmacocinetici:

Agiscono in modo SELETTIVO a livello dei recettori **OMEGA 1** responsabili della **SEDAZIONE**, MA NON dei siti OMEGA 2 che sono concentrati nelle aree cerebrali che regolano la cognizione, la memoria e il funzionamento motorio

- minori effetti collaterali cognitivi, mnesici e motori
- rapida insorgenza e breve durata di azione (no effetto hangover)
- sono agonisti parziali, dipendenza, tolleranza e astinenza sono rari

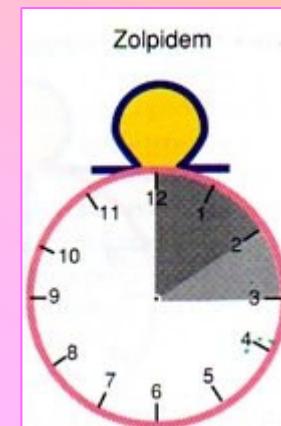


INDUTTORI DEL SONNO NON BENZODIAZEPINICI

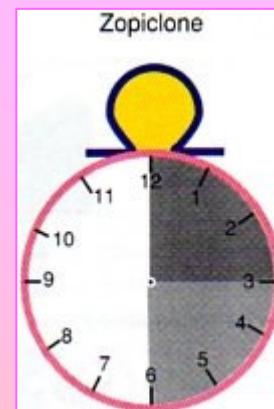
ZELAPON (Sonata) 1H



ZOLPIDEM (Stilnox,Nottem) 3H



ZOPLICLONE (Imovane) 6 H

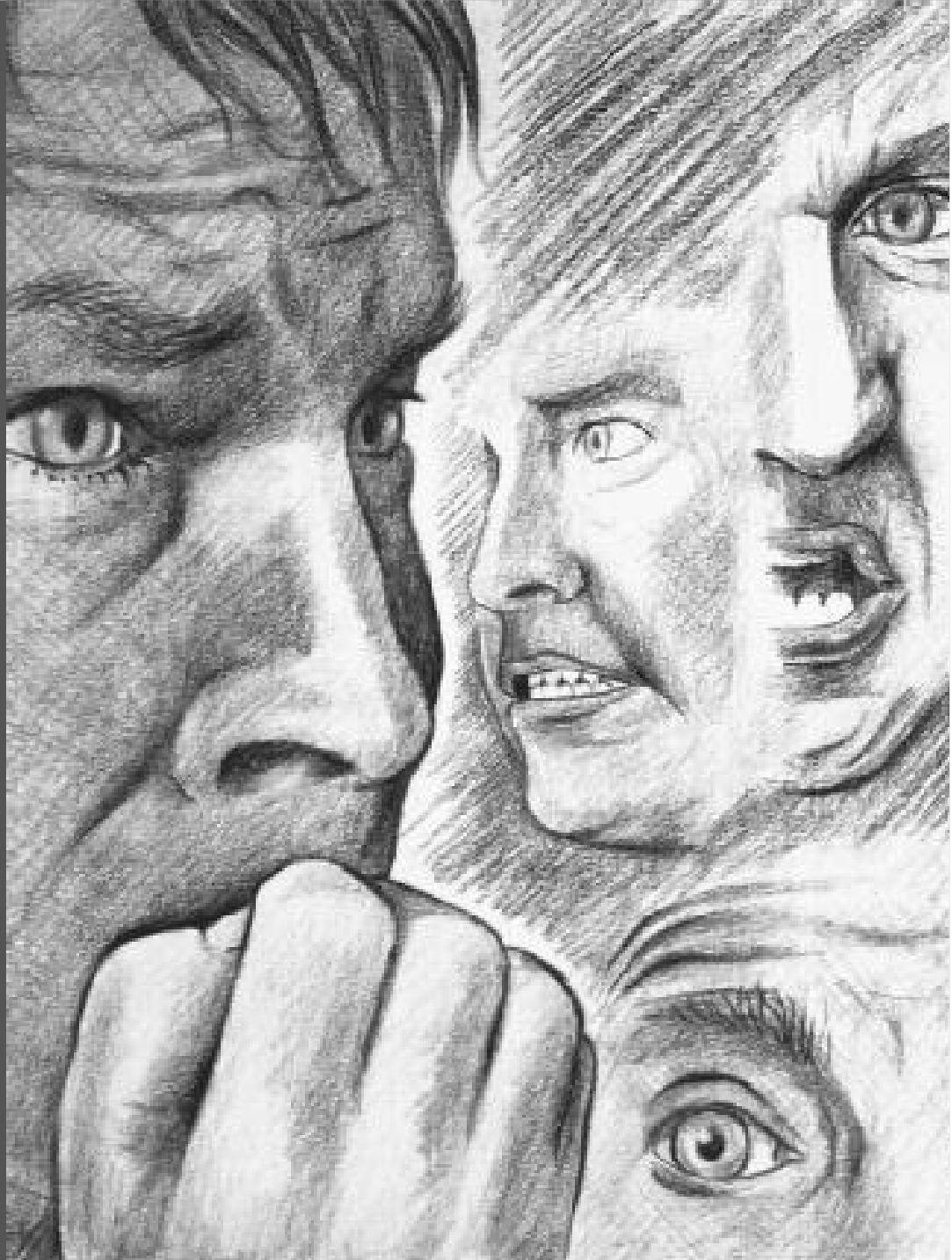


E quando l'ansia è cronica?

L' utilizzo di prolungato
di BDZ inibisce
eccessivamente i
sistemi
neurotrasmettitoriali

Ma d'altraparte
il non trattamento porta
a morte dei neuroni
ippocampali...

Come fare dunque?



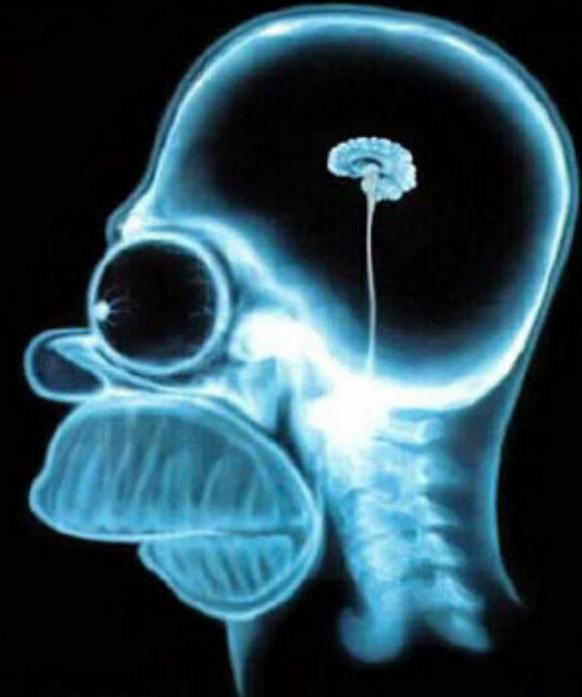
TRATTAMENTO
dell'ANSIA con
gli
ANTIDEPRESSIVI

I ben noti **problemI** relativi all'**uso protratto** delle **BDZ** hanno portato negli ultimi anni, ad un approccio al problema analogo a quello utilizzato nei disturbi dell'umore.

Verso la fine degli anni '80 iniziarono i primi studi relativi sull'utilizzo di alcuni **farmaci antidepressivi** nel disturbo di panico e l'**efficacia** risultava **uguale** o anche **maggiore** di quello delle **BDZ**, ma con tempi di latenza analoghi a quelli necessari per l'effetto antidepressivo

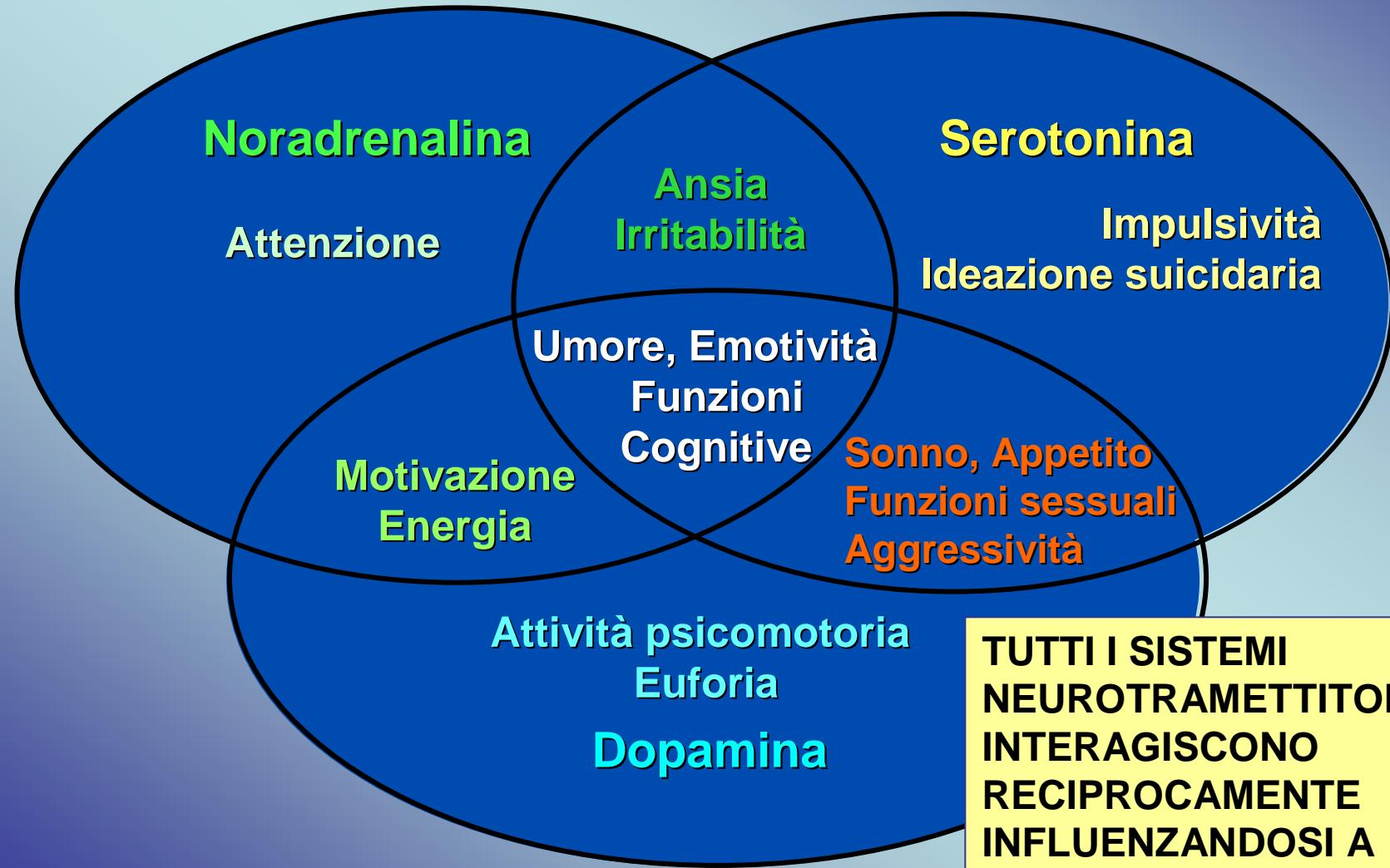
Il dato di fatto che i **medesimi farmaci** sembrano avere **efficacia** nella terapia dei **disturbi depressivi** e nei **disturbi d'ansia** potrebbe suggerire l'ipotesi che ansia e depressione siano espressione sintomatica di un medesimo disturbo;

due espressioni psicopatologiche causate da un alterazione dei medesimi meccanismi biochimici cerebrali



PERCHE' GLI AD
FUNZIONANO
nell'ANSIA:
basi
neurobiologiche

Dimensioni sintomatologiche e sistemi monoaminergici



**TUTTI I SISTEMI
NEUROTRAMETTITORIALI
INTERAGISCONO
RECIPROCAMENTE
INFLUENZANDOSI A
VICENDA**

MODELLO DELLA 5HT-NA nella PATOGENESI dei DISTURBI d'ANSIA e DEPRESSIVI

Dall'osservazione dell'effetto di differenti tipi di farmaci è visto che:

i farmaci attivi sul sistema 5HT ed NA hanno un **meccanismo di azione** in parte comune e in **parte differenziato** nell'ansia e nella **depressione**

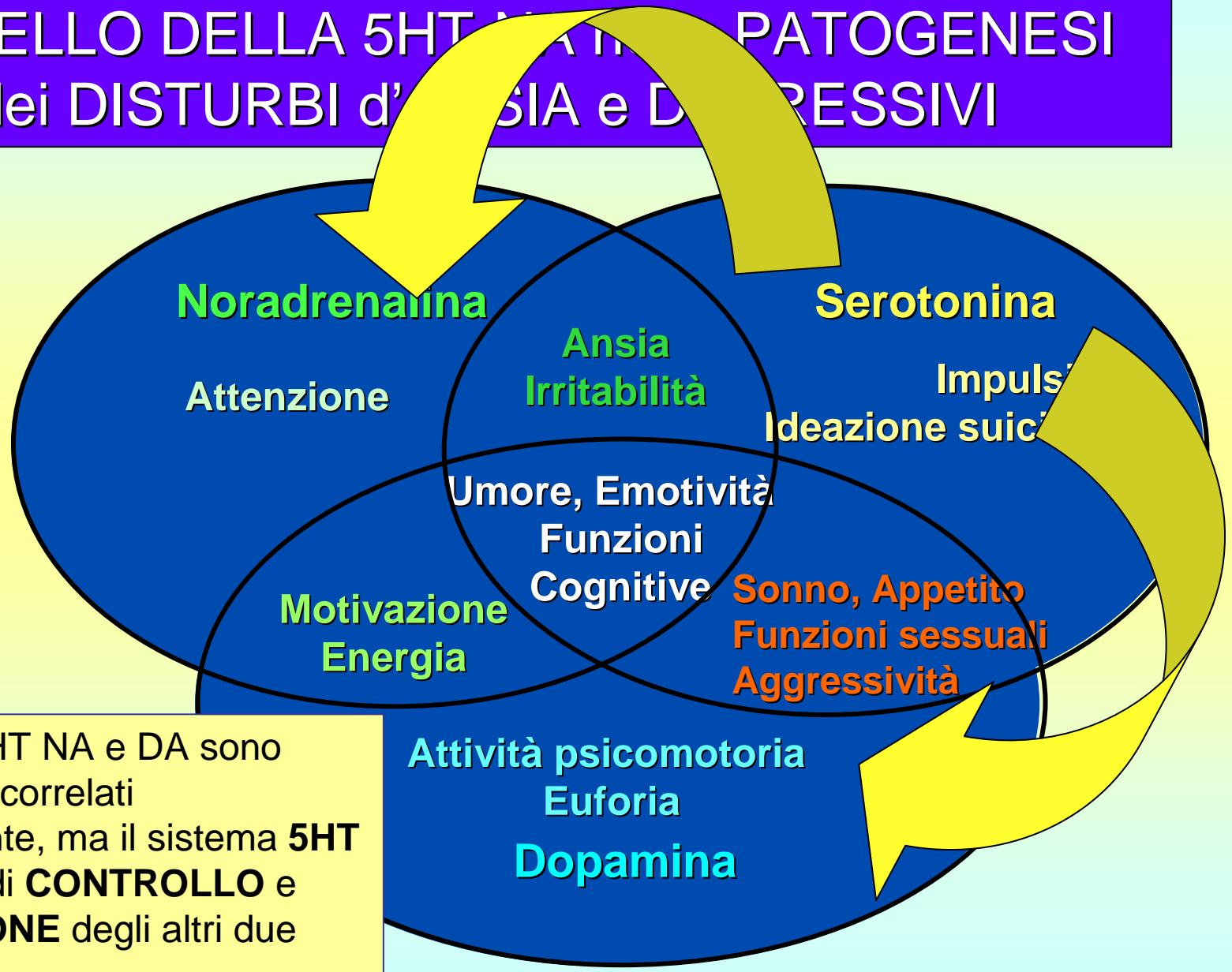
Deakin ha ipotizzato un modello in cui il sistema 5HT è composto da 2 sistemi funzionali diversi.

➤ 3 sistemi **5HT**, **NA** e **DA** sono strettamente correlati funzionalmente, ma il sistema **5HT** ha funzione di **CONTROLLO e MODULAZIONE** degli altri due sistemi

➤ nel **rafe magnum** esistono **2 sistemi 5HT** tra loro ampiamente correlati funzionalmente ma con diverse proiezioni, aree di controllo, modalità di attivazione

➤ i due sistemi 5HT possono andare incontro ad **alterazioni disfunzionali differenziate**

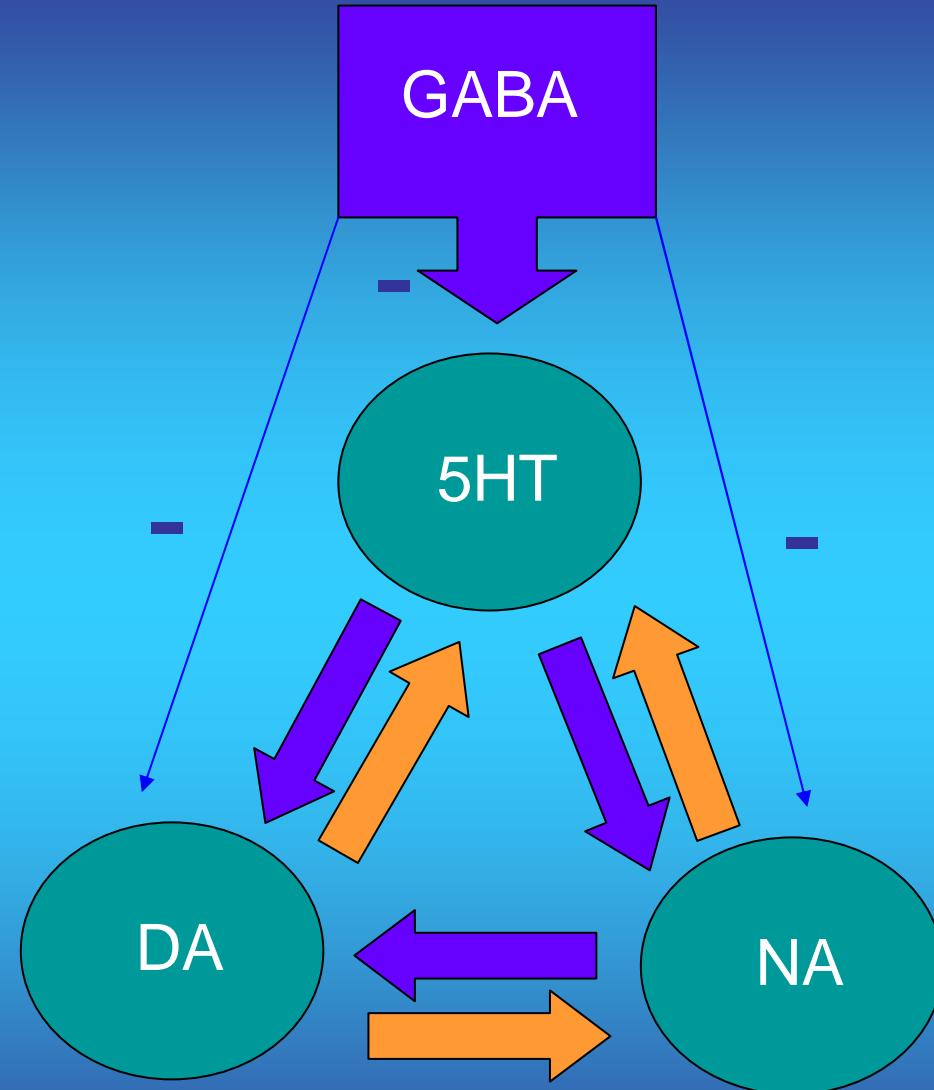
MODELLO DELLA 5HT NA DA dei DISTURBI d'ANSIA e D'PRESSIVI



Il sistema inibitorio del GABA controlla in modo sia locale che diffuso l'attività degli altri sistemi

MA

Il RUOLO REGOLATORIO CENTRALE è assunto dal sistema della **5HT** che controlla l'attività tonica diffusa dei sistemi NA e DA



MODELLO DELLA 5HT-NA nella PATOGENESI dei DISTURBI d'ANSIA e DEPRESSIVI

I due sistemi 5HT del rafe (nucleo mediano e nucleo dorsale) hanno compiti diversi → se si alterano danno manifestazioni differenti

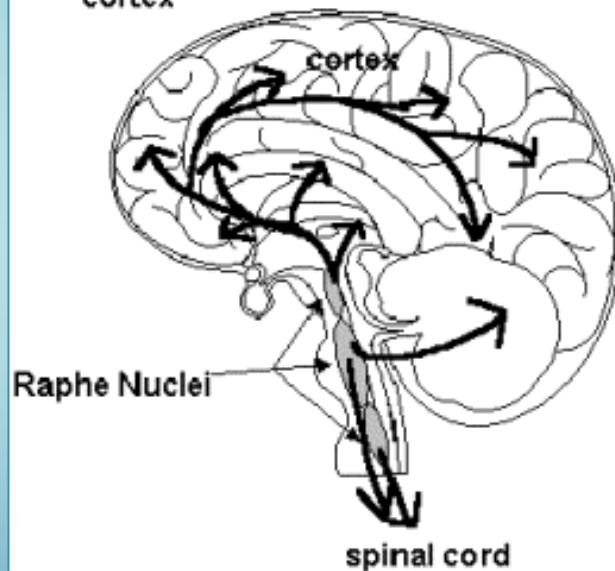
Nucleo **MEDIANO** del RAFE → disturbi dello **spettro ansioso**

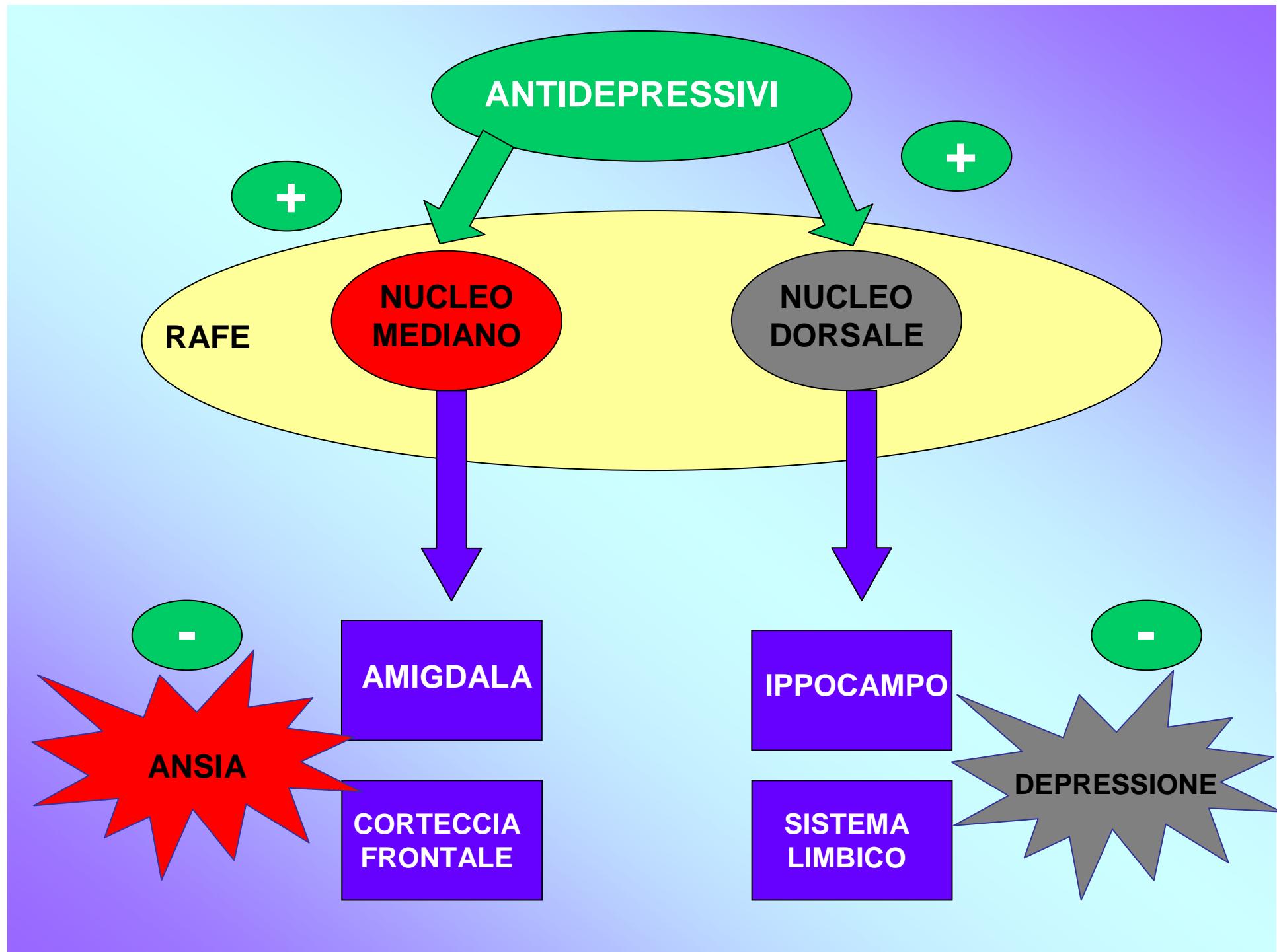
Nucleo **DORSALE** del RAFE → disturbi dello **spettro depressivo**

La coesistenza con diverso peso delle due disfunzioni sarebbe alla base di tutte le varianti del **continuum dimensionale ansia-depressione**

Serotonin projections

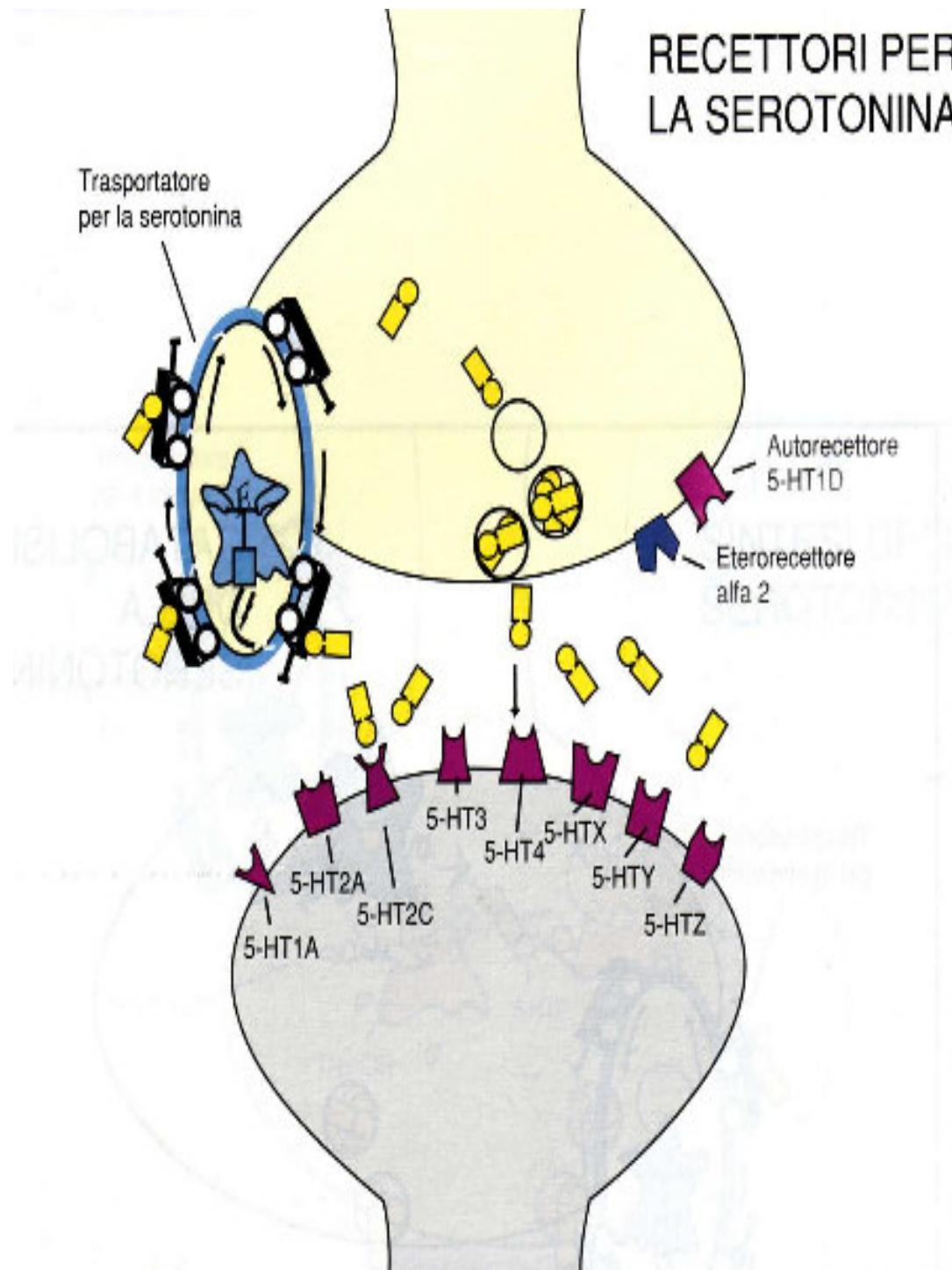
Raphe Projects throughout the cortex





COME FUNZIONANO
GLI AD:

*meccanismi
recettoriali*



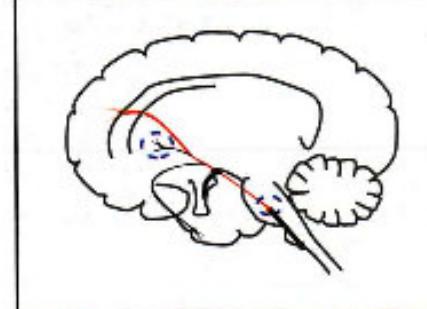
TRASMISSIONE 5HT ERGICA

La 5HT secreta dal neurone pre-sinaptico, interagisce coi recettori serotoninergici post-sinaptici

Il trasportatore per la serotonina rimuove la 5HT stessa dal vallo sinaptico

Corteccia frontale: regolazione umore

Corteccia frontale

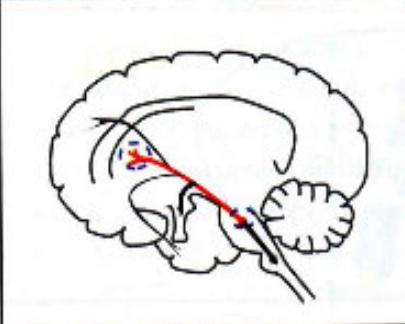


Umore



Gangli basali: controllo movimenti e fenomeni ossessivo compulsivi

Gangli basali



Acatisia/Agitazione

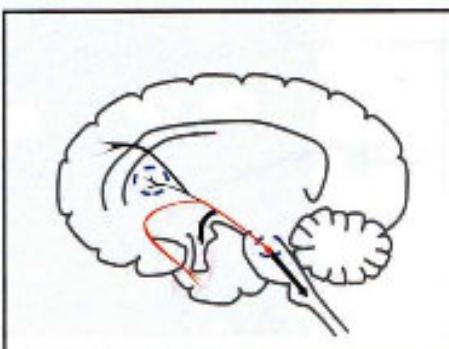


OCD



Aree limbiche: meccanismi alla base di ansia e panico

Aree limbiche

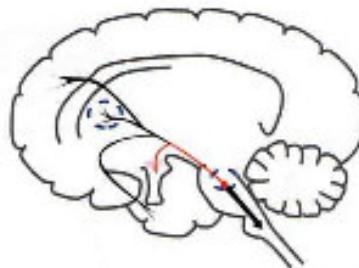


Ansia



Ipotalamo:
regolazione dell'appetito e
comportamento alimentare

Ipotalamo

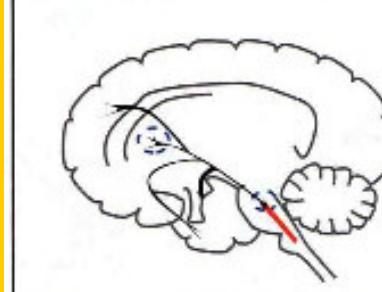


Appetito/Bulimia



**Centri del sonno del
tronco:**
regolazione sonno ad onde
lente

Centri del sonno

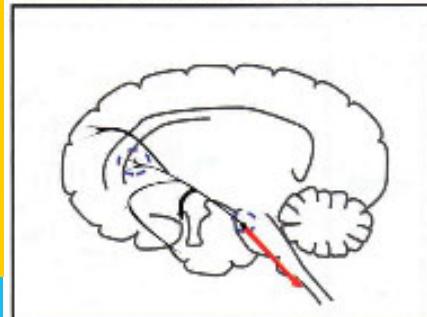


Insomnia

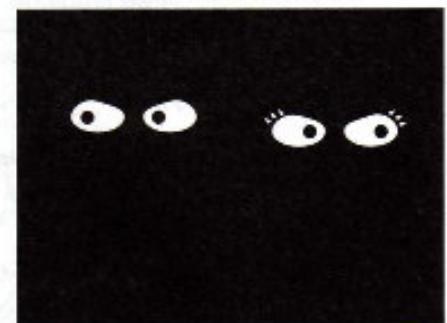


Midollo spinale:
riflessi spinali coinvolti in
orgasmo e eiaculazione

Midollo spinale

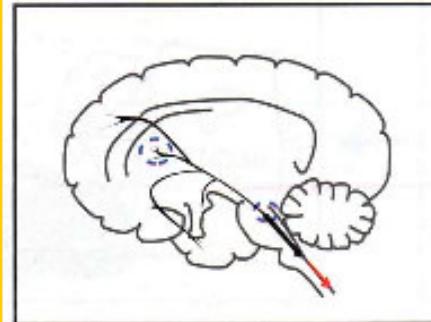


Disfunzione sessuale



**Centri del vomito del tronco:
regola il vomito attraverso
recettori 5HT3**

Centro del vomito
del tronco encefalico

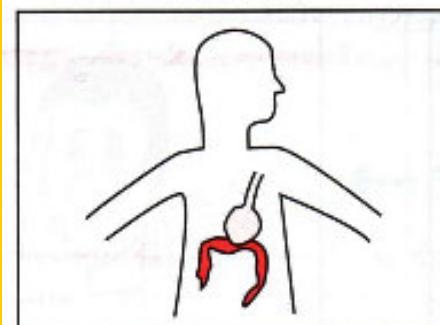


Nausea e vomito



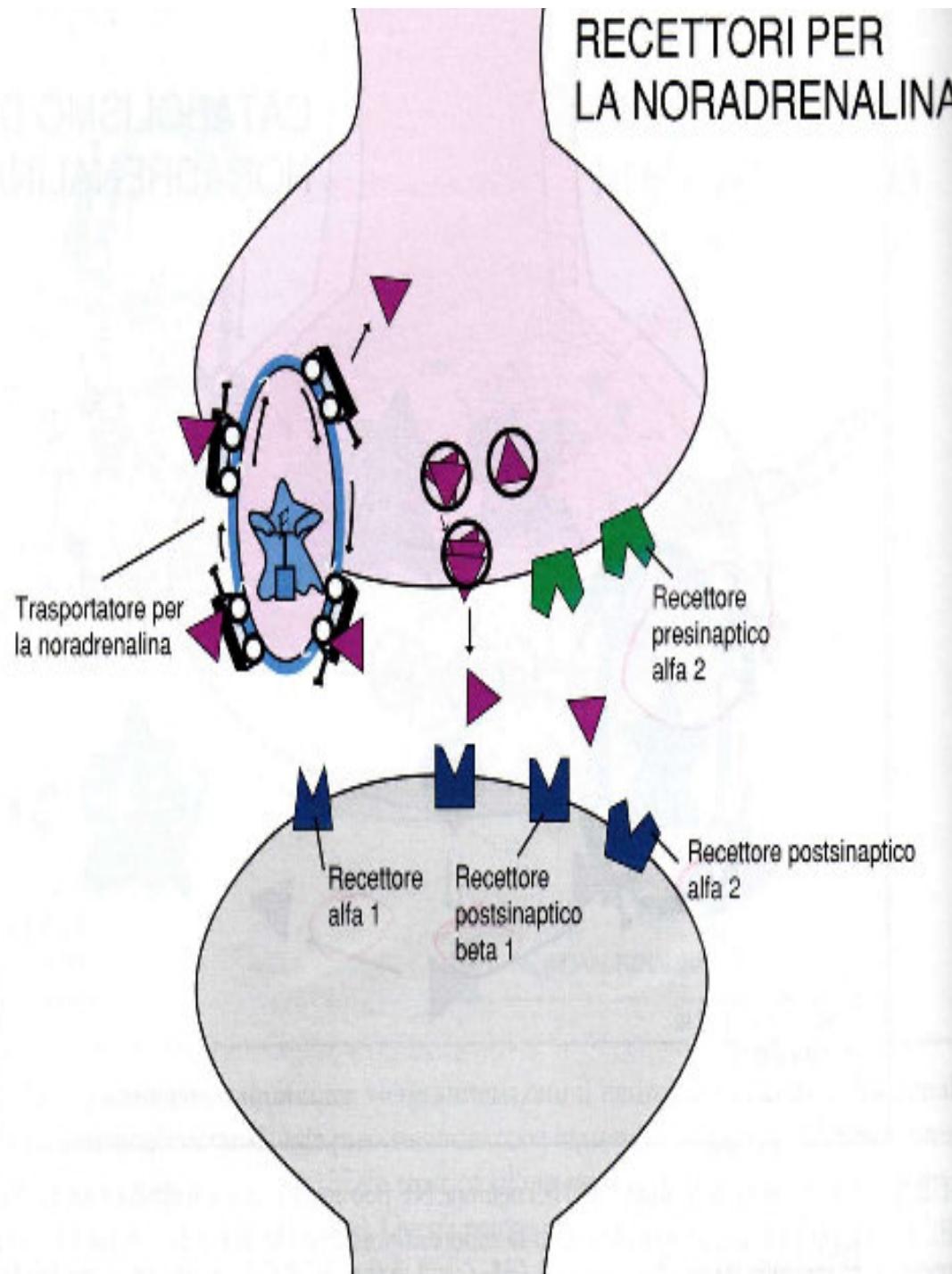
**Intestino:
i recettori PERIFERICI 5HT3
e 5HT4 dell 'intestino
regolano APPETITO e
MOTILITÀ
GASTROINTESTINALE**

Intestino



Crampi addominali/Diarréa



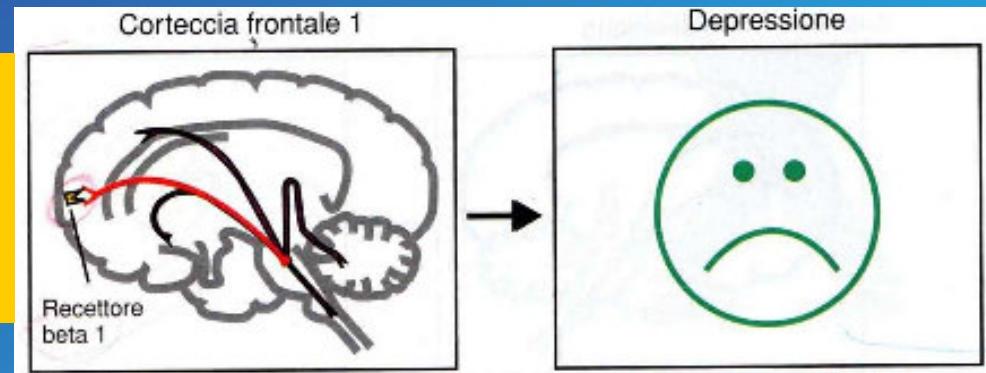


TRASMISSIONE NA ERGICA

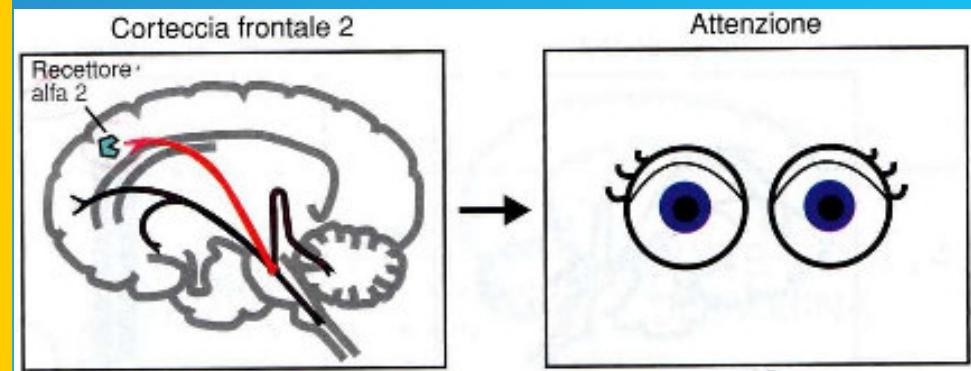
La NA secreta dal neurone pre-sinaptico, interagisce coi recettori α^2 post-sintaptici

Il trasportatore per la noradrenalina rimuove la NA stessa dal vallo sinaptico

corteccia frontale (recettori $\beta 1$)
→ azione regolatoria della
NA sull'UMORE

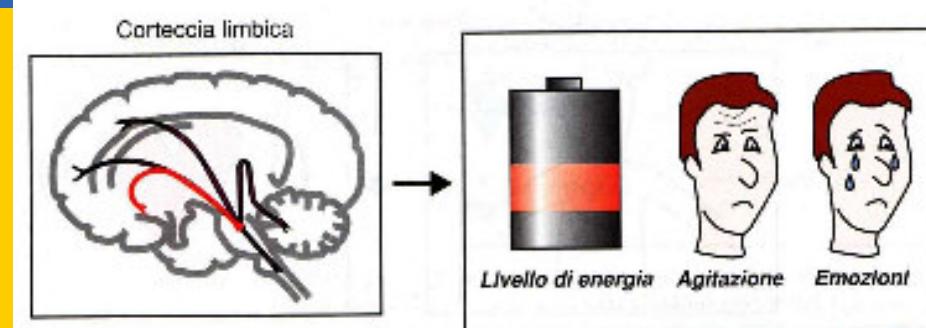


corteccia frontale (recettori α^2)
→ effetti della NA sull'
ATTENZIONE e FUNZIONI
CONGITIVE (memoria
operativa, velocità elaborazione
delle informazioni)

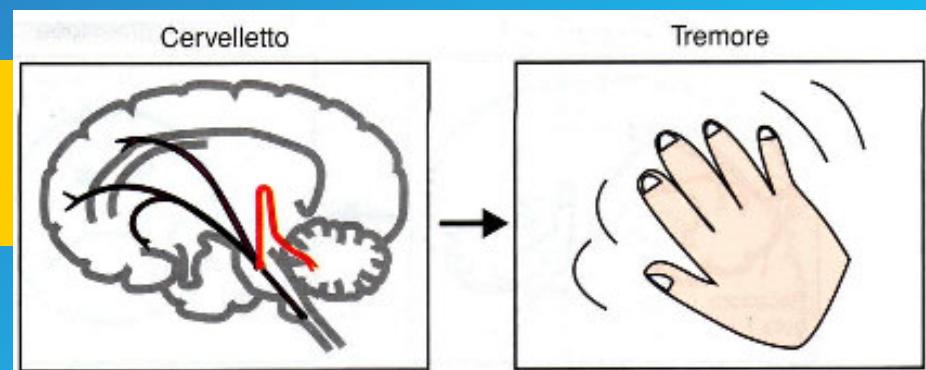


E' importante stimolare la NA quando ci sono depressioni in cui la componente inibitoria è spiccata

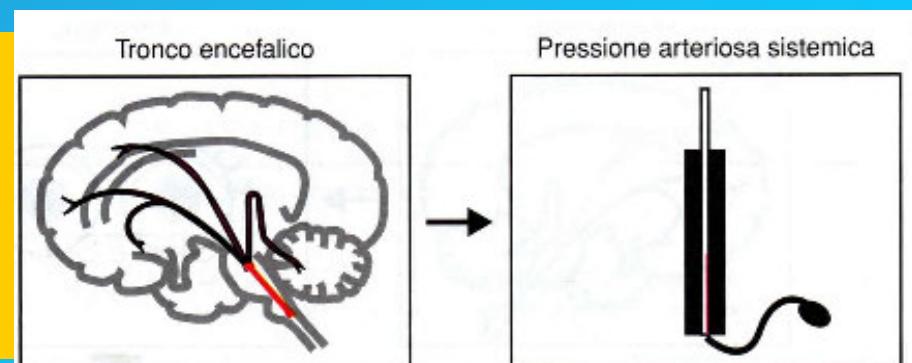
corteccia limbica → EMOZIONI, ENERGIA, FATICA e AGITAZIONE/RALLENTAMENTO PSICOMOTORIO



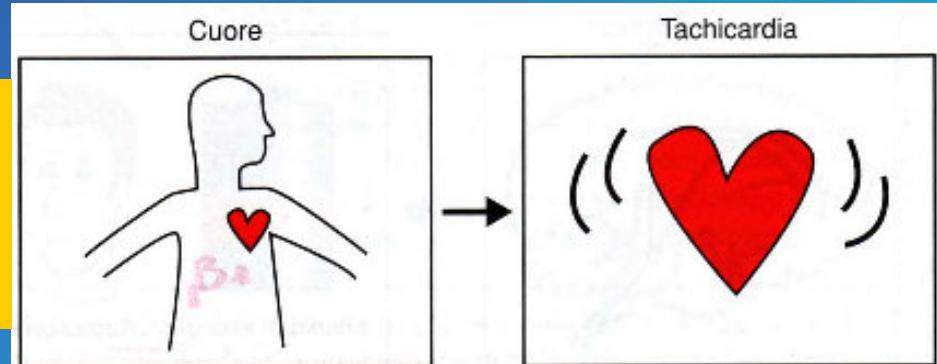
Cervelletto → movimenti, TREMORE



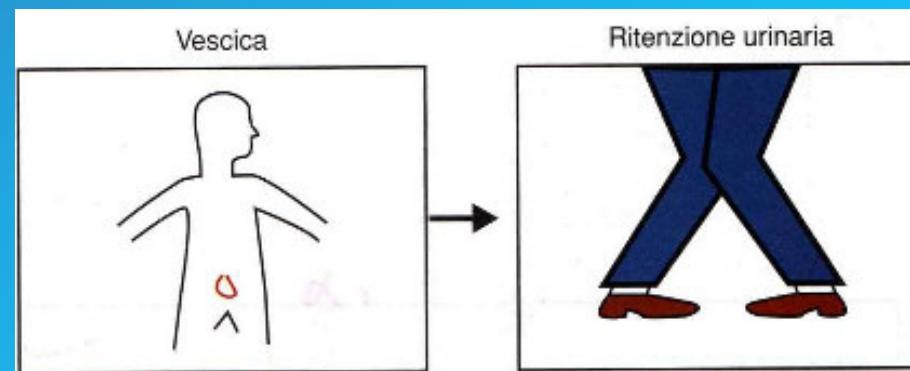
Tronco encefalico → la NA nei centri cardiovascolari controlla PRESSIONE ARTERIOSA SISTEMICA



**Cuore (recettori β_1) →
FREQUENZA CARDIACA**



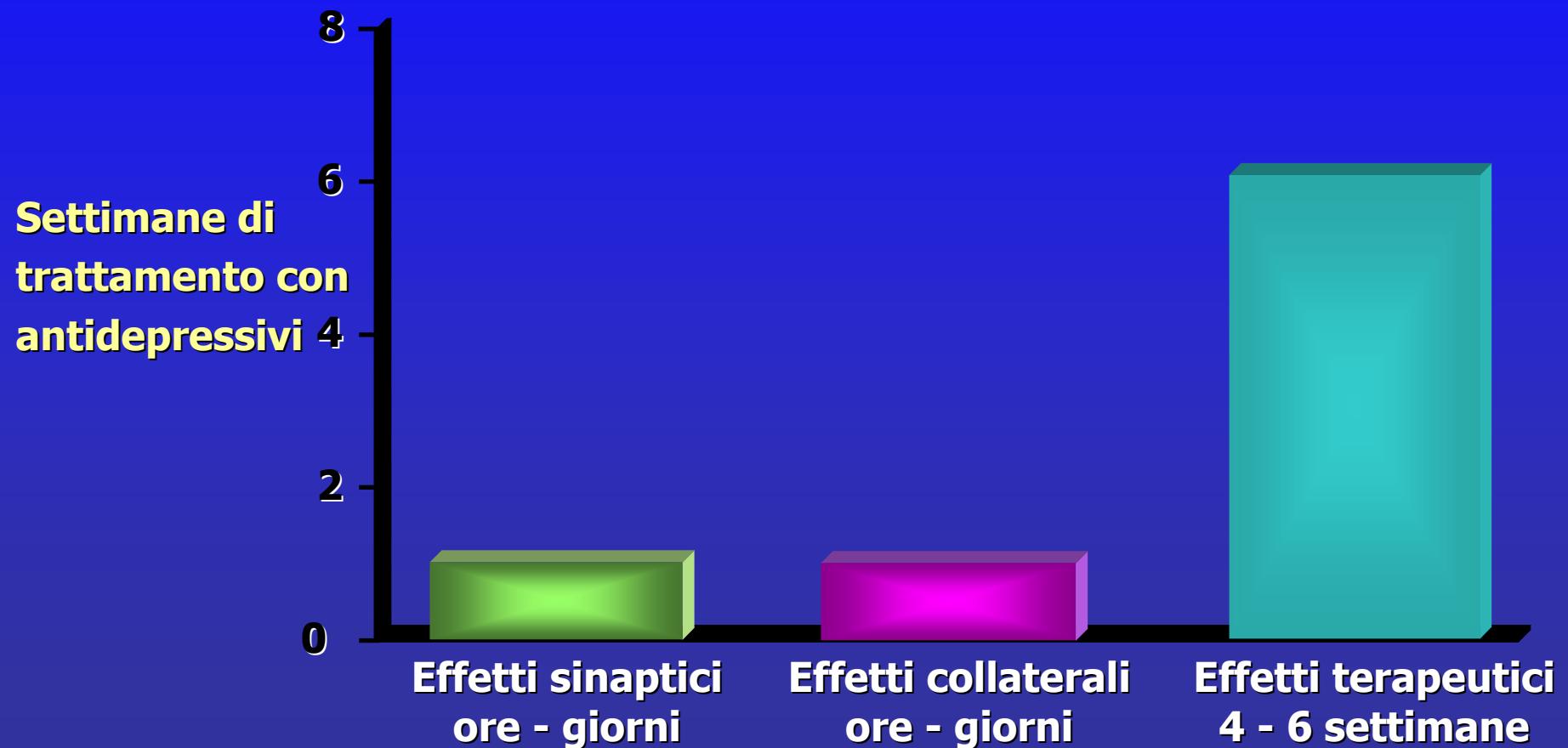
**Vie urinarie (recettori α_1) →
SVUOTAMENTO VESCICALE**



IN QUANTO TEMPO
FUNZIONANO GLI
AD:

neurotrofismo e
neurogenesi

Dinamica temporale degli effetti degli antidepressivi



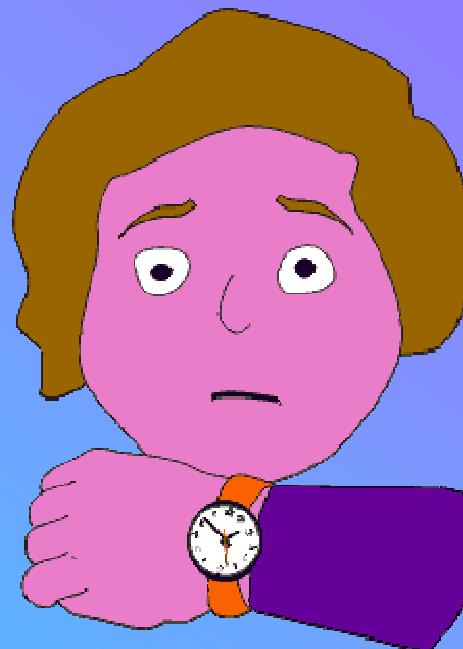
A COSA E' DOVUTO IL RITARDO nell'AZIONE degli AD?

Se gli effetti sinaptici (5HT, NA) degli antidepressivi sono visibili già dopo poche ore, come mai gli effetti terapeutici insorgono tra le 4 e le 6 settimane? A cosa è dovuto questo ritardo?

→ **CASCATA di EVENTI**, che includono **ADATTAMENTI NEURALI** a questi trattamenti sono responsabili del miglioramento sintomatologico.

L'AZIONE NEUROTROFICA e NEUROGENETICA degli AD sembra avere un ruolo essenziale

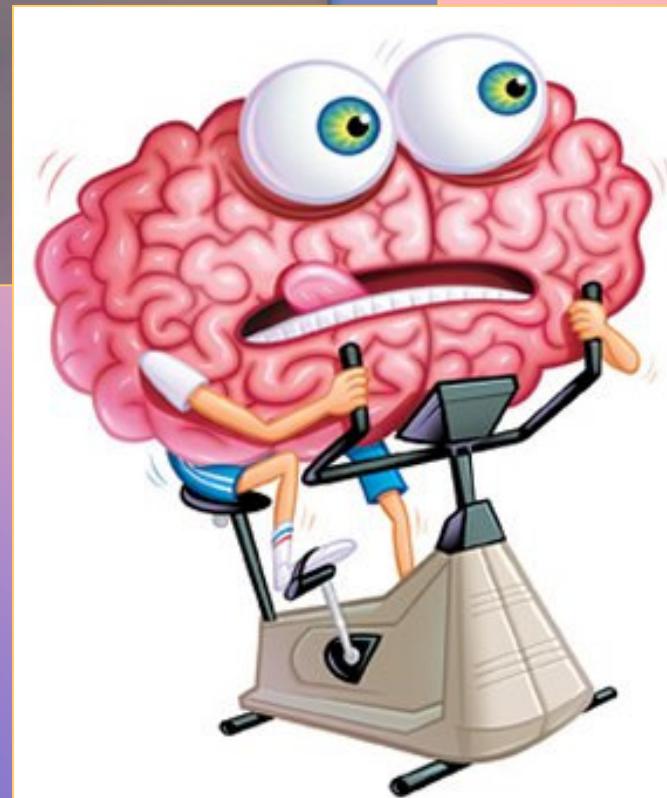
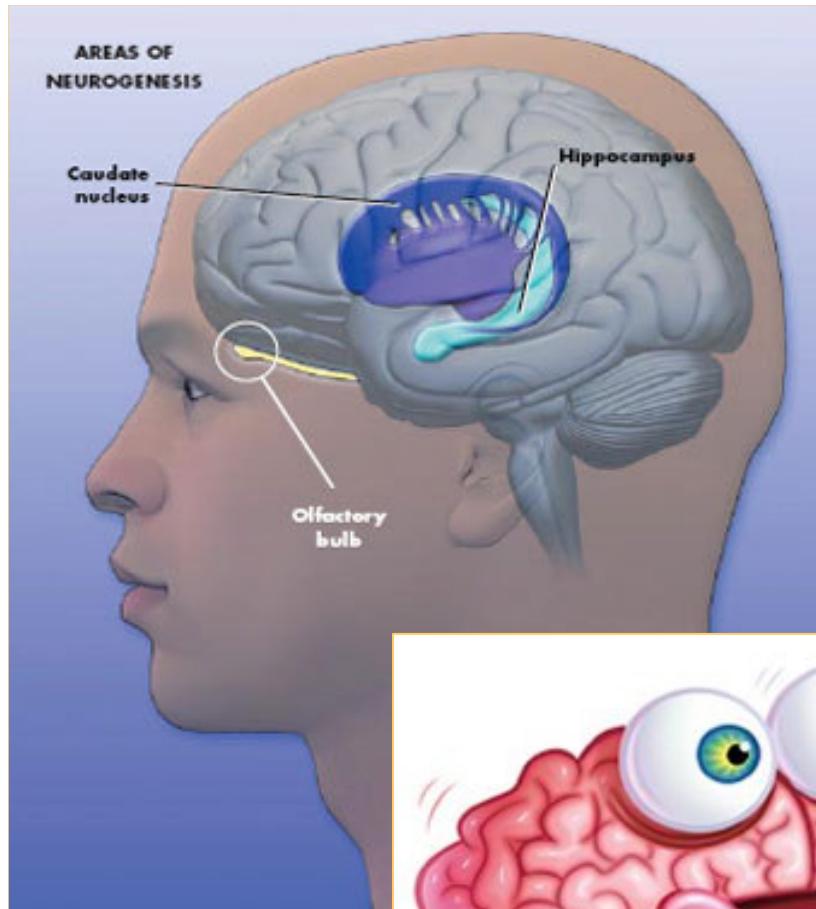
Serve TEMPO per la trascrizione e la TRADUZIONE dei fattori nurotrifichi



IPOTESI sul MECCANISMO DI AZIONE degli ANTIDEPRESSIVI

Mentre prima si pensava che i neuroni fossero cellule stabili, dateci in un certo n° alla nascita e che no n fossero in grado di riprodursi, adesso è ormai chiaro che la **nascita di nuovi neuroni (NEUROGENESI)** accade nei cervelli adulti della maggior parte degli animali, incluso l'uomo.

La NEUROGENESI nel cervello adulto è un processo dinamico regolato da una grande varietà di stimoli



NEUROGENESI dell' IPPOCAMPO è stimolata da:

- Arricchimento dell'ambiente
- Esercizio fisico
- È inibita dallo stress

Benchè resti da definire il ruolo
dei nuovi neuroni nati, ciò
cambia le prospettive della
psichiatria

NEUROTROFINE

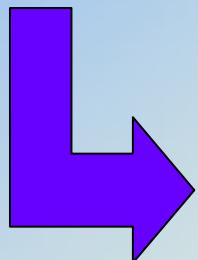
Le NEUROTROFINE:

- **BDNF** (brain derived neurotrophic factor)
 - **IGF-1**, Insuline-like growth factor)
 - **VEGF** (vacular endotelial growth factor)
- sono coinvolti nella sopravvivenza cellulare e nella plasticità neuronale;
- sono candidati appetibili per dare spiegazione ai meccanismi cellulari che sostengono sia i cambiamenti indotti dalla depressione che le risposte dovute agli antidepressivi

IPOTESI NEUTROFICA

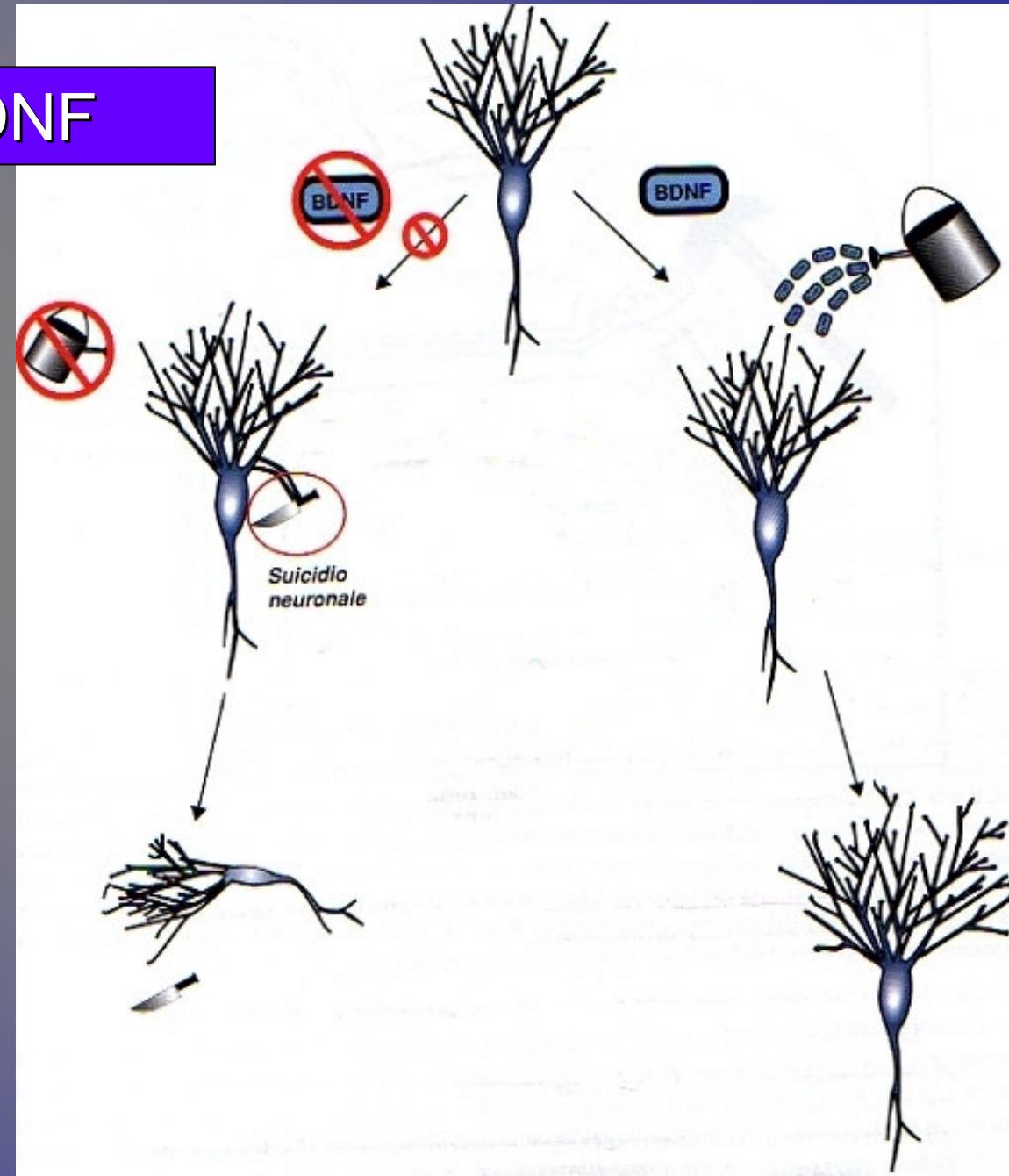
IPOTESI NEUROTROFICA: ci sono dati che sostengono che

- 1) Gli AD promuovono la neurogenesi nell'IPPOCAMPO e la sopravvivenza neuronale
- 2) Gli AD aumentano l'espressione a livello ippocampale di fattori trofici inclusi VEGF e BDNF
- 3) L'infusione centrale di questi fattori trofici nel cervello di ratti provoca effetti simili agli antidepressivi
- 4) Se viene distrutta la neurogenesi nell'ippocampo con irradiazione → bloccati gli effetti comportamentali del trattamento antidepressivo



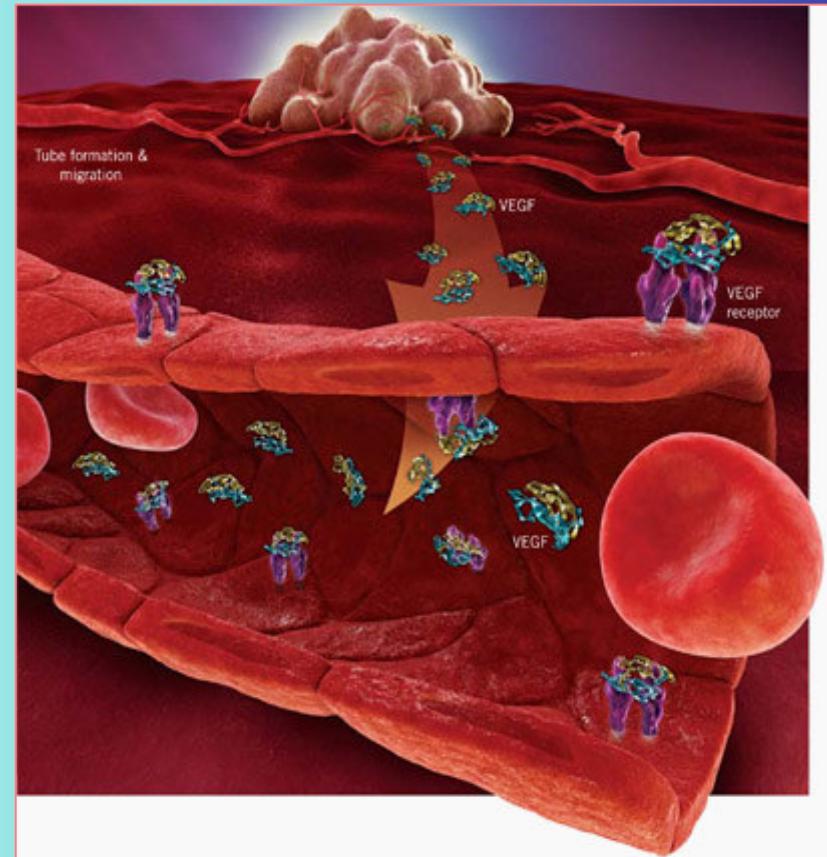
I fattori neurotrofici svolgono un ruolo importante nell'effetto degli AD

AZIONE del BDNF



VEGF

Il VEGF (vascular endotelial growth factor) ossia il fattore di crescita per l'endotelio vasale sembra essere una sostanza **altamente mitogena** con un **ruolo protettivo** sugli endoteli ma anche sui **neuroni**, e un modulatore della trasmissione sinaptica

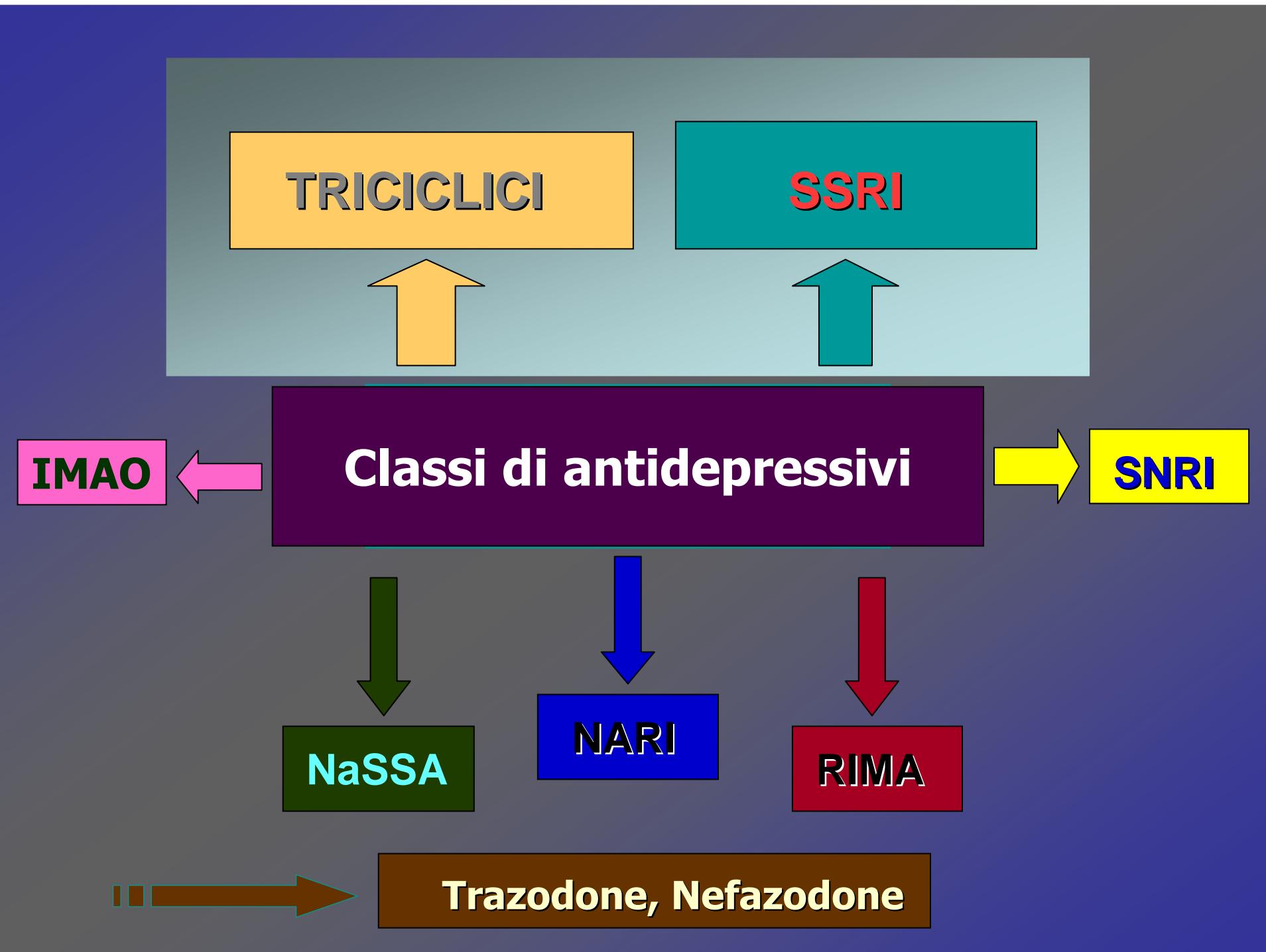


QUALI SONO GLI
AD:

le molecole

Evolution of Antidepressants

1950s	1960s	1970s	1980s	1990s	2000s
Phenelzine	Imipramine	Maprotiline	Fluoxetine	Nefazodone	Escitalopram
Isocarboxazid	Clomipramine	Amoxapine	Sertraline	Mirtazapine	Duloxetine
Tranylcypromine	Nortriptyline		Paroxetine	Venlafaxine	
	Amitriptyline		Fluvoxamine		
	Desipramine		Citalopram		
			Bupropion		

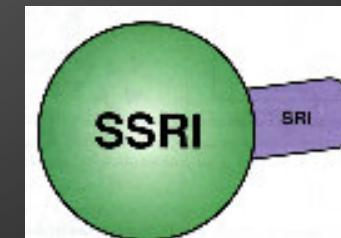
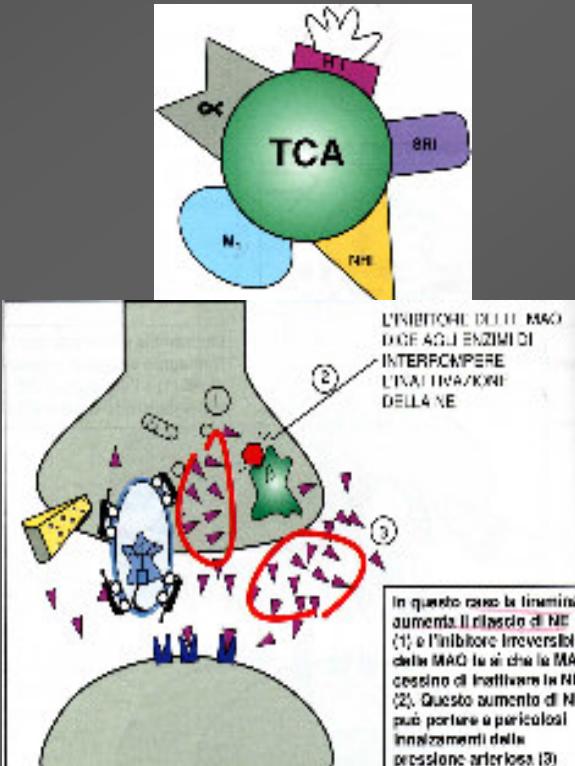


CLASSI DI ANTIDEPRESSIVI

TCA: AD TRICICLICI

IMAO: inibitori delle monoamminossidasi

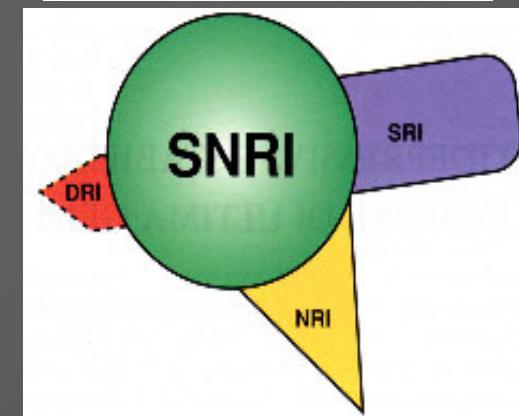
SSRI: inibitore selettivo del reuptake della 5HT



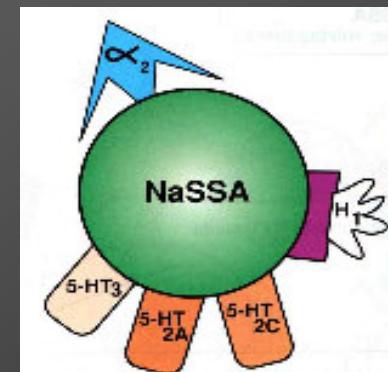
NRI selettivo: inibitore del reuptake della NA (reboxetina)



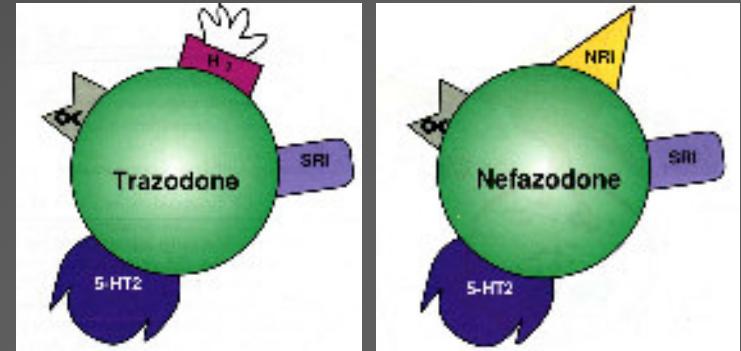
SNRI: inibitori del reuptake di 5HT e NA



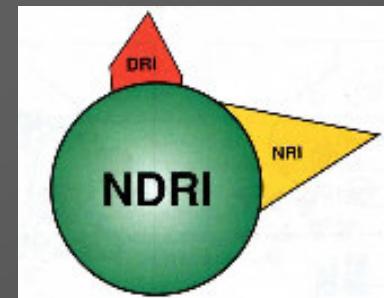
NaSSA: Antidepressivi NAergici e 5HT specifici (mirtazapina)



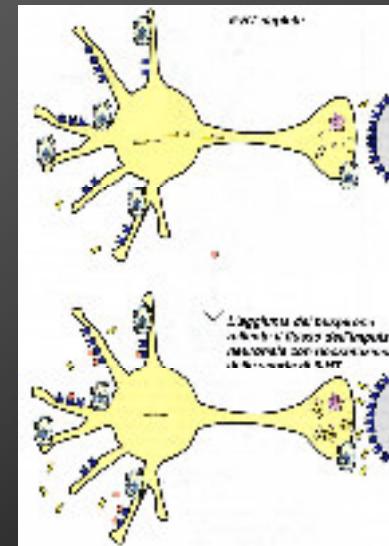
SARI: Antagonisti della 5HT/inibitori del reuptake della 5HT (nefazodone e tradozone)



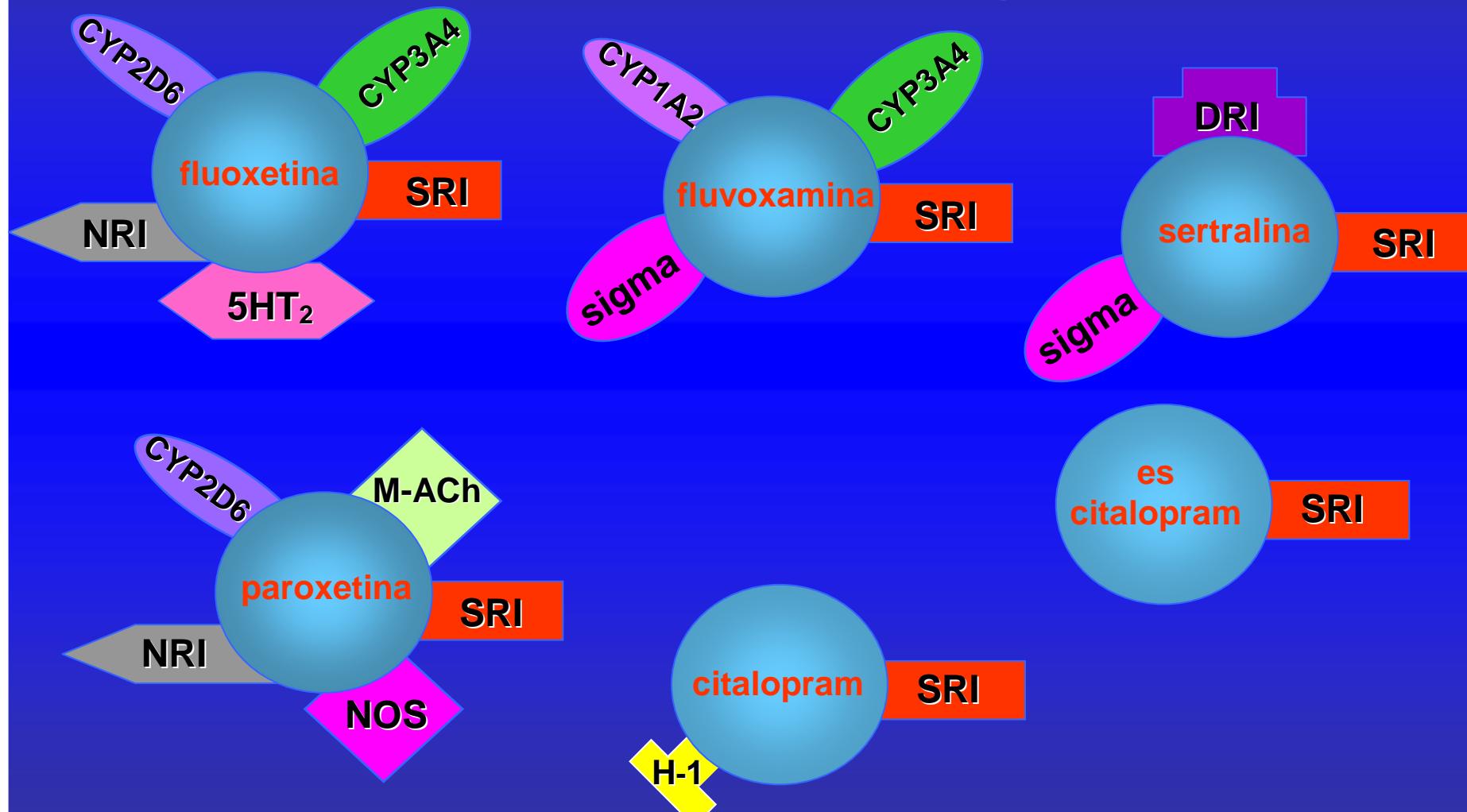
NRDI: inibitore del reuptake NA e DA (bupropione)



BUSPIRONE: agonista parziale 5HT1A

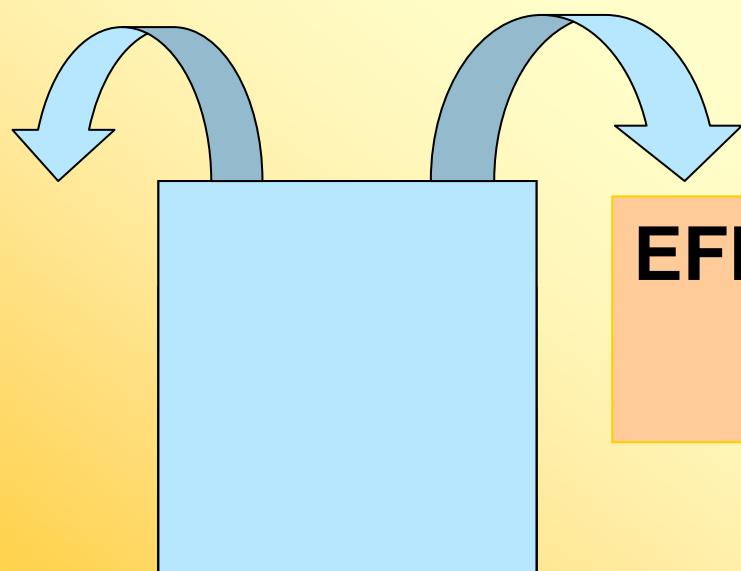
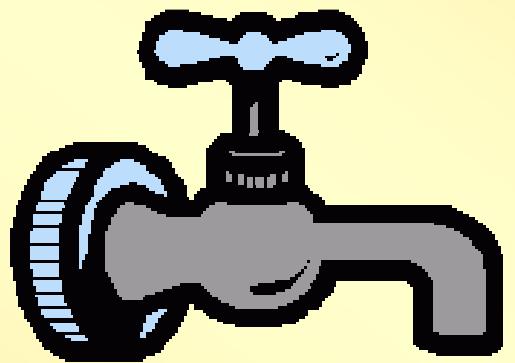


Profilo farmacodinamico e farmacocinetico degli SSRI



COME SI
SOMMINISTRANO
GLI AD:

psicoeducazione



**EFFETTO TERAPEUTICO
3 SETTIMANE!!!**



Oggi, alla luce dei risultati clinici, ha perso ogni significato la tradizionale suddivisione dei farmaci in “ansiolitici” e “antidepressivi” ed appare più utile una loro riclassificazione sulla base delle loro caratteristiche farmacodinamiche e sull’analisi del loro impatto sulle diverse componenti del continuum ansia-depressione

(P. Pancheri, R. Romiti, Clinical Pharmacotherapy, 2000)

CONCLUSIONI

Tenere presenti nel proprio armamentario terapeutico almeno 3 benzodiazepine a seconda della durata di azione:

Breve: attacchi di panico, crisi di ansia acute, insonnia iniziale, cefalee muscoloteseive



Intermedia: ansia generalizzata di grado medio, insonnia intermedia, somatizzazioni

Lunga: disturbo di ansia generalizzato, stati di ansia che non sono sufficientemente coperti dalle BDZ a breve emivita, insonnia totale

Induttori del sonno non benzodiazepinici: insonnia iniziale

Neurolettici: ansia/insonnia resistente

CONCLUSIONI

Quando l'ansia è **cronica** si preferiscono gli ANTIDEPRESSIVI

Per ottenere l'effetto servono 3 settimane



I primi 10 gg possono esserci effetti collaterali
che poi passano (fase decollo)

Nella fase di decollo gestire l'ansia con BDZ per sospendere
successivamente

Diminuire i dosaggi nei pazienti anziani e in chemioterapia

Gli AD favoriscono la NEUROGENESI nell'IPPOCAMPO



**LA CONSULENZA
PSICOFARMACOLOGICA
è un incontro tra due
esseri umani...**

**E' utile "caricare il
farmaco di significati
transferali"**

**Se non altro per una
migliore compliance!!**



Dott. Daniele Araco: aracod@tiscali.it