

Psicofarmacologia - 1

TIZIANA SCIARMA

CATEGORIE di FARMACI PSICOATTIVI

Antidepressivi

Ansiolitici e Ipnotici-sedativi

Antipsicotici

Stabilizzatori dell'Umore

Storia

1845 Moreau propone un modello per la psicosi

1875 Freud descrive gli effetti della cocaina

Kraepelin primo laboratorio di Psicofarmacologia

1950 – Clorpromazina

Isoniazide - inibitore MAO

1957 - Clordiazepossido

1958 - Imipramina

1958 - Alopéridolo - TCA

Disturbi dell'Umore

Depressione Unipolare

- *Disturbo Depressivo Maggiore*
- *Disturbo Distimico*

Disturbo Bipolare

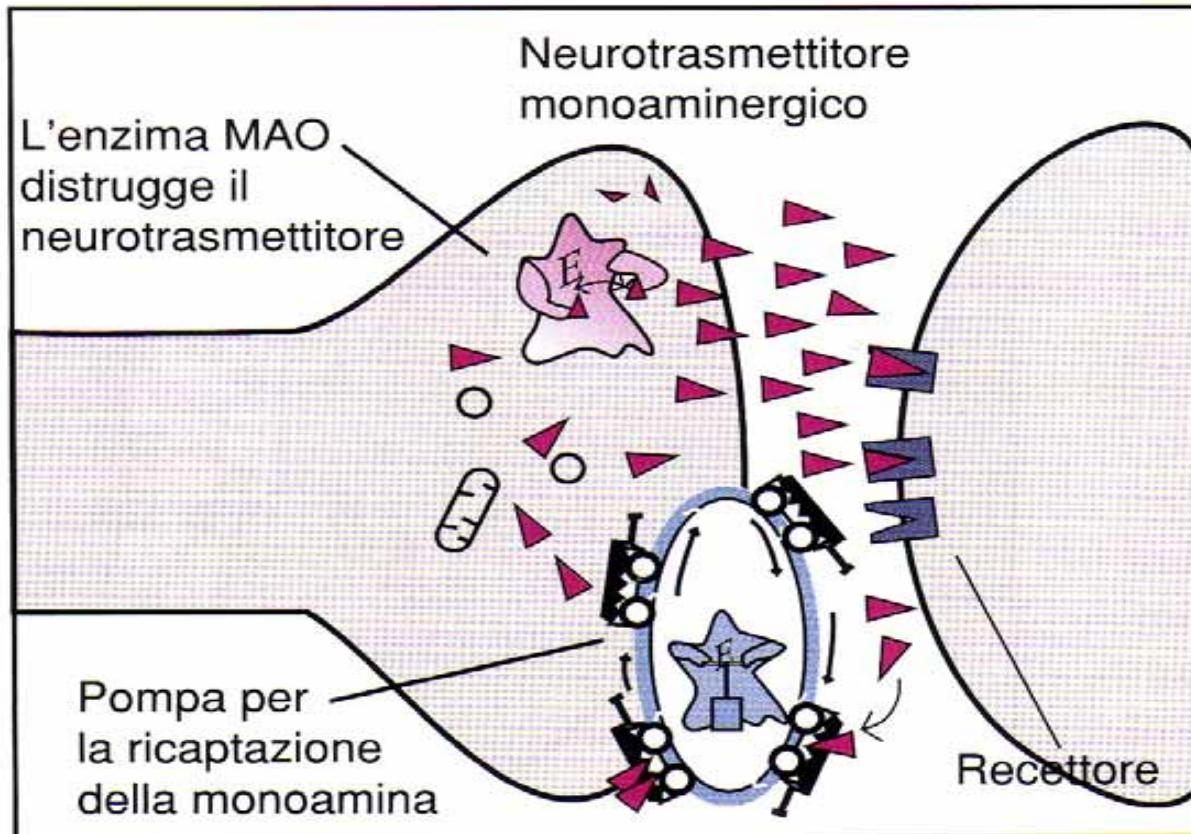
- *Disturbo Bipolare I*
- *Disturbo Bipolare II*
- *Disturbo Ciclotimico*

Basi Biologiche della Depressione

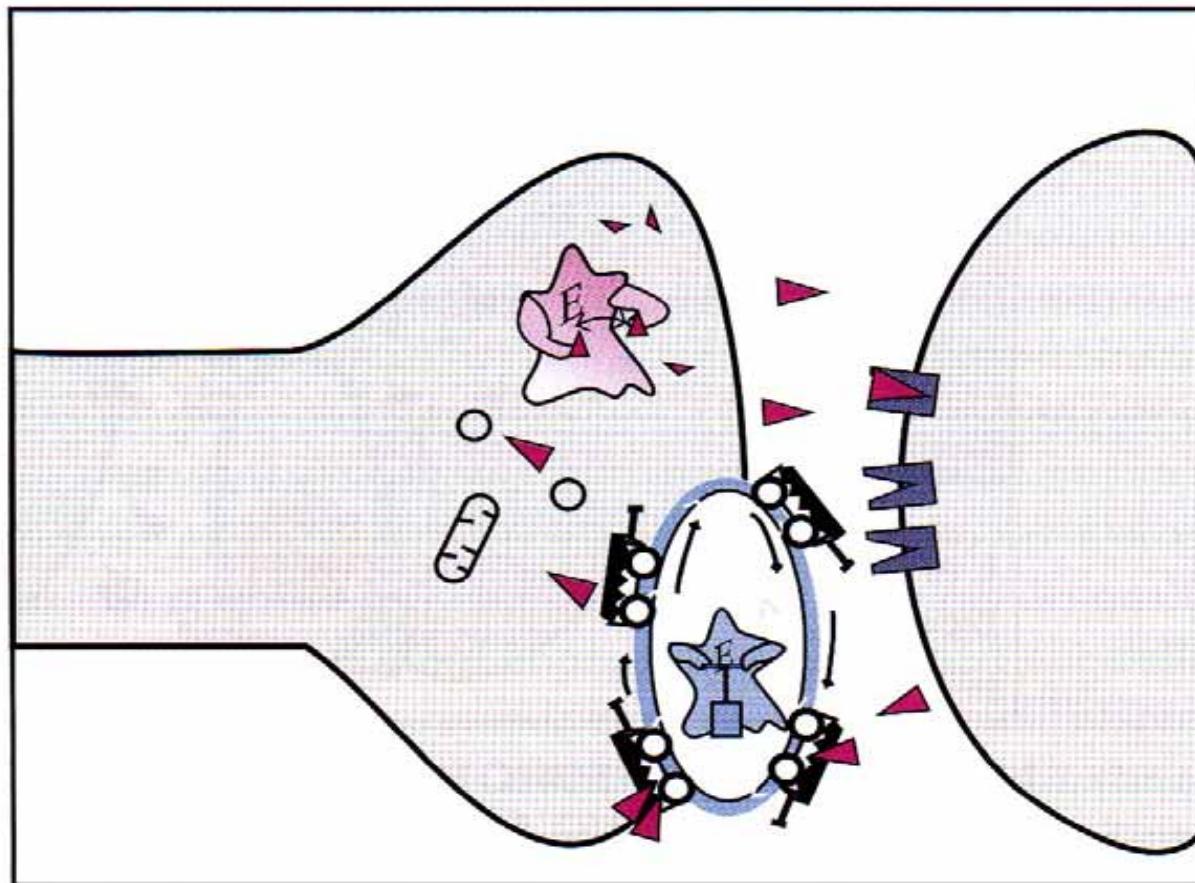
Ipotesi Monoaminergica

- Neurone Noradrenergico
- Neurone Serotoninergico
- Neurone Dopaminergico

IPOTESI MONOAMINERGICA

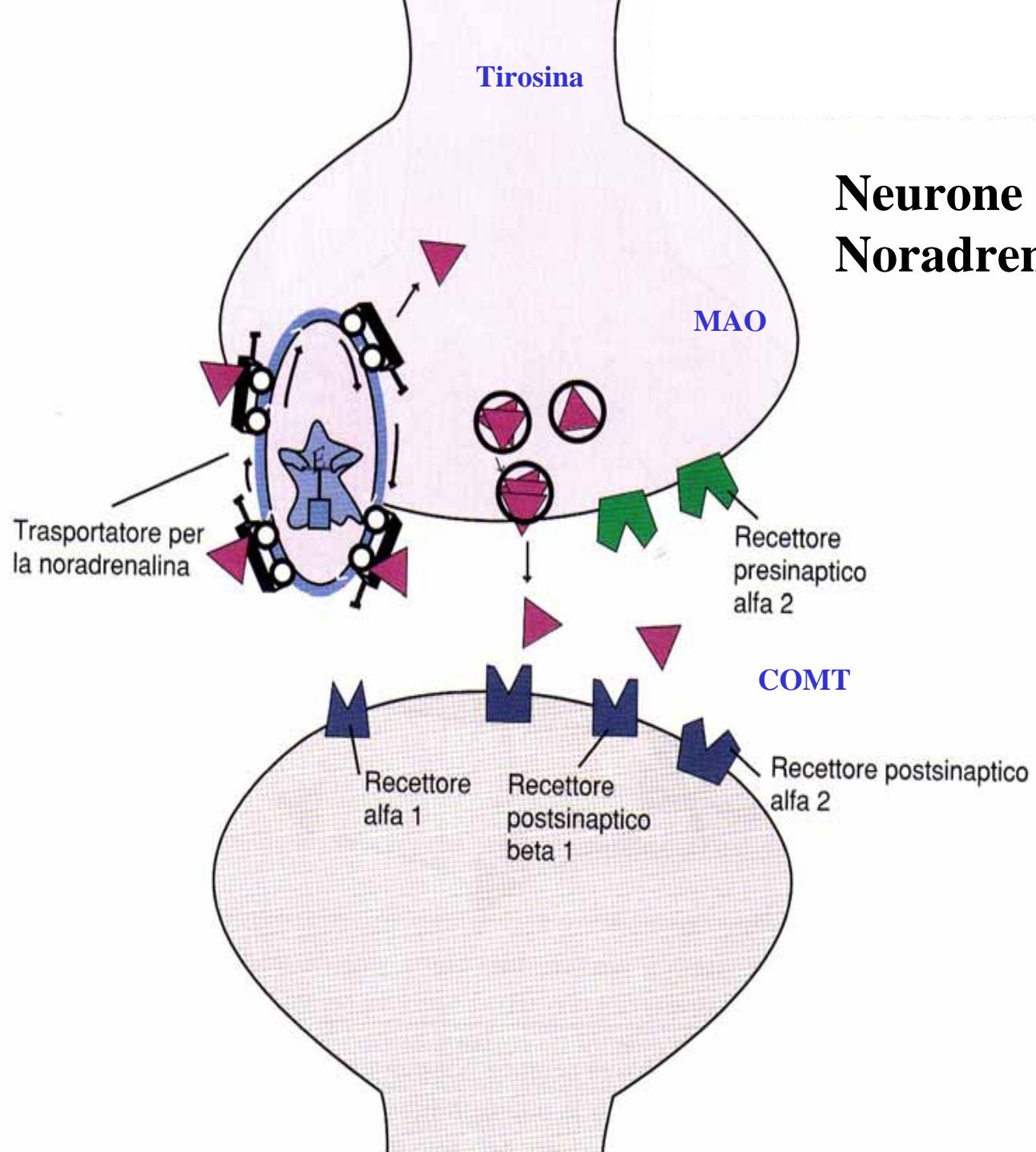


STATO NORMALE – ASSENZA DI DEPRESSIONE

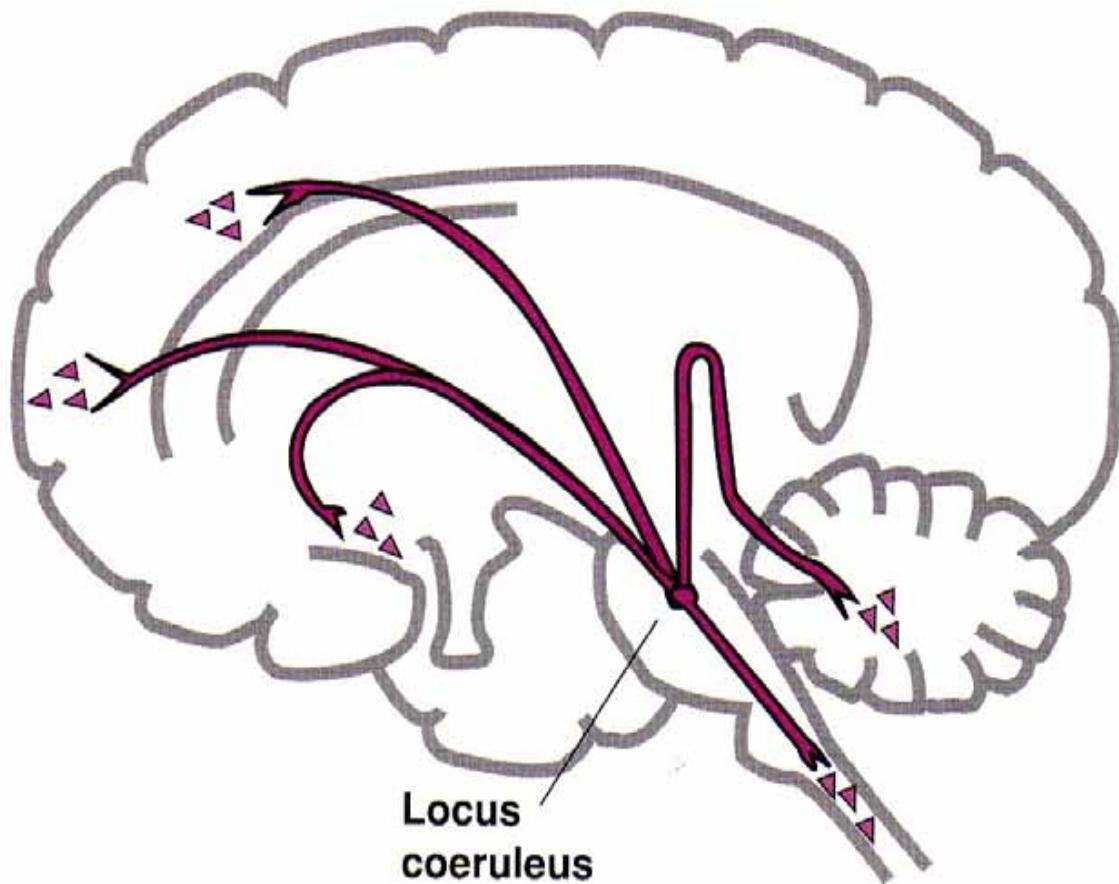


DEPRESSIONE: DOVUTA A UN DEFICIT DEL NEUROTRASMETTITORE

Neurone Noradrenergico

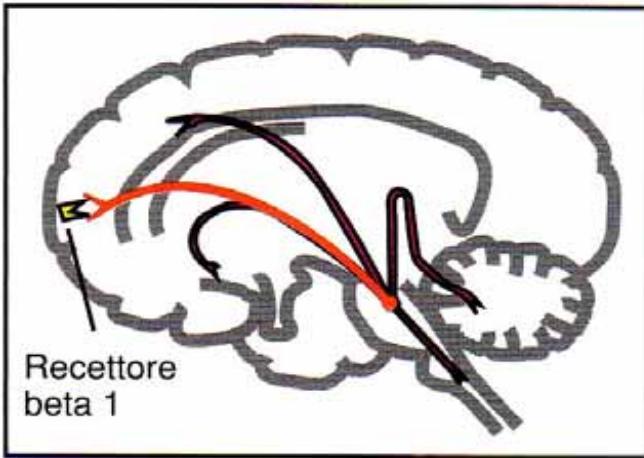


Vie noradrenergique



Locus
coeruleus

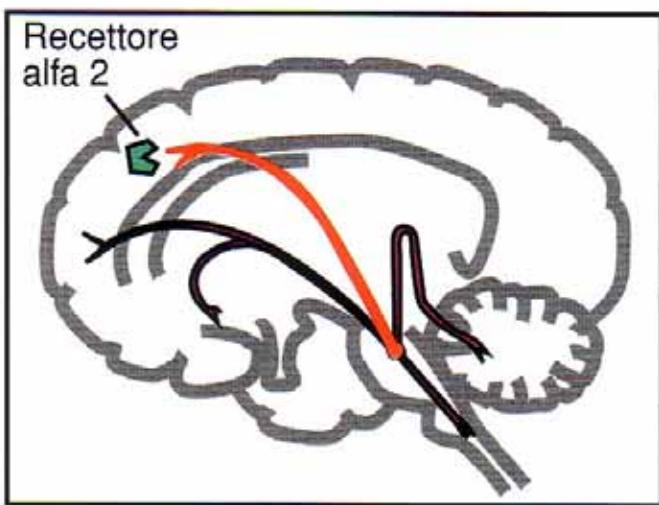
Corteccia frontale 1



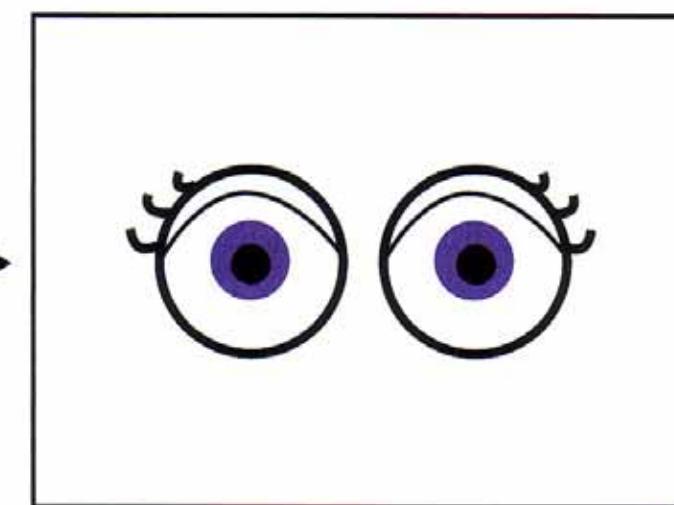
Depressione



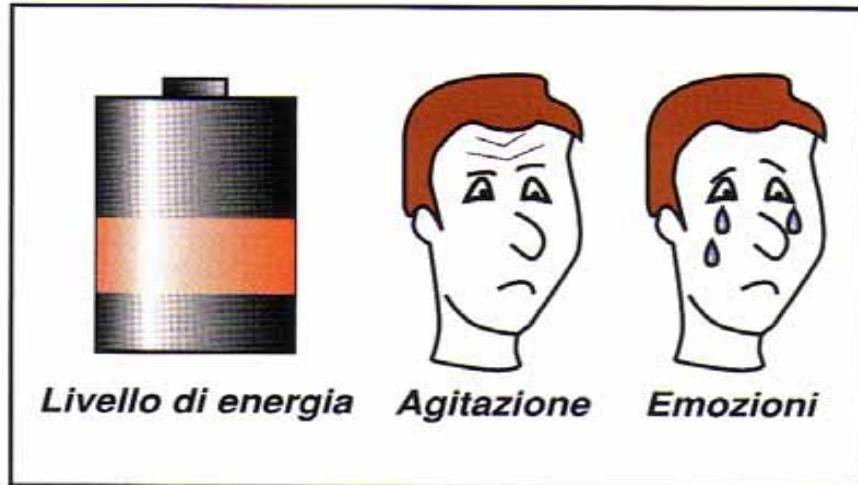
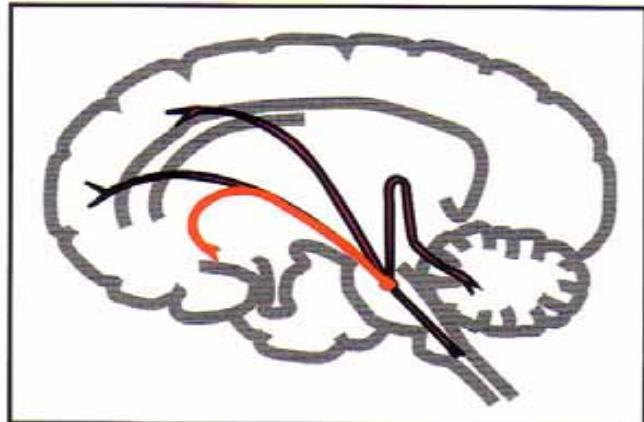
Corteccia frontale 2



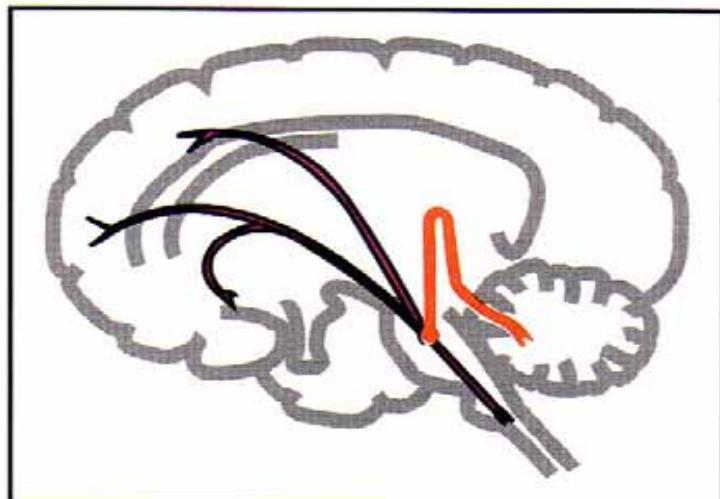
Attenzione



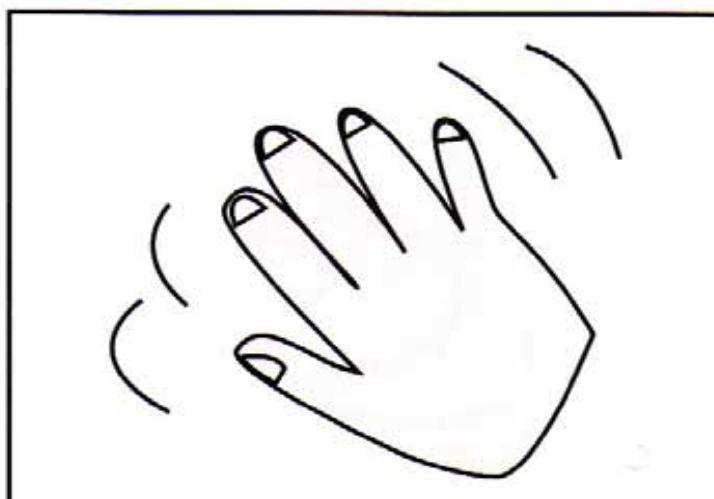
Corteccia limbica



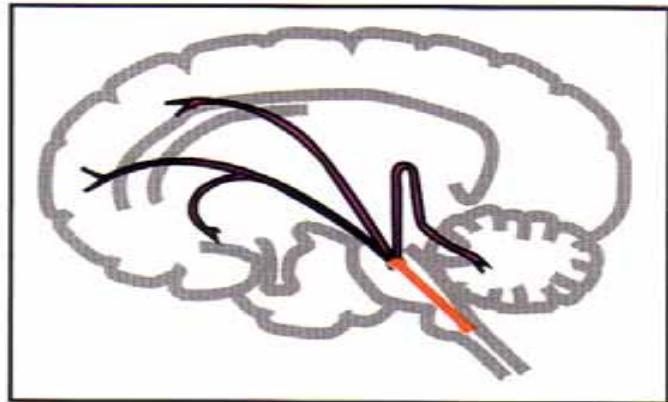
Cervelletto



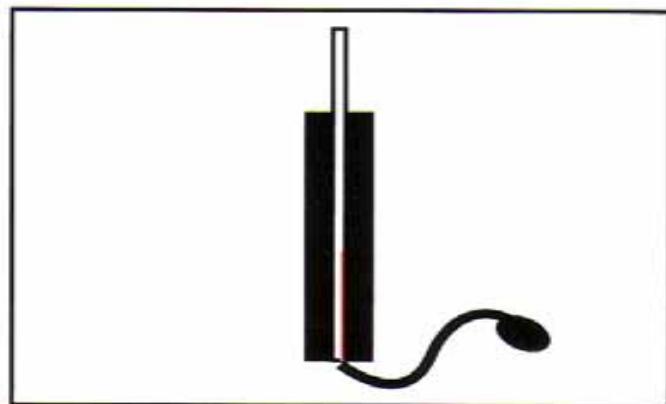
Tremore



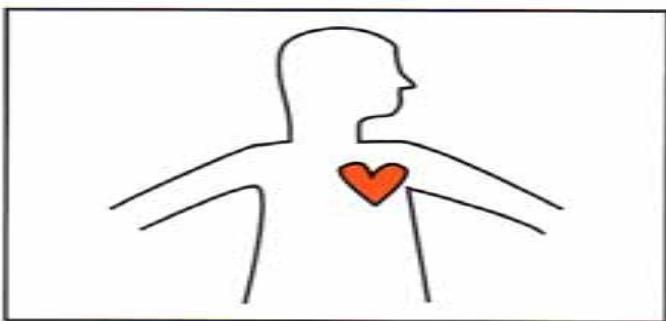
Tronco encefalico



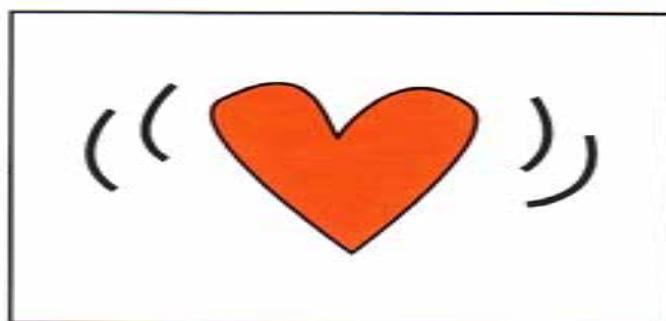
Pressione arteriosa sistemica



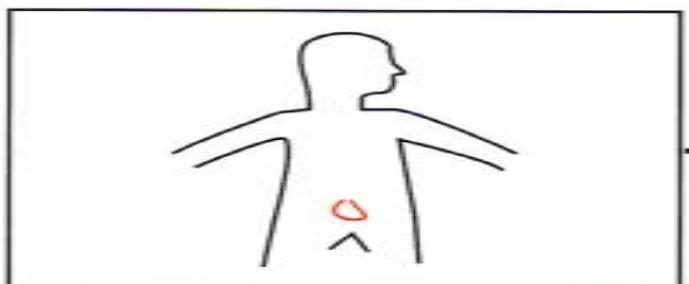
Cuore



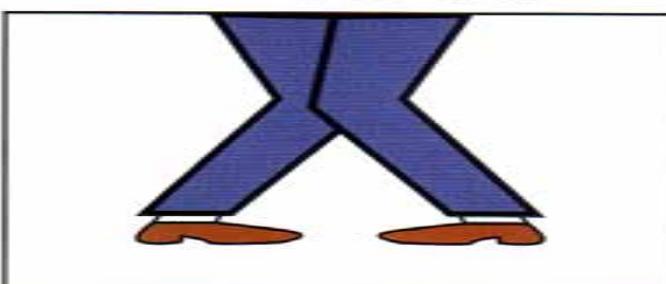
Tachicardia



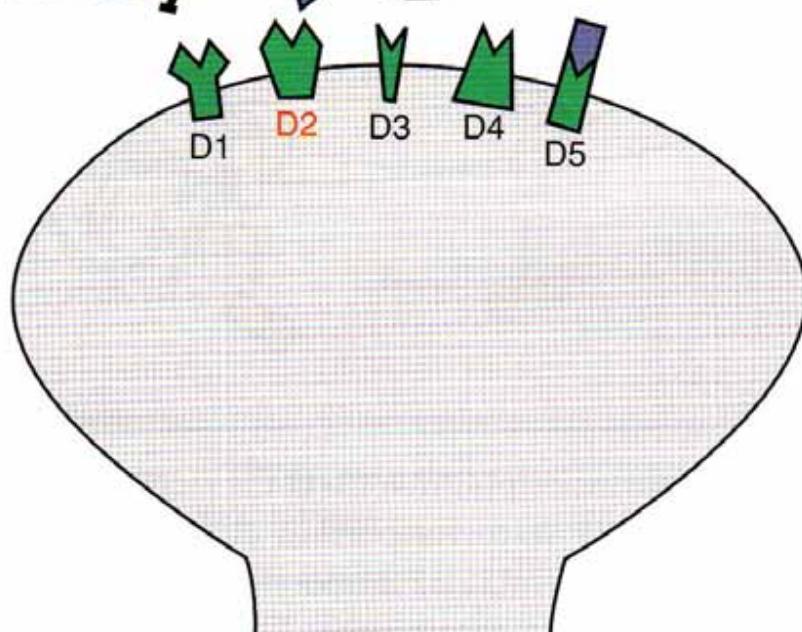
Vescica



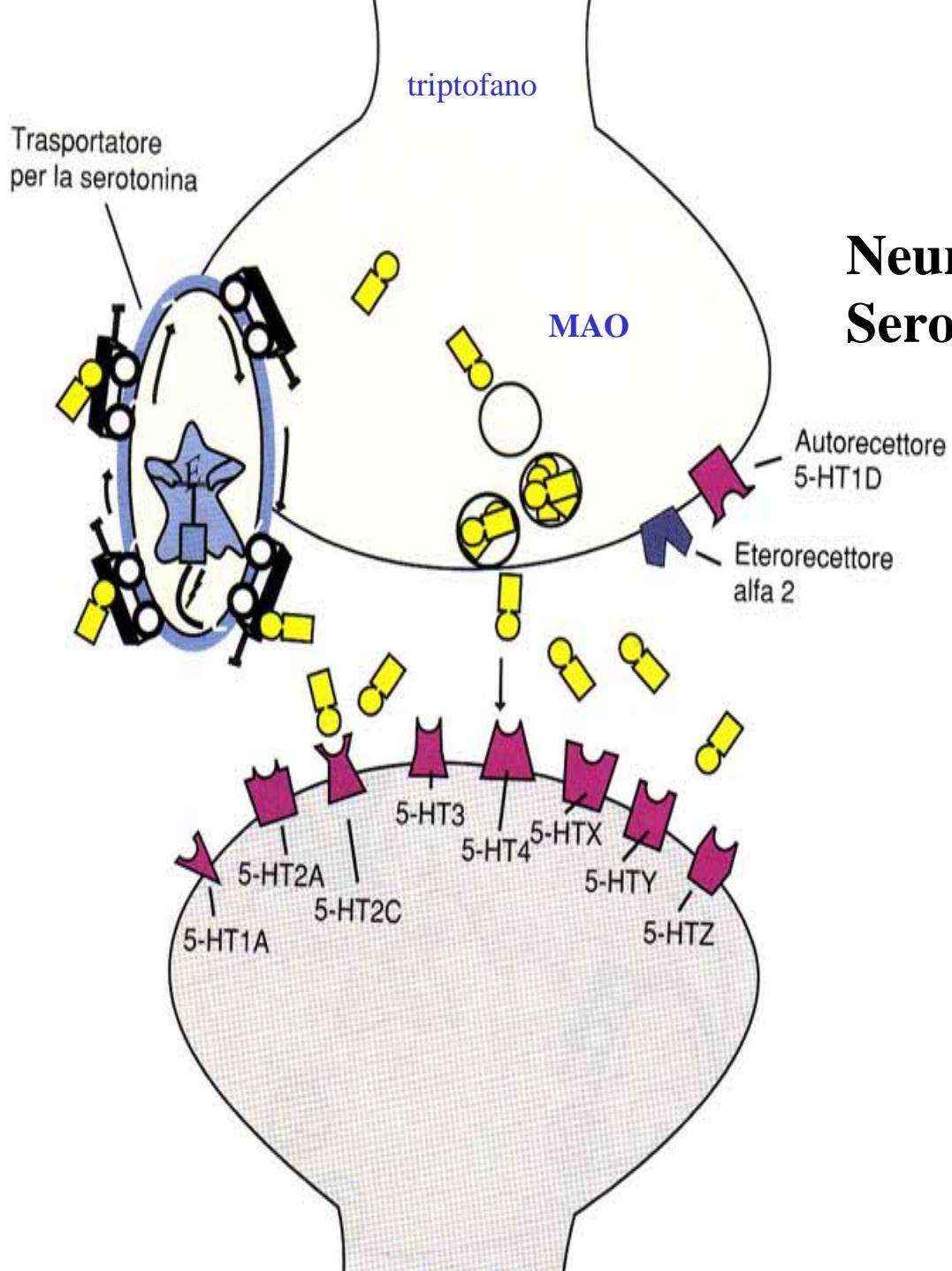
Ritenzione urinaria



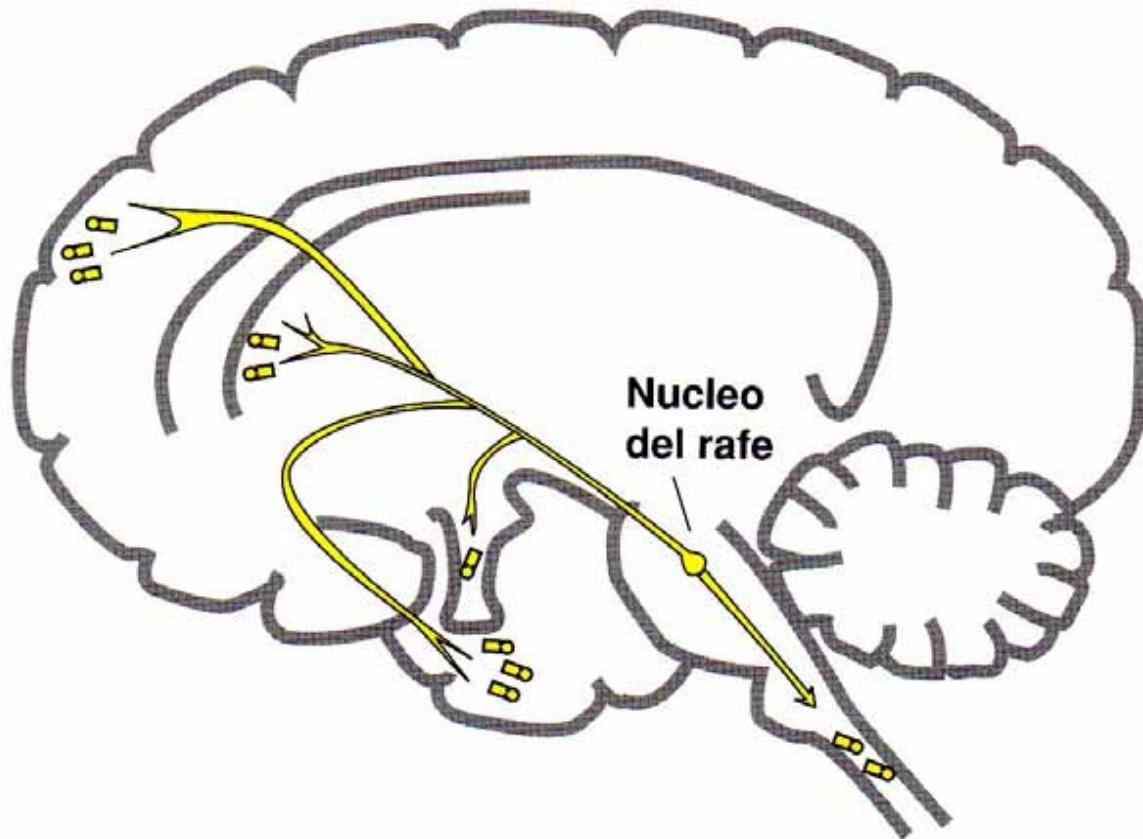
Neurone Dopaminergico



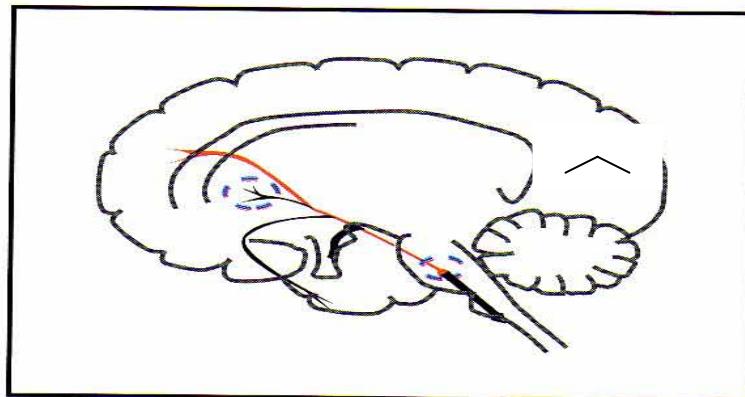
Neurone Serotoninergico



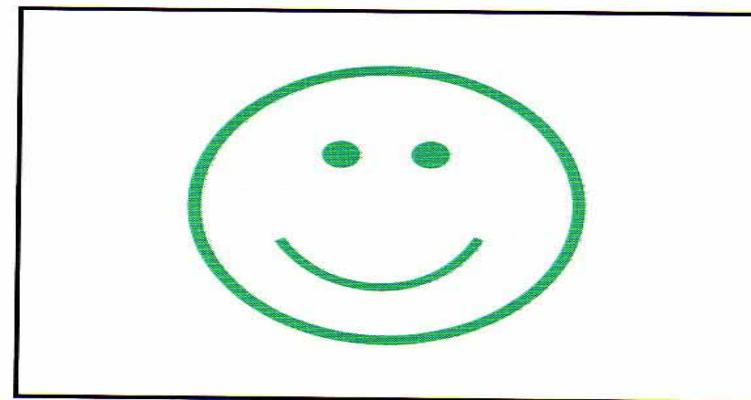
Vie serotonergiche



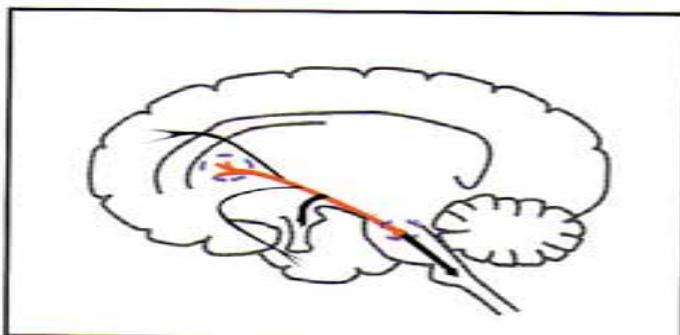
Corteccia frontale



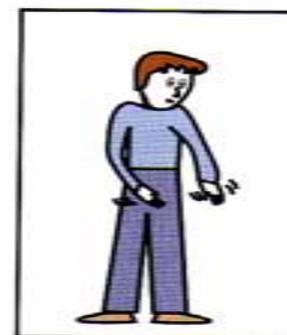
Umore



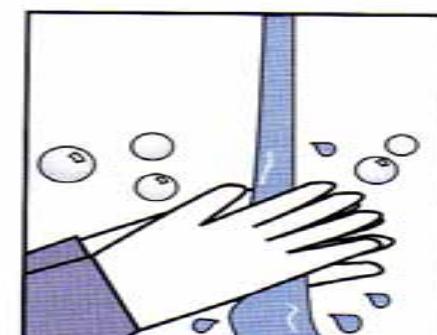
Gangli basali



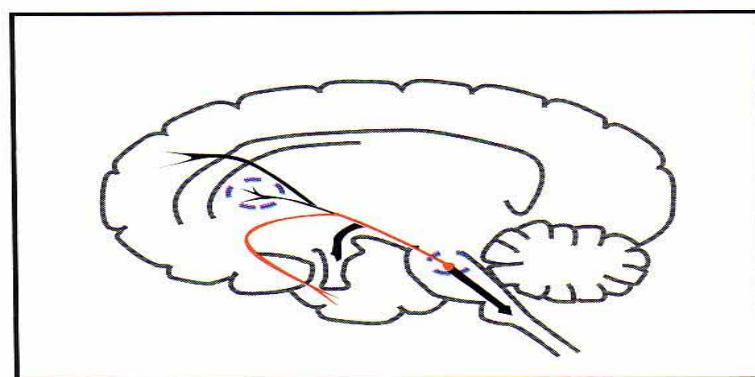
Acatisia/Agitazione



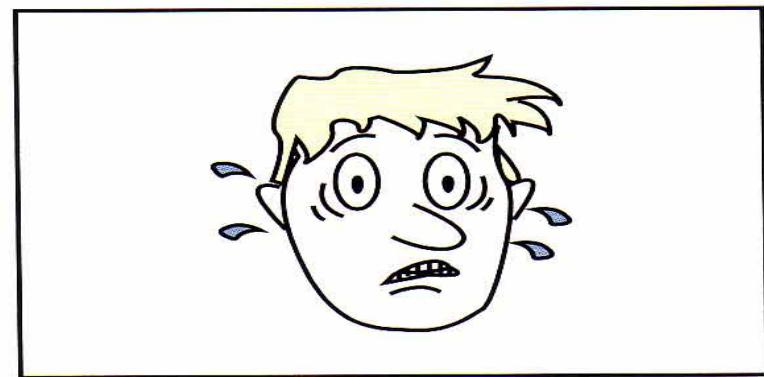
OCD



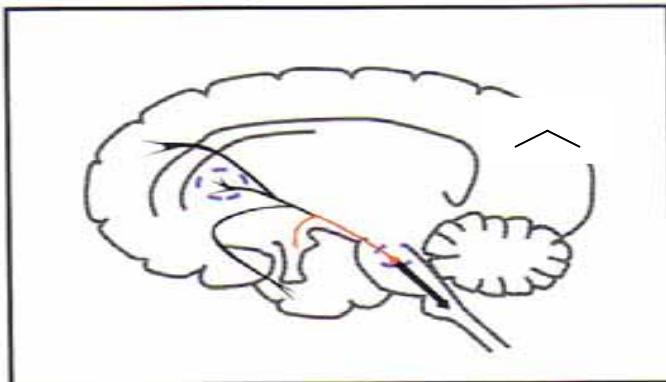
Arearie limbiche



Ansia



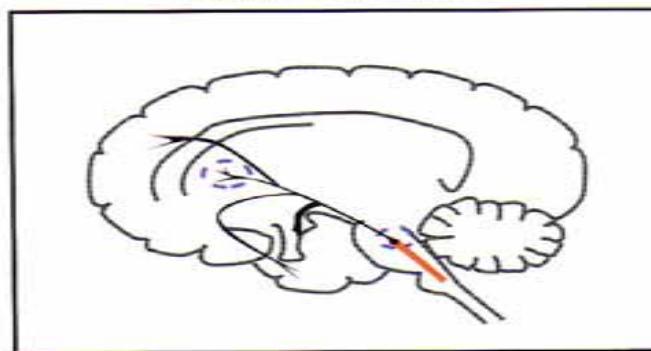
Ipotalamo



Appetito/Bulimia



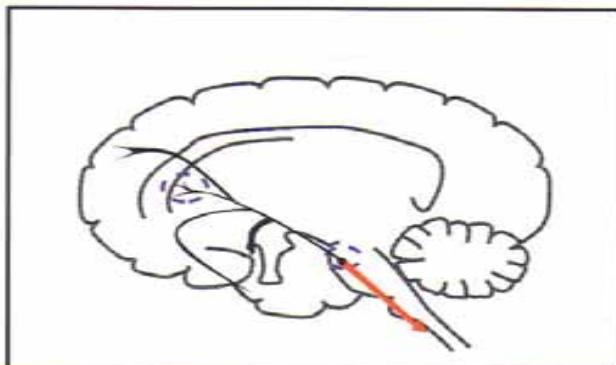
Centri del sonno



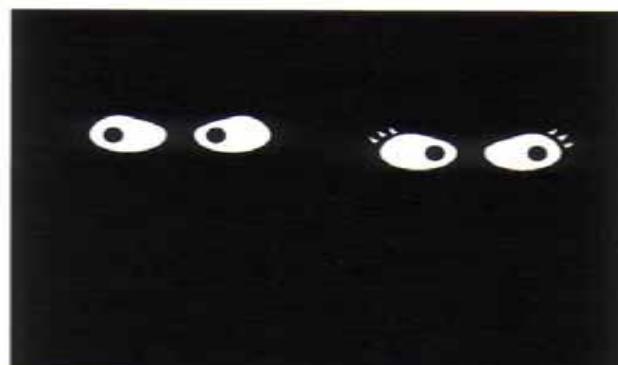
Insomnia



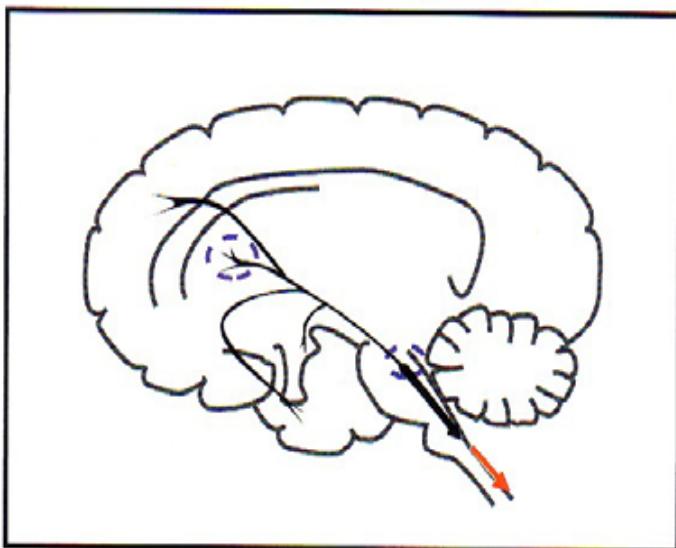
Midollo spinale



Disfunzione sessuale



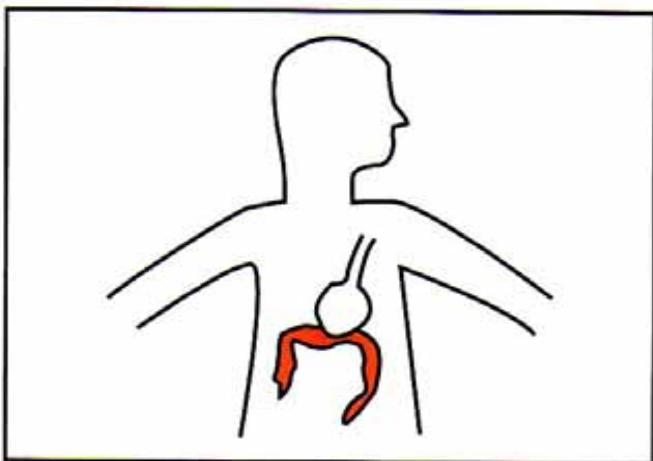
Centro del vomito
del tronco encefalico



Nausea e vomito



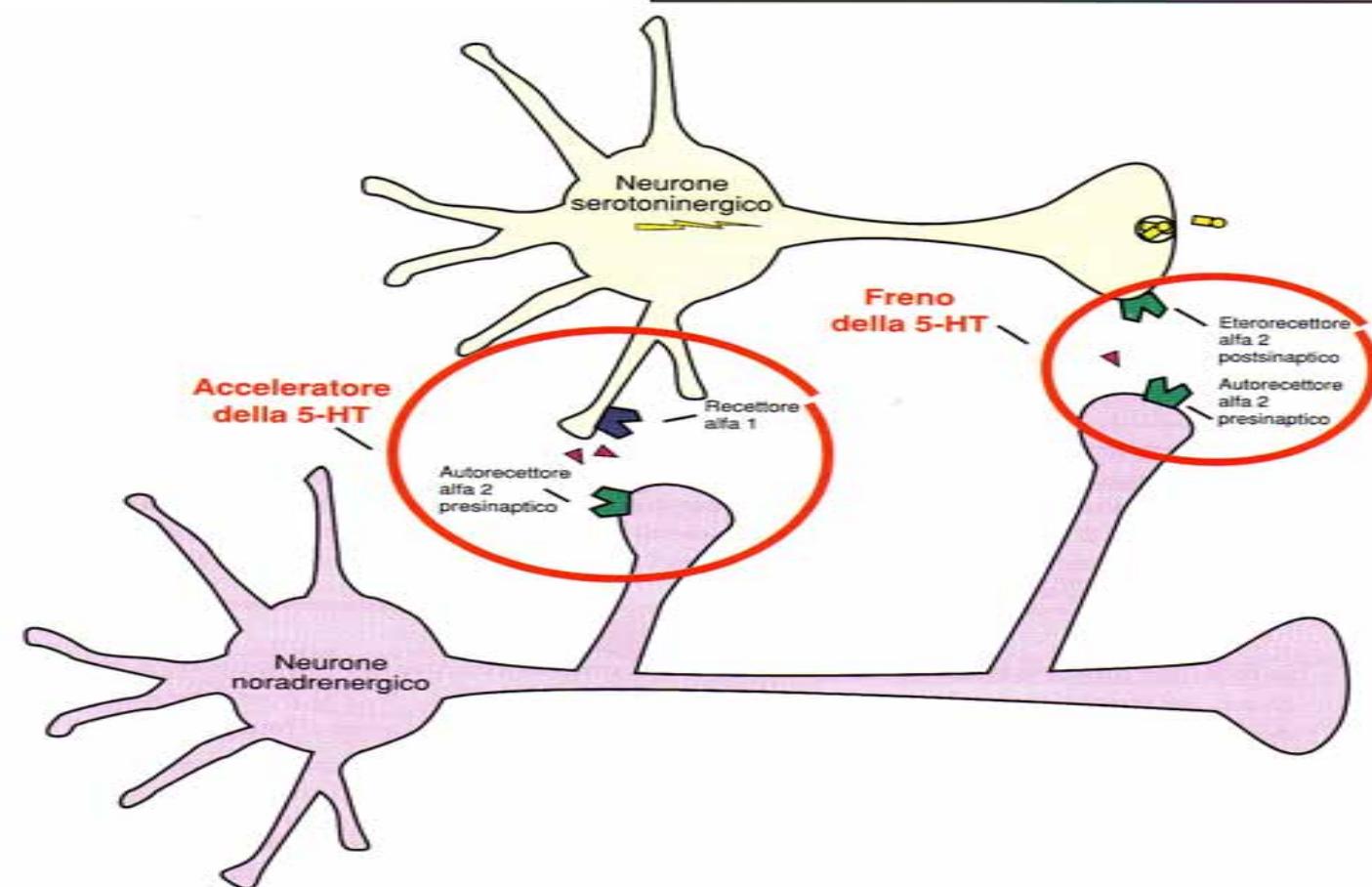
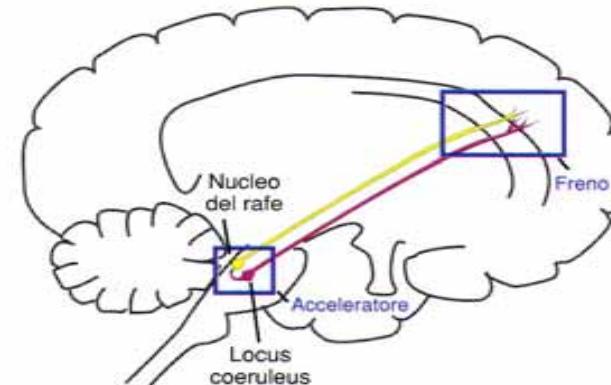
Intestino



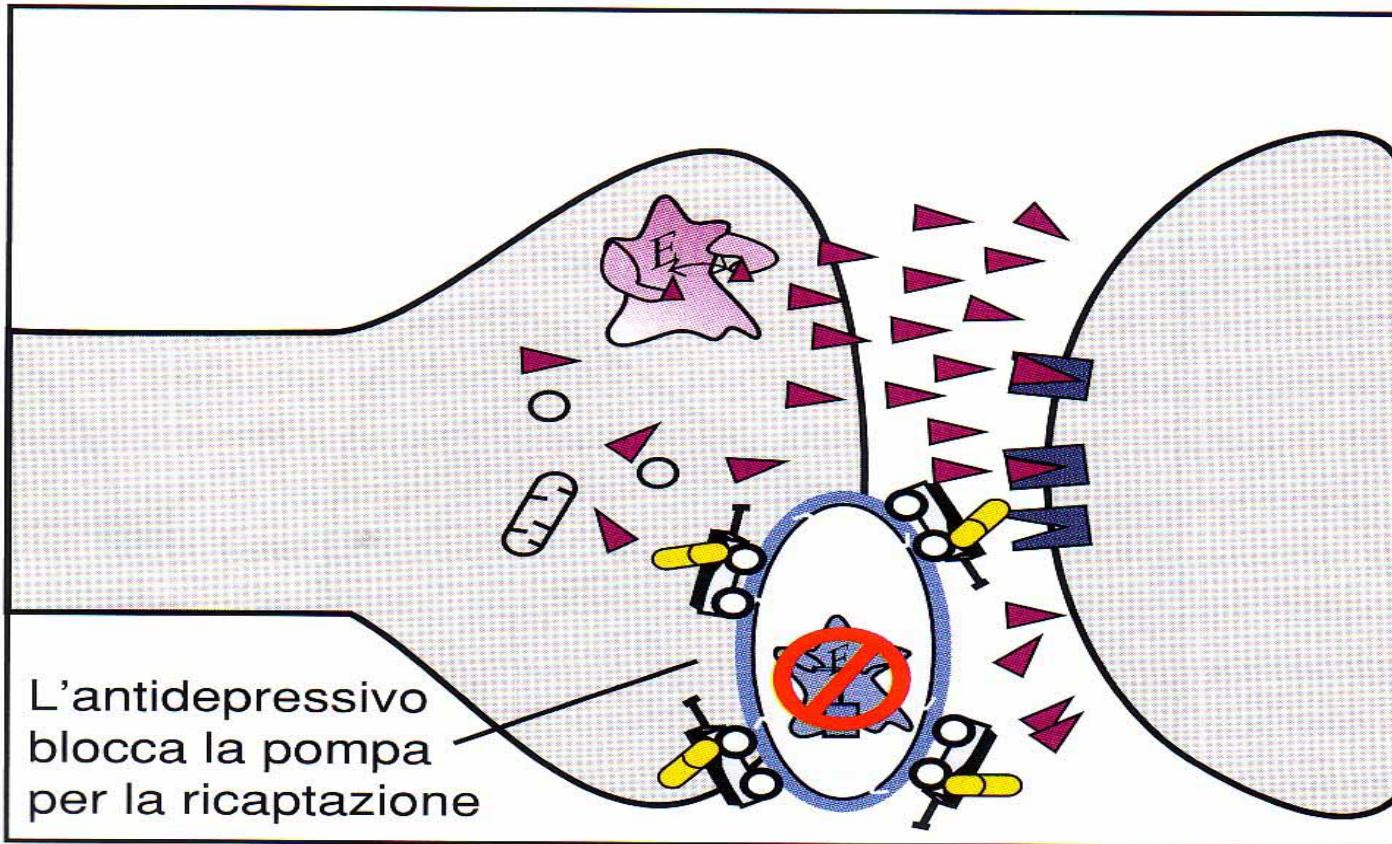
Crampi addominali/Diarrea



Interazioni NE-5-HT



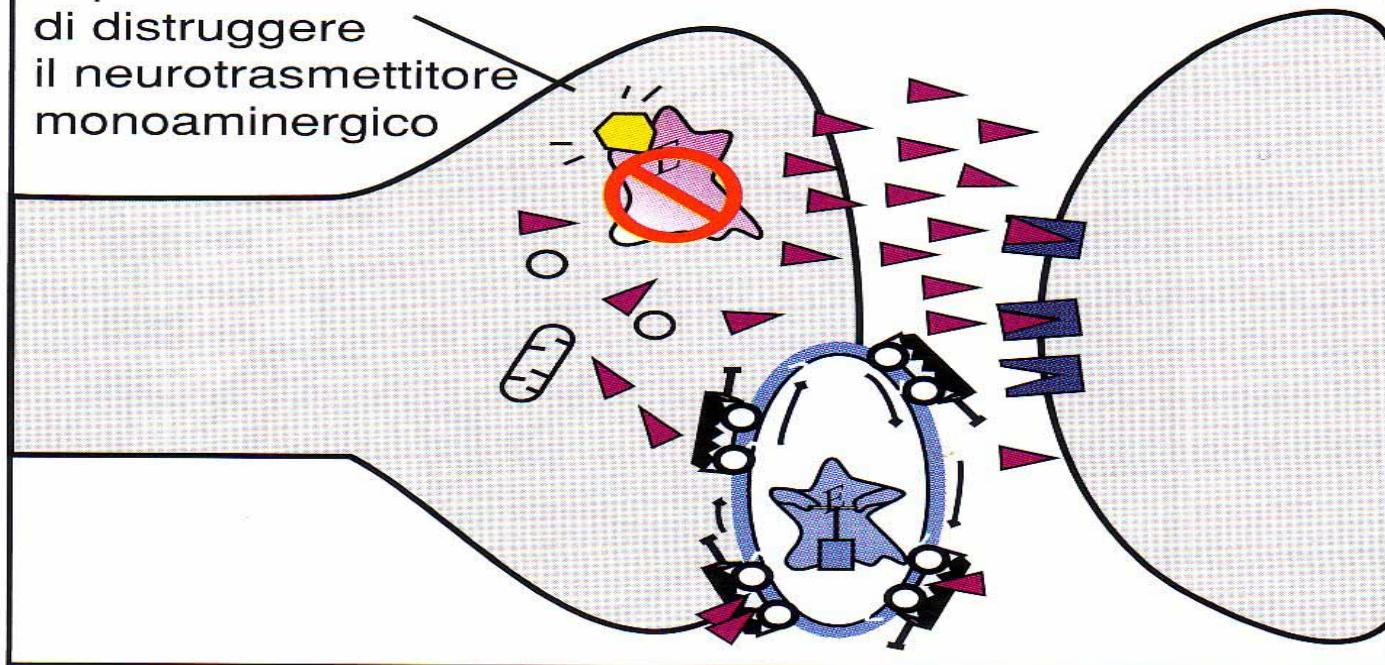
Antidepressivi Triciclici



**L'AUMENTO DEI NEUROTRASMETTITORI DETERMINA
UN RITORNO ALLO STATO NORMALE**

Inibitori delle MAO

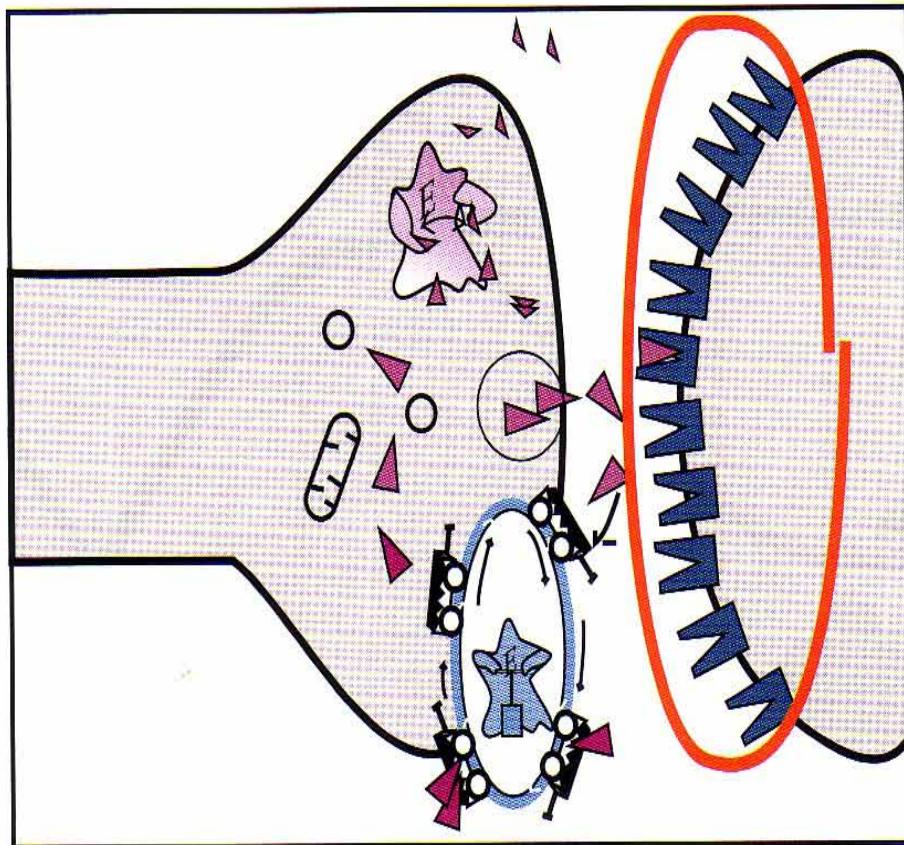
L'inibitore delle MAO
impedisce all'enzima
di distruggere
il neurotrasmettore
monoaminergico



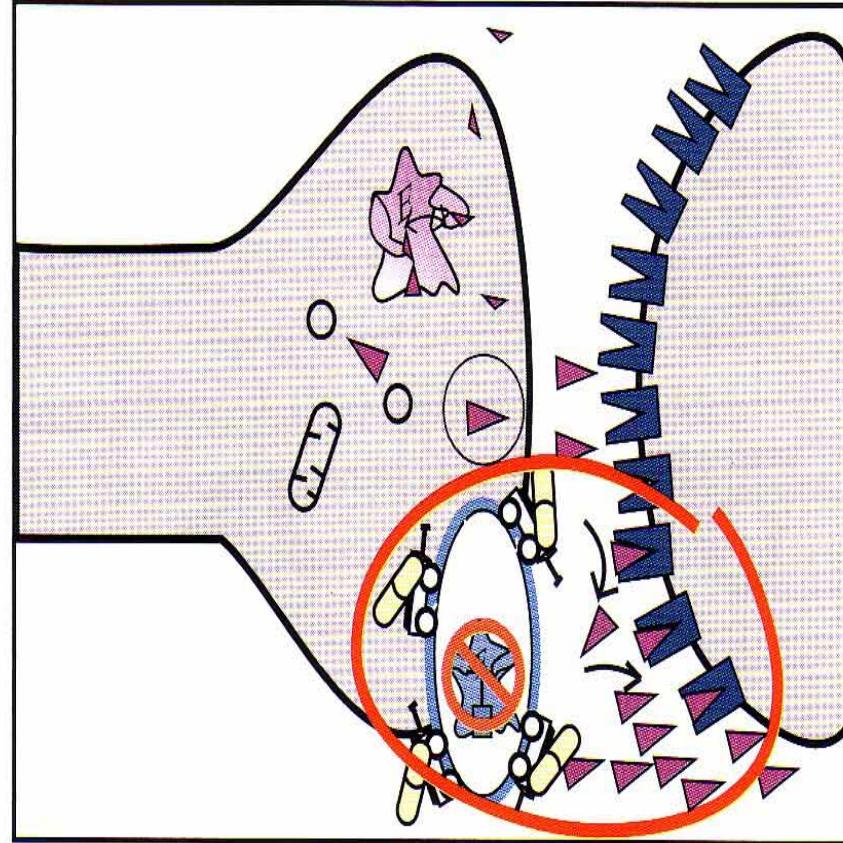
**L'AUMENTO DEI NEUROTRASMETTITORI DETERMINA
UN RITORNO ALLO STATO NORMALE**

IPOTESI DELL'AZIONE ANTIDEPRESSIVA BASATA SUL RECETTORE DEL NEUROTRASMETTORE

**Condizione di depressione
dovuta ad un'up-regulation
dei recettori**

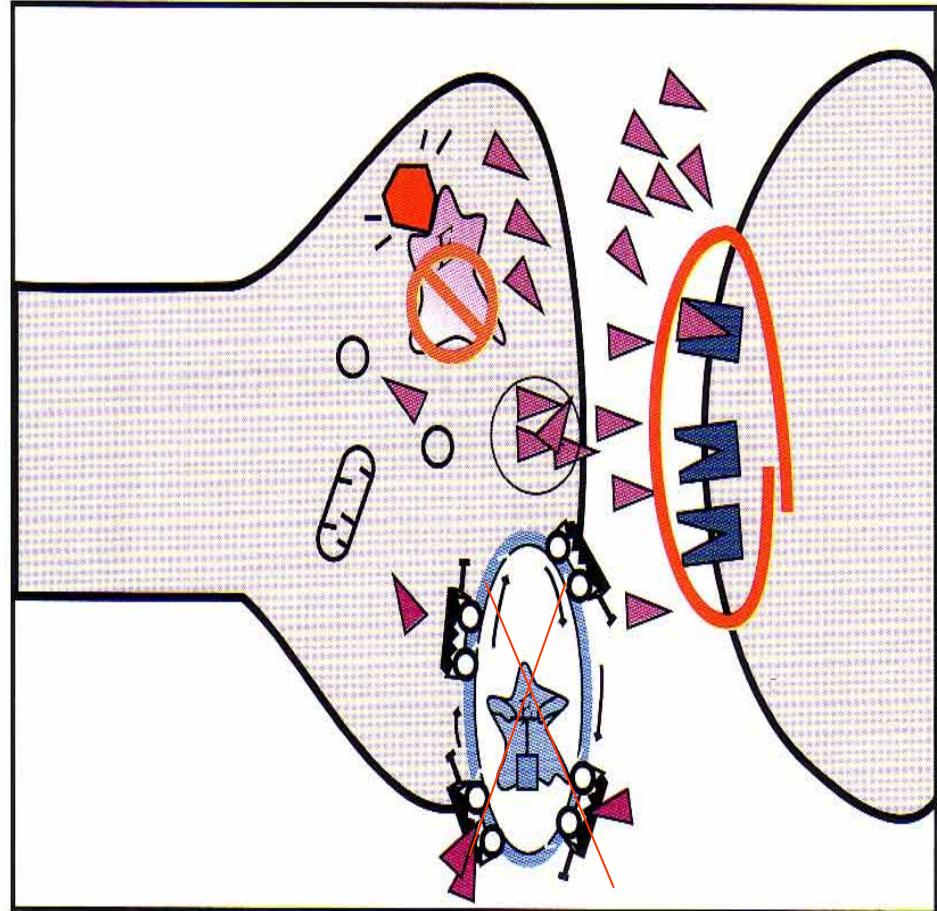


L'antidepressivo blocca
la pompa per la ricaptazione,
facendo sì che vi sia più NT
nella sinapsi



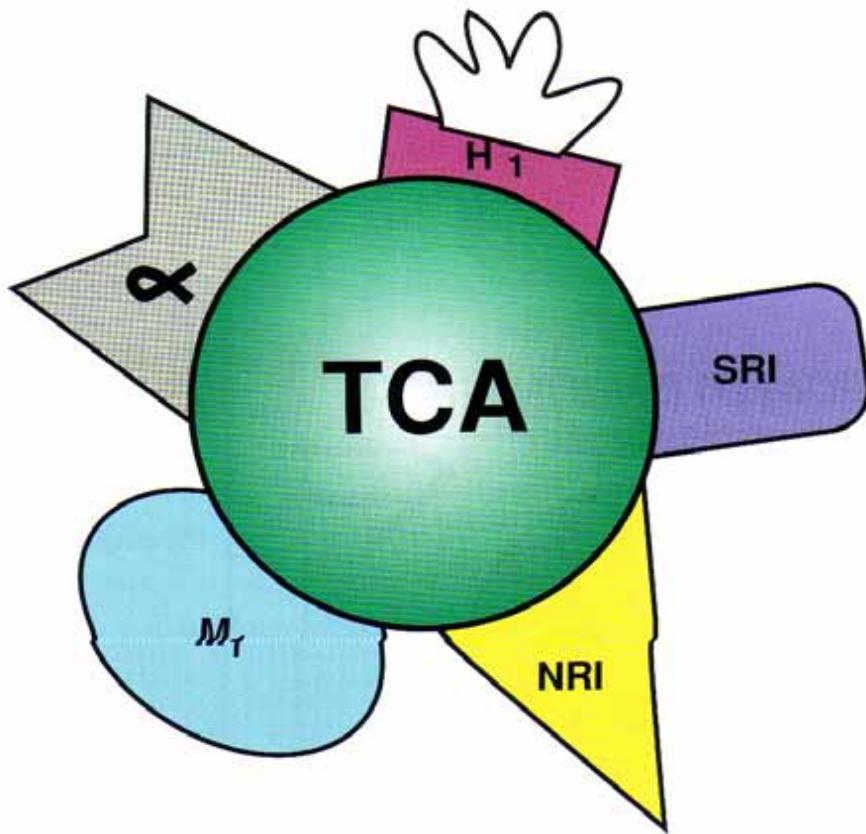
Antidepressivi Triciclici

**L'aumento del NT determina
la down-regulation
dei recettori**



PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEGLI ANTIDEPRESSIVI

- Inibizione ricaptazione NA e 5-HT, e antagonismo multi-recettoriale (**TCA**: ad es, amitriptilina, imipramina)
- Inibizione selettiva ricaptazione 5-HT (**SSRI**: escitalopram citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)
- Inibizione selettiva ricaptazione NA (**NARI**: reboxetina)
- Inibizione ricaptazione NA e 5-HT (**SNRI**: venlafaxina, duloxetina)
- Inibizione reversibile delle MAO A - **RIMA**
- Antagonismo 5-HT_{2A-C} e alfa₂ adrenergico (**NASSA**: mirtazapina)
- Antagonismo 5-HT_{2A} e inibizione ricaptazione 5-HT (**SARI**: trazodone)



L'**antidepressivo triciclico** ha cinque azioni: blocco della ricaptazione della serotonina, blocco della ricaptazione della noradrenalina, blocco dei recettori alfa 1-adrenergici, blocco dei recettori H1 dell'istamina e blocco dei recettori colinergici muscarinici.

TCA: AFFINITÀ* RECETTORIALE

Blocco recettoriale

	M ₁	H ₁	alfa ₁
Amitriptilina	5,5	91	3,7
Imipramina	1,1	9,1	1,1
Desipramina	0,5	0,9	0,8
Nortriptilina	0,7	10	1,7

TCA

Seconda Scelta

- Depressione (latenza 2-4 settimane)
- Dolore neuropatico
- Fibromialgia
- Cefalea
- Disturbo ossessivo-compulsivo
- Disturbo da panico

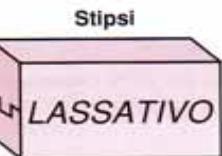
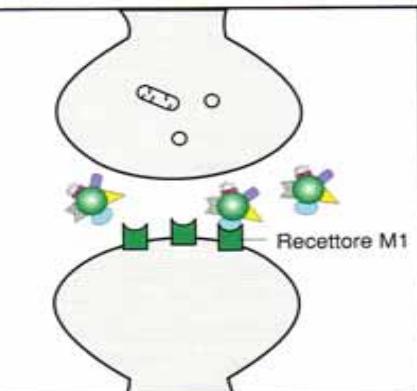
Effetti Collaterali TCA

Anticolinegico/
antimuscarinico

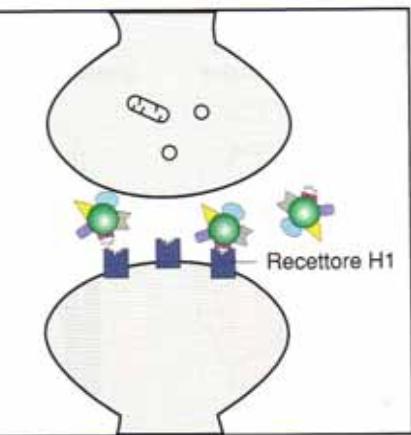
=

blocco recettori M1

COMPONENTE M1 INSERITA



COMPONENTE H1 INSERITA



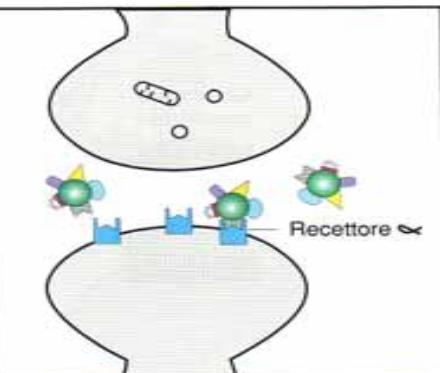
Guadagno ponderale



Sonnolenza



COMPONENTE α INSERITA



Vertigini



Ipotensione



Antistaminico

=

blocco recettori H1

Antagonista
alfa- adrenergico

POSSIBILI CONSEGUENZE CLINICHE DEL BLOCCO DEI RECETTORI

Blocco dei recettori colinergici muscarinici M₁

- Visione offuscata
- Bocca secca
- Tachicardia sinusale
- Stitichezza
- Ritenzione urinaria
- Amnesie

Blocco dei recettori istaminergici H₁

- Sedazione
- Sonnolenza
- Aumento di peso
- Ipotensione

Blocco dei recettori alfa₁-adrenergici

- Ipotensione posturale
- Vertigini
- Tachicardia riflessa

TCA >Blocco dei canali del
Sodio

Cuore = aritmie, arresto cardiaco

Cervello = crisi convulsive

TCA

EFFETTI CARDIOVASCOLARI A DOSI TERAPEUTICHE IN INDIVIDUI SANI

- Ipotensione ortostatica (IMI, AMI > DMI, NOR)
- Rallentamento della velocità di conduzione intracardiaci
- Altre modificazioni ECG di scarso significato clinico

Effetti collaterali

- sedazione,
- offuscamento del visus
- xerostomia, gusto metallico
- nausea
- sudorazione, rash cutaneo, prurito
- stipsi o diarrea
- aumento di peso
- ritenzione urinaria
- impotenza e difficoltà alla eiaculazione
- capogiri, ipotensione
- aritmie cardiache

Effetti collaterali pericolosi

- ipertermia
- ileo paralitico
- abbassamento della soglia convulsivante, rare convulsioni
- ipotensione, aritmie, allungamento QTc, morte improvvisa
- insufficienza epatica
- sintomi extrapiramidali
- aumento della pressione endoculare, glaucoma

Cautela nell'uso

anamnesi positiva per epilessia

glaucoma ad angolo chiuso

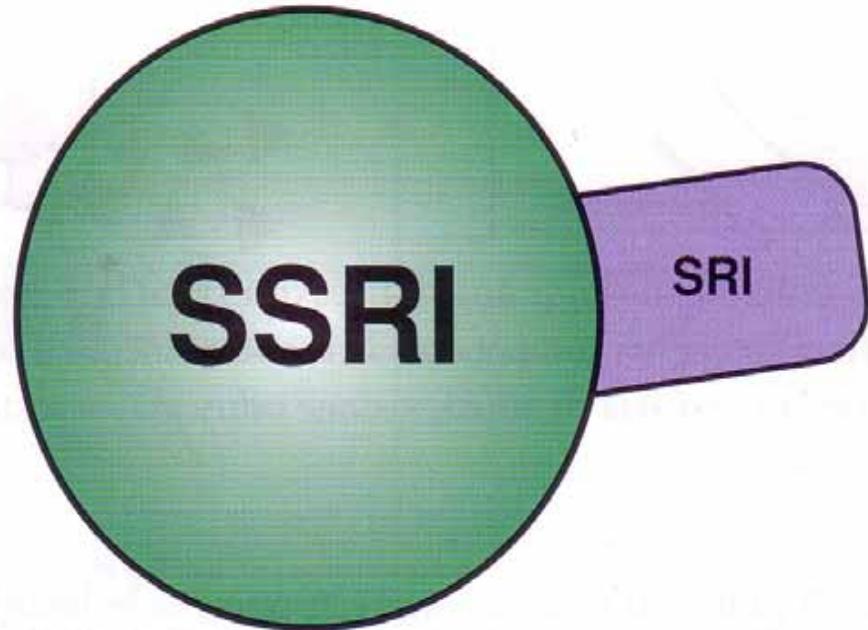
ritenzione urinaria

Ipokalemia, ipomagnesemia

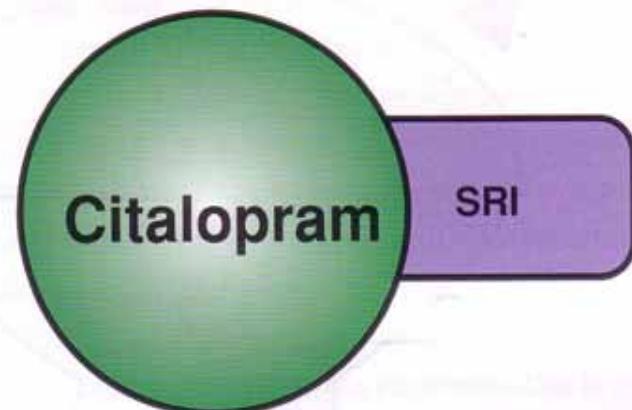
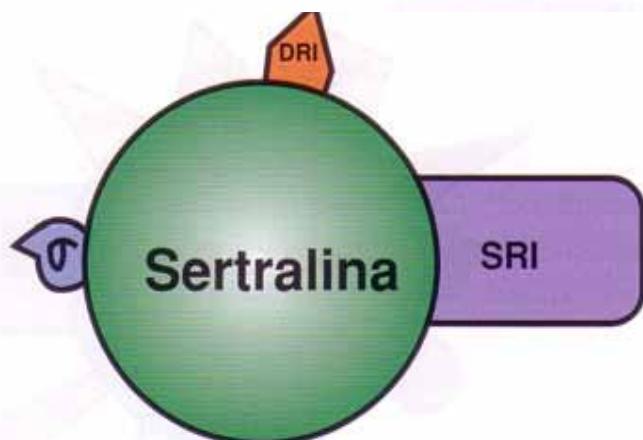
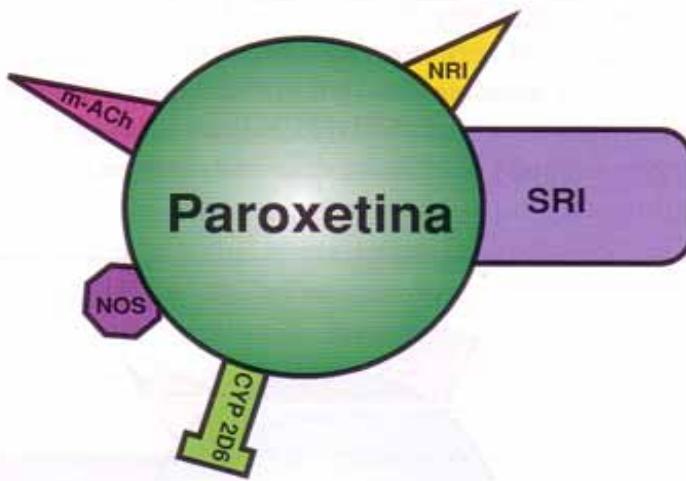
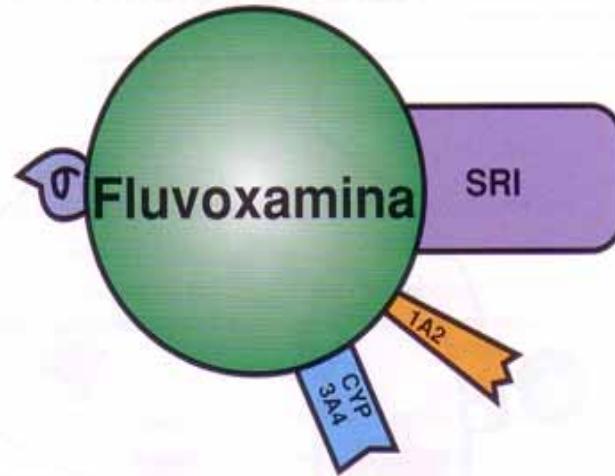
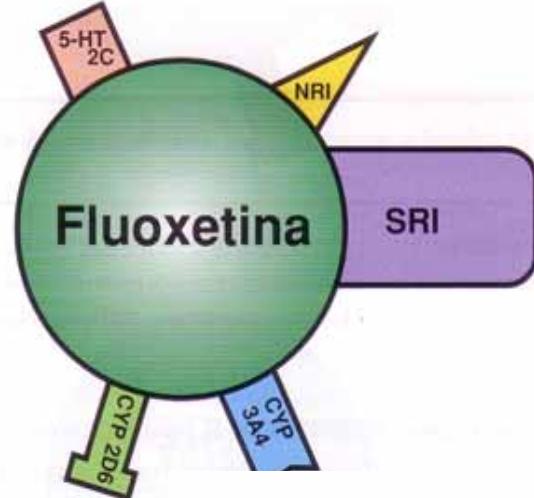
bradicardia

Controindicazione Assoluta

infarto del miocardio e insufficienza cardiaca scompensata



Inibitori Sellettivi della Ricaptazione della Serotonina



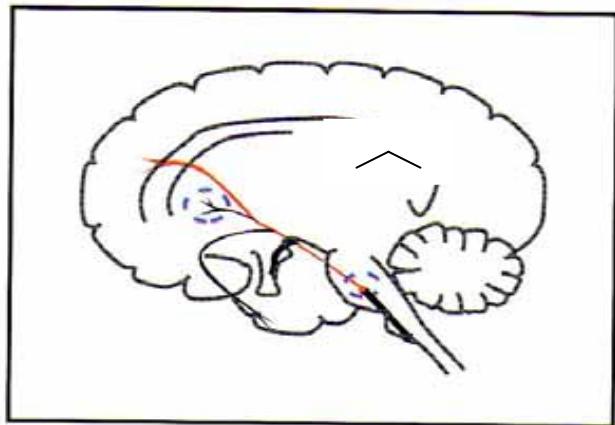
Meccanismo d'Azione

Potenti inibitori della ricaptazione di serotonina
- autorecettori 5-HT1A somatodendridici nel
corpo cellulare del Nucleo del Rafe >> = Down-
regulation >> aumento del rilascio di serotonina
a livello della terminazione assonale >> Down-
regulation postsinaptico

effetti terapeutici - effetti collaterali

Ok

Corteccia frontale



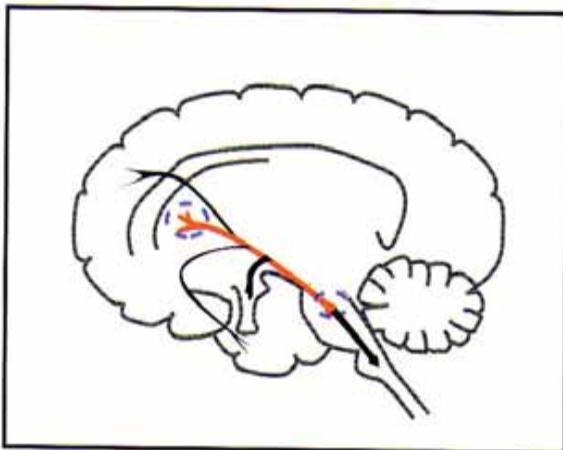
Umore



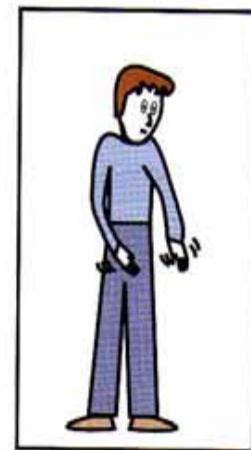
Rafe Mediano >> Corteccia frontale = Azione Antidepressiva

EC

Gangli basali



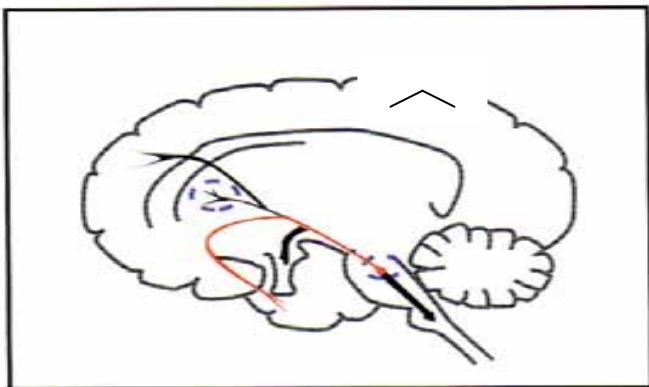
Acatisia/Agitazione



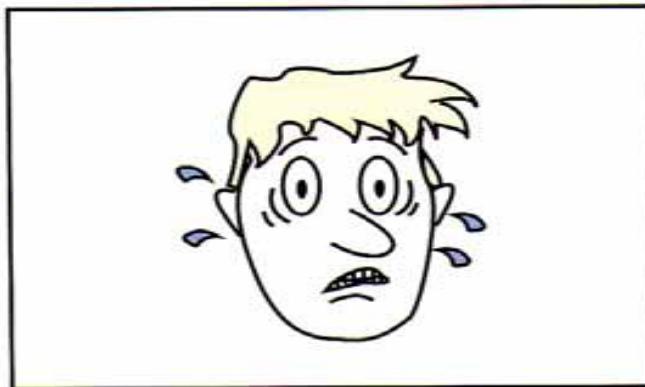
Rafe mediano >>> Gangli della base recettori 5-HT2A = disfunzioni motorie

EC

Arearie limbiche

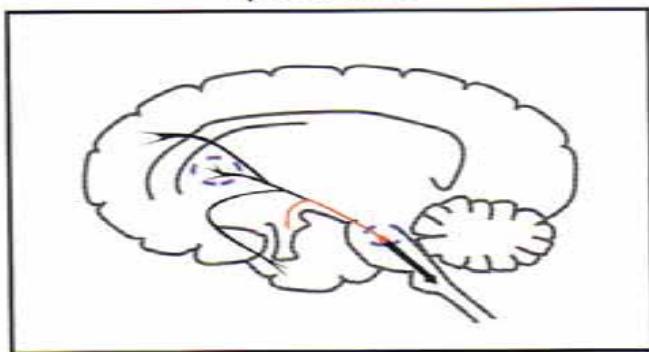


Ansia



OK

Ipotalamo

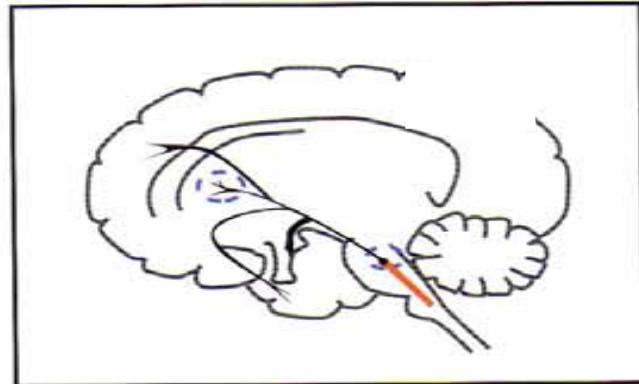


Appetito/Bulimia



Rafe mediano >>> Centri ipotalamici recettori 5-HT2C = azione sui
disturbi della condotta alimentare e bulimia

Centri del sonno



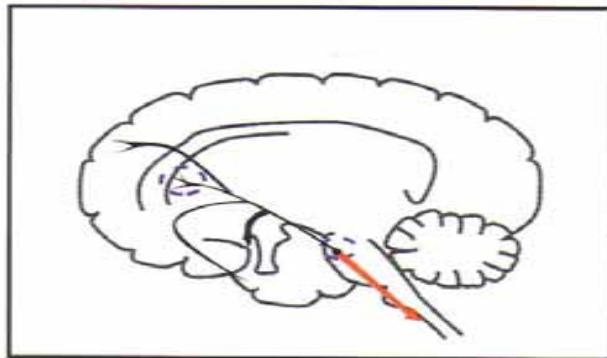
Insonnia



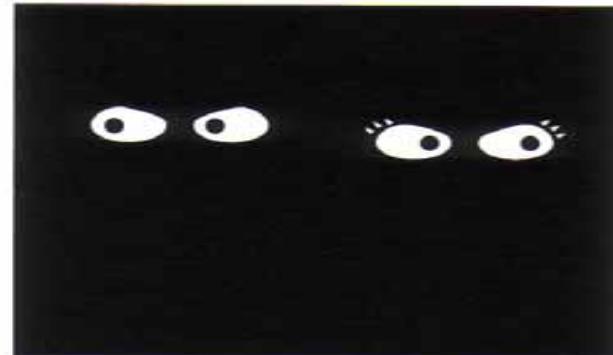
EC

Tronco encefalo - Centro del sonno recettori 5-HT_{2A} = alterazione del sonno a onde lente e miocloni

Midollo spinale



Disfunzione sessuale

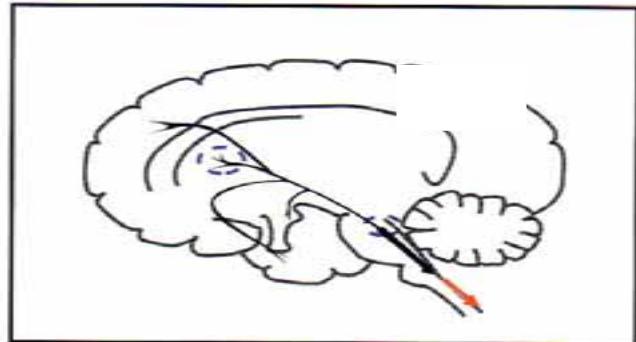


EC

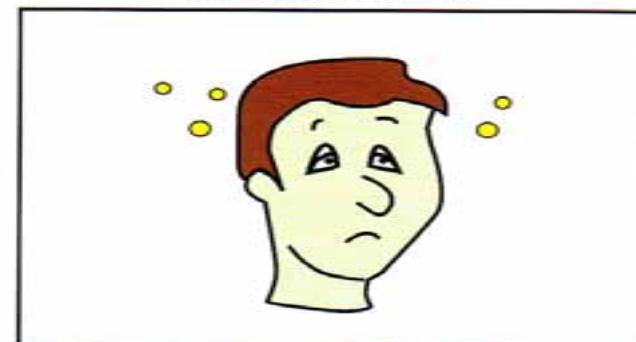
Midollo spinale recettori 5-HT_{2A} = inibizione riflessi spinali della eiaculazione

EC

Centro del vomito
del tronco encefalico



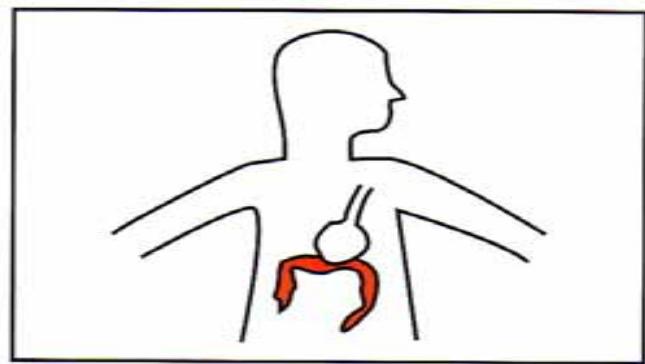
Nausea e vomito



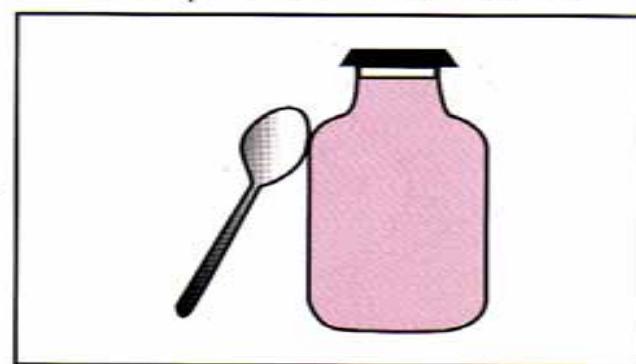
Tronco encefalo recettori 5-HT3 = nausea e vomito

EC

Intestino



Crampi addominali/Diarrea



Tratto gastro-intestinale recettori 5-HT3-4 = crampi diarrea

Caratteristiche farmacologiche secondarie

NRI (paroxetina)

DRI (sertralina)

Antagonisti 5-HT 2C (fluoxetina)

Antagonisti recettori colinergici muscarinici M1
(paroxetina)

Antagonista recettori H1 (citalopram)

Inibitori CYP 450 2D6 3A4 o 1A2

recettore Sigma1 (fluvoxamina, sertralina)

SSRI: FARMACODINAMICA E POSOLOGIA

	Blocco captazione*		Rapporto 5-HT/NA	Posologia (mg/die)
	5-HT	NA		
Citalopram	56	0,01	5600	20-60
Fluoxetina	4	0,20	20	10-80
Fluvoxamina	16	0,09	178	50-300
Paroxetina	91	0,28	325	10-50
Sertralina	14	0,07	200	50-200

* $10^{-7} \times 1/K_i$; dove K_i è la costante di inibizione in molarità

Indicazioni

Prima scelta

>>>Depressione

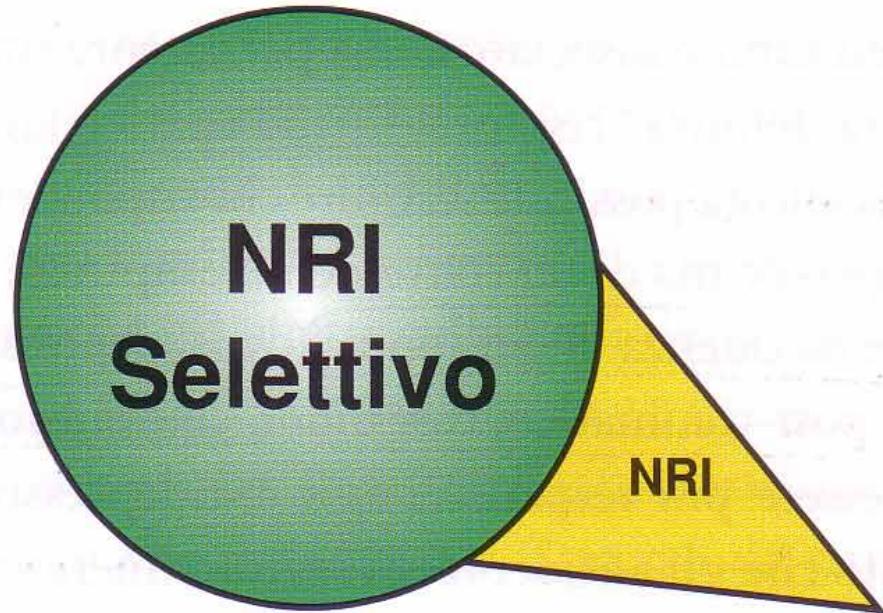
Bulimia nervosa

Disturbo ossessivo-compulsivo

Disturbo di panico

Fobia sociale

Disturbo posttraumatico da stress



Inibitori selettivi della Ricaptazione della Noradrenalina

REBOXETINA

- Inibisce la ricaptazione della NA
- Profilo degli effetti terapeutici
 - depressione - recettori beta1 corteccia frontale
 - attenzione - recettore alfa 1 corteccia frontale
 - apatia - corteccia limbica

Cps 4 mg

range di dosaggio

8 -10 mg in 2 somministrazioni giornaliere

REBOXETINA: EFFETTI COLLATERALI

Secchezza delle fauci	11%
Stipsi	9%
Insonnia	9%
Capogiro	7%
Esitazione nella minzione e ritenzione urina	5%
Tachicardia	3%
Impotenza, diminuzione libido*	5%

* Particolarmente a dosaggi alti

REBOXETINA PRO E CONTRO

PRO

- Percentuale di dropout paragonabile a quella degli SSRI

CONTRO

- Necessità di dosi refratte
- Non ancora testata in associazione con SSRI
- Sostanzialmente non confrontata con SSRI e nuovi farmaci
- Equivalenza di efficacia con TCA non dimostrata nei due trial controllati con placebo

I: REB>PLACEBO=DMI

II: REB=PLACEBO=IMI

Indicazioni

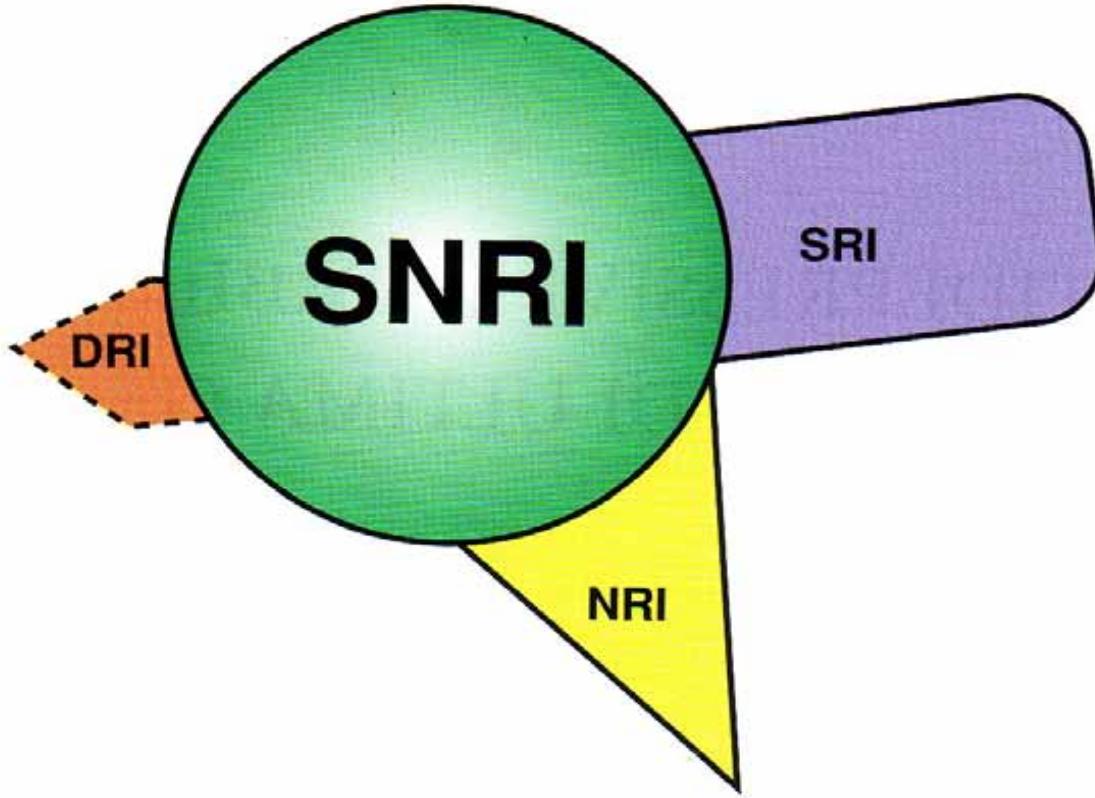
Depressione (associata ad apatia,
affaticabilità, disturbi cognitivi)

“Risposta di tipo apatico all’SSRI”

Distimia

Disturbo di panico

Disturbo da deficit dell’attenzione/iperattività



**L'inibitore duplice della ricaptazione della serotonina/noradrenalina
blocca la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina**

SNRI

Venlafaxina* Duloxetina

- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e noradrenalina e debolmente della dopamina = TCA
- Assenza di effetti anticolinergici, adrenergici, istaminergici - diversi TCA
- Inibizione della ricaptazione dipendente dalla dose:
 - dose basse > serotonina
 - medie > noradrenalina
 - alte > dopamina
- Possono essere fatali se associati agli IMAO
(sviluppo della sindrome serotonergica)

* A dosi < 75 mg/die si comporta come gli SSRI

Effetti collaterali

- Insonnia cefalea
- Stipsi, diarrea, nausea
- secchezza delle fauci
- disfunzioni sessuali
- astenia, sudorazione
- SIADH
- iponatremia
- >PA

Indicazioni

Depressione

GAD

Fobia sociale

Disturbo di panico

Disturbo da stress posttraumatico

Fibromialgia - dolore neuropatico (duloxetina)

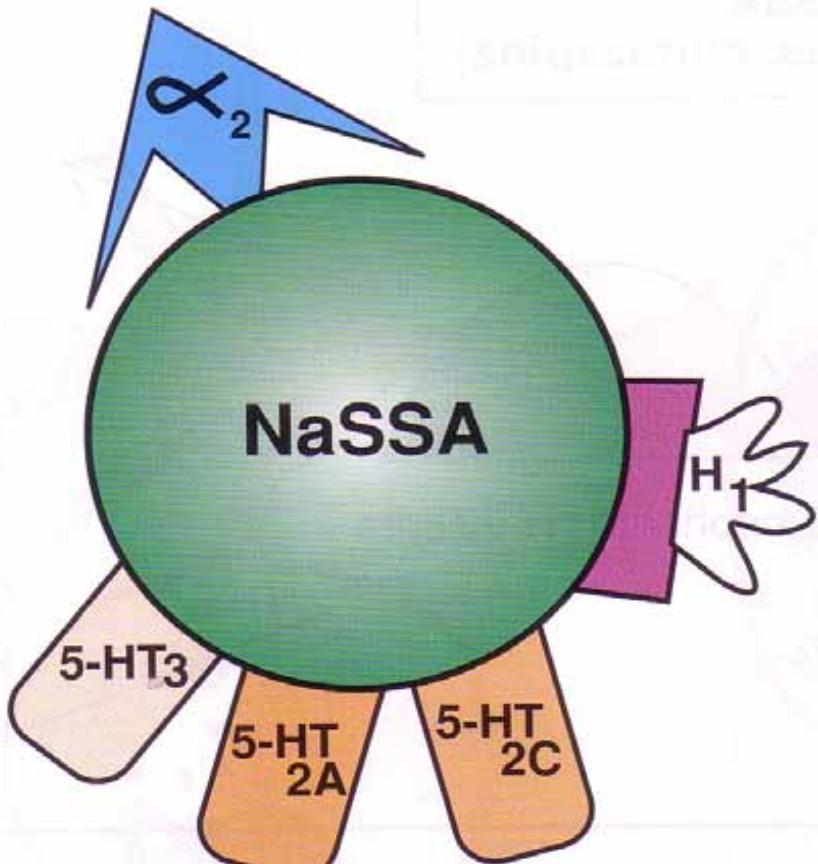
FARMACOCINETICA SSRI E SNRI

	Farmaco	Metabolismo	Cinetica non lineare
	$t_{1/2}$	$t_{1/2}$	
Citalopram	33 h	3 gg	
Fluoxetina	2-4 gg	7-15 gg	+
Fluvoxamina	16 h	-	
Paroxetina	21 h	-	+
Sertralina	26 h	3 gg	
Venlafaxina	5 h	11 h	

FARMACOCINETICA SSRI E SNRI

Inibizione CYP450

	2D6	3A3/4	1A2
Citalopram	+-		
Fluoxetina	++	+-	
Fluvoxamina		+	++
Paroxetina	++		
Sertralina	+-	+-	
Venlafaxina	+-		



Antagonismo alfa 2 e inibitore dei recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} e 5-HT₃

ANTAGONISTI ALFA₂ E 5-HT_{2A-2C-3}

Mirtazapina

- Azione duplice
 - Antagonismo autorecettori e eterocettori alfa2 = incremento noradrenalina >>> stimolazione alfa 1 >>> incremento serotonina
 - Antagonismo 5-HT2A 5-HT2C 5-HT3 = ridotti effetti collaterali ansia, nausea e disfunzioni sessuali
- Antagonismo istaminergico H1
 - sedazione, guadagno ponderale

Effetti Collaterali MIRTAZAPINA (NASSA)

- Sedazione
- Aumento di peso
- Aumento appetito
- Possibile ritenzione urinaria
- Depressione midollare acuta
- Miocloni
- Possibile insorgenza di glaucoma

MIRTRAZAPINA PRO E CONTRO

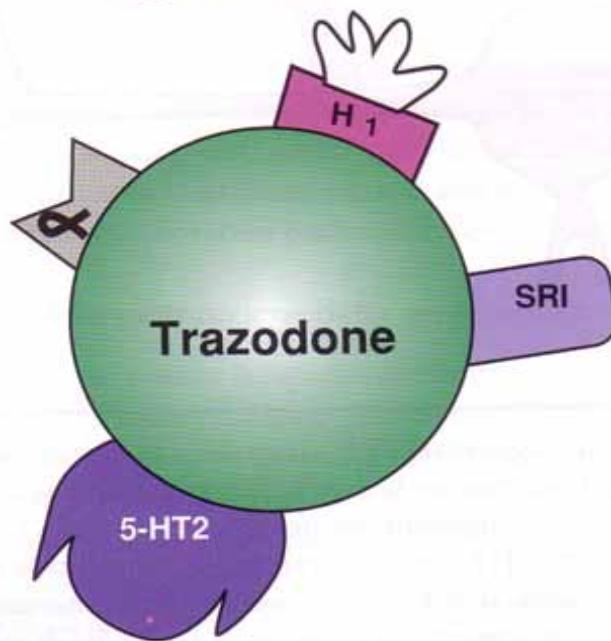
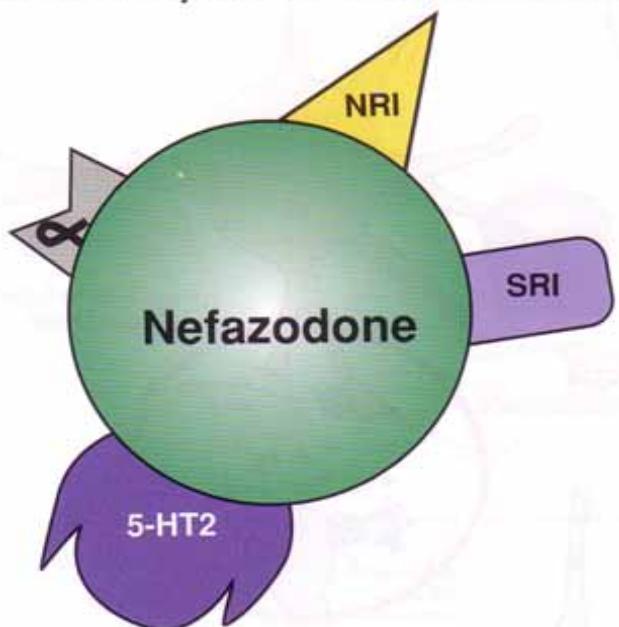
PRO

- Effetti minimi sul CYP2D6/1A2/3A
- Assenza di disfunzioni sessuali
- Possibile associazione con SSRI

CONTRO

- Aumento appetito e aumento peso
- Irritabilità a dosi elevate
- Cardiotossicità

*Antagonisti della serotonina/
inibitori della ricaptazione della serotonina (SARI)*



SARI-ANTAGONISTI 5-HT₂ E INIBITORI RICAPTAZIONE 5-HT

TRAZODONE

- Azione duplice
 - Marcato antagonismo 5-HT2A = riduce effetti collaterali da incremento della serotonina
 - Debole inibizione ricaptazione 5-HT>> conseguente stimolazione 5-HT1A
- Antagonismo alfa₁ adrenergico moderato
- Antagonismo istaminergico scarso

Effetti collaterali

sedazione

vertigini

ipotensione, sincope

bradicardia

nausea vomito

edemi

vista sfocata

stipsi, secchezza delle fauci

priapismo

Indicazioni

- Depressione
- Insonnia
- Disturbi d'ansia
 - Disturbo da attacchi di panico
 - Disturbo da stress post-traumatico
 - GAD

Inibitori delle MAO

Inibitori reversibili delle MAO-A (RIMA)

- Moclobemide

(non in commercio in Italia)

Seconda scelta

Prescrizione (non ancora approvata dalla FDA)

- . Depressione
- . Fobia sociale
- . Disturbo da panico

NOZIONI DI FARMACOCINETICA

Emivita di eliminazione ($t_{1/2}$)

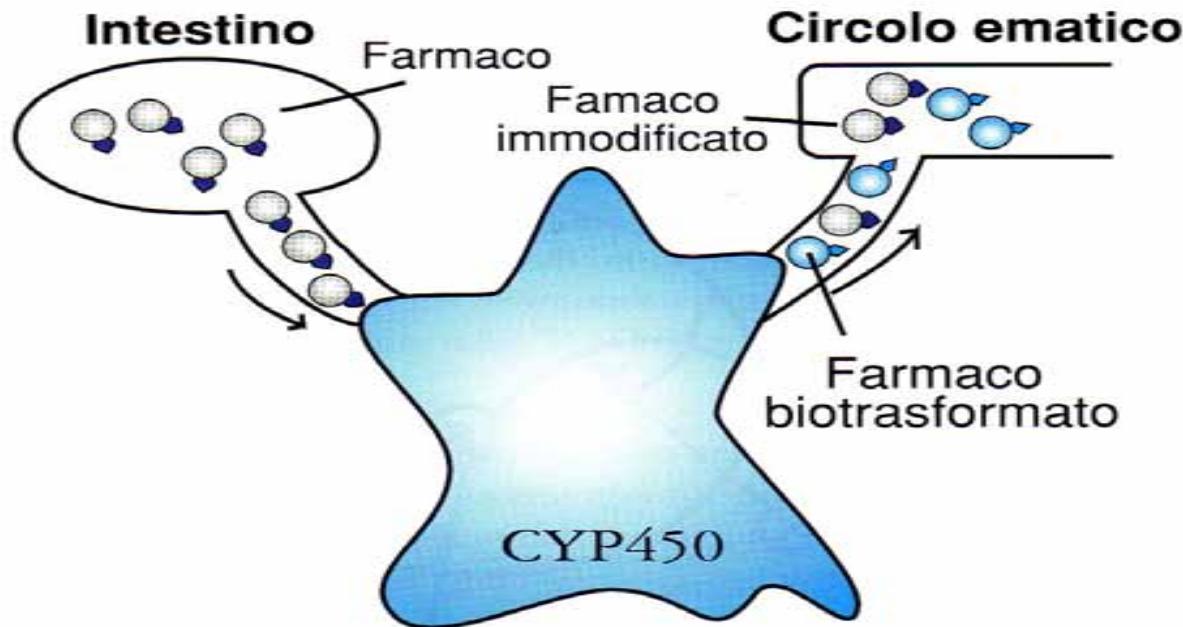
- Tempo necessario per una riduzione del 50% nella concentrazione ematica del farmaco, dopo l'assunzione di una dose singola o in seguito a sospensione di terapia prolungata
- Determina la velocità con cui il farmaco si accumula durante una terapia a lungo termine e raggiunge lo stato costante
- Indica quanto tempo è necessario per ottenere l'effetto massimo del farmaco e quanto tempo persiste l'effetto quando il farmaco è sospeso

EMIVITA DEGLI ANTIDEPRESSIVI

- Con importanti eccezioni, è di circa 24 h
- Alcuni composti hanno un emivita < 14 h
 - Fluvoxamina
 - Nefazodone
 - Reboxetina
 - Trazodone
 - Venlafaxina
- L'unico con emivita > 24 h è la fluoxetina (2-4 gg)

IL CITOCROMO P 450 (CYP450)

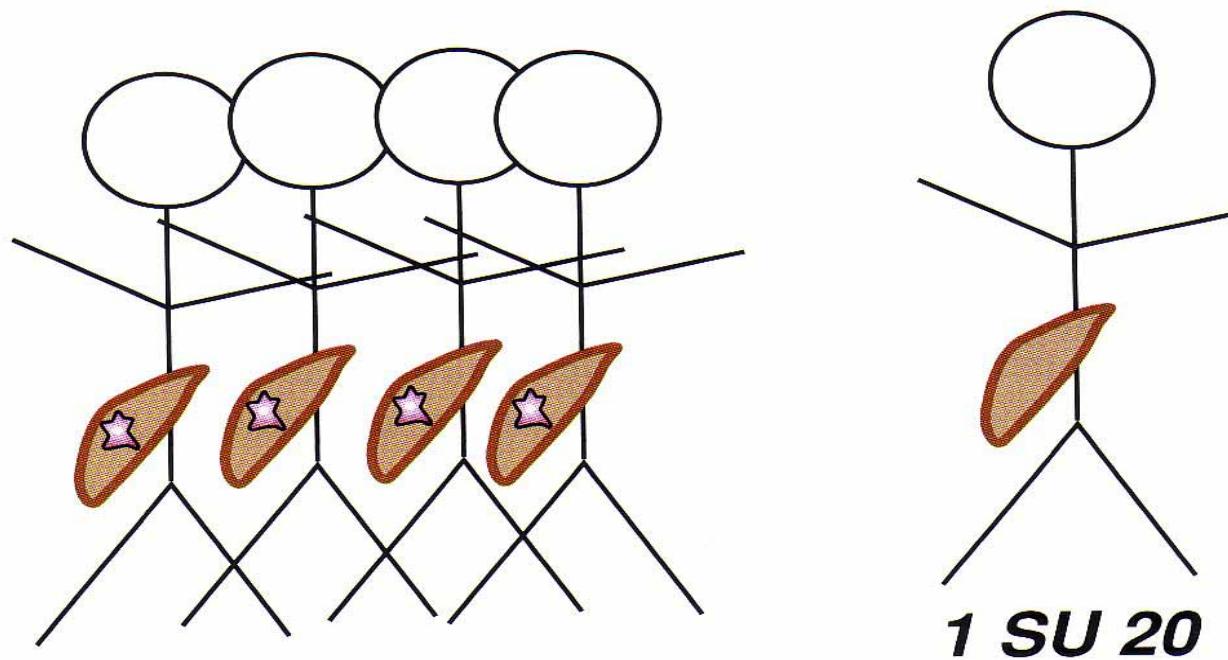
- Enzimi localizzati nel reticolo endoplasmico delle cellule epatiche
- I principali enzimi coinvolti nel metabolismo degli antidepressivi sono:
 - CYP 1A2
 - CYP 2D6
 - CYP 3A4
 - CYP 2C9
 - CYP 2C19



1 Famiglia

A Sottotipo

2 Prodotto genico



POLIMORFISMO GENETICO PER IL CYP450 2D6

POLIMORFISMO GENETICO CYP2D6 (METABOLIZZATORI LENTI)

Gli isoenzimi citocromiali sono soggetti a controllo genetico

- 1 soggetto su 20 di razza caucasica ha pochi enzimi CYP2D6
- tali individui metabolizzeranno lentamente i seguenti farmaci:
 - TCA secondarie e terziarie, paroxetina, venlafaxina, fluoxetina, codeina, antiaritmici IC, β-bloccanti

ISOFORME FONDAMENTALI PER IL METABOLISMO DEI FARMACI

Isoforma	Substrati	Inibitori	Induttori
----------	-----------	-----------	-----------

CYP 1A2	TCA-SDA	Fluvoxamina	Sigarette
---------	---------	-------------	-----------

Clomipramina

Imipramina

CYP 2D6	TCA-SDA	Paroxetina
---------	---------	------------

Fluoxetina

CYP 3A4	BDZ-CBZ-SDA	Fluoxetina	CBZ
---------	-------------	------------	-----

Fluvoxamina

Nefazodone

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA SINDROME SEROTONINERGICA

- Alterazioni dello stato mentale
 - Ansia, eccitamento, confusione, disforia, sintomi maniacali
- Disfunzioni del sistema neurovegetativo
 - Diaforesi, ipertermia, tachicardia, ipertensione, collasso cardiocircolatorio, morte
- Segni neurologici
 - Tremore, miocloni, disartria, incoordinazione
- Sintomi gastrointestinali
 - Crampi, meteorismo, diarrea

Depressione unipolare

Farmaco di Prima scelta

1 - Monoterapia - neurotrasmettore singolo

SSRI - NDRI - NRI

2 - Monoterapia - neurotrasmettore multiplo

SNRI - Antagonista Alfa2

Potenziamento di Prima Scelta

1 - Farmaco di prima scelta + litio o stabilizzatore dell'umore

2 - Farmaco di prima scelta + ormone tiroideo

3 - Farmaco di prima scelta + Buspirone

Monoterapia di Seconda Scelta

TCA MAO-I

Combinazione di Antidepressivi

Depressione unipolare

Farmaco di prima scelta

4-8 settimane: valutare la risposta

- risposta parziale - modificare la dose
- non responder - cambiare antidepressivo
stessa classe o classe diversa

4-8 settimane valutare l'efficacia

- Potenziamento

Terapia per quanto tempo?

- Primo episodio - terapia per 1 anno
- Secondo episodio - terapia continua (?)

Fattori Predittori di ricadute

- più episodi precedenti
- episodo grave
- episodi di lunga durata
- episodi psicotici
- guarigioni parziali

