

# 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 - Aloperidolo - TCA

# *Disturbi dell'Umore*

## *Depressione Unipolare*

- *Disturbo Depressivo Maggiore*
- *Disturbo Distimico*

## *Disturbo Bipolare*

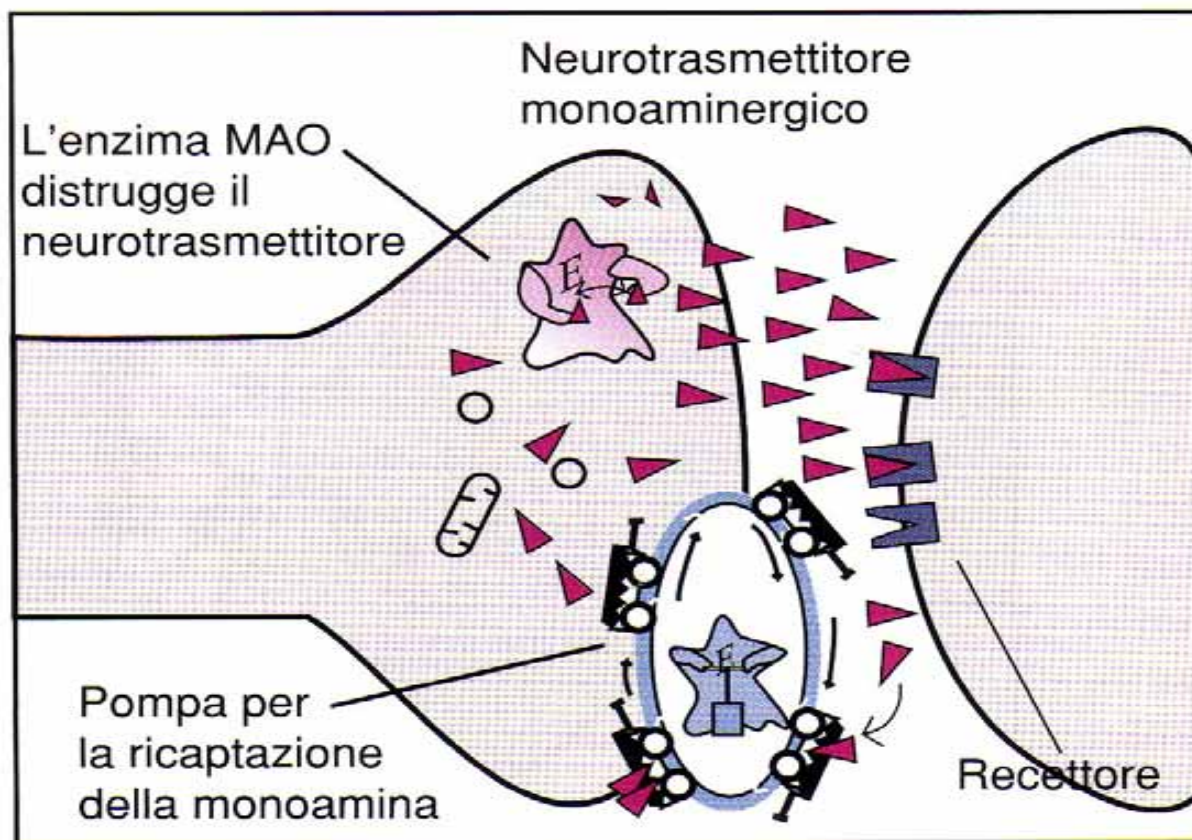
- *Disturbo Bipolare I*
- *Disturbo Bipolare II*
- *Disturbo Ciclotimico*

# Basi Biologiche della Depressione

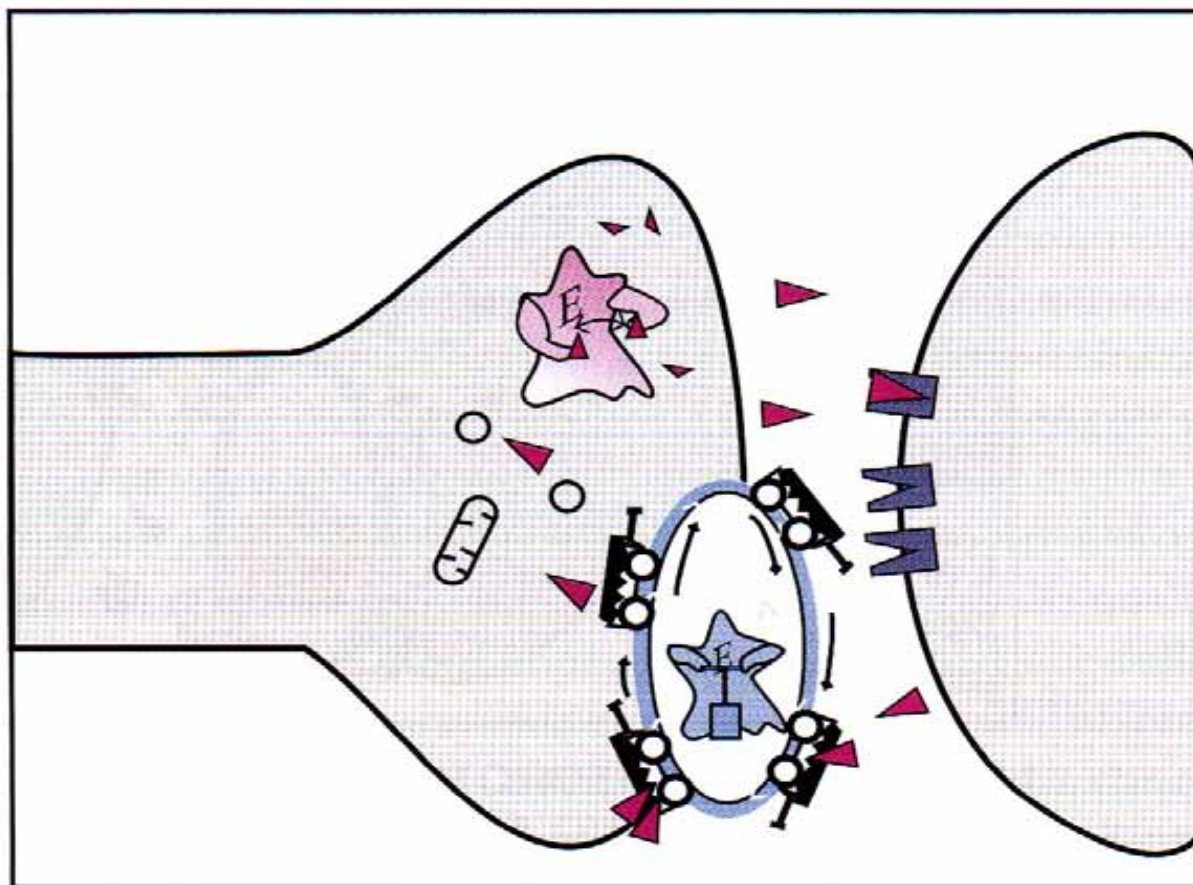
## Ipotesi Monoaminergica

- Neurone Noradrenergico
- Neurone Serotoninergico
- Neurone Dopaminergico

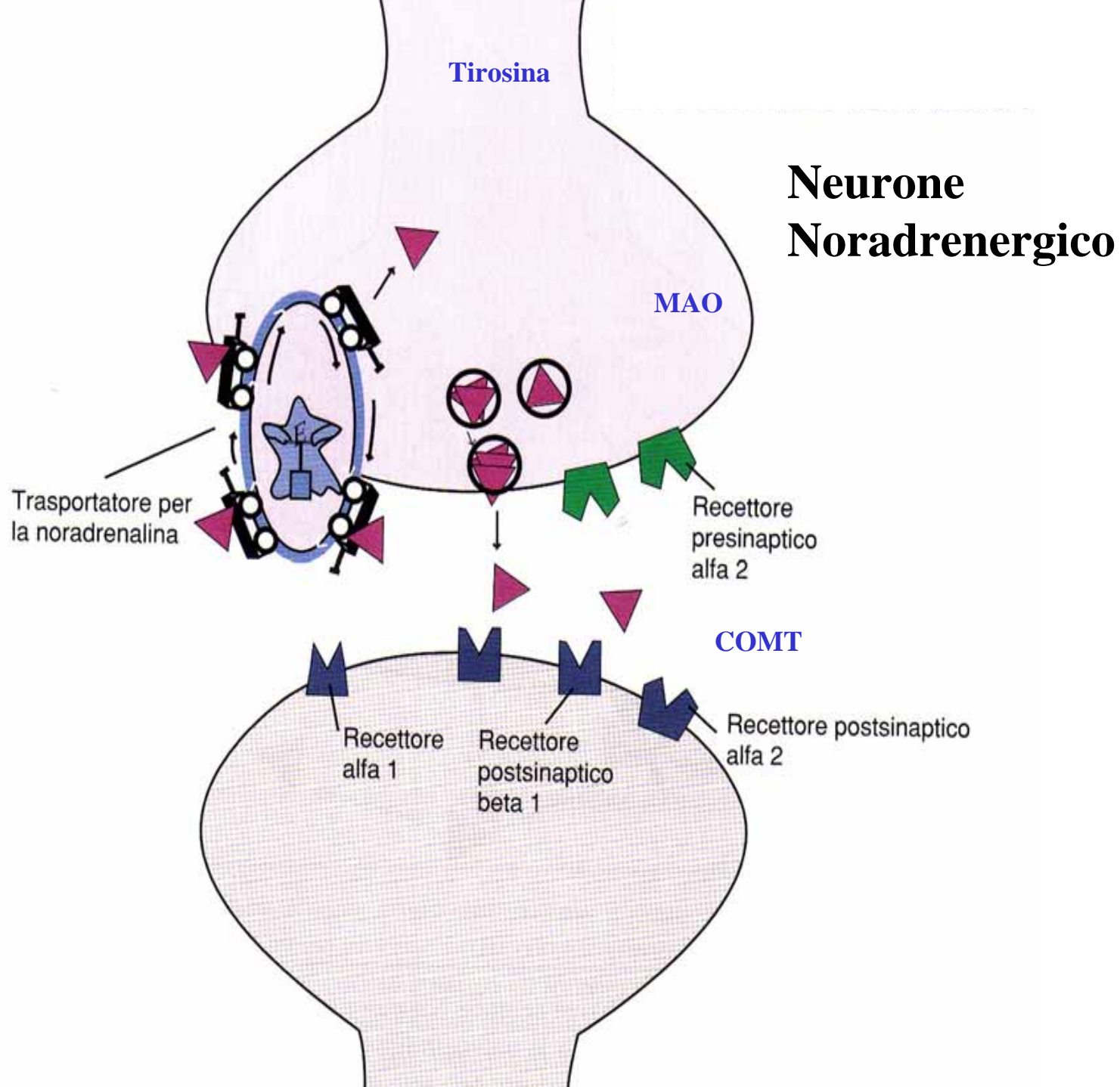
## ***IPOTESI MONOAMINERGICA***



**STATO NORMALE – ASSENZA DI DEPRESSIONE**

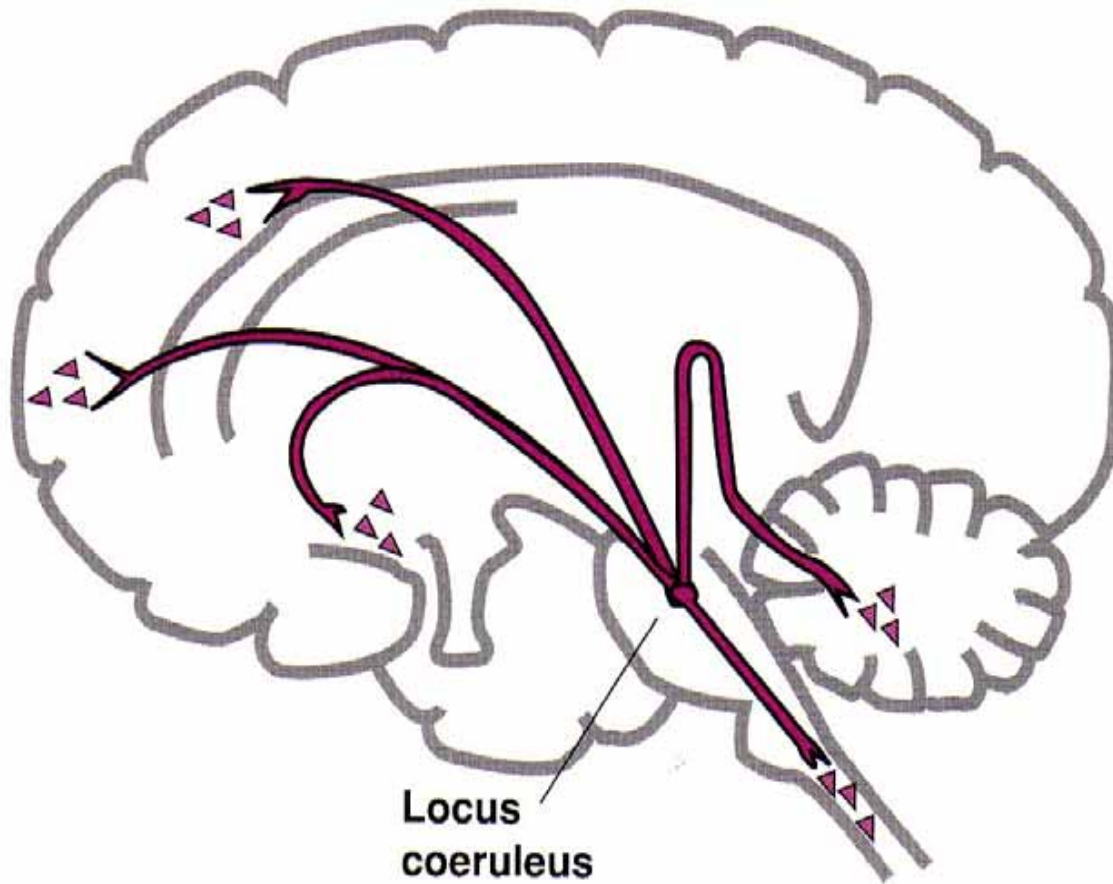


**DEPRESSIONE: DOVUTA A UN DEFICIT DEL NEUROTRASMETTITORE**

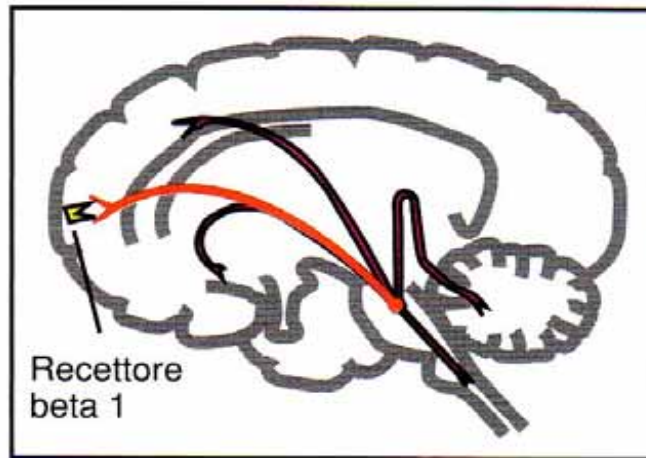




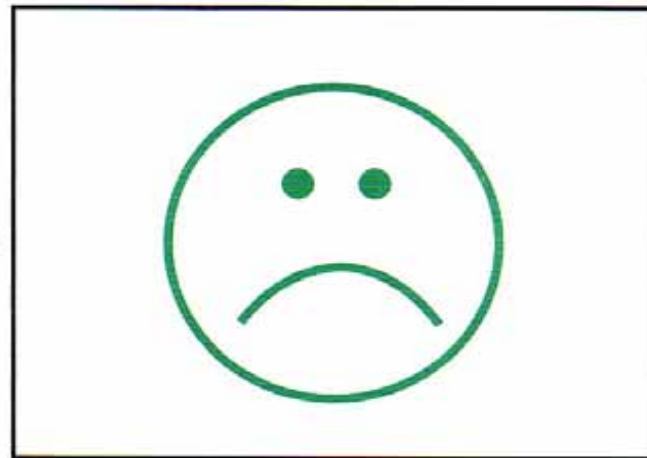
Vie noradrenergische



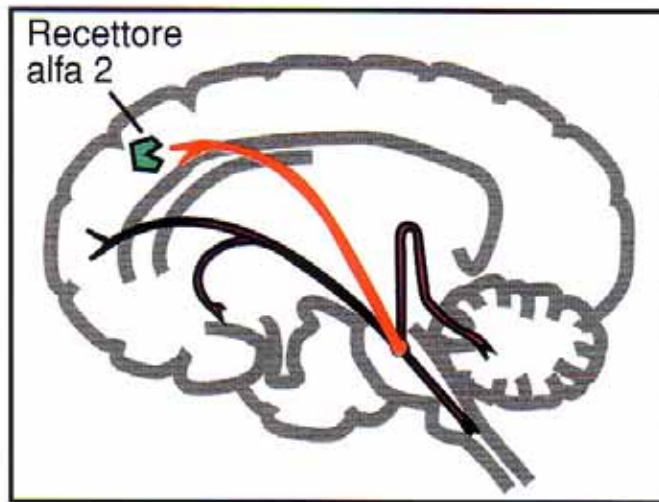
Corteccia frontale 1



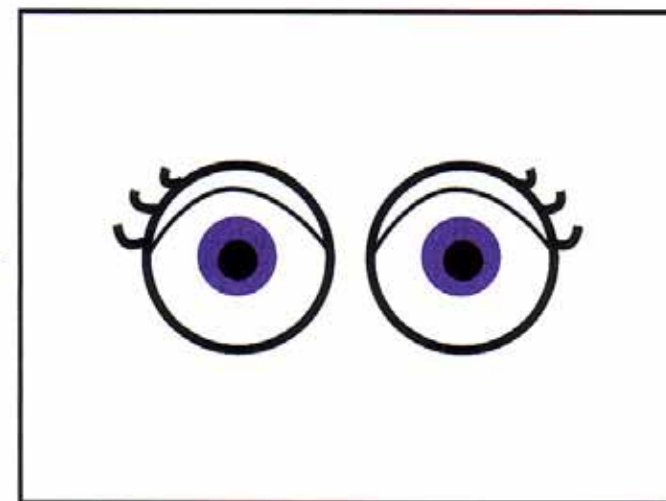
Depressione



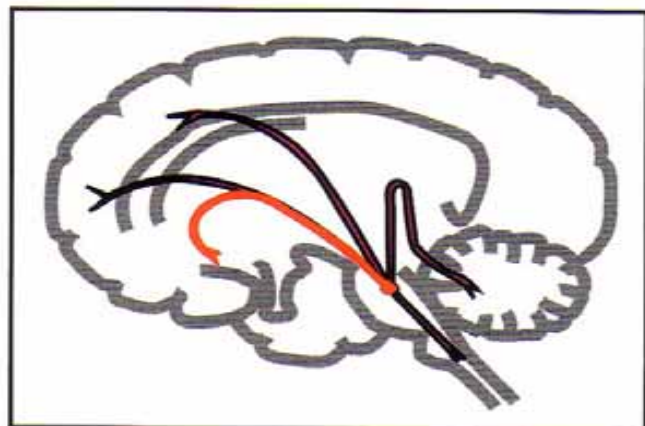
Corteccia frontale 2



Attenzione



Corteccia limbica



*Livello di energia*

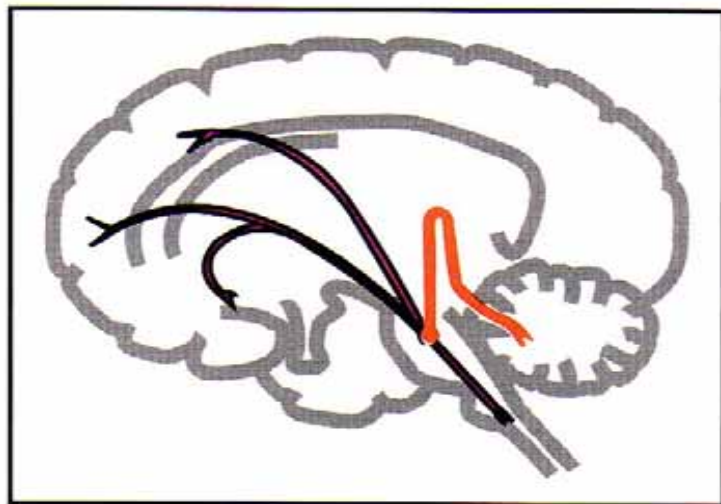


*Agitazione*

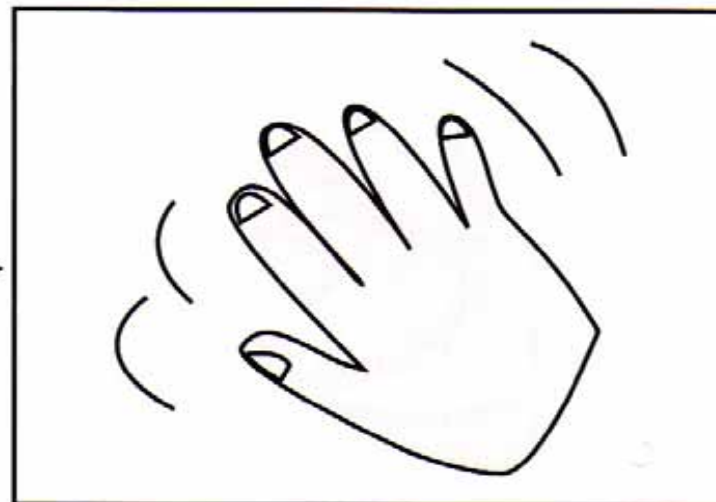


*Emozioni*

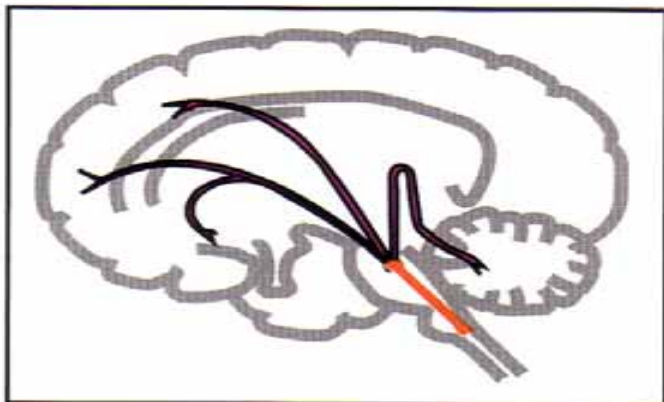
Cervelletto



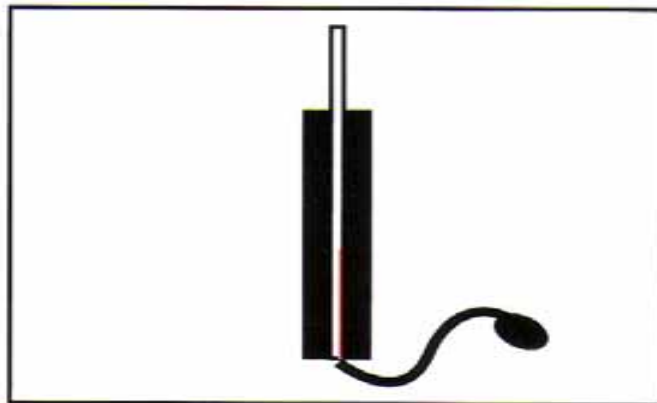
Tremore



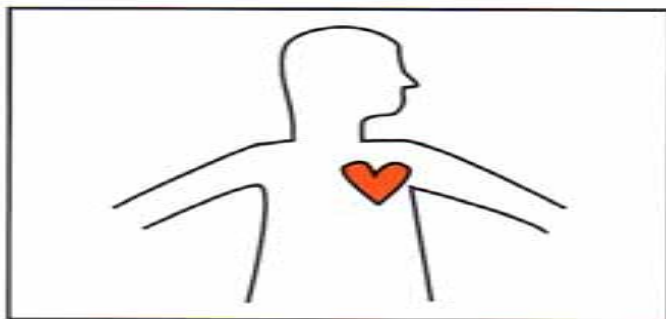
Tronco encefalico



Pressione arteriosa sistemica



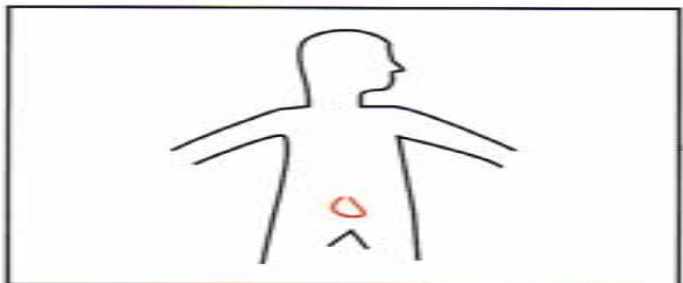
Cuore



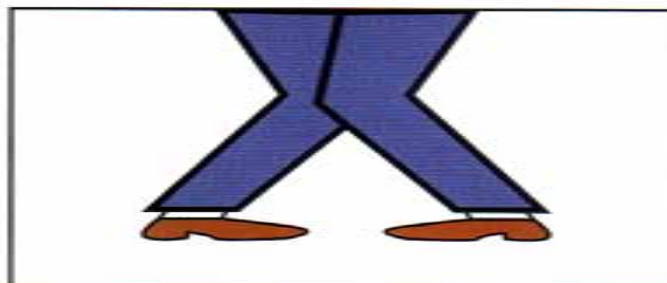
Tachicardia



Vescica



Ritenzione urinaria



Trasportatore  
per la dopamina

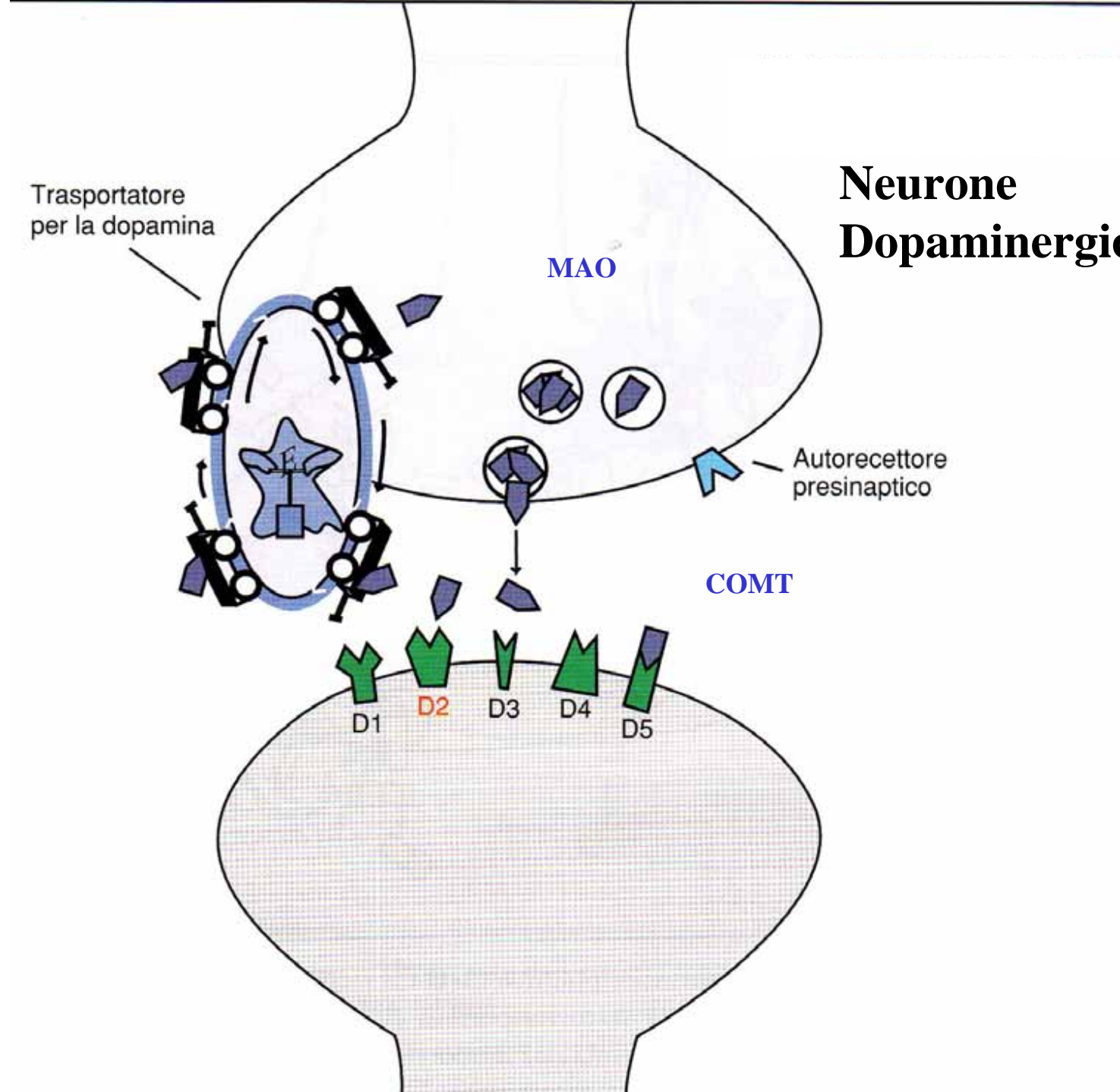
MAO

## Neurone Dopaminergico

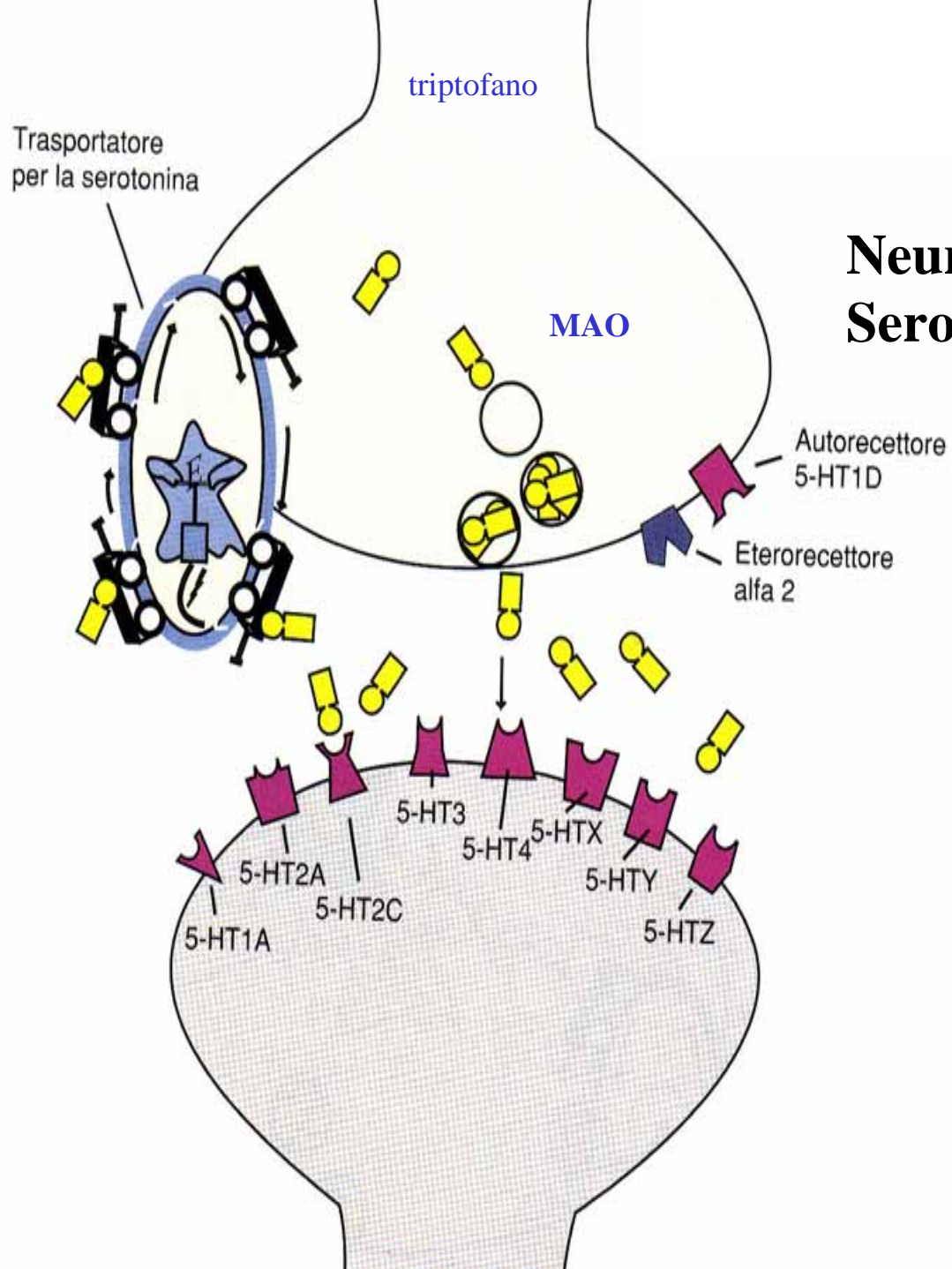
Autorecettore  
presinaptico

COMT

D1 D2 D3 D4 D5

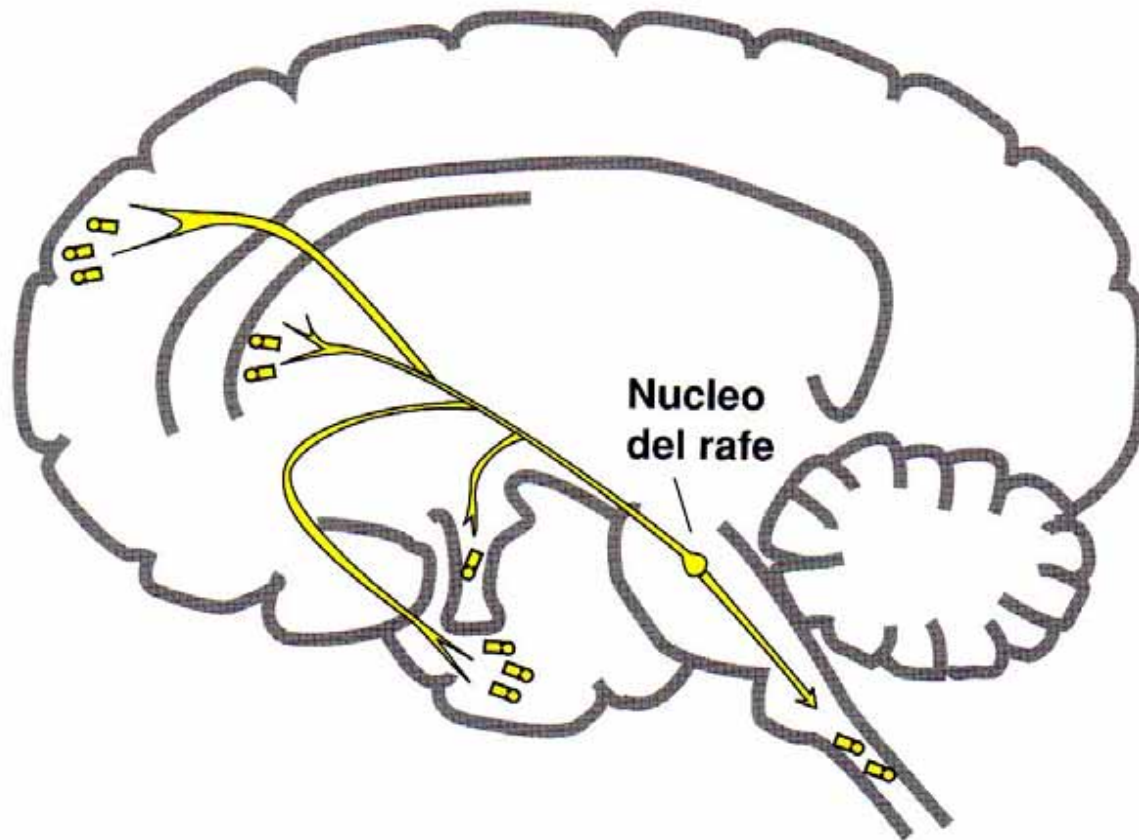




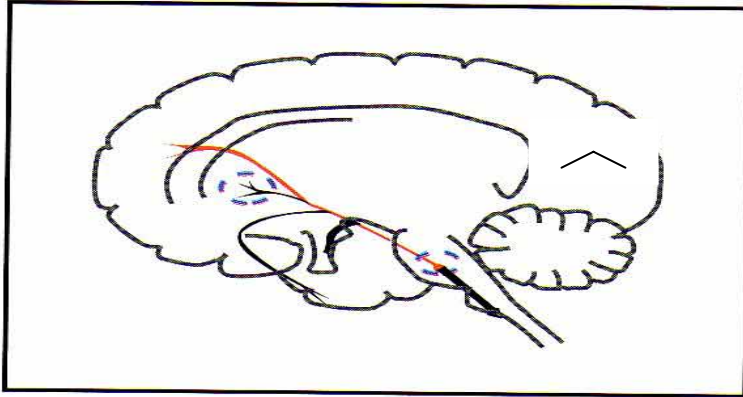


## Neurone Serotonergico

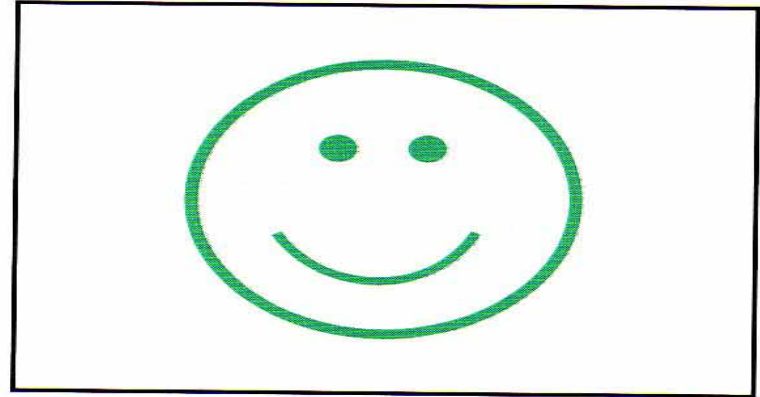
## Vie serotoninergiche



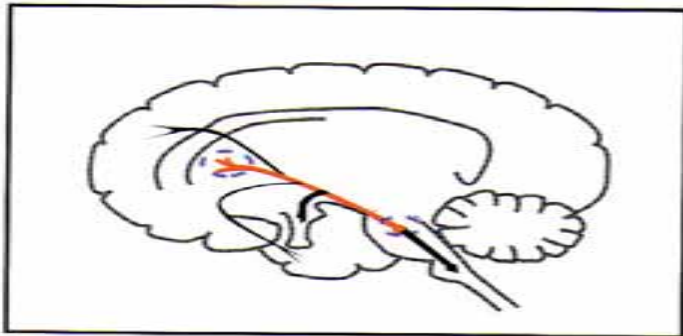
Corteccia frontale



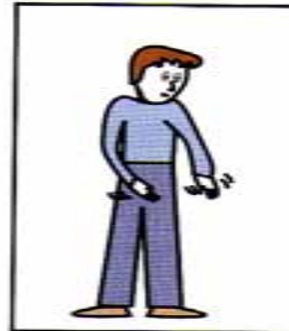
Umore



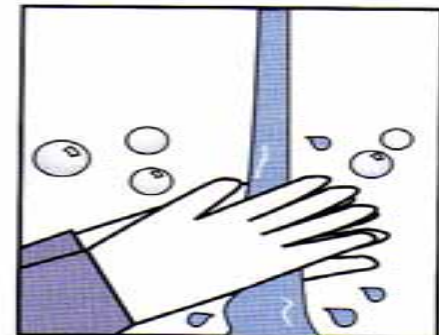
Gangli basali



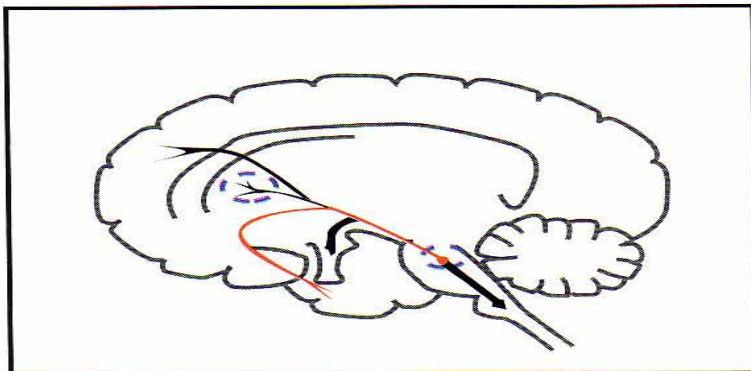
Acatisia/Agitazione



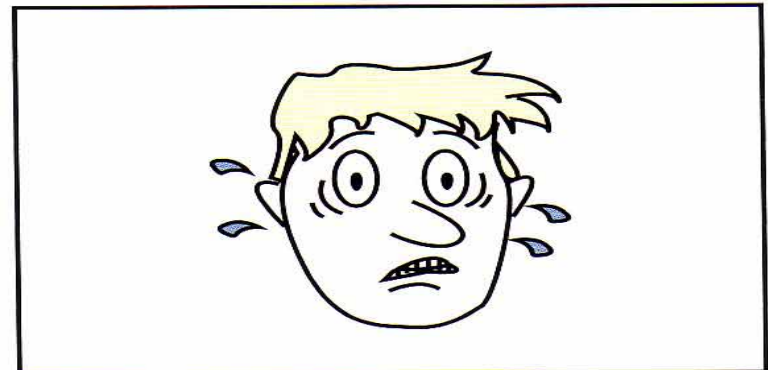
OCD



Aree limbiche

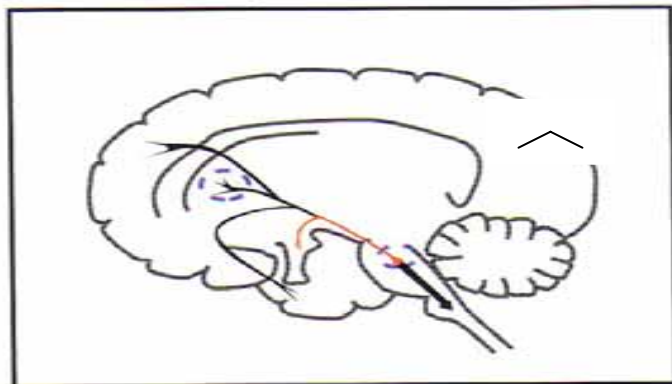


Ansia





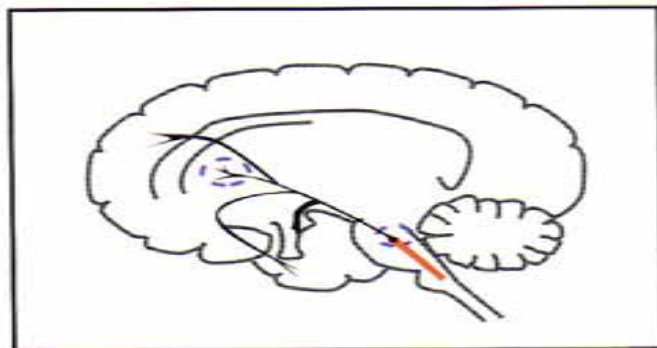
Ipotalamo



Appetito/Bulimia



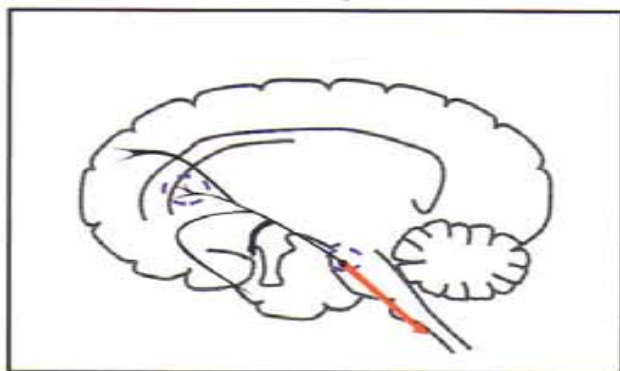
Centri del sonno



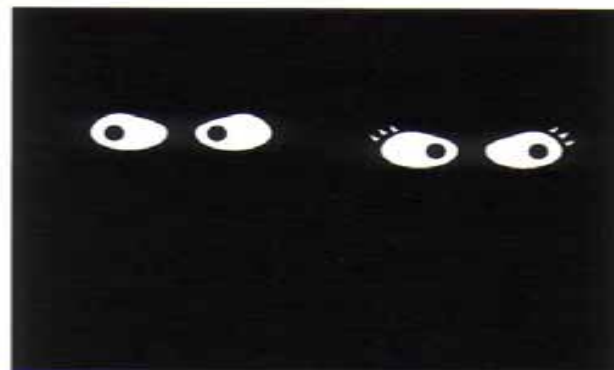
Insonnia



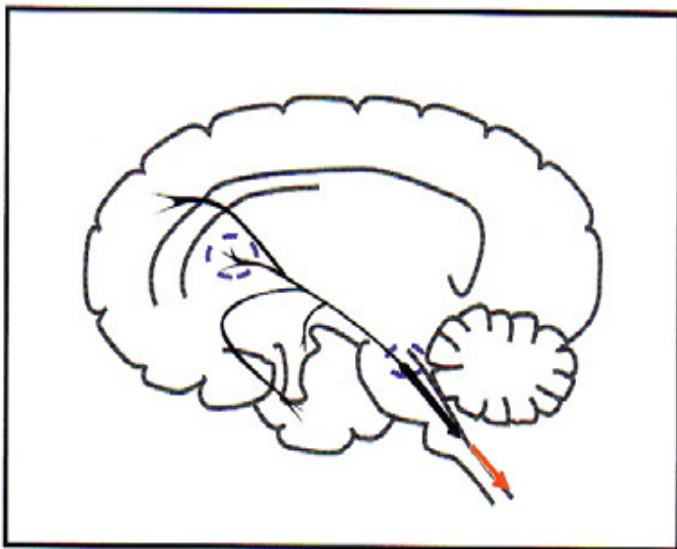
Midollo spinale



Disfunzione sessuale



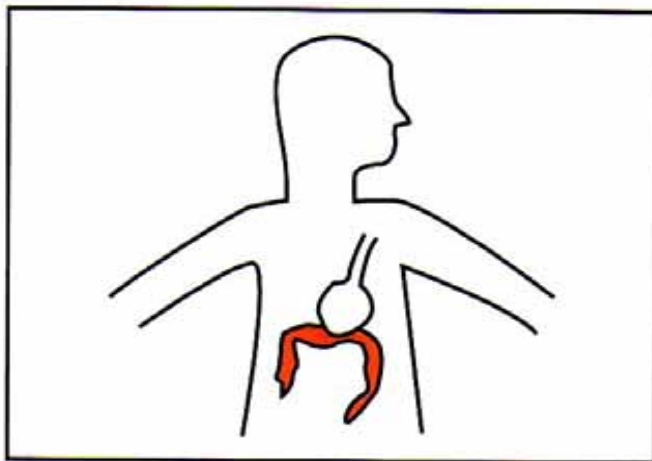
Centro del vomito  
del tronco encefalico



Nausea e vomito



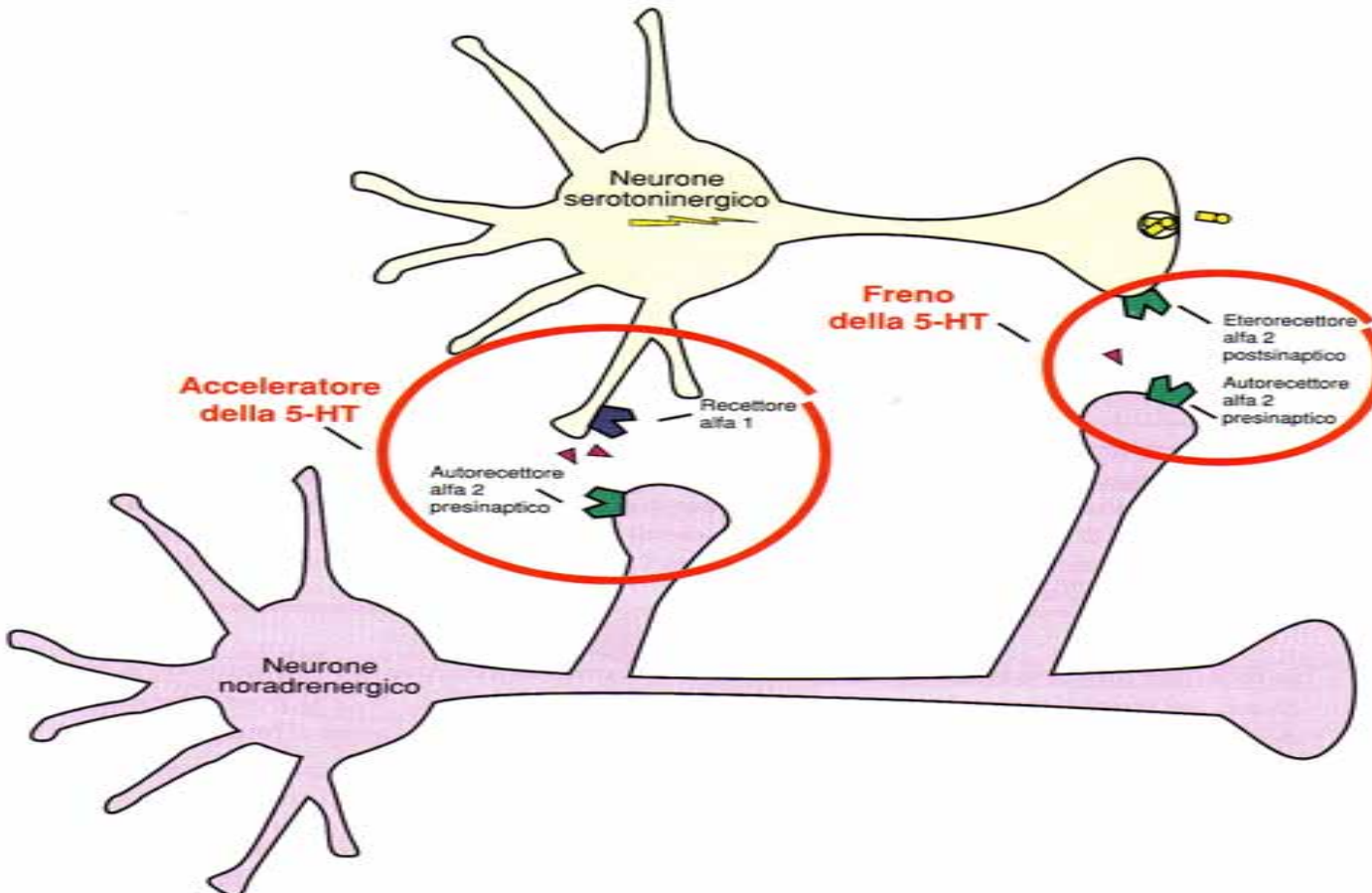
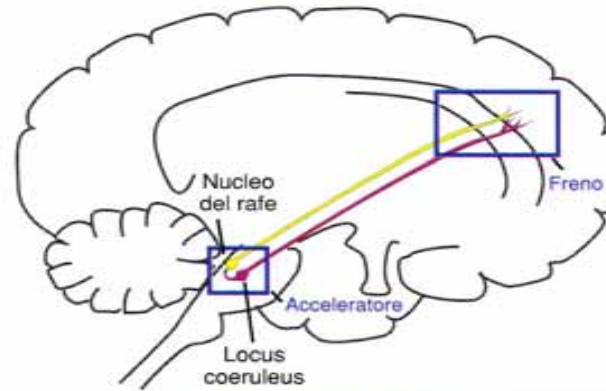
Intestino



Crampi addominali/Diarrea

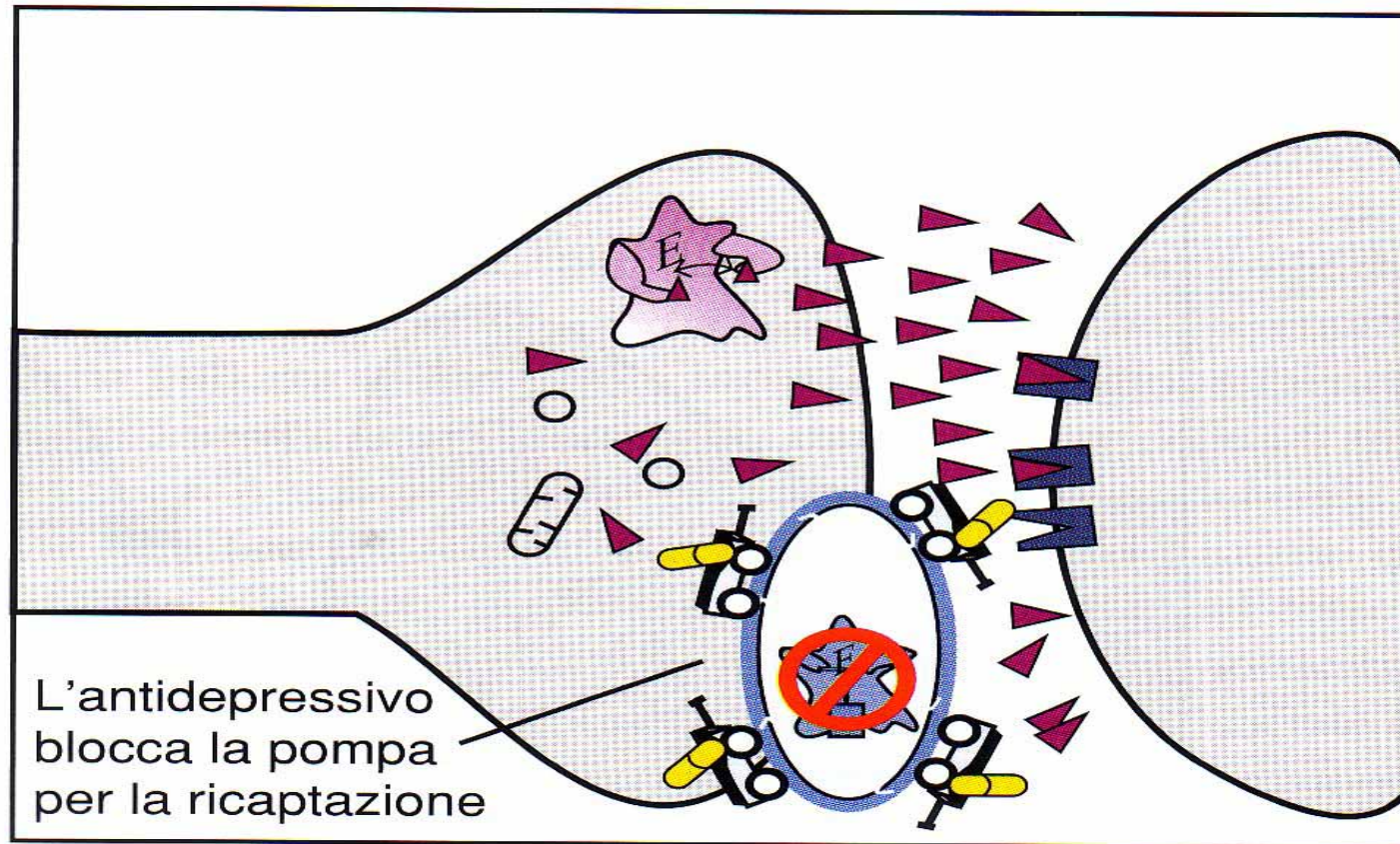


## Interazioni NE-5-HT



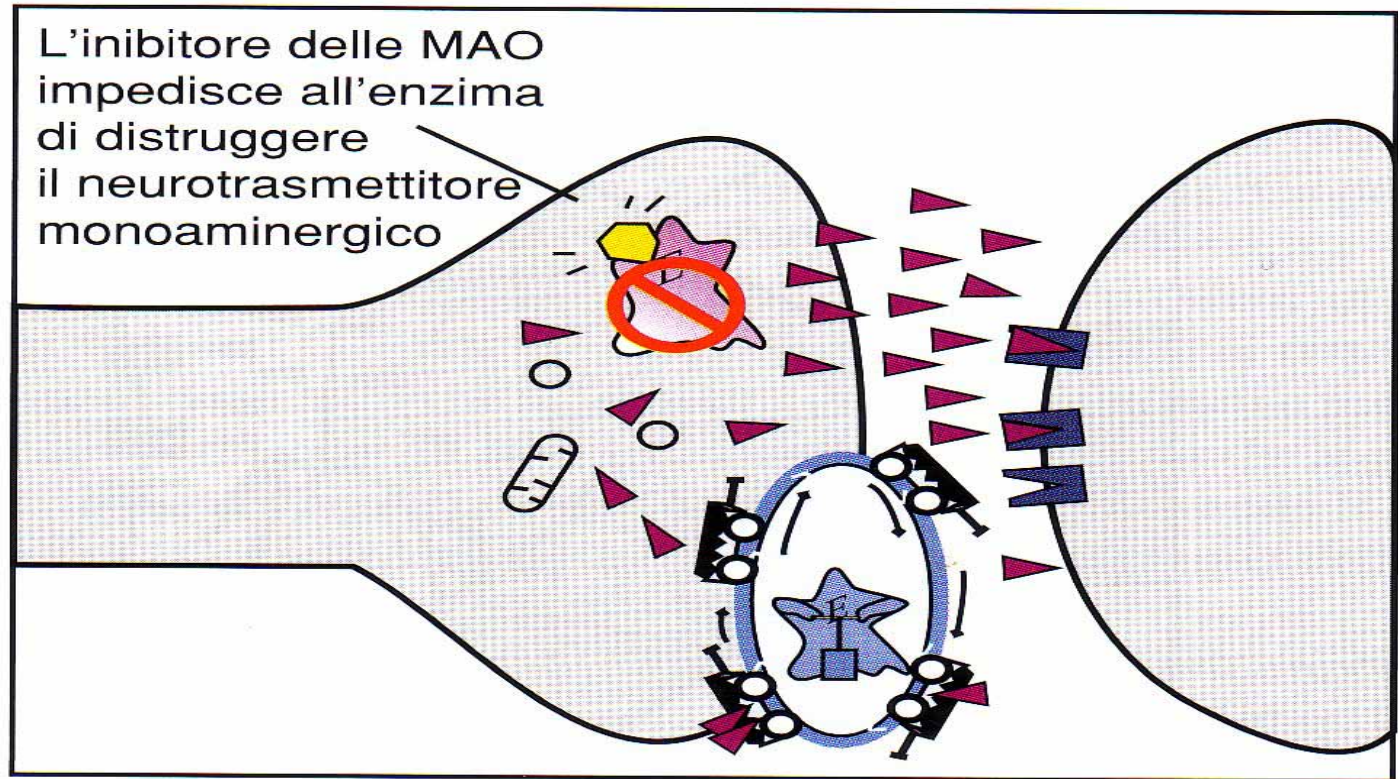


# Antidepressivi Triciclici



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

# Inibitori delle MAO

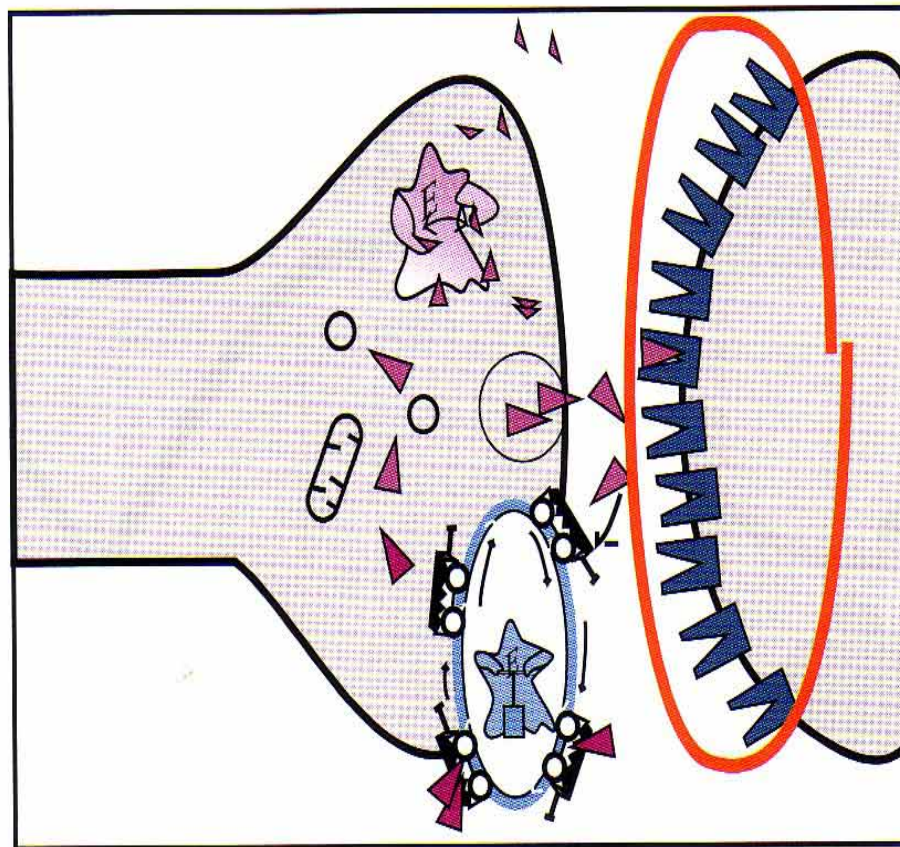


**L'AUMENTO DEI NEUROTRASMETTITORI DETERMINA  
UN RITORNO ALLO STATO NORMALE**

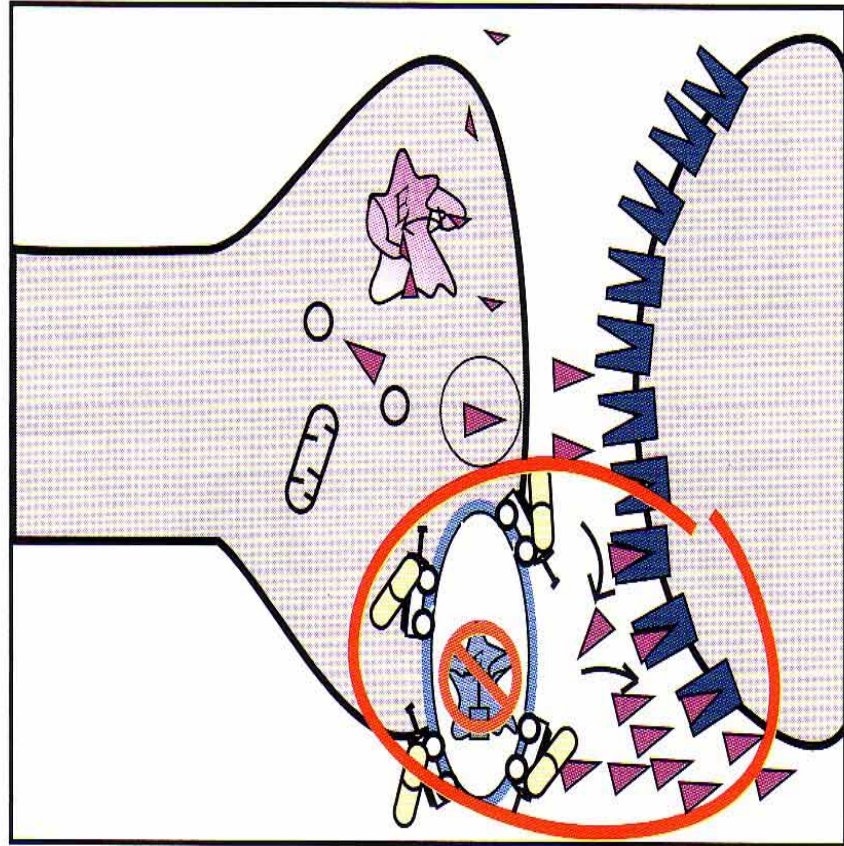


## ***IPOTESI DELL'AZIONE ANTIDEPRESSIVA BASATA SUL RECETTORE DEL NEUROTRASMETTITORE***

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



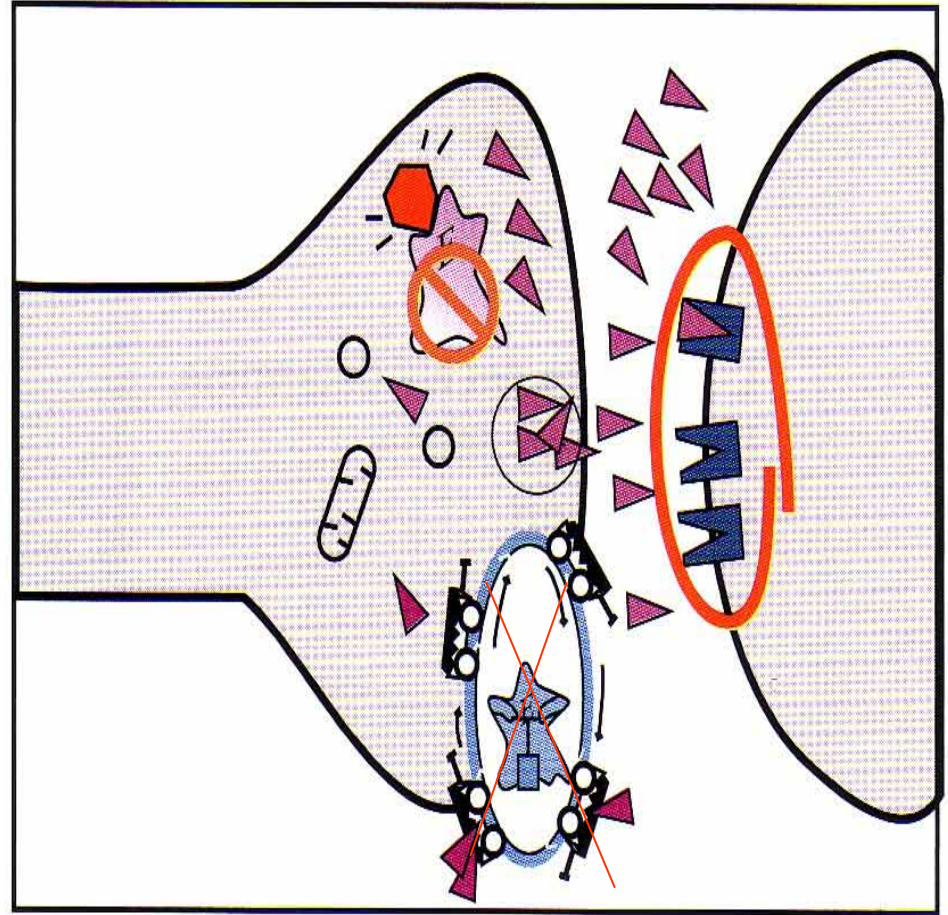
**L'antidepressivo blocca  
la pompa per la ricaptazione,  
facendo sì che vi sia più NT  
nella sinapsi**



**Antidepressivi Triciclici**



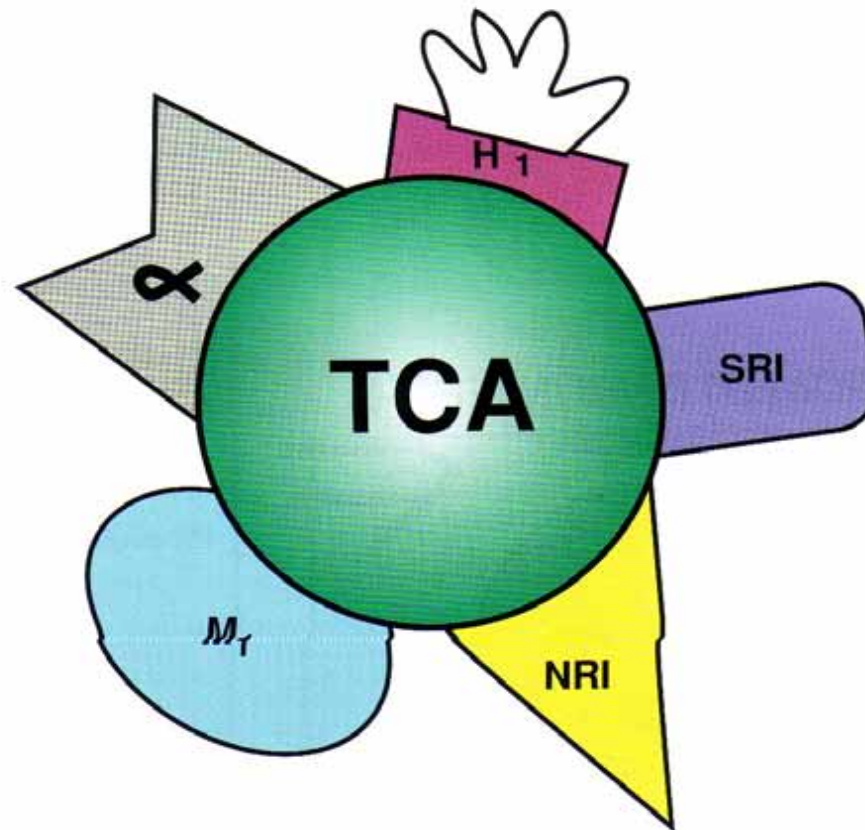
**L'aumento del NT determina  
la down-regulation  
dei recettori**





# 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<sub>2A-C</sub> e alfa<sub>2</sub> adrenergico (**NASSA**: mirtazapina)
- Antagonismo 5-HT<sub>2A</sub> 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: AFFINITA'\*

## RECETTORIALE

Blocco recettoriale

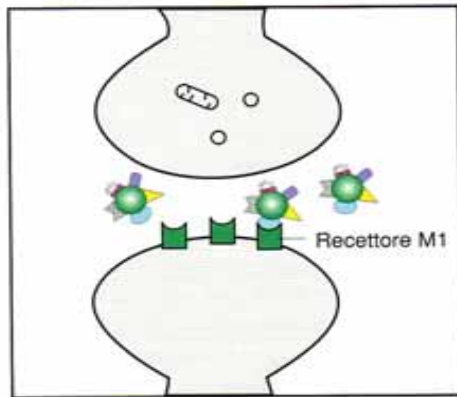
	M1	H <sub>1</sub>	alfa <sub>1</sub>
Amitriptilina	5,5	91	3,7
Imipramina	1,1	9,1	1,1
Desipramina	0,5	0,9	0,8
Nortriptilina	0,7	10	1,7

# TCA

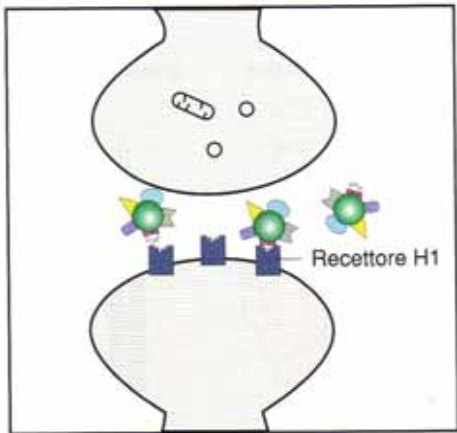
## Seconda Scelta

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

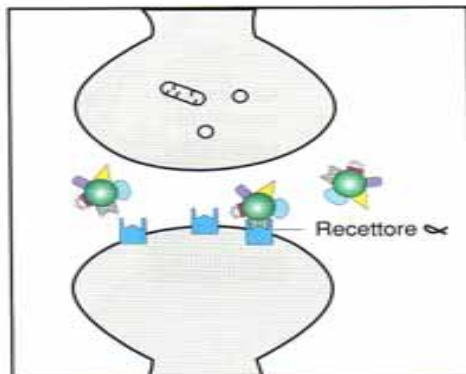
COMPONENTE M1 INSERITA



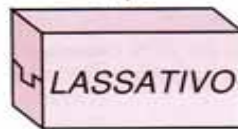
COMPONENTE H1 INSERITA



COMPONENTE  $\alpha$  INSERITA



Stipsi



Visione offuscata



Xerostomia



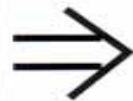
Sonnolenza



Guadagno ponderale



Sonnolenza



Vertigini



Ipotensione



## Effetti Collaterali TCA

Anticolinergico/  
antimuscarinico

=

blocco recettori M1

Antistaminico

=

blocco recettori H1

Antagonista  
alfa- adrenergico

# POSSIBILI CONSEGUENZE CLINICHE DEL BLOCCO DEI RECETTORI

## Blocco dei recettori colinergici muscarinici M1

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

## Blocco dei recettori istaminergici H<sub>1</sub>

- Sedazione
- Aumento di peso
- Sonnolenza
- Ipotensione

## Blocco dei recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici

- Ipotensione posturale
- Tachicardia riflessa
- Vertigini

# 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 intracardiaca
- 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

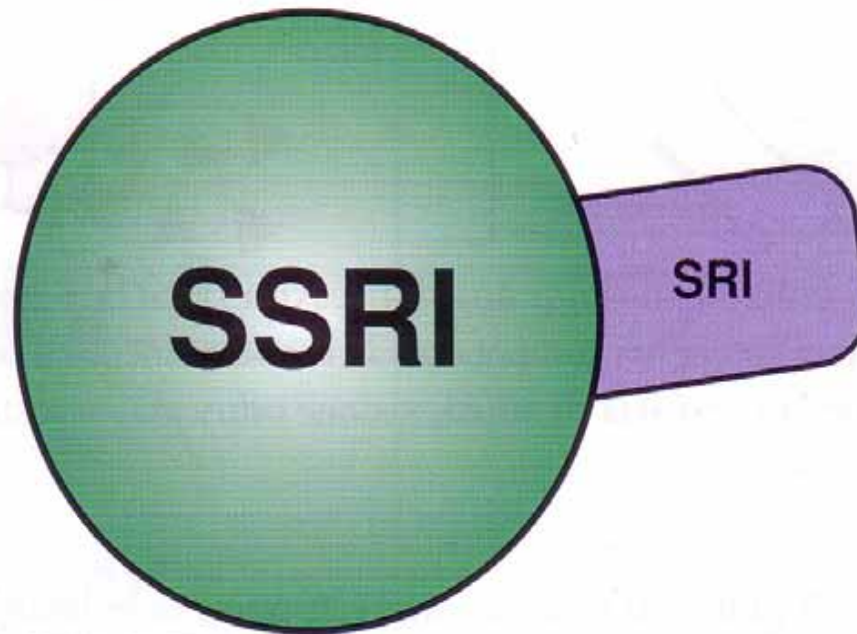
ritenzione urinaria

Ipokalemia, ipomagnesemia

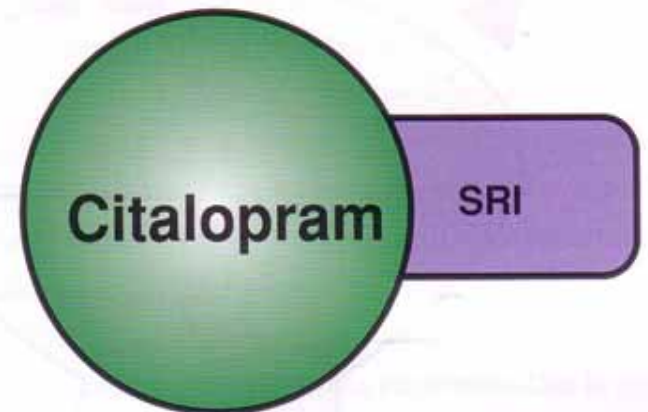
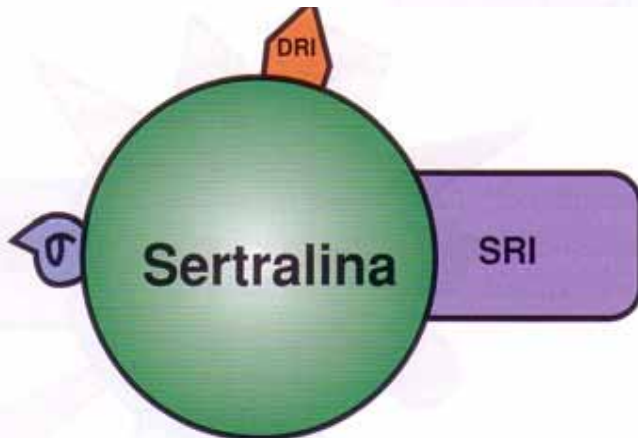
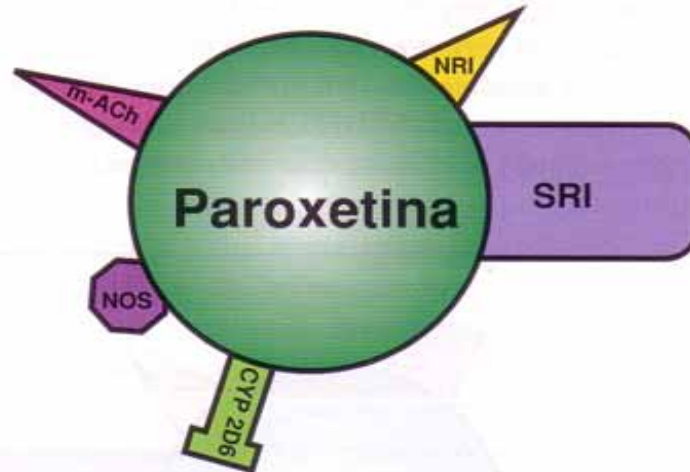
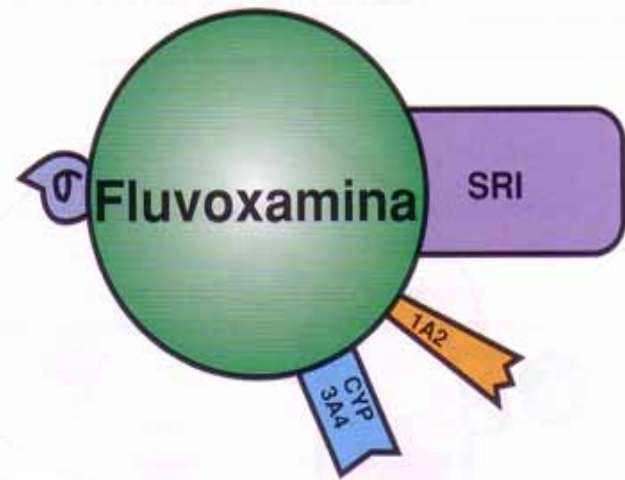
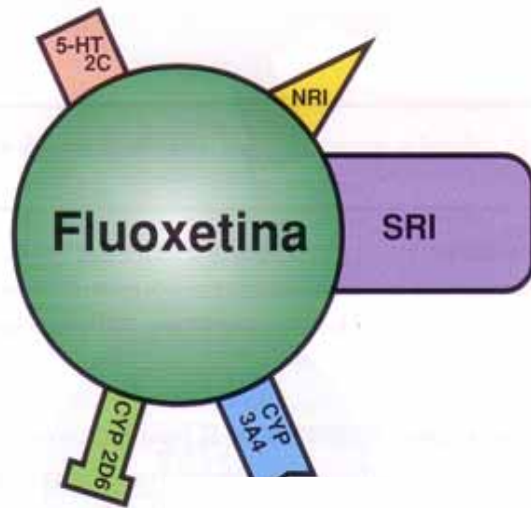
bradicardia

## Controindicazione Assoluta

infarto del miocardio e insufficienza cardiaca scompensata



**Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina**

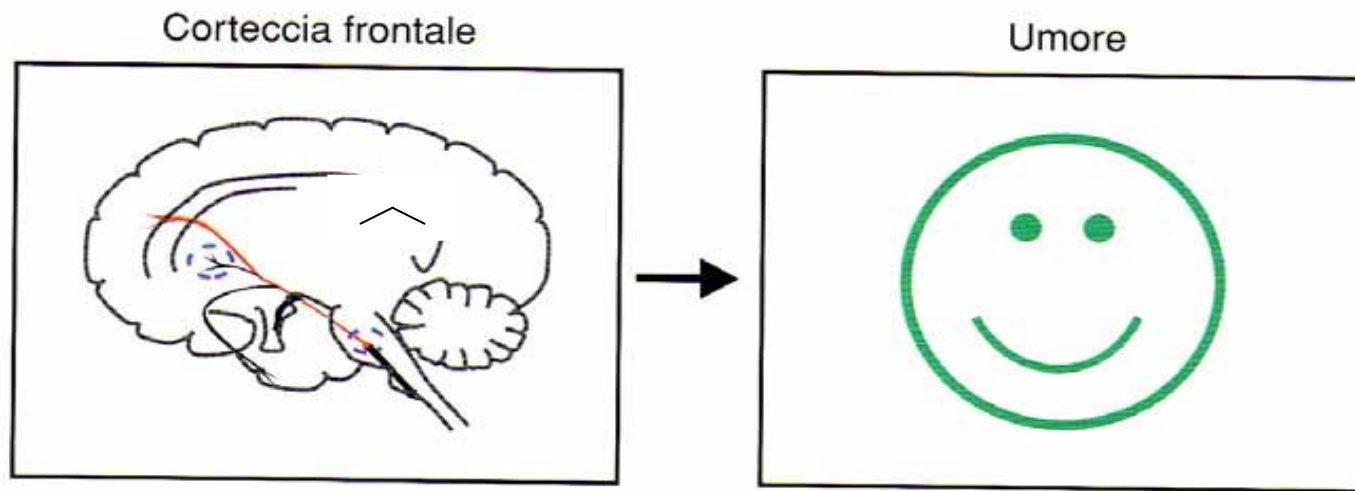


# Meccanismo d'Azione

Potenti inibitori della ricaptazione di serotonina  
- autorecettori 5-HT<sub>1A</sub> somatodendridici nel  
corpo cellulare del Nucleo del Rafe >> = Down-  
regulation >> aumento del rilascio di serotonina  
a livello della terminazione assonale >> Down-  
regulation postsinaptico

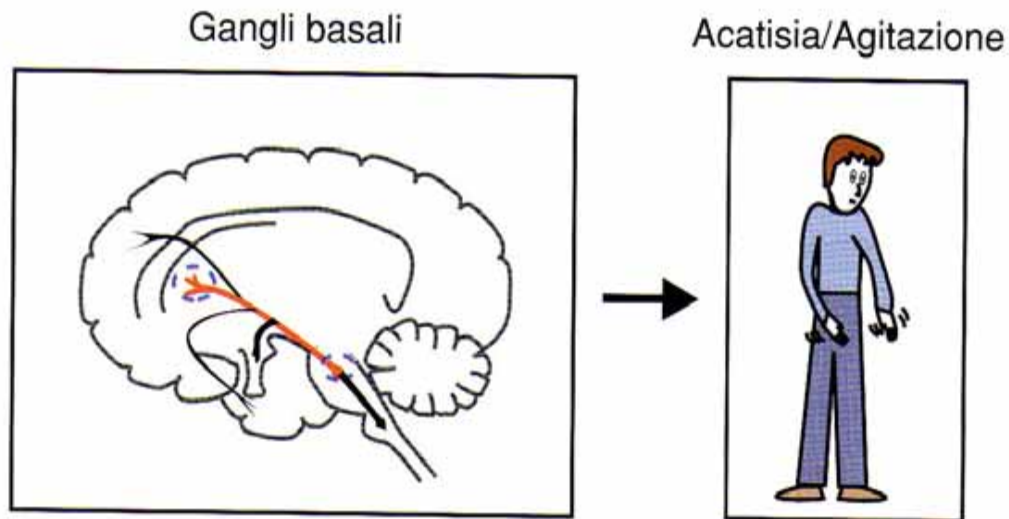
effetti terapeutici - effetti collaterali

Ok



Rafe Mediano >>Corteccia frontale = Azione Antidepressiva

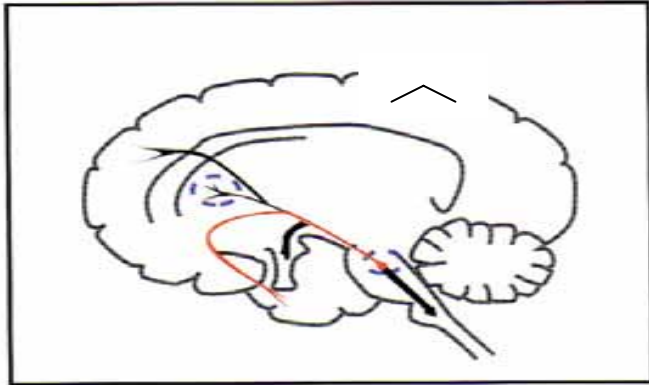
EC



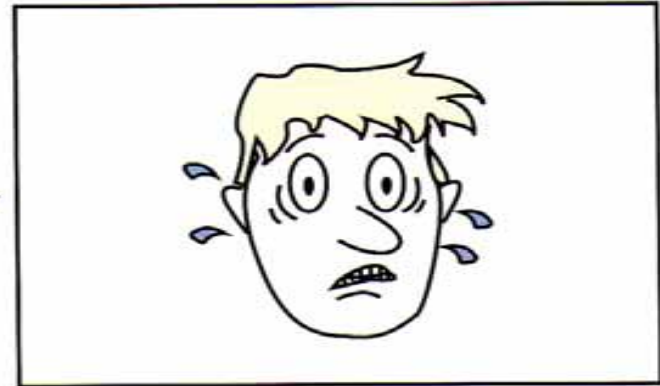
Rafe mediano >>> Gangli della base recettori 5-HT<sub>2A</sub> = disfunzioni motorie

EC

Aree limbiche



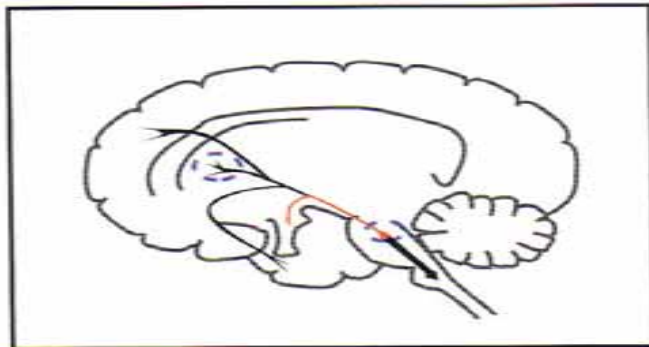
Ansia



Rafe mediano>>>Aree limbiche recettori 5-HT<sub>2A-2C</sub> = ansia e agitazione

OK

Ipotalamo



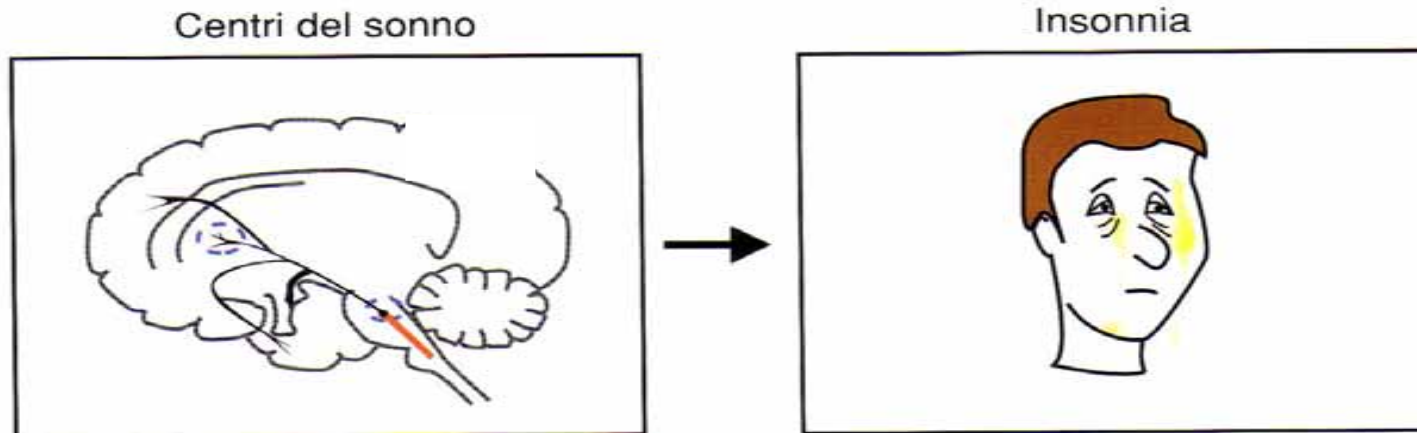
Appetito/Bulimia



Rafe mediano >>> Centri ipotalamici recettori 5-HT<sub>2C</sub> = azione sui disturbi della condotta alimentare e bulimia

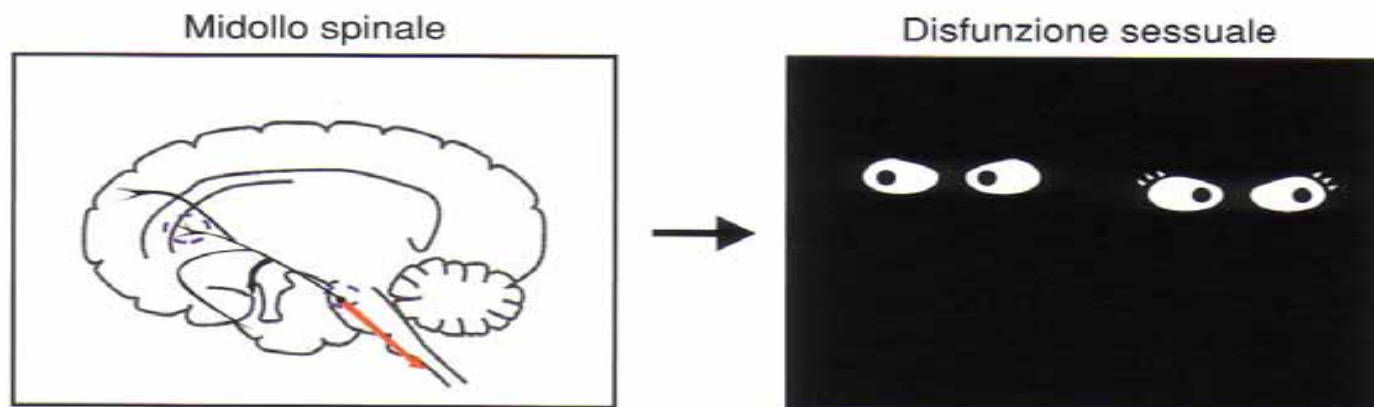


EC



Tronco encefalo - Centro del sonno recettori 5-HT<sub>2A</sub> = alterazione del sonno a onde lente e mioclono

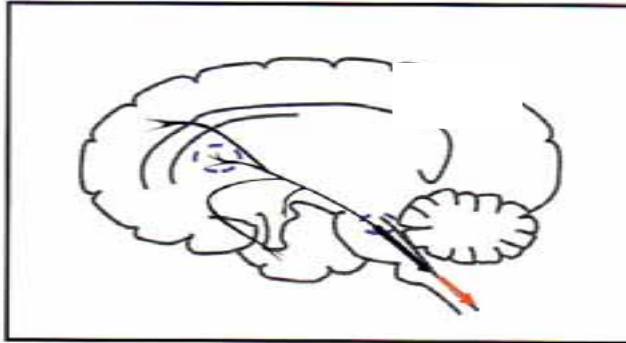
EC



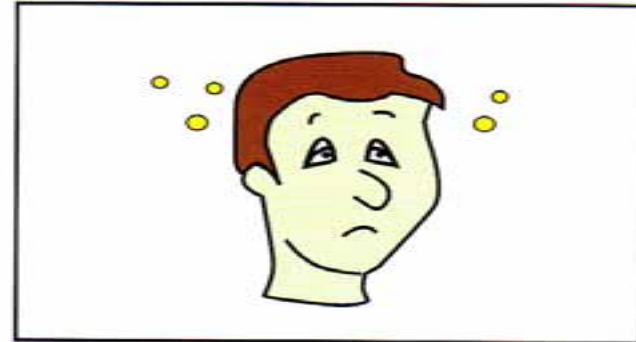
Midollo spinale recettori 5-HT<sub>2A</sub> = inibizione riflessi spinali della eiaculazione

EC

Centro del vomito  
del tronco encefalico



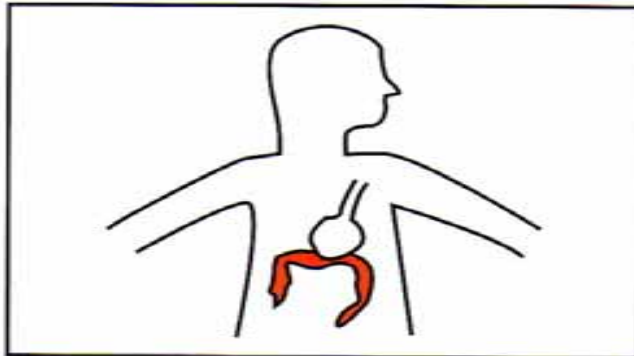
Nausea e vomito



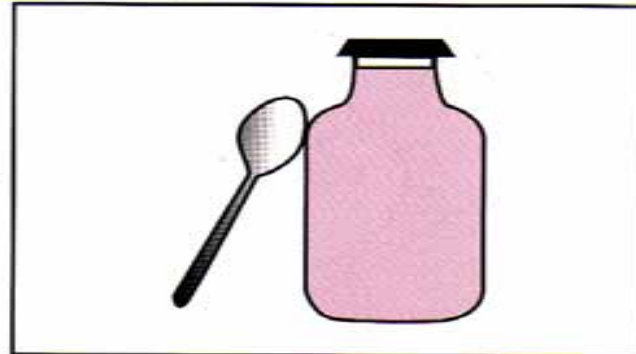
Tronco encefalo recettori 5-HT<sub>3</sub> = nausea e vomito

EC

Intestino



Crampi addominali/Diarrea



Tratto gastro-intestinale recettori 5-HT<sub>3-4</sub> = crampi diarrea

# Caratteristiche farmacologiche secondarie

NRI (paroxetina)

DRI (sertralina)

Antagonisti 5-HT<sub>2C</sub> (fluoxetina)

Antagonisti recettori colinergici muscarinici M<sub>1</sub> (paroxetina)

Antagonista recettori H<sub>1</sub> (citalopram)

Inibitori CYP 450 2D6 3A4 o 1A2

recettore Sigma<sub>1</sub> (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

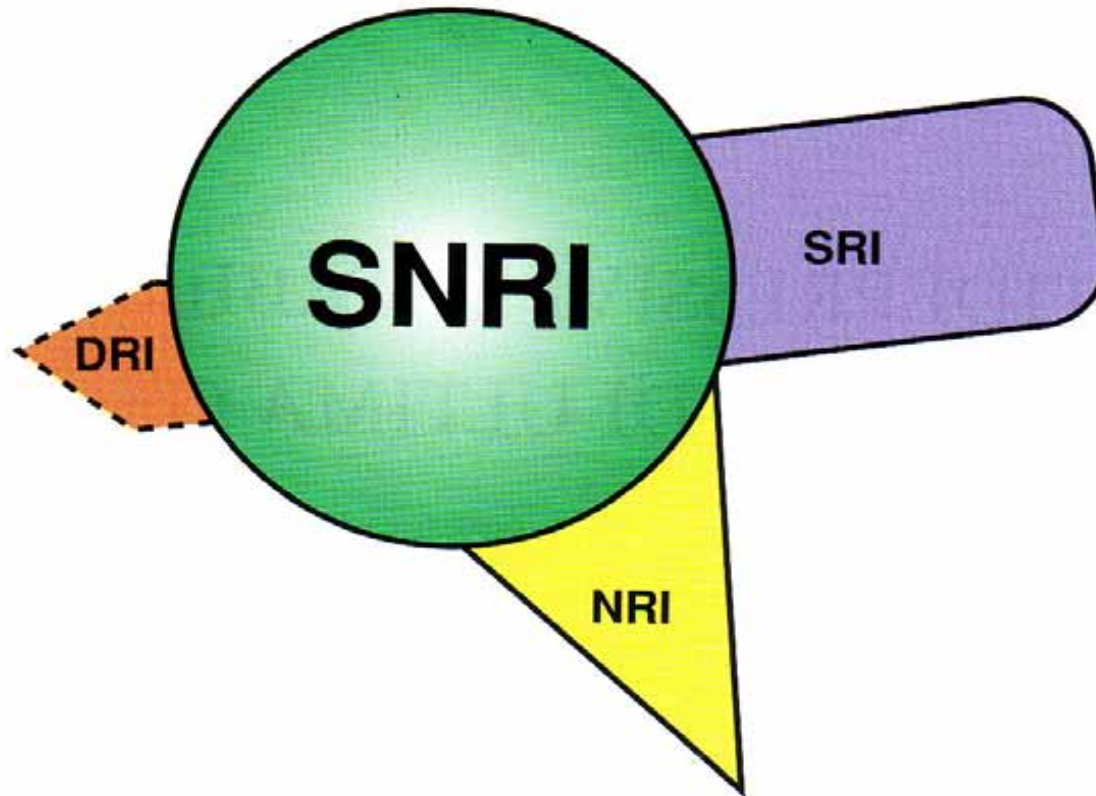
II: REB=PLACEBO=IMI

# 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 serotoninergica)

\* 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)



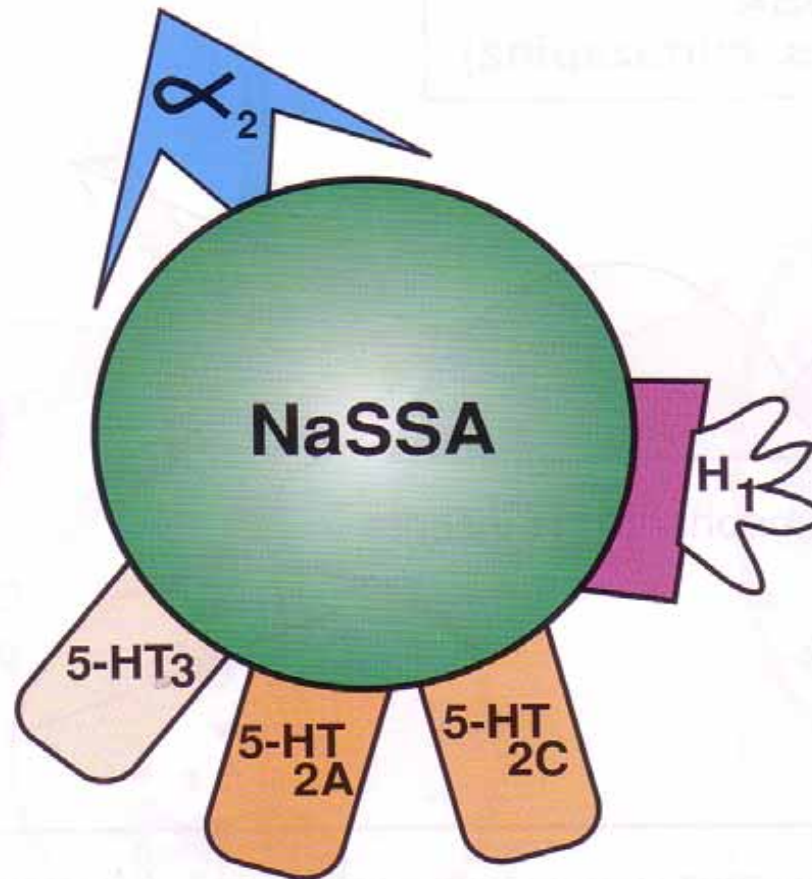
# FARMACOCINETICA SSRI E SNRI

	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<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> e 5-HT<sub>3</sub>

# ANTAGONISTI ALFA<sub>2</sub> E 5-HT<sub>2A-2C-3</sub>

## Mirtazapina

- Azione duplice
  - Antagonismo autorecettori e eterocettori alfa<sub>2</sub> = incremento noradrenalina >>> stimolazione alfa<sub>1</sub> >>> incremento serotonina
  - Antagonismo 5-HT<sub>2A</sub> 5-HT<sub>2C</sub> 5-HT<sub>3</sub> = ridotti effetti collaterali ansia, nausea e disfunzioni sessuali
- Antagonismo istaminergico H<sub>1</sub>
  - sedazione, guadagno ponderale

# Effetti Collaterali

## MIRTAZAPINA (NASSA)

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

# MIRTRAZAPINA

## PRO E CONTRO

### PRO

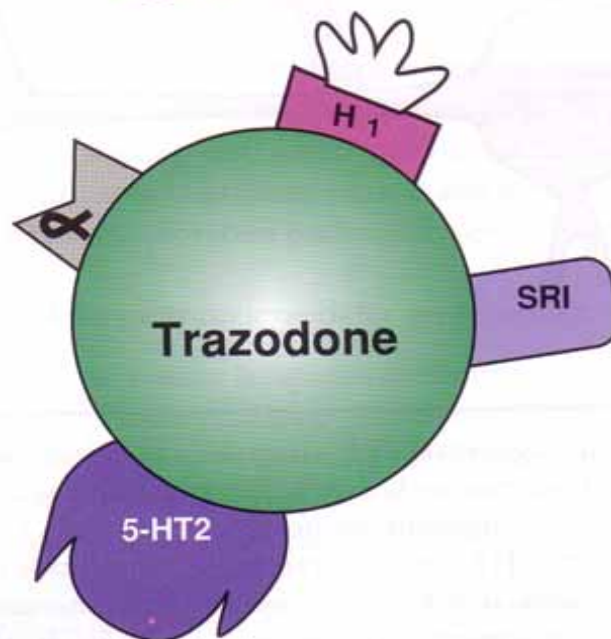
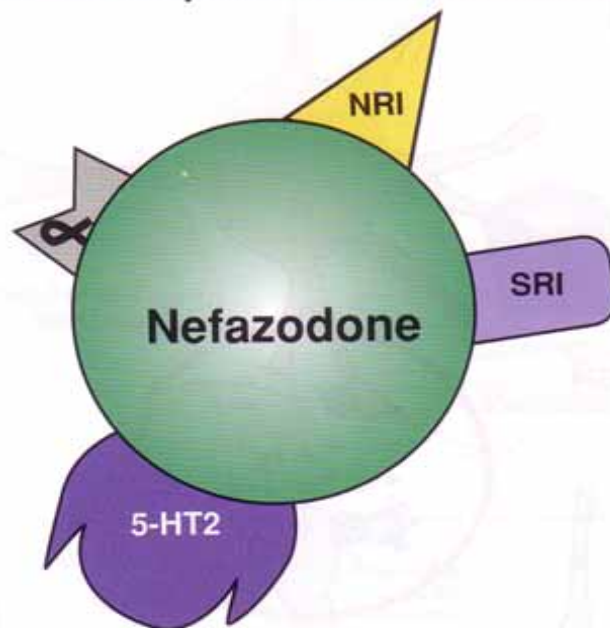
- Effetti minimi sul CYP2D6/1A2/3A
- Assenza di disfunzioni sessuali
- Possibile associazione con SSRI

### CONTRO

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



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



# SARI-ANTAGONISTI 5-HT<sub>2</sub> E INIBITORI RICAPTAZIONE 5-HT

## TRAZODONE

- Azione duplice
  - Marcato antagonismo 5-HT<sub>2A</sub> = riduce effetti collaterali da incremento della serotonina
  - Debole inibizione ricaptazione 5-HT >> conseguente stimolazione 5-HT<sub>1A</sub>
- Antagonismo  $\alpha_1$  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

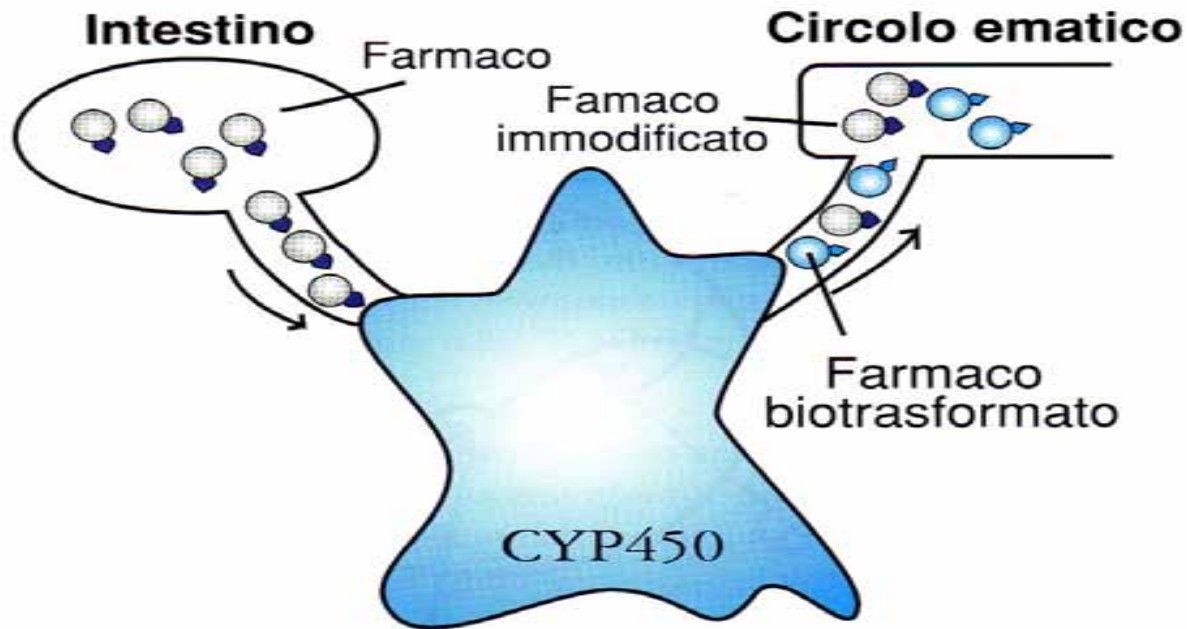


# EMIVITA DEGLI ANTIDEPRESSIVI

- 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)

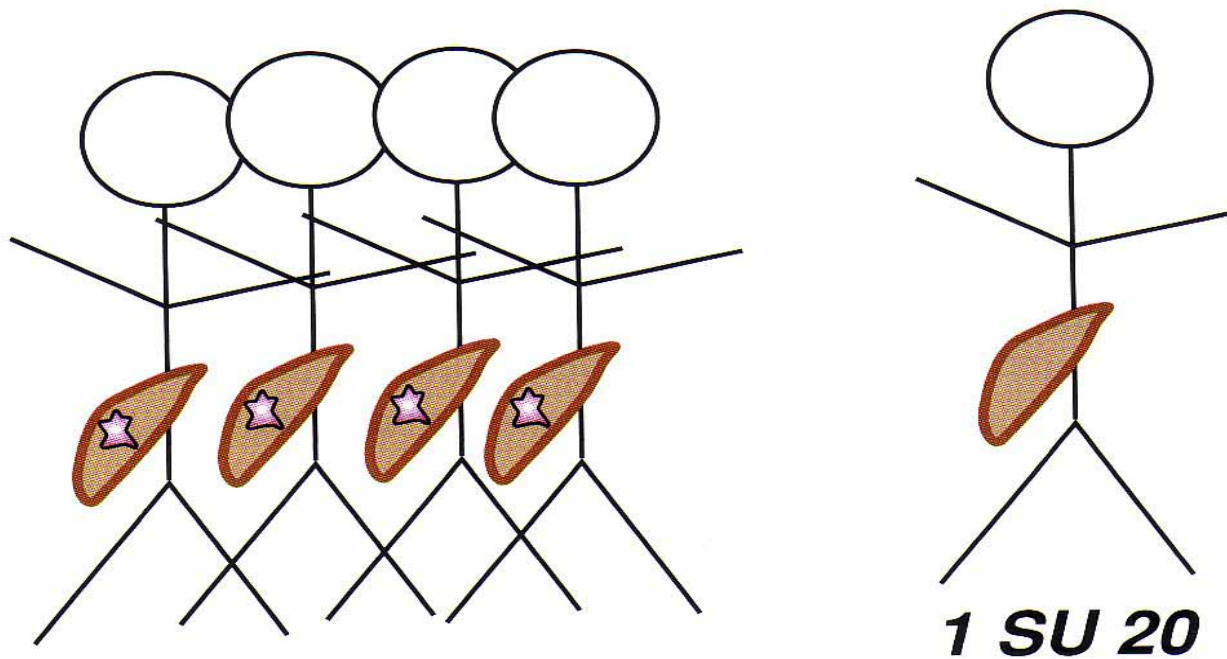
- Enzimi localizzati nel reticolo endoplasmico delle cellule epatiche
- I principali enzimi coinvolti nel metabolismo degli antidepressivi sono:
  - **CYP 1A2**
  - **CYP 2D6**
  - CYP 3A4**
  - CYP 2C9
  - CYP 2C19



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,  $\beta$ -bloccanti

# ISOFORME FONDAMENTALI PER IL METABOLISMO DEI FARMACI

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

---

CYP 1A2	TCA-SDA	Fluvoxamina Clomipramina Imipramina	Sigarette
CYP 2D6	TCA-SDA	Paroxetina Fluoxetina	
CYP 3A4	BDZ-CBZ-SDA	Fluoxetina Fluvoxamina Nefazodone	CBZ



# 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, mioclono, disartria, incoordinazione
- Sintomi gastrointestinali
  - Crampi, meteorismo, diarrea

# Depressione unipolare

## Farmaco di Prima scelta

1 - Monoterapia - neurotrasmettitore singolo

SSRI - NDRI - NRI

2 - Monoterapia - neurotrasmettitore 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
- episodio grave
- episodi di lunga durata
- episodi psicotici
- guarigioni parziali

