

Psicofarmacologia - 3

TIZIANA SCIARMA

Ansiolitici

Ipnotici

Sedativi

Farmaci

Barbiturici

Benzodiazepine

Agonisti non benzodiazepinici

antidepressivi (SSRI ecc)

Neurolettici

Antistaminici

Beta bloccanti

Clonidina

Benzodiazepine

Proprietà

- Ansiolitica
- Sedativo-Ipnotica
- Miorilassante
- Anticonvulsivante

Flumazenil fiale

-5 ml 0.5 mg

-10 ml 1 mg

- antagonista aspecifico dei recettori BZ
nel complesso recettoriale GABA A
- insorgenza azione: 1-2 m
- picco: 6-10 m
- emivita: 1 h
- dose : 1 -5 mg ev in pochi minuti

Neurotrasmissione GABAergica

Neurotrasmettitore inibitore

- Due sottotipi recettoriali

GABA_A

GABA_B

1. Complesso recettore GABA_A - canale del cloro

+ sito per le Benzodiazepine BDZ

 sito per ipnotici-sedativi non benzodiazepinici

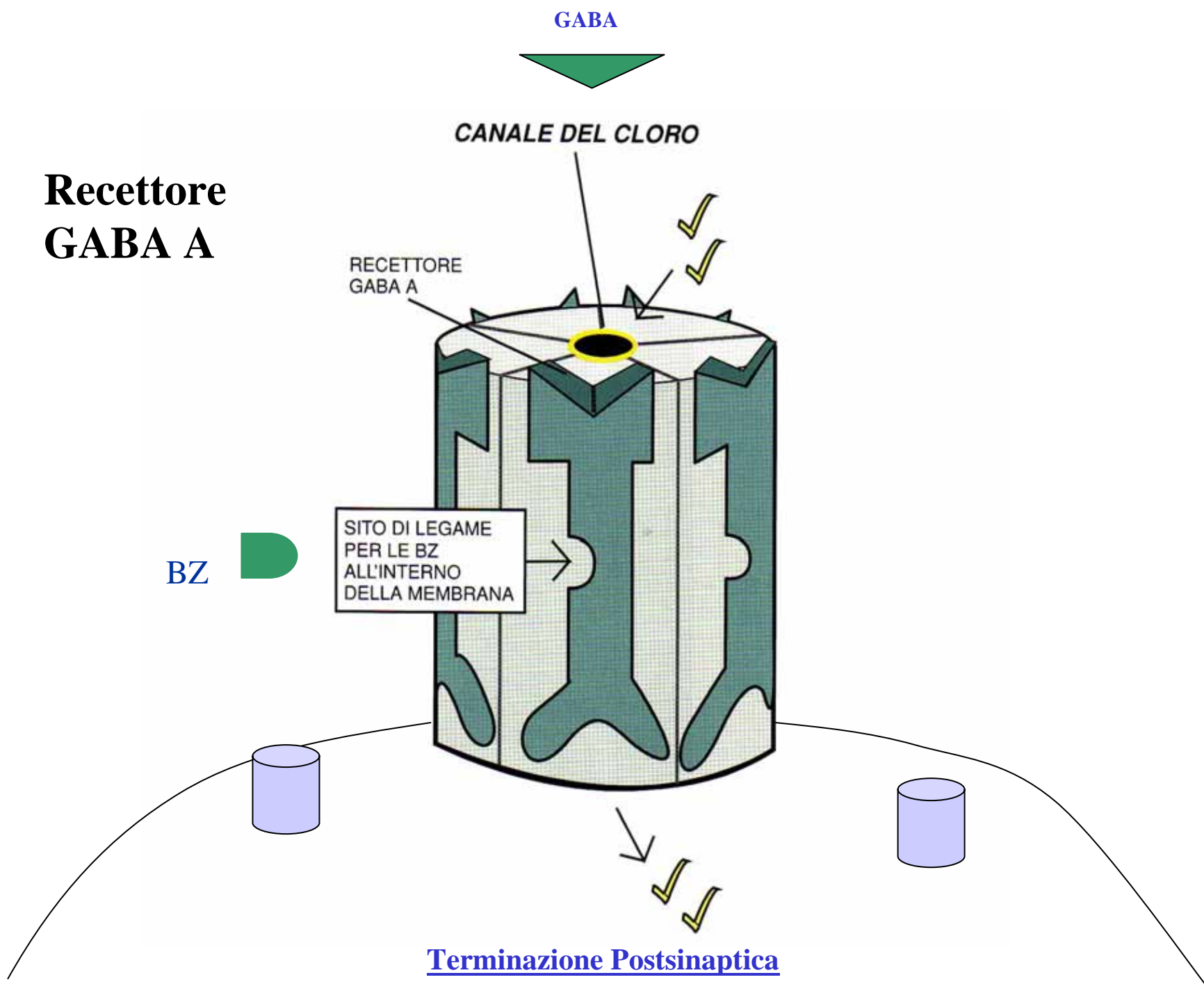
+ picrotossina

+ anticonvulsivanti barbiturici

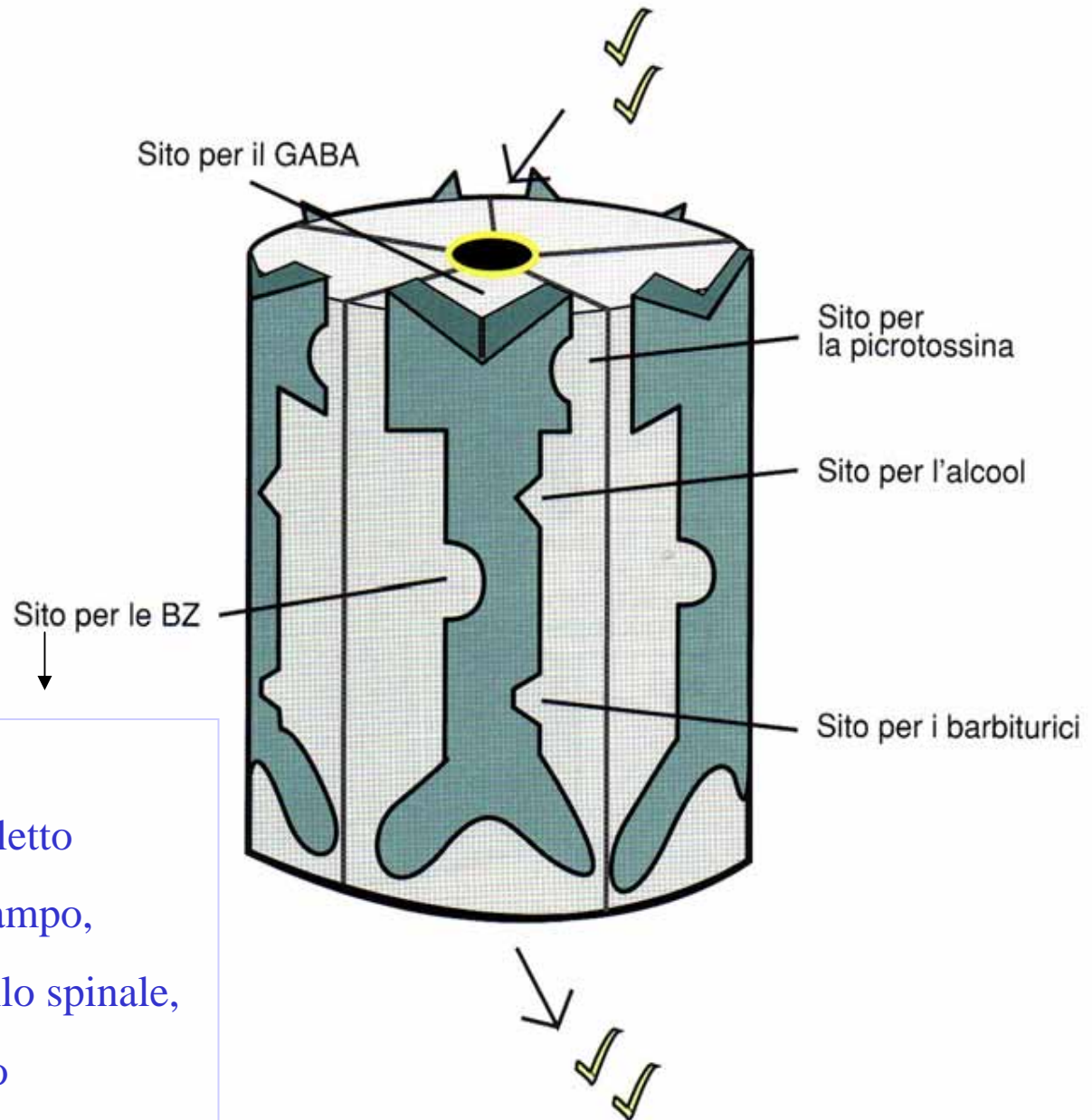
+ alcool?

2. Recettore GABA_B – miorilassante - baclofene

Recettore GABA A



Recettore GABA A



Sottotipi:

omega 1- cervelletto

omega 2- ippocampo,
midollo spinale,
striato

omega 3 - rene

Neurotrasmettitore GABA > Recettore GABA A
=

Apre i canali del Cl

=
Ridotta frequenza di scarica del neurone

Meccanismo d'azione delle Benzodiazepine

Benzodiazepine > sito per BDZ

=

Modulatori allosterici positivi sul sito GABA A

=

Aprire >>> canali del Cl

>>> l'inibizione

Recettori per le Benzodiazepine

- 5 sottotipi di recettore per BDZ
 - omega 1 – cervelletto
 - azione ansiolitica e ipnotico-sedativa
 - omega 2 - gangli della base - ippocampo - midollo spinale
 - azione cognitiva, motoria, miorilassante
 - omega 3 - rene

Vie GABAergiche

Cellule di Purkinje - nuclei vestibolari

Striato - Substantia nigra

Benzodiazepine

- liposolubili
- 70-90% legame con le proteine plasmatiche
- biotrasformazione in 3 tappe
 - dealchilazione in posizione N-1
 - idrossilazione in posizione 3
 - coniugazione con ac. Glicuronico
- escrezione urinaria

Benzodiazepine

- superano la BE
- attraversano la placenta
- sono escrete nel latte

Benzodiazepine e Citocromo P 450

- CYP 3A4
- CYP 2C19
 - inibitori specifici
 - »eritromicina
 - »claritromicina
 - »chetaconazolo
 - »ecc
 - »pompelmo

Benzodiazepine

categorie in base alla emivita

- a breve emivita
 - $t_{1/2}$ 6 ore
- a media emivita
 - $t_{1/2}$ 6-24 ore
- a lunga emivita
 - $t_{1/2} > 24$ ore

BDZ a lunga emivita

- Flunitrazepam (cpr 1 mg)
 - emivita 24-48 h
 - metaboliti attivi
- Diazepam (cpr 2-5 mg; fl 10 mg)
 - emivita maggiore di 48 h
 - metaboliti attivi
- Clonazepam (cpr 0.5-2 mg)
 - anticonvulsivante
 - emivita maggiore di 48 ore
 - metaboliti attivi

BDZ a media emivita

Alprazolam (cpr 0.25-0.5-1 mg; gtt 0.75 mg/ 20ml)

- emivita: 12-15 h
- metaboliti inattivi

Lorazepam (cpr 1-2.5 mg; gtt 0.2% 10 ml)

- emivita: 10-20 h
- nessun metabolita attivo

Oxazepam (cpr 15-30 mg)

- emivita: inferiore a 24 h
- prodotto terminale

BDZ a breve emivita

Triazolam (cpr 0.125-0.250 mg)

- emivita: 6 h
- metaboliti attivi

Agonisti non benzodiazepinici del Recettore GABA A (subunità omega 1)

Zaleplon (cps 5-10 mg)

- emivita: 1 h
- picco: 1 h

Zolpidem (cpr 10 mg)

- emivita: 1.5-3 h
- picco: 2-3 h

Zopiclone (cpr 7.5 mg)

- emivita: 3-6 h

Effetti collaterali delle BDZ

- funzioni cognitive
 - aumento dei tempi di reazione
 - amnesia
- pressione arteriosa
 - ipotensione
- apparato respiratorio
 - peggiorano le BPCO
 - peggiorano le OSA
- funzionalità epatica
- apparato gastrointestinale
- allergie
- tromboflebiti

Controindicazioni assolute all'uso di BDZ

- Miastenia
- Glaucoma
 - effetto anticolinergico

Tossicità fetale della BDZ

Mai usare nei primi tre mesi di gravidanza

- Cardiopatie congenite
- Sindrome di Down
- Malformazioni degli arti
- Ritardo mentale
- Atresia duodenale
- Diverticolo di Meckel

Uso Cronico

Dipendenza

- fisica
- psichica

Assuefazione

- aumento progressivo nel tempo della dose

Astinenza

- dopo 4-5 giorni dalla sospensione
- irritabilità, ansia, disforia, tremore alle mani, sudorazione, nausea, vomito, dolori muscolari, palpitazioni cardiache, disturbi senso-percettivi, deliri, convulsioni
- regressione 14 gg.
- diagnosi differenziale con effetto rebound

Fattori di rischio per astinenza

- durata del trattamento
 - dopo 6 mesi: 5-10%
 - dopo 2-4 anni: 25-65%
 - dopo 6 anni: 85%
- alti dosaggi
- sospensione brusca
- controversa l'incidenza in base alla emivita

Uso

Disturbi del Sonno

Disturbi Primari

Disturbi Secondari

- a disturbi psichiatrici

- a farmaci o sostanze oggetto di abuso

- a condizioni mediche

- ad alterazione del ritmo circadiano

- a disturbo delle gambe senza riposo

- a disturbo dei movimenti periodici degli arti

Durata dell'Insonnia

Insonnia transitoria - < 3 giorni

Insonnia di breve durata - da 3 giorni a 3 settimane

Insonnia a lungo termine o cronica - $>$ di 3 settimane

Trattamento farmacologico dell'Insonnia

Agonisti recettoriali non benzodiazepinici - omega 1

Benzodiazepine

Antidepressivi

TCA

Trazodone

Mirtazapina

Farmaci da banco

Melatonina

Cloralio idrato

Profilo ideale

- rapida insorgenza dell'effetto
- breve durata d'azione
- selettività d'azione >>> minori effetti collaterali
- < insonnia di rimbalzo
- < dipendenza
- < assuefazione
- < astinenza

Disturbi d'Ansia

DSM-IV-TR

Disturbo d'ansia generalizzata -GAD

Disturbo Ossessivo-Compulsivo -OCD

Disturbo da attacchi di panico con e senza Agorafobia

Fobia specifica

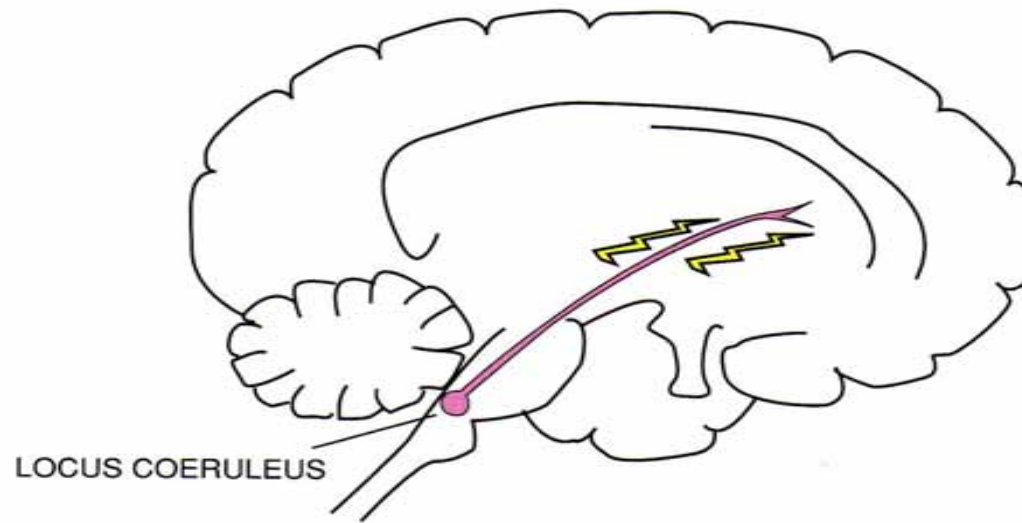
Fobia sociale

Disturbo da stress post-traumatico - PTSD

Basi biologiche dell'Ansia

- Ruolo della Noradrenalina
 - iperattività
- Ruolo della neurotrasmissione GABAergica
 - riduzione benzodiazepina endogena?
 - riduzione attività GABA
- Ruolo della Serotonina
 - disregolazione
 - agonisti parziali recettore 1A

Neuroni Noradrenergici



Iperattività >>



Ansia



Ansia



Tachicardia



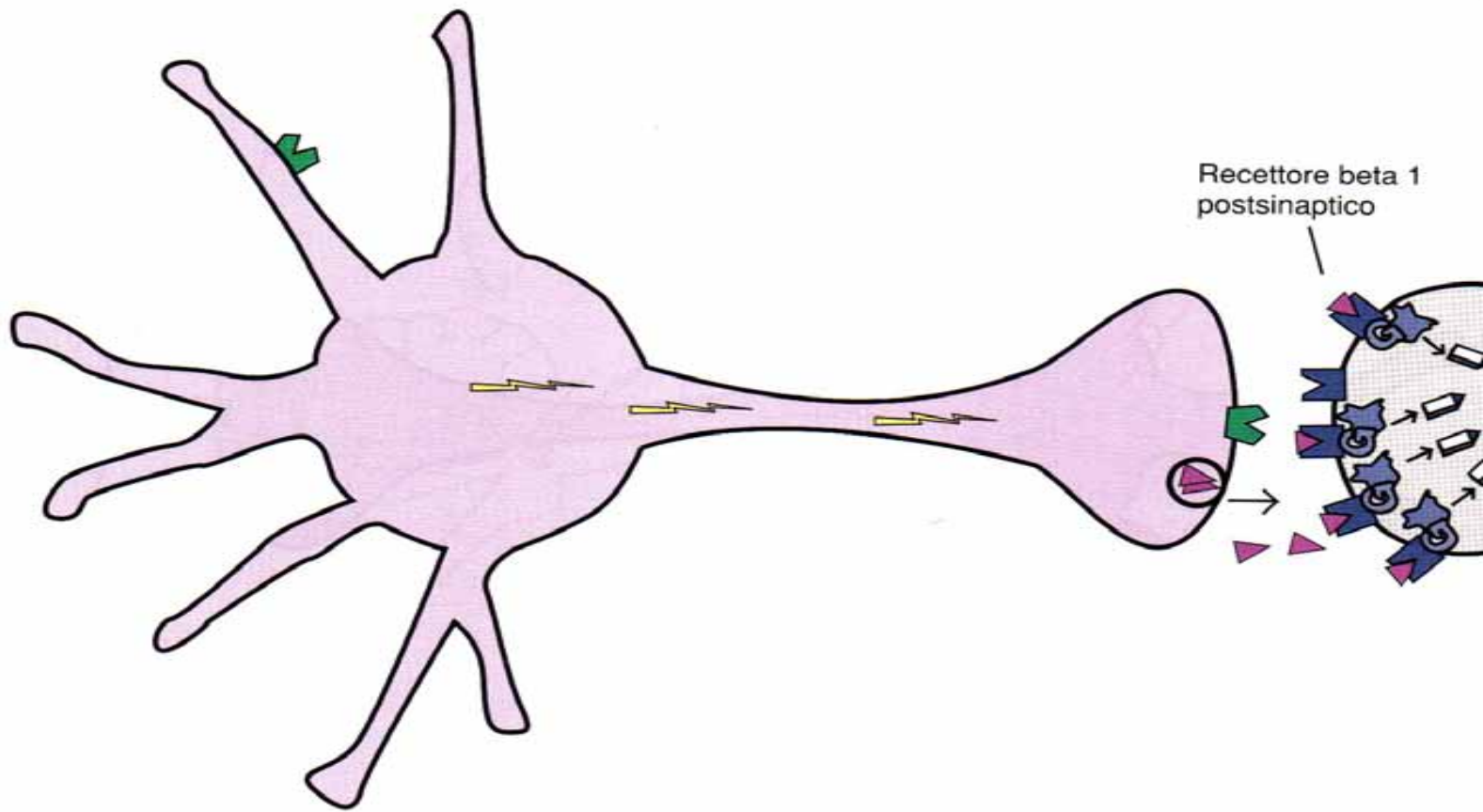
Dilatazione
pupillare



Tremori



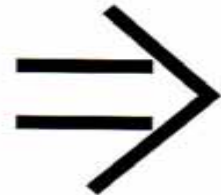
Sudorazione



Neurone Noradrenergico

L'iperattività a livello dei recettori beta postsinaptici aumenta l'ansia

Iperattività



Ansia



Dilatazione pupillare



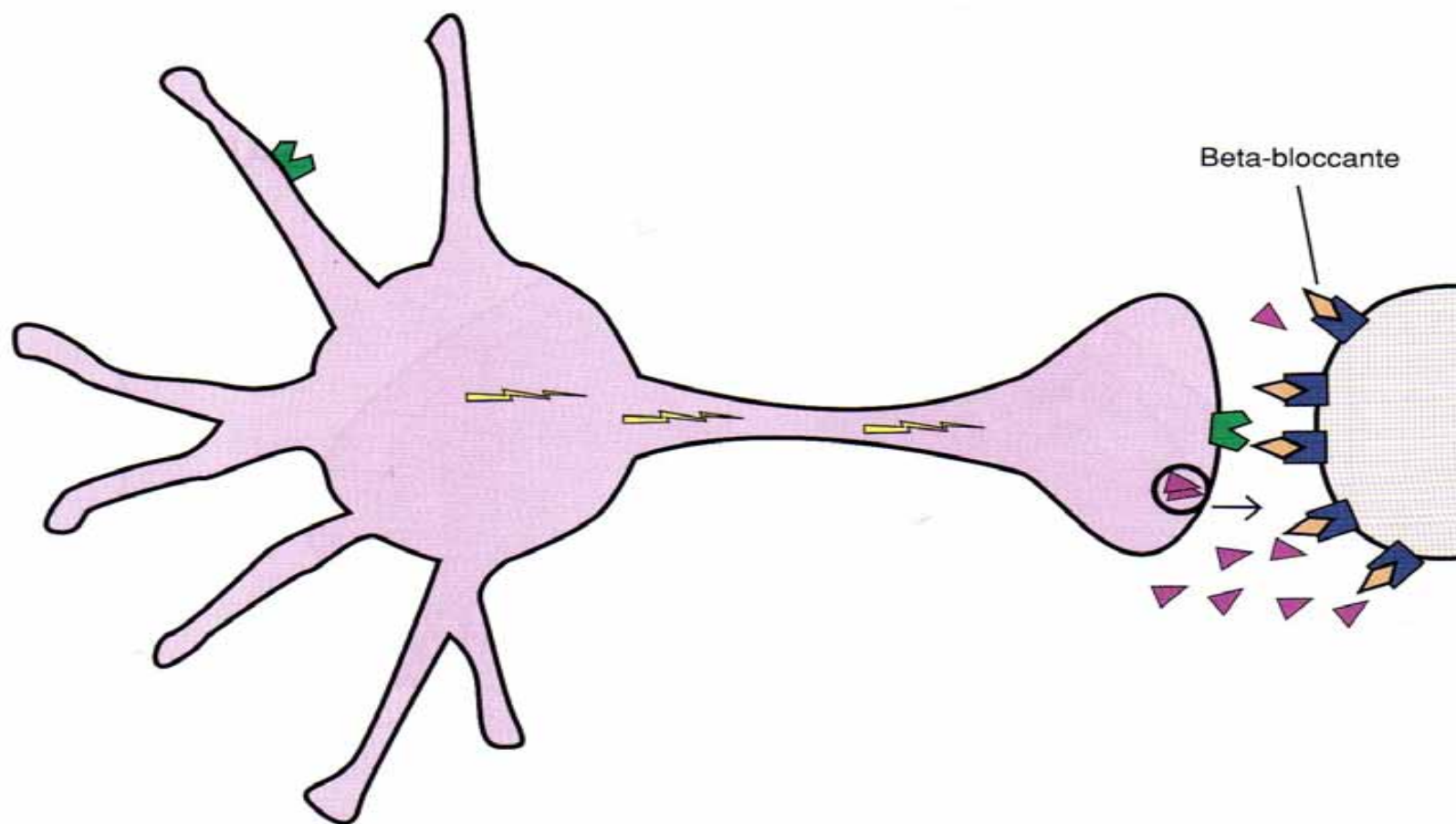
Tachicardia



Tremori

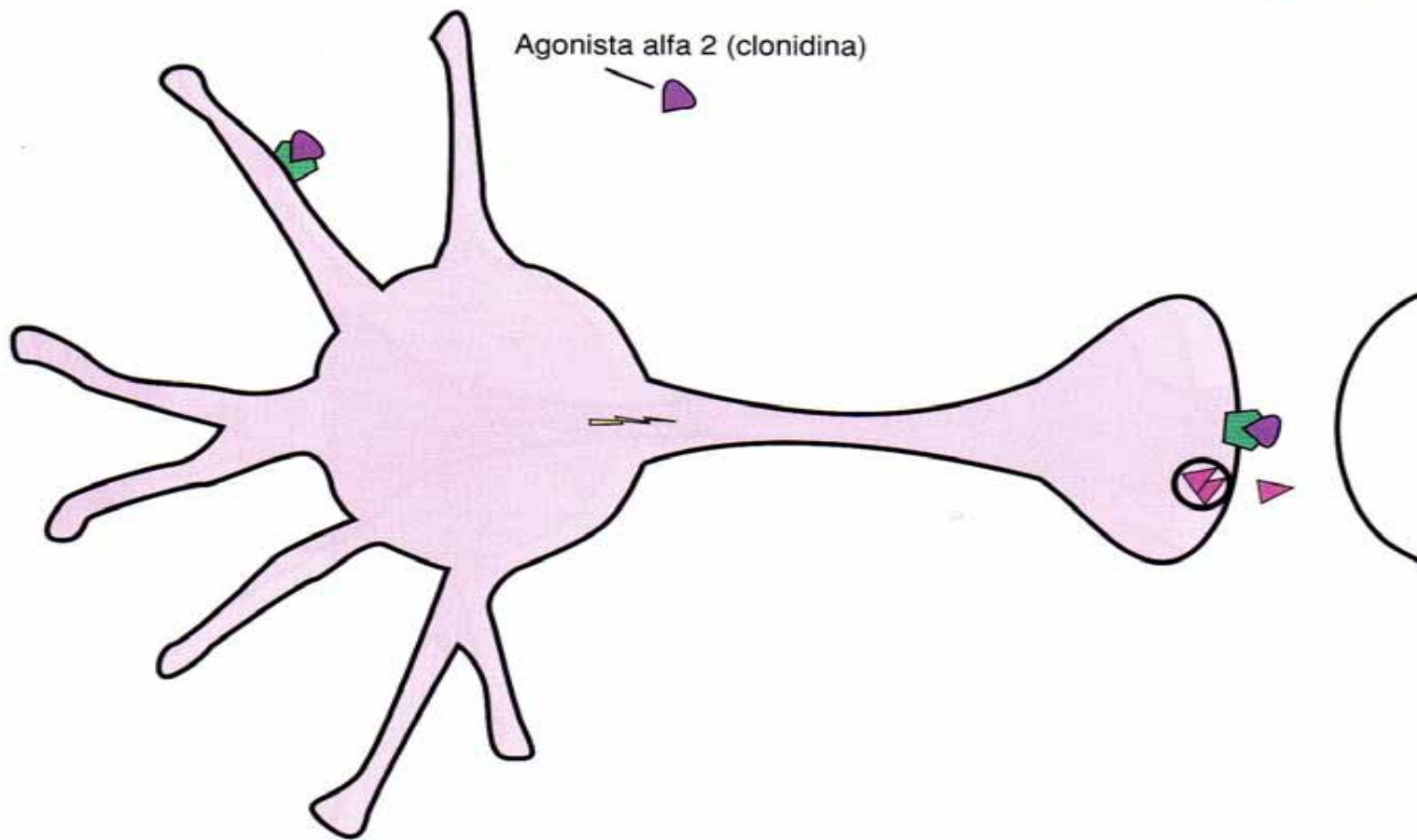


Sudorazione

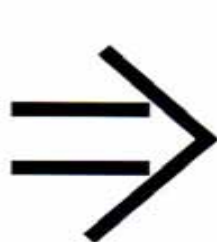


Il blocco dei recettori beta-adrenergici postsinaptici riduce l'ansia





Un agonista alfa 2 che agisce sugli autorecettori riduce la frequenza di scarica e il rilascio di NE, con un effetto ansiolitico



Dilatazione pupillare



Tremori

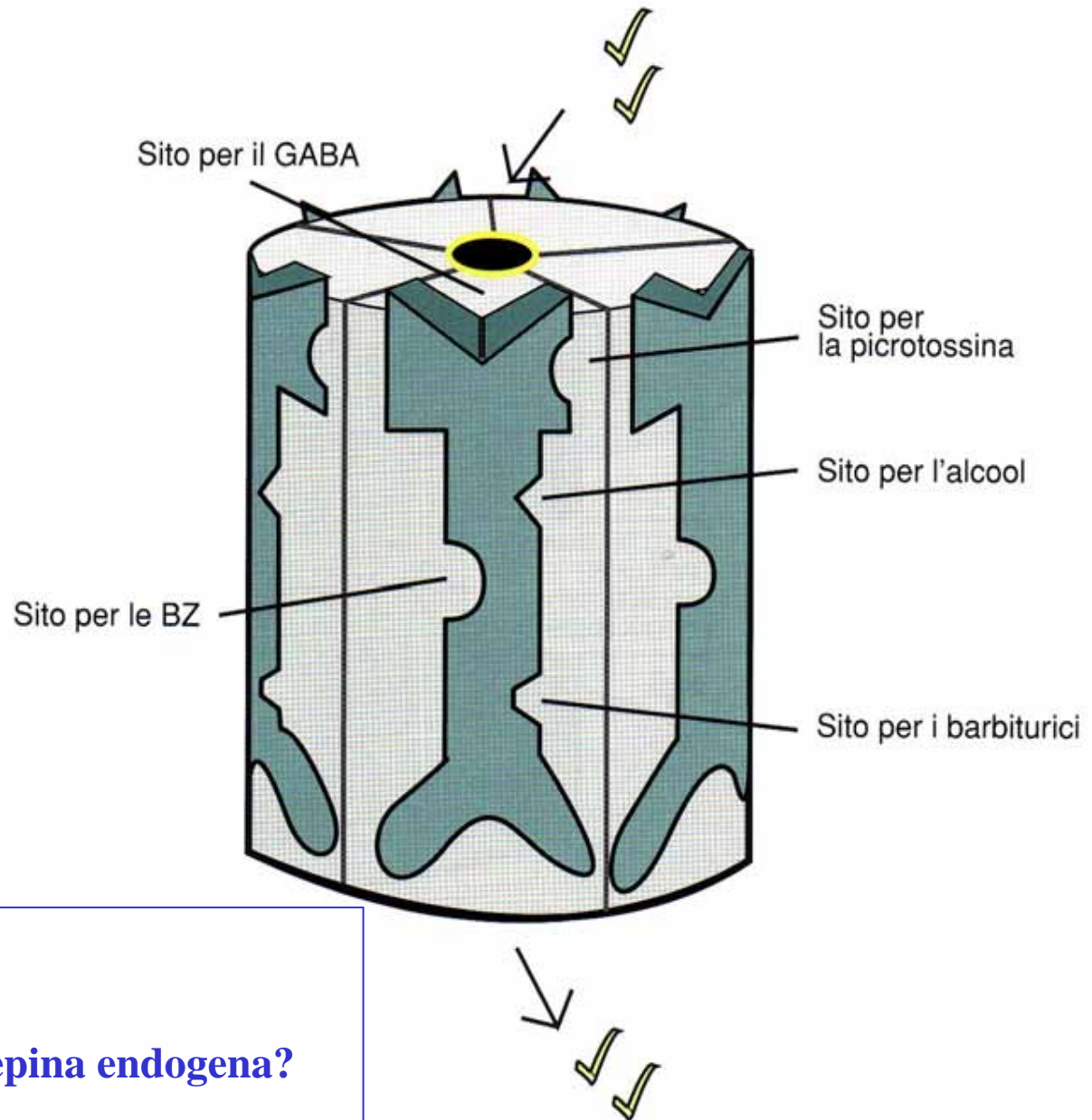


Tachicardia



Sudorazione

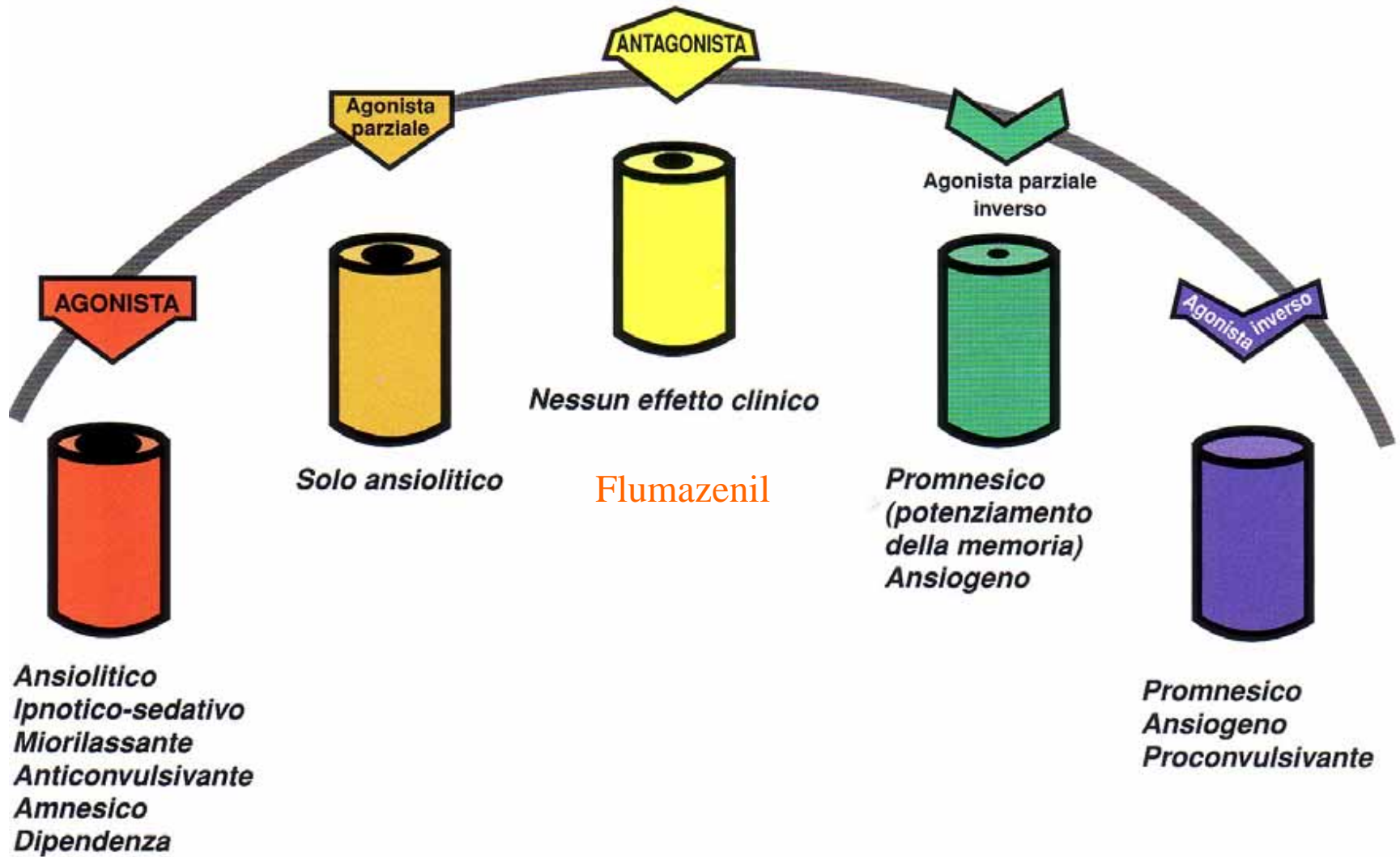
Recettore GABA A



>> **Ansia**

- **Ridotta benzodiazepina endogena?**
- **Riduzione GABA?**

SPETTRO DELLE ATTIVITÀ AGONISTICHE NELL'ANSIA



Benzodiazepine

Buspirone

Agonista 5-HT_{1A} parziale della serotonina

- Farmaco di prima scelta = Ansia persistente e cronica
- Vantaggi
 - non interagisce con alcool o droghe, benzodiazepine, ipnotici
 - non dà assuefazione
- Svantaggi
 - esordio d'azione ritardato

Benzodiazepine e Ansia

- Ansia acuta
 - Disturbo da adattamento
 - GAD
 - Stabilizzazione a breve termine
- Ansia cronica
 - Sono in generale farmaci di seconda scelta:
 - ansia associata a depressione
 - per i sottotipi di Disturbi d'ansia
 - Disturbo d'ansia generalizzata -GAD
 - Disturbo da Attacchi di panico
- Oppure si usano come potenziamento

Antidepressivi e Ansia

Farmaci di prima scelta = alcuni Disturbi d'ansia

GAD

Disturbo ossessivo-compulsivo

Disturbo da attacco di panico

Fobie

Disturbo da stress post-traumatico

Antidepressivi e Ansia

SSRI = Disturbo ossessivo-compulsivo

Disturbo di panico

Fobia sociale

Disturbo post-traumatico da stress

Antidepressivi e Ansia

Venlafaxina = Disturbo da attacco di panico

Disturbo post-traumatico da stress

Fobie

GAD

Mirtazapina = Disturbo da attacco di panico

Disturbo post-traumatico da stress

GAD

Reboxetina = Disturbo da attacco di panico

Altri farmaci e Ansia

Beta-bloccanti = Fobia sociale

Disturbo d'ansia generalizzata

Terapia

- Prima scelta
 - venlafaxina
 - mirtazapina
 - SSRI
- Seconda scelta
 - benzodiazepine
 - buspirone
 - TCA

Disturbo ossessivo-compulsivo

Basi Biologiche - Ipotesi

- genetica
- anomalie neuroanatomiche
 - corteccia prefrontale orbito-mediale >>>Gangli della base
- anomalie neurotrasmettitoriali
 - Ipotesi Serotoninergica
 - Clomipramina >> riduce i sintomi dell'ODC
 - SSRI >> 60% riducono i sintomi dell'ODC
 - Ipotesi Dopaminergica
 - relazioni con la Sindrome di Tourette
 - Ipotesi serotonino-dopaminergica
 - nei Gangli della base = ridotta inibizione dei neuroni
 - 5-HTergici sui neuroni DAergici => DA

Disturbo ossessivo-compulsivo

Terapia

Prima scelta

SSRI - fluvoxamina, fluoxetina, sertralina, paroxetina

- Dosi maggiori che per la depressione
- Latenza > 6-12 mesi
- risposta nel 60%
- riduzione del 35% dei sintomi dopo 12 mesi
- tassi di ricaduta elevati

Seconda scelta

Clomipramina

Disturbo ossessivo-compulsivo

Potenziamento Combinazione

SSRI + Buspirone

SSRI + Trazodone

SSRI + Litio

SSRI + Benzodiazepine

SSRI + Zolpidem

SSRI + Antipsicotici classici

SSRI + Antipsicotici atipici – olanzapina, risperidone

Clomipramina ev + Fluvoxamina

Clomipramina + Clonazepam

TERAPIA COMPORTAMENTALE

Disturbo da attacchi di panico

Basi biologiche - ipotesi

- anomalie neurotrasmettitoriali

- 1 - eccesso di Noradrenalina

- neuroni noradrenergici del Locus coeruleus >>>ippocampo

- 2 - riduzione della quantità di benzodiazepine endogene

- 3 - riduzione della sensibilità del recettore BZ

- ipotesi respiratoria

- ipersensibilità all'anidride carbonica e al lattato

- teoria dell'allarme e del falso soffocamento

- anomalie neuroanatomiche

- ipersensibilità del sistema limbico a cui arrivano proiezioni da:

- Locus coeruleus - NA

- Nucleo del rafe - 5-HT

Disturbo da attacchi di panico

Terapia

Prima scelta

SSRI – inizio con dosi inferiori

- dose piena uguale o maggiore
- efficaci dopo 3-8 settimane
- riduzione del > 50% dei sintomi
- asintomatici per 6-12 mesi >>>sospensione
- ricadute frequenti

Combinazione + Benzodiazepine (Alprazolam, Clonazepam)

Seconda scelta

benzodiazepine (Alprazolam, Clonazepam)

reboxetina

venlafaxina

mirtazapina

Terza scelta

TCA, clomipramina - imipramina

IMAO

Disturbo da attacchi di panico

Potenziamento

SSRI + trazodone

SSRI + mirtazapina

Venlafaxina + benzodiazepine

Mirtazapina + benzodiazepine

TCA + benzodiazepine

IMAO + benzodiazepine

TERAPIA COMPORTAMENTALE

Fobia sociale

Basi biologiche - ipotesi

- anomalie neurotrasmettitoriali
 - iperattività noradrenergica

Terapia

- Prima scelta
 - SSRI
 - Beta bloccanti (fobia sociale non generalizzata)
- Seconda scelta
 - Benzodiazepine
 - Venlafaxina
 - IMAO

Potenziamento

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE

Disturbo post-traumatico da stress

Basi biologiche – ipotesi

- iperattività del sistema nervoso adrenergico
- iperattività del sistema nervoso autonomo

Terapia

- Prima scelta
 - SSRI
- Seconda scelta
 - TCA
 - IMAO