**TERAPIA DEI DISTURBI DELL’UMORE:**

Il **trattamento dei disturbi** dell’umore differisce in base al tipo di disturbo che interessa il paziente, nonché in base alla sua gravità, alle condizioni cliniche del paziente e dalla presentazione in acuto o in cronico. Durante i trattamenti di emergenza è fondamentale garantire la sicurezza del paziente valutando se vi siano le condizioni per un trattamento ambulatoriale o se sia più opportuno il ricovero in regime di day hospital o l’ospedalizzazione, anche mediante TSO, e successivamente si può procedere con un’adeguata terapia farmacologica e psicologica.

**TRATTAMENTO DEGLI EPISODI DEPRESSIVI:**

**LINEE GUIDA:**

*CASO CLINICO: Nella fine degli anni '80 negli Stati Uniti un nefrologo, dottor Osheroff, che dal punto di vista professionale ha avuto un buon successo: ha un clinica importante, mentre dal punto di vista sentimentale è al terzo matrimonio e mantiene in affido due figli, avuti nei precedenti matrimoni.*

*Ad un certo punto comincia ad avere una sintomatologia depressiva lieve, con una componente ansiosa piuttosto sfumata: chiede aiuto ad un collega che gli prescrive una terapia farmacologica e una psicoterapia.*

*Fa la terapia in modo discontinuo, e dopo alcuni mesi si ritrova nella situazione iniziale.*

*Allora il suo collega gli propone un periodo di ricovero di alcune settimane, così da poter tornare in seguito a fare la sua vita. Viene ricoverato nel centro privato più prestigioso degli USA, dove la cura fondamentale è la* ***psicanalisi****. Dopo il primo colloquio comincia una terapia che consiste in quattro sedute a settimana, senza apporto farmacologico.*

*Dopo alcune settimane la situazione è peggiorata: non dorme, è molto agitato, comincia a perdere di peso. Quando la moglie lo va a trovare lui è preoccupato: la moglie, che lo è altrettanto, chiama un collega psichiatra per confrontarsi sulla situazione. La clinica decide, viste le perplessità, di riunirsi con il professionista esterno per giudicare e poi decidere insieme il da farsi. Il responso della Case Conference: “la terapia è quella giusta, si tratta solo di aspettare tempo”.*

*Passano fino a sette mesi ed il paziente sta sempre peggio, è dimagrito di 20kg, ha insonnia totale e compaiono anche deliri.*

*La moglie allora dedice di trasferirlo da un'altra parte, in una struttura che agisce con trattamento opposto, basato sull'approccio farmacologico.*

*Già dopo 2 settimane compaiono i primi miglioramenti. Trascorso un mese e mezzo nella nuova clinica il paziente sta bene, è dimesso con terapia da continuare da casa e altre sedute di psicoterapia.*

*Tornato a casa dopo nove mesi il dottore, con centro di dialisi chiuso e figli tornati dalla moglie, decide di fare causa alla prima clinica (quella che basava l'approccio sulla psicoanalisi): chiede un risarcimento danni, visto che non lo aveva curato per sette mesi.*

*Il giudice ha chiesto a quelli della struttura i dati che avevano a disposizione, per dimostrare che la terapia del dottore aveva dato buoni risultati.*

*Il problema è che gli psicanalisti hanno come posizione teorica il fatto che la loro terapia non è misurabile, perchè quello che diventa curativo è il rapporto che si instaura tra loro e il paziente, e quindi è diverso da paziente a paziente; ciò diventa irripetibile, quindi difficilmente misurabile.*

*Per esempio esistono studi di meta analisi in cui si mettono insieme tutti gli studi effettuati con la stessa metodologia, arrivando ad avere risultati su casistiche molto ampie (anche 5000 pazienti).*

*Perciò la clinica ha risposto che di risultati non ne avevano, perchè per loro il metodo scientifico è inapplicabile alla psicanalisi.*

*Il giudice prende atto e interpella la seconda clinica che ha eseguito l'approccio farmacologico: loro hanno tutte le prove che servono, perchè gli antidepressivi già dagli anni '60 erano usati e dimostrati nella loro efficacia.*

*Alla fine il giudice fondò la sua sentenza sul presunto silenzio da parte della prima clinca (quella psicanalitica), riguardo gli effetti postivi, scientificamente testati, della seconda clinca (quella con trattamento farmacologico). Avrebbero dovuto avvisare il paziente della possibile alternativa.*

Non a caso che le prime linee guida, e quindi l' evidence based medecine in ambito psichiatrico, sono uscite circa una decina di anni dopo, proprio sul trattamento della depressione maggiore, per poi in seguito uscire per tutti i disturbi.

Su cosa si basa l'evidence based medecine?

Sono le metanalisi, degli studi clinici randomizzati in doppio cieco, ad essere le più pesanti dal punto di vista dell'evidenza. Ci sono due fattori fondamentali che deve avere il paziente per essere idoneo a uno studio:

* non rimanere incinta durante la terapia: Abbiamo dati di trattamenti con antidepressivi in gravidanza, anche nel primo trimestre, che superano le 20000 pazienti, ma non sono stati mai approvati: andando a vedere le indicazioni del FDA (food and drug administration), non c'erano fino a pochi anni fa farmaci per il trattamento delle donne in gravidanza.
* non essere a rischio di suicidio: se questo dovesse avvenire mentre assume un farmaco sperimentale, questo viene immediatamente abbandonato (ad esempio è successo a un farmaco della Pfizer per l' ipercolesterolemia).

Il problema che sorge da tutto ciò è il seguente: se non è possibile mettere questi tipi di pazienti negli studi randomizzati, ma il medico si trova a dover trattare uno di questi, non può rifiutarsi di trattarlo perchè non sono presenti linee guida a riguardo. Risulta chiaro come sia necessario agire ben oltre quello che è fornito dai dati statistici, qualora, per necessità clinica, debba relazionarmi con una paziente depressa incinta/ a rischio suicidio.

**Dunque è per necessità clinica che le linee guide hanno dovuto essere superate**. Quindi nelle condizioni cliniche rilevanti, in cui non c'è uno studio che abbia trattato ad esempio un paziente a rischio di suicidio, vale l'esperienza clinica.

Come esempio:

* *nei pazienti più gravi, in genere ricoverati, il fatto che io debba usare un triciclico non deriva dagli studi randomizzati, ma deriva esclusivamente dall'esperienza clinica.*
* *Nelle donne gravide: È bene precisare che farmaci anti-depressivi si usano anche nei primi trimestri di gravidanza e sono compatibili con l'allattamento, non perchè non passi (tutti i farmaci passano nella placenta e nel latte), ma la percentuale è davvero molto bassa. Qualche gruppo americano ha fatto anche un prelievo ai bambini ed era indosabile nel plasma.*

Di LINEE GUIDA ce ne sono tante, canadese, neozelandese, inglese ecc, quelle forse migliori sono della *American Psychiatric Association*, perchè sono più approfondite, hanno più pagine su farmaci e effetti collaterali. Quelle europee sono meno dettagliate, vi dicono le indicazioni generiche per un determinato disturbo senza entrare nel merito del singolo trattamento, quindi più in termini di scelta e durata della terapia.

Per capire meglio, ad esempio le linee USA indicano per un trattamento i possibili interazioni, effetti collaterali, mentre le europee non considerano questi aspetti e danno linee di principio, infatti sono di 10-12 pagine contro le circa 100 delle altre.

**INDICATORI NELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO:**

Sono la Gravità e la Durata della depressione:

1. **La GRAVITÀ della depressione:**

Per il DSM (Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali) la **gravità dei sintomi** è espressa semplicemente contando il numero dei sintomi:

* lieve= 5,
* moderata=7,
* grave se maggiore di 7,
* molto grave se ha sintomi psicotici, quindi depressione delirante.

Questo è un criterio un pò grossolano, basta che ne abbia uno, ma molto intense, per avere un quadro più grave rispetto ad un'altro: quindi tenere conto solo del numero, ma non della gravità, è estremamente impreciso.

La depressione breve ricorrente ha i 5 sintomi, ha una durata molto più breve ed è, ad esempio, una forma con rischio di suicidio molto più elevato.

Il ricovero dovrebbe scattare nelle forme deliranti, ad alto rischio di suicidio, o in forme molto complicate da gestire, ad esempio un anziano con problemi internistici.

* Per pazienti con una GRAVITÀ LIEVE le possibilità di trattamento sono molte:

Messa in evidenza in un grafico di meta analisi **l'efficacia degli antidepressivi in relazione alla gravità della depressione,** pubblicato su Jama.

Immaginiamo un grafico con**:**

In ordinate è espresso il cambiamento rispetto a prima del trattamento

In ascissa si trova la misurazione della gravità della depressione con la scala di Hamilton. È da tenere presente che quando è svolto uno studio su un nuovo farmaco in genere sono inclusi pz che abbiano almeno 18. Questo è il cambiamento che è possibile ottenere prima e dopo; quindi se è ottenuto 12 vuol dire che c'è stata una riduzione di 12 punti della scala di Hamilton.

**Conclusioni ottenute:**

È stabilito a 25 il punteggio di gravità della sintomatologia depressiva, misurata con il famoso Hamilton, che discrimina tra superiorità del trattamento con farmaci rispetto al placebo.

Al di sotto di quel livello placebo e farmaci danno lo stesso risultato, mentre al di sopra di 25 il farmaco è decisamente più efficace.

Diversi studi dimostrano che un punteggio inferiore a 23, quindi siamo nella fascia sotto quel limite, è posseduto dai 2/3 (75%) dei pazienti.

Quindi possiamo somministrare:

* PLACEBO: **Come dare un placebo al paziente:** È presa in esame una di quelle donne che tra i 15 e 50 anni vanno dallo psichiatra: ha una depressione di 24; si dimostra di poterle dare qualunque trattamento, ma come si fa a darle un placebo?

Si potrebbe dare un antidepressivo, ma un conto è dirle che funziona come antidepressivo ed un conto è dire che funziona come placebo. Infatti, dicendole che è un placebo, praticamente non si riesce a somministrare un placebo, questo è difficile da applicare in psichiatria.

È possibile allora dire alla paziente che il farmaco che assume non ha nessun effetto a livello farmacologico, ma attiva le stesse aree a livello cerebrale del farmaco vero e proprio, questo è stato il metodo per somministrare il placebo.

Un americano lo ha fatto nel colon irritabile, il risultato è che l'effetto sulla patologia è analogo tra antiinfiammatorio e placebo.

Prendendstudio sull'agopuntura per meglio descrivere l'entità dell'effetto placebo.

Lo studio è sul trattamento di emicrania, cefalea muscolo tensiva, dolore lombare cronico, randomizzati. La usual care riceve visita medica più analgesico, l'altro gruppo è trattato con agopuntura: l'effetto è il medesimo.

Inoltre nell'ambito della stessa agopuntura, far inserire gli aghi a un esperto agopunturista in punti ben determinati, oppure a una persona qualunque, purchè gli si insegni il metodo per inserirli, dimostra che il miglioramento del dolore è esattamente lo stesso.

Se l'analgesico viene presentato dicendo che è il migliore farmaco, questo ha un effetto assolutamente migliore. Se lo stesso farmaco è somministrato endovena senza essere enfatizzato al paziente l'effetto analgesico scompare. Addirutta ci sono studi sul colore del farmaco placebo: più colorato è, meglio è efficace.

In conclusione: l'aspettativa che ha il paziente assume un ruolo determinante nell'efficacia di un trattamento, sia che questo sia farmacologico, sia che sia un placebo.

Quindi che il placebo sia una sostanza inerte, non è del tutto vero: il placebo modifica le aree cerebrali, cioè le stesse che modificano i farmaci; lo stesso fa la psicoterapia.

* TERAPIA FARMACOLOGICA
* TERAPIA PSICOTERAPEUTICA, di quest'ultime è dimostrata l'efficacia solo se ad orientamento cognitivo comportamentale.

Il punto cardine di quest'ultime è: “Io ho appreso qualcosa di errato che devo disapprendere”.

Esempio: *non avere sicurezza, non valere nulla, temere che tutto debba andare male;* è uno stile cognitivo che ho imparato e che devo disimparare.

**Man mano che aumenta la gravità la psicoterapia perde efficacia,** la farmacoterapia diviene allora un'indicazione fondamentale.

È chiaro che bisogna ricordare quello che dicevano gli inglesi: **tanto più il disturbo è lieve e breve, tanto più risponde alla aspettativa di un miglioramento, qualunque esso sia**. L'agopuntura, l'omeopatia, la terapia di rilassamento. Per l'omeopatia è uscito anche un articolo sull'ansia assolutamento sovrapponibile al placebo.

**I triciclici in genere servono per le forme più gravi e il placebo per quelle più lievi**. L'efficacia sale per tutti e tre i trattamenti, placebo compreso, dagli anni '80 agli anni 2000.

Dagli anni '80 agli anni 2000 la risposta al trattamento è aumentata; nel placebo va dal 20 al 30%, mentre per i serotoninergici e tricliclici dal 40 al 50%.

*Quando uno psichiatra decide di somministrare a un paziente con depressione lieve un trattamento farmacologico, deve tenere presente che questo è analogo al placebo o al trattamento psicologico.* Quindi non c'è differenza di mortalità tra placebo e un farmaco normale nelle forme lievi, il placebo equivale alla psicoterapia.

A livello economico è più costoso dare un placebo che un farmaco. Infatti è da tenere presente che un'ora di psicoterapia costa 80-100 euro, mentre il farmaco antidepressivo più prescritto costa 6 euro al mese (quindi con 100 euro è possibile fare 16 mesi di terapia farmacologica).

Dal punto di vista di uno psicoterapeuta è importante che abbia la consapevolezza di poter guarire l'episodio depressivo soltanto se questo non è grave (può farlo, perchè in quel caso tutti i trattamenti sono equivalent). Quello che invece lo psichiatra può fare non è pensare di risolvere il conflitto alla base della depressione maggiore o del disturbo bipolare, ma fare in modo che il paziente non abbia più ricadute.

È possibile trattare l'episodio e aumentare la consapevolezza, soprattutto nei bipolari, che è presente un disturbo da gestire, che bisogna seguire la terapia con regolarità e adottare un certo stile di vita.

Questo non è secondario, perchè nel disturbo bipolare i pazienti che seguono il trattamento e le visite hanno un rischio di suicidio dimezzato rispetto a quelli che non lo fanno: per cui lavorare su questo è importante, perchè è ridotto il tasso di suicidio del 50%.

* Per pazienti con GRAVITÀ ELEVATISSIMA:
* L'ELETTROSHOCK è stato scoperto da un neurologo italiano negli anni 30, Ugo Cerletti. I farmaci esistono dagli anni '50, prima non si sapeva cosa fare.

*Il professore cita, per comprendere pienamente la difficoltà dei trattamenti psichiatrici prima dell'avvento dei farmaci, “Le libere donne di Magliano” e “Per le antiche scale”, libri di Mario Tobino, uno psichiatra che ha lavorato nell'ospedale di Lucca.*

*Egli descrive i pazienti che vengono inviati alle “alghe”, una stanza piena di alghe dove il paziente veniva messo nudo, per evitare che si potesse fare del male.*

*Prima del trattamento farmacologico si ricorreva a: elettroshock, shock insulinico, shock cardiazolico, bagni con shock termico.*

**L'elettroshock è il trattamento più efficace in depressioni di gravità elevatissima**, è lo stesso concetto applicato nella cardioversione, annullare tutti i potenziali di membrana con una corrente, cosicchè i neuroni ripartano in condizioni normali.

Ancora oggi ci sono pazienti lo richiedono, perchè la loro descrizione è questa: “Entravo con nessun altro pensiero, se non quello di farla finita, ed uscivo che stavo bene”.

È eseguito in anestesia generale, si vede la crisi epilettica solo per il movimento del piede, il paziente è curarizzato. È utile solo in questi casi, non ha altre indicazioni, farlo senza è una malpractice: oggi è praticamente limitato ai gravi rischi di suicidio.

* Per pazienti con DEPRESSIONE DELIRANTE:
* ANTIDEPRESSIVI con associati ANTISPSICOTICI sono raccomandati, se è presente sintomatologia delirante.
* Per pazienti con DEPRESSIONE associata a PATOLOGIA CORONARICA:

La depressione rappresenta un aumento di rischio di mortalità in pazienti con paotlogia coronarica.

Se prendiamo in considerazione pazienti con sintomi depresssivi (pazienti sotto soglia, in cui il quadro clinico depressivo non raggiunge la soglia della diagnosi), perchè mai andrebbero trattati? **Perchè con sintomi depressivi si ha un rischio 1.7 volte maggiore di morire, rispetto ad un altro paziente con la stessa patologia cardiaca (non depresso).**

Più la depressione è lunga, più questo moltiplicatore del rischio aumenta:

2 se meno di 6 mesi

2.6 se più di 6 mesi

Diventa quindi importante anche ciò che è sotto soglia, perchè ha un'influenza infausta sul decorso di tutte le patologie, soprattutto quelle cardiovascolari.

La depressione, anche molto sfumata, ha un effetto nefasto sul decorso di tutti i disturbi medici e in particolare le malattie cardiovascolari.

*Viene mostrato il risultato di uno studio pubblicato su JAMA, relativo alla probabilità di morte dei pazienti post infarto, con e senza un trattamento psicoterapeutico a confronto.*

Sono più di 1000 pazienti che hanno avuto un infarto. Valutando le linee guida, non è detto di doverli trattare con la terapia farmacologia; quindi è possibile approcciarli tranquillamente con la terapia psicologica.

Questo studio ha un braccio in cui i pazienti hanno un trattamento psicologico e un braccio in cui i pazienti hanno un trattamento farmacologico.

Il gruppo di controllo è definito *usual care*. In pratica il paziente è sottoposto a visita cardiologica, fa un colloquio sulle condizioni cardiache e in parte anche sullo stile di vita.

L'altro gruppo oltre alla visita cardiologica riceve una psicoterapia cognitivo comportamentale.

I due strumenti di valutazione:

* (BDI) auto-somministrato, è il paziente che lo compila*: In genere l'autovalutazione tende a dare un disturbo un pò più grave, cioè tende a sovra-stimare la gravità*
* HRSD è il medico che lo compila: *mentre la valutazione di un osservatore tende a ridurre questa gravità*

Il risulato è che si si ha un miglioramento in entrambi i casi della depressione ed è qui sorge il problema: esistono due trattamenti che, secondo le linee guida, sono entrambi efficaci per le depressioni lievi. Però i farmaci riducono la mortalità e i nuovi rischi di infarto, mentre la psicoterapia, pur essendo efficace nella depressione non agisce sul versante cardiovascolare.

Allora perche gli antidepressivi funzionano anche sul cuore? Lo si deve al fatto che loro sono anche anti-aggreganti piastrinici? Non esiste ancora risposta a questo quesito.

*Cochrane*, ente privato che si occupa dei problemi sanitari (in genere fa delle metanalisi o revisioni) ha effettuato uno studio a riguardo. Gli studi di questa agenzia hanno 3 destinatari:

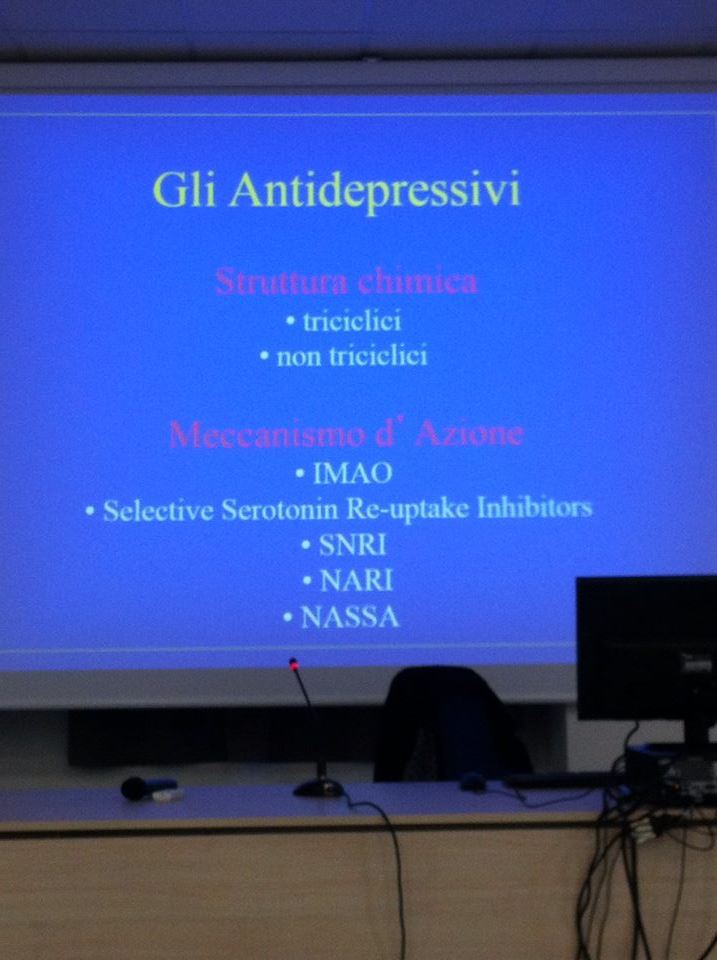
* pazienti
* medici
* amministratori sanitari

**Si è concluso che gli interventi psicologici nel loro complesso non hanno mostrato efficacia sulla mortalità totale cardiaca**, benchè mostrino una riduzione nei livelli di ansia e depressione nei pazienti con cardiopatia coronarica; questa è in parte la spiegazione del perchè anche con depressione subliminare vanno trattati.

1. E' introdotto oltre al criterio di gravità anche quello di **DURATA**:

Il trattamento farmacologico antidepressivo, ovviamente rispetto al placebo, è indicato nei casi particolarmente gravi oppure di durata prolungata. Quindi un caso di non particolare gravità, ma di durata prolungata, può trovare questa indicazione: è il caso della depressione sotto soglia, anche detta minore.

**FARMACI ANTIDEPRESSIVI:**



Per gli **episodi** **depressivi**, il trattamento si basa sull’uso dei farmaci antidepressivi e, nei casi più gravi, della TEC (Terapia Elettro-Convulsivante); tra gli antidepressivi sono disponibili diverse classi di farmaci, come gli **SSRI** (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina), gli **antidepressivi tetraciclici** e **triciclici** (**TCA**), gli **IMAO** (Inibitori delle Monoammino-Ossidasi), gli **SNRI** (Inibitori della Ricaptazione della Serotonina e della Noradrenalina), i **NARI** (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Noradrenalina), gli agonisti melatoninergici ed i **NaSSA** (Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici).

* MECCANISMO:
* **Blocco del reuptake**:
  + Serotonina (SSRI; SNRI)
  + Noradrenalina (TCA;NARI)

**1.ANTIDEPRESSIVI TRICILICI (TCA):**

*Usi Clinici:*

I farmaci antidepressivi triciclici e tetraciclici (TCA) sono generalmente riservati ai casi depressivi che *non rispondono né agli SSRI né agli SNRI*.

In realtà sono farmaci di prima scelta per il trattamento delle forme depressive di maggiore gravità: con *caratteristiche melanconiche* o con *rallentamento motorio*; infatti quando prevalgono l’inibizione ed il rallentamento è bene ricorrere a TCA ad azione attivante, come la **desipramina** e la **nortriptilina**.

Per le forme depressive *con ansia ed agitazione* si utilizzano preferibilmente l’**amitriptilina**, l’**imipramina** e la **trimipramina**, che sono farmaci con marcata attività sedativa.

Alcuni farmaci TCA, inoltre si sono dimostrati utili anche nel trattamento di eventuali *disturbi psichiatrici associati alla depressione*, ad esempio:

* la **clomipramina** è utile per i pazienti depressi che soffrono anche di *disturbo ossessivo* c*ompulsivo*. infatti il disturbo ossessivo-compulsivo risponde esclusivamente ai farmaci serotoninergici o pro-serotoninergici, infatti con altri farmaci, per esempio ammine secondarie, non avviene la terapia. Tant'è che la clomipramina soltanto, perchè è aggiunto un cloro, è uno dei maggior farmaci che agisce sul sistema della serotonina. Dando altri triciclici non si nota nessun miglioramento; quindi solo modificando appena la struttura è ottenuta una diversa efficacia e tollerabilità.
* mentre l’**imipramina** è efficace anche contro i sintomi del *disturbo di panico.*

*Effetti collaterali:*

Gli effetti collaterali dei TCA sono essenzialmente dovuti alla loro azione anticolinergica, antistaminica ed adrenolitica, e sono generalmente più intensi nelle prime due settimane di cura, con: ipotensione ortostatica, tachicardia riflessa, turbe del ritmo e della conduzione cardiaca, tremori, atassia, discinesie, deficit della memoria e della concentrazione, sedazione e confusione (negli anziani), visione offuscata, vertigini, abbassamento della soglia convulsiva, alterazioni della libido, impotenza, ritenzione urinaria e, soprattutto nelle terapie a lungo termine, aumento ponderale, stipsi, xerostomia ed iperidrosi.

In particolare:

* *Anti-alfa 1* → Il tono delle arteriole dipende molto dalle alfa 1, infatti i nostri pz hanno ipotensione ortostatica (in un giovane si annebbia la vista, mentre nell'anziano è più grave la situazione soprattutto se ha una placca emodinamicamente significativa come dicono i doppleristi)
* *Anti-H1* → Aumento ponderale/ sedazione
* *Anti-muscarinici* → in senso cranio-caudale causano alterazioni funzioni cognitive, glaucoma per aumento della pressione endo-oculare, lacrimazione, xerostomia (secchezza cavo orale quindi se deve parlare ve ne accorgete dopo un po di esperienza; se è anziano ed ha la dentiera è peggio), tachicardia (aumenta anche per l'ipotensione ortostatica), effetto sulla peristalsi e incontinenza urinaria (nell'anziano che magari ha anche la prostata va considerato).
* *Effetto chinidino simile:* A livello cardiaco non c'è tanto un effetto recettoriale (anti-muscarinico), ma un effetto chinidino-simile, come gli anti-aritmici di classe Ia; si ha allungamento del PR (se uno ha giù un blocco AV lo peggiora)

Eliminando la struttura triciclica questi effetti scompaiono; con la rimozione di un gruppo metilicotra *imipramina e desimipradina*; in questo modo calano effetti collaterali e c'è spostamento in termini anche di efficacia farmacologica, che si sposta molto di più sulla noradrenalina rispetto alla serotonina.

Inoltre si deve sempre tenere a mente che l’indice terapeutico dei TCA è basso, circa 10 volte la dose massima consigliata, per cui si corre un rischio non indifferente di sovraddosaggio, con un’intossicazione acuta, fatale nel 15% dei casi, in cui compaiono midriasi, ipertermia, tachicardia, agitazione, confusione, convulsioni e quindi coma.

I TCA sono quindi controindicati in: soggetti con glaucoma, ipertrofia prostatica, infarto recente, insufficienza cardio-circolatoria, disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca.

Per ridurre gli effetti collaterali legati ai TCA, in genere si comincia il trattamento con dosi di 25-50 mg/die, che sono poi aumentate gradualmente di 25 mg ogni 2-3 giorni sino a raggiungere la dose media di 150-250 mg/die in circa 10-15 giorni.

Uscendo dalla struttura triciclica, c'è minore efficacia, ma migliore bio-compatibilità (soprattutto a livello cardiaco e cardio-vascolare, oltre a tutti gli altri effetti anticolinergici). Questi (classi di farmaci a seguire) sono farmaci usati per depressioni non molto gravi, in compenso migliora il proflilo di tollerabilità, avendo comunque qualche effetto collaterale come nausea, agitazione.

**2.SSRI:**

Nei serotoninergici cambia radicalmente la struttura:

Sono farmaci non pericolosi ampiamente venduti : 300 mila serotoninergici sono stati venduti per esempio nel 2015 in provincia di Parma su una popolazione di 420 mila abitanti! Questo è un numero esagerato, addirittura in Gran Bretagna sono 6 milioni di confezioni in un anno.

Inoltre sono farmaci anche economici: una confezione per un mese di citalopram costa 6 euro.

*Usi Clinici:*

Gli SSRI costituiscono la prima scelta nel trattamento della depressione di lieve/media entità e nei casi in cui i TCA siano controindicati, potendo peraltro essere associati con attenzione ai TCA o ad altri antidepressivi in caso l’altro farmaco, da solo, non si riveli efficace nel controllo dell’episodio.

*Effetti collaterali:*

I principali effetti collaterali degli SSRI sono l’inappetenza, il dimagrimento, la nausea, i mal di testa ed i disturbi della sfera sessuale, sebbene più raramente si possano osservare anche sintomi extrapiramidali come acatisia e distonia.

Nelle fasi iniziali del trattamento, inoltre, si deve tenere a mente che alcuni composti di questo gruppo, in particolare la **fluvoxamina**, possono indurre un’eccessiva sedazione, mentre altri, come la **fluoxetina** (Prozac), possono dare nervosismo o insonnia.

Questi composti sono generalmente privi di effetti anticolinergici, adrenolitici, chinidino-simili o antistaminici, per cui gli SSRI sono generalmente ben tollerati anche dai pazienti con problemi cardiovascolari, prostatici o col glaucoma.

In caso di sovraddosaggio possono comunque comparire nausea, vomito, agitazione, insonnia e convulsioni, sebbene l’esito non sia generalmente letale.

Va inoltre tenuto a mente che l’associazione di più SSRI tra loro o con IMAO, clomipramina o triptofano può determinare lo sviluppo della cosiddetta **sindrome serotoninergica**,che si manifesta con irrequietezza motoria, agitazione e disturbi gastroenterici.

**3.NARI:**

la **Reboxetina**, un inibitore selettivo della noradrenalina (NARI), ben tollerata dagli anziani per il fatto che dà pochi effetti collaterali.

**4.NASSA**:

La **mirtazapina**, un antidepressivo serotoninergico specifico e noradrenergico, che agisce bloccando gli autocettori presinaptici α2. Ha attività antidepressiva ma anche attività sedative e stimolanti l’appetito, per cui viene in genere somministrata in un’unica dose alla sera e in pazienti con scarso appetito.

**5.IMAO(Inibitori della Monoamino Ossidasi):**

*Usi clinici:*

Altra classe di antidepressivi ormai poco usata per la loro scarsa maneggevolezza e per le numerose interazioni dietetiche e farmacologiche sono gli **inibitori delle monoamminossidasi** (**IMAO**), che sono ad oggi riservati solo per il trattamento di particolari forme di depressione , come la depressione con manifestazioni atipiche, e alle condizioni depressive associate a disturbi d’ansia o con mancata risposta alle altre classi di antidepressivi.

Sono una categoria di farmaci che non si usa in prima battuta perché il paziente deve fare un regime alimentare molto regolato.

Gli IMAO più usati sono la **tranilcipromina** (10-30 mg/die) e la **fenelzina** (15-90 mg/die, non disponibile in Italia). La somministrazioni è consigliata nella parte centrale della giornata.

*Classificazione:*

Gli inibitori possono essere di diversi tipi:

* non selettivi
* selettivi verso B o A.

Gli iMAO non solo possono essere non selettivi o selettivi per MAO-A (degradante

noradrenalina e serotonina, quelli da noi utilizzati) o MAO-B (catabolizzante soprattutto la dopamina, utilizzati per Parkinson), ma possono anche essere reversibili (es.Moclobemide) o non reversibili (es.Tranilcipromina), ovvero tali per cui per ottenere il ripristino della funzione enzimatica è necessario attendere la sintesi di nuovi enzimi. Questa differenza è molto rilevante in clinica perché si tratta di farmaci che non sono associabili ad altri antidepressivi, quindi nel caso di un paziente in terapia con farmaci non reversibili e non responsivo, che necessita di un cambiamento di terapia, prima di farlo devo aspettare che si esaurisca l’effetto del precedente farmaco.

Ciò significherebbe lasciare il paziente privo di terapia per circa due settimane.

*Effetti collaterali*:

I principali effetti collaterali sono l’ipotensione e l’astenia, e sono anche possibili, sebbene rare, delle reazioni tossiche su base prevalentemente idiosincrasica a livello epatico.

Nel trattamento a lungo termine si può riscontrare un aumento ponderale, e gli IMAO sono controindicati in pazienti con insufficienza epatica, epilessia o cardiopatie.

E’ necessario attenersi a delle limitazioni dietetiche e farmacologiche che se rispettate possono causare delle gravi crisi ipertensive (la cosiddetta “cheese syndrome”, in quanto era spesso dovuta all’ingestione di formaggi stagionati ricchi in tiramina, che ha azione di agonista adrenergico) con rischio di morte per ictus, quindi per evitare interazioni il passaggio da un altro antidepressivo agli IMAO o viceversa richiede un periodo di wash-out di durata variabile.

Come spieghiamo la questione della dieta? L'uso degli IMAO blocca l'enzima in diversi distretti (ad esempio avremo un blocco nell'assorbimento di catecolamine); se noi introduciamo formaggi stagionati, vino rosso, ecco che posso avere una crisi ipertensiva. Questo spiega perché, in generale, nei pazienti consigliamo farmaci alfa 1 antagonista in modo tale che, se si dovesse verificare la crisi, lui lo possa prendere per via sublinguale. Questo è il grosso problema! Tutti i cibi stagionati, fermentati mi portano a questa conseguenza.

Tenete presente anche le interferenze con altri farmaci; ad esempio è comune che i dentisti chiedano al paziente quali farmaci sta assumendo poiché è di comune uso l’associazione della noradrenalina con l’anestetico locale, quindi se il paziente sta assumendo IMAO può andare incontro a delle gravi sindromi ipertensive. Ricordiamo quindi che noradrenalina e IMAO non vanno particolarmente d'accordo e si possono generare crisi ipertensive. Per gli altri farmaci il discorso è molto più sfumato.

**6.SNRI:**

Tra i composti di nuova generazione vanno ricordati la **venlafaxina**, un inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina.

La **duloxetina**, un inibitore bilanciato della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, ancora non disponibile in Italia.

**7.NDRI:**

Il **bupropione**, inizialmente commercializzato in Italia come farmaco anti-fumo, è un antidepressivo che agisce inibendo la ricaptazione della dopamina e della noradrenalina, prescritto soprattutto per i pazienti con depressione bipolare perché sembra avere un minor rischio di switch rispetto agli altri antidepressivi.

**8.TRAZODONE:**

Il **trazodone** (Trittico), un antidepressivo ad azione serotoninergica mista, che ha limitati effetti collaterali come sedazione, sonnolenza, vertigini, ipotensione ortostatica o disturbi del tratto gastro-enterico.

* TEMPO di LATENZA e TERAPIA IN PZ CON IDEAZIONE SUICIDARIA:

Per esercitare il loro effetto i farmaci antidepressivi hanno bisogno di DUE SETTIMANE DI TEMPO: Qualunque farmaco (elettroshock escluso) impiegato nella depressione richiede due settimane per dare gli effetti.

La motivazione è intrinseca al meccanismo d’azione:

se blocchiamo la ricaptazione, la serotonina si accumula nella sinapsi dove interagisce non solo con i Recettori Postsinaptici ma anche con Recettori Presinptici determinando un’inibizione del rilascio e di sintesi di nuova serotonina.

Esperimento a sostegno di questo meccanismo:

prima è stata somministrata a un topo cloxetina e dopo è stata fatta l’analisi del liquor andando a valutare i livelli di serotonina che si sono dimostrati diminuiti.

Passati 15 giorni assistiamo a riduzione, una down regulation, degli auto recettori (presinaptici) nella membrana presinaptica. Quindi alla luce di questa perdita di sensibilità degli autorecettori prende vita l'aumento di neurotrasmettitori.

Altre ipotesi:

Nell'animale è stata anche studiata l'importanza della down regulation del recettore post sinaptico, il che vuol dire che il neurone risultava stimolato. Ciò aveva dato il via ad una serie di teorie sul fatto che fosse possibile giocare su un'aumentata sensibilità dei neuroni post, in questo modo la quantità che si libera verrebbe captata dagli auto-recettori e io blocco la sintesi. Per un certo periodo si è anche pensato che il meccanismo patogenetico fosse legato in secondo luogo alla riduzione della serotonina e in primo all'up regulation (sono stati studiati molti farmaci a questo scopo). Il risultato è stato comunque zero. Tant'è che l'ipotesi è che io abbia primariamente un deficit di neurotrasmettitore e secondariamente le modificazioni dei recettori post sinaptici.

Fatto sta che prima di due settimane io non ho nessun miglioramento.

Questo porta a **conseguenze** importanti, sopratutto se devo decidere di trattare un paziente grave con rischio di suicidio: può essere che questi 15 giorni siano troppi. Qui nasce tutto il problema dei cosiddetti "farmaci che inducono il suicidio".

Su alcuni farmaci (sopratutto serotoninergici) negli effetti collaterali troviamo "aumento del rischio di suicidio".

Esempio clinico: Arriva un paziente depresso e facciamo una terapia antidepressiva; un conto è dire che un farmaco nelle prime due settimane non può agire quindi il paziente si suicida in quelle due settimane, un altro conto è dire che lo stesso farmaco gli ha indotto il suicidio. E' un problema da valutare molto bene e, se rischia il suicidio, allora è meglio ricoverarlo. Ovviamente devo valutare anche chi arriva in pronto soccorso per un'ideazione di suicidio. Devo capire se il paziente può o meno essere rimandato a casa! Può essere che l'atto sia autolesivo o indotto soltanto per avere una risposta dall'ambiente.

Domanda studente: Quindi è sbagliato dire che il farmaco induce il suicidio?

Mettiamo che venga un paziente bipolare da me oggi. Vi ricordo che per i bipolari l'ingresso nella fase depressiva può essere molto brusco e grave, quindi bisogna prestare particolare attenzione. Mettiamo che il sabato stia bene, la domenica inizi a stare male e il lunedì peggiori così tanto da andare dal medico. Il medico pone la diagnosi corretta e imposta la terapia. Il martedì il paziente si defenestra: è stata colpa del farmaco? Da un punto di vista consequenziale sembrerebbe che il farmaco abbia indotto il suicidio e, per di più, se il paziente fosse stato parte di uno studio, allora i ricercatori avrebbero dovuto segnare che, in seguito all'utilizzo del prodotto, si è verificato un suicidio. Infatti tenete presente che quando faccio uno studio io sono obbligato a scrivere tutto ciò che è successo ai pazienti dopo l'assunzione del farmaco, indipendentemente da una relazione causa\effetto tra farmaco assunto e sintomo riferito. Esempio: uno oggi viene, decide di prendere parte ad uno studio su un medicinale, dopo 3 giorni attraversa la strada sulle strisce pedonali e viene investito da un ubriaco al volante restandoci secco. Sulla scheda tecnica comparirà morte perché tutto deve essere segnato. Oggi, per evitare questi problemi sul foglietto illustrativo viene inserita la percentuale. Se voi fate un conto circa 1\3 dei pazienti hanno effetti collaterali, quindi uno che inizia una terapia ha più del 50% di possibilità di non averne.

Il problema è: è stato davvero il farmaco ad indurlo? oppure il collega ha valutato male i rischi e l'ha rimandato a casa quando non avrebbe dovuto?

* TERAPIA ANTIDEPRESSIVA IN ASSOCIAZIONE CON BDZ:

Attenzione ad un'altra cosa (e qui veniamo ai serotoninergici). Se io ho un'ideazione suicida, uno dei fattori che influenza molto il fatto che io possa passare all'atto è il mio livello di **ansia**. Quindi, torniamo al nostro paziente. In quel caso il medico aveva dato un triciclico, ma mettiamo avesse dato un serotoninergico; devo stare attento perché la natura del farmaco ha come effetti collaterali quelli della serotonina: aumento d'ansia, irrequietezza... Quindi in queste condizioni posso aumentare il rischio di passare dall'ideazione suicida all'atto. Lo devo controbilanciare e, di solito, si preferisce un trattamento combinato nelle prime settimane, così da migliorare alcuni sintomi in attesa che il farmaco svolga il suo effetto. Mi riferisco alle **benzodiazepine**.

Se io so che, prescrivendo un antidepressivo, posso non avere effetti netti per due settimane, allora io posso prescrivere anche una benzodiazepina (agisce su ansia, sonno, irrequietezza..), così da avere un miglioramento sintomatico apprezzabile anche dal paziente stesso. Io quindi assisto ad un miglioramento sintomatico del paziente, mi metto al riparo dagli eventuali effetti collaterali dei serotoninergici ed evito che circa 1\4 dei pazienti sospenda il trattamento. Il rischio dell’interruzione della terapia accade sopratutto nei pazienti a cui non viene spiegato bene (anche se in alcuni casi questo non fa la differenza).

Il miglioramento è, però, assolutamente transitorio. L'errore che compiono in molti, sopratutto i medici di famiglia, è quello di dare un ansiolitico ad un paziente che soffre di insonnia e questo subito guarisce. La guarigione è soltanto fittizia. Io lo spiego così ai miei pazienti: è come se lei avesse la polmonite: le do la novalgina e la febbre le passa, ma la polmonite ce l'ha ancora. Tant'è che se continuiamo la terapia la situazione ritorna a quella iniziale.

Prima di dare una benzodiazepina valutate perché il paziente non dorme, quali altre patologie ha in corso e perché ha sviluppato quel quadro perché rischiate di non trattare correttamente un paziente depresso.

Esempio cliunico: Nella mia carriera mi è capitato solo pochissime volte di dare soltanto una benzodiazepina ad un paziente, come alla nipote di una mia paziente che ama tantissimo viaggiare e si doveva sposare a fine gennaio alle Maldive. Durante uno dei suoi viaggi le è capitato un volo particolarmente rognoso con turbolenze, gente che pregava, hostess di volo che stavano male ecc. Da quel momento in poi ha sempre avuto ansia di volare. Immaginate quindi il suo panico per il volo alle Maldive. In quel caso le ho consigliato di prendere un ansiolitico. Ma è un caso più unico che raro.  
Se la depressione è psicotica allora associamo anche un antipsicotico che di solito poi togliamo prima della terapia antidepressiva. Le benzodiazepine è giusto che le associamo, ma nella mia esperienza non si va vanti più di un mese e mezzo massimo due. Anche perché il paziente dopo questo lasso di tempo diventa sonnolento, perché la dose che prima serviva a calmare l'ansia, ora dà come effetto collaterale l'ansia. Il soggetto prima dormiva? Allora la benzodiazepina non serve. Quando vediamo che l'antidepressivo permette al paziente di tornare a dormire e mangiare allora è il caso di toglierlo.

*Riassumendo*: **ATTENTI ALLE PRIME DUE SETTIMANE**!

Dobbiamo chiederci:

1) Il paziente è in grado di tollerare due settimane prima che il farmaco dia beneficio?

2)Che rischi corre?

3) Se il rischio non è eccessivo, allora posso considerare di mettere in atto la terapia con benzodiazepina per migliorare il suo umore in questi 15 giorni.

* MANCATO EFFETTO DEL FARMACO DOPO 2 SETTIMANE:

Dopo le **due settimane** **inizia** l'effetto che si manifesta all'**apice** **dopo circa** **2 mesi**.

Se un farmaco non ha effetto in questo periodo, non mi aspetto che la situazioni cambi dopo ulteriore tempo.

Quindi quali possono essere le soluzioni:

1. Se il paziente dopo un mese non ha il minimo miglioramento allora aumento il dosaggio (partendo dalla dose minima efficace: infatti vi ricordo che per ogni farmaco esiste una dose minima efficace e una dose massima ed in questo range noi possiamo aumentare la quantità per migliorare la salute del paziente).

Bisogna agire alla svelta, perché il malato inizia a non avere più fiducia nel medico e potrebbe anche cominciare a pensare che la sua condizione non sia guaribile. Arrivati fino a 40 mg non ho effetti, quindi cosa facciamo? Tenete conto che noi abbiamo 6 principi attivi che hanno lo stesso meccanismo d'azione (fluoxacina è il capostipite e poi ci sono tutti i figli e nipoti): li proviamo tutti? E' inutile perché l'efficacia intraclasse è decisamente sovrapponibile, quindi la soluzione è:

1. Cambiare farmaco:

C'è anche chi sostiene che se un farmaco dopo 2 settimane non ha ancora manifestato un suo effetto vada cambiato; io aspetto almeno un mese. Prima cosa dopo 15 giorni devo avere i primi effetti del farmaco, non devo aspettare 6 mesi per avere qualche miglioramento.

Devo cambiare meccanismo d’azione quindi posso passare da **SSRI** a **SNRI**: passo a un farmaco che blocca la ricaptazione di due neurotrasmettitori (noradrenalina e serotonina), questo è il passo successivo. Se lavorare su un solo meccanismo d'azione non è sufficiente, allora lavoro su 2.

Non è sufficiente nemmeno quello? Allora uso quello da 3. Finora non abbiamo nessun farmaco che blocchi Serotonina, Noradrenalina e Dopamina. Ne abbiamo uno che blocca solo la Dopamina ed è Bupropione.

1. Puntare delll’acetilcolina: terzo meccanismo non mira tanto alle monamine, quanto all'acetilcolina. Tant'è che c'è un'ipotesi sulla patogenesi della depressione, riguardo al fatto che derivi da uno squilibrio tra un deficit di monamine e un aumento dell'acetilcolina. Di questo effetto abbiamo parlato anche con i triciclici (hanno tutti un effetto anti muscarinico) e probabilmente questo funge da meccanismo aggiuntivo. E non è nemmeno un caso che nelle depressioni maggiori, che non rispondono ai farmaci i triciclici, rappresentino una risorsa (proprio per la loro azione).

Ricordate sempre che tutti i farmaci più "sporchi" hanno sempre un effetto maggiore e vale sia per gli antidepressivi, antipsicotici ed in parte anche per gli stabilizzatori dell'umore.

1. Assocciare degli stabilizzatori insieme agli antidepressivi.
2. In certi pazienti la terapia risulterà comunque scarsamente efficace, perché abbiamo fattori ambientali che non aiutano a risolvere il problema. Inoltre utilizzare troppi farmaci demoralizza il paziente, sopratutto se non vede risultati. In questi casi il nostro obiettivo è di farlo vivere nella minore delle peggiori condizioni.

* DURATA DELLA TERAPIA:

Dopo 3 mesi il paziente sta bene. Cosa significa? Che torno a stare come stavo prima di essere depresso. Nonostante il miglioramento è bene che comunque si continui la terapia. In particolare è importante per evitare che nei 6 mesi successivi possa avere la ricomparsa dei sintomi che ha avuto all'inizio. E la probabilità che questo accada aumenta se il paziente ha sospeso e ripreso la terapia. Quindi per evitare ciò, dobbiamo evitare di sospendere in tronco la terapia, perché abbiamo il 50% di possibilità che il paziente abbia una ricaduta.

Dobbiamo andare avanti con la stessa dose per 6 mesi: se la situazione rimane stabile allora la terapia deve essere lentamente sospesa (almeno un paio di mesi), mai bruscamente. Questo vale per tutti gli episodi depressivi.

Riassumendo in **totale dura 9 mesi**.

1. Si inizia la terapia per ristabilire il suo stato d'animo com'era prima (**3 mesi**)
2. Si continua per circa **6 mesi** per evitare la ricomparsa dei sintomi depressivi

Ma ci sono tre variabili da considerare:

* ETA’: Se salgo come età la terapia si allunga, gli anziani hanno in generale una minor risposta. Tenete ben presente che la terapia rende meglio, quando deve mirare ad un solo problema: quindi, se deve combattere le circostanze che hanno indotto la depressione e che la mantengono, allora il quadro si complica.

Esempio clinico: una paziente depressa, perché ha dovuto assistere da sola (i figli vivono all'estero) il marito demente e non autosufficiente, facendo una vita da reclusa per anni. Il marito è poi venuto a mancare e la donna non ha avuto un miglioramento, anzi! Ha avuto un aggravamento del quadro depressivo, perché ora la sua vita senza il marito risulta vuota. Sommate quindi fattori fisici, economici, solitudine ed altri fattori che gravano sopratutto sugli anziani. Anche il tasso di suicidio rispecchia queste considerazioni (più alto negli anziani uomini e soli).

* GRAVITA’ EPISODIO: tanto più è gravel’episodio tanto piùlunga dovrà essere la terapia.
* FREQUENZA DEGLI EPISODI

Quindi per quanto tempo si deve fare la terapia?

Dobbiamo fare una premessa: nella vita possiamo avere una media di 4 episodi di depressione (più del 50% dei depressi ne fa quattro o più). Per cui potrei avere pazienti che hanno già avuto 4\5 episodi anche piuttosto gravi. Ricordiamo che tanto più è grave l'episodio tanto più lunga è la terapia.

E' giusto mantenere la terapia per sempre? non posso sapere come e quando sarà il prossimo e tenete sempre presente il concetto fondamentale che quando il paziente sta bene, sta bene senza terapia.

Il problema è capire se ha senso fare una terapia a lungo termine in un paziente dopo il primo episodio. Generalmente ci poniamo il dubbio dopo il 3° episodio perché vuol dire che io ho un disturbo importante e, ancora più allarmante, con una frequenza elevata. Allora quel disturbo è grave e posso pensare di fare una **terapia di mantenimento** che non ha l'obiettivo di far star bene il soggetto, ma di ridurre il rischio di ricadute. Solo in quel caso consigliamo la terapia di mantenimento.

Ricordate quanto più la frequenza, il numero degli episodi e la gravità di questi è alta, tanto sono fattori negativi. Così come lo è una depressione curata parzialmente.

Il paziente diventerà un drogato? No, si adatterà a quella terapia ad una certa dose ( in genere non c'è assuefazione). Devo stare attento quando lo sospendo a non farlo bruscamente.

Caso clinico 1 : Un paziente era sindaco di un paese nel reggiano, ad un certo punto ha una crisi e viene portato all'ospedale in unità coronarica. Gli fanno l’anamnesi e gli tolgono tutti i farmaci (compresi gli psicofarmaci). Alla sera gli danno qualche goccina di lexotan e compare una crisi epilettica. Bisogna stare molto attenti, perché la somministrazione di tutti questi medicinali insieme può dare quadri deliranti molto intensi.

Caso clinico 2 : Mi chiama allarmata la figlia di un altro paziente rifrendo che il padre non camminava bene e aveva difficolatà a stare in piedi. Il paziente era sottoposto a una teapia con SNRI che ha il lato negativo di avere un'emivita brevissima quindi se lo sospendete bruscamente in 12\15 ore è esaurito. Il suo medico di base gli aveva prescritto 300 mg (quasi la dose massima) e poi l'ha sospesa bruscamente per dargli un farmaco diverso (antidepressivo con un profilo farmaco dinamico completamente diverso, era un dopaminergico). Nel giro di poche ore ha avuto tutti i recettori noradrenergici e serotoninergici liberi di agire e ciò ha generato la perdita dell'equilibrio. Ho tranquillizzato i famigliari, prescrivendo al paziente mezza dose di Acetocina e aspettando il giorno dopo.

Questo accadeva anche con la Paroxetina che ha un'emivita molto breve (14\15 min). Era piuttosto comune in passato che i pazienti che facevano questa terapia venissero a lamentarsi di essere stati malissimo (crisi d'ansia e agitazione molto importante), quando non prendevano il farmaco la domenica. Il classico esempio era il malato che diceva "mi è rimasta una compressa il venerdì, ma non c'è il medico: quindi aspetterò lunedì per ricomprarlo e domenica starò senza". Non danno dipendenza ma se lo sospendo così nettamente posso avere altri effetti gravi.

A questo fa eccezione il Prozac perché ha un metabolita, la norfluoxamina, che ha un'emivita di 15\20 giorni. Per cui io posso sospenderlo oggi e prima che il mio corpo la elimini completamente deve passare del tempo.

Nota bene: l'emivita e il tempo che impiegano gli inibitori irreversibili ad agire sono due concetti distinti. I 15 giorni che necessitano gli inibitori irreversibili dipendono dal tempo che mi ci vuole per risintetizzare l'enzima. Inoltre dobbiamo distinguere tra gli effetti serotoninergici e la crisi serotoninergica .

**TRATTAMENTO DEL DISTURBO BIPOLARE**

Quello degli **stabilizzanti dell’umore** sono un gruppo eterogeneo di farmaci con diversa struttura molecolare e meccanismo d’azione multiplo, accomunati dalla potenziale capacità di modificare il tono dell’umore.

Per definizione, gli stabilizzatori dell’umore debbono essere in grado di modificare il tono dell’umore, ripristinando la condizione di eutimia rispetto a quella maniacale o depressiva, e di prevenire le fluttuazioni timiche cicliche del disturbo bipolare e/o la ricorrenza degli episodi depressivi maggiori.

Il pz può star bene in assenza di uno stabilizzatore dell’umore. Il farmaco non serve per le fasi episodiche, tra un episodio e l’altro il pz sta bene indipendentemente da qualunque terapia, il farmaco serve per aver episodi meno frequenti, meno prolungati e meno gravi. Non esiste un rischio zero, si può avere una ricaduta anche mentre si assume il farmaco, infatti la stragrande maggioranza dei pz ha una ricaduta, l’obiettivo è che le abbiano meno intense, meno prolungate e meno gravi. E ricordiamo anche che i pz spesso premono per sospendere la terapia. Guarda caso le ricadute sono molto ma molto più frequenti in pz che hanno sospeso la terapia. Nel bipolare il paziente che non fa la terapia psicologica e farmacologica ha un rischio doppio di suicidio. Quindi se è vero che queste due terapie (psicologica + farmacologica) non sono un intervento risolutivo, però garantiscono, non solo una migliore qualità di vita del pz, ma anche la sua sopravvivenza.

Quando iniziare la terapia di stabilizzazione? Bisogna aspettare per iniziare una terapia perché tra il primo e il secondo episodio mediamente passeranno 4 anni. Quindi il pz sta bene e ha 4 anni di intervallo libero e quelli comunque li avrebbe indipendentemente dalla terapia. Se invece il primo episodio fosse un episodio molto grave allora converrebbe cominciare immediatamente la terapia. Le linee guida più recenti dicono di cominciare il prima possibile, quelle antecedenti dicevano: primo episodio, se è grave, trattarlo, o, se non particolarmente grave, trattare dal secondo episodio in poi.

FARMACI USATI NEL DISTURBO BIPOLARE:

* Il primo e più noto tra gli stabilizzatori dell’umore è il litio, la cui azione fu documentata accuratamente da studi effettuati già nel 1963, mentre altri composti furono poi la carbamazepina e il valproato, che hanno pure azioni anti-convulsivante. Per convenzione, questi 3 farmaci sono noti come **stabilizzatori dell’umore di prima generazione**.
* A partire dalla metà degli anni ’90 vennero introdotte altre 3 molecole ad azione sia stabilizzante che anti-convulsivante, noti come **stabilizzatori dell’umore di seconda generazione**, e che comprendevano la lamotrigina, il topiramato, e il gabapentin, a cui si aggiunse poi anche l’oxcarbazepina.
* Successivamente, anche altri anti-convulsivanti (leviracetam, tiagabide, vigabatrim e zonisamide) sono state proposte come stabilizzatori, ma la loro efficacia non è stata a tuttora dimostrata con certezza, così come non la si è riusciti a comprovare per l’olanzapina e la quetiapina, due farmaci antipsicotici.

1. **STABILIZZANTI UMORE DI PRIMA GENERAZIONE**:

* **CARBONATO DI LITIO**:

Il **litio** è un catione monovalente, simile al sodio e al potassio, è il metallo alcalino dal minor peso atomico, essendo peraltro una sostanza altamente idrosolubile. È una sostanza molto diffusa in natura, e la scoperta del suo effetto antimaniacale fu del tutto casuale, poiché la sua azione sedativa fu vista sugli animali a cui veniva iniettato urato di litio per solubilizzare l’urea, che si ipotizzava avesse un ruolo tossico nella schizofrenia.

*Farmacocinetica:*

Dal punto di vista farmacologico, il litio viene assunto per via orale sotto forma di sale ed è rapidamente assorbito a livello duodenale/digiunale, con un picco di concentrazione ematica dopo circa 4 ore dall’assunzione.

Il farmaco ha un’emivita di circa 24 ore, maggiore nell’anziano, e si distribuisce in maniera ubiquitaria nei tessuti, poiché molto idrosolubile, e tale caratteristica comporta rischi elevati in caso di sovraddosaggio. Il litio non si lega alle proteine plasmatiche, non è metabolizzato a livello epatico, viene liberamente filtrato a livello glomerulare, essendo poi riassorbito parzialmente a livello del tubulo prossimale con un meccanismo competitivo col sodio, motivo per cui una dieta iposodica, oppure una perdita diretta di sale o una disidratazione possono aumentarne il riassorbimento, incrementando il rischio di tossicità.

*Meccanismo d’Azione:*

Per quanto riguarda il meccanismo d’azione del litio, questo non è stato ancora ben chiarito in ogni suo aspetto, ma sono state comunque fatte alcune ipotesi sulla sua azione principale, che non si escludono a vicenda:

* **Modificazione dei Meccanismi di Trasporto Ionico**: L’assunzione cronica di litio sembrerebbe ridurre l’attività della pompa Na+-K+, spesso iperfunzionante nei disturbi dell’umore, e nei pazienti bipolari il litio sembra anche ridurre la concentrazione di Ca2+ intracellulare, tramite un meccanismo competitivo coi sistemi Ca2+-dipendenti.
* **Azione sui Neurotrasmettitori**: Il litio riduce il turnover della dopamina, senza però modificare i recettori dopaminergici, mentre potenzia l’azione inibitoria del recettore 5-HT1A e riduce l’espressione di altri recettori 5-HT1 e 5-HT2, senza interferire con la noradrenalina. I risultati sono alquanto controversi, e più che la stabilizzazione dell’umore sembrerebbero giustificare l’azione di potenziamento che il litio ha sugli antidepressivi.
* **Azione sui Sistemi di Trasduzione del Segnale**: Il litio interferisce col sistema del **PIP2**, inibendo l’enzima deputato alla sua produzione, così che la concentrazione del secondo messaggero risulta ridotta. Poiché i recettori dei maggiori neurotrasmettitori sono associati ad turnover del PIP2, il litio riesce a modulare l’azione del sistema PKC. Sempre il litio, inoltre, dissocia diverse proteine G dai loro recettori, ed inibisce la via dell’AMPC, per cui ha effetti anche sull’ADH e sul TSH. Lo ione avrebbe anche un’azione sulla GSK-3, che regola l’azione di diversi fattori trascrizionali e sarebbe responsabile della fosforilazione della proteina Tau neuronale.
* **Azione sui Sistemi di Trascrizione e sull’Espressione Genica**: Il litio aumenta l’affinità di legame con DNA di vari fattori di trascrizione (come CREB9, Jun D e c-fos), in particolare agendo della sequenza specifica AP-1. Il farmaco è inoltre in grado di ridurre l’espressione dalla proteina MARKS a livello ippocampale, mentre aumenta le concentrazioni della proteina anti-apoptotica Bcl-2.

*Uso Clinico :*

* Terapia di **mantenimento del disturbo bipolare**
* Terapia della **mania grave** in associazione con gli antipsicotici
* Terapia della **depressione non responsiva** agli antidepressivi
* Terapia di **mantenimento depressione maggiore ricorrente** che non risponde agli antidepressivi quando le ricadute sono molto frequenti.

Il litio è efficace nel trattamento della **mania**, agendo sui sintomi espansivi senza causare sedazione, e la sua percentuale di risposta è alta (circa del 70%) nella mania euforica, scende al 40% se si hanno anche sintomi disforici o psicotici o un concomitante abuso di alcol o sostanze, così come nelle forme a rapida ciclicità. Il litio è generalmente efficace e ben tollerato, tuttavia richiede frequenti controlli ematici per titolare la dose, e ha una latenza di circa 2 settimane, per cui spesso è necessario ricorrere all’uso di anticonvulsivanti o antipsicotici per trattare le fasi acute della mania.

Il litio può essere usato anche nel trattamento della fase depressiva del disturbo bipolare, ma anche in questo caso la sua latenza è lunga (fino ad 8 settimane), e determina spesso la necessità di associarvi anche degli antidepressivi.

Nella depressione unipolare l’efficacia del litio è meno documentata, e **la sua attività terapeutica più importante e meglio comprovata è la profilassi delle recidive in pazienti con disturbo bipolare**.

*Dose e intervalli terapeutico:*

Con il Li non è importante la dose in sé ma quanto ne rimane nel pz (fare la litiemia prima del trattamento non serve perché il Li non c’è normalmente nell’organismo). La cosa importante è quindi raggiungere il giusto dosaggio: la dose iniziale è in genere di 600 mg/die da aumentare, nel giro di 7-10 giorni, sino al raggiungimento di una litiemia di 0,6-1,0 mEq/L, per cui sono richiesti circa 900-1200 mg/die di litio.

Bisogna tenete presente inoltre che l’intervallo terapeutico va da 0.6 a 1, quindi è un farmaco che ha con indice terapeutico piuttosto basso, e l’intossicazione da litio si manifesta in genere quando la litiemia supera il valore di 1,5-2,0 mEq/L, con forti tremori, nausea, vomito, diarrea, disturbi neurologici focali, iperriflessia, atassia, disartria, confusione mentale, convulsioni e coma. In questo caso si deve immediatamente sospendere la terapia e procedere eventualmente con somministrazione di fisiologica per aumentare la diuresi o anche ricorrere alla dialisi.

Una litiemia di 0.6 non è uguale ad una litiemia di 1, perché, più si aumenta il dosaggio nel sangue, più aumenta la capacità di stabilizzazione e più aumentano anche gli effetti collaterali. Più bassa è la litiemia, minore è l’effetto di stabilizzazione, ma anche gli effetti collaterali. Allora in questo intervallo bisogna trovare la dose giusta per il pz. Quindi se il pz ha una ricaduta e la litiemia, ad esempio, è 0.61, quindi il limite inferiore dell’intervallo terapeutico, prima di dare un secondo stabilizzatore dell’umore, è bene alzare la litiemia fino a valori, ad esempio, di 0.8 (questo discorso vale per TUTTI i farmaci). Bisogna però avvertire il pz che aumenteranno gli effetti collaterali e bisogna essere sicuri che il pz li gestisca, perché minano la vita sociale del pz e questo fa sì che poi il pz non faccia la terapia. Le donne hanno ovviamente dosaggi più bassi. In genere i dosaggi vanno dai 900 ai 1200 mg/die. Poi si può avere un pz che a 0.8 di litiemia non ha episodi e un pz che a 0.8 ha episodi, quindi non è che se si alza la dose automaticamente si ha la certezza che il pz starà meglio. Anche se è vero che, se la dose è maggiore, maggiore è la probabilità. Bisogna, dunque, fare sempre la litiemia.

Quindi prima di iniziare il trattamento, è bene controllare la funzionalità tiroidea, quella renale ed il bilancio idrosalino. Si consiglia inoltre di effettuare un ECG ed un EEG per rilevare eventuali alterazioni elettriche pre-esistenti. La litiemia va controllata almeno ogni 2 mesi, gli altri parametri ematochimici ogni 6 mesi, mentre gli esami strumentali vanno controllati almeno 1 volta l’anno.

*Effetti Collaterali:*

Compaiono già nell’intervallo terapeutico, sono relativamente frequenti, e possono essere distinti in **effetti ad esordio precoce** e **ad esordio tardivo**:

1. DISTURBI DEL TRATTO GASTRO-ENTERICO: nelle prime settimane si hanno dei sintomi come **nausea**, **diarrea** e/o **inappetenza**, mentre meno comune è il vomito.
2. DISTURBI A LIVELLO RENALE: **polidipsia** e **poliuria**: i pz arrivano a bere ogni 2-3 minuti. È un diabete insipido. È legato al fatto che il Li blocca l’cAMP e quindi si hanno due effetti: non può funzionare la vasopressina (poliuria), che ha nell’cAMP il secondo messaggero, e non può funzionare il TSH.

Sempre a livello renale, inoltre, a concentrazioni superiori agli 1,5 mEq/L si può avere una **nefrite interstiziale**

1. NEUROTOSSICITÀ: da litio è dose-dipendente, si manifesta con **tremori fini, astenia muscolare, fascicolazione** fino alla **disartria**, all’**atassia**, ai **disturbi extrapiramidali** e alla **riduzione della soglia** **convulsiva**. Possono essere risolti aggiungendo un farmaco appropriato o riducendo la dose di litio.
2. INCREMENTO PONDERALE: soprattutto nelle ragazze legato probabilmente alla ritenzione idrica.
3. IPOTIROIDISMO: soprattutto nei trattamenti che vanno oltre ai 12 mesi, si può avere **ipotiroidismo** manifesto nel 5% dei pazienti, con riduzione dei livelli di T3 e T4, mentre il TSH è aumentato, condizione comunque trattabile con somministrazione di tiroxina e in genere reversibile con la sospensione del litio. L’ipotiroidismo è legato al fatto che il TSH non può funzionare e in più il Li compete con lo Iodio. Bisogna controllare la funzionalità tiroidea due volte l’anno. È chiaro che se la tiroide non funziona ma il trattamento col Li ha fatto sparire gli episodi, non si deve togliere il Li, ma si aggiunge l’Eutirox. Se la terapia funziona non la si deve sospendere per l’ipotiroidismo. Nelle donne in gravidanza bisogna controllare la funzionalità tiroidea tutti i mesi per evitare problemi sul feto.
4. INTERAZIONI: Bisogna fare inoltre attenzione ai pz ipertesi trattati con diuretici non osmotici, ACE inibitori, tertracicline e sartani, sono tutti farmaci che AUMENTANO la litiemia (tanto più sodio viene eliminato tanto più litio viene riassorbito dal tubulo), mentre i teofillinici, i diuretici osmotici e gli alcalinizzanti urinari ne fanno DIMINUIRE la concentrazione.

Non va tolto il Li ma va ridotta semplicemente la dose. I pz con sintomatologia dolorosa come cefalea e artrosi, che prendono i FANS, ecco, questi aumentano la litiemia; se sono assunzioni croniche è un problema, ovviamente non le sporadiche.

1. SOVRADOSAGGIO: Qualora comparissero nistagno, atassia o incoordinazione motoria sono indici di un possibile sovraddosaggio, a seguito del quale è bene rivalutare la litiemia e ridurre la posologia. Nei quadri di intossicazione più gravi compaiono disturbi della coscienza, convulsioni, delirium e coma, con possibili sequele neurologiche di tipo cerebellare, neuropatico o miopatico. In tutte queste condizioni è fondamentale sospendere subito la terapia, eventualmente effettuando un’emodialisi per eliminare il farmaco in eccesso.
2. A LIVELLO CARDIO-VASCOLARE: All’ECG possono comparire **inversione o appiattimento dell’onda T**, con possibile bradicardia.
3. TERATOGENO: non bisogna dimenticare che il litio ha un notevole rischio teratogeno, tanto che se assunto in gravidanza, specie nel primo trimestre, può causare la sindrome di Ebstein.

*Controindicazioni:*

Questi effetti collaterali e la possibilità suicidaria NON devono assolutamente far desistere lo psichiatra dal prescrivere il litio, perché rimane il farmaco più efficace.

Il litio risulta quindi controindicato nei pazienti con insufficienza renale, con infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco, aritmie, miastenia gravis ed epilessia.

* **CARBAMAZEPINA:**

La carbamazepina (CBZ) è un antiepilettico con struttura triciclica simile a quella dell’imipramina, somministrata per via orale, essendo assorbita in modo lento ed irregolare, per cui in genere si sfruttano delle compresse a lento rilascio, con cui si hanno livelli ematici più stabili. L’emivita iniziale del farmaco, compresa tra le 18 e le 55 ore, si riduce col trattamento cronico a 5-26 ore per il fenomeno dell’autoinduzione; infatti la CBZ è metabolizzata nel fegato in un 10,11-epossido, ancora attivo farmacologicamente ed associata a diversi effetti neurotossici, poi viene inattivata per idrossilazione e coniugazione, rappresentando pertanto un forte induttore dei citocromi P-450 ed avendo anche un forte legame con le proteine plasmatiche.

La carbamazepina agisce stabilizzando i canali del sodio voltaggio-dipendenti, mentre aumenta la conduttanza al K+, e recentemente è emerso che riduce anche il flusso di calcio attraverso i recettori NMDA, anche se è poco chiaro come questi fenomeni, responsabili dell’azione anti-epilettici, possano stabilizzare l’umore. Altri studi hanno poi evidenziato come la CBZ interferisca con diversi sistemi neurotrasmettitori ali ed abbia effetti soppressivi sulla stimolazione limbica, mentre riduce l’attività della guanilato e dell’adenilato-ciclasi.

*Uso clinico:*

* La carbamazepina è stata usata negli ultimi decenni per il trattamento del disturbo bipolare, sia nella **fase maniacale** che nella **profilassi**, sia in associazione che in sostituzione del litio in pazienti **non responders al litio da solo**.
* La CBZ in monoterapia è anche usata per il trattamento dei **comportamenti impulsivi-aggressivi**.
* In associazione con antidepressivi può essere usata nel **disturbo post-traumatico da stress** e **nell’astinenza da alcol o benzodiazepine**, soprattutto pazienti a rischio di crisi comiziali.

*Modalità di Trattamento:*

Prima di iniziare il trattamento è bene fare un emocromo con formula, ECG, profilo renale ed epatico, dosaggio degli elettroliti ed eventualmente anche un test di gravidanza.

La dose iniziale è di 200-600 mg/die suddivisi in 3-4 somministrazioni, poi viene aumentata in base alla risposta e agli effetti collaterali, in genere per non più di 200 mg/die. Negli episodi maniacali, la CBZ ha una latenza inferiore rispetto al litio, e può essere usata in fase acuta a dosi di 600-1000 mg/die, mentre per il mantenimento le dosi variano tra 400 e 1600 mg/die. Il livello plasmatico considerato terapeutico oscilla tra 4 e 12 μg/mL, l’emocromo con formula va ripetuto 1 volta a settimana per le prime 3 settimane, poi 1 volta al mese per i primi 3 mesi e poi una volta ogni 6 mesi, mentre i test di funzionalità epatica vanno ripetuti almeno una volta ogni 6 mesi.

*Effetti Collaterali e Tossicità:*

I più comuni effetti collaterali della carbamazepina sono:

1. DISTURBI GASTRO-INTESTINALI: come la nausea ed il vomito, in genere transitori e reversibili.
2. A LIVELLO EMATICO: Altri effetti collaterali possibili sono la LEUCOPENIA (soprattutto nei bambini) e la TROMBOCITOPENIA transitoria,
3. A LIVELLO EPATICO:Relativamente comune è l’aumento dei livelli degli enzimi epatici, anche in questo caso transitorio.
4. LE REAZIONI CUTANEE da CBZ sono tra le più comuni cause di interruzione del trattamento farmacologico, e possono andare da rash cutaneo e prurito, sintomi piuttosto comuni e spesso risolvibili, a forma gravi e rare, come la sindrome di Steven-Johnson e la sindrome di Lyell.
5. A LIVELLO RENALE: La carbamazepina aumenta gli effetti anti-diuretici dell’ADH e dare iponatriemia, soprattutto negli anziani
6. A LIVELLO CARDIACO: riduce la conduzione cardiaca con un effetto chinidino-simile (controindicata in pazienti con alterazioni della conduzione cardiaca).
7. TERATOGENO: Ovviamente, la carbamazepina non va assolutamente assunta in gravidanza per l’aumentato rischio di dare malformazioni congenite.
8. SOVRADOSAGGIO: La tossicità da carbamazepina si manifesta inizialmente con vertigini, atassia e diploipia, ma poi si possono avere segni cerebellari, nistagmo, convulsioni, problemi respiratori, alterazioni del ritmo ed ipotensione marcata, tanto che il sovraddosaggio può essere fatale.
9. INTERAZIONI: Le principali interazioni farmacologiche sono con la lamotrigina, SSRI, SNRI ed isoniazide, che aumentano i livelli del farmaco, mentre il valproato li riduce. Non bisogna poi dimenticare che la carbamazepina è un potente induttore dei CYP, per cui i contraccettivi orali, il warfarin, il valproato, i corticosteroidi e i teofillinici risultano metabolizzati più velocemente.

*Controindicazioni*:

Controindicazione assoluta per l’uso della CBZ sono quindi: il blocco atrio-ventricolare, la porfiria, l’uso di IMAO, pregresse o attuali patologie ematiche.

Controindicazioni relative sono: l’età avanzata, il glaucoma, la ritenzione urinaria, le alterazioni del bilancio del sodio e disturbi cardiaci, epatici o renali.

* **ACIDO VALPROICO (DEPAKIN/VALPROATO DI SODIO)**:

*Farmacocinetica:*

L’**acido valproico** (acido dipropilacetico) è un acido carbossilico a catena ramificata, ampiamente utilizzato per il trattamento di diverse forme di epilessia. L’acido valproico viene assorbito velocemente in tutte le sue formulazioni, fatta eccezione per il **divalproex sodico**, che una formulazione a rilascio prolungato, e circola nel plasma legato all’albumina per un buon 70-95%, motivo per cui pazienti con bassa albuminemia possono avere una frazione libera di valproato superiore, che favoriscono gli effetti collaterali. Il valproato è metabolizzato a livello epatico, dove dà origine a metaboliti parzialmente attivi o addirittura tossici, e solo il 30% del farmaco è eliminato immodificato con feci ed urine.

*Meccanismo d’Azione*

Il meccanismo d’azione dell’acido valproico è multiplo e non del tutto definito:

* è probabile che riesca a regolare i sistemi GABAergico e serotoninergico, aumentando il rilascio di GABA dai terminali sinaptici e la trasmissione post-sinaptica GABAergica, soprattutto a livello limbico ed ippocampale.
* L’acido valproico agisce anche sui canali ionici voltaggio dipendenti per K+, Na+ e Ca2+ (in particolare attraverso i canali T del calcio).
* Vari studi hanno evidenziato come il valproato interagisca anche con la via IP3-DAG e su quella della PKC sia in modo diretto che mediante un controllo dell’espressione genica.

*Uso clinico:*

Diversi studi clinici hanno evidenziato l’efficacia del valproato per:

* il trattamento della **mania**, in cui il farmaco dà risultati più rapidi rispetto al litio,
* mentre le evidenze dell’efficacia del valproato per gli **episodi depressivi** sono più limitate.
* Come per la carbamazepina, l’acido valproico viene consigliato in associazione o in sostituzione al litio in pazienti che **non hanno risposto adeguatamente al solo litio**.
* L’acido valproico è utile anche per trattare **l’astinenza da alcol e benzodiazepine**, nonché nel trattamento del **disturbo di panico**.
* **Farmaco antiepilettico**

*Modalità di Trattamento*

Le modalità di trattamento prevedono le stesse misure iniziali adottate per la carbamazepina, e si deve ripetere gli esami ogni mese per i primi 3 mesi, poi una volta ogni 4-6 mesi. La dose iniziale è di **200-300 mg/die**, da aumentare a 200-700 mg/die ogni 2-7 giorni, finchè i livelli sierici non siano tra i **45** ed i **120 μg/mL**.

*Effetti Collaterali:*

I più comuni effetti collaterali del valproato interessano:

1. IL TRATTO GASTRO-INTESTINALE, con nausea e vomito, e sono in genere alleviati da una riduzione del dosaggio o dall’uso di antiacidi.
2. A LIVELLO EPATICO: Spesso si ha anche un aumento delle transaminasi (per fortuna è in genere lieve e transitorio), aumento di ammonio, e bisogna inoltre ricordare l’**epatite** con **insufficienza epatica grave** (potenzialmente letali)
3. A LIVELLO SN: eventualmente associato a tremori e sedazione.
4. A LIVELLO EMATICO: Sono possibili anche una trombocitopenia transitoria con riduzione isolata del fibrinogeno, che causa un aumento del tempo di sanguinamento (in verità poco rilevante in ambito clinico).
5. Tipico è anche L’AUMENTO PONDERALE e la CADUTA DEI CAPELLI.
6. A LIVELLO del PANCREAS: la **pancreatite emorragica**, potenzialmente letale.
7. OVAIO POLICISTICO: Nelle fanciulle rari casi di ovaio policistico
8. TERATOGENO: L’acido valproico, come anche gli altri stabilizzanti di prima generazione, non va usato in gravidanza, a causa del suo effetto teratogeno.
9. SOVRADOSAGGIO: La **tossicità da valproato** si manifesta con sonnolenza, obnubilamento della coscienza, blocco cardiaco, seguiti poi dal coma, ma l’intossicazione da acido valproico è raramente letale, sebbene richieda un incremento della diuresi o anche un’emodialisi. In genere ha preso il sopravvento sul Li perché ha un indice terapeutico molto maggiore. Cioè è molto più difficile suicidarsi col sovradosaggio, cosa che invece col Li è possibile. In genere dosi di Li superiori alla dose terapeutica di 4 volte possono dare morte. Poi ci sono tutti gli effetti collaterali del Li e tutte queste cose messe insieme fanno sì che gli psichiatri, per la loro tranquillità, preferiscono prescrivere il depakin piuttosto che il litio
10. INTERAZIONI: Per quanto riguarda le alterazioni farmacologiche, l’aspirina (che spiazza il farmaco dall’albumina), gli SSRI, gli SNRI e la cimetidina fanno aumentare i livelli di valproato, mentre la lamotrigina e la carbamazepina ne riducono i livelli.

*Contrindicazioni:*

Controindicazioni assolute all’uso del valproato sono quindi la gravidanza e l’allattamento, la porfiria e le epatopatie.

Controindicazioni relative sono l’età avanzata, i deficit del ciclo dell’urea (aumenta il rischio di iperammoniemia) e l’insufficienza renale.

1. **STABILIZZANTI DELL’UMORE DI SECONDA GENERAZIONE** :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Farmaco** | **Meccanismo d’Azione** | **Effetti Collaterali** |
| **Lamotrigina** | Blocco dei canali del Na+ e del Ca2+, riduzione dell’azione eccitante del glutammato | Atassia, diploipia, vertigini, rash cutanei e sindrome di Steven-Johnson (soprattutto nei bambini) |
| **Gabapentin** | Composto GABA-mimetico, interagisce col trasportatore del GABA, non coi recettori | Sedazione, atassia, cefalea, nausea e vomito |
| **Topiramato** | Potenzia l’azione GABAergica, riduce l’azione del glutammato, interagisce coi canali del Na+ e del Ca2+, inibisce gli isoenzimi II e IV dell’anidrasi carbonica | Cefalea, confusione, vertigini, difficoltà a concentrarsi, calo ponderale, nefrolitiasi e parestesie |
| **Oxcarbazepina** | Stessi meccanismi d’azione della carbamazepina | Nausea, sedazione, cefalea ed iponatriemia |

* **LAMOTRIGINA**:

*Uso clinico:*

Sarebbe da non usare in monoterapia con pz con disturbo bipolare I perché sull’episodio maniacale non ha grande efficacia.

*Effetti Collaterali:*

Farmaco ben tollerato con un unico grave effetto collaterale, visto per la prima volta nei bambini epilettici in cui era stato aumentato rapidamente il dosaggio e hanno sviluppato una reazione idiosincrasica, la SINDROME DI STEVEN-JOHNSON, praticamente ustioni diffuse alla pelle.

*Modalità trattamento:*

Bisogna iniziare con 25 mg incrementati lentamente con incremento ogni settimana e questo riduce enormemente il rischio. L’importante è non trascurare una reazione allergica, anche perché la Steven-Johnson non compare all’improvviso. Sono reazioni cutanee localizzate di arrossamento che poi si risolvono da sole, se progrediscono bisogna sospendere.

UTILIZZO DEI FARMACI:

**Sulla fase maniacale** tutti, tranne la lamotrigina, hanno maggiore effetto rispetto alla fase depressiva.

Altri farmaci usati nelle fasi maniacali sono anche:

* gli **antipsicotici tipici**, usati in pazienti non collaboranti o se il litio e gli antiepilettici sono risultati insufficienti, ed in genere si usano l’aloperidolo o la clorpromazina, anche se negli ultimi anni si è sempre più soliti usare degli antipsicotici atipici, in particolare olanzapina, risperidone o quetiapina, mentre la clozapina, viene tenuta come ultima scelta per i pazienti non rispondenti agli altri antipsicotici.
* Anche alcuni **calcio-antagonisti** (verapamil e nimodipina) si sono dimostrati utili per il trattamento delle manifestazioni maniacali,
* mentre le benzodiazepine possono essere prescritte nelle fasi iniziali del trattamento in associazione agli altri farmaci antimaniacali per controllare l’insonnia, l’agitazione o l’eventuale sintomatologia ansiosa.

**Sulle fasi depressive,** di questi 5, quelli che hanno effetto maggiore sono il **litio** e la **lamotrigina**. Più sono le fasi depressive più si dovrebbe usare il litio. E se siamo in presenza di disturbo bipolare II si usa la lamotrigina.

E' assolutamente sconsigliato trattare un paziente bipolare nella fase di depressione in monoterapia con antidepressivi. Non lo si fa per due ragioni fondamentali:

* rischieremmo di rendere ancora più instabile l'umore.
* non vogliamo rischiare di passare a uno stato di mania (switch) :bisogna sempre prestare attenzione al possibile fenomeno dello **switch-out**, cioè al possibile sviluppo di una fase maniacale o ipomaniacale dovuta all’azione dell’antidepressivo: i farmaci con più elevato rischio di tale fenomeno sono i TCA, seguiti dalla venlafaxina ed il bupropione, mentre è più basso per gli SSRI, la mirtazapina e gli IMAO

Per cui in genere il farmaco di prima scelta per queste fasi di depressione bipolare sono gli SSRI in associazione col **litio**, il quale è usato anche durante le fasi maniacali/ipomaniacali e soprattutto nei periodi intercritici a scopo preventivo.

ASSOCIAZIONE DI FARMACI:

Per quanto riguarda il trattamento, il disturbo bipolare è il più problematico. Il Li, che è il farmaco più efficace non dà una risposta così elevata: su due pz che fanno il Li uno risponde e l’altro no. La terapia serve per ridurre il numero, la gravità e la durata delle crisi, ma non è una terapia che serve quando sta bene, serve per prevenire. E' importante sottolineare questo al paziente perché, se sospende il litio e si trova nell'intervallo tra un episodio e l'altro, allora potrebbe pensare che la terapia possa essere sospesa e continuare a stare bene. Nelle fasi intervallate qualunque terapia non è responsabile del benessere. Il problema è che io non so quando ricapiterà l'altro episodio.

Se non risponde al Li il suggerimento è associare un altro stabilizzatore. Alcuni teorizzano che, visto questa scarsa risposta, convenga cominciare immediatamente con 2 stabilizzatori dell’umore, ma sarebbe meglio, prima di aggiungere un secondo farmaco, dimostrare che il pz non risponda al primo; inoltre bisogna ricordare che nessuno prende volentieri una terapia, ancora meno due: tanto più sono i farmaci tanto meno sarà l’aderenza al trattamento.

DURATA DELLA TERAPIA:

La durata deve essere a vita. Non si dovrebbe sospendere se il pz sta bene, perché non è che il disturbo si è esaurito ma il disturbo è CONTROLLATO MOLTO BENE DALLA TERAPIA. Se viene sospesa è un problema. Quando un pz sotto terapia ha un episodio bisogna vedere quanto farmaco ha nel sangue per vedere se lo prende correttamente e poi, nel caso, pensare ad una associazione con un altro stabilizzatore, ma ASSOLUTAMENTE NON TOGLIERLO.

TERAPIA E GRAVIDANZA:

* EFFETTI SULLA GRAVIDANZA: se si deve trattare una pz bipolare giovane e fertile, bisogna sapere che gli stabilizzatori dell’umore, a differenza degli antidepressivi e a differenza degli antipsicotici, di EFFETTI TERATOGENI ne hanno frequentemente. In particolare ha potere teratogeno il **valproato**. Questo è stato visto, più che su studi di pz psichiatriche, su studi di pz epilettiche. L’incidenza spontanea di malformazioni è 2-4%, con l’acido valproico si supera il 10%. Questo vale anche per il TEGRETOL, per la LAMOTRIGINA e il **litio** che generalmente è quello a minor rischio teratogeno. Questo è un problema perché queste donne giovani se decidono di avere un figlio devono sospendere la terapia.

Esempio clinico: pz sotto carbamazepina stabile da 10 anni, vuole avere un figlio e il rischio maggiore per le bipolari di ricaduta è nel post partum, per cui è stato necessario mettersi d’accordo con i genitori di lei e con il marito per capire chi avrebbe gestito la paziente e chi avrebbe gestito il bambino nel caso di ricaduta. Ma al quinto mese di gravidanza ha un episodio maniacale per cui è stato necessario risomministrare la carbamazepina. 10 anni di completa risposta positiva al farmaco e prima di iniziare ad assumerlo aveva avuto 6 episodi, ma sono stati sufficienti 6-7 mesi di sospensione e la pz ha avuto una ricaduta.

* EFFETTI SULL’ALLATTAMENTO: tutti i farmaci passano nel latte, la questione però non è questa, ma è QUANTO farmaco passa nel latte. Per esempio il **valproato** passa nel latte ma se si guarda la % tra la dose nel plasma e la dose nel latte, la dose nel latte è inferiore al 2%, il che vuol dire che, nel latte, di farmaco ce n’è molto poco e che ce ne sarà ancora meno nel neonato.

Il **litio** invece NON è compatibile con l’allattamento perché nel latte ce n’è il 40% di quello che c’è nel plasma. Per tegretol e lamotrigina la percentuale è un po’ più alta che nel valproato, ma comunque rimane una percentuale bassa. I dati ci sono ed è inutile non fare allattare una mamma perché c’è un po’ di farmaco nel latte.

PISCOEDUCAZIONE:

Fondamentale nella terapia è la psicoeducazione fatta coi pz e coi familiari dei pz.

Si deve ricordare al pz di non perdere sonno per un certo periodo (in modo continuativo per più giorni), perché l’insonnia è un potente attivatore delle alterazioni dell’umore, soprattutto della fase maniacale.

Proibire l’uso di sostanze (quasi la metà dei pz bipolari fa uso di sostanze soprattutto quando sono in fase maniacale o quando stanno regredendo o entrando nella fase depressiva). Le sostanze sono grandissimi attivatori delle alterazioni dell’umore. Alcool incluso.