

Antidepressivi

La depressione è patologica se persiste per più di 15 giorni ed è associata a senso di colpevolezza, tendenze suicidarie, perdita di peso, perdita della libido, anoressia, disturbi del sonno.

È un problema sociale molto diffuso. Colpisce più frequentemente le donne. Può essere secondario a varie condizioni mediche (tumori, ictus, infarto, ...).

Teoria aminergica della depressione → la depressione è dovuta a un deficit di amine biogene (serotonina, noradrenalina e dopamina) nel cleft sinaptico.

Il problema, nella depressione, non è solo a carico del SNC, ma anche del sistema immunitario e di quello endocrino: lo stress stimola la microglia a secernere IL-1 e prostaglandine, che diminuiscono il rilascio di NA e 5-HT e stimolano la produzione di CRF→ACTH→cortisolo.

Meccanismi d'azione dei principali antidepressivi

Antidepressivi	Esempi	Meccanismi d'azione
TCA ad ammina terziaria	Imipramina, Amitriptilina	blocco captazione NA e 5-HT, effetti su altri recettori e canali rapidi del Na ⁺
TCA ad ammina secondaria	Desimipramina, Nortriptilina	blocco captazione NA
SSRI	Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram	blocco captazione 5-HT
IMAO	Moclobemide	inibizione MAO-A
ECT		scariche elettriche che "resettano" l'attività neuronale

Non esiste correlazione tra concentrazione plasmatica ed effetto terapeutico (→ metaboliti attivi, età, polimorfismo citocromi).

Triciclici (TCA)

Ad amina terziaria → **Imipramina, Amitriptilina**

Ad amina secondaria → **Desimipramina, Nortriptilina**

Meccanismi d'azione (in ordine crescente di [] necessarie per evocarli):

Blocco recettori H-1 istaminergici	Sonnolenza, sedazione, aumento di peso
Blocco recettori colinergici muscarinici	Bocca secca, offuscamento visione, tachicardia, stipsi, ritenzione urinaria
Blocco captazione NA	Effetto antidepressivo; tremori, nervosismo, tachicardia

Blocco captazione 5-HT	Effetto antidepressivo; disfunzioni sessuali, nausea/vomito, diarrea, anoressia
Blocco recettori 5-HT ₂ e 5-HT _{1A}	Effetto antidepressivo; alterazioni eiaculatorie, ipotensione
Blocco recettori α_1 adrenergici	Ipotensione posturale, sincope
Blocco recettori α_2 adrenergici	Priapismo, inibizione effetto antipertensivo clonidina
Blocco canali rapidi del Na ⁺	Effetto anti-aritmico (solo a basse dosi e su alcune aritmie), aritmie (blocco A-V)

Siccome i TCA ad amina terziaria bloccano l'uptake di NA e 5-HT e vari recettori (tra cui gli H1) → sedazione.

Siccome i TCA ad amina secondaria bloccano solo l'uptake di NA → eccitazione.

Farmacocinetica → estremamente liposolubili (ottimo assorbimento per os, legame proteico elevato, V_D elevatissimo, t_{1/2} lungo e geneticamente determinato).

Metabolismo epatico → demetilazione (TCA terziarie → secondarie) e idrossilazione (CYP2D6) geneticamente determinata; danno induzione enzimatica (nicotina e idrocarburi).

Indicazioni:

- Depressione
- Ansia/paura → si preferiscono le BDZ
- Bulimia → si preferisce la fluoxetina
- Catalessia/narcolessia
- Nevralgia (dolore cronico) → utili, in quanto potenziano gli oppioidi e sono efficaci fin dalla prima somministrazione.

Interazioni:

- Antagonismo con epilettici
- Potenzimento con alcol e sedativi
- Ipotensione ortostatica con antipertensivi e diuretici
- Ipertensione e aritmie con adrenergici
- IMAO, SSRI → sindrome serotoninergica

Sindrome colinergica da sospensione di TCA:

- Perdita di feci
- Pollachiuria
- Cefalea
- Scialorrea

Bisogna sospendere la terapia gradualmente.

SSRI

Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram

Sono meno efficaci, più sicuri nell'overdose, più facilmente maneggiabili e più cari dei TCA.

Più sicuri nell'overdose (inibiscono l'uptake di DA e NA a concentrazioni 100 volte più alte del normale, le quali non si riscontrano nemmeno nell'overdose).

Non stimolano l'appetito.

Non vanno incontro a tolleranza.

Gli effetti collaterali sono legati all'aumento del tono serotoninergico e sono direttamente proporzionali alla concentrazione di farmaco.

C'è una latenza tra l'effetto biochimico e l'azione antidepressiva (15-20 gg): infatti, inizialmente, la serotonina non reuptakeata arriva ai recettori 5-HT_{1A} sul soma → feedback – su serotonina → il pz addirittura si sente peggio. A lungo termine, l'autorecettore viene downregolato → stimolo secrezione serotonina → il pz si sente meglio.

La Fluoxetina e la Paroxetina si auto-inducono. A [] terapeutiche, gli SSRI inibiscono sia l'uptake della serotonina, che i citocromi (es., fluoxetina → CYP2D6).

Effetti collaterali:

- Anoressia, nausea/vomito, diarrea, tremori, cefalea, vertigini → per stimolazione zona chemocetrica + ↑ 5-HT (somministrare ondansetron, cisapride → antagonisti 5-HT₃)
- Agitazione, acatisia, panico, insonnia, disfunzioni sessuali → per ↑ 5-HT + azione centrale su recettori 5-HT₂ (ma si manifesta cmq una certa tolleranza)

I problemi più gravi sono quelli riguardanti la sfera sessuale maschile.

Indicazioni:

- Depressione
- Bulimia nervosa (Fluoxetina)
- Ansietà cronica, profilassi attacchi di panico (Paroxetina, Sertralina)
- Disturbo ossessivo-compulsivo (tranne Citalopram; spt Fluvoxamina)

Sindrome serotoninergica da sospensione di SSRI:

- Sindrome influenzale
- Vertigini
- Agitazione
- Disturbi del sonno e sensoriali
- Cefalea

Bisogna sospendere la terapia gradualmente.

Antidepressivi di seconda generazione (non SSRI)

Bupropione → inibisce uptake dopamina. Utile in depressioni in cui c'è carenza di dopamina. È oggi usato per smettere di fumare.

Nefazodone → antagonista recettore 5-HT₂, ma il suo prodotto attivo è un agonista. È l'unico antidepressivo che migliora la struttura del sonno. Funziona bene nell'ansia. È perciò usato spt in pz con ansia+insonnia+depressione.

Venlafaxina → inibisce uptake 5-HT, NA (e DA). È spt il suo metabolita via CYP2D6 ad essere attivo. A differenza degli altri antidepressivi, l'efficacia è dose-dipendente.

IMAO-A

Moclobemide

Una volta si usavano IMAO non selettivi e irreversibili → oggi non si usano più. Oggi si usa solo un IMAO selettivo e reversibile: la Moclobemide.

Danno luogo a un pronto e protratto aumento della [amine] citoplasmatica (non nelle vescicole sinaptiche), sia centrale che periferico. Aumenta il rilascio spontaneo di neurotrasmettitore.

C'è però un problema che ha limitato fortemente l'uso degli IMAO: le amine sinaptogenetiche indirette (amfetamina, tiramina → cioccolata, vino rosso, formaggio stagionato) spiazzano la NA dalle vescicole al citoplasma, inducendone un maggior rilascio spontaneo → "cheese reaction".

C'è una latenza tra l'effetto biochimico e l'azione antidepressiva.

Effetti collaterali:

- Ipotensione posturale
- Effetti anticolinergici → come TCA
- Aumento di peso
- Stimolazione SNC → irrequietezza, insonnia
- Epatopatie

Gli IMAO non devono mai essere associati a SSRI o TCA.

Indicazioni:

- Depressione atipica
- Depressione melanconica
- Distimia
- Depressione resistente

ECT

Efficacia > (80-90%) degli altri antidepressivi.

Buona efficacia (50-60%) nelle depressioni resistenti ai farmaci.

Azione più rapida rispetto ai farmaci antidepressivi.

Si passa all'elettroshock dopo il fallimento con 2-3 farmaci.

Effetti collaterali:

- Disorientamento e confusione post-trattamento
- Amnesia permanente e parcellare
- Effetti sistemici → nausea, cefalea, mialgie.
- Paura, avversione

Indicazioni:

- Depressione resistente ai farmaci
- Necessità di un effetto antidepressivo immediato → elevato rischio suicidario, situazioni di carriera particolari...
- Primo trimestre di gravidanza → i farmaci sono teratogeni.

Altre sostanze ad azione antidepressiva

S-Adenosil-Metionina (SAM) → meccanismo d'azione sconosciuto. Efficace in depressioni borderline. Utile in associazione con altri anti-depressivi.

Estratto di iperico (iperforina) → inibisce uptake 5-HT, NA, DA, GLU, GABA, bloccando l'antiporto $\text{Na}^+\text{-H}^+$ (→ il Na^+ resta fuori dalle cellule → la pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ funziona meno → c'è meno ATP → tutti gli uptake ATP-dipendenti funzionano meno). Utile nelle depressioni moderate.

L-Triptofano → precursore della serotonina. Talvolta è utile nella depressione refrattaria. Ritirato dal commercio perché alta incidenza di sindrome mialgica eosinofila.

Antipsicotici

Recettori dopaminergici:

- Sottofamiglia D1 (D1, D5) → stimolano adenilato ciclastasi (Gs)
- Sottofamiglia D2 (D2, D3, D4) → inibiscono o non cambiano l'attività dell'adenilato ciclastasi (Gi, Go)

La schizofrenia è un problema sociale molto grande (1% popolazione generale).

Definizione → presenza di almeno due dei seguenti sintomi:

- Positivi → delirio, allucinazioni, disorganizzazione
- Negativi → povertà dell'eloquio, mancanza di volontà, appiattimento affettivo

I sintomi devono essere presenti da almeno un mese e i segni da almeno 6 mesi. Ci dev'essere una marcata compromissione delle relazioni interpersonali e del lavoro.

<u>Schizofrenia positiva</u>	<u>Schizofrenia negativa</u>
Esordio acuto	Esordio insidioso
TAC/RM → no alterazioni organiche SNC	TAC/RM/PET → alterazioni organiche del lobo frontale
Iperattività del sistema dopaminergico a livello mesolimbico	Ipofunzione del sistema dopaminergico a livello mesocorticale
Buona risposta a farmaci antipsicotici	Scarsa risposta a terapia con antipsicotici classici

Eziopatogenesi

- Insulto durante la vita intrauterina
- Genetica
- Ambiente

C'è una disregolazione della sintesi di cortisolo e anomalie dell'ippocampo.

Ipotesi peptidergica → difetto di migrazione di molti neuroni nell'embriogenesi per carenza di peptidi "battistrada" (reelina) → disregolazioni della dopamina.

Ipotesi dopaminergica → iper-reattività del sistema mesolimbico e ipofunzione del sistema mesocorticale. L'attività antipsicotica dei farmaci è correlata al blocco del recettore D2 post-sinaptico. La PET dimostra ↑ recettori D2 (gangli della base) e D4 (corteccia prefrontale)

Ipotesi glutamatergica → ipofunzione del sistema glutamatergico → ↑ funzione dopaminergica.

Ipotesi serotoninergica → iperattività del sistema serotoninergico. La serotonina ha un effetto modulatore sulle vie dopaminergiche. Molti antipsicotici agiscono anche su recettori della serotonina.

Antipsicotici:

- ✓ Tipici → funzionano solo su sintomi positivi
- ✓ Atipici → funzionano su sintomi positivi e negativi

Classificazione degli antipsicotici classici

- Fenotiazine
 - Alifatiche → clorpromazina
 - Piperidiniche → tioridazina
 - Piperaziniche → flufenazina
- Butirrofenoni → aloperidolo
- Tioxanteni → flupentixolo

Antipsicotici atipici

1. Clozapina
2. Risperidone
3. Olanzepina
4. Quetiapina

Meccanismi d'azione

Blocco dei recettori:

Recettori	Effetti terapeutici	Effetti collaterali
D1, D2, D3, D4	Miglioramento dei sintomi positivi	Effetti extrapiramidali, iperprolattinemia
M1	↓ sintomi extrapiramidali	Disturbi dell'accomodazione, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia
H1	Sedazione	Sonnolenza, ↑ peso
5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C	Miglioramento dei sintomi positivi, ↓ sintomi extrapiramidali	↑ peso
α1, α2	Miglioramento dei sintomi depressivi, modulazione attività dopaminergica della corteccia prefrontale	Ipotensione, tachicardia riflessa

Fenotiazine alifatiche → scarsa potenza anti-psicotica, sedazione, ipotensione, ↑ peso, EPS (azione su recettori D2 e altri)

Fenotiazine piperaziniche, butirrofenoni, tioxanteni → alta potenza anti-psicotica, no sedazione, ipotensione e ↑ peso, EPS (azione solo su recettori D2)

Dibenzodiazepine (clozapina) → alta potenza anti-psicotica, nessuno di questi effetti collaterali (tranne ↑ peso) (azione su recettori D2 e 5-HT2A)

Fenotiazine

Indicazioni:

- ✓ Sintomi positivi della schizofrenia, mania, deliri
- ✓ Agitazione/panico
- ✓ Disordini mentali correlati ad alterazioni dei movimenti (corea di Huntington, malattia di Gilles de la Tourette)
- ✓ Vomito

Controindicazioni:

- Coma
- Gravidanza, allattamento
- Alcolismo

- Anziani

Farmacocinetica:

Somministrazione intramuscolo. V_D ampio. First pass effect.

Possono interagire con altri farmaci: potenziamento con sedativi, alcol e altri depressivi del SNC; Li^+ → ↑ effetti extrapiramidali.

Butirrofenoni

Indicazioni:

- ✓ Stesse delle fenotiazine
- ✓ Stati di ipersessualità antisociale
- ✓ Psicosi maniacale

Effetti collaterali:

Come fenotiazine, ma < sedazione, ipotensione ed effetti anti-muscarinici, e > EPS. Ciò perché non interagiscono con altri recettori.

Interazioni → litio (↑ EPS), fluoxetina (↑ [aloperidolo]), carbamazepina (↓ [aloperidolo]).

Preparati intramuscolari depot → ↓ problema della compliance. Lento assorbimento e lunga durata d'azione.

Attacco psicotico acuto → aloperidolo i.m.

Cronicamente → aloperidolo depot

Effetti collaterali degli antipsicotici:

- EPS → blocco recettori D
- Alterazioni endocrine (↑ PRL)
- Effetti autonomici
 - Bocca secca, stipsi, ritenzione urinaria, visione offuscata → blocco recettori colinergici muscarinici
 - Ipotensione → blocco recettori adrenergici α
- Aritmie → ↑ QT
- Sedazione → blocco recettori H1
- ↑ peso → blocco recettori H1 e 5-HT
- Poichiloteremia (solo fenotiazine)
- Reazioni idiosincrasiche (es., sindrome maligna da neurolettici)

Effetti extrapiramidali (EPS)

- Sindrome parkinsoniana → rigidità muscolare, tremore, amimia, immobilità (no corpi di Lewy). Trattamento: anticolinergici.
- Crisi distoniche → spasmi muscolari del collo e delle estremità, crisi oculogire. Trattamento: apomorfina.
- Acatisia → incapacità di stare fermi, problemi a letto. Trattamento: propranololo.

- Discinesia tardiva → movimenti involontari ipercinetici (spt lingua), lordosi + flessione collo. Trattamento: ?.

Antipsicotici atipici

Efficaci sia sui sintomi positivi, che sui sintomi negativi. No EPS, no ↑ PRL.

Affinità per recettore 5-HT_{2A} > D₂.

Fanno ↑ glicemia → non si sa se essa ↓ dopo la sospensione del trattamento.

Clozapina

Dibenzodiazepina.

Antagonista recettori D₄, 5-HT₂, H₁, M₁, α. Il blocco del recettore 5-HT₂ fa ↑ l'attività dopaminergica nel lobo frontale → miglioramento dei sintomi negativi.

Efficace nel 60% dei casi e nel 30% delle psicosi resistenti ad altri anti-psicotici. L'efficacia aumenta con l'aumentare della durata del trattamento.

Metabolismo → CYP1A2, CYP3A4 → danno metaboliti ancora attivi e poi metaboliti tossici per precursori emopoietici.

Effetti collaterali:

- Agranulocitosi → usare basse dosi + emocromo periodico di controllo
- ↓ soglia convulsivante → controindicata in epilettici
- Sedazione
- ↑ peso
- Ipotensione, bocca secca, scialorrea, nausea

Risperidone

Antagonista recettori 5-HT₂ e D₂. Lega anche α e H₁.

Efficacia sui sintomi negativi inferiore alla clozapina, ma maggiore di quella degli antipsicotici classici. < ↑ peso rispetto alla clozapina.

Risposta clinica dopo 20 giorni.

Olanzepina

Profilo recettoriale uguale alla clozapina (però più potente sui 5-HT₂ e D₂, meno sugli M₁).

Effetti clinici simili a clozapina.

Effetti collaterali → sonnolenza, ↑ peso, EPS, ↑ PRL, ma no agranulocitosi.

Quetiapina

Dibenzodiazepina simile alla clozapina. Stesso profilo recettoriale della clozapina, ma < affinità.

Effetti collaterali → cardiovascolari, sedazione; meno EPS e ↑ PRL.

Agonisti parziali D₂ (Terguride)

Si comporta come antagonista dove c'è tanta dopamina (a livello sub-corticale) → ↓ sintomi positivi.

Si comporta come agonista dove c'è poca dopamina (a livello corticale) → miglioramento sintomi negativi.

Litio

Psicosi maniaco-depressiva (disturbo bipolare) → alternarsi di episodi di mania (umore persistentemente elevato, allegria esuberante, esaltazione incontrollata, logorrea, delirio) e depressione.
C'è un eccesso di NA e, in minor misura, di DA.

Litio → assomiglia al Na^+ (sono entrambi del gruppo IA); entra nelle cellule sfruttando la pompa Na^+-K^+ . Ha però anche raggio atomico simile a quello dei cationi bivalenti (Ca^{2+}). In definitiva, penetra bene nelle cellule, ma poi è difficilmente estruso.

Meccanismo d'azione:

- Acutamente: ↑ turnover NA e 5-HT; cronicamente tolleranza a tale effetto, ma l'azione clinica permane
- ↓ [fosfatidilinositolo]intracellulare
- ↓ [cAMP]intracellulare
- ↓ ADH, TSH, insulina
- ↑ PTH, PRL

- ↑ uptake NA
- ↑ affinità MAO per NA
- Blocco recettori β post-sinaptici
- Blocco accoppiamento proteina G_i -PLC
- Attivazione fosfochinasi

Indicazioni:

- Se usato profilatticamente, previene le fluttuazioni dell'umore; perciò riduce sia la fase maniacale che quella depressiva.
- Nell'attacco acuto, riduce solo la fase maniacale; ma è meglio, in questi casi, impiegare antipsicotici (più rapidi e più sicuri).

Farmacocinetica

[Li⁺]emica in mania acuta/ipomania → 1-1,5 mEq/l

Profilassi → 0,6-1,2 mEq/l

Effetti tossici a partire da [Li⁺]emiche di 1,5 mEq/l

Biodisponibilità completa, legame proteico inesistente, emivita di eliminazione → due fasi → rapida (6-8 h → litio nel sangue) e lenta (14 giorni → litio accumulato nei tessuti).

La risposta clinica si manifesta dopo 7-14 giorni.

Controindicazioni:

- Insufficienza renale significativa
- Scompenso cardiaco significativo, bradicardia/tachicardia, IMA
- Grave disidratazione o deplezione di Na^+
- Allattamento, gravidanza

Prima di somministrare Li^+ , bisogna assicurarsi riguardo la funzionalità di tiroide, ossa e rene.

Interazioni farmacologiche:

- Tiadizidi, FANS, antibiotici, antipertensivi → fanno $\uparrow \text{Li}^+$
- Broncodilatatori, anticonvulsivanti, digitale, Ca^{2+} -antagonisti, insulina, ipoliglicemizzanti, neurolettici → fanno $\downarrow \text{Li}^+$

Clinica

Li^+ carbonato → trattamento di prima scelta nella terapia dei disordini bipolari (spt in quelli maniacali). Può essere impiegato anche nei disordini schizoafettivi (sintomi schizofrenici + alterazione affettività). Anche antipsicotici + Li^+ (psicosi resistenti).

Acido valproico → usato nei casi maniacali resistenti. È la prima scelta nella terapia delle patologie maniacali e qualora i cicli maniaco-depressivi siano ultrarapidi (< 1 giorno). È spesso associato a Li^+ . Efficace nei casi resistenti al Li^+ .

Carbamazepina → usato nel trattamento della mania in fase acuta e nella profilassi. È una seconda scelta: cioè è utilizzato qualora il Li^+ dovesse risultare inefficace o tossico. Può essere associato con Li^+ o acido valproico.

Mania grave → associare lorazepam o clonazepam

Depressione → associare IMAO

Effetti collaterali:

- Tremore, atassia, afasia, iperattività, coreoatetosi
- Ipotiroidismo fino al gozzo
- Poliuria, polidipsia
- Edemi
- Appiattimento o inversione dell'onda T, allargamento QRS, depressione nodo S-A
- Gravidanza → anomalia di Ebstein

Neonato → letargia, ipotonia, gozzo neonatale, suzione debole, riflessi di Moro presenti per lungo tempo.

Trattamento del sovradosaggio da Li^+ → emodialisi.

Ansiolitici

Ansia → stato di attesa e agitazione per un oggetto non definito, che si accompagna ad iperattività che determina effetti psicologici, somatici e autonomici.

Effetti psicologici → irrequietezza, irritabilità, insonnia.

Effetti somatici e autonomici → tachicardia, sudorazione, aumento della pressione arteriosa, disturbi GI, tachipnea, secchezza delle fauci.

Ansia:

- Fisiologica → breve durata, rapida insorgenza, cessazione dopo scomparsa evento scatenante.
- Patologica → eccessiva, riduce la qualità della vita, agente eziologico non identificabile.

Sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti:

- Noradrenalina → nell'ansia c'è ↑ NA (responsabile dei sintomi autonomici). Tuttavia i farmaci anti-adrenergici sono poco utilizzati nell'ansia (talvolta si usano i β bloccanti; le BDZ frenano l'attività del locus coeruleus).
- Serotonina → fisiologicamente, a livello centrale, c'è un antagonismo tra sistema GABAergico e sistema serotoninergico. La ↓ attività del sistema serotoninergico determina ansiolisi → es., agonisti autorecettore 5-HT_{1A} → azaspirodecandioni (buspirone, gepirone, ipsapirone).
- GABA → più importante. Recettori del GABA:
 - GABA_A → cervelletto, corteccia cerebrale, ippocampo, gangli della base. Ionotropico (collegato a canale Cl⁻). Agonisti: GABA. Modulatori allosterici: BDZ (+), β carboline (-). Attivatori del canale ionico: barbiturici.
 - GABA_B → tutto il SNC. Metabotropico. Canali K⁺ e Ca²⁺. Agonisti: GABA, baclofen.

Classificazione dei farmaci ansiolitici e ipnotici:

- Benzodiazepine (BDZ) → le più usate ed efficaci
- Agonisti dell'autorecettore 5-HT_{1A} (azaspirodecandioni)
- Barbiturici → obsoleti come ansiolitici/ipnotici (usati come anti-epilettici)
- β bloccanti → usati per diminuire i sintomi fisici dell'ansia

N.B. = Mentre le BDZ hanno un effetto modulatorio sul GABA (→ l'intossicazione non è grave (a meno che non siano associate ad altri depressivi del SNC, come l'alcol)); i barbiturici attivano il canale del Cl⁻ anche in assenza di GABA (→ effetti tossici molto più gravi e frequenti → morte).

Benzodiazepine

Diazepam, Lorazepam, Alprazolam.

Effetti:

- Ansiolitici
- Ipnoinducenti
- Miorilassanti
- Anti-convulsivanti

Indicazioni:

- ✓ Ansiolitici → non adatte per trattamento a lungo termine (perché danno tolleranza dopo 20 giorni)
- ✓ Ipnoinducenti → BDZ a breve emivita
- ✓ Ansiolisi + amnesia retrograda → solo per e.v.
- ✓ Anti-epilettici → solo clonazepam (l'unica BDZ agonista parziale → tolleranza più difficile) (cura convulsioni)
- ✓ Anti-convulsivanti → diazepam (profilassi convulsioni)

BDZ → efficaci come anti-convulsivanti, ma non sono impiegate come anti-epilettici perché danno facilmente tolleranza e, quindi, l'effetto non sarebbe sempre garantito. Eccezione: clonazepam (agonista parziale).

Effetti collaterali:

- SNC → sedazione, sonno, atassia, visione offuscata, vertigini
- Ipersensibilità (rara)
- Tolleranza e dipendenza → "essere circondati da un campo di cotone" (dopo 2 settimane)
- Depressione cardiorespiratoria in pz defedati, dolore locale → diazepam e.v. (il dolore è causato dal glicole, utilizzato per rendere solubile il diazepam, che altrimenti è troppo lipofilo per iniettarlo in vena → il glicole danneggia l'endotelio e dà sonno transitorio prima dell'azione del diazepam)

Sintomi d'astinenza → il contrario degli effetti dati dalle BDZ (irritabilità, tachicardia, panico, insonnia, ecc.)

Emivita delle BDZ:

- Breve → ipnotici
- Lunga → ansiolitici

Farmacocinetica

Scarsa relazione tra effetti clinici e concentrazione plasmatica.

Buon assorbimento per os.

Scarsa induzione enzimatica.

↑ volume di distribuzione.

Le BDZ in commercio sono quasi tutte l'una un metabolita dell'altra (il capostipite è il diazepam).

BDZ agoniste parziali (Bretazenil) → danno < tolleranza. Sono il futuro.

BDZ antagoniste (Flumazenil) → usate nella disintossicazione da BDZ (che però non è mortale). Di fatto, questo farmaco non è usato, perché ha un'emivita troppo breve (20 min): il pz si sveglia dal coma e dopo 20 min ci ripiomba.

Azaspirodecandioni

Buspirone, Gepirone, Ipsapirone.

Sono agonisti dell'autorecettore 5-HT_{1A}.

Azione ansiolitica, ipnoinducente, miorilassante.

L'azione si manifesta dopo due settimane (BDZ subito), quando cioè compare un metabolita comune, l'1-PPP.

Buspirone → agonista parziale. Non sembra dare tolleranza/dipendenza.

Controindicazioni → gravidanza e allattamento, insufficienza renale ed epatica, epilessia.

Effetti collaterali → nausea/vomito, cefalea, nervosismo, ↓ capacità guida, potenziamento con alcol.

Baclofen → agonista recettore GABA_B. Effetto miorilassante → è usato per diminuire la resistenza ai movimenti passivi nei tetraplegici. Assorbimento variabile per os → è meglio darlo per via intratecale (ma serve un'unità spinale).

Ipnnotici

Coscienza → assicurata dalla formazione reticolare.

Veglia:

DBI → locus coeruleus (NA) e nucleo di Meynert (ACh)

Sonno non REM:

↓ luce → ↑ melatonina → nucleo soprachiasmatico: ↑ GABA → nuclei dorsali del rafe: ↑ serotonina → sonno non REM

(di solito, GABA e serotonina sono antagonisti; questa è un'eccezione)

Sonno REM:

Sistema colinergico muscarinico → sonno REM

Stadi del sonno:

- I → fase dell'addormentamento

- II → sonno leggero
- III e IV → sonno profondo (riposante; riparazione ferite, sogni con scarsi particolari ("in bianco e nero"))
- Sonno REM → sogni con molti particolari ("a colori"). È considerato il sonno più riposante.

Ogni notte (8 h) → 4-5 episodi REM.

La durata del sonno necessaria per riposarsi è geneticamente determinata. Con l'età si dorme sempre meno.

Indicazioni all'uso di ipnotici

Solo se il disturbo persiste da > 3 settimane, nelle seguenti condizioni:

- Difficoltà ad addormentarsi
- Risvegli notturni
- Risveglio precoce
- Sogni inquietanti
- Assopimento quotidiano

Bisogna usare la più bassa dose efficace, per il più breve tempo possibile → per evitare di sviluppare tolleranza/dipendenza.

BDZ → farmaci di prima scelta.

Quando possibile, preferire metodi non farmacologici → yoga, sesso, bagno caldo, esercizio fisico durante il giorno, no pennichella.

Benzodiazepine

Si usano le BDZ a breve emivita.

Effetti:

- ↓ stadi I, III, IV e REM (solo col sonno REM c'è "effetto rebound" → recupero nelle notti successive degli episodi REM saltati)
- Stabilizzazione nello stadio II → sonno leggero → < frequenza di risvegli notturni, ma la qualità del sonno è peggiorata (↓ effetto riposante).

Zolpidem e **Zopiclone** → ipnotici non benzodiazepinici, impiegati nel trattamento a breve termine dell'insonnia. Simili a BDZ per meccanismo d'azione, recettore ed effetti collaterali. Controindicati nei pz psichiatrici o con storia di tossicodipendenza.

Zaleplon → ipnotico non benzodiazepinico. È il più promettente. È un "addormentante". Siccome la sua azione dura un'ora, non va a interferire con la fase REM → influenza solo lo stadio I.

Effetti collaterali → cefalea, sonnolenza, vertigini.

Controindicato in pz con grave insufficienza epatica, in gravidanza e allattamento.

Antiepilettici

Epilessie → episodi improvvisi e transitori di origine muscolare (convulsione), sensoriale, autonoma e psichica. Gli episodi sono correlati a un'eccessiva e anomala scarica del SNC (→ visualizzabile all'EEG). La sintomatologia si verifica quando il glutammato ↑ e non è più antagonizzato dal GABA → squilibrio.

Cause:

- Primarie → idiopatiche
- Secondarie → spt traumi cranici, lesioni vascolari, tumori, infezioni.

Convulsioni:

- Parziali o focali → interessano una porzione di corteccia.
- Generalizzate → origine in una zona della corteccia → propagazione al talamo → da qui a tutta la corteccia. Oppure origine direttamente dal talamo → da qui a tutta la corteccia.

Classificazione delle sindromi epilettiche

- Parziali semplici → no perdita di coscienza, disturbi focali.
- Parziali complesse → perdita di coscienza
- Secondarie generalizzate → da semplice o complessa a generale
- Cloniche, toniche, tonico-cloniche (grande male) → perdita di coscienza, caduta a terra (fase tonica: estensione tronco e arti inferiori, flessione arti superiori; fase clonica → contrazioni ritmiche)
- Miocloniche/atoniche → contrazioni shock-like, perdita tono muscolare (drop attack)
- Assenze (piccolo male) → alterazioni dello stato di coscienza con crisi di linguaggio con o senza crisi visive.

Fisiopatologia → ↑ aminoacidi eccitatori, alterazioni delle sinapsi inibitorie, anormali proprietà elettriche delle cellule colpite, morte neuronale, alterazione della morfologia dendritica.

La terapia farmacologica è efficace nel 70-80% dei casi.

Meccanismo d'azione dei farmaci anti-epilettici:

4 categorie:

- Stimolazione GABA
- Inibizione glutammato
- Blocco canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti (T)
- Blocco canali del Na^{+} voltaggio-dipendenti

Fenitoina

Isola il tessuto epilettogeno dai neuroni vicini → blocca la diffusione dello stimolo epilettogeno, pur non sopprimendo il focus epilettogeno.

Farmacocinetica → somministrazione per os, ma assorbimento lento e imprevedibile (ma col tempo migliora). Ottima diffusione nel SNC. Metabolismo per opera del CYP2D6 → poco inducibile (attenzione all'overdose).

Meccanismo d'azione → blocco canali Na^+ (azione terapeutica → basse dosi). A dosi tossiche → ritardo attivazione canali K^+ , poi ↓ ingresso Ca^{2+} , poi ↑ ingresso Ca^{2+} .

Effetti collaterali → nistagmo, atassia, letargia, discrasie ematiche, linfomi, epatotossicità.

Indicazioni → tutti i tipi di epilessie (spt tonico-cloniche), tranne piccolo male (assenze); status epilepticus.

Fenobarbital

Barbiturico a lunga azione. ↑ GABA.

Farmacocinetica → somministrazione orale o i.m. o e.v. Assorbimento completo.

All'inizio → sedazione; dopo 1-2 settimane → tolleranza (ma l'azione antiepilettica permane sempre).

Effetti collaterali → discrasie ematiche, ipotensione, sedazione, discinesia, atassia.

Indicazioni → spt epilessia tonico-clonica e parziale. Anche status epilepticus.

Primidone

Derivato barbiturico.

Rapidamente assorbito per os.

Effetti collaterali → nausea/vomito, vertigini, sonnolenza.

Indicazioni → epilessia tonico-clonica, forme parziali; tremore. Farmaco di seconda scelta.

Trimetadione

Inibitore canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti (T).

Somministrazione per os. È un profarmaco.

Effetti collaterali → discrasie ematiche, sedazione, nausea/vomito, nistagmo.

Indicazioni → piccolo male (assenze). Farmaco di seconda scelta. È anche utilizzato nella dissoluzione di calcoli pancreatici.

Carbamazepina

Correlata a imipramina.

È un profarmaco. È metabolizzata a livello epatico in un 10,11-eossido → attivo, ma epatotossico.

Meccanismo d'azione → blocco canali Na^+ voltaggio-dipendenti, ↑ GABA.

Effetti collaterali → nausea, vertigini, sedazione, instabilità, discrasie ematiche, insufficienza epatica, teratogenesi, diplopia, intossicazione d'acqua.

Indicazioni → tutte le forme epilettiche (tranne le assenze), disturbi bipolari, schizofrenia, diabete insipido, ecc.

Oxcarbazepina

Derivato della carbamazepina.

È un profarmaco → attivo come un composto meno tossico dell'epossido, ma meno efficace della carbamazepina.

Effetti collaterali → iponatriemia, cefalea, atassia, vertigini, nausea.

Indicazioni → epilessia parziale.

Acido valproico

↑ GABA, con meccanismo ignoto.

Metabolismo → glucuroconiugazione, β ossidazione (mitocondri), ossidazione (microsomi).

Effetti collaterali → trombocitopenia, tremori, sedazione, atassia, confusione, cefalea, nausea, dispnea, alopecia, ovaio policistico.

Indicazioni → tutti i tipi di epilessia, anche le assenze; episodi maniacali (cicli rapidi); profilassi dell'emicrania. La carbamazepina è preferita perché meno tossica. La carbamazepina e l'acido valproico sono preferiti nei bambini.

Clonazepam

Agonista parziale recettore GABA_A → non va facilmente in tolleranza.

Effetti collaterali → trombocitopenia, tremori, confusione, cefalea, nausea, diarrea (simili a quelli dell'acido valproico).

Indicazioni → assenze e crisi miocloniche dei bambini; disturbo da panico.

Acetazolamide

Inibitore dell'anidrasi carbonica (nel SNC fa ↓ ingresso di Na⁺). Quando c'è acidosi, la soglia convulsivante ↑. Funziona bene, ma dopo 2-3 somministrazioni si ha tolleranza.

Effetti collaterali → acidosi metabolica, urolitiasi, affaticamento, parestesie, sedazione.

Indicazioni → piccolo male, epilessia catameniale (→ durante le mestruazioni); glaucoma.

Etosuccimide

Effetti collaterali → pancitopenia, sedazione, cefalea, vertigini, nausea/vomito, diarrea, LES.

Indicazioni → assenze.

Terapia anti-epilettica

- Parziali (semplice, complessa) → carbamazepina, fenitoina.
- Tónico-cloniche → fenitoina, carbamazepina, acido valproico.
- Assenze → etosuccimide, acido valproico, (clonazepam, acetazolamide).
- Miste → acido valproico, fenitoina, fenobarbital.
- Miocloniche, atoniche → clonazepam.

Sono depressori del SNC, ma dopo 7-10 gg vanno in tolleranza.

La dose è empirica e va personalizzata.

Preferire la monoterapia (più farmaci si usano, più effetti collaterali si hanno).

Se per forza bisogna usare più farmaci, usare farmaci con meccanismo d'azione ed effetti collaterali diversi e senza interazioni farmacologiche.

È fondamentale educare il pz → 60% dei casi = no compliance

La sospensione del farmaco dev'essere graduale. Ci sono forme di epilessia, tuttavia, in cui la terapia dev'essere protratta per tutta la vita (epilessia mioclonica giovanile, convulsioni clonico-tonico-cloniche con o senza assenze).

Farmacocinetica

C'è correlazione tra la []ematica, la []cerebrale e gli effetti terapeutici. Tuttavia, c'è una grande variabilità individuale nei parametri farmacocinetici → bisogna personalizzare il dosaggio.

Somministrazione → per os.

Alcuni anti-epilettici sono molto legati alle proteine plasmatiche (acido valproico, carbamazepina, fenitoina) → bisogna monitorizzare la [] libera.

Emivita → molto lunga, ↑ con l'età.

Metabolismo → epatico. Sono auto-/etero-induttori enzimatici (tranne l'acido valproico).

Interazioni farmacologiche → importanti (l'indice terapeutico è basso e questi farmaci vanno somministrati per tempi lunghissimi).

Farmaci il cui metabolismo è indotto dagli anti-epilettici → warfarin, contraccettivi orali (→ sanguinamento durante il ciclo, gravidanze indesiderate → bisogna ↑ dosaggio estrogeni oppure usare la spirale).

Effetti collaterali più comuni

- Sedazione (ma va presto in tolleranza)
- Tremori e alopecia (acido valproico)
- Idiosincrasia
- Nausea/vomito/diarrea
- Trombocitopenia, anemia
- Nistagmo

Alcuni anti-epilettici ↑ peso (acido valproico, carbamazepina), altri lo ↓, altri ancora non lo modificano (fenitoina).

Epilessia in gravidanza → va trattata, anche se i farmaci anti-epilettici sono raramente (< 10%) teratogeni. Meglio dare supplementi di acido folico (perché gli anti-epilettici lo ↓).

Terapie non farmacologiche

- Dieta chetogenica → ↑ grassi, ↓ proteine e carboidrati (dieta americana). Se il pH ↓ → ↑ soglia convulsivante.
- Chirurgia → bambini con epilessia del lobo temporale (intrattabile farmacologicamente) → ma residuano turbe della memoria.

Stato epilettico

Scariche epilettogene continue o intervallate che si protraggono per almeno 15-30 min. Perdita di conoscenza tra le scariche. È un'emergenza.

Cause → sospensione della terapia anti-epilettica, traumi cranici, tumori o infezioni del SNC.

La diagnosi è facile in caso di convulsioni conclamate. Dopo 30-45 min la diagnosi diventa molto più difficile, perché le convulsioni ↓↓ fino quasi a scomparire e il paziente è comatoso → diagnosi possibile solo con EEG.

Terapia → prima lorazepam/diazepam, se non basta: fenitoina, se non basta: ricovero in rianimazione!

Anti-parkinson

Sintomatologia → bradicinesia, rigidità muscolare, tremori a riposo, amimia. Colpisce l'1% della popolazione con > 65 anni. Nel 60% dei casi c'è anche depressione. La differenza fondamentale dagli altri parkinsonismi è la presenza dei corpi di Lewy (inclusioni citoplasmatiche di α -sinucleina, una proteina che limita la fuoriuscita di dopamina).

Movimenti:

- Via diretta: corteccia → (glutammato) striato → (GABA) globus pallidus interno → (GABA) talamo motorio
- Via indiretta

Nel parkinson, la via diretta è frenata: il primo circuito GABA non c'è → c'è solo il secondo, che va a inibire il talamo → il movimento è ostacolato.

Anatomia patologica

Nella pars compacta della substantia nigra:

- Perdita di neuroni dopaminergici
- Corpi di Lewy
- Astrogliosi
- Sequestrazione patologica intratissutale di Fe (in glia e vasi)
- Insufficienza mitocondriale (complesso I della catena respiratoria)

Biochimica

Lo stress ossidativo è il più importante fattore patogenetico.

Quando la dopamina è metabolizzata dalla MAO B → produzione H_2O_2 . I radicali liberi che si formano vanno a interagire col Fe → propagazione dello stress ossidativo. Inoltre, in questo distretto c'è poco glutathione (antiossidante).

Farmaci anti-parkinson

- Levo-dopa + carbidopa/benserazide
- Agonisti dopaminergici
 - Ergolinici → bromocriptina, lisuride, pergolide
 - Non ergolinici → apomorfina, ropinirolo, pramipexolo

- Inibitori COMT → (tolcapone), entacapone
- Inibitori MAO B → selegilina, rasagilina
- Anticolinergici → benztropina, orfenadrina, biperidene
- Antagonisti NMDA → amantadina

Levo-dopa

Profarmaco della dopamina. La DA non passa la BEE; l'L-DOPA sì, tramite il carrier degli L-AA. Non si può però dare la L-DOPA così com'è, altrimenti viene decarbossilata in DA in periferia (fegato, intestino). Per evitare questo problema → L-DOPA + inibitori DOPA decarbossilasi (es., carbidopa, benserazide). L'L-DOPA, nel SNC, viene decarbossilata a DA (gli inibitori della DOPA decarbossilasi qui non arrivano). Però la DA che si forma è extra-cellulare ed è presente in grande quantità → degenerazione del terminale dopaminergico.

Farmacocinetica → somministrata per os (anche con compresse a cessione prolungata).

Il 75% dei pz con parkinson risponde a L-DOPA, ma le diverse componenti della malattia migliorano di più (bradicinesie, rigidità) o meno (tremore) o addirittura peggiorano (processi mentali).

Complicazioni all'uso clinico → $t_{1/2}$ breve → basta usare preparati a cessione controllata. Competizione con cibo (spt carne → tanti L-AA). Nell'intestino c'è la COMT che trasforma l'L-DOPA in 3-O-metil-DOPA → inattiva, ma va in SNC e compete con DOPA → bisogna dare inibitori COMT.

Effetti collaterali → vomito, ipotensione posturale, ↑ libido, sindrome schizofrenia-like.

Dopo l'iniziale honeymoon da L-DOPA (6 mesi – 1 anno), iniziano i problemi, che sono dovuti spt agli effetti farmacodinamici (scompaiono i recettori): disturbi motori (deterioramento di fine dose, resistenza, freezing, discinesia, ecc.).

Controindicazioni:

- Ipersensibilità a L-DOPA
- Glaucoma ad angolo stretto
- Melanoma
- IMAO da meno di due settimane

La levo-dopa è la pietra miliare del trattamento anti-parkinson, però ha molti problemi e ciononostante la malattia avanza.

Agonisti dopaminergici

Azione farmacologica diretta, < incidenza effetti collaterali (sono agonisti selettivi), < problemi farmacocinetici, non inducono stress ossidativo.

Ergolinici:

Bromocriptina → agonista D2, D3. Antagonista 5-HT2. Efficace nel trattamento di amenorrea/galattorrea.

Effetti collaterali → ipotensione, ↑ libido, disturbi GI, cefalea, allucinazioni, discinesia.

Indicazioni → iperPRL, acromegalia, parkinsonismo.

Lisuride → agonista 5-HT1 e 5-HT2.

Effetti collaterali → ischemia periferica.

Indicazioni → emicrania/cefalea, amenorrea secondaria con iperPRL, pz con parkinsonismo avanzato in cui l'L-DOPA ormai è inefficace.

Pergolide → agonista D1, D2, D3.

Effetti collaterali → ipotensione ortostatica, discinesia/distonia, vertigini, allucinazioni, nausea.

Indicazioni → iperPRL, acromegalia, in associazione a L-DOPA nel parkinson.

Non ergolinici:

Apomorfina → agonista D1, D2. Non ha caratteristiche oppioidi. Potente attività emetica (nei pz con parkinson, per fortuna, questo effetto è minore). Somministrazione sotto cute, anche con pompe.

Effetti collaterali → vomito, vertigini, ipotensione, noduli sottocutanei rossi.

Indicazioni → intossicazioni acute (è emetico), parkinson.

È destinato a sostituire l'L-DOPA.

Ropinirolo → agonista D2.

Effetti collaterali → ipotensione posturale, vertigini, cefalea, nausea, sonno improvviso.

Indicazioni → parkinson (fase iniziale) → ritarda la necessità di ricorrere a L-DOPA di 5-6 anni.

Pramipexolo → agonista D3. Va a ↓ la perdita di neuroni dopaminergici.

Effetti collaterali → ipotensione posturale, nausea, aggravamento delle discinesie, allucinazioni.

Indicazioni → depressione, psicosi, parkinson (con o senza L-DOPA).

Inibitori COMT

(**Tolcapone**) → ↑ [L-DOPA]plasmatica.

Effetti collaterali → ipotensione posturale, nausea, discinesia, allucinazioni, epatite acuta fulminante (perciò è stato ritirato dal mercato).

Indicazioni → parkinsonismi (+ L-DOPA).

Entacapone → inibitore reversibile della COMT.

Effetti collaterali → discinesia, nausea, decolorazione urinaria, dolori addominali.

Indicazioni → parkinson (+ L-DOPA) con segni di deterioramento di fine dose (wearing off).

Inibitori MAO B

Seleginina → inibitore irreversibile della MAO B. Dà come metaboliti amfetamina e metamfetamina.

Effetti collaterali → disturbi del sonno, nausea, cefalea, psicosi, agitazione, discinesia.

Indicazioni → parkinson (fase iniziale → per procrastinare il ricorso a L-DOPA), alzheimer.

Anticolinergici

Nel parkinson, nello striato c'è un interneurone colinergico che continua a scaricare e fa sì che l'informazione non passi dal neurone glutamatergico al neurone GABAergico, visto che questo interneurone non è più antagonizzato dal neurone dopaminergico (che manca).

Gli anticolinergici muscarinici ↓ gli effetti prodotti da carenza di DA. ↓ spt il tremore.

Sono la prima scelta nel parkinsonismo indotto da anti-psicotici.

Benzotropina → somministrazione i.m.

Effetti collaterali → classici anti-colinergici.

Indicazioni → parkinson, EPS da anti-psicotici.

Orfenadrina → amina terziaria ad attività anti-muscarinica, derivata da difenidramina (anti-muscarinica, anti-istaminica). Somministrazione orale.

Effetti collaterali → classici anti-colinergici.

Indicazioni → per ↓ tono muscolare in spasmi/mialgie.

Biperidene → effetti collaterali → confusione mentale, euforia, agitazione, disturbi dell'umore.

Indicazioni → parkinson, EPS da antipsicotici.

Antagonisti recettore glutamatergico NMDA

Amantadina → antivirale, ↑ attività dopaminergica in SNC e SNP. Inibisce l'NMDA (recettore del glutammato).

Effetti collaterali → effetti anti-colinergici, depressione, nervosismo, confusione.

Indicazioni → profilassi e cura dell'influenza A, parkinson, sclerosi multipla, epatite cronica C (+ IFN). Nel parkinson va somministrata più precocemente

possibile, perché il neurone presinaptico dev'essere integro, affinché l'amantadina ↑ rilascio DA.

Nuovi approcci al parkinson

- Scavenger di radicali (ascorbato, tocoferolo)
 - Fumo di sigaretta
 - Trapianto di neuroni
 - Cellule staminali
 - Fibroblasti geneticamente modificati → sintetizzano DA e fattori di crescita
-

Oppioidi

Oppio → contiene 20 alcaloidi appartenenti a due categorie principali:

- Fenantrenici → morfina, codeina.
- Isochinolinici → papaverina.

Papaverina → solo effetto vasodilatatore

Morfina → il levo-isomero ha proprietà analgesiche, tossicomane e anti-tosse; il destro-isomero ha solo effetto anti-tosse.

Codeina → 1/10 di efficacia analgesica rispetto alla morfina, efficacia anti-tosse normale: è usato come anti-tosse, anche se è un levo-isomero.

Naloxone → antagonista del recettore degli oppioidi.

Buprenorfina → agonista parziale.

Metadone → agonista biciclico degli oppioidi, usato nella disintossicazione dei tossici.

Fentanile → oppioide biciclico 10.000 volte più potente della morfina. Usato in anestesia.

D-propossifene → è usato come analgesico, nonostante sia un destro-isomero. Viceversa, il levo-isomero è usato come anti-tosse.

Oppioidi → tutte le sostanze (naturali, sintetiche, semi-sintetiche) che producono effetti morfino-simili. Comprendono vari neuropeptidi e analoghi sintetici, la cui struttura può essere molto diversa da quella della morfina.

Oppioidi endogeni

- Enkefaline
- Endorfine
- Dinorfine
- Endomorfine

Si tratta di sostanze endogene che condividono alcune proprietà con la morfina e dimostrano grande affinità per i recettori degli oppioidi.

Originano per digestione endopeptidasica di precursori:

- Pre-pro-opio-melano-cortina (POMC) → endorfine
- Pre-pro-enkefalina → enkefaline
- Pre-pro-dinorfina → dinorfine
- ? → endomorfine

Le enkefaline e le dinorfine sono largamente distribuite nel SNC (es., aree del dolore → lamina I e II del midollo, per il gate control) e in periferia (es., midollare del surrene).

Le endorfine presentano una distribuzione molto limitata (es., ipofisi, isole pancreatiche, placenta).

Le endomorfine sono ampiamente distribuite nel SNC, nei distretti in cui sono presenti i recettori per gli oppioidi di tipo μ .

Nocicettina o orfanina → peptide correlato con le dinorfine, ma con bassa affinità per il recettore degli oppioidi. È un ligando del recettore ORL1. Agisce come un antagonista endogeno del sistema degli oppioidi → media iperalgesia e allodinia.

Recettori per gli oppioidi

Sono di 3 tipi:

- μ → il più importante per quanto riguarda l'analgesia e la depressione respiratoria
- κ
- δ

Tutti e tre fanno le stesse cose (tranne per la diuresi: $\kappa \uparrow$, $\mu \downarrow$).

Morfina → recettore collegato a proteina G_i :

- Subunità $\beta\gamma$ → \uparrow permeabilità al K^+ (esce) e \downarrow permeabilità al Ca^{2+} (non entra) → iperpolarizzazione → analgesia
- Subunità α → inibisce l'adenilato ciclasi di tipo VIII → \downarrow cAMP. Ciò però avviene solo transitoriamente. Col tempo, infatti, l'adenilato ciclasi inizia a rispondere di più alla morfina → \uparrow cAMP → attivazione PK-A → attivazione CREB (nel nucleo) → produzione di proteine → tolleranza e dipendenza.

Quando non si somministrano più oppioidi → $\uparrow\uparrow$ cAMP → ... → sindrome di astinenza (già dopo la terza somministrazione). Bisogna somministrare morfina per farla passare.

Classificazione degli oppioidi:

- Agonisti puri → **morfina**. No ceiling: più morfina si dà, meglio si sente il pz (c'è effetto psicogeno), finché compaiono gli effetti collaterali: depressione respiratoria. In altre parole, non c'è un effetto max. Ciò vale solo per gli agonisti μ .
- Antagonisti → **naloxone**.
- Agonisti-antagonisti → **pentazocina**. È un agonista del recettore κ e un antagonista del recettore μ . C'è ceiling.
- Agonisti parziali → **buprenorfina**. È un agonista parziale del recettore μ . C'è ceiling.

Terapia antalgica:

FANS → oppioidi non tanto forti (buprenorfina) → oppioidi forti (morfina)

Dopo che si dà un agonista parziale, non si può subito dare un agonista completo, perché i parziali hanno > affinità per il recettore dei completi. Bisogna aspettare almeno 48 h, nelle quali il pz soffre. Perciò la buprenorfina non è usata come analgesico, bensì nelle tossicodipendenze.

Gli oppioidi agonisti-antagonisti e agonisti parziali non sono più usati nella terapia antalgica.

Si utilizzano solo gli agonisti:

Per il dolore moderato:

- Codeina
- D-propossifene
- Tramadolo

Per il dolore severo:

- Morfina
- Meperidina
- Fontanile
- Metadone

Farmacocinetica degli oppioidi

Vie di somministrazione della morfina:

- s.c. → in acuto
- orale → cronicamente; è la via più gestibile
- i.m. → si fa così in Italia, ma è sbagliato, perché l'area sotto la curva è < rispetto alla somministrazione s.c.
- no via transdermica → la morfina non è abbastanza liposolubile.

Meglio somministrare a orari prefissati, non aspettare che il pz avverta dolore.

La terapia con oppioidi, in pazienti che avvertono veramente dolore, non dà tolleranza/dipendenza → si possono aumentare i dosaggi a piacimento.

I muscoli scheletrici rappresentano il più importante compartimento di riserva degli oppioidi. Gli oppioidi più lipofili (es., fentanile) si concentrano nel tessuto adiposo. Possono anche accumularsi nello stomaco (sono basi).

La morfina passa la BEE come morfina-6-glucuronide: è quindi un profarmaco (di per sé non passerebbe la BEE).

L'eroina e la codeina, invece, passano direttamente con facilità la BEE.

I neonati sono privi di BEE. Per questo motivo, si dà la morfina alla madre dopo il parto, altrimenti essa va nel feto e dà depressione respiratoria.

Il metabolismo tende a dar luogo a metaboliti più polari.

Gli oppioidi con un gruppo idrossilico (morfina) sono glucuroconiugati; quelli con un legame estereo (eroina) sono idrolizzati da esterasi tissutali; il fentanile viene ossidato; la meperidina viene N-demetilata.

L'escrezione avviene per via renale per i metaboliti polari, per via biliare per i glucuroconiugati.

Effetti degli oppioidi → sono prevalentemente mediati dai recettori μ :

- **Analgesia** → effetti su varie componenti del dolore (spt affettiva); si svolge sia a livello periferico (nella lesione, dove compaiono recettori μ), sia nel midollo spinale, sia nell'encefalo. È inutile monitorizzare la [] plasmatica dell'oppioide, in quanto ciascun pz in ciascun momento ha bisogno di una particolare [oppioidi].
- **Euforia** → ansiolisi, sensazione di benessere (solo nei pz che soffrono davvero; nei soggetti sani si ha disforia)
- **Sedazione** → è la conseguenza più comune della somministrazione di oppioidi. Se somministrati da soli, inducono un sonno leggero, che però si fa più profondo se essi sono associati a sedativi-ipnotici.
- **Depressione respiratoria** → è un effetto collaterale di tutti gli oppioidi. Si ha una ↓ risposta alla CO_2 → maledizione di Ondine (perdita dell'automatismo della respirazione). È tollerata dai pz che non presentano difficoltà respiratorie (es., BPCO, cuore polmonare).
- **Depressione della tosse** (bechici) → effetto comune a tutti gli oppioidi. È efficace in tal senso spt la codeina. La soppressione della tosse si accompagna però ad accumulo endobronchiale delle secrezioni → atelettasia e/o ostruzione bronchiale.
- **Miosi** → si manifesta con tutti gli agonisti; è inibita dagli antagonisti. C'è scarsa tolleranza (→ c'è anche nei tossici). È interessato il parasimpatico (nucleo di Edinger-Westfal). La miosi correla con la depressione respiratoria indotta da oppioidi; tuttavia, per gradi severi di depressione respiratoria, l'ipossia determina midriasi (decerebrazione).
- **Rigidità dei muscoli del tronco** → diminuisce la compliance toracica → peggioramento della ventilazione.
- **Nausea e vomito** → dovuta a stimolazione della zona chemocettrice e dei recettori vestibolari. C'è anche un effetto a livello gastrico.

- **Effetti gastro-intestinali** → stipsi, spasmo della muscolatura liscia dello stomaco e dell'intestino, ↓ motilità propulsiva (→ fecalomi) → gli oppioidi vengono impiegati nel trattamento della diarrea (difenossilato, loperamide).
- **Effetti sul tratto biliare** → spasmo della muscolatura biliare (→ colica); costrizione dello sfintere di Oddi (→ reflusso delle secrezioni biliari e pancreatiche → pancreatite)
- **Effetti genito-urinari** → ritenzione urinaria, ↑ tempo di travaglio.
- **Effetti neuro-endocrini** → ↑ ADH (agonisti μ ; agonisti κ : ↓ ADH), ↓ LH.
- **Effetti sul sistema immunitario** → ↓ chemiotassi, ↓ produzione anticorpi.
- **Altri effetti** → arrossamenti cutanei, sudorazione, prurito

Tolleranza/Dipendenza

La ripetuta somministrazione di oppioidi determina la graduale perdita dell'effetto analgesico (tolleranza), ma non nel paziente canceroso.

Più che con la tolleranza (cronica), in realtà, si ha a che fare con tachifilassi (acuta → dopo 2-3 somministrazioni).

La tolleranza non si sviluppa equamente per tutti gli effetti degli oppioidi (è > per l'analgesia e la soppressione della tosse, < per la miosi e la stipsi).

Dipendenza fisica (sindrome da astinenza) → se si somministra un antagonista o si sospende la somministrazione dell'agonista. Si hanno sintomi contrari a quelli dati dall'agonista (iperanalgesia, agitazione, ecc.). Di sindrome di astinenza non si muore, però essa può durare per giorni/mesi/anni → perciò la tossicodipendenza è una malattia recidivante.

Indicazioni degli oppioidi

Analgesia → sono più efficaci nel dolore severo e costante (continuo e sordo); meno efficaci nel dolore tagliente e intermittente (→ infiammazione) e nelle metastasi ossee.

Sono assolutamente inefficaci nel dolore neuropatico → quando c'è lesione di un nervo (es., neuropatia diabetica, "arto fantasma", ecc.).

Sono utili nel trattamento del dolore da cancro.

Il dolore va trattato a tutti i costi, anche con oppioidi, anche se dovessero dare dipendenza (ma non succede), anche nei bambini.

Strategia analgesica:

FANS → adiuvanti (antidepressivi triciclici, sedativi, ansiolitici) → oppioidi deboli (es., codeina, tramadolo) → oppioidi deboli + adiuvanti/FANS → oppioidi forti (morfina) → oppioidi forti + adiuvanti/FANS. A questo punto, il dolore di solito è controllato; in casi particolari si può ricorrere alla neurochirurgia o al certotto di fentanile.

FANS

Eicosanoidi → autacoidi derivati da acidi grassi a 20 atomi di carbonio (tra cui l'acido arachidonico). Non sono presenti nei tessuti, ma generati de novo dai fosfolipidi; sono mediatori e modulatori della reazione infiammatoria e immunitaria. I principali sono:

- Prostanoidi (prostaglandine, prostacicline, trombossano)
- Leucotrieni

La loro specificità farmacologica dipende dalla distribuzione e dal numero dei recettori presenti nei vari tipi cellulari.

L'acido arachidonico è contenuto in tre fosfolipidi di membrana:

- Fosfatidilinositolo
- Fosfatidilcolina
- Fosfatidiletanolamina

L'AA è liberato da questi fosfolipidi dalla PLA₂ direttamente, e da altre fosfolipasi (PLA₁, PLC, PLD) in due tempi.

L'AA dà origine a:

- Prostaglandine e trombossani → mediante le ciclo-ossigenasi
- Leucotrieni e HPETE → mediante le lipo-ossigenasi

Ciclo-ossigenasi (1 e 2)

La ciclo-ossigenasi in realtà è parte di un enzima (PGH sintasi) che contiene anche una perossidasi.

La COX produce PGG₂, che è rapidamente convertita in PGH₂ dalla perossidasi.

La PGH₂ funge poi da substrato per vari enzimi, dando luogo a TXA₂, PGI₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂.

COX-1 → costitutiva; funzione: modulazione locale di funzioni omeostatiche

COX-2 → inducibile (è però costitutivamente espressa in alcuni distretti); funzione: nei processi infiammatori, nel controllo dell'ovulazione e della cancerogenesi intestinale.

Funzioni delle prostaglandine:

- Rilasciamento della muscolatura vasale
- Aggregazione/inibizione dell'aggregazione piastrinica
- Rilasciamento/contrazione della muscolatura bronchiale
- Rilasciamento/contrazione della muscolatura uterina
- Protezione della mucosa gastrica
- ...

Usi terapeutici dei prostanoidi:

- Ginecologia e ostetricia → interruzione della gravidanza, induzione del travaglio, blocco di emorragie post-partum.

- Gastroenterologia → prevenzione della formazione di ulcere gastriche e duodenali, in pz che assumono FANS.
- Cardiologia → mantenimento della pervietà del dotto arterioso in neonati con difetti cardiaci, inibizione dell'aggregazione piastrinica durante l'emodialisi (se l'eparina è controindicata) e trattamento dell'ipertensione polmonare primaria.

Lipo-ossigenasi (5-, 12-, 15-)

Sono presenti spt in polmoni, piastrine, mastociti e leucociti. Nell'uomo l'AA è trasformato dalle LO in HPETE, che sono poi trasformati in HETE.

AA → 5-HPETE → LTA₄ → LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄.

FANS

- ✓ Salicilati (ASA, ac. salicilico) → deboli inibitori COX-1 e -2; ASA: inibitore irreversibile spt COX-1
- ✓ Derivati pirazolici (fenilbutazone) → deboli inibitori COX-1
- ✓ Derivati del p-aminofenolo (paracetamolo) → inibizione COX-3
- ✓ Indolici e indenici acetilati (indometacina, sulindac) → inibitori non selettivi COX-1 e -2
- ✓ Eteroaril acetati (diclofenac) → inibitori non selettivi COX-1 e -2; diclofenac: inibitore preferenziale COX-2
- ✓ Arilpropionici (ibuprofene) → inibitori non selettivi COX-1 e -2
- ✓ Oxicam (piroxicam) → inibitori non selettivi COX-1 e -2
- ✓ Derivati della sulfonilide (nimesulide) → deboli inibitori COX-2

Meccanismi d'azione:

- Azione anti-infiammatoria → ↓↓ produzione di prostaglandine vasodilatrici (PGE₂, PGI₂) conseguente all'inibizione della COX-1 → ↓↓ vasodilatazione ed edema.
- Azione anti-piretica → ↓↓ produzione di PGE₂ generata in risposta al pirogeno IL-1 prodotto dai macrofagi in risposta ai pirogeni batterici.
- Azione analgesica → ↓↓ produzione di prostaglandine (PGE e PGF), le quali non causano di per sé dolore, ma sensibilizzano i nocicettori C alla bradichinina e alla serotonina.
- Azione anti-aggregante piastrinica → prevenzione della sintesi di TXA₂ nelle piastrine.
- Inibizione della contrattilità uterina → inibizione della sintesi di PGE₂ e PGF_{2α}, agenti in grado di indurre la contrazione dell'utero, i quali vengono secreti poche ore prima del parto e durante le mestruazioni.
- Chiusura del dotto arterioso nei neonati → il mantenimento della pervietà del dotto arterioso è mediato dalle prostaglandine.

Acido acetil-salilico (ASA) (Aspirina)

Dosi americane >> dosi italiane.

100 mg/die → Cardioaspirin → prevenzione IMA

Somministrazione orale. Assorbimento rapido. Alto legame alle proteine plasmatiche. Metabolismo epatico (esterasi). Escrezione renale.

Effetti collaterali:

- GI → sanguinamenti, gastriti, dolore addominale
- Nefropatie, epatotossicità, ↑ tempo di sanguinamento, intolleranza

Indicazioni:

- Artrite reumatoide e osteoartrosi
- Trombosi intravasale
- ↓ rischio IMA in adulto sano

Meccanismi d'azione (acetilazione):

- Inibizione completa della COX-1
- Inibizione non completa della COX-2, con modificazione della sua attività catalitica e produzione di 15R-HETE, anziché PGG₂ → trasformata in lipofucsina → protezione della mucosa gastrica

Effetti dell'ASA sulla respirazione cellulare e sull'equilibrio acido-base:

- Disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa a livello dei muscoli scheletrici
- ↑ sensibilizzazione del centro respiratorio → polipnea → alcalosi respiratoria compensata; nell'overdose la CO₂ prodotta è > di quella eliminata → acidosi respiratoria scompensata. Inoltre, spesso, c'è ↑ utilizzazione del glucosio → ↑ produzione di calore → ↓ blocco ciclo di Krebs → blocco del metabolismo dei carboidrati e lipidi → acidosi metabolica.

Inoltre, l'ASA agisce come anti-aggregante piastrinico e ↓ rischio di cancro del colon (→ devia la sintesi dalle prostaglandine ai leucotrieni → è favorita l'apoptosi rispetto alla necrosi).

Paracetamolo (Efferalgan)

Proprietà analgesiche e anti-piretiche, non anti-infiammatorie.

Dose max → 4 g/die. Somministrazione orale. Metabolismo epatico molto importante.

Effetti collaterali:

- Trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia
- Nefrotossicità, necrosi epatica, ipersensibilità

L'epatotossicità si verifica quando vengono saturate le normali vie di metabolizzazione (glucuroconiugazione e solfoconiugazione → 90%) e si ha conseguente attivazione della via del citocromo P450 e formazione di N-acetil-p-benzochinone-imina (10%). Si ha quindi necrosi centrolobulare nel fegato e nella midollare renale. Per evitare questo, bisogna ↑ GSH → somministrare N-acetil-cisteina (e.v.) o metionina (per os).

Indicazioni:

- Condizioni non infiammatorie in pz suscettibili di sviluppare effetti collaterali GI da FANS.

Il paracetamolo è da preferire all'ASA nei pz in trattamento con anti-coagulanti che presentano disturbi della coagulazione o con anamnesi positiva per l'ulcera peptica.

Meccanismo d'azione:

- Inibizione COX-3 → essa è coinvolta nella mediazione del dolore e nel controllo della febbre; è ottenuta per splicing alternativo dalla COX-1.

FANS

I FANS sono quasi del tutto uguali all'ASA (tranne il paracetamolo e l'ibuprofene).

> è l'effetto terapeutico, > sono gli effetti collaterali.

L'ibuprofene è considerato il farmaco di prima scelta, per la bassa incidenza di effetti collaterali e la grande potenza. È un'eccezione a quanto appena detto.

Effetti collaterali:

- GI → ulcera peptica, esofagite e stenosi, ulcera intestino tenue e crasso
- Cefalea
- Renali → ischemia renale acuta transitoria (se pre-esiste un danno vascolare, ipertensione, ipovolemia, iper-angiotensina II, iper-NA), nefropatia da analgesici (necrosi papillare)
- Fotosensibilizzazione

Interazioni con altri farmaci:

- Farmacocinetiche → warfarin, metotrexato, acido valproico, litio, aminoglicosidi, probenecid, digossina, anti-acidi, metoclopramide
- Farmacodinamiche → diuretici, farmaci anti-diabetici, diuretici risparmiatori di K⁺

I FANS in genere ↑ i livelli plasmatici di questi farmaci.

Scelta del farmaco:

Tutti i FANS (escluso il paracetamolo), praticamente, possono considerarsi terapeutamente equivalenti, sia per effetto clinico, che per effetti collaterali.

Perciò si sceglie quel FANS che in passato si è dimostrato efficace nel controllare i sintomi in quel dato pz, tenendo conto del costo complessivo del trattamento (diretto e indiretto).

Linee guida:

- Evitare l'uso prolungato di FANS
- A meno che il processo infiammatorio sia chiaramente evidente, usare il paracetamolo → < effetti collaterali
- Se un FANS è indicato, un COX-2 inibitore (es., nimesulide) potrebbe essere più sicuro, spt in pz con problemi GI

Inibitori della ciclo-ossigenasi 2 (COX-2 inibitori)

COX-1 → costitutiva; inibita da FANS

COX-2 → inducibile (costitutiva in alcuni distretti); inibita da FANS e COX-2 inibitori. È indotta da stimoli infiammatori, spt; è inibita da glucocorticoidi e citochine anti-infiammatorie (IL-4, IL-10, IL-13).

I nuovi COX-2 inibitori (rofecoxib, meloxicam, celecoxib, diclofenac) sono più selettivi per la COX-2, mentre i vecchi farmaci (ibuprofen, aspirina, indometacina) inibiscono di preferenza COX-2, ma anche un po' COX-1.

In passato sembrava che inibire la COX-1 portasse effetti deleteri, mentre inibire la COX-2 desse effetti favorevoli. In realtà si è scoperto che non è così. Nello stomaco, in condizioni fisiologiche, ci sono prostaglandine prodotte da COX-1, che producono muco e bicarbonati; non c'è COX-2. Però, in presenza di una lesione ulcerosa, la COX-1 non ha alcun effetto; la COX-2, invece, provvede alla riparazione della lesione (proliferazione cellulare, angiogenesi, maturazione del tessuto di granulazione).

Quindi, in un pz sano è meglio dare COX-2 inibitori, rispetto a COX-1 inibitori, in quanto i primi inducono meno danni gastrici rispetto ai secondi. In un pz con ulcere gastriche, invece, dare COX-2 inibitori è deleterio → si impedisce la riparazione delle lesioni.

Nimesulide (Aulin)

Elevato legame alle proteine plasmatiche. Metabolismo epatico. Circa il 25% della dose orale viene ritrovato immodificato nelle urine.

Effetti collaterali:

- Pirosi
- Dolore epigastrico

Indicazioni:

- Artrite reumatoide, osteoartrosi
- Febbre
- Dismenorrea
- Dolore post-operatorio
- Tante altre condizioni infiammatorie

Rofecoxib

Importante metabolismo epatico. Emivita: 17 h → monosomministrazione giornaliera.

Stessi effetti collaterali dei normali FANS, ma con < incidenza.

Usato nel trattamento del dolore post-operatorio e di quello associato a dismenorrea primaria.

Interazioni → ACE inibitori (↓ effetto anti-ipertensivo), litio (↑ []plasmatica), aspirina (↑ ulcere GI).

Celecoxib

Importante metabolismo epatico (CYP2C9). Emivita: 11 h → 2 somministrazioni/die

Stessi effetti collaterali dei normali FANS, ma con < incidenza.

Usato nel trattamento dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide; approvato per la ↓ polipi del colon-retto in pz con FAP (questo trattamento tuttavia non ↓ rischio K, necessità di interventi chirurgici o follow up endoscopico).

COX-2 e apparato cardiovascolare

La produzione trombocitica di trombossano (vasocostrizione + aggregazione piastrinica) (COX-1) antagonizza gli effetti prodotti dalla sintesi endoteliale di prostaciclina (vasodilatazione + inibizione aggregazione piastrinica) (COX-2).

L'inibizione della sintesi della prostaciclina endoteliale (COX-2), non accompagnata dall'inibizione della sintesi trombocitica del trombossano (COX-1) porta ad ↑ tono vascolare (↑ pressione arteriosa media → + 3,3 mmHg), leucocitosi e aggregazione piastrinica.

Dipendenza

Dipendenza → condizione nella quale un'unità biologica ha la necessità di assumere una sostanza per mantenere una nuova omeostasi.

Farmacodipendenza → condizione che va oltre il concetto di sostanza psicoattiva e quello di sostanza d'abuso (es., il diabete dà farmacodipendenza da insulina). L'elemento costitutivo della farmacodipendenza è la dipendenza fisica, i cui elementi costitutivi sono a loro volta la tolleranza e la sindrome da sospensione/astinenza, le quali non implicano necessariamente né abuso né tossicomania. La dipendenza fisica esprime l'adattamento prodotto dal riequilibrio di meccanismo omeostatici in risposta all'uso ripetuto di determinati farmaci.

Tolleranza → perdita della risposta a una sostanza dopo somministrazione ripetuta della stessa. Meccanismi → farmacocinetica (induzione enzimatica), farmacodinamica (internalizzazione/modificazione dei recettori), appresa.

Tossicomania da sostanze psicoattive → condizione in cui l'individuo continua compulsivamente a ricercare e assumere una sostanza per sperimentarne gli effetti, nonostante le conseguenze mediche e sociali che questa comporta. È un fenomeno neurobiologico di cui le "droghe" sono gli agenti eziologici.

Elementi costitutivi:

- Rinforzo positivo → questa sostanza determina un comportamento che è molto più frequente che in condizioni normali.
- (Rinforzo negativo)
- Craving → necessità incoercibile di assumere la sostanza (“devo drogarmi”)
- Ricadute

DSM IV → 11 gruppi di sostanze che danno dipendenza:

- alcol
- allucinogeni
- amfetamine
- caffeina
- cannabinoidi
- cocaina
- fenciclidina
- inalanti
- nicotina
- oppioidi
- sedativi ipnotici o ansiolitici

Disturbi da uso di sostanze (dipendenza e abuso) e disturbi indotti da sostanze

Dipendenza da sostanze → quadro caratterizzato da uso di una sostanza (droga) che porta ad alterazioni psico-fisiche clinicamente significative. Condizione in cui l'individuo continua compulsivamente a ricercare e assumere una sostanza per sperimentarne gli effetti, nonostante le conseguenze mediche e sociali che questa comporta.

Diagnosi di dipendenza → tolleranza, astinenza, sostanza assunta in quantità > e per tempi più lunghi di quanto previsto dal soggetto, craving, gran parte del tempo quotidiano viene speso per procurarsi la sostanza e per consumarla e per riprendersi dai suoi effetti, interruzione dell'attività lavorativa o sociale a seguito dell'uso della sostanza, uso continuativo della sostanza nonostante la consapevolezza di avere un disturbo causato da essa.

Astinenza da sostanze → quasi tutte le sostanze che danno dipendenza danno anche astinenza (tranne gli inalanti, ad es.). I segni e i sintomi di astinenza sono opposti a quelli osservati durante il quadro di intossicazione determinato dalla sostanza stessa.

Modelli sperimentali di dipendenza:

- Self administration → leva che se premuta dal ratto gli fa infondere in succlavia la sostanza → effetto piacevole → il ratto ripreme
- Place preference → il ratto preferisce di suo il compartimento buio, rispetto a quello illuminato. Però, se somministriamo per tre volte la sostanza nel compartimento illuminato e soluzione fisiologica in quello buio, il ratto capisce e tende a preferire il compartimento illuminato.

La sostanza provoca un ↑ di 5-HT e DA. C'è spm un ↑ DA nella shell del nucleo accumbens. Le cose belle della vita provocano un ↑ DA. Nella shell del nucleo

accumbens ci sono recettori D_2 → gli antagonisti D_2 tolgono le sensazioni piacevoli; i recettori D_2 della shell del nucleo accumbens non vanno mai in tolleranza.

Sindrome d'astinenza da oppioidi:

- Sintomi fisici → nausea, crampi addominali, sudorazione, piloerezione, vomito, diarrea, midriasi. Importante spt la serotonina.
- Sintomi psichici → irritabilità, irrequietudine, disforia, insonnia, ansia. Importante spt la dopamina.

Fase cronica della sindrome di astinenza da oppioidi → ipotensione, bradicardia, ipotermia, midriasi, ↓ risposta centrale ai livelli di CO_2 → durano per anni e anni.

Trattamento delle tossicodipendenze

Guarigione → solo 10-15%

I risultati massimi si hanno se si associano la terapia farmacologica e la terapia psicosociale.

Caratteristiche farmacologiche dell'agente sostituyente:

- Lunga emivita → così occupa a lungo i recettori stimolati dalla sostanza stupefacente
- Somministrazione orale → per far dimenticare l'idea della "pera in vena"
- Lenta dissociazione dal recettore

Metadone → farmaco più importante. Ha le caratteristiche di sopra. Inoltre, non si sa perché, fa ricominciare le attività lavorative precedentemente interrotte per la tossicodipendenza.

- Azione simile a morfina/eroina
- Effetti sedativi ed euforizzanti scarsi
- Emivita = 25 h
- Biodisponibilità orale eccellente
- Sindrome d'astinenza meno intensa, ma più prolungata
- Attraversa la placenta → attenzione coi bambini (→ disintossicare scolarmente dopo la nascita)

Le dosi di metadone possono essere diminuite senza problemi fino a un certo limite (5 mg) → di più non si riesce.

Clonidina → anti-ipertensivo efficace nelle tossicodipendenze (non si sa perché).

Naloxone → antagonista degli oppioidi, somministrato e.v. Ma ha emivita breve → se lo si somministra in soggetti in overdose, bisogna tenerli in ospedale finché passa la sindrome d'astinenza.

Naltrexone → antagonista competitivo degli oppioidi, somministrato per os. Se il pz si rifà eroina a dosi > → scaccia l'antagonista → sindrome d'astinenza → il drogato capisce che se prende l'antagonista sta male → non lo prende più.