

I manuali SIFO

L'approccio del farmacista nell'area della Psichiatria

Approfondimenti sulla Carta della Salute Mentale



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie





Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

I manuali SIFO

L'approccio del farmacista nell'area della Psichiatria

**Approfondimenti
sulla Carta della Salute Mentale**

Responsabile del Progetto

Muserra Gaetana

Hanno collaborato

Calzavara Edoardo

Campbell Davies Sophia

Cimino Davide

Gambitta Lorenzo

Magni Erica

Nobili Sara

Puzziferri Rossella

Mencacci Claudio

Cerveri Giancarlo

ISBN 978-8-86528-447-6

© 2018 by Edizioni Il Campano

Via Cavalca, 67, 56126 Pisa

Tel. 050 580722

info@edizioniilcampano.it

www.edizioniilcampano.it

Indice

| | |
|---|----|
| Prefazione | |
| di Simona Creazzola, <i>Presidente SIFO</i> | 7 |
| A quarant'anni dalla legge Basaglia: Presentazione Carta della Salute Mentale | |
| di Claudio Mencacci, <i>Past President Società Italiana di Psichiatria</i> e Bernardo Carpiello, <i>Presidente Società Italiana di Psichiatria</i> | 9 |
| Introduzione | 11 |
| Farmacologia & interazioni | 17 |
| Indicazioni terapeutiche | 21 |
| L'informazione al paziente & il counseling L'aderenza terapeutica & il relativo monitoraggio | 25 |
| Farmacovigilanza | 31 |
| HTA & impatto economico | 37 |
| Partecipazione a PDTA & team multidisciplinari | 41 |
| Ricerca & progettualità | 47 |
| Terapie farmacologiche disponibili | 51 |
| • La cura della depressione | 51 |
| • La cura dell'ansia | 57 |
| • La cura della schizofrenia | 59 |

Prefazione

di *Simona Creazzola*, Presidente SIFO

Le patologie psichiatriche sono state spesso oggetto delle cronache dei giornali negli ultimi tempi, sono patologie sempre più diffuse: i disturbi mentali, quali schizofrenia, depressione, disturbi d'ansia, anoressia e bulimia nervosa, disturbi da abuso di sostanze e di alcool e disturbi ossessivi costituiscono un importante problema di sanità pubblica. Le ultime stime danno una prevalenza di disturbi psichici nella popolazione generale europea del 38,2% ad insorgenza tra tutte le fasce d'età anche se, negli ultimi anni, si è osservato un aumento dei disturbi mentali nell'età evolutiva adolescenziale.

In Italia e in Europa è attualmente in corso una vera e propria "rivoluzione" nella gestione dei disturbi mentali: ritengo che oggi noi farmacisti siamo pronti ad affrontare anche questo nuovo percorso insieme alle altre figure professionali del mondo della salute che percepiscono sempre più la rilevanza e la specificità del nostro ruolo. Per questo motivo SIFO ha istituito da anni l'Area Scientifica della Psichiatria che si propone di approfondire e sviluppare nuove competenze in relazione ai disturbi mentali, alle criticità nella gestione di tali pazienti e delle loro terapie. L'obiettivo è di fornire al farmacista gli strumenti adatti per fare da supporto al personale medico, contribuendo al miglioramento della qualità delle cure e del percorso clinico del paziente psichiatrico.

Il farmacista è una figura che si integra professionalmente con il team del Dipartimento di Salute Mentale, svolgendo interventi di supporto scientifico e di educazione, e può intervenire su aspetti riguardanti le indicazioni d'uso dei farmaci, la scelta dei dosaggi e delle formulazioni più indicate. Inoltre può anche affiancare il medico per problemi legati alla prescrivibilità in ambito SSN, per problemi connessi alle reazioni avverse ed anche per un'informazione scientifica indipendente.

In seguito alla partecipazione attiva della SIFO alla redazione della "Carta della Salute Mentale", è stato progettato questo volume dal Coordinatore dell'Area e il suo gruppo di lavoro in collaborazione con i medici della Società Italiana di Psichiatria (SIP) per creare uno strumento

di facile consultazione per i colleghi che si affacciano a questo ambito a volte trascurato nelle attività quotidiane.

Buona lettura!

A quarant'anni dalla legge Basaglia: Presentazione Carta della Salute Mentale

*di Claudio Mencacci, Past President Società Italiana di Psichiatria
e Bernardo Carpiello, Presidente Società Italiana di Psichiatria*

La Società Italiana di Psichiatria, una delle più antiche società scientifiche mediche in Italia, prosegue nel suo ruolo di definizione degli aspetti tecnico/scientifici della disciplina psichiatrica coniugati con le istanze etiche necessarie nell'operare medico. E così a distanza di quarant'anni da quel cambiamento epocale, che la legge n. 180 del 1978 (meglio nota al grande pubblico come Legge Basaglia) ha prodotto nella vita delle persone che soffrivano di patologia psichica, degli operatori, ma anche nell'intera società, si è deciso di promuovere e produrre, in collaborazione con le associazioni di familiari, una definizione delle essenziali esigenze che caratterizzano la disciplina.

Perché a quarant'anni dalla Legge Basaglia? Perché un ciclo della storia della nostra disciplina si è compiuto in modo sostanziale. La battaglia per la chiusura dei manicomi è stata combattuta e vinta. Ora è fondamentale mantenere l'attenzione perché non si riaprano strutture segreganti, che non ci siano cambiamenti delle normative che riaffidino alla psichiatria funzioni di controllo. La cura e l'assistenza per le patologie mentali è e rimane il fulcro della nostra attività. Ma la sfida si è spostata altrove. La necessità di avere risorse qualificate in termini di quantità e qualità è l'aspetto essenziale. Avere la possibilità di investimenti adeguati sulla ricerca farmacologica, psicoterapica e riabilitativa rappresenta una questione essenziale per garantire qualità di cure accettabili e comparabili con quelle offerte dalle altre discipline mediche. L'investimento tecnologico si sta profilando come la prossima sfida. Esistono Paesi dove lo screening genetico per ottenere indicatori sulla risposta farmacologica comincia ad essere presente. La tecnologia rappresentata da interventi di stimolazione magnetica trova spazio in alcune strutture. Insomma la sfida attuale è diversa. La scarsa attenzione che la psichiatria suscita nell'agenda politica, o nell'interesse del grande pubblico (fatta eccezione in sporadici fatti di cronaca nera), produce un disinvestimento umano e materiale che rischia

di produrre lo svuotamento dei servizi sia in termini di personale che di competenze e passioni.

E dunque la Società Italiana di Psichiatria rilancia un'agenda di 12 punti che vuole ridefinire le necessità per assicurare quella salute che riguarda il funzionamento psichico dei milioni di cittadini italiani che ogni anno si ammalano di una patologia psichiatrica. Perché quando si ammalano perdono capacità di lavorare di relazionarsi con gli altri, di occuparsi dei propri cari, e tutto questo in aggiunta all'enorme sofferenza personale che spesso si accompagna a queste condizioni.

Il disinteresse e il silenzio sono oggi i nostri peggiori nemici. Sono le condizioni che favoriscono l'irrilevanza dei nostri servizi e della nostra disciplina, spingendo a una sempre minore capacità di risposta e di attrattiva per i pazienti sofferenti. La definizione di standard di trattamento, di una rete psichiatrica presente sul territorio capace di fornire livelli essenziali di assistenza definiti secondo percorsi tecnico-scientifici validati e comuni sul territorio nazionale, è il modo migliore per ridefinire la centralità di una disciplina che pesa tantissimo sulla vita della nostra società in termini numerici (oltre 10% della popolazione sofferente ogni anno di una condizione clinicamente rilevante), in termini economici (5% del PIL perso per costi diretti e indiretti) e in termini emotivi (sofferenza di persone e familiari).

E dunque la Carta della Salute Mentale come definizione di pochi punti, chiari semplici e irrinunciabili per riprendere la battaglia contro il pregiudizio sulla salute mentale e ridefinire i confini della nostra disciplina.

Introduzione

di Gaetana Muserra ed Erica Magni

Le persone che in tutto il mondo soffrono di disturbi neurologici, mentali e comportamentali sono circa 450 milioni. Sono spesso soggette a bassa qualità della vita, alta mortalità e isolamento sociale. I disturbi mentali, che comprendono schizofrenia, depressione, disturbi d'ansia, anoressia e bulimia nervose, disturbi da abuso di sostanze e di alcool e disturbi ossessivi, costituiscono un importante problema di sanità pubblica. Rendono difficoltose le attività quotidiane (lavoro, rapporti interpersonali e familiari), sono all'origine di elevati costi sociali ed economici per le persone colpite e per le loro famiglie soprattutto perché si presentano in tutte le età della vita. La consapevolezza crescente dell'aumento dell'incidenza e della sofferenza che circonda i disturbi mentali ha reso necessarie azioni di prevenzione oltre che di cura di queste patologie.

In Italia, un recente rapporto sulla Salute Mentale, edito dal Ministero della Salute, indica che nel 2015 i pazienti assistiti dai servizi specialistici psichiatrici ammontano a 777.035 e sono per la maggior parte di sesso femminile (54,4%) e maggiori di 45 anni (66,1%).

I dati dei pazienti trattati suddivisi per diagnosi evidenziano importanti differenze legate al genere.

Nei maschi sono più frequenti i disturbi schizofrenici (nei maschi 36,2 per 10.000 abitanti e nelle femmine 25,9), i disturbi di personalità (nei maschi 11,3 per 10.000 abitanti e nelle femmine 10,0), i disturbi da abuso di sostanze (nei maschi 3,7 per 10.000 abitanti e nelle femmine 1,2) e il ritardo mentale (nei maschi 4,8 per 10.000 abitanti e nelle femmine 3,1).

Nel sesso femminile sono più frequenti le diagnosi di disturbi affettivi, nevrotici e depressivi (nei maschi 26,6 per 10.000 abitanti e nelle femmine 47,3).

Considerando l'attuale situazione italiana in tema di gestione della salute mentale, oggi ritenuta di "emergenza", la Società Italiana di Psichiatria (SIP) ha costituito un gruppo di lavoro in collaborazione con la SIFO e altre società scientifiche e associazioni di pazienti e familiari, per elaborare

la “Carta della Salute Mentale” prendendo spunto dal “Piano d’azione globale per la salute mentale 2013-2020” predisposto dall’Organizzazione Mondiale della Sanità e rivolto a tutti gli Stati membri, che sono stati sollecitati ad adottarlo.

La “Carta della Salute Mentale” è un documento condiviso con l’elenco delle priorità, all’insegna del dialogo costruttivo, della sostenibilità e del pragmatismo, che è stato presentato il 12 aprile 2017 alle Istituzioni e ai decision-makers a Roma al Senato della Repubblica; essa è hgf.

È costituita da un elenco di priorità di intervento focalizzato sui disturbi mentali più gravi, in considerazione del benessere dei pazienti quale fine ultimo focalizzandosi in modo particolare su alcune macro-aree sulle quali si ritiene di dover concentrare le attività:

- miglioramento della qualità di vita dei pazienti e dei familiari attraverso nuovi approcci terapeutici;
- sviluppo di politiche integrate volte al recupero del paziente psichiatrico;
- ripensamento organizzativo, strutturale e funzionale, dell’area salute mentale all’interno dei sistemi socio-sanitari regionali.

La SIFO ha partecipato attivamente alla redazione della “Carta della Salute Mentale” attraverso il coinvolgimento dell’Area Scientifica Psichiatria che ha come mission quella di contribuire alla promozione e alla tutela della salute mentale attraverso la collaborazione dei farmacisti del Servizio Sanitario alla programmazione e conduzione di progetti di studio, alla valutazione di interventi farmacologici, alla diffusione delle conoscenze evidence-based relative alla salute mentale, alla formazione dei farmacisti e degli operatori che svolgono la propria attività nell’ambito dei Servizi Sanitari.

Nella gestione dei disturbi mentali è attualmente in corso una vera e propria “rivoluzione” che sta portando il paziente psichiatrico dall’isolamento nelle strutture psichiatriche istituzionalizzate all’inserimento nella società attraverso programmi territoriali sempre più complessi gestiti dai CPS (Centri Psico-Sociali)/CSM (Centri di Salute Mentale) e dalle SPDC (Strutture Psichiatriche di Ricovero e Cura) coordinate dai DSM (Dipartimenti di Salute Mentale). Attraverso questi nuovi programmi il paziente è spinto in modo controllato al colloquio/confronto con se stesso e con le

proprie difficoltà nelle attività quotidiane, nel lavoro, nei rapporti interpersonali e familiari.

SIFO ha istituito l'Area Psichiatria perché anche i farmacisti ospedalieri e territoriali possano essere parte attiva in questa trasformazione culturale e gestionale delle terapie psichiatriche.

L'Area Psichiatria si propone di approfondire e sviluppare nuove competenze in relazione ai disturbi mentali, alle criticità nella gestione di tali pazienti e delle loro terapie.

L'*obiettivo* è di fornire al farmacista gli strumenti adatti per fare da supporto al personale medico, contribuendo al miglioramento della qualità delle cure e del percorso clinico del paziente psichiatrico. Le attività dell'Area verteranno sulla raccolta di informazioni relative all'uso dei farmaci disponibili per la cura delle patologie psichiatriche, il loro consumo, gli aspetti normativi e la sicurezza. L'Area, inoltre, si propone di sviluppare una rete di farmacisti interessati a collaborare per affrontare le problematiche inerenti alla patologia psichiatrica e condividere percorsi tra medici e farmacisti nell'interesse dei pazienti.

Proprio in questo contesto la "Carta della Salute Mentale" prevede tra le priorità d'intervento il coinvolgimento diretto dei farmacisti ospedalieri, in tema di monitoraggio e counseling dei pazienti, per offrire ai cittadini-utenti un servizio integrato di informazione e supporto alla terapia, ottimizzando il sistema di farmacovigilanza e l'aderenza terapeutica.

Il farmacista ospedaliero e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie può collaborare nell'ambito della Salute Mentale in una serie di aree di intervento che gli sono peculiari nell'interesse del paziente.

Aree specifiche di intervento del farmacista identificate nell'ambito delle priorità identificate nella "Carta della Salute Mentale" sono:

- farmacologia & interazioni;
- indicazioni terapeutiche & usi off-label;
- l'informazione al paziente & il counseling, l'aderenza terapeutica & il relativo monitoraggio;
- farmacovigilanza;
- HTA & impatto economico;
- partecipazione a PDTA & team multidisciplinari;
- ricerca & progettualità.

L'Area SIFO Psichiatria, con l'intento di promuovere una maggiore attenzione e sensibilità dei colleghi farmacisti alle necessità peculiari del paziente affetto da malattie mentali, ha pensato di redigere questo breve opuscolo informativo, in linea con le priorità della carta della Salute Mentale, per la sensibilizzazione del personale sanitario e in particolare i Farmacisti Ospedalieri e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie.

I farmacisti, infatti, per la loro peculiare predisposizione al confronto e alla multidisciplinarietà, sono professionisti in grado di interagire, sia con i pazienti e i loro familiari, che con professionisti sanitari specializzati nel trattamento delle malattie mentali, quali psichiatri, personale di reparto, dei CPS e UNOPIA, ma anche di dialogare con il territorio (MMG, farmacisti di comunità o associazioni) e le autorità.

La fragilità di questi pazienti, soprattutto nelle aree critiche della adolescenza, anzianità, genere femminile, è una condizione di sensibilità, delicatezza e dignità. È uno stato di fragilità in cui è anche possibile intuire l'indicibile e l'invisibile che sono nella vita.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.epicentro.iss.it/temi/mentale/mentale.asp>; dati del 10/10/2017.
2. Rapporto salute mentale - Analisi dei dati del Sistema Informativo per la Salute Mentale (SISM) - Anno 2015; Ministero della Salute - Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica - Direzione generale della prevenzione sanitaria - Pubblicazione Dicembre 2016.
3. "Carta della Salute Mentale" 2017.
4. "Piano di Azione globale per la salute mentale 2013-2020".
5. E. Borgna, La fragilità che è in noi, Einaudi, Torino, 2014.

Farmacologia & interazioni

di Rossella Puzifferri

L'ansia, la depressione e la psicosi, oltre alle demenze e alla dipendenza, hanno in comune un'alterazione della disponibilità di piccole molecole chiamate neurotrasmettitori che circolano a livello del sistema nervoso centrale (SNC) e ne regolano le funzioni; questa alterazione causa squilibri neuronali e alterazioni del comportamento che portano il soggetto ad alienarsi dalla realtà.

La causa fisiopatologica di questi disturbi mentali non è ancora stata chiarita; sono state formulate diverse ipotesi e teorie, tant'è che ancora oggi il trattamento farmacologico tenta di ripristinare normali livelli circolanti dei neurotrasmettitori senza però dare effetti risolutivi. La variabilità di queste condizioni cliniche ha portato allo sviluppo di diversi farmaci, che sono stati classificati seguendo sia un criterio temporale sia chimico-farmacologico, in base quindi alla struttura chimica e al meccanismo d'azione. Nel testo che segue si fornisce una breve sintesi dello sviluppo di questi farmaci che ha portato alle classi terapeutiche più recenti.

L'insorgenza della depressione sembra spiegata dalla teoria monoaminergica, ormai la più consolidata, secondo la quale a livello del SNC si crea un deficit delle monoammine, in particolare noradrenalina e serotonina, responsabili del tono dell'umore.

I primi farmaci sviluppati per trattare la sindrome depressiva sono stati i farmaci triciclici (TCA) come ad esempio amitriptilina, imipramina e clomipramina, e gli inibitori delle monoammino-ossidasi (IMAO). Queste classi di farmaci agiscono in modo aspecifico bloccando la ricaptazione delle monoammine all'interno del neurone e aumentandone i livelli cerebrali e stabilizzando di conseguenza il tono dell'umore. L'aspecificità recettoriale spiega tuttavia i più comuni effetti collaterali di questi farmaci come tachicardia, tremore, disturbi gastrointestinali, disfunzioni sessuali.

I farmaci definiti di seconda generazione sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o SSRI, i quali aumentano la concentrazione di serotonina a livello delle sinapsi cerebrali. Sono ad esempio la fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram e sertralina, che ad oggi risultano molto bene tollerati dalla maggior parte dei pazienti.

Farmaci più recenti, di terza generazione, sono stati inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina o SNRI (venlafaxina e duloxetina), i Multimodali (vortioxetina) e altri antidepressivi (mirtazapina, trazodone e bupropione). Questi farmaci, nella loro diversità, presentano un molteplici meccanismo a livello recettoriale e neurotrasmettitoriale e si sono rivelati capaci di modulare i livelli di monoammine, senza esacerbare significativamente gli effetti collaterali caratteristici dei farmaci di prima generazione.

I disordini mentali come la schizofrenia, la psicosi e l'alterazione psichica sono caratterizzati da disturbi del pensiero generalmente più gravi. Molte sono state le teorie avanzate e a lungo si è parlato dell'ipotesi dopaminergica, secondo la quale i disturbi del comportamento di tale entità sono dovuti prevalentemente ad un aumento dell'attività dopaminergica a livello del SNC. I primi farmaci sviluppati, definiti Antipsicotici Tipici, agiscono da inibitori dei recettori D2, riducendo l'interazione, e quindi l'attività, della dopamina. I più utilizzati sono la clorpromazina, la promazina, la flufenazina e lo zuclopentixolo, disponibili in gocce o compresse.

Questi farmaci causano comunemente effetti indesiderati definiti extrapiramidali direttamente dovuti alla forte inibizione dei recettori dopaminergici. Gli effetti extrapiramidali si presentano con una sindrome Parkinson-simile, effetti metabolici (es. aumento di peso) ed effetti endocrini (amenorrea nella donna e impotenza nell'uomo). È quindi buona abitudine da parte del medico accertarsi della tollerabilità di questi farmaci prima di prolungarne il trattamento.

L'ipotesi dopaminergica è stata rivisitata grazie allo sviluppo di un altro farmaco, il risperidone (capostipite degli SDA - serotonin dopamine antagonist) che, oltre a mantenere una forte inibizione dopaminergica, manifesta anche un notevole effetto sul sistema serotoninergico. Sembra inoltre agire sui recettori adrenergici e istaminergici.

L'arrivo di una seconda generazione di farmaci antipsicotici definiti Atipici (olanzapina, quetiapina e asenapina), che agiscono sul sistema dopaminergico, serotoninergico e adrenergico ha cambiato radicalmente il trattamento di questa patologia: l'interazione con diversi recettori ha portato una buona efficacia, associata a un miglioramento della tollerabilità. Gli ultimi farmaci nati dalla ricerca clinica sulle basi di queste evidenze sono il risperidone, olanzapina aripiprazolo e paliperidone, che presentano un meccanismo d'azione variegato che coinvolge vari sistemi recettoriali.

Il disturbo bipolare, una forma di tipo maniacale-depressiva, è general-

mente gestita con il carbonato di litio, che con un meccanismo ancora in parte sconosciuto è rimasto il caposaldo nei disturbi affettivi bipolari.

È importante sottolineare che il meccanismo d'azione multirecettoriale si traduce anche in molteplici effetti farmacologici collaterali. Oltre agli effetti extrapiramidali, meno evidenti con gli antipsicotici atipici, gli effetti collaterali più comuni sono l'ipotensione ortostatica, difficoltà a urinare, stipsi e aumento di peso.

| Tipo | Manifestazioni | Meccanismo |
|--------------------------|-----------------------------------|--|
| Sistema nervoso centrale | Sindrome di Parkinson | Blocco recettori dopaminergici |
| | Difficoltà a urinare, stipsi | Blocco recettori muscarinici |
| | Ipotensione ortostatica | Blocco recettori adrenergici |
| Sistema endocrino | Amenorrea, infertilità, impotenza | Blocco recettori dopaminergici |
| Altro | Aumento di peso | Blocco recettori dopaminergici e serotoninergici |

Al giorno d'oggi le possibilità terapeutiche sono diverse e non vi sono particolari evidenze a supporto di una sola classe di farmaci. L'eterogeneità di queste malattie fa sì che alcuni pazienti possono trarre beneficio da un trattamento farmacologico più di altri, e questa evidenza pone il medico di fronte a un'importante sfida.

Un importante passo è stato fatto con le nuove formulazioni farmaceutiche: lo sviluppo di compresse a rilascio prolungato ha permesso un rilascio del farmaco lento e continuo nel sangue, evitando così fluttuazioni della dose del farmaco comuni con gocce orali e compresse rivestite.

Le formulazioni sottocute a rilascio prolungato e a lunga durata d'azione hanno permesso somministrazioni più dilazionate nel tempo, mensili o trimestrali, consentendo una migliore compliance del paziente e di conseguenza una migliore risposta alla terapia.

Le interazioni farmacologiche devono essere attentamente valutate dal medico, in considerazione del molteplice meccanismo d'azione: farmaci che agiscono a livello di simili meccanismi recettoriali, possono potenziare gli effetti farmacologici causando effetti collaterali anche rilevanti. Particolare attenzione deve essere posta ai farmaci con effetti sedativi, farmaci antipertensivi e antiasmatici (anticolinergici in generale).

Non deve essere sottovalutata la possibilità di interazione con alcuni cibi presenti sulle nostre tavole: formaggi e il vino (soprattutto il rosso) sono ricchi di tiramina, una molecola eliminata dall'enzima monoamino-ossidasi, bersaglio di alcuni farmaci antidepressivi (MAO-A). L'assunzione contemporanea con questi alimenti causa un aumento della tiramina circolante, che può causare crisi ipertensive, cefalea e altri disturbi. L'alcol è senza dubbio il nemico di qualsiasi farmaco, ma il rischio di avere un potenziamento dell'effetto inibitorio a livello del SNC aumenta drasticamente.

Oltre alle interazioni di tipo farmacologico, che quindi coinvolgono lo stesso meccanismo d'azione, non bisogna trascurare le interazioni di tipo farmacocinetico, ovvero quelle interazioni tra i farmaci che possono alterare l'assorbimento, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco, complessi meccanismi coinvolti nell'effetto della terapia farmacologica.

È bene ricordare che molti farmaci ansiolitici, antidepressivi e antipsicotici interferiscono con gli enzimi epatici e possono ridurne o potenziarne gli effetti di altri farmaci assunti contemporaneamente. Anche il succo di pompelmo è in grado di alterare il metabolismo di diverse sostanze, e l'uso con questa classe di farmaci deve essere sconsigliato.

L'agonismo/antagonismo di recettori diversi e l'interazione con gli enzimi epatici rendono questi farmaci maggiormente a rischio di interazioni farmacologiche e farmacocinetiche e il farmacista ospedaliero è una figura fondamentale per aiutare il clinico a comprendere al meglio le potenziali interazioni e, quindi, a evitarle.

La presenza del farmacista di reparto può quindi portare benefici facilitando il controllo e la gestione della terapia, facendosi inoltre promotore dell'aggiornamento del personale di reparto.

In conclusione questo connubio tra il clinico e il farmacista si traduce in una garanzia di sicurezza e qualità per il paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>
2. <http://www.salute.gov.it/portale/home.html>
3. Katsung B.G., Masters S.B., Trevor A.J., Farmacologia generale e clinica, McGraw-Hill, 2013.

Indicazioni terapeutiche & usi off-label

di Sara Nobili

5. Il coinvolgimento dei farmacisti ospedalieri e territoriali e dei medici di medicina generale, in tema di monitoraggio e counselling dei pazienti, per offrire ai cittadini-utenti un servizio integrato di informazione e supporto alla terapia, ottimizzando il sistema di farmacovigilanza e l'aderenza terapeutica. ["Carta della Salute Mentale"]

La diagnosi in psichiatria è un processo complesso e articolato che si avvale di valutazioni anamnestiche, colloqui clinici, test e, quando necessario, anche di altre valutazioni mediche e psicologiche.

Quando si parla di disturbi mentali, si deve fare sempre riferimento a un sistema di classificazione, cioè a un elenco dei disturbi mentali fino ad oggi riconosciuti, accompagnato dalla loro descrizione e da liste di sintomi e di altri criteri indispensabili per la diagnosi. Quelli attualmente più diffusi nel mondo sono il DSM (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali) pubblicato dall'Associazione Psichiatrica Americana, e l'ICD (Classificazione Internazionale delle Malattie) opera dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. I due sistemi vengono aggiornati periodicamente.

Oltre alla difficoltà di diagnosi, un problema rilevante della psichiatria è il concetto di comorbidità.

Questo concetto nasce nell'ambito della medicina internistica, a indicare la presenza nello stesso paziente di più malattie distinte. In Psichiatria il termine è ampiamente usato, nonostante vi siano pochi studi che abbiano valutato i problemi metodologici e concettuali derivanti dalla trasposizione di questo termine medico in un ambito in parte differente, come quello psichiatrico.

È importante per il clinico saper valutare sia i rapporti di causalità che i meccanismi eziopatogenetici dei diversi disturbi in comorbidità, per considerare, ad esempio, la necessità di un piano terapeutico differenziato o di un piano terapeutico in cui la presa in carico del disturbo primario può risolvere le "manifestazioni sintomatiche" successive.

Un esempio è la comorbidità dell'abuso-dipendenza da sostanze con

una patologia psichiatrica. Le alterazioni cognitive, emotive e comportamentali presenti nei soggetti che riferiscono un disturbo specifico correlato all'assunzione di sostanze e presentano allo stesso tempo un disturbo psichiatrico pongono una serie di interrogativi al clinico sul piano del trattamento terapeutico, interessando un rapporto di causalità esistente tra i due o più disturbi.

Proprio perché è difficile definire la malattia psichiatrica anche la ricerca farmacologica è più complessa ed è complicato valutare, in campo psichiatrico più che in altri, l'efficacia dei farmaci.

Di conseguenza accade che molti farmaci, in psichiatria, vengano usati off-label.

L'utilizzo off-label riguarda sia la popolazione adulta che quella pediatrica.

La prescrizione off-label sta a indicare la prescrizione di un farmaco per un'indicazione diversa da quella contenuta nell'autorizzazione ministeriale d'immissione in commercio(AIC) e indicata nella scheda tecnica del prodotto (RCP). È ritenuto off-label anche la prescrizione di un farmaco secondo una via e una modalità di somministrazione diverse rispetto a quelle autorizzate.

Le condizioni per prescrivere farmaci in off-label sono:

- mancanza di valida alternativa terapeutica da dati documentabili;
- informazione al paziente riferita in modo specifico all'uso del farmaco off-label;
- acquisizione del consenso informato scritto del paziente dal quale risulta che sia consapevole che il farmaco verrà utilizzato al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate e ponendo attenzione che il paziente abbia compreso i rischi potenziali, in considerazione del fatto che l'efficacia e la sicurezza sono state valutate in popolazioni diverse da quelle oggetto della prescrizione off-label;
- compilazione da parte del medico della dichiarazione di assunzione di responsabilità;
- l'impiego del farmaco nello specifico caso deve essere noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale;

- l'erogazione del farmaco non può essere messo in carico al Servizio Sanitario Nazionale.

I farmaci antipsicotici prescritti off-label in Italia sono per il 15-19% antipsicotici di prima generazione e per il 50-64% antipsicotici di seconda generazione in modo particolare spesso sono utilizzati per trattare la demenza senile (BPSD).

Per esempio il risperidone, usato per trattare alcune malattie psichiatriche come la schizofrenia, episodi di mania moderati-gravi associati a disturbi bipolari, viene prescritto off-label anche per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), BPSD, disturbo d'ansia generalizzato (GAD) o insonnia.

Anche la quetiapina, prescritta per le psicosi acute e croniche (compresa la schizofrenia, mania associata a disturbo bipolare), è usata off-label per GAD, BPSD, OCD e insonnia.

Altre classi di farmaci usati off-label sono gli stabilizzanti dell'umore. I più comunemente prescritti off-label sono valproato, carbamazepina, topiramato, lamotrigina: la carbamazepina o l'acido valproico, nati per curare l'epilessia, si sono rivelati utili anche nel trattamento del disturbo bipolare.

Anche gli antidepressivi vengono prescritti off-label. I più comuni sono amitriptilina, sertralina, paroxetina, fluoxetina e trazodone.

Una seconda modalità per poter utilizzare un medicinale per un'indicazione non autorizzata è quella prevista dal Decreto Legge n. 536 del 21 ottobre 1996, convertito dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 e successivi aggiornamenti. L'art. 1, comma 4, di tale Legge prevede che «qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del SSN i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale; i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica; medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata».

Condizioni per prescrivere farmaci inseriti nella Legge n. 648/96 sono:

- aver acquisito il consenso informato scritto del paziente, dal quale risulti che esso è consapevole della incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del medicinale per l'indicazione terapeutica proposta;

- dispensazione tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico dell'azienda sanitaria locale di residenza del paziente;
- comunicazione dei dati relativi alla spesa farmaceutica dei medicinali inseriti in elenco dalle strutture interessate ad AIFA e alla Regione di appartenenza.

Un esempio di farmaco prescritto off-label, ma inserito nella Legge n. 648/96 è il Metilfenidato per il trattamento dell'ADHD negli adulti già in trattamento con lo stesso farmaco prima dei 18 anni.

È stato, infatti, ritenuto opportuno assicurare un'adeguata continuità terapeutica ai pazienti adulti affetti da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) già in trattamento farmacologico prima del compimento del diciottesimo anno di età e consentire il trattamento a totale carico del SSN assicurando un'adeguata continuità terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Barbui, Acta Psychiatr Scand, 2004.
2. Trifiro , Eur J Clin Pharmacol, 2005.
3. Haw, J Psychopharmacol, 2005.
4. Chen, J Clin Psychiatry, 2006.
5. Treasure, Lancet, 2010.
6. Mitchell, Int J Eat Disord, 2013.

L'informazione al paziente & il counseling L'aderenza terapeutica & il relativo monitoraggio

di Sophia Campbell Davies

5. Il coinvolgimento dei farmacisti ospedalieri e territoriali e dei medici di medicina generale, in tema di monitoraggio e counselling dei pazienti, per offrire ai cittadini-utenti un servizio integrato di informazione e supporto alla terapia, ottimizzando il sistema di farmacovigilanza e l'aderenza terapeutica. ["Carta della Salute Mentale"]

L'ADERENZA TERAPEUTICA & IL RELATIVO MONITORAGGIO

L'aderenza terapeutica viene definita come il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante.

Solo la metà dei pazienti con patologie croniche assume correttamente i farmaci prescritti, secondo i dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le ragioni di questa scarsa aderenza possono essere date dalla scarsa motivazione del paziente, dall'informazione inadeguata, dalla mancanza di fiducia nel medico prescrittore, per i costi dei medicinali, per l'insorgenza di disturbi imputati al farmaco assunto o per schemi terapeutici complessi. La mancanza di aderenza alla terapia può essere dovuta anche al tipo di patologia, come nel caso di pazienti con patologie psichiatriche.

L'aderenza presuppone un'efficace comunicazione tra medico prescrittore e paziente che, fin dalla fase di pianificazione del trattamento, dovrà essere informato su obiettivi, modalità di assunzione e posologia ed eventuali effetti collaterali. Il paziente potrà infatti "essere aderente", solo se correttamente informato e adeguatamente motivato; ciò si realizza quando il paziente ha preso coscienza della necessità di assumere quel farmaco e ha compreso e accettato pienamente il trattamento. L'aderenza terapeutica porta a una maggiore efficacia e sicurezza del trattamento, un minor rischio di complicanze ed effetti avversi, un mi-

nor rischio di ospedalizzazioni associate alla malattia e a una riduzione della mortalità.

L'aderenza terapeutica è fondamentale per l'ottimizzazione delle risorse individuali e collettive per la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la scarsa aderenza alle terapie croniche compromette gravemente l'efficacia del trattamento caratterizzandosi come un elemento critico per la salute della popolazione, sia dal punto di vista della qualità di vita che dell'economia sanitaria.

Interventi tesi ad aumentare l'aderenza, come quello del Counselling del Farmacista Ospedaliero, possono avere un impatto sulla salute della popolazione importante con un significativo ritorno degli investimenti, sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria. È stato dimostrato che pazienti con patologie psichiatriche, che non assumono correttamente le loro terapie, hanno una probabilità maggiore di essere riospedalizzati, poiché l'efficacia del farmaco è ridotta e il medico è portato a prescrivere un numero maggiore di farmaci. È stimato che il 40% degli accessi ospedalieri in Psichiatria sia perché il paziente non ha assunto correttamente i suoi farmaci.

L'INFORMAZIONE AL PAZIENTE & IL COUNSELLING

Secondo l'OMS il "Counselling" è un processo che, attraverso il dialogo e l'interazione, aiuta le persone a risolvere e gestire problemi e a prendere decisioni. Esso coinvolge un "cliente" e un "Counsellor": «il primo è un soggetto che sente il bisogno di essere aiutato, il secondo è una persona esperta, imparziale, non legata al cliente, addestrata all'ascolto, al supporto e alla guida» [1].

Il termine "Counselling" non è facilmente traducibile in italiano. Non significa consigliare, come spesso accade di sentire ma il termine inglese "Counselling", dal verbo to counsel, "dare consigli", deriva dal verbo latino consulere, che letteralmente significa "venire in aiuto", "provvedere", "aver cura", "darsi pensiero per qualcuno". Poiché è intraducibile nel suo pieno significato in italiano, si è convenuto di mantenere anche in Italia la denominazione inglese.

Il Counselling si fonda sulla comunicazione tra il professionista e il paziente con lo scopo di aiutare il paziente ad affrontare vari tipi di problemi e difficoltà legate alla gestione della propria terapia. L'integrazione del Counselling nel lavoro del Farmacista Ospedaliero può riportare un effetto profondamente terapeutico soprattutto in patologie croniche quali quelle psichiatriche "educando" il paziente al corretto utilizzo del farmaco, assicurando la continuità tra ospedale e territorio e migliorando l'aderenza terapeutica dei pazienti.

Più recentemente, questa tematica è stata introdotta nella Raccomandazione ministeriale n. 17 (dicembre 2014) concernente la Riconoscizione e Riconciliazione farmacologica delle terapie nelle transizioni di cura, in cui viene sottolineata l'importanza della comunicazione con il paziente come la fonte privilegiata delle informazioni.

La revisione della terapia farmacologica, da parte del farmacista, è fondamentale per identificare eventuali interazioni, effetti collaterali, identificare terapie più costo-efficaci, verificare l'aderenza alla terapia, aumentare le conoscenze dei pazienti sulle loro terapie e rispondere ad eventuali domande.

Esistono diverse strategie per migliorare l'aderenza al trattamento tra cui:

- riportare le somministrazioni in un "diario del trattamento";
- conservarli in un posto facile da ricordare;
- associare l'assunzione del farmaco con la routine quotidiana (pasti, doccia...);
- tenere una lista dei farmaci in uso;
- mettere delle sveglie sul telefono (ci sono delle app);
- ritornare sempre alla stessa Farmacia;
- avere più informazioni sulla propria terapia.

È importante che il paziente sappia:

- il nome del farmaco e il motivo per cui lo sta assumendo;
- che cosa ci si aspetta dalla terapia (quando inizierà a funzionare, se il paziente si accorgerà di un cambiamento);
- la durata della terapia;
- la modalità di assunzione e la posologia corretta;
- se devono essere evitati dei cibi, dei farmaci o delle attività durante il trattamento;
- gli effetti collaterali che potrebbero manifestarsi e che cosa fare nel caso in cui si presentassero;
- la conservazione del farmaco.

Queste informazioni possono essere trasmesse, attraverso libretti informativi contenenti dei diari della terapia, per aiutare il paziente nella somministrazione o applicazioni informatizzate da installare sul telefonino. È fondamentale far capire al paziente che è importante assumere i farmaci come da prescrizione.

La revisione farmacologica e il counselling in questo setting di pazienti è ancora più importante che in pazienti con altre tipologie di patologie croniche in quanto la scarsa aderenza è abbastanza comune, l'impatto sulla salute può risultare molto grave e le ragioni di non aderenza sono ancora più variabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Organizzazione Mondiale della Sanità, 1989.
2. Weiden P.J. Moving Beyond Symptoms: The Importance of Addressing Cognitive and Affective Symptoms in the Treatment of Schizophrenia. *Medscape Psychiatry and Mental Health* 10 (2). <http://www.medscape.com/viewarticle/511186>, 2005.
3. Valenstein M., Copeland L.A., Blow F.C. *et al.* Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Medical Care*, 2002; 40, 630-639.
4. Locke A. Utilizing clinical pharmacists to improve delivery of evidence-based care for depression and anxiety in primary care. *BMJ Quality Improvement Programme*, 2016.
5. Chapman S.C.E. Medication nonadherence and psychiatry *Current Opinion Psychiatry*, 2013.

Farmacovigilanza

di Lorenzo Gambitta

5. Il coinvolgimento dei farmacisti ospedalieri e territoriali e dei medici di medicina generale, in tema di monitoraggio e counselling dei pazienti, per offrire ai cittadini-utenti un servizio integrato di informazione e supporto alla terapia, ottimizzando il sistema di farmacovigilanza e l'aderenza terapeutica. ["Carta della Salute Mentale"]

In linea con le priorità d'intervento individuate nella Carta della Salute Mentale, l'Area SIFO Psichiatria si pone come obiettivo l'implementazione di un Sistema di Farmacovigilanza attiva in ambito psichiatrico, al fine di garantire ai pazienti un supporto adeguato alla terapia in termini di informazione e monitoraggio terapeutico. Il farmacista ospedaliero si pone quale figura strategica per l'ottimizzazione di questo servizio, supportando da un lato le decisioni del clinico e dall'altro il percorso terapeutico del paziente.

La farmacovigilanza riveste un ruolo cruciale nel monitoraggio post-marketing di tutte le nuove molecole introdotte sul mercato, e risulta fondamentale e imprescindibile per farmaci destinati a una popolazione affetta da disturbi mentali cronici, per una serie di ragioni.

In primo luogo i pazienti sottoposti a trial clinico sono selezionati sulla base di criteri di eleggibilità e d'inclusione molto stringenti e trattati per un periodo relativamente breve, se rapportato per esempio a un tipico regime di cura di patologie croniche, quali la depressione e disturbi mentali, caratterizzati da frequenti episodi di psicosi; il campione di pazienti di uno studio clinico è "ideale" e molto spesso privo delle comorbidità presenti nella popolazione reale di soggetti con disturbi neurologici.

In secondo luogo la modalità di trattamento d'elezione in gran parte dei disturbi psichiatrici è la somministrazione di farmaci, frequentemente associati ad ADR; spesso i pazienti non rispondono alla terapia in prima linea e può essere necessario ricorrere a farmaci alternativi, o a cocktail di farmaci, aumentando il rischio di sviluppare reazioni avverse e interazioni farmacologiche.

Inoltre i farmaci psicotropi hanno un'azione diretta sulla funzionalità cerebrale per la loro attività mirata sui principali neurotrasmettitori stabilizzanti dell'umore, e questo determina in alcuni casi cambiamenti indesiderati nel comportamento, fino a tentativi suicidari.

È ormai noto che il 5% delle ospedalizzazioni sono imputabili ad ADR e per questo, e i motivi precedentemente elencati, la farmacovigilanza attiva risulta una risorsa preziosa per il clinico, il quale interfacciandosi con il farmacista ospedaliero può guidare il percorso terapeutico del paziente, salvaguardandone sicurezza e miglioramento della qualità della vita.

Il ruolo del farmacista in questo percorso è cruciale alla luce anche di evidenze che rilevano che circa il 39-50% dei medici non ha riscontrato una reazione avversa, per la poca conoscenza da una parte delle ADR da segnalare, dall'altra dei programmi informativi a disposizione per la segnalazione in Rete Nazionale. Il farmacista ospedaliero può, in virtù delle sue competenze, sensibilizzare i clinici alla rilevazione di tutti gli eventi farmaco-correlati, e accompagnarli nella segnalazione spontanea all'interno del database nazionale.

È stato stimato che tra il 1995 e il 2009 i farmaci psicotropi sono stati quelli che hanno ricevuto, in Europa, il più elevato numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse; tra questi ricordiamo l'epilessia da bupropione e le aritmie tipiche del citalopram date dal prolungamento del tratto QT.

Lo strumento che ha permesso l'identificazione di questi eventi farmaco-associati è stata proprio la segnalazione spontanea, a monte del processo di generazione di un "segnale" e di rilevazione di nuove reazioni avverse associate a un farmaco; un "segnale" si genera solo quando le segnalazioni spontanee o aneddotiche accumulate raggiungono la cosiddetta disproporzionalità rispetto al tasso di ADR atteso in quel dato istante.

A valle di questo processo, se la disproporzionalità delle segnalazioni è tale da generare un segnale, sono divulgati i cosiddetti "safety warning", ossia le avvertenze sulla sicurezza di un dato farmaco.

Tra il 2002 e il 2014 sono state identificate 25 nuove associazioni farmaco psicotropo-reazione avversa. Tra gli antidepressivi ricordiamo il prolungamento dell'intervallo QT associato in maniera dose-dipendente a citalopram ed escitalopram; SIADH (Sindrome da inappropriata secrezio-

ne di ADH) e ematuria da paroxetina; trombocitopenia da fluvoxamina e epatotossicità correlata a farmaci melatoninergici.

Nel 2005 l'Agenzia Europea dei Medicinali, a seguito di numerose segnalazioni spontanee di alterazioni comportamentali caratterizzate da aggressività, rabbia e ideazione suicidaria, ha rivalutato le indicazioni terapeutiche degli SSRI nei bambini e negli adolescenti, limitandole alle sole indicazioni espressamente approvate per queste fasce di età.

Per quanto riguarda gli antipsicotici, i profili rischio/beneficio di questi farmaci hanno subito numerose rivalutazioni nell'ultimo ventennio, a seguito di segnalazioni, che hanno portato all'aggiornamento del foglietto illustrativo. Grazie a queste oggi è noto il rischio di comportamento suicidario e ictus cerebrali associati agli antipsicotici di seconda generazione, così come problemi muscolo-scheletrici e pancreatite.

Tra il 2015 e il 2017 in tutta Italia sono state segnalate in RNFv 2.006 ADR da Antipsicotici, di cui 945 gravi; 7 di queste hanno portato al decesso del paziente.

Per quanto riguarda gli antidepressivi sono state segnalate 1.238 ADR, di cui 594 gravi e 7 exitus; 4/7 decessi sono stati associati a farmaci SSRI.

Il progetto formativo prevede anche il coinvolgimento dei care-giver e familiari, i quali costituiscono parte integrante della vita quotidiana di pazienti affetti da disturbi mentali. L'Area SIFO Psichiatria aderisce al Programma di Farmacovigilanza attiva promosso da AIFA nel 2006, che ha come protagonisti i familiari dei pazienti, i quali molto spesso hanno in carico pazienti privi di occupazione e isolati dalla società.

L'Area SIFO Psichiatria è già attiva su questo fronte dal 2013, anno in cui ha avviato il progetto "La Terapia Antipsicotica in età evolutiva: la fragilità nelle aree di passaggio", con l'intento di rilevare le dispensazioni di farmaci antipsicotici nei pazienti di età compresa tra i 15 e i 21 anni. È stata rilevata una ridotta segnalazione in questa fascia di età e per questo il farmacista ospedaliero si propone come figura professionale di supporto al prescrittore e al paziente del monitoraggio e implementazione delle segnalazioni di ADR di farmaci antipsicotici.

Un altro progetto MEREAFaPS risulta attivo su questo fronte da alcuni anni; nel 2015 nell'ambito di questo progetto è stata segnalata un effetto paradossale in seguito alla somministrazione di promazina. Questa risulta-

va essere una reazione poco nota che, grazie alla collaborazione di clinico e farmacista ospedaliero, è stata rilevata e divulgata agli specialisti del settore attraverso il GIFC.

Il farmacista ospedaliero è parte attiva anche nel monitoraggio delle prescrizioni degli psichiatri coadiuvandone il lavoro.

Nel 2015 è stato possibile constatare i benefici di una terapia antipsicotica a rilascio prolungato in pazienti schizofrenici, grazie a questo tipo di attività dell'Area SIFO Psichiatria.

Soprattutto nel caso dei farmaci psicotropi, la vigilanza e il monitoraggio di eventi avversi sono attività da salvaguardare e implementare, per rilevare eventuali nuove associazioni farmaco-evento, che potrebbero portare a una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio, al fine di garantire al paziente una terapia dalla sempre più nota sicurezza ed efficacia.

Il farmacista ospedaliero è parte integrante nell'intervento di vigilanza attiva previsto dall'Area SIFO Psichiatria, perché in possesso di competenze di farmacovigilanza ed elemento di congiunzione tra clinico e paziente nella gestione terapeutica dei disturbi mentali.

BIBLIOGRAFIA

1. "Carta della Salute Mentale", 2017.
2. Prisco *et al.* "Safety Warning dei farmaci in Psichiatria: segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci dal 2002 al 2014", Riv Psichiatr, 51(3); 96-103, 2016.
3. AIFA Bif XIII N.3 2006.
4. AIFA Database Nazionale Farmacovigilanza.
5. "La sicurezza del litio nel paziente psichiatrico giovane-adulto". Pistis *et al.* GIFC 2015.
6. "Promazina ed effetto paradosso: descrizione di possibile reazione avversa grave nota", Ruggero *et al.*, GIFC 2015.
7. "La terapia antipsicotica nel paziente in età evolutiva: dati progetto nazionale", Muserra *et al.*, SIP 2015.

HTA & impatto economico

di Edoardo Calzavara e Davide Cimino

2. La realizzazione di iniziative ministeriali e del coordinamento delle Regioni, che garantiscano standard di qualità confrontabili dell'assistenza psichiatrica, collegate ai LEA e quindi vincolanti per le Regioni, che ricomprendano tutti gli ambiti d'azione della salute mentale (infanzia, adolescenza ed età adulta), in grado di garantire la continuità e l'accesso all'innovazione (farmacologica, gestionale ed organizzativa), con specifiche risorse sia economiche sia umane, utili a sviluppare approcci organizzativi e terapeutici quanto più integrati e condivisi dell'assistenza psichiatrica nelle diverse realtà regionali mediante anche l'utilizzo dell'Health Technology Assessment (HTA). [“Carta della Salute Mentale”]

L Health Technology Assessment è un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo.

L'obiettivo è quello di valutare gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori che durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società.

I recenti interventi in materia di riduzione della spesa sanitaria pubblica richiedono una maggiore attenzione nell'allocazione delle risorse sulle tecnologie sanitarie che dimostrino un adeguato rapporto costo-beneficio.

Nell'ambito della salute mentale questo tipo di approccio lo si può applicare al costo di trattamento del paziente psichiatrico, che non si riduce al semplice costo di acquisizione di farmaci specifici, ma che include altre rilevanti voci di spesa per il Sistema Sanitario quali le prestazioni psichiatriche territoriali e le ospedalizzazioni rese necessarie durante le fasi di ricu-tizzazione della patologia.

Un esempio concreto è rappresentato da una patologia mentale complessa come la schizofrenia.

La schizofrenia rappresenta una patologia psichiatrica devastante e costosa, di complessa gestione per gli operatori sanitari [1]. Ad essa si associa generalmente una seria compromissione clinica, sociale e lavorativa

per chi ne soffre, nonché un pesante carico per i familiari del paziente e un rilevante onere economico per il Sistema Sanitario [2, 3].

La riduzione dei contatti sociali, l'appiattimento affettivo, la disorganizzazione, la mancanza di motivazioni e le difficoltà cognitive sono i sintomi negativi più spesso presenti in questa malattia. A questi si possono accompagnare sintomi positivi, quali aggressività, tentativi di suicidio, violenze su persone o cose. Tali episodi, sicuramente i più evidenti e socialmente compromettenti, richiedono quasi sempre periodi di ricovero ospedaliero e successivamente il ricorso a strutture riabilitative di media e lungodegenza [4]. Questo aspetto fa sì che gli investimenti per l'assistenza e la cura del paziente schizofrenico incidano con una quota rilevante sulla spesa sanitaria [5].

Intorno ai primi anni '90 sono stati introdotti sul mercato gli antipsicotici atipici, una nuova classe di farmaci che ha fatto registrare significativi progressi nella cura della schizofrenia rispetto alla terapia convenzionale costituita dai neurolettici tipici (es. aloperidolo). Oggi gli antipsicotici atipici tendono a essere impiegati come farmaci di prima scelta nel trattamento della schizofrenia.

Essi infatti presentano, in generale, una migliore efficacia clinica e minori effetti collaterali, ma anche costi di acquisto molto più elevati rispetto ai tipici [4].

In alcuni casi il prezzo d'acquisto è diventato meno gravoso per il nostro Sistema Sanitario grazie all'introduzione in commercio di farmaci generici come nel caso della clozapina.

In altri casi, nel prontuario ospedaliero, si è passati dalla disponibilità della sola terapia orale giornaliera, a forme di somministrazione a rilascio prolungato come: il risperidone (Risperdal Consta) con somministrazione intramuscolo (i.m.) ogni due settimane, il paliperidone (Xeplion) con possibilità di somministrare un'unica dose mensile i.m., l'olanzapina (Zypadhera) con somministrazione i.m. ogni 2/4 settimane, l'aripirazolo (Abilify Maintena) con somministrazione i.m. mensile. In termini di costi diretti, si è assistito a un incremento della spesa per la somministrazione iniettabile. Ciò tuttavia viene a essere più che compensato da una maggiore compliance del paziente e conseguenti minori spese indirette dovute a ospedalizzazioni.

Queste sono frequentemente associate a ricadute della malattia, dovute in molteplici casi proprio a una scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente.

Da letteratura sappiamo che ogni riacutizzazione provoca un duplice danno al paziente. Infatti nell'immediato si assiste a una esacerbazione dei sintomi della patologia, mentre nel lungo termine il cervello non torna più alla funzionalità che aveva in precedenza, bensì una parte necrotizza portando a deterioramento cognitivo e funzionale, alterazioni neuronali, peggioramento della qualità della vita, ritiro sociale, maggiori costi diretti e indiretti associati alla schizofrenia.

Per quanto riguarda il paliperidone, recentemente si è assistito all'entrata in commercio di una nuova forma depot del farmaco (Trevicta), che richiede un'unica somministrazione i.m. ogni tre mesi. In quest'ultimo caso si va ad aumentare ulteriormente il controllo della malattia, ottenendo così una continuità del funzionamento globale, miglioramento della qualità della vita, mantenimento delle relazioni sociali, effetto neuroprotettivo, con un costo annuale della terapia che resta inalterato rispetto alla somministrazione mensile rendendo più conveniente, ove possibile, questa nuova tecnologia.

Infine, sempre in termini di aderenza alla terapia, è doveroso ricordare l'importanza della Distribuzione Per Conto (DPC) dei farmaci in Pronto Soccorso Ospedale Territorio (PHT). La possibilità che il paziente psichiatrico possa trovare la propria terapia nella farmacia di fiducia, garantisce allo stesso la possibilità di confrontarsi con un professionista del farmaco in grado di assisterlo da vicino nella prosecuzione della terapia, aumenta la comodità di accesso al farmaco e di conseguenza la compliance alla terapia. È questo ad esempio il caso della quetiapina a rilascio prolungato.

BIBLIOGRAFIA

1. Worrel J.A., Marken P.A., Beckman S.E., Ruther V.L. Atypical antipsychotic agents: A critical review, *Am J Health-Syst Pharm* vol 57, 238-255.
2. Del Paggio D. *et al.* Clinical and economic outcomes associated with olanzapine for the treatment of psychotic symptoms in a County Mental Health population, *Clin Ther*, 2002; 24: 803-817.
3. Edgell E.T. *et al.* Olanzapine versus risperidone A prospective comparison of clinical and economic outcomes in Schizophrenia, *Pharmacoeconomics*, 2000, Dec; 18 (6): 567-579.
4. Mapelli V. *et al.* Costi ed efficacia della cura della schizofrenia con antipsicotici tipici ed atipici, *Pharmac Economics Italian Research Articles*, 2003; vol. 5, n. 3, 1-155.
5. Ravasio R. La valutazione economica del trattamento farmacologico con antipsicotici nella schizofrenia: una revisione sistematica della letteratura, *Farmeconomia e percorsi terapeutici*, 2005; 6 (1): 25-36.

Partecipazione a PDTA & team multidisciplinari

di Erica Magni

4. La definizione di percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA) condivisi tra i numerosi attori, che coinvolgano i centri specialistici, il territorio, l'assistenza farmaceutica e sociale, e che vedano la partecipazione delle associazioni, sviluppati con approcci innovativi ed evidence-based e destinati ad implementare strategie di diagnosi, cura e trattamento precoce, una presa in carico stabile e continuativa e che permettano di raggiungere obiettivi di recupero e reintegro nella società del paziente accompagnati da un utilizzo razionale delle risorse, con particolare attenzione ai protocolli riabilitativi inerenti il passaggio dall'età evolutiva all'età adulta.

A tal fine, si rendono necessari l'integrazione e la promozione delle pratiche di Piano di trattamento individuale (PTI) e di Progetto terapeutico riabilitativo personalizzato (PTRP), anche mediante lo sviluppo di alleanze che coinvolgano Associazioni, enti non profit del privato sociale e Istituzioni già attivamente partecipi con numerose attività di supporto, come strumento prioritario in grado di:

- a. individuare gli specifici bisogni reali e potenziali,*
- b. pianificare il percorso riabilitativo con approccio multidisciplinare,*
- c. definire responsabilità e competenze sanitarie e sociali,*
- d. verificare periodicamente i risultati degli interventi,*
- e. coinvolgere attivamente pazienti e familiari (come ribadito dall'Ufficio Regionale per l'Europa dell'OMS nel 2010 nel documento "User empowerment in mental health") e supportarli,*
- f. ottimizzare l'uso ed il coordinamento delle risorse disponibili, limitandone duplicazioni e sperperi.*

["Carta della Salute Mentale"]

percorsi di cura o Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) sono strumenti del governo clinico che consentono di definire standard assistenziali e di verificare l'appropriatezza dell'assistenza erogata.

Essi sono costituiti da singoli processi assistenziali, che possono essere semplici o complessi in relazione alla quantità di risorse umane e strutturali coinvolte. Sono anche strumenti di gestione clinica che servono a fornire ai pazienti interventi di efficacia dimostrata in una sequenza logica di

azioni effettuate in un tempo ottimale. I percorsi di cura sono sviluppati per diagnosi frequenti, costose o connesse ad alti rischi per la salute del paziente; sono finalizzati a un migliore uso delle risorse, a migliorare la qualità della cura e a ridurre il ritardo nell'erogazione di trattamenti efficaci. I principi chiave sono la centralità del paziente, l'integrazione multi professionale, la pratica basata sull'EBM e il miglioramento continuo della qualità. Attraverso il percorso di cura si ha la contestualizzazione delle raccomandazioni delle linee guida, relative a una problematica clinica, all'interno di una specifica realtà organizzativa, tenute presenti le risorse disponibili e le circostanze locali.

In salute mentale lo sviluppo di percorsi di cura è ancora più necessario rispetto ad altre aree della medicina, in quanto la variabilità dei trattamenti è molto pronunciata. A maggior ragione ciò vale per il trattamento dei disturbi mentali gravi, per la presenza di consistenti problemi clinici e psico-sociali che necessitano di interventi complessi.

In ambito ospedaliero il farmacista rappresenta un punto di riferimento, e un supporto fondamentale, sia per il medico che per gli infermieri di reparto.

Vista la complessità delle scelte terapeutiche e delle modalità di prescrizione dei farmaci nell'ambito psichiatrico, i farmacisti che operano negli ospedali sono chiamati, quali componenti di commissioni terapeutiche e gruppi di lavoro multidisciplinari, a valutare l'impiego dei farmaci secondo criteri di appropriatezza che rispondano alla normativa vigente, a evidenze scientifiche e a valutazioni farmaco-economiche, oltre che alla stesura di PDTA condivisi.

Un altro importante aspetto, in cui il supporto del farmacista può diventare importante, è il monitoraggio delle terapie farmacologiche, conosciute anche come TDM (Therapeutic Drug Monitoring): ad esempio il trattamento farmacologico con il litio necessita di un controllo delle concentrazioni plasmatiche, su cui i medici fanno fortemente affidamento. I dati di letteratura consigliano la determinazione delle concentrazioni di litio nel sangue, dopo 10-12 ore dall'ultima dose, al fine di poter fare una valutazione della dose scelta, ed eventualmente correggerla fino al raggiungimento della dose di regime. La misurazione dei livelli di litio viene richiesta a intervalli regolari o quando sopraggiunge una malattia o l'aggiunta di un nuovo trattamento farmacologico.

Il momento più critico per il paziente, soprattutto se fragile (paziente anziano, paziente oncologico o paziente con diverse comorbidità), è rappresentato dalla fase in cui lo specialista prescrive il nuovo farmaco, in cui la valutazione della sintomatologia da trattare in acuto deve conciliarsi con la condizione cronica in cui il paziente stesso convive.

In questo senso, *la condivisione con il farmacista del piano terapeutico* e la revisione della terapia domiciliare è una fase fondamentale per garantire in toto la sicurezza del paziente e rappresenta un momento unico di condivisione multidisciplinare.

La presenza attiva di un farmacista in un reparto specialistico come quello psichiatrico risulta quindi in una migliore gestione normativa del farmaco, un maggiore controllo delle interazioni e una migliore compliance del paziente.

Inoltre il farmacista e il MMG diventano i punti d'incontro tra il paziente e il medico specialista, rappresentando i principali attori dell'armonizzazione della terapia farmacologica considerato il rischio associato alla politerapia.

Il farmacista territoriale svolge la sua attività ponendo una costante attenzione ai bisogni di salute del cittadino attraverso la diffusione di informazioni corrette sulle terapie (es.: indicazioni d'uso dei farmaci, scelta dei dosaggi e delle formulazioni più indicate) e sulla vigente legislazione, per la corretta prescrizione e gestione dei farmaci.

L'adozione dei percorsi di cura porta a benefici importanti che includono una migliore comunicazione tra i membri dell'equipe medica e la possibilità di cambiamento nella cultura organizzativa del servizio attraverso la promozione della collaborazione multidisciplinare.

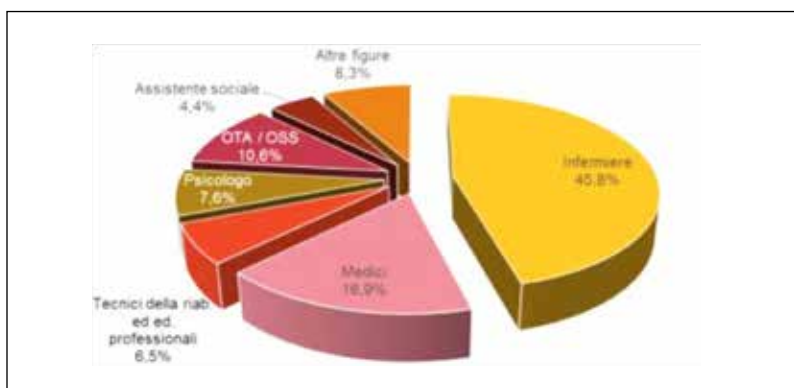
Il farmacista ospedaliero e territoriale ha tutte le caratteristiche idonee per partecipare a pieno titolo nelle equipe sanitarie già consolidate nell'ambito della Salute Mentale, in quanto è un professionista sanitario specificamente e intensivamente formato alla terapia farmacologica, e l'integrazione con il team può migliorare la qualità, la sicurezza, la soddisfazione del paziente e le performance economiche.

Il team interdisciplinare è ormai la base consolidata per la Pharmaceutical Care e il Farmacista ne fa parte a pieno titolo in quanto: è in grado di fornire un'ampia gamma di servizi clinici, quali la formulazione della tera-

pia; può essere un monitor per verificare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici prefissati e rimodulare la terapia; può supportare il clinico nel migliorare l'aderenza del paziente alla terapia. È anche in grado di valutare l'utilizzo di una terapia traducendo le normative sui farmaci e il disegno di un protocollo sperimentale, l'uso razionale del farmaco nella popolazione, focalizzandosi soprattutto sul risultato clinico.

In Italia non sembra ci siano esperienze di farmacista ospedaliero inserito già in modo strutturato all'interno di team multidisciplinari di Dipartimenti di Salute Mentale, infatti nel rapporto sulla salute mentale redatto dal Ministero della Salute nel 2015 viene riportata la distribuzione del personale dipendente e convenzionato dei DSM (figura 1) dove appare evidente che, nella palese multidisciplinarietà dei team clinici a supporto dei pazienti affetti da disturbi mentali, non compare affatto la figura del farmacista.

Figura 1. Distribuzione del personale dipendente e convenzionato dei DSM



Fonte: Conto annuale, Tabella 1D al 31/12/2014.

Negli Stati Uniti, dove la figura del Farmacista Clinico specialista in Psichiatria è consolidata, sono stati effettuati degli studi per analizzare gli effetti dell'inserimento del farmacista in team.

In uno studio condotto da Canale *et al.*, i pazienti reclutati nella fase I sono serviti da controllo e hanno ricevuto i servizi offerti dal Servizio di Farmacia centralizzato tradizionale e la consultazione farmacoterapica richiesta dai medici psichiatri.

Nella fase II, i pazienti reclutati hanno ricevuto i servizi del farmacista specializzato in psichiatria e sono serviti come gruppo sperimentale.

I servizi offerti dal Farmacista specializzato in psichiatria furono di:

- partecipazione ai team meeting per la decisione del trattamento,
- definizione dell'assessment al baseline
- revisione settimanale,
- gestione delle raccomandazioni farmacoterapiche,
- ricognizione della storia farmacologica,
- revisione della registrazione giornaliera della somministrazione dei farmaci,
- monitoraggio delle ADR (Reazioni Avverse),
- conduzione di classi per l'educazione al trattamento,
- counselling al paziente prima della dimissione.

Le variabili sugli outcomes includono: la risposta clinica determinata con scale di valutazione oggettive, i costi del trattamento, la durata della ospedalizzazione, le reazioni avverse, la percentuale di accettazione delle raccomandazioni, la compliance del paziente alla prima visita programmata dopo la dimissione, la qualità di vita e la soddisfazione del paziente.

I pazienti del gruppo sperimentale hanno mostrato miglioramenti significativi nella risposta clinica, negli effetti avversi registrati in confronto con il gruppo di controllo e si sono dimostrati molto soddisfatti con i servizi farmaceutici che hanno ricevuto.

Gli studi, più in generale, hanno dimostrato che i servizi farmaceutici possono ridurre i costi associati alle medicazioni, l'over-use dei medicinali e gli eventi avversi correlati all'uso dei medicinali.

Attualmente, negli Stati Uniti, la presenza dei farmacisti esperti in psichiatria nei Dipartimenti di Salute Mentale è considerato uno standard organizzativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Accordo Stato-Regioni sulla definizione dei percorsi di cura da attivare nei dipartimenti di salute mentale per i disturbi schizofrenici, i disturbi dell'umore e i disturbi gravi di personalità - Conferenza delle regioni e delle province autonome 2013.
2. Cohen L.J. The Emerging Role of Psychiatric Pharmacists. *The American Journal of Managed Care* Vol 1999; 5 (10): 621-629.
3. Canales P.L., Dorson P.G. and Crismon M.L. Outcomes Assessment of Clinical Pharmacy Services in a Psychiatric Inpatient Setting *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58(14)-
4. Rapporto salute mentale - Analisi dei dati del Sistema Informativo per la Salute Mentale (SISM) - Anno 2015; Ministero della Salute - Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica - Direzione generale della prevenzione sanitaria – Pubblicazione Dicembre 2016.

Ricerca & progettualità

di Erica Magni

8. Lo stanziamento di fondi in favore di progetti nello specifico ambito neuropsicofarmacologico, al fine di sostenere lo sviluppo da parte delle università, anche mediante partnership pubblico-privato, di linee di ricerca finalizzate al miglioramento dell'attuale standard terapeutico.

["Carta della Salute Mentale"]

Le malattie mentali stanno ricevendo una crescente attenzione dal mondo politico e dalla ricerca per l'allocazione delle risorse in quanto la patologia affligge un sempre maggiore numero di persone con un conseguente impatto negativo sulla qualità di vita.

Nell'ambito dello sviluppo di nuove molecole, la pipeline del settore specifico è relativamente modesta, soprattutto se comparata allo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento dei tumori o alle malattie infettive.

Nuove terapie in sviluppo includono farmaci per la depressione, la schizofrenia, l'ADHD, l'abuso di sostanze.

I farmaci già entrati in commercio negli ultimi anni hanno aiutato ad alleviare molti dei disagi relativi a queste patologie, migliorando la qualità di vita dei pazienti e trasformando le patologie croniche in condizioni cliniche trattabili e gestibili. Ne sono esempi la depressione o la schizofrenia, i cui più recenti farmaci hanno consentito ai pazienti di riprendere in mano la propria vita, prevenire le ricadute e le ospedalizzazioni ricevendo le medicine in setting ambulatoriali/domiciliari.

Oltre che nello sviluppo dei nuovi principi attivi, la ricerca in psichiatria negli ultimi anni si è rivolta soprattutto nello studio dei farmaci long acting, cioè farmaci somministrati con ampi periodi di intervallo che, oltre ad aumentare l'aderenza alla terapia, migliorano la qualità della vita del paziente e il quadro sintomatologico.

Le nuove terapie ad azione prolungata hanno l'obiettivo di consentire al paziente una vita piena e di sollevare i familiari dall'impegno di seguire giornalmente la terapia.

Grazie alle nuove formulazioni questi antipsicotici atipici ad azione prolungata consentono di stabilizzare il paziente, prevenendo le recidive, e gli permettono di recuperare una vita lavorativa e sociale.

La ricerca in ambito di Salute Mentale continua ad approfondire i meccanismi neurofisiopatologici delle malattie psichiatriche per chiarirne i pathway cellulari e molecolari di base, in modo da identificare le disfunzioni biologiche neuronali che fungono da substrato per lo sviluppo della patologia. Questi studi sono importantissimi per identificare nuovi possibili bersagli molecolari per il trattamento dei disturbi, ma anche per eventualmente sviluppare metodi di diagnosi precoce.

Nell'ambito dei Centri di Salute Mentale, a livello regionale e nazionale, invece, si sta lavorando in modo particolare sulla progettualità seguendo linee di indirizzo nazionali identificate attraverso i bisogni prioritari su cui si elaborano i percorsi di cura e che possono essere ricondotte:

- all'area esordi - intervento precoce;
- all'area disturbi comuni, ad alta incidenza e prevalenza (depressione, disturbi d'ansia);
- all'area disturbi gravi persistenti e complessi;
- all'area dei disturbi dell'infanzia e adolescenza.

La progettualità ha coinvolto anche i farmacisti ospedalieri e territoriali che possono essere parte attiva nell'area psichiatria.

Alcune esperienze di colleghi ci giungono soprattutto in merito alla collaborazione per il monitoraggio delle terapie antipsicotiche depot, delle terapie distribuite sul territorio, in progetti di collaborazione con i team dei DSM soprattutto per quanto riguarda la farmacovigilanza.

Nella progettualità dell'Area SIFO Psichiatria si è partiti dalle singole esperienze di colloquio con i clinici delle nostre Aziende in cui si è tentato di promuovere il concetto di *pharmaceutical care*.

Facendo riferimento ai bisogni prioritari, l'Area si è focalizzata in modo specifico sui disturbi dell'infanzia e dell'adolescenza, momenti in cui possono avvenire gli esordi della patologia in quanto è noto dalla letteratura

che tra l'età pre-adolescenziale e quella giovane-adulta (15-21 anni) esistono profondi mutamenti fisiologici e psicologici durante i quali possono emergere i primi sintomi di patologia psichiatrica. Il trattamento dei giovani pazienti nell'età evolutiva è però gravato da differenti manifestazioni cliniche delle patologie rispetto agli adulti, efficacia e sicurezza dei farmaci sconosciute in modo particolare nel lungo periodo, vincoli prescrittivi e difficoltà di coordinamento tra strutture referenti.

L'area SIFO Psichiatria ha avviato nel 2013 il progetto "La Terapia Antipsicotica nel paziente in età evolutiva: la fragilità nelle aree di passaggio" con l'obiettivo di rilevare la dispensazione di farmaci antipsicotici (N05) nei pazienti di età inferiore ai 21 anni (fino all'età giovane-adulta) e analizzare i farmaci prescritti stratificando le popolazioni e studiarne l'utilizzo off-label (per età).

Tale progetto ha visto la collaborazione dei farmacisti operanti presso i servizi farmaceutici di tutto il territorio nazionale (Figura 1).

Figura 1. ASL che hanno aderito al progetto.



I risultati hanno mostrato che i farmaci antipsicotici sono ampiamente prescritti e dispensati anche durante l'età giovane-adulta e che la prescrizione avviene anche in regimi di off-label per età. Si conferma altresì il dato di letteratura secondo cui l'esordio psicotico avviene prima nei giovani maschi, rispetto alle femmine, e che viene prediletto l'uso degli antipsicotici atipici rispetto ai tipici.

L'Area SIFO Psichiatria è anche stata coinvolta in un progetto per la definizione di un modello di gestione integrata del paziente affetto da agitazione psicomotoria basato in modo particolare sulla promozione di una attiva rete di collaborazione tra i medici e operatori sanitari che operano nelle strutture, ospedaliere e territoriali, alle quali afferiscono i pazienti.

La progettualità dei farmacisti, quindi, in ambito Salute Mentale è possibile e ha risvegliato l'interesse verso un'area da presidiare sempre più attentamente.

Terapie farmacologiche disponibili

di Edoardo Calzavara e Lorenzo Gambitta

LA CURA DELLA DEPRESSIONE

Secundo quanto riportato in letteratura, un'alta percentuale di persone che soffrono di questa patologia (circa il 70%) risponde positivamente ai trattamenti farmacologici, nel momento in cui le cure vengono prescritte nelle dosi corrette e per la durata necessaria.

Se la risposta non dovesse essere soddisfacente al primo tentativo di cura, occorrerà provare un diverso antidepressivo.

La terapia deve essere sempre personalizzata in base alla risposta del paziente. Non si può infatti parlare di un farmaco antidepressivo più efficace di un altro, in quanto ogni paziente risponde in modo diverso.

Oltre a quello farmacologico sono oggi disponibili altri trattamenti, come la psicoterapia, la terapia integrata psicofarmaco psicoterapica.

L'integrazione dei trattamenti farmacologico e psicoterapico ha un tasso di successo dal 60 all'80%.

La terapia farmacologica rappresenta sempre più il cardine del trattamento della depressione, mentre le altre modalità di trattamento vengono considerate più come un'integrazione ai medicinali.

Il trattamento della depressione si attua in quattro diversi momenti o fasi.

Le prime due fasi sono l'emergenza: l'obiettivo è di controllare ed eliminare i comportamenti a rischio e la sintomatologia depressiva, permettendo di tornare a uno stato di benessere.

Le fasi seguenti mirano a prevenire eventuali ricadute e normalmente durano quattro mesi.

Dopo l'ultima fase, e in particolare nelle forme ricorrenti (tre o più episodi), si ricorre a una terapia di mantenimento con l'obiettivo di prevenire la ricomparsa della depressione.

La raccomandazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è quella di iniziare una terapia di mantenimento per i nove mesi successivi la scomparsa dei sintomi depressivi, se la persona ha avuto tre episodi depressivi di cui almeno due negli ultimi cinque anni.

Sono attualmente disponibili differenti classi di farmaci antidepressivi, ciascuna delle quali funziona in modo leggermente diverso.

Nel complesso determinano un aumento della concentrazione dei neurotrasmettitori (serotonina, noradrenalina, dopamina) a livello delle sinapsi cerebrali.

L'azione dei farmaci risulta evidente dopo un periodo variabile che va da 2 a 4 settimane, ma può essere necessario anche più tempo per raggiungere il massimo di efficacia.

Sulla base di diverse e specifiche modalità di azione, si riconoscono le seguenti classi di farmaci:

Antidepressivi classici

Antidepressivi triciclici

- *Bloccanti non selettivi della ricaptazione di noradrenalina e serotonina* (bloccano la ricaptazione di questi neurotrasmettitori nella terminazione presinaptica):

Amitriptilina, clomipramina, trimipramina, maprotilina, nortriptilina. Sono farmaci efficaci e in commercio da molti anni, che però possono dare effetti collaterali di tipo sedativo e cardiovascolare. Sono pertanto controindicati in pazienti con glaucoma, ipertrofia prostatica e disturbi cardiaci e negli anziani in genere.

- *Inibitori irreversibili delle monoaminoossidasi (IMAO)*

Tranilcipromina.

Le monoamminoossidasi sono enzimi presenti nella terminazione presinaptica e degradano le monoammine (es. serotonina, noradrenalina, dopamina) riducendone la disponibilità.

Possono dare ipertensione e il loro uso richiede particolari restrizioni dietetiche e un'attenzione particolare alle possibili interazioni farmacologiche.

- *Inibitori reversibili delle monoaminoossidasi (RIMA)*
Moclobemide.
Sono farmaci privi degli effetti delle IMAO e non richiedono restrizioni dietetiche.
Non sono in commercio in Italia.

Antidepressivi di nuova generazione

- *Bloccanti selettivi della ricaptazione di serotonina(SSRI)*
Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram.
Questi farmaci bloccano selettivamente la ricaptazione della serotonina e, a parità di efficacia con gli antidepressivi classici, hanno un profilo di sicurezza e di tollerabilità generalmente migliore. Sono indicati anche negli anziani. I possibili effetti collaterali sono: nausea e disturbi gastrici transitori.
- *Bloccanti della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI)*
Venlafaxina, duloxetina.
Bloccano la ricaptazione sia della serotonina che della noradrenalina. Hanno efficacia paragonabile a quella degli antidepressivi classici, ma con effetti collaterali molto ridotti, eccezion fatta per un maggior rischio di aumento della pressione arteriosa
- *Bloccanti della ricaptazione della noradrenalina (NARI)*
Reboxetina.
Agiscono bloccando la ricaptazione della noradrenalina. Hanno una buona efficacia e ridotti effetti collaterali, prevalentemente disturbi del sonno e della pressione arteriosa.

Antidepressivi a meccanismo atipico

Mianserina, maprotilina, sulpiride, levosulpiride, amisulpride, S-adenosil-Metionina, trazodone, mirtazapina.

Queste sostanze agiscono a livello dei recettori e non della ricaptazione, coinvolgendo sia le vie dopaminergiche che quelle serotonergiche-noradrenergiche. Queste molecole sono molto diverse tra loro, sia per meccanismo d'azione che per effetti collaterali.

Sono comunque efficaci e gli effetti collaterali sono contenuti e transitori. La S-Adenosil-Metionina, in particolare, ha un buon profilo di sicurezza e tolleranza.

Antidepressivi con meccanismo d'azione multimodale

Si ritiene che il meccanismo d'azione di vortioxetina correli con la sua attività diretta di modulazione dei recettori serotonergici e inibizione del trasportatore della serotonina (5-HT). Dati preclinici indicano che vortioxetina è un antagonista dei recettori 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, un agonista parziale dei recettori 5-HT_{1B}, un agonista dei recettori 5-HT_{1A} e un inibitore del trasportatore della serotonina, portando a una modulazione della neurotrasmissione in diversi sistemi, incluso principalmente quello della serotonina con aumento della sua concentrazione sinaptica, ma probabilmente anche quelli della noradrenalina (↑), dopamina (↑), istamina (↑), acetilcolina(↑), GABA (↓) e glutammato (↑).

Il più frequente effetto collaterale osservato è la nausea, generalmente transitoria e dose dipendente.

Altri trattamenti farmacologici

Stabilizzanti dell'umore

Per la depressione ricorrente o la depressione in corso di disturbo bipolare, si utilizzano gli stabilizzanti dell'umore: sali di litio, acido valproico, carbamazepina.

Benzodiazepine

L'uso di benzodiazepine (ansiolitici, induttori del sonno), in associazione alle terapie antidepressive, può essere utile in alcuni casi come, ad esempio, nelle prime fasi della terapia antidepressiva in attesa che questa dia i primi miglioramenti, nei pazienti con alti livelli d'ansia, tensione e irrequietezza, oltre che in caso di insonnia.

Il loro uso deve essere, però, transitorio e monitorato dal medico, perché possono indurre un'abitudine nel consumo e a volte un loro abuso.

| N06A | | Antidepressivi | |
|--------------|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| N06AA | Inibitori non selettivi della monoaminoricaaptazione | | Via di somministrazione |
| | N06AA04 | Clomipramina | os, ev, im |
| | N06AA06 | Trimipramina | os |
| | N06AA09 | Amitriptilina | os |
| | N06AA10 | Nortriptilina | os |
| | N06AA21 | Maprotilina | os |
| N06AB | Inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina | | |
| | N06AB03 | Fluoxetina | os |
| | N06AB04 | Citalopram | os, ev |
| | N06AB05 | Paroxetina | os |
| | N06AB06 | Sertralina | os |
| | N06AB08 | Fluvoxamina | os |
| | N06AB10 | Escitalopram | os |
| N06AX | Altri antidepressivi | | |
| | N06AX03 | Mianserina | os |
| | N06AX05 | Trazodone | os |
| | N06AX11 | Mirtazapina | os |
| | N06AX16 | Venlafaxina | os |
| | N06AX18 | Reboxetina | os |
| | N06AX21 | Duloxetina | os |
| | N06AX26 | Vortioxetina | os |
| N06CA | Antidepressivi in associazione con psicolettici | | |
| | N06CA | Tranilcipromina + Trifluoperazina | os |

Effetti collaterali

Tra gli effetti indesiderati più comuni degli antidepressivi classici si riscontrano: secchezza della bocca, disturbi visivi, stitichezza, vertigini, sonnolenza, variazioni del peso corporeo, insonnia, irrequietezza e mal di testa. Particolare attenzione va posta nei confronti dei disturbi della funzione urinaria, sessuale e cardiovascolare. In particolare negli anziani questi effetti possono essere più intensi e gravi: il loro uso in questa categoria di pazienti deve essere più che motivato e ben monitorato.

Gli effetti indesiderati più comuni degli SSRI e SNRI sono: nausea, riduzione dell'appetito, tremori, disturbi del sonno, disfunzioni sessuali. Si tratta comunque, per alcuni, di effetti transitori che compaiono solo nel 10-15% dei soggetti trattati.

Il profilo rischio-beneficio degli SSRI e degli SNRI è spesso migliore di quello di un antidepressivo triciclico tradizionale, per la presenza di minori effetti collaterali, migliore tollerabilità con una conseguente maggiore adesione ai trattamenti.

Nessuno dei farmaci antidepressivi induce dipendenza o assuefazione.

Il loro uso, seppure per lunghi periodi, sotto questo profilo è sicuro. Anche la tossicità, almeno per quelli di nuova generazione, è molto bassa.

LA CURA DELL'ANSIA

I disturbi dell'ansia generalizzata possono presentarsi in molteplici forme tra gli individui della popolazione e possono essere scatenati da eventi stressanti o traumatici, da fattori esterni (consumo di alcol) o possono anche presentarsi in assenza di veri e propri eventi scatenanti. È importante per il medico individuare, per ogni singolo paziente, le cause e l'entità del disturbo per definire la giusta diagnosi e intraprendere un'opportuna terapia.

È bene sottolineare che la terapia farmacologica non è l'unico approccio possibile e, soprattutto, non è una terapia a lungo termine: a livello internazionale si è ormai affermato il beneficio della terapia cognitivo-comportamentale, che prevede un approccio collaborativo tra il terapeuta e il paziente, e che accompagna quest'ultimo a razionalizzare il problema e a gestire le reazioni emotive.

La terapia farmacologica, che può essere di supporto, prevede l'uso sia di antidepressivi che delle Benzodiazepine a durata d'azione intermedia e lunga, che aumentano l'attività del GABA, il neurotrasmettitore con effetti inibitori a livello del sistema nervoso centrale.

Effetti collaterali

Tra gli effetti indesiderati più comuni delle benzodiazepine si riscontrano effetti sedativi e miorilassanti come confusione, sonnolenza, vertigini e riflessi lenti. Questa classe di farmaci crea assuefazione e dipendenza, motivo per cui l'uso deve essere controllato dal medico e non deve essere assolutamente considerato un trattamento a lungo termine.

| N05B | | Ansiolitici | |
|-------|---------------------------|---|-------------------------|
| N05BA | Derivati benzodiazepinici | | Via di somministrazione |
| | N05AB01 | Diazepam (durata d'azione lunga) | os, ev, im, rettale |
| | N05AB02 | Clordiazepossido (durata d'azione lunga) | os |
| | N05AB04 | Oxazepam (durata d'azione intermedia) | os |
| | N05AB05 | Clorazepato (durata d'azione lunga) | |
| | N05AB06 | Lorazepam (durata d'azione intermedia) | os, ev, im |
| | N05AB08 | Bromazepam (durata d'azione intermedia) | os |
| | N05AB09 | Clobazam (durata d'azione lunga) | os |
| | N05AB12 | Alprazolam (durata d'azione intermedia) | os |

LA CURA DELLA SCHIZOFRENIA

La schizofrenia (dal greco “dividere la mente”) è una patologia cronica, disabilitante a diagnosi in tarda adolescenza. I disturbi affliggono l'1% della popolazione mondiale e sono caratterizzati da due sintomi principali: i deliri (false convinzioni) e le allucinazioni (sensazioni anormali). Il soggetto schizofrenico ha un rapporto profondamente alterato con la realtà, come se la sua mente ne fosse totalmente separata.

È una malattia complessa che si può manifestare in modalità estremamente diverse e con un ampio spettro di possibili sintomi. Generalmente è caratterizzata dalla presenza di:

- Sintomi positivi, quali allucinazioni, deliri e disordini mentali, molto comuni nella fase acuta della malattia e sensibili alla terapia farmacologica antipsicotica;
- Sintomi negativi, quali apatia, emarginazione sociale e mancanza di energia, che si verificano frequentemente nella fase cronica della malattia e sono più resistenti al trattamento farmacologico.

La terapia antipsicotica ideale deve avere le seguenti caratteristiche:

- Garantire un controllo rapido dei sintomi psicotici acuti;
- Alleviare i sintomi psicotici senza alterare negativamente lo stato del paziente;
- Essere efficace nel lungo termine;
- Versatilità in termini di controllo dei sintomi negativi, positivi e cognitivi.

Il trattamento prevede l'utilizzo di farmaci antipsicotici tipici (neurolettici) e atipici, che condividono spettro di efficacia, ma differiscono per il profilo di tossicità; gli antipsicotici atipici sono i farmaci di nuova generazione ormai di prima scelta, in virtù dei minor effetti extrapiramidali (da qui la denominazione “atipico”) rispetto ai farmaci di vecchia generazione.

Le linee guida NICE ormai sostengono che gli antipsicotici atipici debbano essere usati durante le prime manifestazioni della malattia; ciò nonostante questi farmaci, sebbene caratterizzati da una minor incidenza di

effetti extrapiramidali, inducono altri importanti effetti collaterali, tra cui aumento di peso, diabete e disfunzioni sessuali.

Antipsicotici tipici: Neurolettici

Il termine neurolettico è stato coniato per differenziare gli effetti di farmaci come la clorpromazina da quelli di altri sedativi e deprimenti centrali.

La clorpromazina e l'aloiperidolo sono i prototipi dei neurolettici standard più vecchi. Il primo viene abitualmente usato per via orale a un dosaggio variabile da 200-800 mg/die, mentre l'aloiperidolo tra i 2 e i 20 mg/die.

Il loro effetto deriva dalla capacità di antagonizzare le azioni neurotrasmettitoriali della dopamina nei gangli della base e nelle aree limbiche del prosencefalo; a questo livello il blocco dei recettori D_2 determina un miglioramento dei sintomi positivi del paziente schizofrenico.

Tuttavia i recettori D_2 sono altamente espressi a livello delle vie dopaminergiche mesocorticale, tuberoinfundibulare e nigrostriatale, e l'antagonismo a questi livelli determina effetti collaterali importanti tipici dei neurolettici:

- Accentuazione dei disturbi cognitivi (apprendimento, memoria, attenzione) e negativi;
- Iperprolattinemia, con conseguenti disfunzioni sessuali, amenorrea nella donna e infertilità nell'uomo;
- Effetti extrapiramidali: discinesia tardiva, acatisia (irrequietezza motoria), tremore.

Gli antipsicotici convenzionali, in virtù dell'elevata affinità per i recettori D_2 risultano notevolmente efficaci per il miglioramento dei sintomi positivi, ma portano con sé un ampio spettro di effetti collaterali oltre a limiti di scarsa compliance dei pazienti nella terapia di mantenimento, limitata efficacia sui sintomi negativi e cognitivi, oltre a insufficiente risposta terapeutica nel 40% dei pazienti.

Antipsicotici atipici

Questa classe è particolarmente indicata nei pazienti in cui risulta indispensabile un controllo dei sintomi negativi, e per questo motivo trovano impiego anche in stati depressivi con tratti psicotici e disturbi schizoaffettivi.

Il vantaggio rispetto ai farmaci di vecchia generazione è il risultato delle diverse caratteristiche farmacodinamiche: le molecole atipiche (clozapina capostipite) possiedono un antagonismo multirecettoriale, diversamente dall'azione altamente selettiva dei neurolettici verso i recettori D_2 .

Gli atipici infatti possiedono minor affinità verso i D_2 , che si traduce in dissociazione più rapida dagli stessi recettori, risultando in una minor incidenza di effetti extrapiramidali.

Inoltre bloccano i recettori $5HT_2-A$, determinando una maggiore liberazione di dopamina a livello sinaptico, che a livello dei gangli della base previene l'insorgenza degli effetti parkinson-simili, e a livello della corteccia prefrontale migliora i sintomi cognitivi.

L'aripirazolo possiede un meccanismo d'azione unico; presenta un profilo atipico di agonismo parziale verso i recettori D_2 , e per questo la sua azione è in funzione dei livelli di dopamina endogena: quando sono alti, agisce da antagonista; quando i livelli sono bassi agisce da agonista. Questo determina il mantenimento di un livello di dopamina stabile ed equilibrato, che da una parte garantisce il miglioramento dei sintomi, dall'altra determina una minor possibilità di effetti extrapiramidali.

Gli effetti collaterali degli antipsicotici atipici sono principalmente di tipo metabolico (aumento ponderale) e cardiovascolare (prolungamento del tratto QT); possono provocare aritmie ventricolari fatali.

Vengono somministrati per via intramuscolare in situazioni di emergenza; in terapia di mantenimento trovano impiego le formulazioni orali, e quelle a rilascio prolungato, tra cui le intramuscolari da somministrare a intervalli da 1 a 4 settimane.

Gli sviluppi futuri riguardano la ricerca di molecole sempre più selettive per i sottotipi recettoriali dopaminergici, tra cui il recettore D_4 , che si è visto essere espresso nella via mesolimbica, responsabile dei sintomi positivi. Un antagonismo selettivo per questa isoforma recettoriale soppianterebbe completamente gli antipsicotici convenzionali, garantendo stessa efficacia, ma eliminando gli effetti extrapiramidali, altamente invalidanti.

| N05A | | Antipsicotici | |
|---------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------|
| N05AA | Fenotiazine con gruppo dimetilamminopropilico | | Via di somministrazione |
| | N05AA01 | Clorpromazina | os, im |
| | N05AA02 | Levomepromazina | os |
| | N05AA03 | Promazina | os, ev, im |
| N05AB | Fenotiazine con struttura piperazinica | | |
| | N05AB02 | Flufenazina (AIC in Italia revocata) | im |
| FORMULAZIONE DEPOT | N05AB02 | Flufenazina decanoato | im |
| | N05AB03 | Perfenazina | os, im |
| FORMULAZIONE DEPOT | N05AB03 | Perfenazina enanato | im |
| | N05AB06 | Trifluoperazina | os |
| N05AC | Fenotiazine con struttura piperidinica | | |
| | N05AC01 | Periciazina | os |
| N05AD | Derivati del butirrofenone | | |
| FORMULAZIONE DEPOT | N05AD01 | Aloperidolo decanoato | im |
| | N05AD01 | Aloperidolo | os, ev, im |
| | N05AD08 | Droperidolo | ev |
| N05AE | Derivati dell'indolo | | |
| | N05AE04 | Ziprasidone | os, im |
| N05AF | Derivati del tioxantene | | |
| | N05AF05 | Zuclopentixolo | os, im |
| FORMULAZIONE DEPOT | N05AF05 | Zuclopentixolo decanoato | im |
| N05AG | Derivati della difenilbutilpiperidina | | |
| | N05AG02 | Pimozide | os |
| N05AH | Diazepine, oxazepine e tiazepine | | |
| ATIPICI | N05AH02 | Clozapina | os |
| | N05AH03 | Olanzapina | os, im |
| | N05AH03 | Olanzapina pamoato (DEPOT) | im |
| | N05AH04 | Quetiapina | os |
| | N05AH06 | Clotiapina | os, ev, im |
| N05AL | Benzamidi | | |
| ATIPICI | N05AL01 | Sulpiride | os, im |
| | N05AL03 | Tiapride | os, ev, im |
| | N05AL05 | Amisulpiride | os |
| | N05AL07 | Levosulpiride | os, ev, im |
| N05AX | Altri antipsicotici | | |
| ATIPICI | N05AX08 | Risperidone | os, im |
| | N05AX08 | Risperidone rilascio prolungato | im |
| | N05AX12 | Aripiprazolo | os, im |
| | N05AX13 | Paliperidone | os, im |

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman & Gilman, "Le basi farmacologiche della terapia - Il manuale", 2012.
2. Corso di Farmacologia, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano, 2014.

finito di stampare nel mese di novembre 2018
dalle Edizioni Il Campano

con il patrocinio di



con il contributo non condizionato di



SIFO

Via Carlo Farini, 81 - 20159 MILANO
Tel. 02 6071934 - Fax 02 69002476
www.sifoweb.it - segreteria@sifoweb.it