

GLI STABILIZZANTI DELL'UMORE

- **Litio**
- **Carbamazepina**
- **Valproato**
- **Gabapentin**
- **Lamotrigina**
- **Topiramato**
- **Levetiracetam**
- **Pregabalin**
- Aspetti generali
- Farmacocinetica
- Tollerabilità
- Tossicità da sovradosaggio
- Interazioni con altri farmaci
- Uso in gravidanza e durante l'allattamento

Litio

➤ **Catione monovalente** (metallo alcalino del I gruppo della tavola periodica) presente nelle acque e nelle rocce sotto forma di due isotopi stabili, Li_6 e Li_7 .

➤ **Li carbonato** (*carbolithium IFI cpr 150-300 mg o preparazioni galeniche cpr e cps 300 mg*) contiene circa 8.1 mEq di Li.

➤ **Li Solfato** (lithiofor) in compresse da 660 mg, ciascuna delle quali contiene 12 mEq di Li.

➤ **Li Glutammato** esistono varie preparazioni (*Lithium Bruco cpr 600 mg* e fino a poco tempo fa *Lithium Negroni*) ciascuna compressa contiene 3.9 mEq di Litio.

➤ Esistono in commercio diversi altri sali di litio: **acetato**, **aspartato**, **citrato**, **gluconato**.

Preparazioni in commercio

- **Convenzionali:** assorbimento GI rapido, picco di concentrazione plasmatica raggiunto dopo 1,5-2 ore, emivita di circa 24 h (il Litio non si lega alle PP e non viene metabolizzato, per cui viene rapidamente escreto dal rene).
- **Ritardo:** per la solubilità ridotta del sale utilizzato (Lithiofor), oppure per l'inserimento del principio attivo in una matrice difficilmente assorbibile.

In entrambi i casi il principio attivo viene assorbito più lentamente, il picco di CP si verifica con un ritardo di 1,5-2 h, è meno elevato ed è più prolungato, ossia c'è un plateau.

Negli USA ed in Francia sono disponibili "preparazioni liquide" di litio citrato e gluconato.

In Italia, oltre a diverse preparazioni convenzionali di litio carbonato, è disponibile una preparazione "slow-release" di litio solfato, in cpr da 660 mg (circa 12 mEq di litio).

Farmacocinetica

- **Assorbimento:** completo ed abbastanza rapido. Il **picco** viene raggiunto entro 2-4 h dopo somministrazione di una dose orale (per le preparazioni slow-release, 4-12 h); l'assorbimento è completo solo dopo 8 h.
- **Distribuzione:** Emivita plasmatica: 10-24 (50)h; **Steady State:** 2-5 gg; distribuzione non uniforme nei liquidi corporei e non supera rapidamente la BEE, tanto che la concentrazione nel liquor è circa la metà di quella plasmatica (l'overdose è rara, ma si risolve dopo molto tempo).
- **Legame FP:** il Li non si lega alle proteine plasmatiche;
- **Metabolismo:** non viene metabolizzato.
- **Escrezione:** viene escreto come tale, per il 95% nelle urine (rapidamente: entro 2 h il picco di escrezione è già al 70%), per il resto con le feci, con il sudore, con la bile, con la saliva. Riassorbito per circa l'80% a livello del tubulo renale prossimale, in competizione con il sodio (attenzione dieta povera di sale). La sua clearance è 1/5 di quella della creatinina (15-30 ml/min: tali valori si modificano con l'età, riducendosi nell'anziano)
- La farmacocinetica del Li presenta una discreta stabilità intraindividuale, ma notevole variabilità interindividuale.

Farmacodinamica

- **Interferenza con il trasporto ionico attraverso le membrane cellulari:** il legame competitivo con il Na inibisce la sodio-potassio-adenosil-trifosfasi (Na-K-ATPasi) riducendo l'eccitabilità neuronale.
- **Interferenza con i ritmi circadiani** (*azione limbica ed ipotalamica*).
- **Interferenza con i meccanismi neurotrasmettitoriali:**
 - - Serotoninergico: blocco degli autorecettori 5HT1a, down-regulation dei 5HT2.
 - - Dopaminergico: previene l'up-regulation da trattamento con NL,
 - - Noradrenergico: inibizione dell'adenilciclastasi associata a vari β adrenorecettori (inibizione della funzione tiroidea e azione antidiuretica).
- **Interferenza con la trasduzione post-recettoriale.** inibisce la conversione dell'inositolo monofosfato in inositolo libero.
- **Interferenza con l'espressione genica a livello cerebrale:** il Li è in grado di indurre l'espressione di alcuni geni, la qual cosa potrebbe avere importanza nella sua attività terapeutica

Indicazioni terapeutiche

- **CONSOLIDATE** (*cioè accettate da clinici e ricercatori*):
 - 1) Trattamento dell'episodio maniacale; 2) Prevenzione delle recidive del disordine affettivo bipolare; 3) Profilassi della depressione unipolare.
- **CONTROVERSE** (*cioè accettate solo da alcuni ricercatori ma non da altri*):
 - 1) Trattamento dell'episodio depressivo maggiore in associazione agli AD
 - 2) Terapia e profilassi dei disordini schizoaffettivi (in cui è marcata tanto la componente affettiva che quella schizofrenica ed il decorso è nettamente bipolare: soprattutto nei pz schizomaniacali).
- **NON SUFFICIENTEMENTE VALIDATE** (*che non andrebbero prese in considerazione dal medico pratico*):

Trattamento dei pazienti schizofrenici con marcata agitazione psicomotoria in associazione con NL; alcolismo; tossicodipendenze; nevrosi ossessive e fobiche; anoressia mentale; sindrome da tensione premestruale; aggressività degli oligofrenici.

Variabilità della risposta al litio

- **Decorso spontaneo della malattia maniaco-depressiva:** è caratterizzato da irregolarità e da imprevedibilità della risposta.
- **Molteplicità delle dimensioni della risposta al trattamento profilattico a lungo termine** (frequenza, durata, intensità, qualità degli intervalli interepisodici).
- **Interferenza di fattori psicosociali:** eventi stressanti in un senso, il supporto sociale dall'altro possono influenzare il trattamento.
- **Inadeguata esposizione del paziente al trattamento:** dovuta sia all'ampia variabilità interindividuale dell'emivita del Li che alla scarsa compliance.

Scarsa compliance

- Nostalgia per gli episodi ipomaniacali e maniacali.
- Rifiuto del ruolo di malato mentale cronico.
- Interferenza del Li con le funzioni cognitive (la memoria e la concentrazione).
- Comparsa di un nuovo episodio nel corso del trattamento.
- Assenza completa di episodi nel corso del trattamento.
- Modo in cui il trattamento viene presentato dal medico che ha in cura il paziente.
- Ristrutturazione dei rapporti all'interno della famiglia e all'interno della coppia.
- Influenza dei mass-media.

Compliance al trattamento con Litio

- **Compliance piena** (il paziente segue esattamente la prescrizione del medico);
- **Compliance tardiva** (si tratta di pazienti che assumono il Li in maniera irregolare per mesi o anni e solo dopo parecchi episodi maniacali, per una sorta di accorgimento cumulativo, imparano a capire la relazione tra comparsa dell'episodio e assunzione irregolare del farmaco);
- **Compliance intermittente** (pazienti che assumono il Li in maniera regolare per un certo periodo di tempo di mesi o anni soprattutto all'inizio, ma poi in altri periodi lo assumono in maniera irregolare);
- **Non Compliance totale** (il Li viene assunto in maniera del tutto irregolare).

Variabilità a lungo termine

- **Eterogeneità delle condizioni morbose** che vengono incluse attualmente sotto la denominazione di Sindrome Affettiva Bipolare.
- **Sequenza degli episodi**: è nostra esperienza, coincidente con quella di altri psichiatri, che i pazienti nei quali l'episodio maniacale precede sempre l'episodio depressivo, quei pazienti cioè che presentano il pattern M-D-I (mania, depressione, intervallo libero) rispondono più frequentemente al trattamento profilattico con Li .
- **Rapid Cycling (RC)**, intendendosi per RC la comparsa di 4 o più episodi affettivi nel corso dell'ultimo anno.

Predittori di risposta

Predittori di Risposta Positiva

Bimodalità del decorso

Storia di precedenti episodi affettivi puri

Familiarità per patologia affettiva

Predittori di Risposta Negativa

Assenza di familiarità

Decorso a Rapid Cycling

Effetti collaterali (1)

➤Renali:

- **Sindrome Poliuria-polidipsia** (diuresi > 3 Lt /24 h con polidipsia secondaria), lieve e reversibile, talora persistente fino a un franco diabete insipido nefrogenico; presente nel 50% dei pazienti trattati a lungo termine.

La poliuria da litio può risentire in maniera favorevole di una riduzione del farmaco; può avere effetto positivo anche il passaggio da un trattamento a dosi multiple a quello a dose singola e del passaggio ad una preparazione "slow-release".

La poliuria può regredire in seguito a somministrazione di un diuretico tiazidico (idrocortiazide, 50 mg/die) perché aumenta il riassorbimento dell'acqua a livello del tubulo prossimale (i diuretici tiazidici riducono la clearance del litio, quindi aumentano i LP e producono una deplezione di K : è utile usare un diuretico risparmiatore di K come l'amiloride, alla dose di 10 mg/die).

- **Lesioni morfologiche del rene:**

nefropatia tubulo-interstiziale, presente nel 5-20% dei pazienti trattati a lungo termine, possibile causa di poliuria persistente con ridotta capacità di concentrare le urine;

sindrome nefrosica o insufficienza renale.

Effetti collaterali (2)

➤ Effetti Neurologici e Neuropsicologici:

Tremore fine (8-10Hz) delle mani: si riscontra nel 30-70% dei pazienti; è accentuato dai movimenti volontari, dal mantenimento della postura, dall'ansia e dall'assunzione di caffeina; insensibile ai farmaci anticolinergici, sensibile alle benzodiazepine e ai β bloccanti, alla riduzione della dose, al passaggio ad una preparazione ritardata; da probabile attivazione β adrenergica.

Ridotta coordinazione motoria, più evidente nei soggetti che praticano sport

Crisi epilettiche tipo grande male

Iperensione endocranica benigna (Pseudotumor cerebri): singoli case-reports.

Interferenza sulle funzioni cognitive (memoria, concentrazione), va notato che la memoria è influenzata dallo stato affettivo; risentono della riduzione del farmaco.

Effetti collaterali (3)

➤ Effetti Metabolici ed Endocrini :

Aumento di peso: è uno dei più frequenti effetti collaterali, osservabile nel 11-65 % dei pz trattati, più frequente nei primi due mesi di trattamento (F>M).

Meccanismi possibili : 1) introduzione di liquidi ad alto contenuto calorico, conseguente all'aumento della sete; 2) aumento dell'appetito conseguente alla stabilizzazione dell'umore; 3) ridotta velocità del metabolismo indotta dal farmaco; 4) effetto anabolico dell'insulina sul metabolismo glicidico, di cui il litio sembra aumentare i LP.

Gozzo eutiroideo e ipotiroidismo: rispettivamente con un'incidenza del 4-12 % e del 5-30% (F>M); il rischio è più alto nei primi 2 anni di trattamento e nelle F che iniziano il trattamento tra 40-59 anni

Più comunemente si osserva aumento dei LP di TSH ed aumentata risposta del TSH al TRH.

Nel 60% dei pazienti con aumentati LP di TSH, si può osservare aumento del tasso di autoanticorpi antitiroidei.

Meccanismi coinvolti: il Li induce riduzione del rilascio degli ormoni tiroidei, interferisce competitivamente con la captazione dello iodio, blocca varie tappe della sintesi della tiroxina e della triiodotironina, inibisce la sintesi della tireoglobulina ed interferisce con gli effetti del TSH mediati dall'AMPc.

Rari casi di **ipertiroidismo**, probabilmente da ricondurre a preesistente malattia di Graves e/o assunzione irregolare di Li con ripetute soppressioni del suo effetto antitiroideo.

Iperparatiroidismo primario : con aumento dei LP di paratormone, calcio e magnesio.

Effetti collaterali (4)

- **Effetti gastroenterici:** diarrea (preparazioni ritardo), nausea, vomito, anoressia, dolori addominali (comuni nella fase iniziale del trattamento).
- **Effetti cardiovascolari:** appiattimento o inversione dell'onda T, dose-dipendente, nel 13-100% dei pazienti. Compare nelle prime settimane di terapia e può poi regredire spontaneamente o persistere senza significato clinico.
- **Effetti ematologici:** tende ad aumentare la quota di granulociti neutrofili (leucocitosi neutrofila); dose-dipendente, benigna e reversibile.
- **Effetti cutanei:** rare eruzioni acneiformi o maculopapulose, alopecia, può esacerbare o precipitare la psoriasi (importante!).
- **Effetti sulla funzione sessuale e sulla fertilità:** riportato, ma non confermato, un effetto sulla libido e sulla potenza sessuale maschile; riduzione del numero e della mobilità degli spermatozoi.
- **Altri più rari:** edema ai piedi e alle caviglie, sapore metallico persistente, secchezza della bocca da probabile riduzione del flusso salivare, danno epatico, gotta, convulsioni, atassia, coreo-ateosi e segni extrapiramidali, apatia, letargia, coma vigile, disturbi della vista.

Interazione con altri farmaci

- **Diuretici tiazidici:** riducono l'assorbimento del Na ed aumentano quello del Li con conseguente raggiungimento di livelli tossici.
- **ACE Inibitori:** aumentano i LP del Li; è possibile che agiscano bloccando l'effetto compensatorio con cui l'Angiotensina II, producendo una costrizione delle arteriole efferenti, mantiene la filtrazione glomerulare negli stati di ridotto flusso ematico renale.
- **SSRI:** ci sono segnalazioni di sindrome serotoninergica a seguito di questa associazione al momento di difficile valutazione.
- **FANS:** indometacina e fenilbutazone, aumentano i LP del Li (è possibile un'azione d'interferenza con l'escrezione del sodio dipendente dalle PGL).
- **Antibiotici:** Streptomina, Tetraciclina, Metronidazolo: rischio di livelli tossici.
- **Digossina:** casi di bradicardia e fibrillazione atriale, per probabile interferenza col trasporto del potassio.
- **Clonidina:** il Li ne potenzia l'effetto di conduzione a livello del nodo del seno
- **Carbamazepina e Difetilidantoina** (casi di atassia cerebellare), con **Valproato** (↓ Clearance e ↑ Litiemia).
- i **NL** possono causare un ↑ di effetti indesiderati.
- **Verapamil e Metildopa:** quadri di neurotossicità.
- **Bloccanti neuromuscolari** (Pancuronio e Succinilcolina): il litio può prolungarne l'azione.

Tossicità da sovradosaggio

- Livelli plasmatici tra 1,5 e 2,5 mEq/L sono accompagnati da lievi o moderati segni di intossicazione (tremore alle mani ad ampie scosse, vomito, diarrea, confusione mentale, disartria, visione offuscata, astenia, iperreflessia profonda).
- Livelli >2,5 mEq/L sono accompagnati da gravi segni di intossicazione (compromissione della coscienza fino al coma, convulsioni, fascicolazioni muscolari, disturbi del ritmo cardiaco, insufficienza renale acuta).
- Trattamento: lavanda gastrica o irrigazione del tubo digerente con polietilenglicole, ripristino del bilancio idro-elettrolitico, rimozione del farmaco mediante emodialisi o emodiafiltrazione o diuresi forzata.
- Nei soggetti che sopravvivono all'intossicazione possono residuare sequele neurologiche permanenti, come disartria e atassia.

Uso in gravidanza e durante l'allattamento

- L'esposizione al Li durante la gravidanza può provocare malformazioni congenite (11% vs 3% della popolazione generale) dell'apparato cardiovascolare (72%: 33% riguardano la tricuspide – anomalia di Ebstein)
- La clearance del Li aumenta durante la gestazione e diminuisce dopo il parto
- Il Li passa nel latte materno ove la sua concentrazione è pari al 30-100% di quella del siero materno, mentre la sua concentrazione nel siero del lattante è pari al 10-50% di quella presente nel latte materno.

Carbamazepina

- Farmaco triciclico con struttura abbastanza simile all'imipramina e alla clorimipramina.
- Introdotto in clinica come antiepilettico, nel corso degli anni 60, nei pazienti epilettici dimostrò un effetto psicotropo. Il suo uso nei pazienti bipolari iniziò nei primi anni 70 in Giappone.

Farmacocinetica

- **Forma disponibile:** cpr da 200 e 400 mg, anche in formulazione CR (slow release).
- **Cinetica complessa:** assorbita lungo il tubo digerente in maniera lenta ed assai imprevedibile (400-1200 mg/ die).
- **Distribuzione:** il picco plasmatico si ha in genere dopo 4-8h a volte oltre le 24 h. La T_{1/2} è molto variabile (10-56 h); lo steady-state viene raggiunto dopo 2-4gg. Legame FP all'albumina per il 75%; la sua elevata lipofilia le consente di raggiungere tutti gli organi e tessuti in breve tempo. Il rapporto concentrazione plasmatica / CNS è di 1:1.
- **Metabolismo:** metabolizzata a livello epatico (CYP3A4) con formazione di un metabolita (10-11 epossido) che è dotato di attività farmacologica. Induce il suo stesso metabolismo per autoinduzione enzimatica per cui la sua emivita, dopo alcune settimane può ridursi considerevolmente
- **Escrezione:** Renale (70%); il 10,11 epossido viene convertito in composti inattivi che vengono escreti con le urine dopo glucuronazione. Il 30% è eliminato con le feci.

Farmacodinamica

- Inibizione del flusso del sodio all'interno dei neuroni con riduzione della frequenza di scarica e riduzione dell'eccitabilità neuronale.
- Effetti anticonvulsivanti ed antinevralgici sono rapidi, mentre quelli antimaniacali sono più tardivi: è ipotizzabile un'azione sui recettori per le BDZ (GABA).

Modalità d'impiego

- Nel trattamento dell'episodio maniacale, la carbamazepina viene utilizzata alla dose di 600-1800 mg/die con aumenti graduali.
- Nella profilassi della sindrome affettiva bipolare, le dosi abitualmente usate sono di 600-1200 mg/die. Il trattamento può essere iniziato alla dose di 200 mg/die, con aumento di 100 mg ogni due giorni. Si ritiene comunemente che i livelli plasmatici del farmaco utili ai fini profilattici siano compresi tra 4 e 15 µg/ml.
- Prima di iniziare il trattamento, praticare:
 - esame obiettivo completo
 - anamnesi accurata per precedenti problemi ematologici o epatici
 - esame emocromocitometrico con formula leucocitaria
 - prove di funzionalità epatica
 - nell'anziano, determinazione degli elettroliti sierici.

Effetti collaterali indesiderati (1)

- **Ematici:** leucopenia transitoria (più frequente nei pazienti con iniziale bassa conta leucocitaria), trombocitopenia, anemia aplastica e agranulocitosi (rare e non dose, né età-dipendente).
- **Neurologici:** astenia, visione offuscata, nausea, vertigini, mal di testa, incoordinazione motoria, diplopia (per livelli plasmatici superiori ai 12 µg/ml); in rari casi, tics, distonie e tremori.
- **Renali:** iponatremia (diretta-indiretta da potenziamento dell'azione dell'ADH); dose-dipendente (→ nausea, mal di testa e vertigini).
- **Metabolici ed endocrini:** aumento del colesterolo totale e delle frazioni LDL e HDL; riduzione dei livelli plasmatici degli ormoni tiroidei, aumento della cortisolemia.

Effetti collaterali indesiderati (2)

- **Epatici e Gastrointestinali:** aumento asintomatico degli enzimi epatici, rara epatite granulomatosa con colestasi ed epatite acuta con necrosi epatocellulare (→ febbre, rash cutanei); nausea, vomito e diarrea relativamente comuni.
- **Cutanei:** nel 2-15% dei pazienti trattati rashes maculopapulosi, morbilliformi, orticarioidi; raramente dermatite esfoliativa, Sindrome di Lyell e Sindrome di Stevens-Johnson (periodo di maggior rischio: prime 8 settimane di trattamento)
- **Ipersensibilità al farmaco:** rash cutanei con febbre, epatosplenomegalia e linfadenopatia, possibile interessamento di altri organi (miocardite, polmonite e nefrite interstiziale, pseudolinfoma); regrediscono con la sospensione del farmaco, casi letali per insufficienza epatica.
- **Altri:** scompenso cardiaco, ipertensione, disturbi della conduzione cardiaca, insufficienza renale acuta e ritenzione urinaria, rari casi di psicosi apparentemente indotta dall'uso del farmaco.

Tossicità da sovradosaggio

Intossicazione acuta :

- Nistagmo
- Midriasi
- Oftalmoplegia
- Segni extrapiramidali e cerebellari
- Compromissione della coscienza fino al coma.
- Possono aversi inoltre convulsioni, mioclono, depressione respiratoria, tachicardia, aritmie, ipotensione. La morte è stata riportata in 9 casi su 311, con dosi comprese tra 4 e 60 grammi.
- L'evoluzione del quadro si correla più da vicino con l'andamento dei LP del metabolita attivo piuttosto che con quelli della molecola madre.
- Trattamento: interventi sintomatici, lavaggio gastrico (fino a 12 h dopo l'assunzione), emoperfusione (non utili diuresi forzata o peritoneale o emodialisi a causa del massivo legame del farmaco con le proteine plasmatiche).

Interazione con altri farmaci

- L'induzione del citocromo P450 accelera il metabolismo e quindi riduce i livelli plasmatici di vari farmaci, tra cui: aloperidolo, clozapina, imipramina, desipramina, nortriptilina, valproato, clonazepam, contraccettivi orali e vari antiasmatici.
- Diversi farmaci che inibiscono il citocromo P450 3A4 o altre isoforme del citocromo P450 possono rallentare il metabolismo epatico della carbamazepina, aumentandone i livelli plasmatici (SSRI, valproato di sodio, antibiotici, calcio-antagonisti quali verapamil e diltiazem).
- E' stato riportato che l'associazione della carbamazepina con il litio o con gli antipsicotici aumenta il rischio di neurotossicità e che l'assunzione contemporanea di carbamazepina e litio causa disturbi della memoria più frequentemente dell'uso di ciascuno di questi farmaci da solo.

Uso in gravidanza

- Aumentato rischio di spina bifida e altri difetti del tubo neurale, nonché malformazioni cranio-facciali (si riduce la frequenza col trattamento profilattico di alte dosi di folati).

Acido valproico

- Derivato a catena singola dell'acido carbossilico
- L'acido valproico fu sintetizzato alla fine del secolo scorso e fu inizialmente usato come solvente organico. Il suo impiego in epilettologia nasce da un fatto puramente casuale: un neurologo francese stava sperimentando dei farmaci potenzialmente antiepilettici, usando l'acido valproico come solvente, e trovò che questi presunti farmaci antiepilettici diventavano meno efficaci se cambiava il solvente. Ipotizzò quindi l'efficacia antiepilettica dell'ac.valproico che fu poi documentata.
- L'amide dell'ac.valproico, la dipropilacetamide, fu per la prima volta utilizzata nel trattamento dei pazienti bipolari nel 1963.

Farmacocinetica

- In commercio sotto forma di sale sodico o di magnesio in cpr da 200 e 500 mg (anche in sospensione orale) che vengono trasformati nello stomaco in acido valproico; disponibile anche in cpr a rilascio prolungato da 300 e 500 mg contenenti in uguali proporzioni acido valproico e valproato di sodio.
- **Assorbito** in maniera regolare, meglio se lontano dai pasti (os 250mg/3v/die)
- **Distribuzione:** il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo 1-3 h se assunto a stomaco vuoto, dopo 5 h se a stomaco pieno o se si usano le cpr a rilascio prolungato; **T 1/2:** 5-20 h (sono necessarie 3 somministrazioni /die); steady-state: viene raggiunto dopo 3-4 gg; legame FP: 75%.
- **Metabolismo:** Epatico (reazioni di ossidazione), ha numerosi metaboliti, alcuni dei quali probabilmente attivi (3-idrossi-valproato, 3-oxo-valproato, 2-en-valproato, 2-4-en-valproato e 4-en-valproato: metaboliti attivi ed altri inattivi, che verranno poi glucuronati).
- **Eliminazione:** con le urine e le feci per il 97% circa.

Farmacodinamica

I suoi meccanismi d'azione sono numerosi, in particolare interferisce con il **catabolismo del GABA** aumentandolo, aumenta il release del GABA, interferisce con i recettori GABAergici ed inoltre interferisce con il flusso del sodio nei neuroni con meccanismo simile alla CBZ.

Indicazioni cliniche

- **Trattamento episodio maniacale e profilassi della sindrome affettiva bipolare:** 750/2100 mg/die, partendo da 500 mg/die, in due somministrazioni giornaliere (effetto antimaniacale con livelli plasmatici superiori a 45 mg/l ed effetti indesiderati che si accentuano con livelli plasmatici superiori a 125 mg/l).
- **Prima di iniziare il trattamento, praticare:**
 - esame obiettivo completo
 - anamnesi accurata, per precedenti problemi ematologici
 - esame emocromocitometrico con formula leucocitaria
 - prove di funzionalità epatica.
 - ripetere gli esami ogni 6 mesi.

Effetti collaterali

- **In genere lievi e dose-dipendenti.**
- **Gastrointestinali ed epatici :** nausea, vomito, anoressia, dispepsia, incremento lieve, transitorio, asintomatico e dose-dipendente delle transaminasi epatiche, rare epatotossicità e pancreatite acuta idiosincrasica (in genere emorragica).
- **Neurologici e psichici :** tremore essenziale, sonnolenza, irritabilità e raramente disturbi della vigilanza, modesto effetto sulle funzioni cognitive.
- **Ematologici:** trombocitopenia, leucopenia, inibizione dell'aggregazione piastrinica, rara l'agranulocitosi.
- **Alti effetti:** alopecia, aumento dell'appetito e del peso, amenorrea, ovaie policistiche, iperandrogenismo, iperammoniemia in assenza di disfunzioni epatiche ed iperglicemia di solito asintomatica.

Tossicità da sovradosaggio

- I pazienti che hanno assunto un'overdose di valproato di sodio, raggiungendo livelli plasmatici del farmaco fino a 20 volte quelli terapeutici, sono in genere sopravvissuti. Sono stati però descritti alcuni casi mortali.
- I segni dell'intossicazione acuta sono rappresentati dalla sonnolenza, dal blocco cardiaco e infine dal coma. L'edema cerebrale rappresenta una complicanza frequente.
- L'intossicazione acuta da valproato di sodio viene affrontata in genere con l'emoperfusione o l'emodialisi. E' stata riportata una regressione del coma a seguito di trattamento con naloxone.

Interazione con altri farmaci

- Il valproato di sodio può rallentare l'idrossilazione epatica e quindi aumentare i livelli plasmatici di vari farmaci (fenobarbital, fenilidantoina, antidepressivi triciclici).
- D'altra parte, il suo metabolismo epatico può essere indotto da vari farmaci, tra cui la carbamazepina, e rallentato da altri, tra cui la fluoxetina.
- Infine, alcuni farmaci, come l'aspirina, possono spiazzare il valproato di sodio dai suoi siti di legame alle proteine plasmatiche, aumentando la concentrazione plasmatica della sua quota libera.

Uso in gravidanza

- Nel I trimestre:
 - difetti del tubo neurale nell'1-2 % dei casi;
 - aumentato rischio di malformazioni cranio-facciali, anomalie scheletriche e malformazioni cardiache congenite.

GABAPENTIN

- Analogo strutturale dell'acido γ - aminobutirrico (GABA)
- Utilizzato in cpr da 100, 300 e 400 mg.
- FARMACOCINETICA:
 - Assorbimento: a livello intestinale, è mediato dallo stesso sistema di trasporto utilizzato dagli L-aminoacidi, che è un sistema saturabile (relazione lineare tra dose somministrata e LP, ai dosaggi terapeutici).
 - Biodisponibilità: è migliorata dalla presenza di aminoacidi nei pasti proteici; attraversa rapidamente la BEE e viene trasportato attivamente nei neuroni.
 - Assenza di metabolizzazione epatica e di legame con le proteine plasmatiche.
 - Non determina induzione degli enzimi epatici né interferisce con il metabolismo di altri farmaci.
 - Escrezione : viene eliminato immodificato nelle urine per la gran parte, solo una piccola quota con le feci.

Tollerabilità del Gabapentin

- **Effetti Neurologici** : sonnolenza (dose-dipendente), vertigini, atassia, astenia, nistagmo e tremore. Di solito compaiono all'inizio del trattamento e scompaiono nel giro di 2 settimane.
- **Effetti Oculari** : diplopia, visione offuscata, fotofobia, dolore oculare, ptosi uni o bilaterale, cataratta e congiuntivite.
- **Effetti Gastrointestinali** : dispepsia, dolori addominali, costipazione, nausea, vomito e diarrea.
- **Altri Effetti** : aumento del peso corporeo, eruzioni cutanee, rara la sindrome di Stevens-Johnson, edema facciale, alopecia, eczema, orticaria e seborrea. Rari gli effetti ematologici (leucopenia, porpora, anemia, trombocitopenia e linfadenopatia).

Tossicità da sovradosaggio

Nei rari casi (fino a 50 gr), la sintomatologia è caratterizzata da diarrea, diplopia, sedazione, vertigini e disturbi dell'eloquio

Interazione con altri farmaci

La Cimetidina e gli antiacidi possono ridurre la biodisponibilità.

Uso in Gravidanza

Non sono disponibili dati sugli effetti teratogeni sull'uomo.

Studi condotti sugli animali, riportano un ritardo nell'ossificazione del cranio e di varie ossa lunghe.

LAMOTRIGINA

- Derivato fenotriazinico
- Disponibile in cpr da 25, 50, 100 e 200 mg

FARMACOCINETICA

- Assorbimento intestinale rapido e completo
- Picco plasmatico: in 2-3 h
- Legame FP: 50% del farmaco assorbito
- T1/2: circa 24 h
- Metabolismo epatico, legato all'attività degli enzimi di glucuronazione
⇒ derivato 2-N-glicuronato
- Escrezione renale (l'80% è rappresentato dal derivato 2-N-glicuronato).

Tollerabilità

- **Effetti Neurologici e Psicici:** vertigini, diplopia, atassia, disturbi del sonno, più rari i disturbi motori (distonia e blefarospasmo); non conclusivi gli effetti sulle funzioni cognitive.
- **Effetti Oculari :** diplopia e visione offuscata; più rari difficoltà dell'accomodazione, fotofobia, riduzione della lacrimazione e ptosi.
- **Effetti Gastrointestinali :** nausea e vomito, più raramente diarrea, dispepsia, dolori addominali, costipazione e anoressia.
- **Effetti Cutanei :** rash cutanei di tipo maculo-papulosi; reazioni da ipersensibilità con febbre, artralgie, linfadenopatia, epatosplenomegalia, eosinofilia; reazioni cutanee gravi e potenzialmente fatali come la S. di Lyell e quella di Stevens-Johnson

Tossicità da sovradosaggio

- Si manifesta con febbre, linfadenopatia, edema facciale ed un rash cutaneo morbilliforme, leucocitosi, epatite acuta ed insufficienza renale acuta.

Interazione con altri farmaci

- Acido valproico \Rightarrow può raddoppiare la sua $t_{1/2}$ ed aumenta il rischio di reazioni cutanee (da probabile competizione a livello dei meccanismi di glicuronazione epatica);
- Il suo metabolismo può essere indotto da altri farmaci (CBZ e Fenitoina \Rightarrow dimezzano la $t_{1/2}$).

Uso in Gravidanza

- Negli animali da laboratorio, si osserva riduzione del peso corporeo alla nascita e ritardo nell'ossificazione;
- Alcuni studi nell'uomo segnalano che l'uso nei primi mesi di gravidanza fa aumentare il rischio di labio-palatoschisi: un'analisi dei dati provenienti dal Registro dei Farmaci Antiepilettici degli USA e del Canada segnala che tra i neonati di madri che avevano assunto Lamotrigina in monoterapia durante i primi mesi di gravidanza ($n=564$), 5 neonati presentavano labio-palatoschisi, evidenziando un'incidenza di 8.9/1.000 bambini nati che è più alta di quella attesa pari a 0.37/1.000.

TOPIRAMATO

- Monosaccaride derivato dal D-Fruuttosio
- Disponibile in cpr da 50, 100 e 200 mg

FARMACOCINETICA

- Assorbimento completo, dopo somministrazione orale; rallentato, ma non ridotto, in assunzione contemporanea con alimenti ad alto contenuto di grassi.
- Emivita: 20-30 h, emivita di eliminazione di 19-25 h
- Legame FP: 13-17 %
- Metabolismo: solo in parte metabolizzato a livello epatico per azione di enzimi di tipo ossidativo e idrolitico; CBZ e Barbiturici ne accelerano il metabolismo
- Escrezione: renale, immodificato.

Tollerabilità

- **Effetti Neurologici e Psicici:** vertigini, atassia, disturbi dell'eloquio, nistagmo, parestesie, tremore, anomalie della coordinazione motoria. Più rari sonnolenza, rallentamento psicomotorio, irrequietezza, difficoltà della memoria e problemi di concentrazione. Talora osservati sintomi psicotici (allucinazioni uditive e deliri) e depressione ad insorgenza insidiosa.
- **Effetti sul peso corporeo:** riduzione dose-dipendente, più frequente nei soggetti obesi (1 Kg x dosi < 200 mg/die, circa 6 Kg x dosi > 800 mg/die) con un picco intorno ai 15-18 mesi dopo l'inizio del trattamento.
- **Altri Effetti :** leucopenia, tromboembolia venosa, nefrolitiasi

Tossicità da sovradosaggio

- Si manifesta con nausea, vomito, diarrea, sedazione, vertigini, tremore e parestesie; può essere utile praticare lavanda gastrica, emodialisi e terapia di supporto.

Interazione con altri farmaci

- Inibisce il metabolismo epatico di Barbiturici, Neurolettici e Antidepressivi;
- Può ridurre l'efficacia di alcuni contraccettivi orali a basse dosi ed i LP di Digossina.

Uso in Gravidanza

- Studi condotti sull'animale , evidenziano ritardi dell'ossificazione e ridotto peso alla nascita.

Levetiracetam

- Nome commerciale: Keppra (cpr da 500 e 1000 mg)
- Modalità di somministrazione: il trattamento va iniziato con 1000 mg pro/die suddiviso in 2 somministrazioni al giorno (500 mg x 2); dopo 2 settimane il dosaggio può essere aumentato di altri 1000 mg sino ad un dosaggio massimo di 3000 mg/die.
- Agente di seconda scelta come:
 - Anticonvulsivante (usato come terapia complementare nell'epilessia parziale)
 - Antidolorifico nel dolore neuropatico e nel dolore cronico
 - Stabilizzante dell'umore (antimaniacale)
- Meccanismo d'azione: si lega alla proteina SV2A coinvolta nella esocitosi delle vescicole sinaptiche
- Farmacocinetica:
 - Emivita di eliminazione: circa 6-8 ore
 - Non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo CYP450 e quindi non ha metaboliti attivi, né li inibisce o li induce
 - Escrezione per via renale

Levetiracetam

- TOLLERABILITA'
Effetti collaterali : sedazione, capogiri, atassia, astenia, anomalie ematologiche (diminuzione della conta dei GBR e dell'Hb), raro aumento di peso;
- TOSSICITA' da SOVRADOSAGGIO:
non sono riportati casi di decesso, ma eccessiva sedazione, agitazione, aggressività, depressione respiratoria, coma.
- Interazioni con altri farmaci: gli effetti depressivi possono essere aumentati se utilizzato con alcool, inibitori delle MAO, altri anticonvulsivanti, ecc.
- Popolazioni speciali di pazienti:
 - Nell'insufficienza renale, se leggera il dosaggio va compreso tra 500 e 1500 mg x 2/die, se moderata tra 250 e 750 mg x 2/die, se grave tra 250 e 500 mg x 2/die; i pazienti in dialisi possono necessitare di dosaggi compresi tra 500 e 1000 mg / die con una somministrazione supplementare di 250-500 mg successiva alla dialisi.
 - Non sono necessari aggiustamenti posologici nell'insufficienza epatica e cardiaca;
 - I pazienti anziani possono essere più suscettibili agli effetti indesiderati, i bambini possono aver bisogno di dosaggi inferiori rispetto a quelli degli adulti e la dose regolata in base al peso corporeo.
 - Uso durante la gravidanza e l'allattamento: categoria di rischio C, alcuni studi sugli animali hanno mostrato effetti avversi, mentre non esistono studi controllati sugli esseri umani; una certa quantità di farmaco è stata riscontrata nel latte materno

Pregabalin

- Nome commerciale: Lyrica (formulazione: cps da 25, 75, 150 e 300 mg)
- Farmaco di prima scelta come antinevralgico per il dolore cronico e la neuropatia diabetica periferica, l'ansia (attacchi di panico, disturbo d'ansia generalizzato e disturbo d'ansia sociale), antiepilettico di combinazione che può incrementare l'effetto di numerosi altri anticonvulsivanti; può diminuire l'uso concomitante di oppiacei per la nevralgia post-herpetica, fibromialgia;
in associazione con ADT ed SNRI, questi ultimi possono incrementare gli effetti del pregabalin sul dolore neuropatico; SSRI ed SNRI o le BDZ possono incrementare gli effetti del pregabalin sull'ansia.
- Meccanismo d'azione: è un analogo della leucina e viene trasportato sia dall'intestino nel circolo sanguigno, sia dal circolo ematico nell'encefalo, attraverso la barriera ematoencefalica, dal sistema di trasporto della leucina (un trasportatore indipendente dal sodio) così come da un sistema di trasporto addizionale degli aminoacidi sodio-dipendente.
Si lega alla subunità alfa-2 delta dei canali del Ca⁺⁺ voltaggio-dipendenti: ciò determina la chiusura dei canali presinaptici del Ca⁺⁺, diminuendo l'attività neuronale eccessiva e il rilascio di neurotrasmettitore.
Benchè sia strutturalmente correlato al GABA, non si conoscono azioni dirette sul GABA o sui suoi recettori.
- FARMACOCINETICA
Non è metabolizzato, ma escreto immodificato per via renale
Emivita di 5-7 h

Pregabalin

- TOLLERABILITA'
- Sono rappresentati più frequentemente da sedazione (dose-dipendente e può scomparire nel tempo, il farmaco aumenta la fase del sonno a onde delta lente) e capogiri, seguono atassia, affaticamento, tremore, disartria, parestesie, diminuzione della memoria, anomalie della coordinazione, diminuzione dell'attenzione, confusione, umore euforico, irritabilità, vomito, secchezza delle fauci, stipsi, aumento ponderale non insolito, incremento dell'appetito, flatulenza, annebbiamento visivo, diplopia, edema periferico, diminuzione della libido, disfunzione erettile.
- Gli effetti collaterali sul SNC possono essere dovuti al blocco eccessivo dei canali del Ca⁺⁺- voltaggio-dipendenti
- Non usare in caso di allergia comprovata al pregabalin e al gabapentin e se il paziente soffre di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.
- TOSSICITA' da SOVRADOSAGGIO :
Nessun caso di morte è stato mai segnalato
- INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI :
- Non interazioni farmacocinetiche significative con altri farmaci in quanto viene escreto immodificato;
- Può aggiungere o potenziare gli effetti sedativi di ossicodone, lorazepam e alcool.
- USO IN GRAVIDANZA E DURANTE L'ALLATTAMENTO
Alcuni studi sull'animale hanno mostrato effetti collaterali; non è stato condotto alcuno studio controllato sugli esseri umani.
Non è noto se il pregabalin sia secreto nel latte materno umano oppure o no, ma si ritiene che tutti i farmaci psicotropi lo siano.

Altri stabilizzanti dell'umore

- Benzodiazepine
- Calcio-antagonisti
- Progabide
- Antipsicotici di Seconda Generazione (Atipici)