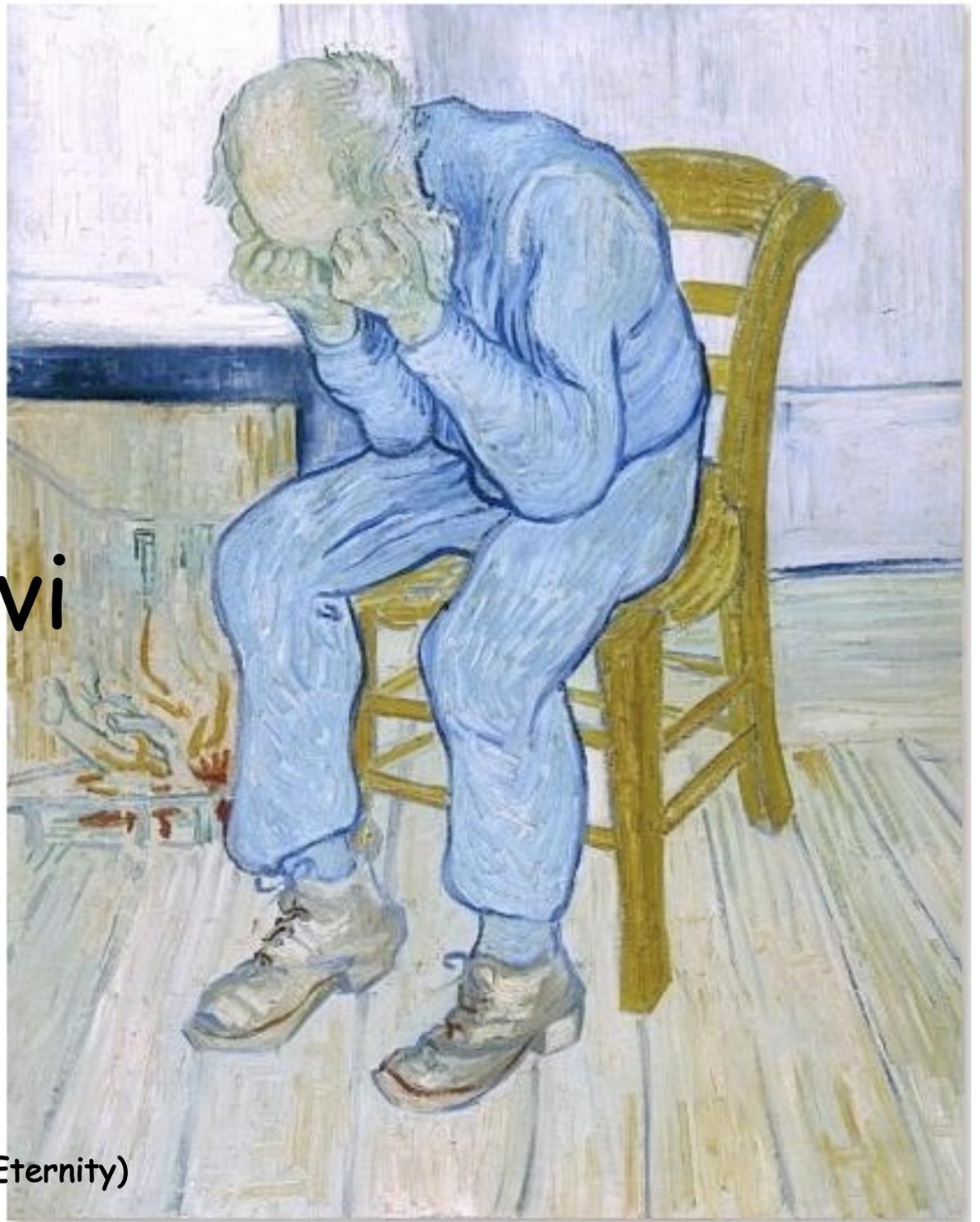


# Antidepressivi



Vincent Van Gogh, 1890  
Old Man in Sorrow (On the Threshold of Eternity)

# Sindromi depressive

- Malattie affettive molto comuni caratterizzate da alterazioni del tono dell'umore
- Unipolare: le variazioni di umore sono sempre nella stessa direzione
  - Associata a situazioni di forte stress emotivo (depressione reattiva, 75%)
  - Non correlata a stress (endogena, 25%)
- Bipolari: i pazienti oscillano tra depressione e mania
  - Presenta una forte componente ereditaria

# Sintomi di depressione

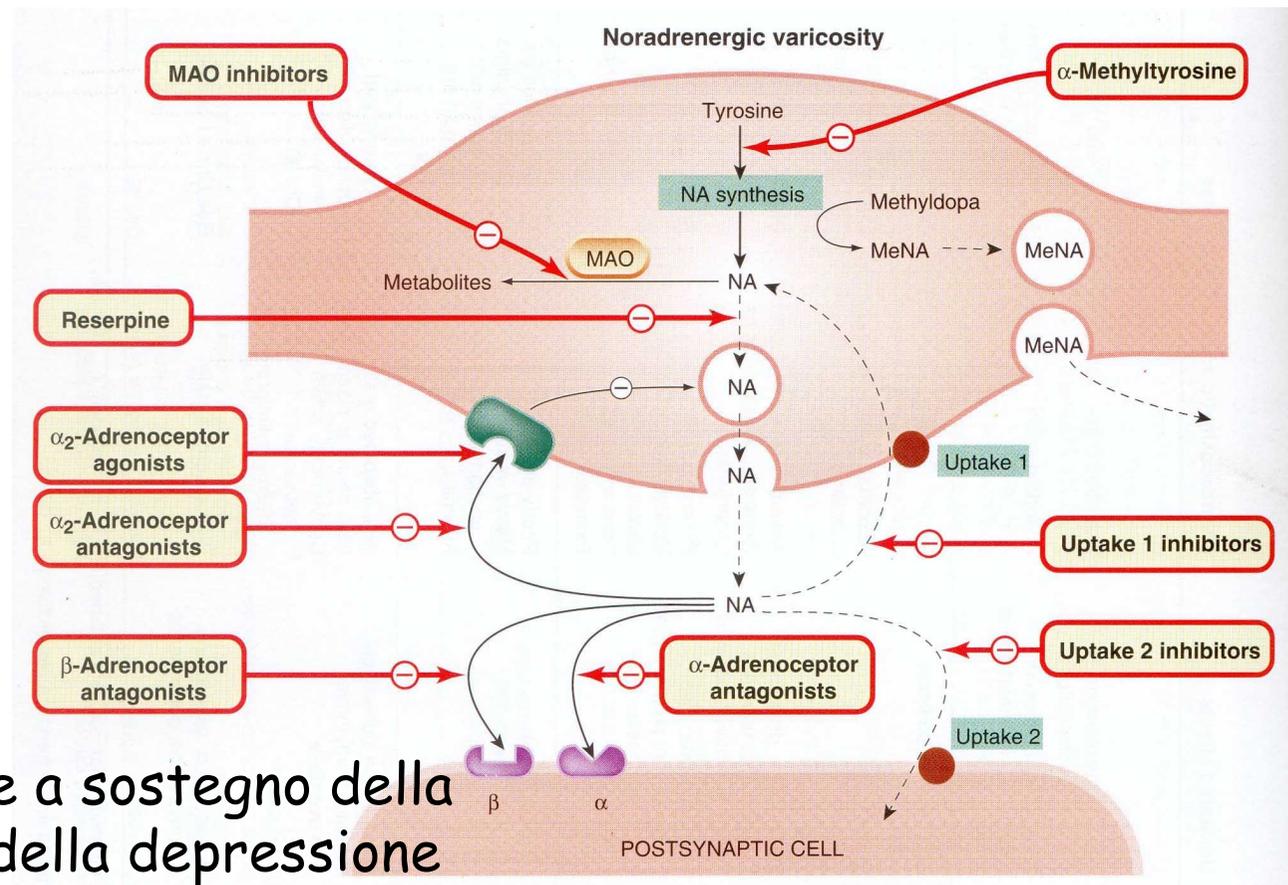
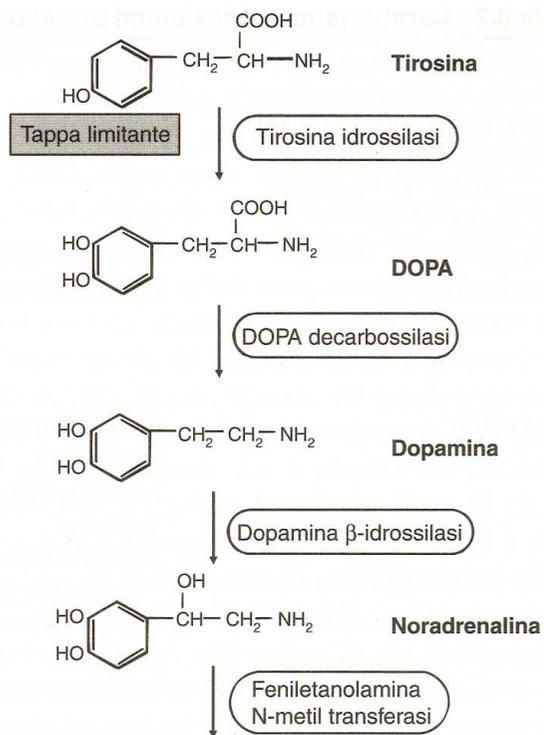
- Sintomi psichici
  - Sensazione generale di disagio, apatia, pessimismo
  - Bassa autostima - sensazioni di colpa, di inadeguatezza e di abiezione
  - Indecisione, perdita di motivazione
- Sintomi biologici
  - Rallentamento del pensiero e dell'azione
  - Disturbi del sonno
  - Disturbi alimentari
  - Riduzione della libido

# Sintomi di mania

- Esuberanza, entusiasmo ed eccessiva fiducia in se stessi
- Ipermotilità
- Irritabilità, impazienza e collera
- Umore non adeguato alle circostanze
- Manie di grandezza

# Teoria monoaminergica della depressione

- La depressione è il risultato di una deficitaria trasmissione monoaminergica (noradrenalina e/o 5-HT) nel SNC, particolarmente a livello del sistema limbico e della corteccia, mentre la mania dipenderebbe da un' eccessiva funzionalità di questi sistemi.
- La teoria si basava sulla capacità di molti farmaci antidepressivi (triciclici e MAO-inibitori) di facilitare la trasmissione monoaminergica e di farmaci come la reserpina di causare depressione.



## Evidenze farmacologiche a sostegno della teoria monoaminergica della depressione

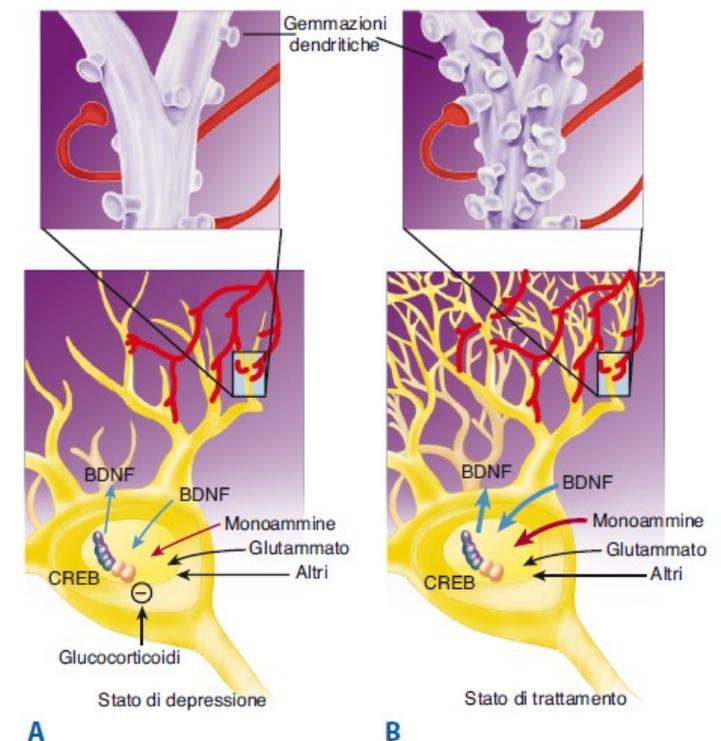
Farmaco	Azione principale	Effetto nei pazienti depressi
Antidepressivi triciclici	Bloccano della ricaptazione di NA e 5-HT	Umore ↑
IMAO	Aumentano l'accumulo di NA e 5-HT	Umore ↑
Reserpina	Inibisce l'accumulo di NA e 5-HT	Umore ↓
α-metiltirosina	Inibisce la sintesi di NA	Umore ↓
Metildopa	Inibisce la sintesi di NA	Umore ↓
Terapia elettroconvulsivante	Aumenta la risposta del SNC a NA e 5-HT?	Umore ↑
Triptofano	Aumenta la sintesi di 5-HT	Umore ↑ (in alcuni studi)

# Tuttavia...

- Amfetamine e cocaina aumentano la trasmissione monoaminergica, ma NON hanno azioni antidepressive
- Alcuni antidepressivi clinicamente efficaci non sembrano aumentare la trasmissione monoaminergica
- In molti studi le modificazioni biochimiche associate alla depressione sono risultate identiche a quelle osservate nei pazienti affetti da mania

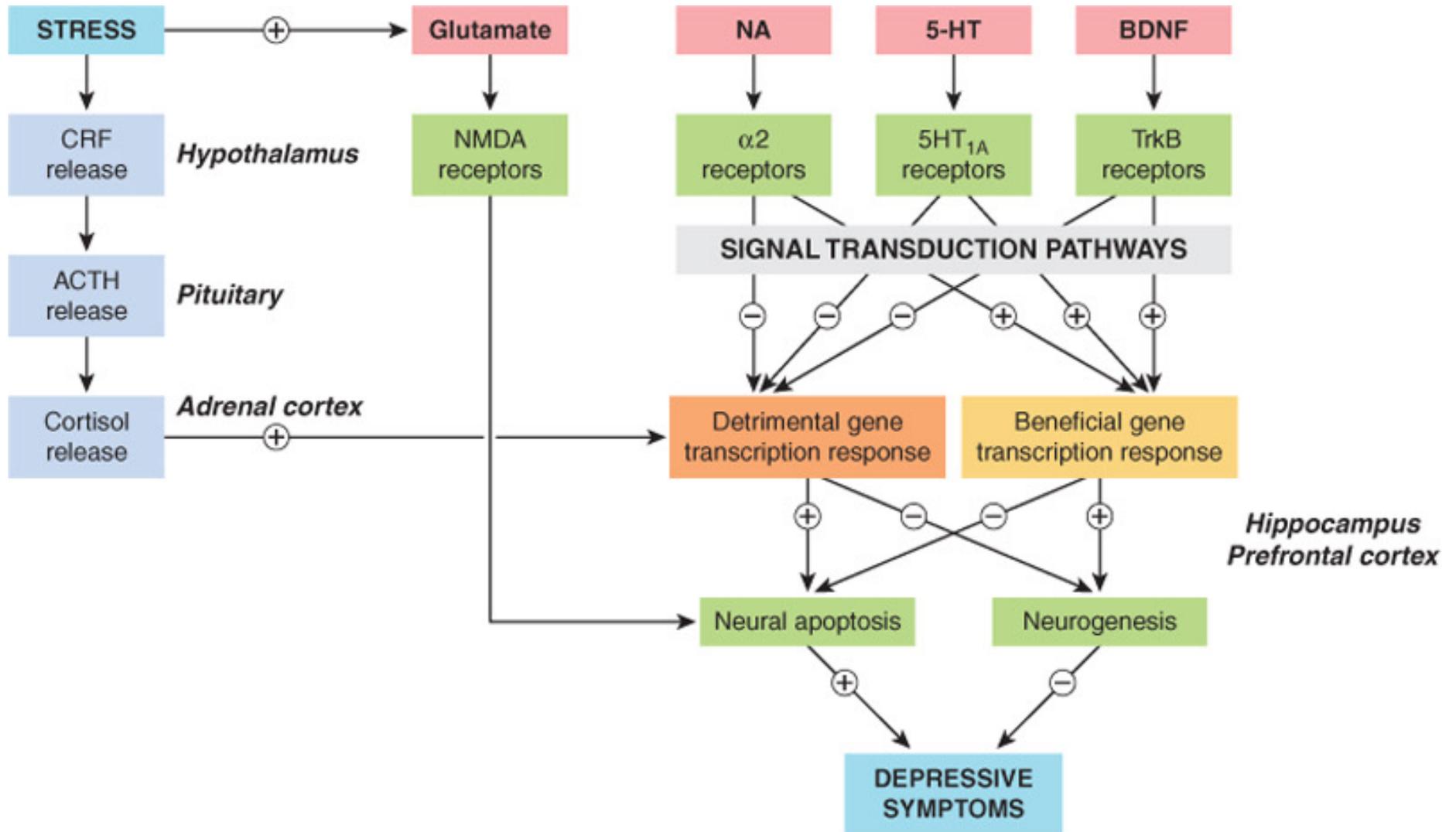
# Ipotesi della neuroplasticità

- Studi di imaging e post mortem dimostrano atrofia dell'ippocampo e della corteccia frontale nei pazienti depressi, con perdita di neuroni e glia.
- Negli animali, lo stress cronico o la somministrazione di corticosteroidi provoca lo stesso effetto. Nell'uomo l'eccessiva secrezione di corticosteroidi (s. di Cushing) causa spesso depressione
- I farmaci antidepressivi promuovono la neurogenesi in queste regioni e ripristinano l'attività funzionale.
- La 5-HT promuove la neurogenesi durante lo sviluppo, e questo effetto è mediato dal fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF). Anche gli antidepressivi aumentano la produzione di BDNF.



# Vie prodepressive

# Vie antidepressive



# Valutazione dei farmaci antidepressivi

- Determinazioni di tipo biochimico e farmacologico:
  - inibizione della captazione delle monoamine in vitro
  - potenziamento della trasmissione noradrenergica periferica.
- Modelli animali di depressione:
  - modello di “appresa impotenza” (somministrazione ripetuta di stimoli dolorifici inevitabili, l’ animale non fugge pur avendone la possibilità)
  - separazione madre-piccolo nei primati
  - alterazioni comportamentali indotte dalla reserpina
- Valutazione clinica: Hamilton Rating Scale
- La valutazione clinica dei farmaci antidepressivi deve considerare i marcati effetti placebo; si osserva inoltre un alto grado di variabilità individuale con il 30-40% dei pazienti che non risponde.

# Farmaci antidepressivi

- Tutti i farmaci antidepressivi impiegano circa 3 - 4 settimane a determinare qualsiasi effetto benefico, sebbene i loro effetti biochimici si instaurino immediatamente, suggerendo l'intervento di fenomeni adattativi secondari.

# B C Effetti cronici del farmaco

La regolazione verso il basso dei recettori inibitori presinaptici produce aumento della liberazione di neurotrasmettitore.

Più neurotrasmettitore nella fessura sinaptica.

Potenziamento dell'attività dei recettori postsinaptici che provoca la risposta terapeutica.

SSRI  
TCA

Risposta postsinaptica forte



# Farmaci antidepressivi

- Se il farmaco funziona si prescrive una terapia di mantenimento per 6 - 12 mesi, poi si sospende gradualmente.
- Nei pazienti cronici (depressione da più di due anni) è consigliabile continuare il trattamento per tutta la vita.

Tabella 30-1. Profili farmacocinetici di alcuni antidepressivi selezionati

Classe, farmaco	Biodisponibilità (%)	t <sub>1/2</sub> plasmatica (ore)	Metaboliti attivi t <sub>1/2</sub> (ore)	Volume di distribuzione (L/Kg)	Legame alle proteine plasmatiche (%)
<b>SSRI</b>					
Citalopram	80	33-38	ND	15	80
Escitalopram	80	27-32	ND	12-15	80
Fluoxetina	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamina	90	14-18	14-16	25	80
Paroxetina	50	20-23	ND	28-31	94
Sertralina	45	22-27	62-104	20	98
<b>SNRI</b>					
Duloxetina	50	12-15	ND	10-14	90
Venlafaxina <sup>1</sup>	45	8-11	9-13	4-10	27
<b>Triciclici</b>					
Amitriptilina	45	31-46	20-92	5-10	90
Clomipramina	50	19-37	54-77	7-20	97
Imipramina	40	9-24	14-62	15-30	84
<b>Antagonisti 5HT<sub>2</sub></b>					
Nefazodone	20	2-4	ND	0,5-1	99
Trazodone	95	3-6	ND	1-3	96
<b>Tetraciclici e monociclici</b>					
Amoxapina	ND	7-12	5-30	0,9-1,2	90
Bupropione	70	11-14	15-25	20-30	84
Maprotilina	70	43-45	ND	23-27	88
Mirtazapina	50	20-40	20-40	3-7	85
<b>IMAO</b>					
Fenelzina	ND	11	ND	ND	ND
Selegilina	4	8-10	9-11	8-10	99

<sup>1</sup> La desvenlafaxina ha proprietà simili, ma è metabolizzata in maniera meno completa.

IMAO, inibitori della monoamminossidasi; ND, non disponibile; SNRI, inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina; SSRI, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

# Inibitori della ricaptazione della 5-HT (SSRI)

- Sono efficaci nel trattamento della depressione maggiore e hanno anche azione ansiolitica (PTSD)
- Attualmente sono gli antidepressivi maggiormente prescritti.

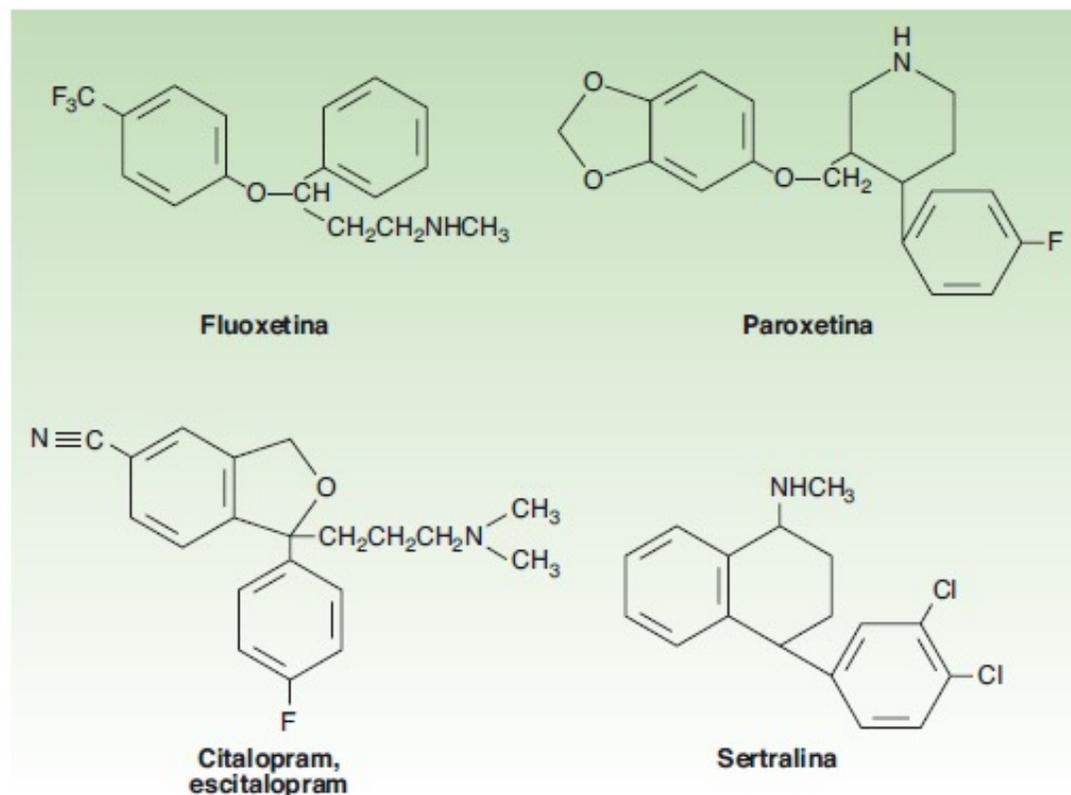
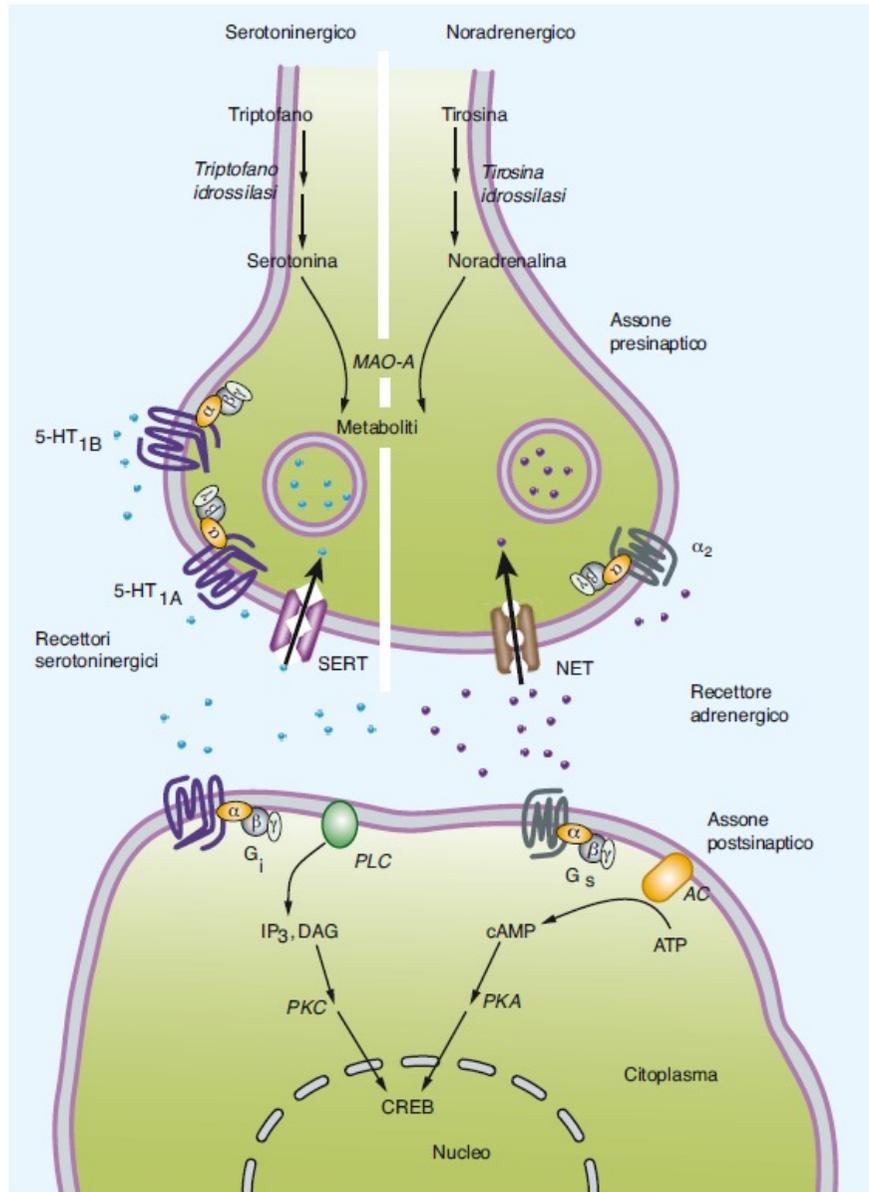


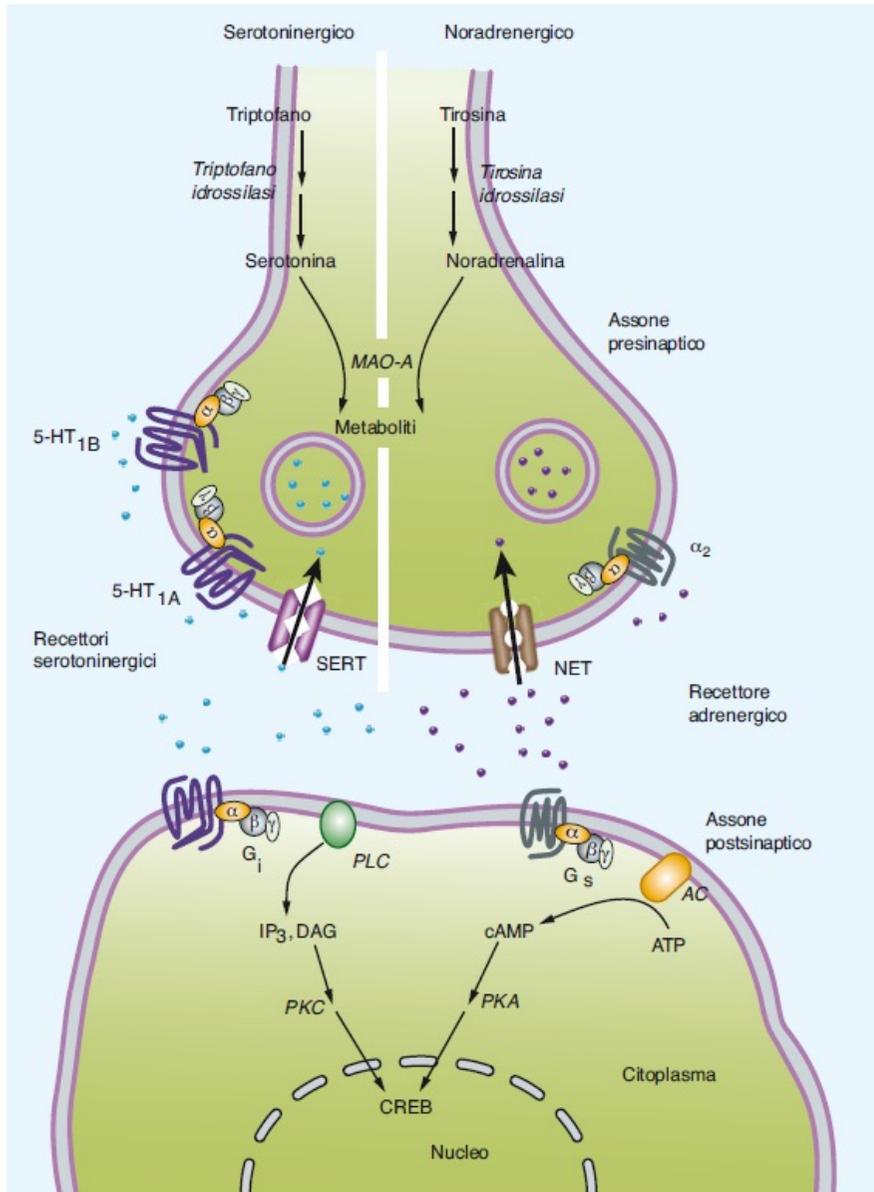
Figura 30-3. Strutture chimiche di vari inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

# Meccanismo d'azione dei SSRI



Inibitori del trasportatore della serotonina SERT

# Meccanismo d'azione dei SNRI e dei TCA



Inibitori del trasportatore della serotonina SERT e della noradrenalina NET  
Gli SNRI non hanno alta affinità per altri recettori (venlafaxina, duloxetina)

I TCA interagiscono anche con i recettori muscarinici per l'acetilcolina, i recettori istaminergici e serotonergici

Tabella 30-1. Profili farmacocinetici di alcuni antidepressivi selezionati

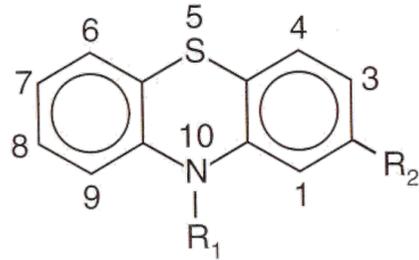
Classe, farmaco	Biodisponibilità (%)	t <sub>1/2</sub> plasmatica (ore)	Metaboliti attivi t <sub>1/2</sub> (ore)	Volume di distribuzione (L/Kg)	Legame alle proteine plasmatiche (%)
<b>SSRI</b>					
Citalopram	80	33-38	ND	15	80
Escitalopram	80	27-32	ND	12-15	80
Fluoxetina	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamina	90	14-18	14-16	25	80
Paroxetina	50	20-23	ND	28-31	94
Sertralina	45	22-27	62-104	20	98
<b>SNRI</b>					
Duloxetina	50	12-15	ND	10-14	90
Venlafaxina <sup>1</sup>	45	8-11	9-13	4-10	27
<b>Triciclici</b>					
Amitriptilina	45	31-46	20-92	5-10	90
Clomipramina	50	19-37	54-77	7-20	97
Imipramina	40	9-24	14-62	15-30	84
<b>Antagonisti 5HT<sub>2</sub></b>					
Nefazodone	20	2-4	ND	0,5-1	99
Trazodone	95	3-6	ND	1-3	96
<b>Tetraciclici e monociclici</b>					
Amoxapina	ND	7-12	5-30	0,9-1,2	90
Bupropione	70	11-14	15-25	20-30	84
Maprotilina	70	43-45	ND	23-27	88
Mirtazapina	50	20-40	20-40	3-7	85
<b>IMAO</b>					
Fenelzina	ND	11	ND	ND	ND
Selegilina	4	8-10	9-11	8-10	99

<sup>1</sup> La desvenlafaxina ha proprietà simili, ma è metabolizzata in maniera meno completa.

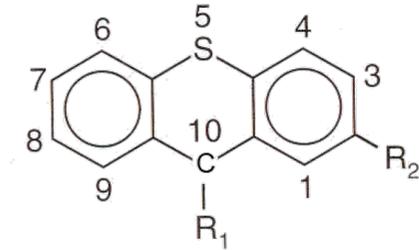
IMAO, inibitori della monoamminossidasi; ND, non disponibile; SNRI, inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina; SSRI, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.



fenotiazine

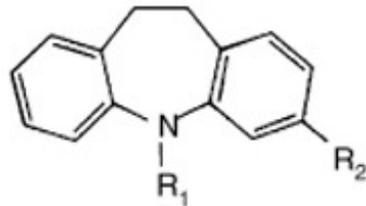


tioxanteni



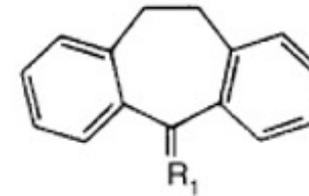
## Antidepressivi triciclici

Dibenzazepine



Farmaco	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Imipramina	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H
Desipramina	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	H
Clomipramina	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Cl

Dibenzcicloepeni

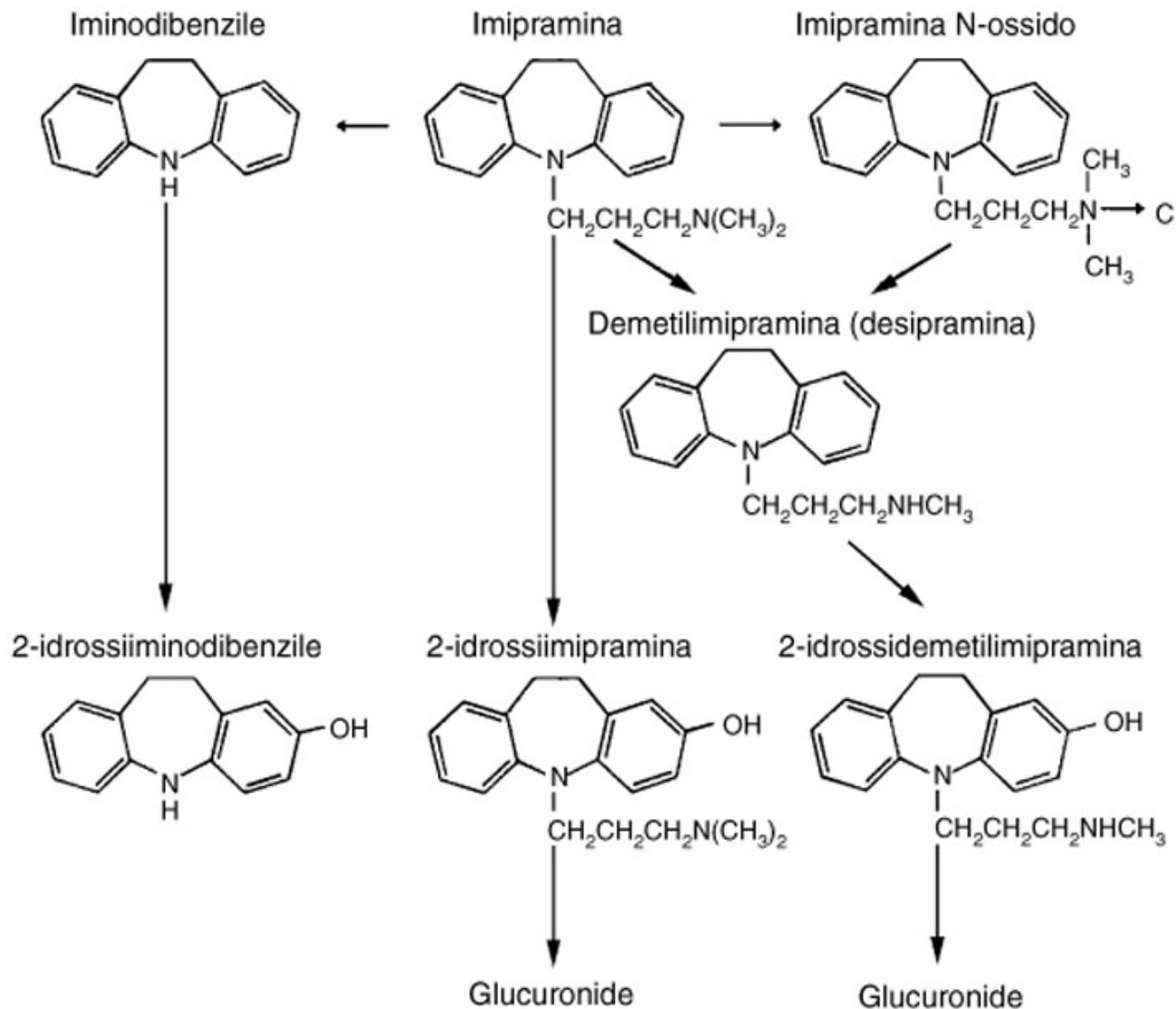


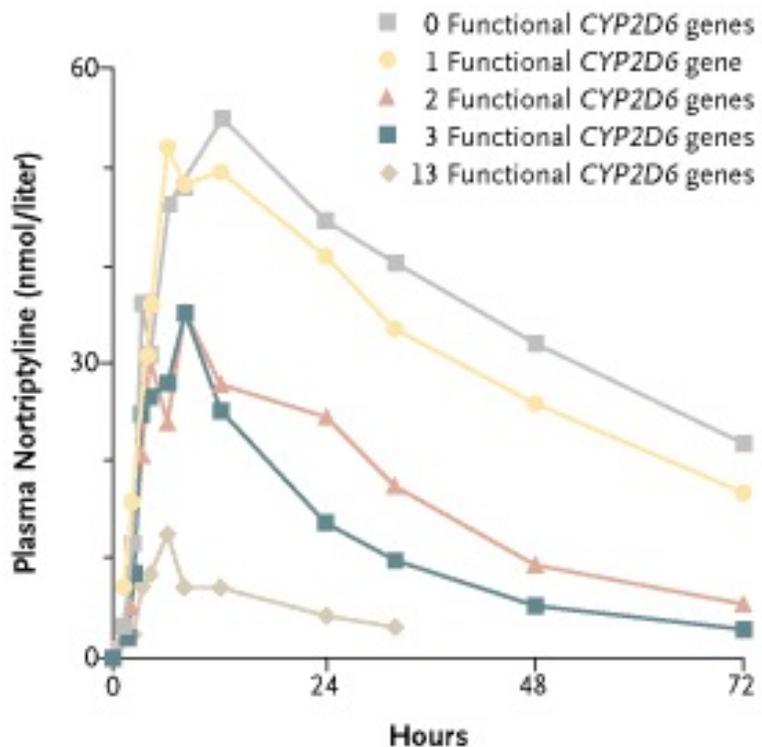
Farmaco	R <sub>1</sub>
Amitriptilina	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Nortriptilina	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
Protriptilina	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$

# Antidepressivi triciclici, TCA

- I più importanti sono l'imipramina, l'amitriptilina e la clomipramina
- Sono inefficaci nel 30-40% dei casi.

# Metabolismo dell'imipramina





- La dose normale di nortriptilina è di 75-150 mg/die
- nei metabolizzatori lenti è sufficiente una dose di 10-20 mg/die
- nei metabolizzatori ultrarapidi può essere necessaria una dose di 500 mg/die

Tabella 30-1. Profili farmacocinetici di alcuni antidepressivi selezionati

Classe, farmaco	Biodisponibilità (%)	t <sub>1/2</sub> plasmatica (ore)	Metaboliti attivi t <sub>1/2</sub> (ore)	Volume di distribuzione (L/Kg)	Legame alle proteine plasmatiche (%)
<b>SSRI</b>					
Citalopram	80	33-38	ND	15	80
Escitalopram	80	27-32	ND	12-15	80
Fluoxetina	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamina	90	14-18	14-16	25	80
Paroxetina	50	20-23	ND	28-31	94
Sertralina	45	22-27	62-104	20	98
<b>SNRI</b>					
Duloxetina	50	12-15	ND	10-14	90
Venlafaxina <sup>1</sup>	45	8-11	9-13	4-10	27
<b>Triciclici</b>					
Amitriptilina	45	31-46	20-92	5-10	90
Clomipramina	50	19-37	54-77	7-20	97
Imipramina	40	9-24	14-62	15-30	84
<b>Antagonisti 5HT<sub>2</sub></b>					
Nefazodone	20	2-4	ND	0,5-1	99
Trazodone	95	3-6	ND	1-3	96
<b>Tetraciclici e monociclici</b>					
Amoxapina	ND	7-12	5-30	0,9-1,2	90
Bupropione	70	11-14	15-25	20-30	84
Maprotilina	70	43-45	ND	23-27	88
Mirtazapina	50	20-40	20-40	3-7	85
<b>IMAO</b>					
Fenelzina	ND	11	ND	ND	ND
Selegilina	4	8-10	9-11	8-10	99

<sup>1</sup> La desvenlafaxina ha proprietà simili, ma è metabolizzata in maniera meno completa.

IMAO, inibitori della monoamminossidasi; ND, non disponibile; SNRI, inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina; SSRI, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

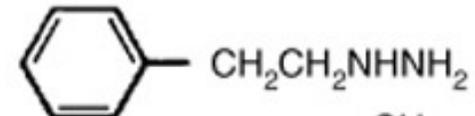


# Inibitori delle monoaminossidasi

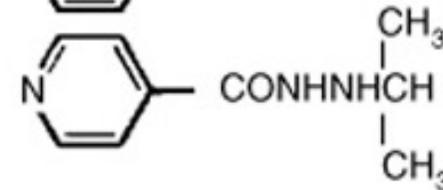
- Sono stati superati dai TCA, principalmente a causa delle rischiose interazioni e della dubbia efficacia; sono nuovamente oggetto di un certo interesse.
- L'azione è duratura (settimane) in quanto, in seguito alla loro ossidazione ad intermedi reattivi da parte delle MAO, questi substrati suicidi interagiscono irreversibilmente inattivando il gruppo prostetico di natura flavinica dell'enzima MAO. La moclobemide è un inibitore reversibile delle MAO A ed ha una durata d'azione breve.

## Idrazine

Fenelzina

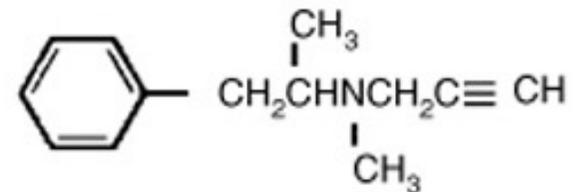


Iproniazide



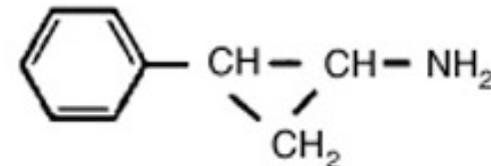
## Propargilamine

Selegilina (MAO B)



## Ciclopropilamine

Tranilcipromina



## Inibitore reversibile

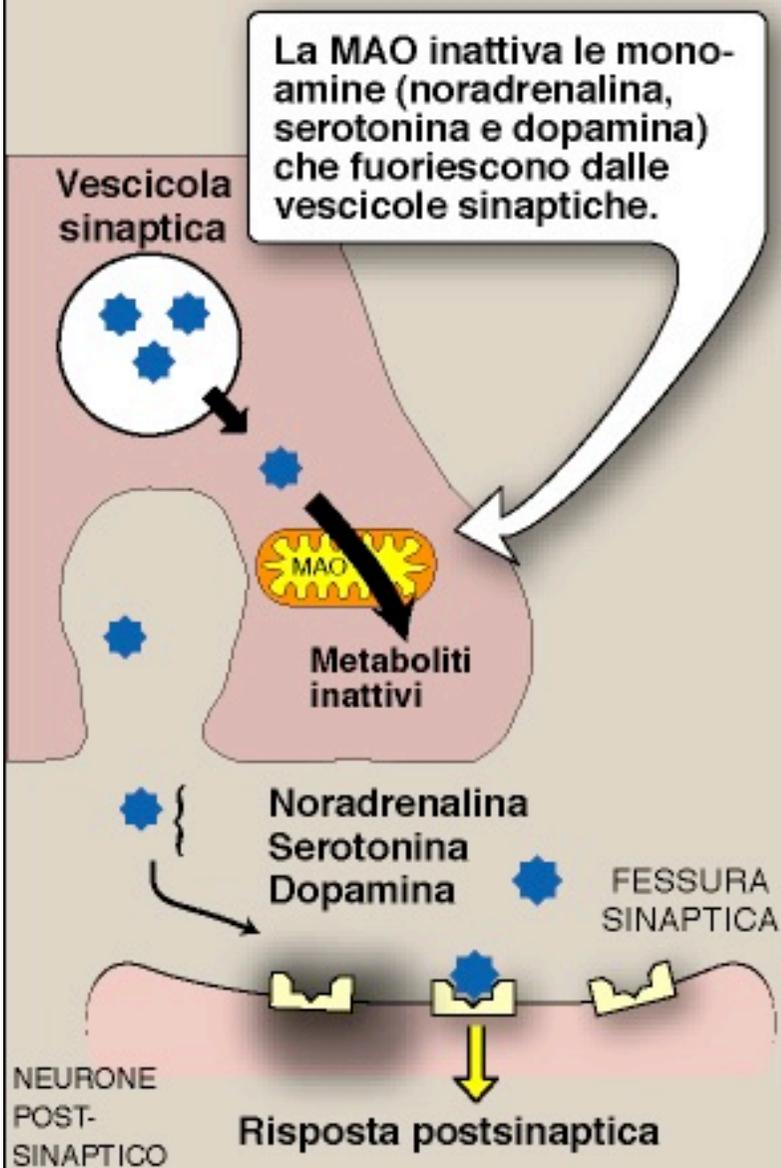
Moclobemide



# Monoaminoossidasi

- Le MAO sono localizzate a livello intracellulare, per lo più associate ai mitocondri, e hanno due funzioni principali
  - All'interno delle terminazioni nervose regolano la concentrazione intraneuronale libera di noradrenalina e 5-HT, e quindi i depositi disponibili ad essere rilasciati
  - Sono importanti nell'inattivazione delle amine endogene e di quelle assunte con la dieta, che altrimenti produrrebbero effetti indesiderati

## A Trasmissione monoaminergica normale



## B Effetto degli inibitori della MAO

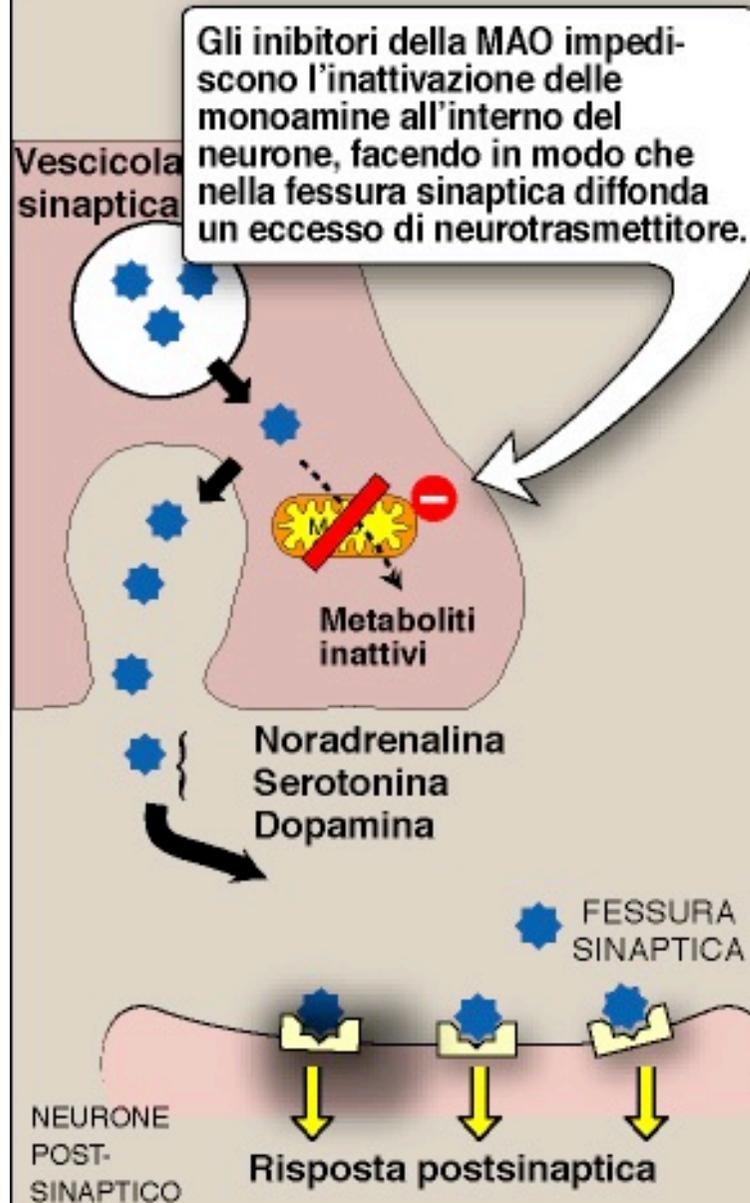


Tabella 30-1. Profili farmacocinetici di alcuni antidepressivi selezionati

Classe, farmaco	Biodisponibilità (%)	t <sub>1/2</sub> plasmatica (ore)	Metaboliti attivi t <sub>1/2</sub> (ore)	Volume di distribuzione (L/Kg)	Legame alle proteine plasmatiche (%)
<b>SSRI</b>					
Citalopram	80	33-38	ND	15	80
Escitalopram	80	27-32	ND	12-15	80
Fluoxetina	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamina	90	14-18	14-16	25	80
Paroxetina	50	20-23	ND	28-31	94
Sertralina	45	22-27	62-104	20	98
<b>SNRI</b>					
Duloxetina	50	12-15	ND	10-14	90
Venlafaxina <sup>1</sup>	45	8-11	9-13	4-10	27
<b>Triciclici</b>					
Amitriptilina	45	31-46	20-92	5-10	90
Clomipramina	50	19-37	54-77	7-20	97
Imipramina	40	9-24	14-62	15-30	84
<b>Antagonisti 5HT<sub>2</sub></b>					
Nefazodone	20	2-4	ND	0,5-1	99
Trazodone	95	3-6	ND	1-3	96
<b>Tetraciclici e monociclici</b>					
Amoxapina	ND	7-12	5-30	0,9-1,2	90
Bupropione	70	11-14	15-25	20-30	84
Maprotilina	70	43-45	ND	23-27	88
Mirtazapina	50	20-40	20-40	3-7	85
<b>IMAO</b>					
Fenelzina	ND	11	ND	ND	ND
Selegilina	4	8-10	9-11	8-10	99

<sup>1</sup> La desvenlafaxina ha proprietà simili, ma è metabolizzata in maniera meno completa.

IMAO, inibitori della monoamminossidasi; ND, non disponibile; SNRI, inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina; SSRI, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

# Antidepressivi, effetti collaterali

- Aumentano il rischio di ideazione e tentativi di suicidio in pazienti al di sotto dei 25 anni?

# SSRI e SNRI: effetti collaterali

- Nausea, anoressia, insonnia, disturbi sessuali, ma sono meglio tollerati dei TCA (meno effetti antimuscarinici)
- Tossicità acuta inferiore
- "reazione serotoninergica" (ipertermia, rigidità muscolare, collasso cardiocircolatorio): può manifestarsi se il farmaco viene somministrato in associazione con gli IMAO
- Aumento dell'aggressività (fluoxetina) e aumento di idee suicide (nei bambini)
- Sono inibitori del CYP2D6 (paroxetina e fluoxetina)

# Antidepressivi triciclici

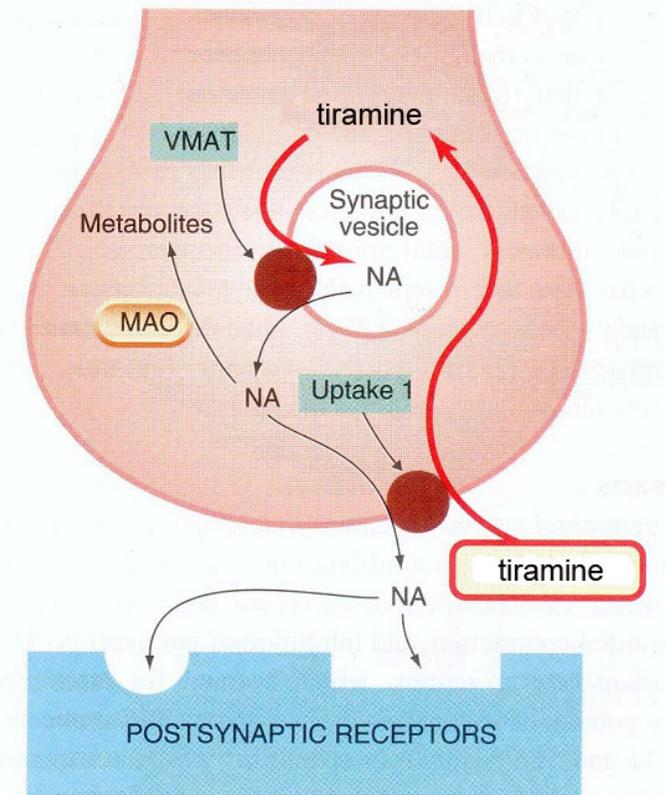
- Effetti collaterali: interagiscono con altri tipi di recettori di neurotrasmettitori, sedazione (blocco  $H_1$ ), ipotensione posturale (blocco  $\alpha$ ); secchezza delle fauci, offuscamento della vista, costipazione e ritenzione urinaria (blocco muscarinico).
- Intossicazione acuta: confusione e mania, convulsioni, coma, depressione del centro cardiorespiratorio, aritmie cardiache.
- Interazioni con altri farmaci, alcool, anestetici e farmaci ipotensivi, IMAO.

# Inibitori delle monoaminossidasi

- Effetti collaterali: ipotensione posturale (blocco simpatico), effetti atropinosimili, aumento del peso, stimolazione del SNC con agitazione e insonnia, danno epatico.
- L'intossicazione acuta causa stimolazione del SNC e talora convulsioni.

# Inibitori delle monoaminossidasi

- Possono provocare una grave crisi ipertensiva dopo ingestione di cibi contenenti tiramina (*cheese reaction*); non dovrebbero essere somministrati simultaneamente ai TCA.
- Questa interazione non si verifica (o è molto ridotta) con la moclobemide.



# Farmacologia clinica degli antidepressivi

- Depressione
- Disturbi d'ansia, nel trattamento a lungo termine (SSRI e SNRI)
- Sindromi dolorose
- Sindrome disforica premestruale
- Cessazione dell'abitudine al fumo (bupropione)
- Disturbi alimentari (bulimia)

# Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial



Gilmar Reis, Eduardo Augusto dos Santos Moreira-Silva, Daniela Carla Medeiros Silva, Lehana Thabane, Aline Cruz Milagres, Thiago Santiago Ferreira, Castilho Vitor Quirino dos Santos, Vitoria Helena de Souza Campos, Ana Maria Ribeiro Nogueira, Ana Paula Figueiredo Guimaraes de Almeida, Eduardo Diniz Callegari, Adhemar Dias de Figueiredo Neto, Leonardo Caçado Monteiro Savassi, Maria Izabel Campos Simplicio, Luciene Barra Ribeiro, Rosemary Oliveira, Ofir Harari, Jamie I Forrest, Hinda Ruton, Sheila Sprague, Paula McKay, Alla V Glushchenko, Craig R Rayner, Eric J Lenze, Angela M Reiersen, Gordon H Guyatt, Edward J Mills, for the TOGETHER investigators\*



## Summary

**Background** Recent evidence indicates a potential therapeutic role of fluvoxamine for COVID-19. In the TOGETHER trial for acutely symptomatic patients with COVID-19, we aimed to assess the efficacy of fluvoxamine versus placebo in preventing hospitalisation defined as either retention in a COVID-19 emergency setting or transfer to a tertiary hospital due to COVID-19.

**Methods** This placebo-controlled, randomised, adaptive platform trial done among high-risk symptomatic Brazilian adults confirmed positive for SARS-CoV-2 included eligible patients from 11 clinical sites in Brazil with a known risk factor for progression to severe disease. Patients were randomly assigned (1:1) to either fluvoxamine (100 mg twice daily for 10 days) or placebo (or other treatment groups not reported here). The trial team, site staff, and patients were masked to treatment allocation. Our primary outcome was a composite endpoint of hospitalisation defined as either retention in a COVID-19 emergency setting or transfer to tertiary hospital due to COVID-19 up to 28 days post-random assignment on the basis of intention to treat. Modified intention to treat explored patients receiving at least 24 h of treatment before a primary outcome event and per-protocol analysis explored patients with a high level adherence (>80%). We used a Bayesian analytic framework to establish the effects along with probability of success of intervention compared with placebo. The trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT04727424) and is ongoing.

**Findings** The study team screened 9803 potential participants for this trial. The trial was initiated on June 2, 2020, with the current protocol reporting randomisation to fluvoxamine from Jan 20 to Aug 5, 2021, when the trial arms were stopped for superiority. 741 patients were allocated to fluvoxamine and 756 to placebo. The average age of participants was 50 years (range 18–102 years); 58% were female. The proportion of patients observed in a COVID-19 emergency setting for more than 6 h or transferred to a tertiary hospital due to COVID-19 was lower for the fluvoxamine group compared with placebo (79 [11%] of 741 vs 119 [16%] of 756); relative risk [RR] 0·68; 95% Bayesian credible interval [95% BCI]: 0·52–0·88), with a probability of superiority of 99·8% surpassing the prespecified superiority threshold of 97·6% (risk difference 5·0%). Of the composite primary outcome events, 87% were hospitalisations. Findings for the primary outcome were similar for the modified intention-to-treat analysis (RR 0·69, 95% BCI 0·53–0·90) and larger in the per-protocol analysis (RR 0·34, 95% BCI, 0·21–0·54). There were 17 deaths in the fluvoxamine group and 25 deaths in the placebo group in the primary intention-to-treat analysis (odds ratio [OR] 0·68, 95% CI: 0·36–1·27). There was one death in the fluvoxamine group and 12 in the placebo group for the per-protocol population (OR 0·09; 95% CI 0·01–0·47). We found no significant differences in number of treatment emergent adverse events among patients in the fluvoxamine and placebo groups.

**Interpretation** Treatment with fluvoxamine (100 mg twice daily for 10 days) among high-risk outpatients with early diagnosed COVID-19 reduced the need for hospitalisation defined as retention in a COVID-19 emergency setting or transfer to a tertiary hospital.

*Lancet Glob Health* 2021

Published Online

October 27, 2021

[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00448-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00448-4)

See Online/Comment

[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00501-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00501-5)

For the Portuguese translation of the abstract see Online for appendix 1

\*Investigators are listed in appendix 2

Research Division, Cardresearch - Cardiologia Assistencial e de Pesquisa, Belo Horizonte, Brazil (G Reis PhD,

E A dos S Moreira-Silva PhD,

D C Medeiros Silva PhD,

T S Ferreira MD, C V Q dos Santos,

V H de Souza Campos,

L B Ribeiro RN,

M I C Simplicio BScPharm,

R Oliveira); Department of

Medicine, Pontificia

Universidade Católica de Minas

Gerais, Belo Horizonte, Brazil

(G Reis, E A dos S Moreira Silva,

D C Medeiros Silva,

C V Q dos Santos,

V H de Souza Campos);

Department of Health Research

Methods, Evidence, and

Impact, McMaster University,

Hamilton, Ontario, Canada

(Prof L Thabane PhD,

S Sprague PhD, P McKay MSc,

A V Glushchenko MD,

Prof G H Guyatt MD,

Prof E J Mills FRCP); Family

Medicine, Mental and Public

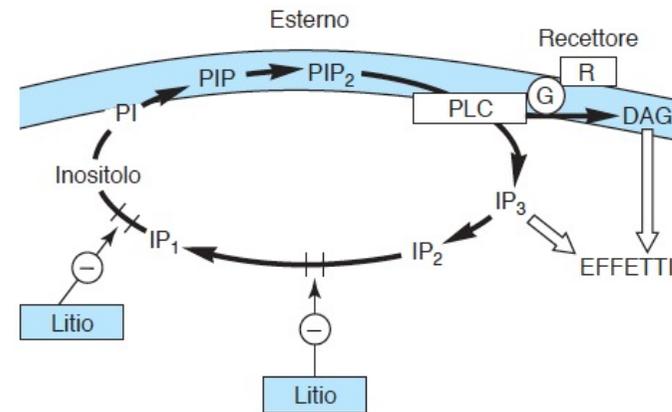
Health Department, Ouro Preto

# Farmaci stabilizzanti dell'umore: il litio

- Lo ione inorganico viene assunto per via orale sotto forma di litio carbonato.

**Tabella 29-6.** Enzimi con i quali interferisce il litio a concentrazioni terapeutiche

Enzima	Funzione dell'enzima; effetti del litio
Inositolo monofosfatasi	L'enzima limitante nel riciclaggio dell'inositolo; inibito dal litio, con conseguente depauperamento di substrato per la sintesi di IP <sub>3</sub> (si veda la fig. 29-4)
Inositolo polifosfato-1-fosfatasi	Un altro enzima del riciclaggio dell'inositolo; inibito dal litio, con conseguente depauperamento di substrato per la sintesi di IP <sub>3</sub> (si veda la fig. 29-4)
Bifosfato nucleotidasi	Coinvolto nella sintesi di AMP; inibito dal litio, può essere il bersaglio coinvolto nell'induzione da parte del litio del diabete insipido nefrogenico
Fruttosio 1,6-difosfatasi	Coinvolto nella gluconeogenesi; l'inibizione indotta dal litio è di significato sconosciuto
Fosfoglucomutasi	Coinvolto nella glicogenolisi; l'inibizione indotta dal litio è di significato sconosciuto
Glicogeno sintetasi chinasi-3	Enzima costitutivamente attivato che sembra limitare i processi neurotrofici e neuroprotettivi; inibito dal litio



**Figura 29-4.** Effetti del litio sui secondi messaggeri IP<sub>3</sub> e DAG. Il diagramma mostra la membrana sinaptica di un neurone. (PIP<sub>2</sub>, fosfatidilinositolo 4,5 bifosfato, PLC, fosfolipasi C; G, proteina G accoppiante; EFFETTI, attivazione della proteinchinasi C, mobilitazione del Ca<sup>2+</sup> intracellulare, etc.). Il litio, inibendo il riciclaggio dei substrati inositolici, può causare depauperamento del precursore del secondo messaggero PIP<sub>2</sub> e quindi ridurre la liberazione di IP<sub>3</sub> e DAG. Il litio può anche agire attraverso altri meccanismi.

AMP, adenosina monofosfato; IP<sub>3</sub>, inositolo 1,4,5-trifosfato.

# Il litio

- Agisce controllando sia lo stato maniacale sia la depressione; viene utilizzato principalmente per la profilassi della depressione bipolare.
- L'emivita plasmatica è lunga e la finestra terapeutica è stretta (0.5-0.8 nmol/l). Gli effetti collaterali sono pertanto frequenti (>1.5 nmol/l, coma e morte 3-5 nmol/l) e il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche è essenziale.
- I principali effetti indesiderati comprendono: nausea, sete e poliuria, ipotiroidismo, tremori, debolezza muscolare, confusione mentale, teratogenesi. L'intossicazione acuta provoca confusione, convulsioni e aritmie cardiache.
- La sua azione viene potenziata dai farmaci diuretici.