

## L'evoluzione storica nella classificazione dei farmaci per personalizzare le cure dei disturbi del sonno, dell'ansia e dell'umore

A cura di

**Stefano Pallanti**

*Istituto di Neuroscienze Firenze*

*Albert Einstein College of Medicine*

*New York (US)*



## L'evoluzione storica nella classificazione dei farmaci per personalizzare le cure dei disturbi del sonno, dell'ansia e dell'umore

Stefano Pallanti

ISBN 978-88-6756-724-9

### Redazione

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

### Produzione

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

### Indirizzo WEB

<https://www.springerhealthcare.it/journal/mediformat/>

### Indirizzo e-mail

[shcmilan@springer.com](mailto:shcmilan@springer.com)



Communications

Via Decembrio, 28  
20137 Milano  
[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2022 Springer Healthcare Italia S.r.l.

*MediFormat*. Registrazione del Tribunale di Milano n. 413 del 22 giugno 1996.

Direttore responsabile: Alessandro Gallo.

Stampato nel mese di dicembre 2022 da Litografia Bruni S.r.l. – Pomezia (RM).

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*.

*MediFormat* è indicizzata nella banca dati *Google Scholar*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o *Neopharmed Gentili*.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo educativo non condizionante di *Neopharmed Gentili*.

# L'evoluzione storica nella classificazione dei farmaci per personalizzare le cure dei disturbi del sonno, dell'ansia e dell'umore

a cura di

**Stefano Pallanti**

*Istituto di Neuroscienze Firenze – Albert Einstein College of Medicine New York (US)*

## Indice

<b>Introduzione</b>	<b>2</b>
<b>Una nuova classificazione dei farmaci psichiatrici</b>	<b>2</b>
<b>Insonnia: un disturbo in forte crescita</b>	<b>4</b>
Trattamento farmacologico dell'insonnia	5
Lormetazepam: profilo clinico e farmacologico nel trattamento dell'insonnia	7
<b>I disturbi d'ansia</b>	<b>8</b>
Le benzodiazepine nel trattamento farmacologico dell'ansia	9
Diazepam: profilo clinico e farmacologico nel trattamento dell'ansia	10
<b>Aspetti psicotici, spettro delle psicosi e loro trattamenti</b>	<b>11</b>
Perfenazina: un "antipsicotico" convenzionale con caratteristiche peculiari	11
Perfenazina-amitriptilina: una combinazione farmacologica nel trattamento di ansia e depressione coesistenti	13
<b>Conclusioni</b>	<b>14</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>14</b>

## Introduzione

In psichiatria il maggior impulso al rinnovamento delle cure più che dall'introduzione di nuovi farmaci, proviene da approcci innovativi e, in particolare, da nuove classificazioni. I concetti in base ai quali prendiamo le nostre decisioni terapeutiche sono incentrati sulle conoscenze dell'evoluzione storica delle classificazioni. Ma la nostra prospettiva è spesso gravata da pregiudizi, come ci ricorda Marc Bloch, storico che invita a riflettere proprio sulla tendenza ad auto-convincersi dei propri preconcetti e che, con la sua opera, più ha contribuito a rinnovare la percezione degli eventi storici.<sup>1</sup>

Provo a spiegarmi meglio, e a chiarire come il recente avvento di una nuova classificazione dei farmaci antipsicotici abbia mostrato finalmente che essi non sono distinguibili in categorie e che non evolvono secondo una linea di generazione, ma ognuno è un'entità a sé stante, il cui impiego può fornire risultati validi per uno specifico caso clinico. Non esiste quindi la categoria dei farmaci "antidepressivi", perché abbiamo imparato che essi sono anche, quasi tutti, ansiolitici, molti sono antiosessivi e, pure, antinfiammatori

(come la fluvoxamina che ha trovato efficace impiego nella cura della fase acuta della malattia COVID-19<sup>2</sup>). Inoltre non esistono le categorie dei disturbi, ma vi sono dimensioni psicopatologiche che attraversano le categorie stesse. La definizione di farmaci antipsicotici di prima e seconda generazione è soltanto una semplificazione dettata soprattutto da ragioni di marketing, che spesso confonde i pazienti e alimenta (questo è il punto centrale) i pregiudizi del medico.

Ogni situazione clinica, quindi, va valutata nella sua singolarità, ogni terapia va utilizzata conoscendo tutti gli aspetti della farmacodinamica e della farmacocinetica della molecola e questo vale altresì per farmaci che sono spesso, per la loro tollerabilità e sicurezza, largamente impiegati anche dalla medicina di base.

Riscopriamo quindi, da una parte, l'uso specialistico, e non generalistico, delle benzodiazepine, che non dobbiamo "avere paura" di utilizzare<sup>3</sup> e, in secondo luogo, approfondiamo come "neurolettici antichi" mostrino una struttura e un funzionamento paragonabili ai principi attivi più recenti.

## Una nuova classificazione dei farmaci psichiatrici

L'attuale sistema di classificazione dei farmaci, pubblicato per la prima volta nel 1976 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e conosciuto come **Nomenclatura Anatomica Terapeutica Chimica (ATC)**, classifica i principi attivi in base alla sede anatomica in cui esercitano i loro effetti. Oggi però, grazie alle recenti scoperte delle neuroscienze, ciò che conosciamo sulle molecole psicoattive non si riflette più nella nomenclatura ATC. Questa classificazione porta spesso a situazioni in cui si utilizzano, ad esempio, anti-

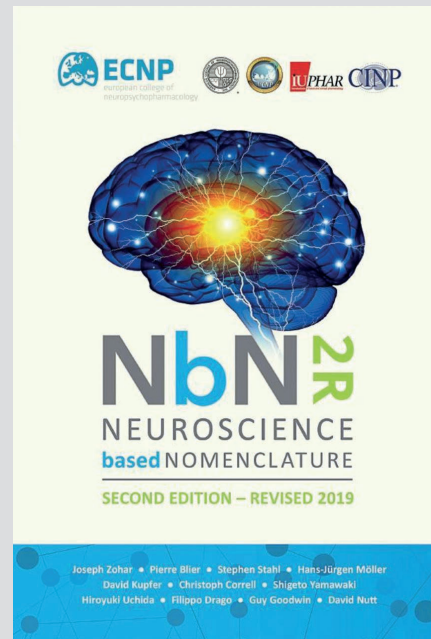
depressivi nel disturbo d'ansia e antipsicotici nella depressione. È spesso difficile spiegare ai pazienti la discrepanza tra l'attuale denominazione delle molecole e il modo in cui vengono utilizzate nella pratica clinica; ciò può avere importanti conseguenze sull'aderenza al trattamento. La nomenclatura attualmente in uso non è informativa e non aiuta a spiegare il razionale della scelta di un determinato farmaco. Per ovviare a ciò, grazie a un'iniziativa dell'European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), qualche anno

fa è stata istituita una *task force* che ha visto la partecipazione di rappresentanti delle più importanti organizzazioni e società scientifiche in ambito psichiatrico (Asian College of Neuropsychopharmacology [AsCNP], American College of Neuropsychopharmacology [ACNP], International College of Neuropsychopharmacology [CINP] e International Union of Basic and Clinical Pharmacology [IUPHAR]) e ha impostato una nuova nomenclatura per i farmaci antipsicotici basata sulla farmacologia piuttosto che sulle indicazioni terapeutiche delle molecole. Il frutto del lavoro è raccolto nella pubblicazione (e applicazione digitale) **Neuroscience-based Nomenclature (NbN)** che identifica i farmaci in base alle loro caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche (**Figura 1**).<sup>4</sup>

L'obiettivo è passare da una classificazione basata sulle indicazioni cliniche prevalenti a una incentrata sulle proprietà farmacologiche delle molecole, sugli effetti comportamentali correlati e sui meccanismi d'azione, che possono variare anche semplicemente al variare della dose.

Tale classificazione ha superato il concetto di "categoria farmacologica" e rispecchia quanto sta accadendo nelle classificazioni cliniche in cui, oltre alla definizione della categoria del disturbo, si presentano le "dimensioni" prevalenti, dimensioni che diventano quindi il "target" dell'azione farmacologica. Ciò permette di caratterizzare meglio ogni singolo farmaco e di valorizzarlo, favorendo l'approccio terapeutico personalizzato, la cui applicazione risponde alle moderne esigenze di cura. Inoltre è possibile distinguere tra molecole che in precedenza appartenevano alla stessa categoria terapeutica e individuarne la loro peculiarità clinica, introducendo il nuovo concetto che ognuna di essa è diversa dalle altre. Per ogni principio attivo sono descritti il meccanismo d'azione, le caratteristiche farmacocinetiche, i recettori coinvolti, gli effetti clinici e, se esistono,

**Figura 1.** Neuroscience-based Nomenclature (NbN), la nuova classificazione dei farmaci usati in psichiatria



studi di farmacologia di base o di *neuroimaging*, nonché le aree del cervello con le quali il principio attivo è in grado di interagire. L'esempio della fluvoxamina, il più antico inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), è emblematico: la molecola non agisce solo sui recettori serotoninergici, ma, a differenza di tutti gli altri SSRI, possiede anche un'importante attività antiossidante grazie alla sua azione agonista sui recettori  $\sigma_1$ ; proprio per questi suoi effetti antinfiammatori è stata utilizzata con successo per la terapia della fase acuta della malattia COVID-19.<sup>2</sup>

Alla luce di questa nuova classificazione, i farmaci utilizzati per diversi disturbi psichiatrici come l'insonnia, l'ansia, la schizofrenia e la depressione devono quindi essere rivalutati in modo che la loro applicazione nella pratica clinica possa essere la più appropriata possibile nelle diverse aree terapeutiche.

## Insonnia: un disturbo in forte crescita

Nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM – 5<sup>a</sup> edizione) l'insonnia è definita come l'insoddisfazione per la quantità o la qualità del sonno, che si traduce in disagio o in compromissione dell'ambito familiare, occupazionale o relativo ad altre importanti aree di funzionamento dell'individuo.<sup>5</sup> Il disturbo presenta diverse componenti: la difficoltà a iniziare il sonno (*sleep-onset* insonnia), a mantenerlo (insonnia di mantenimento) e l'incapacità di tornare a dormire dopo un risveglio mattutino precoce (insonnia tardiva). Nonostante sia invalidante e colpisca milioni di persone, l'insonnia è purtroppo ancora scarsamente riconosciuta nella società moderna come condizione patologica. Oggi esiste una sempre crescente sensibilità rispetto a temi che riguardano la corretta alimentazione, la necessità di praticare dello sport per conservare un buono stato di salute, ma si continua a trascurare il sonno, anche se è innegabile la sua centralità nel mantenimento del benessere psicofisico complessivo dell'individuo. Quella attuale è probabilmente la prima generazione di persone che dorme mediamente meno dei propri genitori. Negli ultimi decenni si osserva non solo una riduzione della *quantità* delle ore di riposo notturno, soprattutto nei soggetti più giovani, ma anche una riduzione della *qualità* del sonno. Lo *stress*, le attuali abitudini sociali che vedono concentrarsi nelle ore serali attività poco congeniali con il riposo, l'inquinamento luminoso e acustico dovuto all'esposizione ai dispositivi tecnologici fanno sì che non si riesca a dedicare al sonno l'attenzione e la cura che invece meriterebbe. La necessità di miglioramento del riposo notturno non è da considerarsi solo una questione di cosmetica comportamentale, in grado di aumentare l'efficienza nelle ore di veglia. Se da una parte infatti è importante non sottovalutare

l'elemento esperienziale soggettivo dello scadimento della qualità del sonno, che influenza negativamente i processi decisionali del soggetto e la sua qualità di vita, dall'altra è indispensabile ricordare che i disturbi del sonno sono correlati a un'aspettativa di vita ridotta. Il corretto riposo notturno e il mantenimento dei ritmi circadiani modulano e controllano schemi fisiologici fondamentali per la conservazione dello stato di salute; le loro alterazioni possono contribuire allo sviluppo di diverse patologie. In particolare, l'insonnia è un fattore di rischio per l'ipertensione arteriosa, l'infarto del miocardio e l'insufficienza cardiaca cronica, mentre il disallineamento circadiano può contribuire sia ad alterare il bilancio infiammatorio e la tolleranza al glucosio sia a ridurre la sensibilità all'insulina.<sup>6,7</sup> Inoltre, i disturbi del sonno si riflettono negativamente sulla risposta immunitaria e possono essere i prodromi di altre patologie psichiatriche, neurologiche e neurodegenerative.

È difficile affermare in modo preciso quante persone oggi soffrano di insonnia: si stima che circa il 15-20% della popolazione ne sia affetto e ci sono prove della sua crescente prevalenza, anche a seguito della pandemia sostenuta dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2. Un'indagine effettuata tra il 1993 e il 2015 negli Stati Uniti aveva già evidenziato che l'insonnia, diagnosticata durante visite ospedaliere, era aumentata in 23 anni di 11 volte, passando da 800.000 a 9,4 milioni di casi.<sup>8</sup> Studi più recenti, ma precedenti alla pandemia, hanno rilevato una prevalenza media in Europa del 10% (con oscillazioni variabili da circa il 6% al 19% a seconda dei Paesi) e negli Stati Uniti, in soggetti lavorativamente attivi, del 23,2% (nelle donne la prevalenza è significativamente più elevata rispetto agli uomini: 27,1% vs al 19,7%).<sup>9,7</sup> L'attuale pandemia ha avuto un impatto dete-



riore su tutti i disturbi del sonno, anche a causa delle ripercussioni neurologiche che affliggono le persone che hanno sviluppato la malattia COVID-19.<sup>10,11</sup>

Un recente studio statunitense, pubblicato su *The Lancet Psychiatry* e relativo ad oltre 61.000 pazienti, ha evidenziato come l'insonnia sia al secondo posto (dopo il disturbo d'ansia) tra le sequele psichiatriche correlate alla malattia COVID-19.<sup>12</sup> È stato inoltre calcolato che dal 40% all'88% dei pazienti che ha fronteggiato la forma severa di COVID-19 presenta sintomi neurologici, con segni di neurodegenerazione, neuroinfiammazione e demielinizzazione.<sup>13,14</sup>

Anche tra i medici l'attuale prevalenza di insonnia risulta essere in aumento; i clinici, che presentano disturbi del sonno per *stress* e sovraccarichi di lavoro spesso associati all'attuale situazione pandemica, a volte tendono a sottovalutare l'impatto che ciò può avere sulla loro vita e non sono pienamente coscienti della severità delle conseguenze.

Tutte queste evidenze indicano che è fondamentale aumentare la consapevolezza nella popolazione, in modo che l'insonnia sia considerata una condizione patologica che necessita di un intervento farmacologico e non farmacologico adeguato e non, come spesso accade, una sorta di debolezza del comportamento.

### Trattamento farmacologico dell'insonnia

Il trattamento dell'insonnia è in costante evoluzione e il medico ha la possibilità di ricorrere a differenti principi attivi per curare i suoi pazienti. È necessario però, anche alla luce del recente approccio di personalizzazione della medicina, valutare attentamente le caratteristiche delle molecole e le relative evidenze cliniche prodotte, in modo che la terapia trovi la sua migliore applicazione nella pratica clinica.

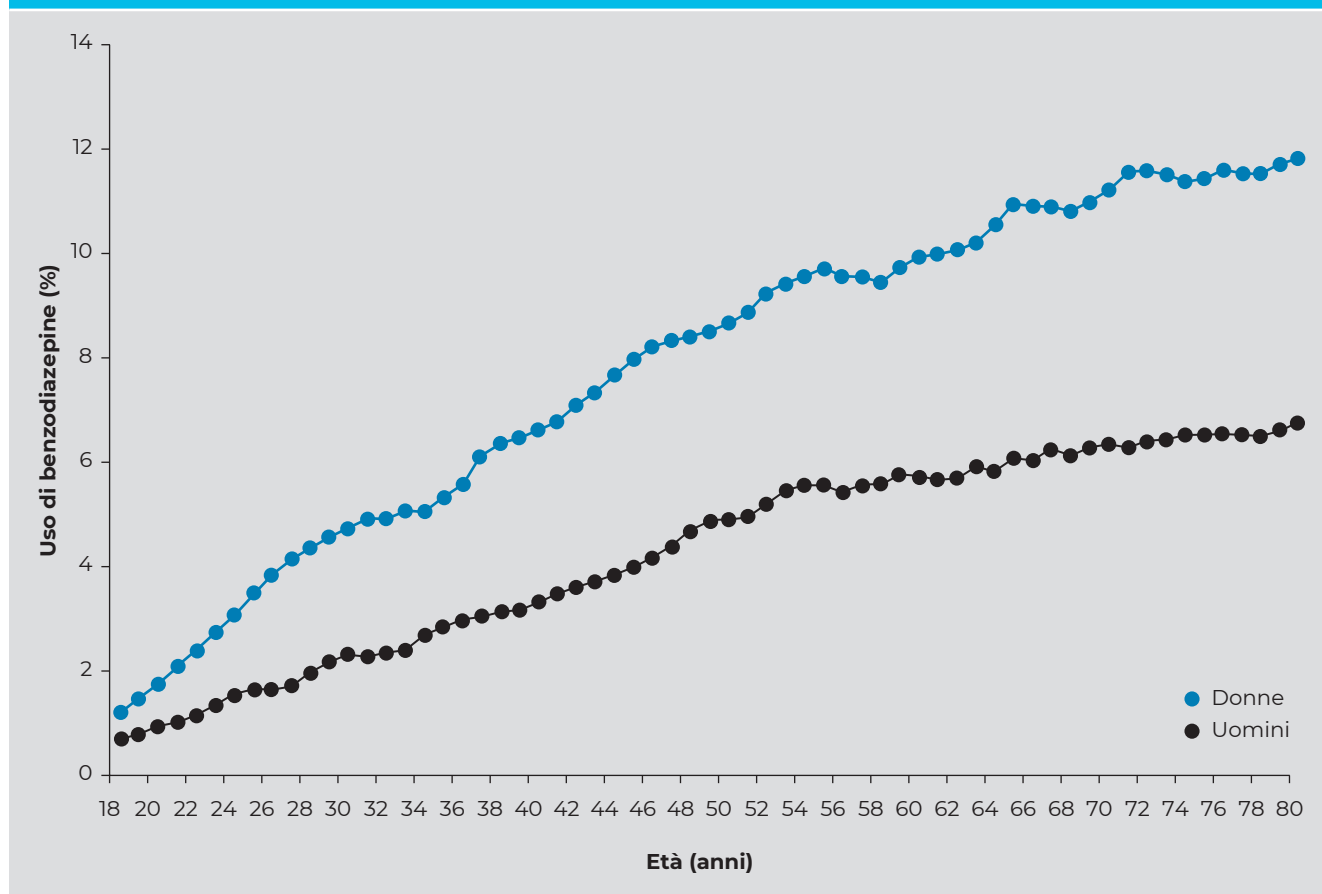
L'intervento farmacologico è utile non soltan-

to in caso di insonnia cronica, ma è da prendere in considerazione anche per l'insonnia di recente insorgenza, per evitare la cronicizzazione della malattia.

Tra i più noti principi attivi per la cura dell'insonnia si annoverano le benzodiazepine, un gruppo di molecole dotate di attività ansiolitica, ipnotico-sedativa, miorilassante e anticonvulsivante. In passato questa categoria di farmaci è stata messa in discussione, anche all'interno della comunità scientifica, con prese di posizione sfavorevoli per i loro potenziali effetti indesiderati. Osservando però l'utilizzo delle benzodiazepine nella popolazione, risulta evidente che già nella prima decade del secolo corrente, circa il 5% degli individui negli Stati Uniti le utilizzava, con un aumento maggiormente evidente nell'età più avanzata e nel sesso femminile (**Figura 2**).<sup>15</sup>

Anche in una recente *review*, Dubovsky e Marshall osservano che "malgrado le critiche a questa classe di farmaci, il loro impiego clinico non solo è proseguito, ma incrementato".<sup>16</sup> Negli ultimi 10 anni, dopo la fase di maggiore ostracismo verso l'impiego delle benzodiazepine che si era avuta alla fine del millennio precedente, si sta assistendo a una revisione critica, basata sulle evidenze più recenti, e non su semplici opinioni o punti di vista.<sup>17,18</sup> Studi recenti e rigorosi hanno sostanzialmente smentito l'associazione tra uso di benzodiazepine e decadimento cognitivo.<sup>19,20</sup> Alcune riserve erano relative in particolare al possibile sviluppo di tachifilassi.<sup>21</sup> In realtà, se si attua il principio della prevenzione, lo sviluppo di dipendenza dalle benzodiazepine si verifica in una percentuale ridotta di pazienti. È necessario, fin dove è possibile, prevenire tale fenomeno e ciò risulta più semplice oggi che si conosce il profilo tipico del paziente a rischio.<sup>22</sup> È noto che chi tende a sviluppare dipendenza a tali farmaci in genere ha avuto/ha problemi di abuso con altre

**Figura 2.** Percentuale della popolazione statunitense che utilizza benzodiazepine, suddivisa per sesso ed età (Dati 2008). Tratta da 15



sostanze (alcol, THC, antidolorifici ecc.). Pertanto prima di consigliare l'utilizzo di una benzodiazepina è bene approfondire questi aspetti con il paziente e i famigliari. Se la condizione di dipendenza si dovesse instaurare la gestione risulterebbe complessa. Eventualmente, per ridurre il *craving* verso di esse, si possono usare farmaci antiepilettici (gabapentin, pregabalin) o la stimolazione magnetica.<sup>23-25</sup>

Per quanto riguarda la tollerabilità in un eventuale utilizzo in gravidanza, periodo della vita dove è necessario usare grande cautela nella somministrazione dei medicinali, le benzodiazepine vengono considerate un'opzione di prima scelta rispetto ad altri farmaci ipnoinducenti, grazie all'osservazione delle evidenze emerse

dall'ampio utilizzo di queste molecole nel corso degli anni.

Le Linee Guida (LG) prevedono l'utilizzo delle benzodiazepine per il trattamento sintomatologico dell'alterazione acuta del comportamento e della psicosi, eccetto che per il *delirium*.<sup>16</sup>

Nella pratica clinica le benzodiazepine possono essere utilizzate in associazione con gli SSRI per ridurre il tempo di comparsa dell'azione antidepressiva.

Nella scelta del trattamento farmacologico più idoneo è importante tenere presente le caratteristiche delle varie molecole; ad esempio, non tutte le benzodiazepine hanno la stessa capacità di indurre il sonno. Per individuare il farmaco più adatto all'intervento terapeutico richie-



sto nel disturbo del sonno è bene distinguere le varie componenti: disturbi nell'induzione, alterazioni nel mantenimento e risveglio precoce. Alcune molecole, per esempio, presentano caratteristiche che le rendono più efficaci nell'induzione del sonno grazie alla loro rapidità d'azione e breve emivita.

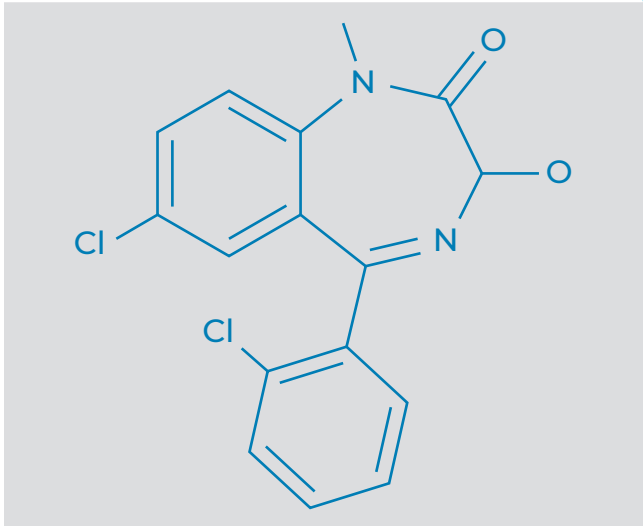
Il concetto di appropriatezza prescrittiva è di importanza centrale nell'odierna pratica clinica e nel contesto del nostro Sistema Sanitario Nazionale. Di fatto la maggior parte delle benzodiazepine vengono prescritte nel contesto delle cure primarie.<sup>26</sup>

### Lormetazepam: profilo clinico e farmacologico nel trattamento dell'insonnia

Lormetazepam, una delle benzodiazepine raccomandate dalle LG dell'European Sleep Research Society (ESRS) è approvato in Italia per il trattamento a breve termine dell'insonnia, è un farmaco ipnoinducente per uso orale, caratterizzato da un'emivita breve/intermedia e una rapida insorgenza d'azione (Figura 3).<sup>27-29</sup>

Lormetazepam ha mostrato un effetto sedativo-ipnotico cinque volte superiore a quello del lorazepam e dieci volte maggiore di quello del flurazepam e del diazepam.<sup>28</sup> Un'ampia letteratura ha evidenziato che lormetazepam è efficace clinicamente, con bassa incidenza di eventi avversi e limitati effetti residui diurni. La molecola potenzia l'azione del neurotrasmettitore GABA (acido gamma-aminobutirrico), legandosi al recettore GABA<sub>A</sub> e inducendo il sonno attraverso l'inibizione del centro della veglia. Il composto è attivo sulle subunità  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  del recettore, con contemporanea attività ipnoinducente e ansiolitica.<sup>27</sup> In particolare, il composto si lega con maggiore affinità al sottotipo recettoriale  $\omega 1$  rispetto al sottotipo  $\omega 2$ , e questo fa sì che lormetazepam sia un potente ipnotico con più deboli effetti atassici rispetto ad altre benzodiazepine.<sup>27</sup> Lormetazepam

**Figura 3.** Struttura molecolare di lormetazepam. Tratta da 29



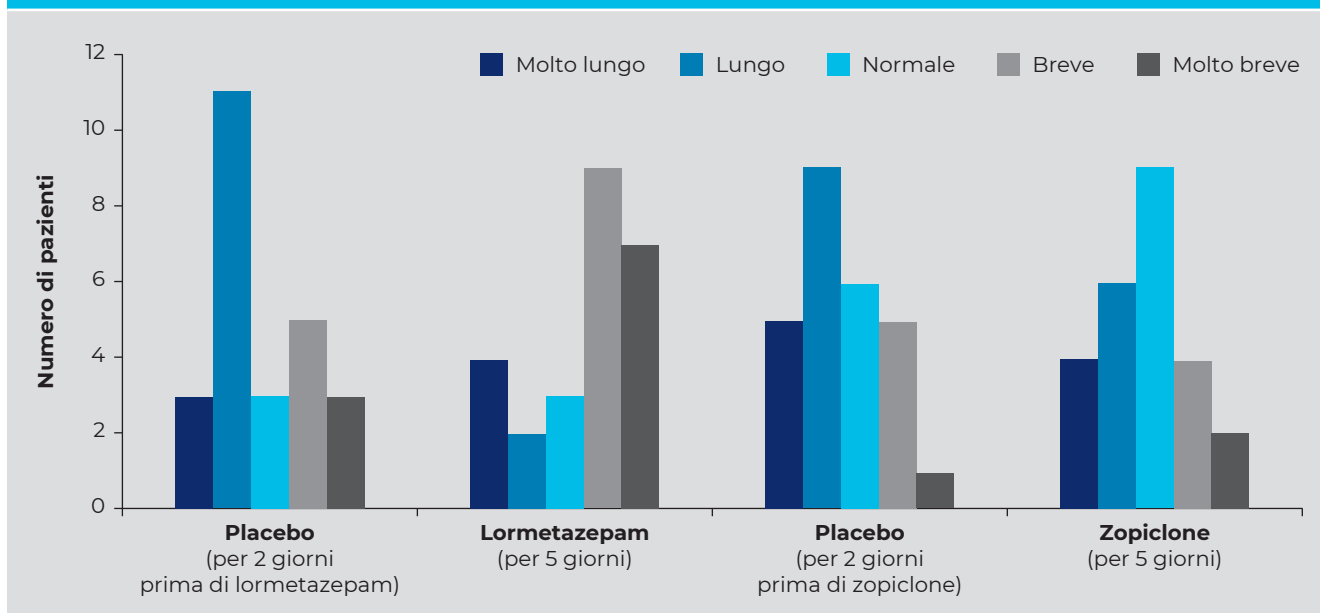
è altamente lipofilo e viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. Il suo picco plasmatico massimo è ottenuto entro circa 2 ore, ma già l'80% di esso è raggiunto dopo 30 minuti (rapida insorgenza d'azione).

La rapidità di induzione del sonno di lormetazepam è stata dimostrata in un *trial* di confronto con zopiclone, in cui era previsto un periodo di *wash-out* con placebo. Nella maggior parte dei pazienti lormetazepam si è associato a un tempo di addormentamento più breve rispetto a zopiclone e al placebo (Figura 4).<sup>30</sup>

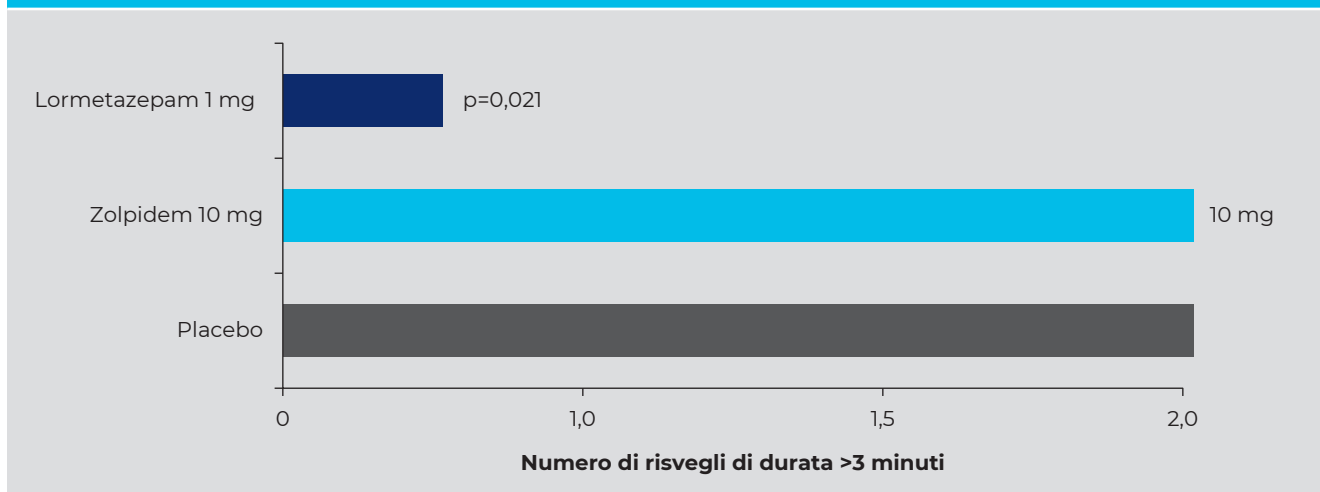
Lormetazepam è risultato più efficace rispetto a zolpidem nel ridurre significativamente il numero di risvegli notturni (della durata >3 minuti) anche in condizione di rumorosità (Figura 5).<sup>31</sup>

È importante valorizzare il profilo di efficacia e sicurezza di lormetazepam: la sua azione sull'insonnia lo rende un farmaco di primo livello, in quanto induce il sonno in un tempo adeguato ed è efficace nel ridurre i risvegli notturni. Lormetazepam potrebbe essere la soluzione terapeutica appropriata per pazienti con problemi di addormentamento o che abbiano un risveglio precoce.

**Figura 4.** Tempo di addormentamento nello studio che ha valutato lormetazepam vs zopiclone. Tratta da 30



**Figura 5.** Riduzione del numero dei risvegli notturni nello studio che ha valutato lormetazepam vs zolpidem. Tratta da 31



## I disturbi d'ansia

L'ansia è definita come un'esperienza emotiva comune, caratterizzata da senso di paura e sintomi fisici (palpitazioni, tremori, nausea e vertigini).<sup>5</sup> Solitamente l'ansia rappresenta una rispo-

sta fisiologica temporanea nell'individuo dovuta a specifiche condizioni di pericolo, ma, in alcuni casi, assume le caratteristiche di una vera patologia, perché sproporzionata rispetto alla situazio-

ne che il soggetto sta vivendo.<sup>5</sup> L'individuo, affetto da disturbo d'ansia, ha difficoltà a controllare la preoccupazione e a impedire che i pensieri preoccupanti interferiscano con le attività in ambito sociale e lavorativo. Spesso associata alla depressione, si stima che in Italia il 7% della popolazione oltre i 14 anni (3,7 milioni di persone) soffra di disturbi ansioso-depressivi; al crescere dell'età aumenta la prevalenza dei disturbi di depressione e ansia cronica grave (dal 5,8% tra i 35-64 anni al 14,9% dopo i 65 anni).<sup>32</sup> Le cause dell'ansia possono essere temperamentali (predisposizione a vivere emozioni negative, inibizione comportamentale e affettività negativa), ambientali (*stress*, lavoro, scuola, situazione economica) oppure genetiche/familiari.<sup>5</sup> I sintomi principali di questo disturbo sono la preoccupazione, l'irrequietezza, l'affaticamento, la tensione muscolare e le alterazioni del sonno. Molti individui possono presentare anche sintomi somatici (sudorazione, nausea) e di iperattivazione vegetativa (vertigini, aumento del ritmo cardiaco).<sup>33</sup> Alla base della sintomatologia ansiosa vi è una riduzione della neurotrasmissione serotoninergica, noradrenergica e GABAergica.<sup>34</sup> Il sistema GABAergico gioca un ruolo fondamentale nella regolazione dell'eccitabilità neuronale e possiede un'azione inibitoria molto vasta, modulando il rilascio di diversi mediatori ansiogenici (glutammato, noradrenalina, dopamina ecc.).<sup>34</sup> La ridotta funzione GABAergica facilita l'attività eccitatoria dell'acido glutammico, mentre il suo incremento induce l'inibizione dello stimolo nervoso e la sedazione. L'azione ansiolitica del GABA si esplica inoltre attraverso l'inibizione postsinaptica delle vie noradrenergiche e serotoninergiche, a livello dell'ippocampo e di altre strutture limbiche.<sup>34</sup> Le proprietà ansiolitiche delle benzodiazepine, farmaci ad azione facilitante il GABA, indicano l'importanza di tale neurotrasmettitore nella fisiopatologia dei disturbi d'ansia.<sup>34</sup>

## Le benzodiazepine nel trattamento farmacologico dell'ansia

Il trattamento dell'ansia prevede l'uso della terapia cognitivo-comportamentale e di quella farmacologica con SSRI e benzodiazepine.<sup>35</sup> Nel corso dei decenni le benzodiazepine, in particolare quelle a maggior azione ansiolitica, si sono rivelate uno strumento molto utile nel trattamento del paziente affetto da sintomi ansiosi.<sup>36</sup> Recentemente tale approccio è stato rivalutato e mantiene uno spazio molto importante nello scenario terapeutico. Le molecole benzodiazepiniche hanno come meccanismo d'azione una modulazione allosterica del recettore GABA<sub>A</sub>, su un sito distinto da quello a cui si lega il neurotrasmettitore, che ne aumenta la frequenza di apertura; in questo modo si amplificano le proprietà sedative, ipnotiche, ansiolitiche, miorilassanti e anticonvulsivanti.<sup>37</sup> L'appropriatezza della prescrizione farmacologica è l'elemento fondamentale da considerare quando si prende in carico un paziente e ci si accinge ad iniziare il trattamento. E lo è anche per l'uso delle benzodiazepine nei disturbi d'ansia. L'uso inappropriato, infatti, rende il trattamento inutile e, a volte, dannoso. Quindi è di estrema importanza valutare accuratamente il profilo del paziente più idoneo a ricevere le benzodiazepine. Tali composti sono indicati soltanto quando il disturbo d'ansia è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a elevato disagio. Le benzodiazepine non devono essere utilizzate in particolare nei soggetti che abusano di antidolorifici, di alcool o di altre sostanze. Inoltre, non sono indicate nei casi di *stress* post-traumatico e nelle diagnosi di depressione (a meno che non si voglia associare la benzodiazepina con gli SSRI per ridurre il tempo di comparsa dell'effetto della terapia). Le benzodiazepine sono utili nell'ansia generalizzata correlata a condizioni cliniche, nell'ansia da *stress* acuto senza evento traumatico, nell'ansia nei disturbi dello spettro autistico, nell'ansia associata a controlli medici per una

malattia, nell'ansia sociale occasionale, in alcune particolari fobie (come la paura di volare), nell'ansia da separazione o da eventi negativi, nell'ansia legata alla sospensione di sostanze in abuso (quali alcool e THC) e nel caso di sintomi somatici che si accompagnano ad ansia. In tutti questi casi l'uso delle benzodiazepine è appropriato ma deve essere limitato e monitorato nel tempo.

### Diazepam: profilo clinico e farmacologico nel trattamento dell'ansia

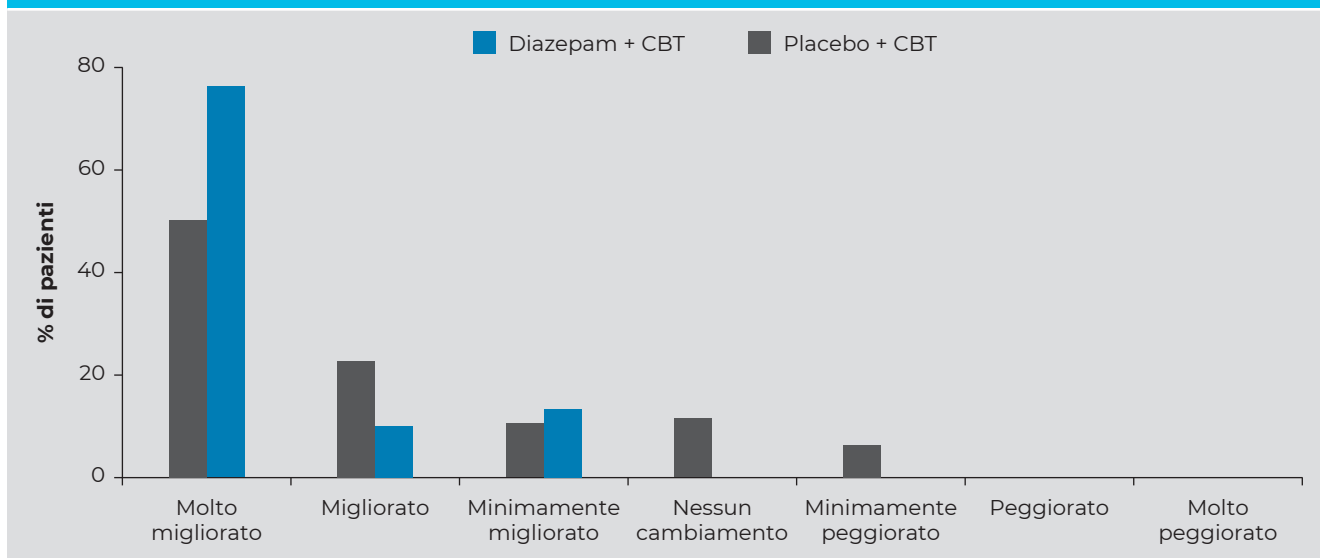
Diazepam è una benzodiazepina ansiolitica a somministrazione orale, che interagisce con il recettore GABA<sub>A</sub> potenziando la trasmissione GABAergica soprattutto a livello del sistema limbico, del talamo, dell'ipotalamo e della corteccia cerebrale.<sup>38</sup>

Viene assorbito rapidamente (raggiunge la concentrazione plasmatica massima entro 30-90 minuti) e presenta un'emivita di circa 32 ore.<sup>39</sup> Diazepam, quindi, presenta un rapido *onset* ed una lunga durata d'azione, caratteristiche farmacocinetiche essenziali per la gestione della sintomatologia ansiosa. La durata complessiva del trattamento non dovrebbe superare le 8-12 settimane,

compreso un periodo di sospensione graduale.<sup>39</sup> I notevoli benefici clinici indotti da una terapia a breve termine con diazepam sono stati confermati da uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 8 settimane (6 di trattamento e 2 successive con placebo), su 21 donne affette da disturbo d'ansia generalizzato (GAD).

Il *trial* ha evidenziato come diazepam sia in grado di ridurre i sintomi, soprattutto somatici, con il massimo miglioramento evidente durante le prime 3 settimane di trattamento.<sup>36</sup> Infatti i risultati sulla Hamilton Anxiety Rating Scale (*psychic subscale* e *somatic subscale*) mostrano un miglioramento nei gruppi trattati con diazepam rispetto ai gruppi trattati con placebo.<sup>36</sup> Un altro studio su 101 pazienti con GAD, randomizzati a ricevere diazepam (n=22), terapia cognitivo-comportamentale (n=21), placebo (n=19), placebo + terapia cognitivo-comportamentale (n=18), diazepam + terapia cognitivo-comportamentale (n=21), ha dimostrato che quest'ultima associazione apporta i maggiori miglioramenti sulla sintomatologia secondo la valutazione dei medici di medicina generale, degli psicologi e dei pazienti (**Figura 6**).<sup>40</sup>

**Figura 6.** Miglioramento della gravità dei sintomi nel gruppo di pazienti (n=21) trattato con diazepam + terapia cognitivo-comportamentale (CBT). Elaborata in forma grafica da 40.



## Aspetti psicotici, spettro delle psicosi e loro trattamenti

Il termine “antipsicotico” appare superato alla luce di quanto già introdotto, in particolare dopo l'adozione della NbN. Risulterebbe infatti assai confondente definire antipsicotico un farmaco, quale ad esempio cariprazina, che abbia ricevuto dalla FDA l'approvazione per la schizofrenia e la mania acuta ma anche, a una dose diversa, per la cura della depressione bipolare.

La vecchia distinzione tra antipsicotici di prima generazione (chiamati anche tipici o convenzionali) e quelli di seconda generazione (atipici o non convenzionali) nasce da una necessità di semplificazione, ma non è una notazione scientifico-clinica adeguata alle evidenze attuali. Quando si continua a parlare di antipsicotici, è necessario considerare che non esiste il composto ideale, efficace in tutti i pazienti. Al contrario ciascun farmaco, provata la sua efficacia, trova una sua applicazione in base al profilo farmacodinamico e farmacocinetico, alle caratteristiche del paziente e all'obiettivo che ci si pone in quel particolare soggetto e in quel preciso momento storico della sua malattia. Purtroppo nella classe medica si riscontrano spesso comportamenti stereotipati, che non prevedono una valutazione personalizzata della scelta terapeutica e che implicano l'uso ripetuto degli stessi farmaci a fronte di pazienti anche molto differenti; alla luce della nuova classificazione NbN delle molecole, tale abitudine è destinata a modificarsi. È necessario conoscere approfonditamente i vari farmaci, il loro specifico profilo recettoriale, la loro emivita e le altre caratteristiche particolari, in quanto ciò fornisce un'informazione chiara e completa della loro applicazione clinica per un uso il più possibile appropriato.

### Perfenazina: un “antipsicotico” convenzionale con caratteristiche peculiari

Perfenazina, una fenotiazina piperazinica, è un neurolettico convenzionale di prima generazio-

ne. Perfenazina in realtà possiede proprietà specifiche che la rendono più simile a un antipsicotico non convenzionale di seconda generazione, pertanto la suddivisione degli antipsicotici di prima/seconda generazione non risulta particolarmente informativa per questa molecola<sup>43-44</sup>. In quest'ottica, la nuova definizione NbN dei farmaci usati in psichiatria è di grande utilità, in quanto definisce la molecola in base alle sue proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche. La **Figura 7** mostra le informazioni riportate nella NbN riguardo ai recettori che perfenazina è in grado di modulare. Questa è indicata nel trattamento dello spettro della schizofrenia, negli stati paranoidi e nella mania, nelle psicosi tossiche, nelle sindromi mentali organiche accompagnate da delirio, nei disturbi d'ansia (se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici), nella depressione se accompagnata da agitazione e delirio, nel vomito, nel singhiozzo incoercibile e nel trattamento dei dolori intensi.<sup>41</sup>

Da un punto di vista farmacodinamico, perfenazina inibisce sia il recettore della dopamina D2 a livello della corteccia temporale, dello striato e dell'ipotalamo, sia il recettore della serotonina 5-HT2A, comportandosi in questo come gli antipsicotici di seconda generazione; antagonizza inoltre i recettori H1-istaminergici e, debolmente, i recettori  $\alpha1/\alpha2$ -adrenergici e muscarinici M1.

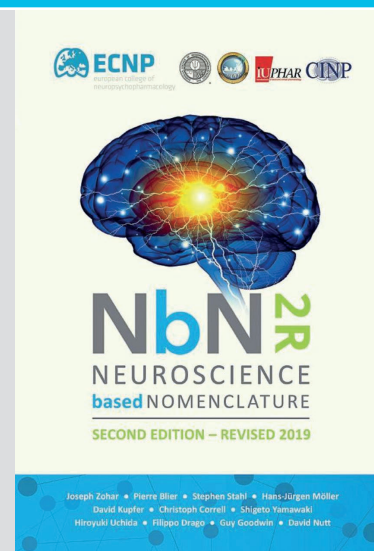
L'efficacia di perfenazina è analoga a quella degli antipsicotici di seconda generazione, come dimostrato dallo studio CATIE.<sup>42</sup>

Grazie all'affinità per i recettori 5-HT2A, unica tra i farmaci della sua classe, perfenazina si associa a un'incidenza di effetti collaterali extra-piramidali ridotta rispetto agli altri antipsicotici tipici e paragonabile a quella dei non convenzionali, quali l'alooperidolo.<sup>43-44</sup> L'affinità per i recettori istaminergici H1 conferisce alla molecola un'azione

**Figura 7.** Informazioni su perfenazina contenute nella Neuroscience-based Nomenclature (NbN)

## PERFENAZINA

<b>FARMACOLOGIA:</b>	dopamina
<b>MECCANISMO D'AZIONE:</b>	antagonista dei recettori D2
<b>APPROVATO PER:</b>	schizofrenia, nausea e vomito
<b>PRECLINICA:</b>	antagonista dei recettori D1, D2, D3, 5-HT2, alfa-1NE, H1, M1-4
<b>UOMO:</b>	blocca i recettori centrali D2 della dopamina (PET)



sedativa utile nei quadri clinici che si manifestano con agitazione psicomotoria, aggressività e insonnia.<sup>45</sup> Perfenazina presenta anche ridotti effetti collaterali cardiovascolari e anticolinergici (ipotensione, secchezza delle fauci).<sup>45</sup> In uno studio prospettico randomizzato che ha valutato il rischio di sviluppare cardiopatia ischemica in 10 anni, perfenazina, risperidone e ziprasidone sono risultati associati a una riduzione di tale rischio, a differenza di olanzapina e quetiapina.<sup>46</sup>

È noto che il trattamento con antipsicotici di seconda generazione comporta spesso un aumento di peso e disturbi metabolici, influenzando così la tollerabilità e la sicurezza del farmaco.<sup>47</sup> Sotto questo profilo perfenazina possiede un profilo metabolico migliore anche di quello degli antipsicotici più recenti, associandosi a una riduzione della circonferenza della vita (un importante indice di obesità addominale e di rischio cardiovascolare) e risultando per questi aspetti più facile da impiegare rispetto a molti antipsicotici atipici, tra i quali soprattutto olanzapina, quetiapina e risperidone.<sup>45,48</sup>

I disturbi del funzionamento cognitivo e attentivo sono un aspetto centrale nei disturbi psicotici, in quanto la *performance* cognitiva è

correlata all'efficienza funzionale del soggetto in molti aspetti della propria vita. Per indagare l'effetto dei neurolettici sulle prestazioni cognitive di individui con disturbi psicotici, recentemente è stata condotta una metanalisi di studi randomizzati e controllati che ha mostrato come perfenazina faccia registrare migliori risultati in uno score composito, nelle funzioni esecutive e, in particolare, nella memoria di lavoro e nell'apprendimento verbale.<sup>49</sup> Tali risultati non sono stati invece dimostrati per alcuni farmaci analizzati in particolare di prima generazione.<sup>49</sup> Perfenazina è utilizzata anche nel disturbo bipolare grazie alla sua buona tollerabilità generale, nonostante per tale patologia non abbia l'indicazione e non esistano studi controllati in questo *setting*. Nel disturbo bipolare, perfenazina può infatti essere un trattamento utile per ovviare alla riduzione della vigilanza e al peggioramento del funzionamento cognitivo, poiché presenta scarsi effetti sulla cognizione. Perfenazina è metabolizzata dall'isoenzima citocromo P450 2D6 (debrisoquina idrossilasi): è importante tenerne conto nel caso di co-somministrazione con medicinali che possano inibire tale citocromo.<sup>41</sup>



### Perfenazina-amitriptilina: una combinazione farmacologica nel trattamento di ansia e depressione coesistenti

L'associazione perfenazina-amitriptilina combina le proprietà ansiolitiche, antipsicotiche e antiemetiche di perfenazina con l'attività antidepressiva di amitriptilina.<sup>50</sup>

Amitriptilina presenta 3 azioni farmacologiche principali: sedazione, attività anticolinergica e blocco del *reuptake* delle amine simpaticomimetiche nello spazio sinaptico, con aumento dei neurotrasmettitori.<sup>49</sup> Amitriptilina è tra gli antidepressivi triciclici con maggiori evidenze di efficacia antidepressiva e, dopo più di 50 anni dalla sua introduzione in commercio, è ancora molto utilizzata.<sup>45</sup>

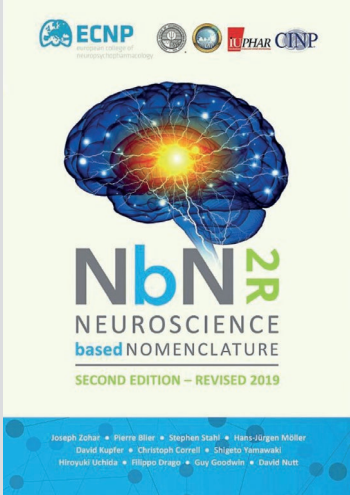
Amitriptilina possiede un profilo farmacodinamico complesso: agisce principalmente come inibitore della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina; possiede inoltre un notevole effetto anticolinergico (blocco dei recettori colinergici muscarinici, M1) ed è un antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, del recettore istaminergico (H<sub>1</sub>) e dei recettori α<sub>1</sub>-adrenergici (α). La **Figura 8** mostra le informazioni riportate nella NbN riguardo ai recettori che amitriptilina è in grado di modulare.

L'associazione perfenazina-amitriptilina è utilizzata nel trattamento dei pazienti affetti da varie malattie caratterizzate dalla coesistenza di ansia, agitazione e depressione.<sup>50</sup> Essa potrebbe quindi risultare efficace nel disturbo misto depressivo dell'umore, non bipolare,<sup>5,22</sup> condizione non rara e che comprenderebbe circa un quarto di tutte le forme di depressione agitata<sup>51</sup> in cui, oltre alla depressione, convivono elementi di iperattività quali irrequietezza motoria oppure componenti di impulsività e rabbia. Il concetto di disturbo misto depressivo-non bipolare è anche questo molto utile, anche se non ancora largamente impiegato. Si tratta di una forma che si presenta di frequente e, oltre agli aspetti descritti, si evidenzia per l'esagerata "sensibilità interpersonale" che può arrivare a somigliare a tratti di paranoia.

Per i disturbi che chiamano in causa una disfunzione non solo serotoninergica ma anche dopaminergica, la disponibilità di preparati di associazione con diversi dosaggi di perfenazina (2 e 4 mg) e di amitriptilina (10 e 25 mg) consente di modulare al meglio l'attività dei due farmaci, con il vantaggio di facilitarne l'assunzione e quindi probabilmente migliorare l'aderenza.<sup>45</sup>

**Figura 8.** Informazioni su amitriptilina contenute nella Neuroscience-based Nomenclature (NbN)

AMITRIPTILINA	
FARMACOLOGIA:	5-HT, NE
MECCANISMO D'AZIONE:	inibitore del <i>reuptake</i> di SERT e NET, antagonista del <i>reuptake</i> di 5-HT <sub>2</sub>
PRECLINICA:	antagonista dei recettori H <sub>1</sub> , 5-HT <sub>2</sub> , ACH, M1-4 alfa-1NE



## Conclusioni

Nell'ambito del trattamento farmacologico delle patologie da stress e psichiatriche non esiste il farmaco "perfetto", perché ogni molecola possiede le sue caratteristiche peculiari che la rendono più adatta di altre in specifiche condizioni patologiche. Il concetto di personalizzazione della cura, obiettivo prioritario della medicina contemporanea, sottintende proprio questo tipo di intervento terapeutico. Per ottimizzare l'appropriatezza nella scelta del farmaco, è necessario innanzitutto superare pregiudizi e fare riferimento alle evidenze recenti. "Chi ha paura delle benzodiazepine" è il titolo di un editoriale di Richard Balon apparso nel 2022 sull'importante rivista *Psychotherapy and Psychosomatic*, che incoraggia ad un uso consapevole, monitorato e personalizzato per un impiego razionale delle benzodiazepine, molecole che sono ancora le più utilizzate per i

disturbi d'ansia, ma anche per quelli del sonno e altri disturbi somatici, in particolare cardiaci e gastrointestinali.<sup>3</sup> La prescrizione appropriata delle benzodiazepine è quindi un atto che richiede competenze specialistiche, tanto più necessarie quando più si vuole utilizzare bene e senza rischi un farmaco di così largo impiego. Inoltre bisogna superare il pregiudizio implicito nel mantenimento delle vecchie definizioni, in particolare della distinzione tra antipsicotici di prima e seconda generazione; è necessario guardare alla realtà delle evidenze cliniche, recuperando molecole come perfenazina, che per meccanismo d'azione e profilo di tollerabilità stanno al pari con le molecole più recenti. È fondamentale comprendere nel dettaglio il valore clinico di ogni farmaco e utilizzarlo appropriatamente, con competenza specialistica.

## Bibliografia

1. Bloch M. Apologie pour l'histoire ou Métier d'historien, Parigi, Armand Colin, 1949.
2. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292-2300.
3. Balon R. Who's afraid of benzodiazepines? *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):291-294.
4. ECNP. Neuroscience-based Nomenclature (NbN). Disponibile su: <https://www.ecnp.eu/research-innovation/nomenclature>. Ultimo accesso 31/8/2022.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.) DSM-5-TR™. 2013. ISBN 978-0-89042-583-1.
6. Depner CM, Stothard ER, Wright KP Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep*. 2014;14(7):507.
7. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700.
8. Moloney ME, Ciciurkaite G, Brown RL. The medicalization of sleeplessness: results of U.S. office visit outcomes, 2008-2015. *SSM Popul Health*. 2019;8:100388.
9. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey. *Sleep*. 2011;34(9):1161-1171. [Erratum in: *Sleep*. 2011;34(11):1608. Erratum in: *Sleep*. 2012 Jun 1;35(6):725].
10. Pallanti S, Grassi E, Makris N, et al. Neurocovid-19: A clinical neuroscience-based approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health sequelae. *J Psychiatr Res*. 2020;130:215-217.
11. Uzunova G, Pallanti S, Hollander E. Presentation and management of anxiety in individuals with acute symptomatic or asymptomatic COVID-19 infection, and in the post-COVID-19 recovery phase. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2021;25(2):115-131.
12. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psy-*

- chiatry. 2021;8(2):130-140. [Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2021 Jan;8(1):e1].
13. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690.
14. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(7):1491-1494.
15. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):136-142.
16. Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines remain important therapeutic options in psychiatric practice. *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):307-334.
17. Balon R. Benzodiazepines revisited. *Psychother Psychosom*. 2013;82(6):353-354.
18. Silberman E, Balon R, Starcevic V, et al. Benzodiazepines: it's time to return to the evidence. *Br J Psychiatry*. 2021;218(3):125-127.
19. Osler M, Jørgensen MB. Associations of benzodiazepines, Z-drugs, and other anxiolytics with subsequent dementia in patients with affective disorders: a nationwide cohort and nested case-control study. *Am J Psychiatry*. 2020;177(6):497-505.
20. Gerlach LB, Myra Kim H, Ignacio RV, et al. Use of benzodiazepines and risk of incident dementia: a retrospective cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(5):1035-1041.
21. Agarwal SD, Landon BE. Patterns in outpatient benzodiazepine prescribing in the United States. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e187399. [Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e191203].
22. Salzman C. The APA Task Force report on benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. *Am J Psychiatry*. 1991;148(2):151-152.
23. Bramness J, Sandvik P, Engeland A, Skurtveit S. Does pregabalin (Lyrica®) help patients reduce their use of benzodiazepines? A comparison with gabapentin using the Norwegian Prescription Database. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;107:883-886.
24. Freynhagen R, Backonja M, Schug S, et al. Pregabalin for the treatment of drug and alcohol withdrawal symptoms: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2016;30:1191-1200.
25. Zhang JJQ, Fong KNK, Ouyang RG, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on craving and substance consumption in patients with substance dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2019;114(12):2137-2149.
26. Santo L, Rui P, Ashman JJ. Physician office visits at which benzodiazepines were prescribed: findings from 2014-2016 National Ambulatory Medical Care Survey. *Natl Health Stat Report*. 2020;(137):1-16.
27. Mencacci C. Ansia e insonnia. Il ruolo di Etizolam e Lormetazepam. *Clinical Practice - Clinical Cases Magazine* 2020;1-20. Disponibile su: <https://clinical-practice.it/blog/post/ansia-e-insonnia>
28. Minias. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/>
29. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Lormetazepam. [Updated 2021 Jun 21]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500648/>
30. Ansoms S, Lebon O, Pelc I, Cabri C. Zopiclone or lormetazepam in the treatment of insomnia and the effect on behavior and mood in patients during the post alcoholism withdrawal period. *Curr Ther Res*. 1991;49(1):54-64.
31. Cluydts R, De Roeck J, Cosyns P, Lacante P. Antagonizing the effects of experimentally induced sleep disturbance in healthy volunteers by lormetazepam and zolpidem. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:132-137.
32. ISTAT. Anni 2015-2017-La salute mentale nelle varie fasi della vita. Report 2018
33. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application*. Fourth edition (2013).
34. Torta R, Caldera P. Che cosa è l'ansia: basi biologiche e correlazioni cliniche. Pacini editore medicina (2008).
35. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al.; Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S1.
36. Pourmotabbed T, Mcleod DR, Hoehn-Saric R, et al. Treatment, discontinuation, and psychomotor effects of diazepam in women with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:202-207.
37. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2020. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021

38. Calcaterra NE, Barrow JC. Classics in chemical neuroscience: diazepam (Valium). *ACS Chem. Neurosci.* 2014;5:253-260.
39. Tranquirit. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/>
40. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract.* 1990;40:289-294.
41. Trilafon. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/>
42. Manschreck TC, Boshes RA. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. *Harv Rev Psychiatry.* 2007;15(5):245-258.
43. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry.* 2008;193(4):279-288.
44. Høyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, et al. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand.* 1993;88:395-402
45. Fagiolini A, Cuomo A. Perfenazina, amitriptilina e perfenazina-amitriptilina: ruolo nella pratica clinica. *J Psychopathol.* 2014;20:69-79.
46. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res.* 2008;105(1-3):175-187.
47. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:757-777.
48. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res.* 2008;101(1-3):273-286.
49. Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, et al. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;126:265-275.
50. Mutabon. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/>
51. Vázquez GH, Lolich M, Cabrera C, et al. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;225:756-760.





**Bentornata tranquillità, bentornato**

**TRANQUIRIT®**

*Diazepam*

**DIAZEPAM, 50 ANNI DI STORIA  
NEL TRATTAMENTO DELL'ANSIA<sup>1</sup>**

5 mg/mL gocce orali, soluzione  
1 flacone da 20 mL – Classe C – Prezzo al pubblico € 9,50  
Prezzo al pubblico in vigore dal 01/01/2023



**RCP Tranquirit®  
disponibile  
in formato QR Code**

**MINIAS®**

*Lormetazepam*

**MIGLIORA LA QUALITÀ DEL SONNO,  
CON SCARSI EFFETTI RESIDUI DIURNI<sup>1</sup>**

2,5 mg/mL gocce orali, soluzione – Classe C – Prezzo al pubblico € 13,50  
1 mg, 30 compresse rivestite – Classe C – Prezzo al pubblico € 12,50  
2 mg, 30 compresse rivestite – Classe C – Prezzo al pubblico € 14,80  
Prezzi al pubblico in vigore dal 01/01/2023



**RCP Minias®  
disponibile  
in formato QR Code**

Prima della prescrizione consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.  
Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).  
Vietata la distribuzione/esposizione al pubblico.

<sup>1</sup>. Calcaterra NE et al. ACS Chem Neurosci 2014;5(4):253-60.

Prima della prescrizione consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.  
Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).  
Vietata la distribuzione/esposizione al pubblico.

<sup>1</sup>. Bosio A. Attualità sulla terapia ipnoinducente focus su lormetazepam.  
Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2003.

**NEOPHARMED  
GENTILI**





# TRILAFON®

*Perfenazina*

IL PIÙ ATIPICO DEI TIPICI<sup>\*,1</sup>

Trilafon compresse rivestite – 20 compresse – Classe C

**Trilafon 2 mg** – Prezzo al pubblico € 13,00

**Trilafon 4 mg** – Prezzo al pubblico € 13,50

**Trilafon 8 mg** – Prezzo al pubblico € 14,50

Prezzi al pubblico in vigore dal 01/01/2023



RCP Trilafon®  
disponibile  
in formato QR Code

# MUTABON®

*Perfenazina + Amitriptilina Cloridrato*

SI FA IN 4 NEL TRATTAMENTO  
DI VARI DISTURBI MENTALI<sup>1</sup>

**Mutabon Mite 2 mg + 10 mg** compresse rivestite con film  
– 30 compresse – Classe C – Prezzo al pubblico € 18,50

**Mutabon Ansiolitico 4 mg + 10 mg** compresse rivestite con film  
– 30 compresse – Classe C – Prezzo al pubblico € 18,50

**Mutabon Antidepressivo 2 mg + 25 mg** compresse rivestite con film  
– 30 compresse – Classe C – Prezzo al pubblico € 19,50

**Mutabon Forte 4 mg + 25 mg** compresse rivestite con film  
– 30 compresse – Classe C – Prezzo al pubblico € 19,50

Prezzi al pubblico in vigore dal 01/01/2023



RCP Mutabon®  
disponibile  
in formato QR Code

<sup>\*</sup>confronto tra perfenazina e antipsicotici di seconda generazione (atipici) per efficacia ed effetti collaterali<sup>1</sup>  
Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).  
Prima della prescrizione consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

1. Fagiolini A et al. Journal of Psychopathology 2014;20:69-79.

Prima della prescrizione consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.  
Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

1. Mutabon. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

NEOPHARMED  
GENTILI

