

Premessa

Questo articolo è stato tradotto da Federica Boiani con il permesso della Transverse Myelitis Association www.myelitis.org

FARMACI USATI PER IL TRATTAMENTO DEI SINTOMI ASSOCIATI ALLA MIELITE TRASVERSA

di Norman J. Uretsky e Cheng-Huan Chang

Norman J. Uretsky, Ph.D. è Professore di Farmacologia presso il College omonimo dell'università dello stato dell'Ohio. Il Prof. Uretsky si interessa di ricerca clinica in neurofarmacologia, rilascio dei neurotrasmettitori nel comportamento animale e patologie neurologiche.

Cheng-Huan Chang è uno studente esperto dell'Università dello Stato dell'Ohio si laureerà in Farmacia nel 1999.

INDICE

1. INTRODUZIONE	2
2. FARMACI ANTIDEPRESSIVI	2
2.1 Categoria Terapeutica	3
2.2 L'Amitriptilina	3
2.2.1. Indicazioni	3
2.2.2. Effetti Indesiderati	4
2.2.3. Interazioni	5
2.2.4. Sovradosaggio	5
3. FARMACI ANTIEPILETTICI	5
3.1 Categoria Terapeutica	5
3.2 La Carbamazepina	6
3.2.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	6
3.2.2. Effetti Indesiderati	6
3.3 La Fenitoina	6
3.3.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	6
3.3.2. Effetti Indesiderati	6
3.4 L'acido valproico	7
3.4.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	7
3.4.2. Effetti Indesiderati	7
3.5 Il Gabapentin	8
3.5.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	8
3.5.2. Effetti Indesiderati Principali	8
3.6 Il Clonazepam	8
3.6.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	8
4. LE BENZODIAZEPINE	8
4.1 Categoria Terapeutica	8
4.1.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	9
4.1.2. Effetti Indesiderati	9
5. FARMACI ANTIARITMICI	9
5.1 Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	9
5.2 Il Baclofene (Lioresal)	10
5.2.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	10

5.2.2.	Effetti Indesiderati	10
5.3	Il Dantrolene (Dantrium)	10
5.3.1.	Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	10
5.3.2.	Effetti Indesiderati	10
5.4	L'Oxibutinina (Ditropan)	11
5.4.1.	Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	11
5.4.2.	Effetti Indesiderati	11
5.5	La Clonidina (Catapresan)	11
5.5.1.	Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	11
5.5.2.	Effetti Indesiderati	11
5.5.3.	Interazioni	12
5.6	La Proclorperazina (Compazine)	12
5.6.1.	Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione	12
5.6.2.	Effetti Indesiderati	12
6.	GLOSSARIO	12

1. INTRODUZIONE

In quest'articolo sono descritti alcuni dei farmaci usati per curare i sintomi associati alla Mielite Trasversa (di seguito indicata per brevità **MT**), che sono stati identificati attraverso l'analisi delle indagini fatte tra i membri dell'Associazione **TMA**.

L'articolo non ha la pretesa di voler documentare tutti i farmaci usati dai malati di **MT**, ma si concentra piuttosto sui medicinali che più frequentemente sono emersi nell'ambito appunto delle suddette indagini. Per ognuno dei farmaci presentati, è presente un'argomentazione sui relativi effetti terapeutici, i meccanismi d'azione e le principali interazioni con altri farmaci.

Quando il vostro medico, vi prescrive un qualsiasi tipo di terapia farmacologica, è molto importante avere la piena consapevolezza degli eventuali effetti collaterali che l'assunzione di tali medicine potrebbe comportare. Se non vi sono stati illustrati i possibili effetti collaterali, chiedete al vostro medico di identificarli per voi. Se riscontrate alcuni effetti collaterali, riportateli al vostro medico.

Quando vi sono prescritti dei nuovi farmaci, informate il vostro medico sugli altri farmaci e le relative posologie, che state assumendo. Condividere queste informazioni con il medico curante è fondamentale, in particolar modo, quando, vi vengono contemporaneamente prescritte terapie farmacologiche da più di un medico. Inoltre, è importante condividere apertamente con il proprio medico, informazioni riguardanti il vostro stile di vita. Per esempio, nessuno dovrebbe assumere alcolici in concomitanza con qualsiasi tipo di antidepressivi del sistema nervoso centrale (di seguito indicato per brevità **SNC**), citati in questo articolo. Inoltre, poiché gli stili di vita variano da soggetto a soggetto, come pure diverse sono le combinazioni di terapie farmacologiche alle quali sono sottoposti i malati di **MT**, non è praticamente possibile contemplare l'impatto dei farmaci su tutti i possibili stili di vita. Ogni individuo ha l'obbligo di comunicare tutte le informazioni necessarie al proprio medico, in modo che possano essere prese, riguardo allo stile di vita e ai farmaci prescritti, decisioni informate.

Infine, è importante conoscere il nome dei farmaci che ci sono prescritti. I farmacisti possono commettere errori ed è meglio essere certi di assumere il farmaco giusto. Raccomandiamo pertanto di conoscere il nome del farmaco e di controllare autonomamente che la prescrizione sia stata compilata correttamente.

2. FARMACI ANTIDEPRESSIVI

2.1 Categoria Terapeutica

Antidepressivi Triciclici (TCA)

Principio Attivo	Nome Commerciale
Amitriptilina	Laroxyl, Triptizol
Nortriptilina	Vivydil
Imipramina	Tofranil
Doxepina	Sinequan, Zonalon
Desipramina	Nortmil
Trimipramina	Surmontil
Protriptilina	Vivactil

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Principio Attivo	Nome Commerciale
Fluoxetina	Prozac
Sertralina	Zoloft
Paroxetina	Sereupin
Fluvoxamina	Fevarin, Dumirox, Maveral

Altri

Principio Attivo	Nome Commerciale
Nefazodone	Reseril
Trazodone	Trittico
Venlafaxina	Efexor
Maprotilina	Ludiomil
Bupropion	Wellbutrin

2.2 L'Amitriptilina

Considereremo questo farmaco, efficace per il trattamento della depressione e di alcune tipologie di dolore, come il principale rappresentante della classe degli antidepressivi.

2.2.1. Indicazioni

L'amitriptilina appartiene alla classe degli "antidepressivi triciclici", denominati in tal modo per via della loro struttura chimica molecolare a tre anelli e la loro efficacia nel trattamento degli stati di depressione. Nelle terapie antidepressive in genere l'amitriptilina è prescritta in combinazione ad un sostegno psicoterapeutico. Il meccanismo d'azione dell'amitriptilina non è ben chiaro. Si sa che produce un potenziamento o un prolungamento dell'attività neuronale di due neurotrasmettitori cerebrali, (**si veda il glossario**) la norepinefrina e la serotonina, prevenendone l'inattività. Tuttavia mentre l'amplificazione di questi neurotrasmettitori avviene rapidamente, l'azione antidepressiva del farmaco può richiedere diverse settimane. Si è quindi ipotizzato che l'aumento della trasmissione della serotonina e della norepinefrina, prodotto dagli antidepressivi, come appunto l'amitriptilina, conduce a conseguenti cambiamenti della chimica del sistema nervoso, responsabili ultimi di un eventuale sollievo dalla condizione depressiva.

Benché l'amitriptilina sia classificata come un antidepressivo, produce per i pazienti con MT altri effetti benefici. L'amitriptilina, somministrata congiuntamente ad un farmaco oppiaceo, come la morfina, ha mostrato avere un effetto d'amplificazione dell'azione degli analgesici (sollievo dal dolore) oppiacei. In aggiunta, l'amitriptilina, come gli altri farmaci appartenenti alla classe degli antidepressivi triciclici e presumibilmente anche gli antidepressivi non triciclici (sopra elencati), sembrano essere di sollievo ad alcuni tipi di dolore ed in particolare al dolore neuropatico, se

somministrati non in combinazione con altri farmaci d'oppiacei. Intendendo per dolore neuropatico, quella tipologia di dolore che deriva da un'anomalia funzionale dei neuroni mediatori del dolore (**si veda il glossario**). Anche il meccanismo dell'effetto antidolorifico dell'amitriptilina (e di altri antidepressivi) non è chiaro e giacché il sollievo dal dolore avviene con l'assunzione di dosi minori e gli effetti benefici si manifestano più rapidamente rispetto a quelli antidepressivi, non sembra essere correlato all'azione antidepressiva,. Recenti studi hanno evidenziato una emissione da parte dei neuroni del midollo spinale ed in particolare dai terminali nervosi, di serotonina e norepinefrina (o noradrenalina), che agiscono come inibitori della trasmissione del dolore. Di conseguenza è possibile che l'Amitriptilina, che potenzia gli effetti della norepinefrina e della serotonina, inibisca la trasmissione del dolore favorendone una diminuzione dell'intensità. Ultimamente, è stato ipotizzato che l'abilità degli antidepressivi triciclici di moderare il dolore neuropatico sia correlata con il blocco di un recettore del midollo spinale per il neurotrasmettitore dell'acido glutaminico. Per poter consolidare scientificamente la veridicità di tale ipotesi saranno necessari ulteriori studi ed approfondimenti.

2.2.2. Effetti Indesiderati

L'amitriptilina svolge molteplici azioni farmacologiche e diversi effetti indesiderati. Può provocare ipotensione ortostatica o posturale, per esempio vertigini o capogiri quando il paziente passa da sdraiato a seduto o da seduto ad alzato. Questo effetto accade principalmente all'inizio della terapia, fino ad un limite di tolleranza che coincide con una assunzione del farmaco a dosi croniche. I pazienti che in seguito alla somministrazione del farmaco manifestano ipotensione posturale, per evitare le vertigini ed i capogiri, dovranno muoversi lentamente soprattutto, quando sono in posizione eretta.

L'Amitriptilina produce effetti sedativi che sono particolarmente intensi durante il periodo terapeutico iniziale, superato il quale si sviluppa eventualmente una tolleranza parziale al fenomeno. Tuttavia, la sedazione può interferire con la capacità di compiere le attività quotidiane. Se gli effetti sedativi sono significativi, il farmaco può essere somministrato prima di coricarsi invece che durante l'arco della giornata. Gli effetti sedativi prodotti dall'amitriptilina sono più accentuati se il farmaco è somministrato insieme con altri prodotti o medicinali che producono effetti simili. Tali medicinali includono gran parte degli antistaminici, l'alcool, i sonniferi, gli oppiacei, ecc.. L'effetto calmante dell'amitriptilina è stato collegato con la capacità della stessa, di ostruire i recettori per la neurotrasmissione della istamina nel cervello. L'amitriptilina blocca un certo tipo di recettore della neurotrasmissione (**si veda il glossario**), l'acetilcolina e conseguentemente può interferire con la funzione che svolge il neurotrasmettitore sui vari organi. Il trasmettitore acetilcolina, rilasciato dalle terminazioni nervose, non potendo attivare recettori bloccati ha come conseguenza una manifestazione sintomatologia. Perciò i pazienti che assumono amitriptilina (o altri antidepressivi triciclici), possono essere colpiti da effetti indesiderati come ad esempio l'offuscamento della funzione visiva, la secchezza orale, la stipsi, la ritenzione urinaria e l'aumento della frequenza cardiaca. I pazienti che presentano i suddetti effetti indesiderati, dovranno tempestivamente consultare il proprio medico.

L'amitriptilina e gli altri antidepressivi triciclici provocano un aumento contenuto del rischio di infarto, pertanto nei pazienti con patologie cardiovascolari, devono essere somministrati con cautela.

L'assunzione di amitriptilina può causare eccessiva sudorazione costringendo il paziente a cambiarsi frequentemente i vestiti. Il meccanismo di quest'effetto è poco chiaro. In realtà si presuppone che il blocco dei recettori del neurotrasmettitore acetilcolina (vedi sopra) dia luogo ad una diminuzione piuttosto che ad un aumento della sudorazione.

L'amitriptilina può inoltre provocare un aumento dell'appetito, in particolare di alimenti dolci. Ancora una volta il meccanismo di quest'effetto è poco chiaro. Secondo una teoria, poiché lo stesso effetto avviene somministrando farmaci che bloccano i recettori dell'istamina nel cervello, l'aumento dell'appetito è correlato con il blocco dei ricevitori della neurotrasmissione istaminica nel cervello.

L'effetto indesiderato più serio dell'amitriptilina è l'alterazione della funzione cardiaca. Il farmaco, può, infatti, provocare aritmie cardiache. Questo effetto collaterale è in genere raro fanno eccezione di quei pazienti sottoposti a regimi terapeutici che prevedono dosaggi molto elevati o pazienti con una patologia cardiaca preesistente. E' quindi buona pratica, sottoporre i pazienti a rischio di aritmia ad esame elettrocardiografico (EG) prima dell'inizio della terapia e, ad intervalli regolari, durante la terapia.

2.2.3. Interazioni

L'Amitriptilina può interagire negativamente con molti farmaci: ad esempio, aumenta e prolunga gli effetti epinefrina (adrenalina). L'epinefrina ritarda l'assorbimento degli anestetici locali, controlla il sanguinamento di ferite superficiali, riduce la congestione nasale, aumenta la pressione sanguigna, provoca la midriasi ossia la dilatazione della pupilla durante le visite mediche oftalmiche, contrasta il blocco atrio-ventricolare del cuore, dilata i bronchi (pazienti asmatici) e combatte lo shock anafilattico. Tuttavia, la somministrazione di adrenalina ad un paziente che già assume l'amitriptilina può avere effetti tossici.

L'amitriptilina inibisce la produzione di acetilcolina da parte di alcuni recettori causando effetti indesiderati (**si veda §2.2.2.**). Somministrare amitriptilina insieme ad altri farmaci che bloccano i recettori dell'acetilcolina provoca un aggravamento degli effetti indesiderati. Allo stesso modo i pazienti non dovrebbero assumere insieme l'amitriptilina con la scopolamina (farmaco usato per patologie motorie) o con gli antistaminici (usati per allergie) ecc., perché anche questi ultimi bloccano i recettori dell' acetilcolina.

L'amitriptilina e la maggior parte degli altri farmaci antidepressivi di regola non deve essere prescritta in combinazione con farmaci inibitori della monoamina oxidase (un farmaco impiegato per il trattamento della depressione). La combinazione può provocare un aumento significativo della pressione sanguigna, definita clinicamente crisi ipertensiva. Si tratta di una situazione di emergenza che deve essere trattata con tempestività: la pressione sanguigna dovrà essere abbassata immediatamente al fine di prevenire danni ai vasi sanguigni e al cuore.

L'amitriptilina viene metabolizzata dal fegato e trasformata in nortriptilina, un metabolizzante il cui nome commerciale è Noritren o Vividyl. La nortriptilina viene metabolizzata in un prodotto che viene eliminato. Certi farmaci, come la cimetidina (Tagamet), la fluoxedina (Prozac), l'aloiperidolo (Haldol), i contraccettivi orali e l'etanolo, possono inibire la metabolizzazione dell'amitriptilina e della nortriptilina. Ciò può portare ad un incremento di queste sostanze nel sangue tale da causare tossità.

2.2.4. Sovradosaggio

Una quantità eccessiva di amitriptilina può avere effetti sul sistema nervoso centrale che comprendono l'agitazione, lo stato confusionale, allucinazioni e attacchi cardiaci (**si veda sopra**), dando luogo a gravi aritmie ventricolari che possono essere letali.

3. FARMACI ANTIEPILETTICI

3.1 Categoria Terapeutica

Questi farmaci sono usati per il trattamento dell'epilessia e si sono dimostrati efficaci anche per la cura di alcune tipologie di dolore cronico.

Principio Attivo	Nome Commerciale
Carbamazepina	Tegretol
Fenitoina	Aurantin
Acido valproico	Depakin
Gabapentin	Neurontin
Clonazepam	Rivotril

3.2 La Carbamazepina

3.2.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

La carbamazepina trova impiego sia per la cura dell'epilessia generalizzata (convulsioni tonico-cloniche) che di quella parziale. Il farmaco inibisce l'entrata degli ioni di sodio nei neuroni riducendone la capacità di conduzione degli impulsi.

La carbamazepina si è dimostrata efficace per il controllo, durante la fase maniacale, delle patologie maniaco-depressive.

Inoltre, è efficace per il trattamento del dolore neuropatico ed in particolare del dolore derivante dalla nevralgia del trigemino che causa un dolore acuto e pungente lungo la distribuzione sensoriale del nervo trigeminale (lungo il viso e la fronte). L'effetto di sollievo dal dolore della carbamazepina, che non è un analgesico, avviene presumibilmente grazie alla capacità del farmaco di inibire la conduzione degli impulsi dei neuroni mediatori del dolore.

3.2.2. Effetti Indesiderati

La carbamazepina provoca sonnolenza, vertigini, disturbi di coordinazione visiva (visione doppia o diminuzione della capacità di movimento oculare). Le alterazioni suddette sono reversibili mediante una diminuzione del dosaggio di farmaco somministrato. In una piccola percentuale di pazienti, la carbamazepina può provocare intossicazione da acqua che conduce a molteplici cambiamenti dello stato comportamentale. E' consigliabile il monitoraggio periodico del contenuto di sodio nel siero. La carbamazepina può raramente causare effetti ancor più seri come rash eritematoso diffuso, danni epatici e al midollo osseo. In caso di comparsa dei sopramenzionati effetti collaterali, è opportuno sospendere il trattamento. I pazienti dovrebbero essere informati sui segni e sintomi che indicano anomalie del siero. La diminuzione della conta dei globuli bianchi che protegge il corpo dall'invasione di microrganismi, può condurre ad infezioni, mal di gola e febbre. La diminuzione dei globuli rossi provoca fatica e debolezza. La diminuzione delle piastrine può determinare frequenti irritazioni cutanee e la comparsa di piccole macchie rossastre sull'epidermide e affezioni muco-cutanee. Poiché è possibile che l'assunzione del farmaco possa provocare un indebolimento del midollo osseo, prima e durante la terapia, si sottopone il paziente al conteggio ematico completo. In genere, prima e durante la terapia, si eseguono anche controlli sierologici dei livelli elettrolitici e della funzione epatica.

3.3 La Fenitoina

3.3.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

Come la carbamazepina, la fenitoina è usata sia per il trattamento dell'epilessia generalizzata sia parziale. Analogamente alla carbamazepina, la fenitoina blocca i canali del sodio diminuendo il flusso d'entrata degli ioni del sodio nei neuroni la cui capacità di conduzione degli impulsi diminuisce conseguentemente.

La fenitoina, similmente alla carbamazepina è usata anche per il sollievo del dolore neuropatico ed in particolare di quello provocato dalla nevralgia trigeminale.

3.3.2. Effetti Indesiderati

Sebbene la somministrazione di fenitoina sia in genere efficace per il controllo dell'epilessia e del dolore neuronale, è un farmaco molto difficile da assumere, perchè se un dosaggio molto alto

provoca numerosi effetti collaterali. Inoltre, in alte dosi può causare alterazioni del sistema nervoso centrale, come l'alterazione del coordinamento muscolare, sdoppiamento della visione, difficoltà di pronuncia delle parole, tremore, sonnolenza e fatica; la regressione dei suddetti effetti si ottiene diminuendo il dosaggio del farmaco. Circa il 20% dei pazienti che assumono la fenitoina sviluppa a causa di un aumento tissutale localizzato, la gengivite cronica. Si presume che una buona igiene orale può inibire ma non prevenire il ricorrere dei gonfiori gengivali. Altri effetti collaterali comprendono alcune deficienze vitaminiche ed in particolare deficienza di acido folico e vitamina D. Tali carenze avvengono perché la fenitoina interferisce con il metabolismo delle vitamine. La fenitoina può dare effetti cutanei indesiderati. Può provocare eritemi cutanei allergici, aggravamento di acne preesistente e stimolare la crescita di peli sul viso e sul corpo. La fenitoina può anche interferire con il metabolismo di diversi farmaci.

E come se non bastasse, il grado di assorbimento della fenitoina una volta assunta e il suo metabolismo mediante enzimi epatici è variabile. Ne consegue una notevole variazione dei valori del sangue e di effettiva efficacia del farmaco. Pertanto, in genere ai pazienti viene consigliato di non cambiare la casa farmaceutica di produzione della fenitoina al fine di controllarne efficacemente l'azione antiepilettica.

3.4 L'acido valproico

3.4.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

L'acido valproico è un farmaco antiepilettico ad ampio spettro, efficace per controllare diversi tipi di epilessia, incluse le crisi di assenza, le convulsioni tonico-cloniche, miocloniche e atoniche. Il farmaco è anche usato durante la fase maniacale dei disordini maniaco depressivi. L'acido valproico agisce in tre modi diversi: in primo luogo, agisce come la fenitoina e la carbamazepina inibendo il flusso degli impulsi mediante il blocco del flusso di entrata degli ioni di sodio nei neuroni; in secondo luogo, inibisce un tipo specifico di canale degli ioni del calcio (canali del calcio di tipo T) nella membrana neuronale, allo scopo di prevenirne il flusso di entrata degli ioni nei neuroni attraverso il suddetto canale; infine, sembra che abbia la capacità di amplificare gli effetti del neurotrasmettitore inibitore, GABA.

Recenti studi hanno dimostrato che l'acido valproico può dare sollievo al dolore neuropatico e benché non formalmente approvato, è spesso somministrato a tale scopo.

3.4.2. Effetti Indesiderati

L'acido valproico è un farmaco relativamente sicuro. Tuttavia, irrita la secrezione del tratto gastrointestinale, provocando nausea, vomito e indigestioni. Questi sintomi possono essere controllati assumendo il farmaco a stomaco pieno o usando un farmaco gastroresistente (per esempio il sodio valproato – Depakin) che rilascia il principio attivo nell'intestino e non nello stomaco. L'acido valproico è stato associato all'insorgenza di danni epatici durante il periodo terapeutico iniziale. Questo effetto, sebbene raramente, può presentarsi in forma molto grave. I pazienti a rischio di disordini epatici sono soprattutto i bambini sotto i 2 anni, sottoposti ad un regime terapeutico che prevede l'assunzione di farmaci antiepilettici. I pazienti devono essere debitamente informati circa i segni di tossicità epatica, i quali consistono in perdita di appetito, nausea, dolori addominali e l'ittero. Ai pazienti che durante l'assunzione di acido valproico sviluppano detti sintomi, consigliamo di informare al riguardo il proprio medico curante. Un danno epatico conduce ad un aumento di quegli enzimi che normalmente trovano nelle cellule sanguigne del fegato. Di conseguenza, prima e durante il trattamento farmacologico vengono eseguiti esami per il controllo della funzionalità epatica. Altri effetti indesiderati provocati dall'assunzione di acido valproico sono: la letargia, i tremori, aumento di peso corporeo, eritemi/rash cutanei e a volte perdita di capelli. L'acido valproico può causare una diminuzione della conta piastrinica con conseguente perdita di sangue. Poiché l'aspirina, l'ibuprofene (antalgil,

brufen, moment) o il naproxene (naprosyn, xenar) inibiscono il raggruppamento piastrinico e intensificano la tendenza ai sanguinamenti è opportuno, durante l'assunzione di acido valproico, evitarne l'uso. Quasi tutti, gli effetti indesiderati associati all'acido valproico sono reversibili.

3.5 Il Gabapentin

3.5.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

Il gabapentin è classificato come un **antiepilettico** utile per il trattamento di diversi tipi di epilessia. E' un farmaco approvato dall'agenzia per gli alimenti e i medicinali statunitense (Food and Drug Administration) per essere usato come supplemento ad altri farmaci per il controllo dell'epilessia parziale (epilessia originata in una regione cerebrale focale, generalmente la corteccia cerebrale e presenta una trasmissione limitata ad altre parti del cervello). Come ci si attende dal nome Gabapentin, il farmaco è chimicamente l'analogo degli inibitori dei neurotrasmettitori, GABA (**si veda il glossario**). Tuttavia, il farmaco non sembra interagire con i recettori dei GABA e il meccanismo di azione del gabapentin non è ben chiaro. Forse, stimola il rilascio del GABA da parte dei terminali nervosi. Il GABA libero può così attivare i recettori del GABA che altrimenti inibirebbero gli impulsi nervosi.

Benché l'uso del gabapentin per il trattamento del dolore neuropatico non sia approvato, è stato dimostrato che il farmaco è effettivamente efficace per il trattamento di detta condizione clinica. Il meccanismo di azione è tuttavia sconosciuto.

3.5.2. Effetti Indesiderati Principali

Sonnolenza, capogiri, alterazione della capacità di coordinazione.

3.6 Il Clonazepam

3.6.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

Questo farmaco è un derivato delle benzodiazepine. Pertanto, fa parte della stessa famiglia chimica del Librium, Valium e Xanax, i quali sono farmaci in genere prescritti per la cura dell'ansia. E' considerato una delle benzodiazepine più potenti e ha una azione di lunga durata. E' usato per il trattamento di alcuni tipi di epilessia. Di recente, è stato usato anche per la cura del dolore neuropatico. Ad oggi il meccanismo di azione del clonazepam non è chiaro.

4. LE BENZODIAZEPINE

4.1 Categoria Terapeutica

Il termine, benzodiazepine, si riferisce alla struttura chimica di alcuni tipi di farmaci che possono dare sollievo all'ansia, inibire le convulsioni, indurre il rilassamento muscolare e stimolare il sonno. IN genere, la riduzione dell'ansia è ottenuta con un basso dosaggio del farmaco mentre la stimolazione del sonno con l'assunzione di alte dosi. L'elenco che segue riporta i principali farmaci facenti parte della classe degli ansiolitici.

Principio Attivo	Nome Commerciale
Alprazolam	Xanax
Clordiazepossido	Librium
Clonazepam	Rivotril
Clorazepato	Transene
Diazepam	Valium
Estazolam	Esilgan
Flurazepam	Dalmadorm
Alazepam	Paxipam
Lorazepam	Tavor

Midazolam	Versed
Oxazepam	Serpax
Prazepam	Prazene, Trepidam
Quazepam	Quazium
Temazepam	Euipnos, Normison
Triazolam	Triazolam, Halcion, Songar

Il farmaco Zolpidem, commercializzato con il nome Ambien, viene prescritto per il trattamento dell'insonnia. Non è stato incluso nell'elenco perchè chimicamente non è una benzodiazepine. Infatti lo zolpidem è contrassegnato dalla dicitura farmaco non-benzodiazepina per l'insonnia. Tuttavia per promuovere il sonno, agisce biologicamente su un tipo di recettore delle benzodiazepine. Al contrario di altre benzodiazepine, i suoi effetti ansiolitici, antiepilettici o di rilassamento muscolare sono inferiori.

4.1.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

Come sopra menzionato, le benzodiazepine possono dar sollievo all'ansia e ad alte dosi indurre il sonno e il rilassamento muscolare. L'uso di alcuni tipi di benzodiazepine per l'ansia e di altre per l'insonnia dipende fondamentalmente dalle strategie commerciali delle industrie farmaceutiche. Le benzodiazepine sono anche usate per il trattamento dei disordini convulsivi epilettici e gli attacchi di panico. Sono usate per aiutare psicologicamente i pazienti alcolizzati a smettere di bere in quanto possono inibire i sintomi dell'astinenza da alcol. Le benzodiazepine fanno effetto agendo su diverse regioni del sistema nervoso centrale così da poter amplificare l'inibizione del neurotrasmettitore GABA. Ne deriva una inibizione dell'attività neurale.

4.1.2. Effetti Indesiderati

Questi farmaci sono sicuri se somministrati per via orale perché hanno un effetto relativamente debole sui sistemi cardiovascolare e respiratorio. Ciononostante, alcuni effetti collaterali associati alle benzodiazepine possono essere molto pericolosi. Di conseguenza questi farmaci possono indurre disidratazione, vertigini e alterazione della coordinazione che possono interferire con il normale svolgimento delle attività quotidiane. Inoltre, in alcuni pazienti le benzodiazepine possono temporaneamente alterare la capacità di apprendere nuove informazioni (amnesia anterograda). I pazienti anziani sono più sensibili agli effetti sedativi della benzodiazepina e possono essere soggetti ad una funzionalità epatica relativamente mediocre, la quale può risultare in una diminuzione del tasso di metabolizzazione di questi farmaci. Perciò, i pazienti più anziani che lamentano una alterazione della memoria dovrebbero essere valutati per stabilire se la causa del sintomo possa essere imputabile alle benzodiazepine. Sebbene di frequente all'uso cronico delle benzodiazepine ne consegue una **dipendenza fisica**, le possibilità potenziali di abuso sono considerate basse. I sintomi più comuni di astinenza sono: l'ansia, l'inquietudine, l'insonnia e tremori. E' opportuno sottolineare che gravi sintomi di astinenza dal farmaco possono essere evitati diminuendo la dose lentamente e gradualmente nell'arco di settimane. Seguendo questa accortezza, i disturbi correlati all'astinenza sono minimi o addirittura nulli.

5. FARMACI ANTIARITMICI

5.1 Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

Questa categoria di medicinali è usata per curare le aritmie cardiache. Si ritiene che questi farmaci agiscano inibendo il flusso di entrata di ioni metallici polarizzati nelle cellule cardiache. Di recente, i seguenti farmaci, facenti parte di questa categoria hanno mostrato d'esseri efficaci per il trattamento del dolore neuropatico: la lidocaina (Xylocaina), la mexiletina (Mexitil) e la flecainide

(Almarytm). A differenza della lidocaina che deve essere somministrata per iniezione, gli altri due farmaci sono disponibili in compresse.

5.2 Il Baclofene (Lioresal)

5.2.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

Il baclofene agisce sul midollo spinale e sul cervello inibendo l'attività neuronale. Di conseguenza, questo farmaco può inibire l'iperattività dei riflessi, responsabili di un tono muscolare anormale o eccessivo. Questo effetto del baclofene è dovuto alla sua capacità di aggregazione e attivazione di un recettore specifico per l'acido gamma amminobutirrico (GABA), chiamato recettore del GABA-B. Il GABA è un amminoacido e è il principale inibitore della neurotrasmissione nel sistema nervoso centrale (**si veda il glossario**). Una deficienza di questo trasmettitore inibitorio della sinapsi del **SNC** può provocare l'epilessia, alterazioni della coordinazione motoria e spasticità. Attivando i recettori del GABA nel midollo spinale e nel cervello, il GABA può bilanciare questi effetti neurologici inducendo un rilassamento muscolare a dosi tali che inducono una sedazione minima.

Il baclofene è usato per la spasticità che è caratterizzata da riflessi midollari iperattivi in risposta a cambiamenti di postura o movimenti. Nelle lesioni del SNC la spasticità è conseguente ad uno svariato numero di condizioni cliniche, come per esempio la sclerosi multipla, le lesioni spinali, l'infarto e la paralisi cerebrale.

Studi recenti hanno mostrato che il baclofene può essere usato anche per trattare il dolore neuropatico, presumibilmente inibendo la trasmissione del dolore attraverso l'attivazione dei recettori del GABA.

5.2.2. Effetti Indesiderati

I più comuni effetti collaterali avvengono nel SNC e consistono in: disidratazione, capogiri, affaticamento muscolare e fatica. Questi effetti s'intensificano all'inizio dell'assunzione del farmaco, ma si attenuano gradatamente con lo svilupparsi della tolleranza. Un altro modo per attenuare gli effetti collaterali è il dosaggio graduale del farmaco: iniziando la terapia con un dosaggio basso e aumentandolo ogni 7 giorni. Gli effetti indesiderati possono amplificarsi se il farmaco viene assunto insieme ad alcol o altri farmaci ad azione depressiva sul SNC (come ad esempio analgesici oppiacei, antidepressivi, antistaminici). Una volta raggiunto il regime cronico di somministrazione, il baclofene dovrebbe essere gradatamente diminuito, dal momento che dopo un lungo uso l'astinenza dallo stesso può causare ansia, allucinazioni, convulsioni, epilessia e tirone di spasticità.

I sintomi di overdose includono: vomito, coma, epilessia e depressione respiratoria. Non esistono antidoti e il trattamento è di supporto.

5.3 Il Dantrolene (Dantrium)

5.3.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

Il dantrolene è un farmaco usato anche per alleviare la spasticità. I farmaci per la spasticità includono: il diazepam (Valium) il baclofene (Lioresal) e il Dantrolene (Dantrium). A differenza del diazepam e del dantrolene che agiscono in alcune parti del SNC, il dantrolene agisce direttamente nei muscoli dello scheletro. Questo farmaco inibisce il rilascio degli ioni del calcio dalle zone di stoccaggio del calcio (denominate cisterne del reticolo sarcoplasmico). Poiché è il rilascio del calcio da queste cisterne che provoca la contrazione muscolare, il dantrolene è in grado di inibire le contrazioni e gli spasmi muscolari.

5.3.2. Effetti Indesiderati

Con tutta probabilità il principale effetto indesiderato del dantrolene è l'estensione della sua azione terapeutica. Prevenendo il rilascio degli ioni di calcio dalle cisterne muscolari, il dantrolene

inibisce la contrazione dei muscoli. Tuttavia, la troppa inibizione del rilascio del calcio può portare ad una debolezza dei muscoli e invece che ad un miglioramento della funzionalità dei muscoli ad una alterazione della stessa. La debolezza che comporta il dantrolene è il motivo principale a causa del quale questo farmaco non è usato così frequentemente come gli altri (il baclofene e il diazepam) per la spasticità. Il dantrolene può anche provocare **danni al fegato**. Pertanto, è consigliabile eseguire esami di controllo della funzionalità epatica prima e durante la terapia. Altri effetti indesiderati includono; diarrea, perdita di appetito, nausea e eritemi/rash cutanei. Il dantrolene può anche causare disidratazione perciò non deve essere assunto con sostanze che rallentano il SNC, per esempio l'alcol.

5.4 L'Oxibutinina (Ditropan)

5.4.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

Questo farmaco è usato per il trattamento dei disturbi minzionali conseguenti ad iperattività del detrusore vescicale. Ovvero trova impiego per trattare l'urgenza della minzione, la frequenza e l'incontinenza. Allo scopo di produrre gli effetti terapeutici sopramenzionati l'oxibutina svolge due azioni. Innanzi tutto, induce un rilassamento diretto della muscolatura liscia della vescica. Blocca anche i recettori del neurotrasmettitore, acetilcolina, che è rilasciato dalle terminazioni nervose che alimentano la vescica e attiva i recettori sulla muscolatura liscia della vescica provocandone la contrazione. Mediante il blocco dei recettori dell'acetilcolina e provocando il rilassamento della muscolatura liscia vescicale, l'oxibutina previene la contrazione della muscolatura liscia e aumenta la capacità della vescica, riduce spontaneamente le contrazioni vescicali e diminuisce l'urgenza e la frequenza urinaria. Nel caso l'oxibutina non avesse effetto sull'incontinenza è possibile provare altri farmaci colinergici come ad esempio la propantelina o la diciclomina.

5.4.2. Effetti Indesiderati

Molti degli effetti indesiderati della oxibutina sono correlati alla sua capacità di bloccare i recettori del neurotrasmettitore acetilcolina, oltre che nella vescica in altre parti del corpo. Inoltre, bloccando detti recettori nell'occhio, nel tratto gastrointestinale, nelle ghiandole salivari, in quelle sudorifere e nel cuore può provocare rispettivamente: impairment della visione, sensibilità alla luce, stipsi, secchezza orale, diminuzione della sudorazione e aumento dei battiti cardiaci.

5.5 La Clonidina (Catapresan)

5.5.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

La clonidina cloridrato è classificato come farmaco ipotensivo, agente adrenergico alfa selettivo (**antogaonista**) che attiva i recettori adrenergici alfa-2. L'attivazione di questi recettori nei centri di regolazione cardiovascolare del cervello e del midollo provoca una diminuzione del tono simpatico che risulta in una diminuzione della pressione sanguigna e del battito cardiaco. La clonidina non è in genere un farmaco di prima elezione per la cura dell'ipotensione perché quando si cessa bruscamente la sua assunzione presenta gravi effetti sintomatici (aumento della pressione, del battito cardiaco, tremori, agitazione, ecc.). Detti effetti possono essere evitati diminuendo gradualmente la dose sino alla cessazione.

La clonidina è stata impiegata per il trattamento del dolore neuropatico. Esistono dei recettori adrenergici alfa-2 situati nel corno dorsale spinale che possono regolare la trasmissione del dolore. L'attivazione dei recettori alfa-2 ha dimostrato inibire la trasmissione del dolore in quella zona alleviando così il dolore neuropatico.

5.5.2. Effetti Indesiderati

La clonidina può causare una serie di effetti indesiderati come ad esempio la stipsi, la secchezza della bocca e degli occhi, problemi cutanei e sessuali. I pazienti che presentano problemi di stipsi possono controllarla aumentando l'assunzione di fibre e di liquidi. La secchezza orale può essere

alleviata succhiando caramelle senza zucchero. La secchezza degli occhi può essere alleviata applicando un lubrificante per uso oftalmico. La clonidina può provocare reazioni allergiche della pelle e aumentare la sensibilità alla luce. L'uso di un solare ad alta protezione può aiutare a superare quest'inconveniente. I problemi sessuali includono: difficoltà di raggiungimento dell'orgasmo, diminuzione della sensazione fisica ed eiaculazione ritardata. E' importante ricordarsi di non interrompere l'assunzione di clonidina brutalmente: i sintomi che ne derivano potrebbero essere fatali.

5.5.3. Interazioni

L'uso di antidepressivi triciclici (amitriptilina) contemporaneamente all'assunzione di clonidina può diminuire l'effetto terapeutico di quest'ultima. La clonidina può amplificare gli effetti di sostanze che rallentano il SNC (barbiturici, alcol e altri sedativi).

5.6 La Proclorperazina (Compazine)

5.6.1. Effetti Terapeutici e Meccanismo d'azione

Questo farmaco si usa per alleviare la nausea e il vomito. La sua azione consiste nell'inibire una regione cerebrale chiamata Zona Scatenante Chemorecettoriale. Quando questa zona è attivata, stimola i centri del vomito causando appunto nausea e vomito. La Zona Scatenante Chemorecettoriale contiene il recettore della neurotrasmissione, la dopamina. Il blocco di questi recettori da parte della proclorperazina inibisce l'attività della zona scatenante chemorecettoriale, a cui consegue una diminuzione della nausea e del vomito.

5.6.2. Effetti Indesiderati

L'uso della proclorperazina è associato a disidratazione, capogiri, turbe della vista, allergie cutanee e ipotensione. La proclorperazina può indurre nei pazienti a rischio, convulsioni ed epilessia. E' raro che questo farmaco produca effetti indesiderati gravi come l'itterizia, la leucopenia e agranulosi (**si veda il glossario**).

6. GLOSSARIO

Farmaco Agonista

Un farmaco che si lega ad un recettore e attivandolo produce una reazione.

Agranulosi

Disordine che implica una diminuzione di globuli bianchi (neutrofili, eosinofili e basofili) in circolo. Ciò è causato da un danno al midollo osseo. Giacché i globuli bianchi costituiscono, una parte importante della difesa del corpo contro le infezioni da microrganismi, la loro diminuzione aumenta la vulnerabilità alle infezioni. I pazienti con agranulosi possono sviluppare stati febbrili, mal di gola, ulcere e lesioni cutanee. La patologia viene trattata con antibiotici.

Antiepilettici

Gli antiepilettici sono farmaci che bloccano o prevengono la contrazione involontaria dei muscoli associata alle crisi epilettiche. Si suppone che questi medicinali agiscano in due o tre modi: inibiscono l'entrata del flusso degli ioni del sodio nei neuroni, inibiscono l'entrata del flusso degli ioni del calcio nei neuroni, o amplificano l'effetto del neurotrasmettitore GABA. Alcuni farmaci antiepilettici sono usati per il trattamento dei disordini psichiatrici e il dolore neuropatico.

Antidepressivi

Gli antidepressivi sono farmaci usati per trattare la depressione che non producono effetti stimolanti. Questi farmaci iniziano ad agire dopo circa due settimane di assunzione. Molti di essi sono anche usati per trattare il dolore neuropatico ma il loro meccanismo di azione non è chiaro. Studi recenti suggeriscono che la capacità di questi farmaci di inibire il dolore neuropatico potrebbe avere dovuta al blocco di specifici recettori neuronali del midollo, per il

neurotrasmettitore acido glutaminico. Si pensa che questa sostanza svolga, nella trasmissione del dolore, un ruolo importante.

Benzodiazepine

Le benzodiazepine sono una classe di farmaci chimicamente correlati che svolgono un'azione rilassante sul sistema nervoso centrale. Questi farmaci possono provocare una vasta gamma di effetti, tra cui: l'ansia, effetti sedativi-ipnotici (sonniferi) e di rilassamento dei muscoli. I suddetti effetti sono dovuti all'azione che questo farmaco svolge su diverse zone cerebrali. Un esempio di benzodiazepine sono il Lorazepam (Tavor), il Diazepam (Valium) e il Clordiazepossido (Librium).

GABA

Il GABA (Acido gamma-amminobutirrico) è il principale neurotrasmettitore cerebrale. E' rilasciato da dei neuroni specifici del cervello e del midollo in uno spazio separatore sinaptico e attiva dei recettori specifici su altri neuroni, inibendo così la conduzione. Inoltre, il messaggio è quello dell'inibizione. Si pensa che alcuni anticonvulsivi/antiepilettici possano svolgere il loro effetto mediante l'amplificazione della neurotrasmissione del GABA. Esistono diversi tipi di recettori del GABA. Si ritiene che il Baclofene (Lioresal) agisca sul sistema nervoso attivando direttamente un tipo di recettore per la neurotrasmissione del GABA.

Danno Epatico

Alcuni farmaci possono causare delle disfunzionalità epatiche. Questo effetto in genere cessa con la sospensione del farmaco. I sintomi di alterazione della funzione epatica includono: la perdita di appetito, la nausea, dolori addominali e itterizia. Quest'ultimo si riferisce al ricorrere di un colorito giallastro della pelle o nella zona bianca degli occhi. E' causato dal depositarsi della bilirubina, un sottoprodotto dell'emoglobina che è normalmente metabolizzata dal fegato ma che si può accumulare nel sangue e nei tessuti quando il fegato non funziona correttamente. In tali casi è consigliabile prendere contatto il proprio medico curante.

Dolore Neuropatico

Si definisce neuropatico, il dolore causato da una disfunzione dei neuroni del sistema nervoso centrale o periferico. Si tratta di una condizione clinica nella quale un'anormalità neurale provoca da parte dei nervi, una conduzione d'impulsi del dolore.

Neurotrasmettitore

I neuroni comunicano mediante messaggeri chimici che sono rilasciati da un neurone, attraverso uno spazio (lo spazio sinaptico) e attivano i recettori posti su altri neuroni. Il neurotrasmettitore può essere rimosso da uno spazio sinaptico mediante un processo che trasporta il neurotrasmettitore indietro nel neurone che lo ha rilasciato. Pertanto, con questo processo verrà rimosso il neurotrasmettitore dallo spazio sinaptico, ponendo fine di conseguenza alla sua azione. Ciò significa che il neurotrasmettitore non potrà più accedere al recettore. In genere i neurotrasmettitori sono la serotonina, la norepinefrina, il GABA e l'acetilcolina. Molti antidepressivi (per esempio l'amitriptilina), inibiscono il processo che trasporta indietro al neurone emittente la serotonina e/o la norepinefrina, aumentando così il livello di questi neurotrasmettitori nello spazio sinaptico. Ne risulta una maggiore attivazione del neurone più prossimo. Questa azione è associata all'antidepressione e probabilmente al sollievo dal dolore neuropatico.

Dipendenza Fisica

La dipendenza fisica è uno stato nel quale la sospensione di un farmaco assunto in maniera cronica produce dei sintomi di astinenza. I sintomi dell'astinenza possono essere inibiti o invertiti assumendo altri farmaci o altre medicine aventi un meccanismo d'azione simile al farmaco

sospeso. Lo stato clinico nel quale un farmaco inibisce i sintomi di astinenza di un altro farmaco è chiamata dipendenza crociata.

Recettore

Il recettore è una molecola situata sulle cellule alla quale si lega il neurotrasmettitore o il farmaco per produrre i suoi effetti caratteristici.

DECLINAZIONE DI RESPONSABILITA'

La Transverse Myelitis Association TMA non approva nessuna delle terapie, dei farmaci e dei prodotti riportati in questo documento. Le informazioni fornite hanno scopo puramente informativo. Raccomandiamo i lettori di consultare sempre e in ogni caso il proprio medico specialista per le terapie e i farmaci menzionati.