

Stephen M. Stahl

Psicofarmacologia essenziale
Guida alla prescrizione
**BAMBINI
e ADOLESCENTI**

PRIMA EDIZIONE

Edizione digitale



edi-ermes



Psicofarmacologia essenziale

Guida alla prescrizione Bambini e adolescenti

Stephen M. Stahl

University of California,
San Diego, California, USA

*Prima edizione italiana
sulla prima edizione originale
a cura di*

Luigi Maria De Matteis

edi-ermes

Psicofarmacologia essenziale - Guida alla prescrizione - Bambini e adolescenti
di Stephen M. Stahl
Prima edizione italiana a cura di Luigi Maria De Matteis

Copyright © 2022 Edi.Ermes s.r.l., Milano

ISBN 978-88-7051-774-3 - Edizione a stampa

ISBN 978-88-7051-775-0 - Edizione digitale

Titolo originale:

Stahl's Essential Psychopharmacology - Prescriber's Guide - Children and Adolescents

Copyright © Stephen M. Stahl 2019

Pubblicato da Cambridge University Press

Questa traduzione di Stahl's Essential Psychopharmacology - Prescriber's Guide - Children and Adolescents è pubblicata su licenza di Cambridge University Press

Tutti i diritti letterari e artistici sono riservati.

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org.

L'Editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale.

La riproduzione a mezzo fotocopia degli esemplari esistenti nelle biblioteche di tali opere è pertanto consentita, senza limiti quantitativi.

Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'Editore, una successiva edizione, le opere presenti in catalogo di altri Editori o le opere antologiche.

Un libro è il prodotto finale di una serie molto articolata di operazioni che esige numerose verifiche sui testi e sulle immagini. È quasi impossibile pubblicare un volume senza errori.

Saremo grati a quanti, avendone riscontrato la presenza, vorranno comunicarceli.

Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo volume vogliate utilizzare il seguente indirizzo:

Relazioni esterne – Edi.Ermes srl – viale Enrico Forlanini 65, 20134 Milano

Mail: redazione@eenet.it

Le procedure descritte e consigliate in questo manuale sono frutto della ricerca e del lavoro di un gruppo di autorevoli medici nel rispetto delle tendenze attuali più diffuse nel mondo scientifico. Naturalmente le indicazioni fornite non devono essere considerate valide in assoluto ma vanno opportunamente valutate dal singolo professionista e adeguate alle reali condizioni cliniche del paziente. Pertanto gli Autori e l'Editore declinano ogni responsabilità per qualsiasi situazione problematica da riferirsi direttamente o indirettamente alle procedure descritte, all'eventuale presenza di errori o all'incompleta comprensione del testo da parte del lettore.

Stampato nel mese di gennaio 2022 da Logo s.r.l. - Borgoricco (PD)
per conto di Edi.Ermes - viale Enrico Forlanini 65, 20134 Milano
http://www.ediermes.it - tel. 02.70.21.121 - fax 02.70.21.12.83

Questa *Guida alla Prescrizione Bambini e adolescenti* è concepita come un complemento sia al testo *Psicofarmacologia essenziale: basi neuroscientifiche e applicazioni pratiche* (EdiErmes, 2022), sia al volume *Psicofarmacologia essenziale: guida alla prescrizione* (EdiErmes, 2021). Mentre il primo pone in rilievo i meccanismi d'azione e le modalità con cui i farmaci psicotropi interagiscono con i recettori e gli enzimi cerebrali, il secondo fornisce informazioni pratiche sull'uso di oltre 150 di questi farmaci nell'attività clinica quotidiana.

L'uso dei farmaci psicotropi nei bambini e negli adolescenti è in costante aumento, ma le informazioni sulle differenze nei modi e nei tempi con cui tali composti vanno usati rispetto all'adulto possono essere difficili da reperire. In particolare, la maggior parte dei farmaci psicotropi usati in età pediatrica non è approvata specificamente dall'FDA o da altre agenzie regolatorie per le modalità con cui è utilizzata nei bambini, e anzi per lo più è prescritta "off-label" (fuori indicazione) sia in base ai dati degli studi controllati condotti sugli adulti – indipendentemente dall'eventuale esistenza di studi su popolazioni pediatriche – sia in base all'esperienza clinica. Poiché la base di evidenze a sostegno dell'uso dei farmaci psicotropi nei bambini e negli adolescenti è sorprendentemente scarsa e di difficile reperimento, abbiamo ritenuto che per i medici che si occupano di pazienti pediatriche sarebbe stato utile avere a disposizione una raccolta pratica e accessibile delle informazioni attualmente disponibili sull'impiego di tali farmaci in questa fascia di età. L'obiettivo di questo volume è dunque quello di raccogliere in un'unica guida le approvazioni regolatorie oggi in vigore – se esistenti per le popolazioni pediatriche – combinandole non solo con le autorizzazioni vigenti e con l'esperienza derivante dall'uso dei farmaci psicotropi negli adulti, ma anche con l'insieme delle conoscenze, spesso non pubblicate in letteratura, maturate dagli esperti riguardo all'impiego degli stessi farmaci nei bambini e negli adolescenti.

In questa prima edizione della *Guida alla Prescrizione Bambini e adolescenti* si è cercato di fornire al lettore le principali informazioni prescrittive riguardanti solo poche dozzine dei più essenziali farmaci psicotropi utilizzati nei bambini e negli adolescenti. L'obiettivo è quello di combinare le evidenze e le pubblicazioni scientifiche disponibili con l'esperienza di due psichiatri dell'età pediatrica, la Dott.ssa Desiree Shapiro e la Dott.ssa DeeAnn Wong, che hanno una vasta esperienza di pratica clinica "sul campo" e sono state incaricate della supervisione di questo nuovo volume dal punto di vista della psichiatria infantile. Sarebbe impossibile includere in un unico lavoro tutte le informazioni disponibili riguardo a ogni singolo farmaco, e infatti questo volume non ha la pretesa di essere onnicomprensivo. Il suo obiettivo è piuttosto quello di integrare l'arte della pratica clinica con la scienza della psicofarmacologia; ciò implica la necessità di riportare solo i dati essenziali, in modo da garantire la sinteticità dell'opera. Allo stesso tempo, purtroppo, questa scelta comporta l'esclusione di informazioni meno cruciali o meno pertinenti al contesto trattato, che nonostante la loro potenziale utilità renderebbero il libro troppo lungo e diluirebbero i dati più importanti. Per decidere cosa includere e cosa tralasciare ci si è basati sul buon senso e sui numerosi anni di esperienza clinica dell'Autore e delle due consulenti. Inoltre, ci si è confrontati formalmente e informalmente con molti altri colleghi esperti nel trattamento dei bambini e degli adolescenti, oltre ad analizzare le evidenze provenienti dagli studi clinici controllati e dagli archivi regolatori delle istituzioni governative.

Al fine di soddisfare sempre meglio le esigenze del medico e rendere più semplici i futuri aggiornamenti di questa *Guida*, invitiamo caldamente i lettori a fornirci le loro

opinioni. Qualunque segnalazione riguardante eventuali omissioni importanti, errori, suggerimenti o richieste di inclusione di ulteriori farmaci nelle prossime edizioni, è per noi particolarmente rilevante. Gli aspetti peculiari di questa *Guida* sono i *Suggerimenti posologici* e le *Perle cliniche*, pertanto accoglieremo con favore qualsiasi proposta riguardante l'eventuale arricchimento di queste sezioni. I commenti possono essere inviati per e-mail all'indirizzo redazione@eenet.it.

Tutti i farmaci selezionati sono presentati secondo la medesima struttura logica, in modo da facilitare il rapido accesso alle informazioni. Tale struttura è stata adattata alla prescrizione nei bambini e negli adolescenti, dunque l'organizzazione delle diverse sezioni nella trattazione di ciascun farmaco non ricalca esattamente quella delle stesse sezioni presenti nella *Guida* per l'adulto (con la quale probabilmente alcuni lettori hanno già familiarità). In particolare, la trattazione di ogni farmaco è suddivisa in sei sezioni, ciascuna contraddistinta dal proprio colore di fondo, seguite da un elenco di voci bibliografiche essenziali:

-  Informazioni terapeutiche
-  Sicurezza e tollerabilità
-  Posologia e modalità d'uso
-  Cosa aspettarsi dal trattamento
-  Popolazioni speciali
-  Arte della psicofarmacologia

Nella sezione **Informazioni terapeutiche** sono riportati i nomi commerciali del farmaco; la classe di appartenenza e il meccanismo d'azione; le indicazioni pediatriche approvate dall'FDA; gli impieghi pediatrici off-label derivanti dalle indicazioni approvate per gli adulti; gli altri usi off-label e gli esami di laboratorio eventualmente necessari. Vi sono poi nuove sottosezioni in cui è spiegato cosa dire ai genitori, ai bambini e agli insegnanti riguardo all'efficacia del farmaco.

Nella sezione **Sicurezza e tollerabilità** sono illustrati gli effetti collaterali di rilievo e quelli pericolosi o potenzialmente letali; sono riportati commenti specifici sulla crescita e la maturazione del bambino, nonché sull'eventuale aumento del peso corporeo o la sedazione; sono indicati i comportamenti da adottare in caso di effetti collaterali ed è spiegato cosa dire ai genitori e ai bambini riguardo agli effetti collaterali stessi. Questa sezione presenta anche informazioni su avvertenze e precauzioni, controindicazioni, uso a lungo termine, eventuale comparsa di assuefazione e quadro clinico del sovradosaggio.

Nella sezione **Posologia e modalità d'uso** sono indicati il *range* posologico abituale; le formulazioni del farmaco; le modalità di somministrazione; le opzioni per la somministrazione stessa; la farmacocinetica; le interazioni tra farmaci; i suggerimenti posologici; le modalità con cui effettuare lo *switch* terapeutico o l'interruzione del trattamento e le circostanze in cui il farmaco non va prescritto. Inoltre, la trattazione dei farmaci per i quali lo *switch* terapeutico può risultare difficoltoso – come gli antipsicotici – comprende una sezione speciale denominata *Arte dello switch terapeutico*, che

contiene alcune notazioni cliniche e uno schema grafico che aiuta a effettuare correttamente lo *switch* stesso.

La sezione **Cosa aspettarsi dal trattamento** descrive l'inizio e la durata d'azione del farmaco; i sintomi bersaglio principali; quali risultati si possono considerare positivi; la durata del trattamento e cosa fare nel caso in cui il farmaco smetta di agire o non agisca affatto.

Nella sezione **Popolazioni speciali** sono fornite informazioni specifiche riguardanti i disturbi psichiatrici concomitanti e la gestione delle comorbidità; la coesistenza di disabilità intellettiva/evolutiva o di lesioni cerebrali; le popolazioni "altamente vulnerabili" e i bambini in affido; le patologie mediche concomitanti e l'uso del farmaco in caso di insufficienza renale, epatica o cardiaca.

La sezione **Arte della psicofarmacologia**, infine, è dedicata alle opinioni dell'Autore su questioni come i potenziali vantaggi o svantaggi del farmaco; ad alcune notazioni cliniche aventi lo scopo di ottimizzare l'impiego del farmaco stesso e a diverse sotto-sezioni speciali caratteristiche della popolazione pediatrica, intitolate: "Non solo piccoli adulti: aspetti evolutivi del trattamento"; "Reggetevi forte: perché trattare i bambini/adolescenti è diverso rispetto agli adulti"; "Note pratiche"; "Aspetti etici e assenso informato" e "Sinergia tra medicina generale e psichiatria".

All'inizio del volume sono riportati la **legenda dei simboli** e l'**elenco delle abbreviazioni**. Inoltre, al termine della *Guida* vi sono **quattro indici**, compilati secondo criteri diversi. Il primo indice si riferisce ai principi attivi dei farmaci e, per ciascun principio attivo, riporta tutte le specialità medicinali corrispondenti. Il secondo indice si riferisce ai nomi commerciali dei farmaci e, per ciascun nome commerciale, riporta il principio attivo corrispondente. Il terzo indice è compilato in base alle indicazioni più comuni dei diversi principi attivi ed è organizzato per malattia/sintomo; i farmaci approvati dall'FDA per una particolare indicazione nei bambini o negli adolescenti sono riportati in neretto. L'ultimo indice è compilato in base alle classi dei farmaci ed elenca tutti i principi attivi che ricadono entro ogni singola classe.

Per informazioni più dettagliate, si suggerisce di consultare le **Letture consigliate** riportate alla fine della trattazione di ogni farmaco. Inoltre, si ricorda che la sezione *Arte della psicofarmacologia* rispecchia le opinioni personali dell'Autore.

È opportuno che il lettore, prima di sperimentare uno degli impieghi meno abituali dei farmaci qui descritti, come i dosaggi o le combinazioni farmacologiche inusuali, acquisisca dimestichezza con il loro uso convenzionale. Inoltre, prima di procedere al potenziamento di un farmaco con un altro, si raccomanda fortemente di documentarsi in maniera accurata su entrambi i composti. Gli psicofarmacologi del bambino e dell'adolescente devono ormai abituarsi a controllare regolarmente la pressione arteriosa, il peso corporeo e, se ve n'è indicazione, l'indice di massa corporea dei loro pazienti. La corretta pratica professionale impone inoltre di verificare le eventuali interazioni esistenti tra i farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (SNC) e quelli destinati al trattamento di altre patologie, ivi compresa qualunque terapia prescritta da altri medici. È possibile che l'uso di alcuni farmaci, tra cui clozapina e pimozide, vada riservato ai soli specialisti. Allo stesso modo, è opportuno che l'impiego dei farmaci off-label e il ricorso a dosaggi o terapie di combinazione non adeguatamente validati siano lasciati unicamente allo specialista, che può valutarne i rischi e i

benefici in presenza di evidenze talora imprecise e discordanti. I bambini o gli adolescenti con due o più disturbi psichiatrici, con abuso di sostanze e/o con patologie internistiche concomitanti potrebbero essere candidati a una gestione specialistica. Si raccomanda di utilizzare al meglio il proprio giudizio personale in base al livello di esperienza acquisito, ricordando che in questo campo in rapida evoluzione non si finisce mai di imparare. Spesso la pratica della medicina somiglia più a un'arte che a una scienza. Quando si cerca di aiutare pazienti gravemente malati – e spesso difficilmente gestibili – usando farmaci che talvolta possono trasformare le loro vite e alleviare le loro sofferenze, è importante mantenere il proprio operato sia entro i limiti delle terapie mediche standard per la patologia in questione, sia entro i confini delle proprie competenze professionali.

Ricordiamo infine che lo scopo essenziale di questo libro è quello di fornire un supporto a chi si occupa di psicofarmacologia clinica, presentando un insieme di fatti e opinioni selezionati dall'Autore. Pertanto, in ultima analisi, è il lettore che deve assumersi la responsabilità delle proprie scelte prescrittive. Durante la stesura del testo si è compiuto ogni sforzo per fornire informazioni accurate e aggiornate, in linea con gli standard e le procedure cliniche diffusamente accettati al momento della pubblicazione. Tuttavia, il campo della psicofarmacologia è in rapida evoluzione, dunque l'Autore e l'Editore non possono garantire che le informazioni qui riportate siano del tutto esenti da errori, anche a causa del fatto che gli standard clinici subiscono continue modificazioni dettate dalla ricerca e dalle autorità regolatorie. Inoltre, l'Autore e l'Editore declinano ogni responsabilità sia riguardo all'ulteriore diffusione delle informazioni contenute in questo libro, sia riguardo a ogni possibile danno – inclusi i danni diretti e quelli indiretti – derivante dal loro utilizzo. Si raccomanda fortemente ai medici che prescrivono i farmaci e ai pazienti che ne fanno uso di consultare sempre le informazioni fornite dal produttore, prestando loro la massima attenzione.

Il lettore italiano tenga presente che questo libro, nella sua versione originale, è destinato fondamentalmente a professionisti statunitensi. Pertanto, esso comprende alcuni farmaci non disponibili in Italia e descrive posologie e indicazioni terapeutiche che potrebbero non essere approvate nel nostro Paese. È dunque necessario fare sempre riferimento alla documentazione ufficiale delle autorità governative e sanitarie italiane, al fine di verificare le modalità con cui è ammesso l'uso di un determinato farmaco. Ove possibile – ed entro i limiti imposti dalla duplice esigenza di non alterare la fluidità del testo e di non stravolgerne la natura originaria – si è cercato di avvicinare i contenuti della *Guida* alla realtà italiana, adottando i seguenti provvedimenti:

- tutti i farmaci non disponibili in Italia sono contrassegnati dalla dicitura “ND”: nel caso degli psicofarmaci oggetto di specifica trattazione da parte dell'Autore, tale dicitura è riportata all'inizio della scheda del farmaco, sotto la voce *Nomi commerciali*, e non è più ripetuta all'interno della scheda stessa; nel caso di tutti gli altri farmaci (cioè tutti i composti con indicazioni non psichiatriche e tutte le occorrenze degli psicofarmaci al di fuori della loro specifica scheda di trattazione), la dicitura “ND” è invece riportata in apice, subito dopo il nome del principio attivo corrispondente;
- nella scheda di ogni farmaco, se disponibile in Italia, alla voce *Nomi commerciali* sono riportati esclusivamente i nomi delle specialità medicinali disponibili nel nostro Paese; lo stesso criterio è stato adottato per la compilazione dei primi due indici presenti alla fine del volume, nei quali i nomi commerciali si riferiscono esclusivamente al mercato italiano;
- nella scheda di ogni farmaco, se disponibile in Italia, alla voce *Equivalenti?* è riportata esclusivamente l'eventuale disponibilità di medicinali equivalenti nel nostro Paese; qualora invece il farmaco non sia disponibile in Italia, è riportata la dicitura “ND”;
- nella scheda di ogni farmaco, alla voce *Classe*, subito dopo la classe farmacologica basata sulla nomenclatura convenzionale è riportata anche la nuova Nomenclatura basata sulle Neuroscienze (Neuroscience-based Nomenclature, NbN), elaborata da una *task force* congiunta di diverse società scientifiche: European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP) e International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR); sebbene non ne sia stata ancora elaborata una versione italiana ufficiale, si è ritenuto utile indicare questa nuova nomenclatura nella sua versione inglese, in modo che il lettore possa cominciare a prendervi confidenza;
- nella scheda di ogni farmaco, se disponibile in Italia, alla voce *Formulazioni* sono riportate in neretto le formulazioni disponibili nel nostro Paese, mentre sono state lasciate in chiaro le eventuali altre formulazioni descritte dall'Autore; qualora invece il farmaco non sia disponibile in Italia, le formulazioni riportate sono esclusivamente quelle descritte dall'Autore nel testo originale;
- ogni altra informazione integrativa, eventualmente inserita nel testo per adattare meglio la trattazione alla realtà italiana, è riportata tra parentesi ed è preceduta dalla dicitura “*ndr*” in carattere corsivo; per esempio, per i farmaci soggetti a controllo da parte delle autorità sanitarie, qualora l'Autore nel testo originale abbia indicato la Tabella di classificazione del farmaco in base alla normativa statunitense, è stata inserita tra parentesi una notazione che ne indica la Tabella di classificazione in base alla Farmacopea Ufficiale Italiana;

- per i nomi dei principi attivi e delle specialità medicinali, per le indicazioni, le formulazioni e i dosaggi, nonché per ogni altra eventuale informazione integrativa riguardante i farmaci disponibili in Italia, si è fatto esclusivo riferimento alla Banca Dati Farmaci consultabile sul sito web ufficiale dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>), nonché ai *Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto* depositati presso l’AIFA dai singoli produttori e consultabili on-line presso il suddetto sito web.

Luigi Maria De Matteis, MD
Roma

Introduzione	III
Legenda dei simboli utilizzati	XI
Abbreviazioni	XV
1 Aloperidolo	1
2 D-Amfetamina	15
3 D,L-Amfetamina	31
4 Aripiprazolo	49
5 Asenapina	65
6 Atomoxetina	79
7 Bupropione	91
8 Citalopram	105
9 Clomipramina	119
10 Clonidina	135
11 Clorpromazina	149
12 Clozapina	163
13 Duloxetina	179
14 Escitalopram	193
15 Flufenazina	207
16 Fluoxetina	219
17 Fluvoxamina	233
18 Guanfacina	247
19 Lisdexamfetamina	259
20 Litio	275
21 Lurasidone	289
22 D-Metilfenidato	303
23 D,L-Metilfenidato	319
24 Olanzapina	337
25 Paliperidone	351
26 Paroxetina	365
27 Pimozide	381
28 Quetiapina	393
29 Risperidone	407
30 Sertralina	421
31 Trazodone	435
32 Valproato	447
33 Venlafaxina	459
Indice per principio attivo	473
Indice per nome commerciale	475
Indice per indicazione	477
Indice per classe	481

Legenda dei simboli utilizzati



Classe e meccanismo d'azione



Indicazioni pediatriche approvate negli USA



Cosa dire ai genitori riguardo all'efficacia



Cosa dire ai bambini/adolescenti riguardo all'efficacia



Cosa dire agli insegnanti riguardo al farmaco



Effetti collaterali di rilievo



Effetti collaterali pericolosi o potenzialmente letali



Cosa fare in caso di effetti collaterali



Cosa dire ai genitori riguardo agli effetti collaterali



Cosa dire ai bambini/adolescenti riguardo agli effetti collaterali



Avvertenze e precauzioni



Controindicazioni



Dosaggio



Interazioni tra farmaci



Suggerimenti posologici basati sull'esperienza clinica dell'Autore



Arte dello switch terapeutico



Come interrompere il trattamento



Non prescrivere in caso di



Inizio d'azione



Sintomi bersaglio principali



Quali risultati considerare positivi



Cosa fare se non agisce



Coesistenza di disturbi psichiatrici e gestione delle comorbidità



Coesistenza di disabilità intellettiva/evolutiva o di lesioni cerebrali



Popolazione "altamente vulnerabile" e bambini in affido



Insufficienza renale



Insufficienza epatica



Insufficienza cardiaca



Gravidanza e allattamento



Vantaggi potenziali



Svantaggi potenziali



Perle cliniche



Non solo piccoli adulti



Reggetevi forte



Note pratiche



Aspetti etici e assenso informato



Sinergia tra medicina generale e psichiatria



Raro/rara



Non raro/non rara



Frequente



Problematico/problematica

Abbreviazioni

5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, 5HT7: recettori per la serotonina (*5-HydroxyTryptamine, 5-idrossitriptamina*) di tipo 1A, 2A, 2C, 7

ADHD (*Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*): disturbo da deficit di attenzione/iperattività

AUC (*Area Under the Curve*): area sottesa dalla curva concentrazione-tempo

BED (*Binge-Eating Disorder*): disturbo da alimentazione incontrollata

bid (*bis in die*): due volte al giorno

BMI (*Body Mass Index*): indice di massa corporea

CAN: conta assoluta dei neutrofili

CBT (*Cognitive Behavioral Therapy*): terapia cognitivo-comportamentale

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

C_{max}: concentrazione plasmatica di picco

CMI: clomipramina

CoA: coenzima A

CYP450 (*Cytochrome P450*): citocromo P450

D1, D2: recettori per la dopamina di tipo 1 e 2

de-CMI: demetilclomipramina

dl: decilitro

DMDD (*Disruptive Mood Dysregulation Disorder*): disturbo da disregolazione dell'umore dirompente

DPNP (*Diabetic Peripheral Neuropathic Pain*): dolore neuropatico periferico diabetico

DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*): reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici

ECG: elettrocardiogramma

ECT (*ElectroConvulsive Therapy*): terapia elettroconvulsiva

EV: endovenoso

FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei

FDA: Food and Drug Administration

g: grammo

GABA (*Gamma-AminoButyric Acid*): acido γ -aminobutirrico

GAD (*Generalized Anxiety Disorder*): disturbo d'ansia generalizzato

h: ora

H1: recettori per l'istamina (*Histamine*) di tipo 1

HDL (*High-Density Lipoprotein*): lipoproteina ad alta densità

HMG-CoA (*Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Coenzyme A*): idrossimetilglutaril-Coenzima A

IAP: iniettabile ad azione prolungata

IM: intramuscolare

IMAO: inibitore delle monoamino ossidasi

INR (*International Normalized Ratio*): rapporto internazionale normalizzato

IPT (*Interpersonal Psychotherapy*): psicoterapia interpersonale

kg: chilogrammo

LDL (*Low-Density Lipoprotein*): lipoproteina a bassa densità

LSN: limite superiore della norma

µg: microgrammo

M1, M3: recettori muscarinici di tipo 1 e 3

MAO: monoamino ossidasi

MDD (*Major Depressive Disorder*): disturbo depressivo maggiore

mEq: milliequivalente

mg: milligrammo

min: minuto

ml: millilitro

mm: millimetro

mm Hg: millimetri di mercurio (*Hydrargyrum*)

MMG: medico di medicina generale

ND: non disponibile in Italia

NDRI (*Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor*): inibitore della ricaptazione di noradrenalina e dopamina

NEB: neutropenia etnica benigna

NET (*NorEpinephrine Transporter*): trasportatore della noradrenalina

ng: nanogrammi

NNT (*Number Needed to Treat*): numero di pazienti da trattare per prevenire 1 episodio di una determinata patologia in una determinata popolazione

NRI (*Norepinephrine Reuptake Inhibitor*): inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina

OCD (*Obsessive-Compulsive Disorder*): disturbo ossessivo-compulsivo

ODV: *O*-demetilvenlafaxina

PCR: proteina C-reattiva

PD (*Panic Disorder*): disturbo da attacchi di panico

PMDD (*PreMenstrual Dysphoric Disorder*): disturbo disforico premenstruale

PMT (*Parent Management Training*): intervento psicologico di natura psicoeducativa rivolto ai genitori

PTSD (*Post-Traumatic Stress Disorder*): disturbo da stress post-traumatico

qad (*quaque altera die*): a giorni alterni

qd (*quaque die*): una volta al giorno

qhs (*quaque hora somni*): una volta al giorno, prima di coricarsi

qid (*quater in die*): quattro volte al giorno

QTc: intervallo QT corretto

RC: rilascio controllato

REM (*Rapid Eye Movement*): movimento oculare rapido (in riferimento alle fasi del sonno)

REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*): strategia di valutazione e riduzione del rischio

RI: rilascio immediato

RM: rilascio modificato

RMN: risonanza magnetica nucleare

RP: rilascio prolungato

RR: rilascio ritardato

SAD (*Separation Anxiety Disorder*): disturbo d'ansia da separazione

SARI (*Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor*): antagonista e inibitore della ricaptazione della serotonina

SC: sottocutaneo

SEP: sintomi extrapiramidali

SIADH: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (*Antidiuretic Hormone, ADH*)

SNC: sistema nervoso centrale

SNRI (*Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor*): inibitore duale della ricaptazione di serotonina e noradrenalina

SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*): inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina

TCA (*Tricyclic Antidepressant*): antidepressivo triciclico

TEAS (*Treatment Emergent Activation Syndrome*): sindrome da attivazione associata al trattamento

TeCA (*Tetracyclic Antidepressant*): antidepressivo tetraciclico

tid (*ter in die*): tre volte al giorno

TMS (*Transcranial Magnetic Stimulation*): stimolazione magnetica transcranica

TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*): ormone tireostimolante

UI: unità internazionali

VFG: velocità di filtrazione glomerulare

INFORMAZIONI TERAPEUTICHE

- Nomi commerciali**
- Haldol
 - Haldol Decanoas
 - Serenase

Equivalenti? Sì



Classe e meccanismo d'azione

- Antipsicotico convenzionale (neurolettico, butirrofenone, antagonista dei recettori D2)
- Neuroscience-based Nomenclature: Dopamine Receptor Antagonist (D-RAn)
- Blocca i recettori D2 nella via mesolimbica, riducendo i sintomi positivi della psicosi e probabilmente i comportamenti iperattivi, esplosivi e combattivi
- Blocca i recettori D2 nella via nigrostriatale, migliorando i tic e altri sintomi nella sindrome di Tourette



Indicazioni pediatriche approvate negli USA

- Tic motori e vocali nella sindrome di Tourette (formulazioni orali, età non specificata)
- Efficace per il trattamento di seconda linea dei problemi comportamentali gravi nei bambini con ipereccitabilità combattiva ed esplosiva (formulazioni orali, età non specificata)
- Efficace per il trattamento di seconda linea a breve termine dei bambini iperattivi (formulazioni orali, età non specificata)

Impieghi pediatrici off-label negli USA

- Approvati negli adulti:
 - tic motori e vocali nella sindrome di Tourette (formulazione iniettabile RI)
 - schizofrenia o manifestazioni di disturbi psicotici (formulazioni orali e iniettabile RI)
 - trattamento dei pazienti schizofrenici che necessitano di una terapia antipsicotica parenterale prolungata (formulazione decanoato IM deposito)
- Altri usi off-label:
 - disturbo bipolare
 - delirio (con lorazepam)

Esami di laboratorio

- Prima di iniziare aloperidolo:
 - pianificate il monitoraggio del peso corporeo e delle funzioni metaboliche in maniera più stringente rispetto

agli adulti, poiché i bambini e gli adolescenti possono essere più inclini a questi effetti collaterali

- pesate tutti i pazienti e monitorate il peso corporeo confrontandolo con i valori attesi per la crescita normale, utilizzando i diagrammi di crescita pediatrici per il peso e l'altezza
- raccogliete l'anamnesi personale e familiare basale riguardo a diabete, obesità, dislipidemia, ipertensione e malattie cardiovascolari
- misurate la circonferenza corporea alla vita (all'altezza dell'ombelico), la pressione arteriosa, la glicemia a digiuno e il profilo lipidico a digiuno
- Dopo aver iniziato aloperidolo:
 - monitorate il peso corporeo e il BMI
 - nei pazienti ad alto rischio di complicanze metaboliche, considerate il monitoraggio mensile della trigliceridemia a digiuno per diversi mesi
 - nei pazienti leucopenici o con positività anamnestica per leucopenia/neutropenia da farmaci, eseguite frequentemente un emocromo completo durante i primi mesi di trattamento, interrompendo la somministrazione di aloperidolo ai primi segni di riduzione dei globuli bianchi in assenza di altre cause evidenti
 - il monitoraggio dell'iperprolattinemia è di dubbio beneficio clinico
 - se il paziente non risponde al trattamento o se vi sono dubbi riguardo alla *compliance* o agli effetti collaterali, considerate il monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco



Cosa dire ai genitori riguardo all'efficacia

- Attualmente aloperidolo è considerato un trattamento di seconda linea
- "Aloperidolo è stato scelto perché i tentativi fatti con altre opzioni terapeutiche sono risultati inefficaci"
- Sui sintomi acuti può avere un effetto immediato
- Per alcuni sintomi, come l'agitazione, aloperidolo IM può essere somministrato al bisogno da un operatore sanitario; aloperidolo orale può essere somministrato off-label anch'esso al bisogno da un genitore, sotto la supervisione di un operatore sanitario
- Aloperidolo orale si usa abitualmente in somministrazione giornaliera
- Spiegate per quale uso è stato scelto aloperidolo, in che modo riferire se il

farmaco sta agendo basandosi su sintomi bersaglio specifici, e perché si sta adottando tale approccio clinico

- Una volta che il bambino/adolescente si sia calmato (dopo una sola dose, dopo diversi giorni di somministrazione o dopo un trattamento a lungo termine), valutate sempre l'effettiva necessità di proseguire la terapia
- Sebbene il farmaco sia di aiuto riducendo i sintomi e migliorando la funzionalità, esso non è una cura e quindi può essere necessario proseguirne l'assunzione a lungo termine per mantenere nel tempo i suoi effetti terapeutici
- Poiché ogni considerazione terapeutica dipende da un'analisi rischi/benefici, i genitori devono comprendere pienamente quali sono i rischi e i benefici del farmaco, sia a breve termine sia a lungo termine
- Spesso è opportuno spiegare ai genitori se il farmaco scelto sia specificamente approvato per il disturbo che si intende trattare, oppure se venga somministrato per usi off-label (non approvati) sulla base di una buona pratica clinica, del consenso di esperti e/o di una prudente estrapolazione dei dati degli studi controllati condotti sugli adulti



Cosa dire ai bambini/adolescenti riguardo all'efficacia

- Siate specifici riguardo ai sintomi che intendete trattare: "Stiamo cercando di aiutarvi..."
- "Diamo a questa medicina una possibilità: se non funzionerà molto bene, potremo interromperla e provare qualcos'altro"
- Spesso un buon tentativo terapeutico richiede molti mesi
- "Se la medicina ti farà sentire meglio, non potrai interromperla improvvisamente o potresti stare male di nuovo"
- "Le medicine non modificano il tuo modo di essere come persona, ma ti danno l'opportunità di esprimere al meglio le tue potenzialità"



Cosa dire agli insegnanti riguardo al farmaco (con il consenso dei genitori)

- Aloperidolo può rendere irrequieti i bambini/adolescenti e può causare la comparsa di movimenti anomali come il tremore

- Aloperidolo può causare sedazione nei bambini/adolescenti
- Non vi è rischio di abuso
- Incoraggiate il dialogo con i genitori/tutori riguardo a qualsiasi modificazione del comportamento o dell'umore

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ



Effetti collaterali di rilievo

- Adulti:
 - sindrome deficitaria indotta da neurolettici; nei bambini/adolescenti talvolta è denominata "effetto zombie"
 - acatisia
 - SEP (denominati anche parkinsonismo indotto da farmaci)
 - galattorrea, amenorrea (nelle ragazze)
 - ginecomastia (nei ragazzi)
 - sedazione
 - vertigini
 - xerostomia, stipsi, offuscamento della vista, ritenzione urinaria
 - ipoidrosi
 - ipotensione, ipertensione
 - discinesia tardiva, distonia tardiva (il rischio è più elevato nei bambini che negli adulti)
 - raramente tachicardia



Effetti collaterali pericolosi o potenzialmente letali

- Raramente sindrome maligna da neurolettici
- Raramente convulsioni
- Raramente ittero, agranulocitosi, leucopenia

Crescita e maturazione

- Gli effetti a lungo termine sono sconosciuti



Aumento di peso

- Si verifica in una minoranza significativa di pazienti
- Nei bambini/adolescenti l'incremento ponderale può essere più marcato che negli adulti



Sedazione

- Di solito è transitoria



Cosa fare in caso di effetti collaterali

- Attendete, attendete, attendete: gli effetti collaterali lievi sono frequenti, insorgono precocemente e di solito migliorano con il tempo, mentre i benefici terapeutici possono essere ritardati
- Monitorate strettamente gli effetti collaterali, specie all'inizio del trattamento
- Per gli effetti collaterali motori: considerate il potenziamento con difenidramina o benzotropinaND, usando cautela perché i pazienti pediatrici possono essere più sensibili degli adulti a questi farmaci; in alcuni casi, come si fa negli adulti, per prevenire gli effetti collaterali motori può essere opportuno somministrare uno di questi composti nel momento in cui si inizia aloperidolo
- Per l'acatisia:
 - riducete il dosaggio o aggiungete un β -bloccante o, eventualmente, una benzodiazepina (usate cautela nei bambini/adolescenti, poiché questi farmaci non sono stati ben studiati in tali popolazioni e le raccomandazioni derivano largamente dall'esperienza negli adulti)
 - se questi composti risultano inefficaci, considerate l'aumento di dosaggio del β -bloccante o il tentativo con un antagonista dei recettori 5HT_{2A}, come mirtazapina o cipropeptadina
- Se il farmaco non è ben tollerato durante il giorno e non induce alterazioni del sonno, può essere indicato somministrarlo la sera
- Prima di ricorrere a strategie di potenziamento per trattare gli effetti collaterali, spesso è meglio provare la monoterapia con un altro antipsicotico
- Fate intraprendere un programma di attività fisica e di alimentazione corretta e trattate l'aumento del BMI, il diabete e la dislipidemia
- Riducete il dosaggio, particolarmente per SEP, acatisia, sedazione e tremore



Cosa dire ai genitori riguardo agli effetti collaterali

- Generalmente ci si aspetta che gli effetti collaterali di aloperidolo (specialmente quelli motori) siano più gravi rispetto a quelli degli antipsicotici atipici di seconda generazione
- Spiegate che all'inizio del trattamento gli effetti collaterali sono piuttosto frequenti

- Dite ai genitori che molti effetti collaterali si risolvono e che ciò avviene più o meno nello stesso momento in cui cominciano gli effetti terapeutici
- Descrivete in anticipo quali saranno i possibili effetti collaterali (in tal modo apparirete capaci e competenti agli occhi dei genitori, a meno che non li spaventiate con troppe informazioni innescando così un effetto nocebo, nel qual caso non sembrerete poi così abili, quando il paziente svilupperà molti effetti collaterali e interromperà il trattamento; usate il vostro buon senso): un'esposizione equilibrata ma onesta è un'arte, più che una scienza
- Chiedete ai genitori di dare sostegno al paziente quando compaiono gli effetti collaterali
- I genitori devono comprendere pienamente i rischi e i benefici del trattamento, sia a breve termine sia a lungo termine
- Spiegare ai genitori cosa possono attendersi dal trattamento farmacologico, specialmente riguardo ai possibili effetti collaterali, può contribuire a prevenire l'interruzione precoce della terapia
- In particolare, può essere prudente avvisarli della possibilità che la discinesia tardiva sia più frequente dopo il trattamento con aloperidolo rispetto a quello con antipsicotici atipici di seconda generazione



Cosa dire ai bambini/adolescenti riguardo agli effetti collaterali

- "Anche se avrai degli effetti collaterali, la maggior parte di essi migliorerà o si risolverà in poche settimane"
- "Se avrai degli effetti collaterali fastidiosi, dillo ai tuoi genitori e loro lo diranno a me"
- In alcuni adolescenti che possono avere effetti collaterali riguardanti la sfera sessuale, considerate la possibilità di un colloquio sull'argomento
- Spiegare al bambino/adolescente cosa può attendersi dal trattamento farmacologico, specialmente riguardo ai possibili effetti collaterali, può contribuire a prevenire l'interruzione precoce della terapia

Meccanismo di insorgenza degli effetti collaterali

- Bloccando i recettori D₂ nel corpo striato, può causare effetti collaterali motori e acatisia
- Bloccando i recettori D₂ nell'ipofisi, può causare iperprolattinemia

- Bloccando eccessivamente i recettori D2 nelle vie dopaminergiche mesolimbica e mesocorticale, specialmente a dosaggi elevati, può causare un peggioramento dei sintomi negativi e cognitivi (sindrome deficitaria indotta da neurolettici)
- Bloccando i recettori α_1 -adrenergici, può causare vertigini, sedazione e ipotensione
- Non è noto il meccanismo con cui può causare incremento ponderale
- Non è noto il meccanismo con cui può causare un aumento di incidenza del diabete o della dislipidemia



Avvertenze e precauzioni

- Valutate attentamente i rischi e i benefici del trattamento farmacologico rispetto ai rischi e benefici della terapia con un antipsicotico atipico di seconda generazione o, eventualmente, dell'assenza di terapia antipsicotica; è buona norma che ciò sia documentato nella cartella clinica del paziente
- Come avviene con ogni antipsicotico, usate con cautela nei pazienti con positività anamnestica per convulsioni
- Se compaiono segni di sindrome maligna da neurolettici, interrompete immediatamente il trattamento
- Usate con cautela nei pazienti con disturbi respiratori
- Fate evitare l'esposizione al calore intenso
- Se si usa aloperidolo per trattare la mania, i pazienti possono passare rapidamente alla depressione
- Nei pazienti con tireotossicosi può verificarsi neurotossicità
- I dosaggi elevati e la somministrazione EV possono essere associati a un aumento del rischio di prolungamento del QTc e di torsione di punta; usate particolare cautela se il paziente ha una condizione con prolungamento del QTc, alterazioni cardiache sottostanti, ipotiroidismo, sindrome del QT lungo familiare o se sta assumendo farmaci in grado di prolungare l'intervallo QTc



Controindicazioni

- Stato comatoso o depressione dell'SNC
- Malattia di Parkinson
- Allergia documentata ad aloperidolo

Uso a lungo termine

- Negli adulti, spesso è usato per la terapia di mantenimento a lungo termine

- Alcuni effetti collaterali possono essere irreversibili (p. es., discinesia tardiva)

Assuefazione

- No

Sovradosaggio

- Sono stati descritti casi mortali; SEP, ipotensione, sedazione, depressione respiratoria, stato simil-shock

POSOLOGIA E MODALITÀ D'USO



Range posologico abituale

- Bambini/adolescenti:
 - disturbi psicotici: 0,05-0,15 mg/kg/die (abituamente meno di 5 mg/die)
 - disturbi comportamentali non psicotici e sindrome di Tourette: 0,05-0,075 mg/kg/die (abituamente meno di 10 mg/die)



Formulazioni

(in neretto quelle disponibili in Italia)

- **Comprese 1 mg, 5 mg, 10 mg**
- **Gocce orali 2 mg/ml: flaconi 15 ml, 30 ml**
- **Gocce orali 10 mg/ml: flacone 15 ml**
- **Soluzione iniettabile IM 1 mg/ml: fiale 2 mg/2 ml**
- **Soluzione iniettabile IM 2 mg/ml: fiale 2 mg/1 ml**
- **Soluzione iniettabile IM 2,5 mg/ml: fiale 5 mg/2 ml**
- **Soluzione iniettabile IM 5 mg/ml: fiale 5 mg/1 ml**
- **Soluzione iniettabile decanoato IM RP (IAP) 50 mg/ml: fiale 50 mg/1 ml, 150 mg/3 ml**
- Comprese divisibili 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg
- Soluzione 1 mg/ml
- Soluzione concentrata 2 mg/ml
- Soluzione iniettabile 5 mg/ml (RI)
- Soluzione iniettabile decanoato 70,5 mg/ml (corrispondenti a 50 mg di aloperidolo), 141,04 mg/ml (corrispondenti a 100 mg di aloperidolo)



Modalità di somministrazione

- Bambini/adolescenti:
 - iniziate il trattamento al più basso dosaggio possibile (0,5 mg/die); si può aumentare di 0,5 mg/die ogni

5-7 giorni, secondo necessità; la dose giornaliera può essere frazionata in 2 o 3 somministrazioni; la posologia va modulata in base al peso corporeo, alla tollerabilità e alla risposta clinica

- soluzione iniettabile RI: dose iniziale 2-5 mg; le dosi successive possono essere somministrate anche ogni ora; il paziente deve passare il più presto possibile al trattamento orale

Opzioni per la somministrazione

- Per i pazienti con difficoltà a deglutire le compresse è disponibile una soluzione orale
- Le formulazioni IAP non sono approvate per i bambini/adolescenti e su di esse vi sono pochi studi; probabilmente nei bambini è meglio non usarle affatto, mentre l'uso off-label negli adolescenti richiede cautela e va riservato esclusivamente agli esperti nella somministrazione di formulazioni iniettabili deposito, limitandosi ai pazienti più grandi e con peso corporeo simile a quello degli adulti

Farmacocinetica

- Metabolizzato da molte vie enzimatiche, compreso il CYP450 2D6 e 3A4
- Inibisce il CYP450 2D6 e 3A4
- Orale: emivita di circa 12-38 ore negli adulti
- Sale decanoato: emivita di circa 3 settimane



Interazioni tra farmaci

- Può ridurre gli effetti di levodopa e agonisti dopaminergici
- Può aumentare gli effetti dei farmaci antipertensivi, tranne quelli di guanetidina^{MD}, i cui effetti antipertensivi possono essere antagonizzati da aloperidolo
- La combinazione con psicolettici può causare effetti additivi; ridurre il dosaggio dell'altro farmaco
- Alcuni farmaci pressori (p. es., adrenalina) possono interagire con aloperidolo causando una riduzione della pressione arteriosa
- La combinazione con farmaci anticolinergici può aumentare la pressione intraoculare
- Riduce gli effetti degli anticoagulanti
- Rifampicina può ridurre i livelli plasmatici di aloperidolo
- Alcuni pazienti in terapia con aloperidolo e litio hanno sviluppato una sindrome encefalopatica simile alla sindrome maligna da neurolettici (dato controverso)



Suggerimenti posologici

- Bambini/adolescenti:
 - nei bambini, all'inizio del trattamento, usate i dosaggi più bassi dello spettro posologico
 - vi sono scarse evidenze che un dosaggio superiore a 6 mg/die possa aumentare l'efficacia sui sintomi comportamentali
 - contrariamente a quanto avviene con molti antipsicotici, è disponibile la misurazione dei livelli plasmatici di farmaco per monitorare la *compliance* e modulare il dosaggio, specialmente quando il paziente non risponde al trattamento
- Tutte le età:
 - aloperidolo è usato frequentemente a dosaggi troppo elevati
 - sospendete il trattamento se la conta assoluta dei neutrofilii scende al di sotto di 1000/mm³



Arte dello switch terapeutico

- Da un altro antipsicotico ad aloperidolo:
 - per le modalità con cui scalare e interrompere un antipsicotico precedente, consultate la sua trattazione in questo manuale o nella Guida alla prescrizione per l'adulto (*Psicofarmacologia essenziale: guida alla prescrizione, EdiErmes, 2021*)
 - in generale, cercate di interrompere il farmaco precedente prima di iniziare aloperidolo, in modo da poter distinguere i nuovi effetti collaterali di quest'ultimo dagli effetti da sospensione del primo antipsicotico
 - se lo *switch* è urgente, scalate l'altro antipsicotico mentre iniziate aloperidolo a basse dosi, riducendo il dosaggio del primo e aumentando quello di aloperidolo ogni 3-7 giorni
- Da aloperidolo a un altro antipsicotico:
 - in generale, cercate di interrompere aloperidolo prima di iniziare il nuovo antipsicotico, in modo da poter distinguere i nuovi effetti collaterali di quest'ultimo dagli eventuali effetti da sospensione di aloperidolo
 - se lo *switch* è urgente, scalate aloperidolo dimezzando il suo dosaggio mentre iniziate l'altro antipsicotico, riducendo il dosaggio di aloperidolo e aumentando quello del nuovo antipsicotico ad ogni aggiustamento posologico