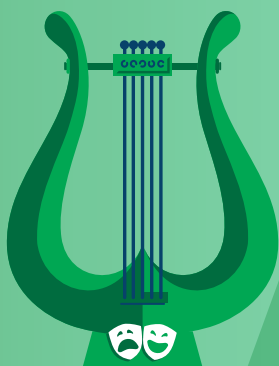


COLLECTIONS



Psichiatria

Casi clinici

Trazodone
CONTRAMID®:
raccolta di alcuni casi clinici
sul trattamento,
secondo pratica clinica,
della depressione maggiore

COLLECTIONS

Trazodone CONTRAMID®: raccolta di alcuni casi clinici sul trattamento, secondo pratica clinica, della depressione maggiore

Anno XVI, n. 6, dicembre 2015

ISBN 978 88 6756 191 9

ISSN 2035-3812

Redazione

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Sara di Nunzio

Claudio Oliveri

Produzione

Annalisa Pietrasanta



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2015 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Collections. Registrazione del Tribunale di Milano n. 371 del 21/05/1999

Direttore Responsabile: Giuliana Gerardo

Preprint, on-line version only - Dicembre 2015

Accessibile al sito: www.springerhealthcare.it

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 una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

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

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

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo educativo non condizionato di *Ethos S.r.l.*



Trazodone CONTRAMID®: raccolta di alcuni casi clinici sul trattamento, secondo pratica clinica, della depressione maggiore

Indice

■ Introduzione	3
■ Casi clinici in monoterapia	10
■ Casi clinici in associazione	36
■ Approfondimento	93

I contenuti scientifici della presente Collections sono stati gentilmente forniti da:

Matteo Balestrieri

Clinica Psichiatrica Universitaria di Udine

Emi Bondi

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Guido Di Sciascio

Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico Consorziato", Bari

Giuseppe Fichera

Azienda Sanitaria Provinciale – Dipartimento Salute Mentale, Catania

Domenico Nano

Dipartimento di Salute Mentale, Novara

Leandro Provinciali

Dipartimento di Neuroscienze – Ospedali Riuniti, Ancona

Valdo Ricca

SOD Complessa Psichiatria – Università di Firenze

Alfonso Tortorella

II Università di Napoli

La depressione

L'umore è il tono affettivo di base che colora l'intera esperienza del soggetto, è la tonalità affettivo-emotiva che sottende ogni nostra rappresentazione mentale; ogni nostro contenuto psichico (idea, emozione, memoria) è colorato dallo stato d'animo del momento. Esso oscilla lungo un continuum che presenta a un estremo il polo della tristezza, della sfiducia e dell'abbattimento e all'altro estremo il polo dell'euforia, della gioia e della gaiezza. L'umore viene condizionato dagli avvenimenti (sia esterni sia intrapsichici): gli eventi positivi portano l'umore al polo dell'euforia mentre gli eventi negativi a quello della tristezza. Esiste anche la relazione opposta, per cui l'esame di realtà è condizionato dall'umore del momento: in una condizione di malumore, ad esempio, si tendono infatti a vedere in ogni fenomeno o situazione gli aspetti più sfavorevoli. In questa continua interazione, il tono dell'umore oscilla incessantemente lungo il continuum tristezza-euforia, viene modificato dal succedersi degli avvenimenti e a sua volta modula la rappresentazione degli accadimenti.

Nella patologia dell'umore l'elemento centrale è rappresentato dalla perdita della normale motilità dell'umore, nel difetto della normale capacità di oscillare secondo il continuum sopradescritto. Quando l'umore è caratterizzato da una stabile, profonda, imm modificabile tristezza, a cui si associa in vario modo una serie di segni e sintomi, si configura un episodio depressivo, che qui di seguito verrà descritto come prototipo di una serie di sindromi depressive che, a seconda dei soggetti, possono presentarsi con una notevole varietà sintomatologica e con differenti livelli di gravità.

Negli ultimi decenni si è verificato un significativo aumento di incidenza e prevalenza delle sindromi depressive nei Paesi dell'emisfero nord del globo, tale per cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità ritiene che nel 2020 la patologia depressiva sarà la prima causa di disabilità medica, anche superiore a quella delle patologie cardiovascolari. In particolare, si sta verificando un preoccupante aumento di incidenza e prevalenza nella popolazione di età compresa tra i 14 e i 29 anni.

Al tempo stesso, si ritiene che in Europa la prevalenza a 12 mesi della depressione unipolare nella popolazione sia pari al 6,9%, con un numero di soggetti affetti pari a 30 milioni circa.

La sintomatologia che caratterizza un episodio depressivo è costituita da una serie di sintomi a carico di:

- umore;
- psicomotricità;
- sfera cognitiva;
- sfera neurovegetativa.

L'umore è costantemente depresso e il paziente si sente triste, cupo, sfiduciato, angosciato, disperato; intenso è il dolore psichico. Particolare è la fissità dello stato d'animo, che risulta impermeabile agli eventi esterni, con conseguente perdita della capacità di provare piacere, l'*anedonia*. Prevale la sensazione di indifferenza, noia, aridità e vuoto interiore. Si può verificare un'incapacità di provare sentimenti ed emozioni, a differenza dei periodi di assenza della depressione, tale per cui la sensazione di svuotamento emotivo può essere così intensa da indurre il paziente depresso a pensare che la propria vita abbia perso qualsiasi significato. L'esperienza di aridità affettiva, *apatia*, di distacco dagli altri, inoltre, dà frequentemente adito a vissuti di colpa, che vanno a sommarsi alle idee di autosvalutazione e di indegnità che caratterizzano l'umore del grave paziente depresso.

L'*attività psicomotoria* risulta, nella maggior parte dei casi, rallentata ed è evidente già nell'aspetto esteriore del paziente, che si presenta spesso trascurato, senza la normale ricchezza e varietà di gesti. La mimica è ridotta, il volto è atteggiato a un'espressione di dolore, lo sguardo è spento, gli angoli della bocca abbassati. I movimenti sono lenti, esitanti, trascinati. Il linguaggio è anch'esso lento, privo di intonazione, monotono e raramente spontaneo. Talvolta il paziente è in preda all'*abulia*, ovvero percepisce una mancanza di volontà con riduzione dello slancio vitale, e anche la nozione del tempo è modificata: i giorni sembrano interminabili per il lento scorrere delle ore, tanto da sembrare impossibile giungere al giorno dopo.

Più raramente, dal punto di vista psicomotorio, il paziente potrà manifestare agitazione, irrequietezza, crisi di ansia, di nervosismo, di irritabilità.

Sul *piano cognitivo* si ha una compromissione delle prestazioni intellettuali con difficoltà di concentrazione e deficit d'attenzione che, associate alla sensazione di aridità affettiva e di inefficienza, portano il paziente a una significativa disistima. Il rallentamento delle funzioni psichiche superiori determina disturbi della memoria, incertezza e grave indecisione. Ogni presa di posizione sembra essere al di sopra delle proprie capacità, così che il paziente risulta incapace di prendere anche la più banale iniziativa; si fanno strada i sentimenti di colpa, il passato appare pieno di sbagli e il futuro privo di possibilità. Infatti, se ogni cosa è vista nell'ottica più sfavorevole, se di ogni eventualità è certo che accadrà la più negativa, il futuro perde la sua fondamentale prerogativa di possibilità.

Tale ideazione depressiva può raggiungere intensità delirante. Possono così svilupparsi deliri oltimici, tra cui quello di colpa, indegnità, rovina, dannazione, negazione, ipocondria, o talvolta incongrui all'umore come, ad esempio, deliri di persecuzione. I fenomeni dispercettivi, poco frequenti, sono costituiti essenzialmente da allucinazioni uditive di tipo denigratorio. L'*ideazione suicidaria* e il desiderio di morire sono presenti in un numero variabile di pazienti e sono più frequenti in coloro che hanno una familiarità suicidaria e in quei pazienti che già in precedenza hanno effettuato dei tentativi di suicidio.

Per quanto riguarda i *sintomi neurovegetativi*, uno dei più precoci è l'insonnia, che si manifesta generalmente con risvegli notturni e mattutini precoci mentre, nelle depressioni atipiche, prevale l'ipersonnia fino alla letargia. In ambedue le situazioni il paziente lamenta un sonno non ristoratore e talvolta disturbato da incubi. Altrettanto precocemente può insorgere una riduzione della libido, che può condurre al completo disinteresse o rifiuto per la sessualità. Sono frequenti la riduzione dell'appetito e il dimagrimento e, nei casi più gravi, malnutrizione fino alla totale anoressia. Meno frequentemente, nelle depressioni atipiche, può essere presente iperfagia. Nella maggior parte delle sindromi depressive si ha, inoltre, una tipica variazione diurna della sintomatologia, con una particolare acuzie al mattino e un'attenuazione sintomatologica nelle ore serali.

La sindrome depressiva, soprattutto nei quadri clinici moderati o gravi, richiede un trattamento farmacologico in grado di ridurre, in tempi variabili da paziente a paziente, la sintomatologia più conclamata e la disabilità che ne consegue. La ricerca farmacologica nel settore degli antidepressivi ha reso disponibile negli anni una serie di molecole con profilo d'azione e indicazioni diverse, che nell'insieme rendono sempre più auspicabile un intervento farmacologico personalizzato. Le storie dei pazienti, la familiarità, il profilo psicopatologico, le condizioni mediche devono essere prese accuratamente in considerazione prima di impostare un trattamento antidepressivo che, se correttamente eseguito, è in grado di indurre un notevole miglioramento clinico in una larga parte di soggetti.

Una raccolta di casi clinici *real life*

Lo scopo di questa raccolta di casi clinici è stato innanzitutto quello di riunire le esperienze di diversi centri distribuiti sul territorio Nazionale per dare una fotografia di quelle che sono le tipologie di pazienti con disturbo depressivo che giungono effettivamente e quotidianamente all'osservazione del clinico.

Non abbiamo chiesto nessun rigido criterio di selezione dei pazienti, piuttosto volevamo realizzare una raccolta di casi "veri" e appartenenti alla *real life* con l'impiego di trattamenti che, quotidianamente noi clinici utilizziamo nella pratica clinica. Sono stati pertanto raccolti 39 casi clinici di pazienti con disturbo depressivo in monoterapia con trazodone o che hanno richiesto l'utilizzo dell'associazione di trazodone con altri farmaci utilizzati per il trattamento di disturbi psichiatrici da cui questi pazienti erano affetti.

Ogni caso clinico è descritto singolarmente in questa *collection*. In queste pagine introduttive si riportano invece, in forma aggregata, i dati demografici, diagnostici, terapeutici che caratterizzano l'insieme dei 39 casi descritti, singolarmente, di seguito.

Dati demografici

Età

Media	54 anni
Range	30-82 anni

Tabella 1. Suddivisione per età (media e range) dei soggetti descritti nei 39 casi clinici

Sesso

	% sul totale (n)	Range età (a.)
Femminile	59,0 (n=23)	30-75
Maschile	41,0 (n=16)	32-82

Tabella 2. Ripartizione per sesso dei soggetti descritti nei 39 casi clinici

Comorbilità psichiatriche

Quasi la metà dei soggetti trattati (48,7%; n=19) presentava comorbilità psichiatriche in aggiunta al disturbo depressivo.

Tra questi in più della metà venivano evidenziati disturbi d'ansia (n=11; 57,9% - Fig. 1) di vario grado tra cui 2 soggetti con attacchi di panico (18,2%) e 1 con agorafobia (9,1%).

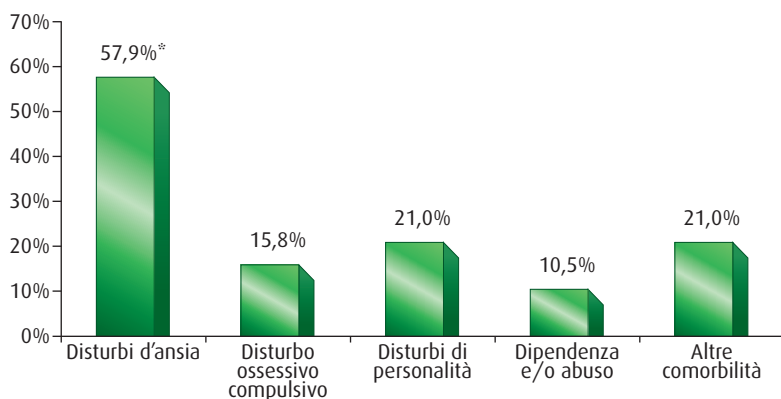


Figura 1. Comorbidità psichiatriche

*La somma degli istogrammi non risulta pari a 100 in quanto 4 pazienti evidenziavano più di una comorbidità.

■ Diagnosi psichiatrica

Nel 64% veniva diagnosticato Disturbo Depressivo Maggiore mentre nel restante 46% venivano diagnosticate altre tipologie di disturbi depressivi.

■ Terapie psichiatriche pregresse o in atto

Trattamento	Numero pazienti	%/totale
Farmacologico	27	69,2
Sola psicoterapia	2	5,1
Nessuno	10	25,6

Tabella 3. Suddivisione dei pazienti in base a anamnesi positiva o negativa per terapie psichiatriche

■ Trattamento dei casi clinici raccolti

Sono stati raccolti 39 casi clinici di pazienti con disturbo depressivo trattati in monoterapia (n=14) con trazodone (CONTRAMID®) o in associazione (n=25) con altri farmaci psichiatrici. Più di un terzo dei pazienti trattati ha tratto beneficio dalla sola monoterapia con trazodone (Fig.2).

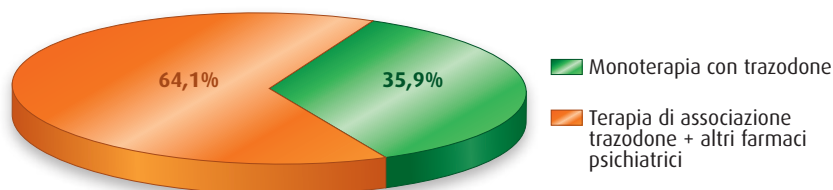


Figura 2. Trattamento dei casi clinici raccolti

■ Efficacia antidepressiva

L'effetto antidepressivo è stato ottenuto nella quasi totalità dei pazienti trattati con trazodone (n=38; 97,4%). Solo in un paziente con disturbo depressivo maggiore ricorrente trattato con trazodone 75 mg/die x 2 settimane e poi 150 mg/die + alprazolam in associazione al bisogno, non si è osservata alcuna efficacia antidepressiva (Fig. 3).

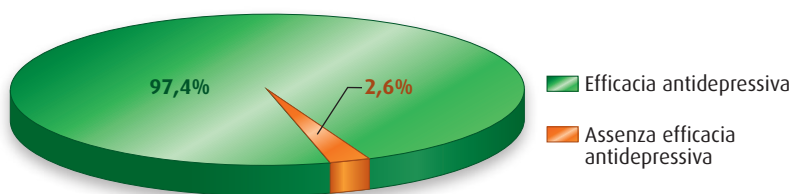


Figura 3. Pazienti in trattamento con trazodone in monoterapia o in associazione

La completa remissione sintomatologica si è osservata nel 12,8% (n=5) dei pazienti trattati (2 pazienti in monoterapia e 3 in terapia di associazione).

Nel resto dei pazienti comunque si è osservato buona efficacia o miglioramento della sintomatologia legata al disturbo depressivo (n=33; 84,6% - Fig. 4).

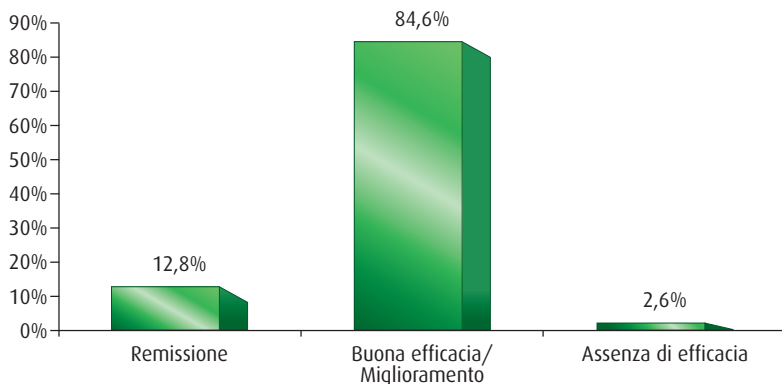
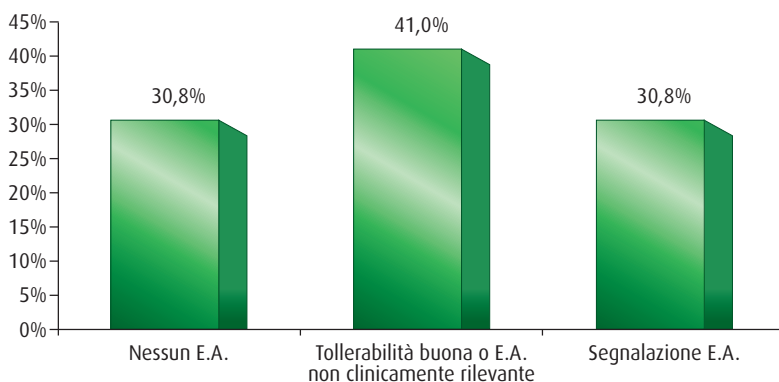


Figura 4. Efficacia del trattamento antidepressivo con trazodone in monoterapia o in terapia di associazione

■ Safety

Il trattamento con trazodone, sia in associazione che in monoterapia ha evidenziato buoni risultati in termini di tollerabilità con il 30,8% (n=12) dei pazienti per

i quali non è stata segnalata la comparsa di alcun evento avverso, percentuale che sale al 71,8% (n=28) se si aggiungono anche i casi in cui è stata evidenziata una buona tollerabilità del trattamento o per i quali gli eventi avversi sono stati considerati clinicamente non rilevanti. In meno di un terzo dei casi trattati (n=12; 30,8%) sono stati segnalati specificatamente eventi avversi che non hanno però mai comportato una sospensione del trattamento (Fig. 5).



E.A. = Evento Avverso

Figura 5. Dati cumulativi di safety

Le somma degli istogrammi determina una percentuale al di sopra del 100% perché in due casi i clinici hanno segnalato una buona tollerabilità ma hanno comunque segnalato eventi avversi degni di nota.

Come si evince da questa sommaria rappresentazione dei casi clinici descritti nella raccolta, abbiamo quindi cercato di fare un confronto vero delle esperienze che abbiamo cominciato a maturare in questi primi mesi di impiego della nuova formulazione di Trazodone CONTRAMID®.

Ci auguriamo pertanto che dalla lettura di questi casi clinici, assolutamente lontani dalla tipologia di quelli descritti nei trial clinici controllati e quindi senza l'ambizione di attingere ai criteri della evidence based medicine, i colleghi possano trarre spunti utili nella gestione di casi clinici complessi, di età diverse, in comorbidità e in polifarmacoterapia, più vicini pertanto alla nostra quotidiana pratica clinica.

Guido Di Sciascio

Caso clinico 1

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 32 anni, nubile, disoccupata.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

La paziente riferiva i seguenti sintomi: umore depresso, peggiore nel pomeriggio e la sera, apatia, anedonia, fenomeni di assunzione di cibo svincolati dal senso di fame e dalla sazietà, che avvenivano prevalentemente al pomeriggio e alla sera, con sporadiche perdite di controllo sul cibo che si manifestavano con assunzioni voraci di alimenti, non seguite da vomito. Obesità.

■ **Anamnesi**

Tali fenomeni, presenti da una decina di anni, hanno preceduto l'insorgenza della sintomatologia depressiva e hanno determinato la comparsa e la successiva cronicizzazione di un eccesso ponderale, tale per cui al momento la paziente presenta un indice di massa corporea di 32 kg/m².

La paziente riferisce anche di aver sofferto, dall'adolescenza in poi, di una bassa autostima e di una insoddisfazione marcata per il proprio corpo, che da dopo la pubertà è sempre stato in sovrappeso.

La paziente inoltre riferisce poche storie sentimentali, spesso insoddisfacenti, e notevoli difficoltà nei rapporti sessuali, secondarie ai problemi relativi al corpo di cui sopra.

Mai trattata precedentemente con farmacoterapia.

Ha intrapreso una psicoterapia di sostegno dopo una delusione sentimentale, senza riferiti benefici.

■ **Eventuali comorbidità**

Niente di rilevante.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo persistente.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Ridurre la sintomatologia depressiva, favorire una regolarizzazione dell'assunzione del cibo riducendo i fenomeni di emotional eating, non peggiorare il funzionamento sessuale, già precario.

■ **Trattamento**

La paziente è stata trattata con la seguente titolazione: trazodone CONTRAMID® 75 mg per 3 giorni, 150 mg per 3 giorni, 225 mg per 3 giorni, 300 mg successivamente.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Remissione della sintomatologia depressiva, riduzione dei fenomeni di emotional eating, nessuna modifica del peso, non riferiti cambiamenti della libido, rimasta molto bassa.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

La paziente assume tuttora il farmaco senza riferire effetti collaterali particolari.

■ **Evoluzione nel tempo**

Da verificare nei prossimi mesi.

Caso clinico 2

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 38 anni, coniugata, impiegata in un supermercato.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Accede alla visita per il persistere di una sintomatologia depressiva, già sperimentata in passato. Riferisce problemi di insonnia. Presente uno stato di ansietà moderata. Ha ripreso a lavorare da poco tempo, dopo l'ultima gravidanza interrotta.

■ **Anamnesi**

In anamnesi è presente un trattamento con lorazepam, paroxetina, delorazepam e, più recentemente, escitalopram.

Due gravidanze precedenti portate a termine (figlie di 8 e 17 anni) e due aborti spontanei.

La penultima gravidanza (portata a termine) è stata caratterizzata dalla presenza di una depressione lieve, trattata con supporto psicologico.

L'ultima gravidanza, lo scorso anno, si è interrotta alla decima settimana per aborto spontaneo. In seguito ha intrapreso un trattamento con escitalopram. La sintomatologia depressiva era piuttosto importante, con stato di prostrazione, umore deflesso e pensiero pessimistico.

■ **Eventuali comorbidità**

Deficit ereditario del fattore di coagulazione VII che non le dà normalmente problemi, tranne che nella fase del ciclo. Presenta inoltre iperomocisteinemia, per cui assume preparati vitaminici senza risultati apprezzabili.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Episodio depressivo maggiore. In anamnesi depressione in corso di gravidanza.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Mancata risposta al trattamento con escitalopram. Persistenza di insonnia. L'assistita è indecisa se intraprendere una nuova gravidanza. Si è discusso della scelta di trazodone CONTRAMID® e condiviso il fatto che, nel caso di nuova gravidanza, si sarebbe dovuto ridiscutere se continuare la terapia. In ogni caso il farmaco trazodone sembra fornire sufficienti garanzie rispetto al rischio di malformazioni (Einarson 2003) in gravidanza.

■ **Trattamento**

Si introduce trazodone CONTRAMID®, secondo posologia e titolazione da scheda tecnica, fino al dosaggio di 300 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

La paziente riferisce di stare meglio, in particolare sotto il profilo dell'ansia. Ben compensata dal punto di vista affettivo. Sorride, ha un'esposizione dei fatti vivace, l'ideazione è orientata positivamente.

Continua a pensare all'opportunità di intraprendere una nuova gravidanza, ma è fortemente indecisa.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun effetto indesiderato.

■ **Evoluzione nel tempo**

La risposta al trattamento è persistente.

Caso clinico 3

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 43 anni, divorziata, cassiera in banca.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Da circa 3 mesi riferisce disturbi del sonno con difficoltà ad addormentarsi e risvegli precoci; è presente un'accentuazione delle caratteristiche ansiose di base, soprattutto in ambito lavorativo con ansia prestazionale e marcate somatizzazioni ansiose con dolorabilità muscolare, cefalea, gastralgie, per le quali ha effettuato una serie di accertamenti medici che non hanno comunque rilevato nulla di organico.

L'umore è lievemente flesso con riduzione dello slancio vitale, riferisce infatti che, contrariamente al suo solito, ha ridotto le uscite serali e i contatti con gli amici, passando il tempo libero da sola in casa. Riferisce astenia al mattino con difficoltà ad affrontare la giornata e perdita di concentrazione sul lavoro. L'appetito è aumentato, infatti riferisce di mangiare di più fuori pasto privilegiando cose dolci, soprattutto quando si sente tesa. Vi è la tendenza alla ruminazione ossessiva su episodi della sua vita inerenti soprattutto alle vicende affettive con vissuti di bassa autostima e tendenza alla colpevolizzazione.

■ **Anamnesi**

Familiarità positiva per disturbo bipolare: il fratello è seguito per un disturbo bipolare I dell'umore, la madre per episodi ricorrenti di depressione con caratteristiche miste. La paziente, che presenta caratteristiche di base ipertimiche, ha avuto un primo episodio depressivo dopo il divorzio dal marito a 32 anni; l'episodio, che era caratterizzato da apatia, astenia, umore depresso con tendenza alla ruminazione ossessiva, fu trattato dal medico di base con paroxetina 20 mg e si risolse dopo circa 2 mesi. Ha poi avuto un altro episodio depressivo con forte componente ansiosa a 38 anni, dopo la fine di una relazione affettiva e in concomitanza con problemi in ambito lavorativo che comportarono un suo trasferimento di sede e mansione. Anche in questo caso fu trattata con paroxetina con regressione del quadro sintomatologico; la paziente sospese autonomamente la terapia dopo circa 3 mesi per gli effetti collaterali sulla sfera sessuale.

■ **Eventuali comorbidità**

Ansia generalizzata, tratti ossessivo-compulsivi di personalità.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Episodio depressivo di lieve entità con ansia moderata.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

L'antidepressivo è stato scelto tenendo presente la richiesta specifica della pa-

ziente di non assumere un farmaco, come quelli presi nei precedenti episodi depressivi, che le creasse dei problemi sessuali o di incremento ponderale. Era inoltre importante intervenire sul sonno e sull'ansia.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® 300 mg. Titolazione effettuata: trazodone CONTRAMID® 75 mg per 3 giorni, 150 mg per 1 settimana e poi 300 mg.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Buona risposta clinica, il sonno si è ripristinato già con i 75 mg e si è avuta una buona risposta sulla sintomatologia ansiosa con i 150 mg, che la paziente ha mantenuto prima di salire ai 300 mg per 1 settimana; dopo 20 giorni dall'inizio della cura si è avuta una regressione di tutta la sintomatologia.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Farmaco ben tollerato, anche se alla dose di 150 mg, raggiunta dopo 3 giorni a 75 mg, si è avuto inizialmente un eccesso di sedazione; tale dose è stata mantenuta per 1 settimana e con l'attenuarsi dell'effetto collaterale si è passati a 300 mg, dosaggio che non ha dato invece problemi.

■ **Evoluzione nel tempo**

Buona risposta con remissione del quadro sintomatologico; a 12 settimane la paziente sta continuando l'assunzione della terapia.

Caso clinico 4

■ Descrizione del paziente

Donna, 46 anni, coniugata, una figlia di 12 anni, impiegata presso un ufficio pubblico.

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

Sei mesi fa la paziente si rivolse al nostro ambulatorio per il trattamento dei disturbi dell'umore lamentando una forte astenia, rallentamento psicomotorio, anedonia, riduzione dell'appetito, faticabilità e ridotta capacità di concentrarsi. Nelle ultime settimane ha riferito la comparsa di un'ideazione autolesiva associata a sentimenti di inutilità e insonnia.

■ Anamnesi

Tra i 17 e i 20 anni riferisce la comparsa di abbuffate alimentari con comportamenti di restrizione (vomito e digiuno). Tra i 20 e i 25 anni riporta almeno 3 episodi morbosi, durati anche più di 1 mese, caratterizzati da una forte astenia associata ad anedonia, insonnia, inappetenza e disturbi gastrointestinali. Per questi disturbi ha effettuato, su consiglio del suo medico di base, una serie di valutazioni cliniche che non hanno riscontrato alcuna patologia fisica di rilievo tranne una colite funzionale.

A 25 anni, durante una di queste fasi, riporta di aver trascorso la maggior parte della giornata a letto, trascurando lo studio e ogni altra attività sociale e di aver ripreso a mangiare in modo molto disordinato soprattutto la notte. Inviata dal medico di base da uno psichiatra, iniziò un trattamento con antidepressivi triciclici che, nell'arco di un paio di mesi, determinarono una completa remissione del quadro clinico ma anche la comparsa di una forte stipsi, che spinse la paziente a ridurre e poi a sospendere il trattamento farmacologico.

Per almeno 5 anni ha goduto di un discreto benessere anche se continuava a essere molto ansiosa e, per lunghi periodi, insonne. Durante questo periodo assumeva in modo discontinuo rimedi naturali per l'insonnia (valeriana), melatonina e benzodiazepine senza mai risolvere in modo definitivo il problema e continuava, occasionalmente, a mangiare in modo disordinato, anche se non riferisce vere e proprie abbuffate. Dai 30 ai 43 anni la paziente continuò ad assumere benzodiazepine a scopo ipnoinducente, ma non presentò periodi di riduzione del tono dell'umore o di astenia né sintomatologia ansiosa, libera o somatizzata, di rilievo.

Tre anni fa, a seguito di una causa per mobbing intentata contro il responsabile dell'ufficio che aveva chiesto il suo trasferimento e demansionamento, si verificò un nuovo episodio depressivo con caratteristiche simili a quello già descritto. La paziente trascorrevva gran parte della giornata a letto, pur lamentando insonnia totale, e trascurava il lavoro, la casa e ogni altra attività sociale. Su proposta del medico di base si rivolse a uno psichiatra che prescrisse un antidepressivo (sertralina) e benzodiazepine ipnoinducenti. La paziente riferisce di aver esperito, nei

successivi 2 mesi, un miglioramento del tono dell'umore, un buon reinserimento sociale e lavorativo, ma una persistenza dell'insonnia.

A quest'ultimo sintomo si sono associati, nel tempo, un sostanziale aumento di peso, in assenza di abbuffate, e difficoltà della sfera sessuale (anorgasmia). Anche in questo caso la paziente continuò il trattamento per alcuni mesi per poi ridurlo e sospenderlo di sua iniziativa.

L'episodio attuale è insorto nell'autunno del 2014 ed è caratterizzato da una riaccutizzazione della sintomatologia depressiva con tristezza mattutina, astenia, rallentamento psicomotorio, anedonia, riduzione dell'appetito, faticabilità, ridotta capacità di concentrarsi e insonnia iniziale. Come nelle precedenti fasi depressive, la paziente ha mostrato un'evidente compromissione del funzionamento lavorativo, familiare e sociale e ha riferito ideazione suicidaria. Si è deciso di iniziare il trattamento farmacologico con trazodone CONTRAMID®.

■ **Eventuali comorbidità**

Broncopneumopatia cronica ostruttiva, esofagite da reflusso, diabete di tipo 2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali.

■ **Diagnosi psichiatrica**

La paziente presentava un episodio depressivo maggiore ricorrente di moderata gravità, senza aspetti psicotici.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Diagnosi di depressione maggiore con ideazione suicidaria associata a disturbi del sonno, aumento di peso e anorgasmia con i precedenti trattamenti con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

■ **Trattamento**

La paziente ha iniziato l'assunzione di trazodone CONTRAMID® il 12/10/2014 con la seguente posologia: 1 compressa da 150 mg alle ore 22 (a digiuno).

Titolazione: trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 compressa alle ore 22 per 3 giorni, poi trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 + mezza compressa alle ore 22 per altri 3 giorni, poi trazodone CONTRAMID® 300 mg 1 compressa alle ore 22.

A tutt'oggi la paziente continua ad assumere regolarmente la terapia alla dose di 300 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Trazodone CONTRAMID® si è mostrato efficace nel ridurre sia i sintomi depressivi sia quelli ansiosi della paziente. Nella prima settimana di trattamento la paziente ha lamentato ipotensione arteriosa e secchezza delle fauci che, al momento, si sono ridotte e risultano accettabili. Non si sono evidenziati aumento di peso o riduzione della libido.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Non sono stati riportati effetti indesiderati degni di nota. La paziente si presenta regolarmente ai controlli e apprezza il miglioramento sintomatologico ma soprattutto l'assenza di effetti indesiderati che, in passato, avevano determinato aumento di peso e anorgasmia senza risolvere l'insonnia.

Su nostro consiglio, ha intrapreso una dieta ipocalorica per perdere il peso che era aumentato con le precedenti terapie.

■ **Evoluzione nel tempo**

Il miglioramento della sintomatologia depressiva è risultato evidente dopo 4 settimane dall'introduzione della terapia con trazodone CONTRAMID® con riduzione e scomparsa dell'ideazione suicidaria e dell'insonnia. Al momento non assume benzodiazepine ed è tornata a un funzionamento sociale e familiare adeguato. Persistono purtroppo problemi sul piano lavorativo legati al demansionamento che ha dovuto subire circa 3 anni fa e che, ancora oggi, determina una forte conflittualità al lavoro.

Caso clinico 5

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 53 anni, coniugata, senza figli, licenza di scuola media inferiore, ha lavorato per 3 anni come centralinista presso un ambulatorio medico, attualmente casalinga.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

La paziente si presentava curata nell'aspetto e nell'igiene personale. Vigile, mnemonica, attenta e orientata secondo le convenzionali coordinate spazio-temporali. Adeguata sul versante comportamentale, si mostrava disponibile alla trattazione delle tematiche personali.

Facies triste; durante il colloquio, nel raccontare i propri vissuti emotivi, presentava crisi di pianto.

Eloquio fluido, proporzionato nell'espressione a quanto atteso per scolarità e livello culturale. Il pensiero nella forma era concreto e circostanziale, caratterizzato da rimuginazioni e perseverazione; nei contenuti era, infatti, polarizzato su vissuti di non accettazione, da parte dei familiari, della propria disabilità. Durante il colloquio emergevano idee di autosvalutazione e di tipo paranoideo ("la mia famiglia mi tratta male, tutti pensano che io sia scema e matta, non accettano nulla di me perché non hanno mai accettato la mia invalidità").

L'affettività era congrua con le tematiche espresse e il tono dell'umore era orientato in senso ipotimico. Lamentava insonnia terminale. Assenti alterazioni delle senso-percezioni.

■ **Anamnesi**

Padre deceduto all'età di 76 anni per complicanze di carcinoma prostatico.

Madre, 74 anni, cardiopatica in trattamento farmacologico.

Primogenita di 3 germani, il fratello di 50 anni è in apparente buona salute, così come la sorella di 48 anni.

Anamnesi psichiatrica familiare negativa.

Paziente affetta da emiplegia, sequela di una encefalite contratta in età pediatrica.

L'esordio psicopatologico risale a circa 2 mesi prima del primo accesso, quando la paziente aveva iniziato a presentare progressivo isolamento sociale, deflessione del tono dell'umore, facile irritabilità, astenia, apatia e insonnia.

■ **Eventuali comorbidità**

Emiparesi cerebrale infantile.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo maggiore, gravità moderata.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Si è preferita la monosomministrazione di un solo farmaco per la cura della depressione e dell'insonnia.

■ **Trattamento**

Alla paziente è stato somministrato trazodone CONTRAMID®; inizialmente a un dosaggio di 75 mg/die per 3 giorni (mezza compressa da 150 mg alla sera), successivamente, come indicato da scheda tecnica, ogni 4 giorni è stato incrementato di altri 75 mg fino a un dosaggio, a regime, di 300 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Riferito miglioramento del riposo notturno e riduzione dei sentimenti di tristezza e autosvalutazione. La paziente, inoltre, presentava riduzione dell'inquietudine e maggiore capacità attentiva e di concentrazione.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Lievi disturbi gastroenterici.

■ **Evoluzione nel tempo**

A 3 settimane dall'inizio del trattamento farmacologico, la paziente ha riferito miglioramento del riposo notturno e lieve miglioramento dell'umore; erano infatti ancora frequenti le crisi di pianto, seppure fossero migliorate la cura e l'igiene personale. A 6 settimane la paziente riferiva di dormire meglio, di sentirsi meno triste per la maggior parte della giornata e di riuscire a occuparsi più volentieri della cura dei propri animali domestici.

Caso clinico 6

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 54 anni, separata, 4 figli, licenza di scuola media inferiore, aiuto cuoca.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Si presenta, dopo discreto compenso, per una riacutizzazione della sintomatologia depressiva, slatentizzata dalla ricorrenza di due gravi lutti. Il tono dell'umore è deflesso, da alcuni giorni grave insonnia iniziale. Ansia somatizzata a livello gastrico.

■ **Anamnesi**

La paziente è seguita da alcuni anni per disturbo depressivo maggiore ricorrente con sintomi psicotici. Non storia di disturbo bipolare.

■ **Eventuali comorbidità**

Nessuna.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo maggiore.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Indicazione di trazodone CONTRAMID® per il disturbo.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® secondo posologia e titolazione da scheda tecnica, dosaggio stabilizzato a 225 mg/sera.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Dorme la notte, la sintomatologia ansiosa si è ridotta notevolmente. Persiste una focalizzazione del pensiero su tematiche depressive.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Buona tollerabilità, lieve sedazione al mattino.

■ **Evoluzione nel tempo**

In buon compenso, qualche difficoltà al risveglio, ma durante il giorno sta bene.

Caso clinico 7

■ Descrizione del paziente

Donna, 56 anni, coniugata (matrimonio nel 1978), casalinga. Dal rapporto coniugale, che viene vissuto con serenità, sono nati tre figli: un maschio (26 anni), coniugato, diabetico e affetto da gioco d'azzardo patologico, una femmina (34 anni) coniugata e un'altra femmina (30 anni) anch'essa coniugata.

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

La paziente, già seguita presso l'ambulatorio del nostro Dipartimento di Salute Mentale dal gennaio 2010 per una diagnosi di depressione maggiore ricorrente, a fine maggio 2014 ha presentato una riacutizzazione della sintomatologia depressiva con apatia, abulia, anergia, ridotta capacità di concentrazione e insonnia iniziale e terminale.

La donna accede disponibile al colloquio clinico, orientata nel tempo, nello spazio, verso la propria e l'altrui persona e curata nell'aspetto e nell'abbigliamento. Il tono di voce è modulato, l'eloquio è fluido ma interrotto da crisi di pianto. La mimica e la gestualità sono congrue con il tono dell'umore, che appare deflesso. Non si evidenziano alterazioni della forma del pensiero, il cui contenuto è incentrato su tematiche depressive. È presente ideazione suicidaria. Scarsa l'igiene dell'alimentazione.

■ Anamnesi

L'esordio psicopatologico risale al giugno 2009, in seguito al decesso del fratello minore al quale la paziente era molto legata. I familiari riferiscono, in quel periodo, un importante dimagrimento (circa 17 kg in 6 mesi), scatti d'ira anche per eventi di scarsa importanza o gravità, apatia, abulia e scarso funzionamento sociale e personale. Nei mesi di novembre e dicembre 2009 la paziente mise in atto due tentativi di suicidio, il primo tramite ingestione di farmaci a dosi non terapeutiche, il secondo tramite defenestrazione, fallito grazie al pronto intervento del marito.

Per tali motivi nel gennaio 2010 la paziente giunge in visita presso l'ambulatorio del nostro Dipartimento di Salute Mentale e inizia una terapia a base di citalopram 20 mg/die e lorazepam 3 mg/die, associata a una psicoterapia individuale di tipo cognitivo-comportamentale, con un miglioramento della sintomatologia depressiva.

Nel giugno 2010, in seguito alla perdita del padre e alla presenza di problematiche familiari (gioco d'azzardo patologico nel figlio), la paziente presenta un peggioramento del quadro sintomatologico (umore depresso, ideazione suicidaria, ansia libera e somatizzata); pertanto si provvede alla riduzione fino alla sospensione di citalopram e all'introduzione di clomipramina (fino a 225 mg/die).

Nel corso degli anni successivi la paziente è stata regolarmente seguita presso l'ambulatorio del nostro Dipartimento di Salute Mentale, ha assunto regolarmente la terapia farmacologica, nonostante lamentasse un'accentuata secchezza delle

fauci, e ha praticato la psicoterapia con un discreto compenso psicopatologico. Nel luglio 2014, in concomitanza con una riacutizzazione della condizione psicopatologica con apatia, abulia, anergia, ideazione suicidaria, ridotta capacità di concentrazione e insonnia iniziale e terminale, si provvede alla modifica della terapia farmacologica con riduzione fino alla sospensione di clomipramina e introduzione di trazodone CONTRAMID®.

■ **Eventuali comorbidità**

Ipertensione arteriosa in trattamento. Tiroidectomia (febbraio 2013).

■ **Diagnosi psichiatrica**

La paziente presentava (al momento dell'introduzione di trazodone CONTRAMID®) una diagnosi di depressione maggiore, episodio ricorrente di severa gravità, con ideazione suicidaria.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Diagnosi di disturbo depressivo maggiore in paziente con deflessione del tono dell'umore, ideazione suicidaria e insonnia non responsiva a diversi farmaci antidepressivi.

■ **Trattamento**

La paziente inizia l'assunzione di trazodone CONTRAMID® il 02/07/2014 con la posologia di 1 compressa da 150 mg alle ore 22 (a digiuno).

Titolazione: trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 compressa alle ore 22 per 3 giorni, poi trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 + mezza compressa alle ore 22 per 3 giorni, poi trazodone CONTRAMID® 300 mg 1 compressa alle ore 22. A tutt'oggi la paziente continua ad assumere regolarmente la terapia alla dose di 300 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Trazodone CONTRAMID® si è mostrato efficace nel ridurre i sintomi depressivi e l'ideazione suicidaria e nel migliorare il ciclo sonno-veglia.

La paziente non ha lamentato la comparsa di effetti collaterali.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Non sono stati segnalati effetti collaterali di rilievo.

■ **Evoluzione nel tempo**

A distanza di un mese dall'introduzione di trazodone CONTRAMID® nel piano terapeutico, l'umore della paziente appariva meno deflesso e l'ideazione suicidaria nonché il ciclo sonno-veglia migliorati. Nei mesi successivi la sintomatologia depressiva si è ridotta ulteriormente e l'ideazione suicidaria è regredita. Attualmente si evidenzia un discreto funzionamento personale e psicosociale della paziente; permangono una lieve abulia e ansia in forma libera e somatizzata.

Caso clinico 8

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 56 anni, coniugata, operaia in un laboratorio tessile.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Nel corso degli ultimi 2 mesi astenia ingravescente con ricorrente sensazione di malessere e manifestazioni di ansia correlate allo stress lavorativo. Nel corso dell'ultimo mese ha accusato riduzione marcata dell'appetito e sensibile calo ponderale. Lamenta, inoltre, cefalea gravativa subcontinua ad andamento ingravescente: tale disturbo ha motivato una valutazione specialistica. A tale condizione si associava sensazione di "testa vuota", espressione utilizzata per sottolineare la difficoltà a concentrarsi. In alcune occasioni si sarebbe sentita demotivata con "pensiero di inutilità della propria esistenza".

■ **Anamnesi**

Non riferisce eventi morbosi degni di rilievo nella propria storia clinica.

Ha subito un trauma cranico non severo nell'adolescenza.

Riferisce cefalea critica a ricorrenza catameniale fino al climaterio, talora associata a conati di vomito.

Ha accusato ricorrenti sensazioni di "sbandamento", che si accentuavano in occasione dei periodi di maggiore impegno lavorativo e che regredivano con l'uso di sintomatici (cinnarizina ecc.) dopo alcuni giorni.

Lamenta ricorrenti dolori articolari per i quali assume antinfiammatori per brevi periodi.

In ragione della ricorrenza nella propria famiglia di consanguinei affetti da malattia di Parkinson, ha spesso manifestato timore di dover andare incontro a tale malattia. Esclude episodi depressivi in passato.

■ **Eventuali comorbidità**

Ipertensione lieve prevalentemente sistolica (150/85 mmHg). Dolori articolari politopi. Cefalea episodica di tipo emicranico.

■ **Diagnosi psichiatrica**

La ricorrenza dei sintomi elencati nell'anamnesi: umore depresso con ridotta efficienza, facile faticabilità, scarso interesse per le proprie attività, riduzione dell'appetito e del peso, idee o sentimenti indicativi di perdita dell'autostima, ridotta fiducia nel futuro configurano elementi attribuibili a episodio depressivo maggiore. Tali elementi sono inquadrabili come un primo episodio di grado moderato (296.22 F32.1).

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

La paziente non era consapevole né ammetteva di essere affetta da depressione

del tono dell'umore. La valutazione specialistica era motivata dalla cefalea e dal timore di una malattia neurologica grave.

Trazodone è stato interpretato come approccio integrativo alla cura della cefalea in ragione di alcuni disturbi psichici di accompagnamento alla sintomatologia fisica. Una proposta di trattamento alternativo con altri antidepressivi non era stata accettata dalla paziente

■ **Trattamento**

La paziente è stata trattata con trazodone CONTRAMID® alla dose iniziale di 75 mg con titolazione caratterizzata da incremento di 75 mg ogni 5 giorni fino alla dose di 300 mg.

A tale trattamento sono stati associati timololo a basso dosaggio (mezza compressa per 2 volte/die) e flunarizina 5 mg la sera. Trazodone è stato mantenuto fino all'osservazione più recente (circa 80 giorni di terapia), mentre beta-bloccante e calcio-antagonista sono stati sospesi dopo il primo controllo a distanza di 1 mese.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

La paziente ha mostrato miglioramento di alcuni sintomi già al controllo clinico effettuato dopo l'inizio della terapia. Sicuramente migliorati apparivano la tensione emotiva, la perdita dell'appetito, l'abulia.

Al secondo controllo molti aspetti apparivano migliorati, compreso l'umore depresso, l'autostima e la polarizzazione dell'attività ideativa. La scala di Hamilton mostrava un punteggio di 22 al basale, di 16 al primo controllo e di 8 al secondo controllo.

La tollerabilità è apparsa del tutto soddisfacente.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna. L'uso di beta-bloccanti e calcio-antagonisti a basso dosaggio e per breve periodo non ha inciso sulla fenomenologia depressiva, pur essendo potenzialmente in grado di accentuare la sintomatologia in alcuni aspetti.

■ **Safety**

Non si sono osservati eventi avversi o collaterali. Una lieve sedazione nelle prime 2 settimane di terapia ha avuto un effetto benefico sull'ansia e sulla condizione di preoccupazione immotivata.

■ **Evoluzione nel tempo**

La paziente ha mostrato una risposta precoce (entro le prime 2 settimane) per alcuni disturbi correlati allo stato emotivo e all'alimentazione. L'andamento è apparso di tipo migliorativo a distanza di 1 mese dall'inizio del trattamento con netta evoluzione positiva nel corso del secondo mese. Il quadro depressivo non poteva ritenersi risolto ma fortemente attenuato e con andamento costantemente migliorativo.

Caso clinico 9

■ Descrizione del paziente

Uomo, 57 anni, pensionato.

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

Depressione del tono dell'umore con lamentosità. Riferite perdita di energia e persistente inattività, con visione pessimistica del proprio futuro. Lamentava disturbi del sonno, irrequietezza, riduzione dell'appetito.

I sintomi lamentati erano attribuiti a una polineuropatia diagnosticata circa 5 anni prima, in relazione alla quale è stato posto in quiescenza anticipatamente.

■ Anamnesi

Dal 2010 ha lamentato ricorrenza di formicolii agli arti inferiori, associati a debolezza a "tremolio". Tale condizione si è lentamente estesa agli arti superiori con intensità fluttuante dei disturbi. Una valutazione elettromiografica ha identificato l'esistenza di una polineuropatia mista di entità modesta, costante nel corso dei controlli strumentali eseguiti periodicamente.

In relazione alla discrepanza fra la stazionarietà del reperto elettrofisiologico e il peggioramento soggettivo, richiede un'ulteriore verifica specialistica.

In occasione della visita, lamentava persistenti disturbi dell'umore associati a marcata emotività. Riferiva, inoltre, che i sintomi somatici apparivano influenzati (positivamente) dall'uso di basse dosi di ansiolitici (lorazepam). Egli precisava che la convinzione di una malattia neurologica inemendabile avrebbe influito negativamente sul proprio stato psichico.

■ Eventuali comorbidità

Polineuropatia assonale sensitivo-motoria di entità lieve. Diabete mellito trattato con ipoglicemizzanti orali fino a 2 anni prima e successivamente con la sola restrizione dietetica. Safenectomia sinistra, varicocele.

Pregressa frattura del menisco mediale del ginocchio sinistro trattata chirurgicamente. Protrusioni discali multiple a livello cervicale e lombare.

■ Diagnosi psichiatrica

Il paziente manifestava un quadro di lunga durata (4-5 anni) caratterizzato da compromissione del tono dell'umore, tristezza, abulia, perdita di interessi, variazioni dell'appetito e del sonno. L'intensità dei disturbi psichici è stata fluttuante, ma senza remissione. In un periodo il quadro depressivo si sarebbe accentuato sensibilmente. Il paziente ha espresso ripetutamente la convinzione che tale condizione fosse inemendabile, in gran parte sostenuta dalla compromissione nervosa periferica.

Il quadro clinico configura un disturbo distimico a esordio tardivo, di entità moderata, con manifestazione intermittente episodica di depressione maggiore (DSM-5: 300.4-F34.1).

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Il paziente si presentava con la convinzione che il proprio disagio fosse in gran parte attribuibile alla neuropatia e non mostrava consapevolezza della propria situazione psichica.

Rassicurato sulla scarsa severità del quadro neuropatico, si mostrava disponibile a un approccio antidepressivo e ansiolitico "purché non sedativo", a patto che fosse ben tollerato.

La possibile influenza sulla condizione di ansia e la "copertura" dell'attività antidepressiva per tutta la giornata rappresentavano una condizione di scelta del farmaco.

■ **Trattamento**

Il paziente è stato trattato con trazodone CONTRAMID® 150 mg, dapprima mezza compressa per 4 giorni e poi 1 compressa dal 5° al 10° giorno, quindi 1 + mezza dall'11° giorno. Veniva consigliato di aumentare ulteriormente la dose in caso di persistenza della sintomatologia, ma il paziente non ha mai raggiunto i 300 mg/die.

Il trattamento è stato protratto alla stessa dose fino all'osservazione programmata alla 10ª settimana.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Un sensibile miglioramento clinico è stato osservato a distanza di 1 mese dall'inizio della terapia e si è ulteriormente consolidato a 10 settimane di trattamento. In particolare appariva migliorato il tono dell'umore e ridotta (o scomparsa) la tensione emotiva ricorrente. Oltre a ciò, il paziente escludeva la ricorrenza di fluttuazioni dei disturbi e riferiva un buon sonno notturno. Permaneva un atteggiamento pessimistico, ma era comunque evidente una maggiore attivazione nei riguardi delle attività quotidiane e una più valida partecipazione.

La verifica del miglioramento era documentata anche dalle variazioni del punteggio alla scala di Hamilton per la depressione: la riduzione era evidente nei cambiamenti registrati dalla fase iniziale (21) alla prima osservazione (14), al controllo più recente (9).

La tollerabilità è stata buona.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Non si sono registrati eventi avversi o collaterali. Il paziente ha mostrato buona compliance al trattamento.

■ **Evoluzione nel tempo**

L'andamento clinico ha mostrato una risposta precoce della condizione di ansia, anche nella sua espressione somatica. A tale condizione di benessere si è successivamente correlato il miglioramento del tono dell'umore. La minore preoccupazione per il proprio stato di salute è apparsa evidente fin dal primo controllo e ha condizionato la cenestesi.

Caso clinico 10

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 59 anni, coniugato, 2 figli naturali e 1 adottato, laureato in economia, dirigente in un'azienda meccanica.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Dopo un periodo di stress lavorativo intenso riferisce la comparsa da circa 20 giorni di disturbi del sonno, con difficoltà ad addormentarsi e risvegli notturni caratterizzati dalla difficoltà a riprendere il sonno per la comparsa di ruminazioni ossessive sui problemi lavorativi. Sensazione, inoltre, di sonno non riposante con fatica ad alzarsi al mattino. Difficoltà di concentrazione e aumento dell'ansia prestazionale, sensazione di non farcela più a "reggere" il lavoro. Aumento del nervosismo e dell'irritabilità. Desiderio di isolarsi e di evitare amici e conoscenti. Il paziente ha paura di tornare a stare male come al precedente episodio depressivo e nel contempo chiede una cura che non gli crei però i problemi a carico della sfera sessuale avuti con il farmaco precedentemente assunto.

■ **Anamnesi**

Paziente terzogenito, i due fratelli ancora viventi e in buona salute. La madre è morta circa 5 anni fa. Familiarità positiva per ansia generalizzata (ne soffriva la zia materna).

Un primo episodio depressivo 5 anni fa, dopo la morte della madre, alla quale era molto legato, e in concomitanza con un periodo di grossa conflittualità familiare per problemi comportamentali del figlio adottivo, in quegli anni adolescente.

Il primo episodio depressivo, che presentava le caratteristiche di un episodio depressivo maggiore di grado moderato, è stato trattato farmacologicamente dal medico di base con escitalopram 20 mg/die, con risoluzione del quadro sintomatologico e sospensione della terapia dopo circa 3 mesi dall'inizio del periodo di remissione sintomatologica. Da allora buone condizioni psichiche. Il paziente presenta caratteristiche di personalità ipertimica. Sul piano organico buone condizioni fisiche generali, segnalata solo tendenza all'ipertensione trattata con diuretici.

■ **Eventuali comorbidità**

Ansia generalizzata.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Episodio depressivo di grado lieve-moderato.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Farmaco antidepressivo con buona copertura del sonno e dell'ansia, senza effetti collaterali sulla sfera sessuale.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® 300 mg, titolazione da protocollo con incremento della dose ogni 3 giorni.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Ben tollerato, nessun problema nella titolazione, remissione del quadro sintomatologico complessivo dopo 3 settimane ma ripristino del sonno con sensazione di sollievo e miglioramento già dopo 1 settimana.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna. Il paziente assume farmaci antipertensivi.

■ **Safety**

Ben tollerato.

■ **Evoluzione nel tempo**

A 15 settimane prosegue la remissione sintomatologica.

Caso clinico 11

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 60 anni, celibe, vive con il padre, licenza liceale, autista in pensione.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Si presenta, dopo discreto compenso, per una riacutizzazione della sintomatologia depressiva senza alterazioni del pensiero. Il tono dell'umore è deflesso, apatia, abulia, labilità emotiva. Dorme la notte.

■ **Anamnesi**

Seguito da 2 anni per disturbo depressivo maggiore con sintomi psicotici. Non storia di disturbo bipolare.

■ **Eventuali comorbidità**

Nessuna.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo maggiore.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Indicazioni al trattamento del disturbo depressivo.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® 150 mg, mezza compressa la sera per 1 settimana, poi 1 compressa la sera.

La sintomatologia depressiva si riduce. Nel frattempo si titola a 225 mg/sera e poi 300 mg/sera.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

La sintomatologia migliora nettamente, lieve sedazione al mattino.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun effetto avverso.

■ **Evoluzione nel tempo**

Buona risoluzione dei sintomi depressivi, persiste lieve sedazione mattutina.

Caso clinico 12

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 67 anni, coniugata, casalinga e pensionata.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

La paziente riferisce una ripresa dei disturbi del sonno, con frequenti stati d'ansia che deflettono il tono dell'umore. È riferita scarsa energia durante tutto il giorno, con sentimenti di angoscia che culminano in sensazioni di disperazione.

■ **Anamnesi**

La sintomatologia depressiva è presente in modo persistente, tanto da rendere necessaria la somministrazione di un antidepressivo (inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina) dal 2004, che ha permesso un suo discreto controllo. In questi anni si sono avute delle riacutizzazioni ad andamento spesso correlato alle stagioni e/o legate a vicende personali (relazione con il marito, difficoltà economiche e aggravamento della sua condizione fisica per problemi articolari che arrivano anche a pregiudicare una corretta deambulazione).

■ **Eventuali comorbidità**

Diabete mellito di tipo 2 e ipertensione essenziale sotto buon controllo farmacologico (ACE-inibitore e ipoglicemizzante orale).

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo persistente con ansia (distimia) con episodi depressivi maggiori intermittenti.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

A seguito di problematiche personali sopraggiunte nonostante l'assunzione di escitalopram 20 mg/die, l'assistita riferisce una ripresa dei disturbi del sonno e di una certa ansia diurna che attenta al suo stato umorale, deflettendolo. La scelta della formulazione di trazodone CONTRAMID® consente un controllo esteso nelle 24 ore (anziché nelle 12 ore della formulazione normale), un'efficacia maggiore sulla sintomatologia ansiosa rispetto all'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e un mantenimento dell'azione antidepressiva di questo farmaco, garantita anche dal dosaggio di 300 mg/die.

■ **Trattamento**

Si titola trazodone CONTRAMID® fino a 300 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

La paziente non presenta effetti collaterali (buona tollerabilità). Già dal controllo successivo al momento della prescrizione (circa 1 mese), mostra un significativo

miglioramento della sintomatologia umorale che giustifica con un ritrovato riposo notturno. Appare molto buono anche il controllo sulla sintomatologia ansiosa.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun effetto collaterale.

■ **Evoluzione nel tempo**

Si sono avuti una remissione della sintomatologia ansiosa, un miglioramento del tono dell'umore e una ripresa di un buon riposo notturno.

Caso clinico 13

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 70 anni, giunge alla nostra osservazione per una sintomatologia depressiva in relazione al recente lutto per la perdita della figlia.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Disponibile al colloquio e curata nell'aspetto. Orientata nei parametri spazio-temporali. Eloquio fluido. Mimica improntata alla tristezza. Piange durante il colloquio, parlando della figlia. Non alterazioni mnesico-attentive. Assenza di dispercezioni. Non alterazioni della forma del pensiero, che appare comunque focalizzato sul lutto.

Prevalenti sensazioni di vuoto e di perdita. Presenti anedonia e ansia libera. Ri-ferita insonnia.

■ **Anamnesi**

Anamnesi psichiatrica negativa. Recente lutto per la perdita della figlia, circa 8 mesi prima.

■ **Eventuali comorbidità**

Ipertensione, negli ultimi mesi episodi sincopali. Pressione arteriosa in clinostatismo 175/90 mmHg, dopo 1 minuto di ortostatismo 160/90 mmHg. Elettrocardiogramma ritmo sinusale, frequenza cardiaca 84 bpm.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Depressione da lutto persistente.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Utilizzo di un farmaco con dosaggio monogiornaliero. La presenza di insonnia fa orientare per un farmaco con profilo adeguato sotto questo aspetto.

■ **Trattamento**

Trattamento con trazodone CONTRAMID® come da schema posologico. Il dosaggio è stato stabilizzato a 225 mg/die. Supporto psicoterapeutico.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Buona efficacia al dosaggio di 225 mg/die.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun evento avverso.

■ **Evoluzione nel tempo**

Buona risposta nell'arco di 6 settimane.

Caso clinico 14

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 74 anni, coniugato, 1 figlio, promotore finanziario.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Umore marcatamente depresso, peggiore al mattino. Anedonia, elevati livelli di ansia libera e somatizzata. Bassa autostima, mimica facciale ridotta, riferita ideazione incentrata sulla morte. Ipoessia, libido assente, vissuti di colpa legati a presunti problemi economici.

■ **Anamnesi**

Anamnesi familiare positiva in linea materna per distimia e in linea paterna per disturbo ossessivo-compulsivo.

Personalità con tratti di marcata rigidità, perfezionismo.

Riferita assenza di disturbi psichici fino alla nascita della nipote, avvenuta 3 anni fa. Da allora graduale sviluppo del quadro depressivo. Riferisce di non aver mai assunto farmaci psicotropi.

■ **Eventuali comorbidità**

Diabete mellito di tipo 2 in trattamento con metformina 1500 mg/die.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo persistente.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Farmaco con buona tollerabilità in un soggetto anziano, capace di ridurre la sintomatologia depressiva e ansiosa.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® 75 mg per 5 giorni, 150 mg per 5 giorni, 225 mg per 10 giorni, 300 mg successivamente. Da 2 mesi assume 300 mg.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Miglioramento dei vissuti depressivi incentrati su morte e bassa autostima. Riduzione dei vissuti di colpa e delle tematiche legate a gravi problemi economici. Riduzione dell'ansia al risveglio.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Associazione con metformina senza complicazioni particolari.

■ **Safety**

Durante le prime settimane sono comparse vertigine, cefalea, stipsi, nausea, ridot-

ta salivazione. A causa di tali sintomi la titolazione è stata più lenta. Attualmente il paziente riferisce la presenza di stipsi ostinata e nausea, definita tollerabile.

■ **Evoluzione nel tempo**

Considerata la gravità sintomatologica e l'età del paziente, il decorso clinico deve essere considerato molto positivo. Paziente molto soddisfatto nonostante il persistere di alcuni effetti collaterali. Livello di sofferenza complessiva notevolmente ridotto.

Caso clinico 1

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 30 anni, nubile, senza figli, commessa.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Umore depresso con peggioramento serale. Frequenti episodi di discontrollo alimentare serale non seguiti da vomito. Marcata astenia mattutina. Anedonica, autostima particolarmente bassa, frequenti episodi di emotional eating durante tutta la giornata. Libido riferita assente. Grave insoddisfazione per il proprio corpo. Marcato ritiro sociale.

■ **Anamnesi**

Riferita anamnesi familiare positiva per disturbi dell'umore non meglio precisati. Sovrappeso fino dalla prima adolescenza. Emotional eating presente da 15 anni circa.

Esordio sintomatologico depressivo 10 anni fa circa. Esordio del disturbo da alimentazione incontrollata 8 anni fa circa. Ha sempre rifiutato un intervento farmacologico. Interventi dietoterapici multipli, fallimentari. Psicoterapia non meglio precisata per 3 anni circa, con risultati riferiti come modesti.

■ **Eventuali comorbidità**

Obesità di 2° grado (indice di massa corporea 37,3 kg/m²). Disturbo da alimentazione incontrollata. Disturbo del desiderio sessuale.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo persistente.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Farmaco antidepressivo che possa essere accettato in quanto non determina un aumento di peso e, talvolta, riduce l'assunzione di cibo.

Farmaco che non peggiori ulteriormente la libido.

■ **Trattamento**

Da 3 mesi circa in trattamento con trazodone CONTRAMID® 300 mg (75 mg per 3 giorni, 150 mg per 3 giorni, 225 mg per 3 giorni, 300 mg successivamente).

Da 1 mese circa, data la persistenza di gravi fenomeni di perdita di controllo sul cibo, è stato associato topiramato 25 mg, con titolazione di 25 mg/settimana e dosaggio attuale di 100 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Miglioramento dell'umore, riduzione dell'emotional eating durante il giorno. Libido tuttora assente. Perdita di controllo sul cibo invariata. Peso invariato.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

L'associazione con topiramato è per il momento ben tollerata.

■ **Safety**

Nausea e diarrea attenuate progressivamente dopo le prime settimane. Cefalea sporadica. Ridotta salivazione tuttora presente.

■ **Evoluzione nel tempo**

Risposta nel complesso favorevole rispetto ai sintomi depressivi considerando la bassa compliance. Modesta risposta relativamente al comportamento alimentare. Riferito miglioramento complessivo.

Caso clinico 2

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 32 anni, celibe, disoccupato.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

L'alessitimia e la povertà introspettiva associate a proiettività e impulsività sono i tratti salienti che caratterizzano il paziente. Il vissuto depressivo riferito stabilmente dal paziente oscilla tra un senso di vuoto riconducibile alla mancanza di una anche debole e parziale struttura identitaria (polarità passiva) e la rabbia/irritazione che ne costituiscono la polarità attiva. Tale vissuto di solitudine/abbandono/vuoto e rabbia/aggressività/persecutorietà non ha mai risposto in modo soddisfacente a terapie con antidepressivi. Ad agosto 2014, in seguito all'acutizzarsi del sentimento di vuoto con maggiore ricorso all'uso di sostanze e ritiro sociale, è stato introdotto trazodone a rilascio prolungato 150 mg. Non avendo alcun miglioramento e persistendo il quadro sopra descritto, a novembre 2014 è stato introdotto trazodone CONTRAMID® 300 mg/die.

■ **Anamnesi**

Anamnesi familiare: positiva per patologia psichiatrica maggiore (madre e sorella hanno sofferto di episodi depressivi). Familiarità per abuso etilico.

Anamnesi psicopatologica: l'esordio clinico risalirebbe al 2003 con la comparsa di umore deflesso, limitazione delle attività quotidiane, dello sport e degli interessi fino ad allora manifestati, ritiro sociale, disinteresse e disinvestimento nei confronti della vita attuale e della realtà esterna e rifugio nella lettura della Bibbia e in tematiche escatologiche, senza tuttavia lo sviluppo di una trama delirante né sintomi di primo rango. Al paziente, di nazionalità straniera, venne posta diagnosi di "disturbo bipolare - episodio depressivo" e impostata una terapia con sali di litio. In seguito, anche dopo l'arrivo in Italia, il paziente ha presentato episodi depressivi mentre non sono noti episodi di polarità ipertimica. Sono presenti tratti personologici di tipo paranoide e dipendente. Abituale ricorso a sostanze di abuso (cocaina e alcol) alternato a periodi di astinenza (seguito dal Servizio per le Tossicodipendenze).

■ **Eventuali comorbidità**

Nessuna patologia organica nota. Comorbidità psichiatriche: abuso di alcol e cocaina, disturbo paranoide di personalità.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo maggiore. Episodio ricorrente con sintomi psicotici.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Non risposta a terapia con altri antidepressivi; notevole quota di ansia libera; bisogno di un farmaco che non accentuasse il tratto di dipendenza del paziente

(farmacofilia) conservando una buona efficacia; bisogno di un farmaco che non ponesse problemi di interazione con altre terapie in corso e con le sostanze d'abuso; necessità di un farmaco che non esponesse a rischi di eccessiva attivazione (facilità all'acting-out) o a viraggi timici.

■ **Trattamento**

Risperidone 6 mg/die. Sodio valproato + acido valproico 1500 mg/die. Trazodone CONTRAMID® 300 mg 1 compressa avviato a novembre 2014, passando da trazodone a rilascio prolungato 150 mg 1 compressa a trazodone CONTRAMID® 300 mg 1 compressa.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Non sono state utilizzate scale. Nel controllo dopo 3 settimane, migliorato il riposo notturno e ridotta la richiesta di altri farmaci (farmacofilia), soprattutto benzodiazepine al bisogno.

Nessun problema di tollerabilità.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun evento avverso grave. La terapia è attualmente in corso.

■ **Evoluzione nel tempo**

A oggi la terapia è rimasta stabile. Pur con tutti i limiti rappresentati dalla struttura di personalità sottostante e dalla comorbilità con l'abuso di sostanze, l'umore del paziente appare migliorato, la polarità passiva e disperante attenuata (assente il consumo di cocaina, come indicatore sintomatico) e la richiesta di benzodiazepine limitata.

Il miglioramento appare obiettivamente valutabile.

Caso clinico 3

■ Descrizione del paziente

Donna, 32 anni, sposata, senza figli, licenza di scuola media inferiore, operaia.

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

Paziente in terapia con paroxetina 20 mg, che assume da circa 2 mesi, per una sintomatologia depressiva ansiosa insorta circa 4 mesi prima dopo un periodo di stress lavorativo (cassa integrazione e rischio licenziamento poi rientrato). Alla visita, per quanto riferisca di sentirsi meglio come umore, presenta disturbi del sonno con insonnia iniziale e risvegli notturni, riferisce inoltre aumento dell'appetito e del peso (2 kg) e soprattutto lamenta calo del desiderio sessuale e anorgasmia; riferisce, inoltre, sensazione frequente di tensione interiore e sbalzi d'umore con labilità emotiva.

■ Anamnesi

Paziente nata da parto gemellare a termine (eterozigota). Familiarità positiva per disturbi d'ansia (il padre soffre di attacchi di panico) e per disturbi dell'umore (la madre è seguita per un disturbo bipolare II).

I genitori sono separati da quando la paziente aveva 5 anni e lei e l'unica sorella (gemella) sono state cresciute dalla nonna materna. Riferisce di aver avuto intorno ai 16 anni un episodio depressivo caratterizzato da apatia, astenia, perdita di interessi, difficoltà di concentrazione e ritiro sociale, che l'ha portata a lasciare la scuola superiore che stava frequentando. L'episodio non è stato trattato e si è risolto spontaneamente dopo circa 6-8 mesi. Intorno ai 20 anni, dopo essere stata lasciata dal primo ragazzo, ha avuto alcuni episodi d'ansia acuta con caratteristiche di attacchi di panico, per i quali ha assunto per circa 8 mesi paroxetina, lamentando però un incremento ponderale di circa 4 kg per il quale poi ha sospeso autonomamente la terapia.

■ Eventuali comorbidità

Ansia generalizzata e attacchi di panico.

■ Diagnosi psichiatrica

Disturbo depressivo maggiore in remissione parziale.

■ Razionale per la scelta farmacologica

Sostituzione del serotonergico utilizzato in prima istanza per gli effetti collaterali e per la presenza di sintomatologia residua.

■ Trattamento

Trazodone CONTRAMID® 300 mg. Il farmaco è stato iniziato alla dose di 75 mg per 3 giorni, poi 150 mg per altri 4 giorni in associazione a mezza compressa di

paroxetina, quindi si è passati alla dose di 300 mg e si è sospesa paroxetina. Attualmente la paziente assume la terapia a 300 mg da 8 settimane.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

A 8 settimane la paziente riferisce di sentirsi bene e di non aver alcun disturbo della sfera sessuale.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Buona tollerabilità, riferisce un po' di sonnolenza residua al mattino al passaggio ai 150 mg.

■ **Evoluzione nel tempo**

A 8 settimane remissione completa del quadro sintomatologico. Con la paziente si è concordato di proseguire la terapia a dosaggio pieno per i prossimi 8 mesi.

Caso clinico 4

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 38 anni, nubile ma con una relazione sentimentale stabile anche senza convivenza, fisioterapista.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Come da alcuni anni, in concomitanza con il cambio della stagione, riferisce la comparsa d'insonnia centrale, risvegli precoci e sensazione di sonno non riposante. Sono presenti astenia, riduzione degli interessi e perdita di appetito con somatizzazione gastroenteriche: difficoltà a digerire, acidità, bruciori di stomaco, episodi di diarrea, gonfiore e dolorabilità a livello addominale. Si sente ansiosa, tesa, con umore depresso, riferisce tristezza, labilità emotiva, irritabilità. Vi è inoltre la tendenza a fare bilanci negativi della propria vita con tendenza alla colpevolizzazione.

■ **Anamnesi**

Secondogenita, ha un fratello di 10 anni più grande sposato e con figli. Vive con i genitori, entrambi in apparenti buone condizioni di salute. Familiarità riferita, negativa per disturbi psichici.

Caratteristiche ipertimiche di personalità (molti amici, molte attività extra-lavorative). Sul piano organico buone condizioni fisiche, non fuma né beve alcolici. Quattro anni fa, in corrispondenza dell'inizio dell'autunno, si è avuta un'accentuazione del "disagio" che riferisce di aver sempre provato in quel periodo, con la comparsa di una sintomatologia francamente depressiva associata ad ansia sia libera sia somatizzata, che l'ha costretta a interrompere l'attività lavorativa. Trattata con paroxetina, ha avuto una regressione del quadro sintomatologico.

La paziente ha continuato la terapia per circa 7 mesi, fino a primavera, interrompendola poi per gli effetti collaterali sulla sessualità e per l'incremento ponderale (4 kg). Nell'autunno successivo e così in quelli seguenti ha sempre ripresentato un quadro depressivo ansioso, anche se non severo come il primo. Tutti gli episodi sono stati trattati con paroxetina, che veniva poi sospesa dopo circa 3 mesi.

■ **Eventuali comorbidità**

Ansia generalizzata.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Episodio depressivo maggiore con andamento stagionale.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Il farmaco prescritto per primo è stato trazodone CONTRAMID®, impiegato per la sintomatologia legata all'insonnia e all'ansia e per la richiesta della paziente di non ricorrere più a paroxetina, usata in passato, per gli effetti sul peso e sulla

sessualità. Al dosaggio di 300 mg (che si è raggiunto con lo schema previsto) si sono avuti effetti collaterali e non regressione completa del quadro sintomatologico per cui, dopo 2 settimane di terapia, si è tornati ai 150 mg, che garantiscono un buon controllo dell'ansia e un sonno regolare, e si è aggiunta per la componente timica venlafaxina. Dopo 3 settimane si è avuta una completa remissione sintomatologica.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® 150 mg, in associazione con alprazolam gocce 20/die (nei primi 10 giorni), venlafaxina 75 mg a rilascio prolungato.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

La paziente sta assumendo la terapia da circa 4 mesi e mantiene una condizione stabile di benessere. Da 1 mese sta assumendo solo trazodone CONTRAMID® 150 mg, che tollera benissimo. Con i 300 mg di trazodone CONTRAMID® lamentava cefalea persistente e sensazione di ottundimento al mattino.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

A 150 mg buona tollerabilità, a 300 mg riferita cefalea persistente.

■ **Evoluzione nel tempo**

Permane stabile regressione sintomatologica.

Caso clinico 5

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 41 anni, omosessuale con una relazione stabile da circa un anno, laureato, proprietario di un negozio di parrucchiere.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

In corrispondenza di un periodo caratterizzato da numerosi, anche se non gravi, problemi fisici (prostatite, infezioni alle vie urinarie, tonsilliti, gastrite, episodi influenzali ripetuti), il paziente riferisce la comparsa di ansia libera e somatizzata caratterizzata da tensione, irrequietezza e sensazione di apprensione immotivata, tachicardia, sudorazioni, perdita di appetito. Riferisce, inoltre, insonnia sia iniziale sia centrale con risvegli al mattino caratterizzati da astenia marcata e difficoltà ad alzarsi dal letto, l'umore è lievemente flesso con tendenza a ridurre la vita sociale e all'isolamento per mancanza di "energia" e interesse.

■ **Anamnesi**

Figlio unico, i genitori godono buona salute. Familiarità positiva per ansia e depressione da parte della madre. Nato a termine, non ha presentato problemi nello sviluppo psicofisico. Ha preso coscienza della propria omosessualità nell'adolescenza ma non ha avuto problemi, da quanto riferisce, ad accettarla né a farla accettare ai propri genitori. Fuma circa 20 sigarette al giorno, beve alcolici ma non ne abusa, se non occasionalmente. Uso sporadico di marijuana nell'adolescenza. Pur definendosi un soggetto ansioso da sempre non aveva mai avuto episodi precedenti come l'attuale.

■ **Eventuali comorbidità**

Ansia generalizzata.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Epidodio depressivo di lieve entità.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Si è impostata inizialmente una terapia con trazodone CONTRAMID® e ansiolitico arrivando, mediante una titolazione lenta (75 mg per 4 giorni, 150 mg per una settimana, 225 per 3 giorni e poi 300 mg), alla dose piena, che è stata mantenuta per circa 4 settimane. Con la comparsa di effetti collaterali persistenti, sia pure in presenza di una remissione dei sintomi psichici, si è sospesa la terapia iniziale e sostituita con duloxetina e trazodone 75 mg a lento rilascio, ben tollerati.

■ **Trattamento**

Alprazolam gocce 20/die. Trazodone CONTRAMID® 300 mg. Duloxetina 60 mg, trazodone 75 mg a lento rilascio.

■ Risultati di efficacia e tollerabilità

Il paziente aveva presentato una buona risposta clinica a trazodone CONTRAMID®, erano infatti scomparse le somatizzazioni ansiose, era ripreso un sonno regolare e l'umore era in asse. Si è però avuta la comparsa di effetti collaterali: alcuni transitori (eccessiva sedazione a ogni incremento di dosaggio durante la titolazione), che hanno richiesto una titolazione più lunga, ma che si sono poi attenuati fino a scomparire, altri purtroppo persistenti; dopo 1 settimana circa dall'assunzione della dose piena di 300 mg, infatti, sono comparse mialgie diffuse che, con il perdurare del tempo, si sono accentuate tanto da richiedere l'assunzione di antidolorifici e, a livello ematico, un incremento sia pur modesto delle gamma glutamiltranspeptidasi e delle transaminasi. Tali disturbi sono scomparsi dopo alcuni giorni dalla sospensione di trazodone CONTRAMID®. Non si sono invece ripresentati con trazodone 75 mg a lento rilascio inserito dopo circa 1 mese per integrare l'azione sul sonno e sull'ansia di duloxetina.

■ Eventuali interazioni farmacologiche

Nessuna.

■ Safety

Sospensione alla dose da 300 mg per la comparsa di dolori muscolari diffusi.

■ Evoluzione nel tempo

Risposta clinica dopo 15 giorni.

Caso clinico 6

■ Descrizione del paziente

Donna, 44 anni, coniugata, senza figli, diploma di ragioneria, segretaria presso uno studio commerciale.

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

La paziente si presentava trascurata nell'aspetto e nell'igiene personale. Vigile, mnesica, attenta e orientata secondo le convenzionali coordinate spazio-temporali. Inquietata, era tuttavia adeguata sul versante comportamentale e disponibile alla trattazione delle tematiche personali. Facies triste. Tono della voce basso. Il pensiero nella forma era tangenziale, nei contenuti caratterizzato da idee di colpa e autosvalutazione; emergeva, inoltre, interpretatività. L'affettività era labile, connotata da ansia, e il tono dell'umore era orientato in senso ipotimico. La paziente verbalizzava sentimenti di tristezza e riferiva di "piangere facilmente", di sentirsi a tratti angosciata e di presentare episodi d'ansia caratterizzati da cardiopalmo e tremori. Lamentava, altresì, insonnia mista.

■ Anamnesi

Padre, 70 anni, iperteso in trattamento farmacologico. Madre, 69 anni, affetta da diabete mellito di tipo 2.

Secondogenita di 2 germani, la maggiore è in apparente buona salute.

Familiarità psichiatrica positiva nel ramo materno (zio affetto da depressione maggiore).

L'esordio psicopatologico risale all'età di 35 anni, quando la paziente ha iniziato a presentare un quadro clinico caratterizzato da iperattività, umore disforico, facile irritabilità, idee di grandezza e deliri a sfondo persecutorio, allucinazioni uditive e insonnia totale. Ricoverata in ambiente psichiatrico, le fu posta diagnosi di "disturbo bipolare I, episodio maniacale grave con comportamento psicotico" e terapia farmacologica (litio carbonato, olanzapina e benzodiazepine). Seguita dal Centro di Salute Mentale di competenza territoriale, la paziente si è sempre mostrata aderente alle prescrizioni.

In seguito la paziente non ha presentato altri episodi maniacali e ha mostrato una buona ripresa del funzionamento sociale e lavorativo, pertanto le fu gradualmente ridotta e infine sospesa la terapia con olanzapina. La paziente, tuttavia, nel corso degli anni ha sempre riferito alterazioni del sonno notturno e lieve deflessione del tono dell'umore.

■ Eventuali comorbidità

Tromboflebite all'arto inferiore destro.

■ Diagnosi psichiatrica

Disturbo bipolare I, episodio depressivo grave.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Paziente bipolare a maggior rischio di shift contropolare; per il trattamento della sintomatologia ansioso-depressiva si è scelto un farmaco in monosomministrazione serale.

■ **Trattamento**

In associazione a litio carbonato (600 mg/die) e risperidone (3 mg/die) alla paziente è stato aggiunto in terapia trazodone CONTRAMID®, inizialmente a un dosaggio di 75 mg/die per 3 giorni (mezza compressa da 150 mg alla sera), successivamente, come indicato da scheda tecnica, è stato incrementato, ogni 4 giorni, di altri 75 mg fino a un dosaggio, a regime, di 300 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Miglioramento del riposo notturno e progressiva riduzione della sintomatologia depressiva.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Cefalea transitoria.

■ **Evoluzione nel tempo**

A 6 settimane la paziente presentava miglioramento del riposo notturno e maggiore reattività agli stimoli esterni: i familiari, infatti, riferivano che la paziente era in grado di rallegrarsi dinanzi agli eventi positivi della vita quotidiana. A 8 settimane la paziente, pur non sentendosi in grado di riprendere la propria attività lavorativa, ha presentato miglioramento del funzionamento globale e riduzione della sintomatologia ansiosa; seppur ancora presenti, infatti, le crisi d'ansia erano di minore intensità e durata.

Caso clinico 7

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 44 anni, coniugato, un figlio. Percepisce pensione perché invalido all'80%. A causa di una grave discopatia vertebrale multipla ha dovuto abbandonare la sua attività lavorativa di pescatore.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

L'assistito si presenta alla prima visita per la comparsa di un nuovo episodio depressivo. Lamenta, oltre alla deflessione del tono dell'umore che si mantiene costante durante tutto l'arco della giornata, insonnia (difficoltà a iniziare e mantenere il sonno), marcata ansia che gli causa una condizione di costante agitazione, algie diffuse con astenia e difficoltà a concentrarsi. Seguiva una terapia, a suo dire di "mantenimento", con paroxetina mezza compressa/die, levosulpiride 25 mg 1 compressa/die e alprazolam 10 gocce/die, prescritta da uno specialista.

■ **Anamnesi**

Familiarità negativa per malattie psichiatriche.

L'esordio risale a circa 10 anni fa quando alla moglie fu diagnosticato un carcinoma tiroideo. Riferisce di aver cominciato a "sentirsi in pericolo", a pensare di non "riuscire più a lavorare", che la sua vita era cambiata e di aver perso per sempre le sue "sicurezze".

Incominciò ad accusare mancanza di energie. Si sentiva "ansioso e depresso", "continuamente agitato con crisi di panico e con il cuore accelerato". Presentava disturbi del sonno con difficoltà ad addormentarsi.

È stato in trattamento presso numerosi specialisti e ha avuto vari ricoveri. Tutti gli episodi depressivi sin qui manifestati sono esitati sempre in remissioni parziali della sintomatologia.

Ha assunto antidepressivi (antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi specifici noradrenergici e serotoninergici, inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina) e ansiolitici (benzodiazepine e benzamidi).

■ **Eventuali comorbidità**

Discopatie vertebrali multiple. Nel 2010 intervento neurochirurgico (decompressione del canale vertebrale lombo-sacrale). Persistono rachialgie.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo maggiore ricorrente. Episodio depressivo moderato.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

La scelta di trazodone CONTRAMID® nel trattamento del disturbo depressivo dell'assistito è legata alla presenza sia di un marcato stato ansioso con manife-

stazioni neurovegetative sia di un disturbo del ritmo sonno-veglia con difficoltà a iniziare e a mantenere il sonno.

■ **Trattamento**

Ha iniziato la nuova terapia con trazodone CONTRAMID® 75 mg/die e dopo circa 2 settimane è passato a 150 mg/die. Utilizza come terapia al bisogno alprazolam gocce.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Dopo 6 settimane di trattamento non si evidenzia efficacia sull'umore. Lieve miglioramento della qualità del riposo notturno ma viene riferita sonnolenza diurna. Il punteggio sulla scala di Valutazione del Funzionamento Globale (VGF) di 52 alla prima valutazione è rimasto invariato.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Sonnolenza diurna.

■ **Evoluzione nel tempo**

Il trattamento, iniziato con trazodone CONTRAMID® 75 mg/die, è stato incrementato dopo 2 settimane raggiungendo i 150 mg/die.

Al controllo dopo 4 settimane viene segnalato solo un lieve miglioramento della qualità del sonno (ridotto l'uso di alprazolam al bisogno), mentre rimane immutato il quadro sintomatologico iniziale. Viene lamentata sonnolenza diurna.

Dopo 6 settimane non vi è ancora risposta clinica sull'umore ed è comparsa lieve disforia. Continua a sentirsi troppo sedato.

Caso clinico 8

■ Descrizione del paziente

Uomo, 45 anni, celibe, con periodi alterni di impegno lavorativo soprattutto nel campo dell'edilizia come imbianchino. Scolarità: licenza media.

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

Stato di ansia permanente con deflessione del tono dell'umore e disturbi del sonno (difficoltà nell'addormentamento con risvegli ripetuti e quasi sempre precoci). È presente anche un'ideazione dominata da idee di colpa per scelte operate nel passato (sia in ambito relazionale che lavorativo).

■ Anamnesi

Da diversi anni il paziente è conosciuto dal Centro di Salute Mentale di riferimento territoriale per una prevalente sintomatologia dominata da stati d'ansia generalizzata, anche se l'adesione ai controlli non è stata mai costante, addirittura anche alternativamente assente per mesi e persino anni. Inoltre, vi sono stati anche dei periodi in cui il paziente ha lamentato una flessione in senso depressivo del tono dell'umore con irritabilità che, in alcune occasioni, è culminata in una propensione alla litigiosità. In alcuni periodi vi è stata anche un'ideazione con caratteristiche di tipo ossessivo riconducibile sempre alle sue difficoltà a gestire le relazioni affettive, spesso burrascose per motivi di gelosia.

Durante questi anni il paziente è stato trattato, oltre che con benzodiazepine (alprazolam, lorazepam e delorazepam), assunte dal paziente anche in modo autonomo con un graduale e costante aumento posologico, fino a raggiungere dosaggi significativi, anche con un antidepressivo tricyclico (amitriptilina fino alla dose di 75 mg/die), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (paroxetina fino a 20 mg/die e sertralina fino a 150 mg/die) e agomelatina 25 mg/die.

Prima di giungere alla nostra osservazione l'ultimo trattamento farmacologico assegnato era: sertralina 150 mg/die, agomelatina 25 mg/die e lorazepam almeno 7,5 mg/die. Tale trattamento farmacologico, però, aveva determinato un'astenia diurna, un parziale controllo dell'ansia con una propensione, da parte del paziente, ad aumentare la dose quotidiana di assunzione della benzodiazepina, a volte anche attraverso l'aggiunta di altre tre benzodiazepine (bromazepam, delorazepam e diazepam).

■ Eventuali comorbidità

Disturbo d'ansia generalizzata. Disturbo da insonnia. Disturbo di personalità NAS (prevalenza del tratto borderline). Alterno uso di cannabinoidi e di sostanze eccitanti (nel passato).

■ Diagnosi psichiatrica

Disturbo depressivo con altra specificazione (Depressione breve ricorrente).

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Disintossicazione dai precedenti farmaci (ademetonina). Controllo dell'ansia rebound con pregabalin e trazodone CONTRAMID®. Miglioramento del tono dell'umore e del sonno con trazodone CONTRAMID®.

■ **Trattamento**

Ademetonina 400 mg/die, pregabalin 150 mg/die (in 2 somministrazioni, mattina e pranzo) e trazodone CONTRAMID® titolato in 1 settimana fino a 300 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Al primo controllo (dopo 4 settimane) si è osservato un miglioramento significativo dell'ansia e del riposo notturno, anche se la dose di pregabalin era stata ridotta autonomamente a 75 mg/die per sensazione di astenia e la dose di trazodone CONTRAMID® era stata riportata a 150 mg/die avendo riscontrato sedazione alla dose maggiore. Il tono dell'umore, sebbene migliorato, non lo era in modo ancora soddisfacente.

Anche l'ademetonina era stata sospesa prima di quando prescritto.

Il comportamento dell'assistito ha confermato l'impressione della prima visita e cioè della propensione a non attenersi a quanto indicato dallo specialista.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

L'assistito ha messo in evidenza la comparsa di sonnolenza con trazodone CONTRAMID® alla dose di 300 mg/die. In prossimità dell'assunzione del farmaco, inoltre, sosteneva di avvertirsi "più attivo", venendo così a interferire sull'avvio del riposo notturno.

Per risolvere questo problema si è provveduto a una titolazione più lenta, attraverso il passaggio alla dose di 225 mg/die per 4 giorni, prima di passare a quella di 300 mg/die, che si è voluta raggiungere anche per ottenere un ulteriore miglioramento del tono dell'umore, recuperato alla dose di 150 mg/die in modo non soddisfacente.

Inoltre, per rendere migliore l'induzione del riposo notturno, vista l'azione per così dire "attivante" nelle prime ore dall'assunzione in precedenza indicata alla sera (in prossimità della cena), è stata prescritta l'assunzione di trazodone CONTRAMID® nel tardo pomeriggio. L'assunzione di pregabalin 75mg, che il paziente aveva mantenuto al mattino, è stata spostata a pranzo, in modo da ridurre la sonnolenza del mattino quando si è aumentata la dose del trazodone CONTRAMID®.

■ **Evoluzione nel tempo**

Il passaggio alla dose di 225 mg/die di trazodone CONTRAMID®, prima di raggiungere quella definitiva di 300 mg/die, ha determinato una maggiore tollerabilità del farmaco (minore sonnolenza diurna). L'anticipazione della somministrazione al tardo pomeriggio di trazodone CONTRAMID® 300 mg/die ha migliorato

l'induzione del riposo notturno nelle ore serali. Il tono dell'umore è andato a migliorare, fino al raggiungimento di uno stato soggettivamente soddisfacente. E' stato anche possibile, una volta raggiunta la dose di 300 mg/die di trazodone CONTRAMID®, ridurre fino a sospensione il pregabalin (nell'arco di circa 1 mese).

Caso clinico 9

■ Descrizione del paziente

Donna, 47 anni, coniugata, senza figli, licenza di scuola media inferiore, disoccupata.

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

La paziente si presentava discretamente curata nell'aspetto e nell'igiene personale. Vigile, mnesica, attenta e orientata secondo le convenzionali coordinate spazio-temporali. Adeguata sul versante comportamentale. Facies triste. Tono della voce basso e monotono. Il pensiero nella forma era povero e concreto, nei contenuti polarizzato su preoccupazioni inerenti alle proprie condizioni di salute. L'affettività era congrua con le tematiche espresse, connotata da ansia, e il tono dell'umore era orientato in senso ipotimico. Riferiva difficoltà di concentrazione ("non riesco a guardare la tv, né a leggere un giornale, sono svogliata in tutto") e lamentava insonnia mista. I familiari riferivano che la paziente, negli ultimi anni, a causa dell'aumentato numero di farmaci assunti per le diverse patologie interistiche (dislipidemia, diabete, ipotiroidismo), ha presentato scarsa compliance anche alle prescrizioni psichiatriche.

■ Anamnesi

Padre, diabetico e iperteso, deceduto all'età di 63 anni in seguito a incidente stradale.

Madre, 72 anni, affetta da diabete mellito di tipo 2 e coronaropatia. In trattamento farmacologico con sertralina per sintomatologia depressiva.

Secondogenita di 4 germani, due in apparente buona salute, la terzogenita affetta da depressione (non meglio specificata), in trattamento farmacologico.

Familiarità psichiatrica positiva anche nel ramo paterno (zia e cugina).

L'esordio psicopatologico risale all'età di 37 anni, quando la paziente ha iniziato a presentare un quadro clinico caratterizzato da progressivo isolamento sociale e riduzione del funzionamento globale. La paziente verbalizzava sentimenti di inadeguatezza, idee di colpa e rovina. L'umore era deflesso e l'affettività congrua con le tematiche espresse. Presentava insonnia totale. Pertanto fu ricoverata in ambiente psichiatrico, le fu somministrata terapia antidepressiva con sertralina e benzodiazepine e venne posta diagnosi di "disturbo depressivo maggiore". Nel corso degli anni la paziente ha presentato diversi episodi depressivi di moderata gravità, per cui lo specialista di fiducia le ha prescritto diversi trattamenti farmacologici antidepressivi (paroxetina, venlafaxina, amitriptilina ecc.) con scarso beneficio.

■ Eventuali comorbidità

Dislipidemia, ipotiroidismo, diabete mellito di tipo 2.

■ Diagnosi psichiatrica

Disturbo depressivo maggiore.

■ Razionale per la scelta farmacologica

Data la scarsa compliance alle prescrizioni farmacologiche si è preferito l'uso di un farmaco antidepressivo-ansiolitico e ipnoinducente in unica somministrazione giornaliera.

■ Trattamento

Alla terapia in corso, con risperidone (2 mg/die), levotiroxina sodica (75 µg/die) e metformina (1500 mg/die), è stato aggiunto trazodone CONTRAMID®, inizialmente somministrato a un dosaggio di 75 mg/die per 4 giorni (mezza compressa da 150 mg alla sera), successivamente incrementato, ogni 3 giorni, di altri 75 mg fino a un dosaggio, a regime, di 300 mg/die.

■ Risultati di efficacia e tollerabilità

Rapido miglioramento del riposo notturno e progressiva riduzione della sintomatologia depressiva.

■ Eventuali interazioni farmacologiche

Nessuna.

■ Safety

Sonnolenza diurna.

■ Evoluzione nel tempo

A 6 settimane la paziente ha riferito miglioramento della qualità del sonno e riduzione della tensione e della quota d'ansia. A 8 settimane si riscontrava lieve miglioramento della sintomatologia depressiva: la paziente, infatti, riferiva di sentirsi meno triste e di riuscire a svolgere con minor fatica le abituali mansioni domestiche.

Caso clinico 10

■ Descrizione del paziente

Donna, 49 anni, divorziata, vive sola, operatrice socio-sanitaria.

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

Nella visita di controllo di fine febbraio sono assenti disturbi noetici, della senso-percezione e sintomi dissociativi. Il tono dell'umore è apparentemente in asse con soddisfacente riposo notturno. Tuttavia la paziente, soggettivamente, descrive una sensazione costante di astenia e abulia, che obiettivamente si correlano a una perdita di slancio vitale, a un persistente blocco della dimensione temporale nel passato con assenza di aperture verso il futuro, ripiegamento del flusso vitale e libidico in senso masochistico e auto-aggressivo sotto forma di atti-mancati, lapsus e "distraiabilità" e difficoltà a mantenere la concentrazione (specie sul lavoro), che mettono in pericolo elementi essenziali per la vita della paziente come il lavoro, la casa, alcuni beni di sussistenza, le sue relazioni amicali. A fronte di un minore contatto con la propria sofferenza la paziente sembra parlare attraverso il corpo, un corpo "senza forza", "contratto" e dolorante che richiede cure (ha consultato un ortopedico per un'impotenza funzionale della spalla sinistra che persiste in assenza di danno obiettivabile).

■ Anamnesi

Anamnesi familiare: negativa per patologia psichiatrica maggiore.

Anamnesi psicopatologica: la paziente, di nazionalità straniera, è giunta in Italia nel 1997. L'esordio clinico risale al 2008 e la paziente è stata seguita presso l'ambulatorio psichiatrico di una struttura ospedaliera con diagnosi di "depressione maggiore con sintomi psicotici". Dopo il fallimento del matrimonio e la perdita di ogni riferimento personale e lavorativo, comparve insonnia notturna ostinata e resistente, accompagnata da senso di "spaesamento" e di "estraneità" rispetto alla realtà esterna, progressivo ritiro pulsionale e disinvestimento dalla realtà esterna e dal sé, idee persistenti di autocritica e vergogna via via crescenti fino a sviluppare idee di autoriferimento a contenuto denigratorio con sentimento di tristezza sintono e congruo rispetto ai vissuti. Tale quadro appariva poco responsivo alla terapia con duloxetina associata a neurolettico a basso dosaggio (prima aloperidolo 1 mg poi risperidone 2 mg, non tollerata quetiapina). La paziente giunge al nostro ambulatorio nel novembre 2013 dopo ripetuti drop-out dalla terapia farmacologica e in quel momento drug-free. La sintomatologia presentata è sovrapponibile a quella descritta, con grave limitazione dell'autonomia e della capacità di concentrazione della paziente. Viene impostata una terapia con olanzapina fino a 7,5 mg/die con ripristino del ritmo sonno-veglia. Non miglioramento timico neppure con l'aggiunta di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (paroxetina).

■ **Eventuali comorbidità**

Nessuna.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo maggiore con caratteristiche psicotiche congrue all'umore.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Mentre la sintomatologia psicotica e l'ansia hanno ben risposto alla terapia con olanzapina, consentendo in tempi rapidi il ripristino del ritmo sonno-veglia, il nucleo affettivo della paziente non è stato di fatto scalfito dalle terapie fin qui adottate: duloxetine 60 mg/die (drop-out per effetti collaterali); paroxetina 40 mg/die (non efficacia); escitalopram 20 mg/die (drop-out immotivato dalla paziente).

In questo caso la scelta di trazodone, già impostato nella formulazione a rilascio immediato (gocce) alla posologia di 60 mg e ben tollerato, è parsa razionale come scelta di antidepressivo sia rispetto alla possibilità di incidere sulla sintomatologia tipicamente depressiva (tristezza, perdita di appetito, di slancio vitale, disturbi del sonno, idee di colpa e indegnità), sia rispetto ad aspetti conversivi e somatoformi (più inconsci) propri di questa paziente ma che costituiscono a tutti gli effetti aspetti nucleari del quadro clinico.

■ **Trattamento**

Olanzapina 2,5 mg 1 compressa/die. Trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 compressa per 4 giorni, poi aumentata di mezza compressa fino ad assumere trazodone CONTRAMID® 300 mg 1 compressa (la paziente in precedenza assumeva trazodone gocce 60 mg/ml 20 gocce, che viene sospeso).

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Non è stata utilizzata alcuna scala. Dopo 6 settimane la terapia permane in atto, con buona tolleranza. Migliorata l'ansia diurna, meno polarizzata sul soma.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun effetto avverso grave. Terapia attualmente in corso.

■ **Evoluzione nel tempo**

La risposta a 6 settimane è presente, il quadro migliorato per gli aspetti di minore ansia e riduzione delle somatizzazioni.

Caso clinico 11

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 50 anni, separata, vive sola, impiegata part-time in campo contabile.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

A ottobre 2014 nuovo episodio depressivo con umore deflesso, abulia, labilità emotiva e vissuti di vuoto. Nelle settimane seguenti, dato il progressivo incremento della quota ansiosa, la paziente ricorreva di propria iniziativa a un incremento del consumo di benzodiazepine. A dicembre (dopo 6 settimane), persistendo l'importante quota ansiosa (ansia libera), i disturbi del ritmo sonno-veglia nonché la sintomatologia depressiva, veniva modificata la terapia antidepressiva di mantenimento in corso (quetiapina a rilascio prolungato 300 mg/die + citalopram 40 mg/die + bupropione 150 mg/die), con graduale scalaggio della posologia di citalopram fino a sospensione, e veniva impostato trazodone CONTRAMID®.

■ **Anamnesi**

Anamnesi familiare: negativa per patologia psichiatrica maggiore.

Anamnesi psicopatologica: il primo contatto col servizio risale all'età di 18 anni allorché comparvero disturbi del sonno, iporessia, ideazione di morte con tematiche anticonservative e rilevante inibizione psicomotoria. I disturbi si manifestavano in correlazione con un abbandono affettivo significativo per la paziente. Nel corso degli anni si è assistito al ripresentarsi di episodi analoghi anche in assenza di eventi scatenanti, con fasi libere da malattia nelle quali, tuttavia, era possibile cogliere una fragilità personologica che si sostanzia con insicurezza, dipendenza relazionale, alessitimia e indefinitezza di un'identità e autonomia del sé. Lo stile difensivo predominante appariva, da un lato, quello di rinuncia a ogni autonomia decisionale (proiettività), dall'altro, il ricorso a meccanismi dissociativi con diffusione identitaria e perdita dei confini del sé e della realtà esterna.

■ **Eventuali comorbidità**

Nessuna patologia organica nota. Comorbidità psichiatrica: disturbo dissociativo senza specificazione e disturbo di personalità senza specificazione.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo maggiore. Episodio ricorrente, grado moderato.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Risposta insoddisfacente alla terapia antidepressiva già in corso, sia per quanto riguarda la sintomatologia timica sia per quanto riguarda la quota ansiosa. Era inoltre necessario limitare il ricorso alle benzodiazepine che potevano avere un effetto di inibizione dannosa e ulteriore peggioramento del rallentamento ideomotorio.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® mezza compressa da 150 mg/die, aumentando di mezza compressa ogni 5 giorni fino a raggiungere 300 mg/die (ore 17).

Terapia in associazione: quetiapina a rilascio prolungato 300 mg 1 compressa/die, bupropione 150 mg 1 compressa/die, lorazepam fino a 2 mg/die poi scalato fino a sospensione, bromazepam 4,5 mg/die poi scalato fino a sospensione.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Non sono state utilizzate scale. La paziente viene vista con cadenza settimanale. Già dopo la prima settimana di terapia con trazodone CONTRAMID® a dosaggio iniziale era possibile iniziare a scalare le benzodiazepine. Dopo 4 settimane l'ansia era ben controllata e il quadro timico presentava un apprezzabile miglioramento. Nelle prime fasi la titolazione di trazodone CONTRAMID® è avvenuta secondo lo schema iniziale. Raggiunti i 225 mg/die è stato necessario rallentare la titolazione, fermandosi a tale dosaggio per comparsa di lieve e soggettiva sedazione. Il dosaggio di 300 mg/die è stato raggiunto a febbraio 2015 ed è stato ben tollerato, come lo è tuttora.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun effetto avverso grave. La terapia è ancora in corso (aprile 2015).

■ **Evoluzione nel tempo**

Già dopo 1 mese dall'integrazione di trazodone CONTRAMID® nella terapia antidepressiva (co-terapia) era apprezzabile soggettivamente e obiettivamente il miglioramento della sintomatologia ansiosa e di quella depressiva, con recupero delle normali funzioni di vita e scomparsa del rallentamento ideo-motorio e degli spunti dissociativi.

Persistono, tuttavia, aspetti depressivi connessi alla struttura personologica di base meglio elaborabili nel percorso psicoterapeutico.

Caso clinico 12

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 50 anni, coniugata, casalinga.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

La paziente è seguita con visite a cadenza quindicinale. A ottobre 2014 peggioramento del quadro con accentuazione del sentimento di tristezza, completo ritiro sociale, inibizione ideomotoria grave (trascorre a letto tutta la giornata, difficoltà ad alimentarsi da sola e a provvedere alle proprie necessità autonomamente, rifiuta stimolazione). Il pensiero appare inibito e del tutto polarizzato sulle tematiche ossessive e il vissuto di rabbia, molto intenso, appare poco contenibile sia nella mentalizzazione (ricorso massiccio a diniego della realtà e a modalità scissionali di pensiero) sia a livello del controllo degli impulsi/agiti con momenti di agitazione ed esplosività.

■ **Anamnesi**

La paziente è conosciuta da molti anni dal nostro servizio. L'esordio psicopatologico risale all'epoca del liceo, quando aveva 17 anni, allorché mise in atto un tentativo anticonservativo. Da allora l'identità personale e quella clinica della paziente hanno subito un rapido e tragico processo di sovrapposizione, fino allo smarrimento quasi completo di ogni autenticità e la donna è divenuta "la paziente di", di fatto non essendo avvenuto il processo di personificazione e fallendo, fino a oggi, ogni reale possibilità di incontro con se stessa e con la vita. Sul versante clinico la paziente, che ha avuto nel tempo innumerevoli ricoveri in ambito psichiatrico e ha ripetuto il gesto anticonservativo almeno altre 2 volte in momenti di intensa angoscia, ha sviluppato una sintomatologia ossessiva (ruminazione e modalità ossessiva di pensiero) e una dipendenza da figure di riferimento fortemente investite da sentimenti di amore e odio. Il pensiero, nonostante buone capacità cognitive e momenti di insight, procede con massicce scissioni che hanno lo scopo di preservare aspetti buoni del sé non distinguibili dal non sé o, alternativamente, proiettare con spinte sadico-aggressive, su di sé (come nel tentato suicidio) o sull'altro da sé (marito, terapeuta, casa), quanto vissuto come distruttivo e negativo. Nel corso degli anni la paziente ha effettuato innumerevoli terapie sia psicoterapiche sia psicofarmacologiche (neurolettici tipici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, triciclici, inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina) senza sostanziale variazione del quadro clinico.

■ **Eventuali comorbilità**

Disturbo ossessivo-compulsivo. Disturbo dipendente-evitante di personalità.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Depressione maggiore. Episodio ricorrente, di grado medio.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Stante la storia clinica e la sintomatologia in atto: limitare il ricorso alle benzodiazepine; limitare l'incremento ponderale e la stipsi (effetti collaterali da ricondurre a paroxetina e mirtazapina); migliorare il controllo della quota ansiosa e il controllo degli impulsi (in passato l'incremento di venlafaxina aveva portato a peggiorare l'irritabilità); incidere sul nucleo depressivo.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® 150 mg compresse da mezza compressa a 1 + mezza compressa in 2 settimane. Venlafaxina 150 mg 1 capsula. Lorazepam 7,5 mg/die. Delorazepam gocce 20 gocce. Lormetazepam gocce 20 gocce. Sospese paroxetina 20 mg 1 compressa e mirtazapina mezza compressa.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Nessuna scala. Terapia obiettivamente ben tollerata, senza effetti collaterali. Soggettivamente, la paziente ha investito il "nuovo" farmaco delle proprie proiezioni e ruminazioni chiedendo una maggiore gradualità di incremento posologico. Si è quindi scesi, dopo 4 settimane, a 150 mg/die e a dicembre a 75 mg/die. Attualmente stiamo valutando di incrementare nuovamente a 150 mg/die.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun evento avverso grave. Terapia in atto.

■ **Evoluzione nel tempo**

La risposta clinica obiettivamente è stata buona. È stato possibile un reale contenimento del consumo di benzodiazepine (la cui posologia non è stata ri-aumentata), la paziente ha ripreso a uscire e a prendersi cura di sé. L'alimentazione è ripresa con maggiore regolarità e c'è stata una perdita di peso con ritorno a valori abituali per la paziente.

Caso clinico 13

■ Descrizione del paziente

Donna, 51 anni, vedova, pensionata (pensione di invalidità).

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

La paziente è seguita presso il nostro ambulatorio per una diagnosi di depressione maggiore, grave, senza aspetti psicotici e disturbo ossessivo-compulsivo. L'episodio attuale è insorto nel gennaio 2015 con una sintomatologia depressiva con marcata tristezza, tensione interiore, apatia, abulia, anergia, ansia in forma libera e somatizzata, ridotta capacità di concentrazione, frequenti crisi di pianto (trascorrevano le giornate a letto in preda alla disperazione), sensazione di vuoto e sentimenti di inutilità tanto pervasivi da impedirle di avere relazioni sociali con i vicini di casa (con cui ha generalmente ottimi rapporti) e i familiari. La sintomatologia sopra descritta non era attribuibile a uso di sostanze o altra condizione patologica medica generale.

■ Anamnesi

All'età di 8 anni la paziente ha presentato per la prima volta una sintomatologia caratterizzata da intensa paura di ardere viva e la percezione di un angosciante odore di bruciato, accompagnati da un profondo senso di solitudine con tensione interiore e sentimenti di tristezza. Secondo quanto riferito, i genitori non hanno ritenuto necessario contattare alcuno specialista. All'età di 16 anni ha manifestato una fobia per piccoli oggetti (quali schegge di legno o pezzetti di vetro, che sarebbero potuti penetrare nelle orecchie invadendo il corpo) e per l'unto tanto da rifiutare tutti gli alimenti contenenti olio. Viene riferito che tale sintomatologia si è risolta spontaneamente e senza l'aiuto di un medico specialista. All'età di 28 anni, a causa di una sintomatologia di tipo depressivo, caratterizzata da deflessione del tono dell'umore, anedonia, abulia, astenia, perdita di interesse e piacere per quasi tutte le attività, agitazione, incapacità di assolvere alle normali attività di vita quotidiana, sentimenti di inadeguatezza e colpa, insonnia e ideazione suicidaria, e associata a una sintomatologia di tipo ossessivo-compulsivo, con ideazione ossessiva di contaminazione e rituali di pulizia e lavaggio, la paziente si è recata per la prima volta al Dipartimento di Salute Mentale di appartenenza dove è stata presa in carico per una diagnosi di "depressione maggiore grave, senza aspetti psicotici" e "disturbo ossessivo-compulsivo". Nel 1993 (a 30 anni) ha presentato una sintomatologia di tipo prevalentemente depressivo con sentimenti di inadeguatezza e colpa, anedonia, astenia, incapacità di assolvere alle normali attività di vita quotidiana, pessimismo per il futuro e ideazione suicidaria. Nel 1996, in seguito alla morte del marito, le sue condizioni cliniche si sono aggravate notevolmente; per tale motivo ha consultato diversi specialisti psichiatri e ha praticato diversi trattamenti farmacologici. Nel corso degli anni le sono state prescritte numerose terapie farmacologiche in cui venivano associati antidepressivi (quali fluoxetina fino a 80 mg/die, venlafaxina fino a 300 mg/die, sertralina fino a

150 mg/die, paroxetina fino a 60 mg/die, duloxetina fino a 60 mg/die, clomipramina fino a 150 mg/die, tutti per tempi adeguati) ad antipsicotici (quali quetiapina fino a 800 mg/die, olanzapina fino a 5 mg/die, clozapina fino a 350 mg/die), stabilizzanti dell'umore (quali valproato di sodio fino a 100 mg/die, lamotrigina fino a 200 mg/die, carbamazepina fino a 800 mg/die) e benzodiazepine, senza mai raggiungere una completa remissione. Ha inoltre praticato una psicoterapia individuale presso lo stesso Dipartimento, con risultati modesti.

Successivamente ha effettuato numerosi ricoveri in regime volontario e uno in regime di Trattamento Sanitario Obbligatorio. Nel 2000, durante un ricovero, ha praticato diversi cicli di terapia elettroconvulsivante da cui ha ricevuto un parziale beneficio di breve durata. Tutti i ricoveri si sono resi necessari, principalmente per una sintomatologia depressiva con ideazione suicidaria, in circostanze "stressanti" di vita della paziente (quali, ad esempio, contrasti con il compagno, malattie dei propri familiari, morte di persone care). Nonostante la buona aderenza ai trattamenti farmacologici e le numerose terapie praticate, ha vissuto brevi periodi di relativo benessere psicologico, alternati a periodi di grave scompensamento caratterizzati da marcata deflessione del tono dell'umore, astenia, sentimenti di inadeguatezza, difficoltà ad assolvere alle normali attività quotidiane e a provvedere all'igiene personale, pensieri di morte, frequenti crisi di pianto e sintomi ossessivo-compulsivi (ideazione ossessiva di contaminazione e rituali di pulizia). In alcuni degli episodi ha presentato aspetti psicotici (deliri e allucinazioni visive correlate al tema ossessivo di contaminazione). Per tale motivo alle terapie con antidepressivi e stabilizzanti del tono dell'umore sono stati aggiunti vari antipsicotici di prima e seconda generazione e, negli ultimi 3 anni, è stata prescritta clozapina (fino alla dose di 350 mg/die). La terapia con clozapina ha determinato un aumento considerevole del peso corporeo, senza alterazioni dell'assetto lipidico e/o della glicemia. Non avendo determinato una maggiore stabilità del quadro clinico, la dose del farmaco è stata progressivamente ridotta nel corso degli ultimi 2 anni fino a 100 mg/die. Tuttavia, non è stato possibile sospendere tale terapia perché è l'unica che si sia dimostrata efficace nel ridurre gli aspetti psicotici e l'ideazione suicidaria della paziente, riducendo la frequenza dei ricoveri.

L'episodio attuale, insorto nel gennaio 2015, è caratterizzato da una sintomatologia depressiva moderata con una significativa compromissione del funzionamento psicosociale della paziente che, tuttavia, non ha richiesto il ricovero per l'assenza di ideazione suicidaria.

■ **Eventuali comorbidità**

Disturbo ossessivo-compulsivo resistente ai comuni trattamenti farmacologici. Ipotiroidismo (conseguente a tiroidite di Hashimoto) in trattamento farmacologico con levotiroxina sodica 50 µg/die.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Al momento dell'introduzione di trazodone CONTRAMID® la paziente presentava un episodio depressivo maggiore ricorrente, di moderata gravità, senza aspetti psicotici ed era in trattamento con clozapina 100 mg/die, acido valproico 1 g/die e sertralina 150 mg/die.

■ Razionale per la scelta farmacologica

Diagnosi di disturbo depressivo maggiore in comorbidità con disturbo ossessivo-compulsivo che non aveva risposto a diversi farmaci antidepressivi anche in associazione con stabilizzanti del tono dell'umore e antipsicotici di seconda generazione.

■ Trattamento

La paziente ha iniziato l'assunzione di trazodone CONTRAMID® il 28/01/2015 con la seguente posologia: 1 compressa da 150 mg alle ore 22 (a digiuno). Ha continuato la terapia con clozapina alla dose di 100 mg/die, sertralina alla dose di 150 mg/die e acido valproico alla dose di 750 mg/die.

Titolazione: trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 compressa alle ore 22 per 5 giorni, poi trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 + mezza compressa alle ore 22 per altri 10 giorni (riducendo sertralina a 100 mg/die e acido valproico a 500 mg/die e continuando clozapina alla dose di 100 mg/die), poi trazodone CONTRAMID® 300 mg 1 compressa alle ore 22, continuando sertralina alla dose di 100 mg/die, acido valproico alla dose di 500 mg/die e clozapina alla dose di 100 mg/die.

La paziente continua ad assumere regolarmente la terapia a tutt'oggi alla dose di 300 mg/die.

■ Risultati di efficacia e tollerabilità

Trazodone CONTRAMID® si è mostrato efficace nel ridurre sia i sintomi depressivi sia quelli ansiosi.

■ Eventuali interazioni farmacologiche

Nessuna.

■ Safety

Non sono stati segnalati effetti collaterali. La paziente ha praticato regolari controlli ematologici senza riscontro di variazioni significative dei parametri emocromocitometrici, di funzionalità epatica, cardiaca o renale. Ha intrapreso una dieta ipocalorica per perdere il peso corporeo in eccesso che era aumentato con l'introduzione di clozapina.

■ Evoluzione nel tempo

A distanza di circa 4 settimane dall'introduzione della terapia a base di trazodone CONTRAMID®, l'umore della paziente è migliorato e la stessa ha ripreso ad avere contatti con i familiari e i vicini di casa. La sintomatologia ansioso-depressiva si è ridotta ulteriormente nelle settimane successive. Dalla prima metà di marzo 2015 si è assistito a un ulteriore miglioramento del funzionamento personale e psicosociale della paziente (riesce a uscire tutti i giorni, a prendersi cura della propria persona e dell'abitazione, ad avere regolari contatti con i familiari e a dedicarsi ad attività ricreative). Sempre più saltuariamente si verificano episodi di ansia e lieve deflessione del tono dell'umore in occasione di periodi di maggiore stress, cui la paziente riesce a far fronte senza modifiche ulteriori della terapia.

Caso clinico 14

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 56 anni, convivente, magazziniere in un supermercato.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Alla prima visita si apprezzava umore volto verso la polarità negativa con disforia e irrequietezza (tipo depressione agitata). Si rilevava, inoltre, uno stato ansioso (ansia libera) con irritabilità. Il paziente lamentava riduzione della libido, iporesia con calo ponderale e disturbi del ritmo sonno-veglia (risvegli frequenti durante il sonno notturno). Sul piano personologico si rilevavano aspetti di impulsività, irascibilità e difficoltà nell'affrontare i cambiamenti.

■ **Anamnesi**

Anamnesi familiare: negativa per patologia psichiatrica maggiore.

Anamnesi psicopatologica: negativa fino al contatto attuale (ottobre 2014).

Prescritto, poche settimane prima della prima visita psichiatrica, dal medico di medicina generale alprazolam 0,5 mg 1 compressa alla sera.

Non abuso di sostanze psicotrope.

■ **Eventuali comorbidità**

Diabete mellito di tipo 2, nessuna terapia insulinica.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo maggiore. Episodio singolo, grado lieve.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Presenza di umore deflesso con forte sintomatologia ansiosa, agitazione e disturbi del sonno.

Il paziente, inoltre, lamentava disturbi della sfera sessuale ed era importante scegliere un farmaco che non peggiorasse questa funzione.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® 150 mg compresse. Inizio terapia: ottobre 2014. Titolazione e posologia: mezza compressa per 5 giorni, poi aumentata di mezza compressa ogni 5 giorni fino alla posologia di 2 compresse (300 mg/die). Associazione: flurazepam 15 mg 1 capsula al bisogno se insonnia persiste.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Nessun effetto collaterale. Il paziente non ha lamentato alcun problema secondario alla terapia psicofarmacologica. Per valutare i risultati di efficacia non sono state usate scale. Clinicamente, al primo controllo dopo 2 settimane di terapia si apprezzavano un obiettivo e soggettivo miglioramento della sintomatologia

ansiosa, una riduzione dell'irrequietezza e un'attenuazione della disforia. Migliorato il sonno con ripristino del ritmo sonno-veglia senza il bisogno di ricorrere all'ipnoinducente benzodiazepinico indicato.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun evento avverso. Paziente ancora in trattamento (aprile 2015).

■ **Evoluzione nel tempo**

Controllo dopo 4 settimane di terapia: remissione della sintomatologia depressiva (novembre 2014). Controllo a 16 settimane di terapia: completo mantenimento dell'equilibrio timico.

Caso clinico 15

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 57 anni, celibe, operaio. Inviato dal proprio medico. Riporta alcune difficoltà in ambito lavorativo. Già seguito nel 2005 per una sintomatologia simile.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Alla visita è disponibile al colloquio, a tratti irritabile. Orientato nei parametri temporali. Non alterazioni ideoperceptive, ma ha un'ideazione focalizzata su tematiche riguardanti la propria condizione fisica. Tono dell'umore deflesso in modo non grave, con componenti disforiche. Evidenti difficoltà di autocontenimento emotivo. Ritmo sonno-veglia conservato. Appetito fisiologico.

■ **Anamnesi**

Ha interrotto il lavoro in passato per una sintomatologia attribuibile a colite ulcerosa. Ha praticato body-building in maniera semi-professionale per alcuni anni. Celibe, è molto legato alla sorella e al cognato.

Nel 1985 episodio depressivo.

Nel 2003 ha presentato un episodio depressivo, curato dal medico di medicina generale e da un neurologo con mirtazapina 45 mg la sera e 15 mg la mattina, delorazepam 2 mg la sera, levosulpiride 25 mg la sera. Successivamente ha assunto quetiapina 25 mg, 1 compressa alla sera.

In età giovanile uso di sostanze.

La madre è morta per suicidio nel 1991.

Assume attualmente citalopram, che risulta poco incisivo.

■ **Eventuali comorbidità**

Colite ulcerosa, assume azatioprina. Questo farmaco gli procura una leggera anemia, cui il paziente attribuisce molta importanza.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Episodio depressivo di depressione maggiore. Tratti di personalità impulsiva.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Utilizzo di un farmaco antidepressivo con un profilo in grado di incidere sulle componenti di irritabilità.

■ **Trattamento**

Si sospende gradualmente citalopram da 20 mg nel corso di 4 giorni.

Si introduce trazodone CONTRAMID® 150 mg secondo lo schema: mezza compressa per 3 giorni, 1 compressa per 3 giorni, 1 + mezza compressa per 3 giorni, poi 2 compresse (300 mg) per 3 giorni. Da assumere la sera prima di cena.

Viene conservato delorazepam 0,5 mg la sera.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Riferito discreto benessere sul piano dell'umore. Il paziente ha preferito tuttavia utilizzare il dosaggio di 150 mg/die, senza ulteriori incrementi.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun evento avverso.

■ **Evoluzione nel tempo**

Il trattamento prosegue, con buona efficacia generale.

Caso clinico 16

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 59 anni, coniugato, artigiano.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Abulia, perdita di entusiasmo, scarsa iniziativa, malumore, pensiero negativo, difetto di concentrazione, timore immotivato di eventi spiacevoli.

■ **Anamnesi**

Nel corso dell'ultimo mese progressiva perdita dell'iniziativa e preoccupazioni immotivate. Nel corso delle ultime 2 settimane insonnia e difetto di concentrazione.

Riferisce sensazione di sbandamento e insicurezza negli spostamenti. Lamenta il timore che avvengano fatti negativi.

■ **Eventuali comorbidità**

Cefalea emicranica a frequenza variabile. Infarto del miocardio 9 anni prima seguito da un periodo di 2 mesi di alterato controllo emotivo. Ha accusato episodi lipotimici in occasioni di eventi stressanti.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo non specificato di entità moderata 311 (f32,9).

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

La concomitante morbilità cardiocircolatoria rendeva problematici approcci antidepressivi con triciclici.

Un trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina di breve durata dopo l'infarto miocardico acuto era stato associato a sensazione di inefficacia e scarsa tollerabilità.

La concomitante ansia motivava un approccio mirato ad ambedue le condizioni.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® 150 mg mezza compressa per 5 giorni, poi aumentata a 1 per 5 giorni, quindi a 1 + mezza dall'11° al 15° giorno e successivamente trazodone CONTRAMID® 300 mg dopo cena. In caso di sonnolenza diurna la dose non doveva essere aumentata. Antipertensivi, beta-bloccanti per l'emicrania. Statine. Antiaggreganti piastrinici. Benzodiazepine (alprazolam) al bisogno.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

L'alterazione del controllo emotivo appariva migliorata dopo la seconda settimana di trattamento. Il paziente riferiva anche l'andamento favorevole della cefalea. L'umore depresso e l'aspettativa di eventi spiacevoli si riducevano progressivamente dalla 3^a-4^a settimana di trattamento.

Il controllo emotivo appariva migliorato e non si registravano fenomeni vegetativi o sensazioni lipotimiche.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Non sono stati riferiti sintomi a carico dell'apparato cardiovascolare. Un controllo cardiologico effettuato secondo un programma prefissato ha individuato condizioni cardiocircolatorie immodificate e stazionarie durante il trattamento.

■ **Evoluzione nel tempo**

Nel corso del secondo mese è migliorata la sicurezza nelle attività abitualmente espletate. Il tono dell'umore è stato percepito come più elevato, anche in presenza di saltuarie preoccupazioni per le condizioni abituali. L'iniziativa si è mostrata fluttuante.

Nel complesso il quadro clinico è stato definito come "migliorato sensibilmente" alla valutazione soggettiva e dei familiari.

Caso clinico 17

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 59 anni, libero professionista.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Riferisce una viva preoccupazione per il proprio stato di salute e una minore efficienza, sia professionale sia fisica. In relazione a tale sintomatologia ha ridotto i propri interessi, ma non ha tratto giovamento dal contenimento degli impegni abituali. Lamenta una "perdita delle forze" e una marcata sfiducia nelle proprie possibilità, condizionata anche dalla comorbidità. Nel corso dell'ultimo mese l'appetito si è ridotto ed è comparsa insonnia.

In occasione di un episodio di intensa cefalea ha deciso di consultare uno specialista.

■ **Anamnesi**

Dieci anni fa, in conseguenza di uno "svenimento", ha subito un trauma cranico con lieve emorragia subaracnoidea. Tale episodio, risoltosi dopo una breve osservazione ospedaliera, ha indotto costante stato d'allarme.

Riferisce "sensazione di venir meno" in occasione di alcuni episodi di cefalea, soprattutto se localizzata posteriormente e al vertice, con apparente compromissione della vista. Per tale condizione è stato sottoposto a indagini strumentali che hanno documentato minime alterazioni a livello del parenchima cerebrale: tale reperto, seppure minimizzato dagli specialisti consultati, ha indotto viva apprensione nel paziente.

Nel corso dell'ultimo mese ha lamentato insonnia, pessimismo, scarsa fiducia nei trattamenti praticati e preoccupazione ricorrente nei riguardi di eventi fatali.

■ **Eventuali comorbidità**

Pregresso craniotrauma con lieve emorragia subaracnoidea. Eemicrania senz'aura a saltuaria espressione basilare. Ipertensione arteriosa sotto controllo farmacologico. Episodi lipotimici ricorrenti.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo a espressione episodica di entità moderata (DSM-5: 296.22-F32.1). L'inquadramento nosografico è supportato dalla ricorrenza di umore depresso, dalla perdita di interessi e di attitudini piacevoli, dalla faticabilità e dall'insonnia associata ad ansia. Particolare rilievo può essere attribuito alla tendenza a enfatizzare ogni disturbo immaginando conseguenze catastrofiche, nonostante le rassicurazioni ricevute da personale competente.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

La concomitanza di manifestazioni di ansia con note ricorrenti di allarme giusti-

ficava un approccio attivo per tutta la giornata, sia sulla condizione depressiva sia sulla ricorrenza dei fenomeni correlati. Appariva evidente come l'azione iniziale sui disturbi del controllo emotivo potesse essere in grado di migliorare il tono dell'umore.

■ **Trattamento**

È stato titolato il trattamento con trazodone CONTRAMID® fino alla dose di 300 mg/die, con incremento del dosaggio ogni 5 giorni.

A tale approccio è associata una terapia preventiva dell'emicrania con basse dosi di pizotifene.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Il paziente mostrava sensibile miglioramento del quadro clinico fin dall'osservazione realizzata a 4 settimane dall'inizio della terapia. Il contenimento del disturbo d'ansia e la regressione delle crisi di cefalea si associavano a una ripresa dell'efficienza e della partecipazione. Le caratteristiche evolutive favorevoli si confermavano dopo il secondo mese di osservazione.

La verifica realizzata mediante la scala di Hamilton per la depressione confermava l'andamento migliorativo (punteggio 23 al basale, 14 al primo controllo e 8 al secondo controllo).

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Non si sono registrati effetti avversi o collaterali. Una lieve sonnolenza iniziale è regredita spontaneamente ed è stata giudicata "benigna" dal paziente.

■ **Evoluzione nel tempo**

Il trattamento è stato seguito da una precoce risposta clinica favorevole, verosimilmente correlabile all'effetto rapido sui sintomi caratterizzanti la compromissione del quadro emotivo. Il miglioramento del tono dell'umore è stato progressivo con un soddisfacente recupero nelle attività della vita quotidiana.

Caso clinico 18

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 62 anni, divorziato, pensionato.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Riferisce i seguenti sintomi principali: umore depresso, astenia, anedonia, insonnia centrale con difficoltà a riacquistare sonno, elevati livelli di ansia libera e somatizzata. Assunzione di cibo irregolare, con attuale iporesia. Ansia da prestazione sessuale, con eiaculazione precoce. Ricorrenti fenomeni di ansia critici, insorti in situazioni sociali (parlare in pubblico).

■ **Anamnesi**

Paziente con storia di fobia sociale ed episodi depressivi secondari a eventi di perdita (separazione, difficoltà economiche, conflitti con i figli, sfratto).

Personalità dipendente e ansia di tratto presente dall'adolescenza in poi. Riferiti lunghi periodi di eiaculazione precoce, presenti con partner diverse. Riferita dipendenza da lorazepam (1 mg/die da molti anni). Riferita familiarità per ansia generalizzata in linea paterna e materna.

Uso pregresso di citalopram 30 mg/die, venlafaxina 150 mg/die interrotta per l'insorgenza di ipertensione arteriosa, alprazolam 0,25 mg 1 compressa per 3 volte/die.

■ **Eventuali comorbidità**

Diabete mellito di tipo 2. Ipertensione arteriosa. Riferito colon irritabile.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo persistente.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Migliorare il disturbo dell'umore e dell'ansia. Favorire un miglior funzionamento sessuale riducendo l'ansia da prestazione.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® 75 mg per 5 giorni, 150 mg per 5 giorni, 225 mg successivamente. Lorazepam (1,0 mg) 1 compressa la sera, tadalafil (20 mg) 1 compressa al bisogno, metformina 500 mg 1 compressa per 3 volte/die, irbesartan 150 mg 1 compressa dopo colazione.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Fino dall'inizio del trattamento il paziente ha lamentato gli effetti collaterali che si sono via via presentati: vertigini, diarrea, cefalea. A causa di tali effetti collaterali il dosaggio massimo raggiunto è quello attuale di 225 mg.

L'umore è migliorato così come l'ansia libera e quella fobico-sociale. Rimangono

le importanti somatizzazioni a livello dell'apparato digerente e l'ansia da prestazione sessuale, parzialmente ridotta grazie al miglioramento dell'eiaculazione precoce.

L'uso di lorazepam è rimasto invariato.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun evento avverso.

■ **Evoluzione nel tempo**

Essendo in terapia da gennaio 2015, l'evoluzione clinica dovrà essere valutata nei prossimi mesi. Considerando le caratteristiche premorbose, la tollerabilità della molecola è soddisfacente.

Caso clinico 19

■ Descrizione del paziente

Donna, 62 anni, coniugata, 2 figli di 48 e 33 anni, entrambi coniugati, casalinga.

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

La paziente, già seguita presso l'ambulatorio del Dipartimento di Salute Mentale dall'aprile 1999 per una diagnosi di "disturbo di panico con agorafobia con andamento cronico" e "depressione ricorrente", nell'estate del 2014 ha presentato un episodio depressivo con tristezza soprattutto mattutina, apatia, abulia, anergia, ridotta capacità di concentrazione, insonnia intermedia, crisi di pianto quotidiane (non riusciva neppure a sostenere i colloqui clinici), sensazione di solitudine, sentimenti di inutilità, pessimismo per il futuro e idee suicidarie (senza propositi concreti).

■ Anamnesi

All'età di 44 anni la paziente ha avuto il primo contatto con uno psichiatra privato per una sintomatologia caratterizzata da ansia libera e somatizzata, attacchi di panico e agorafobia. Nell'anno precedente la donna aveva subito una serie di eventi molto stressanti, tra cui uno sfratto improvviso di casa con successivo trasferimento in un appartamento che lei non considerava accogliente, un litigio con i familiari e la diagnosi di epatopatia correlata a virus dell'epatite C (HCV). La terapia farmacologica prescritta dal primo psichiatra, a base di paroxetina a dosi non meglio specificate, è stata interrotta arbitrariamente dalla paziente dopo poche settimane sebbene avesse determinato un miglioramento della sua condizione clinica. Da allora al 1999 la paziente è stata seguita da vari specialisti, neurologi e psichiatri, con svariate terapie farmacologiche non specificate, senza un notevole miglioramento sintomatologico. Nell'aprile del 1999 la paziente ha avuto il primo contatto con l'ambulatorio del nostro Dipartimento di Salute Mentale. In questi anni ha effettuato terapie farmacologiche e psicoterapia sia individuale sia di gruppo a orientamento cognitivo-comportamentale e analitico con un miglioramento sintomatologico (riduzione della frequenza e dell'intensità degli attacchi di panico e dell'agorafobia), ma senza il raggiungimento di un adeguato funzionamento psicosociale e personale.

Nel maggio 2012 le condizioni cliniche si sono complicate per la presenza di una sintomatologia ansiosa caratterizzata da sensazione di corpo estraneo e costrizione alla gola, per la quale la paziente ha effettuato varie visite specialistiche allo scopo di escludere la presenza di patologie organiche e/o funzionali che giustificassero i sintomi. Per la mancata risoluzione del quadro sintomatologico, nonostante la terapia farmacologica (escitalopram fino a 20 mg/die e ansiolitici) e psicologica, nel febbraio 2013 è stata ricoverata presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura del nostro Dipartimento di Salute Mentale.

Nel corso del ricovero ha praticato una terapia a base di venlafaxina (150 mg/

die), trazodone cloridrato (75 mg/die) e delorazepam (2 mg/die). Dopo la dimissione, tuttavia, la donna ha sospeso arbitrariamente la cura e si è rivolta ad altri specialisti in psichiatria, assumendo terapie a base di escitalopram (20 mg/die), amitriptilina/perfenazina (4 mg + 50 mg/die), aloperidolo (1 mg/die), trazodone cloridrato (50 mg/die) e delorazepam (0,5 mg/die), ma senza alcun giovamento. Per tale motivo la paziente si è nuovamente rivolta al nostro ambulatorio ed è stata ricoverata tra fine luglio e metà agosto 2013 presso l'Unità Operativa di Emergenza Psichiatrica del nostro Dipartimento per un aggravamento della condizione depressiva con ideazione suicidaria e un tentativo di suicidio (aveva provato a tagliarsi le vene a mezzo di una lametta). Dimessa con una terapia a base di paroxetina (40 mg/die), trazodone cloridrato (75 mg/die) e delorazepam (1 mg/die), dopo alcuni giorni di benessere la paziente ha presentato una sintomatologia caratterizzata da depressione, frequenti crisi di pianto, ipersonnia, ansia libera e somatizzata ("senso di vuoto allo stomaco", sensazione di corpo estraneo in gola con senso di soffocamento), astenia, apatia, abulia. Per tale motivo è stato effettuato un cambio della terapia farmacologica con l'introduzione di quetiapina a rilascio prolungato (fino a 450 mg/die) e duloxetina (60 mg/die) che, nel corso dei mesi, ha migliorato la sintomatologia depressiva e quella ansiosa.

L'episodio attuale insorge nell'estate del 2014 quando la paziente ha presentato una riacutizzazione della sintomatologia depressiva, con tristezza soprattutto mattutina, apatia, abulia, anergia, ridotta capacità di concentrazione, insonnia intermedia, crisi di pianto quotidiane (non riusciva neppure a sostenere i colloqui clinici), sensazione di solitudine e sentimenti di inutilità, pessimismo per il futuro e idee suicidarie. La sintomatologia sopra descritta causava una significativa compromissione del funzionamento psicosociale della paziente e non era attribuibile a uso di sostanze o altra condizione patologica.

In tale occasione si è deciso di sostituire l'antidepressivo con trazodone CONTRAMID®.

■ **Eventuali comorbidità**

Disturbo di panico con agorafobia (lifetime). Evidenze neuroradiologiche di vasculopatia cerebrale cronica con atrofia cortico-sottocorticale stabile, senza compromissione significativa delle funzioni neurocognitive. Insufficienza renale cronica di grado lieve. Osteopenia di grado lieve. Gozzo ipotiroideo subclinico post-tiroiditico in compenso clinico. Epatopatia HCV-correlata senza compromissione della funzionalità epatica. Esofagite da reflusso.

■ **Diagnosi psichiatrica**

La paziente presentava (al momento dell'introduzione di trazodone CONTRAMID®) un episodio depressivo maggiore ricorrente di moderata gravità, senza aspetti psicotici.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Diagnosi di disturbo depressivo maggiore in comorbidità con disturbo di panico e agorafobia in paziente con disturbi del sonno e ideazione suicidaria che non

aveva risposto a diversi farmaci antidepressivi anche in associazione con uno stabilizzante del tono dell'umore (quetiapina).

■ **Trattamento**

La paziente ha iniziato l'assunzione di trazodone CONTRAMID® il 09/07/2014 con la seguente posologia: trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 compressa alle ore 22 (a digiuno).

Titolazione: trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 compressa alle ore 22 per 15 giorni, poi trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 + mezza compressa alle ore 22 per altri 15 giorni, poi trazodone CONTRAMID® 300 mg 1 compressa alle ore 22. La paziente continua ad assumere regolarmente la terapia a tutt'oggi alla dose di 300 mg/die, in associazione con quetiapina a rilascio prolungato (400 mg/die) e duloxetina (60 mg/die).

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Trazodone CONTRAMID® si è mostrato efficace nel ridurre sia i sintomi depressivi sia quelli ansiosi.

Nelle prime settimane di terapia la paziente ha lamentato sonnolenza mattutina, ipotensione arteriosa e secchezza delle fauci. Quest'ultimo sintomo permane allo stato attuale.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

A parte quanto prima riportato, non sono stati segnalati altri effetti collaterali di rilievo. La paziente ha praticato regolari controlli ematologici senza riscontro di variazioni significative dei parametri emocromocitometrici, di funzionalità epatica o renale. Ha intrapreso una dieta ipocalorica per perdere il peso corporeo in eccesso che era aumentato con le precedenti terapie.

■ **Evoluzione nel tempo**

A distanza di circa 3 settimane dall'introduzione della terapia a base di trazodone CONTRAMID® l'umore della paziente appariva in miglioramento, era assente l'ideazione suicidaria e non ha necessitato di ricovero da allora.

La sintomatologia ansioso-depressiva si è ridotta ulteriormente nei mesi successivi. Da ottobre 2014 si è assistito a un miglioramento del funzionamento personale e psicosociale della paziente (riesce a uscire tutti i giorni, va in palestra quasi quotidianamente). Attualmente si verificano alcuni episodi parossistici di ansia, con lieve depressione reattiva del tono dell'umore, in occasione di periodi di maggiore stress. Per la sonnolenza al mattino e l'ipotensione all'ultimo controllo ambulatoriale ha iniziato a ridurre la terapia concomitante con quetiapina (da 450 a 400 mg/die) con il progetto condiviso con la paziente di ridurre di 50 mg ogni 2 mesi fino a raggiungere la dose di 150 mg, se tollerato, e successivamente con sospensione totale in altri 6 mesi.

Caso clinico 20

■ Descrizione del paziente

Uomo, 63 anni, divorziato, una figlia di 21 anni, laureato in scienze agrarie, pensionato da circa 10 anni (ha lavorato come agronomo per una multinazionale italiana).

■ Sintomatologia presentata alla prima visita

Il paziente si presentava sufficientemente curato nell'aspetto e nell'igiene personale. Vigile, mnesico, attento e orientato secondo le convenzionali coordinate spazio-temporali. Presentava lieve rallentamento psicomotorio e tremore agli arti. Facies ipomimica; durante il colloquio evitava il contatto oculare con l'interlocutore e manteneva lo sguardo rivolto verso il basso. Tono della voce basso. Eloquio lento. Il pensiero nella forma era caratterizzato da rimuginazione e idee ossessive vissute come egodistoniche ("penso sempre a ciò che mi è accaduto al lavoro, non riesco a non pensarci"), nei contenuti polarizzato sulle problematiche lavorative occorse circa 10 anni prima e che, a detta del paziente, sarebbero state la causa del suo "profondo malessere". Riferiva di vivere da alcuni anni con una zia ottantenne, in una villa in campagna; presentava sufficiente cura di sé e riferiva di non provare interesse e piacere per alcuna attività ("non faccio nulla perché non mi interessa nulla"). L'affettività era appiattita e il tono dell'umore era orientato in senso ipotimico. Lamentava insonnia terminale e, inoltre, il breve riposo notturno era interciso da incubi e sogni terrifici. Assenti alterazioni delle senso-percezioni.

■ Anamnesi

Padre, 83 anni, affetto da demenza senile, diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico.

Madre deceduta all'età di 58 anni per ictus cerebrale.

Secondogenito di 3 germani, il fratello maggiore di 66 anni è in apparente buona salute, così come la sorella di 56 anni.

Familiarità psichiatrica negativa.

L'esordio psicopatologico risale al 1998 quando il paziente ha iniziato a lamentare dolori muscolo-scheletrici diffusi e deflessione del tono dell'umore, pertanto si sarebbe rivolto allo specialista reumatologo di fiducia, che avrebbe posto diagnosi di "fibromialgia"; per il peggiorare della sintomatologia affettiva, tuttavia, gli fu consigliato di rivolgersi a uno specialista psichiatra. Seguito ambulatorialmente presso una struttura ospedaliera, nell'Unità Operativa di Psichiatria, dal 2001, il paziente ha presentato un progressivo peggioramento del quadro clinico caratterizzato da riduzione del funzionamento globale, marcata diminuzione di interesse e piacere per la maggior parte delle attività abitualmente svolte, calo ponderale, insonnia e scarsa cura del proprio aspetto e dell'igiene personale. Tale quadro clinico sarebbe insorto in seguito a "importanti" problematiche lavorative occorse in quel periodo. Nel corso degli anni, al paziente sono stati prescritti diversi trat-

tamenti farmacologici con antidepressivi (paroxetina, venlafaxina, amitriptilina ecc.), benzodiazepine e stabilizzanti del tono dell'umore (acido valproico), che non avrebbero mai indotto significativi e soddisfacenti miglioramenti della sintomatologia. Il paziente, infatti, avrebbe costantemente presentato deflessione del tono dell'umore, anedonia, abulia e insonnia.

■ **Eventuali comorbidità**

Nessuna.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo persistente (distimia).

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Nel corso di circa 10 anni al paziente sono state somministrate benzodiazepine associate a diverse classi di farmaci antidepressivi: triciclici (amitriptilina), inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (venlafaxina) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (paroxetina). Nonostante siano state somministrate terapie a dosaggi terapeutici o combinazioni di più farmaci (amitriptilina + paroxetina o paroxetina + acido valproico), il paziente non ha mai presentato remissione soddisfacente della sintomatologia ansioso-depressiva; anzi, l'utilizzo di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sembrerebbe avergli peggiorato l'emoattività e la motivazione (appiattimento affettivo e abulia); continuava, inoltre, a lamentare un costante stato di allerta e insonnia terminale. Il paziente riferiva di essere "stanco di assumere tanti farmaci, senza ottenere beneficio".

Pertanto, si è pensato, in primis, di migliorare il riposo notturno, riducendo altresì la quota d'ansia, e di tentare un trattamento antidepressivo differente.

■ **Trattamento**

In associazione a quetiapina 150 mg a rilascio prolungato (1 compressa/die), al paziente è stato somministrato trazodone CONTRAMID®, inizialmente a un dosaggio di 75 mg/die per 4 giorni (mezza compressa da 150 mg alla sera), successivamente, come indicato da scheda tecnica, è stato incrementato, ogni 3 giorni, di altri 75 mg fino a un dosaggio, a regime, di 300 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Miglioramento dapprima qualitativo, successivamente anche quantitativo, del riposo notturno. Progressiva riduzione della sintomatologia ansioso-depressiva, con miglioramento della coloritura affettiva nelle interazioni sociali e riduzione dei sentimenti di sfiducia verso gli altri e verso se stesso.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Buona.

■ **Evoluzione nel tempo**

Il quadro clinico, caratterizzato da appiattimento affettivo, apatia, abulia, riduzione del funzionamento globale e insonnia terminale, a 3 settimane dall'inizio del trattamento con trazodone CONTRAMID® 300 mg/die ha mostrato miglioramento del riposo notturno e lieve riduzione della sintomatologia ansiosa. A 6 settimane, il paziente presentava riduzione della sintomatologia depressiva; meno apatico, verbalizzava discreta progettualità futura e desiderio di ripristinare rapporti interpersonali importanti, inficiati negli anni precedenti dal suo profondo stato di malessere.

Caso clinico 21

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 64 anni, vedovo, senza figli, pensionato (ex impiegato Ferrovie).

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Umore depresso durante buona parte della giornata, elevati livelli di ansia libera e somatizzata con frequenti palpitazioni anche a riposo, iporessia, insonnia iniziale e centrale, labilità emotiva. Anedonico, anergico, ideazione negativa su di sé e sul futuro, marcato ritiro sociale.

■ **Anamnesi**

Il paziente riferisce di aver goduto di buona salute fino a 15 anni fa, quando si sono verificati due eventi significativi: il pensionamento anticipato dalle Ferrovie e, 6 mesi dopo, la morte della moglie in un incidente stradale. Da allora ha sviluppato una sintomatologia depressiva cronica con riacutizzazioni periodiche, che non è mai andata incontro a remissione. Trattato in passato con paroxetina 30 mg/die, sertralina 100 mg/die, citalopram 40 mg/die con risultati modesti.

■ **Eventuali comorbidità**

Iperensione arteriosa, fibrillazione atriale, un edema polmonare con diagnosi successiva di cardiopatia ischemica, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia. Artrosi delle ginocchia con limitazione funzionale ingravescente.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo persistente con episodi depressivi maggiori intermittenti.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Impostare una terapia antidepressiva, compatibile con la cardiopatia in atto, che agisca sulla sintomatologia depressiva e ansiosa.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® 75 mg per 5 giorni, 150 mg per 5 giorni, 225 mg per 5 giorni, 300 mg successivamente. Assume tale terapia con monitoraggio elettrocardiografico frequente.

Alprazolam 0,5 mg compresse mezza + mezza + 1.

Warfarin sodico compresse secondo International Normalized Ratio (INR).

Irbesartan 300 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Attenuazione della sintomatologia depressiva e ansiosa. Persistono l'anedonia, l'iporessia e l'insonnia. Ritiro sociale immutato. Buona compliance, riferito miglioramento dell'umore nella seconda parte della giornata.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Indice INR stabile. Elettrocardiogrammi di controllo non modificati.

■ **Safety**

Prurito scomparso dopo i primi 10 giorni di terapia, nausea ed epigastralgie tuttora presenti ma riferite come tollerabili.

■ **Evoluzione nel tempo**

Risposta parziale sui sintomi depressivi e ansiosi ma ritenuta dal paziente comunque soddisfacente. Buona tollerabilità, migliore rispetto ai trattamenti precedenti con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Caso clinico 22

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 67 anni, vedova, casalinga e pensionata.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

L'episodio depressivo attuale è esordito a seguito del tentativo di lasciare la casa paterna da parte dell'ultimo figlio ("Sindrome del nido vuoto"), essendo autonomo dal punto di vista economico (avendo un lavoro) ed essendo giunto a pensare di andare a convivere con la fidanzata.

Il corteo sintomatologico, inizialmente caratterizzato da una deflessione del tono dell'umore con inibizione psicomotoria, è andato ad aggravarsi (nonostante l'uso di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina: paroxetina) con un grave stato di ansia, inappetenza, disturbi del sonno e un'alterazione del contenuto del pensiero in cui erano prevalenti idee di rovina.

L'uso dell'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina sembrava aver recuperato l'aspetto motorio ma non quello ideativo, che si è mantenuto deflesso.

■ **Anamnesi**

Sembra che circa 2 anni fa abbia avuto un periodo con deflessione del tono dell'umore e abulia coincidente alla fine di una relazione sentimentale del suo ultimo figlio.

Questo episodio si è risolto in breve tempo con la somministrazione di ademetionina per via intramuscolare su indicazione del medico di medicina generale.

■ **Eventuali**

Asma bronchiale. Disturbo d'ansia generalizzata.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo maggiore grave.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Essendo ancora non risolto dal punto di vista ideativo l'episodio depressivo, che appariva anche peggiorato da una componente ossessiva a contenuto somatico, e avendo anche evidenziato accentuazione dell'attività motoria con grave ansia, inappetenza e disturbi del sonno, si è ritenuto opportuno cambiare antidepressivo per un maggior contenimento della componente ansiosa, associando anche un antipsicotico atipico a basso dosaggio per un'azione più incisiva sul contenuto del pensiero. La scelta, infine, è ricaduta su olanzapina, che ha un'azione, oltre che sedativa, di stimolo sull'appetito, essendo esso diminuito nella paziente in modo preoccupante insieme al peso corporeo.

■ **Trattamento**

Trazodone CONTRAMID® titolato fino a 300 mg/die, olanzapina 5 mg/die.

■ Risultati di efficacia e tollerabilità

Dopo il primo mese di cura, l'assistita si è presentata non più ansiosa, con un sonno regolarizzato, appetente e ha cominciato ad accogliere gli stimoli giunti dai familiari (per esempio di andare dal parrucchiere). Ancora non presenta, però, iniziative e necessita degli stimoli da parte degli altri.

■ Eventuali interazioni farmacologiche

Nessuna.

■ Safety

Nessun evento avverso. Completa l'adesione al trattamento, che è anche gestito autonomamente.

■ Evoluzione nel tempo

La condizione si è mantenuta stabile al controllo successivo: niente ansia, buoni l'appetito e il riposo notturno, buona l'autogestione, migliorate le performance cognitive ma il tono dell'umore appare ancora risentire di dinamiche familiari che sono state attenzionate dal punto di vista psicoterapeutico. Si ritiene comunque significativo il miglioramento ottenuto e si pensa che ci siano i presupposti perché il tono dell'umore migliori in un prossimo futuro avendo avviato anche un supporto alla famiglia per una relazione più efficace e armonica.

Caso clinico 23

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 67 anni, coniugata da quasi 40 anni, pensionata (ex insegnante di Lettere).

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Il quadro clinico presentato alla prima visita nel novembre 2012 era caratterizzato da deflessione del tono dell'umore di grado moderato, ideazione polarizzata su tematiche esprimenti inadeguatezza e fallimento, astenia, difficoltà a mantenere l'attenzione. Presentava ansia. Riferiva di essere terrorizzata dall'idea che i componenti della sua famiglia si potessero ammalare.

Dopo 2 mesi di trattamento ha presentato remissione completa dell'episodio, che però si è rimanifestato in forma subacuta ad aprile 2013 dopo un intervento di isterectomia per fibromioma uterino.

La sintomatologia è andata in remissione completa alla fine del 2013.

L'episodio attuale ha avuto il suo esordio l'estate scorsa, ma questa volta la paziente non ha tratto giovamento dall'abituale terapia manifestando anche marcata labilità emotiva per cui riferisce frequentissime crisi di pianto e vissuti di disperazione per ogni evento esistenziale negativo. Le quote d'ansia sono elevate.

■ **Anamnesi**

Familiarità negativa per disturbi psichiatrici.

Nel 2007, all'età di 60 anni, dopo che il marito "ha rischiato di morire" per un infarto del miocardio, ha manifestato un episodio di malattia che la stessa definisce simile a quello attuale. Consultato uno specialista privato, ha seguito terapia non precisata dalla quale ha tratto beneficio.

■ **Eventuali comorbidità**

Ipertensione arteriosa in trattamento non precisato. Nodulo tiroideo monitorato e in trattamento con levotiroxina sodica 25 µg.

■ **Diagnosi psichiatrica**

Disturbo depressivo maggiore ricorrente. Episodio depressivo moderato.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

È stato scelto trazodone CONTRAMID® perché alla deflessione del tono dell'umore si associa, nel caso dell'assistita, un importante discontrollo emotivo con marcate quote d'ansia.

Anche l'età senile della paziente ha indotto a preferire trazodone perché ottimamente tollerato.

■ **Trattamento**

L'assistita è stata trattata durante i primi due episodi di malattia con citalopram 20 mg/die e amisulpiride 25 mg/die.

A partire da ottobre 2014 ha iniziato la nuova terapia con trazodone CONTRAMID® 75 mg/die e dopo circa 1 mese è passata a 150 mg/die. Ha continuato, in associazione, amisulpiride 25 mg/die.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Efficace in prima battuta su ansia e iperemotività. Il miglioramento dell'umore è stato più lento. Partita con un punteggio sulla scala di Valutazione del Funzionamento Globale (VGF) di 51 ha raggiunto, all'ultimo controllo effettuato, una VGF di 75.

La terapia è stata ben tollerata.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Nessun evento avverso.

■ **Evoluzione nel tempo**

Al primo controllo, dopo circa 1 mese di terapia a 75 mg, si sono evidenziati dei modesti miglioramenti consistenti in una riduzione dell'ansia.

Una risposta significativa si è avuta dopo 2 mesi di terapia alla dose di 150 mg. Al secondo controllo, infatti, erano notevolmente ridimensionate l'incontinenza emotiva e l'ansietà. Era evidente un innalzamento significativo del tono dell'umore. Da allora si è avuta un'evoluzione in senso migliorativo e all'ultima valutazione (5 mesi di trattamento) l'assistita presentava remissione del quadro sintomatologico iniziale con recupero di un buon livello di funzionamento psicosociale.

Caso clinico 24

■ **Descrizione del paziente**

Donna, 75 anni, coniugata, pensionata (ex insegnante).

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

La paziente è seguita fin dal 2003 presso il nostro Dipartimento di Salute Mentale per un disturbo depressivo ricorrente.

L'episodio attuale, insorto nel dicembre 2014, è caratterizzato da deflessione del tono dell'umore, apatia, astenia, riduzione degli interessi, sentimenti di autosvalutazione, difficoltà di concentrazione, pessimismo per il futuro e insonnia.

■ **Anamnesi**

A 33 anni la paziente, in seguito alla perdita traumatica del compagno all'estero, durante un colpo di stato, ha presentato una sintomatologia caratterizzata da profonda deflessione del tono dell'umore, apatia, astenia, demotivazione, difficoltà di concentrazione, mancanza di interessi, sentimenti di autosvalutazione, insonnia e inappetenza. La donna racconta di aver trascorso diverse settimane a letto, senza nutrirsi e con frequenti crisi di pianto. Invogliata dai familiari e dagli amici, si è recata in ospedale dove è stata ricoverata per alcuni giorni e dove ha cominciato una terapia farmacologica a base di flunitrazepam (2 mg/die). Successivamente si è rivolta a uno psicologo e ha intrapreso un percorso psicoterapeutico con discreti risultati. Da allora la paziente, secondo quanto riferito, non ha più goduto di un pieno benessere psicofisico, alternando periodi di relativo compenso a numerosi episodi depressivi. Nel 1982 (42 anni), poiché il lavoro da esattrice non la gratificava e non la faceva sentire realizzata, ha deciso di licenziarsi e si è trasferita in Italia, dove ha conosciuto l'attuale marito. In quegli anni, quasi sempre in relazione a problemi economici e all'impossibilità di trovare un lavoro, ha presentato numerosi episodi depressivi con deflessione del tono dell'umore, insonnia, difficoltà di concentrazione, perdita di interessi, apatia, sentimenti di inadeguatezza e pensieri di morte. Nel 2003 ha deciso di rivolgersi a uno specialista psichiatra e da allora è seguita presso il nostro Dipartimento di Salute Mentale per una diagnosi di "depressione maggiore ricorrente, grave, senza aspetti psicotici". Ha effettuato diverse terapie farmacologiche con antidepressivi quali venlafaxina, escitalopram, paroxetina, citalopram (a dosi e per periodi adeguati), riuscendo a vivere solo brevi periodi di relativo benessere. Nel 2009 la donna ha effettuato un ricovero volontario presso la nostra unità di emergenza psichiatrica per un grave episodio depressivo in cui presentava una sintomatologia caratterizzata da marcata deflessione del tono dell'umore, apatia, sentimenti di autosvalutazione, difficoltà di concentrazione, abulia, marcata diminuzione di interesse e di piacere per tutte le attività, inappetenza e insonnia. Alla dimissione le è stata prescritta una terapia farmacologica a base di venlafaxina (300 mg/die), agomelatina (25 mg/die) e flurazepam (30 mg/die). Successivamente ha continuato i controlli ambulatoriali e ha

assunto una terapia a base di venlafaxina, a dosaggi compresi tra i 150 e i 300 mg/die, per diversi anni, associata a benzodiazepine. Nel 2012, per un episodio depressivo maggiore ricorrente è stata reintrodotta, in associazione con venlafaxina, agomelatina alla dose di 25 mg/die, ottenendo un discreto compenso clinico. A febbraio 2014, a causa del persistere dell'insonnia e di una sintomatologia ansiosa residua, nonché del peggioramento dell'ipertensione arteriosa, è stata modificata la terapia farmacologica con la sospensione di agomelatina e l'introduzione di trazodone a rilascio prolungato 75 mg/die ed è stata ridotta venlafaxina (225 mg/die). Gradualmente venlafaxina è stata ulteriormente ridotta a 150 mg/die e trazodone a rilascio prolungato aumentato a 150 mg/die.

A fine dicembre 2014, il compagno, precedentemente operato e sottoposto a chemioterapia per carcinoma prostatico, ha ricevuto la diagnosi di possibili metastasi. In seguito a tale evento la paziente sperimenta un nuovo episodio depressivo, con marcata compromissione della cura di sé (non praticava più i controlli medici necessari per le numerose patologie internistiche di cui soffre) e grave insonnia. A gennaio 2015 è stato introdotto trazodone CONTRAMID® in associazione con venlafaxina.

■ **Eventuali comorbidità**

Diverticolosi del colon dal 1993. Osteoporosi diagnosticata nel 2007. Tachicardia e cardiopatia ipertensiva dal 2006. Talassemia minor (portatrice sana). Psoriasi.

■ **Diagnosi psichiatrica**

La paziente, al momento dell'introduzione di trazodone CONTRAMID®, presentava un episodio depressivo maggiore, episodio ricorrente, di moderata gravità, senza aspetti psicotici.

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

Diagnosi di disturbo depressivo maggiore con marcata insonnia in soggetto con ipertensione arteriosa.

■ **Trattamento**

La paziente ha iniziato l'assunzione di trazodone CONTRAMID® in data 09/01/2015 con la seguente posologia: trazodone CONTRAMID® compresse 150 mg 1 compressa alla sera, in associazione con venlafaxina 150 mg/die.

Titolazione: trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 compressa alle ore 22 per 3 giorni (associato a venlafaxina 150 mg/die), poi trazodone CONTRAMID® 150 mg 1 + mezza compressa alle ore 22 per altri 7 giorni (associato a venlafaxina 75 mg/die), poi trazodone CONTRAMID® 300 mg 1 compressa alle ore 22 (sospendendo venlafaxina).

La paziente continua ad assumere regolarmente la terapia a tutt'oggi alla dose di 300 mg/die, in monoterapia.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Trazodone CONTRAMID® si è mostrato efficace nel ridurre sia i sintomi depressivi sia l'insonnia della nostra paziente.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Nessuna.

■ **Safety**

Non sono stati segnalati effetti collaterali. Ha praticato regolari controlli ematologici senza riscontro di variazioni significative dei parametri emocromocitometrici, di funzionalità epatica, cardiaca o renale.

■ **Evoluzione nel tempo**

L'insonnia è regredita al raggiungimento della dose di 225 mg/die di trazodone CONTRAMID®. A distanza di circa 2 settimane dal raggiungimento della dose di 300 mg/die di trazodone CONTRAMID®, l'umore della paziente è migliorato significativamente. Dalla fine di marzo 2015 si è assistito a un ulteriore miglioramento dell'umore e della cura di sé, nonostante le preoccupazioni per la salute fisica del compagno.

Caso clinico 25

■ **Descrizione del paziente**

Uomo, 82 anni, coniugato, pensionato.

■ **Sintomatologia presentata alla prima visita**

Depressione del tono dell'umore con visione pessimistica della propria condizione, abulia, ansia, irrequietezza motoria, convinzione di essere gravemente malato di una condizione inemendabile, perdita dell'appetito, lamentosità costante.

■ **Anamnesi**

Labilità emotiva ricorrente da molti decenni con manifestazioni di malumore a ricorrenza sporadica e responsive a trattamento "neurotrofico" o ansiolitico o timolettico a basso dosaggio.

Due mesi prima, dopo un episodio febbrile, ha lamentato astenia, perdita di vitalità e di interessi, facile faticabilità per molte attività abituali (per alcune appariva comunque attivo come di norma). Per il persistere della condizione di disagio manifestava crescente preoccupazione per il proprio stato di salute, fino a lamentarsi frequentemente e a dirsi "finito".

Un trattamento iniettivo con vitaminici e neurotrofici non aveva modificato il quadro.

■ **Eventuali comorbidità**

Diabete in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Ipertensione arteriosa moderata in terapia con ACE-inibitori e diuretici. Ipertrofia prostatica. Episodi progressivi di fibrillazione atriale senza trattamento specifico. Deterioramento cognitivo di grado lieve-moderato (Mini-Mental State Examination 21/30) seguito longitudinalmente e trattato con donepezil 5 mg, stazionario nel corso degli ultimi 2 anni.

■ **Diagnosi psichiatrica**

La presenza di umore depresso con ricorrenti manifestazioni di ansia evidenziate anche dall'espressione del viso, associate a sensazione di morte imminente, perdita dell'appetito e percezione di un cambiamento ineluttabile della propria vita configura la condizione di depressione maggiore. Il cambiamento delle abitudini alimentari, l'alterazione del sonno e il cambiamento delle abitudini generali erano accompagnati da tensione costante, difficoltà di concentrazione e aspettativa di cose spiacevoli o irrimediabili con perdita del controllo, che caratterizzavano il quadro di depressione con manifestazioni di ansia di grado moderato-severo.

In termini generali il quadro depressivo poteva considerarsi severo (296.23-F32.2), mentre il ruolo di un pregresso episodio remoto di depressione, mal definito in relazione agli aspetti fenomenologici, poteva orientare verso un episodio ricorrente (296.33-F33.2).

■ **Razionale per la scelta farmacologica**

La scelta del trattamento farmacologico era condizionata dall'età del paziente e dalla comorbilità. Un particolare rilievo nella selezione dei farmaci era correlato alla coesistenza di una condizione di ansia in grado di incidere fortemente sulla qualità della vita.

Le altre condizioni di malattia concomitanti nel paziente e la sua età supportavano l'ipotesi di una monoterapia con un farmaco attivo sui disturbi indotti dalla ricorrenza di stress.

Il paziente era sottoposto a controlli quotidiani dei valori pressori e tale aspetto offriva adeguate garanzie sulle possibili ricadute di ordine cardiocircolatorio.

■ **Trattamento**

Il trattamento iniziale è stato impostato sull'uso di trazodone CONTRAMID® 150 mg a dose lentamente crescente (75 mg per 1 settimana per poi salire a 150 mg la seconda settimana). In ragione della persistenza dei disturbi, la dose è stata ulteriormente incrementata dopo la terza settimana dapprima a 225 mg e quindi a 300 mg, associando una bassa dose di lorazepam (1 mg) per favorire il sonno notturno secondo un'abitudine in passato consolidata nel paziente.

Dopo 1 mese dal raggiungimento della dose massima di trazodone il trattamento veniva potenziato con l'aggiunta di paroxetina in gocce alla dose di 10 mg, incrementate a distanza di 10 giorni alla dose di 15 mg.

■ **Risultati di efficacia e tollerabilità**

Il trattamento in monoterapia con trazodone CONTRAMID® ha offerto modesti risultati nella fase iniziale di titolazione, con un lieve e transitorio miglioramento del tono dell'umore correlabile all'utilizzo del farmaco. Un miglioramento più significativo si è realizzato dopo l'aggiunta del secondo farmaco (paroxetina), anche se la sintomatologia depressiva appariva ancora evidente a distanza di circa 3 mesi dall'inizio del trattamento. Alla prima osservazione il punteggio alla scala di Hamilton (depressione) era di 27 e dopo 40 giorni risultava sostanzialmente immutato (25). All'inizio del terzo mese di trattamento il punteggio risultava pari a 15.

Il paziente riferiva buona tollerabilità della terapia.

■ **Eventuali interazioni farmacologiche**

Non si sono osservate interazioni significative con la terapia in atto. Una riduzione apprezzabile dei valori pressori (115/70 mmHg) rispetto agli abituali (135/90 mmHg) è stata osservata per pochi giorni ed è regredita spontaneamente.

■ **Safety**

Il paziente ha seguito il trattamento senza eventi avversi significativi. Un accesso al Pronto Soccorso nel primo mese di trattamento era correlato a una manifestazione ansiosa con apparente confusione.

■ **Evoluzione nel tempo**

L'andamento dopo il trattamento con trazodone è stato caratterizzato da una prima fase (circa 20 giorni) di scarso o assente controllo dei sintomi con ricorrenza di eventi acuti di ansia (di cui uno più intenso che ha indotto reazione di allarme e accesso al Pronto Soccorso). Un fugace miglioramento clinico si è osservato a distanza di 1-2 settimane dal raggiungimento della dose massima di trazodone, mentre una variazione consistente, anche se non risolutiva del quadro depressivo, si riscontrava a distanza di poche settimane dall'associazione con paroxetina.

Trazodone CONTRAMID®

Trazodone cloridrato è considerato il capostipite di una classe di farmaci antidepressivi denominata SARI (Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor).

A differenza di altri antidepressivi, triciclici (TCA) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SSRI/SNRI), trazodone si caratterizza per un doppio meccanismo d'azione: a bassi dosaggi (range 25-100 mg) il farmaco mostra un'azione di blocco sui recettori $5HT_{2A}$, α_1 e H_1 , con un effetto principalmente diretto sul ripristino fisiologico dell'architettura del sonno; a dosaggi terapeutici (dai 150 mg a 300 mg) la molecola esercita invece la sua attività antidepressiva bloccando anche la proteina transmembrana responsabile della ricaptazione della serotonina (SERT). La peculiarità rappresentata dal blocco dei recettori $5HT_{2A}$ e $5HT_{2C}$ effettivo già ai bassi dosaggi, riduce il rischio della comparsa degli effetti negativi spesso associati al trattamento con altri antidepressivi.

Queste peculiarità farmacodinamiche, arricchite dall'azione antagonista sui recettori adrenergici α_1 e α_2 , istaminergici (H_1) e da un trascurabile effetto anticolinergico, si associano a un caratteristico profilo clinico e spiegano perché trazodone sia considerato un farmaco multifunzionale, con attività farmacologiche diverse, dipendenti dal dosaggio di farmaco utilizzato.

Benché trazodone abbia indicazione per il trattamento della depressione maggiore, dimostrando in vari studi di confronto un'efficacia sovrapponibile a quella di altri farmaci antidepressivi, nell'attuale pratica clinica tende a essere più frequentemente prescritto a bassi dosaggi, sfruttandone soltanto l'azione ipnotico/sedativa.

Questo utilizzo potrebbe trovare spiegazione nel fatto che trazodone, soprattutto nella sua formulazione tradizionale, cioè a rilascio immediato (IR), tende a risultare particolarmente sedativo durante il giorno quando somministrato al corretto dosaggio antidepressivo (100 mg tre volte al giorno). La breve emivita, infatti, rende indispensabili le somministrazioni ripetute con la formulazione IR perché il livello plasmatico sia sufficiente a garantire l'azione antidepressiva nelle 24 ore. La farmacocinetica di trazodone IR, quindi, può influenzare negativamente sia la tollerabilità del farmaco sia la compliance dei pazienti trattati, in funzione della numerosità delle somministrazioni quotidianamente richieste.

Per tutti questi motivi (dosaggi più alti, migliore tollerabilità, garanzia di compliance), è stata recentemente resa disponibile una nuova formulazione del farmaco, trazodone CONTRAMID®, utilizzabile in monosomministrazione quotidiana.

Trazodone CONTRAMID® è una formulazione a lento rilascio disponibile nei dosaggi di 150 mg e 300 mg (entrambi divisibili), che garantiscono la massima flessibilità posologica.

Tale formulazione brevettata permette il rilascio del principio attivo nelle 24 ore

ed è stata sviluppata per ottimizzare l'efficacia antidepressiva di trazodone alle dosi terapeutiche e migliorarne il profilo di tollerabilità, riducendone i picchi di concentrazione plasmatica.

Naturalmente, come ricordato in precedenza, la monosomministrazione determina un evidente beneficio aggiuntivo in termini di adesione alla terapia, elemento cruciale per il successo terapeutico del trattamento antidepressivo.

Dal punto di vista della tecnologia farmaceutica, CONTRAMID® è costituito da una matrice di amido ad alto contenuto di amilosio che forma un reticolo all'interno del quale sono incorporate le molecole di trazodone. Quando la matrice viene esposta all'ambiente gastrico, si forma una membrana semi-permeabile in gel che permette il rilascio controllato e costante del principio attivo. È quindi possibile evitare gli effetti sedativi diurni legati ai picchi plasmatici della formulazione IR e garantire un dosaggio antidepressivo adeguato.

A differenza delle precedenti formulazioni disponibili, trazodone CONTRAMID® permette l'ottimizzazione della terapia antidepressiva, sia in termini di efficacia sia di tollerabilità, nonché di compliance.

Tale formulazione è risultata infatti efficace in pazienti con depressione maggiore al dosaggio giornaliero raccomandato di 300 mg e può essere considerata una monoterapia appropriata per il trattamento della malattia depressiva.

Venendo all'impiego nella pratica clinica, il dosaggio iniziale raccomandato di trazodone CONTRAMID® è di 150 mg una volta al giorno negli adulti, che può essere aumentato di 75 mg/die ogni tre giorni, fino a una dose di 300 mg/die. Le compresse devono essere assunte per via orale, possibilmente alla stessa ora ogni giorno, in tarda serata e a stomaco vuoto.

L'area sotto la curva allo steady-state di trazodone CONTRAMID® 300 mg in monosomministrazione giornaliera è risultata equivalente a quella ottenuta dopo la somministrazione di trazodone IR 100 mg tre volte al giorno per una settimana. Le concentrazioni allo steady-state (C_{max} e C_{min}) della formulazione CONTRAMID®, tuttavia, sono risultate molto inferiori (circa il 30-40% di quelle misurate dopo la somministrazione di trazodone IR 100 mg tre volte al giorno) con conseguenti benefici in termini di tollerabilità.

Per concludere, i principali vantaggi clinici di trazodone CONTRAMID® rispetto alle precedenti formulazioni del farmaco nel trattamento della depressione maggiore possono essere sintetizzati in:

- possibilità di titolare rapidamente il dosaggio fino a 300 mg/die, con efficacia dimostrata sui sintomi nucleari della depressione maggiore e non soltanto su insonnia o ansia;
- sensibile riduzione del rischio di comparsa di effetti collaterali correlati a elevate concentrazioni plasmatiche del farmaco;
- monosomministrazione serale, con picchi plasmatici ridotti e concentrati nella notte, con conseguente miglioramento complessivo del profilo di aderenza alla terapia.

Bibliografia essenziale

- ▶ Fagiolini A. Trazodone: vantaggi della formulazione CONTRAMID® nella depressione. *Current Therapeutics* 2014;XVII,3:3-11.
- ▶ Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2012;26:1033-49.
- ▶ Karhu D, Gossen ER, Mostert A et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily trazodone extended-release caplets in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ter* 2011;49:730-43.
- ▶ Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009;14:536-46.

Materiale informativo destinato ai Sigg. Medici

RCP allegato