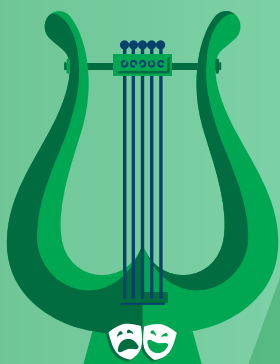


## COLLECTIONS



Psichiatria

Casi clinici

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

**Il paziente in età più matura**

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

COLLECTIONS 2016; 1: 3-88

## SUPPLEMENTO a

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

COLLECTIONS 2016; 1: 3-88

ISBN 978 88 6756 261 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](http://www.springerhealthcare.it)

© 2016 Springer Healthcare Italia S.r.l.

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

Direttore Responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di marzo 2016 da Geca Srl, San Giuliano Milanese (MI).

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 educazionale non condizionato di *Ethos S.r.l.*



# **Trazodone CONTRAMID®: raccolta di alcuni casi clinici sul trattamento, secondo pratica clinica, della depressione maggiore. Il paziente in età più matura**

## **Indice**

### **Introduzione**

La depressione.....	3
---------------------	---

### **Casi clinici in monoterapia**

Caso clinico 1.....	7
Caso clinico 2.....	10
Caso clinico 3.....	13
Caso clinico 4.....	15

### **Casi clinici in associazione**

Caso clinico 1.....	17
Caso clinico 2.....	19

<b>Approfondimento</b> .....	21
------------------------------	----



## **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, immodificabile 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 ologici, 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 suicidiaria 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.





## Caso clinico 1

### 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

### Donna 56 anni

---

### Sintomatologia depressiva

### Insonnia

### Ideazione suicidaria

---

### Due precedenti tentativi di suicidio

---

## Assenza comorbidità psichiatriche

## Disturbo depressivo maggiore (episodio ricorrente di gravità severa)

## Titolazione CONTRAMID® come da RCP fino a 300 mg/die

## Riduzione sintomi depressivi e ideazione suicidaria

## Miglioramento ciclo sonno-veglia

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.

**Nessun effetto collaterale di rilievo**

---

**Buona risposta clinica già a partire da un mese**

---

**Discreto funzionamento personale e psicosociale**

---

## Caso clinico 2

### Donna 56 anni

**Astenia  
ingravescente,  
inappetenza,  
ansia**

**Umore depresso**

**Difficoltà di  
concentrazione**

**Ridotta autostima**

**Assenza  
comorbidità  
psichiatriche**

**Disturbo  
depressivo  
maggiore  
(primo episodio  
di grado moderato)**

### 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 pro-

prie 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.

**Titolazione  
CONTRAMID®**  
da 75 a 300 mg/die

---

**Rapida risposta  
clinica**  
(miglioramento  
disturbi emotivi e  
dell'alimentazione)

---

**Soddisfacente  
tollerabilità**

---

## **Forte attenuazione del quadro depressivo**

## **Andamento nel tempo di tipo migliorativo**

---

### **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 3

### 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.

### Uomo 59 anni

---

### Disturbi del sonno

### Ansia, irritabilità

### Tendenza all'isolamento

---

### Disturbo d'ansia generalizzata

---

### Episodio depressivo grado lieve-moderato

---

## Titolazione CONTRAMID®

come da RCP  
fino a 300 mg/die

## Rapida efficacia

(ripristino sonno  
dopo 1 settimana,  
remissione sintomi  
dopo 3 settimane)

## Buona tollerabilità

Remissione  
sintomatologica  
sostenuta  
a 15 settimane  
dall'inizio  
del trattamento

## 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 4

### 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.

### Donna 67 anni

---

### Disturbi del sonno

### Sintomatologia ansiosa

### Umore depresso

---

### Assenza comorbidità psichiatriche

---

### Disturbo depressivo persistente con ansia (episodi depressivi maggiori intermittenti)

---

### Titolazione CONTRAMID® fino a 300 mg/die

---

**Dopo 1 mese  
significativo  
miglioramento  
dell'umore,  
buon controllo  
dell'ansia**

---

**Assenza di effetti  
collaterali**

---

**Remissione  
dell'ansia,  
ripristino  
del sonno e del  
tono dell'umore**

---

## **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 1

### 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, mnemonica, 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 internistiche (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.

### Donna 47 anni

---

#### Ansia

#### Umore depresso

#### Difficoltà di concentrazione

#### Insonnia

---

#### Assenza comorbidità psichiatriche

---

## Disturbo depressivo maggiore

---

### CONTRAMID®

titolazione  
da 75 a 300 mg/die  
+ risperidone  
2 mg/die

---

## Rapido ripristino del sonno, progressiva attenuazione sintomi depressivi

---

## Segnalata sonnolenza diurna

---

## Miglioramento qualità del sonno, riduzione di ansia e sintomatologia depressiva

---

## Eventuali comorbidità

Dislipidemia, ipotiridismo, 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 2

### 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-manicati, lapsus e "distraibilità" 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

### Donna 49 anni

---

**Umore depresso,  
abulia, ritiro  
dalla realtà**

**Disturbi del sonno**

**Sensi di colpa,  
auto-aggressione**

**Somatizzazioni  
dolorose**

---

## Assenza di comorbidità

## Disturbo depressivo maggiore con caratteristiche psicotiche

## CONTRAMID®

titolazione da 150 a 300 mg/die + olanzapina 2,5 mg/die

## Soddisfacente risposta sintomatologica

## Nessun effetto collaterale grave

## Mantenimento della risposta a 6 settimane, riduzione di ansia e somatizzazioni

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: duloxetina 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.

## 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, tricyclici (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  $5HT_{2A}$ ,  $\alpha_1$  e  $H_{1v}$ , con un effetto principalmente diretto sul ripristino fisiologico dell'architettura del sonno; a dosaggi terapeutici (dai 150 fino 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  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , 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

Depositato presso l'AIFA il 10/03/2016

Codice 532289