

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

Farmacocinetica dei principali farmaci antidepressivi nei pazienti con
cirrosi epatica alcolica

RELATORE: Chiar.ma Prof.ssa De Martin Sara

LAUREANDA: Guardiero Sara

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE.....	6
CAPITOLO I	
1.1 Definizione e diagnosi del disturbo depressivo maggiore.....	7
1.2 Epidemiologia del DDM.....	8
1.3 Terapie farmacologiche.....	10
CAPITOLO II	
2.1 Correlazione tra alcolismo e depressione.....	11
2.2 Effetti dell'etanolo nell'organismo.....	12
CAPITOLO III	
3.1 La steatosi epatica.....	15
3.2 La cirrosi epatica.....	16
3.3 Epidemiologia della cirrosi epatica alcolica.....	17
3.4 La classificazione Child-Pugh.....	18
CAPITOLO IV	
4.1 Gli antidepressivi SSRI.....	20
4.2 Farmacocinetica degli SSRI.....	21
4.2.1 Sertralina.....	23
4.2.2 Fluoxetina.....	23
4.2.3 Citalopram.....	24
4.2.4 Paroxetina.....	24
4.2.5 Escitalopram.....	25
4.3 Epatotossicità degli antidepressivi.....	26

CAPITOLO V	
5.1 Alterazioni farmacocinetiche causate dalla cirrosi epatica alcolica.....	27
5.2 Alterazioni di fase I.....	27
5.3 Alterazioni di fase II.....	28
CAPITOLO VI	
6.1 Le alterazioni farmacocinetiche degli SSRI.....	30
6.2 Citalopram.....	30
6.3 Escitalopram.....	30
6.4 Fluoxetina.....	31
6.5 Paroxetina.....	31
6.6 Sertralina.....	31
CAPITOLO VII	
7.1 Aggiustamenti della terapia farmacologica ed altre considerazioni.....	33
CONCLUSIONI.....	36
BIBLIOGRAFIA.....	37

ABSTRACT

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) e l'alcolismo sono due patologie che si influenzano vicendevolmente, sia dal punto di vista psicologico che fisiologico.

L'uso eccessivo di bevande alcoliche protratto nel tempo, come conseguenza della depressione oppure come sua possibile causa, rappresenta il fattore eziologico per lo sviluppo della cirrosi epatica alcolica. La cirrosi epatica è caratterizzata dalla presenza nel fegato di noduli parenchimali causati dal danno continuo e dalle successive rigenerazioni a livello nodulare. Il risultato è la formazione di un tessuto fibrotico cicatriziale non funzionale, che modifica l'architettura interna del fegato.

La cirrosi epatica alcolica è stata associata al 2,4% dei decessi a livello mondiale. Questa patologia viene classificata secondo il metodo clinico Child-Pugh, utilizzato per valutare la gravità della funzionalità epatica suddividendo la cirrosi epatica in tre categorie (A, B e C).

Per il trattamento del DDM nei pazienti con cirrosi, sono stati presi in considerazione in questo elaborato di tesi esclusivamente gli antidepressivi SSRI, ovvero gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, visto che sono quelli più comunemente prescritti ed utilizzati. Gli SSRI sono attivi per via orale e possiedono un elevato volume di distribuzione, che si traduce in una concentrazione plasmatica prolungata nel tempo. Il loro metabolismo avviene per opera delle isoforme del CYP che convertono gli SSRI nei loro metaboliti N-demetilati, ancora farmacologicamente attivi.

La cirrosi epatica causa un'alterazione della cinetica di eliminazione dei farmaci, compresi gli antidepressivi SSRI usati per il trattamento della DDM. Le alterazioni sono legate alle reazioni di fasi I e II del metabolismo epatico. Nelle reazioni di fase I, i pazienti con cirrosi dimostrano una diminuzione dell'espressione e/o dell'attività di numerosi enzimi della superfamiglia del CYP450 e dei trasportatori di afflusso e di efflusso, che causa alterazioni farmacocinetiche.

La farmacocinetica degli SSRI è principalmente dipendente dalla funzionalità epatica, ed eventuali sue alterazioni hanno conseguenze sul metabolismo dei

farmaci. Nei pazienti con cirrosi epatica alcolica, i farmaci SSRI presentano generalmente un aumento dell'emivita plasmatica di eliminazione e della Cmax e una riduzione della clearance.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi farmacocinetici per definire le eventuali variazioni posologiche per l'uso terapeutico degli antidepressivi nei pazienti con disfunzione epatica perché, sebbene siano stati effettuati studi che hanno fornito informazioni sulle variazioni della farmacocinetica degli antidepressivi nei pazienti con cirrosi, le evidenze sulle conseguenze sulla loro efficacia e/o tossicità clinica sono contraddittorie e poco convincenti.

INTRODUZIONE

Esiste una correlazione bidirezionale tra sviluppo di uno stato depressivo e l'alcolismo, in quanto queste patologie possono influenzarsi vicendevolmente, sia dal punto di vista psicologico che fisiologico. Infatti, un paziente depresso ha maggiore probabilità di sviluppare una dipendenza dall'alcol in quanto la depressione può insorgere come conseguenza dell'abuso di alcol.

La combinazione di alcol e depressione può avere effetti particolarmente dannosi sulla qualità di vita dell'individuo, in termini di peggioramento della patologia, aumento del rischio di suicidio e mancata aderenza della terapia. In particolare, alterazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica dei farmaci utilizzati per la terapia della depressione possono essere causa della riduzione del loro effetto e quindi di un peggioramento dei sintomi depressivi.

L'uso eccessivo di bevande alcoliche protratto nel tempo è un importante fattore di rischio nello sviluppo dell'epatopatia alcolica, una condizione patologica con caratteristiche infiammatorie che sfocia in cirrosi epatica.

La cirrosi epatica può influenzare la farmacocinetica dei vari farmaci, influenzando sui processi di biotrasformazione e metabolismo. Questo è un aspetto molto importante da considerare quando un individuo con cirrosi epatica e sintomi depressivi è sottoposto a trattamento con farmaci antidepressivi.

Questo elaborato di tesi si occuperà di approfondire gli aspetti legati alle variazioni della farmacocinetica degli antidepressivi nei pazienti affetti da cirrosi epatica alcolica, analizzando la possibilità di eventuali aggiustamenti della terapia in questi pazienti, in modo da massimizzare l'efficacia e ridurre il rischio di tossicità dei farmaci somministrati.

CAPITOLO I

1.1 Definizione e diagnosi del disturbo depressivo maggiore

La depressione è una patologia complessa che viene classificata in tre diversi sottotipi, quali il disturbo depressivo maggiore, il disturbo depressivo persistente (distimia) e il disturbo bipolare.

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è una patologia psichiatrica la cui descrizione e diagnosi sono riportate nel *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (DSM, V edizione). Questa patologia è caratterizzata da sintomi depressivi della durata di almeno due settimane, che si presentano con un cambiamento del tono dell'umore che portano il paziente affetto ad essere triste, pessimista e con pensieri suicidari. Si stima che più di 700 mila persone muoiano ogni anno per il suicidio [1].

Inoltre, si presentano anche perdita di interesse e di piacere per le normali attività quotidiane, un aumento del sonno, perdita della libido e senso di inutilità e di colpevolezza [2].

Affinché possa essere diagnosticato il disturbo depressivo maggiore, come indica il manuale DSM, devono essere presenti almeno 5 delle seguenti condizioni:

1. umore depresso durante il giorno o tutto il giorno;
2. una perdita di interesse e di piacere per le normali attività;
3. una perdita oppure un aumento di peso;
4. insonnia o ipersonnia;
5. fatica;
6. senso di colpevolezza;
7. pensieri suicidari;
8. perdita di concentrazione.

Perché possa essere diagnosticata la depressione, questa deve rappresentare un disagio importante per la persona a livello sociale, familiare, quotidiano e lavorativo.

E' fondamentale tenere presente che episodi di tristezza risultano essere normali nella vita di una persona, e che possono essere la conseguenza di situazioni negative che possono capitare nell'esperienza umana. La diagnosi inoltre deve

essere fatta da specialisti in virtù della loro qualifica professionale, i quali possono valutare le criticità e la sintomatologia in esso collegata.

Non esiste un unico fattore determinante che descriva in modo completo l'eziologia della depressione, in quanto si tratta di una patologia multifattoriale, in cui diversi fattori portano allo sviluppo della patologia. Dal punto di vista neurochimico, il paziente depresso presenta a livello centrale uno squilibrio dei neurotrasmettitori coinvolti nella trasmissione degli impulsi neuronali.

La depressione è comorbidità comune negli individui affetti già da altre patologie, come il diabete [3], l'alcolismo [4], la sindrome di Parkinson [5], e la sclerosi multipla [6]. Numerosi studi indicano che la malattia psichiatrica abbia un impatto negativo nella prognosi delle varie malattie, in quanto può comportare una scarsa aderenza alla terapia farmacologica e un notevole costo per il Sistema Sanitario Nazionale. A livello economico, l'impatto che la depressione ha sulla spesa sanitaria deve essere valutato in termini diretti ed indiretti. Indirettamente, la depressione ha un costo in termini di ore lavorative perse pari a 4 miliardi di euro in Italia annualmente. A livello diretto invece questa patologia psichiatrica presenta un costo riconducibile alla riabilitazione, al trattamento, all'assistenza e alla prevenzione delle ricadute del paziente che ne è afflitto [7].

1.2 Epidemiologia del DDM

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la depressione è definita come la "malattia del secolo" dato l'incremento esponenziale di pazienti affetti da tale patologia psichiatrica, che è seconda solo alle patologie cardiovascolari.

Si stima che circa 280 milioni di persone in tutto il mondo soffrano di depressione.

I dati epidemiologici non sono disponibili per tutti i paesi e sono carenti specialmente per quelli con reddito medio-basso.

Si stima che il 3,8% della popolazione soffra di questa malattia, di cui il 5% dei pazienti sono adulti e il 5,7% ha un'età superiore ai 60 anni. [8]

In Italia questa patologia colpisce circa il 5.5% della popolazione, con un'incidenza maggiore nelle donne, e si ritiene che questa cifra sia destinata ad aumentare [9].

In uno studio condotto nel 2011 sono stati analizzati i dati epidemiologici sulla prevalenza e correlazione demografica dello sviluppo dello stato depressivo in 18 paesi a medio e basso reddito nell'ambito della *World Mental Survey Initiative*. Si è stimato che la probabilità dell'insorgenza della depressione nell'intera vita di una persona è di circa il 14,6% nei dieci paesi ad alto reddito e di 11,1% degli otto paesi a reddito medio-basso. L'età in cui è più probabile che lo stato depressivo insorga è di 25,7 nei paesi ad alto reddito e 24,0 in quelli a reddito medio-basso [10].

Una metanalisi ha rivelato che esistono diverse fasce d'età in cui vi è la possibilità che gli individui sviluppino depressione, e ognuna di queste presenta una percentuale diversa di comparsa. Nei 192 paesi in cui è stata condotta l'analisi, le percentuali di insorgenza a 14, 18 e 25 anni sono rispettivamente di 34,6%, 48,4%, 62,5%, e l'età in cui vi è la probabilità maggiore è di 14,5 anni, come indicato in figura 1 [11].

Gli episodi depressivi più gravi sono risultati essere correlati alla presenza di altre malattie secondarie ai disturbi d'ansia generalizzati e di panico, e questi ultimi possono essere predittivi dell'insorgenza del DDM. Infatti, secondo il Rapporto OsMed del 2013, presentato dall'AIFA, il DDM colpisce il 12,5% della popolazione affetta da altre patologie, di cui solo il 34,3% dei pazienti è curato con farmaci antidepressivi [7].

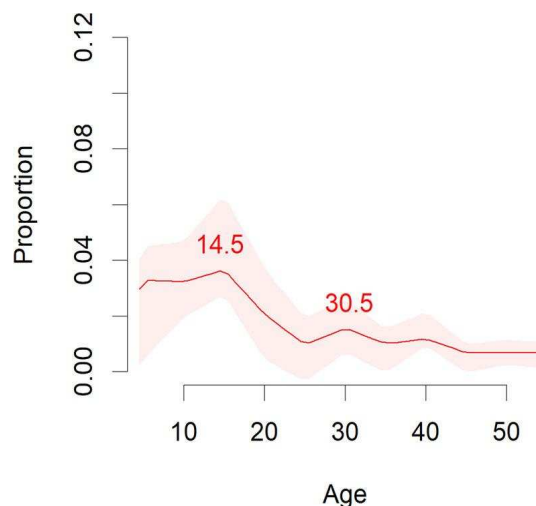


Figura 1. *Distribuzione meta-analitica dell'età di insorgenza per eventuali disturbi mentali.*

1.3 Terapie farmacologiche

La terapia farmacologica del disturbo depressivo maggiore più comunemente utilizzata consiste nell'uso degli antidepressivi che inibiscono la ricaptazione di serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), farmaci che aumentano la trasmissione serotoninergica.

Per l'instaurarsi della prima risposta terapeutica, deve trascorrere quella che viene definita "latenza terapeutica", della durata di circa 3-4 settimane. Tale latenza è in parte causata da motivi farmacocinetici, ma anche da un possibile tempo di latenza prima dell'instaurarsi degli opportuni cambiamenti a livello post-sinaptico. Successivamente viene prescritta una terapia di mantenimento della durata di 6-12 mesi, poi il farmaco viene sospeso gradualmente. Se il paziente è depresso cronico (per almeno due anni), allora la terapia con antidepressivi dura per tutta la vita.

Altri farmaci antidepressivi sono quelli classificati come di prima generazione, ovvero gli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) e gli antidepressivi triciclici (TCA) che però presentano un profilo di sicurezza peggiori rispetto agli SSRI.

Gli IMAO e i TCA agiscono aumentando la trasmissione monoaminergica. I TCA inibiscono la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina bloccando l'attività del trasportatore della serotonina SERT o del trasportatore della noradrenalina NET; gli IMAO, invece, agiscono inibendo il metabolismo delle monoamine, aumentando quindi la presenza di questi neurotrasmettitori [2] [12] [13].

In questo elaborato verranno trattati solo gli antidepressivi SSRI, essendo più comunemente utilizzati nella pratica clinica.

CAPITOLO II

2.1 Correlazione tra alcolismo e depressione

La relazione tra alcolismo e depressione merita una particolare attenzione. Esiste un'associazione di tipo bidirezionale tra alcolismo e disturbo depressivo maggiore, essendo l'uno la possibile causa dell'insorgenza dell'altro, e viceversa. Infatti in numerosi casi è la depressione a emergere dopo un periodo di dipendenza da alcol, mentre altre volte è proprio la depressione a causare un avvicinamento all'alcol [14] [15].

L'alcol agisce sul sistema neurobiologico deputato alla ricompensa ed al piacere, in particolare nella zona mesolimbica del sistema dopaminergico e sui recettori oppioidi. Esso provoca un rilascio di dopamina da parte della via mesolimbica, decisamente superiore a quella prodotta fisiologicamente [16].

La comorbidità elevata tra DDM e l'abuso di alcol comporta un elevato rischio di suicidio nelle persone non adeguatamente trattate e un deterioramento della salute fisica della vita sociale della persona [17].

Questa comorbidità tende a far sviluppare una depressione più grave rispetto alla sola diagnosi di DDM. Le persone con dipendenza da alcol (*alcohol use disorder*, AUD) hanno 3,7 volte più probabilità di soffrire anche di DDM [18].

Uno studio epidemiologico basato sull'uso di alcol e sulla compresenza di disturbi psichiatrici del NESARC (*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism's National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Condition*) è stato condotto su 43.093 partecipanti. E' stato scoperto che un'elevata percentuale di adulti che sono dipendenti dall'alcol hanno avuto episodi depressivi negli ultimi 12 mesi oppure nell'intero arco della loro vita. Circa il 9% della popolazione statunitense ha manifestato episodi depressivi o un disturbo legato all'alcolismo; inoltre, il 20% delle persone che sono dipendenti dall'alcol presenta almeno un disturbo dell'umore. In più, solo poche persone presentavano esclusivamente disturbi psichiatrici indotti dalla sostanza alcolica [19]. Un altro studio, il *Sequential Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), ha dimostrato che il 29,4% delle persone affette da DDM possedevano una

comorbidità con l'uso di sostanze ad azione stupefacente. Per molto tempo si è cercato di spiegare la correlazione tra l'AUD e la depressione [20].

Alcune ricerche hanno dimostrato che l'uso eccessivo di alcol si verifica per far fronte a situazioni negative [21]; altre ricerche di laboratorio, invece, dimostrano che i sintomi depressivi possono emergere spontaneamente nell'AUD e con l'astinenza. Sebbene tutti questi meccanismi possano provocare lo sviluppo della depressione, nessun singolo fattore eziologico è stato trovato alla base di queste due patologie [22].

2.2 Effetti dell'etanolo sull'organismo

L'etanolo è un alcol a catena alchilica lineare, che produce adattamenti a livello neuronale, diversi in caso di assunzione acuta o cronica. Esso agisce stimolando la neurotrasmissione inibitoria ed antagonizzando quella eccitatoria. Questi meccanismi coinvolgono i canali ionici, in particolare quelli del glutammato di tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), i canali GABA_A ligando-dipendenti e i canali del K⁺ attivati dal Ca²⁺. Inoltre, l'etanolo agisce modificando indirettamente i canali ionici mediante fosforilazione [23].

Dopo assunzione per via orale, l'etanolo è rapidamente assorbito per poi essere distribuito nel flusso sanguigno e nell'acqua corporea totale. Gli alcolisti che hanno sviluppato una tolleranza all'alcol lo metabolizzano più velocemente rispetto al normale presentando picchi di concentrazione plasmatica inferiori in seguito all'assunzione della stessa quantità di alcol da parte di soggetti non tolleranti.

Grazie al metabolismo di primo passaggio che avviene tramite l'azione dell'alcol deidrogenasi (ADH), presente a livello gastrico ed epatico, le concentrazioni plasmatiche di etanolo sono inferiori se l'assunzione avviene tramite ingestione rispetto ad una somministrazione endovenosa.

Nel metabolismo dell'etanolo, sono coinvolti gli enzimi ADH ed aldeide deidrogenasi (ALDH), la catalasi e il CYP 2E1, che si trova nel reticolo endoplasmatico liscio, essendo un enzima microsomiale.

La via metabolica principale seguita dall'etanolo è quella epatica. Come mostrato nella figura 2, nel fegato, l'etanolo subisce un'ossidazione, trasformandosi prima

ad acetaldeide (reazione catalizzata da ADH), ed infine ad acido acetico grazie all'azione dell'ALDH. Questa trasformazione richiede la presenza di NAD^+ a livello epatico, di conseguenza quando si hanno assunzioni acute o croniche di etanolo si ha un importante aumento del rapporto NADH/NAD^+ . In questa situazione saranno inibiti gli enzimi richiedenti NAD^+ , e si ridurrà l'attività del ciclo degli acidi tricarbossilici, con un accumulo di lattato e di acetil-CoA. L'acetil-CoA, infatti, è prodotto a partire dall'acido acetico, prodotto dall'etanolo stesso.

Successivamente l'aumento di NADH e di acetil-CoA andranno a stimolare la produzione di acidi grassi e l'immagazzinamento dei trigliceridi.

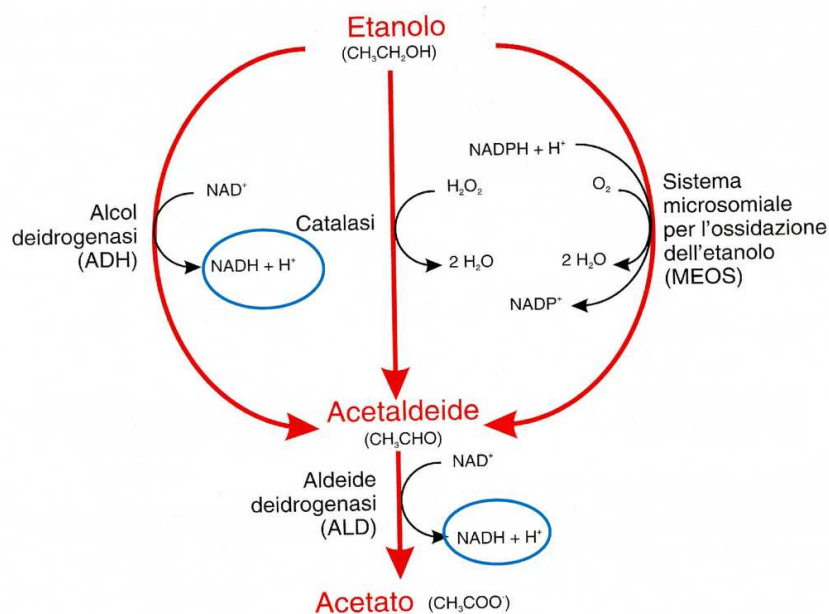


Figura 2. *Metabolismo dell'etanolo. Ossidazione dell'etanolo ad acido acetico tramite tre vie diverse. Inizialmente l'etanolo è trasformato in acetaldeide e successivamente produzione di acido acetico.*

Inoltre, un ulteriore enzima agisce sul metabolismo dell'etanolo che merita anch'esso attenzione: il CYP 2E1. Questo enzima, che si trova nel reticolo endoplasmatico liscio, partecipa al processo di ossidazione microsomiale

dell'etanolo. Quando l'alcol è presente in concentrazioni elevate, compete con gli altri substrati del CYP2E1 ritardando il catabolismo dei farmaci, aumentando gli effetti e quindi la loro tossicità. In caso di consumo cronico di etanolo, il CYP 2E1 viene indotto, comportando un aumento dell'eliminazione di tutti i suoi substrati e l'aumento di produzione dei metaboliti tossici generati da questo enzima.

Inoltre, quando il consumo di alcol è cronico, si possono verificare carenze nutrizionali come malassorbimento, diminuzione delle vitamine A e D e della tiamina, che andranno a peggiorare il quadro clinico del paziente con AUD [24] [25] [26].

Il fegato è la sede principale di danno indotto dal consumo di etanolo, che determina lo sviluppo di steatosi epatica, epatite alcolica e di cirrosi. Tutti questi fenomeni provocano ipertensione portale e un aumento del rischio di sviluppare carcinoma epatocellulare. Esistono tre diverse forme di danno epatico indotto dall'etanolo [27]:

1. la steatosi;
2. la steatoepatite alcolica;
3. fibrosi, che conduce alla cirrosi.

CAPITOLO III

3.1 La steatosi epatica

La steatosi consiste nella perdita di funzionalità delle membrane mitocondriali e cellulari, ipossia e stress ossidativo con conseguente infiammazione e necrosi degli epatociti. Si tratta di uno dei primi segni prevedibili del consumo di alcol. L'assunzione di alcol porta all'accumulo di gocce lipidiche negli epatociti, i quali man mano si fonderanno tra di loro portando alla formazione di gocce lipidiche sempre più grandi, andando a distendere l'epatocita e spingendo il nucleo nella periferia della cellula. A livello morfologico, gli epatociti appaiono con un citoplasma vuoto, lesioni nel citoscheletro e rigonfi e se essi dovessero essere presenti in grande quantità si arriva alla formazione dei *corpi di Mallory*. I corpi di Mallory rappresentano il tentativo di degradare le proteine citoplasmatiche che sono danneggiate.

Il fegato dell'alcolista risulterà, quindi, più grande a livello macroscopico (epatomegalia) e di colore giallastro. La tipologia di steatosi più comune nelle persone con AUD risulta essere quella macrovescicolare.

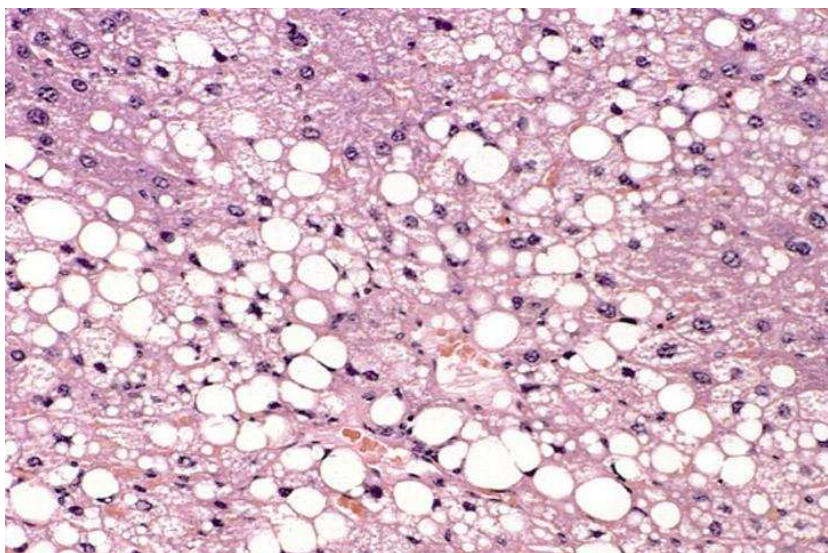


Figura 3. Istopatologia di un fegato murino con steatosi. (Laboratorio di patologia sperimentale, Divisione di ricerca intramurale, NIEHS (NIH))

In generale, si presenta inoltre un aumento dei livelli sierici di bilirubina e di fosfatasi alcalina [28] [29].

Il decorso della malattia può essere con la sua reversibilità, oppure, nel caso ci fosse una costante assunzione di alcol, entro qualche anno progredisce fino alla cirrosi epatica alcolica.

3.2 La cirrosi epatica

La cirrosi è lo stadio avanzato di fibrosi epatica. La fibrosi epatica è un processo di guarigione, che consiste nella sostituzione del parenchima epatico con la matrice extracellulare causata da un danno cronico a livello del fegato.

La cirrosi è caratterizzata dalla presenza nel fegato di noduli parenchimali causati dal danno continuo e costante e dalle successive rigenerazioni a livello nodulare, con formazione di un tessuto fibrotico cicatriziale. I ponti fibrotici sostituiscono i noduli del parenchima necrotico posizionandosi tra i lobuli, con la risultanza di avere un disordine organizzativo del fegato che porta all'ipertensione portale ed a un malfunzionamento dell'organo stesso dal punto di vista del catabolismo.

La malattia inizialmente è asintomatica per poi evolversi ad una fase sintomatica, le cui complicazioni portano all'ospedalizzazione e ad un aumento del rischio di decesso. E' quindi corretto considerare la prognosi di questa patologia in più stadi, con una mortalità entro un anno dal 1% al 57% dei casi a secondo della progressione della malattia [28] [29] [30].

La cirrosi è la quattordicesima causa più comune di morte in tutto il mondo, e la quarta in Europa [31].

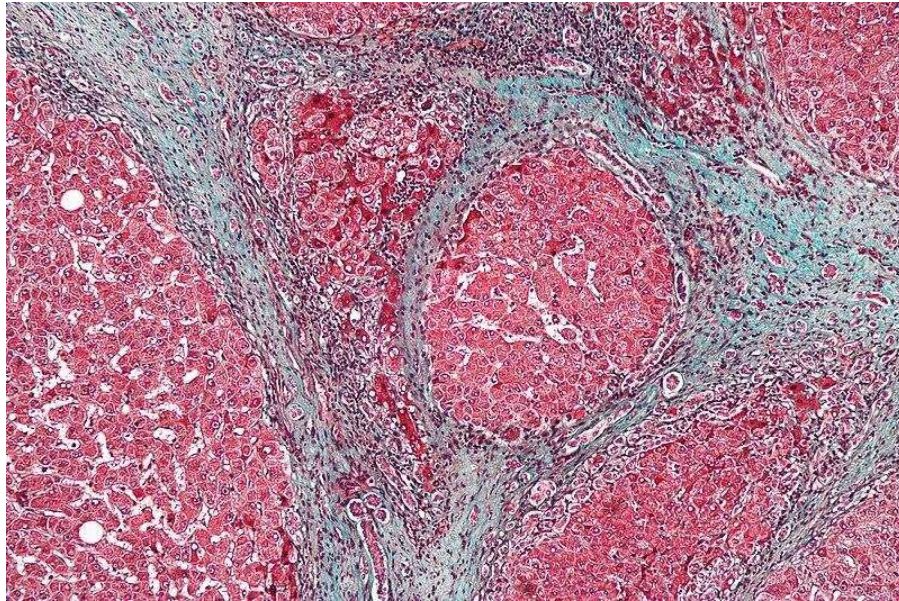


Figura 4. *Fegato con cirrosi, immagine al microscopio, effettuato con colorazione tricromica.*

3.3 Epidemiologia della cirrosi epatica alcolica

Nel 2019 la cirrosi epatica è stata associata al 2,4% dei decessi a livello mondiale [32]. Lo studio Global Burden of Disease (GBD) nel 2017 ha messo a disposizione una stima globale sulla prevalenza di tale patologia in tutto il mondo. E' stato stimato che circa 112 milioni di persone a livello mondiale soffrono di cirrosi epatica, in particolare sono presenti 1.395 casi ogni 100mila abitanti [33]. A livello globale, la percentuale maggiore di pazienti con cirrosi alcolica si può riscontrare in Europa (16-78%) e in America (17-52%). In Asia, invece, la prevalenza è minore (0-41%). Per quanto riguarda la cirrosi causata da varie infezioni virali, si ha una prevalenza del 42% nel caso dell'HBV e del 21% per l'infezione da HCV [34].

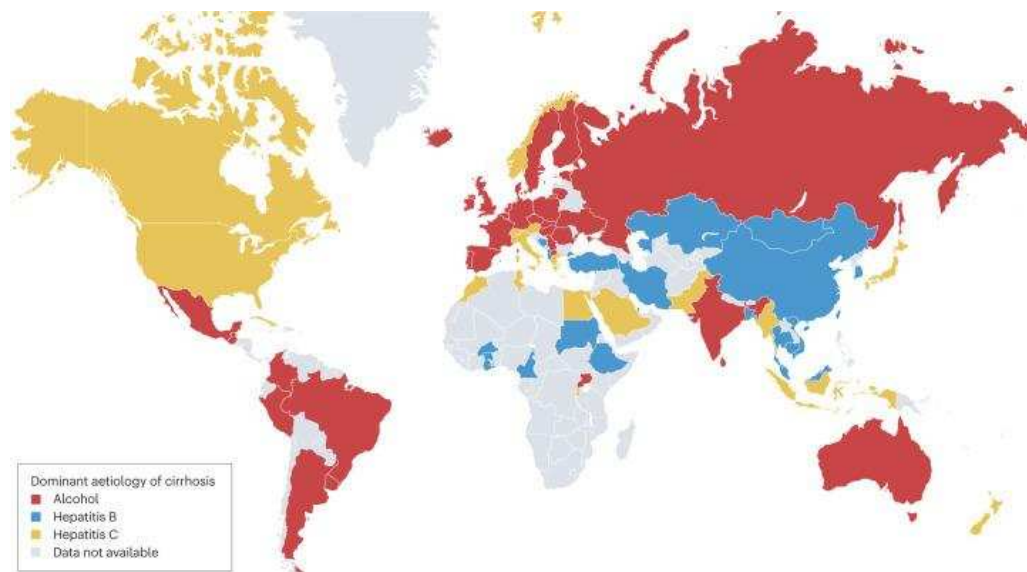


Figura 5. *Epidemiologia basata sull'eziologia della cirrosi epatica dal 1993 al 2021.* [“Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review.” *PubMed*, 14 May 2022, [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35576953/.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35576953/)]

3.3 La classificazione Child-Pugh

La classificazione Child-Pugh (CP) è un metodo clinico utilizzato per valutare la funzionalità epatica ed è nota anche come classificazione di Child-Turcotte-Pugh (CTP).

La classificazione CP è basata prendendo in considerazione cinque fattori:

- i livelli sierici di bilirubina e di albumina;
- il tempo di protrombina (INR);
- l'ascite;
- l'encefalopatia.

A ciascun parametro viene assegnato un punteggio da 1 a 3.

I cinque parametri sono riassunti in tabella 1.

Tabella 1. *I cinque parametri clinici a cui viene assegnato un punteggio da 1 a 3.*

<i>Parametro</i>	<i>1 punto</i>	<i>2 punti</i>	<i>3 punti</i>
Encefalopatia	Assente	Grado I o II	Grado III o IV
Ascite	Assente	Lieve	Moderata – severa
Bilirubinemia	<2 mg/mL	Tra 2 mg/mL e 3 mg/mL	>3 mg/mL
Albuminemia	>3,5 mg/mL	Tra 2,8 mg/mL e 3,5 mg/mL	<2,8 mg/mL
INR	<1,7	Tra 1,71 e 2,30	>2,30

In base alla somma dei punti per ciascuna categoria, sarà possibile definire 3 classi di rischio, riportati in tabella 2 [35].

Tabella 2. *Le tre classi di rischio*

<i>Punteggio totale</i>	<i>Classe di rischio</i>	<i>Sopravvivenza ad un anno</i>	<i>Sopravvivenza a due anni</i>
5-6	<i>A</i>	100%	85%
7-9	<i>B</i>	80%	60%
10-15	<i>C</i>	45%	35%

Questa classificazione permette anche di predire il rischio di mortalità in seguito ad operazioni chirurgiche sul fegato, dove i pazienti con classe di rischio C hanno una percentuale di rischio più elevata.

Questo metodo, tuttavia, presenta delle limitazioni: l'encefalopatia e l'ascite vengono valutate per mezzo di una valutazione soggettiva da parte del medico, e un punteggio 10 verrà valutato nello stesso modo e successivamente con la stessa gravità di un altro paziente con punteggio 15 [36].

CAPITOLO IV

4.1 Gli antidepressivi SSRI

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina vengono utilizzati, oltre per il trattamento del DDM, anche come ansiolitici e nel trattamento dei disturbi di panico e ossessivo-compulsivi [2] [26].

Il neurotrasmettitore aminico serotonina (5-HT) è il principale trasmettitore coinvolto nelle patologie depressive, ed è sintetizzato a partire dall'amminoacido triptofano. Fisiologicamente, la 5-HT, dopo il suo rilascio dal terminale assonico, viene rimossa grazie ad un trasportatore dalla fessura sinaptica. Questo processo di ricaptazione della 5-HT è il bersaglio di numerosi farmaci. Una volta tornato nel citosol del terminale assonico serotoninergico, questo neurotrasmettitore può essere immagazzinato nelle vescicole sinaptiche oppure degradato dagli enzimi monoaminossidasi [37].

La ricaptazione della serotonina a livello dei terminali presinaptici avviene grazie al SERT, una proteina di trasporto ad alta affinità, localizzata nel terminale presinaptico. Il SERT regola la durata e l'intensità della risposta postsinaptica della 5-HT. Inoltre, questo trasportatore è per metà omologo con il trasportatore della noradrenalina (NET) e con quello della dopamina (DAT).

I SSRI, dunque, agiscono bloccando il SERT che non si legherà e non trasporterà la 5-HT, dato che presentano un'elevata affinità per questa proteina, con un conseguente aumento dei livelli sinaptici di 5-HT [26] [38].

L'uso continuato per 15 giorni degli SSRI provoca una risposta compensatoria, manifestandosi con una down regulation dei recettori pre- e post-sinaptici. Si ha quindi una riduzione del numero di siti di legame della 5-HT, e perdita di funzionalità del trasportatore stesso [39].

Esistono diversi farmaci che rientrano in questa classe di antidepressivi, quali [40]:

- il citalopram;
- la fluoxetina;

- la fluvoxamina;
- paroxetina;
- sertralina.

Tabella 3. *Indicazione delle dosi medie per produrre un'inibizione del SERT nell'intervallo del 70-80% necessario per ottenere l'effetto terapeutico [Foye, William O. Foye's. Principi di chimica farmaceutica. Piccin-Nuova Libreria, 2014]*

SSRI	Dose (mg/die)	Inibizione di SERT
Citalopram	40	60%
Fluoxetina	20	70%
Fluvoxamina	150	70%
Paroxetina	20	80%
Sertralina	40	80%

4.2 Farmacocinetica degli SSRI

Gli SSRI sono attivi per via orale e possiedono un elevato volume di distribuzione, che si traduce in una concentrazione plasmatica prolungata nel tempo. Essi sono particolarmente lipofili e presentano un elevato legame con le proteine plasmatiche. La loro lipofilia, che consente loro di passare la BEE, è rappresentativa del fatto che subiscono un ampio metabolismo epatico, con una biodisponibilità variabile tra il 30 e l'80%.

La loro emivita è variabile e dipende dal singolo farmaco e dalla sua capacità di poter generare metaboliti attivi. Per la paroxetina e la fluvoxamina sono circa 20 ore, fino ai 2 giorni per la fluoxetina. La sertralina e il citalopram sono gli unici che hanno una cinetica lineare, mentre la fluoxetina e la paroxetina hanno una farmacocinetica di tipo non lineare a causa della loro emivita elevata.

Il metabolismo avviene per opera delle isoforme del CYP che convertono gli SSRI nei loro metaboliti N-demetilati, ancora attivi per poi essere eliminati tramite le urine e le feci. Nel metabolismo della maggior parte degli antidepressivi sono coinvolti gli enzimi CYP 3A4, 1A2, 2C9, 2C19 e 2D6.

La fluoxetina, la paroxetina e la fluvoxamina sono metabolizzate da isoforme polimorfe del CYP. Il citalopram viene metabolizzato dal CYP 2C19, CYP 2D6 e dal CYP 3A4.

Come già accennato precedentemente, la lipofilia che consente agli AD di attraversare le membrane cellulari, potrebbe essere uno dei motivi per cui questi farmaci subiscono un ampio metabolismo nel fegato e mostrano l'effetto di primo passaggio, portando a una biodisponibilità variabile che varia dal 30 all'90% [41] [42].

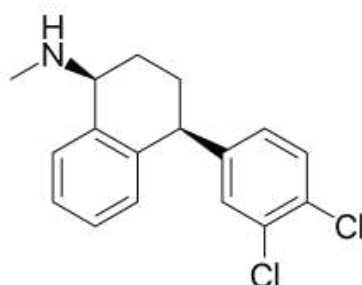
Tabella 4. Parametri farmacocinetici degli SSRI [van Harten J. *Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharmacokinet.* 1993;24(3):203–20.]; [Hiemke C, Hartters. *Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther.* 2000;85:11–28.]

Antidepressivo	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina
Biodisponibilità (%)	80	90	90	64	24
emivita (h)	23-45	27-33	24-96	22	22-36
ore per raggiungere il picco di concentrazione (h)	2-4	3-4	76	5-6	4-6
metabolita	N-demetil citalopram	Escitalopram dimetilato	Norfluoxetina	inattivo in vivo	N-desmetil sertralina
tempo per raggiungere stato stazionario (giorni)	7	7-10	1-22 mesi	7	7-14
legame con proteine plasmatiche	80	56	95	95	99

4.2.1 Sertralina

La sertralina è una base debole e penetra facilmente nella BEE grazie alle sue caratteristiche lipofile. Si assorbe lentamente (T_{max} 4-8 ore) e mostra una emivita ($t_{1/2}$) di 22-36 ore. Subisce, inoltre, un ampio metabolismo di primo passaggio trasformandosi in N-desmetilsertralina (NDS) grazie all'azione del CYP 450. NDS è un metabolita che raggiunge una concentrazione plasmatica più elevata rispetto al composto di partenza, mostrando una $t_{1/2}$ di 62-104 ore [43] [44].

Figura 6. Molecola della sertralina

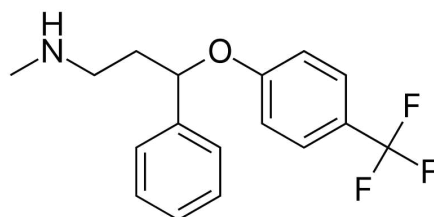


4.1.2 Fluoxetina

La fluoxetina dopo assunzione orale viene ben assorbita. Presenta il maggior volume di distribuzione rispetto a tutti gli altri SSRI e un basso legame con le proteine plasmatiche. E' necessario un periodo da 1 a 22 mesi per raggiungere lo stato stazionario. La fluoxetina è soggetta ad un esteso metabolismo epatico da parte del CYP450, che la trasforma in norfluoxetina. L'emivita di eliminazione varia da 1 a 4 giorni per la fluoxetina, mentre quella del suo metabolita da 7 a 15 giorni [45].

La fluoxetina ha un profilo farmacocinetico non lineare, dunque deve essere usata con cautela nei soggetti con ridotta capacità epatica. Risulta essere presente un range terapeutico per la fluoxetina ed il suo metabolita la cui concentrazione deve essere maggiore di 500 microgrammi/L. Un dosaggio inferiore sembra dare una risposta clinica più scarsa rispetto alle concentrazioni più basse [46].

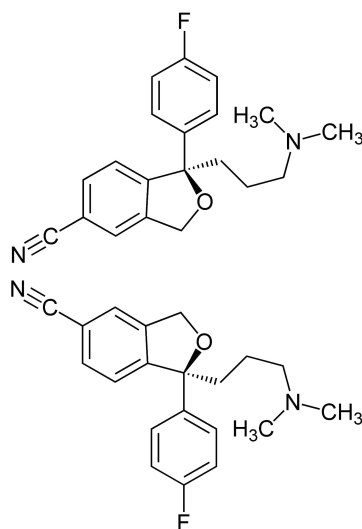
Figura 7. *Molecola della fluoxetina*



4.1.3 Citalopram

Il citalopram dopo somministrazione orale è rapidamente assorbito. Il picco plasmatico avviene dopo circa 1-4 ore e possiede un'emivita di circa 35 ore. Essendo altamente lipofilo possiede un'elevata biodisponibilità (80%). Circa il 12-23% di citalopram somministrato per via orale è escreto immodificato nelle urine mentre il 10% viene eliminato nelle feci [47] [48].

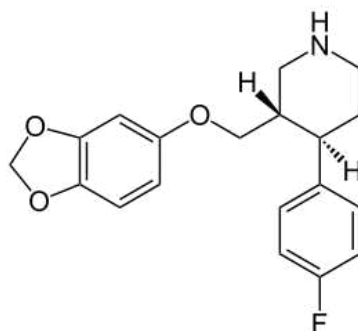
Figura 8. *Molecola del citalopram*



4.1.4 Paroxetina

La paroxetina ben assorbita dopo somministrazione orale ed essendo lipofila è distribuita nei tessuti. Si lega con le proteine plasmatiche nella concentrazione del 95%. L'emivita è di circa 24 ore e sono necessari dai 7 ai 14 giorni per raggiungere lo stato stazionario. Subisce un metabolismo di primo passaggio e a differenza dei metaboliti della fluoxetina e della sertralina, quelli della paroxetina sono inattivi in vivo [49] [50].

Figura 9. *Molecola della paroxetina*



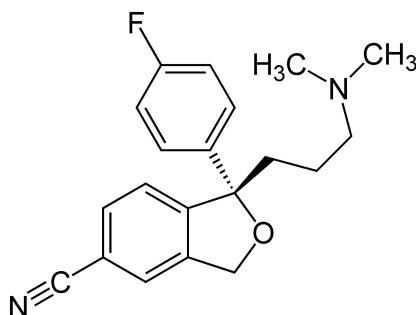
4.1.5 Escitalopram

L'escitalopram è l'isomero attivo del citalopram. Dopo la somministrazione orale, l'escitalopram viene ben assorbito raggiungendo la massima concentrazione plasmatica in 3-4 ore. La sua emivita di eliminazione è di circa 27-33 ore. Per raggiungere lo stato stazionario è necessario un tempo di 7-10 dalla sua somministrazione.

Possiede, inoltre, una bassa percentuale di legame con le proteine plasmatiche (56%) ed è quindi improbabile che possa causare interazioni farmaci la cui capacità di legarsi alle proteine plasmatiche è alto. E' ampiamente distribuito nei tessuti.

Il suo principale metabolita, l'S-demetilcitalopram (S-DCT) presenta un'attività inferiore all'escitalopram stesso [51].

Figura 10. *Molecola dell'escitalopram*



4.2 Epatotossicità degli antidepressivi

Il danno epatico da farmaci (*drug-induced liver injury*, DILI) rappresenta una delle principali cause di danno epatico. Uno studio condotto da *Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie*, ha osservato che lo 0,8% dei pazienti psichiatrici, ricoverati tra il 1993 e il 2003 in ospedali psichiatrici, presentavano sintomi di danno epatico dopo trattamento con antidepressivi. L'incidenza di DILI era più alta quando il paziente era trattato con farmaci come la mianserina (0,36%) e la clomipramina (0,23%). La minore possibilità di riscontrare danni epatici si è riscontrata, invece, negli inibitori della ricaptazione della serotonina con una percentuale del 0,03%, come il citalopram (0,02%), l'escitalopram (0,01%) e la fluoxetina (0,03%) rispetto a tutti gli altri antidepressivi [52].

CAPITOLO V

5.1 Alterazioni farmacocinetiche causate dalla cirrosi epatica alcolica

Le reazioni di biotrasformazione, fisiologicamente, hanno l'obiettivo di creare composti più polari che saranno più facilmente escreti dall'organismo. I metaboliti generati possono essere inattivi ma anche caratterizzati da un'attività biologica più potente e/o più tossica. Tali reazioni di biotrasformazione, che avvengono a livello epatico, sono classificate come:

- reazioni di fase 1 (ossidazioni, riduzioni, idrolisi e altre attività, principalmente catalizzate dai citocromi);
- reazioni di fase 2 (coniugazione del substrato, che può essere il prodotto di fase 1, con una seconda molecola) [26].

I cambiamenti indotti dalla cirrosi possono alterare il metabolismo di fase 1 e 2 di molti farmaci. Questi possono indurre cambiamenti a livello della formazione degli intermedi metabolici del metabolismo lipidico [53], delle proteine [54] e dei carboidrati [55].

Possibili conseguenze della cirrosi epatica dovute ad alterazioni farmacocinetiche sono un aumento degli effetti collaterali e delle possibili interazioni farmacologiche [56].

Di seguito verranno analizzate le alterazioni farmacocinetiche generali indotte dalla cirrosi.

5.2 Alterazioni di fase I

Il più importante sistema enzimatico delle reazioni di fase I è rappresentato dal CYP450. Sono diverse le reazioni catalizzate da questi citocromi, tra cui la N-dealchilazione, l'O-dealchilazione, l'N-ossidazione e la deaminazione [57].

Nel caso di cirrosi epatica alcolica, generalmente si trova una diminuzione dell'espressione e/o dell'attività di numerosi enzimi della superfamiglia del CYP 450 (come CYP 2E1 e CYP 3A4) e dei trasportatori di afflusso ed efflusso, come

ad esempio i trasportatori OATP, per i quali è stata recentemente osservata una riduzione in pazienti con malattie epatiche [58].

Uno studio condotto in Cina per valutare l'espressione della famiglia del CYP 450 in campioni di fegato con cirrosi epatica alcolica ha dimostrato una diminuzione dell'espressione del CYP 1A2 (di circa l'80%) e del CYP 2E1. Anche l'espressione del CYP 4A11 era diminuita del 7%, insieme ad una *down regulation* del recettore nucleare PPAR α [59]. Tutto questo potrebbe influenzare la clearance sistemica e il metabolismo dei vari farmaci, portando ad un aumento della loro tossicità.

La diminuzione del PPAR e dei citocromi CYP 450 ha effetti importanti sul metabolismo lipidico poiché coinvolti nel metabolismo e nella sintesi del colesterolo, degli steroidi e dei lipidi.

La diminuzione dell'espressione dei citocromi nei soggetti con cirrosi epatica alcolica altera la farmacocinetica dei farmaci assunti, a causa dell'assorbimento ridotto e dell'aumento del volume di distribuzione [60].

5.2 Alterazioni fase II

Gli enzimi di fase 2 producono metaboliti più idrosolubili per permettere l'eliminazione del farmaco. Catalizzano queste reazioni diverse famiglie di enzimi coniugativi, quali le glutatione-S-transferasi (GST), le uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT), le sulfotransferasi (SULT), le N-acetiltransferasi (NAT) e le metiltransferasi (MT).

La glucuronidazione, catalizzata dalle UGT, è responsabile di più del 90% delle reazioni di coniugazione dei farmaci [61].

Sono stati condotti solo pochi studi per chiarire come la cirrosi epatica influenzi l'attività dell'enzima UGT. In particolare, si è visto come l'enzima UGT abbia una funzionalità variabile nel paziente cirrotico in base alla presenza di determinati gruppi funzionali nei farmaci. Per esempio, nel lorazepam e nell'oxazepam la glucuronidazione dei gruppi idrossilici è mantenuta rispetto al paziente sano [62] [63]. Nel caso del caso del zomepirac (un FANS) invece, le reazioni catalizzate dalle UGT dei gruppi carbossilici erano invece compromesse

[64]. Tuttavia, la metabolizzazione della morfina (che presenta un gruppo idrossilico in posizione 3 e 6) era compromessa, anche se comunque la glucuronidazione della morfina stessa era ridotta [65].

E' possibile quindi che la cirrosi epatica influenzi in modo differente le singole isoforme UGT, esattamente come succede con i citocromi per le reazioni di fase I. Uno studio clinico è stato condotto su 36 pazienti affetti da cirrosi epatica il cui scopo era quello di ottenere informazioni sull'effetto della cirrosi sul processo di glucuronidazione di vari farmaci. A ciascun soggetto è stata somministrata una capsula contenente un cocktail di farmaci per monitorare la risposta di UGT a ciascuna sostanza. Il cocktail era composto da caffeina, efavirenz, flurbiprofene, omeprazolo, metoprololo e midazolam. Sono stati ottenuti i profili farmacocinetici dei vari farmaci, dei loro metaboliti ed infine dei composti che sono stati glucuronati. La caffeina e il suo metabolita paraxantina sono stati leggermente glucuronati; efavirenz non è stato glucuronato mentre il suo metabolita 8-idrossiefavirenz lo è stato; il flurbiprofene e l'omeprazolo non sono stati glucuronati mentre i loro metaboliti 4-idrossiflurbiprofene e il 5-idrossiomeprazolo lo sono stati; il metoprololo è stato glucuronato, ma non il suo metabolita; il midazolam e il suo metabolita sono stati sottoposti entrambi a glucuronidazione. I risultati mostrano che la cirrosi può influenzare la glucuronidazione a seconda del farmaco considerato e, inoltre, risulta diminuire la funzione degli UGT, in particolare di UGT1A e di UGT2B. A livello clinico, tuttavia, questo test non ha dato indicazioni utili per un eventuale aggiustamento posologico dei vari farmaci nei pazienti con disfunzionalità epatica [66].

La reazione di glucuronidazione è comunque influenzata in modo minore rispetto a tutte le reazioni di fase I, come quelle mediate da citocromi, nella cirrosi epatica [67].

CAPITOLO VI

6.1 Le alterazioni farmacocinetiche degli SSRI

La farmacocinetica degli antidepressivi SSRI è principalmente dipendente dalla funzionalità epatica, ed eventuali sue alterazioni hanno conseguenze sul metabolismo di tali farmaci [68].

La riduzione del flusso sanguigno al fegato, unita alla riduzione del metabolismo, che si verificano in caso di cirrosi, causano una diminuzione dell'eliminazione presistemica dei farmaci. Inoltre, la cirrosi epatica, oltre a diminuire la clearance del plasma dei farmaci che vengono eliminati dal fegato, può influenzare il legame con le proteine plasmatiche dato che può ridurre la concentrazione di albumina, influenzando a sua volta il processo di eliminazione [69].

6.2 Citalopram

E' stata confrontata la farmacocinetica di fase I del citalopram in soggetti sani e in pazienti affetti da cirrosi epatica. E' risultato che nei pazienti affetti da cirrosi l'emivita plasmatica di eliminazione era più che raddoppiata (da 36,8 h a 83,4) [70].

6.3 Escitalopram

E' stato effettuato uno studio per valutare le alterazioni farmacocinetiche dell'escitalopram nei pazienti con cirrosi epatica. 24 soggetti sono stati suddivisi, mediante l'utilizzo della classificazione Child Pugh, in due categorie: Child-Pugh A (classe di rischio 5-6) e Child-Pugh B (7-8). Era presente anche un gruppo di controllo con soggetti sani. E' stata loro somministrata una singola dose da 20 mg di escitalopram, e 168 ore dopo la somministrazione è stato fatto loro un prelievo di sangue venoso. I valori medi dell'AUC (*area under the curve*, usato per valutare la concentrazione di farmaco presente nel plasma nel corso del tempo) erano maggiori del 51% e del 69% per i pazienti con cirrosi rispetto a quelli sani. Coerentemente, i soggetti Child-Pugh B, inoltre, avevano una clearance del farmaco minore (16 L/h rispetto a quella di soggetti sani con 25 L/h) e un'emivita due volte maggiore [71].

6.4 Fluoxetina

Come già citato, la fluoxetina subisce un effetto di primo passaggio con la sua trasformazione nel metabolita attivo norfluoxetina.

Nella cirrosi, non ci sono anomalie nella sua eliminazione a livello renale, ma in quella epatica: risulta infatti che la sua farmacocinetica è alterata qualora venisse somministrata in soggetti con disfunzionalità epatica. In questo caso l'emivita del farmaco è prolungata (da 2,8 giorni a 7,6) e la sua clearance plasmatica è minore (da 43,31 L/h a 14,5 L/h) [72].

Anche la farmacocinetica del metabolita norfluoxetina nei pazienti cirrotici è modificata. La clearance è diminuita del 30% e la sua emivita più lunga (da 6,4 giorni a 12) [73].

6.5 Paroxetina

Uno studio consistente nella somministrazione ripetuta di 20 mg di paroxetina per 14 giorni, in 12 soggetti con cirrosi epatica alcolica e in 6 soggetti sani ha permesso di osservare la farmacocinetica della paroxetina in caso di danno epatico. E' risultato che nelle persone del primo gruppo la concentrazione plasmatica del farmaco allo stato stazionario (concentrazione raggiunta da un farmaco quando somministrato in dosi ripetute) era raddoppiata. Inoltre, il tempo di eliminazione ($t_{1/2}$) era anch'esso aumentato (da 36 a 83 ore), anche se comunque i pazienti con cirrosi avevano un tasso di escrezione urinario immutato [74] [75].

6.6 Sertralina

In uno studio aperto condotto in pazienti con insufficienza epatica cronica stabile per valutare la farmacocinetica della sertralina, 10 pazienti sono stati confrontati con 10 soggetti sani. Ciascun paziente ha assunto una capsula contenente 100 mg di sertralina. Nelle 264 ore successive, sono stati fatti dei prelievi di sangue per valutare la concentrazione plasmatica di sertralina. E' risultato che nei pazienti con disfunzionalità epatica la clearance orale della sertralina è minore, con la

concentrazione massima (C_{max}) 1,7 volte maggiore della C_{max} dei pazienti sani e un prolungamento dell'emivita di eliminazione del farmaco [76].

In un altro studio, la somministrazione di dosi multiple di 50 mg di sertralina per 21 giorni in 10 pazienti con problemi a livello epatico ha evidenziato valori di C_{max} 3 volte maggiori rispetto ai soggetti sani [77].

Sono urgentemente necessari ulteriori studi farmacocinetici per definire le eventuali variazioni relative all'uso terapeutico degli antidepressivi nei pazienti con disfunzioni epatiche. Affinché questi studi possano essere realmente utili e i loro risultati applicati nella pratica clinica è necessario includere pazienti del "mondo reale" che soffrono di cirrosi alcolica e di depressione. Purtroppo, tutti gli studi effettuati in tale ambito non sono conclusivi e lasciano spazio a diverse interpretazioni a causa della complessità di quest'area di ricerca e del numero limitato di pazienti che sono stati analizzati.

Sebbene siano stati effettuati studi che hanno fornito prove convincenti sulle variazioni farmacocinetiche degli antidepressivi nei pazienti con cirrosi, le conseguenze sulla loro efficacia e/o tossicità sono contraddittorie e poco convincenti.

CAPITOLO VII

7.1 Aggiustamenti della terapia farmacologica ed altre considerazioni

Quando devono essere decise le dosi farmacologiche dei farmaci nell'insufficienza epatica bisogna tenere in considerazione le condizioni cliniche generali del paziente e il suo tasso di peggioramento. Non bisogna fare esclusivamente affidamento ai test di funzionalità epatica (LFT). Infatti, questi sono test di laboratorio utili solo per valutare la gravità della patologia, monitorare la sua prognosi e per perfezionare la diagnosi.

Quando si prescrivono farmaci, i pazienti con cirrosi richiedono la massima cautela. Infatti, diversamente dall'insufficienza renale, non esiste un parametro che possa suggerire in quale misura la clearance del farmaco sarà influenzata dalla disfunzione epatica. La classificazione Child-Pugh permette di fornire informazioni sul grado di compromissione epatica.

La prescrizione per un paziente con problemi al fegato deve essere pragmatica, cercando di bilanciare rischio e beneficio nella cura. E' necessario un costante monitoraggio perché il danno epatico può variare nel corso del tempo.

Teoricamente, i farmaci più sicuri possiedono un'elevata biodisponibilità per via orale, un minimo metabolismo epatico, un basso legame con le proteine plasmatiche, una breve emivita e non devono causare effetti epatotossici [78] [79].

Tabella 5. Effetti della disfunzione epatica sui parametri farmacocinetici degli SSRI. ($t_{1/2}$: emivita; C_{max} : massima concentrazione plasmatica; AUC: area sotto la curva; V_d : volume di distribuzione)

Qualsiasi SSRI venisse utilizzato, è necessario iniziare con un dosaggio minimo ed effettuare monitoraggi del paziente [78]

Antidepressivo	Variazione PK	dose max	commenti
Citalopram	> $t_{1/2}$	16 mg (soluzione orale) 20 mg/die (compressa)	iniziare con 10 mg una volta al giorno;
Escitalopram	> AUC	10 mg/die	/

Fluoxetina	> t _{1/2} = V _d	40 mg/die	/
Paroxetina	> t _{1/2}	40 mg/die	/
Sertralina	> C _{max} > t _{1/2} > AUC	100 mg/die	iniziare con 50 mg/die, massimo 100 mg

Sono fornite nella tabella 5 alcune indicazioni pratiche sulla prescrizione. È consigliabile iniziare il trattamento con dosi minori, per evitare l'accumulo del farmaco che non viene adeguatamente metabolizzato nel fegato nel corso del tempo.

I pazienti con cirrosi epatica hanno un maggior rischio di sviluppare reazioni avverse ai farmaci (ADR), a causa dei cambiamenti farmacocinetici e farmacodinamici che la patologia comporta. Tutto questo ha conseguenti implicazioni sulla sicurezza dei farmaci assunti.

Uno studio trasversale effettuato su 400 pazienti con cirrosi ha dimostrato che quasi il 30% soffriva di ADR. Inoltre, i ricercatori hanno giudicato che il 78% delle reazioni avverse registrate erano probabilmente causate dalla somministrazione di dosaggi troppo elevati oppure di medicinali controindicati. Quindi si è concluso che per prevenire le ADR, i pazienti con cirrosi devono ricevere una terapia su misura [80].

Il calcolo della dose appropriata dipende da diversi aspetti, quali:

- l'aumento del liquido corporei che i pazienti con cirrosi riscontrano;
- l'alterazione degli elettroliti;
- la diminuzione della massa muscolare;
- la diminuzione dell'albumina sierica e di altre proteine;
- la formazione shunt portosistemici, ovvero di vasi sanguigni anomali che uniscono il sistema portale e quello venoso;

- il ridotto effetto di primo passaggio [80].

Fatta eccezione per alcune sostanze, non sono stati condotti degli studi per verificare se il monitoraggio costante e terapeutico dei pazienti con cirrosi epatica possa essere un parametro utile nel prevedere gli effetti di un farmaco [81].

CONCLUSIONI

La depressione e l'alcolismo sono due patologie correlate tra di loro e si influenzano vicendevolmente. I dati epidemiologici forniti sulla loro diffusione dimostrano che una percentuale elevata di pazienti è affetta da entrambe le patologie, sottolineando la necessità di studiare approfonditamente le conseguenze dei danni epatici causati dall'alcol sul metabolismo dei farmaci utilizzati per la terapia della depressione, per permettere di riuscire a creare una terapia personalizzata e sicura per il paziente affetto da cirrosi epatica alcolica.

Dopo un'attenta valutazione delle alterazioni dei profili farmacocinetici alterati di ciascun farmaco antidepressivo e delle conseguenze che queste comportano a livello di assorbimento, volume di distribuzione, concentrazione massima ed emivita è opportuno studiare un piano terapeutico personalizzato per l'uso dei SSRI nei i soggetti affetti da cirrosi. Una definizione chiara del problema è necessaria e deve precedere la definizione di linee guida dedicate alla terapia personalizzata di questi pazienti.

Essendo inoltre la cirrosi epatica una malattia che presenta diversi livelli di gravità, classificati in base al metodo Child-Pugh, non esiste un parametro univoco che permetta di effettuare una valutazione chiara sull'antidepressivo da prescrivere, sul suo dosaggio e sugli effetti collaterali che possono aggravare ulteriormente entrambe le patologie, sia quella epatica cirrotica che quella depressiva.

Gli effetti collaterali dovuti ad una prescrizione con un dosaggio inadeguato di SSRI, o di altri farmaci antidepressivi, che possano causare un certo grado di epatotossicità mettono a serio rischio il paziente, peggiorando potenzialmente il quadro clinico.

In conclusione, l'identificazione di linee guida per la gestione terapeutica del paziente depresso affetto da cirrosi alcolica di varia gravità e per il monitoraggio degli esiti della terapia intrapresa rappresenta una necessità terapeutica non ancora soddisfatta, per la quale sono necessari studi dedicati.

BIBLIOGRAFIA

1. “Depressive disorder (depression).” *World Health Organization (WHO)*, 31 March 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. Nicolò, Giuseppe, and Enrico Pompili, editors. *DSM-5-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Text revision*. Raffaello Cortina Editore, 2023.
3. Lloyd, Cathy E. “Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062861/>.
4. Schwartz, JE. “Epidemiology of depression and alcohol abuse/dependence in a managerial and professional work force.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2262829/>.
5. Assogna F, Pellicano C, Savini C. “Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622207/>.
6. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FB. “Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29417493/>.
7. Cocco N, Rossi M. “Depressione, 4 miliardi di euro il costo sociale per l'Italia.” *insalutenews.it*, 12 January 2016, <https://www.insalutenews.it/in-salute/depressione-4-miliardi-di-euro-il-cost-to-sociale-per-litalia/>.
8. “Depression.” *World Health Organization (WHO)*, <https://www.who.int/health-topics/depression>.
9. “Depressione: sfida del secolo - Onda - Osservatorio Nazionale sulla salute della donna e di genere.” *Fondazione Onda*, <https://fondazioneonda.it/it/pubblicazione/depressione-sfida-del-secolo/>.
10. Bromet E, Andrade LH, Hwang I. “Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode.” *PubMed*, 26 July 2011, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791035/>.

11. Solmi M, Radua J, Olivola M. “Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34079068/>.
12. Paganin, Walter. “Depressione resistente a trattamento. Dalla classificazione alle nuove terapie.” *Rivista di Psichiatria*, 6 December 2022, <https://www.rivistadipsichiatria.it/archivio/3922/articoli/39072/>.
13. Zachary M. Sheffler. “Antidepressants - StatPearls.” *NCBI*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/>.
14. Bui M, Mufson M, Gitlin D. “Relationships between depression and medical illness”. In Barsky AJ, Silbersweig DA, Boland RJ, eds. “*Depression in medical illness*”. New York: McGraw-Hill Education 2016, pp. 3-13.
15. Egede LE. “Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability”. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:409-16.
16. Jayaram, Nitya, et al. “Dopamine and Alcohol Dependence: From Bench to Clinic.” *IntechOpen*, 14 July 2016, <https://www.intechopen.com/chapters/50688>.
17. Sher, L. “Suicidal behavior in adolescents with comorbid depression and alcohol abuse.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19461576/>
18. Kaplan, Kenneth. “Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15289279/>.
19. “*Jama Psychiatry: correlazioni tra depressione e alcolismo.*” *CUFRAD*, 21 May 2013, <https://www.cufrad.it/news-alcologia/psicofarmaci-depressione-ansia-/jama-psychiatry-correlazioni-tra-depressione-e-alcolismo-/24941>.
20. Rush, John. “Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR*D cohort.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16867922/>.

21. Cooper ML, Frone MR, Russell M. “Drinking to regulate positive and negative emotions: a motivational model of alcohol use.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7473043/>.
22. Swendsen JD, Merikangas KR. “*The comorbidity of depression and substance use disorders.*” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10721496/>.
23. Peoples RW, Weight FF. “*Differential alcohol modulation of GABA(A) and NMDA receptors.*” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10094141/>.
24. “*Alcohol Metabolism.*” *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)*, <https://www.niaaa.nih.gov/publications/alcohol-metabolism>
25. Cederbaum, Arthur I. “*Alcohol metabolism - PMC.*” *NCBI*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484320/>.
26. Brunton, Laurence L., et al. *Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. Con espansione online.* Edited by Laurence L. Brunton, et al., Zanichelli, 2019.
27. “Alcohol's Effects on the Body.” *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)*, <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/alcohols-effects-body>.
28. Nassir F. “Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis - PMC.” *NCBI*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836586/>.
29. Kumar, Vinay, et al. *Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie.* Edra, 2021.
30. Ginès P, Krag A, Abraldes JG. “*Liver cirrhosis.*” *PubMed*, 9 October 2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34543610/>.
31. Tsochatzis EA, J Bosch J, Andrew K Burroughs “Liver cirrhosis.” *PubMed*, 17 May 2014, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480518/>.
32. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F. “*Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions.*” *NCBI*, 28 March 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10043867/>.
33. “*The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global*

- Burden of Disease Study 2017.*” NCBI, 22 January 2020. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar; 5(3): 245-266.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7026710/>.
34. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D. “*Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review.*” PubMed, 14 May 2022, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35576953/>.
 35. De Nardin M. “*La classificazione di Child-Pugh.*” Med4Care, 12 October 2022, <https://www.med4.care/classificazione-child-pugh-cirrosi/>.
 36. Tsois A, Marlar CA. *Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
 37. Bear, Mark F., et al. *Neuroscienze. Esplorando il cervello.* Edra, 2016.
 38. Wang, Neng. “*Antidepressant specificity of serotonin transporter suggested by three LeuT-SSRI structures.*” PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19430461/>.
 39. Feighner, JP. “*Mechanism of action of antidepressant medications.*” PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10086478/>.
 40. Foye, William O. *Foye's. Principi di chimica farmaceutica.* Piccin-Nuova Libreria, 2014
 41. Preskorn, SH. “*Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism.*” PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9068931/>.
 42. Härtter, S. “*Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors.*” PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10674711/>.
 43. Mandrioli R, Mercolini L. “*Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of sertraline used to treat social anxiety*”) “*Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of sertraline used to treat social anxiety.*” PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23834458/>.
 44. DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. “*Clinical pharmacokinetics of sertraline.*” PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12452737/>.

45. Wenthur CJ, Bennett MR, Lindsley CW. “*Classics in Chemical Neuroscience: Fluoxetine (Prozac) - PMC.*” *NCBI*, 9 November 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3894728/>.
46. Percudani, M. “*Clinical pharmacokinetics of fluoxetine.*” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8194283/>.
47. Sangkuhl K, Klein TE. “*PharmGKB summary: citalopram pharmacokinetics pathway - PMC.*” *NCBI*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349993/>.
48. Baumann, P. “*Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs.*” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8732438/>.
49. Johnson, AM. “*The pharmacologic profile of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor.*” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1531829/>.
50. Greb, WH. “*A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man.*” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2530793/>.
51. Rao, Niranjan. “*The clinical pharmacokinetics of escitalopram.*” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17375980/>.
52. Friedrich ME, Akimova E, Huf W. “*Trattamento antidepressivo e danno epatico.*” *SEFAP*, 11 February 2016, <http://www.sefap.it/web/index.php?class=Comp&className=Content&op=show¶m=CID,2201,preview,0>.
53. Bichitra P, Lewinska M, Andersen JB. “*Lipid alterations in chronic liver disease and liver cancer.*” *PubMed*, 26 March 2022, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35469167/>.
54. Tessari, Paolo. “*Protein metabolism in liver cirrhosis: from albumin to muscle myofibrils.*” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12496684/>.
55. Del Vecchio CB, Gentile S, Marmo R. “*Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease.*” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2153513/>.
56. Palatini, Pietro, and Sara De Martin. “*Pharmacokinetic drug interactions in liver disease: An update.*” *NCBI*, 21 January 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716036/>.

57. Zhao M, Ma J, Li M. “*Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans.*” *PubMed*, 26 November 2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884615/>.
58. Armani, S.; “*Effect of changes in metabolic enzymes and transporters on drug metabolism in the context of liver disease: Impact on pharmacokinetics and drug–drug interactions*”, *Scopus*, 2023, <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85183157496&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=a263f462bf4f324046b1044f02ab994b&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28liver+cirrhosis+cyp%29&sl=34&sessionSearchId=a263f462bf4f324046b1044f02ab994b&relpos=3>
59. Hong Chen, Zhong-Yang Shen, Wang Xu. “*Expression of P450 and nuclear receptors in normal and end-stage Chinese livers.*” *NCBI*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4093721/>.
60. Goldwasser J. “*Transcriptional Regulation of Human and Rat Hepatic Lipid Metabolism by the Grapefruit Flavonoid Naringenin: Role of PPAR α , PPAR γ and LXR α .*” *NCBI*, 25 August 2010. 2010; 5(8): e12399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928300/>.
61. Rowland A. “*The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification.*” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500526/>.
62. Duthaler U, Bachmann F, Ozbey AC. “*The Activity of Members of the UDP-Glucuronosyltransferase Subfamilies UGT1A and UGT2B is Impaired in Patients with Liver Cirrhosis.*” *NCBI*, 16 June 2023. 62(8): 1141–1155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10386950/>
63. JW Kraus, “*Effects of aging and liver-disease on disposition of lorazepam*”, *Clinical pharmacology & therapeutics*, vol.24, no.4, 1978, pp. 411-419. <https://findanexpert.unimelb.edu.au/scholarlywork/1073521-effects-of-aging-and-liver-disease-on-disposition-of-lorazepam>.
64. Witassek F, Bircher J, Huguenin P, Preisig R. “*Abnormal glucuronidation of zomepirac in patients with cirrhosis of the liver*”. *Hepatology*. 1983;3(3):415–22.

65. Crotty B, Watson KJ, Desmond PV, Mashford ML, Wood LJ, Colman J, et al. “*Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis*”. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(5):501–6.
66. Duthaler U, Bachmann F. “*Liver Cirrhosis Affects the Pharmacokinetics of the Six Substrates of the Basel Phenotyping Cocktail Differently*.” *PubMed*, 16 May 2022, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35570253/>.
67. Verbeeck, Roger K. “*Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction*.” *PubMed*, 2 September 2008, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762933/>.
68. Carrier P, Debette-Gratien M, Girard M. “*Liver Illness and Psychiatric Patients*.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28123443/>.
69. Mauri MC, Fiorentini A, Paletta S, Altamura AC. “*Pharmacokinetics of antidepressants in patients with hepatic impairment*.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25248846/>.
70. Sidhu, J. “*Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects*.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9681666/>.
71. Molz, Karl. “*The pharmacokinetics of escitalopram in patients with hepatic impairment*.” *PubMed*, 20 January 2006, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16584121/>.
72. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. “*Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depressive illness*”. *Drugs*. 1986;32:481–508.
73. Rodighiero V. “*Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. Clin Pharmacokinet*”. 1999;37(5):399–431.
74. Dalhoff K, Almdal TP, Bjerrum K, Keiding S, Mengel H, Lund J. “*Pharmacokinetics of paroxetine in patients with cirrhosis*”. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41(4):351–4.
75. Lund, J. “*Pharmacokinetics of paroxetine in patients with cirrhosis*.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1839532/>.
76. Jaillon, P. “*Influence of liver cirrhosis on sertraline pharmacokinetics*.” *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8877033/>.

77. Wilner KD, Baris BA, Foulds GH, Anziano RJ, Berl T, Ziegler MG. "Multiple dose pharmacokinetics of sertraline in subjects with varying degrees of renal impairment". *Eur Neuropsychopharmacol.* 1996;6(Suppl. 3):41.
78. Mauri MC, Fiorentini A, Paletta S, Altamura AC. "Pharmacokinetics of antidepressants in patients with hepatic impairment." *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25248846/>.
79. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R. "Dose adjustment in patients with liver disease." *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15924505/>.
80. Weersink RA, Burger DM, Hayward KL. "Safe use of medication in patients with cirrhosis: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations." *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31810397/>.
81. Schlatter C, Egger SS, Thambaz L. "Pharmacokinetic changes of psychotropic drugs in patients with liver disease: implications for dose adaptation." *PubMed*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19530743/>.