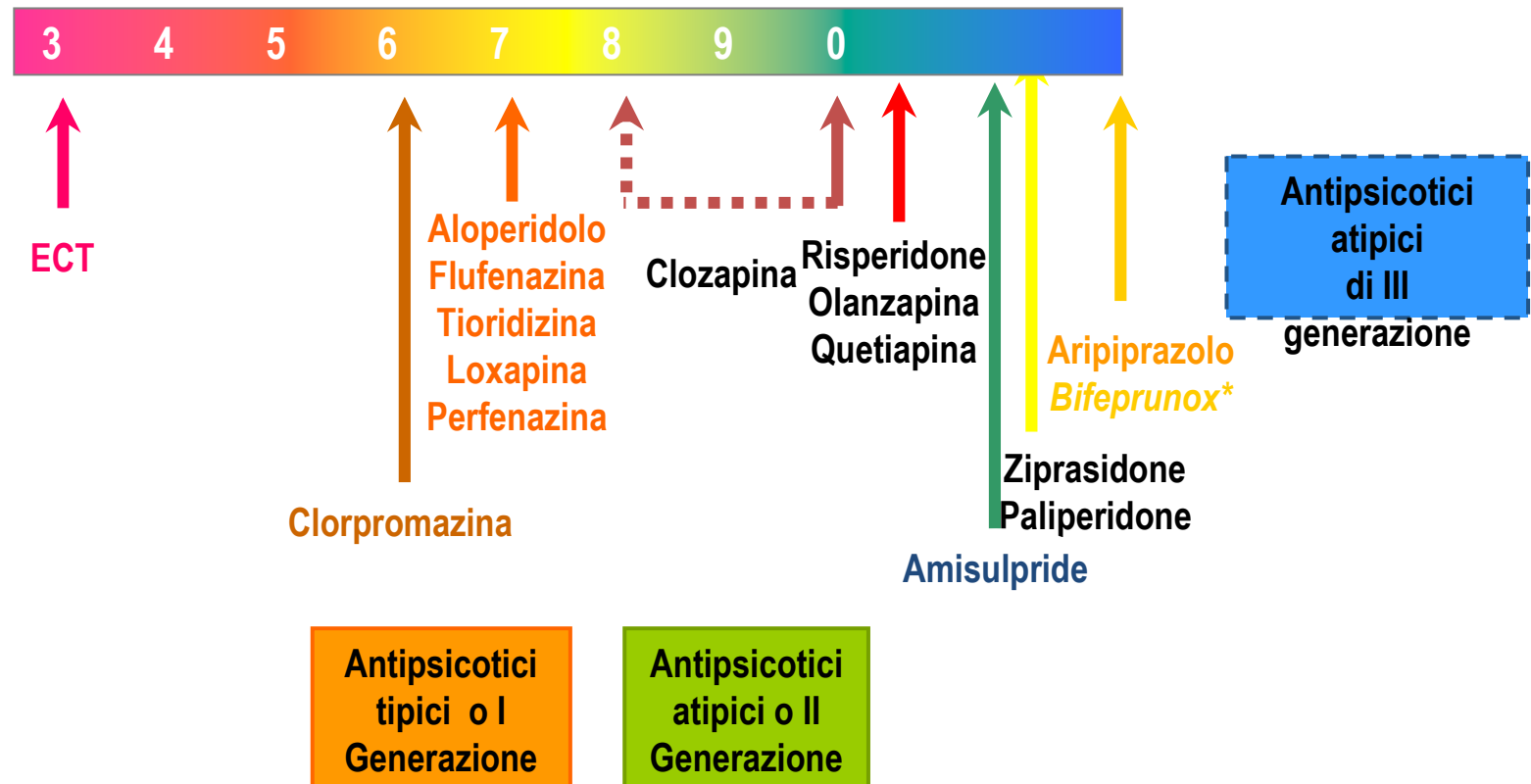




ANTIPSIKOTICI

Sviluppo dei trattamenti medici per i disturbi psicotici



* In fase di sviluppo clinico

I FARMACI ANTIPSICOTICI

Composti che esplicano attività terapeutica nei confronti dei sintomi psicotici (deliri e allucinazioni: esperienze dispercettive o contenuti ideativi dereistici, cioè non corrispondenti alla realtà obiettiva), che si verificano nei pazienti affetti da quel gruppo di condizioni morbose a cui si dà oggi il nome di “schizofrenia”, in alcuni pazienti con sindromi affettive, con patologia cerebrale conclamata (sindromi psicorganiche quali la demenza), nonché in soggetti normali che hanno assunto sostanze psicotomimetiche (purchè questi sintomi non siano secondari ad alterazioni del tono dell’umore: es. deliri di colpa).

Neurolettici - Tranquillanti Maggiori

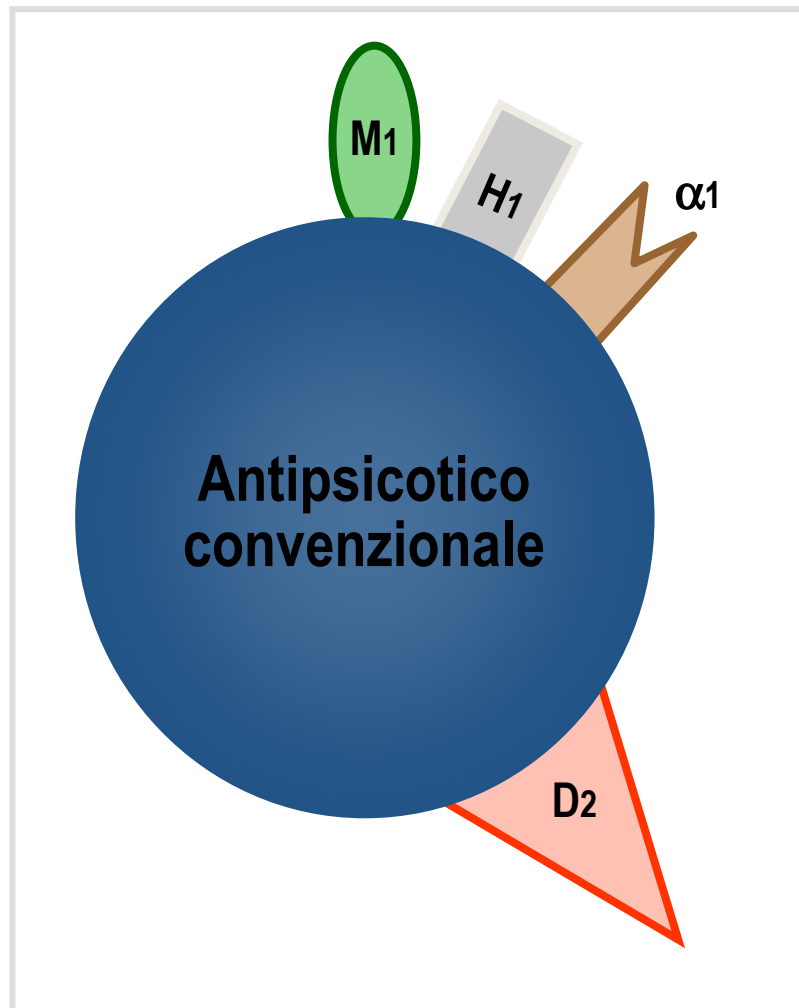
- **Neurolettico:** indica l'associazione con effetti indesiderati neurologici di tipo extrapiramidale (si riteneva che gli effetti collaterali extrapiramidali rappresentassero un fattore prognostico positivo per l'effetto antipsicotico; è invece ipotizzabile che tali effetti siano associati al superamento della dose terapeutica).
- **Tranquillante Maggiore:** indica la marcata azione sedativa, che però è correlata a meccanismi biochimici diversi (alpha1-adrenolitico ed anti-H) da quelli relativi all'azione antipsicotica (D2).

Es. la clorpromazina è un antipsicotico con marcato effetto sedativo la cui azione antipsicotica si riteneva fosse secondaria alla sedazione: esistono farmaci dotati di un notevole effetto sedativo ma non antipsicotico (es. promazina) e viceversa (es. pimozide).

ANTIPSIKOTICI TIPICI - STORIA

- **Il primo farmaco AP, la Clorpromazina, fu sintetizzato in Francia nel 1950 da Paul Charpentier come antistaminico.**
- **Il primo clinico ad adoperare la clorpromazina fu, invece, Laborit che era alla ricerca di un farmaco che riducesse l'ansia preoperatoria e trovò che la clorpromazina, somministrata e.v. alla dose di 50-100 mg, induceva in alcuni soggetti sonnolenza, ma nella grande maggioranza una sorta di "indifferenza" nei confronti delle procedure operatorie. Laborit consigliò, quindi, l'uso di tale farmaco nei pazienti psicotici. Successivamente l'uso della clorpromazina come AP si diffuse ampiamente.**
- **Inizialmente, si ritenne che l'attività antipsicotica della clorpromazina (e degli altri composti che successivamente vennero sintetizzati) fosse legata alla loro capacità di indurre neurolessia nell'animale da esperimento. Nel corso degli anni '60 e '70, divenne chiaro, invece, che tale azione era legata alla capacità di tali composti di bloccare i recettori D-2**

Meccanismo d'azione dei farmaci antipsicotici di prima generazione

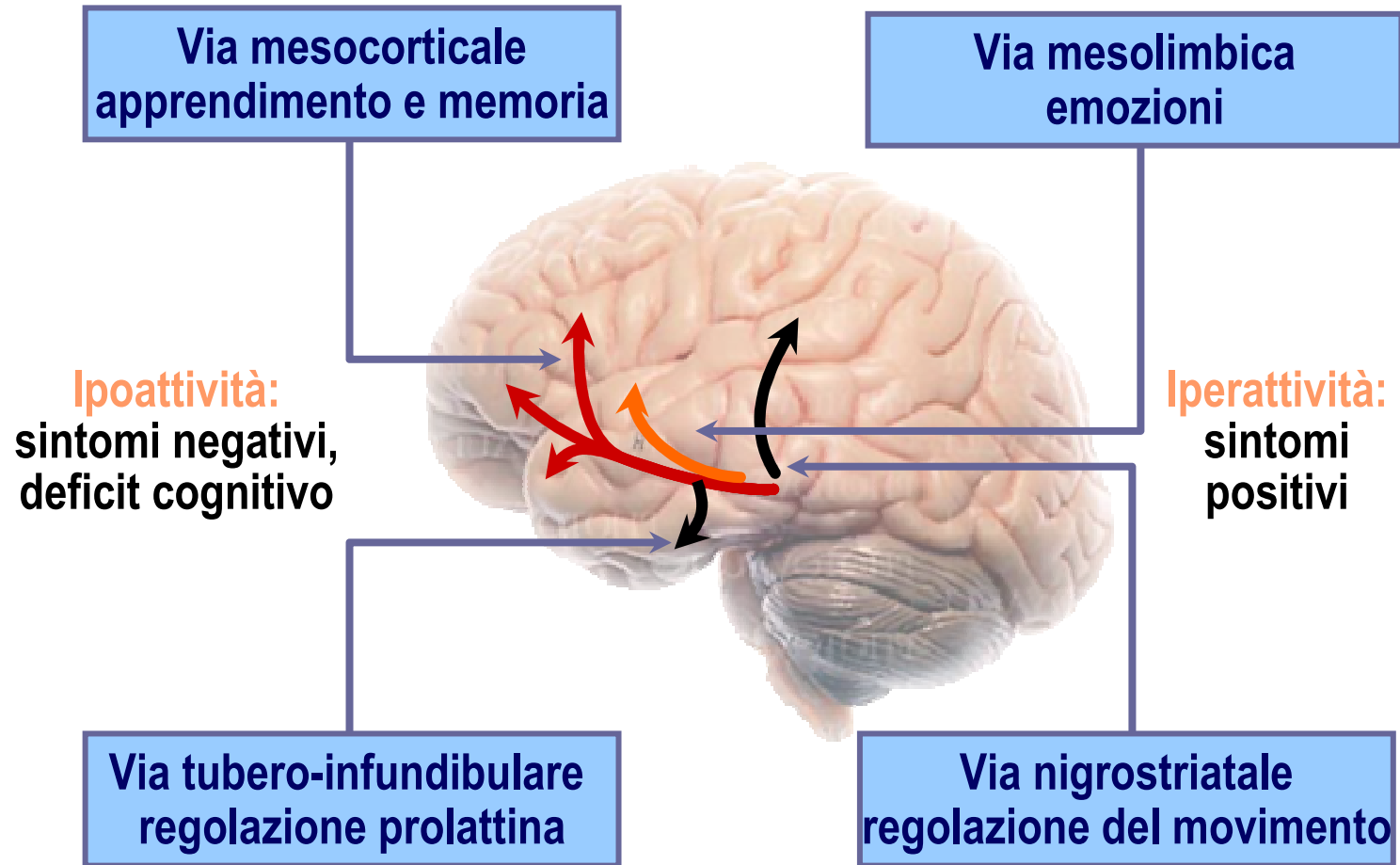


- Si legano strettamente ai recettori D_2 e si dissociano lentamente
- Correlazione positiva tra dose terapeutica e affinità per il recettore D_2
- Attività antipsicotica associata con una percentuale di occupazione dei recettori D_2 striatali compresa tra 65-70%
- Effetti EPS con occupazione dei recettori D_2 striatali >80%
- Il blocco recettoriale è un effetto acuto, ma l'azione antipsicotica si manifesta dopo 15-21 giorni

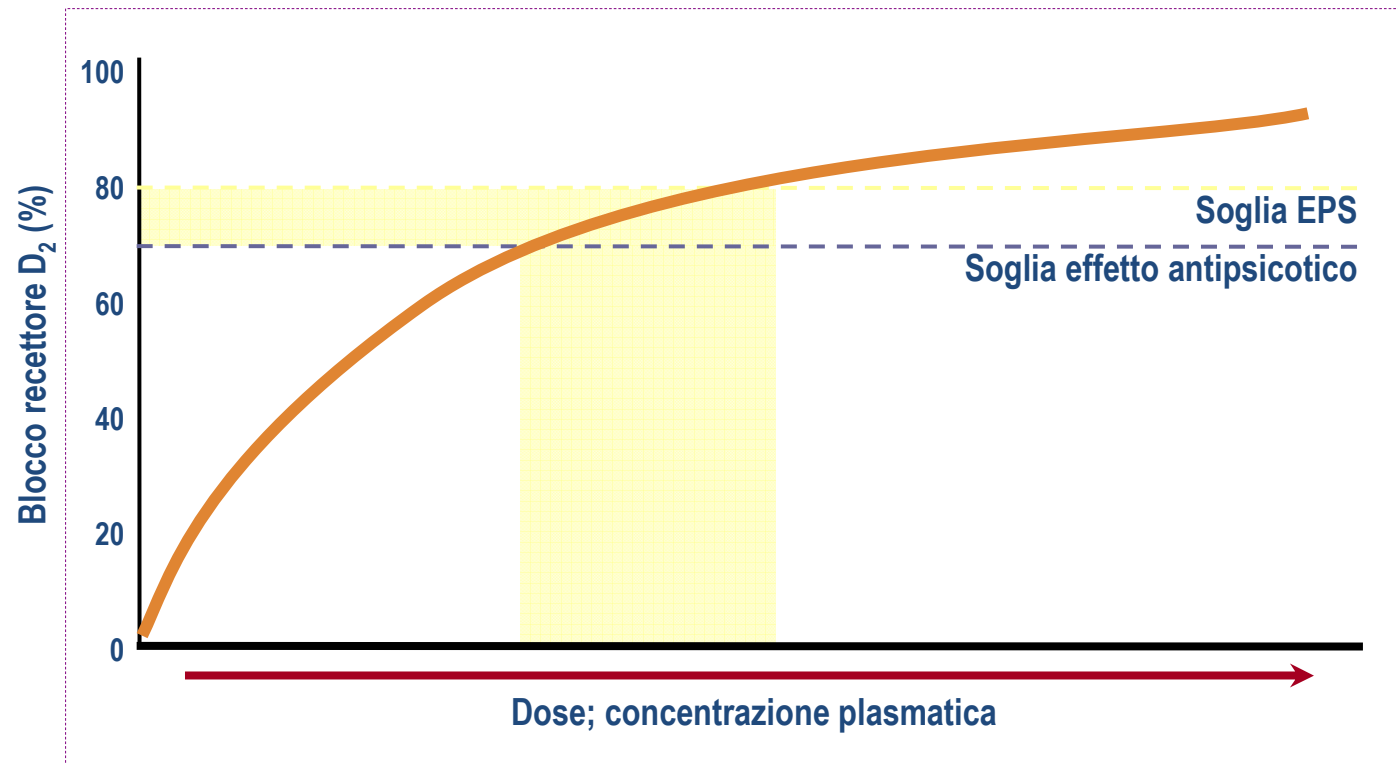
ANTIPSICOTICI DI I GENERAZIONE

Composto	Potenza approssimativa (100mg di clorpromazina)
• <i>Fenotiazine</i>	
– Alifatiche	
• <i>Clorpromazina</i>	100
• <i>Levomepromazina</i>	120
• <i>Promazina</i>	120
– Piperidiniche	
• <i>Periciazina</i>	15
• <i>Tioridazina</i>	90
– Piperaziniche	
• <i>Dixirazina</i>	15
• <i>Flufenazina</i>	2
• <i>Perfenazina</i>	8
• <i>Trifluoperazina</i>	5
• <i>Dibenzoxazepine</i>	
• <i>Clotiapina</i>	16
• <i>Tioxanteni</i>	
• <i>Clopentixolo</i>	25
• <i>Zuclopentixolo</i>	25
• <i>Butirrofenoni (fenilbutilpiperidine)</i>	
• <i>Aloperidolo</i>	3
• <i>Bromperidolo</i>	1-2
• <i>Droperidolo (solo per via parenterale)</i>	1
• <i>Pipamperone</i>	65
• <i>Trifluoperidolo</i>	0,65-1
• <i>Difenilbutilpiperidine</i>	
• <i>Pimozide</i>	2

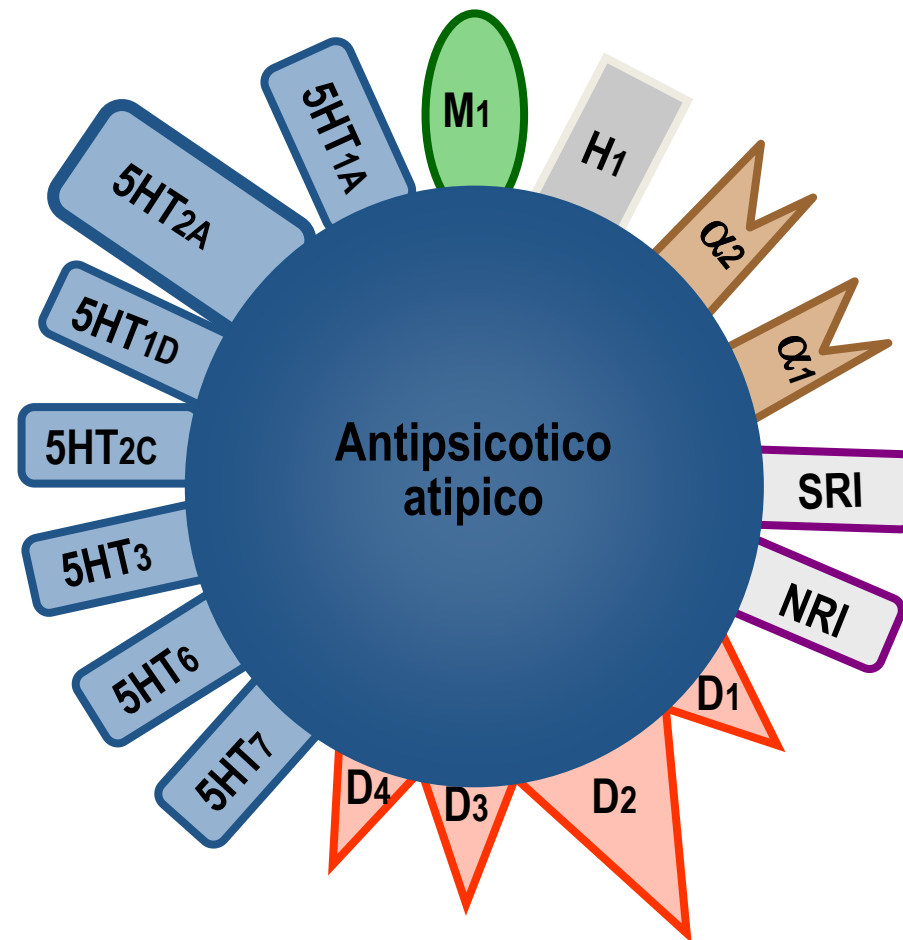
Principali Vie Dopaminergiche del SNC e loro Implicazioni nell'azione dei Farmaci antipsicotici



Soglie teoriche per gli effetti degli antipsicotici



Meccanismo d'azione dei farmaci antipsicotici atipici



Antipsicotici Atipici

In commercio:

- Clozapina
- Risperidone
- Paliperidone
- Olanzapina
- Quetiapina
- Amisulpride
- Aripiprazolo
- Paliperidone
- Ziprasidone
- Asenapina

Ritirati dal commercio:

- Remoxipride
- Sertindolo

Relative neurotransmitter receptor affinities for antipsychotics at therapeutic doses

Receptor	CLOZ	RIS	OLA	QUE	ZIP	SER	SUL	AMI	ZOT	ARI	HAL
D ₁	+	+	++	-	+	++	-	-	+	-	+
D ₂	+	+++	++	+	+++	+++	++++	++++	++	++++	++++
D ₃	+	++	+	-	++	++	++	++	++	++	+++
D ₄	++	-	++	-	++	+	-	-	+	+	+++
5-HT _{1A}	-	-	-	-	+++				++	++	-
5-HT _{1D}	-	+	-	-	+++					+	-
5-HT _{2A}	+++	++++	+++	++	++++	++++	-	-	+++	+++	+
5-HT _{2C}	++	++	++	-	++++	++	-	-	++	+	-
5-HT ₆	++	-	++	-	+				++	+	-
5-HT ₇	++	+++	-	-	++				++	+	-
α ₁	+++	+++	++	+++	++	++	-	-	++	+	+++
α ₂	+	++	+	-	-	+	-	-	++	+	-
H ₁	+++	-	+++	++	-	+	-	-	++	+	-
m ₁	++++	-	+++	++	-	-	-	-	+	-	-
DA transporter	++		++							-	
NA transporter	+		++	++					++	-	
5-HT transporter				++						-	

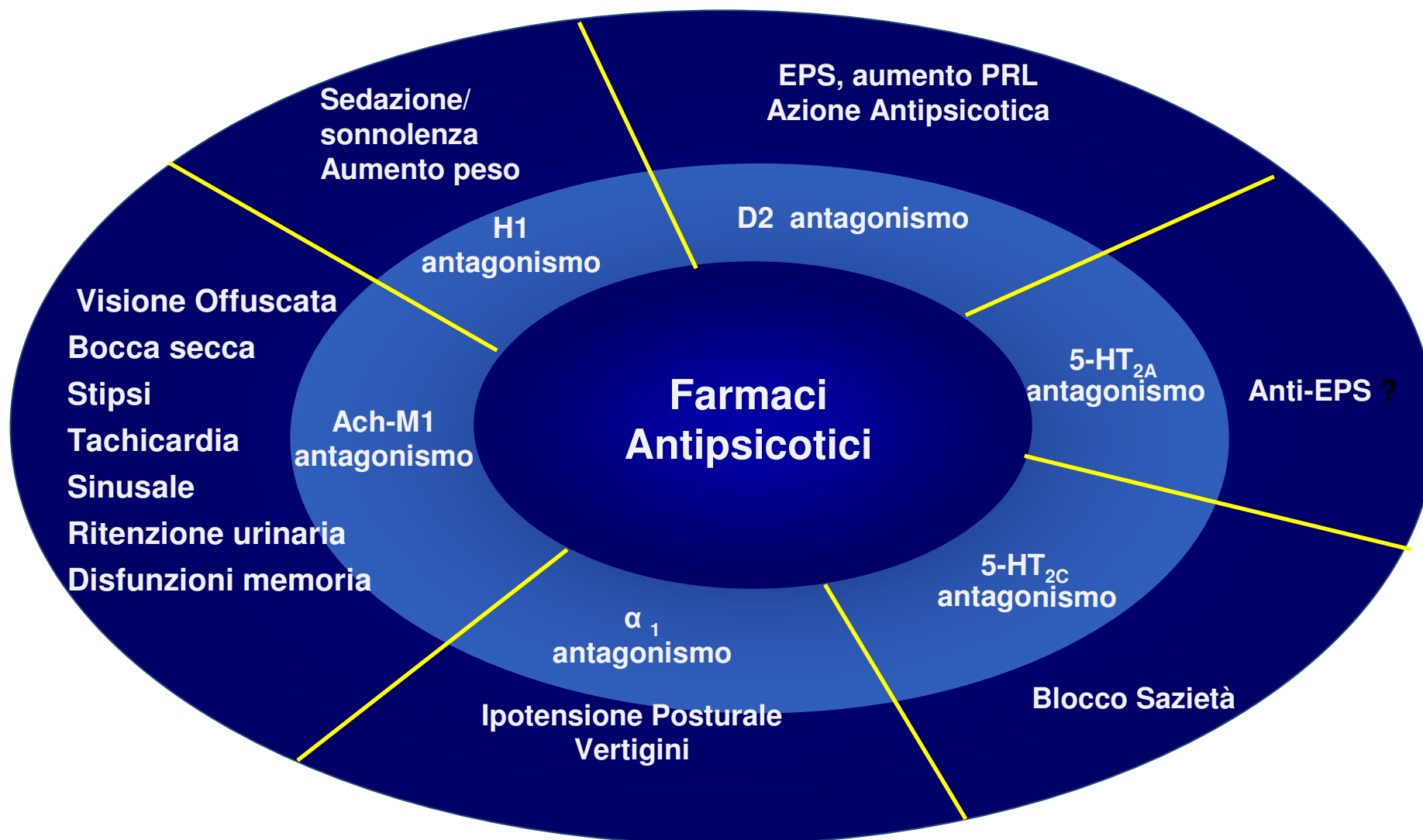
Le Dimensioni della Schizofrenia e i Farmaci Antipsicotici

- **SINTOMI POSITIVI**
 - nessuna differenza significativa tra i vari composti
 - superiorità della clozapina nei pazienti resistenti
- **DEFICIT COGNITIVI**
 - attenzione, memoria
 - miglioramento con i composti atipici ???
 - peggioramento con i composti tipici
- **SINTOMI DEPRESSIVI**
 - Akinetic depression: risponde agli anticolinergici
 - Depressione prepsicotica
 - Depressione post-psicotica: alto rischio di suicidio
 - miglioramento con gli atipici
 - peggioramento con i tipici
- **AGGRESSIVITA'**
 - maggiore efficacia della clozapina e della quetiapina (?)

Scelta del Farmaco Antipsicotico

- Valutazione della risposta e della tollerabilità a precedenti trattamenti con AP
- Tollerabilità individuale agli effetti indesiderati
- Programmazione di un intervento a lungo termine
- Compliance del paziente

EFFETTI LEGATI AL BLOCCO RECETTORIALE



Antipsicotici di prima generazione

- **Sostanziale equivalenza nell'effetto antipsicotico, ma diverso profilo di tollerabilità**
- **Butirrofenoni (aloperidolo) e fenotiazine piperaziniche (flufenazina): notevoli EPS, ma bassa attività sedativa e ipotensiva**
- **Fenotiazine piperidiniche (tioridazina) ed alifatiche (clorpromazina e dibenzoxazepine (clotiapina): alta attività sedativa ed ipotensivante, ma bassa incidenza di EPS**

Antipsicotici di Seconda Generazione

- **Sostanziale equivalenza nell'effetto antipsicotico (superiorità solo di clozapina)**
- **Minore induzione di EPS, sintomi negativi secondari e iperprolattinemia rispetto agli AP di prima generazione**
- **Maggiore incidenza di effetti dismetabolici**
- **Farmaci di prima scelta**
- **Diverso profilo di tollerabilità nella classe**
- **Efficacia dubbia sui sintomi negativi primari**
- **Efficacia su alcuni sintomi cognitivi:**
 - **Clozapina e Olanzapina: miglioramento delle funzioni esecutive, del fluency verbale**
 - **Risperidone: miglioramento dell'attenzione e delle funzioni esecutive**
 - **Quetiapina: miglioramento dell'attenzione e della memoria verbale**
- **Efficacia sui sintomi depressivi**
- **Documentata efficacia nella schizofrenia resistente soltanto per la clozapina**

Antipsicotici Depot

- **Composti che per le proprietà farmacocinetiche garantiscono un'attività terapeutica con somministrazioni intervallate a distanza di giorni o settimane**
- **Ottenuti dalla esterificazione dei composti convenzionali con acidi grassi a catena lunga (acido enantoico e decanoico) e l'uso di un veicolo oleoso (olio di sesamo):**
 - **Rilascio progressivo nella sede dell'iniezione**
 - **Azione delle esterasi che liberano il composto attivo**
 - **Preparazioni disponibili:**
 - **Aloperidolo decanoato (50, 150 mg)**
 - **Flufenazina decanoato (25 mg)**
 - **Perfenazina enantato (100 mg)**
 - **Zuclopentixolo decanoato (200 mg)**
 - **Risperidone rilascio prolungato**
 - **Paliperidone**
 - **Olanzapina pamoato**
 - **Aripiprazolo**

Antipsicotici Depot

INDICAZIONI

- **Non compliance del paziente**
- **Manipolazione della terapia da parte del paziente o dei suoi familiari**
 - **Atteggiamenti ambivalenti verso la cura**
 - **Scarsa informazione**
 - **Pregiudizi rispetto agli psicofarmaci**
- **Non interferenza dei meccanismi di assorbimento gastroenterici**
 - **Maggiore biodisponibilità**

CONTROINDICAZIONI

- **Età del paziente (<15 o <70 anni)**
- **Possibilità di gravidanza**
- **Presenza in anamnesi (personale e/o familiare) di malattie dello striato**
- **Presenza di gravi patologie cardiorispiratorie, renali, epatiche, neurologiche**

Strategie Terapeutiche nella Schizofrenia Farmacoresistente

Trattamento con Clozapina

- Pazienti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo che non hanno risposto in maniera soddisfacente in fase acuta ad almeno 2 trattamenti con AP appartenenti a due classi diverse della durata di 6 settimane a dosaggi equivalenti di 1000 mg/die di clorpromazina
- Il trattamento con clozapina deve durare almeno 3 mesi (late responders!) a dosaggi compresi tra 300 e 800 mg/die prima di giudicare la risposta clinica
- In caso di mancata risposta è indicato il monitoraggio dei livelli plasmatici (valutare le possibili variabili che influenzano il metabolismo epatico del farmaco)

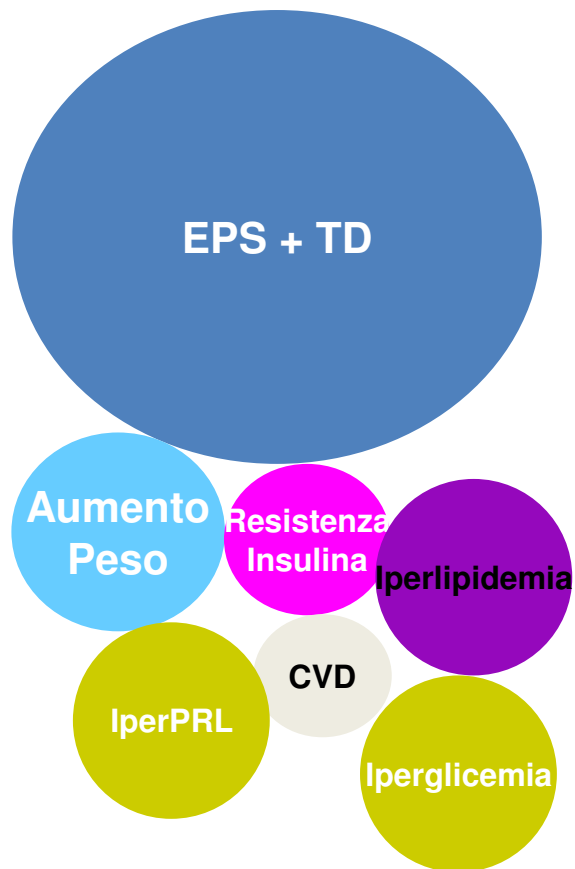
CLOZAPINA

Uso Clinico

- **Somministrazione:**
 - si inizia con 12.5-25 mg in un'unica dose (preferibilmente serale);
 - aumenti progressivi di 25-50 mg ogni due giorni fino alla dose di 200 mg/die entro la fine della seconda settimana
 - aumenti successivi di 100 mg/settimana fino alla dose massima di 900 mg/die
 - dosaggi medi: 200-450 mg/die
 - azione terapeutica: livelli ematici $>350 \mu\text{g/ml}$

Differente Profilo di Tollerabilità Tra Antipsicotici di I e II Generazione

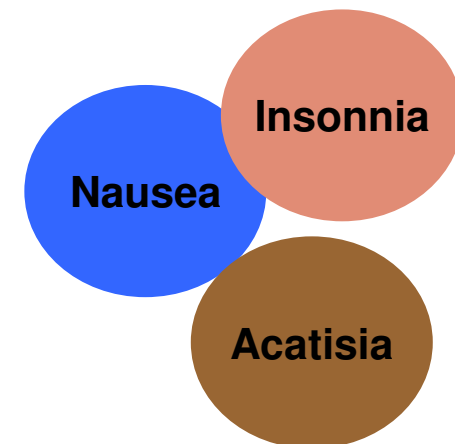
AP I Generazione



AP II Generazione



Agonisti Parziali della DA



Lieberman JA *et al. Pharmacol Rev* 2008; 60: 358–403; Young AH *et al. BJ Psychiatry* 2009; 194:40–8; Daniel DG *et al. J Psychiatr Pract* 2007; 13:170–7.

CLOZAPINA

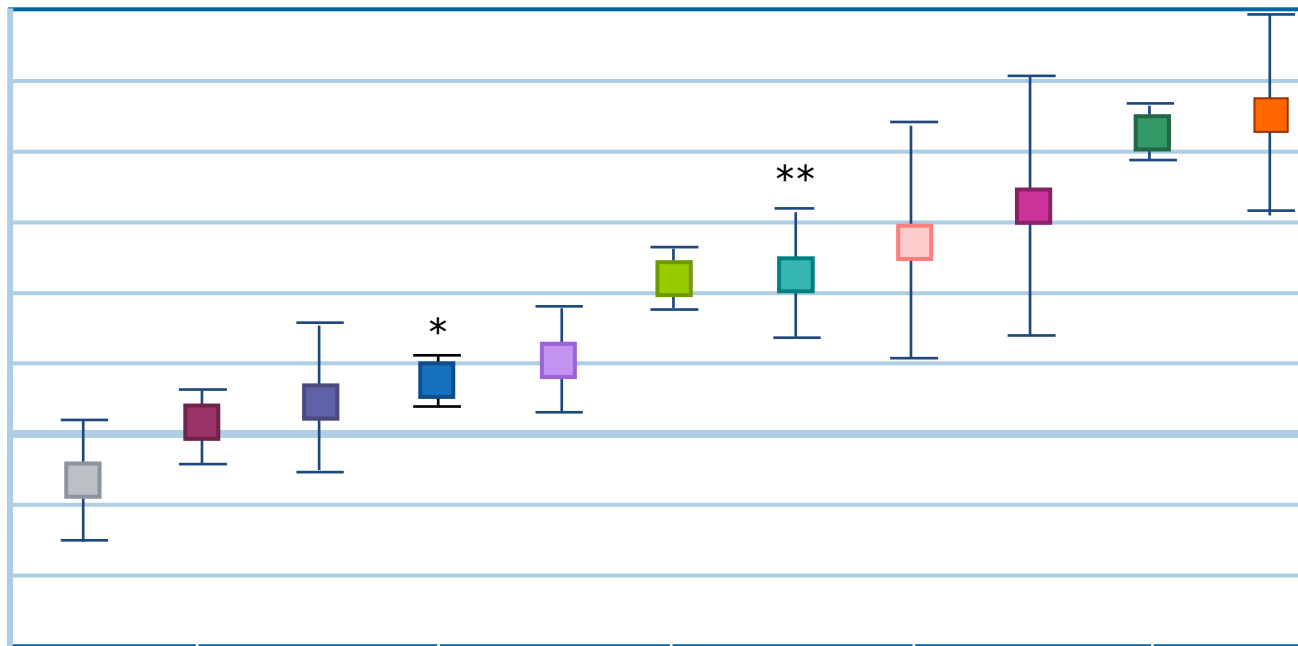
Gestione degli Effetti Indesiderati

- **Agranulocitosi (neutrofili $<500 \text{ mm}^3$):**
 - incidenza 1-3%; rischio massimo tra VI settimana e 6 mesi
 - Monitoraggio emocromo ogni settimana per 6 mesi; poi ogni due settimane:
 - Sospendere la terapia se i leucociti $< 3000 \text{ mm}^3$ o la conta assoluta dei neutrofili è $< 1500 \text{ mm}^3$
- **ipotensione ortostatica, sedazione e effetto proconvulsivante: titolazione lenta;**
- **convulsioni:**
 - effetto dose-dipendente:
 - riduzione della dose
 - aggiunta di acido valproico o topiramato (poi, se necessario, si può riaumentare la dose)
- **effetti cardiaci: tachicardia transitoria**
- **ipersalivazione:**
 - riduzione della dose
 - somministrazione di anticolinergici o clonidina (0.1 mg due volte al dì con aumenti di 0.1 mg ogni 3 giorni fino alla dose massima di 0.6 mg/die)
- **ipertermia benigna (prime due settimane):**
 - antipiretici
- **incontinenza urinaria (notturna):**
 - riduzione dell'assunzione di liquidi serali

Antipsicotici SGA Effetti Metabolici Avversi

- **Aumento di peso**
- **Diabete**
- **Dislipidemia**
- **Sindrome Metabolica**

Modifiche del peso corporeo dopo 10 settimane di Trattamento con Antipsicotici



Antipsicotici e Aumento di Peso: Sommaro

- **Non tutti i pazienti aumentano di peso**
- **Difficile predire chi aumenterà di peso:**
 - **Non solo quelli con basso peso basale**
- **Meccanismi non ben conosciuti**
- **L'aumento di peso NON è strettamente legato alla dose**
- **L'aumento di peso comincia rapidamente**
- **In alcuni casi raggiunge un plateau**
- **Il peso guadagnato è difficile da smaltire**
- **Effetti sulla salute, l'autostima, la compliance**
- **Il paziente dovrebbe essere informato su questo evento ed i clinici dovrebbero monitorarlo**