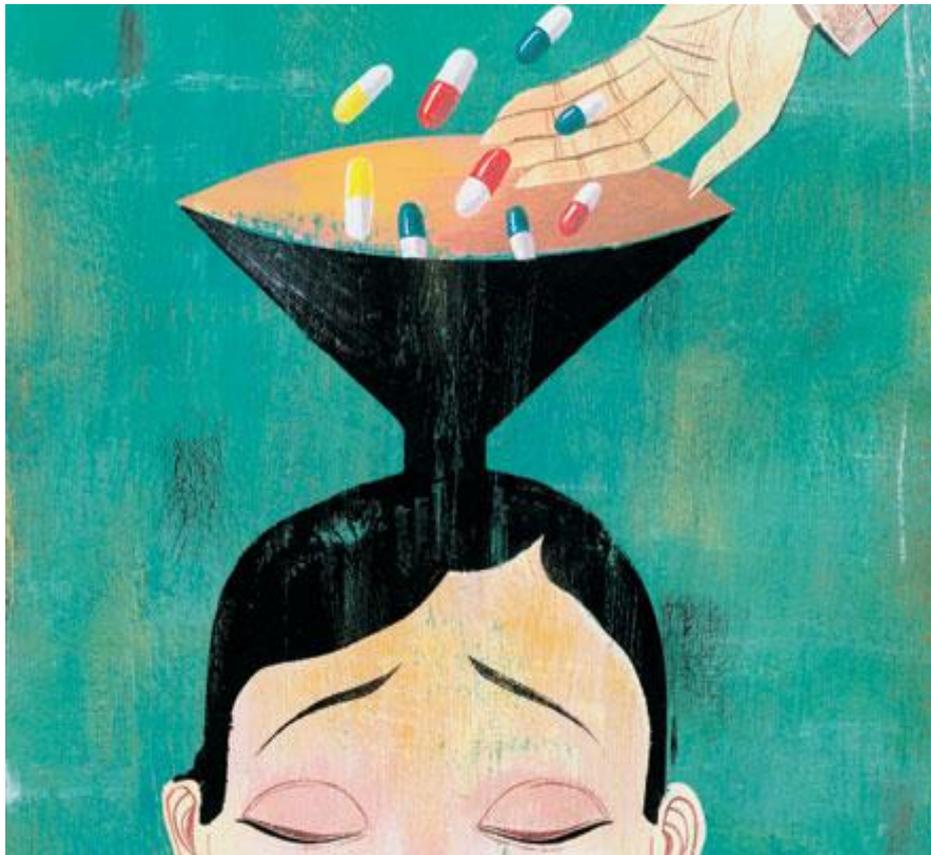


# Farmaci Neurolettici





**«Estrazione della pietra della follia» di *Jan Sanders Van Hemessen*, 1555**



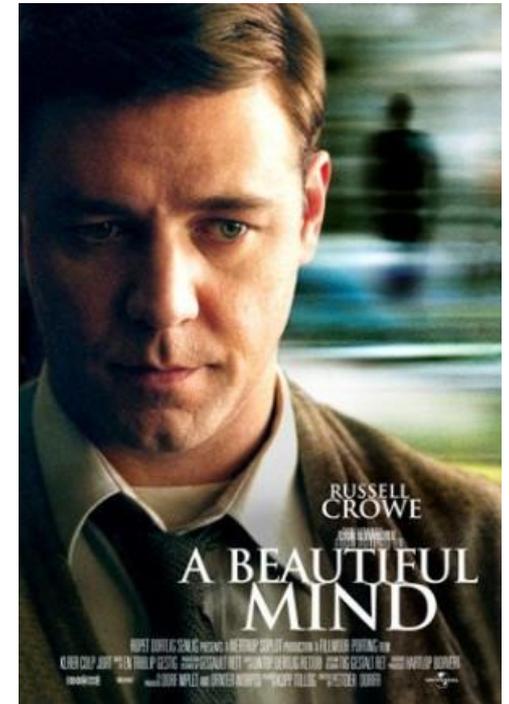
# Schizofrenia

*dal greco: dissociazione della mente*

Patologia a carattere evolutivo che comprende un ampio spettro di manifestazioni, cognitive ed emotive, che vanno dai disturbi della percezione, della forma e del contenuto del pensiero alla disorganizzazione del comportamento, alla perdita del tono emotivo ed affettivo, deterioramento delle funzioni intellettive, razionali, vocazionali e lavorative.

- **Si manifesta tra i 15-45 anni**
- **Colpisce 1 % popolazione mondiale**
- **Non ci sono correlazioni con il sesso, la razza, il grado culturale od economico**

**John Forbes Nash, Premio Nobel per l'economia (1994)**

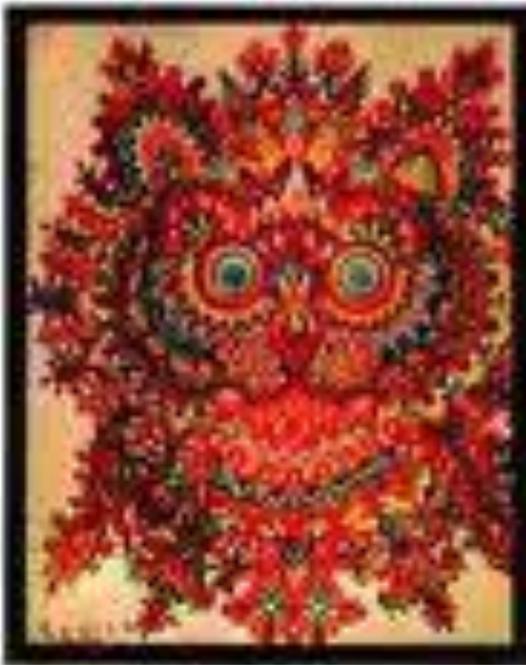


## Louis Wain

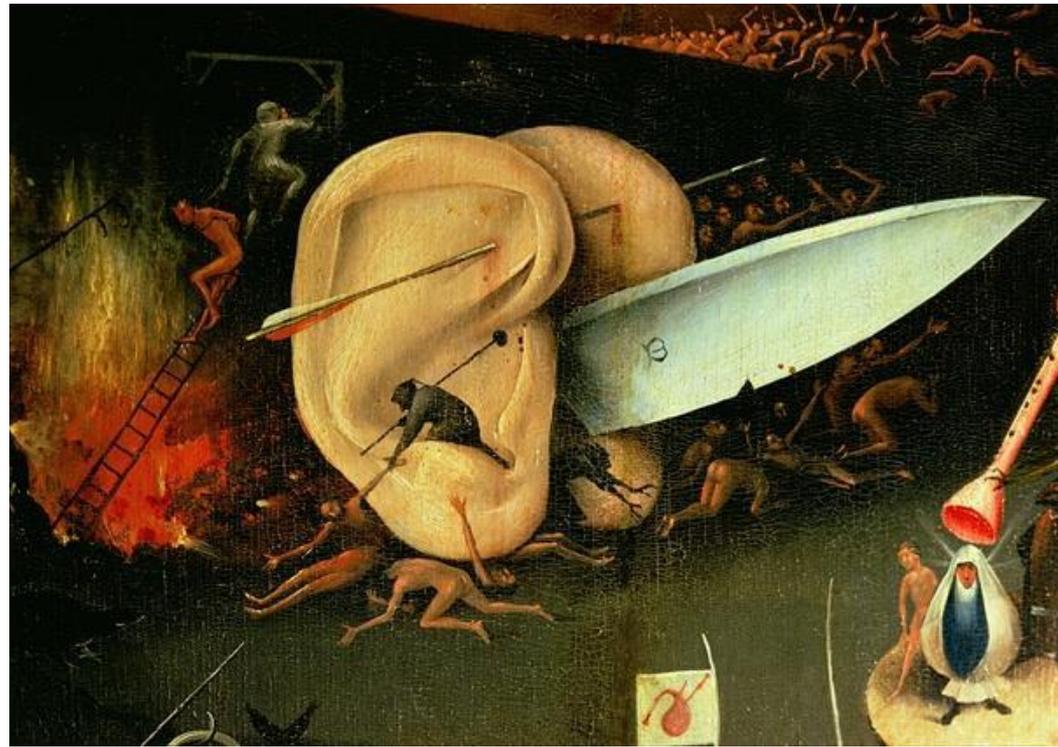
Artista londinese  
dell'inizio del secolo  
scorso.

All'età di 57 anni  
cominciò ad accusare  
sintomi di psicosi.

Il deterioramento delle  
condizioni mentali del  
pittore si riflette nella  
progressiva  
disintegrazione  
dell'immagine del gatto.



## Dissociazioni Emotive



## Dissociazioni Uditive

*Hieronymus Bosch*

# Schizofrenia: Sintomi

## Sintomi positivi:

- Deliri, Allucinazioni
- Distorsioni o esagerazioni linguistiche e comunicative
- Eloquio disorganizzato
- Comportamento disorganizzato
- Disordine del pensiero, Idee fisse
- Incoerenza emotiva
- Agitazione, Catatonia



## Sintomi negativi:

- Mancanza di emotività, passività
- Scarsità di rapporti sociali, apatia sociale
- Difficoltà di astrazione
- Mancanza di spontaneità, pensiero stereotipato
- Appiattimento affettivo, distacco emotivo o assenza di emozioni
- Mancanza di volontà, anedonia
- Attenzione compromessa

# Breve storia dei Trattamenti Psichiatrici

- **Docce di acqua gelata:** molto usate nel secolo scorso. Provocano dolore acuto, sino allo svenimento, angoscia, terrore
- **Chiudere il soggetto in un armadio di legno da cui fuoriesce solo la testa**
- **Bagni gelati a sorpresa:** la persona viene fatta precipitare in una botola piena di acqua. In alcune cliniche i malati venivano semplicemente gettati in un fiume con mani e piedi legati. In altri posti il malato, legato ad una sedia e bendato, veniva buttato all'indietro in un pozzo profondo due metri
- **Ferri roventi** applicati sulla nuca, e in molte altre varianti. Molti psichiatri lodavano le doti di questo mezzo terapeutico. La vista del ferro rovente e del suo avvicinarsi provocava un tale terrore che anche i soggetti più agitati diventavano tranquilli e ragionevoli
- **Appendere il "malato" per le braccia con una corda al soffitto**
- **Grate di contenzione:** grate su cui viene fatto sdraiare il soggetto, lì immobilizzato per giorni. Viene così colto da dolori e crampi fortissimi
- **Ostruire varie arterie cerebrali** così che non arrivi più abbastanza sangue al cervello e parte di questo si atrofizzi; ne deriva una condizione di demenza irreversibile
- **Shock insulinico**, inventato da Sakel nel 1932, consiste nell'iniettare una dose di insulina, tale da mandare in coma il soggetto

# Schizofrenia: Eziologia

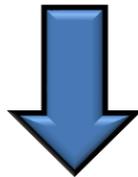
## FATTORI GENETICI

## FATTORI AMBIENTALI

- Complicazioni ostetriche
- Ambiente pre-natale (placenta separata o condivisa)
- Ipossia pre-, peri- o post-natale
- Basso peso alla nascita
- Infezioni virali intrauterine

## ALTRI FATTORI

- Cattiva Infanzia
- Divorzio
- Esperienze
- Droghe
- Fattori socio-demografici



**Anomalie Neurochimiche**

# Schizofrenia: Eziologia

## Ipotesi dopaminergica

Aumento del tono dopaminergico lungo la via fronto-corticale-mesoencefalica

### Evidenze

- L-DOPA e amfetamine inducono o esasperano la sintomatologia psicotica
- Antagonisti dei recettori D<sub>2</sub> migliorano la sintomatologia
- La PET evidenzia una elevata densità di recettori DA *post-mortem* in cervelli di schizofrenici trattati o non con farmaci
- La PET dimostra che antipsicotici appartenenti a diverse classi chimiche, a dosi clinicamente efficaci, danno luogo ad un'occupazione del 65-89% dei recettori D<sub>2</sub>

# SNC: Vie Dopaminergiche

## Sistema fronto-corticale-mesencefalico:

- processi cognitivi
- emozioni

## Sistema meso-limbico

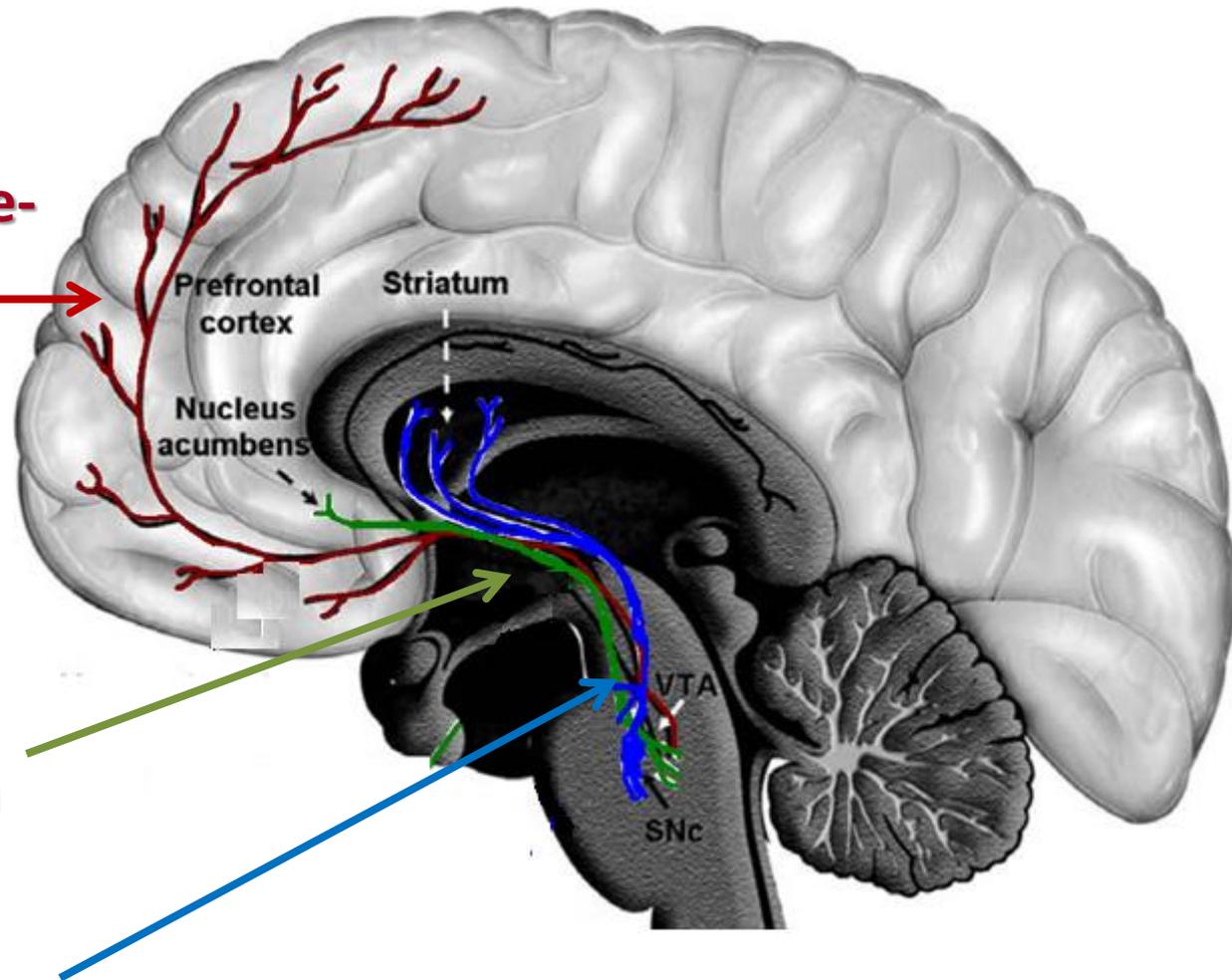
- autogrificazione (dipendenze)
- sintomi positivi della schizofrenia

## Sistema nigro-striatale

- movimento

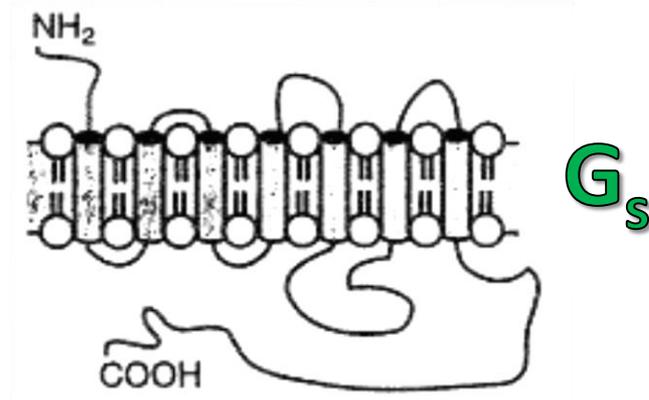
## Ipotalamo-ipofisi

- produzione di prolattina



# Recettori Dopaminergici

## Famiglia recettoriale D1

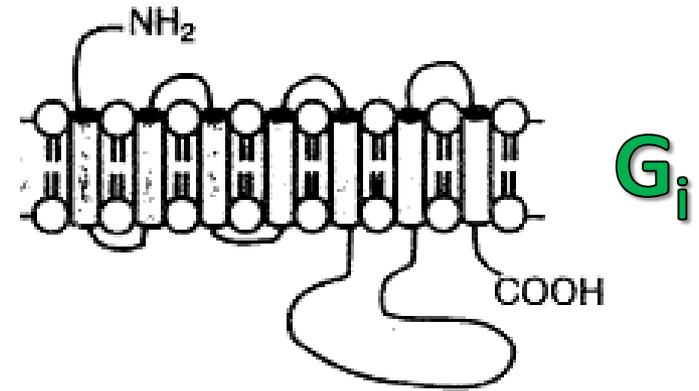


↑ cAMP

↑ Idrolisi di PIP<sub>2</sub>:

- Mobilizzazione di Ca<sup>2+</sup>
- Attivazione di PKC

## Famiglia recettoriale D2



↓ cAMP

↑ Correnti di K<sup>+</sup>

↓ Correnti di Ca<sup>2+</sup>  
voltage-dipendenti

Distribuzione

**D1**

- Striato
- Neocorteccia

**D5**

- Ippocampo
- Ipotalamo

**D2**

- Striato
- SNpc
- Ipofisi

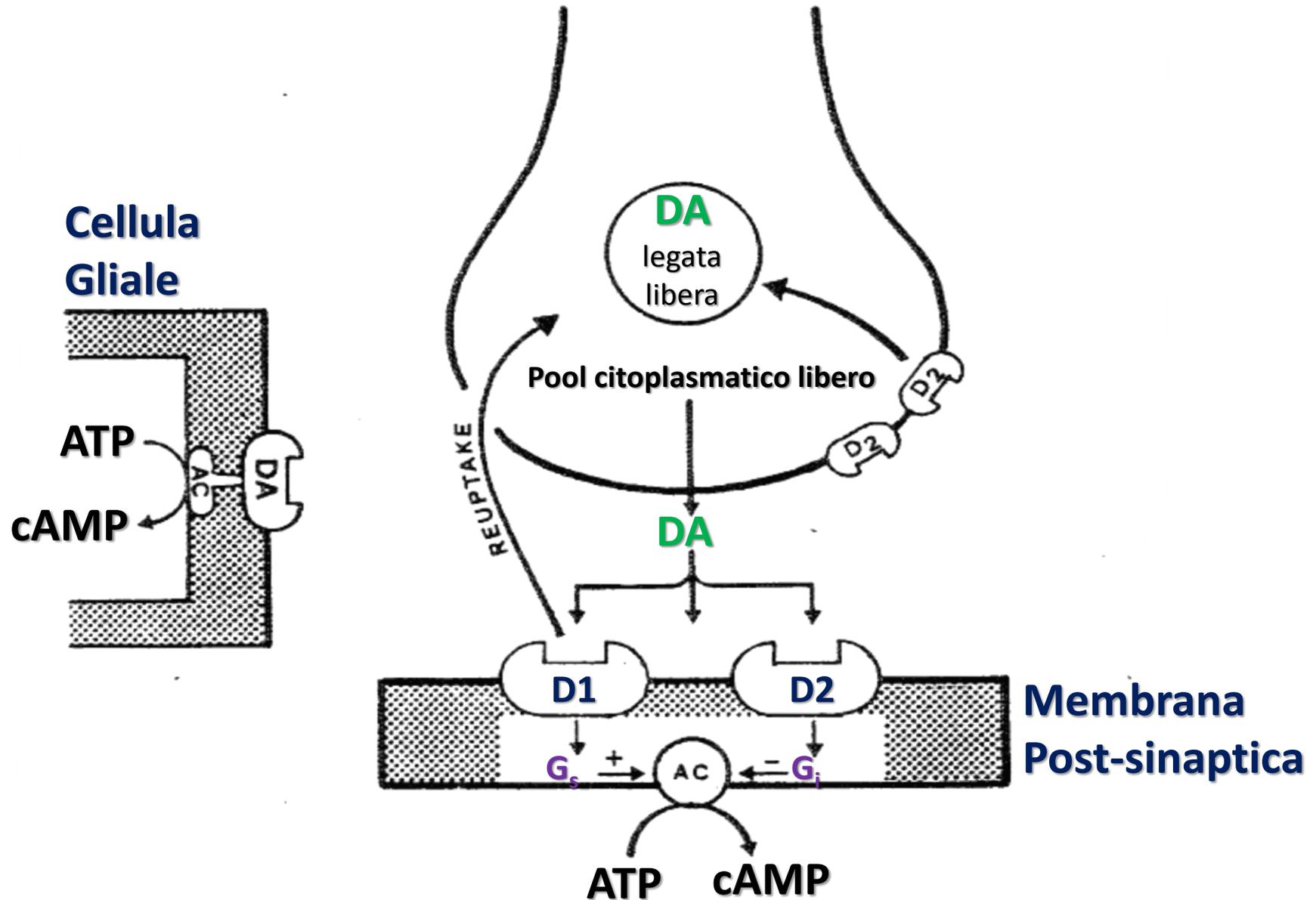
**D3**

- Tubercolo olf.
- Nuc. Accumbens
- Ipotalamo

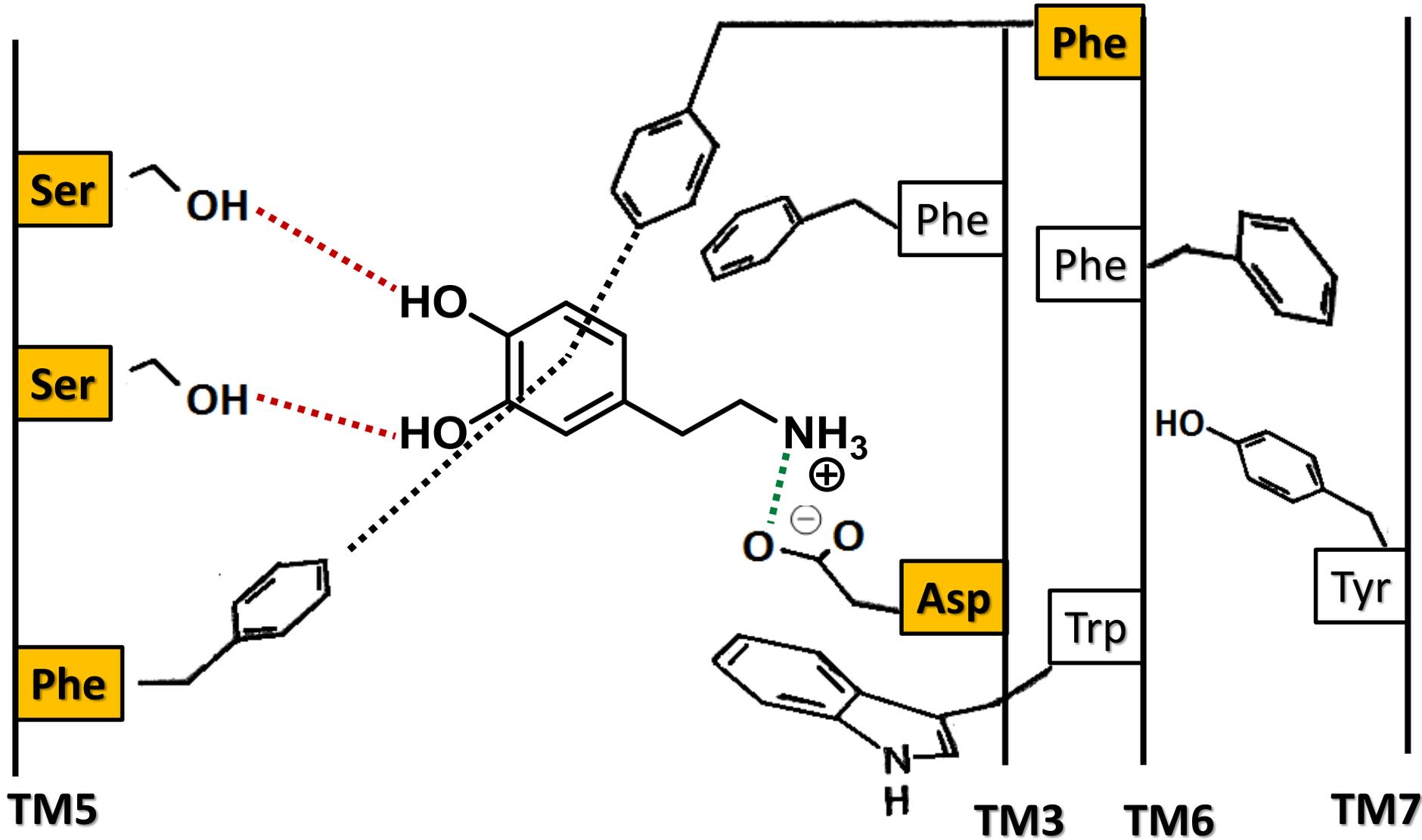
**D4**

- Corteccia front.
- Midollo
- Mesencefalo

# Trasmissione Dopaminergica: Sinapsi



# Dopamina/Recettore D<sub>2</sub>



# Farmaci Neurolettici

## Neurolettici Tipici

- Derivati Fenotiazinici
- Derivati Tioxantenici
- Derivati Butirrofenonici
- Derivati Difenilbutilpiperidinici

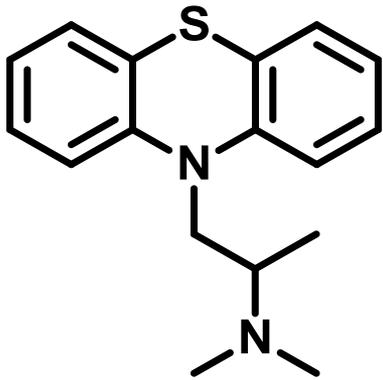
## Neurolettici Atipici

- Derivati Benzamidici
- Derivati 11-Piperazinildibenzazepinici

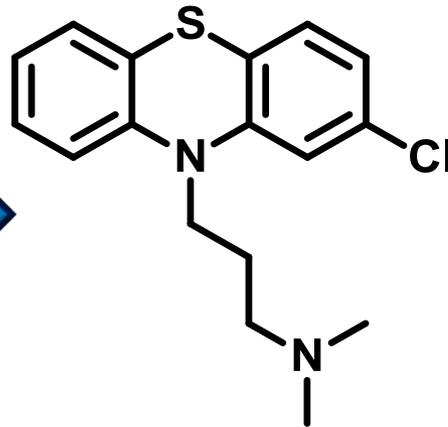
**Antagonismo  
Dopaminergico**

Il termine **neurolettico atipico** è riservato ai farmaci antipsicotici che non danno effetti collaterali di tipo extrapiramidale → nessuna azione parkinsonigena

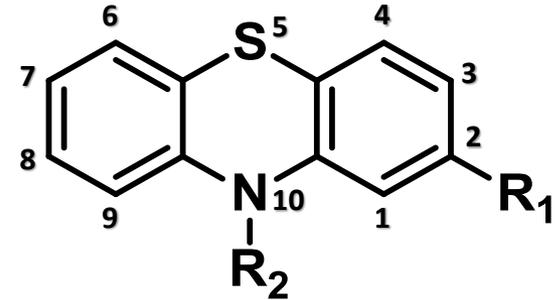
# Fenotiazine



**Prometazina**  
antistaminico



**Clorpromazina**  
antipsicotico

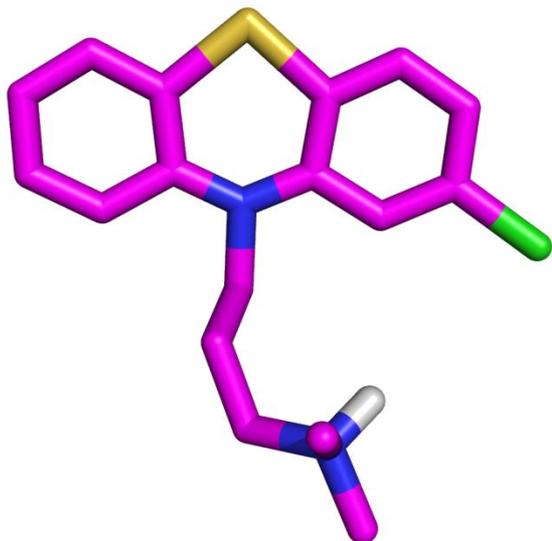


**FENOTIAZINE**

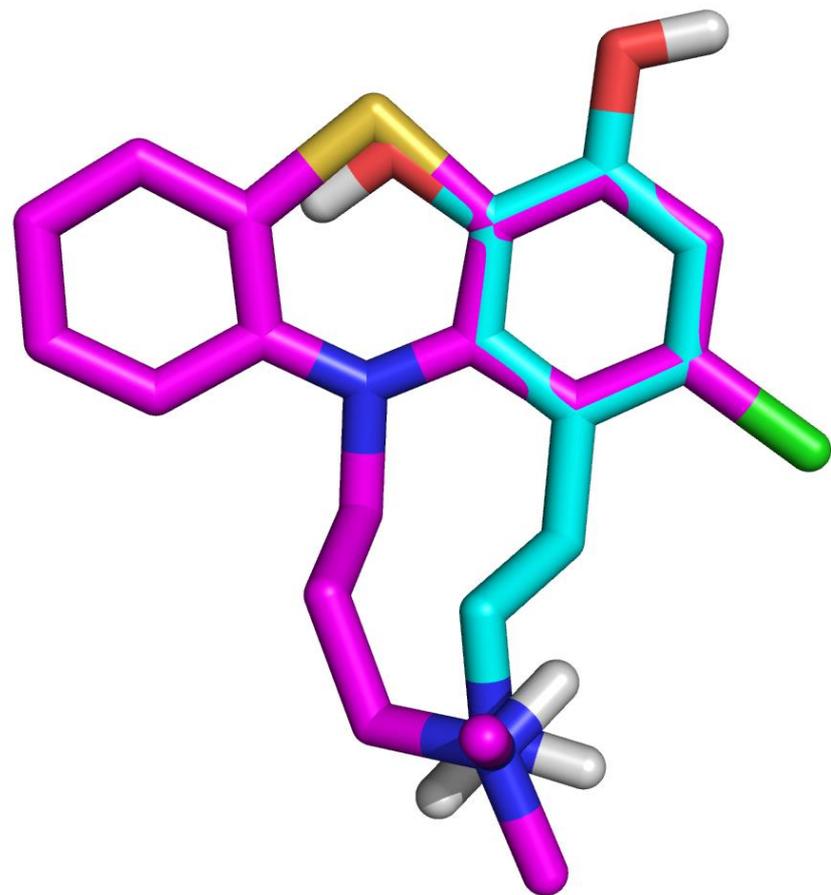
## SAR

1. La distanza ottimale fra i due atomi di N è pari a tre atomi di C
2. La sostituzione in 2 con gruppi elettron-attrattori aumenta l'attività
3. L'atomo di azoto in 10 può essere sostituito da un doppio legame (tioxanteni), con gli isomeri *cis* più attivi dei *trans*
4. Il gruppo amminico della catena laterale è sempre terziario

# Clorpromazina vs. Dopamina



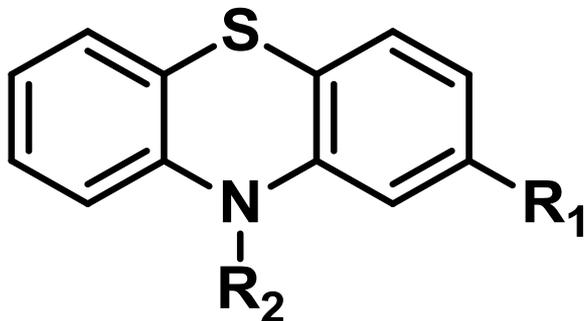
CLORPROMAZINA



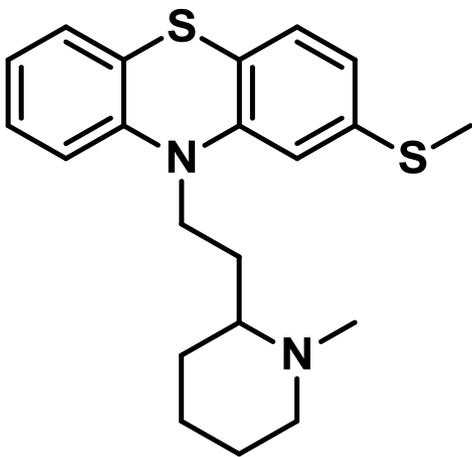
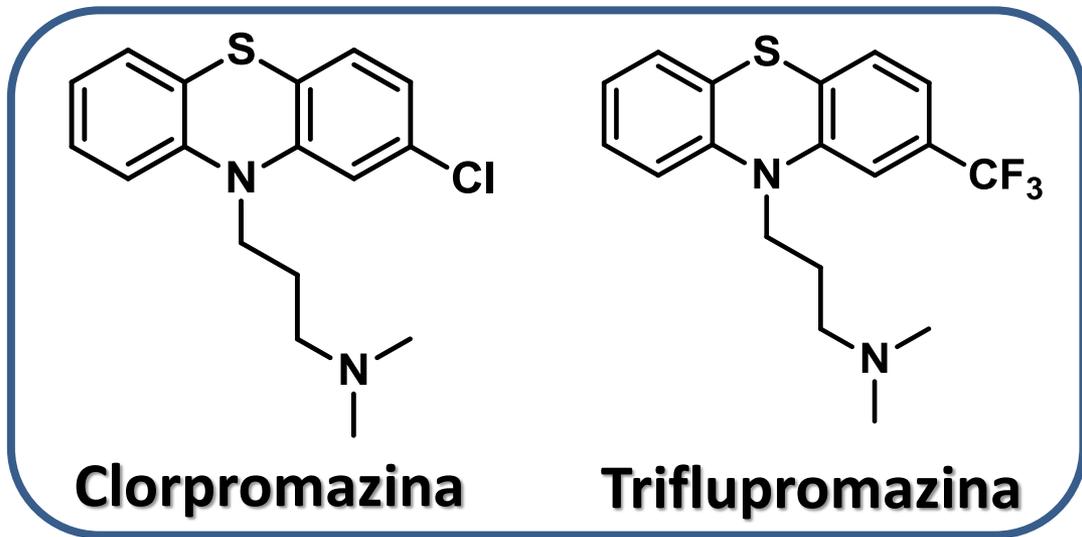
DOPAMINA

# Fenotiazine

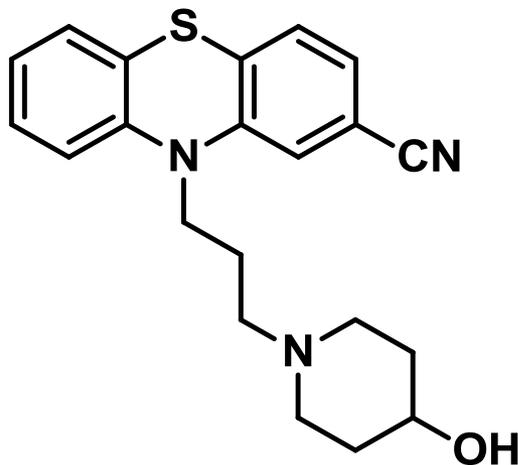
Alifatiche



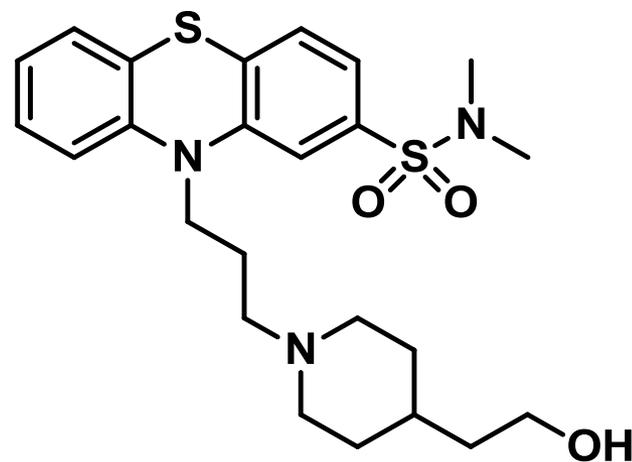
Piperidiniche



Tioridazina

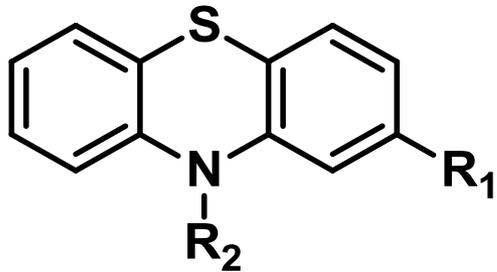


Periciazina

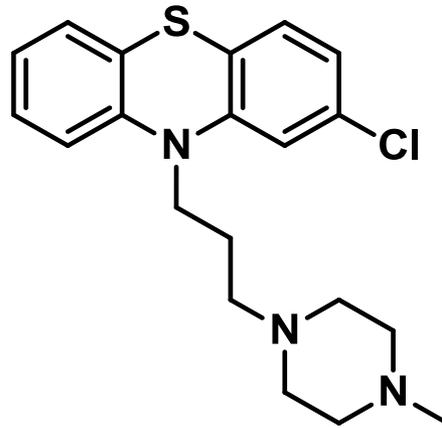


Pipotiazina

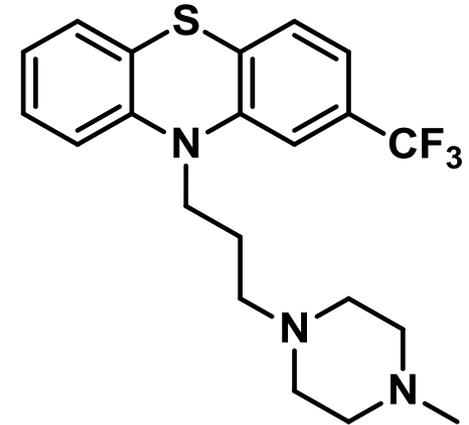
# Fenotiazine



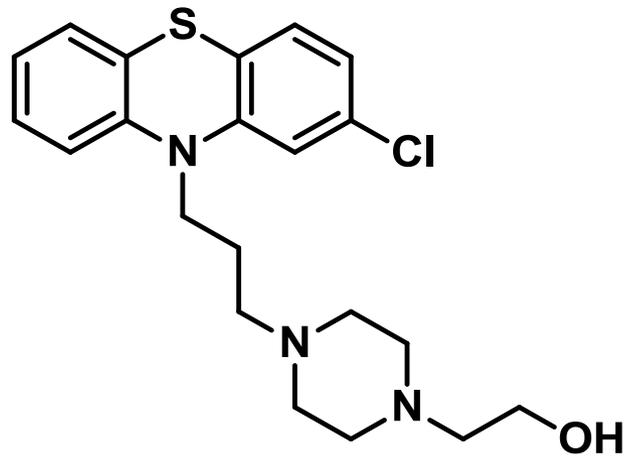
## Piperaziniche



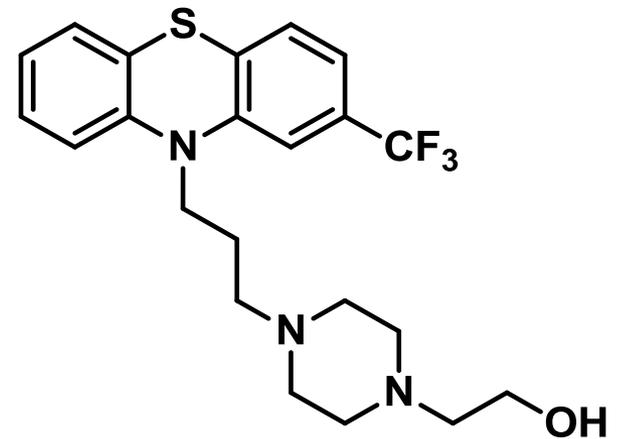
**Prochlorperazina**



**Trifluperazina**



**Perfenazina**



**Flufenazina**

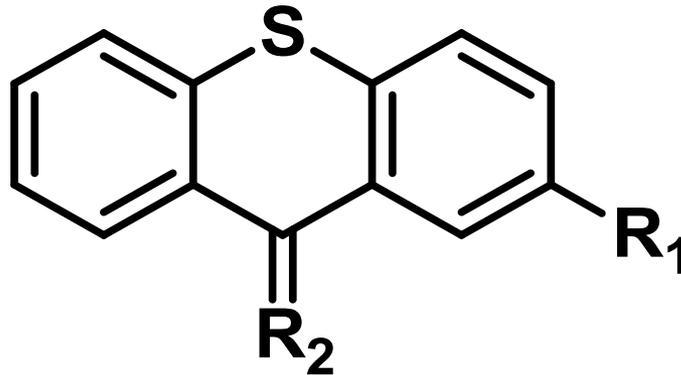


# Fenotiazine a Lunga Durata d'Azione

## Proprietà Farmacologiche

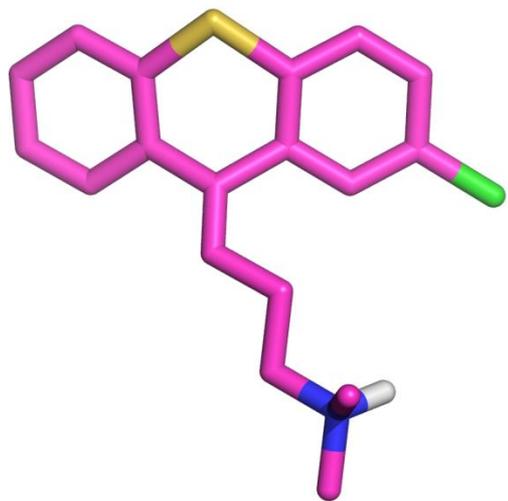
Nome	Via di somministrazione	Range Dose (mg)	Durata d'azione media (settimane)
<b>Flufenazina Enantato</b>	IM	25-100	1-2
<b>Flufenazina Decanoato</b>	IM	25-200	2-3
<b>Perfenazina Enantato</b>	IM	25-100	1-2
<b>Pipotiazina Undecilenato</b>	IM	100-450	1-2
<b>Pipotiazina Palmitato</b>	IM	50-600	4

# Tioxanteni

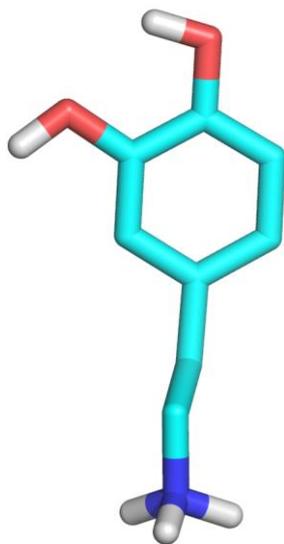


- Differiscono dalle fenotiazine per:
  - Atomo di **carbonio in 10** al posto di un atomo di azoto
  - Presenza di un **doppio legame** tra l'atomo di **C in 10** e il primo atomo di **C in catena laterale**
- L'isomero *Z* è attivo, quello *E* inattivo
- Generalmente meno attivi rispetto alle fenotiazine
- Sia in catena laterale che per il sostituito in 2, sono valide le stesse SAR delle fenotiazine

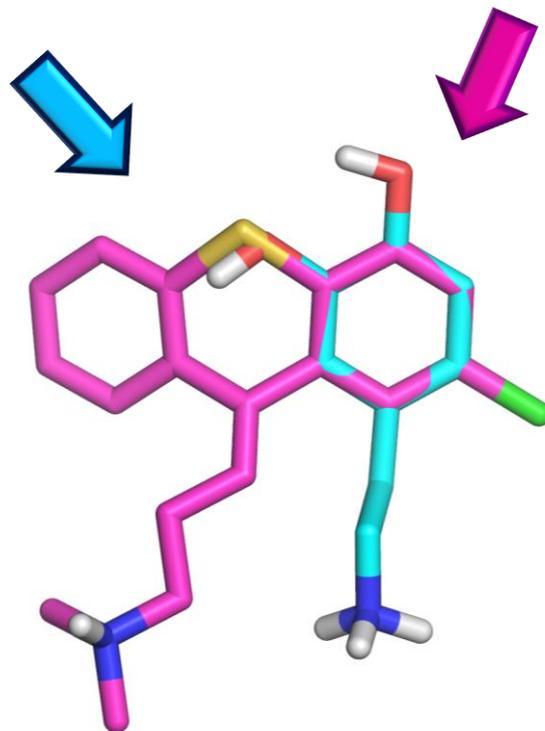
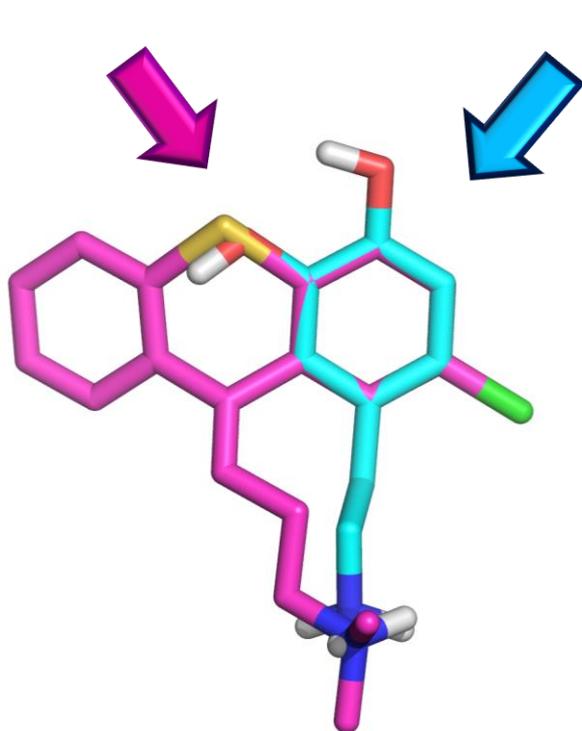
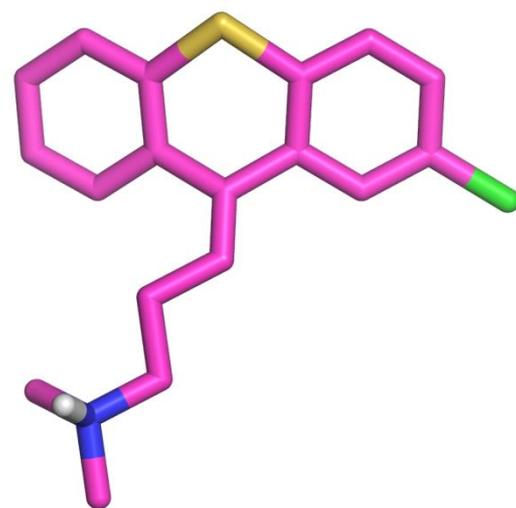
**Z-Clorprotixene**



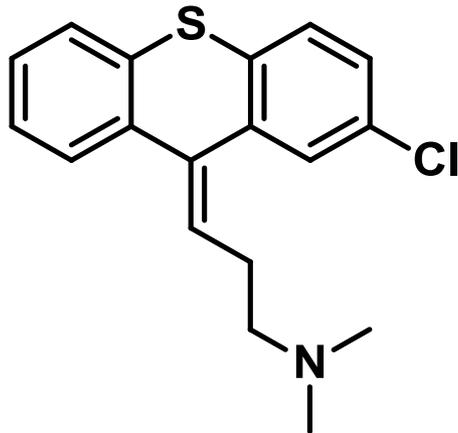
**Dopamina**



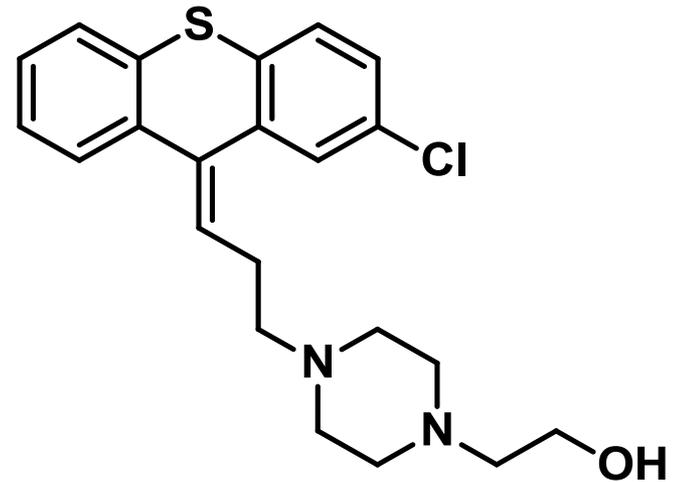
**E-Clorprotixene**



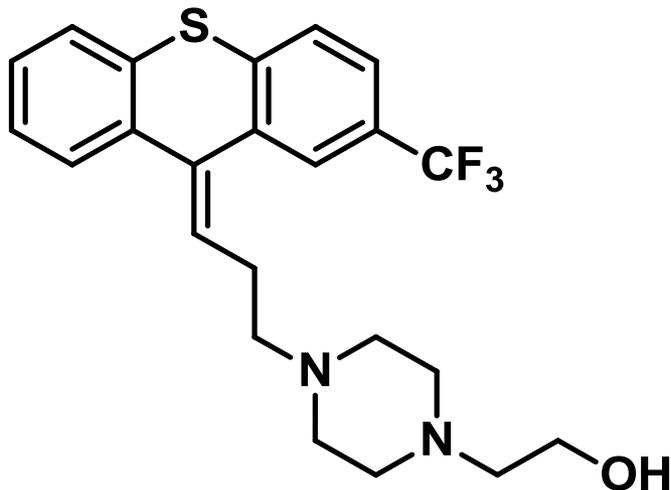
# Tioxanteni



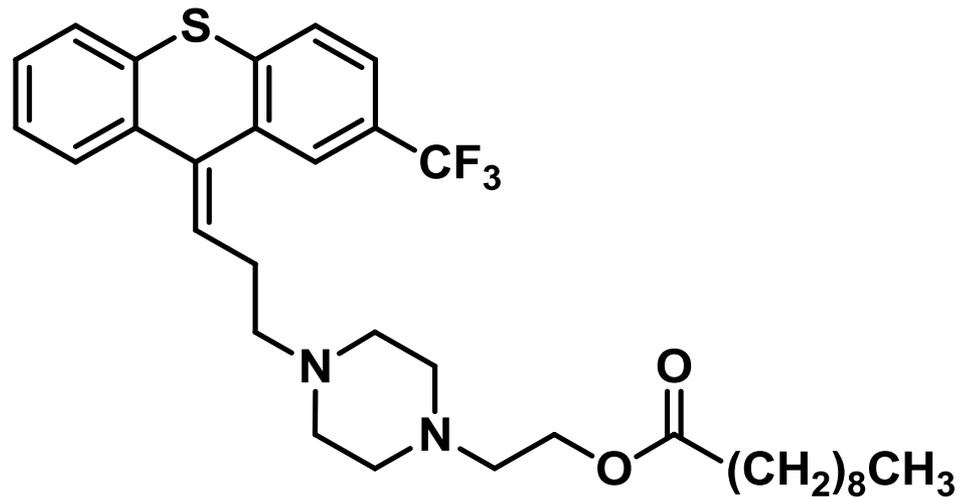
**Clorprotixene**



**Clopentixolo**

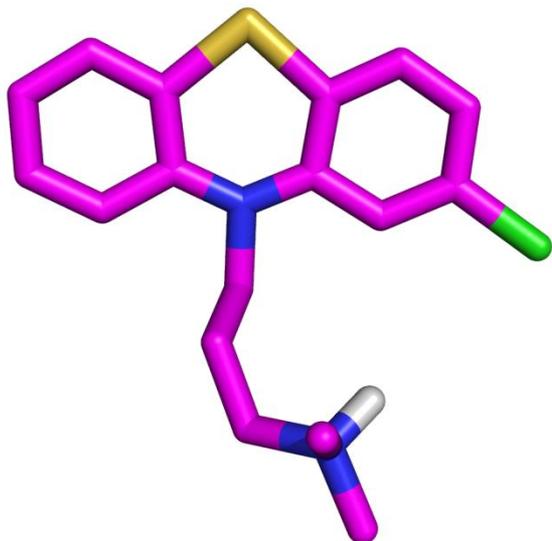


**Flupentixolo**

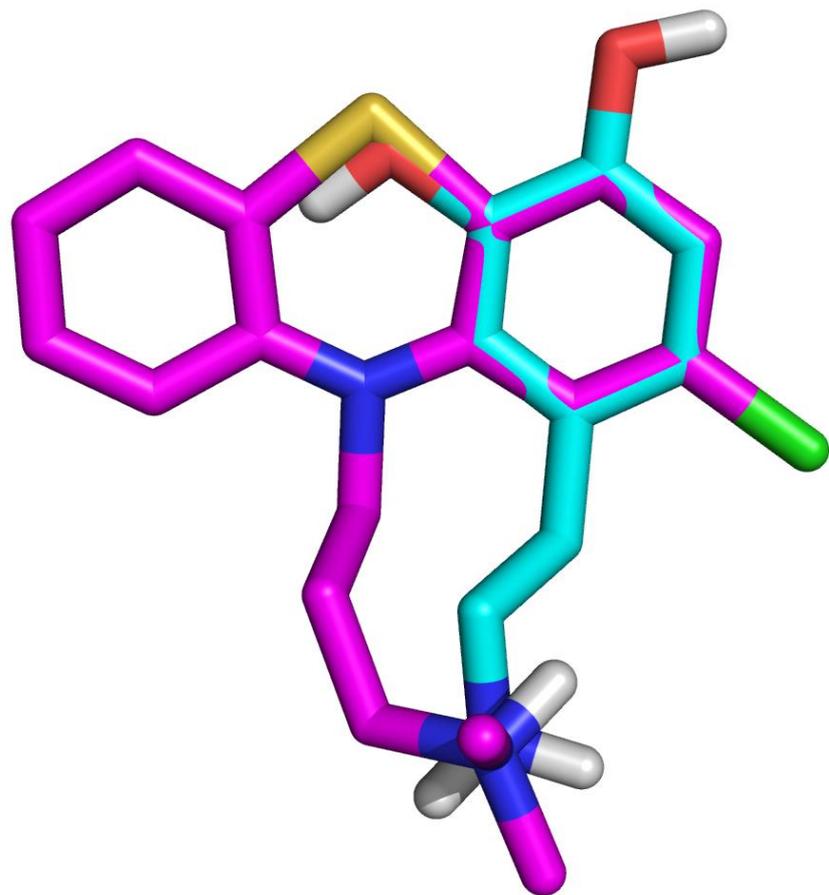


**Flupentixolo Decanoato**  
(Profarmaco a Lunga durata d'azione)

# Clorpromazina vs. Dopamina



CLORPROMAZINA

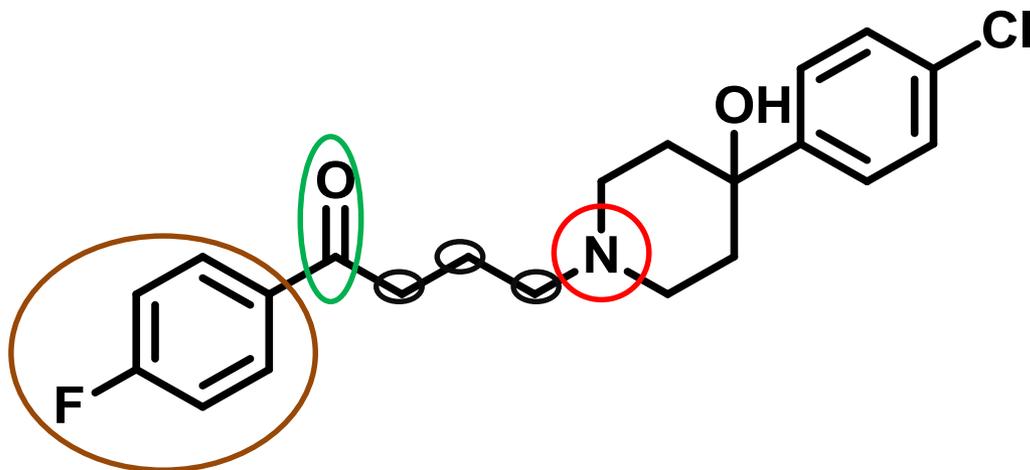


DOPAMINA

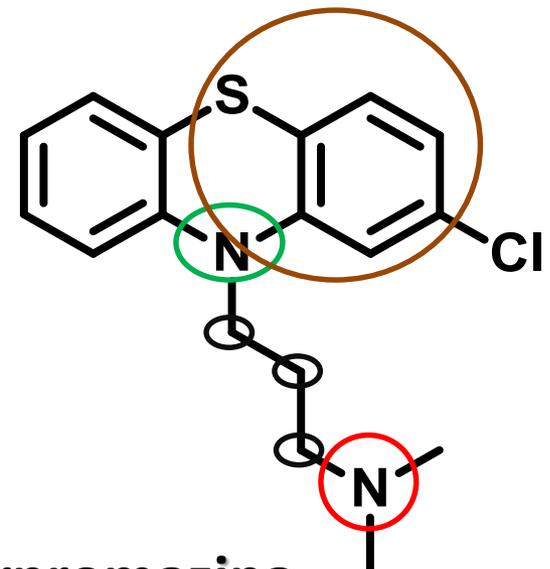
# Butirrofenoni: SAR

1. Il gruppo amminico terziario sulla catena acilica è essenziale
2. L'atomo di fluoro in para non solo riduce la velocità di metabolizzazione, ma potenzia l'attività
3. L'allungamento, l'accorciamento o la ramificazione della catena riducono l'attività
4. La sostituzione  $C=O \rightarrow C=S$  riduce l'attività
5. Sono tollerate modifiche a livello della funzione terziaria azotata

## Confronto strutturale: Aloperidolo vs Clorpromazina

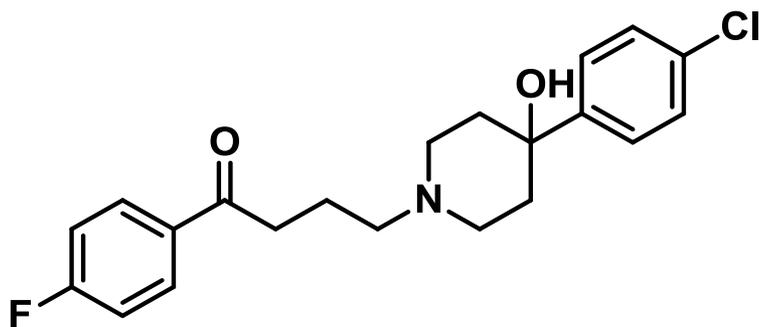


Aloperidolo

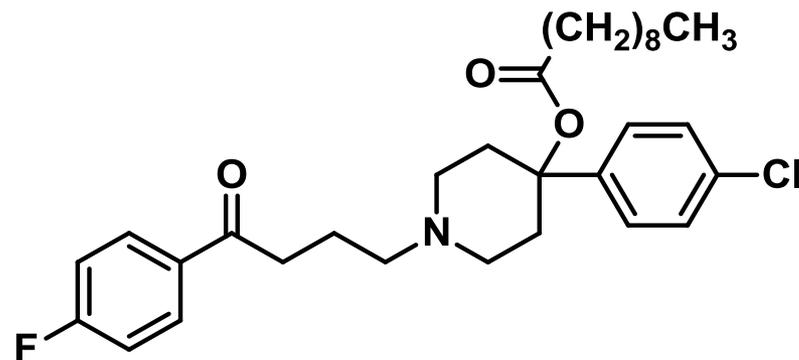


Clorpromazina

# Butirrofenoni

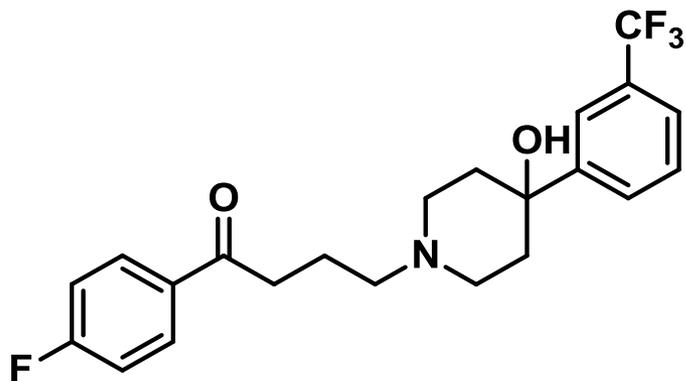


**Aloperidolo**

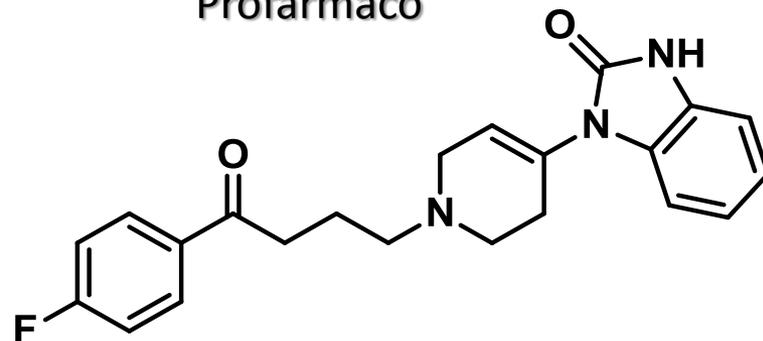


**Aloperidolo Decanoato**

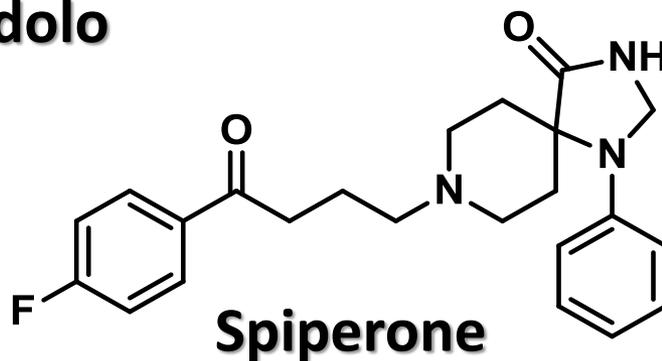
Profarmaco



**Trifluperidolo**



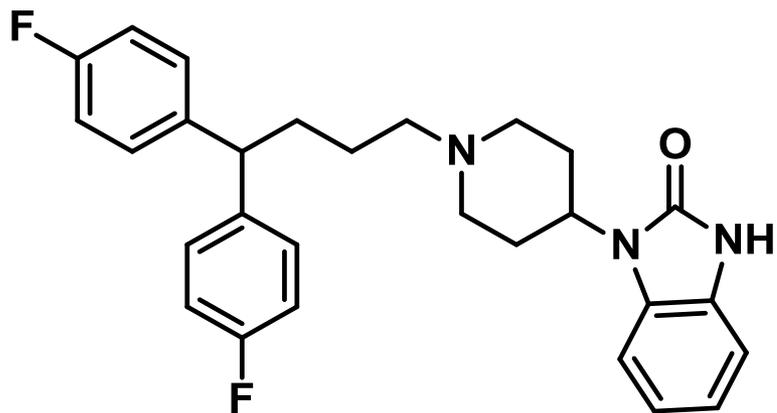
**Droperidolo**



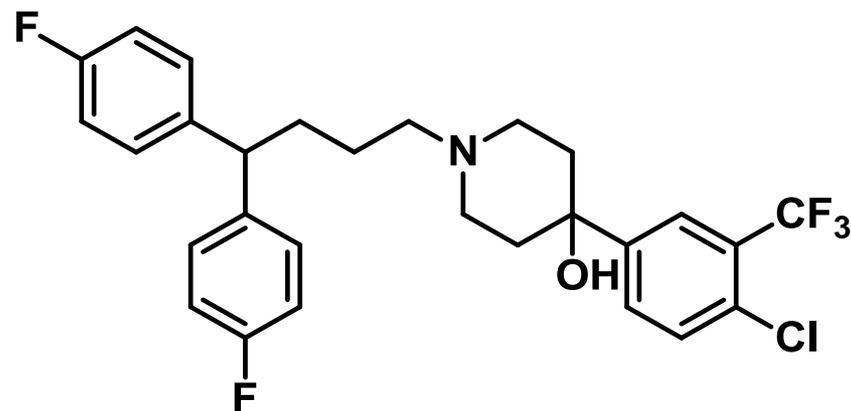
**Spiperone**

**Parziale  
selettività  $D_2$**

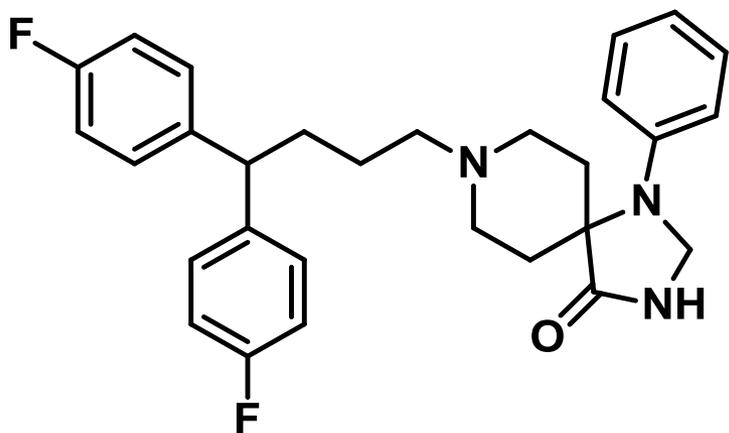
# Difenilbutilpiperidine



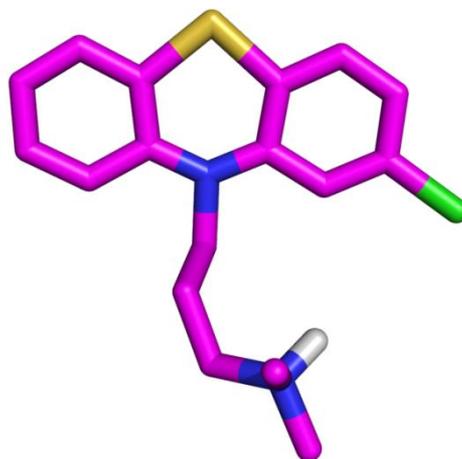
**Pimozide**



**Penfluridolo**



**Fluspirilene**



**Clorpromazina**

Durata d'azione  
più lunga rispetto  
ai butirrofenoni

Maggiore  
selettività D<sub>2</sub>

# Neurolettici Tipici: Meccanismo d'azione

Antagonisti Dopaminergici - Blocco recettore D<sub>2</sub>

**Blocco D<sub>2</sub> post-sinaptico**



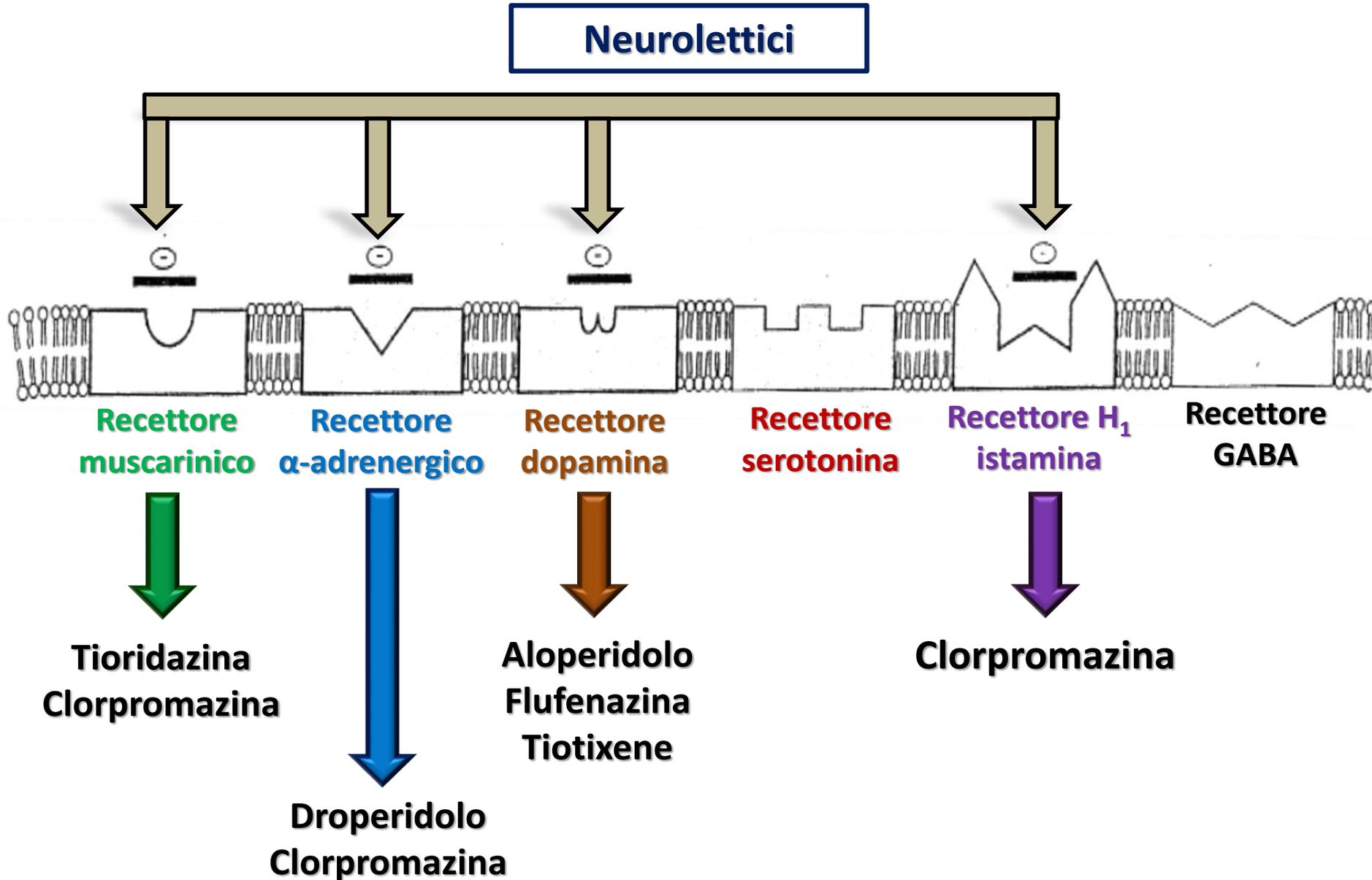
**↓ Tono  
Dopaminergico**

**Blocco D<sub>2</sub> pre-sinaptici  
(autocettori)**

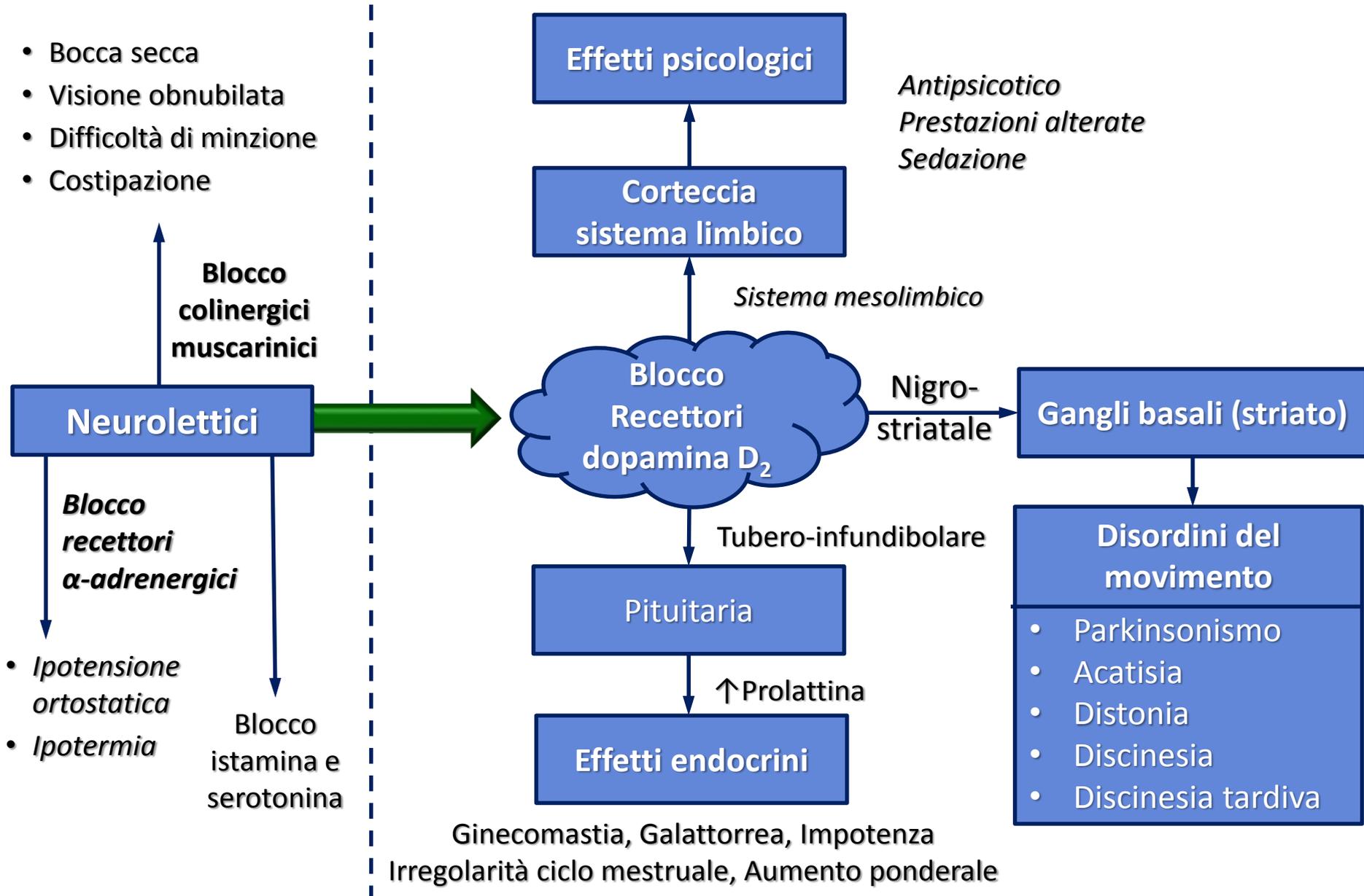


1. **Aumento rilascio DA**
2. **DA non può legarsi ai recettori post-sinaptici occupati**
3. **↑ metabolismo DA**

# Neurolettici Tipici: Effetti Secondari



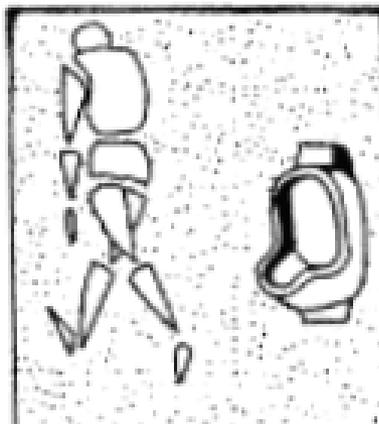
# Neurolettici Tipici: Effetti Secondari



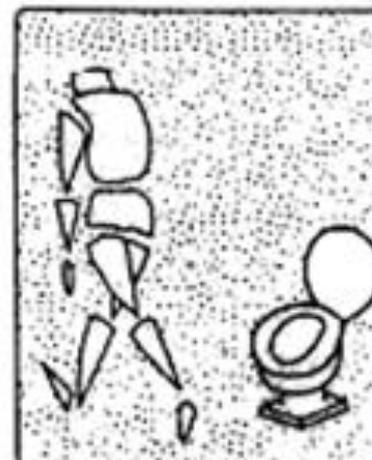
# Neurolettici: Effetti Indesiderati Comuni



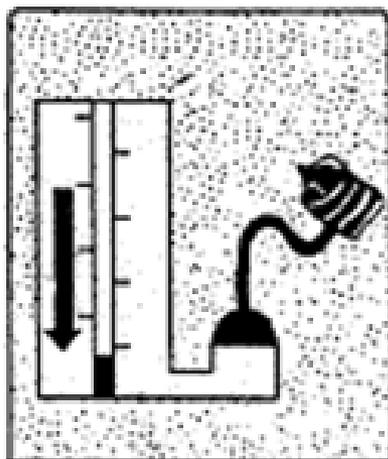
**Tremori**



**Ritenzione  
urinaria**



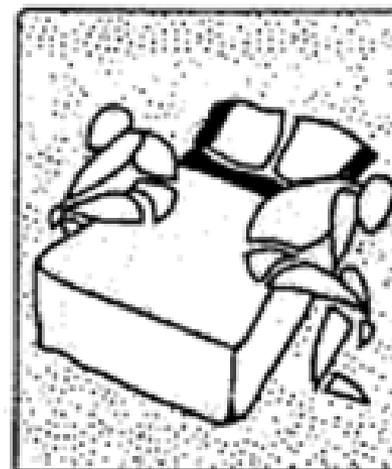
**Stipsi**



**Ipotensione  
posturale**



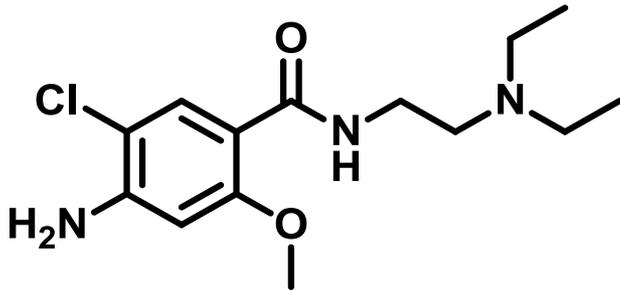
**Confusione**



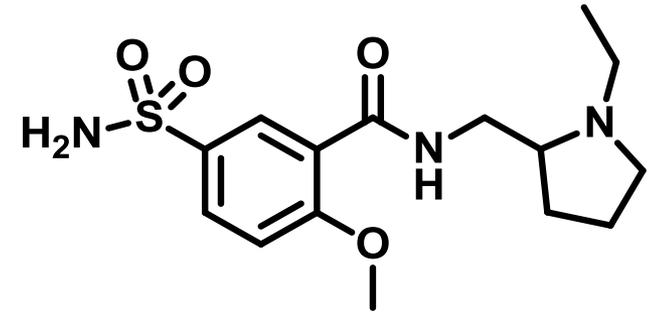
**Disfunzione  
sessuale**

# Neurolettici Atipici

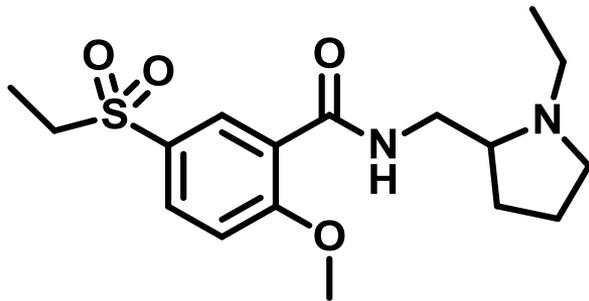
## Benzamidi



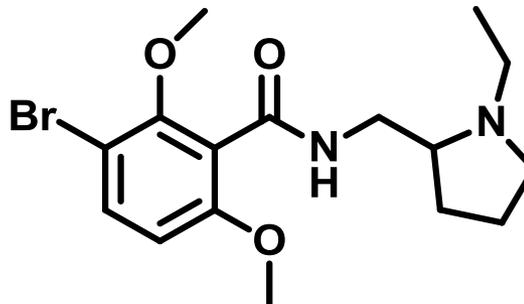
Metoclopramide



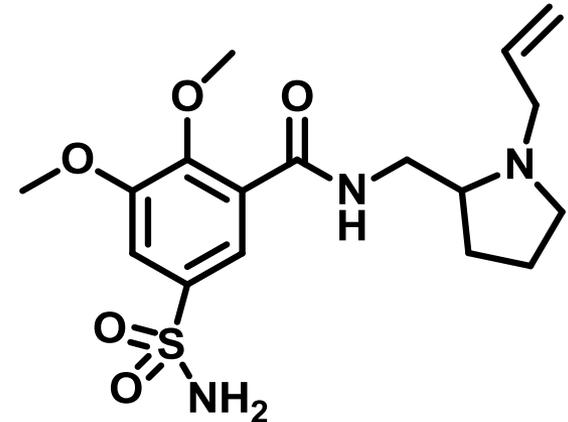
Sulpiride



Sultopride



Remoxipride



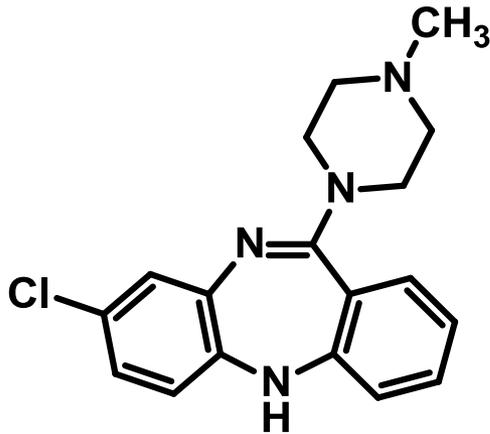
Veralipride

**Agonisti Parziali Dopaminergici**

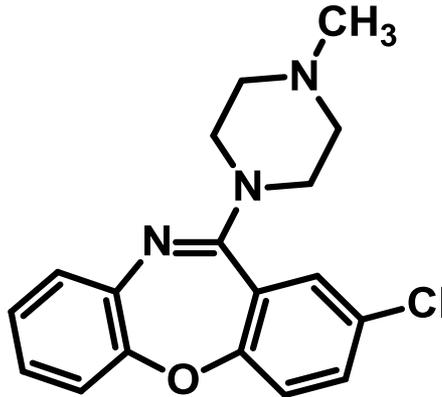
(minor componente parkinsonigena)

# Neurolettici Atipici

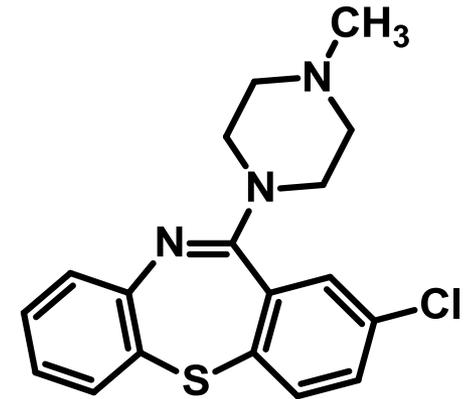
## 11-Piperazinildibenzazepine



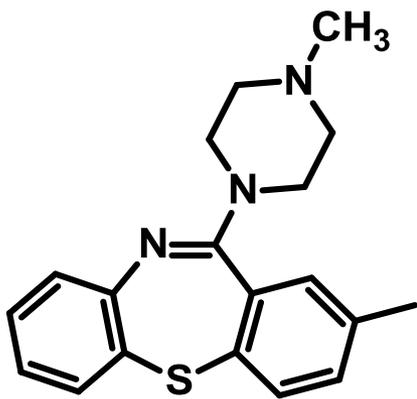
**Clozapina**



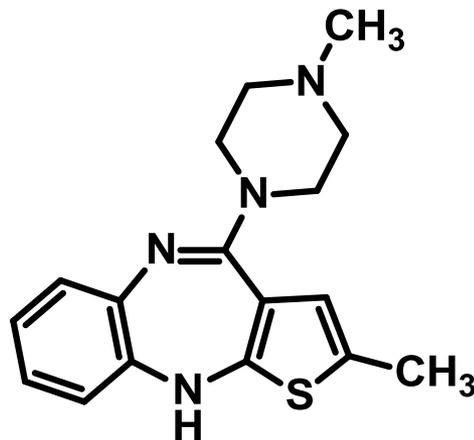
**Loxapina**



**Clotiapina**



**Metiapina**



**Olanzapina**

- Selettività D<sub>4</sub>
- Non inducono Parkinson iatrogeno
- Agranulocitosi farmaco-dipendente

# Farmaci Neurolettici

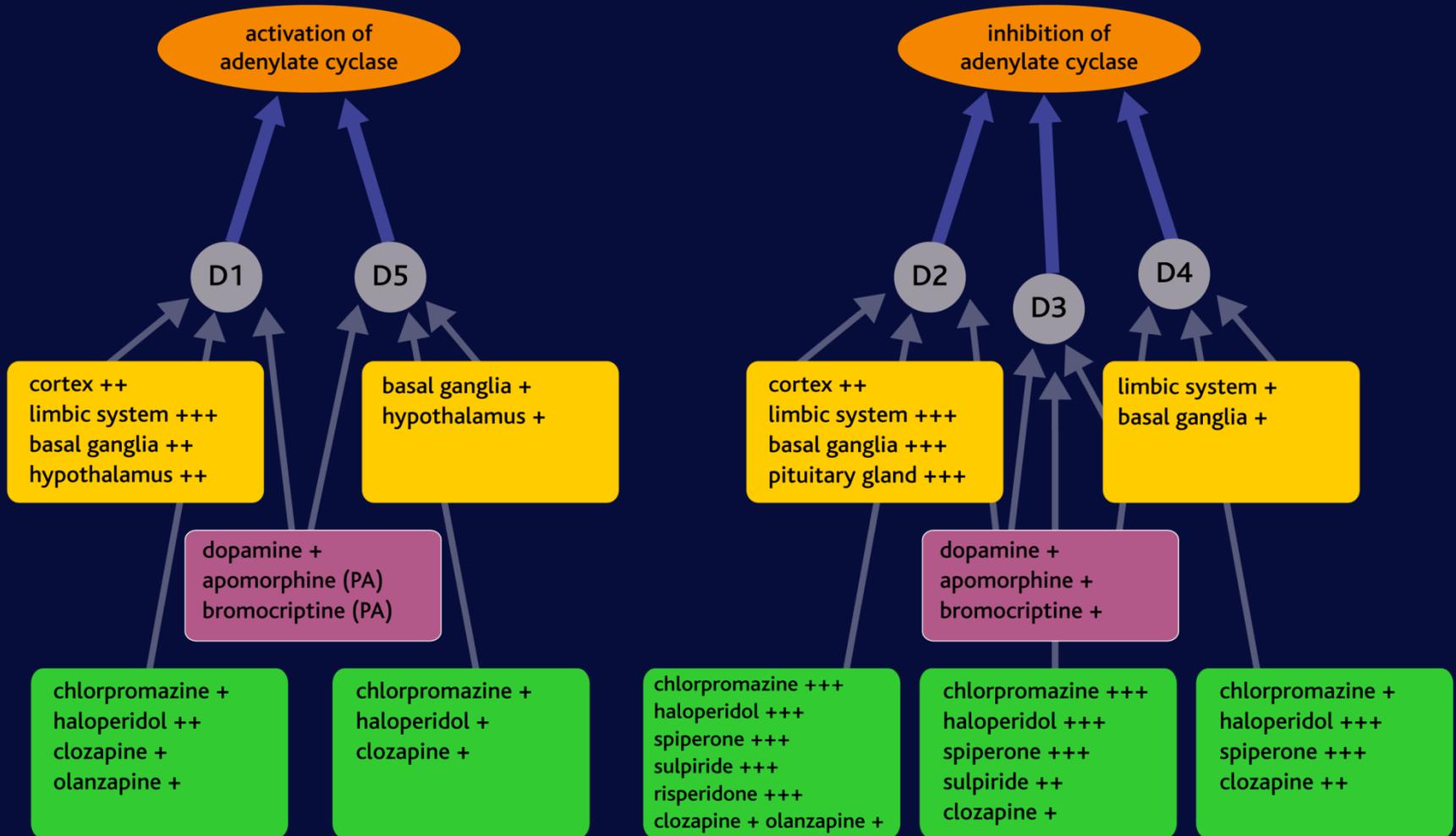
## Profilo Farmacologico

Composti	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	α <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>	5-HT <sub>2</sub>	M <sub>1</sub>
Fenotiazine	10-100 nM	1-20 nM	-	-	10 nM	10 nM	2-25 nM	20-2000 nM
Tioxanteni	1-10 nM	10 nM	-	-	10 nM	100 nM	1-10 nM	1000 nM
Butirrofenoni	25 nM	1 nM	3 nM	5 nM	46 nM	3000 nM	78 nM	1500 nM
Pimozide	200 nM	1 nM	-	-	40 nM	>10 <sup>-5</sup> M	6 nM	1000 nM
Clozapina	85 nM	100-200 nM	449 nM	9-21 nM	7 nM	6 nM	12 nM	2 nM
Olanzapina	31 nM	11 nM	86 nM	27 nM	19 nM	7 nM	4 nM	2 nM
Sulpiride	>10 <sup>-5</sup> M	10-100 nM	-	-	>10 <sup>-5</sup> M	>10 <sup>-5</sup> M	>1000 nM	>10 <sup>-5</sup> M

**Valori di K<sub>i</sub> per diversi sottotipi recettoriali**

# Trasmissione Dopaminergica

## Classificazione dei recettori per la Dopamina



■ dopamine receptor subtype

■ 2nd messenger effect

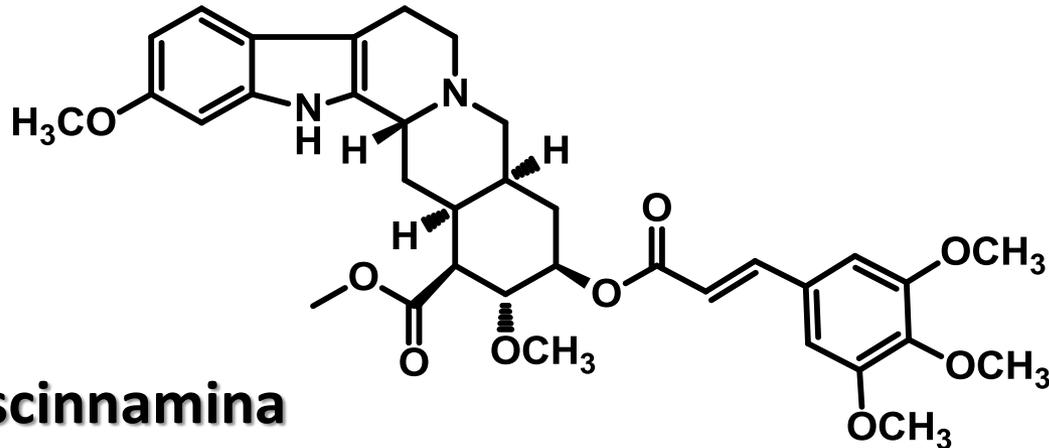
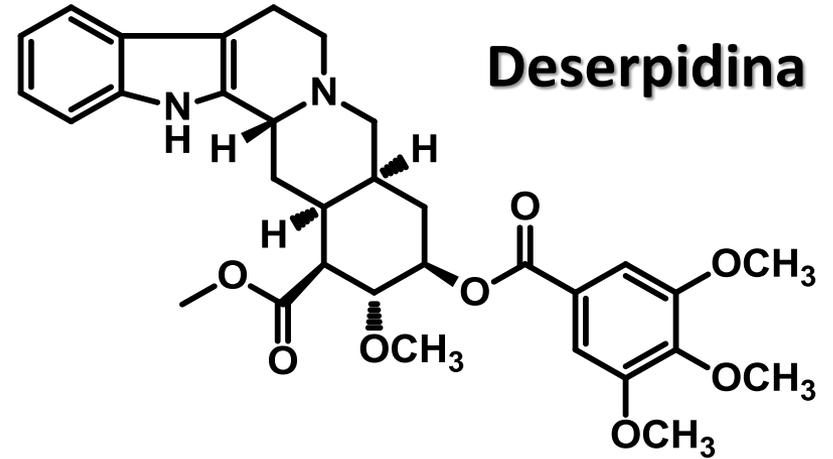
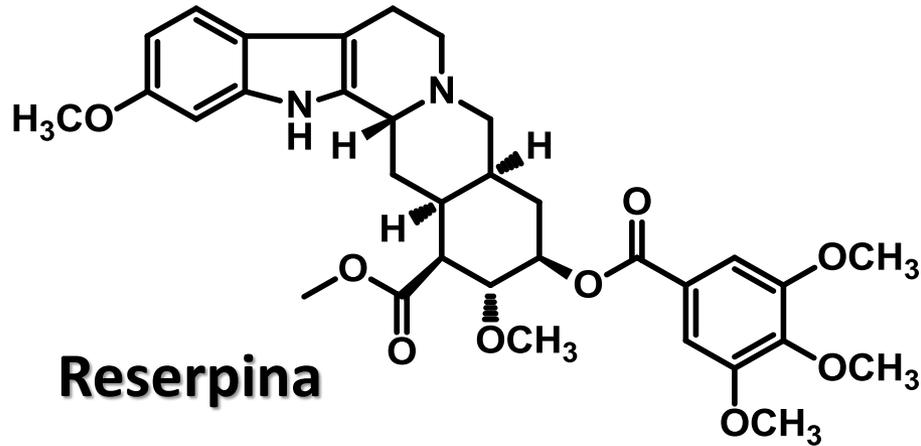
■ distribution

■ low potency agonists (PA = partial agonist)

■ antagonists

©CNSforum.com

# Alcaloidi della Rauwolfia



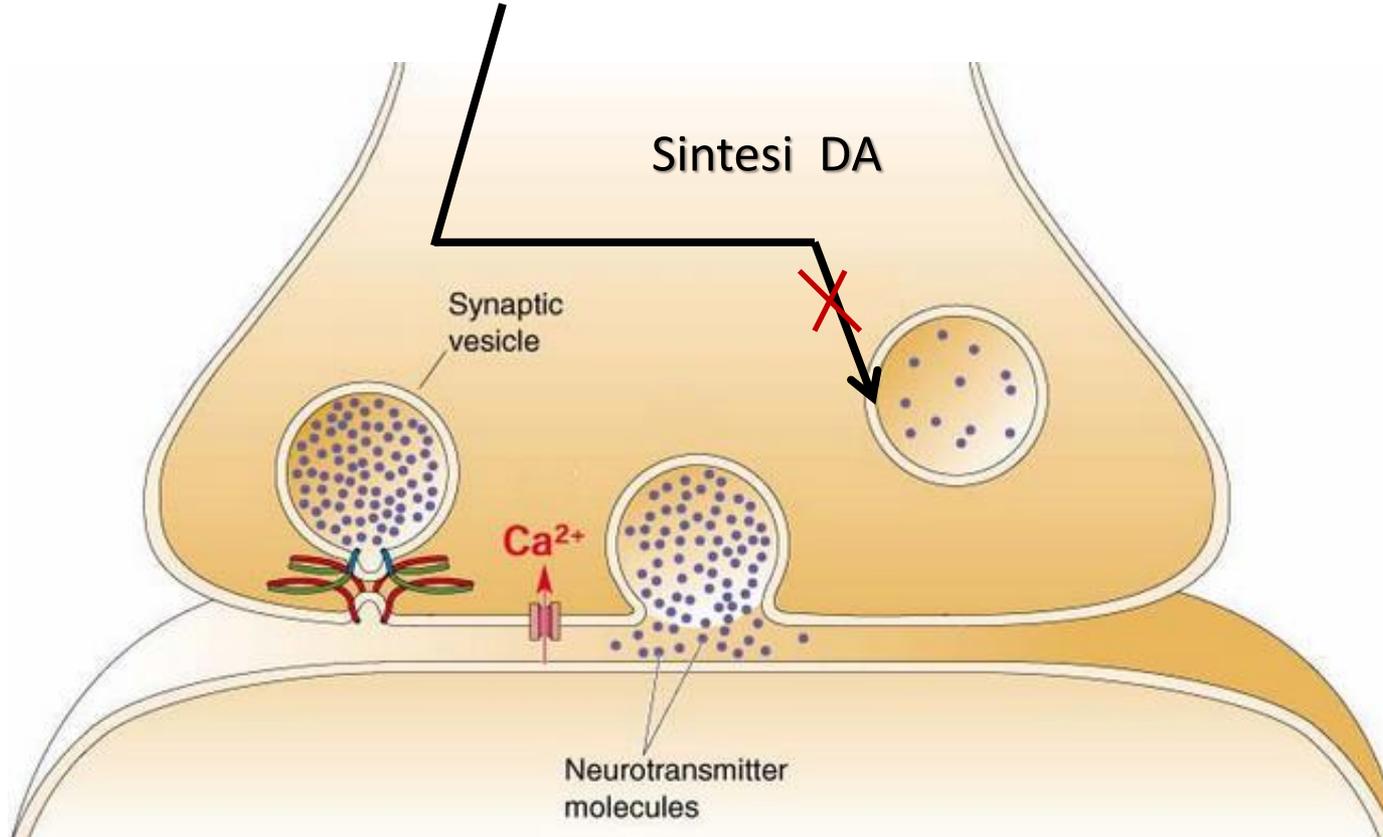
*Rauwolfia Serpentina*

- **Blocco** del trasportatore vescicolare di monoamine **VMAT**
- Utilizzati come antipertensivi e antipsicotici fino agli anni '50
- Radiati dalla terapia in quanto provocano depressione

# Antagonisti Dopaminergici Indiretti

## Meccanismo d'Azione

La **Reserpina** inibisce l'accumulo di DA e di NA bloccando il trasportatore vescicolare di monoamine *VMAT*



# Sali di Litio: $\text{Li}_2\text{CO}_3$

Utilizzati nelle forme maniacali

