

Anti-psicotici



Gustav Klimt, particolare del *Fregio di Beethoven*, 1902

Psicosi

- **Definizione:**

- Sintomo di malattie mentali caratterizzate da senso della realtà distorto o inesistente (alcuni disturbi dell'umore, alcune forme di demenza, alcune intossicazioni, la schizofrenia).
- La **schizofrenia** è la patologia psicotica più frequente ($\approx 1\%$ della popolazione).

- **Sintomatologia:**

- *sintomi positivi* (comuni a tutte le psicosi): allucinazioni, delirio, disorganizzazione del discorso verbale, disorganizzazione del comportamento, agitazione, ...;
- *sintomi negativi* (schizofrenia): apatia (sfera affettiva piatta), svogliatezza, alogia (povertà di linguaggio o dell'eloquio), anedonia, asocialità, ...;
- compromissione cognitiva (deficit della memoria, della capacità di risolvere problemi, ...);
- sintomi riscontrabili singolarmente più spesso che insieme;
- trattamento antipsicotico più efficace sui sintomi positivi che su quelli negativi e cognitivi.

Schizofrenia

- Classificazione DSM-IV, abbandonata nel DSM-V:
 - *tipo catatonico*: macroscopici disturbi psicomotori, come stupore catatonico, rigidità o flessibilità anomale del tono muscolare;
 - *tipo disorganizzato* (o ebefrenico): appiattimento affettivo (chiusura in sé, disinteresse), disorganizzazione del pensiero, eventuali disordini del comportamento;
 - *tipo paranoide*: delirio con allucinazioni, può non esserci disorganizzazione del pensiero o del comportamento né appiattimento affettivo;
 - *tipo residuo*: sintomi positivi presenti ma non intensi, sintomi negativi significativi;
 - *tipo indifferenziato*: sintomi positivi (psicosi) non strutturati secondo i criteri delle precedenti forme.

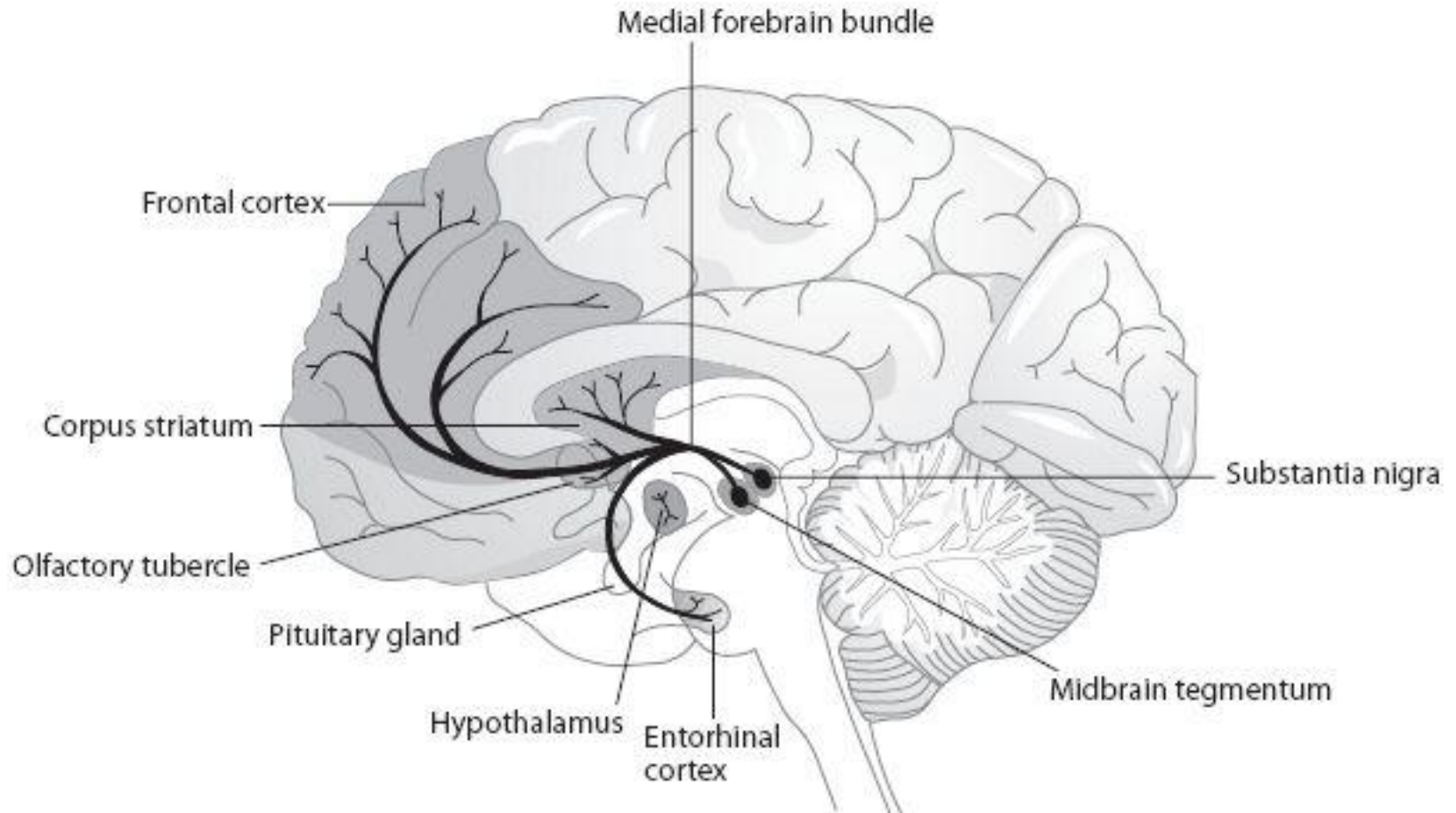
Diagnosis of schizophrenia (DSM-V)

- Criterion A: at least two of the five symptoms below must be actively present for at least one month; one of the two symptoms must be delusions, hallucinations, or disorganized speech; no single symptom is pathognomonic.
 - Delusions.
 - Hallucinations.
 - Disorganized speech (e.g., frequent derailment or incoherence).
 - Grossly disorganized or catatonic behavior.
 - Negative symptoms (i.e., diminished emotional expression or avolition).
- Criterion B: level of functioning is markedly below the level achieved prior to the onset (if in childhood or adolescence, the expected level of function is not attained).
- Criterion C: symptoms must be present for at least six-months.
- Criterion D: differentiation with schizoaffective disorder.
- Criterion E: differentiation with drug-induced psychosis.
- Criterion F: differentiation with autism spectrum disorder.

Patogenesi: l'ipotesi dopaminergica

- Deriva dalla scoperta casuale dell'efficacia della clorpromazina sulla schizofrenia.
- A favore dell'ipotesi:
 - il meccanismo comune alla base delle proprietà antipsicotiche di vari farmaci sarebbe l'antagonismo del recettore D_2 post-sinaptico;
 - sostanze che amplificano il segnale dopaminergico (come cocaina e amfetamine) inducono psicosi tossica;
 - l'ipotesi dopaminergica ha portato allo sviluppo della prima classe di antipsicotici (*tipici*): tutti antagonisti D_2 e tutti con effetti indesiderati extrapiramidali.

Vie DA



Patogenesi: l'ipotesi dopaminergica

- Contro l'ipotesi:
 - non spiega i deficit cognitivi;
 - altre sostanze che inducono psicosi tossica non agiscono sul sistema dopaminergico ma su quello serotoninergico (es. LSD: agonista $5HT_{2A}$) → nuovi antipsicotici (*atipici*) con proprietà di antagonisti $5HT_{2A}$ e minori effetti extrapiramidali;
 - anche l'aggiunta della 5HT non basta: deficit colinergico (da Alzheimer, da antimuscarinici) → delirio, deficit cognitivo; blocco NMDA (ketamina) → sintomi positivi, sintomi negativi, deficit cognitivo;
 - la schizofrenia è stata associata ad alterazioni dello sviluppo neuronale, fattori ambientali (inclusi i virus), polimorfismi genici.

Meccanismo d'azione

Chimica

- **Antipsicotici tipici**

- Fenotiazine

- Es. clorpromazina, perfenazina, flufenazina

- Butirrofenoni

- Es. aloperidolo

- Tioxanteni

- Es. flupentixolo, clopentixolo

- **Antipsicotici atipici**

- Benzamidi

- Es. sulpiride, remoxipiride

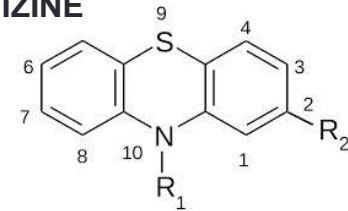
- Difenilbutilpiperazine

- Es. pimozide

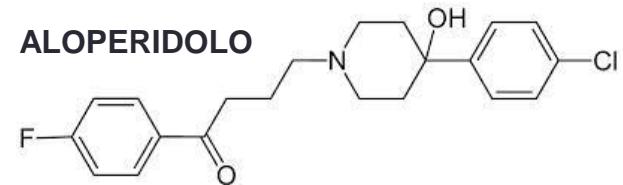
- Dibenzodiazepine

- Es. clozapina

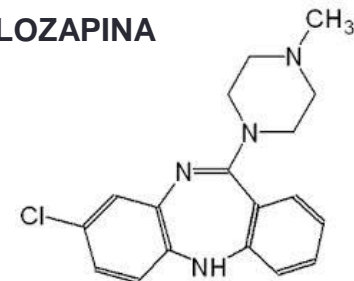
FENOTIZINE



ALOPERIDOLO



CLOZAPINA

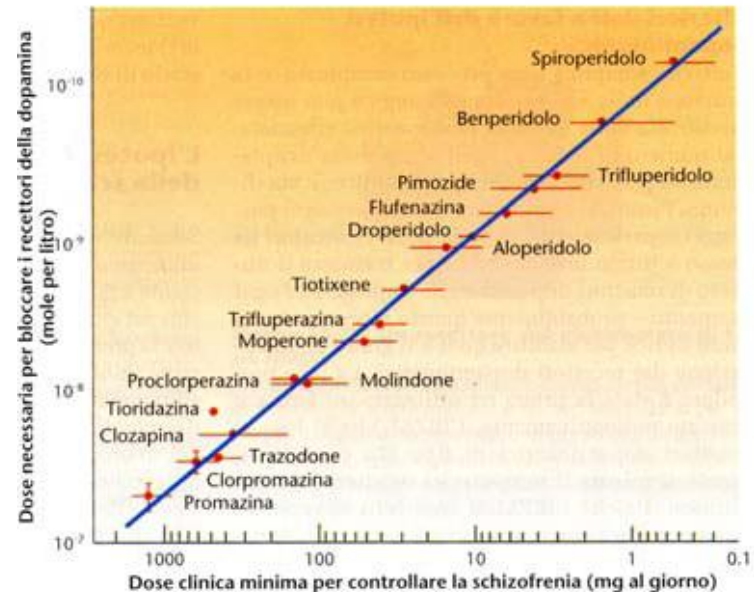


Meccanismo d'azione

- Meccanismo fondamentale: blocco D_2 .
 - Gli antipsicotici di vecchia generazione sono profondamente sedativi (affinità H_1 e M_1) → ipotesi che la sedazione fosse necessaria all'effetto (*tranquillanti maggiori*).
 - Ipotesi confutata dall'aloiperidolo, antipsicotico potente con meno marcati effetti sedativi e minore affinità H_1 e M_1 .

Effetto dopamino-bloccante dei farmaci antipsicotici

I farmaci sono riportati sull'asse orizzontale in termini di dose media giornaliera prescritta per i pazienti schizofrenici (le linee orizzontali indicano i comuni intervalli di dosaggio). Notate che le dosi *più alte* si trovano sulla sinistra e le dosi *più basse* sono sulla destra, per cui i farmaci *più efficaci* si trovano sulla destra. (È necessaria una dose minore di un farmaco più efficace per ottenere lo stesso effetto). L'asse verticale mostra la quantità di ciascun farmaco necessaria per ottenere un certo grado di blocco dei recettori dopaminergici. Di nuovo, le dosi maggiori si trovano verso la parte bassa del grafico, e le dosi minori sono rappresentate verso la parte alta, di modo che i farmaci riportati in alto sono più efficaci nel bloccare i recettori dopaminergici. Il grado di efficacia di un farmaco nel bloccare le sinapsi dopaminergiche è quasi perfettamente correlato con la sua capacità di controllare la schizofrenia. Fonte: Tratto da "Antipsychotic Drug Doses and Neuroleptic/Dopamine Receptors" di P. Seeman, T. Lee, M. Chan-Wong, e K. Wong, 1976, Nature, 261, pp. 717-719. Copyright © 1976 Macmillan Magazines Ltd. Riprodotto con l'autorizzazione di Nature e Phillip Seeman.



Recettori DA

Dopamine Receptors

CURRENTLY ACCEPTED NAME	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
STRUCTURAL INFORMATION	446 aa (human)	short: 414 aa (human) ^a long: 443 aa (human) ^a	400 aa (human)	386 aa (rat) ^b	477 aa (human)
SUBTYPE SELECTIVE AGONISTS	R(+)-SKF-38393 (S-101) A-68930 A-86929 A-77636 (A-255) Fenoldopam (F 6800) Dihydroxidine	U-91,356A	PD 128,907 (P-216) R(+)-7-OH-DPAT (H-168) BP 897	PD 168,077 (P-233) CP-226,269	R(+)-SKF-38393 (S-101) A-68930
SUBTYPE SELECTIVE ANTAGONISTS	R(+)-SCH-23390 (D-054) SCH-39166	L-741,626 (L-135)	S(-)-Nafadotride S33084	CP-293,019 L-745,870 (L-131) L-750,667 (L-133) NGD-94-1 RBI-257 (R-123) U-101,387	R(+)-SCH-23390 (D-054) SCH-39166
SIGNAL TRANSDUCTION MECHANISMS	G _s (increase cAMP)	G _i (decrease cAMP) G _{q/11} (increase IP ₃ /DAG)	(?)	G _i (decrease cAMP)	G _s (increase cAMP)
RADIOLIGANDS OF CHOICE	[³ H]-SCH-23390 [¹²⁵ I]-SCH-23982	[³ H]-Nemonapride [³ H]-Spiperone [³ H]-Raclopride	[³ H]-7-OH-DPAT [¹²⁵ I]-7-OH-PIPAT	[³ H]-Nemonapride [³ H]-Spiperone	[³ H]-SCH-23390 [¹²⁵ I]-SCH-23982

Sigma-RBI Product Numbers are shown in red; for detailed product information, visit the Sigma-RBI eHandbook at www.sigma-aldrich.com/sigma-rbiehandbook.

ABBREVIATIONS

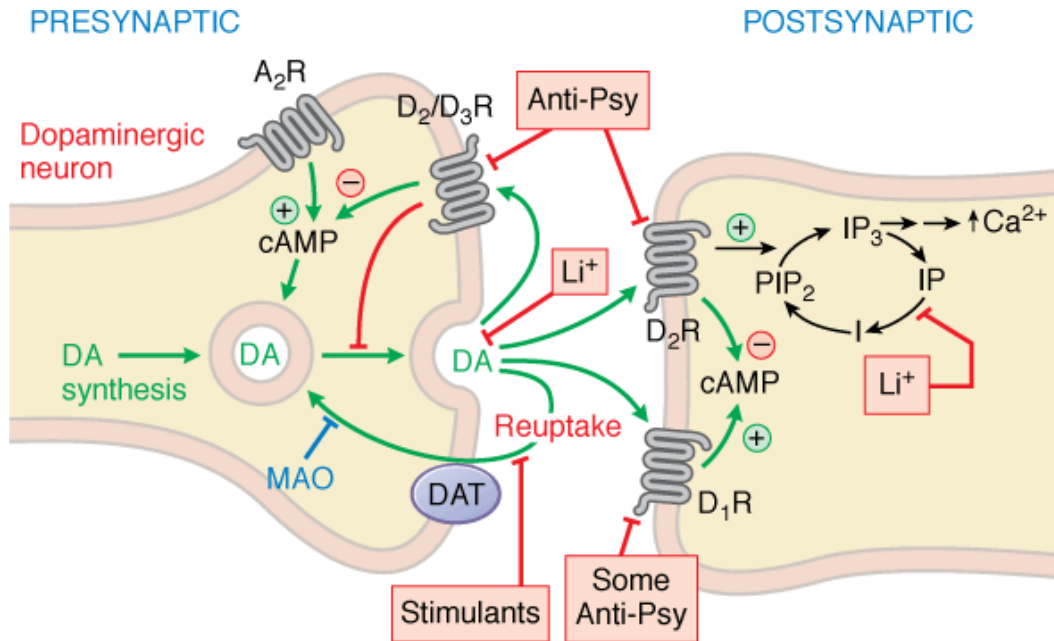
A-68930: 1R,3S-1-Aminomethyl-5,6-dihydroxy-3-phenylisochroman hydrochloride
A-77636: (-)-(1R,3S)-3-Adamantyl-1-(aminomethyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-1H-2-benzopyran
A-86929: (-)-trans-9,10-Hydroxy-2-propyl-4,5,5a,6,7,11b-hexahydro-3-thia-5-azacyclopent-1-enac[phenanthrene hydrochloride
BP 897: N-[4-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]butyl]-2-naphthylcarboxamide
CP-226,269: 5-Fluoro-2-[[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]methyl]-1H-indole
CP-293,019: 7-[(4-Fluorophenoxy)methyl]-2-(5-fluoro-2-pyrimidinyl)octahydro-(7R,9aS)-2H-pyrido[1,2-a]pyrazine
7-OH-DPAT: 2-Dipropylamino-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene
R(+)-7-OH-DPAT: R(+)-2-Dipropylamino-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene
7-OH-PIPAT: (+)-7-Hydroxy-2-(N-n-propyl-N-3'-iodo-2-propenyl)aminotetralin
L-741,626: (±)-3-[4-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxypiperidinyl]-methylindole
L-745,870: 3-[(4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl)methyl]-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridine
L-750,667: (±)-3-[4-Iodophenyl]-1-piperazyl]methylpyrrolo(2,3-b)pyrimidine
NGD-94-1: 2-Phenyl-4(5)-[4-(2-pyrimidinyl)-piperzin-1-yl-methyl]-imidazole
PD 128,907: 3,4,4a,10b-Tetrahydro-4-propyl-2H,5H-(1)benzopyrano(4,3-b)-1,4-oxazin-9-ol
PD 168,077: N-[[4-(2-Cyanophenyl)-1-piperazinyl]methyl]-3-methyl-benzamide
RBI-257: 1-[4-Iodobenzyl]-4-[[2-(3-isopropoxy)pyridyl]-methylamino]piperidine
S33084: (3aR,9bS)-N[4-(8-Cyano-1,3a,4,9b-tetrahydro-3H-benzopyrano[3,4-c]pyrrole-2-yl)-butyl](4-phenyl)benzamide
SCH-23390: 7-Chloro-8-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine
SCH-39166: (-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-Exahydro-3-chloro-2-hydroxy-N-methyl-5H-benzo-[d]-naphto-[2,1b]-azepine hydrochloride
R(+)-SKF-38393: 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-(1H)-3-benzazepine-7,8-diol
U-101,387: 4-[4-[2-[(1S)-3,4-Dihydro-1H-2-benzopyran-1-yl]ethyl]-1-piperazinyl]-benzenesulfonamide
U-91,356A: (R)-5,6-Dihydro-5-(propylamino)-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2-(1H)-one monohydrochloride

FOOTNOTES

a Deduced aa composition of putative third cytoplasmic loop differs between short and long isoforms.

b Deduced aa composition of putative third cytoplasmic loop varies due to the presence of 40 base pair repeats. The number of repeats is sometimes indicated (e.g., D_{4,2} for two repeats).

Sinapsi DA



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Meccanismo d'azione

- Quasi tutti i neurolettici bloccano i **recettori D₂** come **antagonisti** (l'aripiprazolo come agonista parziale).
 - Effetti anche presinaptici: all'inizio del trattamento si ha attivazione neuronale (da perdita del feedback negativo D₂) e aumentato rilascio di DA (con attivazione di recettori non D₂, in particolare D₁ e D₄); nel trattamento cronico si ha inattivazione neuronale (diminuzione della produzione e del rilascio di DA), e blocco continuo dei recettori D₂.
 - Alcuni antipsicotici bloccano anche i recettori D₁ (asenapina, clozapina, olanzapina).
 - Alcuni antipsicotici legano anche i recettori D₄ (loxapina, asenapina, clozapina, olanzapina).
- L'occupazione del 60% dei recettori D₂ del sistema mesolimbico e mesocorticale è necessaria per l'effetto antipsicotico, mentre per gli effetti extrapiramidali è necessaria l'occupazione dell'80% dei recettori D₂ dei gangli della base.

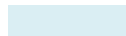


Meccanismo d'azione




- **Antagonismo** (o agonismo inverso) $5HT_{2A}$.
 - Il blocco dei recettori $5HT_{2A}$ facilita il rilascio di DA nella via nigro-striatale → assenza (minor rischio) di effetti extrapiramidali con gli atipici.
- Un rapporto di affinità $5HT_{2A}/D_2$ inferiore a 1 (maggiore affinità per i $5HT_{2A}$) definisce gli atipici.
- L'aripiprazolo non è atipico in base al rapporto di affinità $5HT_{2A}/D_2$, e dovrebbe avere (ma non ha) effetti extrapiramidali simili alla loxapina (tipico).
 - Aripiprazolo è un agonista parziale D_2 e loxapina ha un metabolita con elevata affinità D_2 .
- Gli antipsicotici possono bloccare anche **altri recettori** (M_1 , α_1 , H_1). Queste azioni si associano ad effetti collaterali.

Effetti recettoriali e metabolici

Antipsicotici tipici	Effetti extrapiramidali					Effetti anticolinergici	Ipotensione	Sedazione	Effetti metabolici		
	DA			5HT	rapporto 5HT _{2A} /D ₂	Ach	NA	His	aumento ponderale	lipidi	glucosio
	D ₁	D ₂	D ₄	5HT _{2A}		M ₁	alfa _{1A}	H ₁			
Aloperidolo	120	1,2	5,5	57	47	>10000	12	1700	±	-	-
Flufenazina	17	0,8	29	3,2	3,9	1100	6,5	14	±	-	-
Perfenazina	37	0,8	40	5,6	7,4	1500	10	8,0	±	-	-
Loxapina	54	11	8,1	4,4	4,0	120	42	4,9	+	-	-
Molindone	>10000	20	>2000	>5000	>250	>10000	2600	2130	-	-	-
Clorpromazina	74	3,6	12	3,6	1,0	32,0	0,3	3,1	+++	+++	++

I dati numerici indicano la K_i (nM)

 rapporto con l'affinità ai D₂ circa 10
 rapporto con l'affinità ai D₂ inferiore a 10
 rapporto con l'affinità ai D₂ inferiore a 1

 rapporto con l'affinità ai D₂ circa 10
 rapporto con l'affinità ai D₂ inferiore a 10
 rapporto con l'affinità ai D₂ inferiore a 1

Effetti recettoriali e metabolici

Antipsicotici atipici	Effetti extrapiramidali					Effetti anticolinergici	Ipotensione	Sedazione	Effetti metabolici		
	DA			5HT	rapporto 5HT _{2A} /D ₂	Ach	NA	His	aumento ponderale	lipidi	glucosio
	D ₁	D ₂	D ₄	5HT _{2A}		M ₁	alfa _{1A}	H ₁			
Asenapina	1,4	1,4	1,1	0,1	0,05	>10000	1,2	1,0	±	-	-
Ziprasidone	30	6,8	39	0,6	0,1	>10000	18	63	±	-	-
Sertindolo	12	2,7	13,0	0,4	0,2	>5000	1,8	130	±	-	-
Risperidone	240	3,2	7,3	0,2	0,05	>10000	5,0	20	+	±	±
Paliperidone	41	4,2	54	0,7	0,2	>10000	2,5	19	+	±	±
lloperidone	130	6,3	25	5,6	0,9	4900	0,3	12	+	±	±
Aripiprazolo	1200	1,6	510	8,7	5,0	6800	26	28	±	-	-
Olanzapina	70	31	18	3,7	0,1	2,5	110	2,2	++++	+++	+++
Quetiapina	990	380	2020	640	2,0	37	22	6,9	+	+	±
Clozapina	270	160	24	5,4	0,03	6,2	2	1,1	++++	+++	+++

I dati numerici indicano la K_i (nM)

 rapporto con l'affinità D₂ circa 10
 rapporto con l'affinità D₂ inferiore a 10
 rapporto con l'affinità D₂ inferiore a 1

 rapporto con l'affinità D₂ circa 10
 rapporto con l'affinità D₂ inferiore a 10
 rapporto con l'affinità D₂ inferiore a 1

Conclusioni sul meccanismo d'azione

- Le relazioni struttura-attività non danno spiegazioni soddisfacenti.
- Il profilo degli effetti recettoriali può spiegare molti degli effetti (ma non tutti).

Effetti collaterali

Effetti avversi prevedibili sulla base delle affinità recettoriali

- **Antagonismo D₂** (soprattutto i tipici):
 - correlato a sintomi extrapiramidali e iperprolattinemia (> antagonismo D₂ > sintomi extrapiramidali e iperprolattinemia);
 - gli atipici hanno effetti poco marcati o assenti;
 - iperprolattinemia da blocco dei recettori D₂ sulle cellule lattotrope dell'ipofisi, che mediano l'inibizione DA alla secrezione di prolattina → ingrossamento del seno e galattorrea, amenorrea (♀) o disfunzione sessuale (♂); terapia: riduzione del dosaggio, sostituzione del farmaco, bromocriptina (agonista DA).

Effetti collaterali neurologici

Reazione	Caratteristiche	Tempo di insorgenza e rischio	Meccanismo ipotizzato	Terapia
Distonia acuta	Spasmo dei muscoli della lingua, della faccia, del collo e del dorso.	Tempo: 1-5 giorni. Ad alto rischio pazienti giovani, naïve per gli antipsicotici.	Antagonismo acuto della DA.	Farmaci antiparkinsoniani.
Acatisia	Irrequietezza soggettiva e oggettiva in assenza di ansia o agitazione.	Tempo: 5-60 giorni.	Sconosciuto.	Ridurre la dose o cambiare farmaco. Clonazepam o propranololo più efficaci degli anti-Parkinson.
Parkinsonismo	Bradicinesia, rigidità, tremore variabile, facies amimica.	Tempo: 5-30 giorni. Ad alto rischio pazienti anziani.	Antagonismo della DA.	Ridurre la dose o cambiare farmaco. Farmaci antiparkinsoniani.
Sindrome maligna da neurolettici	Rigidità estrema, febbre, PA instabile, mioglobinemia, pox morte.	Tempo: settimane-mesi. Il rischio può persistere per giorni dopo la sospensione del trattamento.	Antagonismo della DA.	Interrompere immediatamente la somministrazione di neurolettici. Terapia di supporto. Dantrolene e bromocriptina.
Tremore periorale	Tremore periorale.	Tempo: mesi o anni di trattamento.	Sconosciuto.	Farmaci antiparkinsoniani.
Discinesia tardiva	Discinesia orofacciale; raramente coreoatetosi o discinesia diffuse.	Tempo: mesi o anni di trattamento. Ad alto rischio pazienti anziani. Rischio proporzionale alla potenza del blocco D2.	Supersensibilità dei recettori DA post-sinaptici; <i>up-regulation</i> .	Insoddisfacente (cruciale la prevenzione). Reversibile in caso di riconoscimento precoce e pronta sospensione del farmaco.

Effetti avversi prevedibili sulla base delle affinità recettoriali

- **Antagonismo H₁** (clorpromazina, clozapina, ...).
 - Sedazione (utile in alcuni casi):
 - si può sviluppare tolleranza;
 - sospensione rapida di antipsicotici con importante effetto sedativo → insonnia (sospensione lenta).
 - Aumento di peso:
 - da stimolazione dell'appetito;
 - aumento medio di 13 kg; 20% dei pazienti aumentano >20% del peso iniziale;
 - sgradito a molti pazienti (→ problema di *compliance*);
 - più sensibili i pazienti giovani e *naïve*.

Effetti avversi prevedibili sulla base delle affinità recettoriali

- **Antagonismo M_1** (clorpromazina, clozapina, ...).
 - Stipsi (→ lassativi).
 - Altri sintomi anticolinergici: midriasi e cicloplegia (fotofobia, visione offuscata); pelle secca; tachicardia; ritenzione urinaria; stato confusionale, agitazione, allucinazioni.
- **Antagonismo α_1** (clorpromazina, aloperidolo, molti atipici).
 - Ipotensione ortostatica (attenzione agli anziani).

Effetti avversi non prevedibili sulla base delle affinità recettoriali

- **Effetti metabolici** (clorpromazina, clozapina, ...):
 - dislipidemia (soprattutto ipertrigliceridemia); iperglicemia; aumento di peso;
 - elevata prevalenza di pre-diabete e diabete mellito di tipo 2;
 - mortalità cardiovascolare 2 volte superiore al resto della popolazione.
- **Effetti cardiaci** (soprattutto i tipici):
 - aritmie;
 - morte improvvisa cardiaca (2 volte più frequente rispetto al resto della popolazione);
 - effetti dipendenti da blocco del canale del potassio?

Effetti avversi non prevedibili sulla base delle affinità recettoriali

- **Altri effetti avversi:**
 - crisi epilettiche (<1%) → cautela in pazienti epilettici;
 - agranulocitosi da clozapina (<1%, picco del rischio dopo 2-3 mesi di trattamento) → monitoraggio della crasi ematica (obbligatorio!);
 - aumento del rischio (≈ 1.7 volte) di eventi cerebrovascolari e morte in pazienti con demenza;
 - teratogenicità (apparentemente modesta);
 - rischio di tossicità nel lattante (passano nel latte materno).

Interazioni tra farmaci

- **Interazioni:**

- gli antipsicotici non modificano significativamente i CYP (clorpromazina, perfenazina e tioridazina inibiscono CYP2D6);
- induttori dei CYP possono aumentare il metabolismo di antipsicotici; attenzione al fumo (induttore del CYP1A2):
 - smettere di fumare = ↑ livelli plasmatici della clozapina;
 - riprendere a fumare = ↓ livelli plasmatici della clozapina.

Tolleranza, dipendenza, sovradosaggio

- Tolleranza agli effetti anti-colinergici e anti-istaminici nel giro di qualche settimana.
- Possibile tolleranza crociata.
- Adattamento (supersensibilità) recettoriale D₂ più marcato nel sistema nigro-striatale → discinesie alla sospensione.
- Intossicazione acuta:
 - tipici a bassa potenza (clorpromazina) → aritmie cardiache, sedazione, effetti anticolinergici, ipotensione;
 - tipici ad alta potenza (aloperidolo) → disturbi extrapiramidali, pox aritmie;
 - atipici → minore tossicità ma attenzione alle interazioni con altri farmaci.

Farmaco-cinetica

Farmaco-cinetica

- Assorbimento:
 - ottimo per via orale (eccetto asenapina: elevato metabolismo di primo passaggio → somministrazione obbligatoriamente sublinguale); formulazioni orodispersibili;
 - ottimo per via i.m. (*depot*).
- Distribuzione:
 - ampia;
 - elevata lipofilia → accumulo in SNC e tessuto adiposo → eliminazione bifasica (lenta dai siti di accumulo);
 - passano la placenta e sono eliminati nel latte.
- Metabolismo:
 - quasi tutti vanno incontro a intenso metabolismo di fase I (CYP) e fase II (soprattutto glucurono-coniugazione);
 - metaboliti per lo più (ma non solo) inattivi.
- Eliminazione:
 - urina (solo in parte bile);
 - emivita sufficientemente lunga per un'unica somministrazione giornaliera;
 - gli esteri decanoati (usati in *depot*) hanno emivita lunga:
 - flufenazina orale: 20 h; flufenazina decanoato i.m.: 14 gg;
 - aloperidolo orale: 24-48 h; aloperidolo decanoato i.m.: 14 gg.

Usi terapeutici ed efficacia

Psicosi

Impostazione della terapia

- Obiettivo immediato: riduzione dei sintomi acuti (per lo più comportamentali).
- Dosaggio, via di somministrazione, scelta dell'antipsicotico dipendono dallo stato patologico di base, dalla gravità della sintomatologia, dalle interazioni con altri farmaci, dalla sensibilità agli effetti collaterali.
- Non esistono parametri oggettivi (biomarcatori) o di efficacia per orientare la scelta iniziale dell'antipsicotico → orientamento su effetti collaterali da evitare (o sfruttare) in base alle caratteristiche del paziente (es. sedazione anti-H₁).

Durata della terapia

- A **breve termine**.
 - Psicosi tossica.
 - Demenza: dosi basse; rischio di morte; preferibili i farmaci con deboli azioni antimuscariniche.
 - Mania: dosi alte; effetti evidenti entro 2-7 gg; meglio gli atipici (minori effetti extrapiramidali); necessità di proseguire la terapia nelle settimane-mesi successivi; OK l'associazione con stabilizzanti dell'umore come litio o valproato ma \uparrow peso (\rightarrow evitare olanzapina e clozapina).
 - Depressione maggiore con caratteristiche psicotiche: dosi intermedie; in associazione con antidepressivi.
 - Schizofrenia: dosi alte; gli atipici non sembrano più efficaci ma sono meglio tollerati dei tipici; attenzione al peso (diabete e sindrome metabolica frequenti negli schizofrenici \rightarrow rischio cardiovascolare).

Durata della terapia

- **A lungo termine.**
 - Indicazioni:
 - schizofrenia;
 - disturbo schizoaffettivo;
 - anche depressione, mania, demenza, trattamento con L-dopa*.
 - Scelta del farmaco:
 - differenze trascurabili tra tipici e atipici in termini di efficacia (*outcome measure*: rischio di ricaduta);
 - superiori gli atipici come tollerabilità;
 - attenzione al rischio metabolico (evitare clozapina e olanzapina nei soggetti a rischio).
 - Efficacia:
 - risposta pronta, ma i sintomi negativi richiedono trattamento prolungato (4-6 settimane) e rispondono poco;
 - clozapina nella schizofrenia refrattaria (perché la clozapina?).

* L-dopa → psicosi; antipsicotici → sintomi extrapiramidali.

Durata della terapia

- **A lungo termine.**
 - Dosaggio:
 - da individualizzare in base a efficacia ed effetti collaterali.
 - Gestione del paziente:
 - associazione con interventi non farmacologici.
 - Rischio di fallimento:
 - caratteristiche della malattia (schizofrenia refrattaria),
 - consumo di sostanze di abuso,
 - stress psico-sociale,
 - non aderenza al trattamento*,
 - ...

* Livelli plasmatici poco predittivi (variabilità o induzione CYP450). Alternativa: *depot* i.m.

Efficacia

- Riduzione delle ricadute a un anno dall'80% (pazienti non trattati) al 15% (pazienti trattati).

Usi terapeutici

- Altri usi terapeutici:
 - disturbi d'ansia: disturbo ossessivo compulsivo; *post-traumatic stress disorder*;
 - sindrome di Tourette (tic motori e fonatori);
 - autismo associato a comportamenti aggressivi o autolesivi;
 - vomito;
 - (malattia di Huntington).

Terapia, questioni irrisolte e prospettive future

Terapia corrente

- Atipici meglio dei tipici?
 - Dibattuta la superiorità in termini di efficacia; migliore tollerabilità (minori effetti avversi neurologici).
- Scelta del farmaco in base agli effetti avversi.
 - Considerare il profilo delle affinità recettoriali.
 - Considerare l'età: distonia e aumento ponderale più frequente nei giovani, sintomi extrapiramidali, sedazione, ipotensione ortostatica e sintomi anticolinergici più frequenti negli anziani.
 - Considerare le patologie concomitanti: demenza, tabagismo, diabete, epilessia, malattie cardiovascolari, ...
 - Monitoraggio della terapia.
- Scelta della via di somministrazione:
 - In base alla durata della terapia e alla *compliance* del paziente: via orale? formulazioni orodispersibili? i.m.? *depot*?

Questioni aperte

- Perché la soglia convulsiva è ridotta?
- Come si spiegano gli effetti metabolici?
- Perché la clozapina è efficace nella schizofrenia refrattaria?
- Perché gli antipsicotici sono pericolosi in pazienti con demenza?

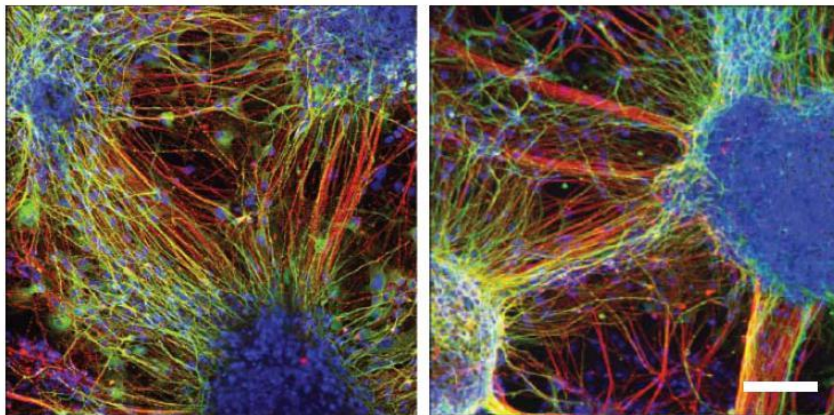
Prospettive future

- Approfondimento delle conoscenze sulla schizofrenia e nuovi bersagli terapeutici:
 - glutamatergici?
 - colinergici?
 - ???

Un nuovo modello per lo sviluppo di nuovi farmaci?

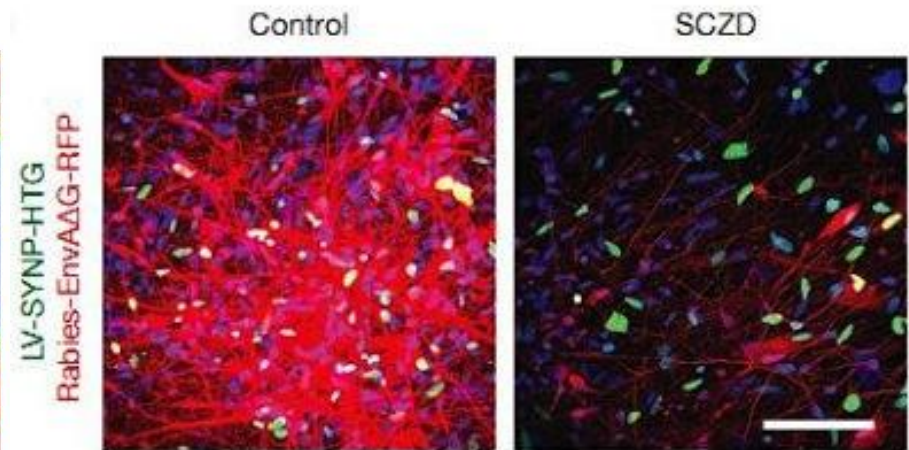
Human induced pluripotent stem cells (hiPSC) derivate da fibroblasti di pazienti schizofrenici hanno ridotta connettività sinaptica.

Alcuni anti-psicotici correggono il fenotipo.



Control

Schizophrenia (SCZD)



da Brennand et al., Nature 2011