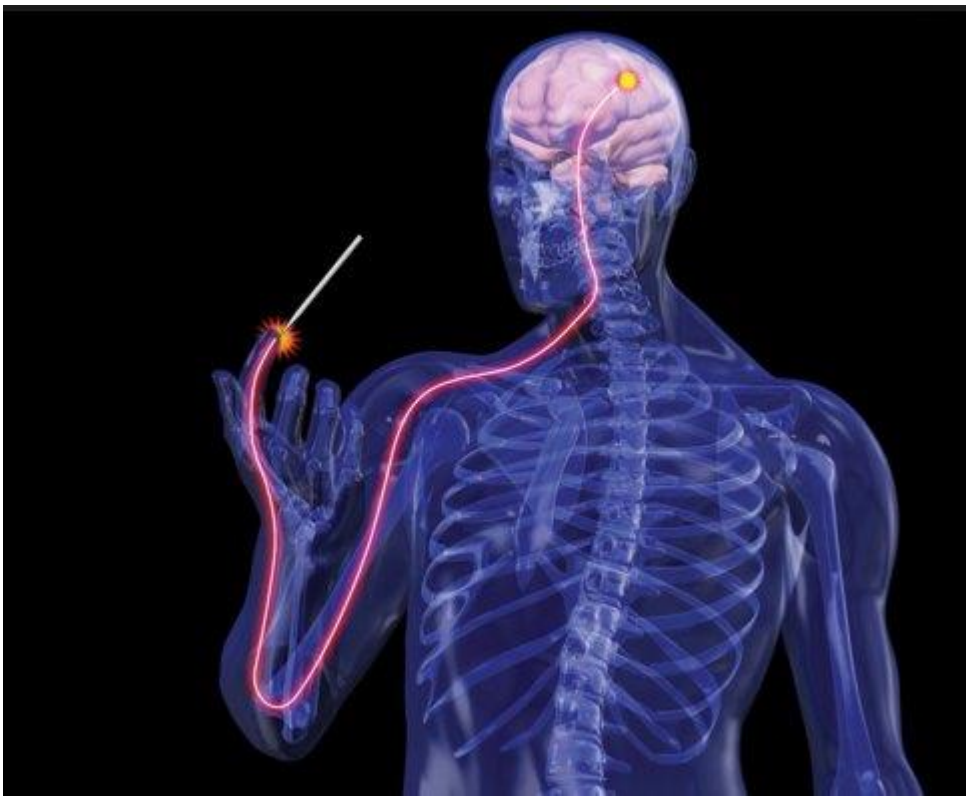
FARMACI

DEL SISTEMA NERVOSO



FARMACI ANTIPSICOTICI

1. INTRODUZIONE

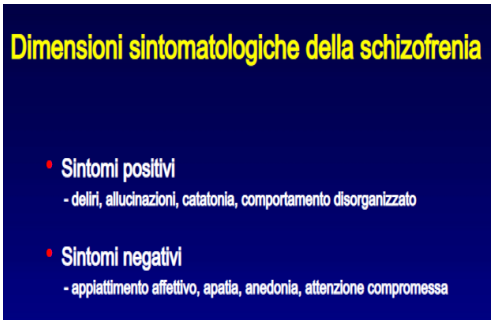
Gli antipsicotici (o "neurolettici" o "tranquillanti maggiori") sono farmaci in grado di avere effetti *neurolettici* o *tranquillizzanti maggiori* sui pazienti affetti da vari tipi di patologie neuropsichiatriche e vengono pertanto impiegati nelle diverse psicosi (schizofrenia, disturbi affettivi, disturbo bipolare ecc…).
La patologia in cui ritrovano il maggior impiego è la **schizofrenia** [Focus].

FOCUS: SCHIZOFRENIA

La schizofrenia (letteralmente "scissione della mente" dal greco σχιζο cioè "scissione" -φρενία che significa "mente") è in realtà è da molti è considerata una "fase clinica" di svariate patologie neuropsichiatriche più che una vera e propria malattia.

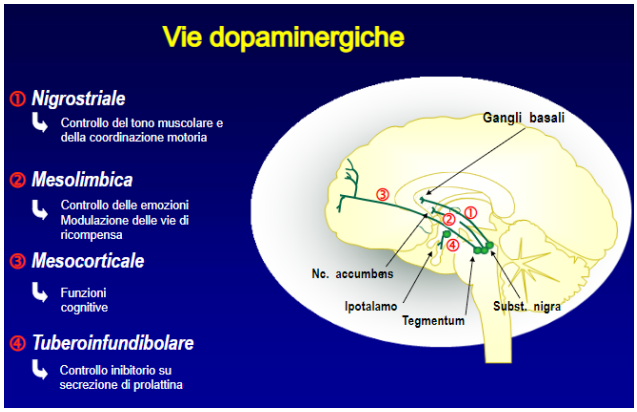
CLINICA
Essa si presenta con

1. *Sintomi positivi*: come
   - Allucinazioni
   - Delirio
   - Disorganizzazione del pensiero
2. *Sintomi negativi*: quali
   - Appiattimento emotivo/Ridotte interazioni sociali
   - Apatia/Anedonia/Abulia
   - Ipocognitività/ Demenza.



FISIOPATOLOGIA E COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA DOPAMINERGICO
Da un punto di vista fisiopatologico, diverse sono le teorie, ma naturalmente quella più interessante per l'approccio farmacologico alla malattia è quella *neurochimica:*

- (Sicuramente) Dopaminergica:
  La coesistenza di sintomi sia positivi che negativi è dovuta ad un ipertono dopaminergico in alcune aree cerebrali (come il ***nucleo accumbens***) che si accompagna ad un ipotono dopaminergico in altre aree cerebrali.
  I sistemi dopaminergici coinvolti direttamente nella schizofrenia sono:
  - **Mesocorticale**: con ipoattività dopaminergica associata a sintomi negativi.
  - **Mesolimbico**: con iperattività associata a sintomi positivi.
  - **Via Nigrostriatale**: coinvolgimento di tipo iatrogeno, conseguente al trattamento con neurolettici (soprattutto "tipici") e giustificante la comparsa dei *sintomi extrapiramidali*.
  - **Tratto tubero infundibolare**: *iperprolattinemia* da mancata inibizione dopaminergica ---> la dopamina fisiologicamente infatti modula negativamente la prolattina.



- (Probabilmente) Altre: Si sono fatte strada diverse variabili o condizioni neurotrasmettitoriali associabili alla teoria dopaminergica, come
  - Serotoninergica
  - Glutammaergica
  - GABAergica
  - Coinvolgimento dei fattori neurotrofici neuroregolatori come BDNF e COMT

Tuttavia, in termini farmacologici è soprattutto il recettore D2 ad avere un ruolo centrale, per gli altri recettori non è stato chiarito o è comunque trascurabile.
Qual è l'obiettivo della terapia? Ristabilire il corretto tono dopaminergico.

---

2. CLASSIFICAZIONE

2.1 ANTIPSICOTICI CONVENZIONALI E NON CONVENZIONALI

I farmaci antipsicotici vengono divisi in base all'attività farmacodinamica in:

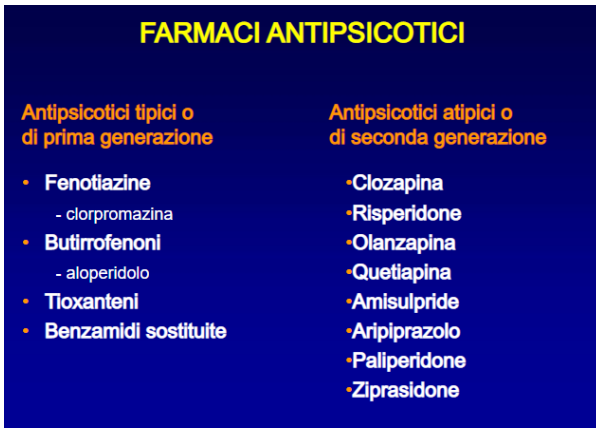
A. **Antipsicotici convenzionali (o tipici)***:* con alta affinità per i recettori D2 e con affinità (anche se minore) per i recettori serotoninergici
Sono a loro volta suddivisi nelle seguenti classi:

1. Ad alta potenza ---> BUTIRROFENONI
   - **Aloperidolo:** è probabilmente quello più prescritto
   - **Idroperidolo:** non è impiegato in ambito psichiatrico quanto nella neuroleptoanalgesia

2. A media potenza ---> FENOTIAZINE
   - **Clorpromazina:** è un antagonista D2-H1

3. A bassa potenza ---> TIOXANTENICI
   - **Tiotixene**

4. Benzamidi sostituite (Sulpiride)



B. **Antipsicotici non convenzionali (o atipici)** con minore affinità per D2 e maggiore affinità per i recettori serotoninergici (5-HT2A e altri).
Sono a loro volta suddivisi nelle seguenti classi:

1. Prototipo ---> ***Clozapina***
2. Dibenzotiazepine ---> ***Quetiapina***
3. Tieno-benzo-tiazepine ---> ***Olanzapina***
4. Derivati benzossi-azolici--> ***Risperidone***
5. Derivati benzo-isotiazolil-piperazinici
   - ***Ziprasidone,***
   - ***Lurasidone,***
   - ***Aripiprazolo***
   - ***Asenapina***
   - ***Cariprazina***
6. Benzamidi sostituite ---> ***Amisulpride***

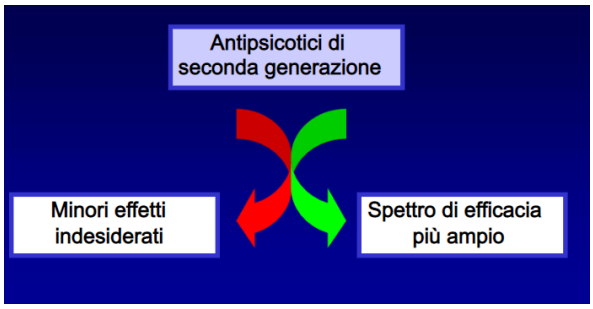
Sono a loro volta suddivisi in:

a) Antagonisti multi recettoriali (CLOZAPINA);
b) Antagonisti di D2, 5HT2 e α1 adrenergici (RISPERIDONE);
c) Antagonisti selettivi D2-D3-D4 (LEVOSULPRIDE).

Gli effetti di tali farmaci sono:

1. **Antipsicotici** ----> per il blocco della dopamina;
2. **Azione sul movimento spontaneo** ----> per il blocco di acetilcolina e serotonina;
3. **Riduzione dell'aggressività e paura** ---->per azione sulla serotonina;
4. **Antiemetici** ---> Gli unici antipsicotici ad avere quest'effetti sono le Fenotiazine;
5. **Sedazione** ---> in quanto gli antipsicotici atipici hanno effetti antistaminici, quindi sono anche antiallergici);
6. **Ipotensione arteriosa** ---> per il blocco dei recettori α1 adrenergici
7. **Ipotermia**;
8. **Iperprolattinemia** -----> per il blocco prolungato dei recettori D2.
9. **Sindromi Parkinson simili** --->per il blocco prolungato dei recettori D2.

In linea di massima, in termini clinici per lo psichiatra la differenza tra tipici e atipici è l'assenza degli effetti collaterali extrapiramidali---> gli atipici interferiscono meno con il sistema nigrostriatale ma hanno comunque degli effetti collaterali non sottovalutabili.

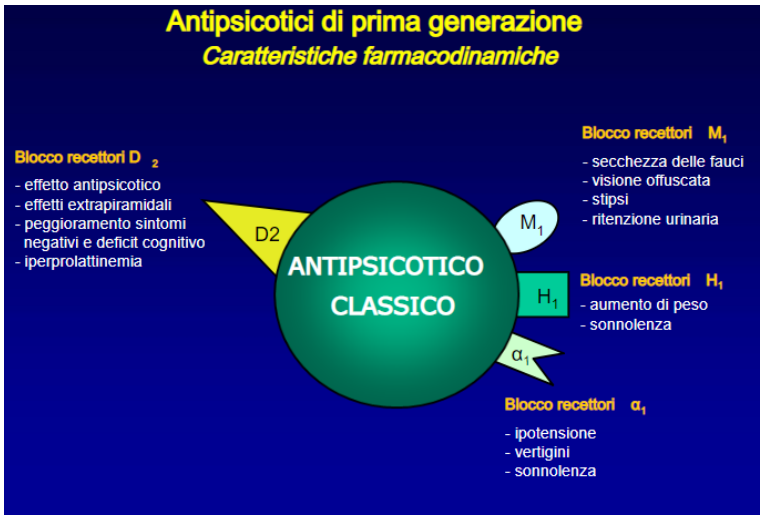


---

3. FARMACODINAMICA

3.1 FARMACODINAMICA DEGLI ANTIPSICOTICI CONVENZIONALI O TIPICI

Gli antipsicotici convenzionali sono farmaci che hanno come principale bersaglio i recettori dopaminergici, comportandosi da antagonisti verso quasi tutti questi ultimi, anche se hanno una particolare selettività per il recettore D2 (affinità che si aggira tra il 65 e l'80%).
Per cui, i neurolettici convenzionali bloccano D2 con elevata affinità, riducono il tono dopaminergico in tutti i tratti, quindi paradossalmente peggiorano alcuni sintomi negativi (l'ipocognitività, agendo a livello mesocorticale) ma migliorano altri sintomi positivi (agendo a livello mesolimbico, dove il blocco di tale recettore causa una diminuzione degli effetti psicostimolanti causati da un iperproduzione di dopamina).



In realtà tali farmaci vengono considerati "***antagonisti sporchi***" in quanto:

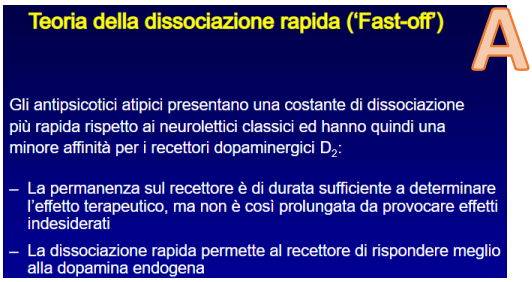
- ☞ Soprattutto i primi ad essere stati usati nella pratica clinica- oltre a bloccare il D2 bloccano anche il D3, il D1 e il D5 -
- ☞ Soprattutto le Fenotiazine possiedono, la possibilità di bloccare altri recettori come:
  - Recettore H1 istaminico,
  - Recettori muscarinici,
  - Recettori α1 e α2 adrenergici e
  - Recettori serotoninergici.

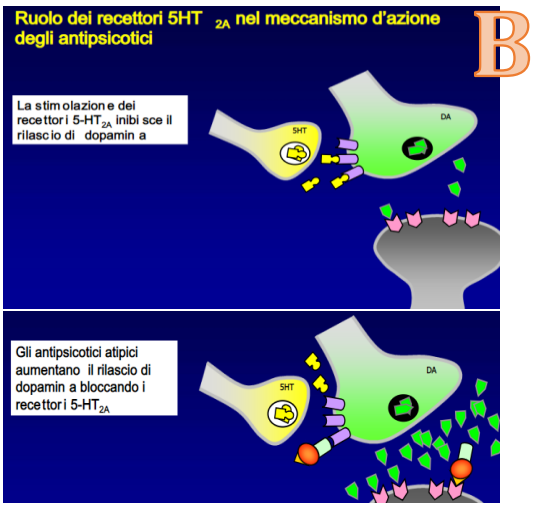
Altra peculiarità di tali gruppi di farmaci è quella di modulare la trasmissione glutammatergica: infatti, soprattutto quelli appartenenti alla classe dei Butirrofenoni, possiedono la capacità di incrementare l'espressione dei recettori del glutammato NMDA e AMPA.
Ciò ha un effetto antipsicotico, in quanto è stato dimostrato nelle cavie animali che una riduzione dei livelli di glutammato è un fattore favorente l'insorgenza di psicosi.

3.2 FARMACODINAMICA DEGLI ANTIPSICOTICI NON CONVENZIONALI O ATIPICI

Tra questi abbiamo:

1. **Clozapina.**
   Rappresenta il prototipo di tali farmaci in quanto con essa si è introdotta la dicitura di "antipsicotico non convenzionale", presentando essa notevoli differenze rispetto ai farmaci precedentemente utilizzati.
   Tali differenze sono
   a) Minore affinità nei confronti dei recettori dopaminergici D2 (nell'ordine del 50-60% contro il 65-80% degli antipsicotici convenzionali) e affinità maggiore nei confronti dei recettori D1 e D4 (figura a)
   N.B.: soprattutto l'affinità nei confronti del D4 è responsabile del miglioramento della sintomatologia cognitiva nei soggetti schizofrenici.
   b) Spiccata affinità nei confronti del recettore serotoninergico 5HT2A (figura b): per cui riducono indirettamente i livelli di DA ottenendo un netto miglioramento degli effetti extrapiramidali.
   c) Azione diretta sulla trasmissione glutammatergica: soprattutto la clozapina, è capace di indurre non solo una maggiore espressione del recettore NMDA ma anche di incrementare direttamente i livelli di glutammato ottenendo un miglioramento delle funzionalità neurocognitive dei pazienti trattati.





- ☞ È molto efficace ma non utilizzato *a meno che il paziente sia non responder ai neurolettici tipici e per almeno un neurolettico atipico* (almeno in passato, vedi cosa è cambiato in "indicazioni").
  - ✓ Non ha effetti extrapiramidali
  - ☒ Effetti collaterali:
    - Agranulocitosi: principale effetto limitante l'uso
    - Crisi Convulsive
    - Miocardiopatie
    - Aumento ponderale/diabete
    - Ipotensione
    - Scialorrea

2. **<u>Quietapina.</u>**
   - ◆ Antagonizza D2 e 5HT2a

3. **<u>Olanzapina.</u>**
   - ☞ Rappresenta il farmaco di prima scelta per le <u>psicosi</u> nelle formulazioni per os, im o a rilascio prolungato.
     - ✓ È verosimile che ottimizzi il tono glutammatergico migliorando l'ipocognitività.
     - ✓ È il più tollerato
   - ☒ Sebbene abbia comunque degli effetti collaterali
     - aumento ponderale soprattutto nelle donne (fino a 20 - 30 kg);
     - ad alte dosi può dare raramente sindromi extrapiramidali.

4. **<u>Risperidone.</u>**
   - ◆ È un farmaco <u>dose dipendente</u>:
     a) A basse dosi si comporta da atipico.
     b) Ad alte dosi da tipico (attenzione qui agli effetti extrapiramidali!).
   - ☞ Viene usato anche nei bambini e <u>nei disturbi dello spettro autistico</u>, in formulazioni disponibile per os, im o a rilasciato prolungato;
     - ✓ ha in generale meno effetti collaterali (anche minori conseguenze sul peso).

5. **<u>Ziprasidone</u>**.
   - ◆ Antagonizza D2, 5HT2a e 5HT2c.
   - ☒ Tra gli effetti collaterali l'allungamento del QT.

6. **<u>Lurasidone</u> (**è un farmaco nuovo**)**
   - ◆ Agisce su 5HT7 (come stabilizzante dell'umore), D2 e 5HT2a ----> ha quindi un'attività antipsicotica e antidepressiva e migliora anche le funzioni cognitive
   - ☞ È ottimo nel trattamento del disturbo bipolare.

7. **<u>Aripripazolo</u>.**
   - ◆ È un agonista parziale di D2 ---> è <u>un farmaco intelligente</u>, agendo diversamente sul sistema dopaminergico:
     - si comporta da antagonista laddove vi è 'troppa dopamina' (mesolimbico)
     - si comporta da agonista parziale dove ce n'è poca (mesocorticale);
   - ☒ È ben tollerato ma ad alte dosi può determinare la comparsa di:
     - sindromi extrapiramidale e
     - sindrome metabolica.

8. **<u>Asenapina</u>:**
   - ☞ Farmaco di prima linea per il disturbo bipolare,
     - ✓ Pur agendo su H1 non dà aumento di peso né iperprolattinemia,
     - ✓ Riduce l'anedonia
     - ✓ Ma l'aspetto più importante è la formulazione: è un <u>farmaco sublinguale</u>, questo mi aiuta enormemente nella compliance.

9. **<u>Cariprazina</u>**:
   - ◆ Agisce come l'aripripazolo.
   - ◆ Agisce in parte anche come stabilizzante dell'umore su 5HT7
   - ☞ In Italia, è usato solo nello schizofrenico e non nel bipolare.