

# FARMACI DEL SNC

farmaci attivi sui disturbi dell'umore

ANSIOLITICI

ANTIDEPRESSIVI

ANTIPSIKOTICI

# **Disturbi d'ansia**

- **Disturbo d'ansia generalizzato (GAD)**
- **Disturbo da attacchi di panico (DAP)**
- **Fobia sociale**
- **Disturbo post-traumatico da stress**
- **Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)**

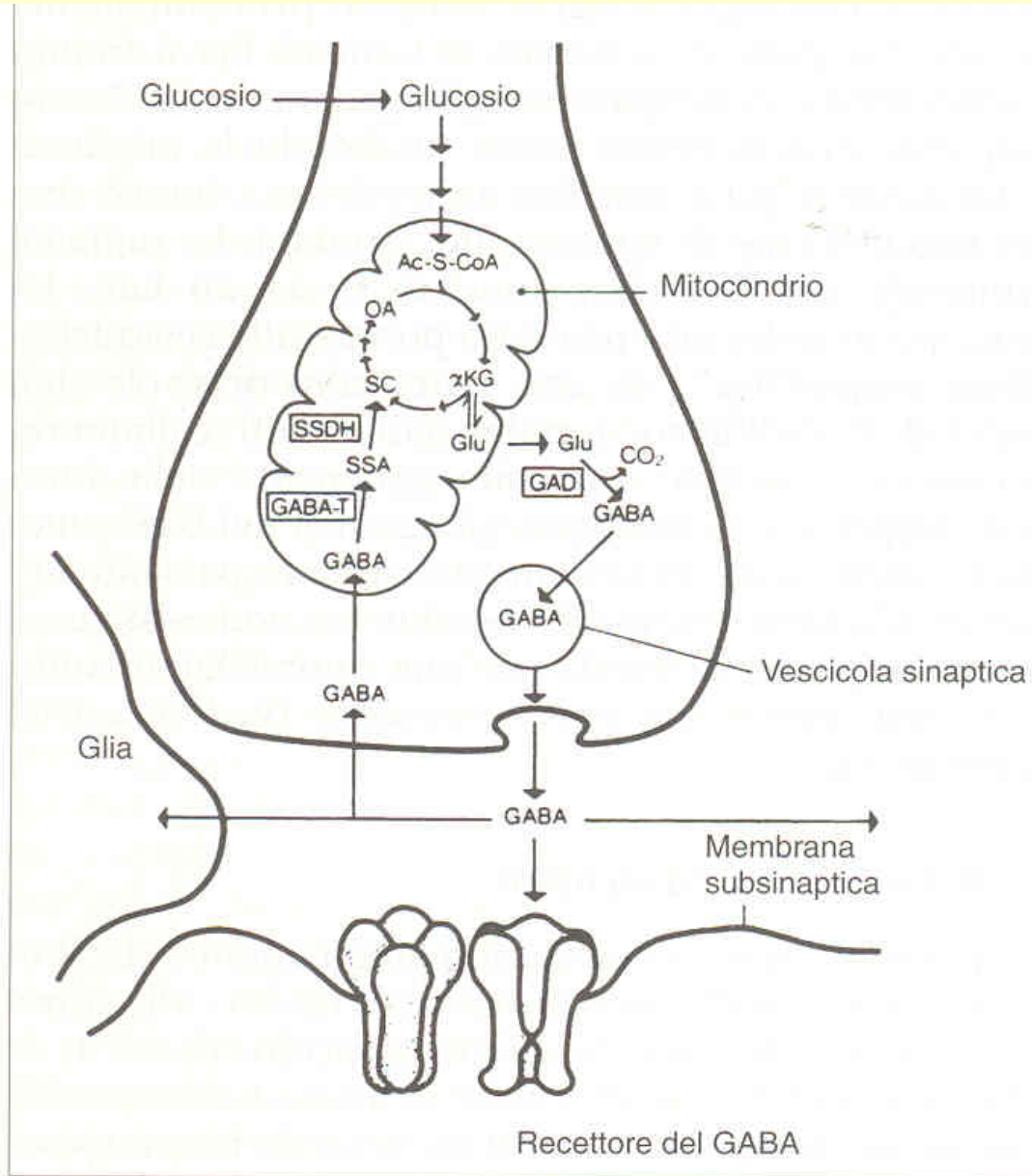
## Benzodiazepine ansiolitiche

- Alprazolam
- Bromazepam
- Clordesmetildiazepam
- Diazepam
- Lorazepam
- Oxazepam
- Prazepam

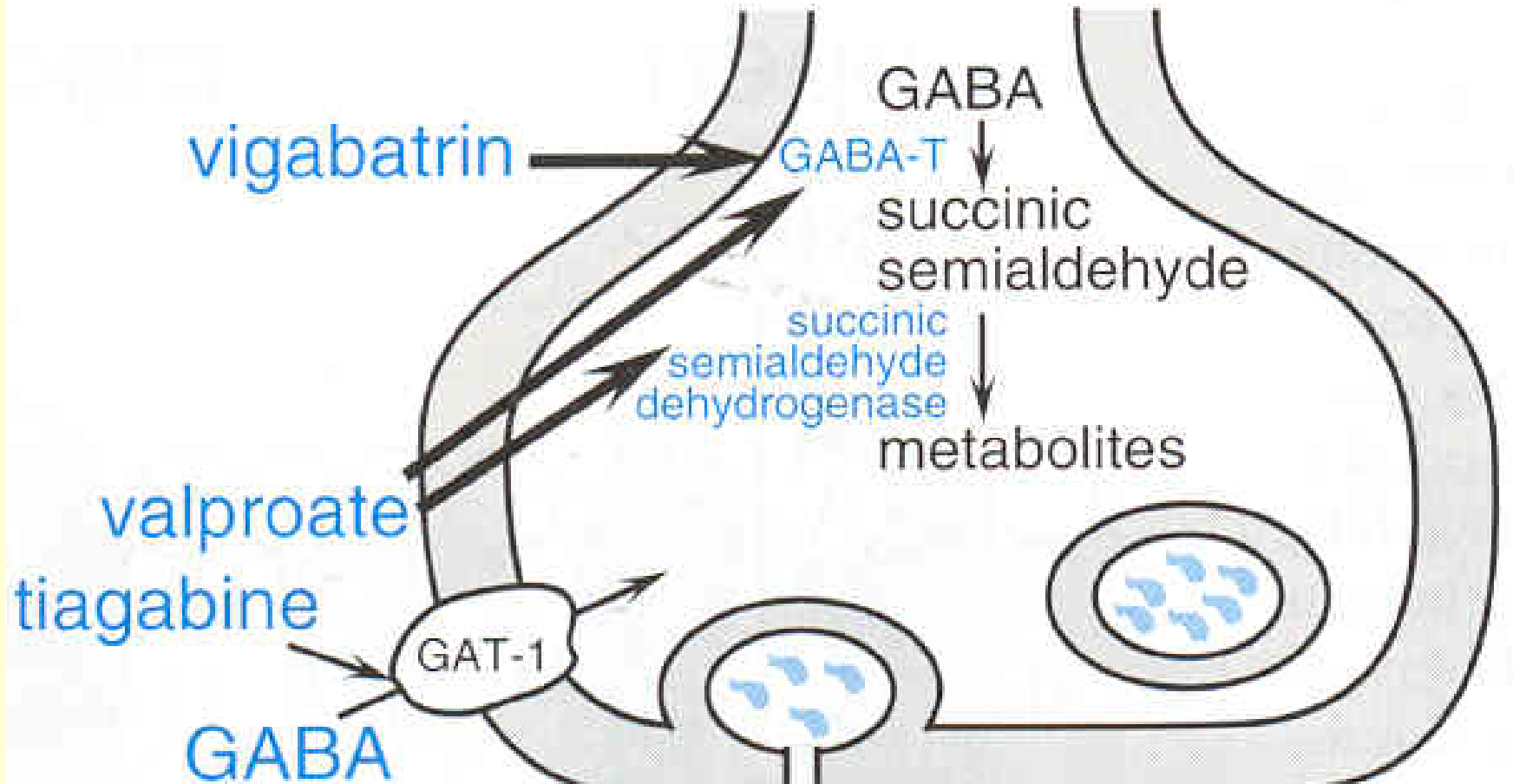
## Benzodiazepine ipnoinducenti

- Brotizolam
- Etizolam
- Flunitrazepam
- Flurazepam
- Quazepam
- Temazepam
- Triazolam

# Acido $\gamma$ -amminobutirrico (GABA)



# Terminale GABAergico



# Recettori per il GABA

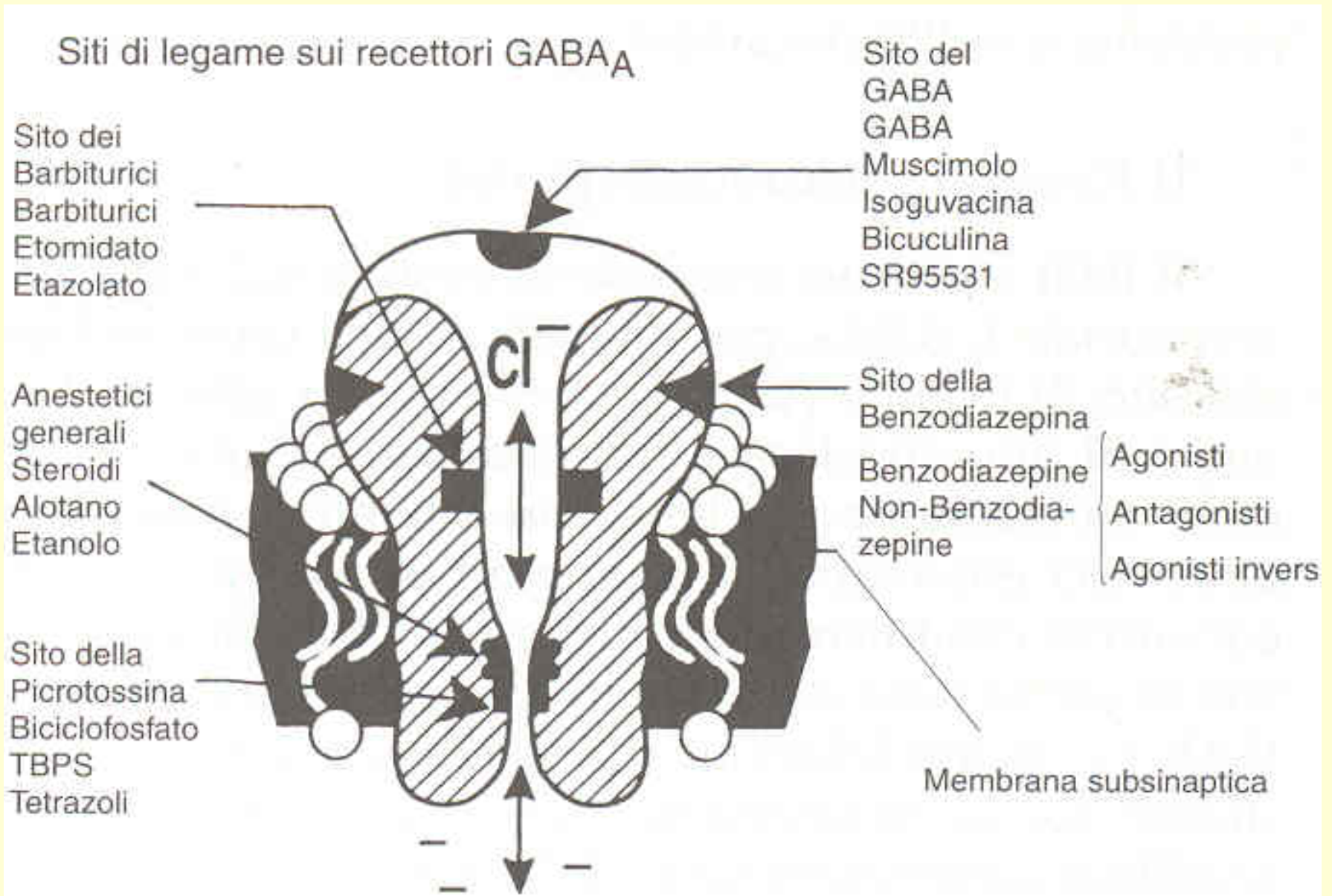
## GABA<sub>A</sub>

- Recettore-canale
- Permeabile allo ione Cl<sup>-</sup>
- Sensibile a:
  - Bicucullina (antagonista)
  - Muscimolo (agonista)

## GABA<sub>B</sub>

- Recettore metabotropico
- Accoppiato a proteine Gi
- Attivati dal baclofen

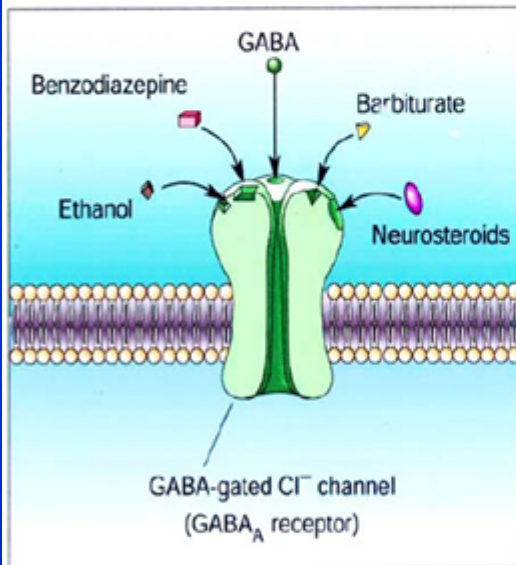
# Recettore GABA<sub>A</sub>



# Recettore GABA<sub>A</sub>

I recettori GABA<sub>A</sub> sono recettori-canale permeabili allo ione Cl<sup>-</sup>. L'attivazione di questo recettore determina iperpolarizzazione e riduzione dell'eccitabilità cellulare.

Agonista endogeno: acido gamma-aminobutirrico (GABA)



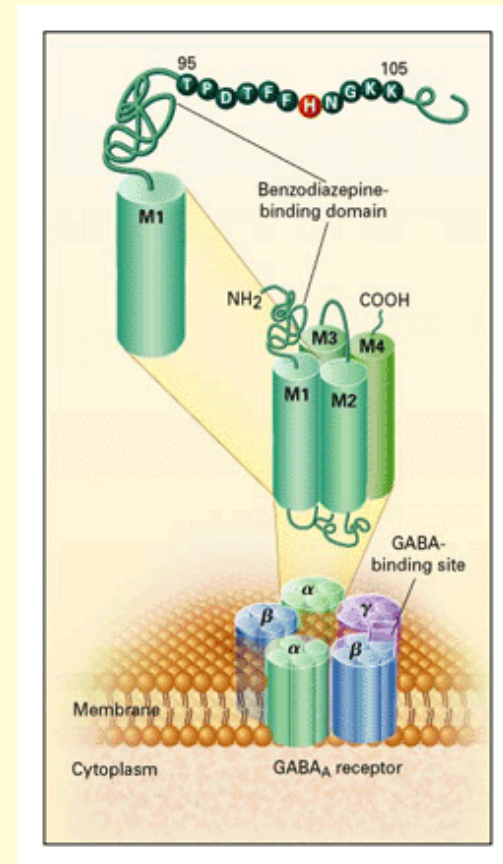
Il recettore GABA<sub>A</sub> presenta diversi siti di legame:

- 1) Sito di legame per GABA, muscimolo (agonista) e bicucullina (antagonista)
- 2) Sito di legame per le benzodiazepine (modulatori allosterici), per le  $\beta$ -carboline (agonisti inversi) e per il flumazenil (antagonista privo di attività intrinseca)
- 3) Sito di legame per i barbiturici (agonisti), picrotossina (antagonista) organofosforici (t-butilbicciclofosforotionato TBPS, antagonista allosterico)
- 4) Siti di legame per etanolo, neurosteroidi, anestetici generali



# Recettore GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine

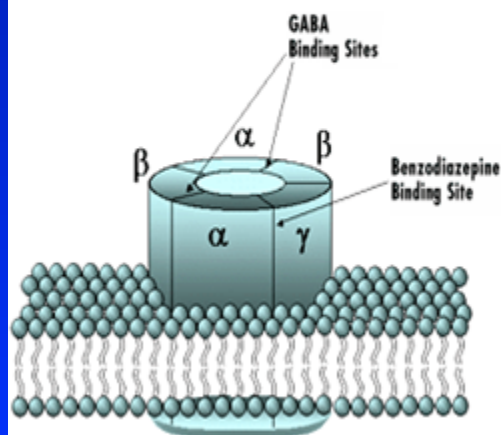
- Struttura pentamerica
  - subunità  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$
  - selettività di effetti
    - $\alpha 1$ , sedativo, ipnotico
    - $\alpha 2$ , ansiolitico
  - modulazione allosterica recettore GABA<sub>A</sub>
    - aumento frequenza apertura canali Cl<sup>-</sup>
    - no effetto in assenza di GABA



Gli studi nei topi transgenici e nei primati hanno dimostrato che:

- La subunità  $\alpha_1$  media gli effetti sedativi, amnestici e anticonvulsivanti delle BDZ
- La subunità  $\alpha_2$  media gli effetti ansiolitici delle BDZ
- La subunità  $\alpha_3$  e  $\alpha_5$  sono responsabili degli effetti miorilassanti delle BDZ ed in particolare degli effetti cognitivi ( $\alpha_5$ )

# Il recettore GABA<sub>A</sub> è formato da più subunità



Recettore	Composizione	Profilo farmacologico
A1a	$\alpha_1 \beta_n \gamma_2$	elevata affinità per benzodiazepine e $\beta$ -carboline
A1b	$\alpha_1 \beta_n \gamma_2$	
A1c	$\alpha_1 \beta_n \gamma_1$	
A2a	$\alpha_2 \beta_n \gamma_2$	elevata affinità per benzodiazepine e $\beta$ -carboline
A2c	$\alpha_2 \beta_n \gamma_1$	
A3a	$\alpha_3 \beta_n \gamma_2$	
A4a	$\alpha_4 \beta_n \gamma_2$	insensibile alle benzodiazepine, il flumazenil è agonista
A5a1	$\alpha_5 \beta_{1/3} \gamma_2$	
A5a3	$\alpha_5 \beta_3 \gamma_3$	
A6a1	$\alpha_6 \beta_1 \gamma_2$	insensibile a tutti i ligandi per i recettori per le benzodiazepine, il flumazenil diventa agonista parziale e alcune $\beta$ -carboline diventano antagonisti
A6a2	$\alpha_6 \beta_{2/3} \gamma_2$	come $\alpha_6 \beta_1 \gamma_2$ e selettivamente antagonizzato dalla furosemide

## Subunità:

$\alpha_{1-6}$

$\beta_{1-4}$

$\gamma_{1-3}$

$\delta$

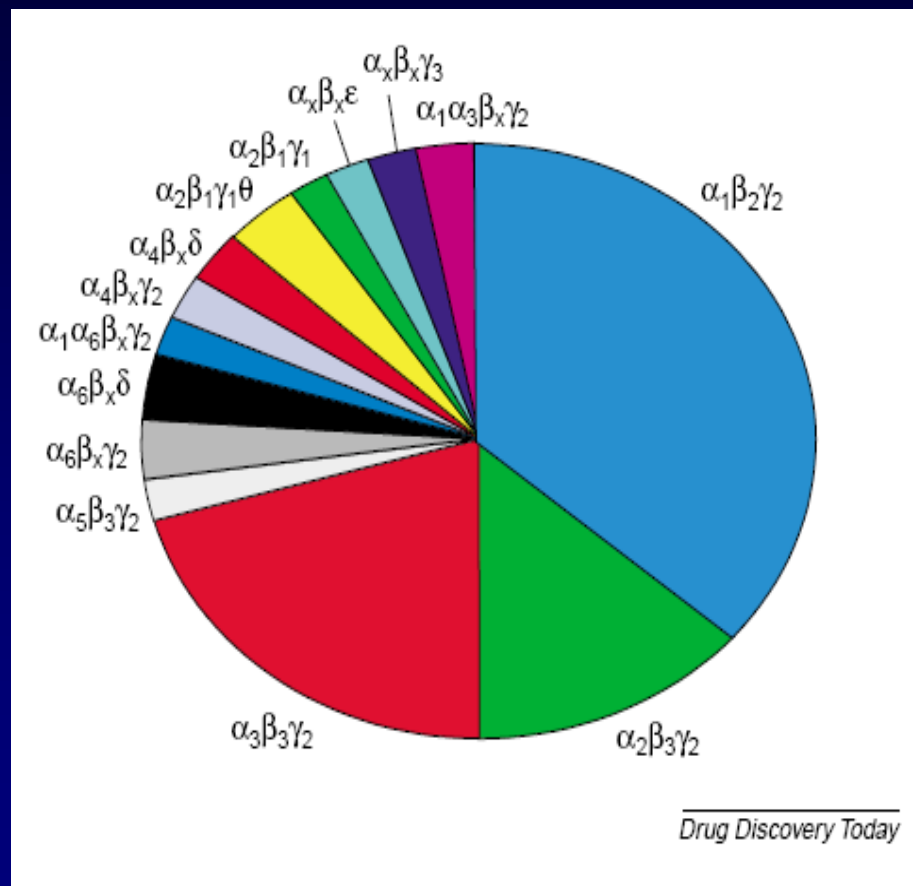
$\epsilon$

# Nuovi target molecolari per il trattamento dei disturbi d'ansia

Sviluppo di nuovi farmaci ansiolitici



$\alpha_1$ -antagonisti/  $\alpha_2$  agonisti dotati di proprietà ansiolitiche ma non sedative



# Farmacocinetica delle benzodiazepine

**ASSORBIMENTO:** rapido e completo dopo somministrazione orale

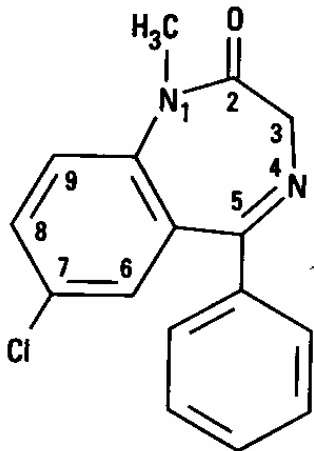
**DISTRIBUZIONE:** elevata liposolubilità, elevato grado di legame alle proteine plasmatiche (85-95%)

**METABOLISMO:** epatico (demetilazione ed idrossilazione, coniugazione con acido glucuronico) con formazione di metaboliti attivi

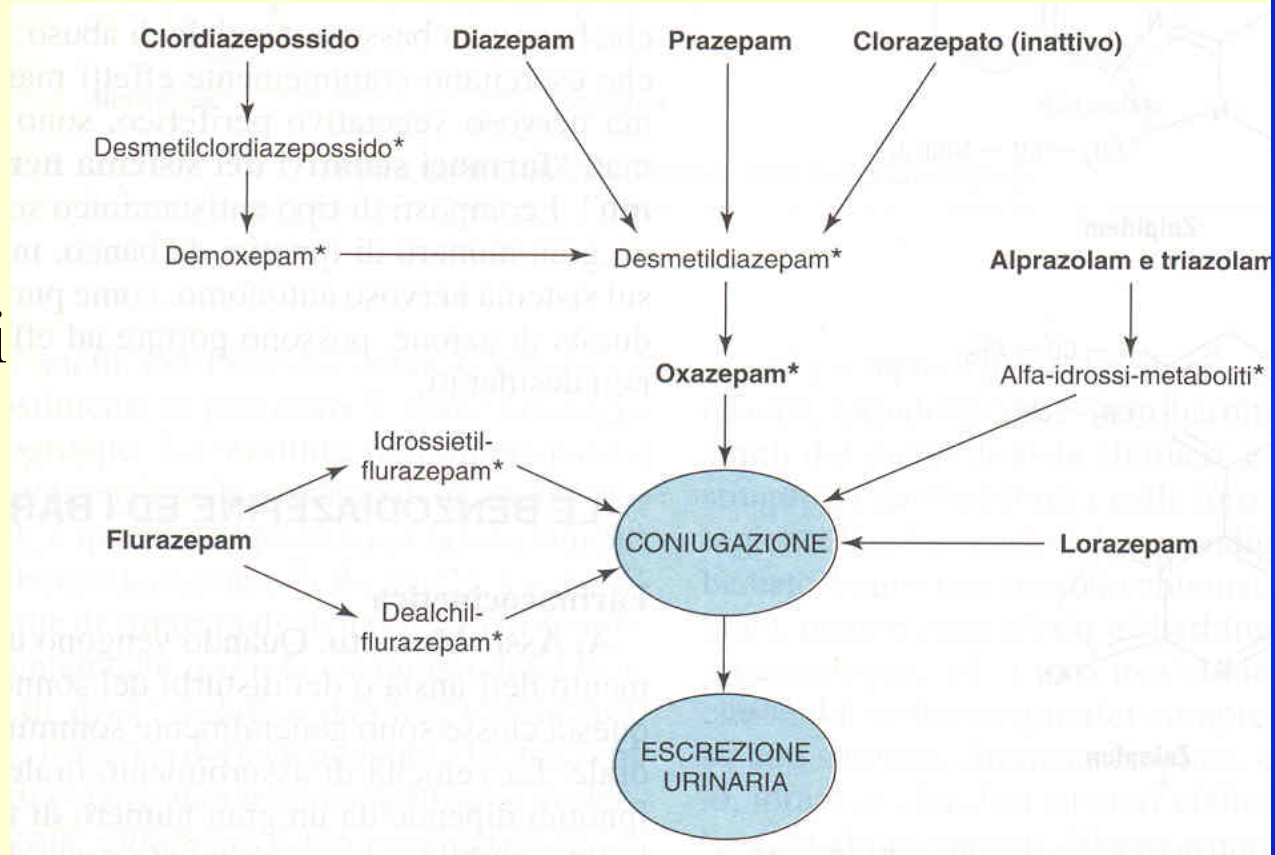
**ESCREZIONE:** prevalentemente renale

# Metabolismo

- metaboliti attivi
  - N-dealchilati
  - 3-idrossilati
- metaboliti inattivi
  - 3-OH-coniugati



Diazepam



# Effetti farmacologici

- Ansiolitico
  - disinibizione comportamentale
- Ipnotico
  - alterazioni cicli sonno
    - riduzione fasi 1, 3, 4, REM; aumento fase 2
- Miorilassante
- Anticonvulsivante
- Analgesico
  - poco rilevante
  - amnesia anterograda

## Effetti non GABA-mediati

- Alte dosi
  - inibizione ricaptazione adenosina
  - inibizione canali del  $\text{Ca}^{2+}$
  - inibizione esocitosi  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente
  - inibizione canali del  $\text{Na}^+$

# Effetti indesiderati

- sedazione
- astenia
- diminuzione performance psicomotoria e cognitiva
- effetti residui o “hangover”
- confusione mentale (anziano)
- effetti paradossi (irrequietezza psicomotoria, eccitamento ipomaniacale)
- amnesia anterograda

## Intossicazione

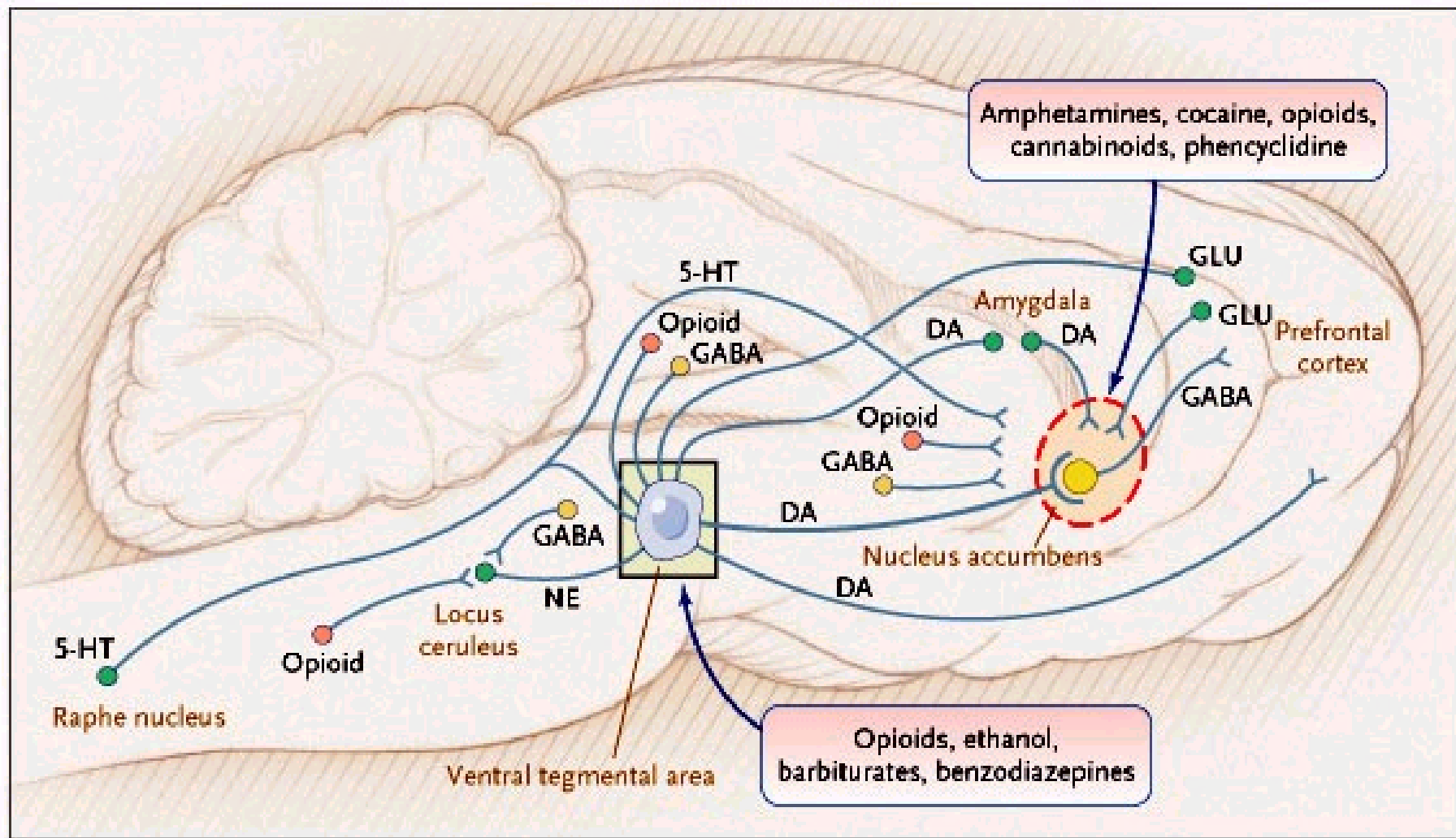
- Astenia muscolare ed alterazione dello stato di vigilanza (da sonnolenza lieve fino a coma)
- Rallentamento globale delle funzioni psichiche e motorie (forme lievi)
- Stato comatoso con depressione respiratoria ed ipotensione (forme gravi)
- Potenzialmente fatale in caso di concomitante assunzione di bevande alcoliche o altri psicofarmaci
- Possibile uso dell'antagonista recettoriale flumazenil



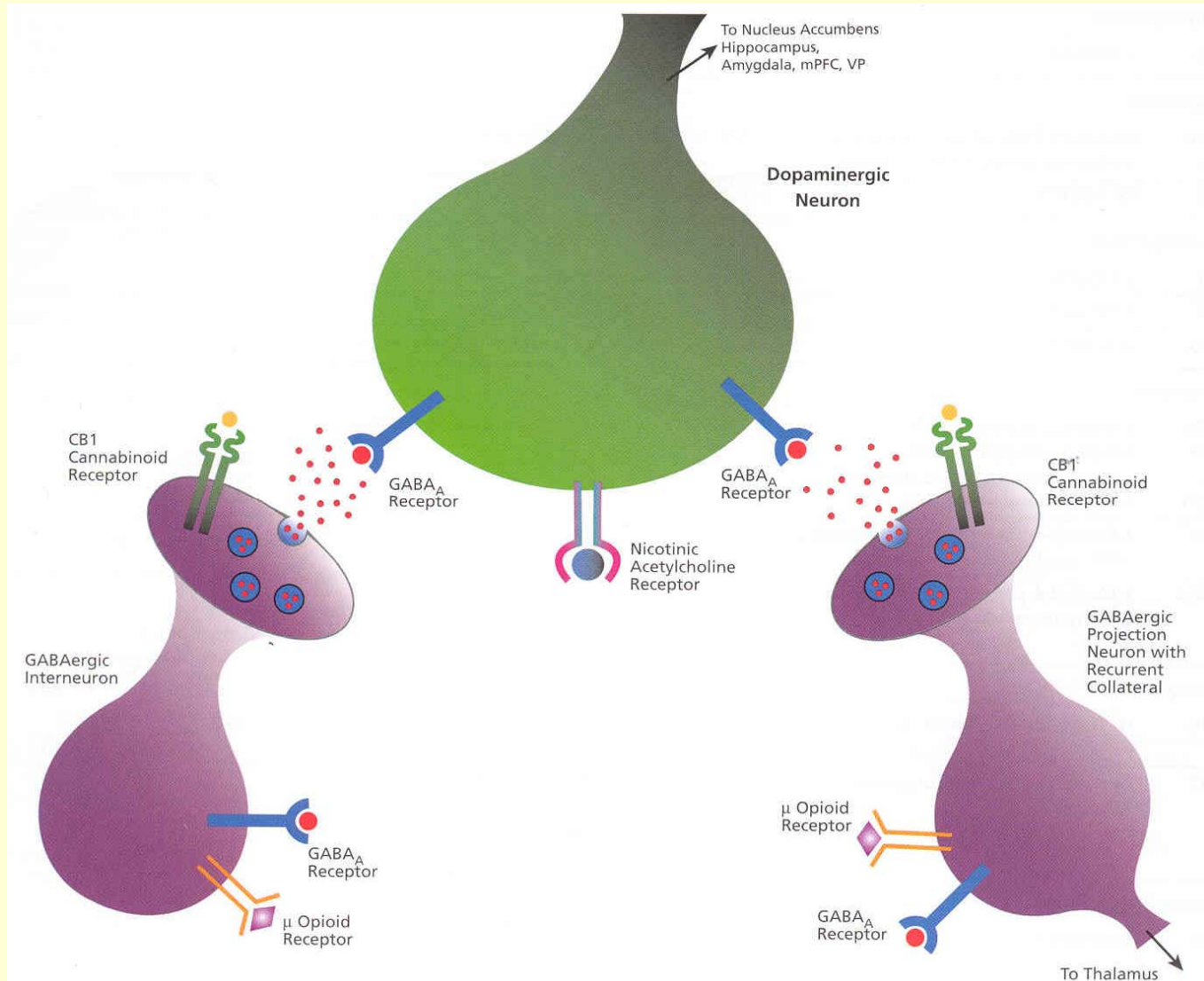
# Tolleranza e dipendenza

- Tolleranza farmacodinamica
  - differenti effetti: sedativo/ansiolitico
  - assente tolleranza farmacocinetica
- Abuso di prescrizione medica
  - dipendenza dopo mesi
- Effetto euforizzante
  - flunitrazepam, diazepam, alprazolam
  - associazione con oppiacei, etanolo, cocaina
- Crisi da astinenza
  - ansia, parestesie, crampi muscolari, insonnia
  - alte dosi: convulsioni, delirio

# Farmaci d'abuso e vie nervose



# Attivazione neuroni DA nel VTA



# Sindrome d'astinenza o da sospensione

## Fattori di rischio

- durata del trattamento
- dosaggi elevati
- storia di dipendenza da altre sostanze
- fattori non farmacologici (personalità, stile di vita, ecc.)

## Prevenzione

- limitare nel tempo la durata del trattamento
- utilizzare la dose minima efficace
- evitare la prescrizione di BDZ in pazienti già dipendenti da altre sostanze
- in caso di interruzione del trattamento, ridurre progressivamente la dose

# Disassuefazione

- Benzodiazepine a lunga durata d'azione
  - diazepam, clorazepato
- Fenobarbital
- Carbamazepina
- Buspirone

## Flumazenil

- Antagonista recettoriale
  - blocco effetti benzodiazepine e  $\beta$ -carboline
  - inefficace verso barbiturici, etanolo
- Sovradosaggio di benzodiazepine
  - emivita 1 h
  - somministrazione e.v.
- Effetti sfavorevoli
  - crisi da astinenza
  - convulsioni
    - antidepressivi triciclici
    - tolleranza a benzodiazepine

## **Indicazioni principali**

**Disturbi d'ansia**

**Insonnia**

## **Altre indicazioni**

**Convulsioni**

**Spasticità**

**Sindromi astinenziali**

**Preanestesia e procedure diagnostiche**

## **Effetti indesiderati più frequenti nella popolazione anziana**

- **Sedazione eccessiva**
- **Tossicità cerebellare**
- **Riduzione delle prestazioni psicomotorie**
- **Riduzione delle prestazioni cognitive**
- **Rischio di cadute con fratture del femore**

# Zopiclone, Zolpidem, Zaleplon

- struttura non benzodiazepinica
- brevissima emivita
  - zolpidem 2 h, zaleplon 1 ora
  - metabolismo CYP 450
- agonisti recettore benzodiazepine
  - sottotipo  $\alpha_1$ 
    - azione ipnotica
  - antagonizzati da flumazenil
- tolleranza e dipendenza minori di benzodiazepine

# Barbiturici

- Sedativi
  - desueti
  - scarsamente ansiolitici
  - talvolta euforizzanti
  - effetti sul sonno come benzodiazepine
- Anticonvulsivanti
  - fenobarbital
- Anestetici
  - tiopental, metoexital
  - scarso effetto sul dolore



# Farmacocinetica

- assorbimento orale
- distribuzione multicompartimentale
  - rapida captazione cerebrale
  - redistribuzione muscolo e adipe
- metabolizzazione epatica
  - induzione citocromi P450
    - aumento metabolismo barbiturici e altri farmaci
    - induzione  $\delta$ -ALA sintetasi
      - porfiria
- escrezione urinaria
  - glicuronoconiugati
  - immodificati
    - alcalinizzazione urine

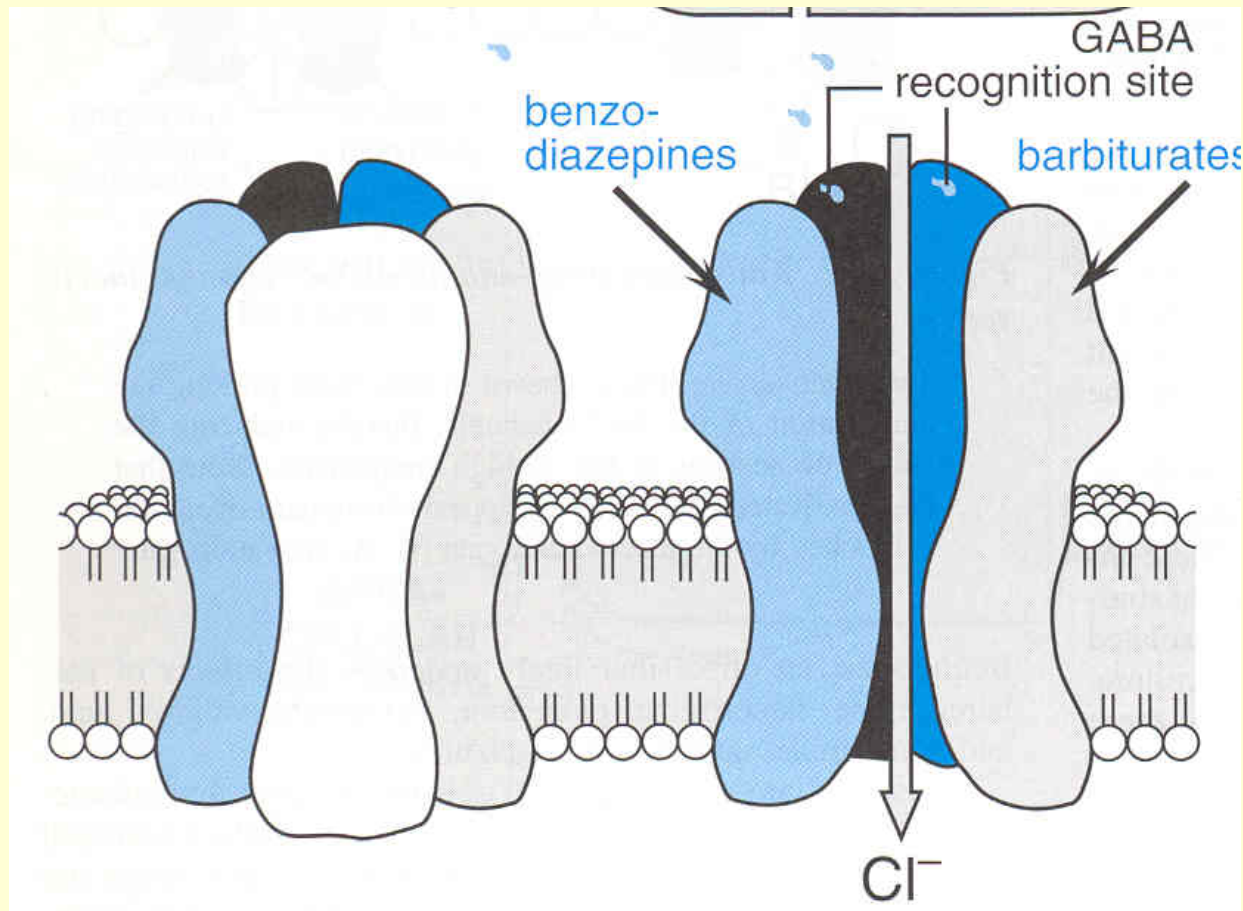
# Tolleranza

- Farmacocinetica
  - induzione metabolismo
- Farmacodinamica
  - incremento progressivo
  - riduzione indice terapeutico
  - crociata con altri sedativi

# Meccanismo d'azione

- aumento conduttanza canale  $\text{Cl}^-$ 
  - effetto in assenza di GABA
  - aumento legame del GABA
    - aumento durata apertura canale  $\text{Cl}^-$
  - aumento legame benzodiazepine
- inibizione canali  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio dipendenti
- antagonismo glutammato
  - recettori AMPA
- alte dosi
  - blocco canali  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$

# Recettore GABA-benzodiazepine barbiturici



# Effetti sfavorevoli

- Depressione postuma
- Blocco recettori nicotinici
  - gangliari e neuromuscolari
    - blocco canali  $\text{Na}^+$  voltaggio dipendenti
  - depressione cardiocircolatoria (sovradosaggio)
    - aritmie cardiache
    - shock, insufficienza renale
- Inibizione centro respiratorio bulbare
  - scarso indice terapeutico
  - broncospasmo
- Eccitazione paradossa
  - particolarmente in caso di dolore
- Aumentato metabolismo
  - ormoni steroidi
  - vitamina D, vitamina K

# Intossicazione acuta

- 10 x dose ipnotica
  - Depressione respiratoria
  - Collasso cardiocircolatorio
    - Insufficienza renale
  - Edema polmonare, polmonite
- Trattamento di supporto
  - Lavanda gastrica, carbone attivo
  - Diuresi forzata, alcalinizzazione

# **Disturbi del tono dell'umore**

- **Disturbi depressivi**
  - disturbo depressivo maggiore
  - disturbo distimico
  
- **Disturbi bipolari**
  - disturbo bipolare
  - disturbo ciclotimico

La distimia è una forma di depressione cronica. Il disturbo psicopatologico è caratterizzato da sintomi dello spettro depressivo di intensità moderata, presenti per un lungo periodo di tempo (almeno due anni) con possibili brevi periodi di remissione. Il sintomo depressivo è caratterizzato da pervasività e continuità.

Il disturbo depressivo maggiore, MDD, è una patologia psichiatrica o disturbo dell'umore, caratterizzata da episodi di umore depresso accompagnati principalmente da una bassa autostima e perdita di interesse o piacere nelle attività normalmente piacevoli (anedonia).

La distimia è una forma di depressione cronica. Il disturbo psicopatologico è caratterizzato da sintomi dello spettro depressivo di intensità moderata, presenti per un lungo periodo di tempo (almeno due anni) con possibili brevi periodi di remissione. Il sintomo depressivo è caratterizzato da pervasività e continuità.

I disturbi dello "spettro bipolare", un tempo indicati col termine generico di "psicosi maniaco-depressiva", consistono in sindromi di caratterizzate da un'alternanza fra le due condizioni contro-polari dell'attività psichica, il suo eccitamento (dove la cosiddetta mania) e al rovescio la sua inibizione.

La ciclotimia è un disturbo dell'umore, caratterizzato da periodi alternanti di depressione e di ipomania. Per parlare di ciclotimia, l'alternanza dei due stati deve protrarsi per almeno due anni. Talvolta ci sono dei periodi di normalità, in cui l'umore è stabile, che non durano però per più di due mesi.

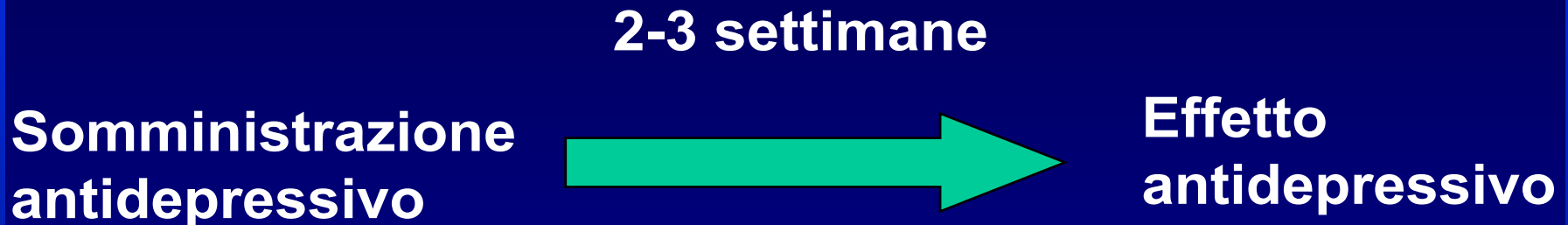


# FARMACI ANTIDEPRESSIVI

- **Triciclici (TCA)**
  - amitriptilina, imipramina, clorimipramina, nortriptilina, desipramina
- **Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)**
  - tranilcipromina, moclobemide
- **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)**
  - fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram
- **Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI)**
  - reboxetina
- **Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI)**
  - venlafaxina
- **Antidepressivi ad azione serotoninergica mista (SARI)**
  - trazodone
- **Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA)**
  - mirtazapina

## **Limiti della terapia con antidepressivi triciclici**

- **efficacia limitata al 70% dei pazienti trattati**
- **latenza di 2-3 settimane per la comparsa della risposta**
- **effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale e vegetativo e dell'apparato cardiovascolare**
- **tossicità da sovradosaggio**
- **rischio di interazioni farmacologiche**



# Farmacocinetica degli antidepressivi

**ASSORBIMENTO:** rapido e completo dopo somministrazione orale con bassa biodisponibilità per esteso metabolismo di primo passaggio

**DISTRIBUZIONE:** elevata liposolubilità, elevato grado di legame alle proteine plasmatiche (90-95%)

**METABOLISMO:** epatico (demetilazione ed idrossilazione, coniugazione con acido glucuronico) con formazione di metaboliti attivi

**ESCREZIONE:** prevalentemente renale

# Azioni farmacologiche degli antidepressivi

## Triciclici

**Blocco della ricaptazione di serotonina e noradrenalina**

- effetto antidepressivo

**Azione anticolinergica  $M_1$**

- effetti sul sistema nervoso autonomo ed effetti anticolinergici centrali

**Azione antiadrenergica  $\alpha_1$**

- ipotensione ortostatica

**Azione antistaminergica  $H_1$**

- sedazione, aumento ponderale

## SSRI

**Blocco della ricaptazione di serotonina**

- effetto antidepressivo ed effetti indesiderati di tipo serotoninergico

# Effetti indesiderati degli antidepressivi triciclici

## Effetti sul sistema nervoso autonomo

- secchezza delle fauci, visione annebbiata, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia sinusale

## Effetti sul sistema nervoso centrale

- sedazione, tremore, viraggio maniacale, disturbi della memoria, confusione (anziano), abbassamento della soglia convulsiva

## Effetti cardiovascolari

- ipotensione ortostatica, tachicardia riflessa, disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca

## Effetti endocrini e metabolici

- disturbi della sfera sessuale, aumento ponderale

# **EFFETTI INDESIDERATI DEGLI SSRI**

## **Disturbi gastrointestinali**

- nausea, vomito, diarrea, perdita dell'appetito

## **Disturbi a carico del SNC**

- irritabilità, ansia, insonnia, cefalea, sedazione

## **Disturbi della sfera sessuale**

- diminuzione della libido, impotenza, anorgasmia, eiaculazione ritardata

## **Intossicazione acuta da triciclici**

- Potenzialmente fatale
- Caratterizzata da una triade sintomatologica:
  - coma
  - convulsioni
  - gravi aritmie

# Effetti indesiderati di altri antidepressivi

## TRAZODONE

- sedazione, ipotensione ortostatica

## VENLAFAXINA

- nausea, vomito, vertigini, cefalea, insonnia, disturbi sessuali, rialzi pressori (alte dosi)

## REBOXETINA

- secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, sudorazione, insonnia, tachicardia

## MIRTAZAPINA

- sedazione, sonnolenza, ipotensione, aumento ponderale

# **Differenze cliniche tra SSRI ed antidepressivi triciclici**

- **Sostanziale equivalenza terapeutica nel trattamento della depressione**
- **Identico periodo di latenza (2-3 settimane) per la comparsa della risposta**
- **Gli SSRI presentano un più favorevole profilo di tollerabilità rispetto ai triciclici**
- **Gli SSRI presentano una minore tossicità da sovradosaggio**
- **Sia gli SSRI che i triciclici danno luogo a numerose interazioni con altri farmaci**



# Fasi della terapia

## Fase acuta

- a dosaggio pieno per almeno 3 mesi fino alla remissione

## Fase di proseguimento o continuazione

- a dosaggio pieno per altri 3-6 mesi per prevenire le ricadute (relapse)

## Fase di mantenimento

- a dosaggio ridotto per almeno 6 mesi-1 anno per prevenire le recidive (recurrence)

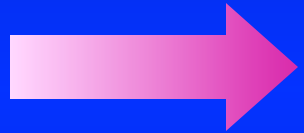
## Indicazioni

- Disturbo depressivo maggiore e distimia
- Disturbo da attacchi di panico
- Disturbo ossessivo-compulsivo
- Enuresi (triciclici)
- Disturbi del comportamento alimentare
- Emicrania (triciclici)

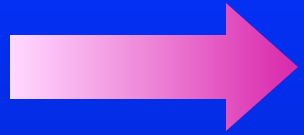
# FARMACI NEUROLETTICI



**ANTIPSIKOTICI**



**ANTISCHIZOFRENICI**



**TRANQUILLANTI MAGGIORI**

**Controllano:**

- **disordini psichici**
- **schizofrenia**
- **agitazione psicomotoria**
- **turbe senso-percettive.**

I tranquillanti maggiori, o farmaci antipsicotici, sono i farmaci utilizzati per il trattamento della schizofrenia e di altre psicosi, come la fase maniacale della depressione, e le psicosi organiche, causate dall'azione di alcune sostanze o malattie nel SNC.

Una base organica per le manifestazioni psicotiche acute non è stata ancora identificata con certezza, e l'approccio alla terapia della malattia è sempre abbastanza empirico.

Le teorie sulle alterazioni biochimiche della malattia si basano essenzialmente sulla esistenza di una forte componente familiare e sull'analisi del meccanismo di azione dei farmaci che si sono dimostrati efficaci nella terapia della malattia.

# CARATTERISTICHE DELLA SCHIZOFRENIA

**Autismo: ripiegamento su se stessi ⇒  
interiorizzazione affettiva**

**Ottundimento: perdita di contatto e distacco  
con il mondo circostante**

# SINTOMI FONDAMENTALI DELLA SCHIZOFRENIA

- Dissociazione mentale
- Rigidità affettiva
- Allucinazioni
- Deliri
- Sintomi catatonici

# TIPI DI SCHIZOFRENIA

## Schizofrenia ad esordio precoce.

- Autismo con isolamento assoluto
- Disinteresse affettivo e perdita d iniziativa

## Schizofrenia ebefrenica ad esordio giovanile.

- Autismo
- Comportamenti imprevedibili (impulsi)
- Disordine ideativo con idee deliranti
- Turbe senso-percettive con allucinazioni

## Schizofrenia catatonica

- Stato di stupore catatonico (immobilità statuaria)
- Negativismo (no ubbidienza o contrario a quanto si chiede)
- Catalessia
- Aggressività e violenza verso cose o persone

## Schizofrenia paranoidea ad esordio tardivo

- Deliri di persecuzione, di grandezza, ipocondriaci
- Allucinazioni uditive
- Autismo
- Perdita dell' iniziativa.

# CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SCHIZOFRENIA

*Tratti dal Diagnostic and Statistical Manual III dell' American Psychiatric Association*

**Se uno o più sintomi riportati nei punti 1-6 si manifesta per sei mesi consecutivi insieme ad uno o più sintomi riportati nei punti 1-8, il soggetto può considerarsi schizofrenico**

- 1- Fissazione di essere controllati
- 2- Fissazioni di grandezza
- 3- Fissazioni con contenuto persecutorio
- 4- Allucinazioni uditive
- 5- Dissociazione mentale
- 6- Comportamento catatonico

- 1- Isolamento sociale
- 2- Scarso impegno nel lavoro
- 3- Comportamento singolare (parlare con se stessi in pubblico, frugare nell'immondizia, accumulare cibi)
- 4- Scarsa igiene personale
- 5- Rigidità affettiva
- 6- Linguaggio vago
- 7- Idee deliranti
- 8- Percezioni insolite (presenza di una forza o una persona non realmente)

# IPOSTESI BIOCHIMICHE DELLA SCHIZOFRENIA

Abnorme transmetilazione

Anormalità trasmissione serotoninergica

Deficit noradrenergico

Ridotta attività delle MAO

Eccessiva funzione dopaminergica centrale



# **IPOSTESI DELLA TRANSMETILAZIONE**



- Abnorme metilazione → schizofrenia
- La dopamina (COMT) DIMPEA → animali catatonici
- Soggetti schizofrenici hanno nelle urine alti livelli di DIMPEA
- Metilazione di sostanza a struttura indolica → allucinazioni

# **IPOSTESI SEROTONINERGICA**



- Deficit o eccesso della trasmissione serotoninergica
- Numerosi allucinogeni hanno un nucleo indolico (acido lisergico, amina, ecc)
- Queste sostanze in animali da laboratorio inducono alterazioni comportamentali

## **IOTESI NORADRENERGICA**



- Degenerazione dei neuroni noradrenergici centrali
- Nel cervello di soggetti schizofrenici ↓ livelli di dopamina-β-idrossilasi che catalizza la reazione dopamina in noradrenalina.

## **IOTESI DOPAMINERGICA**



- Aumentata attività del sistema dopaminergico
- Nel cervello di soggetti schizofrenici le concentrazioni di DA e dei suoi metaboliti sono elevate
- Aumento del numero dei recettori D2 nei soggetti schizofrenici

# FARMACI ANTIPSIKOTICI

## Antipsicotici classici

- **Fenotiazine**
  - clorpromazina
- **Butirrofenoni**
  - aloperidolo
- **Tioxanteni**
- **Benzamidi sostituite**

## Nuovi antipsicotici

- **Clozapina**
- **Risperidone**
- **Olanzapina**
- **Quetiapina**
- **Amisulpride**

# Limiti degli antipsicotici tradizionali

- insufficiente risposta terapeutica nel 20-40% dei pazienti
- limitata efficacia sui sintomi negativi
- effetti extrapiramidali ed iperprolattinemia



# Effetti indesiderati degli antipsicotici

**Neurologici**



**Effetti extrapiramidali**  
**Effetti anticolinergici**  
**Sedazione**  
**Convulsioni**

**Endocrini**



**Iperprolattinemia**

**Metabolici**



**Aumento ponderale**  
**Iperglicemia e Diabete**  
**Iperlipidemia**

**Cardiaci**



**Ipotensione ortostatica**  
**Prolungamento del QTc**

**Altri**



**Sindrome maligna**  
**Agranulocitosi (clozapina)**



# Reserpina

- Alcaloide ricavato dalle radici della Rauwolfia Serpentina.
- Induce deplezione delle monoamine centrali e periferiche.
- Attraversa velocemente la barriera ematoencefalica data la sua lipofilicità.
- Depletando le monoamine (DA, NA, 5-HT), ne causa la metabolizzazione da parte delle MAO (svuotamento e depauperamento dei depositi di monoamine).
- Blocco della ricaptazione delle monoamine

## Effetti collaterali:

- sedazione
- letargo
- ipotensione
- vertigini
- diarrea
- Depressione psichica fino al suicidio
- Turbe del sonno (incubi)- Impotenza (nell' uomo)
- Amenorrea nella donna
- sonnolenza
- turbe extrapiramidali di tipo parkinsoniano
- bradicardia
- ulcera
- vasodilatazione

# Fenotiazine

## CLORPROMAZINA

- primo farmaco antipsicotico
- blocca i recettori della dopamina
- blocco modesto dei recettori Ach e 5-HT

### Effetti comportamentali:

- catalessia
- inibizione attività motoria spontanea
- inibizione della reattività e dell'interesse

### Effetti elettroencefalografici:

- effetto sincronizzante a livello EEGgrafico
- riduzione o inibizione della veglia
- prolungamento effetti dei farmaci ipnotici



# EFFETTI DELLE FENOTIAZINE SUI RECETTORI POSTSINAPTICI DELLA DOPAMINA

- Bloccano i recettori della DA nel SNC
- Correlazione attività antipsicotica e blocco recettori
- Ipotesi: Schizofrenia = Abnorme attività dopaminergica
- Antischizofrenici = Blocco recettori DA

# EFFETTI SU ALTRI RECETTORI

- Bloccano i recettori H1 dell'istamina (proprietà sedative ed antiemetiche)
- Bloccano i recettori dell'Ach (offuscamento della vista, aumento della pressione intraoculare, secchezza delle fauci e degli occhi, costipazione e ritenzione urinaria)
- L'antagonismo muscarinico è positivo per gli effetti collaterali di tipo extrapiramidale
- Bloccano i recettori  $\alpha$ -adrenergici (ipotensione ortostatica)

# EFFETTI COLLATERALI E TOSSICI

- Sonnolenza fino a letargia
- Agitazione psicomotoria, insonnia ed ipereccitabilità
- Crisi convulsive
- Sintomatologia di tipo parkinsoniano
- Catatonia, stupore, febbre, alterazione della pressione
- Ittero
- Agranulocitosi
- Reazioni dermatologiche

## Reazioni distoniche acute o crisi neurodislettiche

- contrazioni toniche, talvolta dolorose, dei muscoli della faccia (smorfie facciali, trisma), dei muscoli estrinseci dell'occhio (crisi oculogire), del collo e del dorso (torcicollo, opistotono), e laringo-faringei (disfagia e difficoltà respiratoria)
- comparsa: nei primi giorni di terapia
- patogenesi: iperattività dopaminergica da blocco iniziale dei recettori presinaptici
- trattamento: anticolinergici i.m. o benzodiazepine e.v.

## Acatisia

- stato di irrequietezza motoria con bisogno compulsivo di muoversi associato a tensione psichica ed irritabilità
- comparsa: dopo qualche giorno o settimana
- patogenesi: blocco dopaminergico meso-corticale
- trattamento: riduzione del dosaggio o benzodiazepine

# Parkinsonismo

- rigidità, tremore, bradicinesia
- comparsa: dopo alcune settimane o mesi
- patogenesi: blocco dopaminergico nigro-striatale
- trattamento: anticolinergici

## Discinesia tardiva

- movimenti involontari abnormi, irregolari e ripetitivi, che coinvolgono i muscoli della facciale in particolare quelli della bocca, della lingua e della mandibola, con un quadro clinico definito sindrome bucco-linguo-masticatoria
- comparsa: dopo uno-due anni, spesso in seguito a sospensione della terapia
- patogenesi: ipersensibilità dei recettori dopaminergici postsinaptici nigro-striatali
- trattamento: clozapina

# Iperprolattinemia

**Nella donna:**

- amenorrea, dismenorrea, metrorragia, galattorrea

**Nell'uomo:**

- ginecomastia, impotenza

**In entrambi i sessi:**

- riduzione della libido, anorgasmia, rischio di osteoporosi

# Effetti metabolici

**Aumento ponderale**  
**Rischio diabetogeno**  
**Modificazioni dell'assetto lipidico**



**Più evidenti con clozapina ed  
olanzapina**

# Antipsicotici ed alterazioni del ritmo cardiaco

Tioridazina, pimozide, sertindolo, ziprasidone

Prolungamento del tratto QTc

Torsione delle punte o *Torsade de pointes*, aritmia ventricolare potenzialmente fatale



# IMPIEGHI CLINICI

- Comportamento maniaco in pazienti schizofrenici o affetti da psicosi maniaco-depressiva, nelle psicosi tossiche e posttraumatiche
- Turbe del pensiero, allucinazioni e deliri
- Ritiro autistico
- Apatia
- Appiattimento affettivo e riduzione del linguaggio
- Nausea e vomito

# Fasi della terapia

## Fase acuta

- per via orale o intramuscolare, a dosaggio pieno fino a risoluzione dell'episodio

## Fase di proseguimento o continuazione

- a dosaggio pieno per altri 2-6 mesi per prevenire le ricadute (relapse)

## Fase di mantenimento

- a dosaggio ridotto, eventualmente con neurolettici depot, per prevenire le recidive (recurrence)

# Risposte dei sintomi schizofrenici al trattamento con fenotiazine

## CLASSIFICAZIONE DI BLEULER

## RISPOSTA

### *Sintomi fondamentali*

Disordini del pensiero	++++
Appiattimento dell' affettività	++++
Ritiro dell' affettività	+++
Comportamento autistico	++++

### *Sintomi secondari*

Allucinazioni	++
Ideazione paranoide	+
Deliri di grandiosità	+
Deliri di ostilità	0

### *Sintomi non schizofrenici*

Ansia, agitazione	0
Depressione e senso di colpa	0

# FARMACOCINETICA DELLE FENOTIAZINE

- Assorbimento irregolare dopo somministrazione orale
- La relazione tra concentrazione plasmatica ed effetto clinico varia da soggetto a soggetto
- Sono metabolizzati a livello epatico
- Emivita: 15-30 ore

# Tioxantenici

- Sono strutturalmente correlati alle fenotiazine
- Flupentixol e Clorprotixene sono i principali tioxantenici
- Hanno le stesse proprietà farmacologiche delle fenotiazine
- Maggiore intensità degli effetti anticolinergici
- Minore incidenza di effetti collaterali extrapiramidali
- Lieve azione sedativa
- Lieve attività antidepressiva.
- Farmacocinetica = Fenotiazine

# Butirrofenoni

- **Primo butirrofenone studiato: Aloperidolo**
- **Non hanno azione antistaminica, anticolinergica, antiadrenergica**
- **Lievi turbe a carico del SNA**
- **Mancanza di sedazione (utile per integrazione sociale)**
- **Insonnia (per blanda tolleranza e dipendenza fisica)**
- **Ben assorbiti per os, max picco plasmatico entro 1-6 h dall' ingestione, eliminati lentamente da urine e feci**

# **Difenil-butil-piperidine**

**Penfluridolo, Fluspirilene, Pimozide**

**Disordini extrapiramidali molto frequenti**

**Sedazione, sonnolenza, debolezza e  
malessere generale**

**Dolori muscolari, spasmi, galattorrea**

# **Neurolettici atipici (benzamidi)**

**Sulpiride, Clozapina e Risperidone**

**Selettivi per i recettori D2 della dopamina**

**Molto efficaci nelle psicosi confusionali acute**

**Effetti più o meno intensi di tipo parkinsoniano**

**No catalessia**

**Aumento lieve del turnover di dopamina**

**No interferenze sui recettori Ach, GABA e H1**

**Interferenza con i recettori 5-HT**

**Utile per allucinazioni**

**Buon assorbimento per os, max picco plasmatico**

**entro 4h dall' ingestione, metabolismo epatico,**

**emivita media: 20h**



# Disturbi motori extrapiramidali

- ♣ Discinesie precoci (prima della 4<sup>o</sup> settimana di trattamento) : distonia acuta e spasmo muscolare, acatisia (irrequietezza motoria senza ansia), parkinsonismo, sindrome neurolettica maligna che può essere fatale. Tale tipo di ADR è però reversibile e scompare a seguito della sospensione della terapia.
- ♣ Discinesia tardiva (dopo anni o mesi): irreversibile. E' caratterizzata da movimenti involontari del viso e degli arti. Associata alla proliferazione tardiva dei recettori D2. Tale incidenza è bassa con gli antipsicotipici atipici. Il fatto che i neurolettici atipici si associno meno a tali disturbi motori non sembra legato alla loro differente affinità per i recettori D1 rispetto ai tipici, ma alla loro selettività per i recettori D della via mesolimbica anziché quella nigrostriatale.

## Effetti endocrini

Caratterizzata da iperprolattinemia con ginecomastia e lattazione anche nell'uomo. Ciò si riscontra soprattutto con i neurolettici tipici, anziché con quelli atipici. Tale ADR è dovuta all'effetto che i neurolettici tipici, meno gli atipici, hanno sui recettori D2 della via tuberoinfundibolare. La dopamina risulta uno stimolo negativo al rilascio di prolattina dall'ipofisi e l'utilizzo di antipsicotici, antagonisti D2, determina un maggior rilascio dell'ormone.

## Altri effetti

- ♣ **Apparato CV:** ipotensione ortostatica dovuta all'azione di antagonismo sui recettori alfa adrenergici (proprio dei neurolettici tipici)
- ♣ **Sedazione:** dovuta all'azione di antagonismo sui recettori istaminergici H1 (più con le fenotiazine).
- ♣ **Aumento del peso corporeo:** deriva dall'antagonismo sui recettori serotoninergici.
- ♣ **Costipazione e ritenzione urinaria:** dovuta al debole antagonismo sui recettori muscarinici M3.

## ADR B: reazioni idiosincrasiche

- ♣ **Ittero:** con le fenotiazine di vecchia generazione. Scompare con l'interruzione del trattamento o con la sostituzione con un neurolettico appartenente ad una classe diversa.
- ♣ **Leucopenia e agranulocitosi:** rara ma fatale. Di solito rara (1:10000), raggiunge però l'1-2% con la clozapina. L'effetto è reversibile se la sospensione del trattamento è immediata.
- ♣ **Sindrome maligna da neurolettici:** simile all'ipertermia maligna con certi anestetici, si manifesta con rigidità muscolare, aumento della temperatura corporea e confusione mentale. Mortale nel 10-20 % dei casi.

L'uso si associa a un aumento di peso più o meno marcato e comunque significativo (8,5 kg con olanzapina, 6,1 kg con quetiapina, 5,3 kg con risperidone e 4,4 kg con aripiprazolo). L'olanzapina aumenta i livelli di colesterolo totale (in media di 15,6mg/dl,  $p < 0,001$ ) e dei trigliceridi (in media di 24,3 mg/dl,  $p = 0,002$ ); la quetiapina aumenta i livelli di colesterolo totale (in media di 9,1mg/dl,  $p < 0,46$ ) e dei trigliceridi (in media di 37,0 mg/dl,  $p = 0,01$ ), mentre il risperidone aumenta solo i trigliceridi.

I soggetti in terapia con antipsicotici hanno un rischio aumentato di morte cardiaca improvvisa rispetto ai soggetti mai trattati. Tale rischio cardiaco aumenta con la dose (ADR di tipo A).

I ricercatori ipotizzano che i rischi cardiaci siano secondari alla comparsa di aritmie fatali, dovuta all'azione bloccante sui canali del potassio, con allungamento del tempo di ripolarizzazione cardiaca.

# Farmaci utilizzati nel trattamento degli effetti collaterali dei farmaci neurolettici a livello del sistema nervoso centrale.

<b>Meccanismo d'azione</b>	<b>Dosi (mg/die)</b>
<b>Amantadina</b> (agonista dopaminergico)	100-200
<b>Biperidene*</b> (anticolinergico)	2-6
<b>Bornaprina</b> (antiistaminico)	6-12
<b>Dexetimide</b> (anticolinergico)	0.5-1.5
<b>Orfrenadina</b> (antiistaminico)	50-300
<b>Metixene</b> (anticolinergico)	5-15
<b>Prociclidina</b> (anticolinergico)	5-15
<b>Triesifenidile</b> (anticolinergico)	2-10

\*disponibile per via parenterale

# Effetti farmacologici di alcuni neurolettici che ne caratterizzano il profilo terapeutico e gli effetti collaterali

	Attività antipsicotica	Effetto extrapiramidale	Sedazione	Ipotensione
<b>Clorpromazina</b>	++	++	++++	++++
<b>Tioridazina</b>	+	+	+++	++++
<b>Flufenazina</b>	+++	+++	+	+
<b>Clorprotixene</b>	+++	+++	+++	++++
<b>Aloperidolo</b>	++++	++++	+	+
<b>Pimozide</b>	+++	++++	+	+
<b>Clozapina</b>	++++	--	+++	++++
<b>Sulpiride</b>	+++	++	+	+

# FARMACI ANTIPSICOTICI E LORO PROFILO FARMACOLOGICO

*Valori di Ki per i diversi sottotipi di recettori*

Classe chimica	esempi	DOPAMINA				$\alpha_1$ -adrenergico	istamina H <sub>1</sub>	serotonina 5-HT <sub>2</sub>	acetilcolina M <sub>1</sub>
		D1	D2	D3	D4				
Fenotiazine	clorpromazina	10-100nM	1-20nM	-	-	10nM	10nM	2-25nM	20-2000nM
	flufenazina								
	tiorizadina								
Tioxanteni	clopentixolo	1-10nM	10nM	-	-	10nM	100nM	1-10nM	1000nM
	flupentixolo								
Butirrofenoni	aloperidolo	25nM	1 nM	3 nM	5 nM	46 nM	3000 nM	78 nM	1500 nM
	Difenilbuti-piperidine pimozide	200 nM	1 nM	-	-	40 nM	>10 <sup>-5</sup> M	6 nM	1000 nM
Dibenzazepine	clozapina	85 nM	100-200 nM	449	9-21	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
Dibenzotiazepine	quetiapina	455 nM	160 nM	470 nM	-	7 nM	11 nM	220 nM	120
Benzamidi sostituite	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
<b>Altri composti eterociclici</b>									
	risperidone	75 nM	3 nM	37 nM	7 nM	2 nM	155 nM	0.2 nM	-
	sertindolo	28 nM	4 nM	10 nM	-	3 nM	600 nM	0.4 nM	2500 nM



<i>Molecola</i>	<i>Specialità medicinale</i>
<i>Clorpromazina</i>	<b><i>Largactil®</i></b> , <b><i>Prozin®</i></b> ,
<i>Levomepromazina</i>	<b><i>Nozinan®</i></b>
<i>Promazina</i>	<b><i>Talofen®</i></b>
<i>Clotiapina</i>	<b><i>Entumin®</i></b>
<b><i>ATIPICI:</i></b>	
<i>Aloperidolo</i>	<b><i>Serenase®</i></b> , <b><i>haldol®</i></b>
<i>Sulpiride</i>	<b><i>Championyl®</i></b> , <b><i>Dobren®</i></b> , <b><i>Equili®</i></b>
<i>Levosulpiride</i>	<b><i>Levopraid®</i></b>
<i>Amisulpiride</i>	<b><i>Sulamid®</i></b> , <b><i>Deniban®</i></b> , <b><i>Soliad®</i></b>
<b><i>I Neurolettici depot:</i></b>	
<i>aloperidolo decanoato,</i>	<b><i>Haldol decanoas®</i></b>
<i>flufenazina decanoato e</i>	<b><i>Moditen depot®</i></b>
<i>perfenazina enantato</i>	<b><i>Trilafon enantato®</i></b>

*Tab 1.1. Neurolettici in commercio in Italia*

# CONCLUSIONI

**Le cause della schizofrenia sono state ben individuate e...**

**...sebbene l' espressione dei sintomi fondamentali e/o dei sintomi secondari possono variare da soggetto a soggetto...**

**...le diverse classi di farmaci disponibili rendono possibile la cura del paziente schizofrenico...**

**...oggi si punta a migliorare tali farmaci riducendone gli effetti collaterali...**

**...così come si sta tentando di mettere a punto farmaci antischizofrenici che agiscono con la stessa efficacia sia sui sintomi fondamentali che secondari...**

**...e l' efficacia del risperidone su entrambi i sintomi ha stimolato la ricerca farmacologica a sintetizzare farmaci ancora più efficaci...**

# Epilessie

## Epilessie

- Manifestazioni accessuali ricorrenti, clinicamente polimorfe, dovute ad una scarica simultanea ed eccessiva di neuroni cerebrali.  
In base all'eziopatogenesi si distinguono:
  - epilessie idiopatiche
  - epilessie secondarie o sintomatiche

## Classificazione

- Crisi parziali
  - semplici
  - complesse
  - secondariamente generalizzate
- Crisi generalizzate
  - convulsive, tonico-cloniche o del tipo Grande Male
  - assenze semplici o del tipo Piccolo Male
  - miocloniche

# Farmaci antiepilettici

## Antiepilettici tradizionali

- Fenobarbital
- Fenitoina
- Carbamazepina
- Acido valproico
- Etosuccimide
- Benzodiazepine

## Nuovi antiepilettici

- Vigabatrin
- Gabapentina
- Lamotrigina
- Felbamato
- Oxcarbazepina
- Tiagabina
- Topiramato

## INIZIO DELLA TERAPIA

- La terapia deve iniziare subito dopo la prima crisi riconosciuta come epilettica

## SCELTA DEL FARMACO

- Crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche
  - carbamazepina, fenitoina, acido valproico o fenobarbital
  - nelle forme resistenti si possono associare i nuovi antiepilettici vigabatrin, gabapentin, lamotrigina o felbamato
- Assenze semplici
  - acido valproico, etosuccimide
- Trattamento di forme particolari
  - Assenze atipiche, miocloniche ed atoniche: acido valproico o clonazepam
  - Spasmi infantili o Sindrome di West: ACTH
  - Sindrome di Lennox-Gastaut: felbamato
  - Stato di male: diazepam o lorazepam e.v.  
fenitoina o fenobarbital e.v.  
anestesia generale con barbiturici ad azione rapida
  - Convulsioni febbrili: fenobarbital o acido valproico

## **MONOTERAPIA O POLITERAPIA**

- Il trattamento si inizia con un solo farmaco; in caso di mancata risposta si prova un altro farmaco; in caso di ulteriore insuccesso si ricorre alla politerapia

## **TERAPIA IN GRAVIDANZA**

- La terapia deve essere continuata durante la gravidanza, ma deve essere considerata la potenziale teratogenicità dei farmaci antiepilettici, in particolare fenitoina (sindrome fetale da idantoina), acido valproico e carbamazepina

## **SOSPENSIONE DELLA TERAPIA**

- Se il paziente non ha presentato crisi per parecchi anni (almeno 2-5 anni) si può gradualmente (2-3 mesi) sospendere il trattamento

## **PROFILASSI FARMACOLOGICA**

- Prevenzione dell'epilessia post-traumatica con basse dosi di fenobarbital o fenitoina

# Morbo di Parkinson

## Eziopatogenesi

- degenerazione progressiva e selettiva dei neuroni dopaminergici nigrostriatali
- possibili fattori causali: genetici, virali, ipotesi ossidativa (accumulo di radicali liberi)

## Sintomatologia

- sintomi principali: tremore, rigidità, bradicinesia, alterazione della postura e della deambulazione
- sintomi secondari: disturbi autonomici (ipotensione ortostatica, scialorrea, stipsi, sudorazione), sintomi cognitivi (demenza), sintomi affettivi (depressione)

# Malattia di Parkinson

- E' una malattia neurologica di tipo degenerativo
- Prevalenza 0.3% nella popolazione generale
- Può insorgere ad ogni età, ma è più frequente nell'anziano
- L'età media di esordio è a 55 anni, ma nel 10% dei casi esordisce prima dei 40 anni

## Sintomi principali della malattia di Parkinson

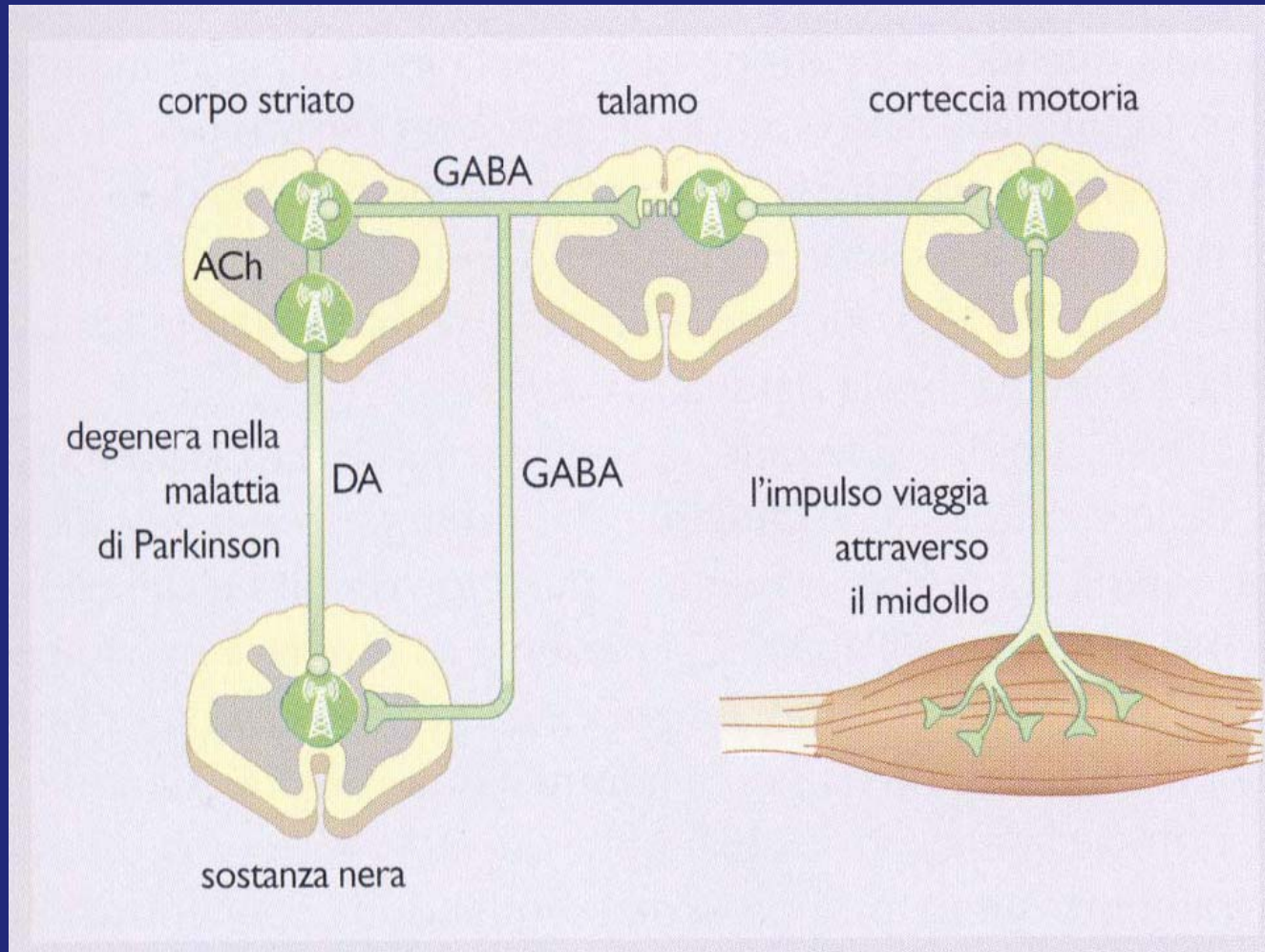
- **Bradicinesia** - lentezza nell'inizio e nell'esecuzione dei movimenti volontari
- **Rigidità** - aumentato tono muscolare e resistenza ai movimenti passivi degli arti
- **Tremore** - si manifesta a riposo
- **Instabilità posturale** - alterazioni dell'equilibrio
- **Disturbi della deambulazione**

Tardivamente (dopo circa 10 anni di malattia conclamata) in alcuni pazienti si possono manifestare con elevata frequenza sintomi cognitivi (demenza) o depressivi



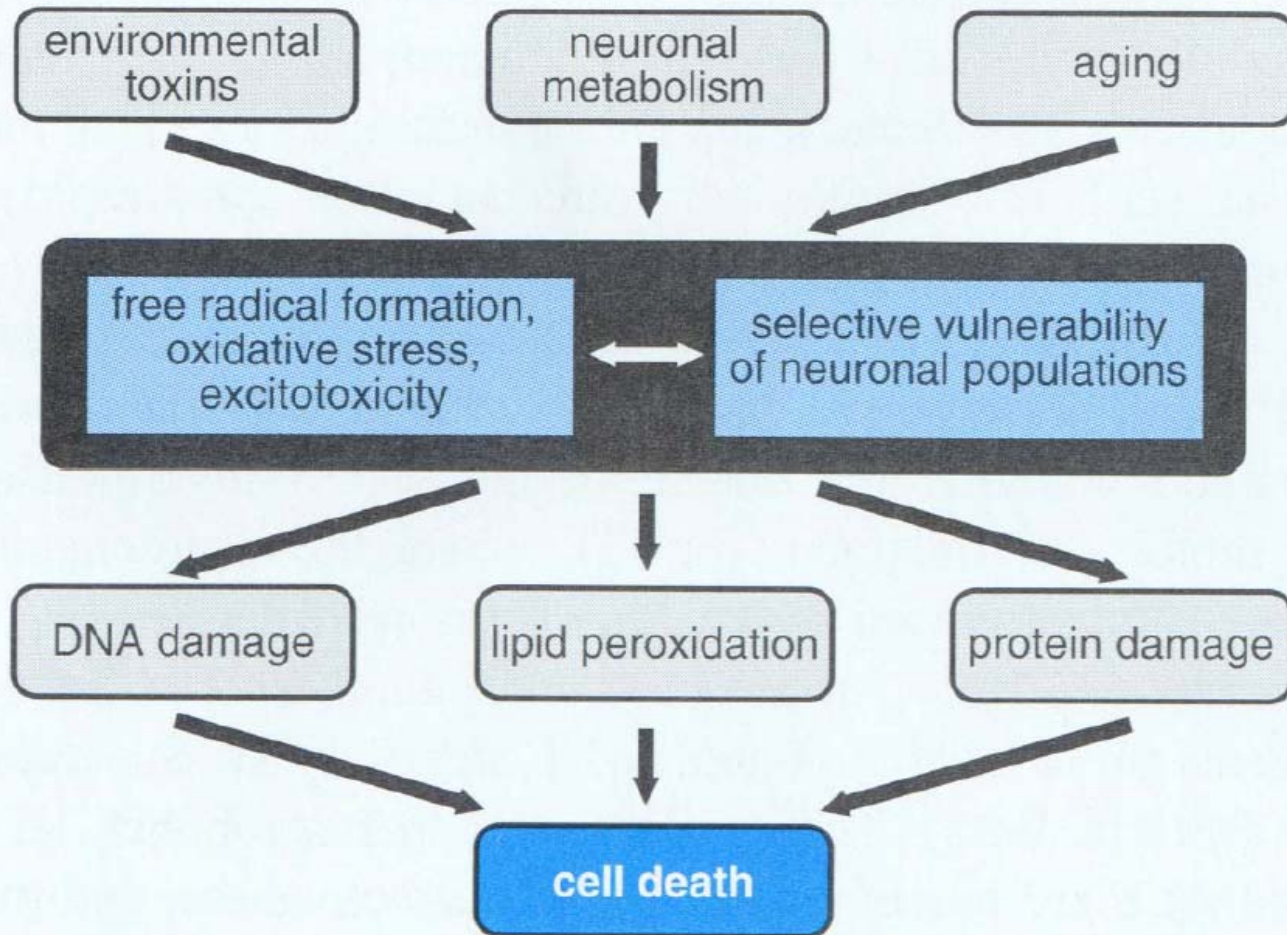


# Il controllo del movimento viene finemente integrato a livello extrapiramidale





## IOTESI MULTIFATTORIALE

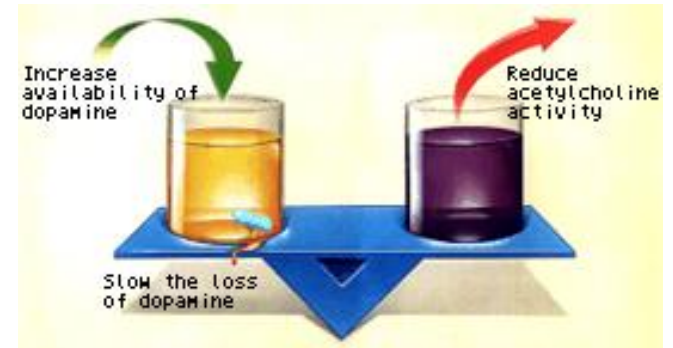
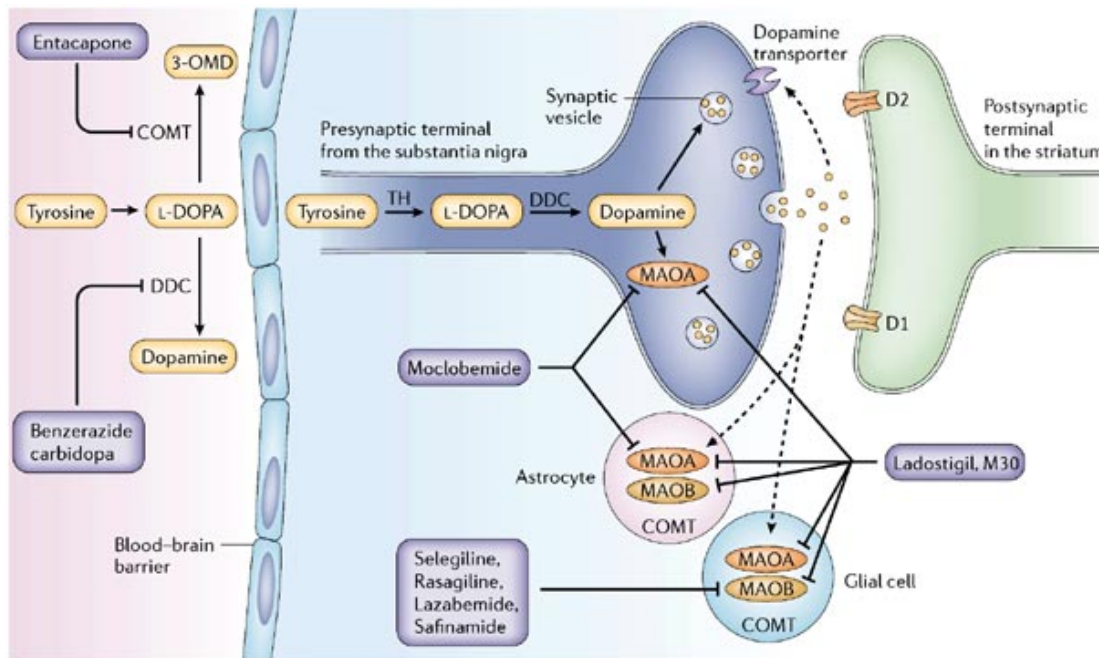


*Figure 22–1. Mechanisms of selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases.*

# TERAPIA FARMACOLOGICA

Stimolare la trasmissione dopaminergica

Ristabilire equilibrio tra dopamina e acetilcolina



# TERAPIA FARMACOLOGICA

Efficace nel controllare i sintomi, migliorare la qualità della vita e prolungare la vita media dei malati

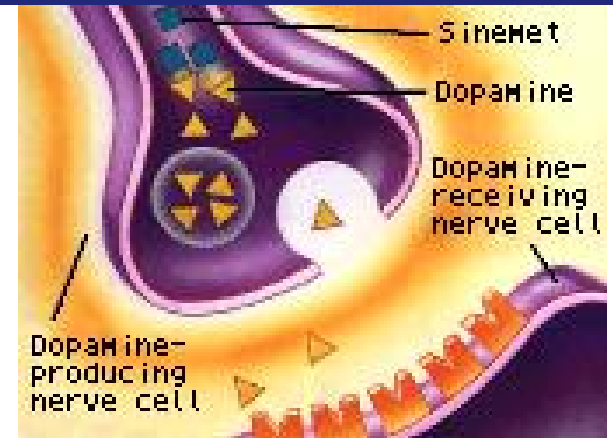
Non arresta la progressione della malattia

- L-dopa
- Agonisti recettoriali dopaminergici
- Inibitori MAO
- Inibitori COMT
- Antagonisti recettori colinergici
- Amantadina
- Antagonisti recettore A2 adenosina
- Antiossidanti
- Antiinfiammatori

# L-DOPA

Farmaco che ha rivoluzionato il trattamento del morbo di Parkinson

Migliora la qualità della vita (riducendo i sintomi)  
Prolunga la vita media del malato



## Meccanismo d'azione

L-dopa supera la barriera ematoencefalica grazie al trasportatore degli AA aromatici

A livello del neurone dopaminergico viene trasformata in dopamina, mediante decarbossilasi degli AA aromatici

## Aumento dei livelli di dopamina: Riduzione sintomi (rigidità tremori etc)

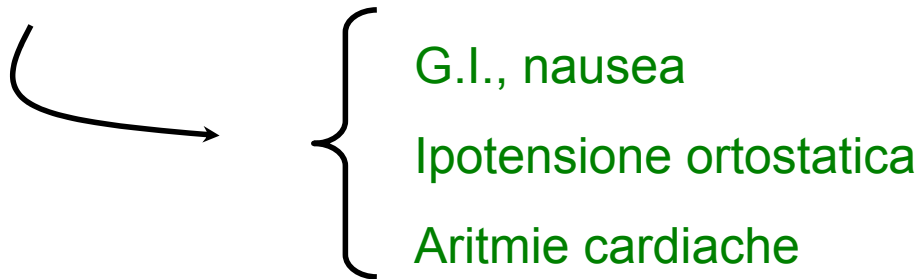
- Durata d'azione superiore alla emivita della L-dopa ( $T_{1/2}$  1-3 ore) perché viene trasformata in dopamina e conservata nelle vescicole sinaptiche
- Aumento dei livelli di dopamina contrasta gli effetti dovuti alla neurodegenerazione

# FARMACOCINETICA

Rapidamente assorbita a livello intestinale (sistema di trasporto AA aromatici): assorbimento variabile in funzione di AA nella dieta, pH, tempo di svuotamento etc.

Rapidamente decarbossilata da enzimi (decarbossilasi) della mucosa intestinale o di altri tessuti

- 1% raggiunge il sistema nervoso centrale. Scarso effetto terapeutico se non a dosi tossiche.
- Produzione di dopamina a livello periferico che produce numerosi effetti collaterali



Questi inconvenienti sono ridotti con la co-somministrazione di L-dopa e di un inibitore della dopa-decarbossilasi periferica quali carbidopa o benserazide

**Sinemet 25 mg L-dopa/100 carbidopa**

## LIMITI DELLA TERAPIA CON L-DOPA/CARBIDOPA

Inizialmente la posologia è di 3 volte al giorno e, sebbene il farmaco abbia una breve emivita, tale quantità è sufficiente per garantire livelli adeguati di dopamina nei neuroni.

**Con la progressione della neurodegenerazione si osserva:**

- **Minore durata dell'effetto e rapida ricomparsa dei sintomi (durata di circa 1-2 ore)**
- **Fenomeno on/off: rapide fluttuazioni tra periodi di efficacia (on) e di inefficacia (off) del farmaco**

### Parzialmente controllati:

Aumentando la dose

Riducendo l'intervallo tra le somministrazioni

- **Comparsa di discinesia tardiva e di distonia (grave e disabilitante) 60-80% pazienti**

1) Elevati livelli plasmatici di L-dopa o alle sue brusche variazioni

2) Adattamenti ai livelli plasmatici di L-dopa; Adattamento recettoriale; Alterazioni neuronali

- **Comparsa di stati psicotici con allucinazione, confusione, disfunzioni cognitive**

Da trattare con antipsicotici atipici quali la Clozapina

- **Possibile aggravamento della neurodegenerazione dovuto ad una stimolazione del metabolismo dopamina**

Aumento produzione radicali ossigeno



# Agonisti dopaminergici

## derivati dell'ergot

bromocriptina  
lisuride  
pergolide

### VANTAGGI

- Non utilizzano la via biochimica della dopamina
- Non necessitano della funzionalità del sistema dopaminergico
- Azione selettiva su alcuni tipi di recettori

## non derivati dell'ergot

pramipexolo  
ropinirolo

## Bromocriptina e Pergolide

In associazione con L-dopa/carbidopa per controllare on/off e discinesia

## Agonisti di seconda generazione

- Carbegolina (lunga emivita 60 ore)
- Ropirinolo
- Pramipexolo

Anche in monoterapia nei trattamenti iniziali

Minori effetti discinetici

## MALATTIE DI PARKINSON: AGONISTI DOPAMINERGICI

### Vantaggi rispetto alla Levodopa:

- non necessitano attivazione metabolica e quindi neuroni funzionanti
- non aumentano il catabolismo della dopamina, sorgente di radicali liberi responsabili dello stress ossidativo
- possono essere selettivi per recettori striatali con ridotti effetti avversi
- durata d'azione maggiore, permettendo di ridurre gli effetti avversi di fine dose

Nome generico	Farmacodinamica	Posologia	Farmacocinetica	Effetti avversi
<b>Bromocriptina</b>	agonista D2 antag. parziale D1	Iniziale: 2 x 1.25 mg Fino a: 2 x 20 mg	Metabolismo epatico Emivita 6-8 ore	ipotensione ortostatica nausea, cefalea discinesia allucinazioni
<b>Pergolide</b>	agonista D2 agonista D1	3 x 2-3 mg	Elevato legame plasmatico Escrezione urine/feci (50/50)	Id.
<b>Pramipexolo</b>	agonista D2-like specifico D3	monoterapia in fase iniziale con levodopa negli stadi avanzati 1.5-4.5 mg	Legame plasmatico 20% Metabolismo nullo Escrezione nelle urine Emivita 8-14 ore	meglio tollerato disturbi del sonno
<b>ropinirolo</b>	agonista D2-like specifico D2	Iniziale: 3 x 0.25 mg Fino a 3 x 1 mg	Metabolismo epatico Emivita 6 ore	Id.

# Inibitori COMT

## Inibitori periferici delle COMT: vantaggi terapeutici

- Aumento emivita di levodopa.
- Maggiore quantità di L-dopa a livello del SNC
- Riduzione effetti “wearing-off”
- Assunti insieme a levodopa/carbidopa (non efficaci da soli).
- Riduzione dose di levodopa/carbidopa del 20-30%

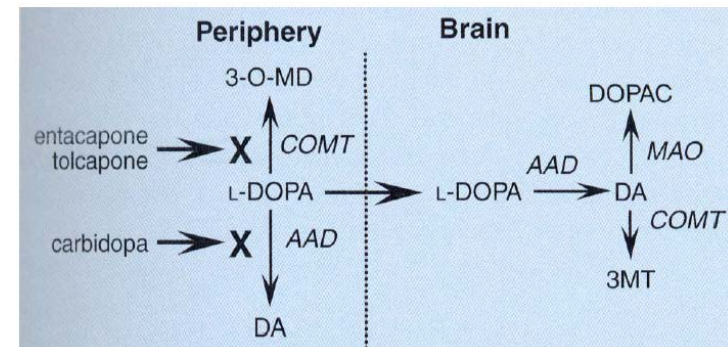
### Effetti collaterali:

discinesia

diarrea

sindrome da eccesso di dopamina

insufficienza epatica (anche fatale)



## INIBITORI MAO-B

La MAO-B è la forma di monoaminossidasi predominante nello striato e deputata alla degradazione della dopamina

**SELEGILINA (o deprenyl): inibitore selettivo ed irreversibile di MAO-B. Alle dosi terapeutiche (<10 mg/die) non inibisce le MAO-A**

### VANTAGGI

- Non interferisce con la ossidazione di altre catecolamine
- Non richiede restrizioni nella dieta poiché la tiramina contenuta nei cibi viene degradata dalla MAO-A
- Inoltre la selegilina potrebbe rallentare la progressione neurodegenerativa interferendo con lo stress ossidativo



Aumenta livelli dopamina riducendone la degradazione



Blocca la reazione che causa tossicità

# ANTAGONISTI MUSCARINICI

- **Triesifenidile**
- **Biperidina**
- **Difenidramina cloridrato.**
- **Prociclidina**
- **Orfenadina**

Primi farmaci antiparkinson utilizzati!

**Tutti i recettori muscarinici sono presenti nello striato (M1-M5)**

**Modulazione della trasmissione dopaminergica e colinergica mediante meccanismi presinaptici (eterorecettori inibitori) e postsinaptici**

## USI CLINICI

- Modesta azione antiparkinson nello stadio iniziale
- Efficace controllo di alcuni sintomi neurovegetativi (salivazione e incontinenza urinaria)
- Trattamento del Parkinson da antipsicotici
- In associazione con L-dopa

## **EFFETTI COLLATERALI**

Sedazione, confusione mentale, problemi cognitivi

Stipsi, visione offuscata, ritenzione urinaria

## Altri farmaci utilizzati nella terapia

### Amantadina

- Si pensava che favorisse il release di DA.
- Oggi il meccanismo d'azione sembra da ricondurre al blocco del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) al quale si lega l'acido glutamico.
- Azione anticolinergica
- L'efficacia sulla sintomatologia parkinsoniana é modesta; ha un ruolo nel controllo delle discinesie da trattamento cronico con levodopa.
- Gli effetti collaterali più importanti sono incubi, confusione mentale, allucinazioni visive, "livedo reticularis" (macchie sulle gambe), edema alle caviglie.

### ANTAGONISTI recettore A2a Adenosina

SCH 58261

KF17837 (xantinico)

Efficaci nel potenziare effetto L-dopa o agonisti D1

### ANTIOSSIDANTI

Vitamina E, vitamina C, deprenyl

### NEUROPROTETTIVI

Farmaci antiglutammatergici

Amantadina

Remacemide

Riluzolo

### FATTORI TROFICI

GDNF specifico per riparare i neuroni dopaminergici. Difficile la somministrazione

GPI 1046 Ligando delle neuroimmunofilline, stimola crescita neuritica

### FANS

COX-1 e COX-2 inibitori

# Parkinsonismo

Forme secondarie a:

- infezioni (HIV, tubercolosi, parkinsonismo post-encefalitico)
- malattie cerebrovascolari
- traumi
- neoplasie
- sostanze tossiche (manganese, monossido di carbonio, MPTP)
- farmaci

## Trattamento farmacologico

- **FARMACI CHE AUMENTANO LA TRASMISSIONE DOPAMINERGICA**
  - Levodopa + inibitori periferici della dopa-decarbossilasi
  - Agonisti recettoriali dopaminergici
  - Amantadina
  - Selegilina
  - Inibitori della catecol-O-metiltransferasi
- **FARMACI ANTICOLINERGICI**

## Trattamento chirurgico

- neurochirurgia stereotassica: talamotomia, pallidotomia
- elettrostimolazione talamica
- impianto di tessuto nervoso



# LEVODOPA

## Effetti indesiderati

- **Gastrointestinali**
  - nausea, vomito, anoressia
- **Cardiovascolari**
  - ipotensione posturale, tachicardia, aritmie
- **Neurologici**
  - discinesie
- **Psichici**
  - allucinazioni, delirio, confusione, ansia, irritabilità, euforia
- **Fluttuazioni motorie**
  - fenomeno “wearing off” o acinesia di fine dose
  - fenomeno “on-off”
  - fenomeno del “freezing” o congelamento

Trattamento:

  - aumento della frequenza di somministrazione senza modificare il dosaggio
  - formulazioni a lento rilascio
  - inibitori MAO-B
  - inibitori COMT
  - agonisti recettoriali dopaminergici

## Uso clinico

- gli effetti benefici tendono a ridursi dopo 3-4 anni
- non arresta l'evoluzione del processo degenerativo
- efficace su tutti i sintomi ed in particolare sulla bradicinesia
- sospensione periodica della terapia o "drug holiday"

The loss of beneficial effect of levodopa due to progression of the disease and alteration of receptor sensitivity makes the treatment of the advanced stadium of Parkinson's disease (PD) very difficult. Intravenous administration of amantadine, another antiparkinsonian medication during "drug holidays," procedure could be a solution for this problem. Levodopa was discontinued for 3 days and during that time amantadine sulfate intravenous was administrated. After "drug holidays" levodopa in the same dose as before treatment was resumed. The levodopa "drug holidays" with amantadine infusion is a valuable option in the therapy of advanced stages of PD.

# ANTICOLINERGICI

- **Biperiden, Orfenadrina, Triesifenidile**
  - utilizzati soprattutto nei primi stadi della malattia, efficaci sul tremore
  - sconsigliati negli anziani, presentano effetti collaterali di tipo anticolinergico a livello centrale e periferico

