

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)**

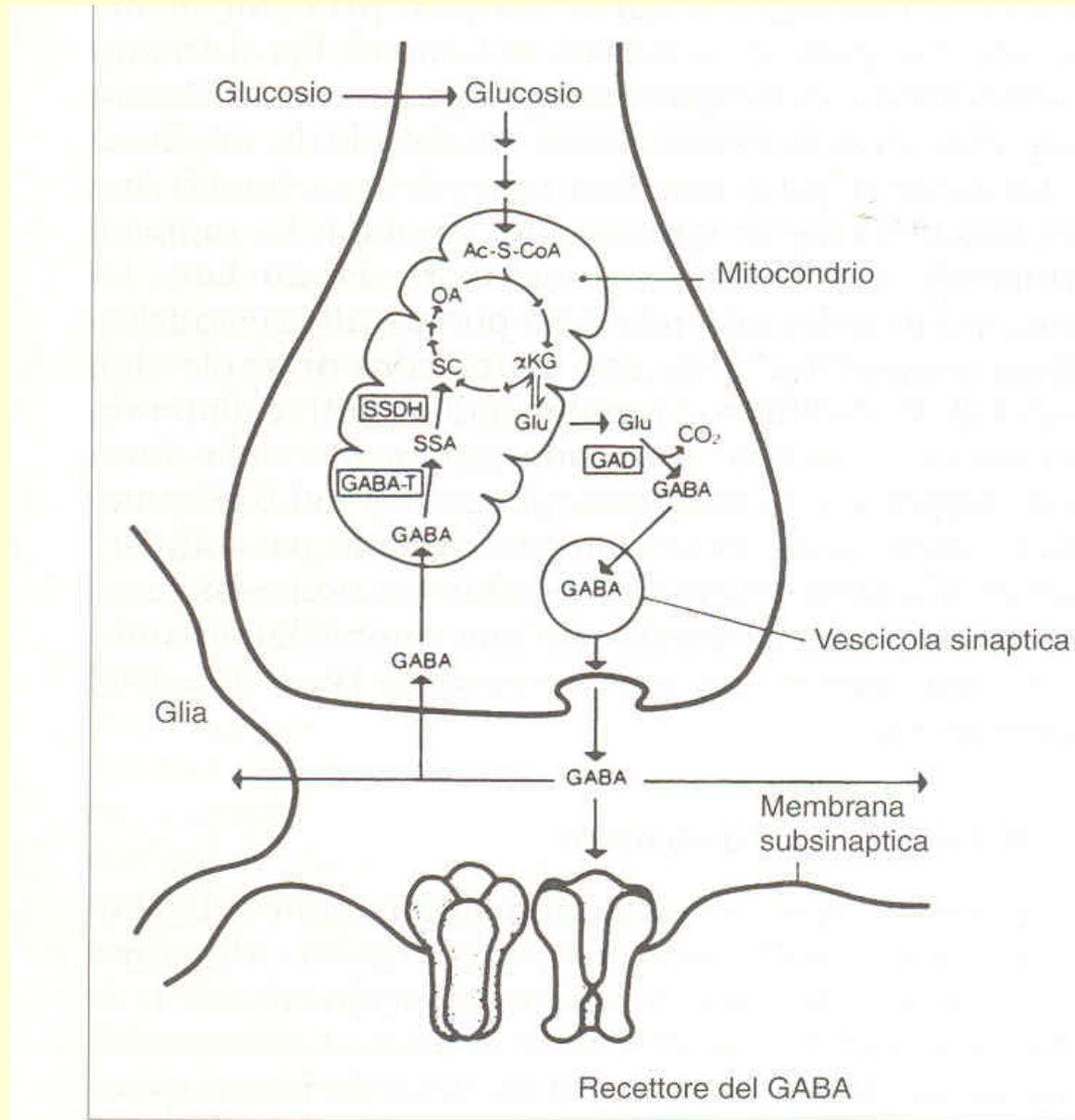
Benzodiazepine ansiolitiche

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

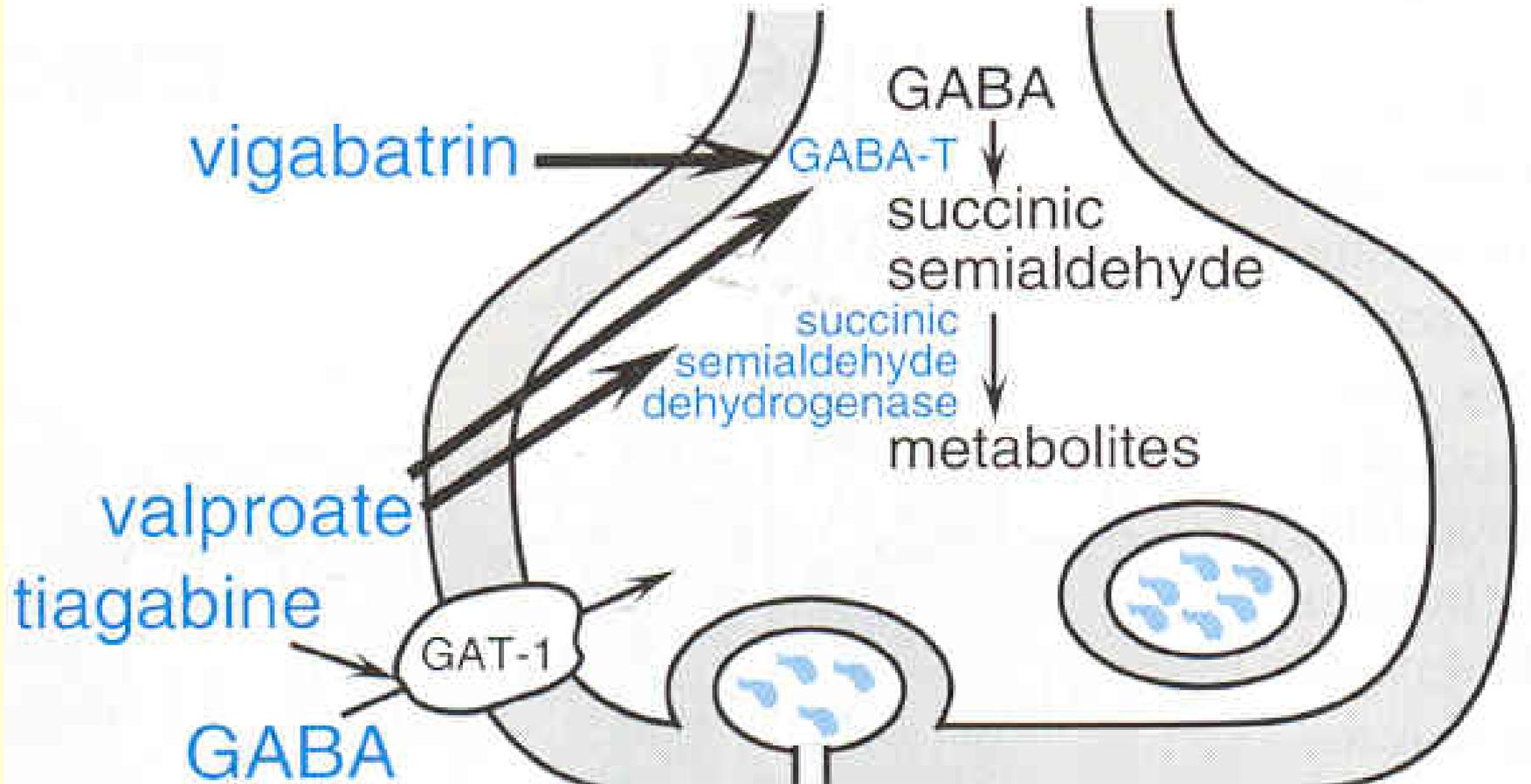
Benzodiazepine ipnoinducenti

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

Acido γ -amminobutirrico (GABA)



Terminale GABAergico



Recettori per il GABA

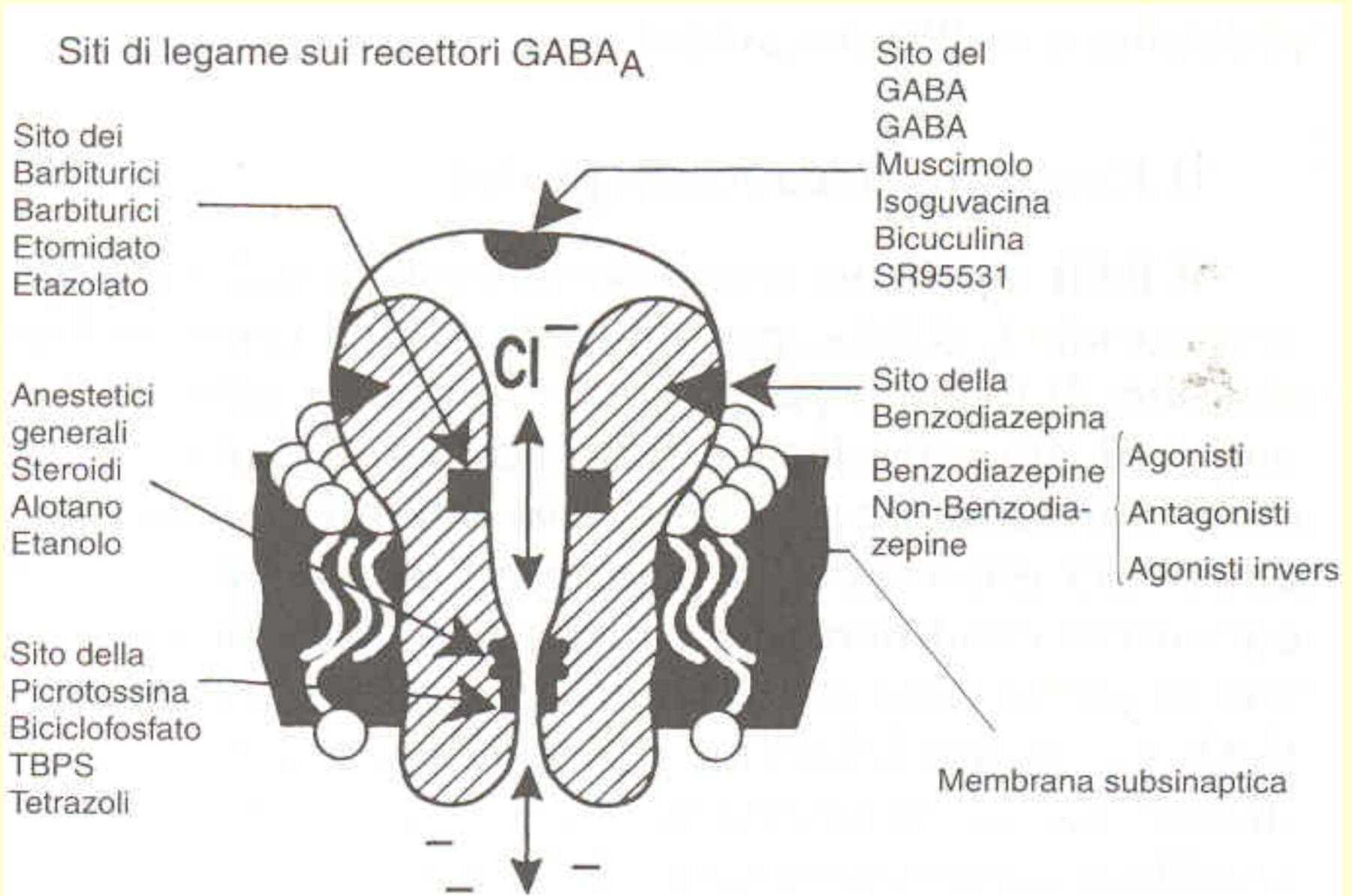
GABA_A

- Recettore-canale
- Permeabile allo ione Cl⁻
- Sensibile a:
 - Bicucullina (antagonista)
 - Muscimolo (agonista)

GABA_B

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

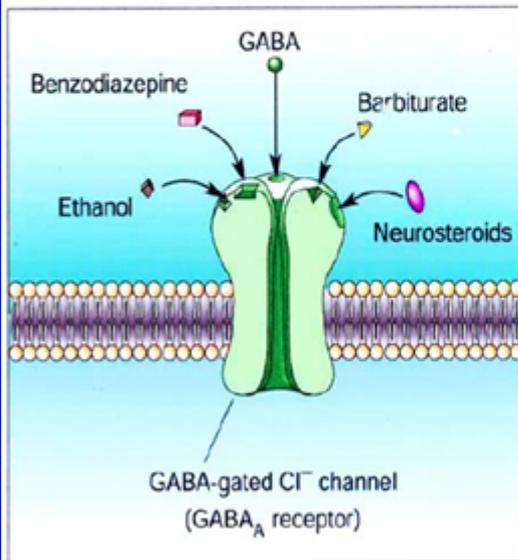
Recettore GABA_A



Recettore GABA_A

I recettori GABA_A sono recettori-canale permeabili allo ione Cl⁻. L'attivazione di questo recettore determina iperpolarizzazione e riduzione dell'eccitabilità cellulare.

Agonista endogeno: acido gamma-aminobutirrico (GABA)

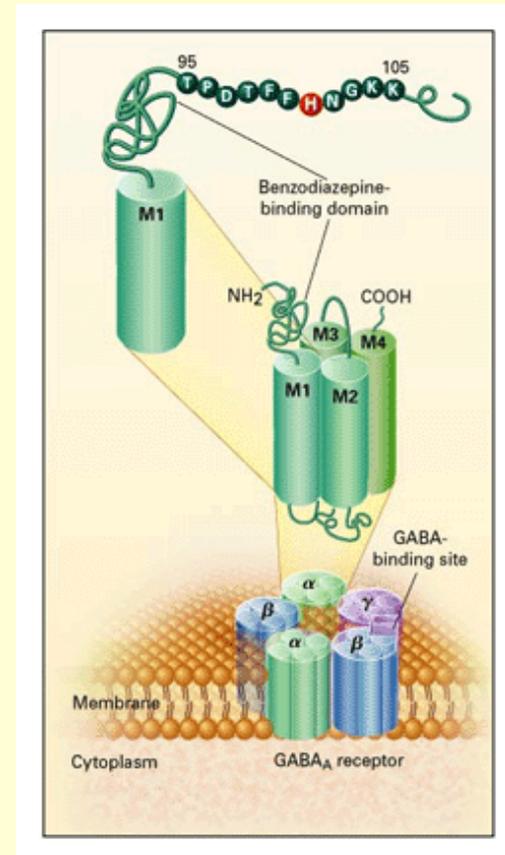


Il recettore GABA_A presenta diversi siti di legame:

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

Recettore GABA_A-benzodiazepine

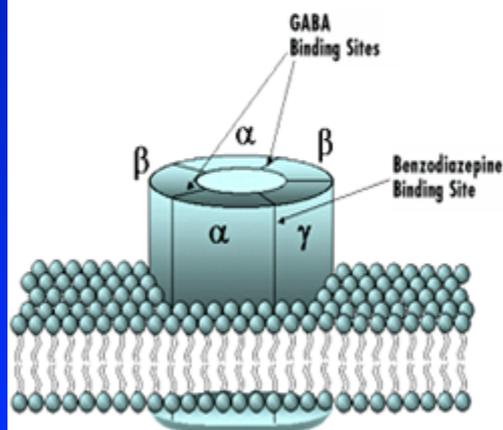
- Struttura pentamerica
 - subunità α , β , γ
 - selettività di effetti
 - $\alpha 1$, sedativo, ipnotico
 - $\alpha 2$, ansiolitico
 - modulazione allosterica recettore GABA_A
 - aumento frequenza apertura canali Cl⁻
 - no effetto in assenza di GABA



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

- La subunità α_1 media gli effetti sedativi, amnestici e anticonvulsivanti delle BDZ
- La subunità α_2 media gli effetti ansiolitici delle BDZ
- La subunità α_3 e α_5 sono responsabili degli effetti miorilassanti delle BDZ ed in particolare degli effetti cognitivi (α_5)

Il recettore GABA_A è formato da piú subunitá



Subunitá:

α_{1-6}

β_{1-4}

γ_{1-3}

δ

ϵ

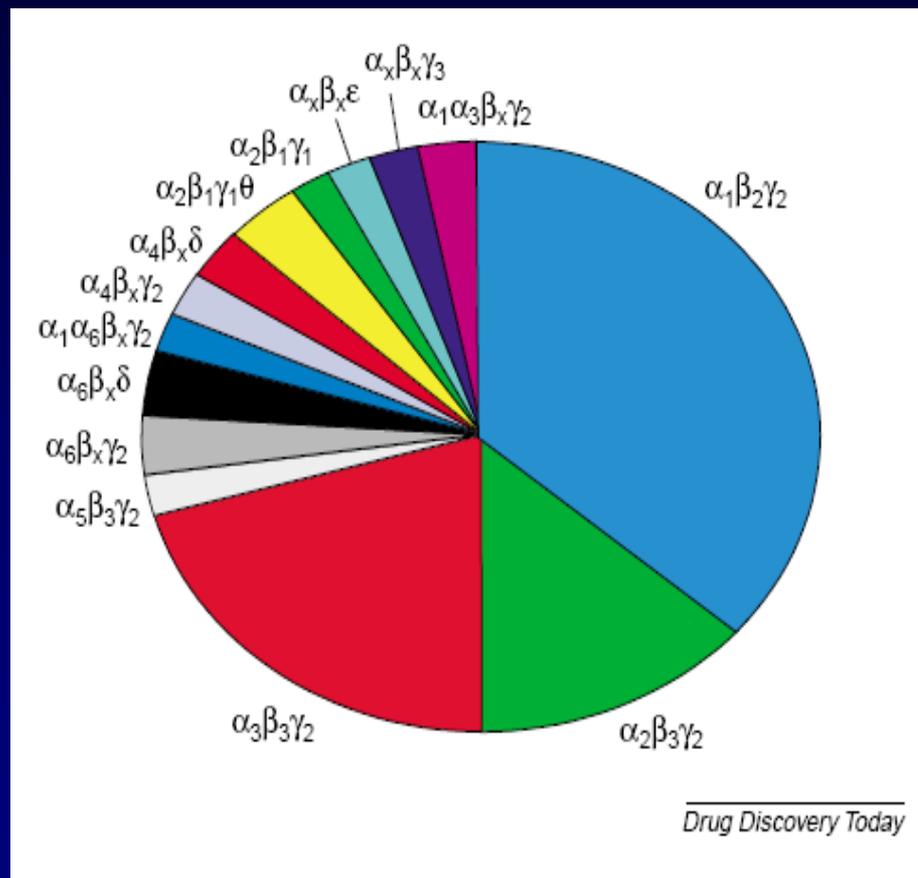
Recettore	Composizione	Profilo farmacologico
A1a	$\alpha_1 \beta_n \gamma_2$	elevata affinitá per benzodiazepine e β -carboline
A1b	$\alpha_1 \beta_n \gamma_2$	
A1c	$\alpha_1 \beta_n \gamma_1$	
A2a	$\alpha_2 \beta_n \gamma_2$	elevata affinitá per benzodiazepine e β -carboline
A2c	$\alpha_2 \beta_n \gamma_1$	
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 β -carboline diventano antagonisti
A6a2	$\alpha_6 \beta_{2/3} \gamma_2$	come $\alpha_6 \beta_1 \gamma_2$ e selettivamente antagonizzato dalla furosemide

Nuovi target molecolari per il trattamento dei disturbi d'ansia

Sviluppo di nuovi farmaci ansiolitici



α_1 -antagonisti/ α_2 agonisti dotati di proprietà ansiolitiche ma non sedative



Farmacocinetica delle benzodiazepine

ASSORBIMENTO: rapido e completo dopo somministrazione orale

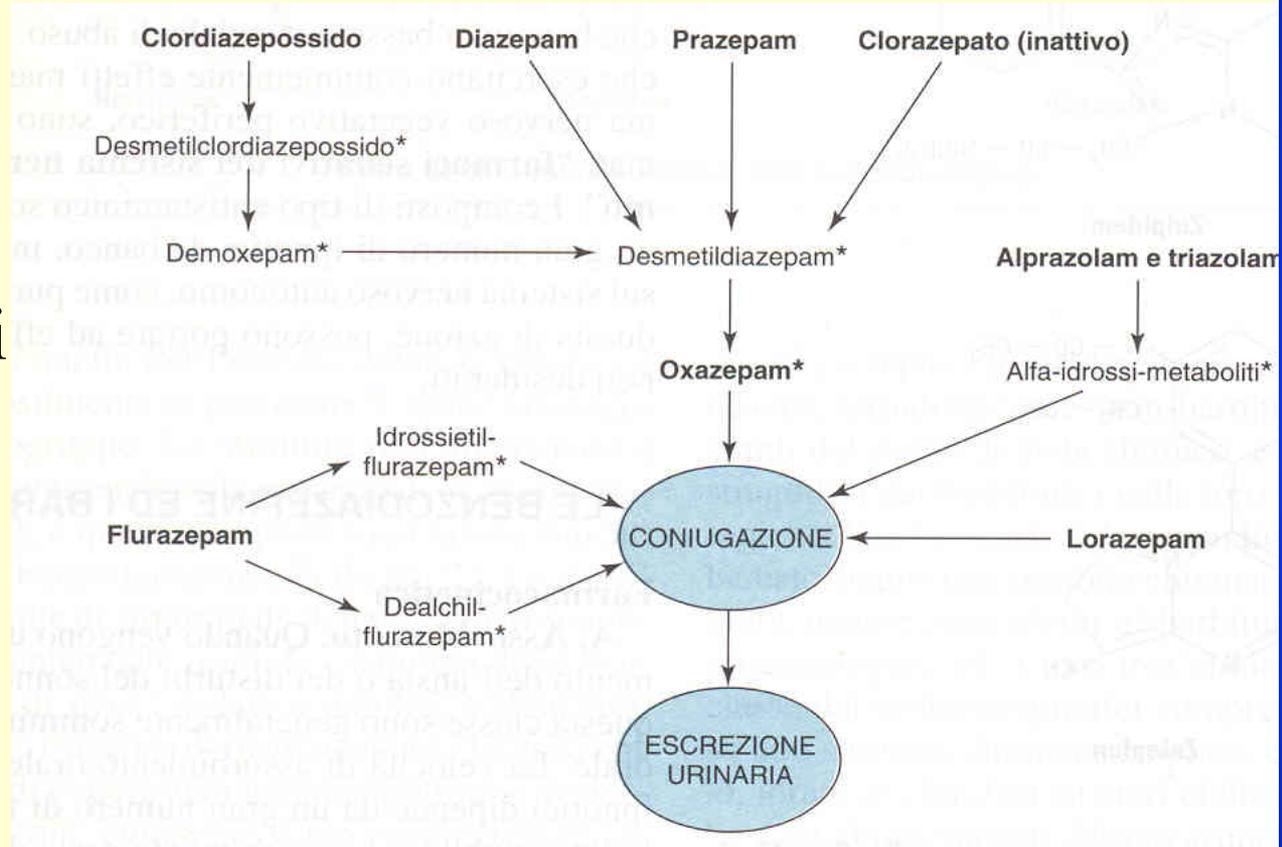
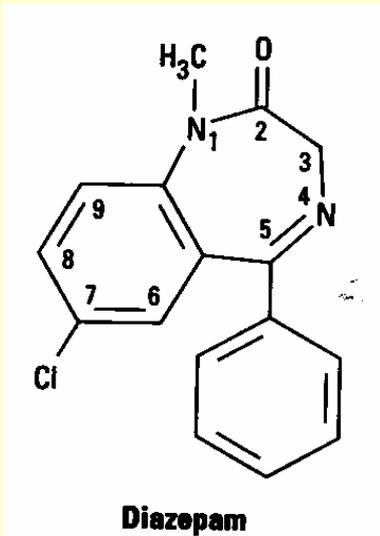
DISTRIBUZIONE: elevata liposolubilità, elevato grado di legame alle proteine plasmatiche (85-95%)

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



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 Ca^{2+}
 - inibizione esocitosi Ca^{2+} -dipendente
 - inibizione canali del 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

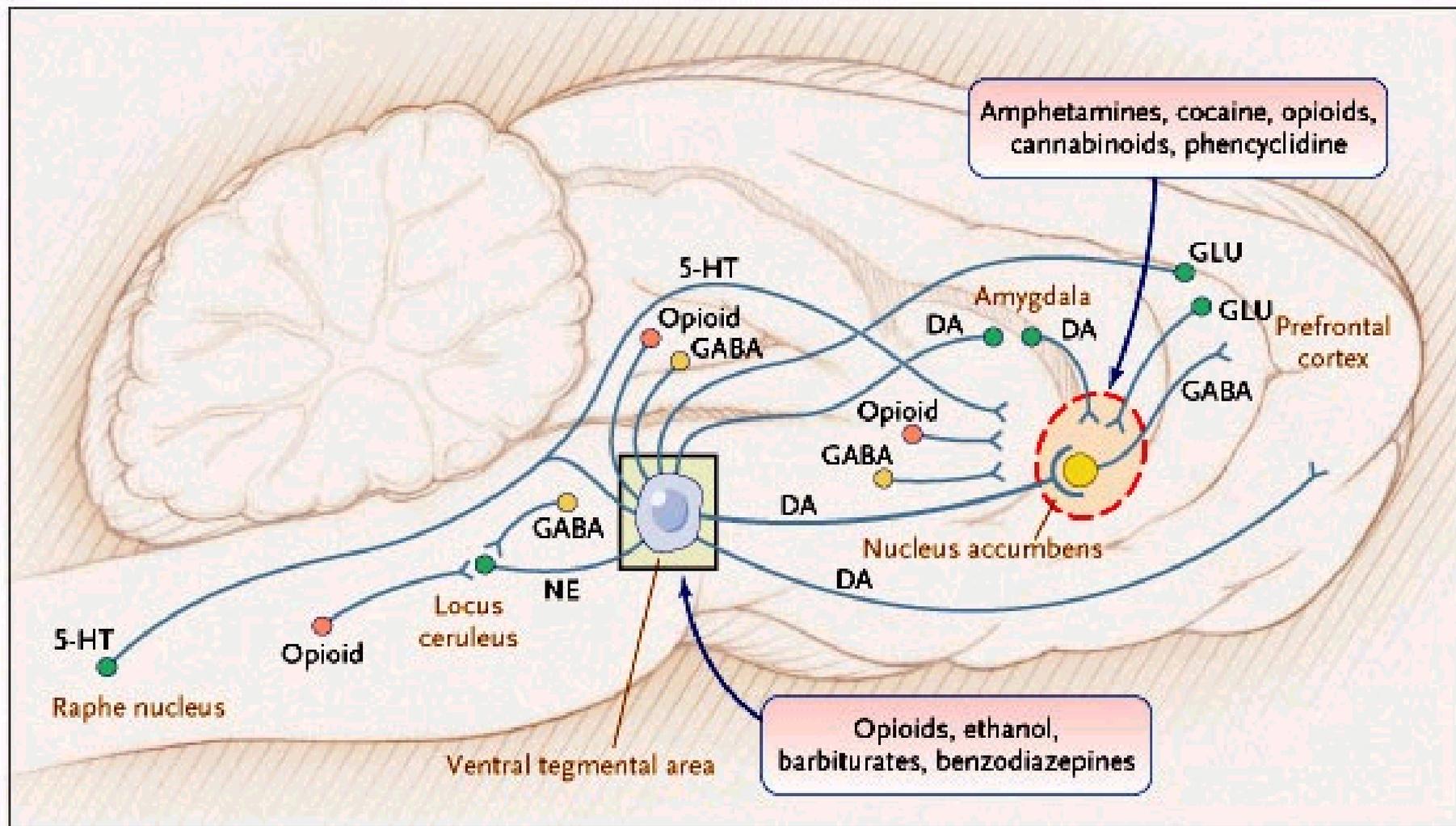
Intossicazione

- 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

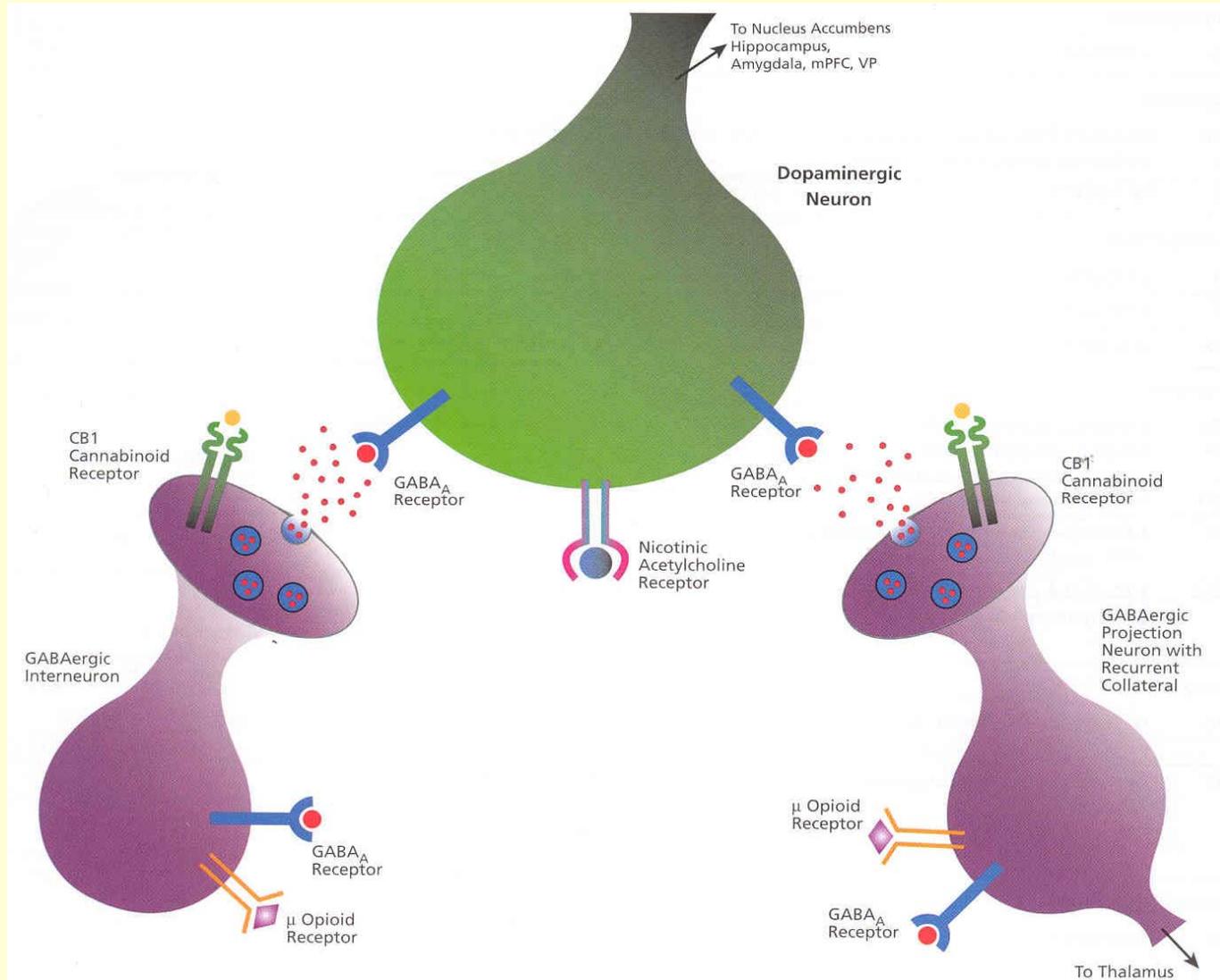
Tolleranza e dipendenza

- 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 β -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 α_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 δ -ALA sintetasi
 - porfiria
- escrezione urinaria
 - glicuronoconiugati
 - immodificati
 - alcalinizzazione urine

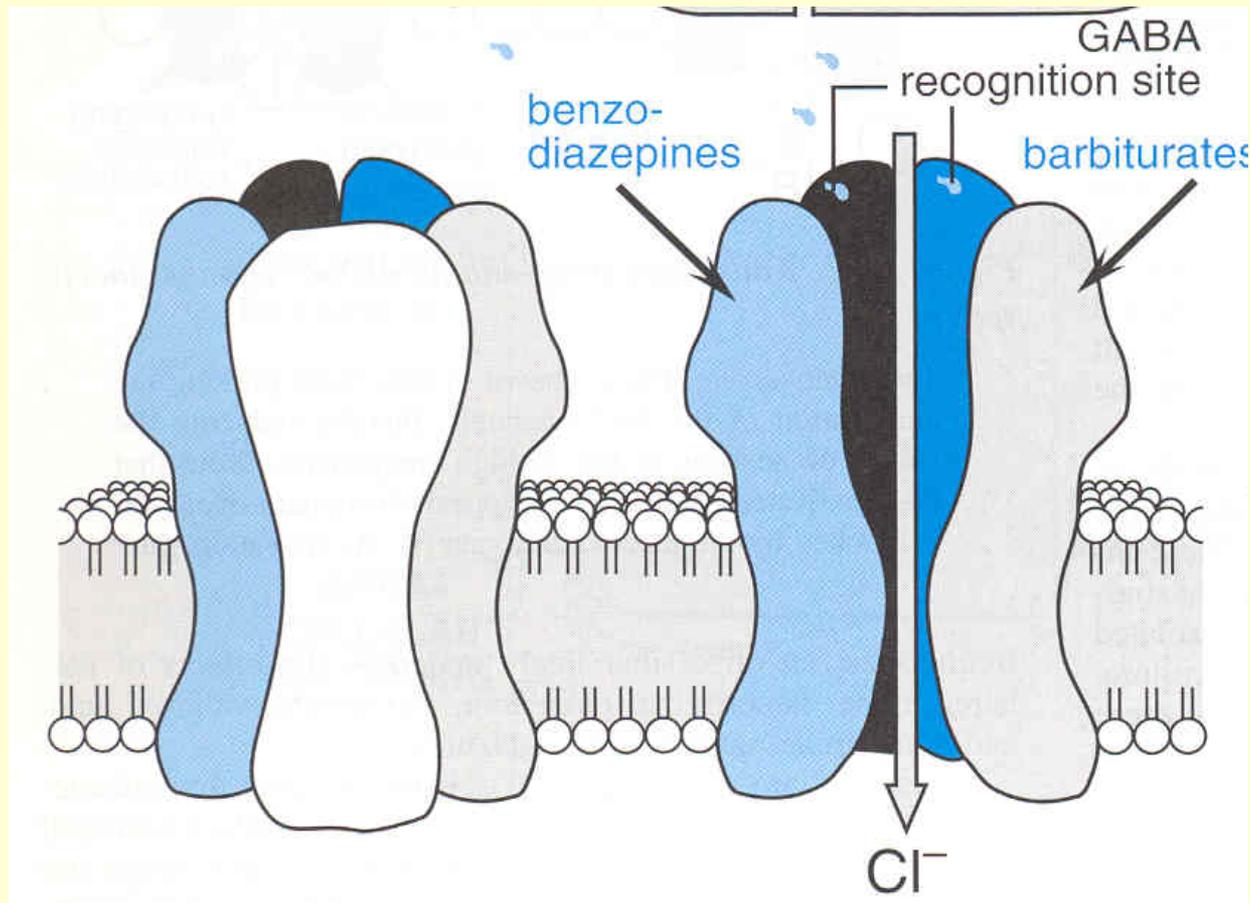
Tolleranza

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

Meccanismo d'azione

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

Recettore GABA-benzodiazepine barbiturici



Effetti sfavorevoli

- Depressione postuma
- Blocco recettori nicotinici
 - gangliari e neuromuscolari
 - blocco canali 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 M₁

- effetti sul sistema nervoso autonomo ed effetti anticolinergici centrali

Azione antiadrenergica α_1

- ipotensione ortostatica

Azione antistaminergica H₁

- 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)

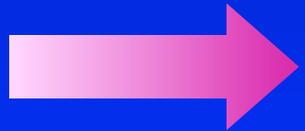
Fase di mantenimento

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

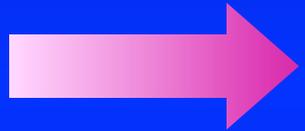
Indicazioni

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

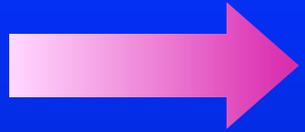
FARMACI NEUROLETTICI



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

**Antipsicotici
atipici**

```
graph LR; A[Antipsicotici atipici] --> B(Ridotta tendenza ad indurre EPS ed iperprolattinemia); A --> C(Spettro di efficacia più ampio);
```

Ridotta tendenza ad
indurre EPS ed
iperprolattinemia

Spettro di efficacia
più ampio

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 α -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 maniacale 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^o 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.

Meccanismo d'azione	Dosi (mg/die)
Amantadina (agonista dopaminergico)	100-200
Biperidene* (anticolinergico)	2-6
Bornaprina (antiistaminico)	6-12
Dexetimide (anticolinergico)	0.5-1.5
Orfrenadina (antiistaminico)	50-300
Metixene (anticolinergico)	5-15
Prociclidina (anticolinergico)	5-15
Triesifenidile (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
Clorpromazina	++	++	++++	++++
Tioridazina	+	+	+++	++++
Flufenazina	+++	+++	+	+
Clorprotixene	+++	+++	+++	++++
Aloperidolo	++++	++++	+	+
Pimozide	+++	++++	+	+
Clozapina	++++	--	+++	++++
Sulpiride	+++	++	+	+

FARMACI ANTIPSICOTICI E LORO PROFILO FARMACOLOGICO

Valori di Ki per i diversi sottotipi di recettori

Classe chimica	esempi	DOPAMINA				α_1 -adrenergico	istamina H ₁	serotonina 5-HT ₂	acetilcolina M ₁
		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 ⁻⁵ 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 ⁻⁵ M	10-100 nM	-	-	>10 ⁻⁵ M	>10 ⁻⁵ M	>1000 nM	>10 ⁻⁵ M
Altri composti eterociclici									
	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>	<i>Largactil®</i> , <i>Prozin®</i> ,
<i>Levomepromazina</i>	<i>Nozinan®</i>
<i>Promazina</i>	<i>Talofen®</i>
<i>Clotiapina</i>	<i>Entumin®</i>
<i>ATIPICI:</i>	
<i>Aloperidolo</i>	<i>Serenase®</i> , <i>haldol®</i>
<i>Sulpiride</i>	<i>Championyl®</i> , <i>Dobren®</i> , <i>Equili®</i>
<i>Levosulpiride</i>	<i>Levopraid®</i>
<i>Amisulpiride</i>	<i>Sulamid®</i> , <i>Deniban®</i> , <i>Soliad®</i>
<i>I Neurolettici depot:</i>	
<i>aloperidolo decanoato,</i>	<i>Haldol decanoas®</i>
<i>flufenazina decanoato e</i>	<i>Moditen depot®</i>
<i>perfenazina enantato</i>	<i>Trilafon enantato®</i>

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

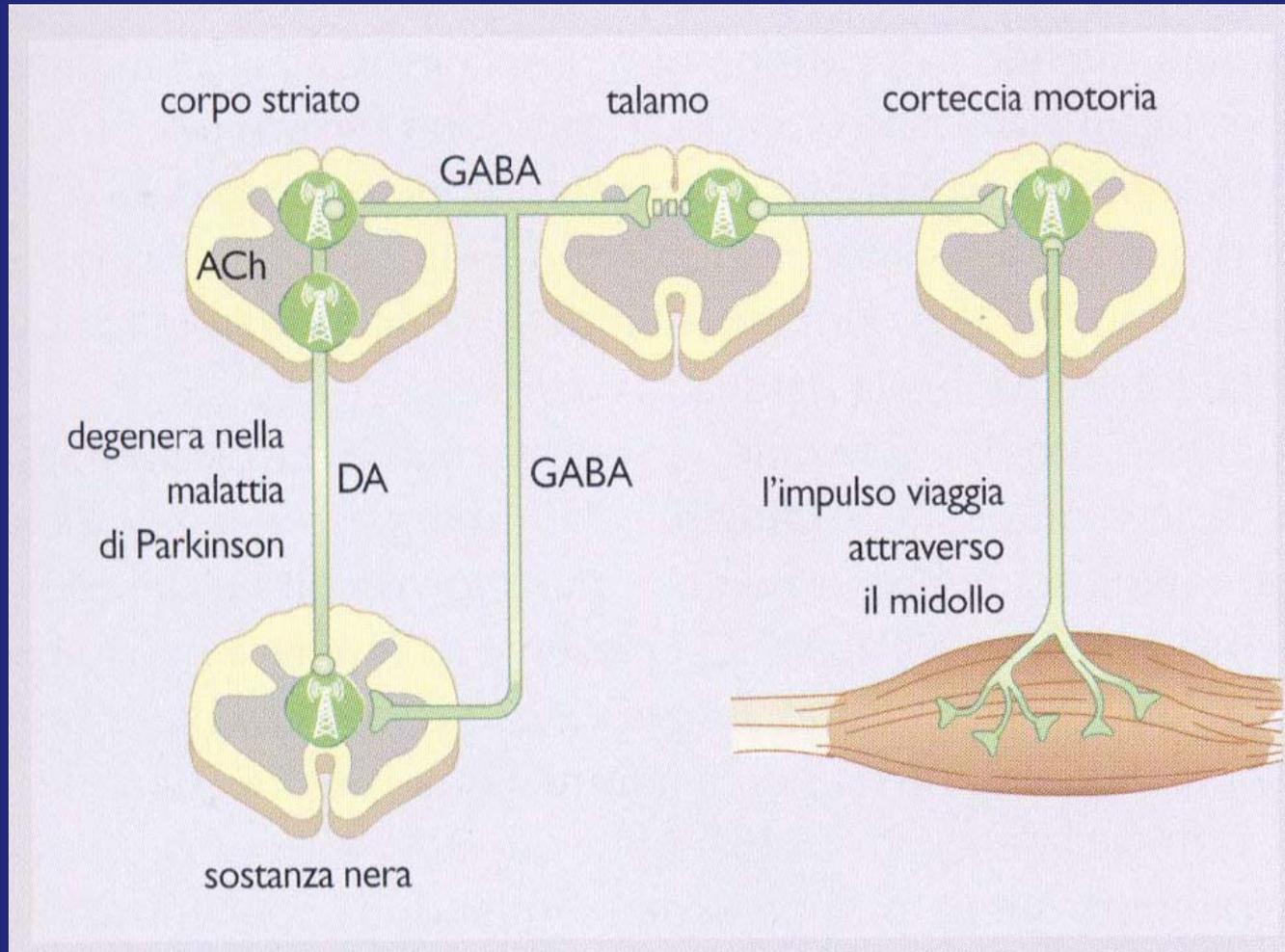
Sintomi principali della malattia di Parkinson

- **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

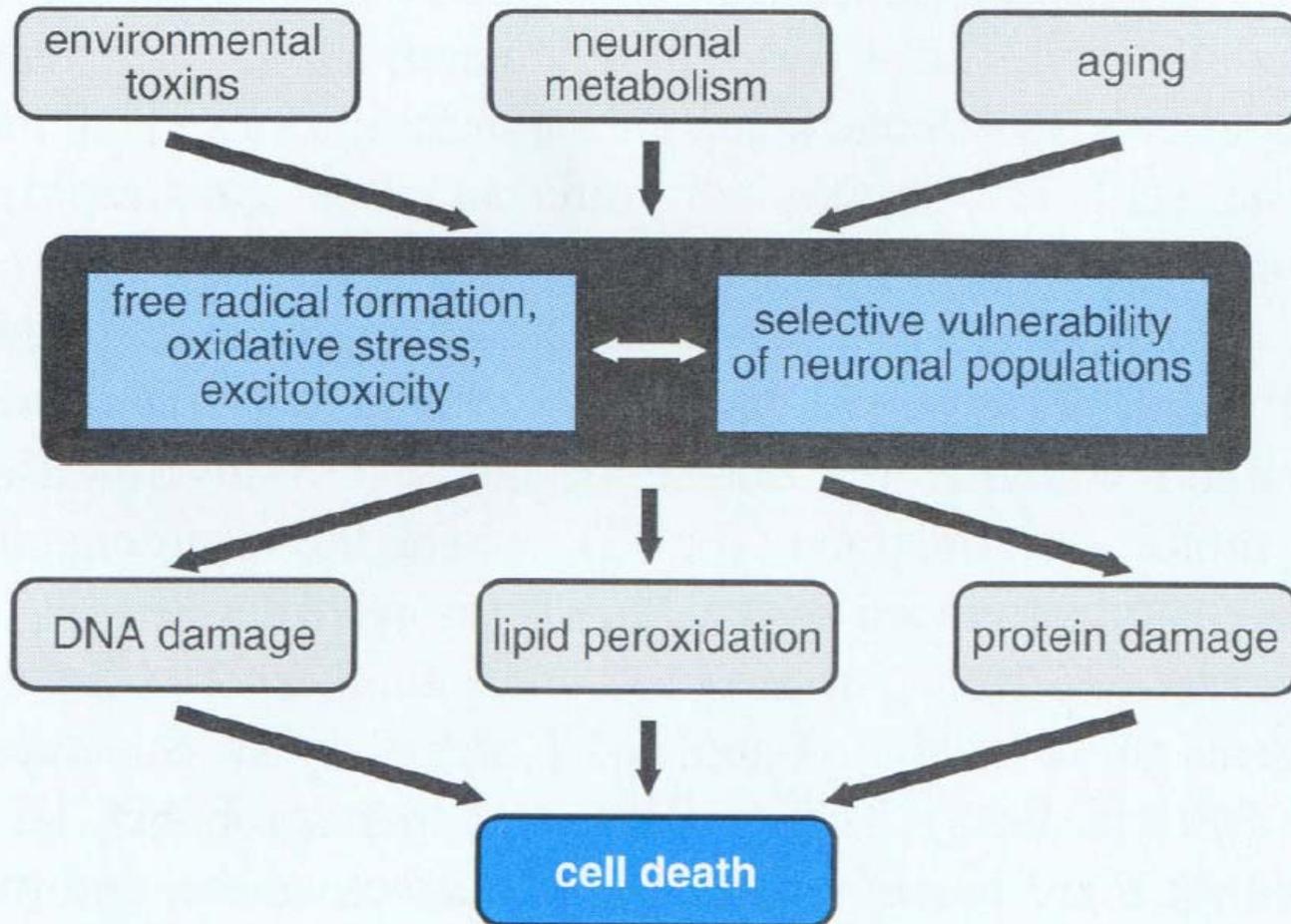
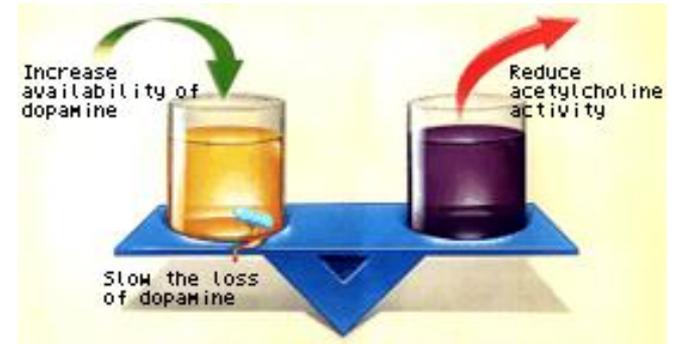
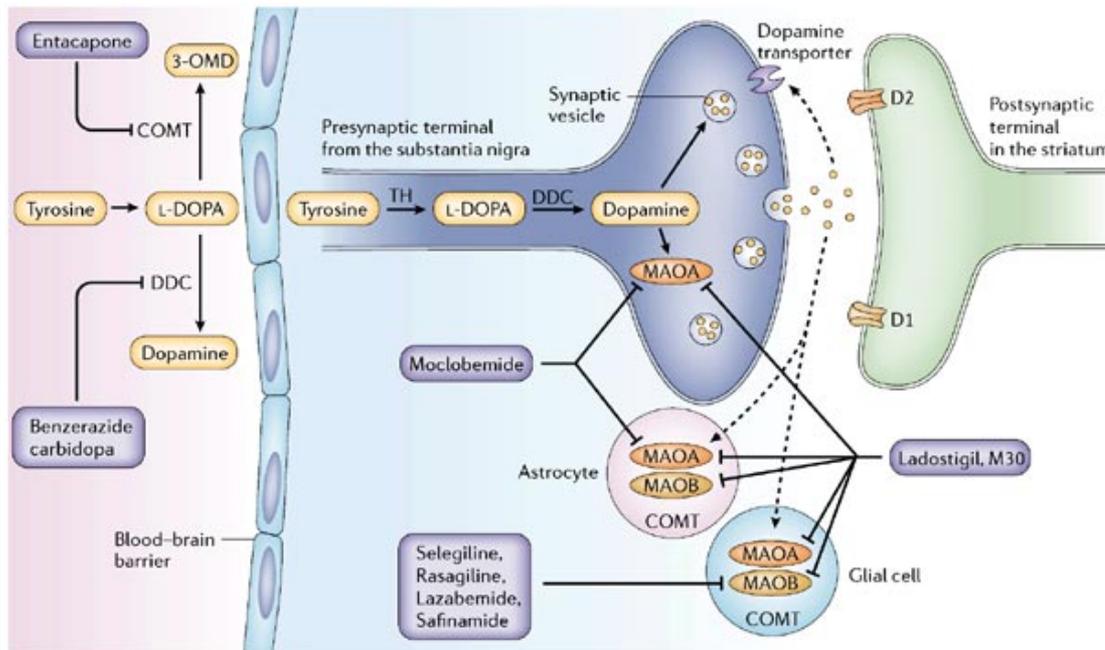


Figure 22-1. Mechanisms of selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases.

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

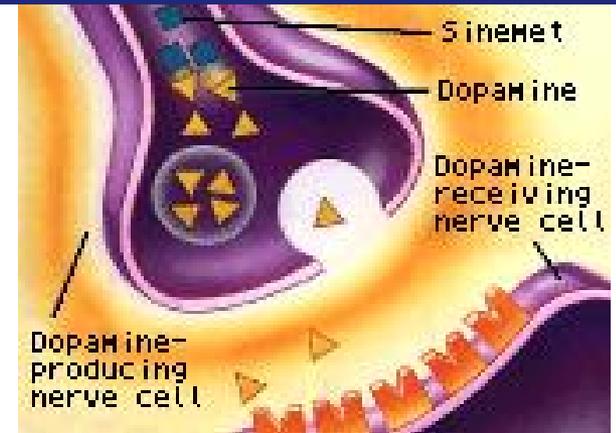
Non arresta la progressione della malattia

- 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)

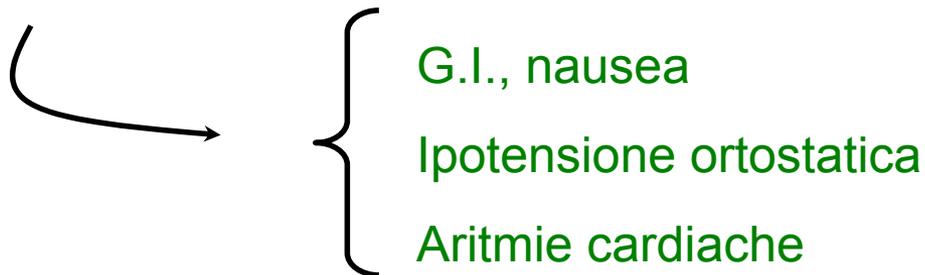
- Durata d'azione superiore alla emivita della L-dopa ($T_{1/2}$ 1-3 ore) perché viene trasformata in dopamina e conservata nelle vescicole sinaptiche
- Aumento dei livelli di dopamina contrasta gli effetti dovuti alla neurodegenerazione

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
Bromocriptina	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
Pergolide	agonista D2 agonista D1	3 x 2-3 mg	Elevato legame plasmatico Escrezione urine/feci (50/50)	Id.
Pramipexolo	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
ropinirolo	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%

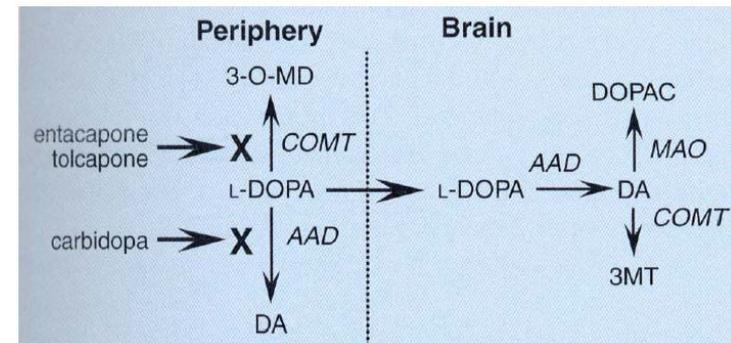
Effetti collaterali:

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

