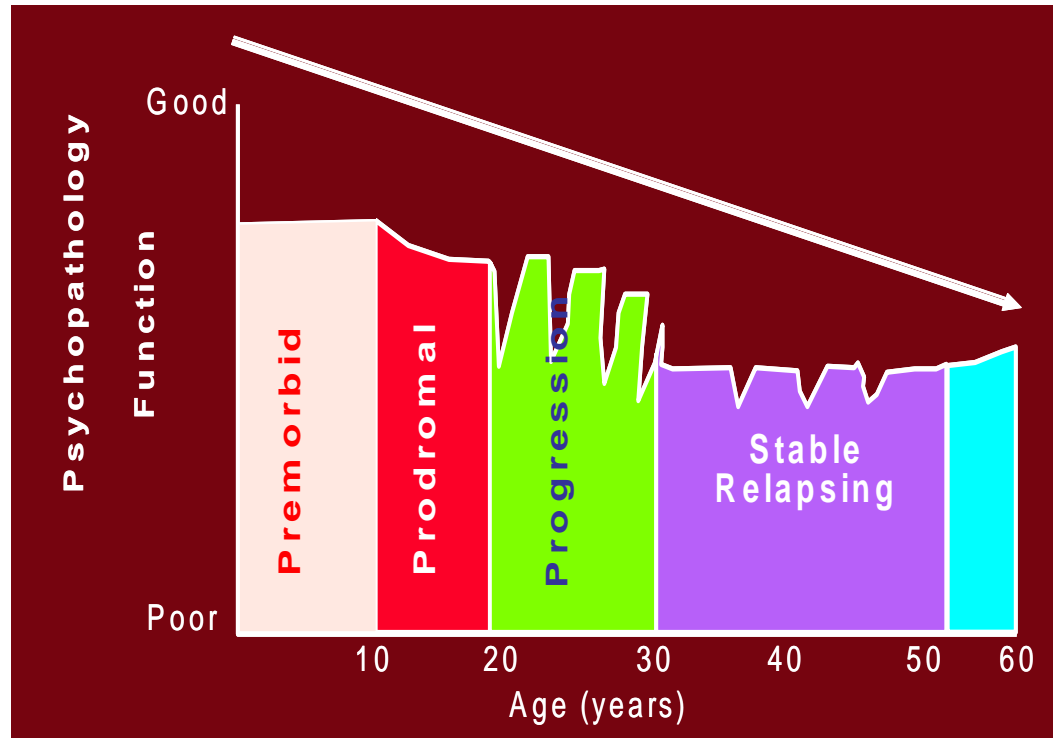


SCHIZOFRENIA

Il termine, coniato dallo psichiatra svizzero Eugen Bleuler nel 1908, deriva dal greco σχίζω (diviso) e φρήν (mente). E' un disordine psichiatrico caratterizzato dalla persistenza di alterazioni del pensiero, del comportamento e dell'affettività.



Decorso naturale della schizofrenia

La schizofrenia colpisce spesso soggetti in giovane età, ha un andamento cronico ed è altamente disabilitante.

SCHIZOFRENIA – Personaggi famosi



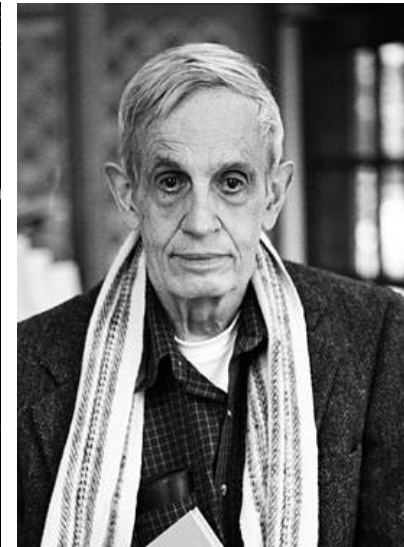
Vincent Van Gogh, 1853-1890
pittore post-impressionista



Friedrich Hoelderlin, 1770-1843
poeta del romanticismo tedesco



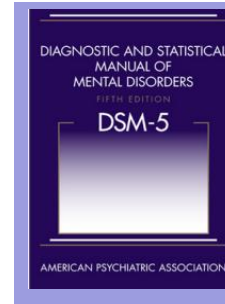
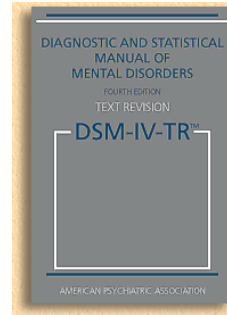
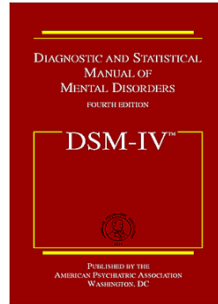
John Nash, matematico americano insignito nel 1994 del Nobel Prize for Economics, cui si ispira il film "A beautiful mind (2001)"



Syd Barret, 1946-2006
musicista, fondatore dei Pink Floyd

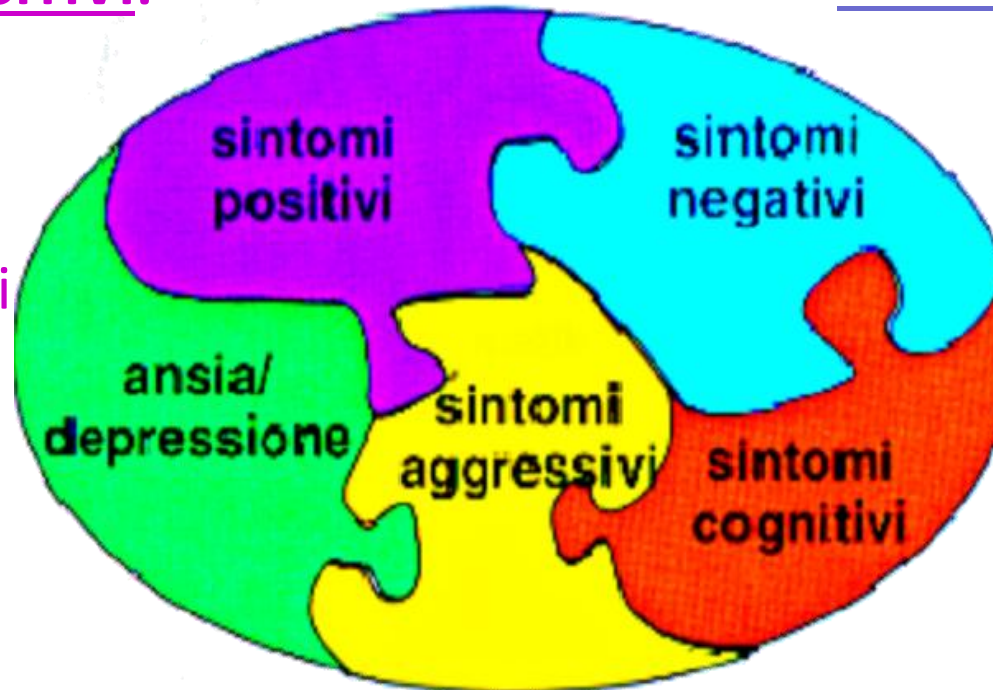
SCHIZOFRENIA

La diagnosi di *schizofrenia* si effettua secondo i criteri del DMS



SINTOMI POSITIVI:

- tensione
- ostilità
- iperattività
- allucinazioni
- deliri
- insonnia
- anoressia



SINTOMI NEGATIVI:

- apatia
- abulia
- anaffettività

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

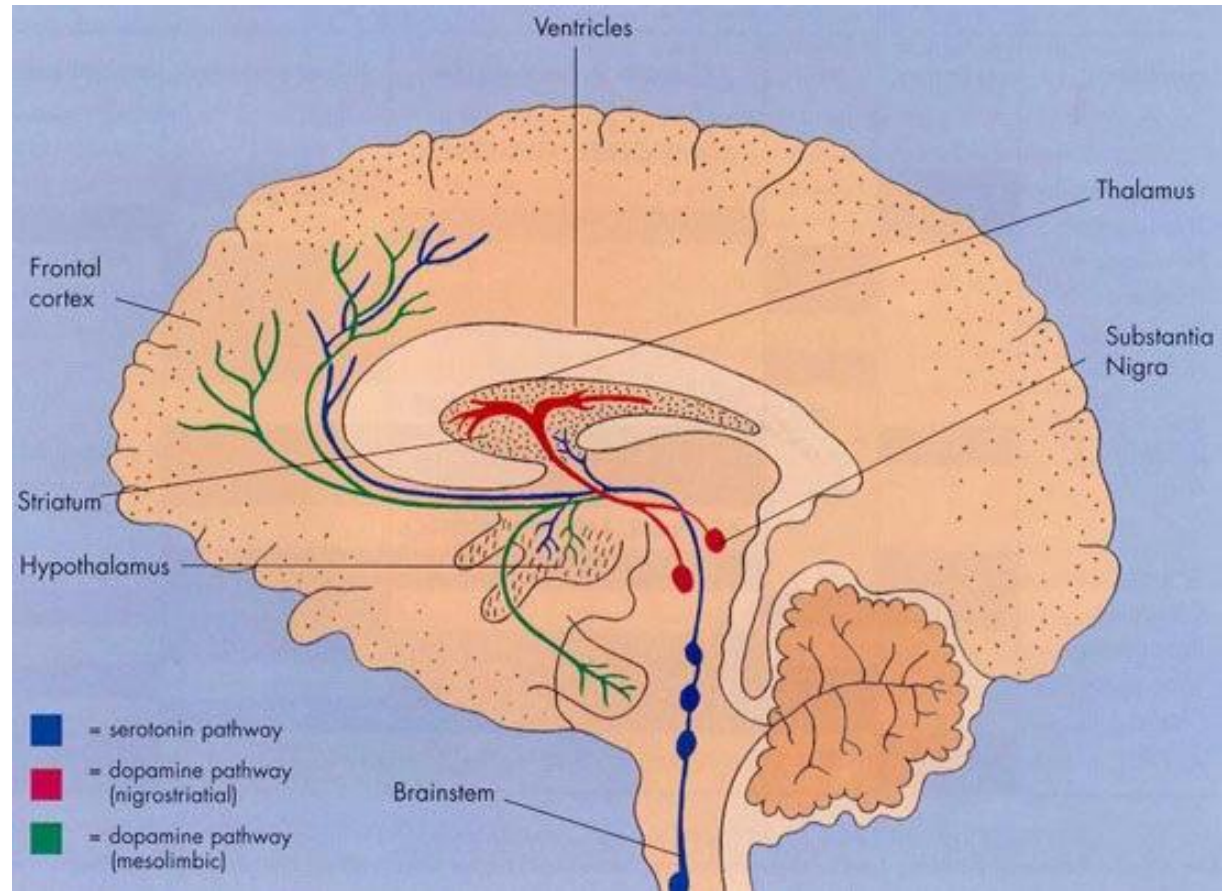
- 1- Fissazione di essere controllati
- 2- Fissazioni di grandezza
- 3- Fissazioni con contenuto persecutorio
- 4- Allucinazioni uditive
- 5- Dissociazione mentale
- 6- Comportamento catatonico

- 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)

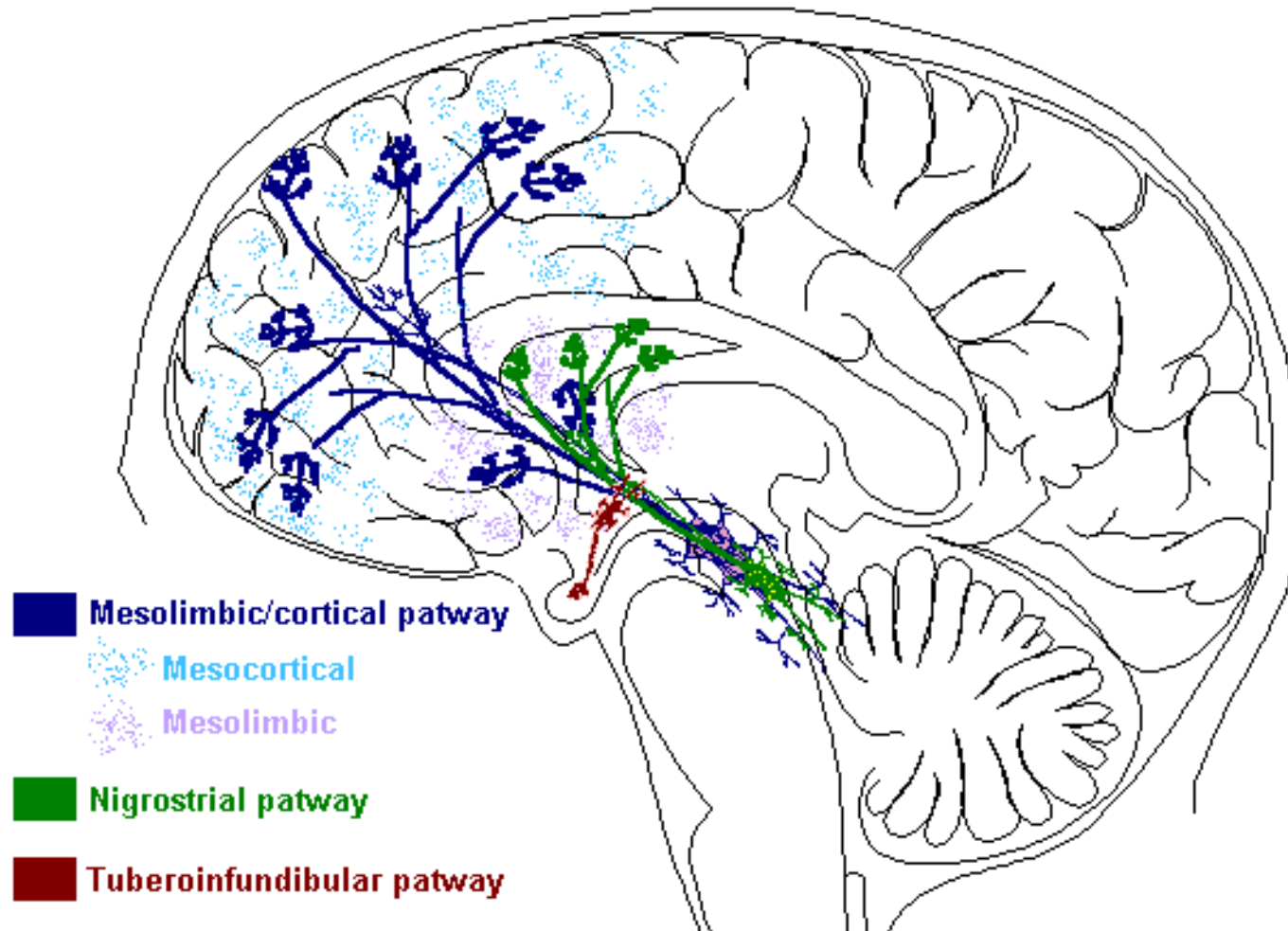
SCHIZOFRENIA - Patogenesi

Sebbene la causa all'origine della malattia sia tuttora sconosciuta esiste un generale consenso sul fatto che **l'iperattività DOPAMINERGICA** sia alla base di alcuni dei più importanti sintomi della malattia

Tuttavia, altri neurotrasmettitori, ed in particolare la **SEROTONINA e la NORADRENALINA**, presentano forti interazioni con le vie dopaminergiche e sono stati chiamati in causa nella definizione della malattia



TRASMISSIONE DOPAMINERGICA NEL SNC



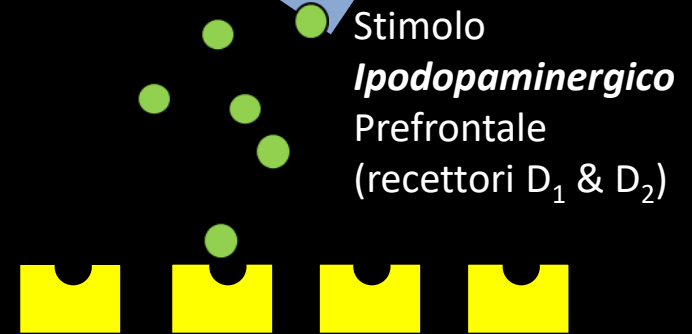
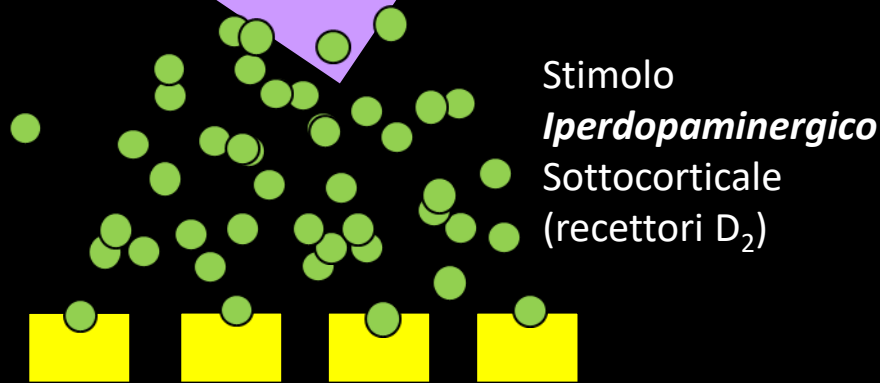
IPOTESI DOPAMINERGICA DELLA SCHIZOFRENIA

TRATTO MESOLIMBICO

TRATTO MESOCORTICALE

Ruolo nei processi emotivi e mnesici, nel comportamento motivazionale, nel processamento degli stimoli e nell'*arousal*

Ruolo nella cognizione, nella comunicazione e nell'attività sociale



L'iperattività dopaminergica nel sistema limbico è associata con i

Sintomi Positivi

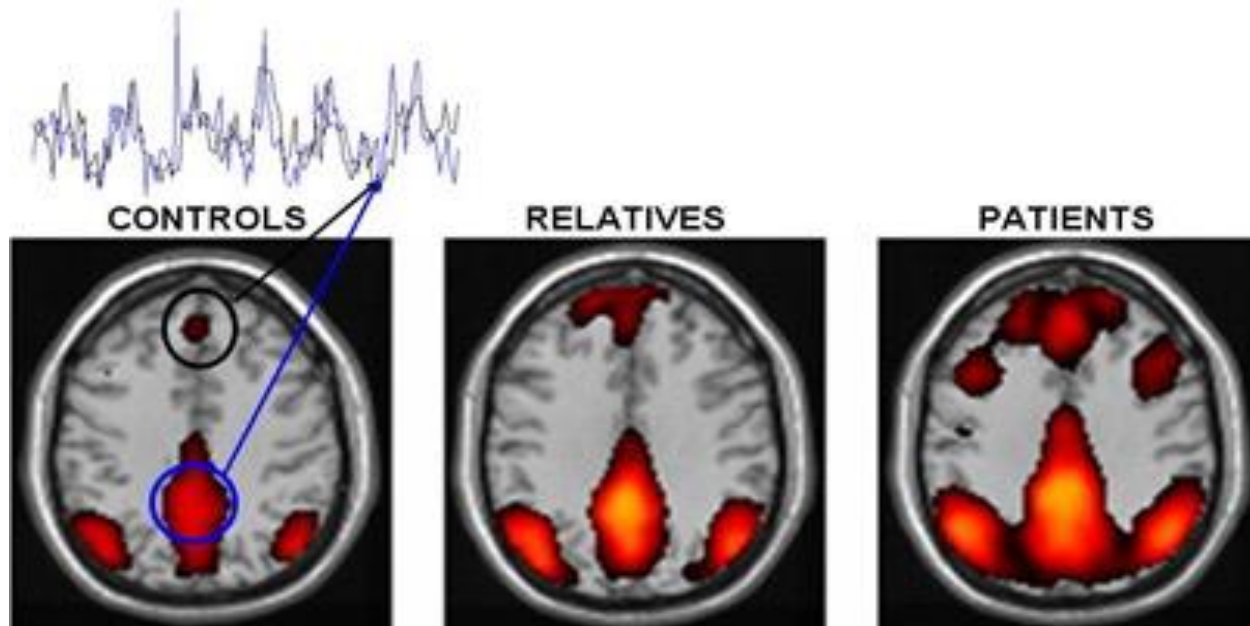
La riduzione dell'attività dopaminergica nella corteccia prefrontale è associata ai

Sintomi Negativi

SCHIZOFRENIA – Basi biologiche

GENETICA – prevalenza della incidenza in gemelli di pz schizofrenici; tasso di concordanza 2-6 volte superiore nei monozigotici rispetto ai fratelli

NEUROIMAGING – riduzione flusso ematico area prefrontale; aumento recettori D2 nel caudato, putamen, accumbens; riduzione recettori 5HT2 nella corteccia prefrontale

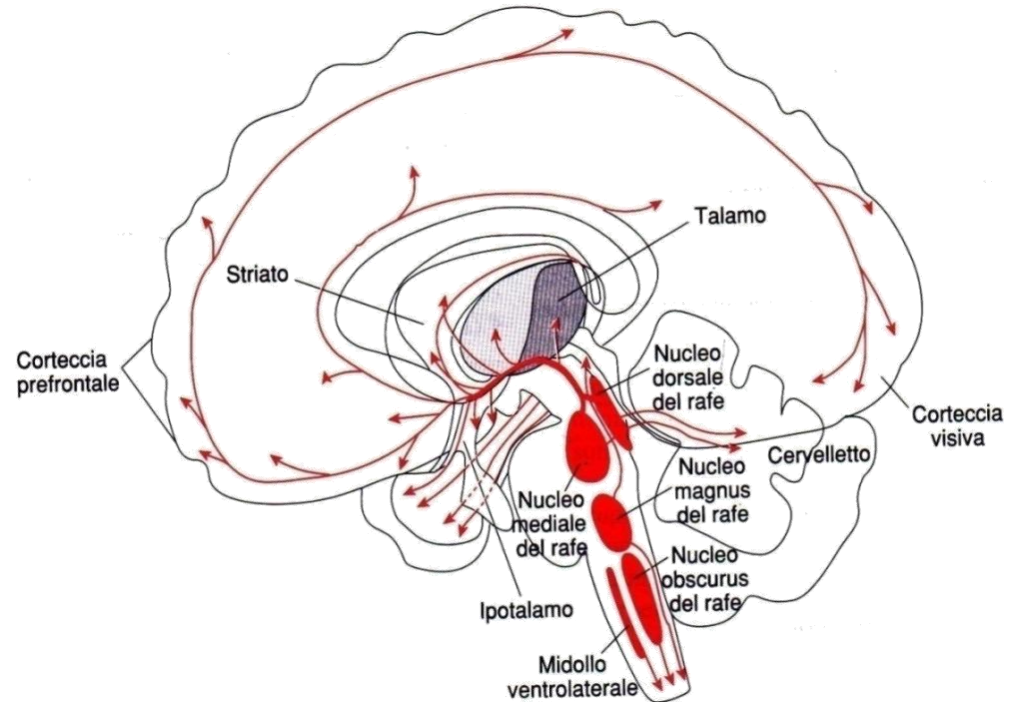
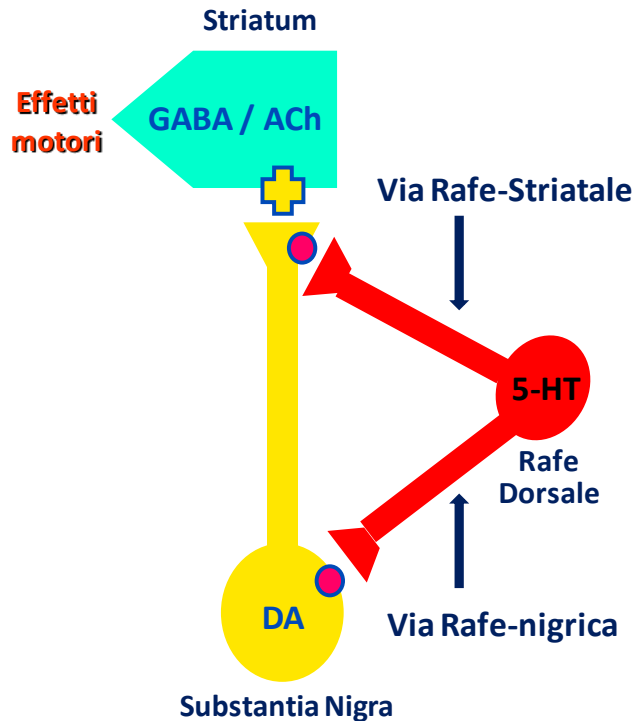


→ **Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia**

Susan Whitfield-Gabrieli^{a,1}, Heidi W. Thermenos^{b,c,d}, Snezana Milanovic^{b,c,e}, Ming T. Tsuang^{d,f}, Stephen V. Faraone^g, Robert W. McCarley^{b,h}, Martha E. Shenton^{b,i}, Alan I. Green^j, Alfonso Nieto-Castanon^g, Peter LaViolette^c, Joanne Wojcik^b, John D. E. Gabrieli^a, and Larry J. Seidman^{b,c,d,e}

PNAS 2009 JAN 27;106(4):1279-84.

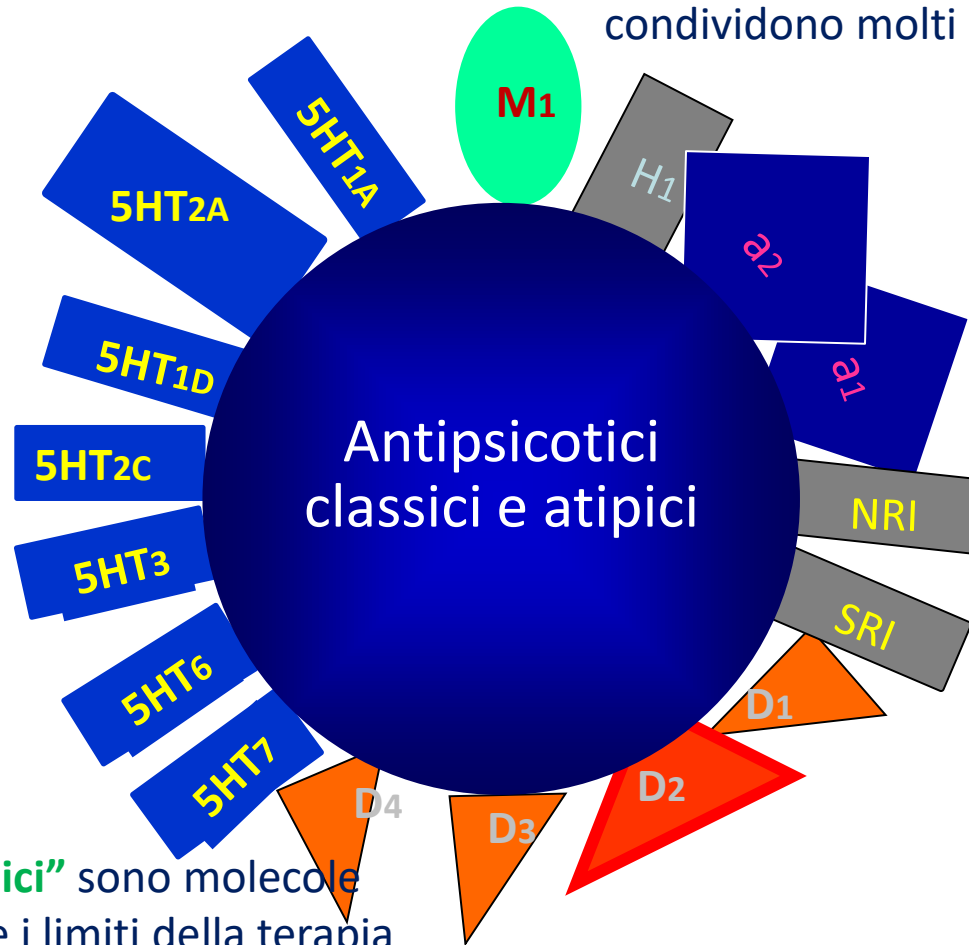
TRASMISSIONE SEROTONINERGICA NEL SNC



Il sistema serotonergico è strettamente connesso, sia da un punto di vista anatomico che funzionale con altri sistemi neurotrasmettitoriali. La sua attività modula e può essere modulata dallo stato funzionale di tutti i sistemi con cui interagisce

NEUROLETTICI O ANTIPSIKOTICI

1. I **neurolettici classici**, pur appartenendo a classi chimiche diverse, condividono molti effetti sia terapeutici che collaterali



2. I **neurolettici "atipici"** sono molecole pensate per superare i limiti della terapia tradizionale e presentano alcune peculiarità nel meccanismo d'azione

FARMACI NEUROLETTICI CLASSICI

<i>Gruppo chimico</i>	<i>Composti</i>	<i>Eff sedativo</i>	<i>Eff antimuscarinico</i>	<i>Atti alfa-bloccante</i>	<i>Eff extrapiramidali</i>
FENOTIAZINE					
Alifatiche	Clorpromazina	+++	+++	+++	++
Pipiridine	Tioridazina	+++	+++	+++	+
Piperazine	Perfenazina	+	+	+	+++
TIOXANTENI					
Alifatici	Clorprotixene	+++	+++	+++	++
Piperazine	Flupentixolo	+ / +++	+	+ / +++	+++
BUTIRROFENONI					
DIFENILBUTILPIPERIDINE	Pimozide	+	+	+	+++
BENZAMIDI	Sulpiride	+	0/+	+	+
INDOLO DERIVATI	Molindone	++	+	0/+	+

I neurolettici convenzionali sono **antagonisti dei recettori D2**, ma la maggior parte ha effetti anche su recettori per **ACh, NA, 5-HT, GABA** e **glutammato**.

PROPRIETÀ COMUNI DEI NEUROLETTICI CLASSICI

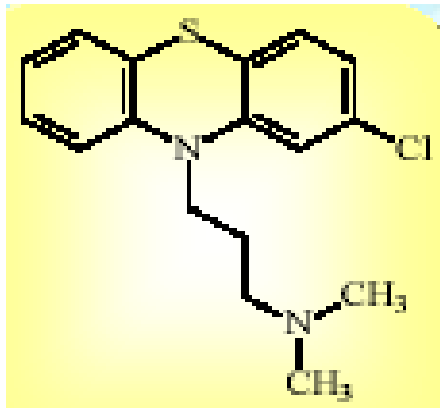
- La potenza dei neuroleptici cresce generalmente in parallelo con l'attività di blocco sui recettori D2.
- Il meccanismo d'azione (blocco dei recettori D2) è responsabile sia degli effetti terapeutici che di quelli collaterali.
- I neuroleptici impiegano giorni o settimane per determinare il loro effetto, suggerendo che alcuni meccanismi secondari potrebbero essere necessari per esplicare l'azione terapeutica.

EFFETTI

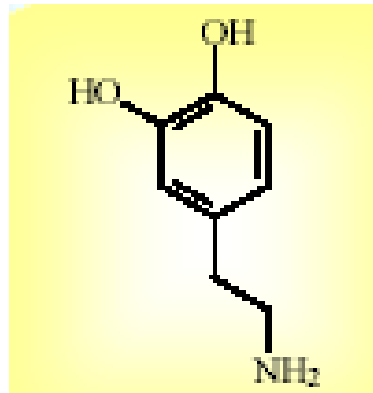
- ***Qualità e quantità del sonno***  tendenza a normalizzare il sonno alterato
- ***Comportamento complesso***  effetti ansiolitici e/o sedazione alterazione dello stato di allerta
- ***Attività motoria***  compromissione per inibizione DA nella via nigro-striatale
- ***Zona chemiorecettore bulbare***  riduzione di nausea e vomito

INTERAZIONE DELLE FENOTIAZINE CON I RECETTORI DOPAMINERGICI

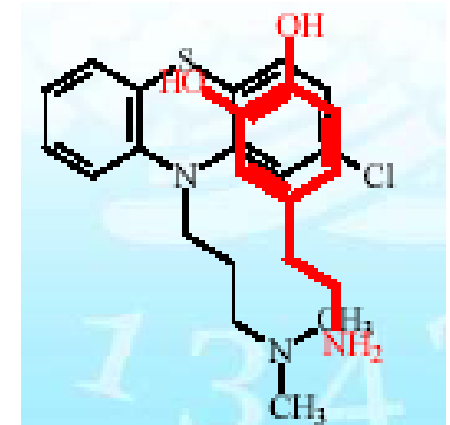
Un esame cristallografico della clorpromazina e della dopamina ha dimostrato che le due strutture possono parzialmente sovrapporsi



clorpromazina



dopamina



Nella conformazione preferita la catena laterale della fenotiazina tende ad orientarsi verso l'atomo di cloro presente sull'anello aromatico

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

CLORPROMAZINA (Largactil[®])

FARMACOCINETICA

Assorbimento:	Biodisponibilità orale: 32%
Distribuzione:	Legame proteico: 90-99% - Passa la BEE Emivita plasmatica: 6 ore
Metabolismo:	Epatico: ampio
Eliminazione:	Renale: 23% metaboliti <1% immodificata

EFFETTI COLLATERALI

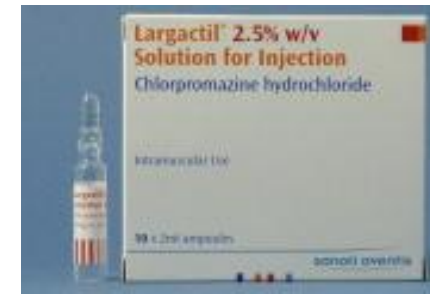
- **SINDROME MALIGNA DA NEUROLETTICI (rigidità, mioglobinemia, ipertermia, stupore)**
- DISTURBI EXTRAPIRAMIDALI (Parkinsonismo iatrogeno - Sindrome discinetica precoce - Acatisia - Discinesia tardiva)
- ALTERAZIONI ENDOCRINE (innalzamento livelli di prolattina e MSH)
- TACHICARDIA, IPOTENSIONE.
- CONGESTIONE NASALE, XEROSTOMIA. EPATOPATIA. ALTERAZIONI EMATOPOIETICHE

CLORPROMAZINA

SOMMINISTRAZIONE:

Orale: 50-100 mgx4/die

IM: 25-400 mgx4/die



Per la somministrazione intramuscolare diluire il contenuto di una fiala con soluzione fisiologica sterile fino a portare la soluzione a 5-6 ml.

Il dosaggio della clorpromazina deve essere personalizzato in rapporto all'età del paziente, alla natura e alla gravità dell'affezione, alla risposta terapeutica e alla tollerabilità del farmaco. E' sempre consigliabile iniziare con dosaggi bassi, aumentando progressivamente le dosi. Usualmente l'intervallo terapeutico e' di 6-8 ore. Nell'impiego parenterale non superare i 25 mg nelle prime 24 ore salvo nei casi in cui non sia strettamente indispensabile a giudizio dello specialista.

POSOLOGIA per INDICAZIONI

Trattamento dei disturbi psichiatrici: 30-75 mg os/die in pazienti ambulatoriali con sintomi di lieve o media gravità. Il trattamento puo' essere iniziato per via im con 25 mg in caso di necessità. Nei bambini il dosaggio consigliato e' di 1 mg/kg/die ripetuto se necessario, 2-3 volte al giorno.

Vomito: 25-50 mg per via im/2-3 volte al giorno. Ottenuto l'effetto terapeutico, la terapia, se necessaria, deve essere continuata per via orale.

Singhiozzo incoercibile: 25-50 mg 2-3 volte al giorno.

Medicazione pre-anestetica: 12,5-25 mg im qualche ora prima dell'intervento.

- 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)

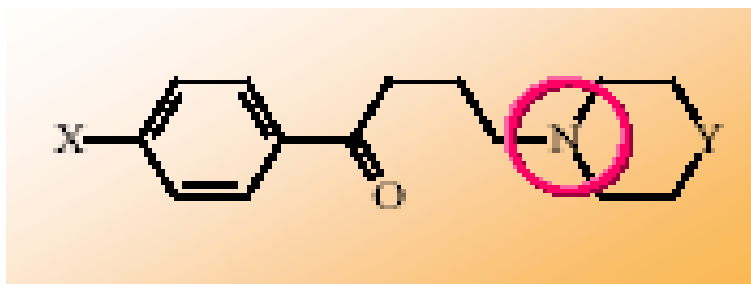
Tioxantenici

- 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

BUTIROFENONI – Relazione struttura attività (SAR)

Questa classe di farmaci è stata scoperta nel corso di ricerche intese a potenziare l'attività analgesica della meperidina. La serie dei butirrofenoni è stata sviluppata riuscendo ad eliminare, con opportune modifiche strutturali la componente morfina e a potenziare quella neurolettica.

STRUTTURA GENERALE



Il gruppo amminico terziario distante 3 atomi di carbonio dal gruppo acilico è **responsabile** della **ATTIVITA' NEUROLETTICA**

La sostituzione di **C=O** con **S=O**, **C=C**, **-O-**, **-CH2-**

RIDUCE L'ATTIVITA' NEUROLETTICA

L'allungamento o accorciamento della catena trimetilénica

RIDUCE L'ATTIVITA' NEUROLETTICA

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**

ALOPERIDOLO (Serenase®)

SOMMINISTRAZIONE:

OS: 1-5-10 mg cpr **Gocce orali:** 2 mg/ml

IM: 2-5mg/ml



POSOLOGIA per INDICAZIONI

Trattamento dei disturbi psichiatrici: **Fase acuta:** Episodi acuti di schizofrenia, delirium tremens, confusione acuta, sindrome di Korsakoff, paranoia acuta: per IM: 5-10 mg/ora fino al raggiungimento di un adeguato controllo dei sintomi e comunque fino ad un massimo di 60 mg/die. **Fase cronica:** Schizofrenia cronica, alcoolismo cronico, disturbi cronici della personalità: per OS: da 1-3 mg/3 die, fino a 10-20 mg/3 die, in relazione alla risposta individuale.

Controllo dell'agitazione psico-motoria: **Fase acuta:** Mania, demenza, alcoolismo, disturbi della personalità e comportamentali, singhiozzo, movimenti coreiformi, tics, balbuzie: 5-10 mg IM
Fase cronica: Per OS: da 0,5-1 mg/3 die fino a 2-3 mg/3 die, in relazione alla risposta individuale.

Ipnosi: Per OS 2-3 mg in dose unica, la sera prima di coricarsi.

Trattamento dell'emesi di origine centrale: 5 mg IM . Nella profilassi del vomito postoperatorio: 2,5-5 mg IM alla fine dell'intervento.

DROPERIDOLO (Sintodian[®])

FARMACOCINETICA

Assorbimento:	Rapido
Distribuzione:	Legame proteico: alto - Passa la BEE e placentare Emivita plasmatica: 2ore
Metabolismo:	Epatico: ampio (flusso dipendente)
Eliminazione:	Renale: 75% metaboliti Biliare: 22% <1% immodificata

EFFETTI COLLATERALI

Sistema Nervoso Centrale Reazioni extrapiramidali (1%) - Reazioni disforiche Riduce il flusso ematico cerebrale. No amnesia

Sistema Cardiovascolare Ipotensione arteriosa (effetto alfa-bloccante centrale)
Ipertensione in pz con Feocromocitoma - Tachicardia – Effetto antiaritmico (alfa-blocco).
Raramente: prolungamento dell'intervallo QT e/o aritmie ventricolari, rari casi di morte improvvisa.

Sistema Respiratorio

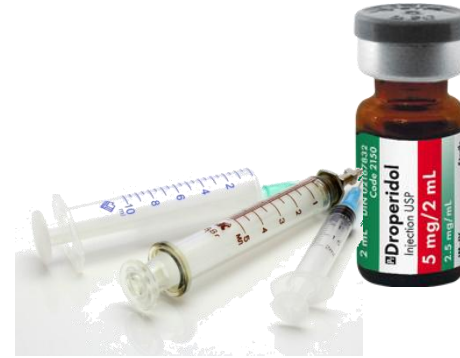
Aumentata risposta ventilatoria

DROPERIDOLO

SOMMINISTRAZIONE:

EV: 2.5mg/10kg

IM: 2.5mg/10kg



POSOLOGIA per INDICAZIONI

Trattamento dei disturbi psichiatrici: 12,5-25 mg in 250-500 ml di soluzione fisiologica glucosata al 5%, 1-2/die; per EV alla dose di 2,5-7,5 mg/3 die; per IM alla dose di 10-25 mg/die nelle fenomenologie morbose caratterizzate da grave agitazione psicomotoria, stati di eccitamento e pseudoconfusionali

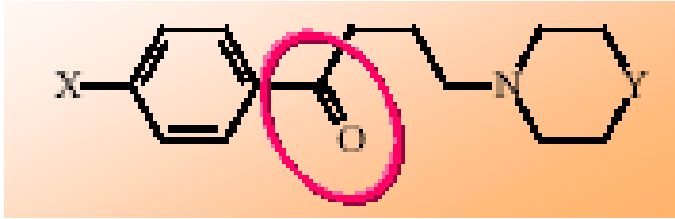
Anestesiologia: si preferisce la via IM (5-10 mg /2-4 ml) pro-dose nei periodi pre e post operatori; la via EV (diretta o per perfusione, 20-40 ml) durante l'intervento. Anche somministrato non diluito il preparato non è causa di manifestazioni irritative locali.

Per il mantenimento di un'anestesia, il dosaggio va adeguato al grado di neurolepsi desiderato, alla durata dell'intervento, alla sensibilità del soggetto e alla quantità dei farmaci co-somministrati, tenendo presente che il droperidolo riduce la necessità di analgesici, barbiturici e anestetici volatili.

Neuroleptoanalgesia: l'associazione del droperidolo con il fentanil può essere realizzata impiegando il preparato già pronto per l'uso (Leptofen) in cui i due componenti sono presenti nella proporzione di 50:1 (1 ml di Leptofen contiene 2,5 mg di droperidolo e 0,05 mg di fentanil).

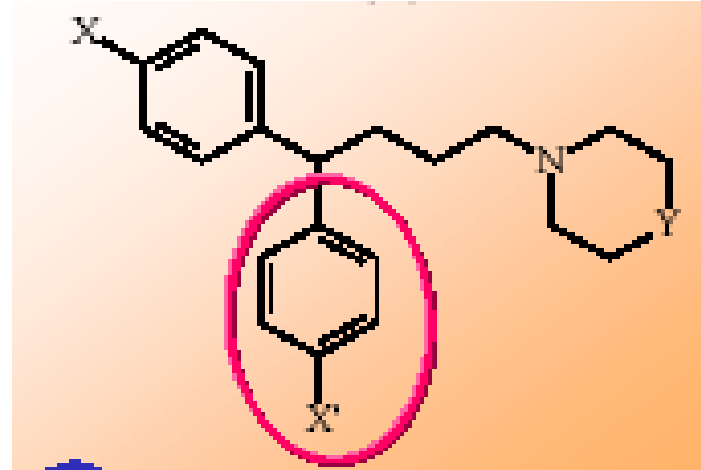
DIFENILBUTILPIPERIDINE

BUTIRROFENONI



La sostituzione del gruppo carbonilico con un gruppo fluoro-fenilico porta ai derivati a più lunga durata d'azione (**PIMOZIDE**)

DIFENILBUTILPIPERIDINE



PIMOZIDE (cpr per OS)



L'utilizzo del farmaco è indicato nei pazienti con Sindrome di Tourette, per il trattamento ed il controllo dei movimenti involontari (tic motori) e delle vocalizzazioni involontarie (tic vocali).

E' un disordine neurologico che esordisce nell'infanzia scomparendo, spesso, durante l'adolescenza. È caratterizzato dalla presenza di tic motori e fonatori incostanti, talvolta fugaci, altre volte cronici, la cui gravità può variare da estremamente lievi a invalidanti

METOCLOPRAMIDE (Plasil®)

FARMACOCINETICA

Assorbimento: Rapido – Biodisponibilità 80±15% (orale)
Emivita plasmatica: 5-6 ore
Metabolismo: Epatico: ampio
Eliminazione: Renale: 75% -85% renale Fecale: 2%

SOMMINISTRAZIONE:

OS: 1-5-10 mg cpr - Gocce orali: 2 mg/ml

IM: 2 -5mg/ml



Antiemetico – Utilizzata principalmente nel trattamento della nausea e del vomito associati a condizioni come l'uremia, le malattie da radiazioni, le neoplasie, il parto, alcune infezioni, la cefalea e farmaci che causano nausea e vomito. In alcune condizioni dolorose, come ad esempio l'emigrania, può essere utilizzata in combinazione con il paracetamolo

Gastroprocinetico - Aumenta la peristalsi del digiuno e del duodeno, aumenta il tono e l'ampiezza delle contrazioni gastriche, rilassa lo sfintere piloro e bulbo duodenale. Nel trattamento della stasi gastrica dopo la chirurgia addominale o nella gastroparesi diabetica. Negli studi RX gastrointestinali con bario per accelerare il transito gastrointestinale, nella malattia da reflusso gastroesofageo (GERD).

Altre indicazioni - Talvolta utilizzata per stimolare l'allattamento (iperprolattinemia)

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E L'AGENZIA
ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

22/01/2014

METOCLOPRAMIDE

Metoclopramide: indicazioni aggiornate e posologia per minimizzare il rischio di effetti indesiderati (principalmente neurologici)

Limitazioni della dose e della durata d'impiego

- La metoclopramide deve essere prescritta esclusivamente per l'uso a breve termine, rispettando le dosi e gli intervalli raccomandati tra le dosi, al fine di minimizzare i rischi di reazioni avverse neurologiche e di altra tipologia.
- Le dosi per via endovenosa devono essere somministrate sotto forma di bolo lento (in un lasso di tempo di almeno 3 minuti), per minimizzare il rischio di reazioni avverse, incluse reazioni di tipo cardiovascolare.
- A causa del rischio di reazioni avverse associato a dosi elevate, sono state ritirate le seguenti forme farmaceutiche ad alto dosaggio:
 - supposte da 20 mg
 - formulazioni liquide orali con concentrazioni superiori a 1 mg/ml
 - formulazioni iniettabili con concentrazioni superiori a 5 mg/ml.



LIMITI DEGLI ANTIPSIKOTICI CONVENZIONALI

- *Ulteriore riduzione della attività DA nelle vie mesocorticali* = peggioramento **SINTOMI NEGATIVI**
- *Azione di blocco sulla attività DA nelle vie nigro-striatali* = **SINTOMI EXTRAPIRAMIDALI**

SINTOMI EXTRAPIRAMIDALI

<i>reazione</i>	<i>caratteristiche</i>	<i>tempo di massimo rischio</i>	<i>meccanismo ipotizzato</i>
<i>distonia acuta</i>	spasmo dei muscoli linguiali, facciali e dorsali del collo; simile ad un quadro convulsivo non isterico	1-5 giorni	sconosciuto
<i>parkinsonismo</i>	rigidità, tremore, bradicinesia, povertà espressiva	5-30 giorni	antagonismo della dopamina
<i>acatisia</i>	irrequietezza motoria, assenza di stato ansioso	5-60 giorni	sconosciuto
<i>discinesia tardiva</i>	discinesia oro-facciale; movimenti coreoatetossici diffusi	insorge dopo mesi o anni e peggiora alla sospensione della terapia	
<i>tremore periorale (sindrome del coniglio)</i>	Il tremore periorale può essere una variante tardiva del parkinsonismo	insorge dopo mesi o anni di terapia	sconosciuto

SINDROME MALIGNA DA NEUROLETTICI

È il più grave degli effetti indesiderati dei neurolettici; **RARO**, ma potenzialmente fatale.

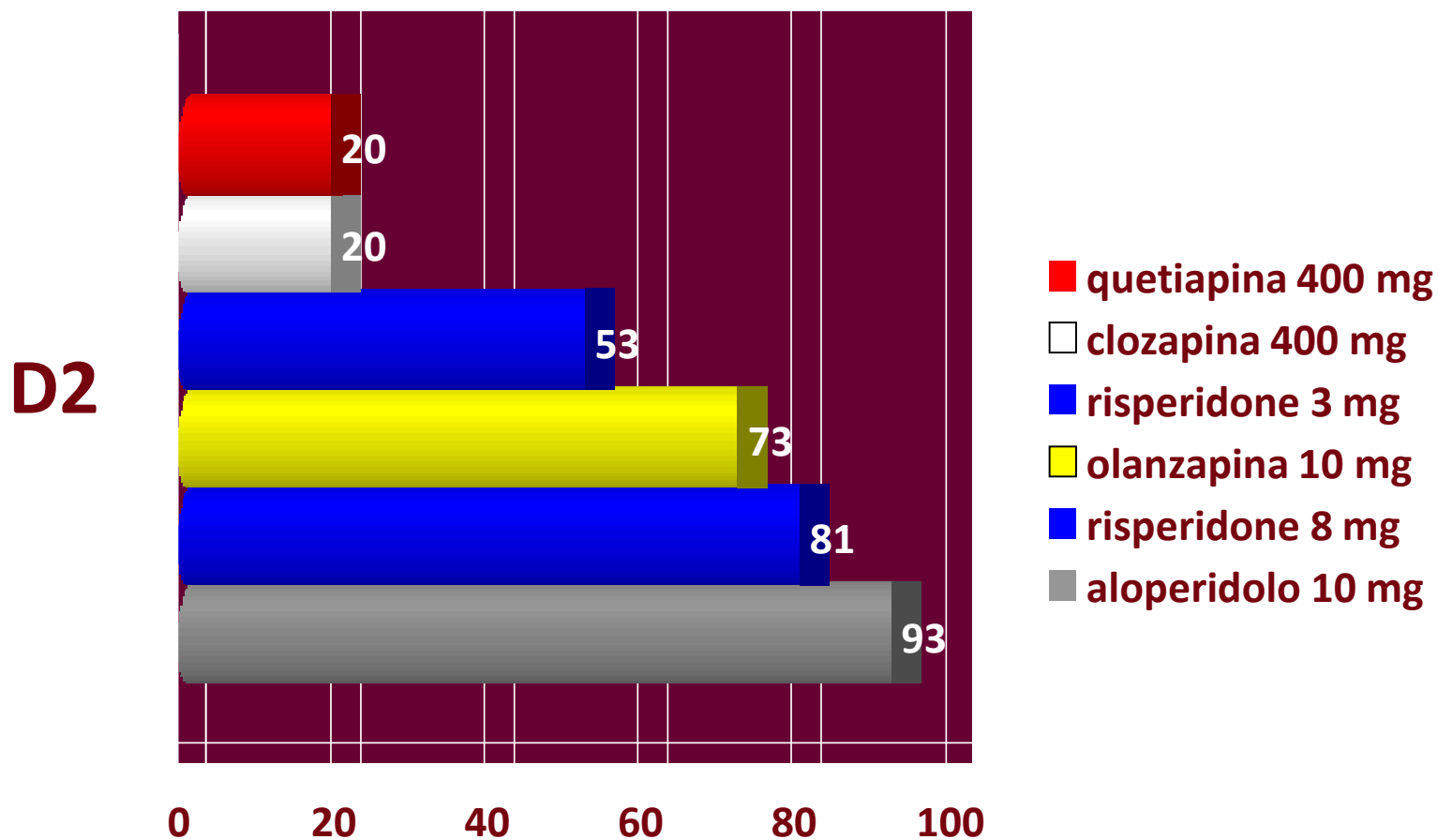
- ipertermia (da 38° C fino a 42° C)
- fluttuazione del livello di coscienza
 - tremori e rigidità muscolare
- tachicardia, instabilità della pressione arteriosa
- disfunzioni del sistema nervoso autonomo con pallore, disfagia
 - sudorazione profusa e incontinenza urinaria

Fattori di rischio sono: la presenza di malattie organiche concomitanti, l'uso di neurolettici depot, l'assunzione di dosi molto elevate di neurolettici in brevi periodi.

Può complicarsi con insufficienza renale acuta, insufficienza polmonare con embolie, polmonite, infarto miocardico, sepsi e coma.

È essenziale sospendere la terapia farmacologica in quanto non esiste un trattamento di efficacia provata, benché siano stati utilizzati la bromocriptina e il dantrolene o l'ipotermia indotta.

LA POSSIBILITÀ DI INDURRE SINTOMI EXTRAPIRAMIDALI È LEGATA ALLA PERCENTUALE DI OCCUPAZIONE DEI RECETTORI D2



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)

Limiti degli antipsicotici tradizionali

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



Neurolettici atipici

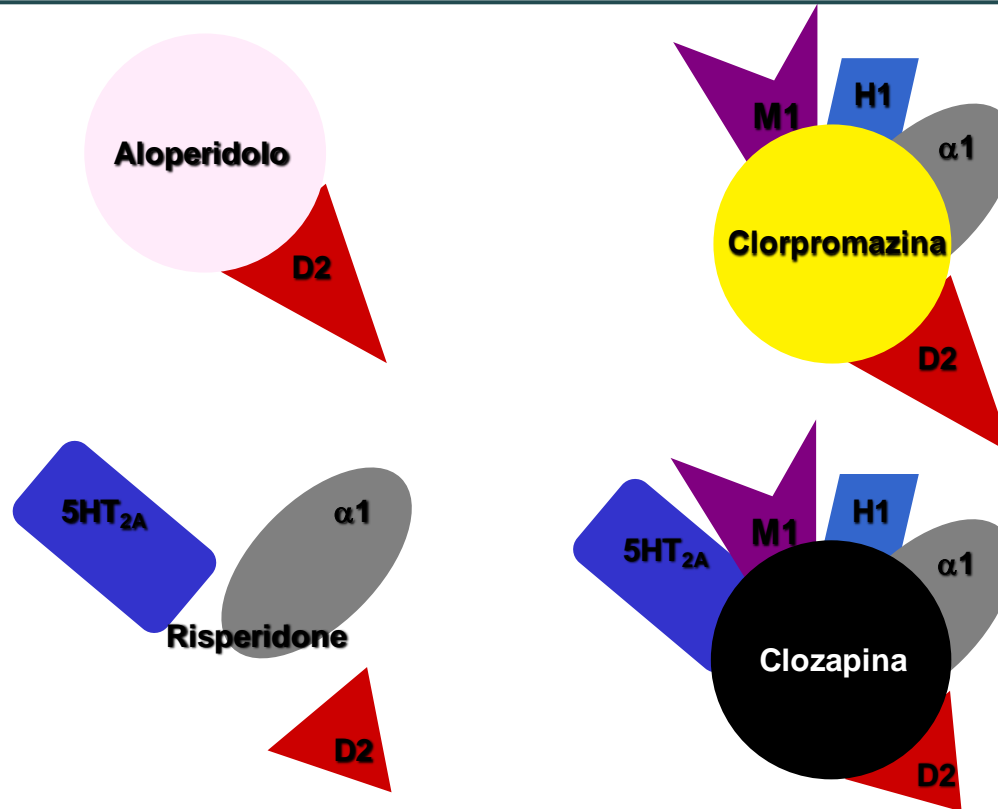
BENZISISSAZOLICI:

Risperidone, Ocaperidone,
Ziprasidone

DIBENZAEPINE:

Clozapina, Olanzapina,
Quetiapina.

CARATTERISTICHE DEI NEUROLETTICI ATIPICI RISPETTO AI CLASSICI



BENZISISSAZOLICI:

Risperidone, Ocaperidone,
Ziprasidone

Maggiore affinità per i recettori 5HT_{2A} rispetto ai D₂.

Scarsi o nulli effetti extrapiramidali.

Azione sui sintomi negativi della schizofrenia.

Efficacia nei pazienti schizofrenici refrattari alla terapia con antipsicotici tipici.

DIBENZAZEPINE:

Clozapina, Olanzapina,
Quetiapina.

AFFINITÀ DEGLI ANTIPSIKOTICI PER I RECETTORI DEI NEUROTRASMETTITORI CEREBRALI

Recettore	Clozapina	Risperidone	Olanzapina	Ziprasidone	Quetiapina	Aloperidolo
	<i>(K_i, nM)</i>					
D ₁	290	580	52	130	1300	120
D ₂	130	2.2	20	3.1	180	1.4
D ₃	240	9.6	50	7.2	940	2.5
D ₄	47	8.5	50	32	2200	3.3
5-HT _{1A}	140	210	2100	2.5	230	3600
5-HT _{1D*}	1700	170	530	2.0	>5100	>5000
5-HT _{2A}	8.9	0.29	3.3	0.39	220	120
5-HT _{2C}	17	10	10	0.72	1400	4700
5-HT ₆	11	2000	10	76	4100	6000
5-HT ₇	66	3.0	250	9.3	1800	1100
α ₁	4.0	1.4	54	13	15	4.7
α ₂	33	5.1	170	310	1000	1200
H ₁	1.8	19	2.8	47	8.7	440
M ₁	1.8	2800	4.7	5100	100	1600

RUOLO DELL' ATTIVITA' DI BLOCCO SU ALTRI RECETTORI NELL'AZIONE DEGLI ANTIPSIKOTICI

L' azione sui **RECETTORI M** può rappresentare un vantaggio terapeutico poiché fornisce una automatica protezione nei confronti degli effetti extrapiramidali conseguenti al blocco dei recettori dopaminergici. tuttavia l'azione antimuscarinica centrale può anche indurre confusione, compromissione della memoria e reazioni psicotiche. Pertanto la presenza di un farmaco anticolinergico potrebbe mascherare un sovradosaggio dell'antipsicotico.

I neurolettici dotati di alta affinità per i **RECETTORI α_1** possono indurre sedazione ed ipotensione ortostatica. L'antagonismo dei **RECETTORI H_1** da parte dei neurolettici causa la sonnolenza peculiare degli antistaminici.

Gli effetti collaterali indesiderati dei neurolettici associati al blocco dei recettori α_1 ed H_1 tendono a scomparire con la somministrazione cronica.

CLOZAPINA (Clozaril®)

Antagonista 5HT-2R, 5HT-3R, alfa-1R, H1R, MR.
Antagonista preferenziale dei recettori D1 vs D2

SOMMINISTRAZIONE:

OS: 12.5mgx 1-2/die fino a 100-150 mgx3/die

FARMACOCINETICA

Assorbimento: Biodisponibilità: buona

Distribuzione: Legame proteico: 97% Emivita plasmatica: 8-10 ore

Metabolismo: Epatico: ampio CitP450 CYP 1A2 CYP3A4

metabolita N-desmetilclozapina: antagonista del 5HT-1R con affinità per D2 e 5HT-2.

Può essere ulteriormente trasformato in un composto instabile tossico per i precursori ematopoietici

Eliminazione: Renale: 50% metaboliti Fecale: 30% <1% immodificata

EFFETTI COLLATERALI

Riduzione della soglia di accessi convulsivi – miocarditi - AGRANULOCITOSI



OLANZAPINA (Zyprexa®)

Antagonista dei recettori 5HT-2 e dei recettori D4

SOMMINISTRAZIONE:

OS: 5-10mg x 1/die

FARMACOCINETICA

Assorbimento: Biodisponibilità: buona

Distribuzione: Legame proteico: 93% Emivita plasmatica 30 ore

Metabolismo: Epatico: ampio

Eliminazione: Renale: 57% - Fecale: 30%

TOSSICITA'

- SONNOLENZA, VERTIGINI, ASTENIA.
- AUMENTO DI PESO
- XEROSTOMIA, COSTIPAZIONE, AUMENTO DELLE TRANSAMINASI
- DISTURBI EXTRAPIRAMIDALI (10%)
- IPERPROLATTINEMIA



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 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

DIFFERENZE DEGLI ANTIPSICOTICI RISPETTO AD ALTRI FARMACI CHE AGISCONO NEL SNC

- I neurolettici hanno minor capacità di causare effetti sedativi o ipnotici rispetto agli altri composti che deprimono le funzioni del SNC
- Raramente causano coma o depressione respiratoria per sovradosaggio
- Non causano euforia e raramente fenomeni di dipendenza a seguito di abuso
- Non sono evidenti fenomeni di tolleranza

Un ruolo di rilievo è stato assunto dai neurolettici ad azione protratta (longacting) che, iniettati per via i.m., vengono liberati lentamente con un effetto che si protrae per 3-4 settimane.

I Neurolettici

depot:

aloperidolo

decanoato,

flufenazina

decanoato e

perfenazina

enantato

Haldol decanoas®

Moditen depot®

Trilafon enantato®

RUOLO DEL SISTEMA GLUTAMMATERGICO NELLA SCHIZOFRENIA

- Sostanze psicotomimetiche quali fenciclidina e ketamina, antagonisti competitivi dei recettori NMDA del glutammato inducono:
 - negli schizofrenici un peggioramento significativo dei sintomi
 - nei soggetti normali sintomi simili a quelli della schizofrenia.
- Nei pazienti schizofrenici sono stati ritrovati bassi livelli plasmatici di glutammato liquorale. Studi di binding su cervelli post-mortem hanno mostrato un aumento dei recettori NMDA, interpretato come successivo ad una ridotta liberazione di acido glutammico.
- Molti antipsicotici, specie atipici, sono in grado di antagonizzare gli effetti della ketamina e di altri antagonisti NMDA.

LA SCHIZOFRENIA SEMBRA COINVOLGERE UNA RIDOTTA FUNZIONE DEI R NMDA

Il sito della glicina sul recettore NMDA è considerato un potenziale target di farmaci per aumentare la trasmissione NMDA-mediata.

- D-Cicloserina, un agonista parziale sul sito della glicina, migliora i sintomi negativi in pazienti schizofrenici sia in monosomministrazione che in associazione ad altri antipsicotici.
- D-Serina, un agonista puro sul sito della glicina, è efficace nel controllo dei sintomi positivi e negativi in associazione con altri farmaci antipsicotici nel trattamento dei pazienti farmaco-resistenti.