

Antipsicotici
(neurolettici, antischizofrenici,
tranquillanti maggiori)

Schizofrenia

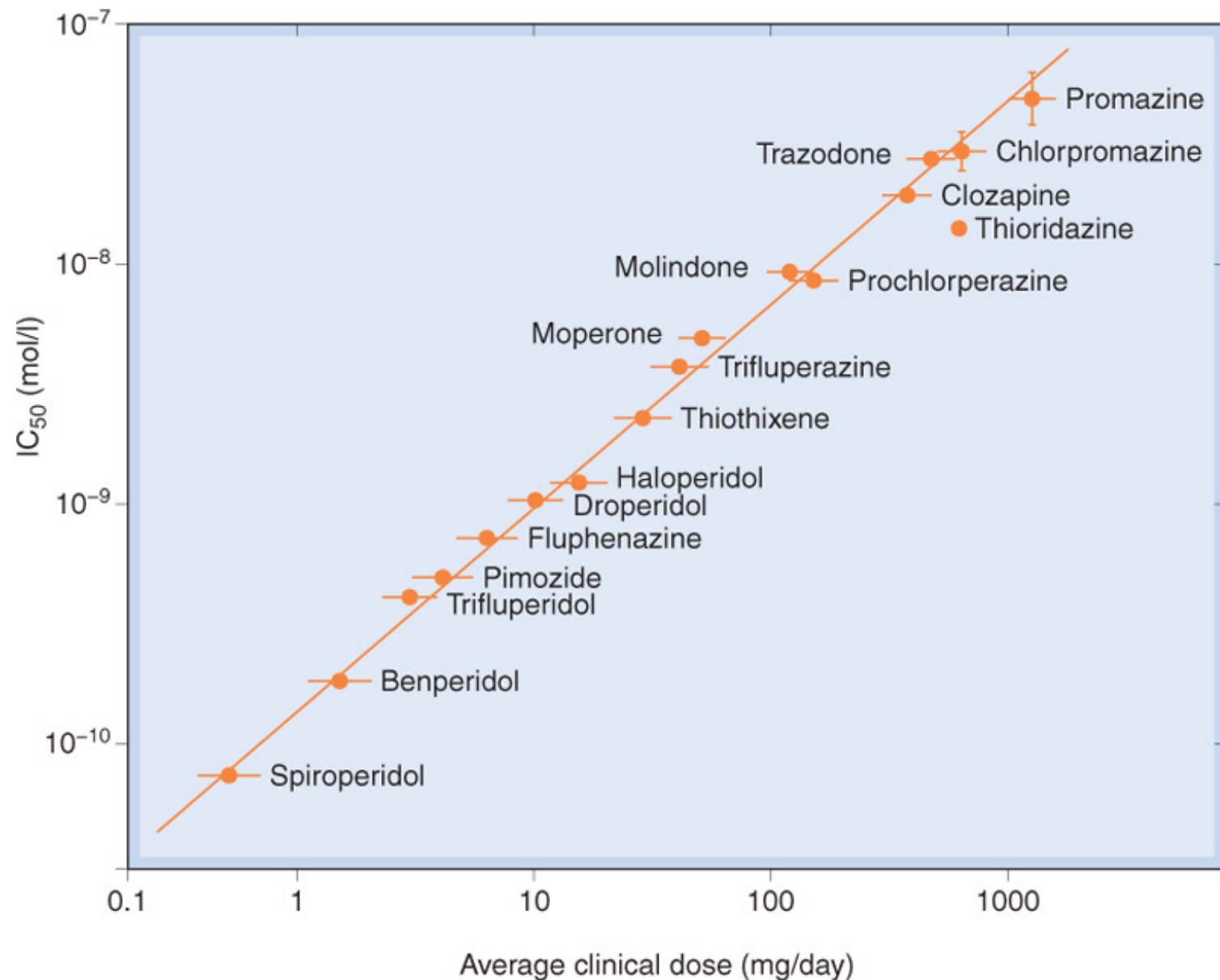
Malattia psichiatrica caratterizzata da:

- Sintomi positivi
 - Deliri (spesso di natura paranoica)
 - Allucinazioni (voci)
 - Disordini del pensiero
 - Comportamenti anormali
- Sintomi negativi
 - Isolamento dalla vita sociale
 - Appiattimento delle risposte emotive

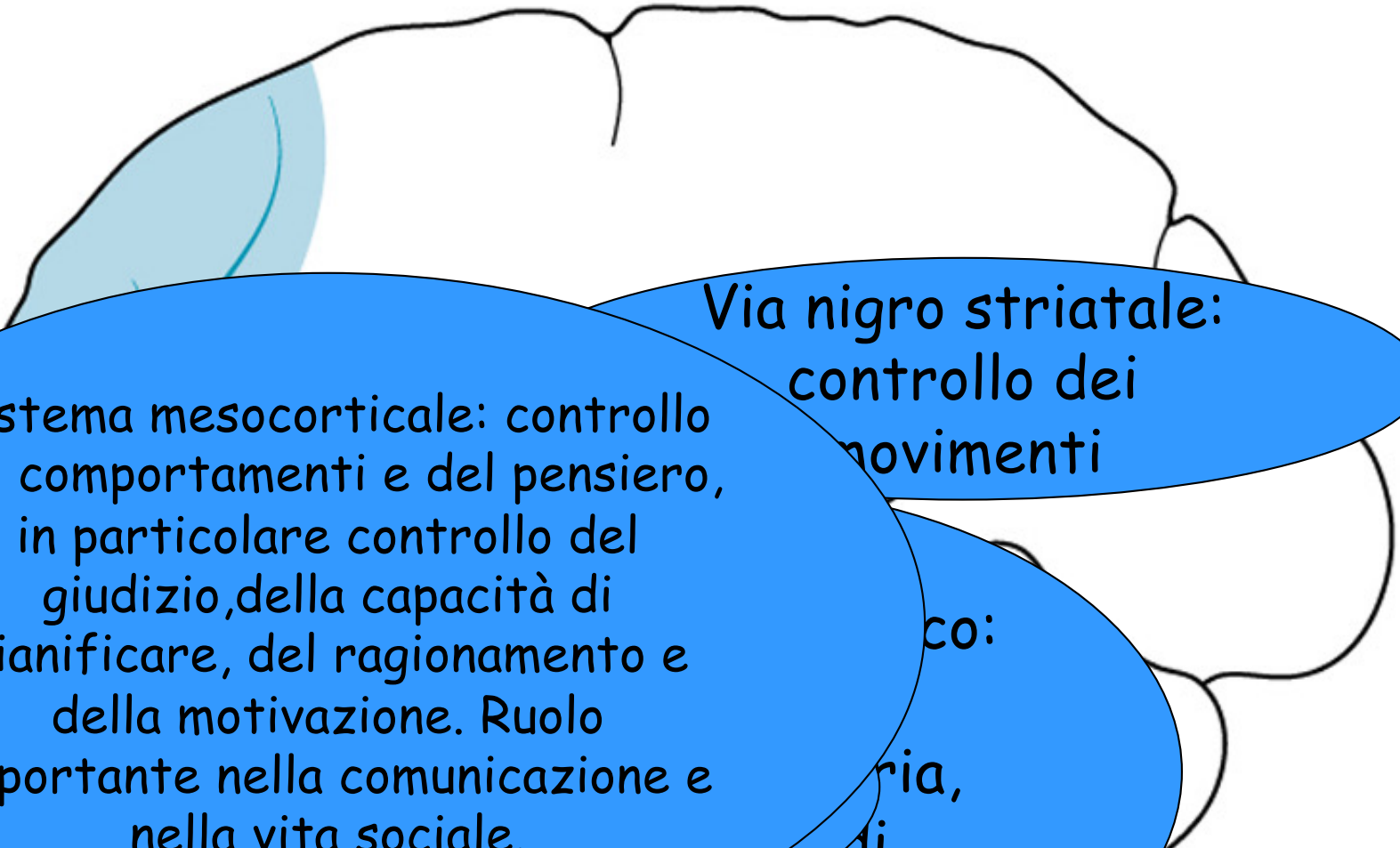
Schizofrenia

- **Componente genetica e ambientale**
- **Teoria dopaminergica (aumentata attività del sistema dopaminergico)**
 - L'amfetamina stimola il rilascio di dopamina nel cervello e produce una sindrome identica ad un episodio schizofrenico acuto
 - Agonisti dei recettori D_2 producono effetti simili nell'animale e peggiorano i sintomi nei pazienti
 - C'è una stretta relazione tra la potenza dei farmaci antipsicotici e la loro attività di blocco dei recettori D_2 .
 - (I recettori D_2 nei soggetti schizofrenici sono aumentati)
- **Altri neurotrasmettitori (glutamato, 5-HT) sarebbero deficitari**
 - Gli antagonisti del recettore NMDA (fenciclidina, ketamina...) inducono sintomi psicotici nell'uomo
 - Nei cervelli *post mortem* dei pazienti schizofrenici la densità dei recettori NMDA del glutamato è ridotta.

Correlazione tra potenza clinica e affinità per i recettori dopaminergici D₂



Vie dopaminergiche cerebrali



Sistema mesocorticale: controllo dei comportamenti e del pensiero, in particolare controllo del giudizio, della capacità di pianificare, del ragionamento e della motivazione. Ruolo importante nella comunicazione e nella vita sociale.

Via nigro striatale: controllo dei movimenti

co:

ria,

di

ricazione

Schizofrenia

- **Componente genetica e ambientale**
- **Teoria dopaminergica (aumentata attività del sistema dopaminergico)**
 - L'amfetamina stimola il rilascio di dopamina nel cervello e produce una sindrome identica ad un episodio schizofrenico acuto
 - Agonisti dei recettori D_2 producono effetti simili nell'animale e peggiorano i sintomi nei pazienti
 - C'è una stretta relazione tra la potenza dei farmaci antipsicotici e la loro attività di blocco dei recettori D_2 .
 - (I recettori D_2 nei soggetti schizofrenici sono aumentati)
- **Altri neurotrasmettitori (glutamato, 5-HT) sarebbero deficitari**
 - Gli antagonisti del recettore NMDA (fenciclidina, ketamina...) inducono sintomi psicotici nell'uomo
 - Nei cervelli *post mortem* dei pazienti schizofrenici la densità dei recettori per il glutamato è ridotta.

Farmaci antipsicotici o neurolettici

- Tipici
 - Fenotiazine (clorpromazina, flufenazina), butirrofenoni (aloperidolo), tioxanten...
- Atipici
 - Clozapina, risperidone...
- Gli atipici hanno meno effetti extrapiramidali, sono più efficaci nei pazienti resistenti, sono efficaci anche contro i sintomi negativi.

Table 1. Commonly Prescribed Antipsychotic Medications.*

Medication	Usual Daily Dose <i>mg</i>	Formulations	Common Side Effects†	Notes
Haloperidol‡	2–20	Oral, IM, LAI	EPS, elevated prolactin levels	
Perphenazine‡	12–24	Oral	EPS, elevated prolactin levels	
Clozapine	150–600	Oral	Sedation, metabolic effects, hypotension	Monitor for agranulocytosis; seizure risk
Risperidone	2–6	Oral, IM, LAI	EPS, elevated prolactin levels	
Olanzapine	10–20	Oral, IM, LAI	Metabolic effects	Restrictions for LAI
Quetiapine	150–800	Oral, oral ER tablet	Sedation, metabolic effects	
Ziprasidone	40–160	Oral, IM	Restlessness	Improved bioavailability when taken with food
Aripiprazole	10–15	Oral, IM, LAI	Restlessness	
Paliperidone	6–12	Oral ER tablet, LAI	EPS, elevated prolactin levels	
Iloperidone	12–24	Oral	Hypotension	
Asenapine	10–20	Sublingual tablet	Restlessness, elevated prolactin levels	
Lurasidone	40–80	Oral	Restlessness	Improved bioavailability when taken with food
Cariprazine	1.5–6	Oral	Restlessness	
Brexipiprazole	2–4	Oral	Restlessness	

* EPS denotes extrapyramidal side effects, ER extended release, IM intramuscular, and LAI long-acting injectable.

† Metabolic side effects include weight gain and insulin resistance.

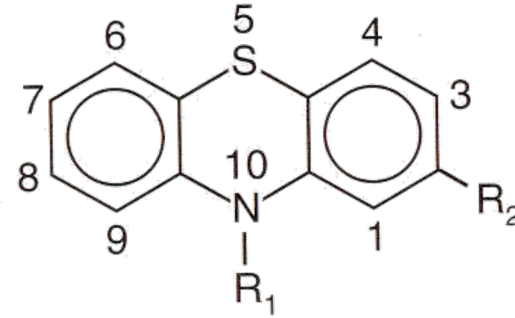
‡ Haloperidol and perphenazine are first-generation antipsychotic drugs. The others are second-generation drugs.

Table 2. Evidence-Based Psychosocial Interventions for Schizophrenia.

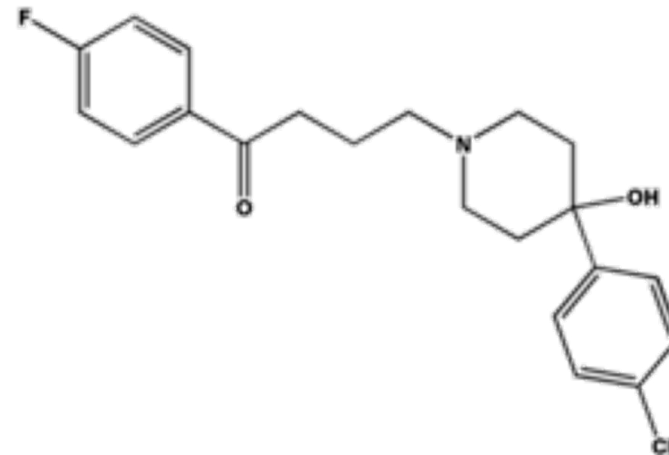
Intervention	Population	Targeted Outcome
Assertive community treatment ⁴⁰	Persons with a history of repeated hospitalizations or recent homelessness	Reduced hospitalizations and homelessness
Supported employment ⁴¹	Persons with a goal of employment	Employment
Skills training ⁴²	Persons with deficits in skills needed for everyday living	Improved living skills
Cognitive behavioral therapy ⁴³	Persons with persistent psychotic symptoms during antipsychotic treatment	Reduced psychotic symptoms
Family-based services ³⁹	Persons who have ongoing contact with family members	Reduced symptoms, improved treatment adherence, improved functioning
Psychosocial interventions for alcohol and substance use ⁴⁴	Persons with concurrent alcohol or drug use	Reduced substance use, reduced symptoms, improved functioning
Psychosocial interventions for weight management ⁴⁵	Persons who are overweight or obese	Weight loss

Antipsicotici tipici

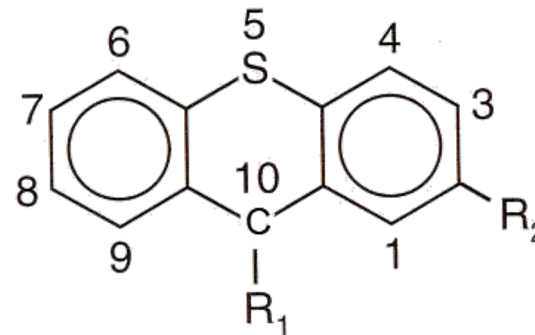
- Fenotiazine:
 - Clorpromazina....



- Butirrofenoni:
 - Aloperidolo

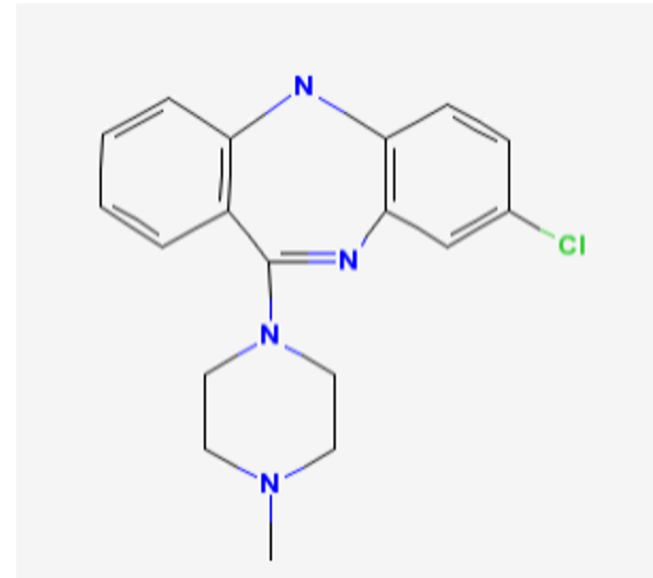


- Tioxanteni

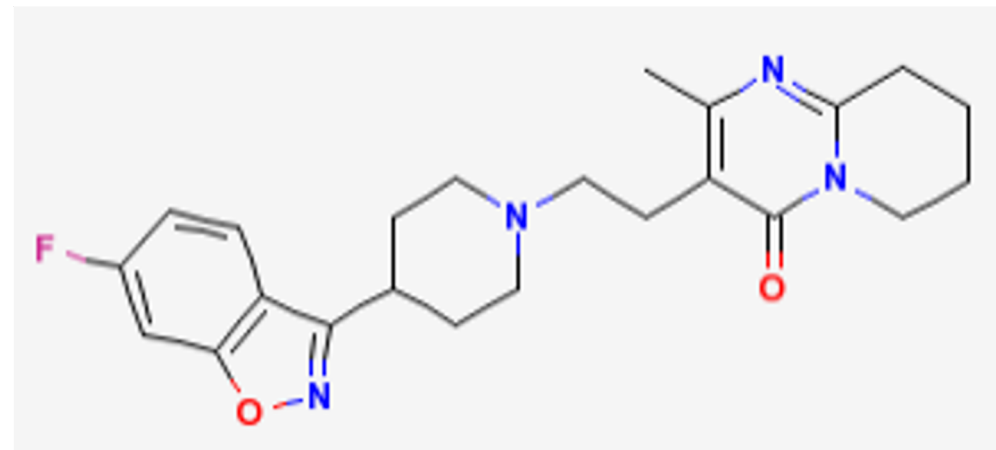


Antipsicotici atipici

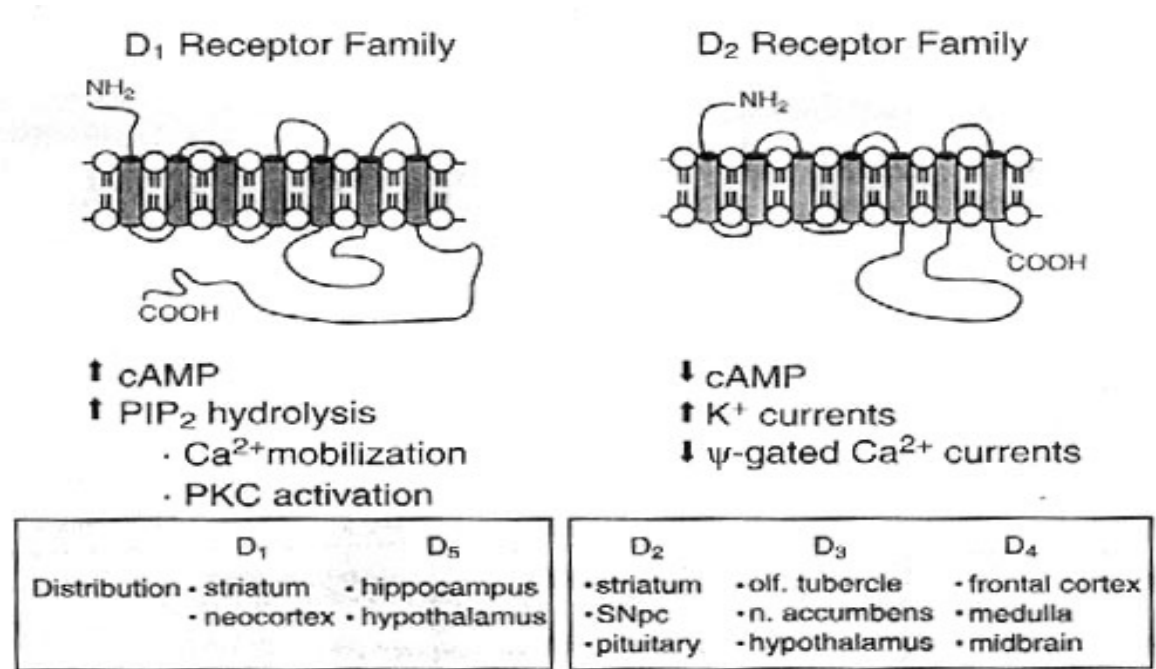
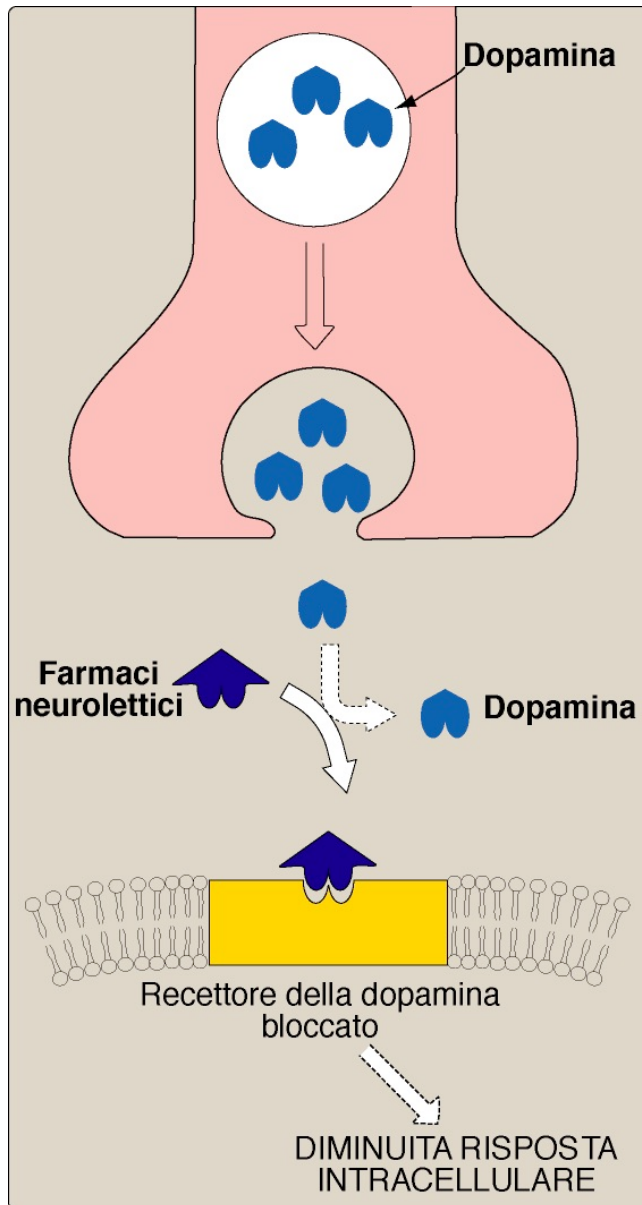
- Clozapina



- Risperidone



Meccanismo d'azione



- Tutti sono antagonisti del recettore D₂ (blocco di circa l'80%)
- La clozapina blocca anche i recettori D₁ e D₄
- Molti bloccano anche altri recettori delle monoamine
- Richiedono giorni o settimane per esplicare la loro azione

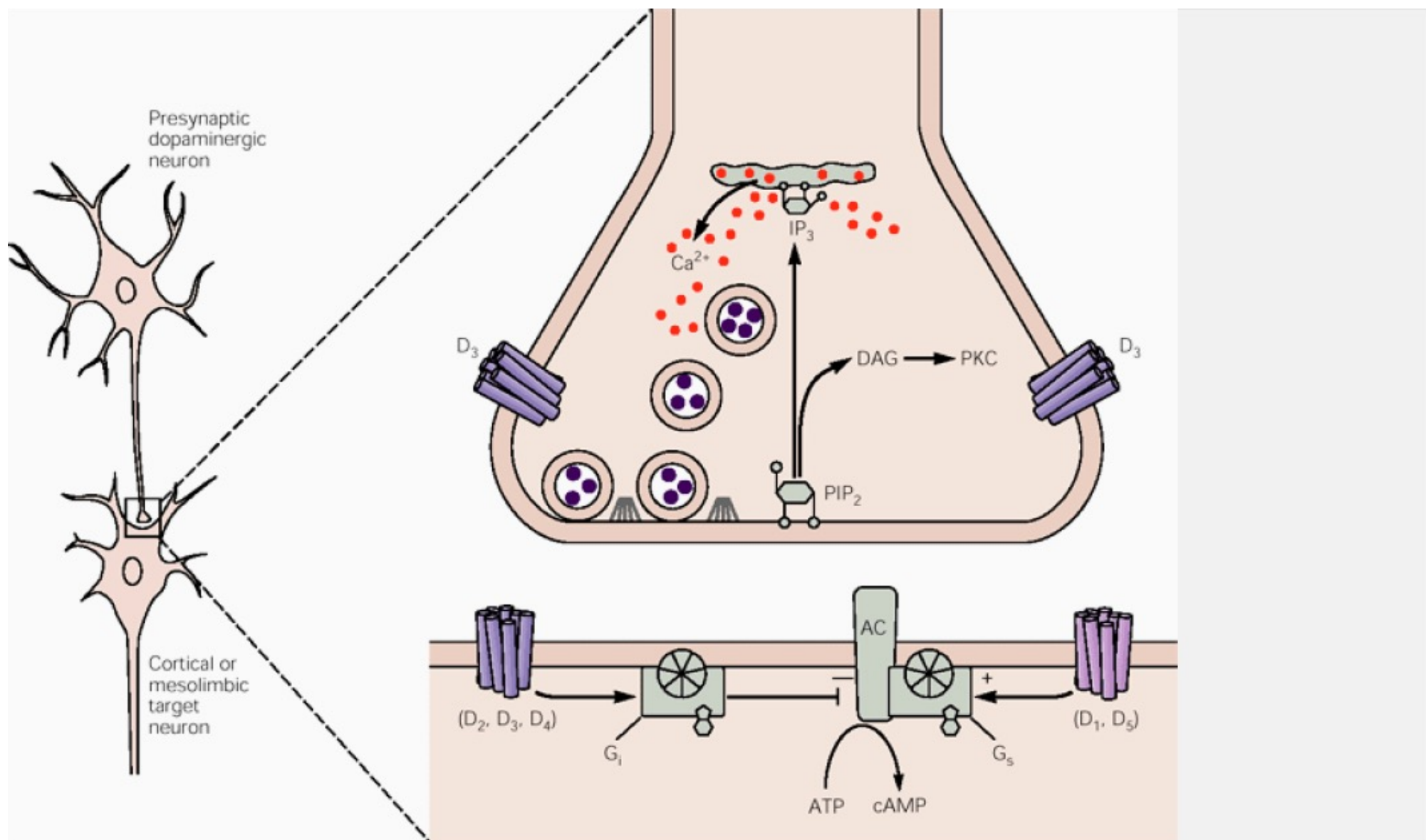
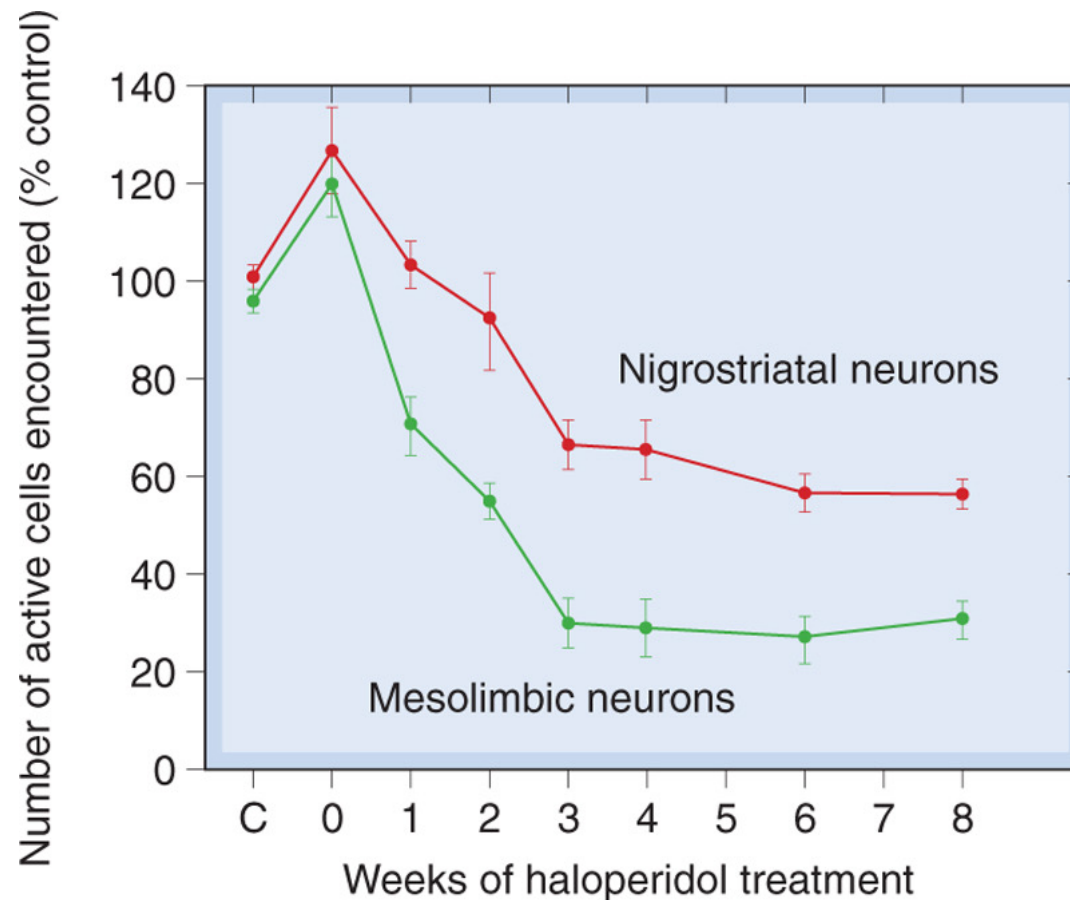


Figure 60-8 There are at least six types of dopamine receptors, four of which are illustrated here. The postsynaptic receptor D_2 inhibits adenylyl cyclase (AC) by an inhibitory G protein (G_i). The presynaptic inhibitory autoreceptor, thought to be D_3 , regulates the amount of dopamine released in response to an action potential via a phosphoinositide second-messenger system (DAG = diacylglycerol; IP_3 = inositol triphosphate; PIP_2 = phosphoinositide diphosphate; PKC = protein kinase C). Both the presynaptic D_3 receptor and the postsynaptic receptor D_2 have a high affinity for the typical antipsychotic drugs (the phenothiazine, butyrophenone, and thioxanthene classes) and are thought to be key targets for the therapeutic actions of these drugs. The receptors D_1 and D_5 stimulate AC by a stimulatory G protein (G_s). These have a low affinity for the typical antipsychotic drugs and are therefore not thought to be involved in mediating the effects of these drugs on schizophrenic symptoms. The receptors D_3 and D_4 bind the atypical antipsychotic drugs.

Effetto del trattamento cronico con aloperidolo sull'attività dei neuroni dopaminergici nel cervello di ratto



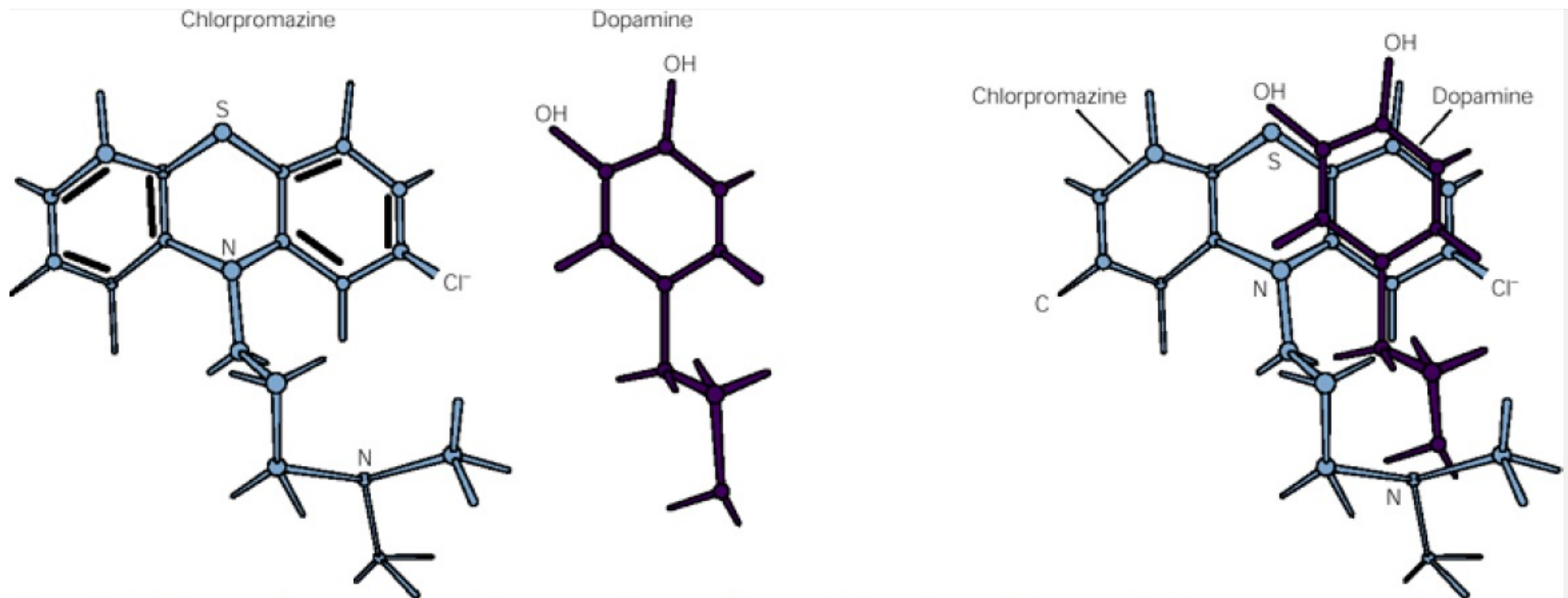


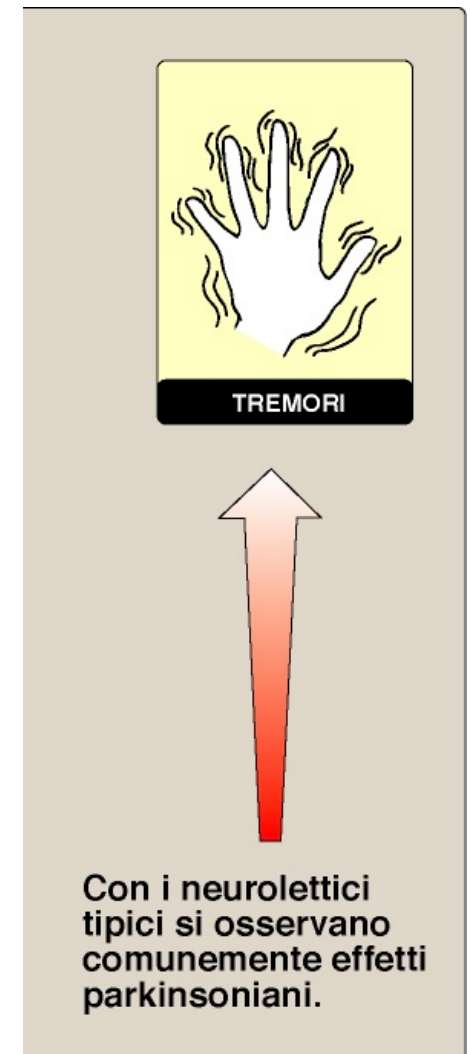
Figure 60-7 Chlorpromazine acts on dopamine receptors because it has a similar shape and therefore fits the receptor. However, because of differences in structure, chlorpromazine simply sits on the receptor, blocking it without triggering a response. (Adapted from [Snyder 1986](#).)

Farmaci antipsicotici: effetti comportamentali

- Nell'animale da esperimento non esistono test specifici
 - Riducono l'attività motoria spontanea
 - A dosi elevate provocano catalessi (indicatore della tendenza a causare sintomi extrapiramidali)
 - Inibiscono l'iperattività indotta da amfetamina (indicatore degli effetti antipsicotici)
 - Riducono le prestazioni nei test di evitamento
- Nell'uomo:
 - Causano apatia e riducono l'iniziativa
 - Il soggetto risponde meno agli stimoli e tende ad addormentarsi (ma può essere svegliato facilmente)
 - È fortemente inibita la tendenza all'aggressività
 - Molti antipsicotici sono antiemetici

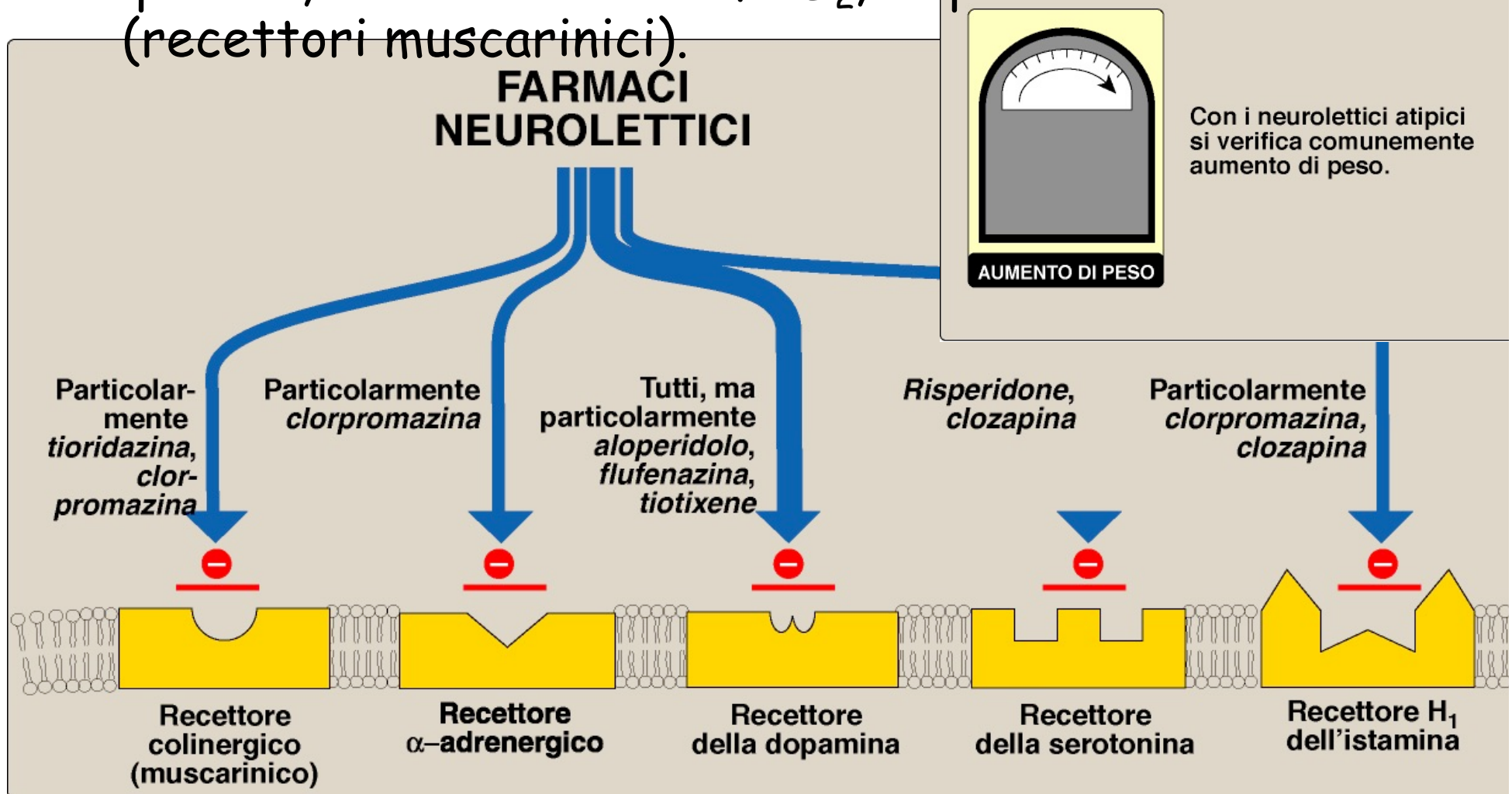
Farmaci antipsicotici: effetti collaterali neurologici extrapiramidali

- **Distonia acuta reversibile** di tipo parkinsoniano (movimenti involontari, rigidità, tremori), causata probabilmente dal blocco dei recettori dopaminergici nigrostriatali
- **Discinesia tardiva irreversibile**: movimenti involontari del viso e degli arti che compaiono dopo mesi o anni dall'inizio del trattamento nel 20-40% dei pazienti trattati con i farmaci classici, probabilmente associata alla proliferazione dei recettori dopaminergici nel corpo striato. Rara con la clozapina



Farmaci antipsicotici: altri effetti collaterali

- Effetti collaterali dovuti all'azione dei neurolettici su recettori periferici (non cerebrali):
 aumento di peso, ritenzione urinaria (recettori muscarinici),
 secchezza delle fauci, stipsi e ritenzione urinaria (recettori α_1 -adrenergici),
 ipotensione ortostatica (recettori α_1 -adrenergici),
 ipotensione ortostatica (recettori α_1 -adrenergici),
 ipotensione ortostatica (recettori α_1 -adrenergici).



NEUROLETTICI
TIPICI

NEUROLETTICI
ATIPICI

Farmaco

Note terapeutiche

Flufenazina

Disponibile come forma deposito a cessione lenta.

Tioridazina

Forte antagonista muscarinico.

Aloperidolo

Scarsa attività adrenergica muscarinica. Disponibile come forma deposito a cessione lenta.

Aripiprazolo

Basso potenziale di effetti extrapiramidali.

Clozapina

Pochi effetti extrapiramidali; causa agranulocitosi potenzialmente fatale nell'1-2% dei pazienti; aumento di peso, convulsioni, salivazione notturna, miocardite.

Olanzapina

Basso potenziale di effetti extrapiramidali; aumento di peso.

Quetiapina

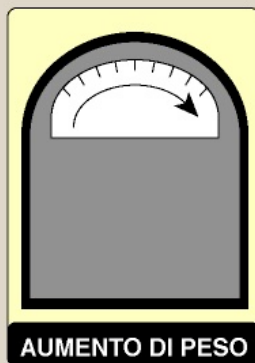
Basso potenziale di effetti extrapiramidali.

Risperidone

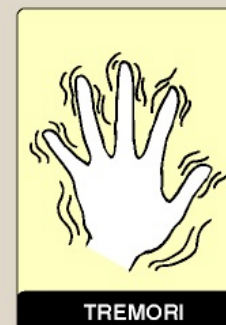
Basso potenziale di effetti extrapiramidali; sedazione minima.

Ziprasidone

Basso potenziale di effetti extrapiramidali; controindicato nei pazienti con anamnesi di aritmie cardiache; aumento di peso minimo.



Con i neurolettici atipici si verifica comunemente aumento di peso.



Con i neurolettici tipici si osservano comunemente effetti parkinsoniani.

Farmaci antipsicotici: altri effetti collaterali

- Ittero
- Agranulocitosi (clozapina)
- La dose letale è molto alta

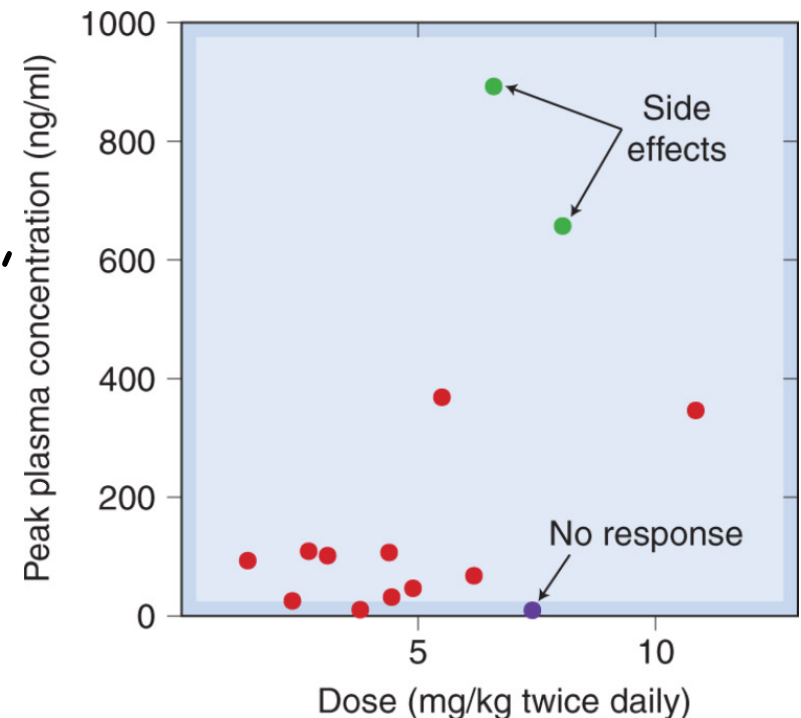
Table 3. Guidelines for Monitoring Side Effects of Antipsychotic Medications.*

Evaluation	When to Evaluate
Acute extrapyramidal side effects	Every visit until dose stabilized; every visit after dose increase
Tardive dyskinesia	Every 6–12 mo; every 6 mo for drugs with a high risk of extrapyramidal side effects; every 3 mo for older patients receiving drugs with a high risk of such effects
Body weight, blood pressure, and heart rate	Every visit for 6 mo after initiation of a new antipsychotic medication; quarterly if condition is stable
Fasting glucose level or glycated hemoglobin level	Before initiation of a new antipsychotic medication, at 12 wk, and then annually
Lipid panel	Before initiation of a new antipsychotic medication, at 12 wk, and then annually

* Derived from the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth edition.¹⁶

Farmaci antipsicotici: farmacocinetica

- Assorbimento irregolare dopo somministrazione orale
- La relazione tra concentrazione plasmatica ed effetto clinico varia da soggetto a soggetto
- Sono metabolizzati a livello epatico a composti inattivi
- Emivita: 15-30 ore
- Preparazioni depot dei farmaci esterificati e in soluzione oleosa, somministrate i.m. sono attive settimane



Farmaci antipsicotici: usi terapeutici

- Sono efficaci (ad alte dosi) nel controllare i sintomi della schizofrenia acuta
- Prevengono la ricomparsa degli attacchi schizofrenici
- Non sono in genere efficaci nel controllare i sintomi negativi (meglio gli atipici)
- Non controllano la patologia in circa il 30% dei pazienti (meglio gli atipici)

