

Psicofarmacologia - 4

TIZIANA SCIARMA

ANTIPSICOTICI

Classificazione dei disturbi psicotici secondo il DSM-IV-TR

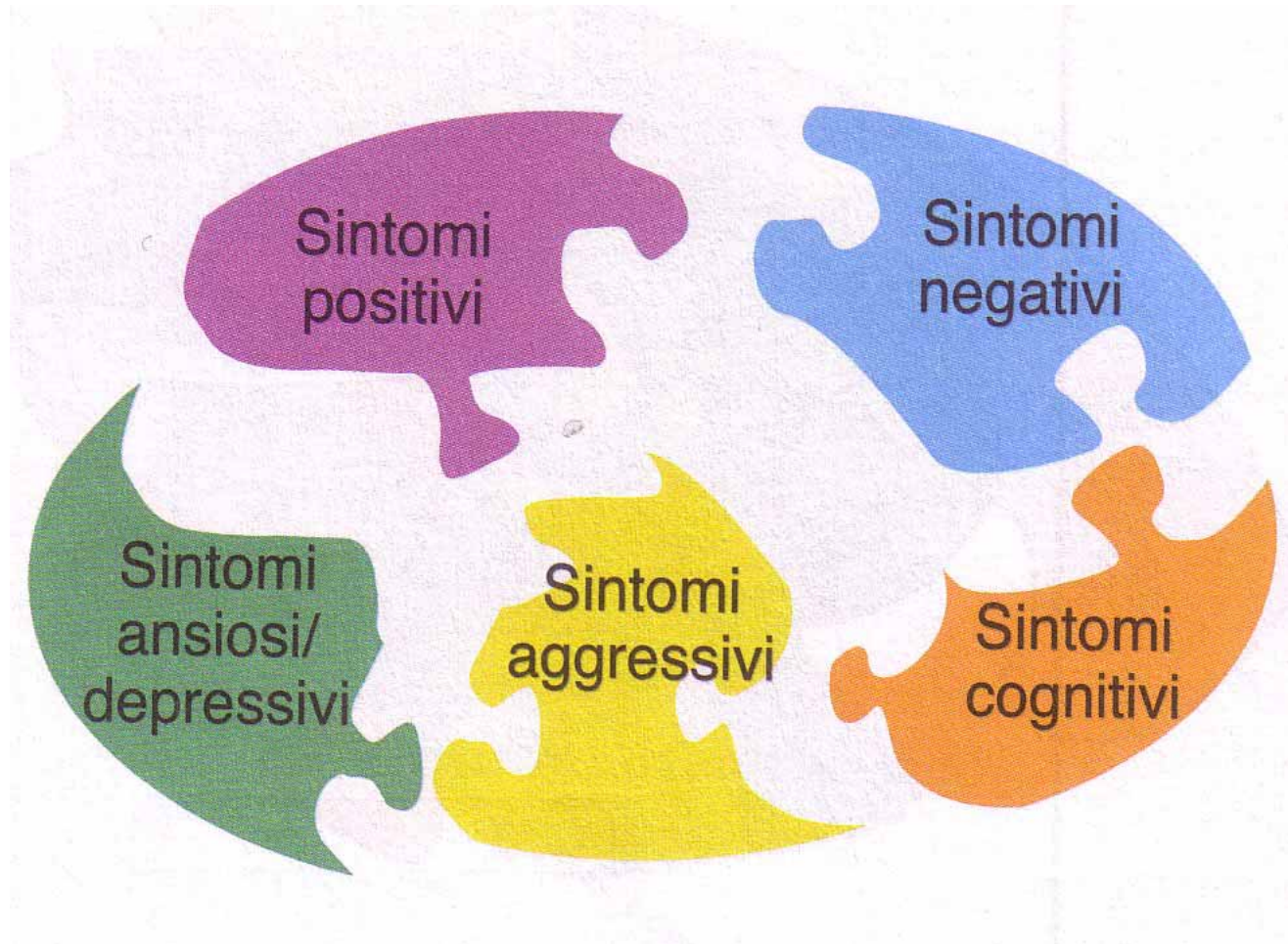
- **Schizofrenia**
- **Disturbo schizofreniforme**
- **Disturbo schizoaffettivo**
- **Disturbo delirante**
- **Episodio psicotico breve**
- **Disturbo psicotico condiviso**
- **Disturbo psicotico dovuto a condizioni mediche generali**
- **Disturbo psicotico indotto da sostanze**
- **Disturbo psicotico non altrimenti specificato**

Disturbi psicotici indotti da sostanze

I sintomi psicotici (deliri o allucinazioni) sono provocati dall'azione diretta di sostanze psicoattive e/o dall'esposizione a tossine:

Alcool	Allucinogeni
Amfetamine e sostanze correlate	Nicotina
Caffeina	Oppiacei
Cannabis	Sedativi, ipnotici o ansiolitici
Cocaina	Fenciclidina (PCP)
Inalanti	

5 Dimensioni sintomatiche della Schizofrenia



Correlati biologici

Le radici storiche

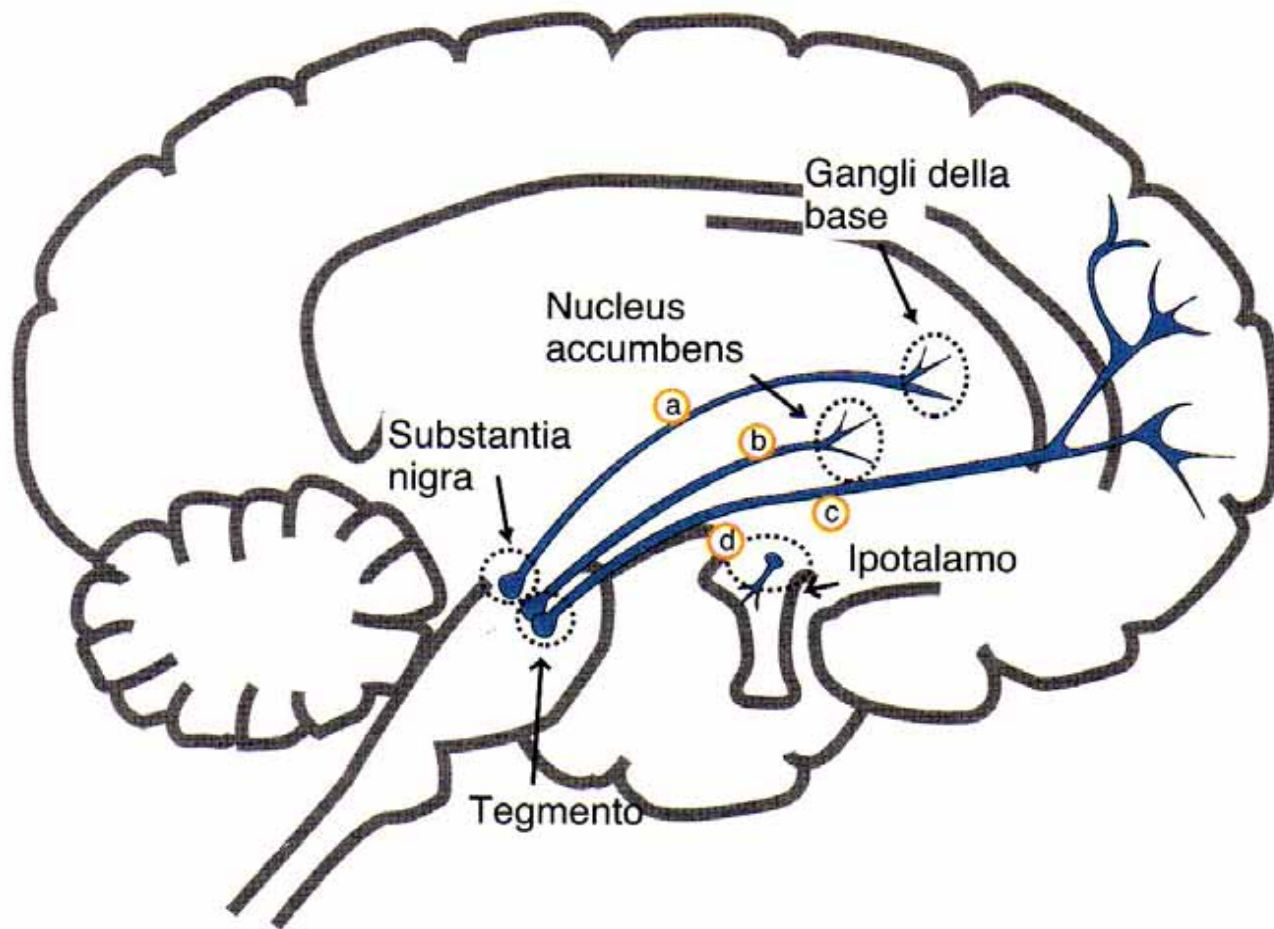
Le osservazioni

- anfetamine, cocaina - meccanismo di azione: stimolano la liberazione di DA
- Clorpromazina - farmaci capaci di bloccare i recettori della DA
- Ipotesi - ruolo fondamentale della DA nella genesi della schizofrenia.

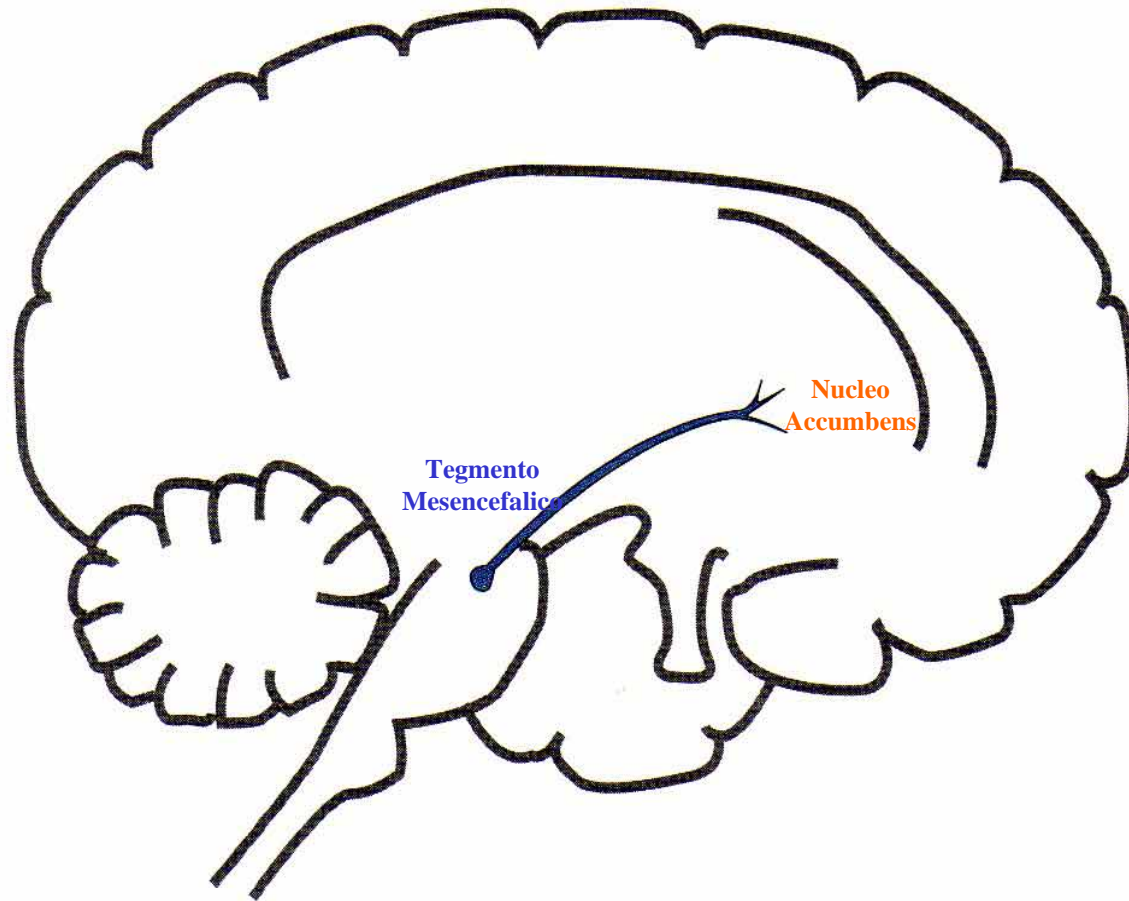
Le vie dopaminergiche del SNC

- **Mesolimbica**
 - tegmento ventrale del mesencefalo - nucleo accumbens
- **Mesocorticale**
 - tegmento ventrale del mesencefalo - corteccia prefrontale e corteccia limbica)
- **Nigro-striatale**
 - substantia nigra - gangli della base)
- **Sistema tuberо-infundibolare**
 - ipotalamo - ipofisi anteriore

Vie dopaminergiche



A Via mesolimbica

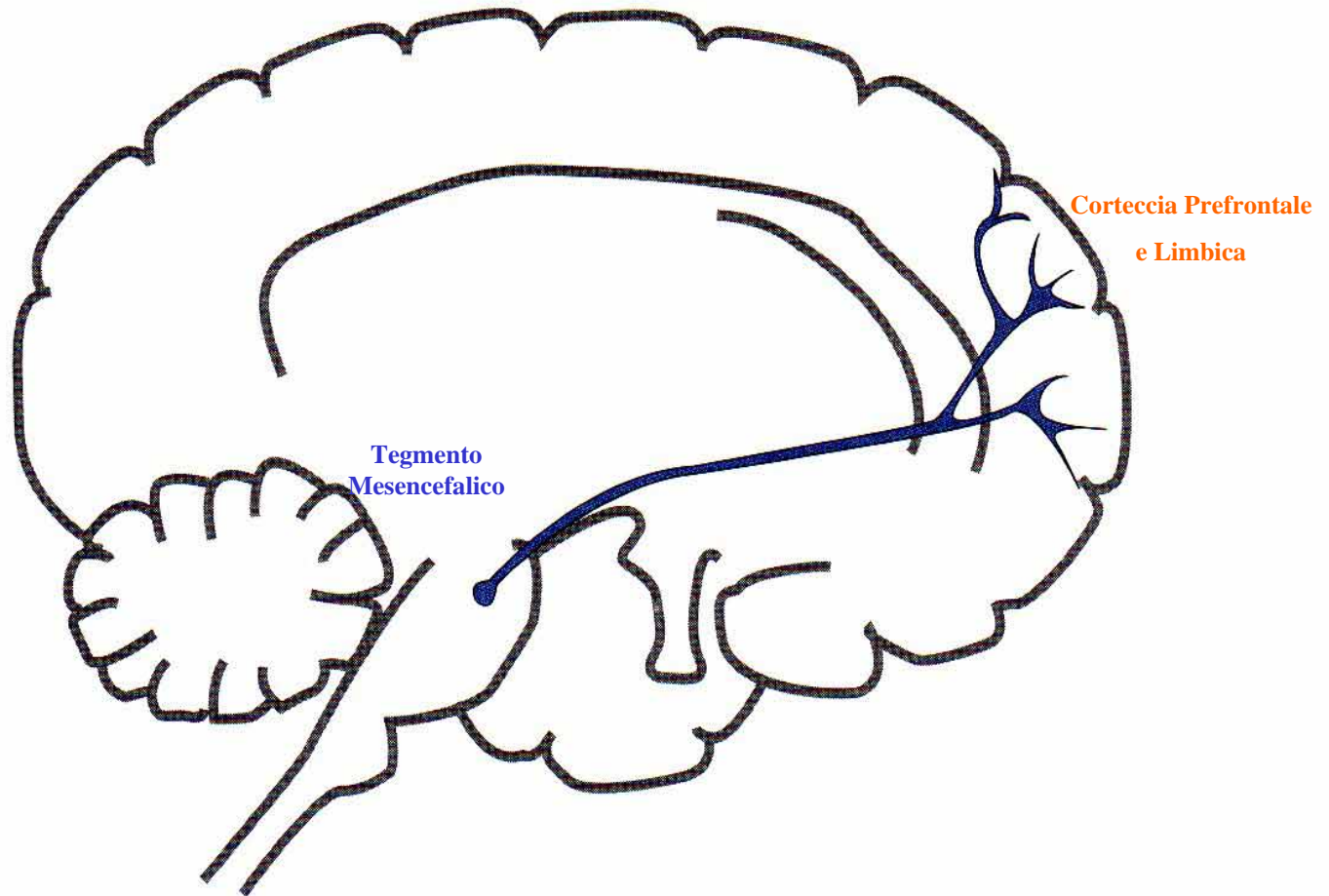


Iperattività >>>>>

Sintomi Positivi

B

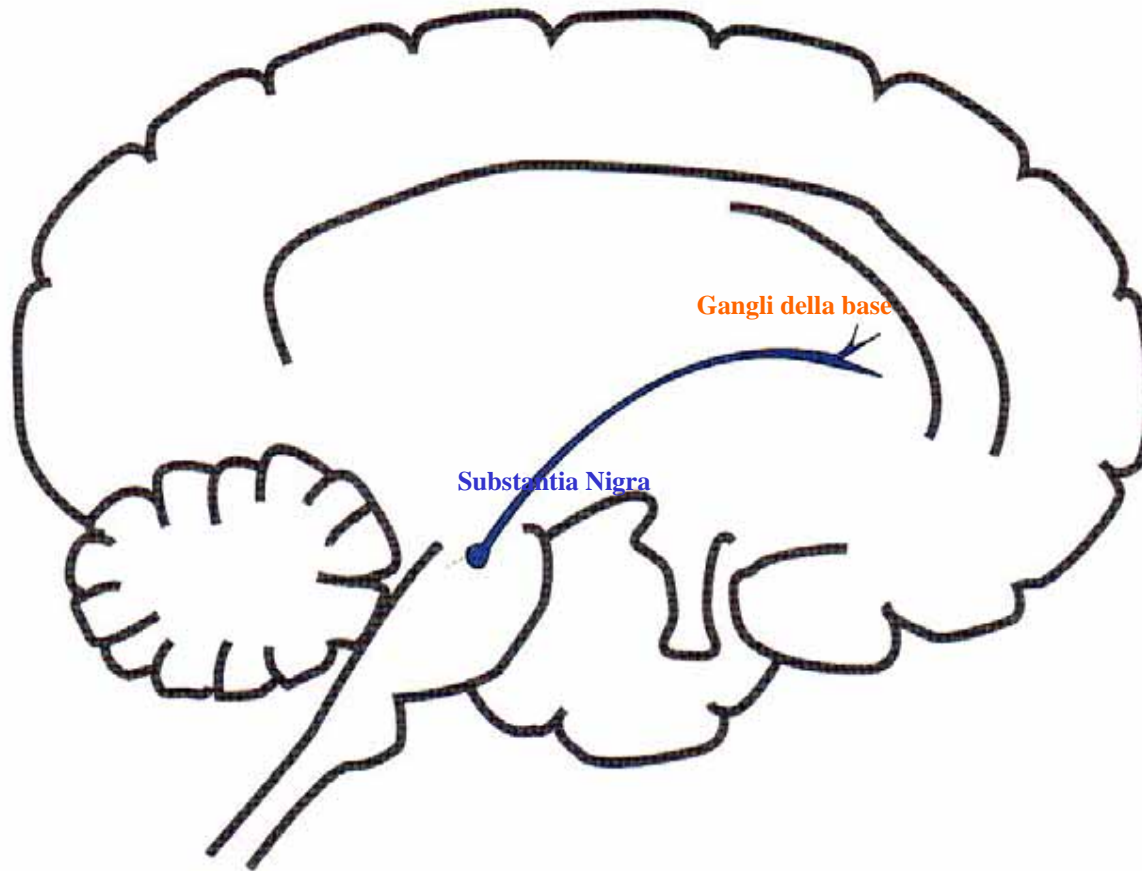
Via mesocorticale



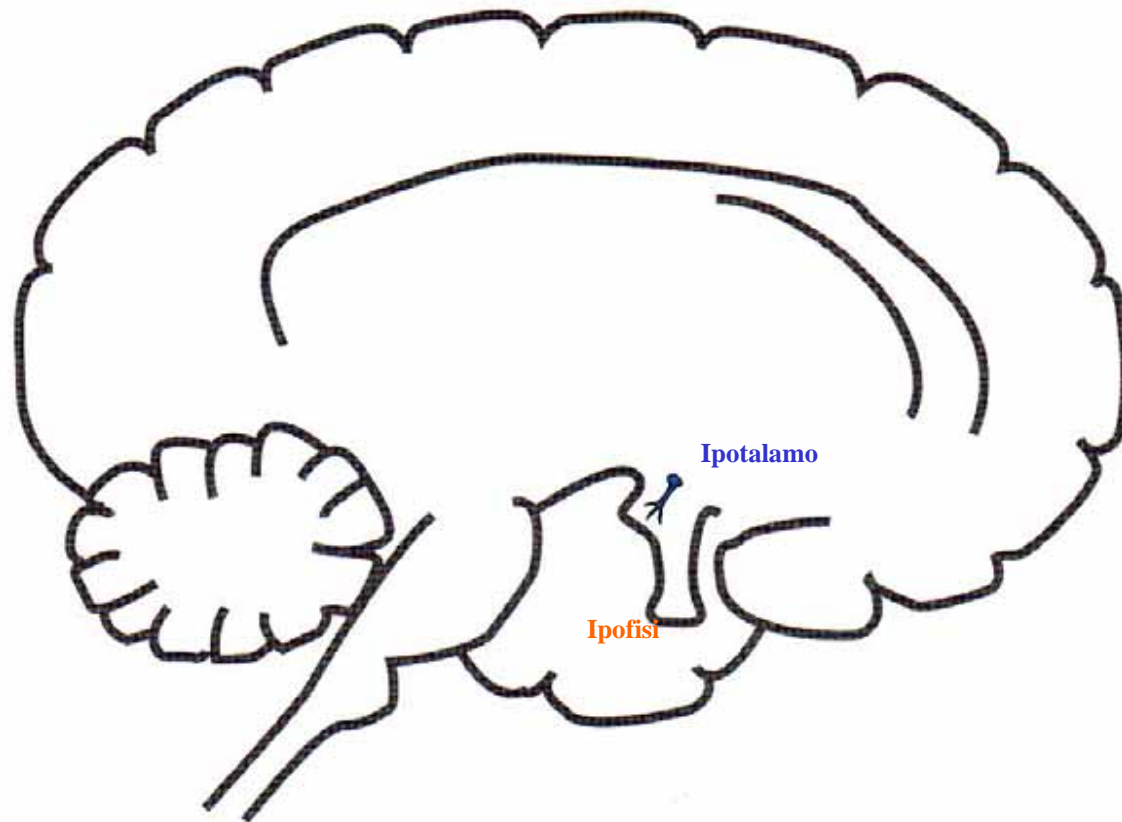
Ipoattività >>>>

Sintomi Negativi

C Via nigrostriatale



D Via tuberoinfundibolare



Ipotesi

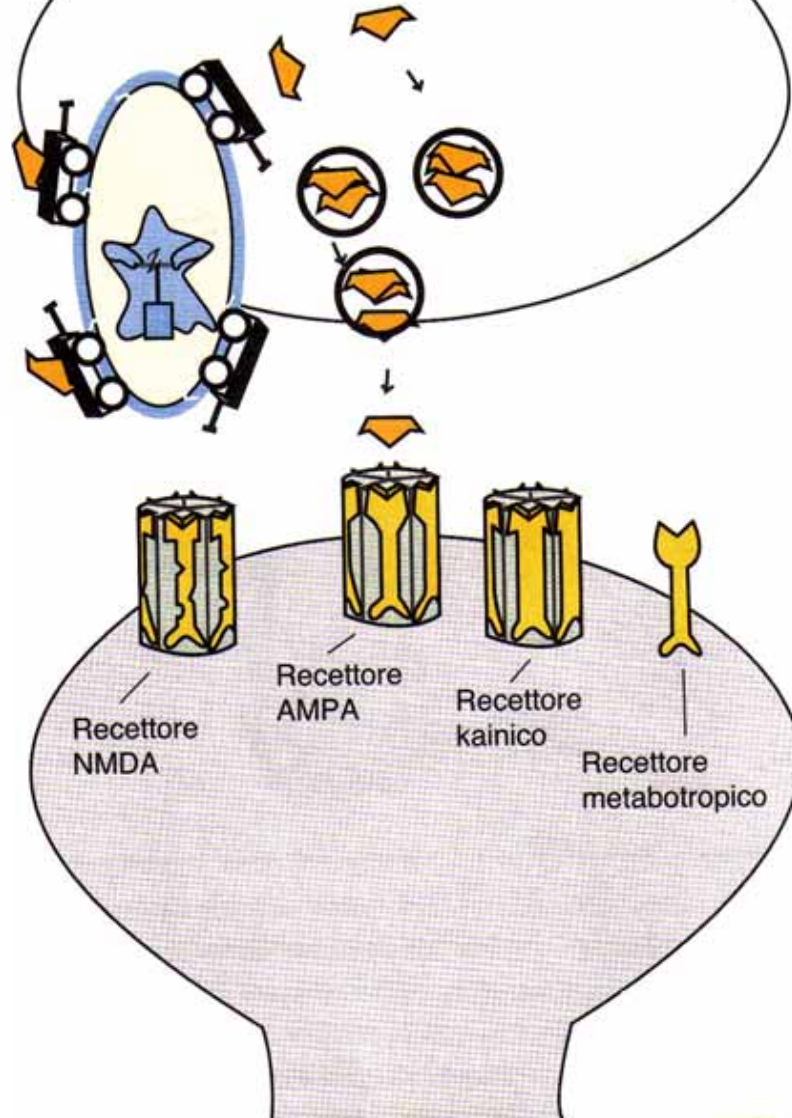
Genetica

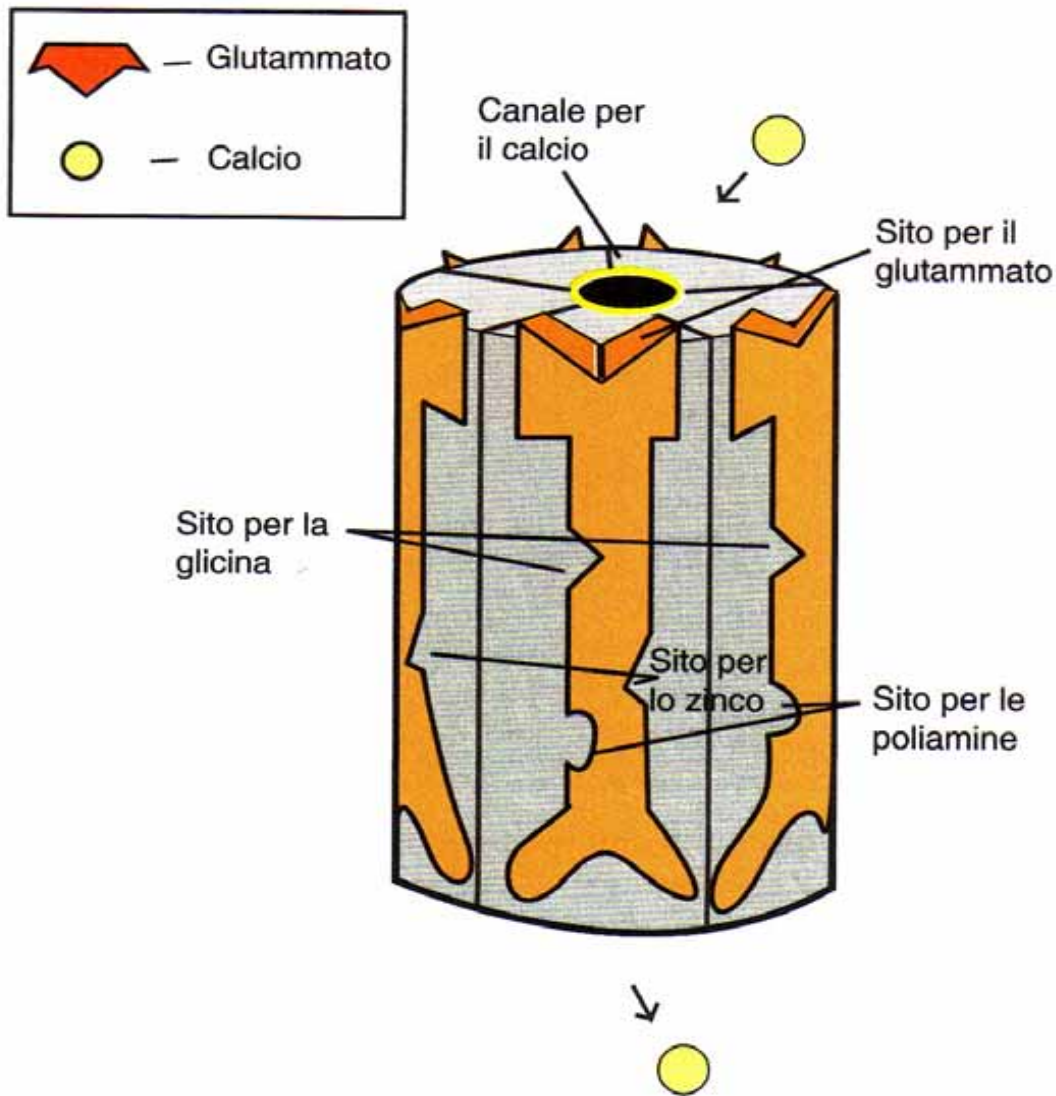
Neurodegenerativa>>>

Neurotrasmissione glutammergica

RECETTORI PER IL GLUTAMMATO

Glutamina





**Aumento dell'attività
glutammergica**

**>> apertura canali
del Calcio**

**>> formazione di
radicali liberi**

>> morte cellulare

Complesso N-metil-d-aspartato

Antipsicotici Classici

Antagonisti del recettore DA 2

Via mesolimbica = < iperattività DA < sintomi positivi

Via mesocorticale = > deficit di DA > sintomi negativi

Via nigrostriatale = deficit di DA > sintomi extrapiramidali

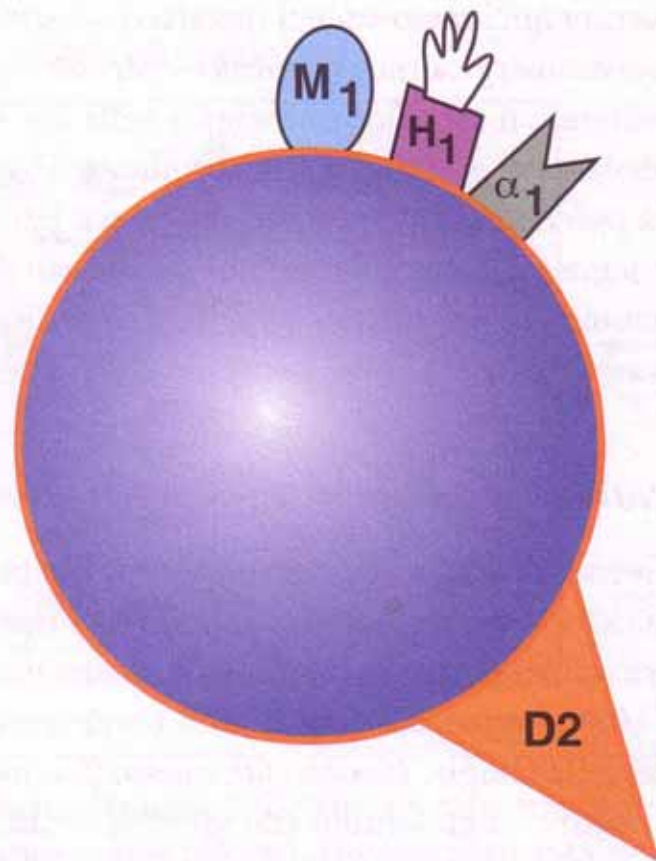
Via tuberо-infundibolare = deficit DA > prolattina

Antipsicotici Classici

Blocco dei recettori colinergici M1

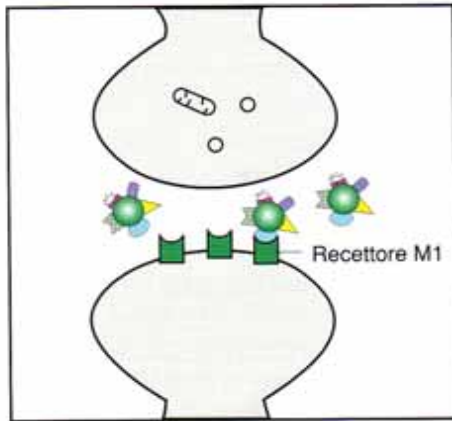
Blocco dei recettori adrenergici Alfa 1

Blocco dei recettori dell'istamina H1

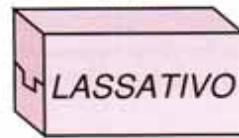


Antipsicotico classico

COMPONENTE M1 INSERITA



Stipsi



Visione offuscata



Xerostomia



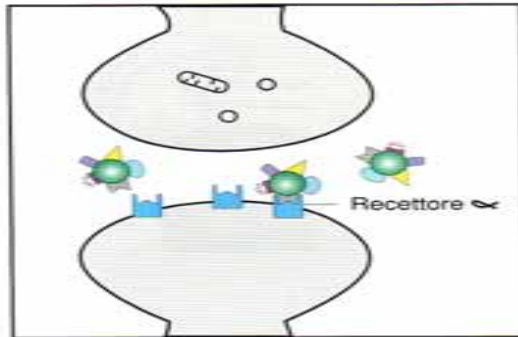
Sonnolenza



<blocco
ACH

>EPS

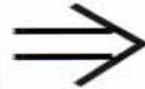
COMPONENTE α INSERITA



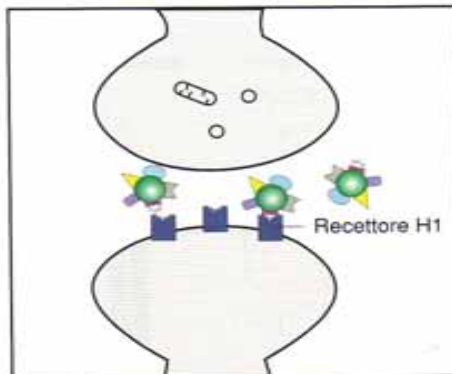
Vertigini



Ipotensione



COMPONENTE H1 INSERITA



Guadagno ponderale



Sonnolenza



Fenotiazine

- **Aminoalchiliche**

- **Clorpromazina** (cpr 25-100 mg fiale 25-50 mg)
emivita: 8-33 h
- **Promazina** (cpr 25 fiale 50 mg)
emivita 6 h

- **Piperaziniche**

- **Perfenazina** (cpr 2-4-8 mg; fiale 5 mg)
emivita 9.5 -21h

Butirrofenoni

- **Aloperidolo**

cpr 1mg, gocce 0.2% (10 gtt = 1 mg),
gocce 1% (10 gtt = 5 mg), fiale 2 mg

- emivita: 15-30h
- steady state: 5gg.
- range di dosaggio: 1-40 mg/die

Acetilcolina

Blocco dei recettori Ach

Rapporto DA/Ach.

Clorpromazina 3.78

Aloperidolo 6250

Noradrenalina

- **Rapporto DA/NA**

Clorpromazina 0.14

Aloperidolo 1.56

Effetti collaterali

- *EPS (Sintomi extrapiramidali, Distonie acute, Acatisia, Discinesie tardive)*
- *Iperprolattinemia, Galattorrea , Amenorrea*
- *Ipotensione*
- *Aritmie cardiache, alterazioni cardiache (QTc)*
- *Sedazione*
- *Aumento ponderale*
- *Fotosensibilità, Orticaria*
- *Retinite pigmentosa*
- *Glossite*

Effetti collaterali gravi

- *Sindrome maligna da neurolettici*
- *Crisi epilettiche*
- *Ittero*
- *Agranulocitosi, leucopenia*

Sindrome Maligna da Neurolettici

- Ipertermia
- Pronunciati effetti extrapiramidali: rigidità muscolare a tubo di piombo, segno della ruota dentata, scialorrea, crisi oculogire, opistotono, trisma, disfagia, movimenti coreiformi, festinazione.
- Disfunzione neurovegetativa: ipertensione arteriosa (aumento di almeno 20 mm/hg della pressione diastolica), tachicardia (aumento di almeno 30 battiti/minuto), sudorazione profusa, incontinenza.
- Coscienza offuscata: delirium, stupore, mutismo.
- Test di laboratorio abnormi: leucocitosi ($> 15000/\text{mm}^3$), livelli di CPK serica superiori a 1000 IU/ml.

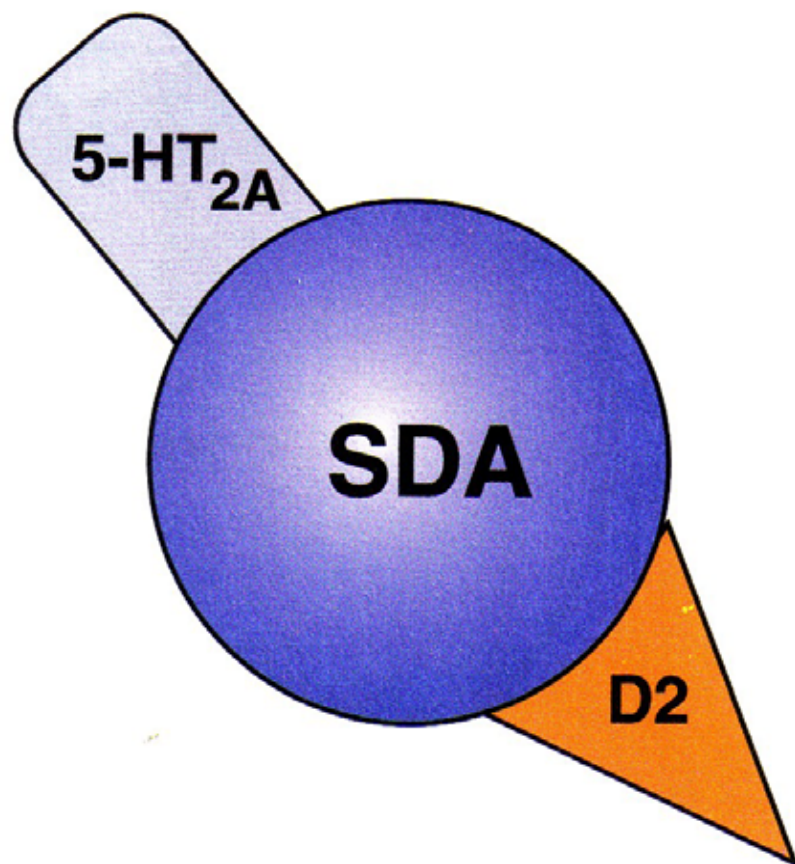
Principali effetti collaterali neurologici degli antipsicotici

Effetto collaterale	Fattori di rischio	Periodo di maggiore rischio dall'inizio della terapia	Prevalenza approssimativa
Distonia acuta Spasmo dei muscoli della lingua, volto, collo, tronco.	Giovane età, sesso maschile	1-5 giorni	10-15
Acatisia Irrequietezza motoria associata a tensione emotiva		50-60 giorni	5-10
Parkinsonismo Bradicinesia, rigidità, tremore	Tarda età, sesso femminile	5-30 giorni	10-30

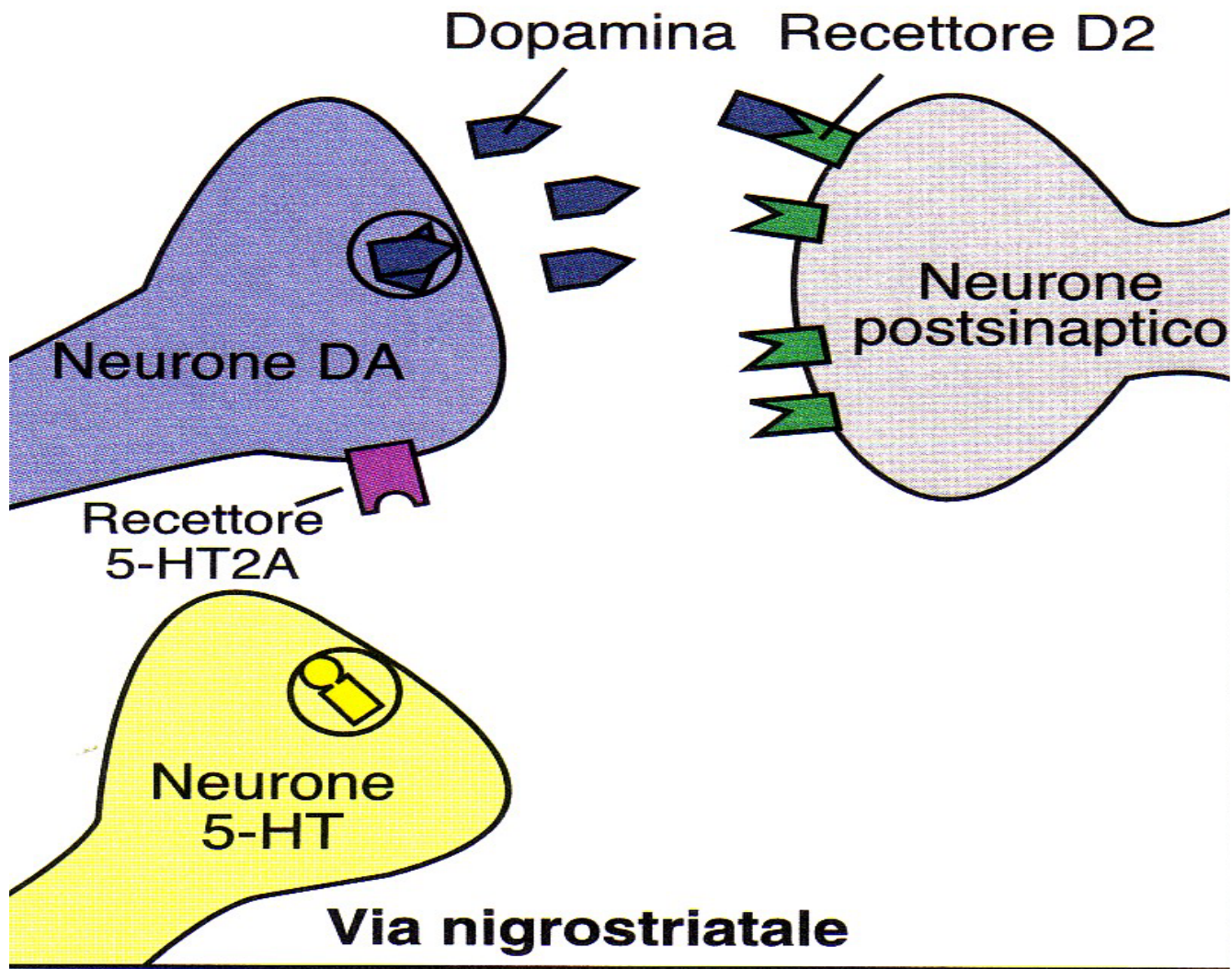
Antipsicotici Atipici

Antagonisti dei recettori DA₂

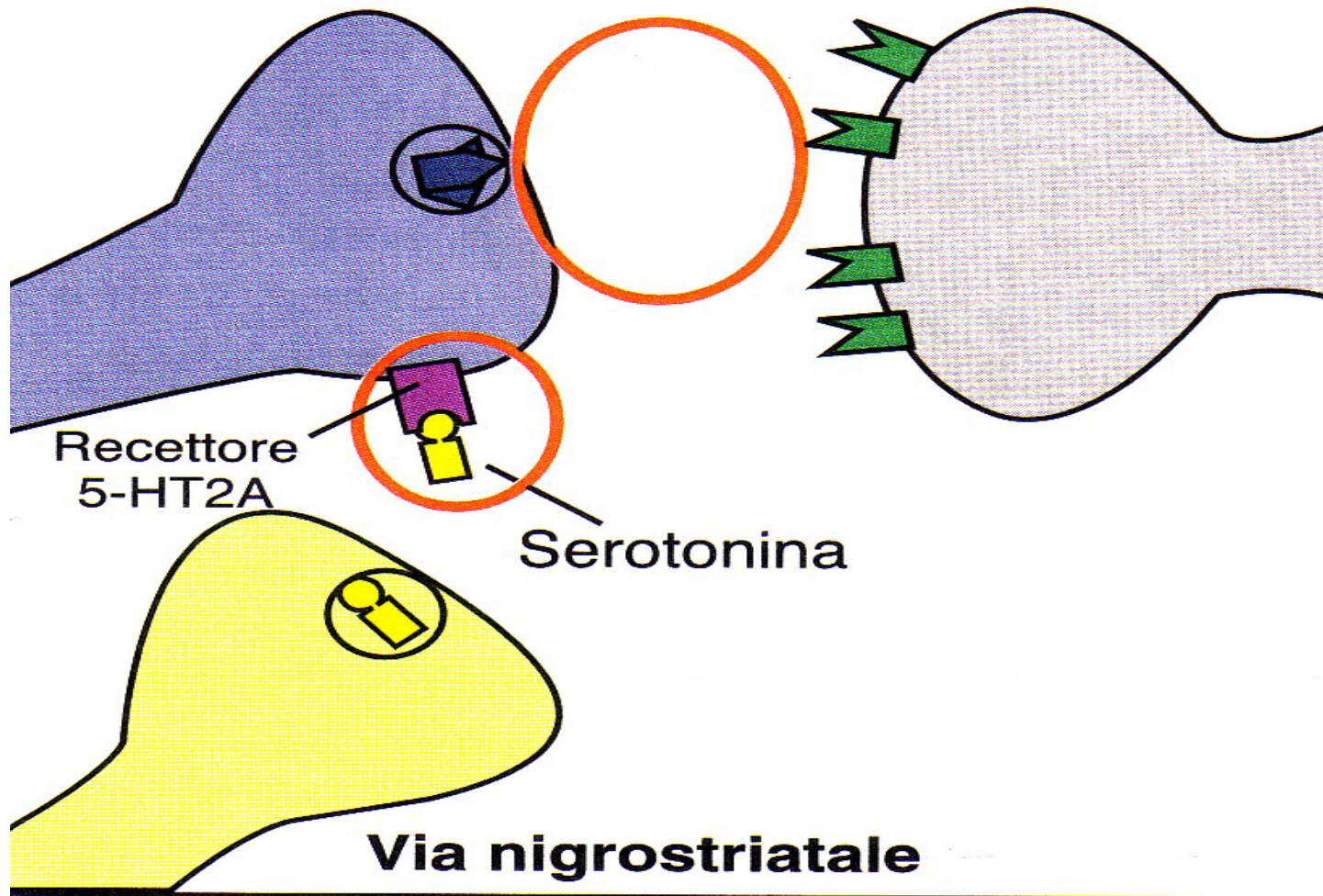
Antagonisti dei recettori 5-HT_{2A}

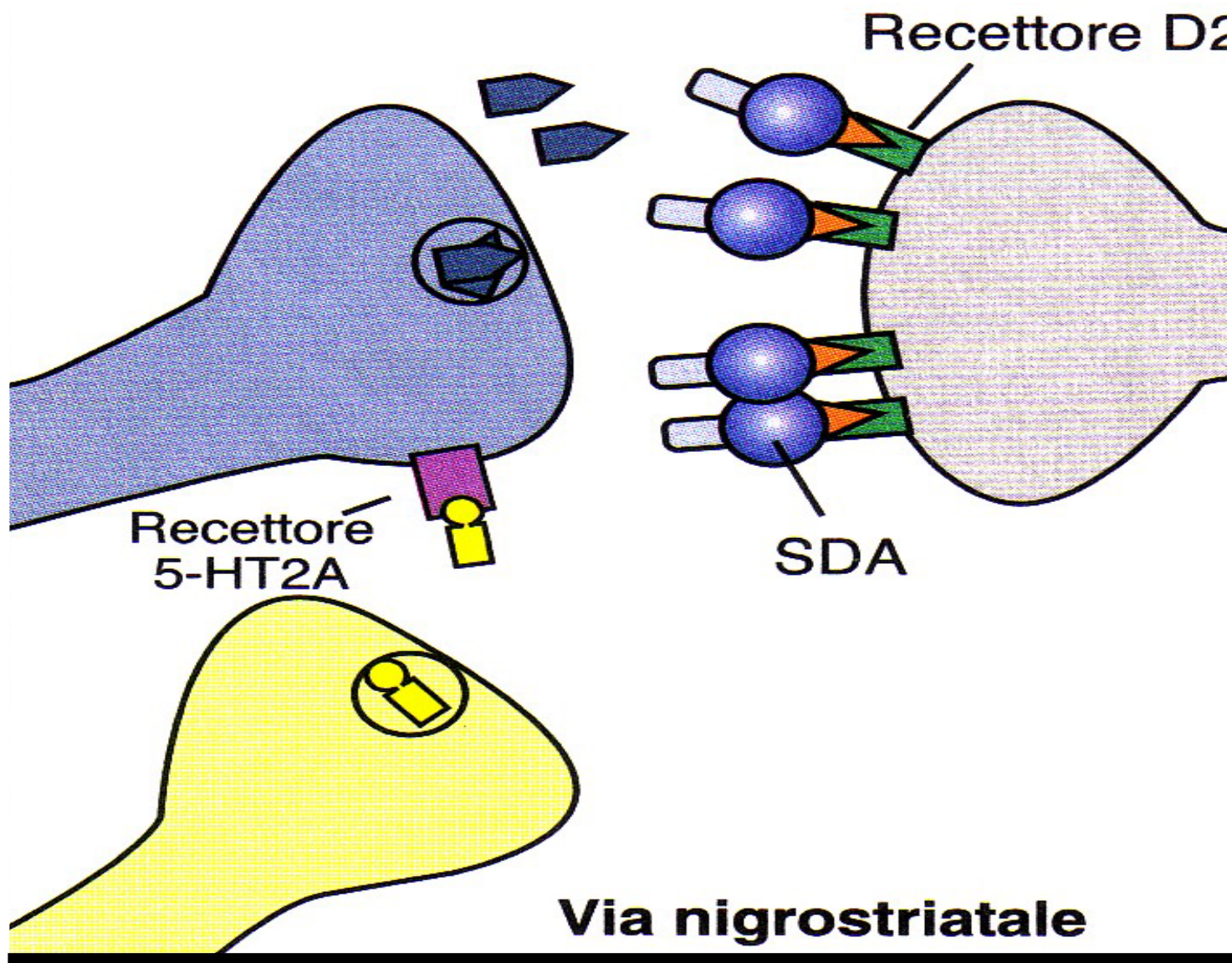


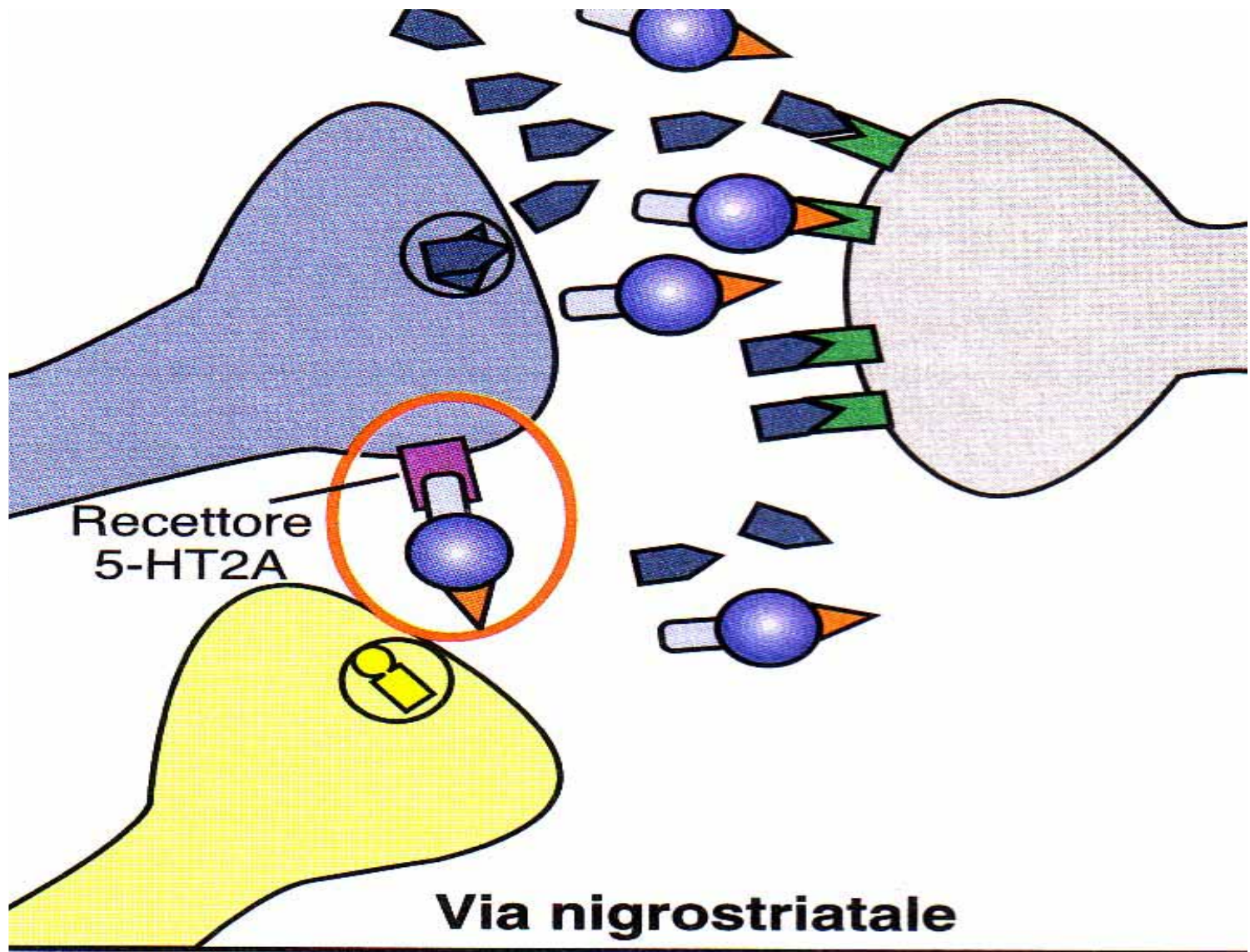
Antagonista
serotonino-dopaminergico



Nessun rilascio di dopamina







SDA

Antagonisti multirecettoriali

- Clozapina

(antagonista recettori 5HT 2a, 5HT 1a, 5HT 2c, 5HT 3, 5HT 6, 5HT 7; D2, D1, D3, D4; M1; H1; α 1, α 2)

- Olanzapina

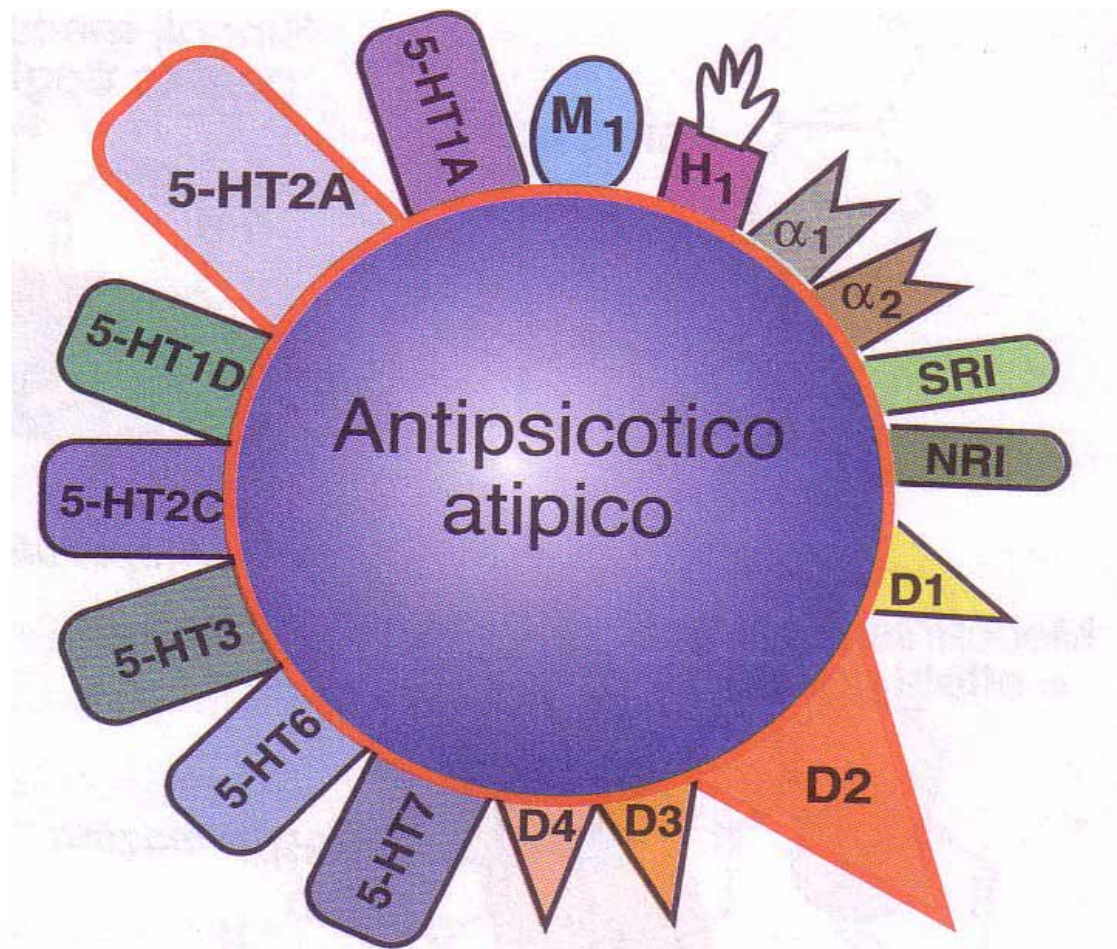
(antagonista recettori D1-D2-D3-D4 5HT 2a, 5HT 2c, 5HT 3, 5HT 6; M1; H1; α 1)

- Quetiapina

(antagonista recettori 5HT 2a, 5HT 6, 5HT 7; D2; H1; α 1, α 2)

Risperidone

(antagonista D2 -5HT 2a- 5HT7 - α 1- α 2)



Recettori serotoninergici

- 5HT1 a •5HT2 a •5HT3 •5HT4 •5HT5 a •5HT6 •5HT7
- 5HT1 b •5HT2 b •5HT5 b
- 5HT1 c •5HT2 c
- 5HT1 d
- 5HT1 e
- 5HT1 f

Rapporto 5 HT/DA nelle vie dopaminergiche

Via Mesolimbica = < DA

> sintomi positivi

Via Nigro-striatale = > DA

< sintomi EPS

Via Mesocorticale = > DA

< sintomi negativi

Via Tuberoinfundibolare = bilanciamento

< iperprolattinemia

SDA: effetti collaterali

- **Incremento di peso**
- **Diabete**
- **Dislipidemie**
- **Iperprolattinemia**
- **EPS e Discinesia tardiva**
- **Disturbi anticolinergici, adrenolitici, antistaminici**
- **Alterazioni cardiache (QTc)**
- **Alterazioni ematologiche**
- **Rischio di convulsioni**

SDA: caratteristiche farmacocinetiche

	Assorbimento	Legame alle proteine plasmatiche	Metabolismo	Emivita media	Escrezione
Clozapina	orale	95%	CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 3A4 Metabolita attivo: N-dismetilclozapina (debole)	12 ore	urinaria (50%) fecale (30%)
Olanzapina	orale	93%	CYP 1A2 CYP 2D6	30,5 ore	urinaria (57%) fecale (30%)
Quetiapina	orale	83%	CYP 3A4	7 ore	urinaria (70%) fecale (20%)
Risperidone	orale	88%	CYP 2D6 Metabolita attivo: 9-OH-risperidone	3-19 ore	urinaria (60%) epatica (40%)

CYP450 1A2

clozapina, olanzapina

CYP450 2D6

*risperidone, clozapina olanzapina,
aloperidolo I, clorpromazina, flufenazina I,
perfenazina I, tioridazina I,*

CYP450 3A4

clozapina, quetiapina, aloperidolo

Clozapina

(cpr 25-100 mg; range di dosaggio: 300-500 mg/die)

Effetti Collaterali

- agranulocitosi (emocromo settimanale x 6 mesi, poi ogni 2 settimane)
- crisi convulsive
- miocardiopatie
- guadagno ponderale, diabete, dislipidemia
- ipotensione
- ipesalivazione, sudorazione
- sedazione +++

Vantaggi

- <<< rari effetti EPS e discinesie tardive
- assenza di iperprolattinemia

Risperidone

(cpr 1-2-3-4 mg; soluzione orale; range di dosaggio 2-8 mg/die)

Atipico a basse dosi - Classico ad alte dosi

Effetti collaterali

- iperprolattinemia
- aumento ponderale, diabete, dislipidemia
- ipotensione
- sedazione
- EPS solo ad alti dosaggi >6 mg
- raramente crisi convulsive

Vantaggi

- < EPS e discinesie tardive
- miglioramento funzioni cognitive
- < guadagno ponderale (non blocca gli H1)

Olanzapina

(cpr 2.5-5-10 mg; fiale da 10 mg; range di dosaggio 10-20 mg)

Effetti collaterali

- guadagno ponderale, diabete, dislipidemia
- ipotensione
- sedazione
- rara iperprolattinemia
- raramente EPS
- edemi, dolori articolari
- raramente crisi convulsive

Vantaggi

- << EPS e discinesie tardive
- meno sedativa della Clozapina
- migliora funzioni cognitive

Quetiapina

(cpr 25-100-200 mg; range di dosaggio 150-750 mg/die)

Effetti collaterali

- guadagno ponderale, diabete, dislipidemia
- sedazione >>
- ipotensione
- raramente crisi convulsive

Vantaggi

- < <<<< EPS
- non iperprolattinemia
- migliora funzioni cognitive