

Farmaco V anno – Prof. Poli – 18/10/2010

Youtube: Aboutpeppe893

Instagram: Peppe893

Tiktok: Peppe893

PSICOSI

Rientra nel quadro dei disturbi della psiche caratterizzati da incapacità di formulare pensieri coerenti (disturbi dell'organizzazione del pensiero) ed interpretare in modo oggettivo la realtà.

La patologia in sé si manifesta in diverse forme, ognuna delle quali può essere caratterizzata da un aspetto preponderante, aspetto che può coincidere con uno dei sintomi. Infatti nell'ambito psicotico possono rientrare:

- ✓ Psicosi idiopatica o schizofrenia*
- ✓ Stati allucinatori
- ✓ Paranoie
- ✓ Psicosi depressiva (melanconica)

*Il prof. fa riferimento al DSM IV, un manuale usato in ambito psichiatrico che racchiude le problematiche sintomatologiche e classificative delle patologie del SNC, includendo le caratteristiche sintomatologiche e fisiopatologiche delle diverse patologie della psiche (tra le quali, la *schizofrenia è la più comune e caratteristica).*

Possiamo distinguere sintomi molto diversi:

Sintomi positivi (sono manifesti, si vedono, di tipo psicotico):

- Deliri (spesso di natura paranoica)
- Allucinazioni, solitamente sotto forma di voci → disturbi della percezione di realtà esterne che vengono mal interpretate.
- Formulazione di pensieri disordinati, frasi sconnesse e conclusioni irrazionali.
- Agitazione.

Sintomi negativi (sono nascosti, riguardano il “non fare” delle persone affette):

- Autismo
- Apatia

- Appiattimento delle risposte emotive.

Sintomi affettivi:

- Incapacità di comunicare correttamente col prossimo
- Isolamento dai contatti sociali.

Sintomi cognitivi:

- Difficoltà ad imparare e ricordare (*anche se non è una regola*)
- Depressione (*spesso associata*).

Aggressività (*è una manifestazione caratteristica che conferisce in qualche caso, non sempre, al soggetto psicotico, i segni della pericolosità*).

Possiamo trovare pazienti psicotici che abbiano poco in comune perché l'entità dei sintomi è molto variabile.

Esistono delle sostanze, per lo più d'abuso, attive a livello del SNC, in grado di indurre sintomi e segni che richiamano quelli della psicosi; tra queste:

- Alcol
- Amfetamine
- Allucinogeni
- Opiacei (*il prof. dice che se utilizzati in modo "proprio" non dovrebbero dare problemi di questo tipo*)
- Cocaina
- Nicotina
- Fenciclidina (PCP) – *Sarebbe inclusa negli allucinogeni* -
- Caffeina (*non criminalizziamola troppo perché, rispetto alle sostanze sopra elencate, le dosi di caffeina necessarie ad indurre un medesimo quadro sintomatologico di tipo psicotico, sono di molte volte superiori; quindi può apparire più importante la causa di fondo che induce ad assumere dosi così elevate e non la sostanza in sé*). Molto spesso la caffeina è associata alla taurina (*come ad es. nel Guaranà e Red bull*), una sostanza presente anche nel nostro organismo; questa determina una stimolazione sul SNC che dipende dai recettori per gli amminoacidi eccitatori, tipo l'ac.glutammico e quindi è in grado di determinare una stimolazione additiva sul SNC .

FARMACI ANTIPSICOTICI

Sono dei farmaci sintomatologici, ovvero farmaci efficaci nel trattamento dei sintomi e non delle cause del disturbo. Una delle differenze tra un farmaco ed un altro è proprio quella di trattare in modo più o meno efficace alcuni dei diversi sintomi della psicosi. In generale, però, sono molto utili ed attivi nel controllo dei sintomi positivi (il delirio, lo stato allucinato, ecc). Questi farmaci sono anche detti anti-schizofrenici (essendo la schizofrenia la forma più comune di psicosi) o anche neurolettici (anche se neurolettico è un termine che si riferisce soprattutto ai farmaci di più antica generazione, in grado di dare sintomi neurologici); questi infatti, oltre a curare la psicosi, hanno l'inconveniente di indurre, come complicanza, sintomi extrapiramidali, configurando un quadro di simil-parkinsonismo farmaco indotto.

Si può parlare di *TRANQUILLANTE MAGGIORE* perché gli antipsicotici possono anche determinare sedazione e contenimento dell'aggressività (in questo caso non si fa particolare riferimento all'attività antipsicotica). Un farmaco "tranquillante maggiore" è un farmaco complesso perché va ad agire su tanti bersagli farmacologici ed ha un effetto tranquillante, chiamato "maggiore" per distinguerlo dai tranquillanti "minori" (ad es. i farmaci della famiglia delle benzodiazepine, utilizzati come sedativi al di fuori di una situazione di psicosi). Questa azione tranquillante non sembra essere correlata ai meccanismi principali che danno l'effetto antipsicotico ma è dovuta ad una serie di effetti secondari che possono essere comunque importanti in quanto controllano dei meccanismi che sono alla base dell'agitazione (in particolare il sistema adrenergico, il sistema adrenergico centrale, il sistema istaminergico).

Il problema di fondo è capire come agiscono questi farmaci. Sono state fatte varie teorie per cercare di spiegare le modificazioni chimico-funzionali che sono alla base della psicosi (ad es. l'ipotesi della trasmetilazione, l'ipotesi serotoninergica, quella noradrenergica). Oggi si fa molto riferimento all'ipotesi serotoninergica immaginando che la serotonina possa essere implicata nel determinare uno di questi sintomi portanti. Le "teorie" correnti sui meccanismi neurochimici alla base della schizofrenia derivano principalmente dall'analisi degli effetti dei farmaci antipsicotici e di quelli pro-psicotici iniziata in modo poco più che casuale. Questi studi "casuali" riguardano più che altro i primi farmaci: l'aloiperidolo, la clorpromazina, la promazina, la flufenazina, ecc. Sono stati tutti farmaci che sono entrati nella pratica clinica senza studi clinici controllati, come invece accade oggi. Questo ha consentito di definire l'azione dei farmaci, nell'ambito di una certa patologia, in modo piuttosto empirico. Ed empiricamente si notò un fatto importante: l'efficacia o meglio, la potenza terapeutica del farmaco antipsicotico, si correla con l'affinità del farmaco per i recettori dopaminergici; un farmaco è tanto più efficace quanto maggiore è la sua affinità per il proprio recettore; ciò vuol dire che servono dosaggi molto più piccoli per ottenere lo stesso effetto terapeutico, quindi l'IC50 è minore.

Sapete cos'è l'IC50? L'IC50 è quella dose che, in vitro, determina il 50% di effetto massimo; traslato dall'evidenza in vitro alla realtà clinica, più potenti sono questi farmaci sul recettore D2 della dopamina, tanto maggiore è la loro potenza clinica.

La prima teoria ad essere stata formulata è la **teoria** (o ipotesi) **dopaminergica**.

Quello che sembrò, ed è tuttora evidente, è che esista una componente dopaminergica che verosimilmente spiega l'insorgere dei sintomi psicotici e nello stesso tempo spiega l'azione di alcuni farmaci. I farmaci storici sono quelli che bloccano i recettori D2 della dopamina; se questi recettori D2 hanno un'efficacia che è funzione della loro attività farmacologica, è probabile che nell'ambito della schizofrenia il meccanismo prevalente sia un meccanismo dopaminergico, legato ad un eccesso di dopamina. Questa è una ipotesi che vale ancora oggi, ma di ipotesi ne esistono tante e ciò vuol dire che probabilmente esiste una componente multipla in questa patologia anche perché soggetti differenti possono avere manifestazioni molto diverse e ciò vuol dire che nei singoli casi può prevalere una situazione piuttosto che un'altra. I recettori D2 sono dei bersagli importanti, quindi la dopamina giocherà un ruolo molto importante. Un'altra cosa da sottolineare, che avvalorava questa ipotesi dopaminergica con dei dati clinici, è il dato relativo all'azione dei farmaci prodopaminergici nel Parkinson, i quali stimolano i recettori dopaminergici D2. Un esempio è il pramipexolo; questo farmaco è un agonista dopaminergico impiegato nel morbo di Parkinson, una situazione nella quale abbiamo un deficit di trasmissione dopaminergica. Là dove vi sia un deficit dobbiamo aumentare la stimolazione dopaminergica e lo possiamo fare con un agonista recettoriale, come ad es. il pramipexolo o con la levodopa. La levodopa è il precursore della dopamina nell'ambito dei processi biosintetici. Il pramipexolo e la levodopa, usati nell'ambito del Parkinson, possono dare segni e sintomi (sfumati e non sempre obbligatori: agitazione, allucinazioni, situazioni simil-maniacali) simili a quelli che riscontriamo nei pazienti psicotici (sebbene non diano di per sé psicosi!!).

Oggi esiste un modello (modello integrato di Kay) che cerca di mettere d'accordo tutte le ipotesi considerate (ipotesi dopaminergica e serotoninergica in particolare) e si tende ad interpretare la psicosi come una patologia neuronale (questo era scontato anche settant'anni fa) che si inquadra nell'ambito della perdita di neuroni e per perdita di neuroni intendiamo il danno fisico sui neuroni delle aree A9 e A10 a livello del mesencefalo. Da queste aree originano le vie dopaminergiche e i deficit di trasmissione riguardano soprattutto la proiezione corticale che hanno questi neuroni mesencefalici, i quali proiettano specificatamente alla corteccia prefrontale. Un deficit di queste aree, soprattutto dell'area A9 (quadro di ipofrontalità), va intesa come un difetto di trasmissione dopaminergica soprattutto per quanto

riguarda la componente D1. A livello corticale (prefrontale) questi neuroni D1 sono molto importanti soprattutto per quanto attiene all'insorgenza dei sintomi negativi (appiattimento emotivo, isolamento sociale, anergia, ecc). Questi sintomi negativi dipendono quindi da una minore funzionalità della corteccia prefrontale e da una diminuzione dell'attività dopaminergica D1; tutto ciò, tra le altre cose, dà una disinibizione delle vie corticolimbiche discendenti che fanno inizialmente capo alla *serotonina* (**Teoria serotoninergica**), in particolare ai recettori 5-HT2. Queste vie discendenti corticolimbiche altro non fanno che attivare a livello del sistema limbico le vie dopaminergiche (di derivazione sempre mesencefalica – D2-), a completare una sorta di circuito più o meno integrato. In questo caso a livello del sistema limbico, vuoi per l'aumento dell'attività dopaminergica attivata dal deficit delle aree mesencefaliche, vuoi per l'attivazione di questa via discendente (che è soprattutto una via serotoninergica ma non solo), si avrà questa attivazione che si traduce nei cosiddetti sintomi positivi.

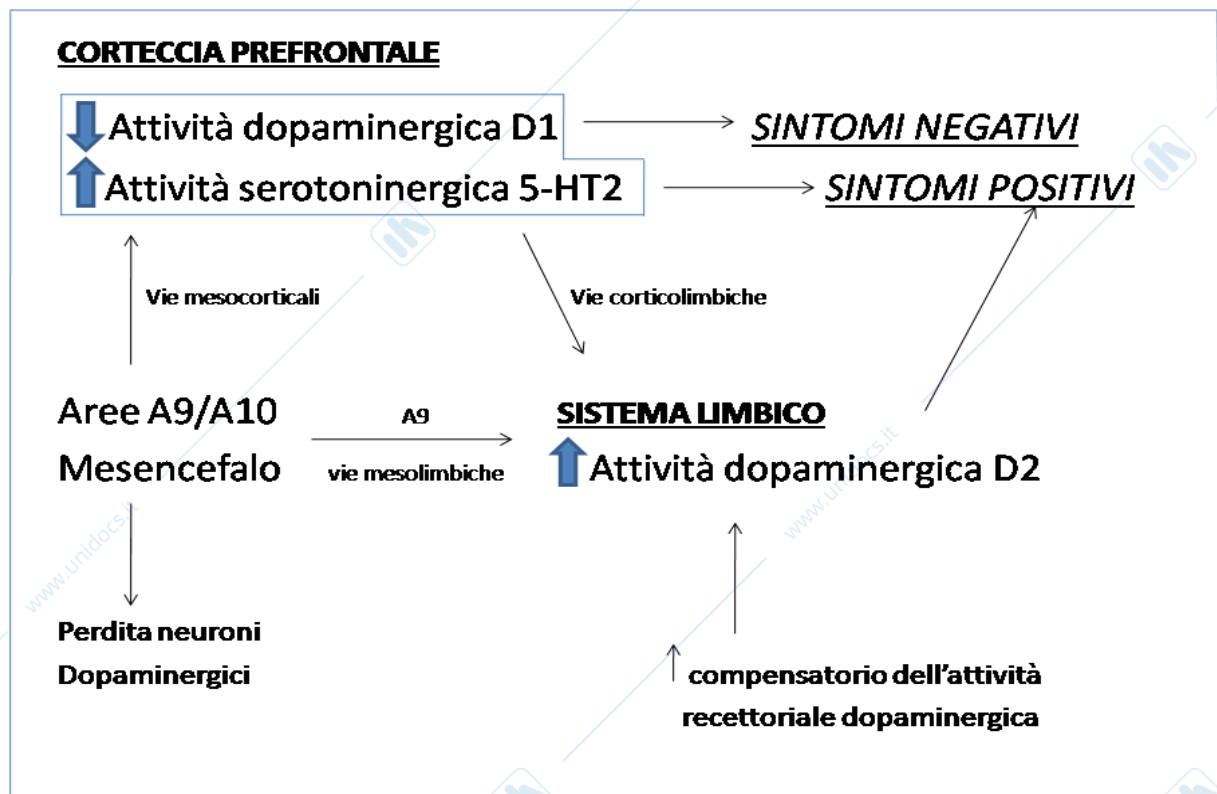


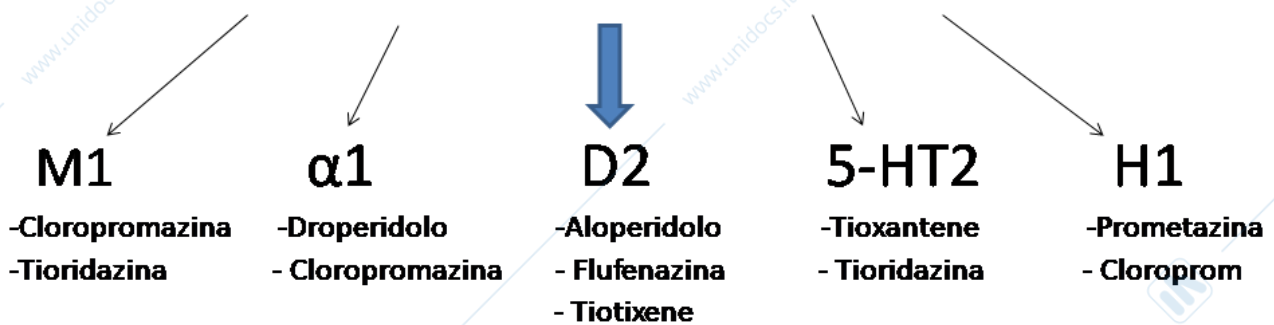
Fig. lo scema riassume quanto detto precedentemente nel testo.

Questo è un modello che oggi viene utilizzato come modello di lavoro per identificare come, a livello del sistema limbico, siano necessari farmaci antidopaminergici di tipo D2 così come farmaci antiserotoninergici, soprattutto per quanto riguarda i 5-HT2, che sono quelli più importanti a livello della corteccia prefrontale per sostenere i sintomi positivi.

Avete mai sentito parlare di LSD? L'LSD è un allucinogeno, da allucinazioni nel soggetto che l'assume. L'allucinazione è un tipico sintomo positivo della schizofrenia; questo non a caso si inquadra in una stimolazione corticale che fa capo ai recettori 5-HT₂ a livello della corteccia prefrontale; l'LSD è quindi un agonista centrale dei recettori 5-HT₂. C'è in questo senso una sorta di conferma di come gli allucinogeni, tipo l'LSD, possano dare delle situazioni di schizofrenia da farmaco.

Quali sono quindi i meccanismi che vengono sfruttati nell'ambito dei farmaci antipsicotici?

FARMACI ANTIPSIKOTICI CLASSICI



Nella immagine soprastante vengono indicati vari recettori coinvolti con i corrispettivi farmaci recettoriali (che hanno attività antagonista). Il recettore principale, soprattutto per quanto riguarda i farmaci più antichi, è il recettore D₂ della dopamina (e abbiamo visto perché). Sono coinvolti comunque anche i recettori 5-HT₂ (importanti a livello corticale), recettori istaminici H₁, gli α 1 e gli M₁. Questi ultimi tre sono variamente implicati nell'ambito degli effetti sedativi. Lo spessore delle frecce potrebbe avere un significato quantitativo, almeno per i farmaci più antichi, per quanto riguarda l'incidenza dell'effetto stesso. L'effetto antidopaminergico sembra quindi essere preponderante. L'azione deriva dal blocco recettoriale. Ciascun recettore non è coinvolto solo dai farmaci presentati in corrispondenza. Tutti questi farmaci agiscono su tutti questi recettori ma alcuni di essi hanno particolare affinità per i recettori corrispondenti (ad es. l'alooperidolo ha un'attività quasi selettiva sui recettori D₂. Poi ce ne sono altri, come ad es. la cloropromazina che, oltre ad agire sui recettori H₁ ed α 1, hanno anche un'attività sui recettori M₁. La tioridazina e i tioxanteni sono più attivi sui recettori 5-HT₂, ecc).

Che significato ha fare questa distinzione nell'ambito dei farmaci classici? Ha il significato che, oltre a individuare un bersaglio che abbia un effetto terapeutico ed antipsicotico, può indirizzarci verso la comprensione degli eventi avversi.

Cosa vuol dire bloccare i *recettori muscarinici M1*? Che ruolo ha il sistema colinergico a livello del SNC? Ovviamente il sistema colinergico è implicato un po' in tutto; i recettori muscarinici sono presenti un po' ovunque; è difficile fissare un tratto esclusivo legato ai recettori muscarinici. Quando noi parliamo di sistema colinergico, a livello del SNC, intendiamo innanzitutto: effetti cognitivi. A livello centrale infatti, l'Ach ha forse prima di tutto effetti cognitivi, cioè effetti sull'apprendimento e sulla memoria. Deficit conclamati del sistema colinergico si hanno, ad es. nella demenza e nel morbo di Alzheimer (in quest'ultimo si ha primariamente una lesione delle vie colinergiche a livello dell'ippocampo e dell'amigdala). Quando somministriamo un farmaco che abbia un'attività M1-antagonista (i recettori M1 sono elettivamente i recettori muscarinici centrali, che agiscono sul SNC), un blocco M1 si traduce in un blocco dell'apprendimento e della memoria. Questi sono degli aspetti che caratterizzano le psicosi. Un farmaco che blocca i recettori M1, sarà un buon farmaco? Chiaramente no. Ed è per questo che i farmaci più antichi, come ad es. la clorpromazina, la prometazina, i tioxanteni, ecc sono farmaci che via via si tende ad abbandonare (ma non sempre si riesce perchè ci sono casi refrattari, quindi anche i farmaci migliori spesso a volte vanno sostituiti).

Effetti dei *recettori istaminici H1*; anche di questi effetti abbiamo già parlato. l'istamina è molto importante in molte vie eccitatorie a livello del SNC, ad esempio a livello dei centri nervosi adibiti all'equilibrio (vie labirintiche). Cosa succede quando blocchiamo questi recettori? Lo abbiamo visto quando abbiamo studiato gli antidepressivi anti-MAO e gli antidepressivi triciclici che hanno attività H1-antagonista. Cosa succede quindi? Tra le tante cose, si ha la sedazione, che è utile, ma si ha anche un aumento dell'assunzione di cibo; questo può incentivare uno dei problemi che si hanno nell'ambito delle psicosi e cioè la disregolazione alimentare e può portare alla sindrome metabolica, molto comune nella patologia psicotica.

E qual è il ruolo dei *recettori 1*? Questi hanno un ruolo nella sedazione, mediano gli effetti delle catecolamine a livello centrale e hanno anche un ruolo importante a livello periferico; infatti se blocchiamo i recettori 1, abbiamo ipotensione posturale, che è uno dei difetti principali che hanno i farmaci antipsicotici classici, i più antichi, detti anche, lo ripetiamo, neurolettici.

Questi farmaci antipsicotici classici sono anche detti TIPICI:

- Fenotiazine alifatiche (tra cui la clorpromazina e la prometazina)
- Fenotiazine piperidiniche
- Fenotiazine piperaziniche
- Butirroferoni (l'aloiperidolo che è ancora oggi il cardine della terapia antipsicotica)

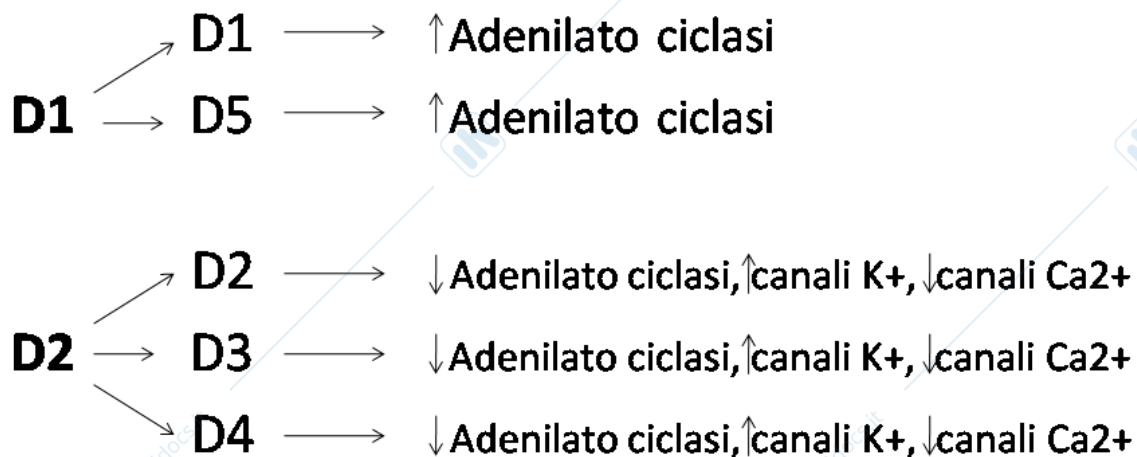
- Difenilbutilpiperidine

Vi sono anche altre classi tra cui:

- Tioxanteni (tiotixene, zuclopentixolo)
- Dibenzazepine (clotiapina)
- Benzamidi (sulpiride, levosulpiride) → questi sono farmaci che hanno maggiore successo per quanto concerne gli effetti *pro-cinetici* (aumentano la peristalsi accelerando lo svuotamento gastrico); sono degli antidopaminergici in grado di agire sui recettori periferici D2, bloccandoli (importanza a livello periferico), e sono quindi maggiormente utilizzati, più che nel trattamento della psicosi, per patologie che riguardano il sistema digestivo. L'azione delle benzamidi è sfruttabile perché si raggiunge un equilibrio ottimale tra attività antidopaminergica ed anticolinergica. Abbiamo detto che nel SNC sono presenti recettori muscarinici di tipo M1, mentre a livello intestinale ci sono recettori di tipo M3; nonostante ciò, un'attività antimuscarinica da parte dei neurolettici può anche essere a livello dei recettori M3 intestinali; per questo motivo non tutti hanno attività pro-cinetica ma solo le benzamidi che hanno un minor grado di attività antimuscarinica di tipo M3.

Parliamo di **recettori dopaminergici**; sono sostanzialmente classificabili in 5 sottotipi. D1 e D5 che fanno capo alla famiglia D1 e D2 D3 e D4 che fanno capo alla famiglia D2. Quando si parla di recettori D2, ad es., si fa riferimento alla famiglia genica; per cui si parla di farmaci che abbiano un'attività della famiglia D2 e, di riflesso, una attività equilibrata per quanto attiene ai diversi sottotipi.

RECETTORI DOPAMINERGICI



Ci sono evidenze che la distribuzione di questi sottotipi non sia così omogenea. Oggi esiste la convinzione che, tra i recettori D2, quelli realmente implicati nell'ambito della psicosi siano il sottotipo D4; quindi noi otteniamo un effetto antipsicotico elettivo ottimale quando andiamo a bloccare nell'ambito dei D2 solo o specificamente il sottotipo D4. Ai recettori D2, intesi come sottotipo, fanno invece capo altre funzioni di tipo extrapiramidali (ad es. questi giocano un ruolo nel morbo di Parkinson in cui, a livello dello striato, si ha deficit di trasmissione dopaminergica anche a livello del sottotipo D2); quindi, se le cose fossero così facilmente districabili (sebbene nella realtà le cose non stiano esattamente così; infatti dobbiamo prendere queste cose in modo "preferenziale" e non in modo esclusivo), i recettori sottotipo D4 si riferirebbero alla psicosi mentre quelli del sottotipo D2 sarebbero implicati nei movimenti. Ad es., sostanze come l'aloiperidolo e la sulfiride (che agiscono su entrambi i sottotipi), agiscono preferenzialmente sul sottotipo D2; ciò significa che un blocco dei recettori D2, implicati nel controllo del sistema extrapiramidale, può rappresentare un inconveniente tipico che si può riscontrare con questi farmaci. I cosiddetti disturbi extrapiramidali, intesi come manifestazioni similparkinsoniane indotte da farmaco (soprattutto tremori ma anche rigidità, anomalie posturali, ecc), rappresentano una delle complicanze più ovvie che si hanno con i farmaci bloccanti dopaminergici che, anziché bloccare solo i D4 bloccano anche i D2; ciò accade perché questi neurolettici classici non solo non distinguono ma anzi possono avere un'azione preferenziale sui recettori D2 dopaminergici localizzati nello striato (area extrapiramidale coinvolta nella regolazione dei movimenti).

Sulla base dell'attività dei farmaci antipsicotici, possiamo immaginare di poter avere un quadro di altri effetti, più o meno utili. Tra questi effetti potrebbero essercene di utili, come ad es. la sedazione, e di meno utili e dannosi, come l'ipotensione e l'effetto extrapiramidale. Tutte queste molecole farmaceutiche hanno un'azione *antipsicotica* più o meno potente (quest'azione è massima con l'aloiperidolo e minima con la tioridazina). La *sedazione* è massima con la clorpromazina (quindi, ad es. nel paziente psicotico, agitato, si preferisce utilizzare quest'ultimo farmaco). L'*effetto extrapiramidale* è massimo con l'aloiperidolo ed è minore con la tioridazina; quest'ultima ha di per sé un'azione scarsa come antipsicotico (a maggior ragione l'azione è scarsa anche nell'indurre un effetto extrapiramidale). L'*ipotensione* è espressione di un effetto 1 e ciò sarà importante per quelle sostanze, come la tioridazina e la clorpromazina, che hanno attività più spiccata su questo sistema recettoriale.

La CLOZAPINA rientra nei nuovi farmaci *antipsicotici*; è stato il primo tra i "nuovi farmaci" ad essere introdotto; appartiene chimicamente ad una famiglia differente. Ha un'attività antipsicotica paragonabile a quella dell'aloiperidolo, *senza avere effetti extrapiramidali*. Questi farmaci "atipici" (di nuova generazione), la clozapina in primis, si caratterizzano per l'assenza o la minore entità degli effetti extrapiramidali. La clozapina è un

antidopaminergico preferenziale per i recettori D4 (ha infatti un'alta affinità antidopaminergica per i D4 con selettività e specificità maggiore rispetto agli altri farmaci antidopaminergici). Può comunque determinare *ipotensione posturale* e *sedazione* perché non è priva di effetti 1, di effetti antimuscarinici ed antistaminici; tuttavia è anche un antiserotoninergico, blocca infatti i recettori 5-HT2 della serotonina; ciò lo rende particolarmente utile nel controllo dei processi degli stati allucinati.

EFFETTI PRINCIPALI LEGATI AL BLOCCO RECETTORIALE D2

Cosa dobbiamo aspettarci da questi antidopaminergici? Il discorso è relativo alla implicazioni che hanno questi farmaci nella trasmissione dopaminergica nel SNC; infatti la dopamina è importante per quanto concerne il controllo delle attività ipofisarie; essa inibisce la liberazione di prolattina con un meccanismo di tipo D2. Pertanto gli antagonisti dopaminergici di tipo D2 aumentano la prolattina. Avremo quindi:

- *Iperprolattinemia* con galattorrea La prolattina svolge infatti un'attività di
- *Amenorrea e disfunzioni sessuali* controllo in questo contesto.
- Il *parkinsonismo* e le *distonie* → queste condizioni sono dovute al blocco dei recettori D2 a livello dello striato → questo è una sorta di effetto paradossale in certe condizioni.
- *Deliri e allucinazioni* Segni
- ↓ *dell'iniziativa ed anergia* positivi

Come li spieghiamo questi segni positivi incentivati da parte dei farmaci che bloccano i recettori D2? Quando blocchiamo questi sistemi recettoriali cosa può succedere? C'è un effetto compensatorio, un aumento della quantità di recettori dopaminergici; di conseguenza questo fatto può determinare un effetto opposto a quello che immaginiamo. C'è poi tutta una situazione che è legata alla possibile anergia (e alla diminuzione di "iniziativa") che si può instaurare con questi farmaci e che appunto può determinare un peggioramento dei sintomi positivi della schizofrenia (situazione molto complessa da definire e capire).

È stato detto che i farmaci antipsicotici hanno un ruolo nell'insorgenza di un quadro similparkinsoniano. Si possono fare tante cose nell'ambito di un Parkinson da farmaci; si può sospendere il farmaco o sostituirlo. Può succedere che un farmaco però sia obbligatorio; ci sono soggetti che, ad es., rispondono solo ed esclusivamente all'aloiperidolo. Come si fa in questa situazione? Bisognerà effettuare una terapia che cerchi di compensare l'azione che hanno i farmaci tipo l'aloiperidolo (che inducono appunto tremore); ciò

si fa con dei farmaci antitremorigeni. Alcuni di questi farmaci antitremorigeni sono usati anche nel morbo di Parkinson (ad es. l'amantadina, rimantadina, metixerene, ecc.) e sono tutti anticolinergici. Sappiamo infatti che, nel morbo di Parkinson, per il deficit dopaminergico, si ha un eccesso di trasmissione colinergica che viene trattata con farmaci antistaminici o antimuscarinici che dovrebbero compensare questo eccesso di attività colinergica nelle aree extrapiramidali; è questo un modo che permette di compensare un effetto da farmaci con un altro farmaco. Non sempre questi sono efficacissimi, ma spesso riescono a compensare i tremori indotti dai farmaci stessi, ovviamente dovendo pagare un dazio in quanto l'effetto antimuscarinico ed antistaminico, in questi pazienti psicotici, altro non fa che aumentare i sintomi negativi della schizofrenia (è una sorta di compromesso).

EFFETTI COLLATERALI DEI NEUROLETTICI

SINDROME MALIGNA DA NEUROLETTICI (non è la condizione più frequente, spesso rara, ma è una di quelle più importanti); è una situazione molto grave, preceduta da sintomi extrapiramidale tra i quali:

- Distonia acuta (del collo, del volto, del dorso, lo spasmo dei muscoli della lingua)
- Sindrome ipertermica maligna → ipertermia ($T > 38^{\circ}\text{C}$), rigidità muscolare, crisi oculogire, che possono portare anche a dei gravi danni sistemici: ipertensione, tachicardia, sudorazione profusa, delirio, stupore, fino al mutismo e, se non si prendono provvedimenti, il soggetto può andare incontro a coma e a morte. Questa sindrome è dovuta alla capacità di certi farmaci, ed in alcuni soggetti, di indurre uno spasmo della muscolatura scheletrica; l'ipertermia è quindi l'espressione di questa iperattività contrattile a livello muscolare; questa può anche essere una forma di idiosincrasia. Quando infatti si è parlato di ciò si è fatto riferimento alla possibilità che esistono delle idiosincrasie che si manifestano con forme di ipertermia e che sono legate alla disregolazione dei flussi di calcio a livello delle fibre muscolari scheletriche; questi farmaci infatti sono in grado di determinarlo e ciò non è dovuto ad un effetto necessariamente dopaminergico, ma è dovuto all'interessamento del recettore per la rianodina, localizzato a livello del reticolo sarcoplasmatico, che viene attivato. Questo porta alla liberazione massiva di calcio a livello cellulare.
- Acatisia (irrequietezza motoria)

- Parkinsonismo.

ANTIPSIKOTICI ATIPICI (DI NUOVA GENERAZIONE)

Questi farmaci sono un'alternativa agli antipsicotici tipici e, più che un'alternativa, sono un punto di riferimento. Tra questi:

- ! Clozapina, il più antico
- ! Risperidone
- ! Irisperidone
- ! Olazapina, è un derivato della clozapina. È stato messo in vista per ovviare ad alcuni degli inconvenienti che la clozapina dà. La clozapina è un buon farmaco ma ha degli effetti collaterali: l'epatotossicità, la mielotossicità, da agranulocitosi. Questo è, pertanto, un farmaco potenzialmente pericoloso la cui somministrazione va continuamente monitorata; l'olazapina assomiglia chimicamente e ha effetti simili alla clozapina e studi clinici controllati hanno dimostrato una superiorità che però non significa superiorità in tutti i soggetti.

Cos'hanno di caratteristico questi farmaci atipici? Sono meno antidopaminergici e più antiserotoninergici. È preponderante l'effetto di blocco sui recettori serotoninergici anche, se nel caso della clozapina, l'effetto antidopaminergico è comunque importante. Questi farmaci sono caratterizzati dal fatto di avere un basso grado di attività sedativa; ciò vuol dire che non saranno molto efficaci nei soggetti agitati ma saranno invece farmaci elettivi per quanto attiene al controllo dei sintomi negativi.

Una delle maggiori differenze che esistono tra farmaci di prima generazione e farmaci atipici nell'ambito delle psicosi, è la capacità che hanno i farmaci atipici di non peggiorare i sintomi (anche se non sempre li migliorano). Questi farmaci sono quindi usati quando i sintomi negativi sono più penalizzanti per il paziente; essi, per la diminuita attività antidopaminergica, avranno meno tossicità di tipo extrapiramidale; inoltre non hanno una elevata attività anti-1 quindi non daranno ipotensione. Dal punto di vista della potenza clinica (la potenza in clinica non è il dato più importante; in clinica è più importante l'effetto massimo, quindi l'efficacia), ogni volta che ragioniamo su un farmaco non dovremo ragionare nel senso della potenza ma nel senso dell'**efficacia** (di quanto si riduce un sintomo); quest'ultima è un *dato relativo* che viene preso in paragone con qualcos'altro. Questo "qualcos'altro", la pietra di paragone nell'ambito degli effetti antipsicotici, è l'alooperidolo. Immaginiamo che a questo siano attribuiti degli effetti antipsicotici massimali (il 100% dell'attività clinica ottenibile) e sulla base di questo 100% vanno calibrati poi tutti gli altri

farmaci; ci sarà chi arriverà al 40%, chi al 50%, chi al 60% e chi arriverà all'aloiperidolo con efficacia del 100% (ad es. il risperidone ha la stessa efficacia dell'aloiperidolo mentre altri, come la clozapina, un po' meno).

Come si misura invece la **potenza** clinica? Lo si fa sulla base della dose che produce l'effetto desiderato; quindi un farmaco attivo a 1 mg/die è un farmaco più potente di un altro farmaco che è attivo a 100mg/die. Di conseguenza la potenza di un farmaco è un *dato assoluto* che si misura sulla base della dose attiva mentre l'efficacia di un farmaco la si valuta paragonandola a quella di un altro farmaco (nello specifico l'aloiperidolo).

Nella pratica clinica invece, quando si parla di "potenza clinica" ci si riferisce, molto spesso, all'"efficacia clinica".

Se un farmaco è più potente dell'altro non vuol dire nulla; infatti, se un farmaco è attivo a 1mg/die ma dà un effetto del 20% è un farmaco peggiore di uno che invece sia attivo a 1gr/die dando un effetto del 100%.

C'è poi una summa summarum che mette insieme tutto. Cosa valuteremo quando avremo tra le mani due farmaci diversi e ci chiederemo qual è il migliore? Non ci interesserà né la potenza né l'efficacia ma guarderemo l'**indice terapeutico**; poi il rapporto rischio/beneficio lo valuteremo per ciascun farmaco sulla base dell'effetto terapeutico e dell'eventuale comparsa di effetti indesiderati.

Come si configurano questi farmaci antipsicotici atipici?

Non sembra ci siano grandi differenze tra farmaci tipici ed atipici nei confronti dei sintomi positivi (questo è un assunto che qualche psichiatra smentirà; qualcuno è incline a pensare che i farmaci tipici siano più efficaci verso questi sintomi). I sintomi negativi sono migliorati più dai farmaci atipici, così come anche i deficit cognitivi mentre i farmaci tipici li peggiorano; lo stesso dicasi con i sintomi depressivi della schizofrenia. Il fattore aggressività invece è migliorato globalmente con i farmaci tipici rispetto agli atipici, ma nell'ambito del confronto tra farmaci atipici è più efficace la clozapina. I neurolettici (tipici) sono superiori come tranquillanti sedativi.

I farmaci atipici (ad es. l'olanzapina), possono avere enormi differenze d'efficacia sul singolo paziente; non danno sedazione, ipotensione posizionale né sintomi extrapiramidali ma sono problematici perché possono causare un aumento ponderale (è il caso dell'olanzapina), possono aumentare la glicemia e causare l'insorgenza del diabete mellito di tipo 2. La sindrome metabolica è forse la problematica più importante perché può inserirsi in un contesto metabolicamente già di per sé modificato; da ciò possiamo comprendere come questi composti non vadano considerati come molecole di cui fare un uso più libero rispetto a quanto non si debba fare per gli antipsicotici di prima generazione.

STEPHOLIDINA

È una delle molecole che sono state proposte nell'ambito delle psicosi in una logica di farmacologia molecolare. È un agonista-antagonista.

Cosa vuol dire ciò? È un farmaco che su certi recettori si comporta da agonista e su altri da antagonista. È un dopaminergico che ha un profilo molto particolare; nello specifico si comporta da agonista sui recettori D1 e da antagonista sui recettori D2 in ottemperanza al fatto che questi D1, presenti a livello della corteccia prefrontale, sono recettori penalizzati se è vera l'ipotesi che c'è una perdita neuronale nell'ambito delle aree dopaminergiche di proiezione verso la corteccia prefrontale, con diminuzione dell'attività dopaminergica D1 (qui parliamo diversamente di aree presenti a livello del tegmento, per cui nuclei mesencefalici per eccellenza). Un agonista D1 dovrebbe quindi, a questo livello, compensare il deficit di attività dopaminergica; a livello delle vie mesolimbiche (che proiettano al nucleo accumbens o a una delle tante formazioni limbiche che hanno una forte componente dopaminergica D2), un blocco dovuto all'antagonismo D2, determinerà il controllo della sintomatologia positiva.

Questi farmaci hanno effetti positivi nell'ambito dei processi cognitivi; ci sono molte aspettative per farmaci che agiscono a livello dei neurotrasmettitori degli aminoacidi eccitatori ma queste cose non hanno ancora oggi una particolare valenza clinica per cui, per ora, non verranno trattate.