

I FARMACI ANTIPSICOTICI

Sono composti che esplicano attività terapeutica nei confronti dei sintomi psicotici (deliri e allucinazioni) che si verificano nei pazienti affetti da quel gruppo di condizioni morbose a cui si da oggi il nome di schizofrenia, in alcuni pazienti con sindromi affettive, con patologia cerebrale conclamata (ad es.: demenza).

- **NEUROLETTICO**: indica l'associazione con effetti indesiderati di tipo extrapiramidale (EPS)
- **TRANQUILLANTE MAGGIORE**: indica la marcata azione sedativa che però è correlata a meccanismi biochimici diversi da quelli relativi all'azione antipsicotica (AP); nella sedazione è coinvolto un meccanismo α_1 adrenolitico, mentre l'effetto AP è dovuto al blocco dei recettori dopaminergici D2

Aluni effetti del blocco recettoriale D2 sono:

- iperprolattinemia con galattorea
- amenorrea e disfunzioni sessuali
- parkinsonismo e distonie
- deliri e allucinazioni
- diminuzione dell'iniziativa e anergia

L'azione AP e EPS dipendono dalla percentuale di occupazione dei recettori D2 nello striato; in particolare:

- AP: occupazione recettoriale del 65-70%
- EPS: occupazione recettoriale > 80%

Pasquale Scognamiglio pasquale@bruttocarattere.org © 2005

Questo file e' distribuito con una licenza *Attribuzione - Non Commerciale - Condividi allo stesso modo 2.0 Italia* Creative Commons.

Una nota riassuntiva della licenza e' reperibile su <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/it/>

Una copia integrale della licenza e' reperibile su <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/it/legalcode>

ANTIPSIKOTICI TIPICI

<i>Classe</i>	<i>Composti</i>	<i>Azione bloccante D2</i>	<i>Attività antistaminica</i>	<i>Effetto sedativo</i>	<i>Attività endocrina ed anticolinergica</i>
FENOTIAZINE ALIFATICHE	clorprozamina levomeprozina promazina	++	+++	+++	++
FENOTIAZINE PIPERIDINICHE	tioridazina propericiazina	+	+++	+++	++
FENOTIAZINE PIPERAZINICHE	flufenazina trifluperazina perfenazina	+++	+	+	+
BUTIRROFERRONI	aloperidolo bromperidolo droperidolo pipamperone trifluoperidolo	+++	+	+	+
DIFENILBUTIL-PIPERIDINE	pimozide	+	+	+	+
TIOXANTENI	tiotixene zuclopentixolo clopentixolo flupentixolo	simili alle fenotiazine			
DIBENZOAZEPINE	clotiapina	++	+++	+++	
BENZAMIDI	sulpiride levosulpiride	++	+	+	+++
+ = modesto ++ = moderato +++ = marcato					

Farmacocinetica:

- buon assorbimento per via orale
- picco ematico entro 1-6 ore
- emivita tra 10 e 40 ore
- metabolismo epatico ed escrezione urinaria

Principali effetti collaterali:

- DISTONIA ACUTA (spasmo dei muscoli di lingua, volto, collo, torso)
- ACATISIA (irrequietezza motoria associata a tensione emotiva)
- PARKINSONISMO (bradicinesia, rigidità, tremore, iporiflessia posturale)
- SINDROME IPERTERMICA MALIGNA (temperatura $\geq 38^\circ$; rigidità muscolare, segno della ruota dentata, scialorrea, crisi oculogire, retrocollo, opistotono, trisma, disfagia, movimenti coreiformi; ipertensione arteriosa, tachicardia, sudorazione profusa, incontinenza; delirium, stupore, mutismo)
- TACHICARDIA
- EFFETTI ENDOCRINO-SESSUALI (galattorrea, amenorrea, anorgasmia, riduzione della libido e della potenza sessuale)

Uso clinico:

- equipollenza tra i vari composti (solo la promazina è meno efficace in senso AP)
- differenza nelle risposte individuali
- COMPOSTI SEDATIVI: fenotiazine
- COMPOSTI DISINIBENTI: trifluoperidolo e benzamidi
- COMPOSTI MODERATAMENTE ATTIVI: clotiapina, fenotiazine piperidiniche
- COMPOSTI POLVALENTI: aloperidolo, fenotiazine piperazinicche
- COMPOSTI INCISIVI (potente azione deliriolitica): aloperidolo, fenotiazine piperazinicche
- sulpiride ad alte dosi è come gli altri; a basse dosi è efficace sui sintomi negativi della schizofrenia
- non sono più considerati farmaci di prima scelta, eccetto nei casi in cui è necessaria la somministrazione parentelare
- i composti polivalenti sono quelli con i minori effetti collaterali, ma vanno evitati nei pz parkinsoniani o con storia di EPS
- nei cardiopatici e negli epatopatici vanno evitate le fenotiazine
- nel pz violento e/o agitato: somministrazioni parentelari alternate ogni 30-60 minuti di aloperidolo e lorazepam: i risultati si ottengono in 5-6 iniezioni
- gli effetti collaterali si gestiscono in genere con la diminuzione delle dosi o la sospensione periodica dei farmaci

ANTIPSIKOTICI ATIPICI

Caratteristiche generali:

- scarsa o nulla tendenza ad indurre EPS
- ridotta affinità per il recettore D2 e maggiore affinità per il recettore D1 rispetto ai tipici
- blocco multirecettoriale (recettori muscarinici, alpha adrenergici, istaminici)

CLOZAPINA:

- ben assorbita nel tratto gastrointestinale
- emivita da 6 a 30 ore
- legata alle proteine plasmatiche al 95%
- metabolismo epatico
- escrezione nelle urine (50%) e nelle feci (35%)
- il fumo ne riduce gli effetti
- associata alle BDZ: potenzia effetti sedativi, ipotensione e depressione respiratoria
- effetti indesiderati:
 - comuni: sedazione, scialorrea, ipotensione ortostatica, tachicardia, costipazione, aumento di peso corporeo con rischio di diabete e ipertrigliceridemia, febbre, ipertensione
 - gravi: leucopenia/agranulocitosi, convulsioni, cardiomiopatia, miocardite
- Uso clinico:
 - documentata efficacia negli schizofrenici resistenti ad altri farmaci
 - efficacia sui sintomi negativi, depressivi, tendenze suicide, deficit cognitivi
 - azione antiaggressiva

RISPERIDONE:

- ben assorbito per via orale
- picco ematico in 2 ore
- emivita 3 ore
- metabolismo epatico: questo non è ridotto in pz con sofferenza epatica, aumenta solo la frazione di risperidone non legata a proteine plasmatiche nel qual caso è opportuno dimezzarne le dosi (così come nei pz anziani o con insufficienza renale)
- escrezione nelle urine (70%) e nelle feci (15%)

- effetti indesiderati:
 - comuni: ipotensione ortostatica, insonnia, ansia, sedazione, rinite, aumento di peso corporeo, iperprolattinemia
 - rari: agitazione
- Uso clinico:
 - efficacia pari agli altri composti eccetto che nei pz resistenti
 - effetto terapeutico dose-dipendente
 - efficacia sui sintomi negativi, depressivi, e cognitivi

OLANZAPINA:

- ben assorbita per via orale
- picco ematico in 5 ore
- emivita 33 ore
- metabolismo epatico
- escrezione nelle urine (60%) e nelle feci (30%)
- effetti indesiderati:
 - comuni: sedazione, costipazione, secchezza delle fauci, aumento transitorio delle transaminasi epatiche, ipotensione ortostatica, aumento di peso corporeo con rischio di diabete e ipertrigliceridemia
 - rari: agitazione
- Uso clinico:
 - efficacia pari agli altri composti eccetto che nei pz resistenti
 - efficacia sui sintomi negativi, depressivi, e cognitivi

QUETIAPINA:

- ben assorbita nel tratto gastrointestinale
- emivita 6 ore
- metabolismo epatico
- meno dell'11% viene escreto con le urine come farmaco immodificato nel corso di una settimana e la rimanente parte della dose è escreta sotto forma di metaboliti inattivi
- l'eliminazione non è influenzata dall'insufficienza renale, dal sesso, dal peso corporeo, dalla razza e dal fumo di sigaretta
- effetti indesiderati: sonnolenza, ipotensione ortostatica, agitazione, aumento di peso, stipsi
- Uso clinico:
 - efficacia pari agli altri composti eccetto che nei pz resistenti
 - efficacia sui sintomi negativi e cognitivi
 - azione antiaggressiva

Farmaci AP in schizofrenia:

- SINTOMI POSITIVI
 - nessuna differenza fra i composti
 - superiorità della clozapina nei pz resistenti
- DEFICIT COGNITIVI
 - miglioramento con gli atipici
 - peggioramento con i tipici
- SINTOMI DEPRESSIVI
 - miglioramento con gli atipici
 - peggioramento con i tipici
- AGGRESSIVITÀ
 - maggiore efficacia della clozapina e della quietapina

Aumento di peso da AP:

- l'aumento ponderale è massimo nel corso delle prime settimane di trattamento e raggiunge un plateau entro 2 anni
- CAUSE: secchezza delle fauci con conseguente assunzione di bevande dolcificate ad alto contenuto calorico e interazioni farmacodinamiche coi sistemi ipotalamici responsabili dell'aumento dell'appetito
- CONSEGUENZE: ipertensione e malattie coronariche, malattie della colecisti, diabete tipo II, problemi respiratori (conseguenze psichiatriche: riduzione della compliance al trattamento con aumentato rischio di ricadute)

Terapia di mantenimento:

- PRIMO EPISODIO PSICOTICO
 - non è indicata una terapia a lungo termine
 - mantenere il farmaco 2-3 mesi e poi sospendere gradualmente (evitando SEMPRE la sospensione brusca)
 - continuare se si prevedono situazioni stressanti
- DUE O PIÙ EPISODI PSICOTICI
 - terapia a lungo termine:
 - continuata e a basse dosi (10-50% della dose piena)
 - mirata in fase acuta
 - continuata a dosi piene (diminuisce il rischio di recidive, ma aumentano gli effetti indesiderati)
 - sconsigliate le “vacanze farmacologiche”