**FARMACI ANTIPSICOTICI:**

I **farmaci antipsicotici** sono composti ampiamente utilizzati in ambito psichiatrico per il trattamento dei disturbi psicotici in una grande varietà di condizioni, tra cui vanno annoverate:

* la schizofrenia,
* il disturbo bipolare,
* la depressione con manifestazioni psicotiche,
* la psicosi farmaco-indotta e quella senile.

Questi farmaci, inoltre, possono avere anche degli effetti miglioranti l’umore e possono ridurre l’ansia ed i disturbi del sonno, sebbene non siano il trattamento di prima scelta quando questi sintomi costituiscono il disturbo principale in pazienti non psicotici.

Dal punto di vista strutturale, tipica degli antipsicotici è la **struttura triciclica**, con tre anelli benzenici, che conferisce un certo grado di attività anti-dopaminergica, comune a tutti gli antipsicotici, anche se tale azione recettoriale varia notevolmente da farmaco a farmaco (ad esempio la sulpiride ha quasi solo azione anti-D2, mentre la clozapina ha uno spettro d’azione molto diversa, agendo prevalentemente sui recettori 5-HT2 piuttosto che sui D2).

In generale, gli antipsicotici possono essere suddivisi in:

* **tipici** (sono per lo più bloccanti dei recettori D2, anche se possono avere effetti anche su altri tipi di recettori)
* **atipici** (di più recente sviluppo, con prevalente blocco 5-HT2 piuttosto che D2).



**TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA:**

**INTRODUZIONE:**

Possiamo raffigurarci la schizofrenia come un treno che investe la persona che ne è affetta. L’idea rende perché effettivamente fermare un treno in corsa non è una delle cose più semplici che si riesce a fare, così come ad oggi non si riesce a guarire i pazienti affetti da questa patologia: pensando al treno, riusciamo più che altro ad indirizzarlo.

A differenza di quanto detto sulla depressione e il disturbo bipolare la schizofrenia è una malattia ad andamento cronico.

Per quanto riguarda le due precedenti patologie il problema principale è che si riesce a trattare l’episodio acuto ma non c’è garanzia di evitare le ricadute. Qui invece si può ottenere un miglioramento ma non una remissione completa dei sintomi, quindi l’ottica è completamente diversa.

L’esito previsto per questi pazienti è quindi ottenere il massimo possibile alle condizioni permesse da questo disturbo.

Il trattamento della schizofrenia ha come punto cardine l’utilizzo dei **farmaci antipsicotici**, per cui è essenzialmente una **farmacoterapia**, ma un piano terapeutico appropriato dovrebbe includere anche approcci psicoterapeutici, psicosociali e riabilitativi, stabiliti di volta in volta in base alla risposta e a progressi del paziente stesso. Nelle forme di schizofrenia catatonica, inoltre, si può ricorrere anche all’uso della **terapia elettroconvulsivante**.

* **Trattamento Farmacologico**

A tutt’oggi il trattamento di prime linea per la schizofrenia è quello farmacologico, e si avvale essenzialmente degli antipsicotici, suddivisi in **tipici** (noti anche come neurolettici, o tranquillanti maggiori, che sono dei bloccanti dei recettori D2) e **atipici** (di più recente sviluppo, sono degli inibitori dei recettori 5-HT2 ).

1. Gli **antipsicotici tipici** agiscono principalmente a livello della via dopaminergica mesolimbica, la cui iperattività si presuppone sia alla base dei sintomi positivi, che effettivamente rispondono in genere bene agli antipsicotici tipici, i quali, dal punto di vista farmacodinamico, possono essere suddivisi in:

* **composti a bassa potenza** (tioridarina e clorpromaziza),
* **ad alta potenza** (aloperidolo, flufenazina) in base all’affinità di legame coi recettori dopaminergici.

1. Gli **antipsicotici atipici**, invece, si differenziano dai neurolettici per il loro diverso profilo clinico e tossicologico, ed hanno anche una maggior specificità d’azione nei confronti dei sintomi negativi, potendo agire anche in soggetti che si sono precedentemente rivelati resistenti ai neurolettici.

Gli antipsicotici atipici, inoltre, visto che non interagiscono con la trasmissione dopaminergica, non danno gli effetti collaterali di tipo extrapiramidale tipici degli antipsicotici tipici, e risultano quindi meglio tollerati, garantendo una maggior compliance da parte del paziente.

Il trattamento farmacologico della schizofrenia è strutturato in 3 fasi principali:

* **Fase Acuta**, che è volta al controllo dei sintomi dell’episodio psicotico acuto, e che ha una durata media di 6-8 settimane;
* **Fase di Stabilizzazione**, che consente nel proseguimento della cura a dosi piene per almeno 6 mesi, così da consolidare i risultati ottenuti;
* **Fase di Mantenimento**, finalizzata alla profilassi delle ricadute e la cui durata varia da 1 a 5 anni o più.

**Fase Acuta**: In genere nella fase acuta si utilizzano dei **neurolettici ad elevata potenza**, come l’aloperidolo a dosi di 10-15 mg/die, oppure si possono usare degli **antipsicotici atipici**, come il risperidone (4-6 mg/die), l’olanzapina (10-20 mg/die) o la quetiapina (400-800 mg/die).

Negli ultimi anni, le linee guida internazionali hanno preso a raccomandare gli antipsicotici atipici come farmaco di prima scelta per le fasi acute, sia come alternative ai neurolettici in pazienti con suscettibilità a sviluppare effetti collaterali gravi o intollerabili.

Se dopo 3 settimane di trattamento il paziente mostra una risposta parziale è opportuno proseguire la cura, eventualmente aumentando le dosi, per altre 6 settimane prima di cambiare il farmaco, mentre è bene sostituirlo subito se non si ha un miglioramento apprezzabile dopo 2 settimane.

Nei pazienti con elevata componente ansiosa ed agitazione psicomotoria è invece opportuno associare un neurolettico a bassa potenza (ad esempio la clorpromazina 100-300 mg/die) ad una benzodiazepina (lorazepam 7,5-12,5 mg/die).

Si definiscono propriamente “**resistenti**” alla terapia quei pazienti che hanno portato a termine almeno tre periodi di trattamento negli ultimi 5 anni con tre antipsicotici diversi, appartenenti a due classi chimiche diverse, con almeno 6 settimane a dosaggio adeguato, e senza una scomparsa dei sintomi. In questi casi è opportuno passare alla **clozapina**, l’antipsicotico più efficace al momento disponibile, il cui uso deve però essere attentamente controllato, perché il farmaco può causare un’agranulocitosi potenzialmente letale nell’1-2% dei pazienti.

Altre strategie per la fase acuta consistono nell’associazione di antipsicotici e stabilizzanti dell’umore o benzodiazepine, anche se l’efficacia di tali terapie farmacologiche di associazione non è stata ancora valutata nei dettagli. In caso di comparsa di sintomi extrapiramidali, più comuni con i neurolettici, si può tentare ad aggiungere un **farmaco anticolinergico** (orfenadrina 50-150 mg/die, oppure triesifenidile 2-6 mg/die), mentre se il sintomi predominante è l’acatisia è utile l’aggiunta di un **β-bloccante**.

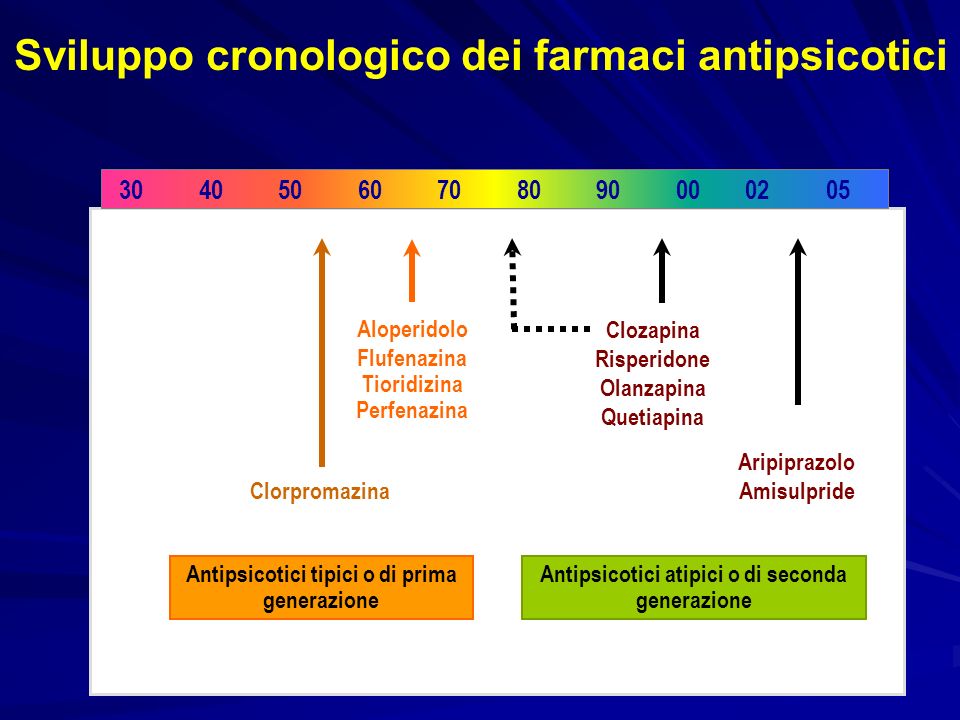
**Fase di Stabilizzazione**: Consiste nel proseguimento della terapia prescritta per la fase acuta, avendo cura di adattarlo, se necessario, alle condizioni del paziente tramite aggiunta di farmaci di associazioni o modificando leggermente le dosi.

**Fase di Mantenimento**: Una volta raggiunta la stabilità nei sintomi è necessario formulare un programma terapeutico a lungo termine, che includa trattamenti farmacologici, psicoterapeutici ed interventi di tipo riabilitativo psicosociale, così da prevenire le ricadute e migliorare la qualità della vita.

* **Terapia Elettroconvulsivante**

L’impiego della **terapia** **elettroconvulsivante** (**TEC**) è ad oggi limitato ai casi in cui è presente una marcata componente affettiva (depressione secondaria o disturbo schizoaffettivo), nelle forme catatoniche e, in associazione ai farmaci, nei casi resistenti al solo trattamento farmacologico.

**EVOLUZIONE DELLA TERAPIA:**



Dal punto di vista storico, i primi studi sugli antipsicotici risalgono agli **anni ’60**, quando nel 1952 in Francia si vide che la **clorpromazina**, un farmaco usato come ipotermizzante negli interventi chirurgici, si rivelò dotata di una buona azione antipsicotica, e a seguito di tale scoperta vennero poi identificate anche altre molecole ad azione analoga, che vennero generalmente indicate come neurolettici.

I farmaci antipsicotici fin qui scoperti, detti in seguito **antipsicotici tipici**, si rivelarono in effetti efficaci nel trattamento dei sintomi positivi, ma erano molto meno efficaci nel trattamento di quelli negativi, nei confronti dei quali si rivelarono molto utili altri composti, successivamente denominati **antipsicotici atipici**, il cui prototipo era la **clozapina**, un farmaco scoperto già negli **anni ’70**, ma che era stata abbandonata nel momento in cui era apparso il suo principale effetto collaterale, una grave forma di agranulocitosi potenzialmente mortale.

Sul **finire degli anni ’80** si è visto che in un 30% dei pazienti il blocco dei soli recettori D2 non aveva alcun effetto e risultavano insensibili alla terapia nonostante si aumentassero le dosi (es. dosi di Aloperidolo da 300 mg/die su un range normale di 4 – 20 mg): l’unica evidenza era un peggioramento degli effetti collaterali.

Due farmacologi clinici americani iniziarono quindi a sperimentare sui pazienti *non responders* ad una dose di farmaco per un totale equivalente di 1000 mg di Clorpromazina in 6 settimane (cioè la dose totale assunta in questo lasso di tempo). Crearono due farmaci di classe chimica differente

* Fenotiazine
* Butirrofenoni

Non risposero comunque, mantenendo un punteggio elevato nella scala di sintomatologia che era stata creata. Dopodichè si è provato a testarli con un 60 mg di Aloperidolo per 6 settimane. Migliorava il 4% di quelli trattati con Clorpromazina, mentre il 20% di quelli trattati con l’Aloperidolo.

**All’inizio degli anni ’90** riemerge la Clozapina proprio perché avendo un’attività a così ampio spettro riusciva ad essere efficace nei pazienti in cui nient’altro funzionava, era efficace nel trattamento di quelle forme psicotiche che erano invece refrattarie alla terapia con altri composti tipici. Per tali motivi, ed anche per il fatto che il rischio relativo di agranulocitosi nella popolazione europea fu stimata attorno allo 0,7% (più alta nei soggetti provenienti dal Nord Europa), si decide si consentire l’uso della clozapina nel trattamento dei disturbi psicotici, ponendo però come precauzione un esame emocromocitometrico ogni settimana nei primi 4 mesi, poi una volta al mese.

La pubblicità di questo farmaco era *“Jack is back”* con l’immagine di Jack che tornava a lavorare.

La realtà non è proprio così, nel senso che l’efficacia era di avere un qualche tipo di effetto dove nient’altro aveva funzionato: si sa che questo non coincide con la guarigione.

**Nei primi anni 2000,** infine, sono stati scoperti altri farmaci antipsicotici atipici, oggi definiti “**di seconda generazione**”, i quali, come la **clozapina**, danno generalmente minori effetti extrapiramidali, danno un minor aumento della concentrazione della prolattina ed agiscono principalmente da antagonisti dei recettori 5-HT2,ad esempio il **risperidone** ,l’**amilsulipiride**, l’**aripiprazolo**.

Un problema di questa evoluzione farmacologica sono stati i costi, perché da un costo medio di 50 dollari all’anno per un paziente trattato con aloperidolo si è passati ai 9000 per la Clozapina, a cui si aggiungevano gli emocromi tutte le settimane per le prime 48.

L’Olanzapina non dà agranulocitosi e aveva un costo di 6500 dollari l’anno.

E’ giustificato spendere tanto di più se un farmaco ci dà di più. Mentre per la Clozapina non ci sono dubbi, per gli altri la situazione è da valutare tant’è che nel 2000 uscì un editoriale sul British Medical Journal dal titolo “il gioco non vale la candela”.

Ad oggi uno studio riporta i risultati dell’efficacia del trattamento di 5 farmaci diversi, di prima e di seconda generazione: la prima cosa che emerge è che si ottiene lo stesso miglioramento con tutti i farmaci (Clozapina esclusa).

***Efficacy***: risultati ottenuti tramite Clinical Trial, con controlli elevati

***Effectivness***: dati ottenuti dalla pratica clinica in condizioni sperimentali meno controllate ma comunque indicative.

**ANTIPSICOTICI TIPICI (“NEUROLETTICI”)**

Gli **antipsicotici tipici** sono noti anche come tranquillanti maggiori o neurolettici a causa dell’effetto collaterale da blocco dopaminergico che si manifesta con tremori e sintomi extrapiramidali.

Quindi il termine “neurolettico” è stato dato perché questi farmaci avevano la funzione di ridurre l’attività neuronale, non scevri però da effetti collaterali.

Inizialmente l’Indicazione terapeutica era somministrare e aumentare le dosi del farmaco finché non si manifestavano i tipici effetti collaterali, quali tremore e ipotensione, sintomi extrapiramidali etc. Questo significa che l’attività terapeutica diventava inscindibile dall’effetto collaterale.

*Classificazione:*

Questi composti possono inoltre essere suddivise in diverse classi chimiche, tra cui bisogna ricordare le principali:

* **Fenotiazine**, a loro volta suddivise in fenotiazine alifatiche (clorpromazina), fenotiazine piperidiniche (tioridazina) e fenotiazine piperaziniche (flufenazina);
* **Butirrofenoni**, rappresentati essenzialmente dall’aloperidolo;
* **Tioxanteni**, come il tiotixene;
* **Dibenzoxazepine**, come la loxapina.

*Usi clinici:*

Indipendentemente dalla classe chimica di appartenenza, tutti questi composti sono efficaci soprattutto sui sintomi positivi, mentre quelli negativi permangono inalterati o possono addirittura peggiorare, così come possono peggiorare anche i sintomi cognitivi, infatti si possono riscontrare problemi di memoria immediata e pratica, nonché delle funzioni cognitive, dell’attenzione e della concentrazione.

Gli antipsicotici tipici, in ogni caso, esercitano un effetto antipsicotico, sedativo e disinibente, utile soprattutto nelle manifestazioni autistiche.

*Profilo molecolare:*

L’azione comune è il **blocco dei recettori D2**, che ha portato evidenze a supporto dell’ipotesi dopaminergica della schizofrenia, e l’effetto terapeutico si spiega mediante il blocco dei circuiti mesocorticali e mesolimbiche.

*Effetti collaterali:*

L’inevitabile azione anche su:

* **via tubero-infundibulare** causa amenorrea e disfunzioni sessuali (infatti la dopamina, tramite i sui recettori D2, ha un’azione inibitoria nei confronti del rilascio della prolattina a livello ipofisario),
* mentre il blocco dopaminergico a **livello nigro-striatale** determina la comparsa degli effetti extrapiramidali, che sono particolarmente marcati proprio con gli antipsicotici tipici e includono:
* effetti acuti come:
* le **distonie** a livello del tronco e degli arti, che richiedono l’aggiunta di farmaci anticolinergici,
* **crisi a livello oro-linguale**, che possono dare anche contratture molto dolorose, così come torsione dei bulbi oculari verso l’alto, e tutte queste manifestazioni acute in genere compaiono entro 5 giorni dall’inizio del trattamento nel 40-60% dei pazienti.
* Altre forme ad esordio più tardivo sono: il **parkinsonismo**, che compare in genere dopo 3-4 mesi, e l’**acatisia**, che è dipendente dal blocco nigro-striatale e consiste nell’impossibilità a stare fermi o in una marcata irritabilità, le **discinesie** (*Rabbit Syndrome*: è un tipo particolare di discinesia che imita il movimento di masticazione del coniglio), i **tremori.**

Per ovviare a parkinsonismo e discinesie, spesso tardive (dopo settimane o mesi di trattamento) si proponevano le cosiddette ***drug holidays***, cioè una sospensione del farmaco temporanea proprio per attenuare queste manifestazioni. Se non era il medico a prescriverle erano comunque i pazienti stessi perché la situazione diventava ingestibile. Il problema era che deliri e allucinazioni ricomparivano molto rapidamente, con un tasso di ricaduta del 10% che aumentava di mese in mese.

* il forte **blocco sui recettori α1, M1 ed H1** determina gli effetti collaterali più frequenti, come nausea, vomito, ipotensione ortostatica, sedazione ed incremento dell’intake di cibo.
* La **scarsa azione sui recettori 5-HT2** giustifica l’inefficacia di questi farmaci nei confronti dei sintomi negativi,

*Capostipite:*

Il capostipite degli antipsicotici tipici è l’**aloperidolo**, un potente bloccante dei recettori D2 mesocorticali e un poco attivo anche sui recettori 5-HT2A e 5-HT1A, oltre al consueto blocco sui recettori α1, M1 ed H1.

Accanto alla classe dei neurolettici vennero poi proposte anche altre classi farmacologiche, come quella dei cosiddetti farmaci incisivi (che agivano cioè prevalentemente sui sintomi positivi), i farmaci sedativi (usati per l’effetto tranquillante) ed i farmaci ad azione disinibente, cioè che cercavano di contrastare l’isolamento del paziente, ma oggi questa tutte queste distinzioni sono state abolite, preferendo basarsi solo sul profilo d’azione molecolare del composto e della classe chimica a cui appartiene.

Sino agli ’70-’80 non era ancora ben chiaro il meccanismo d’azione dei farmaci antipsicotici, che divenne poi chiaro risiedere nell’**antagonismo dei recettori D2**, per cui nei primi periodi furono proposte diverse terapie di associazione, in cui si cercava di combinare (in genere senza risultati soddisfacenti) più antipsicotici diversi, nella speranza di ottenere risultati migliori a fronte di effetti collaterali minori. Dalla fine degli anni ’80, e poi decisamente dai primi anni ’90, si scelse si sostituire il termine “neurolettico” con “antipsicotico”, così da separare, almeno dal punto di vista semantico, l’effetto terapeutico da quello collaterale

**ANTIPSICOTICI ATIPICI:**

Col tempo si è cercato di scindere l’effetto terapeutico da quello collaterale e quindi si è preferito il termine antipsicotici a quello neurolettici per indicare il cambio d’indirizzo terapeutico, ottenuto a partire dagli anni ’90 con quelli di 2° generazione. Si cercò di mettere a punto farmaci con minori effetti collaterali, che non rendevano più necessario cercare l’effetto collaterale per capire l’efficacia del farmaco, e questo perché si comprese che l’effetto farmacologico desiderato compariva quando venivano bloccati circa i 2/3 dei recettori D2 presenti a livello cerebrale, e al di sopra di tale valore oltre all’effetto farmacologico comparivano gli effetti extrapiramidali, per cui si riuscì finalmente a stabilire un dosaggio più preciso ed efficace, capace di bloccare esattamente il 65-70% circa dei recettori D2, abbandonando le dosi eccessivamente elevate che avevano caratterizzato il periodo precedente.

Gli **antipsicotici atipici**, dimostrarono un’efficacia anche nei confronti dei sintomi negativi e creano minori problematiche di natura cognitiva e minori effetti collaterali.

*Classificazione:*

Dal punto di vista chimico, gli antipsicotici atipici appartengono alla classe:

* delle **dibenzoazepine** (come la clozapina),
* dei **benzisossazoli** (come il risperidone)
* delle **tienobenzodiazepine** (come l’olanzapina).

*Capostipite:*

Il capostipite degli antipsicotici atipici, nonché il farmaco più efficace di tutta la categoria, che agisce soprattutto tramite un blocco sui recettori 5-HT2A, soprattutto in sede prefrontale, è la **clozapina**.

*Effetti collaterali di Clozapina:*

Gli antipsicotici atipici hanno minori effetti collaterali extrapiramidali per via del ridotto effetto di blocco dopaminergico, ma conservano tuttavia i loro effetti sui recettori α1, M1 ed H1.

Gli effetti collaterali della clozapina includono:

* un’**agranulocitosi** che si caratterizza per neutropenia (neutrofili al di sotto delle 500 unità/mm3) e leucopenia (con leucociti al di sotto delle 3500 unità/mm3).

A tutt’ora il rischio di questa complicazione ha una probabilità stimata attorno allo **0,7%**, (prima era del 2% circa). Questo rischio impone di fare settimanalmente un emocromo, almeno nei primi 4 mesi di terapia, e nel momento in cui si osservasse la neutropenia si deve immediatamente sospendere il farmaco, e così facendo la percentuale di sviluppo di agranulocitosi grave è sovrapponibile a quella di qualsiasi altro antipsicotico.

Come regola generale questo farmaco è per definizione di seconda scelta, da usare solo per forme gravi e resistenti agli altri antipsicotici, e la si usa in pazienti non responders che abbiano già provato con almeno due altri farmaci appartenenti a classi farmacologiche diverse.

Il problema dell’agranulocitosi, peraltro, è un disturbo su base immunitaria, ed è quindi un grave problema, perché anche se si prova a somministrarla anche a distanza di tempo il problema si ripresenta, anzi tende ad aumentare sempre più.

Fattori di rischio per lo sviluppo di questo effetto collaterale sono l’età avanzata, il sesso femminile, una certa predisposizione genetica e possibili fattori tossici o autoimmuni.

N:B: Una cosa da tenere sempre a mente, tuttavia, è che non si deve **mai associare la clozapina col litio**, che già di per sé può causare una leucocitosi, tanto che si può avere una leucopenia inapparente nelle prime 2 settimane, ed alla terza settimana le conseguenze possono essere già molto gravi.

* In virtù del blocco D2 a livello tubero-infundibulare, inoltre, si sviluppa **iperprolattinemia**, soprattutto a seguito di un precedente trattamento con risperidone o amilsulpiride; questa iperprolattinemia è dose-dipendente:

nelle donne causa tensione mammaria, galattorrea ed amenorrea,

nei maschi causa sempre tensione mammaria, galattorrea, riduzione della libido, impotenza e ginecomastia, ma non ha effetti cancerogeni.

* Il blocco dei recettori α1-adrenergici causa **ipotensione ortostatica**,
* L’azione di blocco dei recettori H1 dà **sedazione** e **incremento ponderale**,
* Il blocco sui recettori M1 dà **sintomi cognitivi**, come disturbi dell’attenzione, della concentrazione e della memoria, ma hanno effetti anche sull’apparato gastro-intestinale, come il **rallentamento della peristalsi**, con **stipsi**, nonché **secchezza delle** **fauci**, **glaucoma**, **ipertrofia prostatica**, **tachicardia**.
* Altri effetti collaterali legati alla clozapina sono l’**aumento delle transaminasi epatiche**, **scialorrea**, **aumentata sudorazione**
* Ad alto dosaggio, **crisi convulsive**.
* I **problemi a livello cardiologico** sono comuni a tutti gli antipsicotici, in particolare si può avere un **allungamento del tratto QT**, soprattutto con la clozapina ed alcuni nuovi composti, come la quetiapina, per cui è consigliato un monitoraggio con ECG all’inizio della terapia ed uno dopo 15 giorni con calcolo dell’eventuale variazione rispetto alla registrazione precedente. Fattori di rischio per l’allungamento del tratto QT sono il sesso femminile, l’ipokaliemia e le sindromi congenite del QT lungo, dovute a mutazioni dei canali del K+ o del Na+.
* Una particolare manifestazione dovuta alla clozapina è poi la **sindrome maligna da neurolettici**, che è causata anche da altri antipsicotici: l’evoluzione di questa condizione è mortale nel 20% dei casi se non trattata, ma se è riconosciuta subito e trattata non ha complicanze gravi.

La sindrome si manifesta nello 0,2-0,4% dei pazienti trattati con antipsicotici, ed è più frequente con gli antipsicotici di I generazione e di elevata potenza, caratterizzandosi per:

* rialzo termico,
* rigidità muscolare,
* squilibrio del sistema neurovegetativo con tachicardia, tachipnea, disfagia, ipotensione, sudorazione profusa e talvolta anche ipertensione diastolica. I

l paziente si presenta immobile, rigido, con una contrattura di tipo spastico, in una condizione di stupore, ed è scarsamente reattivo, talora confuso. La contrattura porta ad un incremento plasmatico di CPK, delle transaminasi, dell’aldolasi, dell’LDH ed anche della mioglobina, con conseguente mioglobinuria ed insufficienza renale.

Questi pazienti devono essere trattati, essendo la patogenesi legata ad un blocco dopaminergico a livello ipotalamico, con **agonisti dopaminergici** come la bromotriptina oppure, siccome prevale la contrattura a livello periferico muscolare, con dei **chelanti del calcio**, come il nantrolene sodico, somministrato a dosi di 1-2 mg per via endovenosa, oltre al posizionamento di un sondino naso-gastrico, perché questi pazienti non si alimentano spontaneamente. È fondamentale diagnosticare questa sindrome per tempo, in quanto i pazienti possono morire per insufficienza renale, TEP o per insufficienza renale.

*Altri antipsicotici atipici:*

Nei primi anni 2000, infine, sono stati scoperti altri farmaci antipsicotici atipici, oggi definiti “**di seconda generazione**”, i quali, come la **clozapina**, danno generalmente minori effetti extrapiramidali, danno un minor aumento della concentrazione della prolattina ed agiscono principalmente da antagonisti dei recettori 5-HT2:

* il **risperidone** ad alte dosi può dare sintomi extrapiramidali rilevanti,
* l’**amilsulipiride** blocca i recettori D2 piuttosto che i 5-HT2.
* Caso particolare è rappresentato dall’**aripiprazolo**, commercializzato col nome di Abilify, che è un agonista parziale dei recettori D2, dai cui studi è emerso che la schizofrenia non sia dipendente solo da un aumento della dopamina, ma anche dalla presenza di un difetto localizzato corticale che funge da “primus movens” a livello mesolimbico e mesocorticale per l’aumento dopaminergico, quindi, almeno a livello teorico se si agisse con un farmaco, come un agonista parziale si potrebbe ottenere un miglior bilanciamento tra aree con minore e maggiore presenza di neurotrasmettitore rispetto al normale, anche se attualmente questo meccanismo farmacologico, sul piano clinico, si è rivelato poco efficace.

**FARMACODINAMICA E FARMACOCINETICA DEGLI ANTIPSICOTICI**

*Farmacodinamica*

Per quanto riguarda il profilo farmacodinamico degli antipsicotici, il composto che sino ad oggi ha dimostrato un’efficacia maggiore è la **clozapina**, la quale tuttavia ha anche notevoli effetti collaterali, per cui viene in genere riservata per disturbi psicotici gravi e non responsivi ad altri farmaci, i quali hanno peraltro più o meno lo stesso livello di efficacia. In realtà si deve precisare che questi farmaci, anche se in grado diverso, funzionano sempre, infatti nella fase acuta i pazienti migliorano nel 50-60% dei casi e le ricadute sono minori nel momento in cui il paziente viene trattato più a lungo possibile con dosi basse. Per quanto riguarda invece la potenza, essa viene espressa come la dose capace di determinare un certo effetto, quindi a parità di effetto desiderato, a dosi minori corrisponde una potenza maggiore rispetto ad un farmaco che ottiene il medesimo effetto ma a dosi più elevate. L’**aloperidolo** è l’antipsicotico con maggior potenza, quindi è il più antidopaminergico, ma anche un bloccante dei recettori H1 ed M1, per cui sulla base della potenza si possono anche prevedere i possibili effetti collaterali.

*Farmacocinetica:*

Dal punto di vista farmacocinetico, alcuni antipsicotici hanno un assorbimento rapido e completo, come nel caso dell’**aloperidolo**, per altri, come la **clorpromazina**, l’assorbimento è lento ed incompleto se somministrata per via orale. Ovviamente, se l’antipsicotico viene somministrato invece per via parenterale la concentrazione efficace è raggiunta molto più rapidamente, e gli effetti sedativi tendono anch’essi a manifestarsi più precocemente, tanto che in passato si sfruttava tale fenomeno per indurre una “tranquillizzazione rapida” nei pazienti agitati. Molto utili sono poi le “**formulazioni depot**”, cioè somministrazioni di antipsicotico in veicolo oleoso, in modo da dare una lenta liberazione del composto a partire dal sito di somministrazione, garantendone così una concentrazione stabile in periodi relativamente lunghi, e questa strategia viene tipicamente messa in atto in pazienti poco complianti, che faticano ad assumere giornalmente l’antipsicotico per via orale.

**PROFILO MOLECOLARE:**

Dal punto di vista del profilo molecolare, tutti i farmaci antipsicotici, ma in particolare i **neurolettici,** agiscono da **antagonisti recettoriali D2**, ma interagiscono anche con altri tipi di recettori:

* recettore M1 dell’acetilcolina, in particolare la **tioridazina** (dà una sedazione e un’ipotensione ortostatica relativamente marcata se confrontata col suo effetto terapeutico) e la **clorpromazina** (causa una marcata sedazione e ipotensione ortostatica, a fronte di un’attività antipsicotica ed effetti extrapiramidali minori)
* recettore H1 dell’istamina la **clozapin**a e la **clorpromazina**
* recettore α1 adrenergico la clorpromazina.

L’**aloperidolo** e la **pimozide**, ad esempio, hanno una marcata azione antipsicotica con scarsi effetti sulla pressione e scarsa sedazione, sebbene possano dare anche effetti collaterali extrapiramidali con relativa facilità.

Gli **antipsicotici atipici**, invece, si caratterizzano per il fatto di agire principalmente come **bloccanti dei recettori 5-HT2** piuttosto che da antagonisti dei recettori D2, anche se possono comunque interagire con gli altri tipi di recettori.

Ad esempio:

Recettore M1 e alfa 1  agisce la **clozapina**, è l’antipsicotico con efficacia maggiore, ma è anche uno di quelli con effetti collaterali più marcati, infatti può dare forte sedazione ed ipotensione ortostatica, anche se è generalmente priva di effetti collaterali extrapiramidali.

Recettore H 1 quindi per quanto riguarda quindi l’aumento ponderale, lo si ha soprattutto con **l**a **clozapina** e l’**olanzapina**,

**EFFETTI GENERALI DEGLI ANTIPSICOTICI:**

**Blocco dei Recettori D2**, che agisce a livello di diversi circuiti cerebrali:

* Blocco Nigro-Striatale, determina gli **effetti collaterali extrapiramidali**, come il parkinsonismo, le discinesie (movimenti involontari che coinvolgono soprattutto la muscolatura periorale e linguale, con protrusione e rotazione, che compaiono dopo alcune settimane) e l’acatisia (il paziente non riesce a stare fermo, e non vi sono solo sintomi motori ma anche irrequietezza, agitazione e frenesia). Fino agli anni ’90, per il trattamento di questi disturbi si associava agli antipsicotici un farmaco anti-colinergico prima ancora che il sintomo comparisse, ma ciò riduceva l’assorbimento intestinale di altri farmaci. Altri effetti extra-piramidali sono poi le distonie acute, cioè contrazioni involontarie improvvise e dolorosissime che possono comparire anche a dosi molto basse, e che sono essenzialmente dovute a delle reazioni di ipersensibilità, e le discinesie tardive, che insorgono dopo alcuni mesi e sono molto disturbanti, tanto da richiedere spesso l’interruzione della terapia. Negli USA, in passato, per cercare di prevenire e trattare queste manifestazioni per nulla piacevoli, si era soliti mettere in atto delle “drug-holidays”, ovvero periodi di sospensione della terapia, nel tentativo di ridurre la discinesia tardiva, anche a fronte di un peggioramento del quadro psichico. Oggi, in genere, non si ricorre più a simili strategie, poiché si è visto che basta adeguare meglio la dose per ridurre al minino il rischio di effetti extrapiramidali, i quali non possono comunque essere del tutto evitati.
* Blocco Ipotalamo-Ipofisario, con interferenza a livello della via tubero-infundibolare, che determina ginecomastia, galattorrea, impotenza ed amenorrea per **iperprolattinemia.**
* Blocco Mesolimbico-Frontale, che determina diversi **sintomi cognitivi**, tuttavia si è visto che il miglioramento clinico del paziente portava poi al superamento di questi problemi cognitivi, che sono probabilmente legati al “reset” dell’attività mesolimbica-frontale.

**Blocco dei Recettori α1**, che causa ipotensione ortostatica.

**Blocco dei Recettori M1**, che determina la comparsa di sintomi cognitivi quali disturbi dell’attenzione, della concentrazione e della memoria, con effetti anche sull’apparato gastro-intestinale, quali rallentamento della peristalsi, stipsi e secchezza della fauci, ma non bisogna dimenticare che il blocco M1 può peggiorare una condizione di glaucoma o di ipertrofia prostatica, nonché determinare tachicardia ed allungamento del tratto QT.

**Blocco dei Recettori H1**, a cui segue aumento dell’appetito e sedazione, la quale era un tempo sfruttata per la gestione di pazienti molto agitati, anche se oggi si preferisce piuttosto associare una benzodiazepina ad un antipsicotico, per cui l’effetto sedativo da blocco H1 è diventato essenzialmente un effetto collaterale, che può anche scoraggiare il paziente dal continuare la cura.

**Blocco dei Recettori 5-HT**, che è il meccanismo d’azione principale degli antipsicotici atipici, ma può anche causare un notevole aumento ponderale.

**Effetti Cardio-Vascolari**, come la **sindrome da QT lungo**, che predispone alla torsione di punta, alla fibrillazione ventricolare ed alla morte improvvisa, per cui è necessario monitorare il paziente con ECg sia prima che durante la terapia, soprattutto in pazienti affetti da sindrome metabolica e DMT2.

**Aumento dell’Appetito**, legato al blocco dei recettori H1, D e 5-HT, e che può aggravare o scompensare una condizione di DMT2 o di sindrome metabolica, ed i farmaci che mostrano maggiormente questo effetto collaterale sono l’olanzapina e la clozapina.

**MORTALITÀ DEI PAZIENTI SCHIZOFRENICI**:

I pazienti schizofrenici hanno una probabilità aumentata di morire per cause non naturali rispetto alla popolazione generale.

* Rischio di suicidio > 43 volte
* Rischio di morte > 10 volte (in 3 anni) in pazienti che non assumevano alcuna terepia rispetto a chi era in cura.

**Rischio di Suicidio:**

La Clozapina è quella che riduce in assoluto di più il rischio di morte per suicidio: il motivo va ricercato nell’azione della **serotonina**, che bocca la dopamina. Bloccando la serotonina aumenta la dopamina (ma non a livello del mesolimbico) che blocca a sua volta la produzione di prolattina a livello del tubero infundibolare. A livello piramidale e frontale si ipotizza invece che la dopamina venga aumentata, e questo è il motivo per cui questi farmaci migliorano le funzioni cognitive.

L’azione serotoninergica riduce l’aggressività e il rischio suicidario, motivo per cui questi farmaci si usano anche in altre patologie: l’unico “*marker*” del rischio suicidario che abbiamo identificato finora è proprio la serotonina che viene trovata alterata in tutti i pazienti deceduti per questo motivo.

**Aumento del peso corporeo**:

I pazienti schizofrenici vivono generalmente 15-20 anni in meno rispetto alla popolazione generale, e questo soprattutto a causa del loro stile di vita, che tende a diventare sempre più sedentario e con un’alimentazione disarmonica, a cui va poi aggiunto che spesso, per motivi ancora non del tutto chiariti, lo schizofrenico è anche iperteso, ed ha una prevalenza di diabete che è doppia rispetto alla popolazione generale.

Gli schizofrenici, in generale, tendono ad essere molto più grassi, soprattutto dai 25 anni in su, e nel momento in cui cominciano ad assumere gli antipsicotici questo incremento ponderale si fa ancor più evidente, arrivando ad accumulare anche 10-15 Kg in un solo anno.

Tutto questo accade soprattutto con la clozapina, meno col risperidone, mentre il rischio è quasi nullo con lo ziprasidone, anche se non bisogna dimenticare il possibile aumento del colesterolo e dei trigliceridi che porta ad un aumentato rischio di aterosclerosi.

Gli antipsicotici favoriscono l’aumento ponderale tramite diversi meccanismi, in primis il **blocco dei recettori H1**, che determina un notevole incremento dell’appetito, così come avviene anche coi recettori 5-HT2C, ma molto rilevante è anche l’aumento dell’**insulino-resistenza**, che rappresenta il collegamento tra l’assunzione degli antipsicotici ed il diabete, e si deve comunque considerare che alla base di tale fenomeno vi sono probabilmente dei meccanismi genetici, come dimostrato dal fatto che l’aranzapina favorisce l’incremento ponderale in modo dose-dipendente, e che il rischio di sviluppare sovrappeso nei pazienti in trattamento con antipsicotici tipici è triplicato rispetto alla popolazione generale, e tende ad aumentare ulteriormente con l’uso degli antipsicotici di II generazione, come appunto l’aranzapina e la clozapina. Il motivo certo della connessione tra antipsicotici e diabete, in ogni caso, non è ancora stata ben chiarita, sono state tuttavia fatte diverse ipotesi, che prendono in considerazione una possibile azione tossica dei farmaci sulle isole del Langherans, una reazione autoimmune contro le cellule del pancreas endocrino o un’azione diretta nei confronti dell’insulina, tale da indurre insulino-resistenza (quest’ultimo meccanismo è probabilmente il punto centrale).

Questo è un grosso problema clinico perché vi si sommano gli effetti della malattia, come

* **scarsa cura di sé**
* **igiene personale problematica**
* **insufficiente esercizio fisico**
* **dieta molto sbilanciata**
* **fumo, alcol, stile di vita sregolato**
* **scarsa compliance** (aderenza alla terapia)

Sulla *“scarsa cura di sé*” è stato pubblicato un articolo sul New England Journal of Medicine che sottolineava come a 35-40 anni la maggioranza dei pazienti schizofrenici portasse la dentiera come conseguenza di una mancata igiene personale. Questa è un po’ una cartina tornasole della gravità della patologia che non va di certo ridotta a deliri e allucinazioni.

Sull’aumento ponderale si può lavorare modificando lo stile di vita e impostando una dieta che contenga gli eccessi alimentari abbinata ad una regolare attività fisica. Le prime settimane di trattamento sono fondamentali da questo punto di vista perché è il periodo in si prendono chili che si fatica a smaltire dopo. Questi pazienti non riescono a trattenersi dal mangiare per l’effetto dei farmaci.

Riassumendo per avere una riduzione degli effetti piramidali si ha un aumento del peso corporeo.

**COMPLIANCE DEL PAZIENTE AL TRATTAMENTO:**

Il farmaco con la migliore compliance in assoluto è l’Olanzapina, anche se purtroppo è quello che dopo la Clozapina causa il maggior aumento di peso. Questo studio riporta i mesi di terapia che si riescono a portare avanti senza interruzioni:

* 9 mesi Olanzapina
* 4 mesi Quetiapina
* 3,5 mesi Risperidone

Questo è un valore mediano quindi 50% meno 50% più di nove mesi. L’interruzione del trattamento equivale ad una riacutizzazione dei sintomi.

***Caso Clinico****: un paziente seguito al Braga (ingegnere) picchia la moglie perché questa si sarebbe messa d’accordo con l’amico dentista e tutta la cerchia dei conoscenti per registrare quello che lui faceva e diceva per poi prenderlo in giro. Ricoverato e messo sotto trattamento sintomi scomparsi. Tornato a casa sta bene, pensa che la terapia sia inutile e la sospende. Riprende il vizio di picchiare la moglie, viene ripreso e rimesso dentro e si convince a continuare la terapia. Questo è stato uno dei primi a prendere l’Olanzapina. Seguendo la terapia non è mai più stato ricoverato ma purtroppo rimane schizofrenico, viene allontanato dal lavoro con un’invalidità di malattia e trascorre tutta a vita a fare il genitore disoccupato.*

Ciò significa che si riesce a ridurre il numero dei ricoveri ma non si riesce a bloccare il resto.

I sintomi positivi ricompaiono tutte le volte che un paziente sospende il trattamento.

Non seguire una terapia comporta probabilità di essere ricoverati e peggiora i deficit cognitivi abbreviando l’aspettativa di vita, quindi è bene ricordare ai familiari l’importanza della terapia.

Ad oggi più che il farmaco è importante la compliance, motivo per cui si sono creati farmaci da iniettare endovena: la molecola legata ad una sostanza oleosa si libera nel sangue dal punto di inoculazione per un periodo di un mese (3 mesi per un nuovo farmaco in fase di studio). Questo si traduce in una certezza di adesione alla terapia, quindni minor numero di ricoveri e una notevole riduzione dei sintomi positivi, in modo che la persona possa trascorrere la maggior parte del suo tempo a casa e non in ospedale.

**SUPPORTO ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA:**

Le terapie alternative come musicoterapia, spor all’aria aperta etc sembrano molto utili per far passare il tempo al paziente ma non hanno un grande effetto sul decorso. Farmaci e ambiente sociale sono invece fondamentali: passare da un atteggiamento di ansia e giudizio negativo nei confronti del paziente a un tentativo di aiuto, comprensione e supporto è fondamentale perché viene recepito bene ed influisce moltissimo su sintomi e ricadute, nonostante la terapia.

Quindi sono persone molto sensibili al clima emotivo: la **psicoeducazione alla famiglia** è fondamentale e si compone di soli 12 incontri di 1 – 1 h e mezza l’uno.

Questo è importante perché in alcuni casi i genitori non riuscendosi a sintonizzare sul disagio enorme del figlio dicono cose strabilianti come “*non vuole far niente, non ha interessi oltre il cibo. Spende tutti i miei e non vuole lavorare*”.

Resta compito del medico far comprendere i vari aspetti della patologia ai parenti: queste considerazioni sono molto importanti perché l’atteggiamento della famiglia o del contesto sociale incide molto sul decorso e sul benessere del paziente. Queste cose è opportuno saperle perché alla notizia di schizofrenia i familiari si disperano dando la persona per finita.

***Caso Clinico****: Paziente i cui familiari rimangono sconvolti ricevendo la diagnosi di schizofrenia, basata sul fatto che questa ragazza sente le voci. La giustificavano come timida e introversa, una che alle domande rispondeva sempre sì. Ma lasciando stare allucinazioni ed etichette, chiedendo alle amiche, non si poteva dire che la paziente avesse la stessa vita degli altri: non usciva più di casa, non vedeva più nessuno, non ha un moroso e non s’è fatta una famiglia*.

Un altro aspetto che si sta valutando è far comprendere al paziente come **autogestirsi** nella vita quotidiana: rispiegare gesti molto banali come far la spesa o compiere le più semplici attività quotidiane (skill training) porta a un grande miglioramento.

Si cerca in ultima analisi di evitare che il paziente schizofrenico sia abbandonato a se stesso per evitare il degrado della persona.

**ESITO DELLA TERAPIA:**

Il funzionamento, inteso come la percentuale di persone che lavorano nella popolazione generale, è intorno all’ 80%.

Negli schizofrenici negli anni ’55 – 2000 (estendibili al 2015-’16) non supera il 10 – 15 %, con occupazioni minime e protette cioè con una persona a fianco. Con la terapia ci si aspettava un miglioramneto ma quello che succede è strano perchè con un nuovo trattamento si dovrebbe avere un migliore funzionamento dei pazienti affetti, mentre quello che si nota è una riduzione dell’attività lavorativa.

Si tenga presente che gli antipsicotici di 1° generazione (definiti *“neurolettici*” dagli scopritori francesi) sono efficaci su deliri e allucinazioni, quindi viene spontaneo chiedersi come mai queste persone, avendo un esordio di malattia intorno ai 22-23 anni per i maschi (le femmine qualche anno dopo) non riescano a lavorare.

*Caso Clinico:Paziente del Braga che riceveva come stipedio un sussidio dall’ospedale per accompagnare un addetto comunale al verde pubblico a piantare fiori nelle aiole (fiori che di notte venivano rubati dai nostri amati concittadini, ma questo non ci interessa per la lezione). Ha fatto questo lavoro per sole due ore, non di certo perché aveva deliri e allucinazioni. Allora cosa glielo impediva?*

Si tenga presente che negli anni ‘50 le condizioni lavorative erano molto meno competitive e stressanti di adesso, però nonostante 50-60 anni di terapia un paziente affetto da schizofrenia ha questa probabilità di lavorare.

Dato Americano: circa il 50% dei pazienti al primo episodio (che significa il primo attacco acuto, cioè quando emergono per la prima volta in modo importante deliri e allucinazioni cui segue un ricovero) hanno ricevuto un’indennità di invalidità e vivono in una casa protetta entro 6 mesi dall’esordio della loro malattia. Meno del 20% hanno una loro casa senza che nessuno li aiuti.

Il motivo è che sostanzialmente i farmaci non riescono ad agire sui sintomi Negativi, mentre sono molto efficaci su quelli Positivi. Attualmente non ci sono nuove idee.

Kraeplin definiva la schizofrenia “**demenza preacox**”: quella persona non riesce a vivere come i suoi coetanei, sente di essere diversa: *“Io non ho una famiglia, non ho un lavoro e non sono come gli altri”.* Lui stesso definiva deliri e allucinazioni come sintomi accessori, proprio per indicare che il problema alla base è un altro.

A questi sintomi negativi vanno associati i **deficit cognitivi**, presenti in tutti i pazienti con schizofrenia (risultato ottenuti da metanalisi svolta su 7500 pazienti).

Un quesito che ci si è posti è se è la malattia stessa che porta a demenza oppure il contrario. Tramite lo studio si è visto che il deficit c’è spesso anche nei familiari di 1° grado di questi pazienti, quindi è un cervello che geneticamente non ha prestazioni molto brillanti.

*[Domanda*: *supponendo di intercettare una schizofrenia all’esordio come si interviene, tenendo in considerazione che i sintomi negativi sono refrattari alla terapia?*

*Risposta*: si interviene comunque con la terapia farmacologica la quale non è in grado di incidere sui sintomi negativi come noi vorremmo, perché si tratta di sintomi che affondano in un problema neuro evolutivo, ma è in grado di rallentare il decorso della malattia, di prevenire gli stati difettuali gravi evitando pertanto che il paziente raggiunga uno stato di completo sfacelo. Si ricorre inoltre alla psicoterapia mediante cui si forniscono al paziente gli strumenti per contenere i livelli di ansia e di stress soprattutto nei momenti sociali.

*Caso clinico*: *L’esempio che segue mostra il ruolo dello stress sociale nell’avanzare della malattia e l’importanza della psicoterapia. Si riporta l’esempio di un paziente molto intelligente che, accortosi di avere qualche disturbo, cerca di porvi rimedio da sè. Il paziente si rende conto che sono le relazioni sociali a metterlo in difficoltà, queste favoriscono una serie di episodi microproduttivi, il paziente si sente osservato ma non si tratta ancora di delirio perché il paziente è consapevole di ciò che accade. Decide quindi di ritirarsi dalla vita sociale e si trasferisce in montagna dove vive come pastore per 5 anni, le interazioni sociali richieste dalla sua vita di pastore sono minori e la progressione della malattia rallenta ma questa avanza comunque finché il paziente non si trova in difficoltà persino circondato dalle proprie capre. Il paziente, ormai all’esordio della schizofrenia, abbandona la propria baita sulle Dolomiti e torna a Parma in bicicletta, viene trovato stramazzante al suolo, privo di forze per aver pedalato per una notte intera. Da questo esempio si evince come siano le relazioni sociali a mettere in difficoltà i pazienti schizofrenici e si comprende l’importanza della schizofrenia all’esordio della malattia perché la fuga messa in atto dal paziente dell’esempio non è efficace nell’impedire l’avanzare della malattia, la psicoterapia serve per mettere in atto delle strategie per controllare la malattia.* ].