

Gli antipsicotici atipici: utilizzo e appropriatezza

L'utilità pratica e i limiti dell'uso degli antipsicotici tipici e atipici nella Medicina del territorio

Fermo, 4 giugno 2010

Dr. M. Capriotti

**“Medico è colui che
introduce sostanze che non
conosce in un organismo che
conosce ancora meno”**

Victor Hugo 1820

Appropriatezza terapeutica

- ◆ È il rapporto **efficacia/ tollerabilità o rischio/beneficio**
- ◆ L'errore o inapproprietezza terapeutica deriva dalla **mancaza di uno o di entrambi i requisiti dell'appropriatezza**
- ◆ **Art.12 del cod.deontologico: “.... Ogni prescrizione e trattamento devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche, alla massima correttezza e all'osservanza del rapporto rischio-beneficio”.**

Farmaci: parametri da ricordare

Farmacocinetica:- - assorbimento

- distribuzione e biodisponibilità

- metabolismo e escrezione

Farmacodinamica : -sito d'azione

-curva dose-risposta

-indice terapeutico

- tolleranza, dipendenza, sintomi

da sospensione

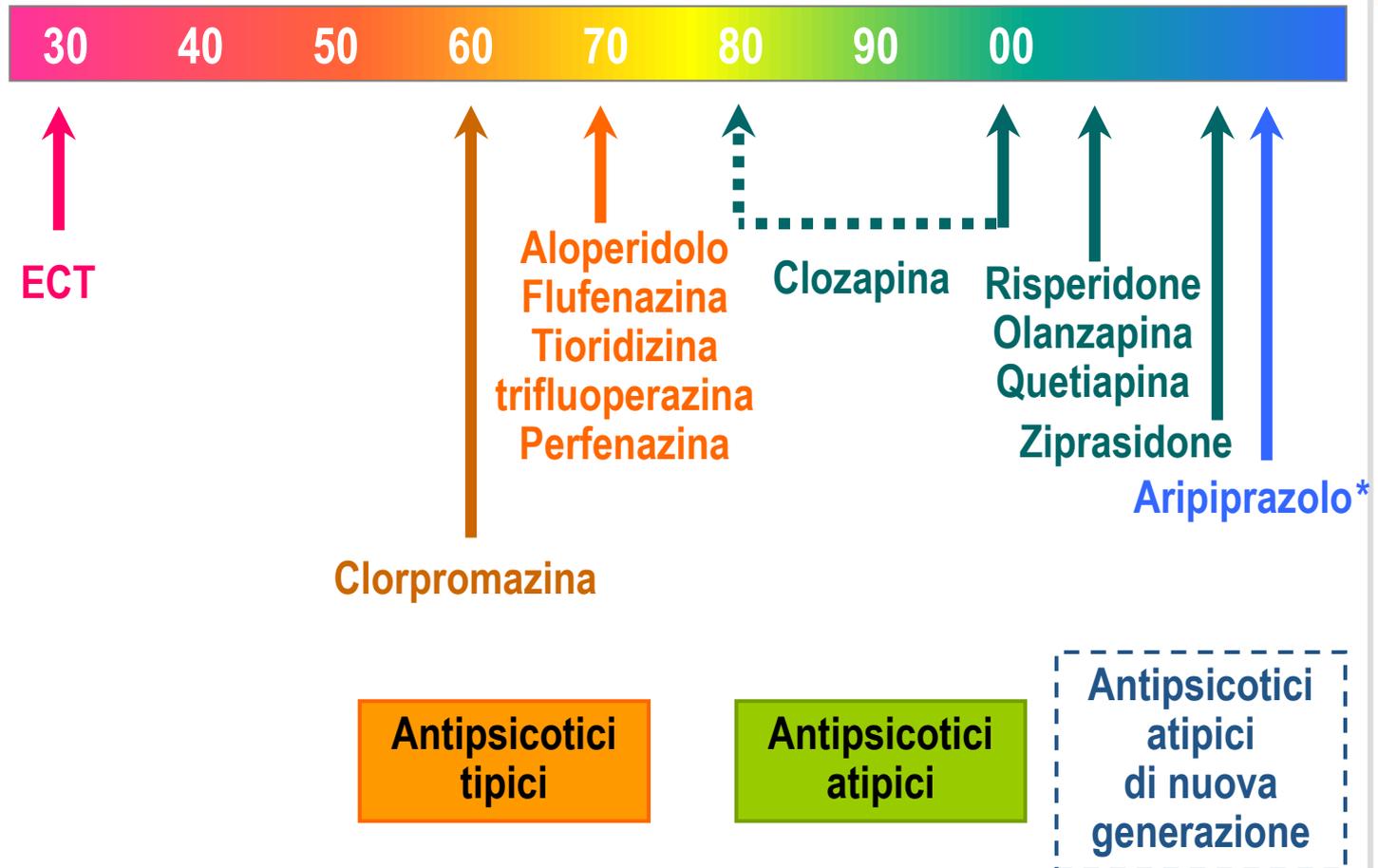
linee guida cliniche: le cinque D

- ◆ **Diagnosi**
- ◆ **Drug selection**
- ◆ **Dose**
- ◆ **Durata**
- ◆ **Dialogo**

Quando il farmaco ?

Schizofrenia, disturbo schizofreniforme,
disturbo schizo-affettivo, disturbo delirante,
disturbo psicotico breve, episodi maniacali,

D. depressivo maggiore con caratteri psicotici, rischio suicidario



Il 90% dei
recettori D₂
risulta bloccato
ossia
legato all'Al



antipsicotico tradizionale

Freccia = nucleus caudatus

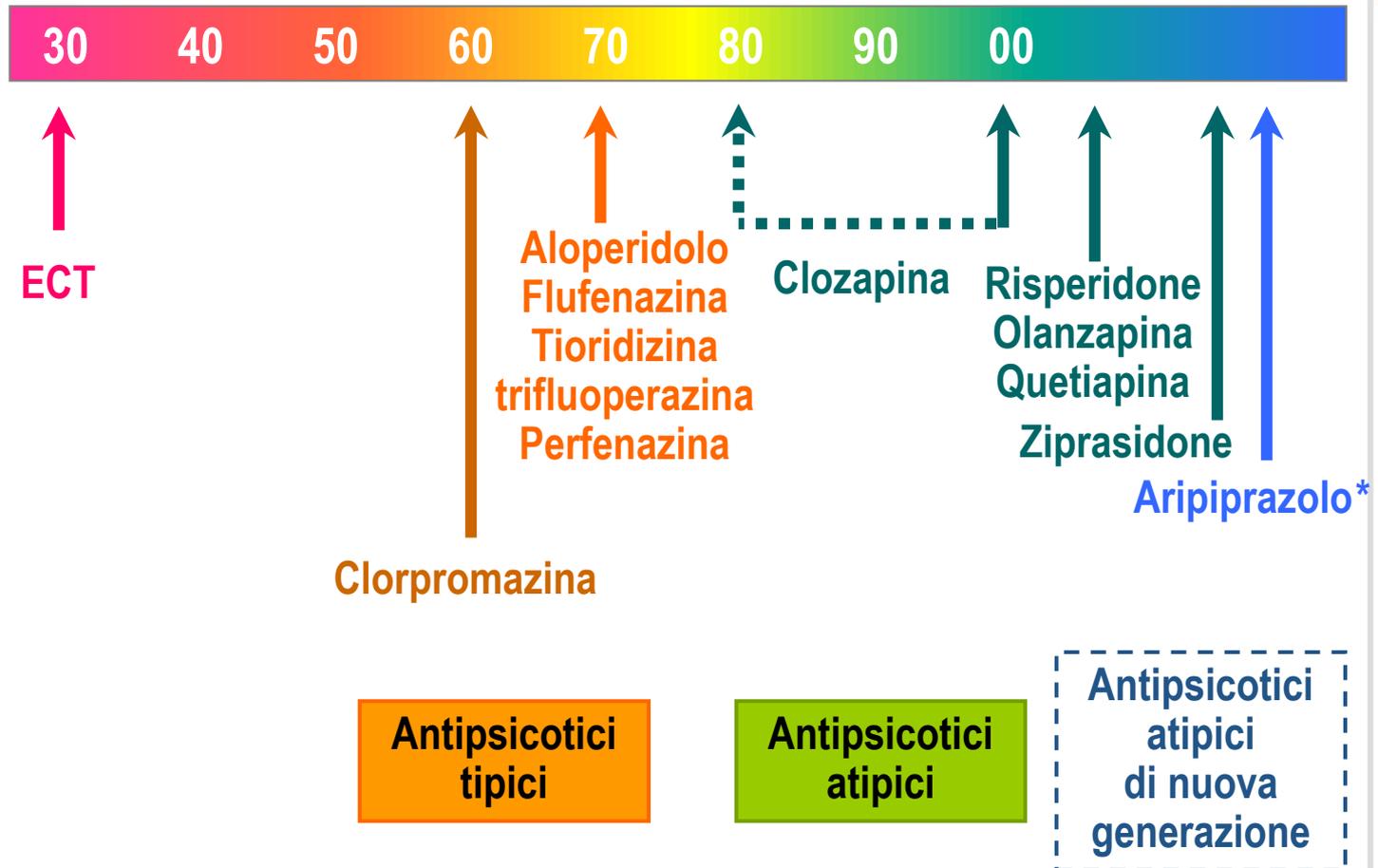
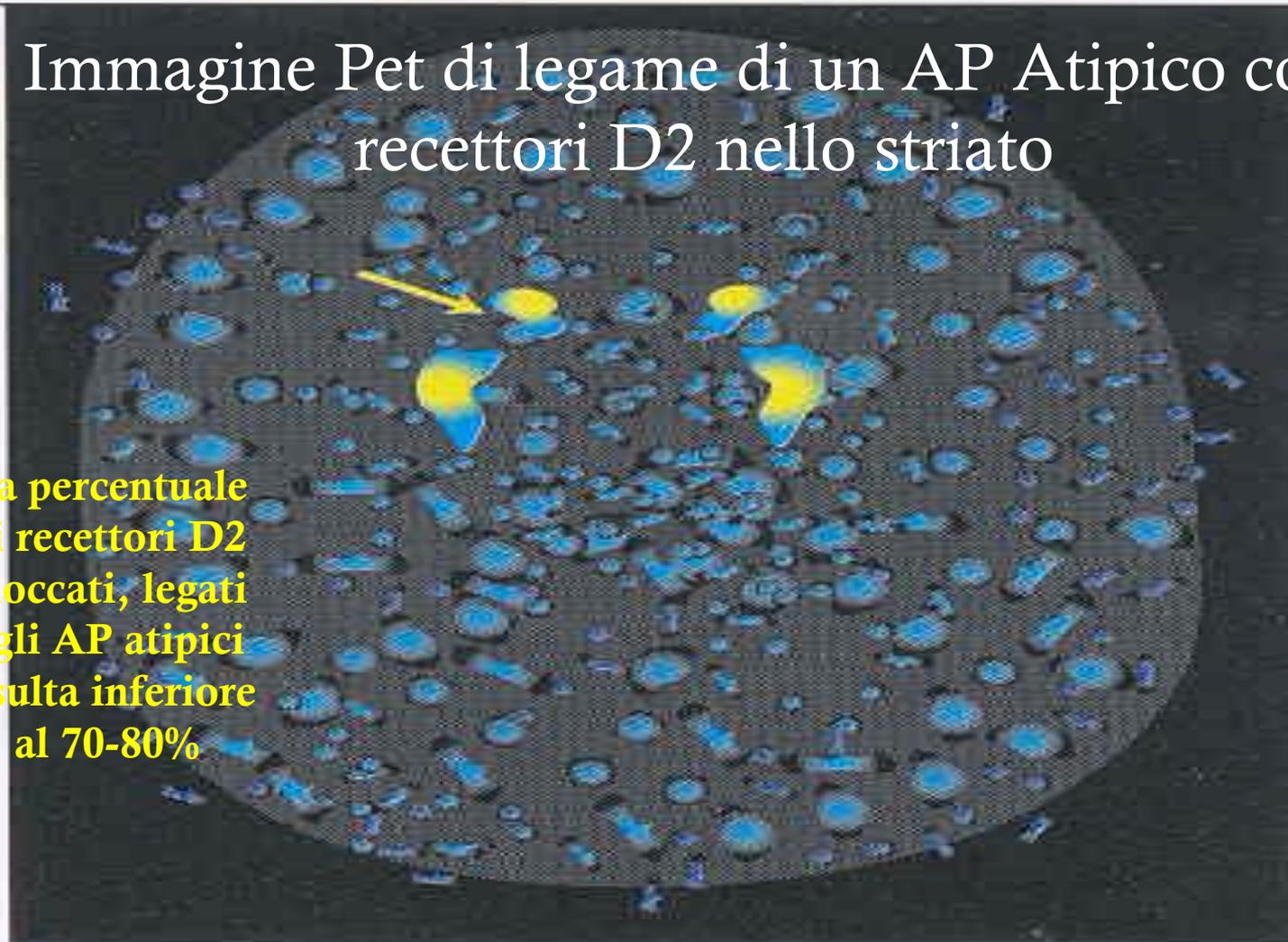


Immagine Pet di legame di un AP Atipico con i recettori D2 nello striato



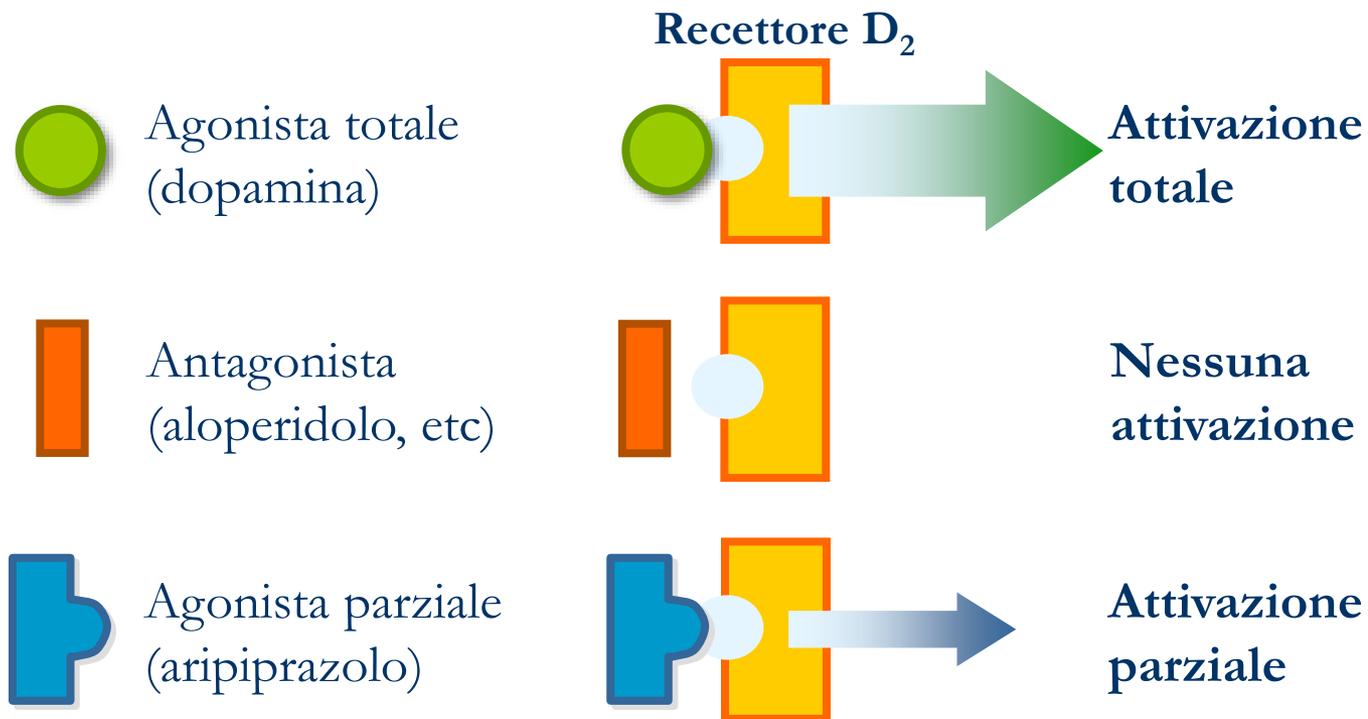
La percentuale di recettori D2 bloccati, legati agli AP atipici risulta inferiore al 70-80%

antagonista della serotonina-dopamina

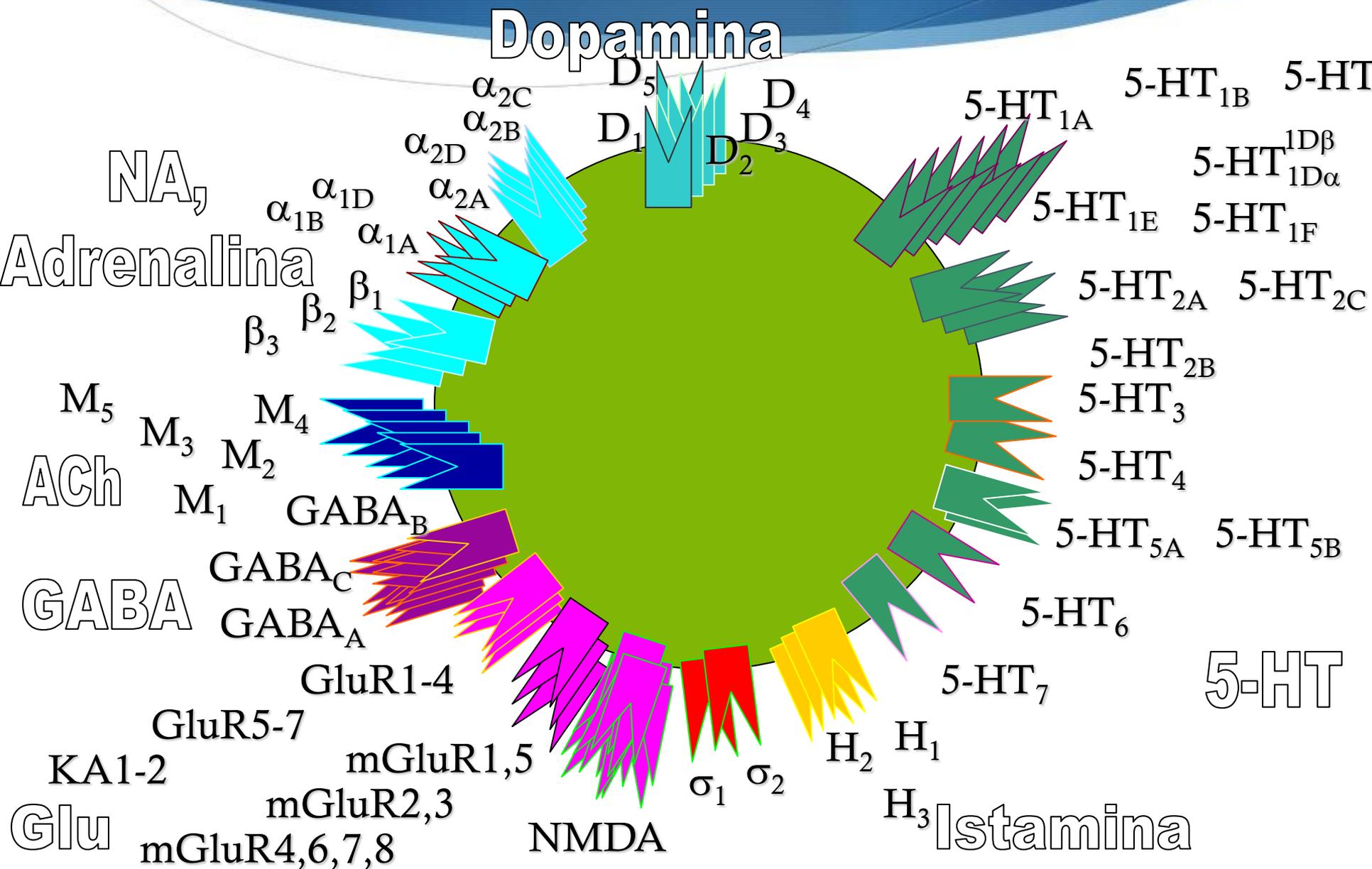
Fucina nucleo caudato

Attività sui recettori D2

L'attività intrinseca descrive la capacità di un composto di attivare i recettori



RECETTORI INFLUENZABILI



IL BLOCCO α_1

AZIONE IPOTENSIVA, TACHICARDIZZANTE E SEDATIVA

Riduzione delle resistenze periferiche,
Ipotensione ortostatica

IL BLOCCO α_2

▪ aumento dell'attività noradrenergica con conseguente attività "attivante"

Clonidina alfa 2 agonista: Attiva i recettori presinaptici che sopprimono il rilascio di noradrenalina (sedativo).
Attività simile alla Tizanidina (miorilassante)

NEUROLETTICI TIPICI

Blocco Dopamina

- **Eccessiva sedazione**
- **Effetti collaterali sul tono muscolare e sull'insorgenza del tremore, spesso di difficile interpretazione nelle lesioni neurologiche.**
- **Blocco dei D2 ed interferenza nello sprouting neuronale ed alterazione della rigenerazione delle sinapsi**

NEUROLETTICI ATIPICI

Blocco recettoriale diffuso

alta affinità per i recettori alla serotonina, alla dopamina, recettori muscarinici, istaminici ed alfa adrenergici con deboli legami per il GABA ed i recettori beta adrenergici.

Olanzapina dotata di un effetto sul glutammato

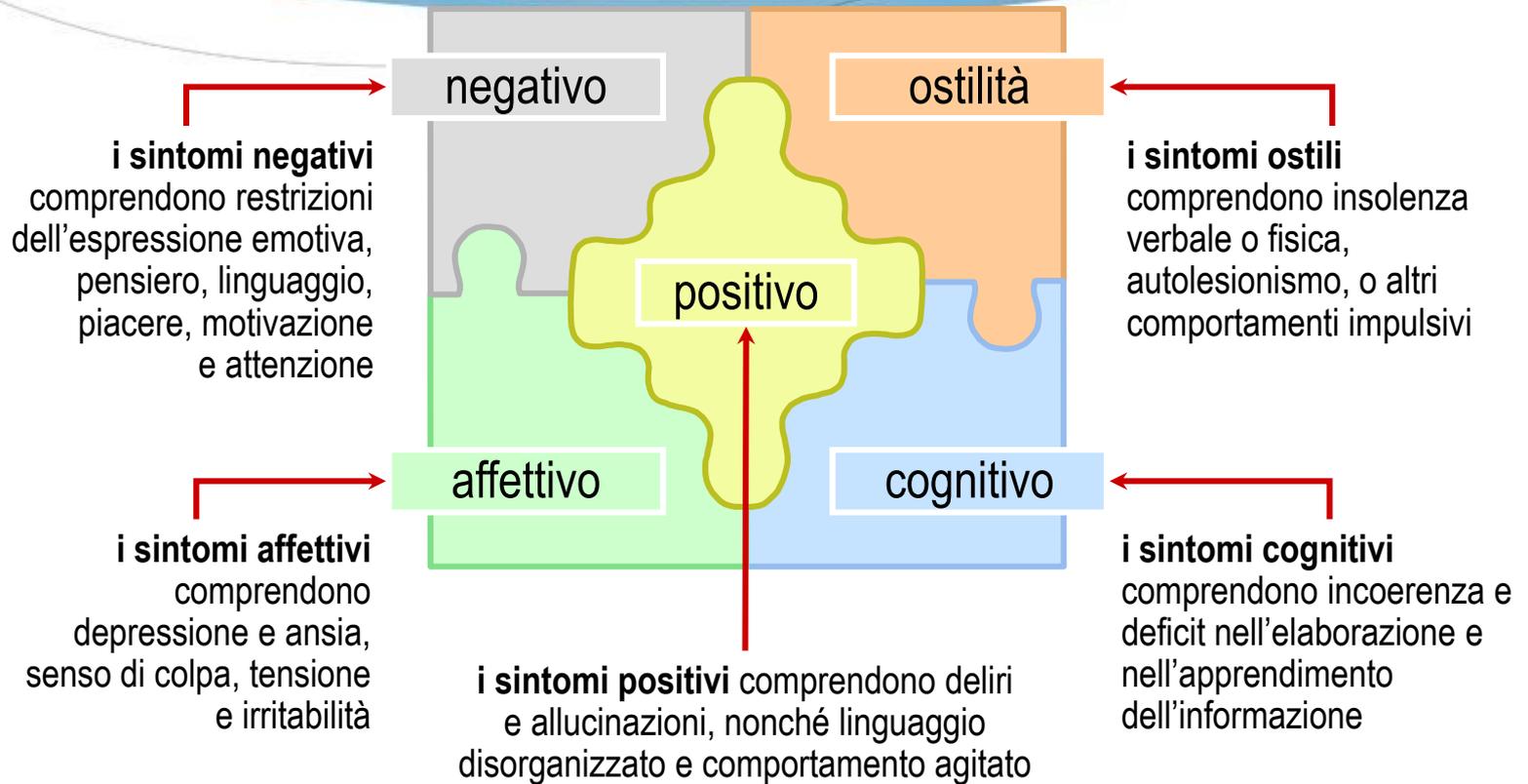
Dove vengono usati?

- **Psicosi (di tipo schizofrenico)**
- **Fase ipomaniacale e maniacale del Disturbo Bipolare**
- **Disturbi comportamentali nelle Demenze (per periodi limitati)**
- **Off label nelle Depressioni Atipiche e nelle Psicosi non di tipo schizofrenico**

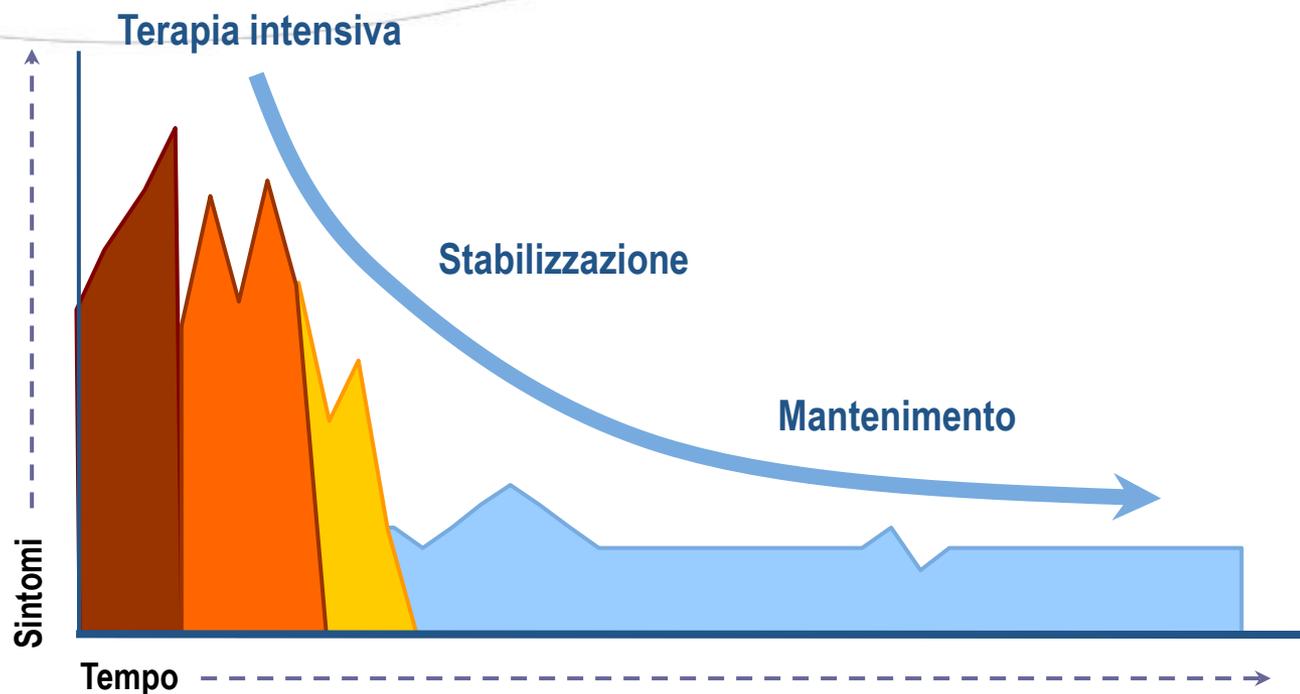
Si possono identificare 5 gruppi di sintomi psicotici:

Psicofarmacologia della schizofrenia

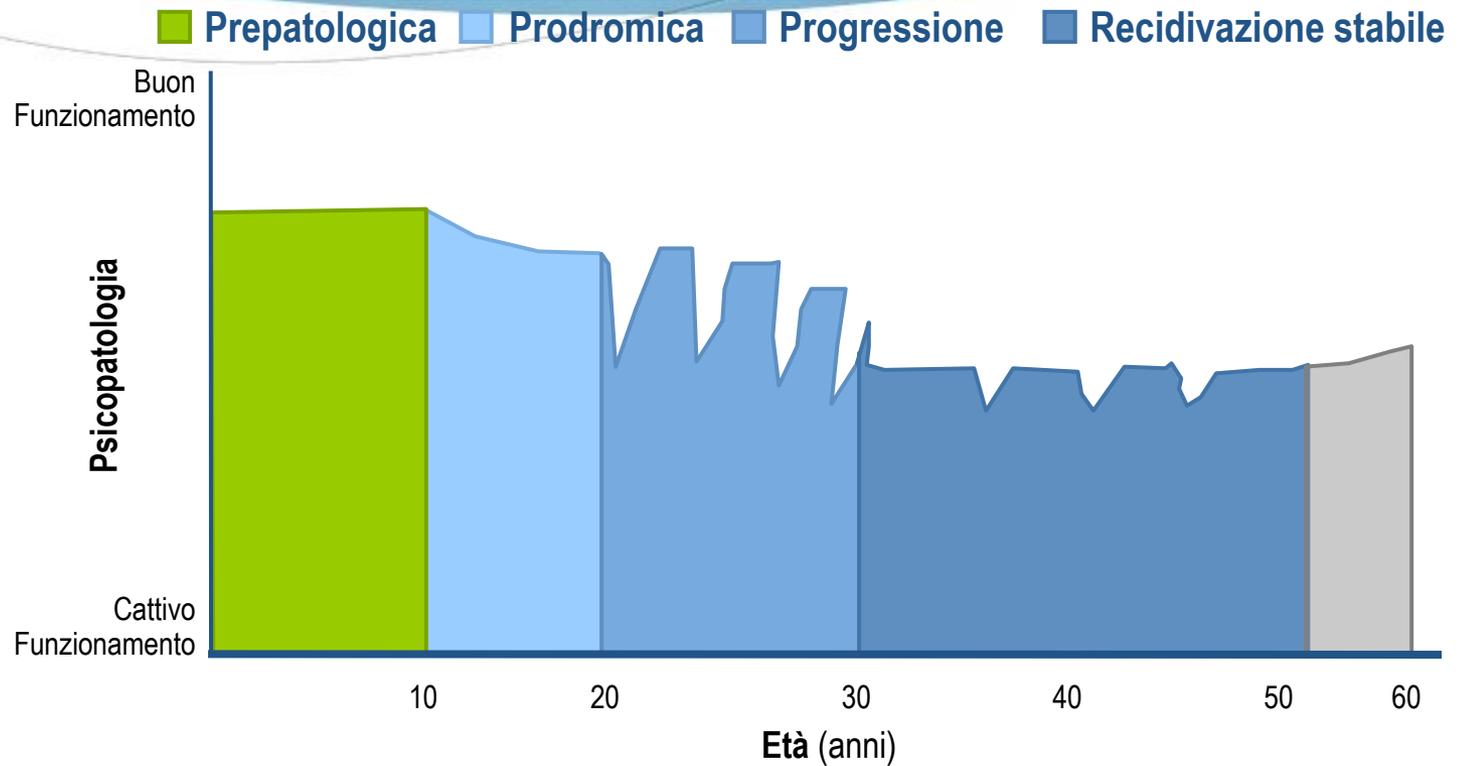
Ognuno di essi richiede un trattamento



Percorso di un episodio psicotico nella schizofrenia



Storia naturale della schizofrenia



Requisiti del trattamento antipsicotico

- Trattamento di elezione:
 - Inizio precoce dell'azione
 - Alleviare efficacemente i sintomi psicotici senza influire negativamente sullo stato funzionale ^{1,2}
 - Evitare esperienze negative non necessarie e angoscianti
 - Essere idoneo per un impiego a lungo termine, evitando il problema dello switch ³

1. Awad et al. *Int Clin Psychopharm.* 1995;10:123–132

2. Barnes et al. *Int Clin Psychopharm.* 1995;10:115–121

3. McCreadie. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1996;6:S3–5

Trattamento antipsicotico schizofrenia

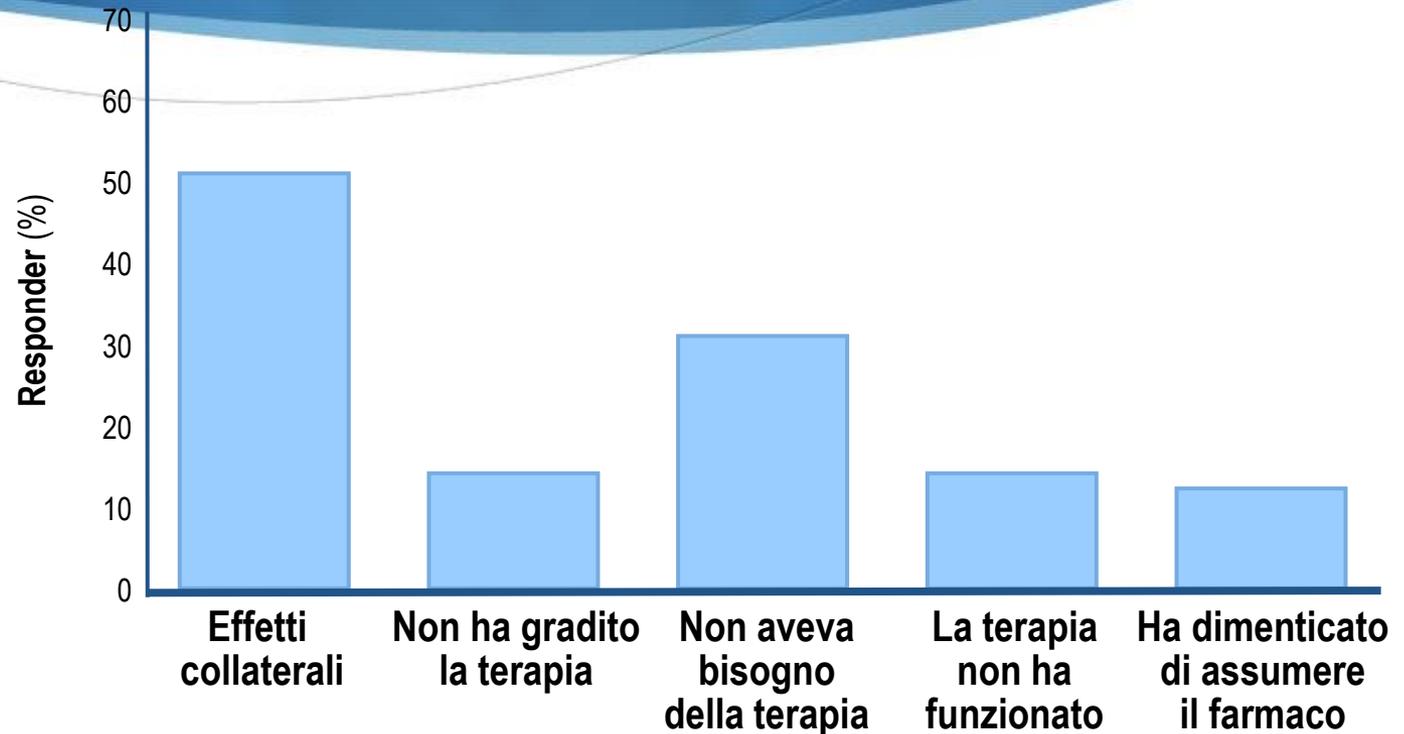
🔹 Requisiti

- 🔹 **Rapido controllo dei sintomi psicotici gravi**
- 🔹 **Efficacia nel lungo termine**
- 🔹 **Efficacia per l'intera gamma dei sintomi schizofrenici (positivi, negativi, cognitivi, affettivi, ostilità)**
- 🔹 **Migliorare i sintomi psicotici senza influire negativamente sullo stato funzionale**
- 🔹 **Migliorare la compliance a lungo termine al trattamento**

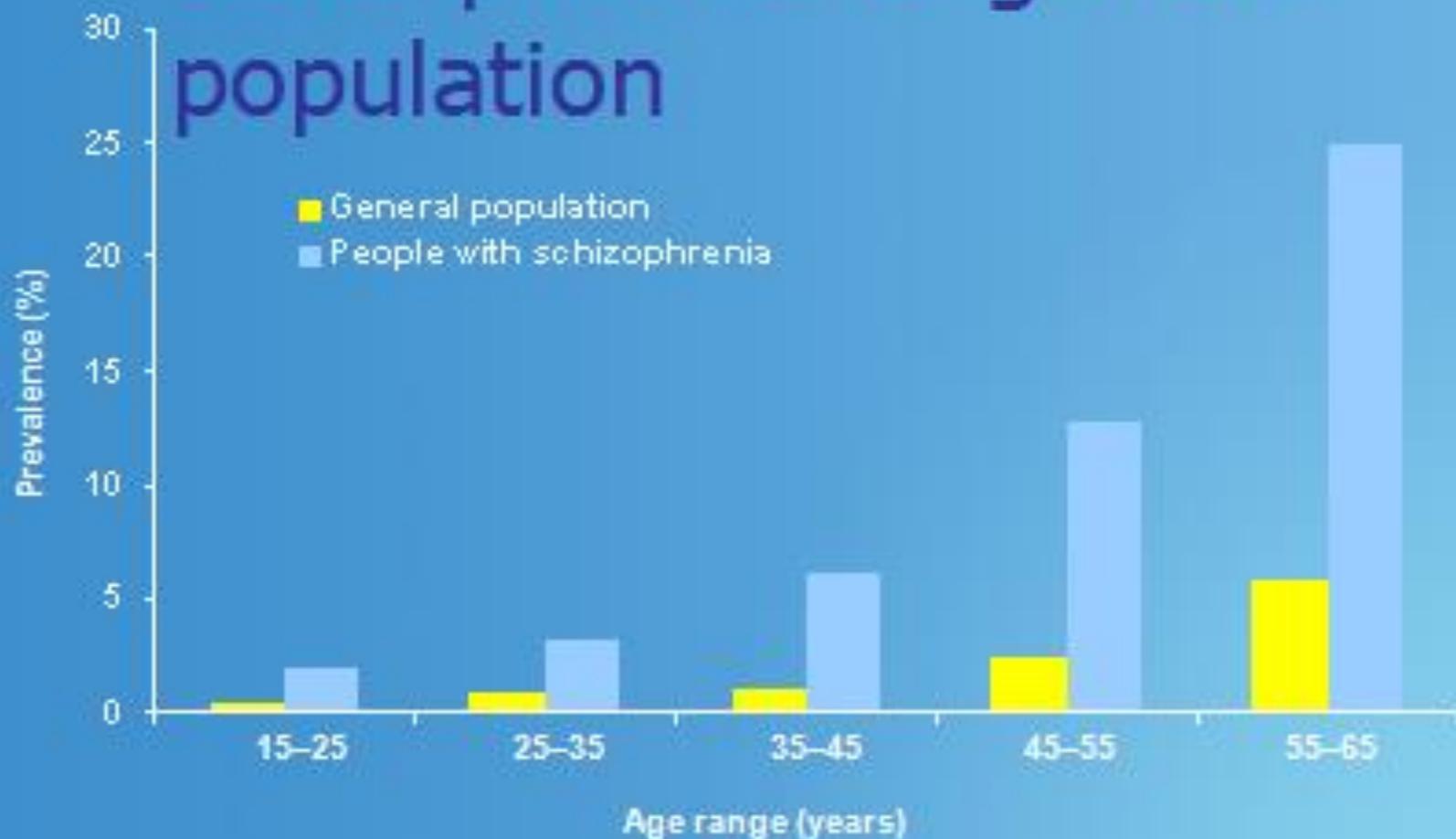
Obiettivi della terapia in fase cronica

- 1- prevenire le riesacerbazioni acute
- 2- arginare l'evoluzione del deterioramento

Schizofrenia: principali ragioni addotte dai pazienti per l'interruzione della terapia



Prevalence of diabetes in schizophrenia vs general population

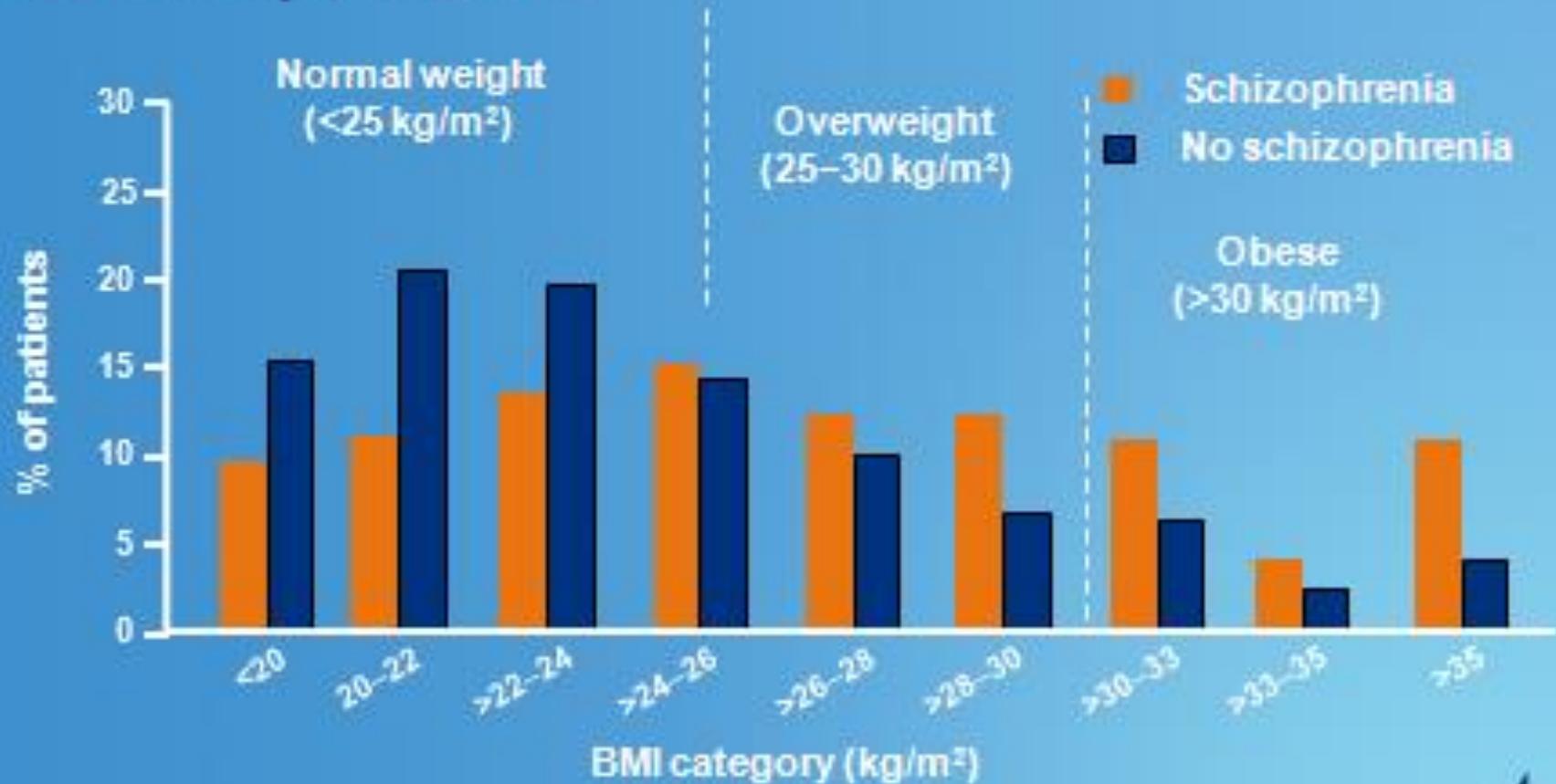


n=415 patients with schizophrenia

De Hert et al. Clin Pract Epidemiol Mental Health 2006;2:14



The prevalence of obesity is increased in people with schizophrenia



CVD in patients with schizophrenia

- CVD mortality and morbidity in patients with schizophrenia are a growing concern
- Twice as likely as the general population to die of CVD
 - Standardised mortality ratios for CVD in the schizophrenia population compared with the general population: 2.3 in males and 2.1 in females¹
- Deaths from CVD or cerebrovascular disease: males 34%; females 31%²
- Compares with suicide rate: males 17%; females 15%³

1. Osby, et al. Schizophr Res 2000;45:21-28

2. Brown, et al. Br J Psychiatry 1997;171:502-505



a-Farmaci antipsicotici atipici antagonisti della serotonina-dopamina (SDA)

Risperidone

Olanzapina

Quetiapina

Ziprasidone

Aripiprazolo

Clozapina

Antipsicotici atipici

- **migliorano i sintomi positivi**
- **- migliorano i sintomi negativi**
- **- migliorano la compromissione cognitiva**
- **- minore rischio di sintomi extrapiramidali**
- **- sono anche efficaci nei Disturbi Umore con caratteristiche psicotiche** o
maniacali

🔹 Risperidone:

L'80% è assorbito in sede intestinale, l'emivita sua e del suo metabolita è di 20 ore:
MONOSOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA

Cp da 1,2,3,4 mg e sol. orale 1mg/ml.

Inizio: 1 o 2 mg a sera aumentando ogni 3 giorni fino a max 4-6 mg.

Esiste la formulazione depot

A dosi elevate: iperprolattinemia, priapismo, porpora, epilessia se c'è iponatriemia, aumento ponderale, riduzione libido, effetti extrapiramidali

Olanzapina:

L'80% è assorbita in sede gastrointestinale, emivita di 30 ore. MONOSOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA

Cp 2,5, 5, 10 mg e cp velotab.

Inizio da 5 mg a max 15 mg/die

VALUTAZIONE PERIODICA TRANSAMINASI

La TRANSIZIONE da risperidone a olanzapina si fa riducendo risperidone in 3 settimane aumentando simultaneamente e lentamente l'olanzapina.

La TRANSIZIONE da olanzapina o da clozapina (anticolinergici) a risperidone o clozapina: rebound colinergico con scialorrea, nausea, vomito, diarrea.

Iperglicemia, ipotensione ortostatica, ipertransaminasemia, diabete e chetoacidosi diabetica

Quetiapina:

Assorbita dal tratto gastro-intestinale, emivita di 6 ore.

PLURISOMMINISTRAZIONI GIORNALIERE

Cp da 25,100,200 mg; inizio da 25 mg aumentando di 25-50 ogni 3 giorni fino a max 500 mg/die

Stipsi, aumento ponderale, ipertransaminasemia, aumento frequenza cardiaca

Clozapina:

Emivita di 10-16 ore: BISOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA

Cp da 25,100 mg; inizio con 12,5 due volte/die aumentando di 25 ogni 3 giorni fino max 300 mg/die

Consenso informato firmato; SOLO A PAZIENTI REFRATTARI AD ALTRI TRATTAMENTI

Monitoraggio costante di emocromo, funzionalità epatica, renale e PA,ecg.

Sedizione, stipsi, vertigini, agranulocitosi, sincope, modificazione ecg, effetti anticolinergici

NON ASSOCIARE NESSUN ALTRO ANTIDEPRESSIVO

aripirazolo

Agonista parziale ad alta affinità per i recettori D₂

Basso potenziale di comparsa di sindrome extrapiramidale
e assenza di iperprolattinemia

Nessuna affinità per i recettori muscarinici e moderata affinità per i recettori α_1 e H₁

- Basso potenziale di comparsa di aumento ponderale e di sonnolenza (recettori H₁ per l'istamina)
- Basso potenziale di sviluppo di deficit cognitivo (recettori colinergici muscarinici)
- Bassa tendenza allo sviluppo di ipotensione ortostatica (recettori α_1 -adrenergici)
- Cp 5, 10, 15 mg e soluzione orale
- Intervallo QT c: nessuna differenza rispetto al placebo

interazioni

uso associato di risperidone+ SSRI o fenitoina:

causa di s.extrapiramidali

.gli SDA con alcool o triciclici:

Rischio di crisi epilettiche, sedazione ed effetti cardiaci

.Il risperidone, la olanzapina e la quetiapina

Antagonizzano gli effetti dei dopaminoagonisti

La s. maligna da neurolettici:

è molto più rara con gli SDA

La discinesia tardiva:

E' molto più rara con gli SDA

La carbamazepina e i barbiturici **riducono** la concentrazione di antipsicotici

Gli antiacidi **riducono** l'assorbimento dell'antipsicotico

Gli antipsicotici **aumentano** il T.di sanguinamento

“ “ **aumentano** la concentrazione di anticonvulsivanti e di ac.valproico

B-antagonisti dei recettori dopamina

● Fenotiazine

flufenazina moditen

Trifluoperazina modalina

Perfenazina trilafon

Clorpromazina largactil

Promazina talofen

Butirrofenoni

➤ **Aloperidolo** *serenase, haldol (aifa 2007: aloperidolo uso ripetuto induce allungamento del tratto QT, comparsa di torsioni di punta ed è associato a casi di morte improvvisa.)*

MONITORAGGIO CON ECG

Antipsicotici tipici

-non sono efficaci sui sintomi negativi

◆ **acatisia** comp.soggettiva e componente motoria

parkinsonismo acinesia, rigidità, tremore, scialorrea, iperidrosi

distonie degli arti, laringea, oro-linguali, del collo, oculogire

discinesia tardiva

- Maggiori complicanze cardiache
- Agranulocitosi
- S.neurolettica maligna

Quadro di riferimento conoscitivo:

Le linee guida NICE

1-SDA farmaci di prima scelta nelle:

- nuove diagnosi di schizofrenia
- nei pazienti con reazioni avverse agli AP tipici
- nelle recidive che precedentemente abbiano manifestato effetti indesiderati con gli AP tipici

2- non prescrivere antipsicotici atipici insieme a quelli tipici (solo durante il cambiamento)

PESO olanzapina e clozapina inducono elevato aumento ponderale

SEDAZIONE: clozapina e quetiapina sono i farmaci più sedativi

aripiprazolo meno sedativo dell'aloiperidolo

IPERPROLATTINEMIA: amisulpride e risperidone inducono incremento di prolattina

DISCINESIA TARDIVA: gli SGA hanno minor rischio di discinesia tardiva irreversibile nel 30% dei casi

Disturbo bipolare

World Federation of Societies of Biological Treatment of Bipolar Disorders 2009

- ◆ *LIVELLI di EVIDENZA di EFFICACIA – Categorie di Efficacia (CE)*
- ◆ *A: evidenze positive certe da metanalisi di RCT*
- ◆ *B: evidenze positive limitate da almeno un RCT*
- ◆ *C: evidenze da studi non controllati o case reports o opinioni di esperti*
- ◆ *D: risultati inconsistenti: RCT positivi numero uguale o superiore di studi negativi*
- ◆ *E: evidenze negative: RCT e altri studi esplorativi risultano negativi*
- ◆ *F: assenza di evidenze: mancano studi adeguati sull'efficacia*

Disturbo bipolare

- ◆ **GRADI di RACCOMANDAZIONE (RC)**
- ◆ **Livello A di evidenza e buon rapporto rischio-beneficio**
- ◆ **Livello A di evidenza e moderato rapporto rischio-beneficio**
- ◆ **Livello B di evidenza**
- ◆ **Livello C di evidenza**
- ◆ **Livello D di evidenza**

Farmaco	CE	RG	Dose/die
Valproato	A	1	1200-1300mg/die
Litio	A	2	600-1200mg/die
Risperidone	A	1	2-6mg
Aripiprazolo	A	1	15-30mg
Carbamazepina	A	2	600-1200mg
Olanzapina	A	2	10-20 mg
Aloperidolo	A	2	5-20 mg
Quetiapina	A	2	400-800 mg
Topiramato	E		200-600 mg

Appropriatezza

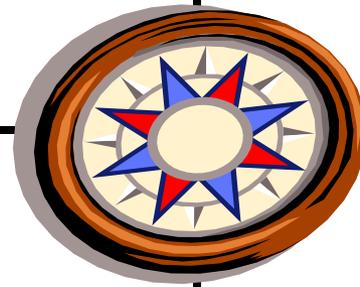
famiglia

Ospedale

Assistenza
domiciliare

acuto

cronico



Ospedale

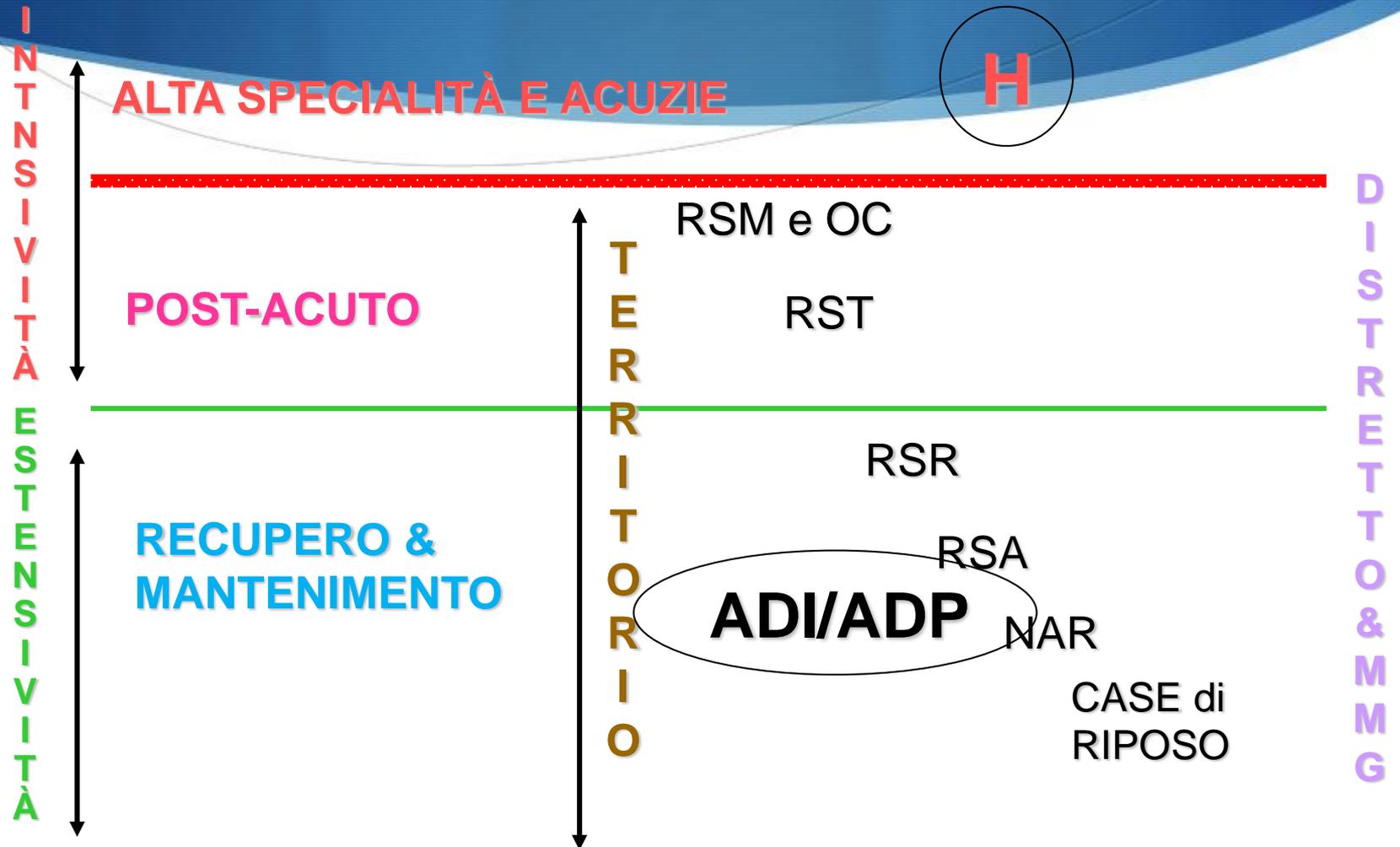
Strutture
residenziali

solo

.....la centralità del DISTRETTO



La configurazione



STUDIO O.M.S.: disturbi psichici in Medicina Generale

Disturbi psichici (ICD-10) : 12,4%

Disturbi psichici sottosoglia : 23,6%

**Disturbi psichici indipendenti da criteri nosografici:
56,6%**

Aree politico-sanitarie emergenti in salute mentale

◆ 1- Patologia psichiatrica “maggiore”

Il MMG ha un ruolo di monitoraggio m.internistiche prescrizione, controllo complicanze terapeutiche

Mancanza di integrazione

◆ 2. Disturbi psichiatrici “ minori” in aumento di competenza della Medicina del Territorio

La formazione continua in Medicina generale porterà ad un ritorno in termini di:

- ◆ accessibilità delle cure, efficacia delle cure, ritorno economico

grazie m. capriotti

