

Francesca Zizzi<sup>1</sup>, Domenico Italiano<sup>2</sup>, Francesco Mazzoleni<sup>2</sup>, Paola Tammaro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Specializzanda in Psichiatria, Università di Torino; <sup>2</sup> Area Neuro-Psichiatrica, SIMG;

<sup>3</sup> Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale

## Farmaci antipsicotici: dalle evidenze alla pratica clinica

### Introduzione

I farmaci antipsicotici di I e II generazione (APG e ASG) costituiscono uno strumento terapeutico essenziale per il trattamento di disturbi psichiatrici e comportamentali.

Risale alla fine del 1950 la sintesi di *clorpromazina*, farmaco che dà inizio a una nuova era nell'ambito della psicofarmacologia. Infatti, dopo la scoperta delle sue proprietà antipsicotiche nel 1953, negli anni successivi si assiste alla comparsa di analoghi principi attivi che vanno a costituire la classe di farmaci definiti "neurolettici" (da *néuron* – nervo e *leptikós* – atto a bloccare) in riferimento alla loro azione di rallentamento dell'attività motoria dovuta a effetti di tipo extrapiramidale.

L'introduzione degli APG ha il grande merito di permettere un cambiamento di rotta nella cura dei malati psichiatrici consentendo un miglior controllo di deliri e di aggressività e contribuendo in modo sostanziale al superamento dello stato di isolamento sociale dei pazienti. Alla fine degli anni '80, con la "riscoperta" di clozapina, che era stata sintetizzata nel 1958, ha inizio l'epoca degli ASG. Al principio degli anni '90 compaiono i primi studi su altri principi attivi che danno corpo alla nuova classe di farmaci, definiti atipici in relazione al loro diverso meccanismo d'azione e che inducono grandi aspettative perché considerati più efficaci e meglio tollerati degli APG.

Negli ultimi anni il consumo di ASG ha registrato un notevole incremento dovuto

soprattutto all'estensione delle indicazioni cliniche e alla diffusione del loro uso *off-label*, procedure considerate da più parti inappropriate<sup>1</sup>.

L'obbligatorietà del piano terapeutico specialistico per l'uso di ASG in ambito psichiatrico è recentemente venuta meno (con la sola eccezione di clozapina), mentre persiste per la prescrizione nei disturbi comportamentali nei pazienti con demenza. Il medico di medicina generale (MMG) ha quindi la possibilità di prescrizione diretta ma, dopo anni di disabitudine a gestirne l'uso in prima persona, si trova nella necessità di rimettere a fuoco le principali caratteristiche di questi farmaci.

L'obiettivo di questo articolo è di ripercorrere le attuali conoscenze su meccanismo d'azione, efficacia, indicazioni, controindicazioni, eventi avversi, interazioni farmacologiche di questa classe di farmaci, prestando la dovuta attenzione alle sempre più numerose evidenze che mettono in discussione una serie di concetti considerati acquisiti, ma che richiedono un approccio critico più oggettivo.

### Meccanismo d'azione Prove di efficacia

Le conoscenze dei meccanismi d'azione dei farmaci antipsicotici e, di conseguenza, lo sviluppo delle ipotesi patogenetiche della schizofrenia, hanno visto una continua evoluzione nel tempo grazie a una maggiore

comprensione della neurofisiopatologia del sistema nervoso centrale (SNC). Il blocco dei recettori dopaminergici è comune a entrambe le classi di farmaci antipsicotici, ma differisce in alcuni aspetti. Infatti, gli APG si legano prevalentemente ai recettori D2 di alcune aree (nigrostriatale), mentre gli ASG bloccano soprattutto i recettori D4, spiegando così la minore incidenza di effetti collaterali di tipo extrapiramidale e di iperprolattinemia.

Queste ipotesi di funzionamento vengono però messe in discussione da più parti e l'idea che questi farmaci agiscano correggendo o aiutando a correggere anomalie biologiche sottostanti che causano particolari sintomi psichiatrici non sembra trovare conferme convincenti. A fronte di questo modello d'azione, definito "*disease-centred*", viene contrapposto un modello alternativo "*drug-centred*", secondo il quale i farmaci determinerebbero di per sé stati cerebrali anomali che incidentalmente porterebbero a un miglioramento dei sintomi riducendo le manifestazioni di alcuni disordini mentali mediante l'induzione di una serie di effetti complessi e imprevedibili, che i pazienti percepiscono come globali piuttosto che come effetti terapeutici distinti<sup>2</sup>.

Un altro tema di stretta attualità riguarda l'efficacia e la tollerabilità degli antipsicotici e, in particolare, le differenze in questo ambito tra APG e ASG. Al riguardo, la posizione di molti esperti va sempre più verso posizioni critiche che, sulla base dei

dati oggettivi dei trial, prendono le distanze da concetti considerati più come postulati che come opinioni supportate dalle evidenze. Rispetto agli APG, viene da tempo enfatizzata una più marcata efficacia degli ASG, con miglioramento anche dei sintomi negativi della schizofrenia (anedonia, abulia, appiattimento affettivo) e della qualità della vita dei pazienti e questo, oltre alla riduzione dei sintomi extrapiramidali (EPS) e a una maggiore tollerabilità in generale, è considerato l'aspetto principale della "atipicità" di questa classe di farmaci. Nel tentativo di meglio comprendere il problema, occorre peraltro considerare che gli APG si suddividono in farmaci a elevata e a bassa potenza, che si accomunano per efficacia, ma che si differenziano in termini di tossicità e di tollerabilità e che diverse metanalisi non evidenziano differenze significative tra ASG e APG a bassa potenza, non confermando quindi la superiorità degli atipici sui tipici in termini di efficacia e sicurezza<sup>3</sup>. Due importanti studi di efficacia, CATIE<sup>4</sup> (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) e CUTLASS<sup>5</sup> (*Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study*), arrivano alla conclusione che "non solo c'è poca differenza di efficacia tra APG e ASG sui sintomi positivi e negativi ma, questa scarsa differenza, riguarda anche profili di tollerabilità ed effetti collaterali. Gli APG di media potenza (ad es. perfenazina e sulpiride) potrebbero essere più appropriati perché sono meno propensi a indurre EPS e non si associano ad aumento di peso o sedazione".

Recenti pubblicazioni confermano questi dati, rimarcando che la superiorità nell'efficacia e nella riduzione di EPS degli ASG è modesta, soprattutto se confrontati con basse dosi di APG: i profili di efficacia dei vari APG e ASG sono relativamente simili. Ulteriori dati indicano che gli ASG non mostrano differenze significative fra loro e rispetto agli APG sul controllo dei sintomi della fase acuta della schizofrenia e dubbi vengono espressi anche sull'efficacia di entrambe le classi di antipsicotici sulla terapia di mantenimento<sup>6</sup>.

In un lavoro appena pubblicato, lo studio NESSY, *Neuroleptic Strategy Study*<sup>7</sup>, è stato fatto un confronto tra APG e ASG nel trattamento della schizofrenia. Gli autori sono

partiti dal presupposto che "non è certo se gli antipsicotici di seconda generazione rappresentano un vantaggio sugli antipsicotici di prima generazione nel trattamento della schizofrenia. Studi di efficacia pubblicati nei dieci anni passati non hanno infatti confermato in modo inequivocabile la superiorità degli ASG sugli APG".

I risultati dello Studio Nessay evidenziano un miglioramento della qualità di vita nei soggetti affetti da schizofrenia trattati con ASG rispetto a quelli in cura con APG, quando la scelta del trattamento è stata individualizzata. Questo miglioramento, tuttavia – affermano gli autori dello studio – deve essere valutato con un'analisi ancora più approfondita con particolare riguardo ai potenziali effetti metabolici avversi di alcuni ASG.

### Indicazioni terapeutiche

Considerando esclusivamente le indicazioni d'uso approvate, gli APG e gli ASG sono impiegati in contesti psichiatrici e non solo. In ambito psichiatrico si utilizzano per la schizofrenia, le sindromi schizoaffettive, il disturbo bipolare, le psicosi senili (che meritano una considerazione a sé stante), i disturbi di personalità, i disturbi psicotici indotti da sostanze d'abuso. Oltre alle indicazioni psichiatriche, gli antipsicotici possono essere impiegati come antiemetici e analgesici, in alcune forme di prurito e in sedazione operatoria.

Tra gli APG, le fenotiazine (ad es. clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina, promazina, ecc.) presentano una spiccata azione sedativa, a fronte, tuttavia, di una collateralità anche di tipo anticolinergico e antiadrenergico. Tali molecole presentano indicazioni allargate: trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania, psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina, ecc.), disturbi d'ansia (quando particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici), depressione accompagnata da agitazione e delirio (per lo più in associazione con antidepressivi), agitazione psicomotoria e comportamento aggressivo. Tra gli usi non psichiatrici figurano le sindromi mentali organiche accompagnate da delirio, vomito e singhiozzo incoercibili, la terapia dei dolori intensi (generalmente in associazione

con analgesici stupefacenti), la medicazione preanestetica. Le forme depot (ad es. flufenazina decanoato) trovano indicazione nella terapia di mantenimento a lungo termine dei pazienti affetti da psicosi cronica trattabili ambulatorialmente. Per le loro proprietà sedative, alcune fenotiazine (ad es. propericiazina) sono indicate nelle turbe del comportamento nelle psicosi croniche e nevrosi, nelle turbe caratteriali dell'adulto e del bambino e negli stati di eccitamento psicomotorio. I butirrofenoni presentano, rispetto alle fenotiazine, una maggiore incisività sulla componente allucinatoria e ideativa in generale, ma una minor azione sedativa a breve termine. Tra i butirrofenoni, l'aloiperidolo resta senza dubbio un farmaco di larghissimo impiego cui si fa ricorso in caso di agitazione psicomotoria (in corso di stati maniacali, demenza, oligofrenia, psicopatia, schizofrenia acuta e cronica, alcolismo, disordini di personalità di tipo compulsivo, paranoide, istrionico); è altresì indicato in caso di sintomi produttivi (deliri e allucinazioni in corso di schizofrenia acuta e cronica, paranoia, confusione mentale acuta, sindrome di Korsakoff, ipocondriasi, disordini di personalità di tipo paranoide, schizoide, schizotipico, antisociale, alcuni casi di tipo borderline), di movimenti coreiformi, di agitazione, aggressività e reazioni di fuga in soggetti anziani, tic e balbuzie, vomito, singhiozzo, sindromi da astinenza da alcool. La soluzione iniettabile per uso intramuscolare (aloiperidolo decanoato) è impiegata nelle forme resistenti di eccitamento psicomotorio, nelle psicosi acute deliranti e/o allucinatorie e nelle psicosi croniche.

Tali tioxanteni (ad es. zuclopentixolo) sono indicati in caso di schizofrenia acuta e cronica e altre sindromi dissociative con allucinazioni, agitazione, eccitamento psicomotorio, ostilità, aggressività e disturbi della sfera affettiva, nella fase maniacale del disturbo bipolare, nelle sindromi mentali organiche (ritardo mentale) accompagnate da delirio, ipereccitabilità psicomotoria e agitazione.

Le dibenzoxazepine (ad es. clotiapina) sono indicate nel trattamento delle psicosi acute (schizofrenia acuta, episodi deliranti, accessi maniacali, stati confusionali, stati di eccitamento psicomotorio), nelle fasi acute di riesacerbazione in corso di psicosi croniche,

nelle psicosi croniche (psicosi paranoidea), nelle sindromi psico-reazionali o nevrotiche e negli stati d'ansia.

Le benzamidi sostituite rappresentano una classe di farmaci ad azione molto differenziata: a dosi elevate trovano indicazione nei disturbi psicotici, ma a bassi dosaggi possono essere usate nella distimia o in presenza di un disturbo somatoforme. Il loro impiego spazia da quello antiemetico (metoclopramide, cisapride, ecc.) a quello gastroprotettivo (sulpiride, levosulpiride, ecc.), a quello timolettrico (amisulpride, levosulpiride, ecc.), a quello neurolettico (sultopride, tiapride). Il meccanismo neurolettico è comune a tutte le benzamidi quando impiegate ad alte dosi, in quanto agiscono, a tale posologia, come bloccanti dei recettori dopaminergici postsinaptici. A basse dosi agiscono invece esclusivamente bloccando i recettori dopaminergici presinaptici, bloccando i quali determinano un aumento del rilascio di dopamina, soprattutto a livello del sistema mesocorticolimbico.

Gli ASG, al di là delle caratteristiche individuali di ciascuna molecola, presentano un'attività sul sistema dopaminergico mediata da un'azione sul sistema serotoninergico e, per tali caratteristiche farmacodinamiche, si ritiene che abbiano una certa efficacia sui sintomi negativi, anche se le evidenze non lo dimostrano<sup>4,5</sup> e sono usati come farmaci di prima scelta nella schizofrenia. Per contro, questi farmaci evidenziano una possibile latenza d'azione che può richiedere l'associazione di altri trattamenti nelle situazioni di acuzie e sono gravati da alti costi.

La clozapina, il capostipite, è utilizzata nei pazienti schizofrenici resistenti al trattamento e per i pazienti schizofrenici che presentano reazioni avverse di tipo neurologico gravi e non trattabili agli altri farmaci antipsicotici, compresi gli ASG; è inoltre indicata nei disturbi psicotici in corso di malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica. Il risperidone è indicato nella terapia della schizofrenia, degli episodi di mania da moderati a gravi associati a disturbi bipolari e, a breve termine fino a sei settimane, anche dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer di grado da moderato a grave che non rispondono ad approcci non farmacologici.

Ancora a breve termine, questo farmaco è efficace nella terapia sintomatica dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini dall'età di cinque anni e in adolescenti con ritardo mentale nei quali la gravità dei comportamenti aggressivi o di altri comportamenti dirompenti richieda un trattamento farmacologico. Si ricorre alla quetiapina nel trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare; è inoltre usata per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti affetti da disturbo bipolare che hanno risposto in precedenza al trattamento con questo farmaco. L'olanzapina è indicata nella terapia della schizofrenia e dell'episodio di mania da moderato a grave, del quale peraltro previene nuove recidive nei pazienti responsivi con disturbo bipolare. L'aripirazolo si usa nel trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire da 15 anni di età, degli episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare e nella prevenzione di un nuovo episodio maniacale negli adulti e negli adolescenti a partire da 13 anni di età (trattamento fino a 12 settimane). Lo ziprasidone è indicato nel trattamento della schizofrenia negli adulti, degli episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni (l'efficacia nella prevenzione di episodi di disturbo bipolare non è stata stabilita). Si ricorre al paliperidone nella schizofrenia negli adulti e nei sintomi psicotici o maniacali del disturbo schizoaffettivo degli adulti. L'asenapina è indicata negli episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare negli adulti, mentre si fa ricorso alle forme depot degli ASG nelle terapie di mantenimento.

## Controindicazioni

Le controindicazioni generali all'uso di APG sono gli stati comatosi (specie quelli causati da sostanze ad azione depressiva sul SNC, come ad es. alcool, barbiturici, oppiacei, ecc.), un sospetto o riconosciuto danno cerebrale sottocorticale, gravi stati di depressione, discrasie ematiche, affezioni epatiche e renali, feocromocitoma, miastenia grave ed epilessia non trattata. Gli APG in generale non sono indicati nella

prima infanzia. Le benzamidi sostituite non vanno impiegate, inoltre, in caso di tumori prolattinodipendenti, né in associazione con la levodopa.

Gli ASG presentano come controindicazione principale l'ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti, con alcune controindicazioni specifiche per determinati composti. Ad esempio, la clozapina, gravata da un'importante tossicità midollare (agranulocitosi) è controindicata in pazienti che non possano essere sottoposti a regolari esami ematologici, che abbiano presentato precedente granulocitopenia/agranulocitosi tossica o idiosincratca (ad eccezione di granulocitopenia/agranulocitosi per precedente chemioterapia), che debbano assumere altre sostanze note per la capacità potenziale di causare agranulocitosi, che assumano antipsicotici a rilascio prolungato, che presentino alterazione della funzione midollare, epilessia non controllata, psicosi alcolica e altre psicosi tossiche, intossicazione da farmaci, condizioni comatose, collasso circolatorio e/o depressione del SNC di qualsiasi causa, gravi malattie renali o cardiache, malattie epatiche in corso associate a nausea, anoressia o ittero, malattie epatiche progressive, insufficienza epatica, ileo paralitico. La quetiapina non deve essere somministrata in concomitanza di inibitori del citocromo P450 3A4 (ad es. inibitori dell'HIV-proteasi, agenti antifungini azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone). L'olanzapina non va impiegata nei pazienti a rischio noto di glaucoma ad angolo chiuso. Gli effetti sul sistema cardiovascolare degli antipsicotici richiedono una trattazione a sé stante: seppur non controindicati, la nota ministeriale del 2007 invita i prescrittori ad alcune cautele nell'uso sia di APG (aloperidolo, clorpromazina, droperidolo, ecc.), sia di ASG (olanzapina, quetiapina, risperidone, clozapina, aripirazolo), sia di benzamidi sostituite (levosulpiride, tiapride, amisulpride, ecc.). Vengono in particolare sottolineate le limitazioni d'uso di tali farmaci in pazienti con malattie cardiovascolari o con storia familiare di prolungamento del tratto QTc (pertanto sono necessari un controllo ECG prima del trattamento e un monitoraggio ECG nel corso della terapia: il dosaggio del neurolettico va ridotto o addirittura sospeso qualora il valore sia superiore ai

500 ms). Particolare attenzione va prestata a tutte le malattie cardiache clinicamente significative (ad es. recente infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca scompensata, aritmie trattate con medicinali antiaritmici appartenenti alle classi IA e III), alle alterazioni ioniche non corrette (ad es. ipopotassiemia) e naturalmente all'uso concomitante di farmaci che prolungano il QTc.

## Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati degli antipsicotici vanno considerati alla luce dei meccanismi recettoriali di tali farmaci. Infatti, distinguiamo effetti avversi da antagonismo dei recettori dopaminergici ed effetti avversi da antagonismo di altri recettori non dopaminergici (ad es. muscarinici, alfa-adrenergici, ecc.). Il ruolo del MMG risulta fondamentale: in corso di terapia con APG gli effetti collaterali sono frequenti e la corretta informazione al paziente e la gestione appropriata sono spesso ad opera del medico di famiglia.

Per quanto riguarda gli effetti da antagonismo sui recettori dopaminergici, essi possono essere meglio compresi considerando le diverse vie dopaminergiche nel SNC. Si ritiene che l'effetto clinico degli antipsicotici sia attribuibile all'azione sul sistema mesolimbico e sul sistema mesocortico. A causa del coinvolgimento della via nigrostriatale, gli APG possono essere gravati da EPS, tra i quali, quelli di più comune riscontro sono rappresentati da distonia acuta, acatisia, parkinsonismo, discinesia tardiva e rabbit syndrome. Come riferito in precedenza, al riguardo occorre precisare che ci sono studi che non indicano sostanziali differenze tra APG e ASG, soprattutto con l'uso di APG di media potenza quali perfenazina e sulpiride<sup>4,5</sup>. La quantità del blocco recettoriale può giocare un ruolo importante: la maggiore comparsa di EPS con l'uso di APG sembra dovuta a una occupazione dei recettori D2 > 85% a livello del corpo striato.

Per controllare i sintomi parkinsoniani vengono usati farmaci antiparkinson ma questa associazione, soprattutto se prolungata nel tempo, può aumentare il rischio di discinesia tardiva (il più grave e talora irreversibile degli effetti extrapiramidali). L'azione sulla via tuberoinfundibolare determina iperpro-

lattinemia che può divenire sintomatica con galattorrea, alterazioni del ciclo mestruale, ginecomastia e disfunzioni sessuali. Esiste poi il temibile quadro della sindrome neurolettica maligna, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare tale da determinare rhabdmiolisi (ed eventuali danni a livello renale), instabilità autonoma (con disturbi cardiovascolari) e stato confusionale.

L'aumento di appetito e di peso corporeo è da attribuire al coinvolgimento dei recettori D2 a livello ipotalamico, dei 5-HT2 della serotonina e di quelli istaminici.

Per quanto concerne gli effetti collaterali indotti da altri blocchi recettoriali, occorre considerare l'antagonismo dei recettori muscarinici che può indurre midriasi, cicloplegia, xerostomia, stipsi, minzione difficile o ritenzione urinaria, tachicardia, sedazione; l'antagonismo dei recettori alfa1-adrenergici, che può determinare ipotensione ortostatica, vertigini, sedazione; l'antagonismo dei recettori istaminici, che può causare sonnolenza e aumento ponderale.

I principali effetti avversi indotti da ASG sono la sedazione, l'agranulocitosi (soprattutto con la clozapina), l'aumento ponderale e la sindrome metabolica e l'ipotensione ortostatica. Diversi studi in letteratura sottolineano che il rischio di incremento ponderale e di altri disturbi metabolici associati ad alcuni ASG è sensibilmente più alto rispetto a quello indotto dagli APG alle dosi usate nei trial e che la pur modesta riduzione degli effetti collaterali neurologici degli ASG è più che compensata dagli eventi avversi metabolici di questi farmaci<sup>8</sup>. Un ulteriore aspetto da tenere in considerazione negli studi che confrontano la tollerabilità di APG e ASG è la metodologia: numerosi trial clinici impiegano quale farmaco di confronto l'aloiperidolo, un APG ad alta potenza e quindi in grado di provocare EPS con maggiore frequenza; viene evitato peraltro il confronto con APG di media potenza, altrettanto efficaci ma gravati da meno EPS. Tale approccio metodologico concorre a portare risultati favorevoli agli ASG. Va inoltre sottolineata l'eterogeneità della classe degli ASG: essi sono composti che si differenziano tra loro per efficacia, sicurezza, proprietà farmacologiche e costi, motivo per cui risulta scorretto ritenerli a priori come farmaci di prima scelta rispetto agli APG.

Considerando i profili di efficacia delle due classi e che gli effetti collaterali variano non solo tra le due generazioni di farmaci, ma anche tra i singoli farmaci all'interno delle due classi, la scelta appropriata di un antipsicotico deve essere fatta considerando una serie di variabili quali sicurezza, tollerabilità, proprietà farmacologiche e costi.

## Aspetti critici del trattamento con neurolettici: ruolo del MMG, comorbilità e interazioni farmacologiche

Negli ultimi anni, la percentuale della popolazione che assume terapie psichiatriche è cresciuta progressivamente. Anche se gran parte di queste terapie è inizialmente impostata dallo specialista psichiatra, il MMG si trova comunque a gestirne interazioni, effetti collaterali ed eventuali aggiustamenti di dosaggio. Nella maggior parte dei casi, il MMG ha già una buona confidenza con farmaci ansiolitici e antidepressivi; tuttavia, l'aumento del livello di competenza riguardo ai neurolettici sarebbe di grande utilità per migliorare l'assistenza territoriale ai pazienti psichiatrici.

Negli ultimi anni, le modalità prescrittive di questa classe di farmaci hanno evidenziato due aspetti critici peculiari: in primo luogo, l'allargamento delle indicazioni d'uso dei neurolettici a condizioni in cui non erano precedentemente impiegati; in secondo luogo, l'uso sempre più diffuso di neurolettici, soprattutto quelli maggiormente sedativi, per la gestione dei disturbi comportamentali in pazienti con demenza. Il primo punto risente probabilmente delle spinte commerciali tendenti ad ampliare la platea d'uso dei neurolettici. Di fatto questi farmaci, un tempo riservati a una ristretta categoria di pazienti con sindromi psichiatriche gravi, stanno progressivamente trasformandosi in composti di più largo impiego, utili anche in quadri clinici più sfumati e frequenti. Rientrerebbe in questa tendenza, ad esempio, la progressiva modifica dei criteri diagnostici per il disturbo bipolare culminata con il DSM-5<sup>9</sup>. In pratica, l'abolizione dei criteri temporali per gli episodi depressivi e maniacali ha permesso di diagnosticare come bipolari molti pazienti che erano in precedenza inquadriati come ansiosi,



depressi o affetti da disturbi di personalità. A ciò occorre aggiungere una serie di iniziative finalizzate a eliminare lo stigma psichiatrico dal disturbo bipolare, associandolo invece ad una maggiore creatività e all'immagine di alcuni personaggi famosi.

La risultante di questi eventi è lo "sdoganamento" dei farmaci neurolettici, che vanno quindi a insidiare parte del mercato degli SSRI e degli stabilizzanti dell'umore. La seconda tendenza dei nostri giorni è l'eccessivo impiego di neurolettici per la gestione dei disturbi comportamentali in pazienti con demenza. In realtà, questo fenomeno nasconde un diffuso uso *off-label* in cui questi farmaci sono usati non in virtù di un meccanismo d'azione specifico, capace di incidere sulla malattia, quanto piuttosto come sedativi o ipnoinducenti, per facilitare la gestione del paziente soprattutto nelle ore notturne.

Nonostante l'evoluzione dei farmaci neurolettici, non vi sono infatti sufficienti evidenze scientifiche che essi agiscano su un determinato circuito dopaminergico. Al contrario, è probabile che il loro meccanismo d'azione si basi su una riduzione globale dell'attività cerebrale di tipo sedativo, che solo secondariamente determini un miglioramento dei sintomi psichiatrici<sup>2</sup>. Di fatto, l'uso dei neurolettici si potrebbe considerare una sorta di contenzione chimica socialmente tollerata perché funzionale alla gestione di tali pazienti problematici. Secondo i dati dell'ultimo Report Health Search<sup>10</sup>, i pazienti affetti da demenza presentano una maggior prevalenza di tutte le principali patologie internistiche e neuropsichiatriche rispetto alla popolazione generale (Tab. I). Questo li rende una popolazione particolarmente fragile e a elevato rischio di mortalità per cause generali.

A ciò si aggiungono le problematiche dovute alle patologie multiple e alla sovrapposizione di diverse terapie. L'impiego non ponderato dei neurolettici si inquadra perfettamente nella problematica relativa al rischio iatrogeno. È infatti accertato che l'uso di neurolettici in pazienti con demenza è associato a maggior rischio di ictus cerebrali, infarto miocardico e mortalità generale e che peggiora il quadro metabolico, predisponendo a obesità e diabete<sup>11-14</sup>.

Un recente studio ha anche dimostrato che

**TABELLA I.**

*Comorbidità. Prevalenza di alcune delle patologie di maggiore impatto in MG nei pazienti con demenza rispetto alla popolazione generale (dati Health Search 2014 - popolazione 969.718).*

	% Prevalenza popolazione generale Health Search	% Prevalenza pazienti con demenza
Iperensione arteriosa	28,3	61,6
Depressione	12,8	34,5
Diabete mellito tipo 2	8,3	20,7
Disturbi d'ansia	10,5	17,6
Ictus/TIA	4,2	17,8
Insomnia	6,7	17,2
Malattia coronarica cronica	4,4	14,1
Insufficienza renale cronica	8	12,3
Fibrillazione atriale	3	12
BPCO	3,3	10,7
Ipotiroidismo	4,5	8
Scopenso cardiaco	1,4	7,1

**TABELLA II.**

*Profilo d'azione degli APG, suddivisi per classe (+ modesto; ++ moderato; +++ marcato).*

Classe	Molecola	Azione bloccante D2	Effetto sedativo	Attività endocrina e anticolinergica
Fenotiazine alifatiche	Clorpromazina Levopromazina Promazina	++	+++	++
Fenotiazine piperidiniche	Tioridazina Propripericiazina	+	+++	++
Fenotiazine piperaziniche	Flufenazina Trifuperazina Perfenazina	+++	+	+
Butirofenoni	Aloperidolo Bromperidolo Droperidolo Pipamperone Trifluoperidolo	+++	+	+
Difenilbutil-piperidine	Pimozide	+	+	=
Tioxanteni	Tiotixene Zuclopentixolo Clopentixolo Flupentixolo	Simili alle fenotiazine		
Dibenzoazepine	Clotiapina	++	+++	+
Benzamidi	Sulpiride Levosulpiride	++	+	+++

## TABELLA III.

Criteri di scelta dell'ASG in base al profilo di tollerabilità.

Effetto temuto o patologia preesistente	1ª scelta	2ª scelta	3ª scelta
Effetti avversi motori (discinesia tardiva, morbo di Parkinson o precedenti di reazioni extrapiramidali)	Clozapina Quetiapina Aripiprazolo	Olanzapina Amisulpride	Ziprasidone Risperidone
Iperprolattinemia (disfunzione erettile o mestruale, neoplasie mammarie, osteoporosi)	Clozapina Aripiprazolo Quetiapina	Olanzapina Ziprasidone	Risperidone Amisulpride
Aumento ponderale	Aripiprazolo Ziprasidone	Quetiapina Amisulpride Risperidone	Olanzapina Clozapina
Iperlipidemie	Aripiprazolo Ziprasidone Risperidone	Amisulpride Quetiapina	Olanzapina Clozapina
Diabete mellito (sub-clinico o precedenti familiari)	Aripiprazolo Amisulpride Ziprasidone	Risperidone Quetiapina	Olanzapina Clozapina
QTc lungo all'ECG (> 425 ms)	Aripiprazolo Quetiapina	Amisulpride Olanzapina Risperidone Quetiapina	Clozapina Ziprasidone
Discrasie ematiche (leucopenia, granulocitopenia)	Aripiprazolo Ziprasidone	Risperidone Amisulpride Olanzapina Quetiapina	Clozapina
Sedazione, Ipotensione	Amisulpride	Aripiprazolo	Risperidone Ziprasidone Olanzapina Quetiapina Clozapina
Effetti anticolinergici (storia di ileo paralitico o costipazione cronica, ipertrofia prostatica, glaucoma)	Aripiprazolo Quetiapina Risperidone Ziprasidone Amisulpride	Olanzapina	Clozapina
Epilessia	Aripiprazolo Risperidone Ziprasidone Quetiapina	Amisulpride Quetiapina	Clozapina
Ipotiroidismo (donne di media età con storia familiare o precedenti)	Amisulpride Aripiprazolo Clozapina Risperidone Olanzapina Ziprasidone	Quetiapina	
Insufficienza renale	Aripiprazolo Olanzapina Ziprasidone	Quetiapina Clozapina	Risperidone Amisulpride

essi aumentano la mortalità in pazienti parkinsoniani<sup>15</sup>. Inoltre, gli ASG possiedono un

diverso profilo di tollerabilità che dovrebbe essere tenuto in considerazione al momento

della scelta del farmaco, evitando le molecole che andrebbero probabilmente a peggiorare un rischio preesistente (Tabb. II, III). Ad esempio, la clozapina è il farmaco meno indicato negli epilettici per la sua capacità di abbassare la soglia delle crisi, ma anche in pazienti con discrasie ematiche per il rischio di agranulocitosi, invece l'olanzapina sarebbe da evitare in pazienti in sovrappeso o a rischio di diabete. Visti i tanti aspetti critici connessi all'uso dei neurolettici, il MMG deve essere consapevole che l'impiego di questa classe di farmaci può non essere la scelta migliore per il nostro paziente, e pertanto anche le prescrizioni indotte dello specialista dovrebbero sempre essere analizzate criticamente alla luce del rapporto rischio/beneficio individuale.

In questo il MMG può avere un ruolo preciso: è infatti l'unica figura che ha il quadro completo del rischio metabolico, cardio- e cerebrovascolare del proprio paziente, cosa che può invece facilmente sfuggire allo specialista psichiatra. Oltre alle citate problematiche di tipo metabolico e vascolare, altri importanti problemi di gestione clinica derivano dalla presenza di alcune comorbilità neurologiche. Psicosi e demenza sono frequentemente riscontrate insieme in corso di malattia di Parkinson (MP), essendo presenti rispettivamente nel 60% e nell'80% dei pazienti in fase avanzata di malattia. L'uso di neurolettici in pazienti con MP è molto comune; circa la metà dei pazienti con MP assume neurolettici, e tale uso correla strettamente con la presenza di demenza associata<sup>15</sup>. Tuttavia questi farmaci, bloccando la trasmissione dopaminergica, possono potenzialmente determinare un peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e delle condizioni cliniche generali, per effetti collaterali iatrogeni. A conferma di questo, un recente studio ha evidenziato che l'aumento di mortalità correla maggiormente con l'uso di farmaci a elevata affinità per recettore dopaminergico (in ordine decrescente alogoperidolo, risperidone, olanzapina e quetiapina)<sup>15</sup>. Anche la comorbilità tra psicosi ed epilessia è molto frequente, arrivando a percentuali di circa il 70% in alcune sindromi epilettiche. Questa comorbilità rappresenta un grave problema per il paziente e i suoi familiari poiché peggiora notevolmente la qualità di

vita, complica il trattamento e la gestione delle due patologie e incrementa il rischio di morte. Inoltre, essa pone una serie di problematiche terapeutiche dovute, oltre che all'abbassamento della soglia critica, alle complesse interazioni reciproche che si instaurano tra antiepilettici e neurolettici. I neurolettici sono infatti tra i farmaci maggiormente soggetti al rischio di interazioni farmacocinetiche. Essi sono metabolizzati da diversi isoenzimi del citocromo P450, e il loro metabolismo è influenzato da vari farmaci sia neuropsichiatrici, sia internistici. In sintesi, la contemporanea somministrazione di farmaci inibitori di quel dato isoenzima che metabolizza il neurolettico cosomministrato, porterà a un rallentamento del suo metabolismo e, conseguentemente, a un aumento delle concentrazioni ematiche del farmaco, esponendo potenzialmente il paziente a effetti collaterali e tossicità. Al contrario, un farmaco induttore accelererà il metabolismo del neurolettico, abbassandone le concentrazioni ematiche e quindi potenzialmente diminuendo l'efficacia del farmaco.

Ci sono poi farmaci né induttori, né inibitori, ma che, essendo metabolizzati dallo stesso

isoenzima, semplicemente competono per un comune sito di legame, rallentando anch'essi il metabolismo del farmaco (Tab. IV). Sebbene la gran parte delle interazioni farmacologiche non siano clinicamente significative, alcune possono essere responsabili di gravi effetti collaterali. Tali interazioni possono avvenire anche con farmaci di uso comune ed estemporaneo (ad es. antibiotici, antimicotici o antidolorifici) o addirittura con farmaci da banco, magari assunti dal paziente senza consultare il medico. Pertanto, in ambito specialistico, pur procedendo con accortezza, appare difficile gestire a distanza le possibili interazioni farmacologiche. Per contro, il MMG edotto sulle possibili interazioni di questi farmaci potrà evitare al proprio paziente in terapia cronica con neurolettici una co-terapia potenzialmente interagente, o almeno riconoscere se un effetto collaterale o una mancata risposta terapeutica possano essere conseguenza di una interazione farmacologica. Proprio perché per lo psichiatra è difficile avere il quadro completo del profilo di rischio del paziente e, d'altra parte, il MMG non può avere competenze eccessivamente settoriali nell'uso

di questi farmaci, sarebbe auspicabile una gestione integrata della terapia tra queste due figure. Il MMG, consapevole delle problematiche connesse all'uso di questi farmaci, non dovrebbe esitare a prendere contatto con lo psichiatra nel caso ravvisasse che il farmaco prescritto espone il proprio paziente a un rischio immotivato.

## Conclusioni

I numerosi trial sull'efficacia degli antipsicotici indicano che l'attenzione nel prescrivere e nel gestire i trattamenti farmacologici deve essere finalizzata più alla tollerabilità che alla scelta del singolo farmaco o delle varie classi. Nonostante le evidenze scientifiche siano ormai associate, l'uso degli antipsicotici in Italia risente ancora di precetti non supportati da dati oggettivi di letteratura, che spesso danno origine a generalizzazioni difficili da superare. In pratica non dovremmo dare per scontato che un ASG sia sempre superiore in termini di efficacia e sicurezza rispetto ad APG, poiché la terapia dovrà essere sempre individualizzata sulla base del profilo di rischio del singolo paziente.

## TABELLA IV.

*Interazioni clinicamente rilevanti tra neurolettici ed altri farmaci (in grassetto le interazioni particolarmente potenti, omesse le interazioni deboli).*

	Inibitori	Induttori	Competizione (Substrati)
<b>CYP 1A2</b> ( <i>olanzapina</i> ; <i>clozapina</i> 30%)	Ketoconazolo, ciprofloxacina, <b>claritromicina</b> , eritromicina, <b>fluvoxamina</b> , isoniazide, moclobemide	Omeprazolo, tabagismo, rifampicina, ritonavir	Aminofillina, caffeina, clozapina, diazepam, fenacetina, ondansetron, paracetamolo, teofillina, triciclici, verapamil, warfarin
<b>CYP 2C18/19</b> ( <i>clozapina</i> , via minore)	<b>Diazepam</b>	Contraccettivi orali	Diazepam, omeprazolo
<b>CYP 2D6</b> ( <i>risperidone</i> ; <i>clozapina</i> ; <i>aripirazolo</i> )	Amiodarone, clorochina, clorpromazina, difenidramina, flecainide, flufenazina, <b>fluoxetina</b> , aloperidolo, metadone, metoclopramide, metoprololo, moclobemide, <b>paroxetina</b> , propranololo, <b>chinidina</b> , sertralina, timololo, tioridazina, <b>triciclici</b>		Amfetamine, antiaritmici tipo 1c (encainide, flecainide, ecc.), beta-bloccanti, clorpromazina, dextrometorfano, donepezil, fenotiazine, aloperidolo, metamfetamina, morfina e derivati, paroxetina, perfenazina, nicotina, chinidina, tramadolo, trazodone
<b>CYP 3A3/4</b> ( <i>quetiapina</i> ; <i>clozapina</i> (22%); <i>ziprasidone</i> ; <i>aripirazolo</i> )	Acetazolamide, amiodarone, <b>macrolidi</b> , astemizolo, cannabinoidi, <b>ketoconazolo</b> , clotrimazolo, <b>fluconazolo</b> , fluvoxamina, <b>itraconazolo</b> , <b>miconazolo</b> , norfluoxetina, chinino, <b>succo di pompelmo</b> , trazodone	Alcool, barbiturici, carbamazepina, steroidi, fenilbutazone, fenitoina, griseofulvina, primidone	Triciclici, amine terziarie, macrolidi, antistaminici, benzodiazepine (eccetto lorazepam), calcio-antagonisti, buspirone, carbamazepina, citalopram, ciclosporina, cocaina, codeina, cortisolo e steroidi, estrogeni, aloperidolo, lamotrigina, lidocaina, chinidina, sertralina, tiagabina, valproato di sodio, ziprasidone, zolpidem

Il MMG è chiamato a svolgere un ruolo di attenta valutazione critica soprattutto nei pazienti anziani e in situazioni di aumentato rischio iatrogeno. Particolare attenzione andrà infatti prestata a comorbidità, politerapie e interazioni farmacologiche, nonché al rischio di concorrenza terapeutica (il trattamento di una condizione può influire negativamente su un'altra condizione coesistente). Al riguardo, la ricerca scientifica è sempre più attenta e recenti studi indicano che il 75% degli anziani con malattie croniche multiple è soggetto a questo rischio e che 20% riceve farmaci che influenzano negativamente condizioni patologiche coesistenti<sup>16</sup>. Poiché inoltre il MMG ha piena responsabilità anche delle prescrizioni indotte, l'opportunità di iniziare un trattamento con un determinato farmaco antipsicotico andrebbe confutata in base al rapporto rischio/beneficio per quel determinato paziente. L'uso *off-label* in particolare andrebbe valutato con estrema attenzione. Solo la conoscenza delle principali problematiche relative ai farmaci antipsicotici potrà consentire al MMG di discutere, in maniera complementare e paritaria, con il collega psichiatra, garantendo così al paziente una reale gestione condivisa e in ultima analisi, il miglioramento dell'assistenza.

### Bibliografia

- 1 Rosenheck R. *Second generation antipsychotics: evolution of scientific knowledge or uncovering fraud*. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2013;22:235-7.
- 2 Moncrieff J, Cohen D. *How do psychiatric drugs work?* *BMJ* 2009;338:b1963.
- 3 Tyrer P, Kendall T. *The spurious advance of antipsychotic drug therapy*. *Lancet* 2009;373:4-5.
- 4 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- 5 Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. *Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1)*. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079-87.
- 6 Moncrieff J. *Antipsychotic maintenance treatment: time to rethink?* *PLoS Med* 2015;12:e1001861.
- 7 Gründer G, Heinze M, Cordes J, et al. *Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study*. *The Lancet Psychiatry* Published 2016;3:717-29.
- 8 Cheng F, Jones PB. *Drug treatments for schizophrenia: pragmatism in trial design shows lack of progress in drug design*. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2013;22:223-33.
- 9 Moncrieff J. *The medicalisation of "ups and downs": the marketing of the new bipolar disorder*. *Transcult Psychiatry* 2014;51:581-98.
- 10 Cricelli I, Lapi F, Pasqua A, et al. *VIII Report Health Search 2013/2014*. SIMG 2014.
- 11 Mittal V, Kurup L, Williamson D, et al. *Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence*. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011;26:10-28.
- 12 Yu ZH, Jiang HY, Shao L, et al. *Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:624-32.
- 13 Singh S, Wooltorton E. *Increased mortality in elderly patients with dementia using atypical antipsych*. *CMAJ* 2005;173:252.
- 14 Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Rejas-Gutiérrez J, et al. *Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health care database*. *Eur Psychiatry* 2008;23:100-8.
- 15 Weintraub D, Chiang C, Kim HM, et al. *Association of antipsychotic use with mortality risk in patients with Parkinson disease*. *JAMA Neurol* 2016;73:535-41.
- 16 Lorgunpai SJ, Grammas M, Lee DS, et al. *Potential therapeutic competition in community-living older adults in the U.S.: use of medications that may adversely affect a coexisting condition*. *PLoS One* 2014;9:e89447.