

28

ANTAGONISTI DOPAMINERGICI E SEROTONINERGICI E FARMACI SIMILI (ANTIPSIKOTICI DI SECONDA GENERAZIONE O ANTIPSIKOTICI ATIPICI)

Gli antagonisti dopaminergici e serotoninergici (SDA), noti anche come farmaci antipsicotici di seconda generazione o atipici, sono un gruppo di farmaci farmacologicamente diversi che hanno ampiamente sostituito i vecchi antagonisti del recettore della dopamina (DRA). Il termine atipico viene utilizzato perché questi farmaci hanno effetti collaterali diversi, in particolare un minor rischio di effetti collaterali extrapiramidali (EPS) e hanno uno spettro di azione più ampio di quello dei DRA. In contrasto con i farmaci antipsicotici precedenti, gli SDA hanno significativi effetti sia sul sistema serotoninergico sia su quello dopaminergico. La loro farmacologia è complessa e ogni farmaco di questo gruppo ha effetti su diversi neurotrasmettitori. Tutti gli SDA sono indicati nel trattamento della schizofrenia.

La maggior parte dei farmaci antipsicotici di seconda generazione è anche indicata in monoterapia o come terapia aggiuntiva nel trattamento del disturbo bipolare. Alcuni sono stati approvati anche come coadiuvanti per il trattamento della depressione maggiore resistente.

A partire dal 2013, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato dieci farmaci antipsicotici di seconda generazione. Questi includono i seguenti farmaci: risperidone, risperidone im a lunga durata d'azione, olanzapina, olanzapina per la sospensione iniettabile a rilascio prolungato, quetiapina, quetiapina a rilascio prolungato, ziprasidone, aripiprazolo, paliperidone, paliperidone palmitato, asenapina, lurasidone, iloperidone e clozapina.

Resta da discutere se gli SDA rappresentino globalmente un miglioramento della tollerabilità rispetto ai DRA. Mentre questo è vero per quanto riguarda un rischio ridotto, ma non assente di EPS, la maggior parte dei farmaci di questo gruppo spesso produce un sostanziale aumento di peso, che a sua volta aumenta il rischio di sviluppo di diabete mellito. Olanzapina e clozapina sono responsabili di molti casi di aumento di peso e diabete mellito farmaco-indotto. Gli altri farmaci presentano un rischio minore di questi effetti collaterali; comunque, la FDA ha richiesto che tutti gli SDA portino un'etichetta di av-

vertimento che i pazienti che assumono i farmaci devono essere attentamente monitorati e ha raccomandato i seguenti fattori da considerare per tutti i pazienti a cui vengono prescritti antipsicotici di seconda generazione.

1. Storia personale e familiare di obesità, diabete, dislipidemia, ipertensione e malattie cardiovascolari.
2. Peso e altezza (in modo che possa essere calcolato l'indice di massa corporea).
3. Circonferenza vita (a livello dell'ombelico).
4. Pressione sanguigna.
5. Livello di glucosio plasmatico a digiuno.
6. Profilo lipidico a digiuno.

I pazienti con diabete preesistente devono essere monitorati regolarmente, valutando HgA1C e in alcuni casi i livelli d'insulina. Tra questi farmaci, la clozapina va considerata a parte in quanto non è considerata un farmaco di prima linea a causa degli effetti collaterali e della necessità di esami del sangue settimanali. Sebbene sia altamente efficace nel trattamento sia di mania sia di depressione, la clozapina non ha un'indicazione FDA per queste condizioni patologiche.

MECCANISMO D'AZIONE

Si presume che gli effetti antipsicotici degli SDA siano dovuti al blocco dei recettori D_2 della dopamina. Gli SDA differiscono dai vecchi farmaci antipsicotici perché interagiscono maggiormente con diversi sottotipi dei recettori della serotonina, in particolare il sottotipo 5-HT_{2A}, e con altri sistemi neurotrasmettitoriali. Si ipotizza che queste proprietà siano responsabili del profilo di tollerabilità associato a ciascun SDA. Ogni SDA ha una diversa struttura chimica, affinità e profilo di effetti collaterali.

Nessun SDA è identico nella sua combinazione di affinità recettoriale e il contributo relativo di ogni interazione negli effetti clinici non è noto.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Sebbene inizialmente siano stati approvati per il trattamento della schizofrenia e della mania acuta, alcuni di questi farmaci sono stati inoltre approvati come terapia aggiuntiva nel trattamento della depressione resistente e come terapia aggiuntiva nel disturbo depressivo maggiore. Inoltre sono utili nei disturbi post-traumatico da stress e d'ansia e, sebbene i medici tendano a utilizzarli in disturbi comportamentali associati alla demenza, l'FDA ha imposto una segnalazione sul foglietto illustrativo di tutti gli SDA riguardo gli effetti negativi osservati nelle persone anziane con psicosi correlata a demenza, perché in tali soggetti è stato osservato un aumentato rischio (1,6/1,7 volte)

di morte rispetto a chi assumeva placebo. Tutti i farmaci appartenenti a questa classe sono considerati farmaci di prima linea per la schizofrenia, tranne la clozapina, che può causare effetti avversi ematologici che richiedono prelievi settimanali di sangue.

Schizofrenia e disturbo schizoaffettivo. Gli SDA sono efficaci nel trattamento delle psicosi acute e croniche quali la schizofrenia e il disturbo schizoaffettivo, sia negli adulti sia negli adolescenti. Sono ugualmente o più efficaci degli antipsicotici tipici (DRA) per il trattamento dei sintomi positivi della schizofrenia e superiori ai DRA per il trattamento dei sintomi negativi. Rispetto ai pazienti trattati con DRA, quelli trattati con SDA hanno meno ricadute e richiedono ospedalizzazioni meno frequenti, meno visite al Pronto Soccorso e minore contatto telefonico con professionisti della salute mentale.

Dal momento che la clozapina ha effetti negativi potenzialmente fatali, è opportuno usarla solo in pazienti con schizofrenia che sono resistenti a tutti gli altri antipsicotici. Un'altra indicazione per la clozapina è il trattamento di persone con grave discinesia tardiva e quelli con una bassa soglia per EPS. L'efficacia della clozapina può essere aumentata co-somministrando risperidone, che aumenta le concentrazioni di clozapina e talvolta si traduce in un notevole miglioramento clinico.

Disturbi dell'umore. Tutti gli SDA (tranne la clozapina) sono approvati dalla FDA per il trattamento della mania acuta. Alcuni di questi farmaci, tra cui aripiprazolo, olanzapina, quetiapina e quetiapina a rilascio prolungato, sono anche approvati per il trattamento di mantenimento nel disturbo bipolare, come monoterapia o in terapia aggiuntiva. Gli SDA migliorano i sintomi depressivi nella schizofrenia, e sia l'esperienza clinica sia gli studi clinici dimostrano che tutti gli SDA aumentano l'effetto degli antidepressivi nel trattamento acuto della depressione maggiore. Fino a ora, l'olanzapina in combinazione con la fluoxetina è stata approvata per il trattamento della depressione resistente e l'aripiprazolo e la quetiapina a rilascio prolungato sono indicati come terapia aggiuntiva agli antidepressivi nei disturbi depressivi. Quetiapina e quetiapina a rilascio prolungato sono inoltre approvate nella depressione bipolare. Una combinazione fissa di olanzapina e fluoxetina è stata approvata nel trattamento per la depressione bipolare acuta.

Altre indicazioni. Circa il 10% dei pazienti schizofrenici sviluppa un comportamento aggressivo o violento e gli SDA sono efficaci per il trattamento di tali sintomi. Altre indicazioni off-label comprendono la demenza indotta dall'AIDS, i disturbi dello spettro autistico, la sindrome di Tourette, la malattia di Huntington e la sindrome di Lesch-Nyhan.

Il risperidone e l'olanzapina sono stati utilizzati per controllare l'aggressività e l'auto-aggressività nei bambini. Questi farmaci vengono anche co-somministrati con i simpaticomimetici, come il metilfenidato o la destroanfetamina, ai bambini con il disturbo da deficit di attenzione/iperattività o con disturbi della condotta. Gli SDA, in particolare olanzapina, quetiapina e clozapina, sono

efficaci in pazienti con grave discinesia tardiva. Gli SDA sono efficaci anche per il trattamento della depressione psicotica, per le psicosi dovute a trauma cranico e per la demenza.

Il trattamento con SDA diminuisce il rischio di suicidio in pazienti con schizofrenia. Pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) resistente al trattamento rispondono agli SDA. Tuttavia, poche persone trattate con SDA sviluppano i sintomi del disturbo ossessivo-compulsivo. Alcuni pazienti con disturbo borderline di personalità possono migliorare se trattati con SDA.

Studi recenti stanno valutando se l'uso di SDA in pazienti a rischio con evidenti prove di malattia iniziale ne prevengono lo sviluppo, migliorando così il risultato a lungo termine.

Effetti avversi. Gli SDA condividono uno spettro di reazioni avverse simili, ma differiscono notevolmente in termini o di frequenza o di gravità del loro verificarsi. Effetti collaterali specifici che sono più comuni con un SDA sono approfonditi nei sottocapitoli dedicati a ogni farmaco.

RISPERIDONE

Indicazioni

Il risperidone è indicato per il trattamento acuto e di mantenimento della schizofrenia negli adulti e per il trattamento della schizofrenia negli adolescenti di età tra i 13 e i 17 anni.

Il risperidone è anche indicato per il trattamento a breve termine degli episodi di mania acuta o mista associata al disturbo bipolare negli adulti e nei bambini e negli adolescenti di età tra i 10 e i 17 anni. La combinazione di risperidone e litio o valproato è indicata per il trattamento a breve termine di episodi acuti maniacali o misti associati a disturbo bipolare.

Il risperidone è anche indicato per il trattamento dell'irritabilità associata al disturbo dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti di età tra i 5 e i 16 anni, tra cui sintomi di aggressività verso gli altri, autolesionismo deliberato, collera e cambiamento rapido d'umore.

Farmacologia

Il risperidone è un benzisossazolico. Subisce ampio metabolismo epatico di primo passaggio a 9-idrossirisperidone, un metabolita con attività antipsicotica equivalente. Il picco dei livelli plasmatici del farmaco si raggiunge entro 1 ora per il composto originale ed entro 3 ore per il metabolita. Il risperidone ha una bioattività del 70%. L'emivita combinata di risperidone e di 9-idrossirisperidone è circa di 20 ore ed è quindi efficace se somministrato una volta al giorno. Il risperidone è un antagonista del recettore della serotonina 5-HT_{2A}, del recettore D₂ della dopamina, dei recettori α_1 e α_2 -adrenergici e dei recettori dell'istamina H₁. Ha una bassa affinità per i recettori muscarinici colinergici.

ci. Sebbene sia un potente antagonista dei recettori D_2 come l'aloiperidolo, il risperidone causa EPS con molta meno probabilità rispetto all'aloiperidolo nell'uomo quando la dose di risperidolo è inferiore a 6 mg al giorno.

Dosaggi

Il range di dosaggio consigliato e la frequenza di somministrazione del risperidone è cambiato da quando il primo farmaco è entrato nell'uso clinico. Il risperidone è disponibile in compresse da 0,25, 0,5, 1, 2, 3 e 4 mg e in gocce per via orale da 1 mg/mL. La dose iniziale è di solito di 1/2 mg di notte, che può poi essere aumentata a 4 mg al giorno. Studi di tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno dimostrato che dosi da 1 a 4 mg al giorno forniscono il desiderato e necessario blocco D_2 per avere l'effetto terapeutico. In un primo momento si credeva che, a causa della sua breve emivita di eliminazione, il risperidone dovesse essere assunto due volte al giorno, ma gli studi hanno mostrato pari efficacia con una somministrazione al giorno. Una maggiore incidenza di effetti collaterali, in particolare EPS, è associata a dosaggi superiori a 6 mg al giorno. Non vi è alcuna correlazione tra concentrazioni plasmatiche ed effetto terapeutico. Le linee guida di dosaggio per adolescenti e bambini sono diverse da quelle per gli adulti e richiedono dosaggi di partenza più bassi, in quanto a dosaggi più elevati sono associati più effetti negativi.

Effetti collaterali

L'EPS è in gran parte dose-dipendente e c'è stato un trend a utilizzare dosi più basse di quanto inizialmente raccomandato. Altri effetti collaterali associati al risperidone sono: aumento di peso, ansia, nausea e vomito, rinite, disfunzione erettile, disfunzione orgasmica e aumento della pigmentazione. Le cause più comuni che inducono a sospendere il farmaco sono EPS, capogiri, ipercinesia, sonnolenza e nausea. Si può verificare un aumento marcato di prolattina. L'aumento di peso si verifica più comunemente nei bambini che negli adulti.

Il risperidone è disponibile anche in compresse dispersibili da 0,5, 1 e 2 mg, e in una formulazione depot (da 25 mg/2 mL, 37,5 mg/2 mL e 50 mg/2 mL), somministrata im ogni 2 settimane. La dose può essere 25, 50 o 75 mg. Per le prime 3 settimane si deve somministrare risperidone orale con quella depot e poi il primo va interrotto.

Interazione tra farmaci

L'inibizione del CYP2D6 da parte di farmaci come paroxetina e fluoxetina può bloccare la formazione del metabolita attivo del risperidone. Il risperidone è un debole inibitore del CYP2D6 e ha pochi effetti su altri farmaci. L'uso combinato di risperidone e degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) può causare un aumento significativo di prolattina, con galattorrea associata e ingrandimento del seno.

PALIPERIDONE

Indicazioni

Il paliperidone è indicato per il trattamento acuto e di mantenimento della schizofrenia.

È anche indicato per il trattamento acuto del disturbo schizoaffettivo come monoterapia o come terapia aggiuntiva a stabilizzatori dell'umore o antidepressivi.

Farmacologia

Il paliperidone è un derivato benzisossazolico ed è il principale metabolita attivo del risperidone.

Le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) sono raggiunte circa 24 ore dopo l'assunzione, e lo *steady-state* del paliperidone viene raggiunto entro 4 o 5 giorni. Gli isoenzimi epatici CYP2D6 e CYP3A4 giocano un ruolo limitato nel metabolismo e nell'eliminazione del paliperidone, quindi non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata.

Dosaggi

Il paliperidone è disponibile in compresse da 3, 6 e 9 mg. Il dosaggio raccomandato è di 6 mg somministrati una volta al giorno al mattino. Può essere ingoiato intero con o senza cibo. È disponibile in compresse a rilascio prolungato, da 3, 6 e 9 mg da somministrare una volta al giorno. Si consiglia di non somministrare più di 12 mg al giorno. Una formulazione a lunga durata d'azione di paliperidone viene somministrata mediante iniezione una volta al mese. Quest'ultima è disponibile come sospensione acquosa sterile a rilascio prolungato per iniezione intramuscolare in dosaggi di 39, 78, 117, 156 e 234 mg di paliperidone palmitato. Il farmaco s'idrolizza nella forma attiva di paliperidone, con conseguenti dosaggi rispettivamente di 25, 50, 75, 100 e 150 mg di paliperidone.

La formulazione a lunga durata d'azione di paliperidone è fornita in una siringa preriempita. Il kit contiene anche 2 aghi di sicurezza (un ago da un pollice e ½ di calibro 22 e uno di un pollice e calibro 23). Ha un'emivita da 25 a 49 giorni. Si raccomandano iniezioni mensili da 117 mg, anche se possono essere utilizzati dosaggi superiori o inferiori a seconda della situazione clinica. Le prime due iniezioni vengono fatte nel muscolo deltoide perché le concentrazioni plasmatiche raggiunte sono superiori del 28% rispetto alla somministrazione nel gluteo.

Iniezioni successive possono alternare tra i due siti (glutei e deltoide).

Effetti collaterali

La dose di paliperidone deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Può causare più sensibilità alle temperature estreme come condizioni molto calde o fredde.

Il paliperidone può causare un aumento dell'intervallo QT e dovrebbe essere evitato in combinazione con altri farmaci che causano prolungamento dell'intervallo QT. Può causare ipotensione ortostatica, tachicardia, sonnolenza, acatisia, distonia, EPS e parkinsonismo.

OLANZAPINA

Indicazioni

L'olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia. L'olanzapina orale è usata in monoterapia per il trattamento acuto degli episodi maniacali o misti associati al disturbo bipolare I e come regime di mantenimento nel disturbo bipolare.

L'olanzapina orale in aggiunta a litio o valproato è indicata per il trattamento di episodi maniacali o misti associati al disturbo bipolare di tipo I e l'olanzapina può essere utilizzata anche in combinazione con fluoxetina per il trattamento degli episodi depressivi associati al disturbo bipolare.

L'associazione di olanzapina orale e fluoxetina è indicata per il trattamento della depressione resistente. In monoterapia l'olanzapina non è indicata per il trattamento della depressione resistente.

Farmacologia

Circa l'85% di olanzapina è assorbito dal tratto gastrointestinale (GI) e circa il 40% della dose viene inattivato dal metabolismo epatico di primo passaggio. Le concentrazioni di picco sono raggiungibili in 5 ore e l'emivita media è di 31 ore (range: da 21 a 54 ore). Viene somministrata una volta al giorno. Oltre all'antagonismo 5-HT_{2A} e D₂, è un antagonista dei recettori D₁, D₄, α_1 , 5-HT_{1A}, muscarinici M₁ a M₅ e H₁.

Dosaggi

L'olanzapina è disponibile per via orale in compresse da 2,5, 5, 7,5, 10, 15 e 20 mg. La dose iniziale per il trattamento delle psicosi è solitamente di 5 o 10 mg e per il trattamento della mania acuta è di solito di 10 o 15 mg somministrata una volta al giorno. È disponibile anche in compresse dispersibili da 5, 10, 15 e 20 mg che potrebbero essere utili in pazienti che hanno difficoltà a deglutire o che masticano il farmaco.

Si raccomanda una dose iniziale giornaliera di 5/10 mg. Dopo 1 settimana, la dose può essere aumentata a 10 mg al giorno. Data la lunga emivita, lo *steady-state* si raggiunge in 1 settimana. I dosaggi nell'uso clinico variano;

comunemente i più utilizzati sono da 5 a 20 mg al giorno, ma in pazienti resistenti alla terapia sono necessari da 30 a 40 mg al giorno. Dosaggi più elevati comportano notevoli effetti EPS e altri effetti avversi e dosaggi superiori a 20 mg al giorno non sono stati valutati negli studi che hanno portato all'approvazione di olanzapina.

La forma parenterale di olanzapina è indicata per il trattamento dell'agitazione acuta associata a schizofrenia e nel disturbo bipolare e il dosaggio im è 10 mg. La co-somministrazione con benzodiazepine non è approvata.

Altre formulazioni

L'olanzapina è disponibile come sospensione iniettabile a rilascio prolungato, che è una formulazione iniettabile per via im a lunga durata d'azione atipica indicata per il trattamento della schizofrenia. Viene iniettata profondamente nel gluteo e non dovrebbe essere somministrata per via endovenosa o sottocutanea, né è approvata per essere iniettata nel deltoide. Prima di fare l'iniezione, si deve aspirare per alcuni secondi per verificare l'assenza di sangue. È possibile sviluppare la sindrome da sedazione e delirio post iniezione (PDSS). I pazienti sono a rischio di sedazione grave (coma) e devono essere osservati per 3 ore dopo ogni iniezione. In studi controllati, tutti i pazienti con PDSS recuperano e non sono stati segnalati decessi. Si ipotizza che la PDSS sia dovuta all'aumento dei livelli di olanzapina in seguito a rottura accidentale di un vaso sanguigno. I pazienti devono essere gestiti in modo clinicamente appropriato e, se necessario, monitorati in una struttura attrezzata per la rianimazione. L'iniezione può essere somministrata ogni 2 o 4 settimane a seconda delle linee guida di dosaggio.

Interazione tra farmaci

Le concentrazioni sieriche di olanzapina sono aumentate da fluvoxamina e cimetidina e diminuite da carbamazepina e fenitoina. L'etanolo aumenta l'assorbimento di olanzapina di oltre il 25%, con conseguente aumento della sedazione. L'olanzapina ha poco effetto sul metabolismo di altri farmaci.

Effetti collaterali

Oltre alla clozapina, anche l'olanzapina provoca aumento di peso maggiore e più frequente rispetto ad altri antipsicotici atipici. Questo effetto non è correlato alla dose e continua nel tempo. Studi clinici suggeriscono che i picchi sono raggiunti dopo 9 mesi, dopo di che si può continuare ad aumentare più lentamente. L'uso di olanzapina è associato a sonnolenza, secchezza delle fauci, vertigini, stitichezza, dispepsia, aumento dell'appetito, acatisia e tremore.

In un piccolo numero di pazienti (2%) potrebbe essere necessario interrompere l'uso del farmaco a causa dell'aumento delle transaminasi. Vi è il rischio dose-correlato di EPS. Durante il trattamento con olanzapina è raccomandata la valutazione "periodica" del glucosio nel sangue e delle transaminasi. L'FDA

avverte che esiste un aumento del rischio di ictus tra i pazienti con demenza trattati con SDA, ma questo rischio è piccolo ed è compensato da un migliore controllo del comportamento indotto dal trattamento.

QUETIAPINA

Indicazioni

La quetiapina è indicata per il trattamento della schizofrenia e per il trattamento acuto degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare, sia in monoterapia sia in aggiunta al litio o al valproato. È anche indicata in monoterapia per il trattamento acuto degli episodi depressivi associati a disturbo bipolare e come trattamento di mantenimento nel disturbo bipolare di tipo I in aggiunta al litio o al valproato.

Farmacologia

La quetiapina è una dibenzotiazepina strutturalmente correlata alla clozapina, ma è nettamente differente da quest'ultima per gli effetti biochimici. È rapidamente assorbita dal tratto GI, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte in 1/2 ore. L'emivita allo *steady-state* è di circa 7 ore e il dosaggio ottimale è di due o tre volte al giorno. Oltre a essere un antagonista dei recettori D_2 e $5-HT_{2A}$, blocca anche i recettori $5-HT_6$, D_1 e H_1 , α_1 e α_2 . Non ha effetto di blocco sui recettori muscarinici o delle benzodiazepine.

L'antagonismo di quetiapina è generalmente inferiore a quello di altri farmaci antipsicotici e il trattamento con quetiapina non è associato a EPS.

Dosaggi

La quetiapina è disponibile in compresse da 25, 50, 100, 200, 300 e 400 mg. Il trattamento dovrebbe iniziare con 25 mg due volte al giorno e poi la dose dovrebbe essere aumentata da 25 a 50 mg per somministrazione ogni 2/3 giorni fino a 300/400 mg al giorno. È stato dimostrato che è efficace nell'intervallo di dosi da 300 a 800 mg al giorno. In realtà, un dosaggio più aggressivo è sia tollerato sia più efficace. È ormai evidente che la dose target può essere raggiunta più rapidamente e che alcuni pazienti traggono beneficio da dosaggi da 1.200 a 1.600 mg al giorno. Quando viene utilizzata a dosi più alte, devono essere eseguiti elettrocardiogrammi periodici. Nonostante la sua breve emivita di eliminazione, in molti pazienti la quetiapina può essere somministrata una volta al giorno. Ciò è coerente con l'osservazione che l'occupazione dei recettori da parte della quetiapina permane anche quando le concentrazioni nel sangue sono notevolmente diminuite.

La quetiapina a dosi da 25 a 300 mg la sera è stata usata per l'insonnia.

Altre formulazioni

La quetiapina a rilascio prolungato ha una biodisponibilità paragonabile a una dose equivalente di quetiapina somministrata due o tre volte al giorno. La quetiapina a rilascio prolungato viene somministrata una volta al giorno, preferibilmente la sera 3-4 ore prima di coricarsi a digiuno o dopo un pasto leggero per evitare un aumento della C_{max} . La dose iniziale abituale è di 300 mg e può essere aumentata da 400 a 800 mg.

Ha tutte le indicazioni di cui sopra e in più è indicata in aggiunta alla terapia con antidepressivi per il trattamento della depressione maggiore.

Interazione tra farmaci

Le potenziali interazioni tra quetiapina e altri farmaci sono state ben studiate.

La fenitoina aumenta la clearance della quetiapina di cinque volte, ma non sono state osservate interazioni farmacocinetiche importanti. Bisogna evitare l'uso di quetiapina con farmaci che aumentano l'intervallo QT e nei pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT.

L'uso di quetiapina deve essere evitato in combinazione con altri farmaci che notoriamente prolungano il QTc tra cui antiaritmici di classe 1A (per esempio, chinidina, procainamide) o di classe III (per esempio, amiodarone, sotalolo), farmaci antipsicotici (per esempio, ziprasidone, clorpromazina, tioridazina), antibiotici (per esempio, gatifloxacina, moxifloxacina) o di qualsiasi altra classe di farmaci che prolungano l'intervallo QTc (per esempio, pentamidina, levometadil acetato, metadone). La quetiapina deve essere evitata in circostanze che possono aumentare il rischio d'insorgenza di torsione di punta e/o morte improvvisa tra cui: (1) una storia di aritmie cardiache, quali bradicardia; (2) ipopotassiemia o ipomagnesiemia; (3) l'uso concomitante di altri farmaci che prolungano l'intervallo QT e (4) la presenza di prolungamento congenito dell'intervallo QT. Casi post-marketing mostrano anche un aumento dell'intervallo QT in pazienti in overdose da quetiapina.

Effetti collaterali

Gli effetti avversi più comuni della quetiapina sono sonnolenza, ipotensione posturale e vertigini. Questi sono solitamente transitori e sono meglio gestiti mediante una graduale titolazione verso l'alto del dosaggio. La quetiapina è l'SDA con minore probabilità di causare EPS, indipendentemente dalla dose. Questo la rende particolarmente utile nel trattamento di pazienti con malattia di Parkinson che sviluppano psicosi indotta da agonisti della dopamina. L'aumento di prolattina è raro e quando si verifica è transitorio e lieve. La quetiapina è associata a un modesto e transitorio aumento di peso in alcune persone, ma alcuni pazienti occasionalmente aumentano notevolmente di peso. Il rapporto tra quetiapina e lo sviluppo di diabete non è chiaramente stabilito come per l'olanzapina. Si possono verificare piccoli aumenti della frequenza

cardiaca, costipazione e un transitorio aumento delle transaminasi epatiche. Osservazioni iniziali basate su studi animali circa la formazione di cataratta non sono state confermate da quando il farmaco è in commercio per uso clinico. Tuttavia, è consigliato monitorare la vista appena iniziato il trattamento e poi periodicamente.

ZIPRASIDONE

Indicazioni

Lo ziprasidone è indicato per il trattamento della schizofrenia. In monoterapia è indicato anche per il trattamento acuto degli episodi maniacali o misti associati al disturbo bipolare e come coadiuvante di litio o valproato nel trattamento di mantenimento del disturbo bipolare.

Farmacologia

Lo ziprasidone è una benzisotiazolil-piperazina. Le concentrazioni plasmatiche di picco di ziprasidone vengono raggiunte in 2/6 ore. I livelli allo *steady-state* compresi tra le 5 e le 10 ore sono raggiunti tra il primo e il terzo giorno di trattamento. L'emivita terminale media allo *steady-state* varia da 5 a 10 ore ed è responsabile della necessità di due somministrazioni giornaliere. Lo ziprasidone dovrebbe essere assunto a stomaco pieno in quanto la sua biodisponibilità raddoppia quando lo stomaco è pieno.

Il picco di concentrazione sierica di ziprasidone dopo somministrazione im si verifica dopo circa 1 ora, con un'emivita da 2 a 5 ore.

Lo ziprasidone, come gli altri SDA, blocca i recettori 5-HT_{2A} e D₂. È anche un antagonista dei recettori 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C}, D₃, D₄, α₁ e H₁. Ha affinità molto bassa per i recettori D₁, M₁ e α₂. Ha anche attività agonista sui recettori della serotonina 5-HT_{1A}, è un SSRI e un inibitore della ricaptazione della noradrenalina. Questo profilo è coerente con dati clinici che riportano che lo ziprasidone ha effetti antidepressivi in pazienti non schizofrenici.

Dosaggi

Lo ziprasidone è disponibile in capsule da 20, 40, 60 e 80 mg. Lo ziprasidone da somministrare via im consiste in una fiala monouso da 20 mg/mL. Il dosaggio iniziale di ziprasidone per via orale è di 40 mg al giorno suddivisi in due dosi giornaliere. Diversi studi hanno dimostrato efficacia nel range da 80 a 160 mg al giorno, da somministrarsi in due volte al giorno. Nella pratica clinica sono state utilizzate dosi molto alte fino a 240 mg al giorno. Il dosaggio im raccomandato va da 10 a 20 mg ogni 2 ore per la dose di 10 mg e ogni 4 ore per la dose da 40 mg. La dose giornaliera massima di ziprasidone im è di 40 mg.

Oltre alle interazioni con altri farmaci che prolungano il QT, lo ziprasidone sembra avere un basso potenziale di interazioni clinicamente significative con altri farmaci.

Effetti collaterali

Gli effetti avversi più comuni in pazienti che assumono ziprasidone sono: sonnolenza, mal di testa, vertigini, nausea e capogiri. Non ha praticamente effetti significativi al di fuori del sistema nervoso centrale, non è associato ad aumento di peso e non causa un aumento sostenuto della prolattina. Il potenziale effetto di prolungamento del QT ha dissuaso alcuni medici dall'utilizzare ziprasidone come prima scelta. È stato dimostrato che l'intervallo QT aumenta in pazienti trattati con 40 e 120 mg al giorno. Lo ziprasidone è controindicato in combinazione con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT. Questi includono, ma non sono limitati a, dofetilide, sotalolo, chinidina, altri antiaritmici di classe IA e III, mesoridazina, tioridazina, clorpromazina, droperidolo, pimozide, sparfloxacin, gatifloxacina, moxifloxacina, alofantrina, meflochina, pentamidina, triossido di arsenico, levometadil acetato, dolasetron mesilato, probucol e tacrolimus. Lo ziprasidone deve essere evitato nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo e in pazienti con storia di aritmie cardiache.

ARIPIPRAZOLO

L'aripiprazolo è un potente antagonista 5-HT_{2A} ed è indicato per il trattamento sia della schizofrenia sia della mania acuta. È anche approvato come farmaco in aggiunta agli antidepressivi nella depressione maggiore. L'aripiprazolo è un antagonista D_2 , ma può anche agire come agonista parziale D_2 . Gli agonisti parziali D_2 competono a livello dei recettori D_2 con la dopamina endogena, producendo così una riduzione funzionale dell'attività della dopamina.

Indicazioni

L'aripiprazolo è indicato nel trattamento della schizofrenia. In studi a breve termine, da 4 a 6 settimane, ha mostrato efficacia comparabile ad aloperidolo e risperidone in pazienti con schizofrenia e disturbo schizoaffettivo. I dosaggi efficaci sono di 15, 20 e 30 mg al giorno.

Studi a lungo termine suggeriscono che l'aripiprazolo è efficace come trattamento di mantenimento alla dose giornaliera da 15 a 30 mg.

L'aripiprazolo è anche indicato per il trattamento acuto e di mantenimento della mania e di episodi misti associati al disturbo bipolare. Viene anche usato come adiuvante nella terapia sia con litio sia con valproato per il trattamento acuto di episodi maniacali e misti associati al disturbo bipolare. L'aripiprazolo è indicato per l'uso come terapia aggiuntiva agli antidepressivi per il trattamento della depressione maggiore. L'aripiprazolo è anche indicato per il trattamento dell'irritabilità associata al disturbo autistico.

Farmacologia

L'aripiprazolo è ben assorbito e raggiunge le concentrazioni di picco plasmatico dopo 3/5 ore. L'assorbimento non è influenzato dal cibo. L'emivita media

di eliminazione di aripiprazolo è di circa 75 ore. Ha un metabolita debolmente attivo con un tempo di dimezzamento di 96 ore.

Le emivite relativamente lunghe rendono l'aripiprazolo adatto a essere somministrato una volta al giorno. La clearance è ridotta nelle persone anziane. L'aripiprazolo mostra una farmacocinetica lineare ed è metabolizzato principalmente da CYP3A4 e da CYP2D6. È legato per il 99% alle proteine plasmatiche. L'aripiprazolo è escreto nel latte durante l'allattamento nei ratti.

Meccanicamente, l'aripiprazolo agisce come un modulatore, piuttosto che un bloccante, e agisce sia sui recettori D_2 postsinaptici sia sugli autorecettori presinaptici. In teoria, questo meccanismo corregge l'eccessivo tono dopaminergico a livello limbico (iperdopaminergico) e la diminuzione dell'attività della dopamina (ipordopaminergica) nella corteccia frontale e prefrontale, le anomalie che si pensa che siano presenti nella schizofrenia. L'assenza del blocco completo D_2 nelle aree striatali riduce al minimo gli EPS.

L'aripiprazolo è un antagonista dei recettori α_1 -adrenergici, che in alcuni pazienti può causare ipotensione ortostatica. Similmente agli antipsicotici atipici, l'aripiprazolo è un antagonista $5-HT_{2A}$.

Altri usi

Uno studio su bambini aggressivi e adolescenti con disturbo oppositivo provocatorio o disturbo della condotta ha rilevato una risposta positiva in circa il 60% dei soggetti.

In questo studio, il dosaggio di aripiprazolo iniziale è stato ridotto a causa del vomito e della sonnolenza osservati in seguito alla somministrazione.

Interazione tra farmaci

Le concentrazioni sieriche di aripiprazolo sono ridotte dalla carbamazepina e dal valproato e aumentate da ketoconazolo, fluoxetina, paroxetina e chinidina.

Il litio e l'acido valproico, due farmaci che possono essere combinati con aripiprazolo per il trattamento del disturbo bipolare, non influenzano le concentrazioni allo *steady-state* di aripiprazolo.

L'uso combinato con antiipertensivi può causare ipotensione. Farmaci che inibiscono l'attività di CYP2D6 possono ridurre l'eliminazione dell'aripiprazolo.

Dosaggi e linee guida cliniche

L'aripiprazolo è disponibile in compresse da 5, 10, 15, 20 e 30 mg, come soluzione orale da 1 mg/mL e come soluzione iniettabile da 7,5 mg/mL. Il dosaggio efficace varia da 10 a 30 mg al giorno. Anche se la dose iniziale è di 10/15 mg al giorno, problemi di nausea, insonnia, acatisia hanno portato a utilizzare una dose di partenza più bassa di quanto raccomandato. Molti medici ritengono che con una dose iniziale di 5 mg la tollerabilità aumenti.

Effetti collaterali

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati di aripiprazolo sono mal di testa, sonnolenza, agitazione, dispepsia, ansia e nausea. Anche se non è una causa frequente di EPS, l'aripiprazolo può causare acatisia, descritta come irrequietezza o agitazione, può essere molto dolorosa e spesso porta all'interruzione del farmaco. L'insonnia è un altro disturbo comune. I dati finora conosciuti non indicano una maggiore incidenza dell'aumento di peso o di diabete mellito con aripiprazolo. In genere non si verifica iperprolattinemia. L'aripiprazolo non causa cambiamenti significativi dell'intervallo QT. Ci sono state segnalazioni di convulsioni.

ASENAPINA

Indicazioni

Negli adulti l'asenapina è approvata per il trattamento della schizofrenia acuta e degli episodi maniacali o misti associati al disturbo bipolare I, con o senza caratteristiche psicotiche negli adulti.

Farmacologia

L'asenapina ha affinità per diversi recettori appartenenti al sistema serotonergico (5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}), noradrenergico (α_2 , e α_1), dopaminergico (l'affinità per i recettori D₃ e D₄ è superiore a quella per i recettori D₂) e istaminergico (H₁). Ha affinità trascurabile per i recettori colinergici muscarinici-1 e quindi c'è meno incidenza di secchezza delle fauci, visione offuscata, costipazione e ritenzione urinaria. La biodisponibilità è del 35% dopo somministrazione sublinguale (preferita) e raggiunge la concentrazione plasmatica massima in 1 ora. È metabolizzata attraverso glucuronidazione e metabolismo ossidativo da parte del CYP1A2, perciò deve essere co-somministrata con cautela con fluvoxamina e altri inibitori del CYP1A2.

Dosaggi

L'asenapina è disponibile in compresse sublinguali da 5 e 10 mg e deve essere collocata sotto la lingua. Questo perché la biodisponibilità dell'asenapina è inferiore al 2% quando ingerita, ma è del 35% quando assorbita per via sublinguale. Si dissolve nella saliva in pochi secondi e viene assorbita attraverso la mucosa orale. La somministrazione sublinguale evita il metabolismo epatico di primo passaggio. I pazienti devono evitare di bere o mangiare per 10 minuti dopo l'assunzione di asenapina, perché questo può ridurne i livelli nel sangue. La dose raccomandata per la schizofrenia è di 5 mg due volte al giorno. Nel disturbo bipolare, il paziente può assumere 10 mg due volte al giorno e, se necessario, il dosaggio può essere ridotto a 5 mg due volte al giorno a seconda dei problemi di tollerabilità. Nel trattamento della schizofrenia acuta non vi

è alcuna evidenza di beneficio aggiuntivo con una dose da 10 mg due volte al giorno, ma c'è un chiaro aumento di alcune reazioni avverse.

Sia nel disturbo bipolare di tipo I sia nella schizofrenia, la dose massima non deve superare i 10 mg due volte al giorno. La sicurezza di dosi superiori a 10 mg due volte al giorno non è stata valutata in studi clinici.

Effetti collaterali

Gli effetti indesiderati più comuni osservati nella schizofrenia e nel disturbo bipolare sono sonnolenza, vertigini, EPS oltre che acatisia e aumento di peso. Prove cliniche mostrano che dopo 52 settimane l'aumento di peso medio è di 0,9 kg e non ci sono differenze clinicamente rilevanti nel profilo lipidico e nella glicemia. Negli studi clinici, l'asenapina aumenta l'intervallo QT di 2/5 ms rispetto al placebo. Nessun paziente trattato con asenapina sviluppa incrementi del QT basale ≥ 60 ms e nessuno ha mostrato un QT ≥ 500 ms. Tuttavia, l'asenapina deve essere evitata in combinazione con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT, in pazienti con prolungamento congenito dell'intervallo QT o in presenza di storia di aritmie cardiache e in circostanze che possono aumentare il verificarsi di torsioni di punta. L'asenapina può elevare i livelli di prolattina e questi aumenti possono persistere durante la somministrazione cronica. Si possono verificare galattorrea, amenorrea, ginecomastia e impotenza.

CLOZAPINA

Indicazioni

Oltre a essere il trattamento farmacologico più efficace per i pazienti che non hanno tratto beneficio dalle terapie standard, la clozapina ha dimostrato un buon effetto terapeutico in pazienti con grave discinesia tardiva. La clozapina sopprime le discinesie, ma i movimenti anomali tornano quando s'interrompe il trattamento. Nonostante questo la clozapina, in rari casi, può causare discinesia tardiva. Altre situazioni cliniche nelle quali si può utilizzare la clozapina sono il trattamento di pazienti psicotici che sono intolleranti agli EPS causati da altri farmaci, la mania resistente al trattamento, la depressione psicotica grave, la malattia di Parkinson idiopatica, la malattia di Huntington e il trattamento di pazienti suicidari con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo. Altri disturbi resistenti al trattamento che rispondono positivamente alla clozapina includono il disturbo pervasivo dello sviluppo, l'autismo infantile e il DOC (da sola o in combinazione con un SSRI). Utilizzata da sola, la clozapina può indurre sintomi ossessivo-compulsivi, anche se molto raramente.

Farmacologia

La clozapina è una dibenzotiazepina. È rapidamente assorbita e i livelli plasmatici di picco vengono raggiunti in circa 2 ore. Lo *steady-state* viene

raggiunto in meno di 1 settimana se il farmaco viene assunto due volte al giorno. L'emivita di eliminazione è di circa 12 ore. La clozapina ha due principali metaboliti, uno dei quali, la *N*-dimetil-clozapina, può avere qualche attività farmacologica. La clozapina è un antagonista dei recettori 5-HT_{2A}, D₁, D₃, D₄, e α (soprattutto α_1). Ha una relativamente bassa potenza come antagonista dei recettori D₂. I dati di PET mostrano che, mentre 10 mg di aloperidolo producono l'80% di occupazione dei recettori D₂ nel corpo striato, dosi clinicamente efficaci di clozapina occupano solo il 40-50% dei recettori D₂ striatali. Probabilmente questa differenza di occupazione dei recettori D₂ è il motivo per cui la clozapina non causa EPS. È stato anche ipotizzato che la clozapina e altri SDA si legano meno fortemente al recettore D₂ e questa "dissociazione veloce" rende possibile una più normale trasmissione dopaminergica.

Dosaggi

La clozapina è disponibile in compresse da 25 e 100 mg. Il dosaggio iniziale è di solito 25 mg una o due volte al giorno, anche se un dosaggio iniziale conservativo è di 12,5 mg due volte al giorno.

Il dosaggio può essere aumentato gradualmente (25 mg al giorno ogni 2 o 3 giorni) a 300 mg al giorno in dosi frazionate, di solito due o tre volte al giorno. Possono essere utilizzati dosaggi fino a 900 mg al giorno. Nei pazienti che non rispondono al trattamento può essere utile condurre un test per verificare le concentrazioni ematiche di clozapina. È stato osservato che concentrazioni plasmatiche superiori a 350 mg/mL sono associate a una migliore probabilità di risposta.

Interazione tra farmaci

La clozapina non deve essere utilizzata con qualsiasi altro farmaco che è associato allo sviluppo di agranulocitosi o soppressione del midollo osseo. Tali farmaci comprendono carbamazepina, fenitoina, propiltiouracile, sulfamidici e captopril.

Il litio combinato con la clozapina può aumentare il rischio di convulsioni, confusione e disturbi del movimento. Il litio non deve essere usato in combinazione con la clozapina da persone che hanno sperimentato un episodio di sindrome neurolettica maligna.

La clomipramina può aumentare il rischio di convulsioni abbassandone la soglia e aumentando le concentrazioni plasmatiche di clozapina. Risperidone, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina aumentano le concentrazioni sieriche di clozapina. La co-somministrazione di paroxetina può precipitare la neutropenia associata all'assunzione di clozapina.

Effetti collaterali

Gli effetti avversi più comuni correlati al farmaco sono sedazione, vertigini, sincope, tachicardia, ipotensione, alterazioni dell'elettrocardiogramma

(ECG), nausea e vomito. Altri effetti indesiderati comuni comprendono affaticamento, aumento di peso, vari sintomi gastrointestinali (più comunemente stitichezza), effetti anticolinergici e soggettiva debolezza muscolare.

La scialorrea, o ipersalivazione, è un effetto collaterale che si verifica precocemente ed è più evidente durante la notte. I pazienti riferiscono che i loro cuscini sono inzuppati di saliva.

Questo effetto collaterale è probabilmente il risultato di una compromissione della deglutizione. Sebbene ci siano evidenze che clonidina o amitriptilina possono contribuire a ridurre l'ipersalivazione, la soluzione più pratica è quella di mettere un asciugamano sopra il cuscino.

Il rischio di convulsioni è di circa il 4% nei pazienti trattati con dosi superiori a 600 mg al giorno. Leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi e febbre si verificano in circa l'1% dei pazienti. Durante il primo anno di trattamento, vi è lo 0,73% di rischio di sviluppare agranulocitosi indotta da clozapina. Il rischio durante il secondo anno è dello 0,07%. Il rischio di neutropenia è del 2,32% nel primo anno di trattamento e dello 0,69% nel secondo. Le uniche controindicazioni all'uso di clozapina sono una conta dei globuli bianchi al di sotto di 3.500 cellule per mm^3 , una precedente malattia del midollo osseo, una storia di agranulocitosi durante il trattamento con clozapina o l'uso di un altro farmaco che opprime il midollo osseo, come la carbamazepina.

Durante i primi 6 mesi di trattamento, è consigliato condurre settimanalmente la conta leucocitaria per monitorare l'eventuale sviluppo di agranulocitosi. Se la conta leucocitaria è normale, la frequenza dei test può essere fatta ogni 2 settimane. Anche se il monitoraggio è costoso, un segnale precoce di agranulocitosi può impedire un esito fatale.

La clozapina deve essere interrotta se la conta leucocitaria è inferiore a 3.000 cellule per mm^3 o se la conta dei granulociti è inferiore a 1.500 per mm^3 . Inoltre, sono consigliabili una consultazione ematologica e l'analisi di midollo osseo.

Le persone con agranulocitosi non devono essere riesposte al farmaco. Per evitare situazioni in cui un medico o il paziente non riesca a effettuare con regolarità gli esami del sangue richiesti, la clozapina non può essere erogata senza che il monitoraggio sia provato.

I pazienti che presentano sintomi di dolore al petto, mancanza di respiro, febbre o tachipnea dovrebbero essere immediatamente valutati per miocardite o cardiomiopatia, un effetto negativo non frequente ma grave che termina con la morte. In questi casi è raccomandata la valutazione delle CPK-MB (creatina fosfochinasi con le frazioni della banda infarto), dei livelli di troponina e l'ECG dopo l'immediata sospensione di clozapina.

ILOPERIDONE

Indicazioni

L'iloperidone negli adulti è indicato per il trattamento acuto della schizofrenia.

La sicurezza e l'efficacia di iloperidone nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Farmacologia

L'iloperidone non deriva da un altro farmaco antipsicotico. Ha effetti complessi in quanto è antagonista di molti e diversi sistemi neurotrasmettitoriali. L'iloperidone ha una forte affinità per i recettori della dopamina D_3 , seguito da affinità decrescenti per i recettori α_{2C} -noradrenergici, 5-HT_{1A}, D_{2a} e 5-HT₆. Ha una bassa affinità per i recettori istaminergici. Come per altri antipsicotici, il significato clinico di quest'affinità di legame recettoriale è sconosciuta. L'iloperidone raggiunge la concentrazione di picco dopo 2/4 ore e l'emivita dipende dal metabolismo epatico. È metabolizzato principalmente attraverso CYP2D6 e CYP3A4 e il dosaggio deve essere ridotto della metà in caso di somministrazione concomitante con inibitori potenti di questi due isoenzimi. L'emivita è di 18/26 ore in metabolizzatori veloci del CYP2D6 ed è di 31/37 ore in metabolizzatori lenti. Da notare che circa il 7-10% dei bianchi e il 3/8% degli afro-americani non hanno la capacità di metabolizzare substrati del CYP2D6; di conseguenza, quando viene deciso il dosaggio bisognerebbe considerare questa possibilità. L'iloperidone deve essere usato con cautela in persone con insufficienza epatica grave.

Effetti collaterali

L'iloperidone prolunga l'intervallo QT e può essere associato ad aritmia e morte improvvisa. L'iloperidone prolunga l'intervallo QT di 9 ms quando somministrato alla dose di 12 mg due volte al giorno. L'uso concomitante con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT può provocare effetti additivi. L'uso concomitante di iloperidone con farmaci che prolungano l'intervallo QT può provocare aritmie cardiache potenzialmente pericolose per la vita, tra cui torsioni di punta. La somministrazione concomitante di altri farmaci che prolungano l'intervallo QT deve essere evitata. Il rischio di prolungamento del QT è aumentato in soggetti con malattia cardiovascolare, ipopotassiemia, ipomagnesiemia, bradicardia, prolungamento congenito dell'intervallo QT e uso concomitante d'inibitori di CYP-450-3A4 o di CYP-450-2D6, che metabolizzano l'iloperidone. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono vertigini, secchezza delle fauci, stanchezza, sedazione, tachicardia e ipotensione ortostatica (a seconda del dosaggio e della titolazione).

Nonostante sia un forte antagonista D_2 , il tasso di EPS e acatisia è simile a quello del placebo. L'aumento di peso medio in studi a breve e a lungo termine è di 2,1 kg. Grazie al suo uso relativamente limitato, non ci sono dati attendibili sugli effetti di iloperidone sul peso e sui lipidi. Alcuni pazienti presentano elevati livelli di prolattina. Sono stati riportati tre casi di priapismo nella fase pre-marketing.

Dosaggi

L'iloperidone (dove il farmaco è commercializzato) deve essere titolato lentamente per evitare l'ipotensione ortostatica. È disponibile in una confezione per titolazione e la dose efficace (12 mg) deve essere raggiunta in circa 4 giorni somministrando il farmaco due volte al giorno. Di solito s'inizia con 1 mg due volte al giorno e quindi viene aumentato gradualmente mantenendo sempre le due somministrazioni giornaliere fino a raggiungere i 12 mg al giorno 4.

La dose massima raccomandata è di 12 mg due volte al giorno (24 mg/die) e può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

LURASIDONE HCL

Indicazioni

Il lurasidone HCL è un antipsicotico atipico da somministrare per via orale una volta al giorno, indicato per il trattamento dei pazienti con schizofrenia.

Effetti collaterali

Le reazioni avverse più comunemente osservate associate all'uso di lurasidone sono simili a quelle osservate con altri antipsicotici di nuova generazione. Queste includono, ma non sono limitate a, sonnolenza, acatisia, nausea, parkinsonismo e agitazione. Sulla base dei dati degli studi clinici, il lurasidone sembra causare inferiori aumento di peso e cambiamenti metabolici rispetto agli altri due SDA più recentemente approvati, l'asenapina e l'iloperidone. Si attendono altri dati clinici con questo farmaco.

Interazione tra farmaci

Se il lurasidone viene somministrato con un inibitore moderato del CYP3A4, come diltiazem, la dose non deve superare i 40 mg al giorno. Il lurasidone non deve essere utilizzato in combinazione con un inibitore forte del CYP3A4 (per esempio, ketoconazolo).

Inoltre, non deve essere usato in combinazione con un forte induttore CYP3A4 (per esempio, rifampicina).

Dosaggi

Il lurasidone (dove il farmaco è commercializzato) è disponibile in compresse da 20, 40, 80 e 120 mg. Non è richiesta titolazione della dose iniziale. La dose iniziale raccomandata è di 40 mg una volta al giorno e il farmaco deve essere assunto con il cibo. Ha dimostrato di essere efficace a un dosaggio compreso tra 40 e 120 mg al giorno. Mentre non vi è alcun vantaggio dimostrato con la dose giornaliera di 120 mg, ci può essere un aumento dose-correlato di reazioni avverse. Eppure, alcuni pazienti possono trarre beneficio dalla dose massima raccomandata di 160 mg al giorno.

È raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale. La dose in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave non deve superare gli 80 mg al giorno. La dose in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non deve superare i 40 mg al giorno.

LINEE GUIDA CLINICHE PER GLI SDA

Tutti gli SDA sono appropriati per la gestione di un episodio psicotico iniziale, ma la clozapina è usata solo per le persone che sono refrattarie a tutti gli altri farmaci antipsicotici. Se un paziente non risponde al trattamento con il primo SDA, bisogna provare altri farmaci della stessa classe. La scelta del farmaco dovrebbe essere basata sullo stato clinico del paziente e sulla sua storia riguardo la risposta ai farmaci. Studi recenti hanno messo in discussione l'idea che gli SDA richiedano da 4 a 6 settimane per raggiungere piena efficacia e anzi possono essere necessarie 8 settimane perché gli effetti terapeutici siano evidenti. La più recente meta-analisi suggerisce che i benefici apparenti possono essere osservati fin dalla seconda o terza settimana e la risposta o il fallimento precoce è un indicatore della successiva risposta o fallimento. Il lorazepam somministrato per via orale o im a dosi da 1 a 2 mg può essere utilizzato per l'agitazione acuta. Una volta raggiunto l'effetto, i dosaggi possono essere abbassati.

Il miglioramento clinico può richiedere 6 mesi di trattamento con SDA in pazienti refrattari al trattamento.

L'uso di tutti gli SDA deve essere iniziato a dosaggi bassi e gradualmente aumentato fino ai dosaggi terapeutici. L'aumento graduale del dosaggio è necessario per limitare il potenziale sviluppo di effetti avversi. Se una persona smette di prendere un SDA per oltre 36 ore, l'uso del farmaco dovrebbe essere ricominciato dall'inizio. Quando si decide di interrompere l'uso di olanzapina o clozapina, i dosaggi devono essere ridotti gradualmente per evitare i sintomi rebound colinergici, quali sudorazione, vampate di calore, diarrea e iperattività.

Dopo che un medico ha stabilito quale SDA è indicato per un paziente, bisogna spiegare i rischi e i benefici del trattamento alla persona e alla famiglia. Nel caso di clozapina, deve essere presente nella cartella clinica del paziente il consenso informato. La storia del paziente deve includere informazioni su malattie del sangue, epilessia, malattie cardiovascolari, malattie epatiche e renali e abuso di droghe. La presenza di una malattia epatica o renale richiede un basso dosaggio di partenza del farmaco. L'esame fisico dovrebbe includere misurazioni della pressione sanguigna da sdraiato e in piedi per lo screening dell'ipotensione ortostatica. L'esame di laboratorio deve comprendere un elettrocardiogramma, numerosi emocromi completi con conta leucocitaria, che possono poi essere mediati, e test di funzionalità epatica e renale. Si raccomanda un monitoraggio periodico della glicemia, dei lipidi e del peso corporeo.

Anche se il passaggio da un DRA a un SDA può essere fatto bruscamente, è meglio diminuire il DRA lentamente, mentre si titola l'SDA. Sia clozapina sia olanzapina hanno effetti anticolinergici e il passaggio da una all'altra di solito può essere realizzato con ridotto rischio di rebound colinergico. È meglio se il passaggio da risperidone a olanzapina sia compiuto riducendo il risperidone in 3 settimane e contemporaneamente iniziando olanzapina alla dose di 10 mg al giorno. Risperidone, quetiapina, ziprasidone non hanno effetti anticolinergici e il passaggio brusco a un DRA, come olanzapina e clozapina o a uno di questi agenti, può causare rebound colinergico, che consiste in salivazione eccessiva, nausea, vomito e diarrea. Il rischio di rebound colinergico può essere attenuato co-somministrando inizialmente risperidone, quetiapina, ziprasidone con un farmaco anticolinergico, che viene poi ridotto lentamente. Ogni inizio e interruzione dell'uso SDA dovrebbe essere realizzato gradualmente.

È saggio sovrapporre la somministrazione del nuovo farmaco con il vecchio. Alcune persone hanno una risposta clinica più marcata durante l'assunzione di due farmaci durante la transizione per poi regredire nella monoterapia con il farmaco più recente. Si sa poco su efficacia e sicurezza della strategia di combinare un SDA con un altro SDA o con un DRA.

Le persone che ricevono iniezioni regolari di formulazioni depot di un DRA che devono passare a un SDA ricevono la prima dose di SDA il giorno in cui dovrebbe essere fatta l'iniezione successiva.

Le persone che hanno sviluppato agranulocitosi durante l'assunzione di clozapina possono passare in modo sicuro all'uso di olanzapina, anche se iniziare l'olanzapina durante l'agranulocitosi indotta da clozapina può prolungare il tempo di recupero dai soliti 3/4 giorni fino a 11/12 giorni. È prudente aspettare la risoluzione dell'agranulocitosi prima di iniziare l'uso di olanzapina. L'insorgenza o la reiterazione dell'agranulocitosi non sono state osservate con olanzapina, anche in persone che hanno sviluppato la patologia durante l'assunzione di clozapina.

L'uso di SDA nelle donne in gravidanza non è stato studiato. Poiché i farmaci possono essere escreti nel latte materno, non dovrebbero essere assunti da madri che allattano. I dosaggi per alcuni SDA sono riportati nella Tabella 28-1.

Tabella 28-1

Confronto delle dosi comunemente usate per alcuni antipsicotici di seconda generazione nella schizofrenia

Antipsicotico	Dose iniziale	Dosi di mantenimento	Titolazione	Dose massima raccomandata
Aripiprazolo	Cp 10-15 mg 1 volta/die	10-30 mg/die	L'aumento del dosaggio non deve essere fatto prima di due settimane	30 mg/die
Asenapina	5 mg 2 volte/die	10 mg 2 volte/die	Non è necessaria titolazione	20 mg/die
Clozapina	Cp 12.5 mg 1/2 volte/die	15-300 mg/die in dosi divise o 200 mg in dose singola, la sera	Il dosaggio dovrebbe essere aumentato a 25-50 mg il secondo giorno. Ulteriori aumenti possono essere fatti con incrementi giornalieri di 25-50 fino a 300-450 mg/die. Aumenti successivi dovrebbero essere fatti non più di una o due volte a settimana (max 100 mg alla volta)	900 mg/die
Iloperidone	1 mg 2 volte/die	12-24 mg/die in dosi divise	Iniziare con 1 mg 2 volte/die e poi passare a 2, 4, 6, 8 e 12 mg 2 volte/die. Da fare nel giro di 7 giorni	24 mg/die
Lurasidone	40 mg/die	40-80 mg/die	Non è necessaria la titolazione	120 mg/die
Olanzapina	Cp o cp dispersibili 5-10 mg/die	10-20 mg/die	Sono consigliati aumenti di 5 mg 1 volta/die quando richiesti a intervalli di non meno di 1 settimana	20 mg/die

Tabella 28-1
 Confronto delle dosi comunemente usate per alcuni antipsicotici di seconda generazione nella schizofrenia (Seguito)

Antipsicotico	Dose iniziale	Dosi di mantenimento	Titolazione	Dose massima raccomandata
Paliperidone	Cp a rilascio prolungato 3-9 mg	3-6 mg/die	La concentrazione plasmatica raggiunge il picco approssimativamente 24 ore dopo l'assunzione	12 mg/die
Quetiapina	Cp 25 mg 2 volte/die	La dose minore per avere remissione	Aumentare di 25-50 mg 2/3 volte/die nei giorni 2 e 3, se tollerati, fino a una dose di 500 mg/die, il giorno 4 (in 2/3 somministrazioni/die). Se richiesti, ulteriori aggiustamenti dovrebbero essere di 25-50 mg 2 volte/die a intervalli di non meno di 2 giorni	800 mg/die
Risperidone	Cp o soluzione orale 1 mg	2-6 mg 1 volta/die	Dose iniziale: 25 mg ogni 2 settimane	50 mg per 2 settimane
Risperidone im a lunga durata di azione	25-50 mg im ogni 2 settimane	Iniziare con la forma po per 3 settimane	Aumentare a 2 mg 1 volta al giorno il secondo giorno e 4 mg/die il terzo. In alcuni pazienti è meglio una titolazione più lenta. Se sono necessari ulteriori aumenti si raccomanda un incremento di 1-2 mg/die a intervalli di non meno di 1 settimana.	1-6 mg/die

(segue)

Tabella 28-1
 Confronto delle dosi comunemente usate per alcuni antipsicotici di seconda generazione nella schizofrenia (Seguito)

Antipsicotico	Dose iniziale	Dosi di mantenimento	Titolazione	Dose massima raccomandata
Ziprasidone	Cps 20 mg 2 volte/die a stomaco pieno	20-80 mg 2 volte/die	Aggiustamenti del dosaggio basati sullo stato clinico devono essere fatti a intervalli di non meno di 2 giorni	80 mg per 2 settimane
Ziprasidone in	Per l'agitazione acuta: 10-20 mg a richiesta, fino a un massimo di 40 mg/die	-	Per l'agitazione acuta: 10 mg ogni 2 ore, e 20 mg ogni 4 ore fino a un massimo di 40 mg/die	Per l'agitazione acuta: 40 mg/die per non più di 3 giorni

Cp: compresse; CPS: capsule; im: intramuscolo