



Gli antipsicotici atipici (“nuovi”)

Clinica Psichiatrica Cantonale

Mendrisio, 10 aprile 2000

G. M. Zanini



Quali sono?

- Clozapina (Leponex)
- Risperidone (Risperdal)
- Olanzapina (Zyprexa)
- Sertindolo (Serdolect)
- Quetiapina (Seroquel)
- Ziprasidone (?)



Antipsicotici convenzionali

- Riducono o eliminano i sintomi positivi
- hanno effetti secondari limitanti (EPS, sedazione, aumento prolattina, disfunzioni sessuali, sindrome maligna,)
- influiscono solo parzialmente sui sintomi negativi
- antagonizzano i recettori dopaminergici (sistema mesolimbico = effetti; altre zone = effetti secondari)

TABLEAU VIII. — Effets secondaires, incidents et accidents des neuroleptiques*

Effets neurologiques

- Dyskinésies (ou dystonies) aiguës :
trismus, protraction de la langue, contractures orales et péri-orales, difficultés de déglutition, torticolis, crises oculogyres, emprostotonos, opisthotonos, camptocormie.
- Syndrome parkinsonien :
 - tremblement
 - syndrome akinétique pur
 - syndrome akinéto-hypertonique.
- Syndrome hyperkinétique :
impatiences, akathisie, tasikinésie.
- Dyskinésies tardives :
mouvements anormaux involontaires au niveau facio-bucco-linguo-masticateur, mouvements choréo-athétosiques diffus, balancements rythmés du tronc, dandinements, piétinements.
- Épilepsie (rarissime).

Effets métaboliques et endocriniens

- Augmentation du poids (avec hyperoréxie ?).
- Espacement du cycle menstruel, aménorrhée.
- Gynécomastie, galactorrhée.
- Dépression de l'activité sexuelle (impuissance, anéjaculation, anorgasmie).

Accidents allergiques et toxiques

- Accidents cutanés : photo-allergie, érythèmes, hyperpigmentation (rare).
- Accidents oculaires : dépôts cristalliniens et cornéens (parfois associés à l'hyperpigmentation) (rarissime).
- Accidents cardiaques : modifications ECG.
- Accidents thrombo-emboliques, favorisés par l'alitement effet hyperagrégant ?
- Ictères d'intensité moyenne et passagers.
- Accidents sanguins : agranulocytoses (rarissime).

Effets neurovégétatifs

- Cardiovasculaires : tachycardie sinusale, hypotension orthostatique.
- Sur la régulation thermique : hypothermies ou hyperthermies sans gravité.
- Syndrome malin.

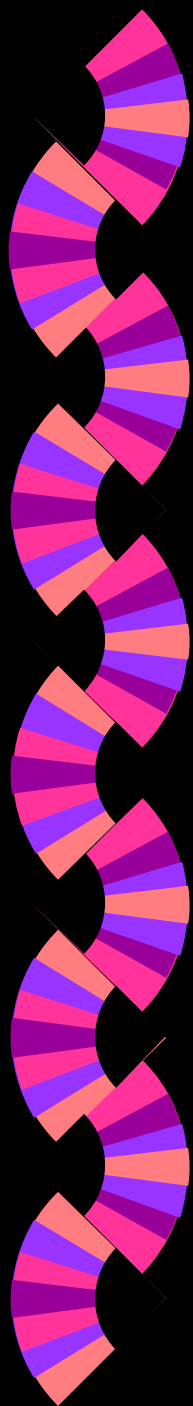
Effets secondaires psychiques

- Syndrome d'indifférence affective.
- Réactions anxieuses.
- États dépressifs.
- États confusionnels.

Effets digestifs

- Hyposialorrhée (→ complications stomatologiques).
- Constipation (→ complication : occlusion obstructive).
- Iléus paralytique.

* D'après *La Chimiothérapie Psychiatrique* de D. Ginestet et P. Peron-Magnan, 2^e édition. Paris, Masson, 1984.



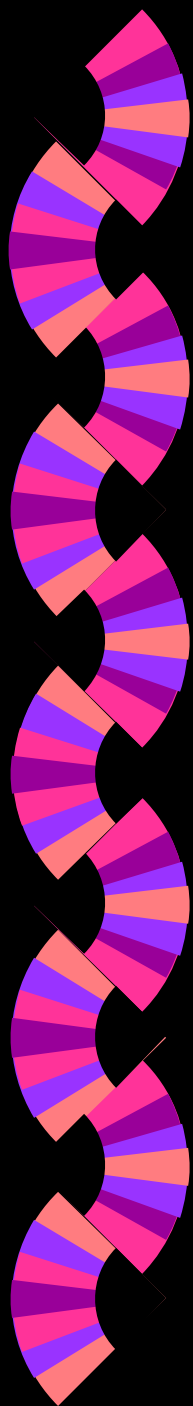


Tabella 19.2 Effetti neurologici evocati dai neurolettici

<i>Reazione</i>	<i>Caratteristiche</i>	<i>Tempo di massimo rischio</i>	<i>Meccanismo ipotizzato</i>	<i>Terapia</i>
Distonia acuta	Spasmo dei muscoli linguali, facciali, dorsali e del collo; la sintomatologia può imitare un quadro convulsivo, <i>non isterico</i>	1-5 giorni	Sconosciuto	Svariati interventi terapeutici: gli antiparkinsoniani risultano di utilità diagnostica e curativa *
Parkinsonismo	Bradichinesia, rigidità, tremore variabile, povertà espressiva	5-30 giorni	Antagonismo della dopamina	Sono utili gli antiparkinsoniani †
Acatisia	Irrequietezza motoria; assenza di stato ansioso o agitato	5-60 giorni	Sconosciuto	Riduzione della dose, sostituzione del farmaco; gli antiparkinsoniani † e le benzodiazepine possono essere di giovamento
Discinesia tardiva	Discinesia oro-facciale; movimenti coreoatetosi difusi	Insorge dopo mesi o anni di terapia e peggiora al momento della sospensione del farmaco	È ipotizzata una iperfunzionalità dopaminergica	È essenziale la prevenzione: la terapia è insoddisfacente
Tremore periorale («sindrome del coniglio»)	Il tremore periorale può essere una variante tardiva del parkinsonismo	Insorge dopo mesi o anni di terapia	Sconosciuto	Sono spesso utili gli antiparkinsoniani

* Nella distonia acuta è stata attribuita efficacia terapeutica a molti farmaci, fra i quali la difenidramina cloridrato (25-50 mg i.m.) e la benzotropina mesilato (1-2 mg per via intramuscolare o per via venosa lenta); al trattamento parenterale può far seguito una somministrazione orale dello stesso farmaco per un periodo variabile da qualche giorno a parecchie settimane.

† Per ogni particolare concernente l'uso di un antiparkinsoniano, vedi il testo e il capitolo 21.

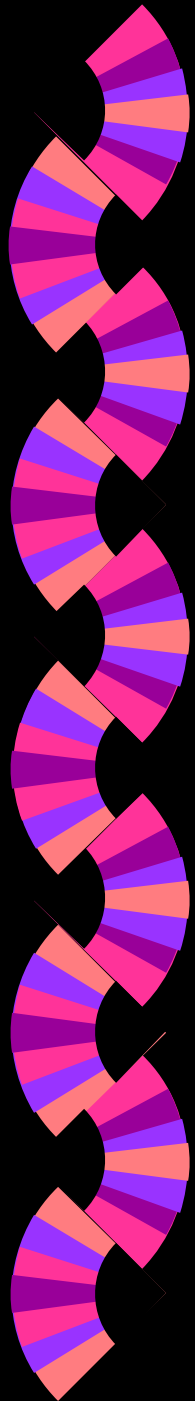


TABLEAU VII. — Échelles de N.C. Andreasen (1982 a, b) [53, 54]

<i>Signes positifs de schizophrénie</i>	<i>Signes négatifs de schizophrénie</i>
<p>A. Parmi les symptômes suivants, au moins un domine le tableau clinique :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hallucinations sévères (auditives, haptiques ou olfactives).2. Idées délirantes sévères (délire de persécution, de jalousie ; plaintes somatiques délirantes ; délire religieux, de grandeur ou fantastique).3. Troubles de la pensée extériorisés, prononcés et typiques (incohérence, illogisme, déraillement, etc.).4. Exemples multiples de comportement bizarre et désorganisé.	<p>A. Parmi les symptômes suivants, au moins un domine le tableau clinique :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Retrait ou pauvreté affective (affect non spontané ou inapproprié, expression figée, etc).2. Alogie (pauvreté du discours et de son contenu idéique, barrages).3. Avolition (aboulie) et apathie (Toilette et hygiène négligées, manque d'assiduité au travail, inertie physique).4. Anhedonie et retrait social (baisse des activités sexuelles ou de loisirs, incapacité de relations intimes).5. Troubles de l'attention (inattention).
<p>B. Il n'existe de manière prononcée aucun des symptômes négatifs</p>	<p>B. Il n'existe de manière prononcée aucun des symptômes positifs.</p>



Antipsicotici atipici (1)

- Definizione classica:

- *efficacia antipsicotica con solo un minimo di EPS*



Antipsicotici atipici (2)

- Definizione attuale:
 - *tendenza diminuita o assente a produrre EPS a dosaggi antipsicotici*
 - *nessun aumento della prolattina (o molto limitato)*
 - *riduzione significativa dei sintomi positivi e negativi della schizofrenia*



Antipsicotici atipici (3)

- Definizione farmacologica

- *bloccano i recettori dopaminergici (D_2) nel sistema mesolimbico >> che nel sistema extrapiramidale*
- *bloccano anche i recettori della serotonina ($5-HT_2$)*



Clozapina (Leponex)

- pochi EPS
- 1% di agranulocitosi (conta leucocitaria basale e 1 x settimana)
- descritte intossicazioni letali a >2500 mg
- disponibilità: cpr 25 e 100 mg
- iniziare con 12.5, aumentare di 12.5 per 3 giorni, quindi di 25 fino a 300 al giorno (più prudente negli anziani; ev. dare alla sera per via dell'effetto sedativo)

Risperidone (Risperdal)

- effetto come antipsicotici convenzionali
- stessi vantaggi di Leponex (stessi EPS)
- meno EPS di aloperidolo se dose < 10 mg al giorno, come aloperidolo da 10 mg/die
- 1 caso letale (dose ?); intossicazioni con 20-300 mg (tachicardia, ipotensione, EPS)
- disponibilità: cpr 1, 2, 3 e 4 mg, soluzione orale da 1 mg/ml (non in lista!)
- 1° giorno 2x1mg; 2° giorno 2x2mg, poi 2x3 mg (più prudente in anziani e insufficienza renale o epatica)



Olanzapina (Zyprexa)

- analogo della clozapina
- intossicazioni non letali descritte fino a 300 mg (disturbi della parola)
- disponibilità: cpr 5 e 10 mg
- somministrare 1 volta al giorno
- i dosaggi elevati (12.5-17.5) sembrano più efficaci (anziani iniziare con 5 mg)
- efficacia migliore di Risperidone, in particolare sui sintomi negativi, e significativamente meno EPS



Quetiapina (Seroquel)

- ▶ intossicazioni non letali descritte fino a 9600 mg (sedazione, tachicardia, ipotensione)
- ▶ disponibilità: cpr 25, 100 e 200 mg
- ▶ iniziare con 2x25 mg, aumento di 25-50 fino a 300-400 mg al giorno (in 2 o 3 volte)
- ▶ ancora pochi dati, soprattutto in confronto agli altri atipici

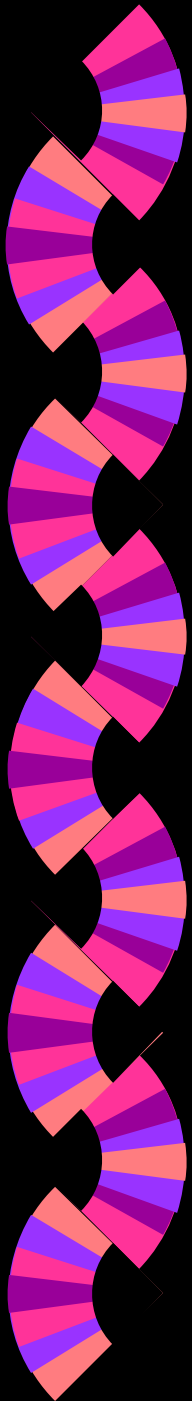


Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Atypical Antipsychotics^{24,30-32}

Antipsychotic	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h) (mean)	Protein Binding (%)	V_d (L/kg)	Active Metabolites
Clozapine	3–4	11–105 (16)	>90	2–5	yes
Risperidone	1–1.5	3–24 (3.6)	90	1–1.5	yes
Olanzapine	5–6	20–70 (30)	93	10–20	no
Quetiapine	1–1.8	7 (NA)	83	10	yes
Sertindole	10	24–200 (55–90)	>99	20–40	yes
Ziprasidone	5	4–10 (NA)	>99	2	no

NA = data not available; $t_{1/2}$ = half-life; t_{\max} = time to peak plasma concentration; V_d = volume of distribution.



Effetti secondari degli atipici (1)
EPS

- ▶ molto meno dei convenzionali più potenti
- ▶ Risperidone molti EPS sopra 6 mg al giorno
- ▶ altri incidenza minima a dosi terapeutiche
- ▶ Olanzapina: prevalentemente acatisia
- ▶ rischio minimo di discinesia tardiva



Effetti secondari degli atipici (2)
sindrome maligna

- descritta per Leponex e Risperdal
- domanda ancora aperta per gli altri (siccome incidenza bassa 0.5-1% occorrono molti pazienti per una valutazione definitiva)



Effetti secondari degli atipici (3)
convulsioni

- per Clozapina effetto dose-dipendente, aumento del rischio da 600 mg al giorno
- ? per gli altri



Effetti secondari degli atipici (4)

Effetti anticolinergici

- più frequenti con Clozapina e Olanzapina, moderati con Quetiapina e minimi con Risperidone
- particolarmente problematici negli anziani: preferire Risperidone
- classico per Clozapina: ipersalivazione (30% dei pazienti!)



Effetti secondari degli atipici (5)
Effetti antiistaminici

- sedazione e aumento di peso
- con Leponex e Zyprexa



Effetti secondari degli atipici (6)
Effetti sul sangue

- agranulocitosi 1% con Clozapina, di solito nei primi 3 mesi
- può essere letale: controllo settimanale della formula sanguigna nei primi 6 mesi, poi ogni 2-4 settimane



Effetti secondari degli atipici (7)

Altri

- aumento delle transaminasi, meno dei convenzionali
- modifiche ECG: tachiaritmie ventricolari con sincope e morte (Serdolect!)
- cataratta: con Quetiapina fare esame oculistico prima, subito dopo l'inizio e poi ogni 6 mesi



Effetti secondari degli atipici (8)
Suggerimento

è vero che ci sono meno EPS, ma non per questo si può dire che gli atipici non hanno effetti secondari: attenzione a non ridurre la vigilanza sui pazienti!

Table 1. Comparison of Selected Adverse Effects of the Atypical Antipsychotics²⁻⁶

Drug	EPS	TD	NMS	Anticholinergic Effects	Seizure Risk	Orthostasis	Weight Gain	Sedation	Hematologic Effects	↑ Liver Enzymes
Clozapine	+	0	+	++++	+++ ^a	++++	++++	+++++	+++	++
Risperidone	+++ ^b	+	+	+	+	++++	++	++	+	+
Olanzapine	++ ^b	+	?	+++	+	+++	+++	+++	+	++
Quetiapine	+	?	+	++	+	++	+++	+++	+	++
Sertindole	0	?	?	+	+	+++	++	+	+	+
Ziprasidone	+	?	?	+	+	++	?	++	+	++

EPS = extrapyramidal side effects; NMS = neuroleptic malignant syndrome; TD = tardive dyskinesia; + = very low; ++ = low; +++ = moderate; ++++ = high; +++++ = very high; ? = uncertain.

^aClozapine has a significantly higher risk of seizures when dosed >600 mg/d.

^bDose dependent.

Table 2. Selected Cytochrome P450 Drug Interactions for Atypical Antipsychotics^{34-42,a}

Drug	CYP Isoenzyme ^b	Effect ^c on Plasma Concentration
Carbamazepine	CYP1A2, CYP3A4	↓ <i>CLZ</i> , ↓ <i>OLZ</i> , ↓ <i>QTP</i> , ↓ <i>SERT</i>
Cigarette smoking	CYP1A2	↓ <i>CLZ</i> , ↓ <i>OLZ</i>
Cimetidine	CYP inhibitor	↑ <i>CLZ</i> , ↑ <i>RISP</i> , ↑ <i>OLZ</i> , ↑ <i>QTP</i> , ↑ <i>SERT</i>
Ciprofloxacin	CYP1A2	↑ <i>CLZ</i> , ↑ <i>OLZ</i>
Erythromycin	CYP3A4	↑ <i>CLZ</i> , ↑ <i>QTP</i> , ↑ <i>SERT</i>
Fluoxetine	CYP2D6, CYP2C, CYP3A4	↑ <i>CLZ</i> , ↑ <i>RISP</i> , ↑ <i>QTP</i> , ↑ <i>SERT</i>
Fluvoxamine	CYP1A2, CYP2C, CYP3A4	↑ <i>CLZ</i> , ↑ <i>OLZ</i> , ↑ <i>QTP</i>
Ketoconazole	CYP3A4	↑ <i>CLZ</i> , ↑ <i>OLZ</i> , ↑ <i>QTP</i> , ↑ <i>SERT</i>
Paroxetine	CYP2D6	↑ <i>CLZ</i> , ↑ <i>RISP</i> , ↑ <i>SERT</i>
Quinidine	CYP2D6	↑ <i>CLZ</i> , ↑ <i>RISP</i> , ↑ <i>SERT</i> ^d
Risperidone	CYP2D6	↑ <i>CLZ</i>

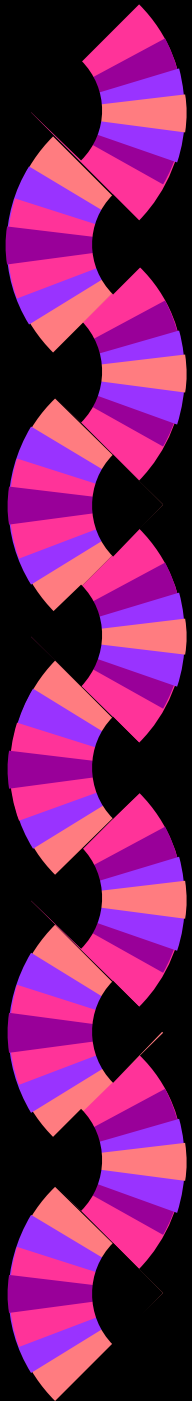
CLZ = clozapine; OLZ = olanzapine; QTP = quetiapine; RISP = risperidone; SERT = sertindole.

^aDocumented and theoretical interactions.

^bIsoenzyme order defines relative potency of drug for enzymatic pathway.

^cNormal font = mild significance; italicized font = moderate significance; bold font = major significance.

^dContraindicated.





Interazioni farmacocinetiche

“mild” = raramente con significato clinico

“moderate” = ev. adeguare il dosaggio

“major” = necessario adattamento del dosaggio o omissione del medicamento responsabile



Interazioni farmacodinamiche

- anticolinergici!
- benzodiazepine e Clozapina!
- anziani con medicinali ipotensori!
- sedativi!
- Clozapina e medicinali mielosoppressivi!



Come valutare il costo?

- *Cost-minimization*
- *Cost-benefit*
- *Cost-effectiveness*
- *Cost-utility*
- *Quality of life*



Costo per giorno di trattamento

● Aloperidolo (10 mg):	Fr. 0.15
● Leponex (300 mg):	Fr. 2.93
● Risperdal (6 mg):	Fr. 6.54
● Zyprexa (15 mg):	Fr. 9.80
● Seroquel (400 mg):	Fr. 9.52

(secondo costo medio CPC al 10.4.2000)



Bibliografia

- Atypical Antipsychotics
Part I: Pharmacology, Pharmacokinetics,
and Efficacy
Ann Pharmacother 1999; 33:73-85
- Atypical Antipsychotics
Part II: Adverse Effects, Drug Interactions,
and Costs
Ann Pharmacother 1999; 33:210-217