

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Gli antipsicotici

A cura di
Marino Massotti (a) e Giorgio Racagni (b)

(a) Laboratorio di Farmacologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(b) Dipartimento Scienze Farmacologiche, Università di Milano
e Società Italiana di Neuropsicofarmacologia

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

02/32

Istituto Superiore di Sanità

Gli antipsicotici.

A cura di Marino Massotti e Giorgio Racagni

2002, iii, 69 p. Rapporti ISTISAN 02/32

Per un riesame del vantaggio terapeutico degli antipsicotici “atipici”, nella Tavola Rotonda, dal titolo *Farmaci innovativi V: gli antipsicotici* tenutasi presso l’Istituto Superiore di Sanità il 16 febbraio 2001, sono stati esaminati i risultati clinici consolidati sui nuovi antipsicotici già in commercio, e sulle strategie impiegate per sviluppare quelli di più recente immissione o in via di registrazione. Inoltre, sono state illustrate le più recenti ipotesi sui meccanismi patogenetici della schizofrenia, sui meccanismi d’azione dei farmaci antipsicotici, sulla capacità predittiva dei modelli sperimentali preclinici – utilizzati per l’identificazione di composti potenzialmente innovativi – anche attraverso un riesame dei pareri espressi a suo tempo dall’Istituto Superiore di Sanità sugli antipsicotici autorizzati agli studi clinici di fase I in Italia. Sono stati discussi anche i problemi della gestione del paziente schizofrenico e i costi della sua terapia. Da quanto riportato nei vari capitoli su efficacia e sicurezza d’uso degli antipsicotici “atipici”, emerge che: i) essi non mostrano differenze significative fra loro e con gli antipsicotici “classici” per quanto concerne il controllo della fase acuta della malattia schizofrenica; ii) una migliore tollerabilità (soprattutto per gli effetti avversi sul sistema extra-piramidale) sembra essere confermata solo per alcuni; iii) i dati riguardanti l’efficacia sui sintomi negativi della schizofrenia e nelle forme resistenti non sono ancora conclusivi.

Parole chiave: Psicosi, Schizofrenia, Antipsicotici classici, Antipsicotici atipici

Istituto Superiore di Sanità

Antipsychotics.

Edited by Marino Massotti and Giorgio Racagni

2002, iii, 69 p. Rapporti ISTISAN 02/32 (in Italian)

In order to re-evaluate the therapeutic potential of atypical antipsychotics, in the Round Table *Innovative drugs V: antipsychotics* held at the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health) on February 16, 2001, an overview was presented on recent data obtained with “atypical” antipsychotics already used in clinics, as well as of the strategies to be used to develop new drugs. Moreover, the most recent hypotheses on the pathogenesis of schizophrenia and the mechanisms of action of antipsychotic drugs were discussed. The predictive validity of preclinical models was discussed, also by retrospectively matching the scientific opinions given by the Istituto Superiore di Sanità at the time for phase I authorisation. Finally, pharmoeconomic evaluations on the treatment of schizophrenic patients were discussed. The main points raised on the clinical efficacy and the safety of “atypical” antipsychotics are: i) as the control of the acute phase of schizophrenia, they do not differ significantly each other, nor show main differences vs “classical” antipsychotics; ii) the expected improvement in tolerability (mainly in terms of extra-pyramidal side effects) has been only confirmed for some of them; iii) the efficacy towards the negative symptoms and resistant psychoses remains to be firmly established.

Key words Psychosis, Schizophrenia, Typical and atypical antipsychotics

Per informazioni su questo documento scrivere a: massotti@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni.

INDICE

Premessa	iii
Clinica della schizofrenia e gestione del paziente schizofrenico <i>Pierluigi Scapicchio</i>	1
Schizofrenia: ipotesi patofisiologiche e trattamenti farmacologici <i>Fabio Fumagalli, Giorgio Racagni</i>	6
Valutazione degli studi preclinici per l'avvio della sperimentazione clinica di fase I con nuovi antipsicotici <i>Marino Massotti, Patrizia Popoli</i>	14
Costo del trattamento del paziente schizofrenico <i>Lorenzo G. Mantovani</i>	25
Nuove prospettive terapeutiche: amisulpride <i>Luca Pani, Gian Luigi Gessa</i>	32
Clozapina nel trattamento dei disturbi psicotici maggiori <i>Giovanni Battista Cassano</i>	48
Nuove prospettive terapeutiche del trattamento della schizofrenia: la quetiapina <i>Carlo Alfredo Altamura</i>	54
Nuove prospettive terapeutiche delle psicosi schizofreniche e il risperidone <i>Enrico Smeraldi, Roberto Cavallaio</i>	62

PREMESSA

L'introduzione in clinica degli antipsicotici cosiddetti "atipici" ha aperto nuove prospettive per la terapia a lungo termine delle psicosi. Infatti, la loro migliore tollerabilità (bassa incidenza di reazioni avverse extra-piramidali ed endocrine) ed efficacia (miglioramento dei sintomi negativi della schizofrenia) rispetto agli antipsicotici "classici" (butirrofenoni e fenotiazine), osservate negli studi clinici controllati, lasciavano ipotizzare una maggiore aderenza dei pazienti ai programmi di riabilitazione. Queste proprietà sembrano riferibili a due caratteristiche comuni del loro meccanismo d'azione: i) antagonismo sul recettore 5-HT₂ maggiore che su quello D₂; ii) una certa selettività sul sistema meso-limbico rispetto al sistema extra-piramidale.

All'atto della registrazione, tuttavia, alcuni esperti delle autorità regolatorie di vari Paesi hanno messo in discussione la dimostrazione del loro vantaggio terapeutico, in quanto i singoli studi clinici controllati presentavano: i) bassa potenza statistica; ii) ridotta durata; iii) confronto prevalente con il placebo; iv) dosi degli antipsicotici classici di confronto ritenute troppo elevate per uno studio comparativo sull'incidenza delle complicanze extra-piramidali.

Il 16 febbraio 2001 si è svolta presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) una Tavola Rotonda dal titolo *Farmaci innovativi V: gli antipsicotici*, per un riesame del vantaggio terapeutico degli antipsicotici "atipici", alla luce dei dati clinici più recenti. In questa manifestazione, esperti dell'Accademia, proposti dalle Ditte, hanno presentato una *overview* dei risultati clinici consolidati sui nuovi antipsicotici già in commercio, e sulle strategie impiegate per sviluppare quelli di più recente immissione o in via di registrazione. Inoltre, esperti dell'Università e dell'ISS hanno illustrato le più recenti ipotesi su: i) meccanismi patogenetici della schizofrenia; ii) meccanismi d'azione dei farmaci antipsicotici; iii) capacità predittiva dei modelli sperimentali preclinici, utilizzati per l'identificazione di composti potenzialmente innovativi, anche attraverso un riesame dei pareri espressi a suo tempo dall'ISS sugli antipsicotici autorizzati agli studi clinici di fase I in Italia; iv) problemi della gestione del paziente schizofrenico e i costi della sua terapia.

Questo volume raccoglie la quasi totalità delle presentazioni a questa Tavola Rotonda. Da quanto riportato nei vari capitoli su efficacia e sicurezza d'uso degli antipsicotici "atipici", emerge che: i) essi non mostrano differenze significative fra loro e con gli antipsicotici "classici" per quanto concerne il controllo della fase acuta della malattia schizofrenica; ii) una migliore tollerabilità (soprattutto per gli effetti avversi sul sistema extra-piramidale) sembra essere confermata solo per alcuni; iii) i dati riguardanti l'efficacia sui sintomi negativi della schizofrenia e nelle forme resistenti non sono ancora conclusivi.

Per quanto riguarda i nuovi indirizzi della ricerca sull'eziopatogenesi e terapia della schizofrenia, sono in corso approfondimenti sulle varie sottopopolazioni di recettori dopaminergici e serotoninergici, senza peraltro trascurare altri possibili neurotrasmettitori – NMDA, oppioidi, ecc. – e sul sistema meso-limbico-corticale; inoltre, si stanno avviando nuovi approcci per identificare fattori specifici (ad esempio, processi aberranti durante l'ontogenesi cerebrale) che potrebbero, da soli o in presenza di una vulnerabilità genetica, essere coinvolti nell'eziopatogenesi della schizofrenia. Infine, è stato evidenziato come la spesa farmaceutica per la terapia del paziente schizofrenico nei vari Paesi vari in funzione del contesto assistenziale.

Il lettore troverà nei vari capitoli gli elementi utili per trarre le proprie conclusioni sui singoli temi trattati e sul dibattito riguardante l'innovatività terapeutica dei nuovi antipsicotici.

Marino Massotti e Giorgio Racagni

CLINICA DELLA SCHIZOFRENIA E GESTIONE DEL PAZIENTE SCHIZOFRENICO

Pierluigi Scapicchio

Struttura Psichiatrica Territoriale "Villa Pini", Chieti

Il rapporto che lega i nuovi antipsicotici (comunemente definiti "atipici", anche se questa aggettivazione è per molti versi impropria) alla clinica della schizofrenia e alla gestione del paziente schizofrenico, va esaminato essenzialmente nel trattamento a lungo termine della psicosi.

Nell'acuzie schizofrenica, di fronte alla cosiddetta sintomatologia positiva, è, infatti, difficile sostenere, alla luce dei dati forniti dalla quasi totalità degli studi controllati, che possa esservi una differenza di efficacia tra l'azione degli antipsicotici tradizionali e quella degli atipici.

L'innovatività dei nuovi antipsicotici riusciamo invece a coglierla nel corso dello sviluppo e dell'evoluzione della malattia, allorché il trattamento farmacologico deve accompagnare, nel lungo termine e spesso per l'intera esistenza del soggetto, l'intervento terapeutico psicosociale, influenzandone nel bene e nel male i modi, le espressioni e gli esiti.

Intendiamo riferirci a quel complesso trattamento terapeutico codificato con l'espressione "riabilitazione psichiatrica" o "psicosociale". Riabilitazione, in psichiatria, è un'espressione ambigua e fuorviante ma la useremo in luogo di quella più corretta di "trattamento a lungo termine" perché è quella abitualmente utilizzata per definire l'insieme degli interventi terapeutici adottati nel corso ininterrotto delle psicosi schizofreniche, tra i quali, quello farmacologico con gli antipsicotici riveste un ruolo fondamentale.

Secondo un *consensus statement* della World Health Organization (WHO), gli obiettivi della riabilitazione psichiatrica sono:

- controllo della sintomatologia;
- riduzione degli effetti iatrogeni;
- miglioramento delle competenze sociali;
- riduzione della discriminazione e dello stigma;
- sostegno alle famiglie;
- sostegno sociale;
- rafforzamento del potere contrattuale degli utenti.

Si tratta di obiettivi ineccepibili di formulazione decisamente tradizionale. Ogni enunciato indica una tendenza ideale del trattamento che, in quanto tale, può essere proposta in qualsiasi luogo e in qualsiasi circostanza assistenziale.

La situazione italiana è invece una situazione *sui generis*. La scomparsa dei manicomi ha condotto verso un'assistenza territoriale e domiciliare anche la porzione clinicamente più grave, che prima trovava nell'ospedale psichiatrico il suo contenitore definitivo. Il trattamento a lungo termine non si rivolge più, pertanto, ad un insieme di pazienti selezionati e di gravità medio-lieve, sempre consenzienti al trattamento stesso, ma ad una popolazione eterogenea, clinicamente e prognosticamente, che necessita di altri schemi di intervento e di valutazione degli esiti.

Benedetto Saraceno, attuale direttore del Dipartimento di Salute Mentale della WHO, nel suo *Manuale di riabilitazione psichiatrica* (sovratitolato, non a caso, "La fine dell'intrattenimento")

– *Secondo principio*

Il modello delle reti negoziali multiple pone come obiettivo centrale non “l’autonomia” ma la “partecipazione”.

Conseguenza: no alla pretesa di far diventare forti soggetti deboli ma modificare la scena affinché i soggetti deboli scambino permanentemente competenze e interessi con i forti.

È evidente, a questo punto, che l’obiettivo di un trattamento a lungo termine operato in un contesto legislativo e amministrativo che non permette di selezionare i pazienti “migliori” e di isolare i pazienti gravi in un contenitore manicomiale, non potrà più essere la velleitaria aspirazione di ricondurre funzionamenti e prestazioni di un soggetto psicotico ai livelli della piena normalità e integrità psicologica. Dovremo invece, scrive Saraceno, “modificare la scena” affinché i soggetti deboli e i soggetti forti scambino permanentemente competenze e interessi.

Si consideri che la riforma del 1978 ha combattuto l’esclusione dei malati mentali dal contesto civile, pubblico, ma questo non è stato sufficiente a modificare la scena. L’esclusione comporta, infatti, la perdita di capacità, l’atrofizzazione della “sfera pubblica”, la mancanza di “coscienza collettiva”. Ma, ammesso che questa piena dimensione esistenziale possa ricomporsi, bisogna poi fare i conti con: i) l’estraneità ovvero l’irrelevanza nelle relazioni sociali, ii) la subalternità, vale a dire possedere un ruolo uguale in diritto ma subalterno socialmente, e iii) il disagio, ossia lo squilibrio della capacità di agire.

Ecco allora che la modifica della scena passa attraverso interventi terapeutico-riabilitativi mirati a rafforzare la contrattualità del malato mentale nei confronti di una società forse non ostile ma certo non incline ad atteggiamenti facilitanti una sua reale inclusione.

Occorre perseguire il raggiungimento di un adeguato livello di competenza personale e affermare quanto più è possibile i livelli di competenza sociale (*empowerment*):

– *Competenza personale*

Capacità di capire le informazioni importanti, di ragionare sui rischi e benefici delle opzioni potenziali, di apprezzare la natura della propria situazione e le conseguenze delle proprie scelte, e di esprimere infine una scelta. (Appelbaum & Grisso, 1996).

– *Competenze sociali*

Connessione tra il sentimento di competenza personale, il desiderio e la volontà di prendere parte alla vita pubblica. (Rappaport, 1987).

Subdimensioni (Rogers *et al.*, 1997):

1. rendimento – autostima
2. potere – mancanza di potere
3. attivismo sociale
4. corretti livelli di aggressività
5. ottimismo – controllo sul futuro.

La connessione richiamata da Rappaport nella sua definizione si esprime attraverso cinque subdimensioni che mettono in gioco gli aspetti più complessi della relazione sociale e comportano un elevato impegno assistenziale.

Il quadro terapeutico-riabilitativo fin qui descritto si differenzia sensibilmente dalle antiche tecniche di intrattenimento che, dentro o fuori dei manicomi, caratterizzarono gli interventi psicosociali in psichiatria fino alla fine degli anni ’70. L’affermazione di questa nuova progettualità ha comportato un diverso orientamento tecnico circa la scelta e i modi di

utilizzazione dei farmaci, in particolare degli antipsicotici, strumenti terapeutici indispensabili al buon esito degli interventi.

Un antipsicotico ideale dovrebbe rispondere ai seguenti requisiti:

- Efficacia su:
 - deliri
 - allucinazioni
 - disorganizzazione
 - sintomi negativi (?)
- Buon rapporto rischio/beneficio per effetti collaterali somatici
- Non induzione di:
 - sedazione stabile
 - depressione del tono dell'umore
 - deficit cognitivo
- Non induzione di sintomi extra-piramidali.

Non vi è dubbio che debba essere efficace sui sintomi positivi e sulla disorganizzazione. Sarebbe certo auspicabile che potesse essere efficace anche sui sintomi negativi ma non è pensabile che questo obiettivo sia raggiungibile in tempi ravvicinati. È altrettanto evidente, e ciò vale per qualunque farmaco, che debba avere un buon rapporto rischio/beneficio in riferimento agli effetti collaterali di tipo somatico. Questa valutazione dev'esser fatta anche per effetti collaterali gravi ma attesi che, se opportunamente monitorati, azzerano il loro potenziale di rischio. Si può serenamente affermare che più o meno tutti gli antipsicotici, tipici e atipici, attualmente in commercio nel nostro Paese, rispondono a questi requisiti di efficacia e di accettabile tollerabilità.

La vera partita della gestione del paziente schizofrenico si gioca allora su altri piani e in riferimento a effetti farmacologici che hanno specifica influenza sugli obiettivi terapeutico-riabilitativi fin qui ricordati e descritti. In tal senso l'antipsicotico ideale non deve indurre sedazione stabile, depressione del tono dell'umore, deficit della sfera cognitiva e, soprattutto, sintomatologia extra-piramidale. Ciò appare logico ove si consideri la natura degli obiettivi terapeutico-riabilitativi delineati e la particolare qualità prestazionale che obiettivi così complessi impongono al soggetto in trattamento.

In sostanza l'innovazione nel campo degli antipsicotici va ricercata, allo stato attuale delle conoscenze in psicofarmacologia, essenzialmente nel migliorare la qualità della relazione interpersonale e ambientale del soggetto psicotico. Il primo livello di questa ricerca passa attraverso la riduzione o la scomparsa di quegli effetti collaterali all'azione antipsicotica vera e propria che abbiamo poc'anzi ricordato, che creano non solo un grave handicap relazionale ma anche stigmatizzazione sociale, rinforzando la condizione di esclusione, estraneità, subordinazione e disagio.

Ciò è stato, fin ad oggi, sottovalutato. Mentre si può decisamente affermare che un effetto collaterale tradizionalmente "tollerato" dai clinici per mancanza di alternative, quale il parkinsonismo iatrogeno, è di gran lunga più svantaggioso, nel trattamento a lungo termine del paziente psicotico, di qualunque effetto avverso somatico. Non tanto per le limitazioni motorie che esso comporta quanto per l'immediata identificazione della particolare condizione patologica del soggetto con la conseguente, automatica e inevitabile presa di distanza relazionale da parte di chi interagisce con lui.

A maggior ragione questo vale per gli effetti palesi di rallentamento ideativo, cognitivo ed emotivo, che si aggiungono spesso all'analogia sintomatologia propria della malattia e che hanno

fatto coniare l'espressione di "sintomatologia negativa secondaria". In questo caso l'handicap è diretto, primario e risulta quasi sempre insuperabile.

Si può discutere (e lo si fa ormai da tempo) se i nuovi antipsicotici siano, al riguardo, effettivamente innovativi; o se invece abbiano creato illusioni di innovazione smentendo, nella pratica avanzata, il loro presunto profilo "morbido". Ma è opinione concorde della letteratura scientifica internazionale che un uso sapiente e mirato di queste sostanze, tutt'altro che sovrapponibili tra di loro nell'azione farmacologica, comporti enormi vantaggi gestionali nel trattamento a lungo termine delle psicosi schizofreniche rispetto agli antipsicotici tradizionali e consenta un indubbio miglioramento delle *performance* cognitive e relazionali. Rispetto al profilo dell'antipsicotico ideale che abbiamo tracciato non si è certo raggiunto il traguardo ma abbiamo sicuramente accorciato la distanza che da esso ci separa.

SCHIZOFRENIA: IPOTESI PATOFISIOLOGICHE E TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Fabio Fumagalli (a), Giorgio Racagni (a, b)

(a) Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Milano

(b) IRCCS, Centro San Giovanni di Dio, Fatebenefratelli, Brescia

La schizofrenia è una patologia complessa e invalidante che colpisce l'1% della popolazione mondiale. La sua eziologia è eterogenea e multifattoriale, con componenti genetiche e ambientali la cui patogenesi è tuttora sconosciuta. Tale patologia è caratterizzata da sintomi che possono essere divisi in due grandi categorie; i sintomi positivi sono caratterizzati da comportamenti che esprimono generalmente un comportamento bizzarro rispetto alla situazione normale e comprendono allucinazioni, disturbi del pensiero, dell'eloquio e paranoia; i sintomi negativi, invece, sono caratterizzati da comportamenti che esprimono una funzione ridotta rispetto allo stato normale come problemi cognitivi, isolamento sociale e deficit emozionali. Il trattamento dei pazienti schizofrenici con i neurolettici classici come l'aloiperidolo oppure atipici come la clozapina si è dimostrato efficace sui sintomi positivi, mentre i neurolettici classici sono risultati essere meno efficaci degli atipici per quanto riguarda i sintomi negativi. Lo sviluppo di nuovi farmaci non è semplice per la mancanza di modelli animali adeguati che possano mimare tali sintomi e che possano essere utilizzati per lo screening di nuove molecole.

Negli ultimi anni sono state suggerite diverse ipotesi, per lo più neurotrasmettitoriali, per spiegare le disfunzioni molecolari che sottendono la patologia schizofrenica:

- *Ipotesi dopaminergica*
 - Sostanze DA-mimetiche inducono sintomi psicotici.
 - Correlazione fra affinità per i recettori dopaminergici (D_2) e potenza clinica dei neurolettici classici.
 - Una percentuale di pazienti risponde in modo insufficiente ai neurolettici classici.
- *Ipotesi serotoninergica*
 - Gli agonisti dei recettori 5-HT₂ sono allucinogeni e possono esacerbare i sintomi della schizofrenia.
 - Il blocco dei recettori 5-HT_{2A} è una caratteristica comune agli antipsicotici atipici.
- *Ipotesi glutammatergica*
 - Nel cervello di pazienti schizofrenici esistono alterazioni strutturali e funzionali a carico della corteccia cerebrale dove il glutammato è il principale neurotrasmettitore.
 - La fenciclidina, antagonista dei recettori NMDA, induce sintomi psicotici ma riproduce anche i sintomi negativi e le disfunzioni cognitive proprie della schizofrenia.

Recentemente è stata postulata anche l'ipotesi di un'alterazione del neurosviluppo di alcuni circuiti cerebrali che suggerisce che il processo patogenico (genetico o ambientale) preceda l'inizio formale della patologia e avvenga durante la gestazione oppure durante i primi giorni di vita post-natale (1-3). I fattori eziologici specifici che potrebbero essere coinvolti, indipendentemente oppure in combinazione con la vulnerabilità genetica, comprendono

l'esposizione prenatale a virus, deficienze nutrizionali e complicazioni ostetriche al momento del parto (4). Vi sono chiare evidenze, derivanti da studi su famiglie e gemelli, che suggeriscono l'importanza della componente genetica nell'eziologia della schizofrenia anche se la percentuale di sviluppo di questa patologia fra i gemelli monozigoti si attesta solamente intorno al 50% implicando l'esistenza di altri fattori epigenetici o ambientali. Inoltre sono stati evidenziati, in pazienti poi rivelatisi schizofrenici, deficit motori, disturbi nelle funzioni cognitive e nelle interazioni sociali nel periodo che precedeva l'instaurarsi dei sintomi psicotici. Tutte queste evidenze suggeriscono quindi che i processi patofisiologici durante lo sviluppo precedono l'evidenziarsi dei sintomi schizofrenici.

Mentre appare ormai chiaro che aberranti processi durante il neurosviluppo possono predisporre l'individuo alla schizofrenia una volta raggiunta l'età adulta, l'inizio e il decorso della patologia sembrano derivare da specifici disturbi neurochimici che coinvolgono sistemi neurotrasmettitoriali come quello dopaminergico, glutammatergico e serotoninergico.

L'ipotesi dopaminergica è stata, per lungo tempo, la teoria neurochimica preminente per spiegare la schizofrenia. Nel corso degli anni, tale ipotesi è stata riveduta e corretta e, nella sua formulazione attuale, postula che un'iperattività a livello dei corpi cellulari dopaminergici dell'area ventrotemporale, che proiettano alla corteccia pre-frontale, determini i sintomi psicotici (5). Inoltre si è dimostrata una ipoattività dopaminergica dei neuroni dopaminergici mesocorticali che potrebbe costituire la base biochimica dei sintomi negativi della patologia come l'apatia e l'asocialità. Le osservazioni rilevanti a sostegno di questa teoria sono sostanzialmente due, e cioè la constatazione che sostanze dopamino-mimetiche (ad esempio la anfetamina e i farmaci ad esse correlati che aumentano l'attività del sistema dopaminergico) inducono sintomi psicotici e la correlazione esistente fra l'affinità per i recettori dopaminergici D_2 e la potenza clinica dei neurolettici classici (6-8). Tuttavia la considerazione che una elevata percentuale di pazienti risponde in modo insufficiente ai neurolettici classici suggerisce che l'iperattività dopaminergica non rappresenta una caratteristica comune di tutti i pazienti schizofrenici. Infatti studi di *imaging* hanno dimostrato che non vi erano differenze significative nella percentuale dei recettori dopaminergici occupati fra i pazienti che rispondono alla terapia con farmaci antipsicotici e quelli che ad essa invece non rispondono (9). A suffragare ulteriormente queste evidenze, il farmaco antipsicotico clozapina, che ha rappresentato il primo esempio di neurolettico atipico, mostra un'affinità per i recettori D_2 molto bassa suggerendo che proprietà farmacologiche diverse dall'antagonismo dei recettori D_2 possono spiegare la superiorità dell'efficacia clinica osservata con la clozapina (10). Un'ulteriore limitazione funzionale di questa ipotesi consiste nell'impossibilità di spiegare adeguatamente i deficit cognitivi e i sintomi negativi che si osservano nei pazienti schizofrenici. Inoltre i farmaci antipsicotici classici come l'aloiperidolo e la clorpromazina mostrano efficacia terapeutica sugli episodi acuti e ritardano la manifestazione di un successivo episodio psicotico ma presentano anche effetti collaterali rilevanti di tipo prettamente extra-piramidale quali discinesia tardiva e parkinsonismo ma anche endocrini come l'alterata secrezione di prolattina, effetti chiaramente correlabili all'occupazione massiva dei recettori dopaminergici D_2 . I recettori dopaminergici clonati sono 5 anche se l'efficacia clinica dei farmaci antipsicotici è da mettere in relazione soprattutto all'antagonismo dei recettori D_1 e D_2 . Il blocco di questi recettori produce effetti diversi; ad esempio l'antagonismo D_1 produce un'aumentata attività a livello della corteccia pre-frontale che si è dimostrata utile nel migliorare i deficit cognitivi mentre l'antagonismo D_2 migliora i sintomi positivi e psicotici.

La numerosità e la rilevanza clinica delle limitazioni della teoria dopaminergica hanno fatto ipotizzare che altri sistemi potessero contribuire alla patogenesi della schizofrenia. L'ipotesi alternativa più consistente implica evidenti alterazioni della funzione recettoriale glutammatergica di tipo NMDA (11-15). È stato dimostrato che nel cervello di pazienti

schizofrenici esistono alterazioni strutturali e funzionali a carico della corteccia cerebrale, area nella quale il glutammato è il principale neurotrasmettitore. Inoltre la fenciclidina, antagonista dei recettori NMDA, è in grado di produrre sintomi positivi, negativi e di tipo cognitivo in soggetti sani, riproducendo quindi le più importanti peculiarità della patologia. Infatti l'abuso di fenciclidina è in grado di provocare allucinazioni, deliri, disturbi del pensiero, disfunzioni cognitive e ridotta interazione sociale. In accordo con l'ipotesi della ridotta funzionalità glutammatergica vi sono le osservazioni effettuate nei ratti in cui i farmaci antipsicotici sono in grado di bloccare alcuni degli effetti prodotti dagli antagonisti dei recettori NMDA. Ad esempio, sia i farmaci tipici sia i farmaci atipici riducono gli effetti neurotossici dell'MK-801, un antagonista del recettore NMDA, e antagonizzano l'attivazione comportamentale indotta dall'MK-801. Tuttavia alcuni comportamenti sono differenzialmente antagonizzati dai farmaci tipici e atipici. Per esempio, la clozapina e l'olanzapina sono in grado di antagonizzare i deficit sociali indotti dalla fenciclidina mentre ciò non accade con l'aloiperidolo e la raclopride, due farmaci tipici. Inoltre, i farmaci con proprietà antipsicotiche atipiche, ma non i tipici, riducono i deficit di *prepulse inhibition* indotti dagli antagonisti dei recettori NMDA, caratteristica che sarà approfondita successivamente.

Oltre alle due ipotesi testate citate, è stata suggerita anche l'ipotesi serotoninergica della schizofrenia che trae spunto dal fatto che gli agonisti dei recettori 5-HT₂ quali LSD sono allucinogeni e possono esacerbare i sintomi della schizofrenia. Inoltre, come vedremo nel prosieguo, il blocco di un sottotipo di questi recettori, e precisamente i recettori 5-HT_{2A}, è una caratteristica comune agli antipsicotici atipici.

Gli effetti collaterali causati dai farmaci tipici hanno sicuramente contribuito a promuovere la ricerca e lo sviluppo di nuove molecole antipsicotiche, di cui abbiamo già brevemente accennato, che sono state identificate come "sostanze atipiche" in contrapposizione ai farmaci "classici" o "tipici".

La terapia farmacologica della schizofrenia comprende:

1. Antipsicotici classici o tipici
 - fenotiazine
 - butirrofenoni
 - tioxanteni
2. Antipsicotici di nuova generazione o atipici
 - clozapina
 - olanzapina
 - quetiapina
 - risperidone
 - ziprasidone.

La caratteristica comune di queste nuove molecole consiste nella minor incidenza di effetti indesiderati, soprattutto quelli extra-piramidali, e nella mancanza di iperprolattinemia. Le molecole più conosciute appartenenti a questa categoria sono la clozapina, che è da considerare il capostipite, l'olanzapina, la quetiapina, il risperidone e il ziprasidone (17, 18). Perché un farmaco possa essere considerato atipico deve superare alcuni test preclinici (17) fra i quali quello del *binding* recettoriale, l'iperprolattinemia, l'azione selettiva sui neuroni dopaminergici dell'area A9-A10, differenze anatomiche nella regolazione genica (c-fos) e l'inibizione da preimpulso. Dal punto di vista farmacodinamico, la caratteristica precipua delle molecole atipiche è di legare con minor affinità i recettori dopaminergici D₁ e D₂ ma di legare con maggiore affinità altri recettori come i recettori serotoninergici 5-HT_{2A}, i recettori adrenergici e i recettori istaminergici spiegando così la minor incidenza degli effetti extra-piramidali (Extra-Pyramidal Symptoms, EPS) conseguenti al blocco del recettore D₂ (Figura 1).

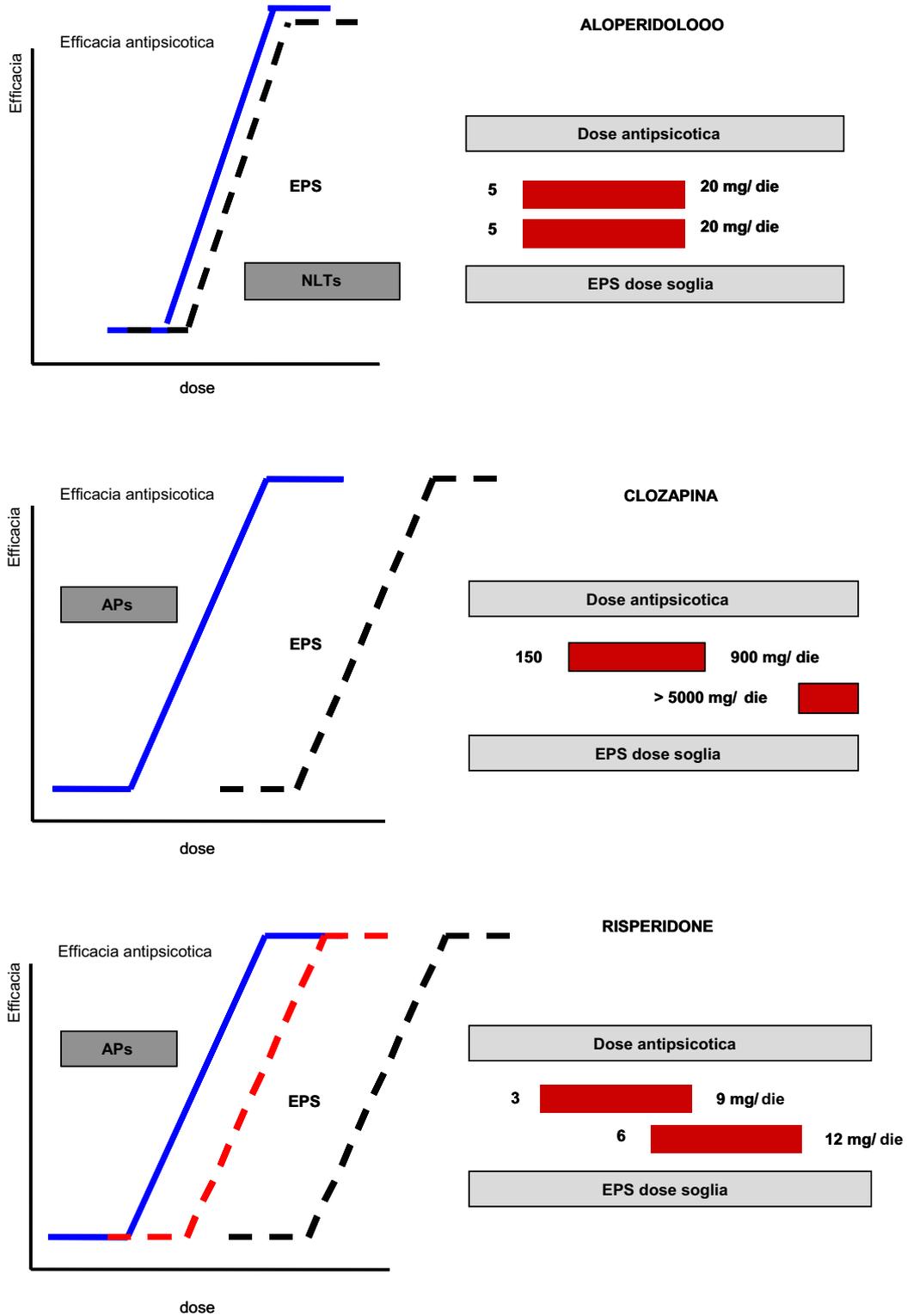


Figura 1. Curve dose-risposta di alcuni antipsicotici tipici e atipici relativi all'efficacia terapeutica e all'insorgenza di EPS

Inoltre l'uso delle molecole atipiche non provoca iperprolattinemia, un importante effetto collaterale legato all'uso dei farmaci antipsicotici classici e che comporta una serie di disfunzioni sessuali e riproduttive; ciò è correlabile al ridotto blocco dei recettori dopaminergici D₂ che controllano in maniera inibitoria il rilascio della prolattina a livello tuberoinfundibolare. Tuttavia la minore incidenza di effetti collaterali non costituisce l'unico vantaggio di questa classe di farmaci. Queste molecole, infatti, si sono dimostrate attive, almeno parzialmente, nei pazienti che non rispondevano alla terapia con i farmaci antipsicotici classici e possono contrastare i deficit cognitivi dei pazienti schizofrenici (17). I neurolettici atipici sono caratterizzati quindi da un elevato rapporto di affinità verso i recettori 5-HT₂ rispetto ai recettori dopaminergici D₂ e questo rapporto è considerato molto importante per considerare un farmaco appartenente alla classe degli atipici. Un'altra caratteristica che permette di classificare un farmaco antipsicotico come atipico è il profilo multirecettoriale: infatti, questi farmaci interagiscono, anche se con affinità diverse, con i recettori serotoninergici, colinergici, adrenergici e istaminergici (Tabella 1).

Tabella 1. Principali effetti recettoriali dei farmaci antipsicotici

Sistema Neurotrasmettitoriale	Attività recettoriale	Effetti positivi	Effetti negativi
Dopaminergico	Blocco D ₁	La stimolazione comporta un aumentata attività in corteccia pre-frontale utile per i disturbi cognitivi	EPS Iperprolattinemia
	Blocco D ₂	Miglioramento dei sintomi positivi e psicotici	
	Blocco D ₄	I composti selettivi sono scarsamente efficaci	
Serotonergico	Blocco 5-HT _{2A}	Miglioramento sintomi positivi. Riduzione EPS	Aumento ponderale
	Blocco 5-HT _{2C}	Aumento dell'attività dopaminergica in corteccia pre-frontale	
	Stimolo 5-HT _{1A}	Possono potenziare l'attività degli antipsicotici. Proprietà ansiolitiche e antidepressive	
	Blocco 5-HT ₆ e 5-HT ₇	Possibile attività sui disturbi cognitivi	
Colinergico	Blocco M ₁	Riduzione EPS	Disturbi accomodazione, stipsi, ritenzione urinaria; tachicardia sinusale, disturbi cognitivi
Istaminergico	Blocco H ₁	Sedazione	Sonnolenza Incremento ponderale
Adrenergico	Blocco ζ ₁	Antagonizzano gli effetti indotti da fenciclidina	Ipotensione, tachicardia riflessa, potenziamento azione antiipertensiva del prazosin
	Blocco ζ ₂	Modulazione attività dopaminergica in corteccia pre-frontale, miglioramento sintomi depressivi e funzioni cognitive; Attività antipsicotica con blocco combinato D ₂ /ζ ₂	Blocco attività antiipertensiva della clonidina

È importante inoltre sottolineare che oltre alle similitudini, fra queste molecole di nuova generazione vi sono anche delle differenze che consistono soprattutto nell'interazione con i recettori serotoninergici 5-HT_{1A}, 5-HT₆ e 5-HT₇ e all'interazione con i recettori colinergici di tipo muscarinico.

Una caratteristica comune a tutti i farmaci antipsicotici consiste nella necessità di un trattamento prolungato per diverse settimane affinché sia ottenuto un effetto terapeutico. Quest'osservazione suggerisce che gli effetti di questi farmaci sono indiretti e che le loro azioni non sono legate alla fase iniziale del trattamento bensì ad una successiva fase di adattamento. I meccanismi molecolari che sottendono tale fase di adattamento non sono attualmente conosciuti ma coinvolgono molto probabilmente cambiamenti a livello della trascrizione genica. Il profilo atipico dei neurolettici di nuova generazione trova riscontro nei meccanismi adattativi che regolano la modulazione genica del gene precoce c-fos19. Il gene c-fos è considerato come un *marker* di attività per le cellule neuronali e la sua attivazione determina cambiamenti nella trascrizione genica a livello nucleare. I farmaci antipsicotici tipici e atipici producono un diverso profilo anatomico di modulazione di c-fos e tali differenze potrebbero essere messe in relazione ad alcuni aspetti dell'azione clinica di questi composti. In particolare è stato dimostrato che i farmaci tipici aumentano l'espressione di c-fos a livello dello striato dorsale, una regione cerebrale ad alta densità di recettori dopaminergici D₁ e D₂ e quindi coinvolta negli EPS prodotti da questi composti; al contrario solo alcune molecole atipiche inducono un aumento dell'espressione di c-fos nella corteccia pre-frontale, un'area di rilevante importanza per l'instaurarsi dei sintomi negativi e dei deficit cognitivi, i cui miglioramenti rappresentano una caratteristica, già sottolineata precedentemente, di questa categoria di farmaci. Tuttavia, entrambe queste classi di farmaci regolano in maniera simile l'espressione di questo gene precoce a livello del nucleo *accumbens*, un'area che quindi potrebbe mediare i loro effetti sui sintomi positivi verso i quali sia i neurolettici tipici sia gli atipici sembrano essere efficaci19.

Un'ulteriore differenza fra gli antipsicotici tipici e atipici è riscontrabile nella loro regolazione della *prepulse inhibition* (PPI). La PPI è una tecnica non invasiva che sta contribuendo in misura significativa a scoprire i meccanismi alla base dei deficit di attenzione, di raccolta ed elaborazione dell'informazione, ritenuti oggi aspetti chiave dell'andamento cronico di questo grave disturbo. Per PPI s'intende la riduzione della risposta di flessione ed estensione muscolare (risposta *startle*) che si osserva quando uno stimolo sottosoglia (*prepulse*) – acustico oppure tattile – precede di pochi millisecondi lo stimolo test (*pulse*). La PPI rappresenta un fenomeno ben documentato sia in studi sull'uomo sia in sperimentazioni su animali. Nei pazienti affetti da schizofrenia l'effetto inibitorio esercitato dal *prepulse* sulla risposta *startle* risulta compromesso. Tale deficit della PPI viene interpretato come espressione della perdita di filtrare adeguatamente gli stimoli sensoriali e del conseguente sovraccarico del cervello di stimoli che non possono essere più "processati" adeguatamente. Nel corso dell'ultimo decennio numerose sperimentazioni sono state focalizzate sullo studio dei substrati corticali e sottocorticali della PPI per approfondire le basi fisiopatologiche del deficit di PPI osservato nella schizofrenia. Le sperimentazioni animali hanno evidenziato deficit della PPI dopo somministrazione di agonisti dopaminergici, di agonisti serotoninergici e di antagonisti del glutammato, supportano quindi l'utilizzo degli antagonisti di questi recettori nella terapia della schizofrenia (20). Nell'ambito dello studio sui sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella PPI, recenti interessi della ricerca si sono concentrati in particolare sui circuiti neuronali che sottendono il deficit della PPI dopo somministrazione di fenciclidina, documentato ampiamente in letteratura (21). Un motivo principale di questo rinnovato interesse per la fenciclidina è la dimostrazione, più volte confermata, che il deficit della PPI provocato in questo modello di psicosi sembra essere eliminato soltanto dagli antipsicotici della nuova generazione – quelli considerati più efficaci sulle disfunzioni cognitive ritenute oggi gli aspetti più devastanti a lungo

termine della schizofrenia (ad esempio con clozapina e olanzapina) – mentre persiste con gli antipsicotici classici ad azione prevalente sul sistema dopaminergico (ad esempio con aloperidolo e con i farmaci antagonisti dei recettori 5-HT₂). Quindi siccome tali sintomi rispondono meglio al trattamento con i neurolettici atipici, vi sono ragioni empiriche e teoriche per considerare il ripristino di una normale PPI in ratti trattati con antagonisti del recettore NMDA come un test predittivo delle proprietà antipsicotiche atipiche di questi farmaci. Più precisamente, è stato dimostrato che sia i neurolettici tipici (aloperidolo) che gli atipici (clozapina) sono in grado di ripristinare i deficit di PPI determinati dal trattamento degli animali con agonisti del sistema dopaminergico come l'apomorfina (22), mentre se gli stessi deficit sono indotti da antagonisti NMDA come la fenciclidina e la ketamina, non vengono corretti dall'aloperidolo ma solo dai farmaci atipici come la clozapina, l'olanzapina e la quetiapina (23) anche se, in alcuni ceppi di ratti, tali differenze risultano meno chiare. Dall'analisi della modulazione del gene precoce c-fos e della PPI da parte dei farmaci antipsicotici tipici e atipici appare chiaro che non è corretto dividere tali composti in due gruppi omogenei. Piuttosto, è possibile affermare che ciascuna molecola, appartenente ai farmaci di ultima generazione, presenta un proprio profilo farmacologico determinato dai recettori con cui interagisce a livello cerebrale.

La schizofrenia è stata una patologia di difficile investigazione per la ricerca. Ciò non è tuttavia sorprendente dato che questa patologia coinvolge gli aspetti più misteriosi della mente dell'uomo, come le emozioni e i processi cognitivi. Gli approcci biologici sono stati di valore limitato proprio a causa della mancanza di un'ipotesi generale da validare.

È comunque importante riportare che le evidenze cliniche accumulate fino ad ora confermano largamente i risultati ottenuti da studi nei modelli animali, confermando che i nuovi antipsicotici sono efficaci e presentano scarsi effetti extra-piramidali rispetto agli antipsicotici classici. Ciò nondimeno rimane ancora molto da studiare riguardo a queste molecole, in particolar modo in riferimento ad alcuni gruppi di pazienti, ad esempio quei pazienti che sono refrattari al trattamento con gli antipsicotici classici e i pazienti con disturbi cognitivi; non è possibile, infatti, escludere che alcune differenze nello spettro degli effetti collaterali indesiderati possano essere smascherate da studi più sistematici e con un maggior numero di pazienti.

Bibliografia

1. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, antipsychotic drugs and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia Res* 1995;16:87-110.
2. Terenius L. Schizophrenia: pathophysiological mechanisms – a synthesis. *Brain Res Rev* 2000;31: 401-404.
3. Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron* 2000;28:325-34.
4. McDonald C, Murray RM. Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000;31:130-7.
5. Carlsson A, et al. Network interactions in schizophrenia – therapeutic implications. *Brain Res Rev* 2000;31:342-9.
6. Carlsson A, et al. Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *European Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(suppl. 4):IV/37-IV/43.
7. Glenthøj BY, Hemmingsen R. Transmitter dysfunction during the process of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(suppl. 395):105-12.

8. Benes FM. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000;31:251-69.
9. Coppens HJ, *et al.* High central D₂-receptor occupancy as assessed with positron emission tomography in medicated but therapy-resistant schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991;29:629-34.
10. Kerwin RW. The new atypical antipsychotics-a lack of extra-pyramidal side effects and new routes in schizophrenia research. *Br J Psychiatry* 1994;164:141-8.
11. Duncan GE, *et al.* An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Res Rev* 1999;29:250-64.
12. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:998-1007.
13. Olney JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatry Res* 1999;33:523-33.
14. Ellison G. The NMDA antagonists phencyclidine, ketamine and dizocilpine as both behavioural and anatomical models of dementias. *Brain Res Rev* 1995;20:250-67.
15. Gaintedinov RR, *et al.* Genetic animal models: focus on schizophrenia. *Trends Neurosci* 2001;24:527-33.
16. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:10S-5S.
17. Arnt J, Skarsfeldt M. Do novel antipsychotic share similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:63-101.
18. Weiser M, *et al.* Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? *Schizophrenia Res* 2000;46:81-9.
19. Robertson GS, *et al.* Induction patterns of fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271:1058-66.
20. Sverdlov NR, *et al.* Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behav Pharmacol* 2000;11:185-204.
21. Martinez ZM *et al.* Effects of sustained phencyclidine exposure on sensorimotor gating of startle in rats. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:28-39.
22. Sverdlov NR *et al.* Central dopamine hyperactivity in rats mimics abnormal acoustic startle in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1986;21:23-33.
23. Varty GB, Higgins GA. Examination of drug-induced and isolation-induced disruptions of prepulse inhibition as models to screen antipsychotic drugs. *Psychopharmacology* 1995;122:15-26.

VALUTAZIONE DEGLI STUDI PRECLINICI PER L'AVVIO DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE I CON NUOVI ANTIPSICOTICI

Marino Massotti, Patrizia Popoli

Laboratorio di Farmacologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'avvio della sperimentazione clinica con un nuovo farmaco è giustificato quando esistono ipotesi, adeguatamente sostenute, sulla sua attività farmacodinamica e sui potenziali rischi cui sono esposti i pazienti da arruolare. I rischi non debbono, tuttavia, eccedere quelli associati agli altri farmaci appartenenti alla medesima categoria, salvo che non siano bilanciati da sostanziali vantaggi terapeutici.

Nel caso della sperimentazione clinica di fase I, queste ipotesi sono formulate per estrapolazione dai risultati ottenuti negli studi animali. Per l'inquadramento farmacodinamico, si ricorre a modelli sperimentali che intendono riprodurre la malattia umana cui il farmaco è destinato.

La validità predittiva di un modello animale rispetto alla malattia umana cui fa riferimento è basata su alcuni criteri. In presenza di sintomi simili o correlabili si parla di validità "apparente", mentre in caso di identica eziopatogenesi si parla di validità "strutturale".

Esiste infine il criterio della "validazione farmacologica", rappresentato dalla comune risposta a determinati farmaci di uso clinico consolidato nel trattamento della malattia umana di riferimento.

L'inquadramento del profilo di tollerabilità di un nuovo farmaco, passa attraverso gli studi di "safety farmacologica" e quelli classici di tossicità d'organo dopo somministrazione ripetuta (1).

Attualmente, per la selezione di nuovi antipsicotici non sono disponibili modelli sperimentali animali sufficientemente predittivi dell'effetto in clinica.

La correlazione fra alcuni comportamenti animali indotti sperimentalmente, talvolta spontanei, e alcuni sintomi dei pazienti schizofrenici (Tabella 1), così come la presenza di disfunzione cognitive e dell'attenzione tipiche degli schizofrenici in soggetti con lesioni dell'ippocampo (2), hanno consentito un approfondimento delle conoscenze sui meccanismi fisiopatologici delle psicosi.

I risultati di questi studi hanno favorito la messa a punto di alcuni modelli sperimentali che, tuttavia, presentano solamente analogie superficiali rispetto ai quadri clinici delle psicosi, e il loro impiego è sostenuto esclusivamente da verifiche empiriche del loro valore previsionale rispetto alla clinica.

L'unico elemento di sicura convergenza fra questi modelli e la malattia umana, è rappresentato dalla loro risposta ai composti impiegati per il controllo di alcuni sintomi delle psicosi.

Tabella 1. Possibile correlazione fra alcuni sintomi nei pazienti schizofrenici e comportamento animale

SINTOMATOLOGIA CLINICA	COMPORAMENTO ANIMALE
Sintomi positivi nella fase precoce	
Attività ripetitiva	€ Ripetizione di determinate risposte ma non di altre
Ideazione bizzarra	€ Segnali di pericolo o aggressività
Disturbi affettivi	€ Modifiche del contatto sociale
Comportamento bizzarro	€ Azioni non finalizzate, contatto con altri animali nonostante la loro aggressività
Distorta interpretazione	€ Iperreattività a stimoli usuali o familiari
Sintomi negativi nella fase precoce	
Riduzione-assenza di igiene personale	€ Assenza di <i>grooming</i> in tutto il corpo o eccessiva attenzione ad alcune parti di esso
Affettività ed emozionalità ridotte	€ Sguardo fisso nel vuoto, non risposte a stimoli socializzanti del gruppo
Autoisolamento	€ Assenza di contatto fisico e di <i>grooming</i> con altri animali
Sintomi positivi nella fase tardiva	
Delusioni	€ Mancato rispetto della gerarchia sociale del gruppo
Allucinazioni	€ Gatto: comportamento finalizzato verso oggetti assenti
	€ Scimmia: comportamento aggressivo verso stimoli inesistenti, <i>grooming</i> e morsi di specifiche zone della cute
Sintomi negativi nella fase tardiva	
Linguaggio incoerente e povero	€ Vocalizzazione atipica e frammentata
	Assenza di vocalizzazione
Affettività assente	€ Atteggiamento isolato e passivo
	Assenza di risposte al contatto sociale e a provocazioni

Elementi alla base delle moderne strategie per la selezione degli antipsicotici

La complessità dei problemi di farmacologia previsionale degli antipsicotici, così come per le altre patologie psichiatriche, è maggiore rispetto alle altre categorie di farmaci, a causa delle difficoltà di disporre di modelli animali adeguati. Inoltre, il trattamento delle psicosi prevede due distinte strategie terapeutiche.

La *prima strategia* è mirata a bloccare la fase acuta, e ha come obiettivo primario la riduzione quanto più precocemente possibile dei sintomi (allucinazioni, delusioni, agitazione psicomotoria, disturbi del pensiero), anche al fine di evitare esiti più gravi a lungo termine. Tutti i farmaci attualmente impiegati in clinica sono in grado di controllare la fase acuta della psicosi.

La *seconda strategia* è messa in atto quando il paziente entra in una fase stabile e presenta sintomi psicotici contenuti. L'obiettivo principale da perseguire è di minimizzare l'incidenza delle ricadute. Obiettivi secondari sono il controllo delle alterazioni cognitive e dei sintomi

negativi (appiattimento affettivo e isolamento sociale). La scelta del trattamento – impiego di antipsicotici classici a dosi più basse o di antipsicotici atipici a dosi piene (3) – non ha attualmente un chiaro indirizzo, per l'assenza di studi clinici comparativi di potenza e durata del follow-up adeguate. Il crescente impiego degli antipsicotici di nuova generazione è sostenuto da evidenze, anche se non ancora conclusive, sulla loro minore potenzialità di indurre gravi effetti indesiderati rispetto agli antipsicotici classici, quali, ad esempio, gli effetti extra-piramidali (Extra-Pyramidal Symptoms, EPS) ed endocrini da butirrofenoni e fenotiazine o l'agranulocitosi da clozapina (3, 4).

I modelli sperimentali attualmente disponibili nella farmacologia previsionale degli antipsicotici presentano in modo più accentuato, rispetto alle altre categorie di farmaci, i limiti tipici dei modelli animali per l'identificazione di composti innovativi.

Le principali ragioni di tale difficoltà sono le seguenti: i) le modalità di conduzione degli esperimenti sono state a suo tempo ottimizzate con gli antipsicotici classici, comunemente impiegati come composti di riferimento, e ii) i modelli sono in grado di riprodurre solamente alcune fasi della dinamica della malattia (1).

Ne deriva che per il corretto inquadramento in fase preclinica di un nuovo antipsicotico è necessario: i) delimitare chiaramente le ipotesi di lavoro già consentite o viceversa escludere quelle non consentite in base alle conoscenze disponibili, e ii) esaminare gli effetti di un nuovo antipsicotico su più modelli sperimentali in confronto con altri farmaci, in particolare quelli utilizzati per ottimizzare il modello, evidenziando le aree di sovrapposizione e le differenze.

Le strategie a breve-medio termine della moderna ricerca sugli antipsicotici sono orientate a superare i maggiori limiti dell'attuale armamentario terapeutico.

Gli obiettivi principali sono: i) la minimizzazione dei rischi di complicanze extra-piramidali, precoci e tardive, ed ematologiche, ii) la riduzione delle alterazioni endocrine (iperprolattinemia), iii) l'ottenimento di un'efficace azione terapeutica sui sintomi negativi, e iv) il trattamento delle forme resistenti di schizofrenia (3).

Modelli di farmacologia previsionale degli antipsicotici

Le ipotesi formulate nel tempo sulla possibile eziopatogenesi della schizofrenia, hanno consentito di indirizzare la ricerca verso composti attivi sui recettori dopaminergici, serotoninergici, adrenergici, oppioidi, colinergici, GABAergici e glutammatergici.

Sebbene ciascuna di tali ipotesi sia sostenuta da una serie di osservazioni cliniche e sperimentali (Tabella 2), quella su cui si fonda gran parte della farmacologia classica degli antipsicotici, sin dall'inizio degli anni '70, è senz'altro quella dopaminergica (5).

Questa è basata sulle seguenti osservazioni: i) i neurolettici classici (fenotiazine e butirrofenoni) sono dotati di proprietà antidopaminergiche (5, 6), ii) gli antipsicotici tipici e atipici si legano con alta affinità al recettore D₂ postsinaptico (7, 8), iii) le sostanze che potenziano la trasmissione dopaminergica favoriscono la comparsa di segni positivi delle psicosi⁶, iv) i sintomi positivi sembrano essere correlati ad un'iperfunzione dopaminergica nel sistema mesolimbico e quelli negativi ad un'ipofunzione dopaminergica nel sistema mesocorticale (soprattutto a livello della corteccia pre-frontale ed entorinale) (9), e vi) per ottenere un'azione antipsicotica è necessaria l'occupazione del 60% del recettore D₂ da parte del composto (10), anche se questo valore è risultato inferiore con la clozapina (20-60%) (11, 12) e superiore con i neurolettici (70-90%) (12, 13).

Tabella 2. Ipotesi sull'eziopatogenesi della schizofrenia

<p>€ IPOTESI DOPAMINERGICA</p> <ul style="list-style-type: none">- Antipsicotici tipici sono bloccanti dell'attività dopaminergica- Aumento dei recettori D₂ nel <i>n. caudato</i>, <i>n. accumbens</i> e tubercolo olfattorio in pazienti schizofrenici non trattati- Trasmissione dopaminergica nel sistema mesolimbico interferisce sui processi di attenzione, motivazione, capacità di filtrare gli stimoli, pianificazione e organizzazione del comportamento e della socializzazione- Sintomi di intossicazione da amfetamina sono simili a quelli della schizofrenia paranoide- Riduzione della liberazione di DA dalle terminazioni pre-sinaptiche- Antagonisti dei recettori D₂ inibiscono le risposte nel test di evitamento attivo condizionato
<p>€ IPOTESI SEROTONINERGICA</p> <ul style="list-style-type: none">- I nuovi antipsicotici sono attivi sul recettore 5-HT₂- L'intossicazione da LSD (agonista relativamente selettivo 5-HT₂) provoca allucinazioni- PCPA provoca iperreattività a stimoli esterni e aggressione (mania?)- Agonisti del recettore 5-HT_{2A} inibiscono le risposte nel test di evitamento attivo condizionato
<p>€ IPOTESI ADRENERGICA</p> <ul style="list-style-type: none">- In passato si riteneva che un aumento della trasmissione NE avesse rilevanza nella patogenesi delle psicosi- Gli antipsicotici atipici hanno proprietà ζ-bloccanti- La clozapina aumenta le concentrazioni plasmatiche di NE nei pazienti schizofrenici
<p>€ IPOTESI OPIOIDE</p> <ul style="list-style-type: none">- ν-Endorfina provoca effetti antipsicotici- Morfina inibisce le risposte nel test di evitamento attivo condizionato
<p>€ IPOTESI COLINERGICA</p> <ul style="list-style-type: none">- Anticolinergici (scopolamina) producono allucinazioni- Agonisti del recettore muscarinico inibiscono le risposte nel test di evitamento attivo condizionato e riducono il <i>climbing behaviour</i> da apomorfina
<p>€ IPOTESI GABAERGICA</p> <ul style="list-style-type: none">- Infusione di GABA agonisti in alcune aree del cervello provoca sedazione e catalessia (<i>globus pallidus</i>), aggressività e aumentata assunzione di cibo (VTA)
<p>€ IPOTESI GLUTAMMATERGICA</p> <ul style="list-style-type: none">- Fenciclidina e altri anestetici dissociativi (NMDA antagonisti) provocano effetti di tipo sia eccitatorio sia depressivo, migliorati dalla somministrazione di antipsicotici- Aloperidolo è il più potente legando per il sito ω del recettore NMDA- La riduzione del glutammato nel cervello può provocare nell'animale di laboratorio comportamenti assimilabili ai segni negativi della schizofrenia- Antagonisti del recettore AMPA/kainato inibiscono le risposte nel test di evitamento attivo condizionato

Recentemente, l'osservazione che alcuni antipsicotici atipici mostrano un'alta affinità anche per il recettore 5-HT_{2A}, ha suggerito la possibilità che un alterato equilibrio fra trasmissione dopaminergica e serotoninergica possa rappresentare un momento patogenetico importante nella

comparsa delle psicosi (14). Quest'ipotesi è supportata dalla dimostrazione che la riduzione del tono serotoninergico nel sistema nervoso centrale provoca un'aumentata liberazione di dopamina nella corteccia pre-frontale e una sua riduzione a livello del sistema limbico (15, 16).

Occorre inoltre ricordare che alcuni antipsicotici mostrano maggiore affinità per recettori differenti da quelli dopaminergici e serotoninergici, come ad esempio l'aloiperidolo per recettore ω (17) e l'olanzapina per il recettore H_1 (8). Quindi, le strategie dirette ad individuare farmaci innovativi potrebbero trarre vantaggio dall'approfondimento delle conoscenze sul ruolo degli altri neurotrasmettitori nella patogenesi della schizofrenia (Tabella 2).

In passato, la selezione di nuovi antipsicotici si basava esclusivamente sulla sovrapposizione degli effetti dei nuovi farmaci a quelli dei butirrofenoni e delle fenotiazine, in determinati modelli preclinici (Tabella 3). Questi dati sono stati sottoposti nel tempo ad un attento riesame, ma debbono essere tenuti in considerazione in quanto questi farmaci sono ancora utilizzati come composti di riferimento.

Tabella 3. Principali proprietà neuropsicofarmacologiche degli antipsicotici classici (fenotiazine e butirrofenoni)

€ Attività sempre presenti
<ul style="list-style-type: none"> - Interferenza con le risposte nel test di evitamento attivo condizionato - Interferenza con le risposte alimentari - Riduzione dell'attività spontanea nel topo - Antagonismo degli effetti stimolanti dell'amfetamina nel topo - Antagonismo di alcuni effetti dell'apomorfina (ipotermia e arrampicamento, rotazioni nei ratti con lesione unilaterale della via nigrostriatale da 6-OHDA) - Incremento dei livelli striatali e limbici di HVA - Incremento dei livelli plasmatici di prolattina - Induzione di catalessia nel topo - Antagonismo della letalità da NE nel ratto - Induzione di ptosi palpebrale nel topo e nel ratto
€ Attività presenti, la cui specificità rispetto al profilo neurolettico è messa in discussione
<ul style="list-style-type: none"> - Aumento della latenza di risposta nell'hot plate - Riduzione del riflesso stretching da acido acetico nel topo
€ Attività presenti in alcuni neurolettici di riferimento, con un profilo variabile, verosimilmente da non considerare come parte integrante del profilo neurolettico
<ul style="list-style-type: none"> - Blocco delle stereotipie da amfetamina e apomorfina nel ratto - Effetto antiaggressivo nel topo - Inibizione del riflesso corneale e pinneale nel topo - Ipotermia nel topo e nel ratto - Antagonismo delle convulsioni da triptofano nel topo - Antagonismo dei tremori indotti da tremorina nel topo - Catalessia nel ratto - Potenziamiento dell'ipnosi da barbiturici nel topo, effetti depressivi aspecifici, incoordinazione motoria, rilasciamento muscolare (riflesso di raddrizzamento, test del cilindro rotante, test della rete inclinata, test della trazione e sospensione)
€ Attività assenti
<ul style="list-style-type: none"> - Attività anticonvulsivante (MES e PTZ nel topo) - Riduzione del riflesso da pinzamento della coda nel topo

Oggi, la selezione di nuovi antipsicotici inizia con la definizione del loro profilo di *binding* e della loro capacità di interferire sulla ricaptazione presinaptica di alcuni neurotrasmettitori. Seguono poi una serie di studi volti ad evidenziare l'efficacia del composto nell'antagonizzare comportamenti animali indotti da un potenziamento della trasmissione dopaminergica e serotoninergica, o nel ridurre il loro tono in determinate aree del cervello.

Per quanto concerne la sicurezza degli antipsicotici, sono state evidenziate alcune correlazioni significative fra l'affinità su specifici recettori e determinati effetti indesiderati, quali: i) i rischi di EPS sembrano legati ad un'occupazione >85% del recettore D₂ nello striato e ad un aumento dell'attività colinergica (3, 10, 11, 13); ii) la discinesia tardiva è ascrivibile ad una supersensitività del recettore dopaminergico (18); iii) l'iperprolattinemia è attribuibile all'inibizione dei D₂ nel nucleo arcuato dell'ipotalamo (19); iv) l'aumento dell'appetito e conseguentemente del peso corporeo è riferibile alla inibizione del recettore D₂ nel nucleo perifornicale e dei recettori 5-HT₂ e istaminici (19); v) le variazioni della temperatura corporea sono legate all'inibizione dei recettori dopaminergici nell'ipotalamo (D₂, D₃) (19); vi) la sensazione di spossatezza è riferibile all'inibizione dei recettori ζ_1 e H₁; vii) la ridotta salivazione, i disturbi visivi, la stipsi e le ritenzione urinaria sono riferibili all'inibizione dei recettori muscarinici (19).

Antipsicotici sottoposti a studi clinici di fase I in Italia

Nel periodo 1977-2000, la Commissione *ad hoc* dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha esaminato nove antipsicotici da avviare alla sperimentazione clinica di fase I in Italia. Si è trattato in prevalenza di nuove molecole, la maggior parte delle quali dotate di attività antidopaminergica e, negli ultimi tempi, anche di un meccanismo d'azione innovativo o più selettivo. Un'indagine svolta dall'ISS nel 2000 ha mostrato che solamente tre molecole sono state registrate, mentre per le altre sei lo sviluppo clinico non è stato avviato (2 casi) o è stato interrotto in fase II (2 casi) o III (2 casi). Fra le molecole registrate, tutte presentavano dati preclinici indicativi di un possibile vantaggio in termini di efficacia e di minor rischio di EPS (Tabella 4). Tuttavia, gli studi clinici controllati fino ad ora eseguiti, non hanno dimostrato in modo chiaro e inequivocabile questi vantaggi (3, 4).

Tabella 4. Innovatività preclinica e follow-up dei farmaci antipsicotici esaminati dalla Commissione *ad hoc* dell'ISS nel periodo 1977-2000

Farmaco	Entità chimica	Meccanismo d'azione	Efficacia maggiore	Riduzione tossicità	Follow-up
SKF	Nuova molecola	Non innovativo	No	No	Sperimentazione non avviata
DL	Nuova molecola	Non innovativo	Modesta	No	Fase III sospeso
LR	Nuova molecola	Non innovativo	Modesta	Modesta	Sperimentazione non avviata
AF	Analogo molecola	Modesta innovatività	No	Sì	Fase III sospeso
DAN	Analogo molecole note	Innovativo	Sì	No*	Registrato 1993
R	Nuova molecola	Innovativo	Sì	Sì	Registrato 1996
CGP	Nuova molecola	Innovativo	Sì	Sì	Fase II sospeso
LY	Nuova molecola	Innovativo	Sì	No	Registrato 1996
SCH	Nuova molecola	Innovativo	Sì	Sì	Fase II sospeso

* per la comparsa di neoplasie nei ratti, ma non nei cani, non rilevate in clinica

Fino agli anni '80, il meccanismo d'azione degli antipsicotici è stato esaminato attraverso esperimenti *in vivo* e *in vitro*, volti a definire la loro capacità di antagonizzare il potenziamento, sperimentalmente indotto, del tono di determinati trasmettitori: in particolare la dopamina e l'acetilcolina. Successivamente, come accennato in precedenza, il *binding* è stato impiegato come approccio razionale per l'inquadramento iniziale dei nuovi antipsicotici (Tabella 5).

Tabella 5. Profilo di *binding* dei farmaci antipsicotici esaminati dalla Commissione *ad hoc* dell'ISS nel periodo 1977-2000

Farmaco	Affinità recettoriale (nM)					
	D ₂	D ₁	Adrenergici	H ₁	5-HT _{2A}	Ach
SKF	+		+		+	
DL	+		-		-	-
LR	+		-	-	-	-
AF	+		ζ ₁	+	+	-
DAN	2	2200	ζ ₂ , 300		-	-
R	2		ζ ₁ , 0,8	2	0,14	-
			ζ ₂ , 9			
CGP	Hip>Str.		ζ ₁ , 2		3	3500
			ζ ₂ , 300			
LY	150	4	ζ ₂ , 1500	+	+	+
SCH	359	0,4			13	

Attività antagonista presente (+) o assente (-) negli studi *in vivo* o su organi isolati

Per quanto concerne il profilo neurolettico, tutti i composti esaminati nei test di evitamento condizionato (modello dotato di buona capacità predittiva) (20) e del *food-induced place preference* sono stati in grado di inibirne le risposte (Tabella 6).

Tabella 6. Proprietà neurolettiche degli antipsicotici esaminati dalla Commissione *ad hoc* dell'ISS nel periodo 1977-2000

	SKF	DL	LR	AF	DAN	R	CGP	LY	SCH
Inibizione evitamento condizionato	+	+	+	+		+	+		+
<i>Food-induced place preference</i>			+	+	+	+			
Catalessia	-+	-	+*	-	-	+	+	-+	-
Ipomotilità	+	-+	+	+	-	+	+	+	-+
Ipotermia			-+	+		+			
Ptosi palpebrale	-+		-	-+		+		-+	
EEG				Sincr	Desin			Desin	

+, presente; -+, presente a dosi elevate; -, assente; *, nel topo ma non nel ratto

Tali effetti sono stati osservati a dosi inferiori a quelle in grado di provocare catalessia, e vicine a quelle in grado di inibire la maggior parte delle risposte comportamentali da aumentata attività dopaminergica (Tabella 7) e, per alcuni antipsicotici più recenti, anche serotoninergica (Tabella 8).

Tabella 7. Proprietà antidopaminergiche degli antipsicotici esaminati dalla Commissione *ad hoc* dell'ISS nel periodo 1977-2000

	SKF	DL	LR	AF	DAN	R	CGP	LY	SCH
Antagonismo effetti di:									
a. amfetamina (iperomotilità, stereotipie)		+	+	+	*	+	+	+	
b. apomorfina:									
- stereotipie		+	-+	-	-	+	+	+	+
- ipotermia			+		+		+		
- rotazioni controlaterali			+				+	+	
- arrampicamento			-+			+		+	+
- emesi	+	+			+	+	+	+	-
c. l-DOPA (stereotipie)				+					
Aumento HVA									
- striatale	+		+					+	
- limbica	+		+				+	+	
Iperprolattinemia									
		+	-+			+	+	+	-

+, presente; -+, presente a dosi elevate; -, assente; * potenziamento

Tabella 8. Proprietà antiserotoninergiche degli antipsicotici esaminati dalla Commissione *ad hoc* dell'ISS nel periodo 1977-2000

	SKF	DL	LR	AF	DAN	R	CGP	LY	SCH
Antagonismo di:									
a. Head twitches da 5-HTP						+			
b. Stereotipie da 5-HT					-		+		
c. Convulsioni da triptofano			+			+			
d. Broncospasmo da 5-HT			-						
e. 5-HT in organi isolati		-		-+					

+, presente; -+, presente a dosi elevate; -, assente

Dei due prodotti che, nonostante il parere favorevole dell'ISS, non sono stati avviati alla sperimentazione clinica, l'SKF mostrava un profilo neurolettico del tutto sovrapponibile a quello della clorpromazina, mentre l'LR presentava tutte le attività sempre presenti nei farmaci di riferimento (anche se con minori effetti depressivi), mentre non possedeva o possedeva solo a dosi elevate, e quindi con caratteristiche di non specificità, le altre attività riportate in Tabella 3. Per quest'ultimo prodotto, dopo trattamento ripetuto alcune attività sono rimaste invariate (ipomotilità, antagonismo dell'iperomotilità da anfetamina nel topo e delle risposte di evitamento attivo condizionato, catalessia a basse dosi), altre hanno subito una progressiva accentuazione (iperprolattinemia nel ratto maschio) o riduzione (aumento dell'HVA cerebrale, iperprolattinemia nel ratto femmina, catalessia e incoordinazione motoria ad alte dosi); inoltre, dopo sospensione del trattamento è stata osservata una supersensibilità alle risposte comportamentali da stimolazione dopaminergica (anfetamina e apomorfina).

I due farmaci sospesi nel corso della fase II presentavano profili interessanti. Rispetto all'aloiperidolo, il CGP mostrava effetti neurolettici più contenuti ma di durata maggiore, una preferenza per i recettori dopaminergici mesolimbici, e un legame sui recettori dello spiperone nello striato di durata inferiore; dopo trattamento ripetuto l'effetto sul *binding* dello spiperone non era modificato, ma era presente ipersensibilità alle stereotipie da apomorfina. Il composto

non ha modificato la secrezione di prolattina in colture di cellule pituitarie *in vitro*, ma provocava iperprolattinemia *in vivo* con una potenza intermedia fra aloperidolo e sulpiride. L'SCH, antagonista del recettore D₁, a fronte di una minore potenziale tossicità extra-piramidale rispetto ai neurolettici classici mostrava, tuttavia, una minore attività; dopo trattamento ripetuto per 14 giorni, non si registravano modificazione degli effetti sedativi né comparsa di attività comportamentali di tipo extra-piramidale (discinesie periorali e coreo-atectosi).

I farmaci il cui sviluppo clinico è stato sospeso in fase III presentavano, a quel tempo (inizio degli anni '80), una serie di vantaggi rispetto ai farmaci di confronto, primo fra tutti l'assenza di catalessia. Inoltre, il DL possedeva minore attività neurolettica e durata d'azione rispetto ai farmaci di riferimento, mentre l'AF antagonizzava le stereotipie da l-DOPA ma non da apomorfina, mostrava attività adrenolitica maggiore di quella antistaminica (al contrario della clorpromazina) e minore attività anticolinergica rispetto alla clozapina. Per quest'ultimo composto la sospensione dello sviluppo clinico come antipsicotico è stata causata dalla comparsa di ipotensione.

La valutazione clinica dei tre farmaci registrati è oggetto di trattazione in appositi capitoli di questo volume. Sul piano preclinico essi presentavano una serie di potenziali vantaggi. Il DAN mostrava una selettività per i recettori D₂, una modesta influenza sull'attività motoria, un potenziamento dell'effetto stimolante dell'amfetamina nel ratto e, come le altre benzamidi, un potente effetto iperprolattinemizzante, verosimilmente responsabile della comparsa di fibroadenomi e adenocarcinomi mammari nel ratto (ma non nel cane), dopo somministrazione ripetuta per 6 e 12 mesi. Tuttavia, sia nel corso dello sviluppo clinico che dopo la commercializzazione non è stato riportato, fino ad oggi, un aumentato rischio di neoplasie nell'uomo (21). L'R, dotato di attività antiserotoninergica maggiore di quella antidopaminergica e minore potenza rispetto all'alooperidolo nell'indurre iperprolattinemia, mostrava effetti tranquillizzanti a dosi inferiori a quelle in grado di produrre catalessia e alterazioni comportamentali extra-piramidali, lasciando a quel tempo ipotizzare una azione antipsicotica svincolata da quella extra-piramidale. Infine, l'LY presentava una attività neurolettica e antidopaminergica a dosi inferiori a quelle dell'alooperidolo e superiori a quelle della clozapina, e anticolinergica; tale profilo lasciava ipotizzare una minore potenzialità di indurre EPS.

Il confronto fra le dosi massime approvate dalla Commissione dell'ISS per l'avvio della sperimentazione clinica di fase I, e quelle attive nei test preclinici, rapportate all'unità di peso corporeo, ha mostrato che le prime sono state sovrapponibili a quelle minime attive nei test di farmacodinamica, ma inferiori rispetto a quelle minime attive sul sistema extra-piramidale (20 volte) e di tossicità d'organo (50 volte). La bassa numerosità dei composti non consente una analisi dei dati disaggregati in base al meccanismo d'azione dei farmaci.

Conclusioni

Le psicosi sono caratterizzate da un polimorfismo del quadro clinico, difficilmente riproducibile nei modelli animali. Ciò aumenta la complessità nel selezionare modelli sperimentali adeguati che consentano di identificare farmaci innovativi, in grado di superare i limiti dell'armamentario terapeutico attualmente disponibile (3, 4).

Nel tempo, le strategie per la selezione di nuovi antipsicotici hanno subito un'evoluzione, favorita dall'approfondimento delle conoscenze sui meccanismi d'azione dei farmaci, nonché sulla fisiopatologia e biochimica dei neuroni. Fino all'inizio degli anni '70, gli studi erano volti a selezionare composti con uguale profilo preclinico dei primi antipsicotici (fenotiazine e aloperidolo). Negli ultimi decenni, le strategie di ricerca sono state indirizzate, dapprima alla selezione di nuovi composti che, anche a parità di efficacia con gli antipsicotici classici,

avessero un rischio sempre più contenuto di EPS indesiderati (ipotizzati in base alla presenza di un effetto cataleptizzante), endocrini (iperprolattinemia) ed ematologici. Dalla seconda metà degli anni '80, gli studi si sono incentrati sulla capacità dei composti di modulare la interazione fra trasmissione serotoninergica e dopaminergica, e dotati di maggiore tropismo per il sistema mesolimbico e mesocorticale e poco, o per nulla, interferenti sul sistema nigro-striatale e sul sistema endocrino.

Ciò ha consentito di introdurre in terapia prodotti in grado di soddisfare alcuni dei limiti dell'attuale armamentario terapeutico (3, 4), e al tempo stesso di disporre di indicazioni chiare sulle basi neurobiologiche della comparsa dei maggiori effetti avversi (extra-piramidale ed endocrino) per minimizzare il rischio di comparsa sull'uomo, anche se esistono ancora margini di incertezza. Infatti, non siamo ancora in grado di chiarire alcune discrepanze, quali ad esempio l'iperprolattinemia da clozapina nei roditori ma non nell'uomo e, diversamente dagli altri antagonisti 5-HT_{2A}/D₂, da risperidone a dosi medio-alte. Al contrario, disponiamo di vaghe indicazioni per approntare strategie adeguate al controllo dei sintomi negativi e, soprattutto, delle forme di schizofrenia resistente, i cui criteri di definizione presentano ancora alcune difficoltà (3, 14).

Un interessante contributo è venuto da una serie di studi sull'uomo volti a correlare efficacia e tollerabilità degli antipsicotici con la capacità di legarsi ai vari recettori (8) oppure alla percentuale di occupazione dei recettori D₂ (10-13), D₁ (11, 12) e 5-HT₂ (12) nei pazienti schizofrenici.

Sebbene i modelli animali costituiscano la base fondamentale per lo studio delle possibili attività terapeutiche di un nuovo composto, occorre sempre tenere presente che le conclusioni derivanti dall'impiego dei modelli animali forniscono sostanzialmente solo ipotesi, che debbono essere verificate in clinica. La verifica della validità della simulazione offre una indicazione del grado di confidenza (affidabilità) dell'ipotesi stessa. Tuttavia, anche se l'ipotesi appare valida, essa non garantisce che tale predizione abbia successo.

In conclusione, seppure con tutte le limitazioni proprie dei modelli animali, che appaiono particolarmente evidenti nel caso delle patologie psichiatriche, essi continuano a rappresentare la base degli studi di farmacologia previsionale. Oltre a consentire lo screening di nuovi farmaci, i modelli animali possono essere preziosi per lo studio degli aspetti fisiopatologici delle malattie. Perché tali modelli possano continuare a rappresentare uno strumento affidabile, è necessario che la loro validità rispetto alla patologia di interesse sia continuamente rivalutata.

Bibliografia

1. Meneguz A, *et al.* Analisi della documentazione farmaco-tossicologica pre-clinica necessaria per l'avvio della sperimentazione clinica di fase I. In: Massotti M, Meneguz A (Ed.). *Obiettivi e interpretazione degli studi pre-clinici richiesti per avviare la sperimentazione clinica Fase I*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2001. (Rapporti ISTISAN 01/22). p. 42-53.
2. Boulton AA, *et al.* (Ed.). *Animal models in psychiatry*. Clifton, NJ: Humana Press; 1991. (Neuromethods 18).
3. Remington G, Kapur S. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others. *Psychopharmacology* 2000;148:3-15.
4. Geddes J, *et al.* Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J* 2000;321:1371-6.
5. Carlsson A. The dopamine theory revised. In: Hirsch SR, Weinberger DR (Ed.). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science; 1995. p 379-400.
6. Snyder SH. Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27:169-79.

7. Meltzer HY. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin 2pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;251:238-46.
8. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: Focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000;68:29-39.
9. Davis KL, *et al.* Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.
10. Wadenberg ML, *et al.* Dopamine D₂ receptor occupancy is a common mechanism underlying animal models of antipsychotics and their clinical effects. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:633-41.
11. Farde L, *et al.* Position emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-44.
12. Nordstrom AL, *et al.* D₁, D₂ and 5 HT₂ receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: A PET study in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1444-9.
13. Kapur S, *et al.* Are animal studies of antipsychotics appropriately dose? Lesson from the bedside to the bench. *Can J Psychiatry* 2000;45:239-40.
14. Meltzer HY. An atypical compound by other name is still a... *Psychopharmacol* 2000;148:16-9.
15. Weinberger DR. Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends Neurosci* 1998;11:367-70.
16. Svensson TH, *et al.* Mode of action of atypical neuroleptics in relation to the phencyclidine model of schizophrenia: Role of 5-HT₂ receptor and ζ 1-adrenoreceptor antagonism. *J Clin Psychopharmacol* 1995;155:11-8.
17. Walker JM, *et al.* Sigma receptors: biology and function. *Pharmacol Rev* 1990;42:355-402.
18. Glazer WM. Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypical *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl. 3):16-21.
19. Sekine Y, *et al.* Correlations between *in vitro* affinity of antipsychotics to various central neurotransmitter receptors and clinical incidence of their adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:583-7.
20. Wadenberg ML, Hicks PB. The conditioned avoidance response tests re-evaluated: is it sensitive test for potentially atypical antipsychotics? *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:851-62.
21. Amisulpride. In: *Micromedex. Vol. 113. 3^o trimestre.* Thomson. Greenwood Village, CO, USA. 2002

COSTO DEL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE SCHIZOFRENICO

Lorenzo G. Mantovani
Centro di Farmacoeconomia, Università di Milano, Milano

Introduzione e obiettivo

Economia e sanità

L'impetuosa crescita delle spese sanitarie (di cui la spesa farmaceutica è una componente), avvenuta negli ultimi decenni nei Paesi a più elevato sviluppo economico, è essenzialmente imputabile a tre fattori.

Innanzitutto, il progressivo invecchiamento demografico provoca un aumento della quota di popolazione che più richiede prestazioni sanitarie. In secondo luogo l'introduzione di nuove tecnologie di diagnosi e cura generalmente più efficaci ma anche più costose. In terzo ordine vi è una crescita delle aspettative della popolazione, con livellamento verso l'alto in termini di qualità di vita e, conseguentemente, crescita dei costi. Inoltre, l'effetto di ciascuno di questi fattori tende a rafforzarsi interagendo con gli altri.

La crescita dell'ammontare di risorse richieste per la gestione della sanità (sia in assoluto, sia come quota del prodotto interno lordo) ha incentivato una maggiore attenzione all'uso che delle stesse veniva ed è fatto. L'applicazione del metodo dell'economia, che consiste nell'insieme dei metodi atti alla massimizzazione dell'utilità derivante dall'uso di mezzi scarsi (le risorse) applicabili a scopi alternativi, trova così una chiara motivazione.

Tutto ciò spiega la pressione economica esercitata dai *policy maker* sui produttori di servizi sanitari, finalizzata essenzialmente al contenimento della spesa sanitaria. Tale pressione ha scaricato i suoi effetti innanzitutto sul settore farmaceutico, data la possibilità di utilizzare strumenti di facile impiego per il contenimento della spesa farmaceutica, che risulta pertanto una componente della spesa sanitaria più facilmente modificabile da un punto di vista strettamente economico.

Alla mera necessità di contenere la spesa, va sostituendosi l'intento di ottimizzare l'impiego delle risorse destinate alla sanità in generale e al settore farmaceutico in particolare.

Ciò nasce innanzitutto dalla constatazione che il settore farmaceutico è parte dell'intero sistema sanitario e che risparmi in tale settore potrebbero trasformarsi in spese aggiuntive in altri ambiti (ad esempio quello dell'assistenza ospedaliera) tali da, probabilmente, compensare in modo rilevante i risparmi apparenti ottenuti nel primo.

In secondo luogo, si assiste ad un cambiamento di strategie, già iniziato in altri Paesi, orientate verso la transizione da obiettivi di politica sanitaria monodimensionali (solo l'efficacia o solo il costo di un servizio) ad obiettivi pluridimensionali, tali cioè da correlare l'efficacia di un programma ai costi che esso genera e/o da permettere di conseguire un risparmio.

Farmacoeconomia

La farmacoeconomia è la disciplina che si occupa di valutare sotto il profilo economico due o più interventi sanitari, almeno uno dei quali sia di carattere farmacologico: essa è quindi una branca della valutazione economica dei programmi sanitari.

I due aspetti fondamentali di ogni intervento sanitario sono: le conseguenze economiche (costi) e quelle cliniche (efficacia).

Costi

Un problema fondamentale delle analisi economiche in sanità consiste nella corretta quantificazione dei costi. I costi sono generalmente raggruppati in tre differenti categorie:

– *Costi diretti*

I costi che possono essere attribuiti alle attività di diagnosi, terapia e riabilitazione connesse all'intervento sotto analisi o alla patologia in esame o a sequele della patologia stessa.

Esiste inoltre la categoria dei costi diretti non sanitari: s'intende quella serie di costi che sono imputabili direttamente all'intervento sanitario ma che non sono tuttavia di carattere sanitario (ad esempio i costi di trasporto del paziente).

– *Costi indiretti*

Per costi indiretti s'intendono generalmente i costi derivanti dalle perdite di produzione causate dalla patologia e/o dall'intervento sotto esame.

– *Costi intangibili*

Tutti quei costi provocati all'individuo dal fatto di trovarsi in uno stato di salute, e che non hanno carattere tangibile e non possono essere misurati direttamente. Ansia, stress, dolore ne sono esempi; essi richiedono l'adozione di tecniche specifiche e di strumenti *ad hoc* per essere quantificati.

Effetti

Gli effetti di un trattamento sanitario rispecchiano la suddivisione adottata per i costi:

– *Effetti diretti*

Gli effetti che possono essere attribuiti alle attività di diagnosi, terapia e riabilitazione connesse all'intervento sotto analisi o a sequele della patologia obiettivo dell'intervento stesso.

Si può trattare di effetti su parametri clinici oggettivi quali il livello di colesterolo nel sangue o la pressione arteriosa. Oppure di diminuzione della probabilità di determinati eventi indesiderati quali il rischio di infarto o di altri accidenti cerebrovascolari; oppure la quantità di pazienti trattati con successo, quali pazienti liberi da recidiva, oppure ancora di risultati definiti finali, quali la mortalità o l'aspettativa di vita.

– *Effetti indiretti*

Per effetti indiretti s'intendono generalmente i costi derivanti dalle perdite di produzione causate dalla patologia e/o dall'intervento sotto esame.

– *Effetti intangibili*

Tutti quegli effetti provocati all'individuo dal fatto di trovarsi in uno stato di salute, e che non hanno carattere tangibile e non possono essere misurati direttamente. Si tratta degli aspetti psicologici relativi ad ansia, stress, dolore, ecc. che vanno ad incidere sulla

qualità di vita del paziente; essi richiedono l'adozione di tecniche specifiche e di strumenti *ad hoc*. Questo campo di ricerca ha acquistato nel recente passato una notevole importanza nel settore delle valutazioni degli interventi sanitari. L'obiettivo di quest'articolo è di valutare l'impatto economico e sociale della schizofrenia e dei diversi trattamenti di tale malattia.

Aspetti economici della schizofrenia: revisione della letteratura

Al fine di stimare l'impatto sociale ed economico della schizofrenia è stata effettuata un'analisi della letteratura sulle principali basi dati mediche (Medline, Embase, Current Contents).

Sono stati individuati diversi lavori che hanno investigato il costo della schizofrenia. Tali studi sono stati condotti in vari Paesi e hanno in generale mostrato il notevole impatto economico della schizofrenia, sia in termini di costi diretti che in termini di costi indiretti. Esistono poi delle ricerche che hanno valutato il profilo farmacoeconomico di diverse strategie terapeutiche, valutando, in genere, l'impatto dei nuovi antipsicotici atipici rispetto ad antipsicotici tipici, soprattutto aloperidolo.

Costi diretti

Ai fini della presente analisi, abbiamo selezionato sette articoli che si sono occupati di valutare i costi diretti della schizofrenia. La Tabella 1 ne riassume i risultati.

Tabella 1. Costi diretti della schizofrenia

Paese (bibliografia)	Anno	Costi diretti
Italia (17)	1993-1996	55-63
Italia (22)	1996	15
Francia (19)	1997	16
Regno Unito (11)	1999	35
Germania (21)	1996	37-55
USA (15)	1998	52
USA (14)	1993-1995	19-26

Tutti i costi sono espressi in lire italiane

Come si può notare, esiste una notevole variabilità dei costi diretti attribuibili alla schizofrenia. Tale variabilità viene ricondotta a tre ragioni:

- 1) variabilità tra nazioni, determinata dal fatto che in differenti contesti assistenziali alcune prestazioni vengono rimborsate, mentre altre non lo sono, oltre che dal fatto che i costi anche delle stesse prestazioni variano da nazione a nazione;
- 2) variabilità nei metodi di analisi, che deriva dall'aver utilizzato differenti approcci per la valutazione dei costi della malattia (*top-down vs bottom-up, prevalence-based vs incidence-based*);
- 3) variabilità nelle popolazioni dei soggetti considerati, determinata dal fatto che alcuni studi includono pazienti con malattia più grave rispetto ad altri.

L'impatto dei costi della schizofrenia, seppur estremamente variabile da studio a studio, resta comunque rilevante.

Per ovviare in parte a questi problemi, alcuni autori hanno espresso i costi diretti sanitari della schizofrenia come percentuale della spesa sanitaria nella nazione in cui lo studio è stato effettuato (Tabella 2).

Tabella 2. Costi diretti della schizofrenia come quota della spesa sanitaria.

Paese (bibliografia)	Valore (%)
Regno Unito (7)	1,6
Francia (19)	2
USA (20)	2,5
Paesi Bassi (9)	2

In questo caso si può notare come le stime fornite tendano ad essere più omogenee, in quanto la prima fonte di variabilità, quella legata al contesto nazionale di riferimento, viene ad essere limitata dal fatto di rapportare la spesa per la malattia al totale della spesa sanitaria di quel Paese.

Costi indiretti

I costi indiretti della schizofrenia possono essere notevoli, in quanto la malattia colpisce spesso soggetti in età lavorativa, limitandone in modo drammatico la capacità produttiva (Tabella 3).

Tabella 3. Costi indiretti della schizofrenia

Paese (bibliografia)	Anno	Costi indiretti
Italia (22)	1996	35
Francia (19)	1997	7
Regno Unito (11)	1999	35

Tutti i costi sono espressi in lire italiane

Anche in questo caso, si può notare che i costi indiretti sono in generale tutt'altro che minimi, mentre la variabilità tra studio e studio è notevole, fatto ascrivibile ai motivi già ricordati per spiegare la variabilità nei costi diretti.

Valutazioni comparative

Esistono ricerche che hanno investigato in modo comparativo diverse strategie di trattamento della schizofrenia, confrontando i farmaci antipsicotici tipici, in genere aloperidolo, con i nuovi antipsicotici (clozapina, olanzapina, risperidone) (Tabella 4).

Tabella 4. Valutazioni farmacoeconomiche comparative del trattamento della schizofrenia con antipsicotici tipici vs atipici

Paese (bibliografia)	Variazione		
	costo farmaci*	costi sanitari*	costo totale*
USA (10)	aumento	diminuzione	diminuzione
USA (12)	aumento	diminuzione	diminuzione
USA (16)	aumento	diminuzione	diminuzione
USA (24)	aumento	diminuzione	aumento
USA (8)	aumento	diminuzione	diminuzione
USA (23)	aumento	diminuzione	diminuzione
USA (14)	aumento	diminuzione	diminuzione
USA (3)	aumento	diminuzione	diminuzione
USA (18)	aumento	diminuzione	diminuzione
Francia (4)	aumento	diminuzione	diminuzione
Francia (13)	aumento	diminuzione	diminuzione
Regno Unito (1)	aumento	diminuzione	diminuzione
Regno Unito (11)	aumento	diminuzione	aumento
Australia (6)	aumento	diminuzione	diminuzione
Canada (2)	aumento	diminuzione	diminuzione
Canada (5)	aumento	diminuzione	aumento

*Calcolato come [costo degli antipsicotici tipici] – [costo degli antipsicotici atipici]

Si tratta in generale di studi che hanno un disegno speculare, cioè che paragonano i costi degli stessi soggetti in periodi differenti, durante i quali essi sono stati esposti ora a terapia con antipsicotici atipici, ora con antipsicotici tipici. Gli studi considerati mostrano consistentemente un aumento dei costi per farmaci nei periodi di trattamento con i nuovi antipsicotici atipici, cui fanno fronte diminuzioni nei costi ospedalieri attribuibili alla minor frequenza e durata delle ospedalizzazioni rispetto ai periodi trattamento con antipsicotici tipici. L'effetto netto è, nella maggioranza dei casi, una diminuzione consistente dei costi diretti, mentre in altri casi si registra un aumento comunque contenuto. Le analisi considerate non hanno tenuto conto dei costi indiretti.

Discussione

Com'è stato mostrato, esistono in letteratura diverse valutazioni farmacoeconomiche applicate alla schizofrenia, le quali mostrano il notevole peso economico e sociale di tale malattia e dalle quali è possibile trarre indicazioni indirette sul profilo farmacoeconomico delle terapie farmacologiche con antipsicotici atipici vs tipici nei soggetti affetti da schizofrenia.

Le ospedalizzazioni sono la voce principale dei costi diretti

Il quadro che emerge è sostanzialmente simile per tutti i Paesi: i costi sanitari sono dominati dai costi delle ospedalizzazioni e dei *day hospital*, che rappresentano cumulativamente una quota compresa tra il 45% e il 69% circa dei costi sanitari. Per quanto riguarda i costi della terapia farmacologica, essi rappresentano una quota decisamente minima dei costi sanitari della schizofrenia, essendo compresi tra l'1% e il 5,6%.

Le ospedalizzazioni sono associate alle ricadute, fortemente influenzate dalla *compliance*

Le ospedalizzazioni sono generalmente attribuibili alle ricadute della malattia, le quali, a loro volta, sono associate alla efficacia reale a lungo termine dei diversi regimi terapeutici. In questo senso è utile sottolineare che l'efficacia reale a lungo termine in questa malattia dipende non solo dalla capacità della terapia di indurre un miglioramento nella sintomatologia a breve termine, ma anche dalla possibilità di mantenere i soggetti schizofrenici aderenti alla terapia nel lungo periodo. Esistono, infatti, diversi studi di valutazione farmacoeconomica che hanno mostrato come terapie apparentemente più costose effettuate utilizzando i nuovi antipsicotici atipici sono in realtà in grado di produrre un beneficio netto (risparmio) quando si consideri la minor incidenza di ospedalizzazioni. In tali studi è stata in generale notata una sovrapposibilità del profilo farmacoeconomico degli antipsicotici atipici e una loro superiorità rispetto agli antipsicotici tipici proprio in virtù di una miglior efficacia di lungo periodo nell'evitare ricadute.

La *compliance* è associata all'efficacia a breve termine e alla tollerabilità della terapia

Esistono prove del ruolo fondamentale della aderenza (*compliance*) al trattamento quale fattore determinante l'efficacia. È stato recentemente mostrato che la probabilità di ricaduta è, in ultima analisi, influenzata dalla *compliance*, la quale è a sua volta determinata principalmente da due fattori: 1) la risposta precoce del soggetto (efficacia a breve); 2) gli eventi avversi determinati dalla terapia (profilo di tollerabilità). Per quanto riguarda entrambi questi aspetti, la terapia con antipsicotici atipici risulta superiore a quella con antipsicotici tipici.

Bibliografia

1. Aitchison KJ, Kerwin RW. Cost-effectiveness of clozapine. A UK clinic-based study. *Br J Psychiatry* 1997;171:125-130.
2. Abright PS, *et al.* Reduction of healthcare resource utilisation and costs following the use of risperidone for patients with schizophrenia previously treated with standard antipsychotic therapy. *Nervenheilkunde* 1997;16:169-77.
3. Blieden N, *et al.* Health status and health care costs for publicly funded patients with schizophrenia started on clozapine. *Psychiatr Services* 1998;49:1590-3.
4. Bret P, *et al.* Economic assessment of clozapine (Leponex(TM)), atypical neuroleptic, in treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia. *Encephale* 1998;24:365-77.
5. Carter C, *et al.* Effects of risperidone therapy on the use of mental health care resources in Salt Lake County, Utah. *Clin Ther* 1998;20:352-63.
6. Davies A, *et al.* Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness. *Clin Ther* 1998;20:196-213.
7. Davies LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. *Br J Psychiatry* 1994;165(suppl. 25):S18-S21.
8. Edgell ET, *et al.* Olanzapine versus risperidone: A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 2000;18:567-79.
9. Evers SM, Ament AJ. Costs of schizophrenia in the Netherlands. *Schizophrenia Bull* 1995;21:141-53.
10. Glazer WM, Johnstone BM. Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58:50-4.

11. Guest JF, Cookson RF. Cost of schizophrenia to UK society. *Pharmacoeconomics* 1999;15:597-610.
12. Lacro JP, *et al.* Cost analysis of risperidone in veterans with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit*, May 27-30, Boca Raton (FL), USA. 1997
13. Le Pen C, *et al.* An economic comparison of olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia in France. *Encephale* 1999;25:281-6.
14. Leslie DL, Rosenheck R. Shifting to outpatient care? Mental health care use and cost under private insurance. *Am J Psychiatry* 1999;156:1250-7.
15. McCombs JS, *et al.* The use of conventional antipsychotic medications for patients with schizophrenia in a medicaid population: Therapeutic and cost outcomes over 2 years. *Value Health* 2000;3:222-31.
16. Nightengale BS, *et al.* Economic outcomes of antipsychotic agents in a medicaid population: Traditional agents vs. Risperidone. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:373-82.
17. Percudani M, *et al.* Health care costs of therapy-refractory schizophrenic patients treated with clozapine: A study in a community psychiatric service in Italy. *Acta Psychiatrica Scand* 1999;99:274-80.
18. Rosenheck R, *et al.* A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Eng J Med* 1997;337:809-15.
19. Rouillon F, *et al.* Some aspects of the cost of Schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 1997;11:578-94.
20. Rupp A, Keith SJ The costs of schizophrenia: Assessing the burden. *Psychiatr Clin North America* 1993;16:413-23.
21. Steinert T, *et al.* Costs of treatment and outcome measures in schizophrenia. *European J Psychiatry* 1999;13:209-14.
22. Tarricone R, *et al.* Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy: The GISIES study. *Health Policy* 2000;51:1-18.
23. Tunis SL, *et al.* Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl.19):S38-45.
24. Vial G, *et al.* Impact of Risperidone on the use of mental health care resources. *Psychiatric Services* 1997;48:1153-9.

NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE: AMISULPRIDE

Luca Pani, Gian Luigi Gessa

Istituto di Neurogenetica e Neurofarmacologia del Consiglio Nazionale delle Ricerche,

Neuroscienze S.c.a.r.l.,

e Dipartimento di Neuroscienze "B.B. Brodie" Università degli Studi di Cagliari

Introduzione

La schizofrenia è uno dei più gravi e disabilitanti disturbi mentali. Secondo i dati della World Health Organization (WHO), l'incidenza annuale della patologia è circa dello 0,1 per mille nella popolazione compresa tra 15 e 54 anni d'età, e la prevalenza è compresa tra lo 0,2 e lo 0,4% (1).

La schizofrenia, come patologia cronica invalidante, provoca un considerevole impatto economico sia in termini di salute e servizi sociali sia come perdita di produttività e costituisce un enorme carico per i servizi sanitari sia nei paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo.

Nonostante il rischio di mortalità tra i pazienti schizofrenici sia 2 o 3 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale, la maggior parte dei pazienti schizofrenici vive per diversi decenni in uno stato invalidante. L'invalidità cognitiva è la principale causa di disoccupazione: non è ancora chiaro se l'invalidità cognitiva risponda al trattamento con antipsicotici. I pazienti schizofrenici sono spesso ospedalizzati per lunghi periodi. Riducendo l'ospedalizzazione si provoca lo spostamento dei costi, che includono terapia farmacologica e riabilitazione, al di fuori dell'ospedale.

La terapia farmacologica con antipsicotici continua ad essere il principale metodo di trattamento della schizofrenia in tutte le sue manifestazioni ed è disponibile in letteratura un considerevole numero di pubblicazioni relative alla patologia e al suo trattamento.

Tutti i farmaci disponibili condividono proprietà antidopaminergiche, ma presentano in genere altre caratteristiche farmacologiche che variano all'interno di uno spettro molto ampio. L'effetto antipsicotico è stato associato alla loro azione come "bloccanti dei recettori della dopamina" in differenti sistemi dopaminergici cerebrali; la potenza è stata correlata con la loro affinità per i recettori dopaminergici (in particolare i recettori D₂) del sistema meso- limbico e meso-corticale, mentre il blocco dei recettori D₂ del sistema nigrostriatale è correlato con la comparsa degli effetti collaterali extra-piramidali (Extra-Pyramidal Symptoms, EPS).

Evidenze scientifiche mostrano che la maggior parte dei pazienti schizofrenici potrebbe trarre beneficio dall'uso combinato di antipsicotici, da trattamenti psicosociali e da programmi di riabilitazione. Numerose evidenze supportano l'opinione che non esistano rilevanti differenze nell'efficacia terapeutica di questi farmaci, mentre sono documentate marcate differenze nel profilo di tollerabilità, particolarmente in termini di comparsa di EPS.

In relazione al trattamento dei sintomi negativi, la cui corretta dimostrazione e riconoscimento non sono tuttora ben definiti, sono stati ottenuti solo risultati contraddittori (2, 3).

Gli eventi avversi correlati ai farmaci antipsicotici standard possono essere responsabili della scarsa *compliance* e hanno sempre rappresentato il maggiore ostacolo sia per i pazienti sia per i medici (4, 5).

In associazione ai programmi di riabilitazione psicologica, che sono tesi ad un migliore funzionamento sociale nella comunità, è necessario sviluppare nuovi e migliori farmaci

antipsicotici; infatti i farmaci attualmente disponibili presentano i seguenti limiti: non sono efficaci in tutti i pazienti; la risposta terapeutica compare dopo diversi giorni o settimane (o anche più tardi); spesso danno luogo a eventi indesiderati gravi e in alcuni casi pericolosi; non sono efficaci nella riduzione della sintomatologia negativa della schizofrenia; sono solo moderatamente efficaci nella prevenzione delle recidive (6).

Anche se i farmaci antipsicotici risultano efficaci nel controllo dei sintomi positivi della schizofrenia, la risposta terapeutica risulta scarsa in misura compresa tra un terzo e un quarto dei pazienti. L'incidenza degli eventi avversi, in particolare quelli correlati allo squilibrio della funzione extra-piramidale, risulta essere la maggiore causa di non aderenza alla terapia.

Principi e modalità di trattamento della schizofrenia

Attualmente non è possibile prevenire la schizofrenia. Il trattamento è essenzialmente sintomatico; la schizofrenia rappresenta un disturbo complesso e ogni approccio terapeutico singolo raramente risulta soddisfacente. Inoltre l'eterogeneità della risposta, la variabilità della risposta nel tempo e la ricorrenza di recidive nonostante la continuità della terapia rendono importanti le indagini relative al meccanismo d'azione dei farmaci o le differenze individuali nella fisiopatologia. Di conseguenza il raggiungimento di una terapia ottimale è un fatto soggettivo e grande attenzione dovrebbe essere dedicata al trattamento e alla riabilitazione.

Il miglioramento del rapporto rischio/beneficio nel trattamento a lungo termine con antipsicotici rappresenta un punto critico. In considerazione del fatto che l'assenza di *compliance* durante il trattamento a lungo termine rappresenta una causa che conduce all'ospedalizzazione psichiatrica, nei pazienti non collaborativi vengono utilizzati farmaci antipsicotici in formulazioni iniettabili a lento rilascio.

La necessità di trattamenti di mantenimento a lungo termine, alla dose minima efficace per la prevenzione delle recidive, è stata ben documentata da numerosi studi; tale necessità origina dal fatto che questa patologia risulta recidivante in circa il 75% dei pazienti entro 12-18 mesi dalla sospensione della terapia. Comunque, la strategia ottimale per la terapia di mantenimento rimane correlata alla gravità del disturbo schizofrenico presente (9).

Limitazioni degli antipsicotici disponibili

I farmaci antipsicotici rappresentano un fattore critico nel trattamento della schizofrenia in tutte le sue fasi: acuta, di stabilizzazione e prevenzione delle recidive.

È disponibile una grande massa di dati che produce convincenti evidenze che i farmaci antipsicotici attualmente più utilizzati sono limitati sia in termini di efficacia sia per la grande varietà di eventi avversi disabilitanti che possono indurre (10-12).

La maggior parte dei problemi deriva dagli EPS che sono secondari all'antagonismo dei recettori dopaminergici a livello nigrostriatale. Gli effetti collaterali quali acinesia, akatisia o distonia solitamente compaiono precocemente (dopo alcuni giorni o dopo poche settimane).

La discinesia tardiva può presentarsi meno precocemente e rappresenta un evento neurologico che viene riportato approssimativamente nel 20% dei pazienti trattati cronicamente. L'incidenza è del 5% per anno nei pazienti adulti e del 30% per anno per i pazienti anziani (13).

Gli antipsicotici disponibili hanno in comune l'azione di antagonismo sui recettori dopaminergici ma differiscono sostanzialmente in termini di selettività per le diverse sottopopolazioni recettoriali, di legame recettoriale e di affinità preferenziale per i recettori dopaminergici dell'area limbica rispetto a quelli striatali o degli altri gangli basali.

Inoltre essi possono anche interferire in varia misura con altri recettori dei neurotrasmettitori centrali. Come risultato di questa mancanza di selettività si possono produrre diversi eventi avversi disabilitanti (ad esempio il blocco dei recettori colinergici muscarinici induce secchezza delle fauci, disturbi della visione, costipazione, ritenzione urinaria o disturbi della memoria).

Una migliore tollerabilità è stata descritta per il gruppo di farmaci definiti come antipsicotici “atipici”, recentemente introdotti sul mercato internazionale.

Gli antipsicotici atipici (quali amisulpride, clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina) differiscono dagli antipsicotici convenzionali (quali aloperidolo, clorpromazina, flufenazina, ecc.) in quanto sono efficaci negli episodi acuti della schizofrenia, possiedono attività antideficitaria e mostrano un miglior profilo di tollerabilità con una ridotta comparsa di eventi neurologici quali EPS e discinesia tardiva (7, 8).

La distinzione tra tipici e atipici che era stata basata inizialmente sulle premesse di una minore tendenza a produrre EPS dovrebbe essere progressivamente abbandonata e in futuro sostituita da una classificazione basata sul meccanismo d'azione neurofarmacologico.

Comunque, poiché nessun farmaco è esente dal produrre eventi avversi, l'esatto posizionamento nel trattamento dovrebbe essere messo in relazione con la loro efficacia nelle differenti situazioni cliniche.

Tale concetto introduce un nuovo modo di valutare la pratica clinica rivolta ai pazienti schizofrenici: gli indirizzi terapeutici dovrebbero infatti essere guidati più dalla tollerabilità che dalla sola efficacia.

Amisulpride (Solian)

Farmacodinamica

Amisulpride è un nuovo antipsicotico atipico con un duplice blocco della dopamina.

Amisulpride è altamente selettiva per i sottotipi dei recettori dopaminergici D_3/D_2 situati nella regione limbica. Ad alte dosi, amisulpride blocca i sottotipi D_3/D_2 del recettore postsinaptico situati nella regione limbica. Ciò è predittivo della potente attività antipsicotica con scarsa propensione a causare EPS.

A basse dosi, amisulpride blocca di preferenza i recettori presinaptici D_3/D_2 della dopamina, migliorando la trasmissione della dopamina. Ciò è predittivo della sua efficacia nel trattamento dei sintomi negativi della schizofrenia.

Amisulpride è una benzamide sostituita che mostra una potente attività antipsicotica con un profilo di neurolettico atipico caratterizzato da attività antidopaminergica in assenza di catalessi.

La clozapina è il prototipo dell'antipsicotico atipico, così detto perché è stato il primo farmaco dalla scoperta della clorpromazina a offrire un'augmentata efficacia terapeutica con una ridotta incidenza degli EPS. Con l'intensificarsi della ricerca per nuovi atipici meglio tollerati, è cresciuta la necessità di validi criteri farmacologici/preclinici di atipicità.

Tre categorie principali sono emerse da numerosi dati sperimentali (14):

- Separazione delle curve dose-risposta per le attività (comportamentali o farmacologiche) predittive dell'attività antipsicotica e dell'induzione di EPS, rispettivamente.
- Specificità anatomica di azione, per esempio capacità di legarsi in una parte del cervello, ma non in un'altra.
- Profili di legame con i neurorecettori, che dimostrino selettività per i recettori associati all'efficacia, ma non per i recettori associati agli effetti collaterali.

Questi criteri di selezione formano una base non solo per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci, ma anche per la discussione relativa ai meccanismi di atipicità, che sono compresi solo parzialmente.

Amisulpride si lega selettivamente e con alta affinità ai sottotipi D₃/D₂ del recettore della dopamina. Al contrario rispetto a clozapina o aloperidolo, amisulpride non riconosce i sottotipi D₁, D₄ o D₅ dei recettori dopaminergici. Non possiede nemmeno affinità significativa per i recettori di altri neurotrasmettitori. In conseguenza alla sua mancanza di azione sul sistema alfa-adrenergico, amisulpride produce scarsi o nulli effetti cardiovascolari.

Il profilo di legame di amisulpride (selettività per i sottotipi D₃/D₂ del recettore della dopamina) è confermata dai dati *in vivo* degli studi sui roditori (15):

- amisulpride antagonizza l'ipotermia indotta da apomorfina nei topi con uno schema dose-dipendente, un effetto che coinvolge preferenzialmente i recettori D₃ della dopamina (ED₅₀ = 1,9 mg/kg);
- sono necessarie alte dosi crescenti di amisulpride per antagonizzare il climbing indotto da apomorfina (21 mg/kg), un effetto mediato dai recettori D₂ e D₁ della dopamina;
- solo a dosi non specifiche (54 mg/kg), amisulpride antagonizza il grooming indotto da immersione, un effetto mediato dal recettore D₁ della dopamina.

Aloperidolo, come atteso dal suo profilo di legame con i recettori, antagonizza tutti e tre gli effetti con dosaggi molto simili (rispettivamente 0,078, 0,11 e 0,09 mg/kg) (15).

Gli antipsicotici, che mostrano maggior selettività per i recettori della dopamina situati nella regione limbica rispetto a quelli situati nello striato, sono associati a una bassa propensione a indurre EPS. Studi neurochimici, che hanno esaminato l'interazione *in vivo* di amisulpride e aloperidolo con i recettori della dopamina nella regione limbica e in quella dello striato nel cervello del ratto, hanno confermato che amisulpride si lega selettivamente ai recettori limbici della dopamina (16).

Studi comportamentali supportano questo quadro di selettività limbica. Amisulpride antagonizza preferenzialmente l'iperattività indotta da apomorfina (un effetto che coinvolge i recettori D₃/D₂ della dopamina localizzati nelle aree limbiche) a dosi quattro volte minori rispetto a quelle previste per l'inibizione di stereotipie (un effetto legato alla stimolazione del recettore D₂ della dopamina situato nello striato) (15). Questo profilo farmacologico non è stato osservato con aloperidolo o risperidone.

In conclusione, anche a dosi che hanno prodotto un livello massimale di occupazione del recettore D₂ della dopamina situato nello striato, amisulpride non ha indotto catalessi, una postura anormale considerata predittiva di EPS nei soggetti umani (15).

Considerati insieme, questi dati indicano che le dosi efficaci di amisulpride saranno associate a una bassa incidenza di EPS, un profilo confermato negli studi clinici.

Studi neurochimici di amisulpride dimostrano che la dose (ED₅₀) necessaria a bloccare i recettori postsinaptici è 6-16 volte maggiore di quella richiesta per bloccare i recettori presinaptici. Questa disparità nella ED₅₀ non si è verificata per aloperidolo, che è quasi equipotente sui due siti di legame (16-18).

Un effetto comparabile dose-dipendente è osservato negli studi comportamentali. Amisulpride ha invertito ipomotilità e *yawning* indotti da apomorfina (un effetto che coinvolge l'attività presinaptica) a dosi 100 volte minori rispetto a quelle che producono inibizione dell'iperattività indotta da apomorfina (un effetto mediato dai recettori limbici postsinaptici D₃/D₂ della dopamina).

Questo miglioramento della trasmissione della dopamina (attivazione presinaptica) è testimoniato dai seguenti effetti:

- a basse dosi, amisulpride ha potenziato le stereotipie indotte da apomorfina contrariamente ad aloperidolo.
- a basse dosi, amisulpride (diversamente da aloperidolo, clorpromazina e tioridazina) ha invertito il deficit nella *performance* indotto da apomorfina nel comportamento operante con rinforzi positivi (considerato come un modello di anedonia).
- a basse dosi, amisulpride ha potenziato la *place-preference* indotta da cibo, un effetto che può essere considerato come proedonico. Né aloperidolo, né clorpromazina aumentato la *place-preference* in un simile modello.

Questi dati indicano che amisulpride può esercitare un duplice blocco sui recettori D₃/D₂ della dopamina:

- ad alte dosi, amisulpride si lega ai recettori postsinaptici e riduce la trasmissione dopaminergica,
- a basse dosi, amisulpride si lega ai recettori presinaptici, antagonizzando il meccanismo di feedback negativo della dopamina e stimolando la trasmissione dopaminergica.

Si ritiene che i sintomi positivi della schizofrenia siano causati dalla ipertrasmissione dopaminergica, e i sintomi negativi primari dalla ipotrasmissione della dopamina. Il profilo di legame dei recettori per amisulpride suggerisce una duplice efficacia, secondo la dose somministrata. Basse dosi dovrebbero quindi essere efficaci nel trattamento di pazienti con predominanti sintomi negativi, mentre dosi più alte dovrebbero essere attive contro i sintomi psicotici acuti.

L'ipotesi che basse dosi di amisulpride siano efficaci nel trattamento dei sintomi negativi primari, è stata confermata dai dati ottenuti in modelli comportamentali nei roditori.

Il duplice effetto dose-dipendente di amisulpride sulla trasmissione della dopamina è stato chiaramente dimostrato in studi clinici che hanno coinvolto pazienti con esacerbazioni acute della schizofrenia e con sintomi cronici.

Farmacocinetica

Al fine di determinare il profilo farmacocinetico di amisulpride sono stati condotti 11 studi clinici che hanno coinvolto complessivamente 181 volontari.

Nell'uomo, amisulpride evidenzia due picchi di assorbimento: il primo entro 1 ora dalla somministrazione, il secondo tra 3 e 4 ore.

Il volume di distribuzione è risultato di 5,8 l/kg. Poiché il legame alle proteine è risultato basso (16%) non sono attese interazioni con altri farmaci.

La biodisponibilità assoluta è circa del 48%. Amisulpride è scarsamente metabolizzata: sono stati identificati due metaboliti inattivi che equivalgono approssimativamente al 4% della dose somministrata.

Non sono stati evidenziati fenomeni di accumulo e la farmacocinetica rimane invariata anche per somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione è circa di 12 ore dopo somministrazione orale.

Amisulpride viene eliminata nella forma immodificata nelle urine. Il 50% della dose somministrata per via endovenosa viene escreta con le urine, di questa il 90% viene eliminata nelle prime 24 ore. La *clearance* renale è nell'ordine di 20 l/h o 330 ml/min.

Efficacia

L'efficacia di amisulpride nel trattamento della schizofrenia è stata valutata tramite un vasto programma clinico internazionale che ha coinvolto più di 2600 pazienti. Questi studi sono stati condotti in due differenti categorie di pazienti:

1. pazienti con esacerbazioni acute di schizofrenia;
2. pazienti con schizofrenia cronica che presentano, in particolare, una sintomatologia negativa predominante.

L'efficacia e la tollerabilità di amisulpride sono state valutate impiegandole varie scale di valutazione (Tabella 1) in studi condotti a breve, medio e lungo termine (mantenimento) nei quali il farmaco è stato posto a confronto con placebo e con le molecole di riferimento: aloperidolo, flupentixolo e risperidone.

Tabella 1. Scale di valutazione

Scala	
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
AMDP-5	AMDP Somatic Scale
BAS	Barnes Akathisia Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BRMS	Bech-Rafaelsen Melancholia Scale
BTDS	Barnes Tardive Dyskinesia Scale
CGI	Clinical Global Impression
COAS	Covi Anxiety Scale
CPRS	Comprehensive Psychopathological Rating Scale
DRRS	Depressive Retardation Rating Scale
DSAS	Abbreviated Inhibition and Deficit Scale
EPSR	Extra-pyramidal Symptoms Rating Scale
ERD	Retardation Scale
FSQ	Functional Status Questionnaire
GAF	Global Assessment of Functioning
HAS	Hillside Akathisia Scale
MADRS	Montgomery & Asberg Depression Scale
NOSIE	Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation
PANSS-N	PANSS Negative Scale
PANSS-P	PANSS Positive Scale
QLS	Quality of Life Scale
RDS	Raskin Depression Scale
SA-EPS	Simpson-Angus Extra-pyramidal Symptom Scale
SANS	Scale for Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for Assessment of Positive Symptoms
SBS	Social Behaviour Scale
SET	Thymastenia Scale
SOFAS	Social Functioning Assessment Scale
TDS	Tardive Dyskinesia
van Putten scale	subjective response to treatment

Questi studi mostrano che amisulpride è un antipsicotico atipico, adatto per il trattamento di pazienti affetti da schizofrenia, in tutti i differenti stadi della patologia.

Gli studi clinici che hanno valutato l'efficacia di amisulpride sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2. Amisulpride: studi clinici in pazienti schizofrenici

Studio (bibl.)	Pz. (n.)	Durata (sett.)	Dose (mg/ die)	Farmaci di confronto	Efficacia	Tollerabilità
Loo (34)	141	24	100	Placebo	Ami>Pla SANS, CGI, GAF	
Boye (33)	104	6	100/300	Placebo	Ami300=Ami100>Pla SANS, SAPS	Ami=Pla
Paillere-Martinot (38)	27	6	50-300	Placebo	Ami>Pla SANS, MADRS, DRRS	
Danion (35) DEFASLP	242	12	50-100	Placebo	Ami50-100>Pla SANS, SAPS, MADRS, CGI	Ami50=Ami 100= Pla
Pichot (36)	62	6	50-300	Flufenazina 2-12 mg	Ami<Flu BPRS, DSAS	Ami>Flu EPRS
Saletu (37)	40	6	50-100	Flufenazina 2-4 mg	Ami=Flu SANS, CGI	Ami>Flu ←anticholinergic medication
Speller (39)	60	52	100-800	Aloperidolo 3-20 mg	Ami=Alo MS, BPRS, CPRS,	Ami>Alo EPRS, BARS, TDS, SBS
Ziegler (40)	40	4	600	Aloperidolo 12 mg	Ami=Alo	Ami>Alo
Pichot (41)	39	4	800-1200	Aloperidolo 20-30 mg	Ami³Alo	Ami>Alo
Costa-Silva (42)	40	3	800-1200	Aloperidolo 20-30 mg	Ami=Alo	Ami>Alo
Wetzel22	132	6	1000	Flupentixolo 25 mg	Ami³Fpx	Ami>Fpx
Colonna (26) TOLPRODASLP	488	52	200-800 (max 1200)	Aloperidolo 5-20 mg	Ami>Alo:BPRS, PANSS-N, GAF, QLS Ami=Alo: PANNS- P	Ami>Alo: SA-EPS, BAS, AIMS
Möller (20)	191	6	600-800	Aloperidolo 15-20 mg	Ami³Alo	Ami>Alo
Puech (19)	319	4	100-1200	Aloperidolo 16 mg	<i>Responder:</i> 100mg=52% 400 mg=66% 800 mg=78% 1,2 gr =66% Alo=56%	Ami 100 mg > 400-800 mg> 1200 mg > Alo
Peuskens (23) RISASLP	228	8	800	Risperidone 8 mg	Ami=Risp:BPRS, PANSS-P+N,CGI	Ami=Risp: SA-EPS, BAS, AIMS
Carrière (21) SOLAL	199	16	400-1200	Aloperidolo 10-30 mg	Ami=ALO:BPRS total score Ami>Alo: BPRS anergia factor, PANSS-N, CGI2, QLS, FSQ	Ami>Alo: SA-EPS
Lecrubier (27) AMIRIS	310	26 - 52	400-1000 200-800	Risperidone 4-10 2-8	Ami>RispPANSS BPRS Ami>Risp Hospit	Ami=Risp Ami>Risp Weight Gain
Totale pazienti	2662					

Efficacia di amisulpride nel trattamento delle esacerbazioni acute della schizofrenia

In questi studi sono stati selezionati pazienti con predominante sintomatologia positiva utilizzando un punteggio minimo di arruolamento sulla base della scala BPRS o un punteggio massimo sulla base della SANS. L'efficacia è stata valutata utilizzando le scale: BPRS, CGI, PANSS, SAPS e SANS.

È stato inoltre considerato importante confrontare amisulpride con la massima dose efficace dei farmaci di confronto.

Il dosaggio ottimale di amisulpride è stato definito nel corso di uno studio *dose-ranging*, condotto da Puech *et al.*, confrontando amisulpride 400, 800 e 1200 mg/die con un gruppo di controllo che ha ricevuto il farmaco in dose sub-terapeutica (amisulpride 100 mg/die). Inoltre, in un quinto gruppo dello studio, i pazienti inclusi hanno ricevuto aloperidolo al dosaggio di 16 mg/die (19).

I risultati hanno evidenziato un chiaro effetto dose-risposta. Amisulpride alle dosi di 400 e 800 mg/die, è risultata significativamente più efficace rispetto al gruppo controllo ($p = 0,04$ e $0,01$ rispettivamente, valori p non corretti). Dopo la correzione secondo Dunnett la riduzione dei punteggi nel gruppo trattato con amisulpride 800 mg/die è rimasta significativa ($p < 0,05$). I pazienti che hanno ricevuto amisulpride 400 e 800 mg/die hanno evidenziato maggiori riduzioni (rispettivamente 54 e 59%) nei punteggi medi della BPRS rispetto a quanto registrato con aloperidolo (45%).

Nel gruppo trattato con aloperidolo è stato evidenziato un più alto tasso di interruzioni del trattamento dovuto agli eventi avversi verificatisi e ciò spiega il punteggio medio inferiore registrato all'endpoint in base alla scala BPRS.

I dati relativi alla scala PANSS, scala per i sintomi positivi, e CGI, item di miglioramento globale, hanno evidenziato la stessa curva dose-risposta, confermando la superiore efficacia di amisulpride 800 mg/die.

Amisulpride, alla dose di 1200 mg/die, ha prodotto un miglioramento della sintomatologia di tutti i parametri considerati rispetto al gruppo attivo di controllo, tuttavia tali miglioramenti sono risultati di entità inferiore rispetto a quanto registrato con amisulpride 400 mg/die. A causa dell'aumentato rischio di eventi avversi, l'impiego di amisulpride 1200 mg/die può essere considerata per l'uso solo in casi eccezionali di resistenza al trattamento.

Pertanto questo studio *dose-ranging* indica il dosaggio di amisulpride 400-800 mg/die come ottimale per il trattamento della sintomatologia positiva.

Amisulpride è stata confrontata con aloperidolo e flupentixolo, due antipsicotici ampiamente impiegati e ben conosciuti.

Amisulpride è risultata efficace almeno quanto aloperidolo nel trattamento della sintomatologia positiva. I pazienti trattati con amisulpride 800-600 mg/die hanno evidenziato un miglioramento nella sintomatologia positiva superiore rispetto a quanto registrato fra i pazienti trattati con aloperidolo 20-15 mg/die; la differenza fra i due trattamenti non è risultata tuttavia statisticamente significativa ($p = 0,42$). Questo risultato riflette quanto registrato anche nell'ambito della psicopatologia generale, in base al punteggio totale BPRS, con riduzioni medie rispetto al basale di 20,9 per amisulpride rispetto al 17,3 registrato con aloperidolo ($p = 0,17$) (20).

In un altro studio, i pazienti trattati per 4 mesi con amisulpride 1200/400 mg/die hanno mostrato un miglioramento nella sintomatologia positiva superiore a quanto verificatosi nel gruppo in terapia con aloperidolo 30-10 mg/die. Tale miglioramento ha confermato l'ipotesi della non inferiorità di amisulpride (21).

Il trattamento con amisulpride è risultato di efficacia almeno pari a quella di flupentixolo nel trattamento della sintomatologia positiva. I pazienti trattati con amisulpride 1000-600 mg/die hanno riportato un miglioramento sintomatico superiore a quanto registrato con flupentixolo 25-15 mg/die, sebbene le differenze fra i due trattamenti abbiano sfiorato il raggiungimento della significatività statistica ($p = 0,059$). Le valutazioni di efficacia, attuate in base alla riduzione del punteggio BPRS totale, hanno evidenziato una riduzione da 56,1 a 32,4 punti nel gruppo amisulpride rispetto alla diminuzione da 49,8 a 33,3 punti registrata nel gruppo trattato con flupentixolo (22).

In questo studio i pazienti trattati con amisulpride hanno riportato, rispetto a flupentixolo, un numero inferiore di reazioni avverse specifiche e di eventi ad esse conseguenti quali *drop-out* e prescrizione di farmaci antiparkinsoniani; amisulpride pertanto ha offerto un miglior rapporto rischio/beneficio.

In uno studio multicentrico internazionale, condotto in doppio-cieco, amisulpride 800 mg/die è stata posta a confronto con risperidone al dosaggio di 8 mg/die. I dati relativi al punteggio parziale PANSS e al punteggio totale BPRS hanno evidenziato che amisulpride è efficace almeno quanto risperidone nel controllo della sintomatologia psicotica dei pazienti schizofrenici, durante le esacerbazioni acute (23).

I sintomi negativi presenti nei pazienti che attraversano la fase acuta della patologia sono in genere manifestazioni secondarie della fase acuta della sintomatologia positiva. Pertanto un antipsicotico efficace dovrebbe ridurre, in questa classe di pazienti, sia la sintomatologia positiva sia le manifestazioni negative secondarie. Nello studio comparativo di Möller *et al.* (29), amisulpride al dosaggio di 800-600 mg/die è risultata significativamente più efficace di aloperidolo 20-15 mg/die nel ridurre la sintomatologia negativa secondaria; in particolare aloperidolo, in quest'ambito, ha prodotto un effetto minimo o praticamente nullo.

Anche nello studio comparativo della durata di 4 mesi, condotto da Carrière *et al.*, amisulpride 1200-400 mg/die è risultata significativamente più efficace di aloperidolo 30-10 mg/die nel ridurre la sintomatologia negativa. Inoltre amisulpride ha evidenziato, rispetto a risperidone, un'efficacia superiore nella riduzione della sintomatologia negativa secondaria sebbene la differenza fra i due trattamenti non sia risultata statisticamente significativa ($p = 0,09$) (23).

Nell'ambito della sintomatologia affettiva, amisulpride ha evidenziato un'efficacia equivalente a risperidone e superiore ad aloperidolo e flupentixolo, determinando una riduzione più marcata nei sintomi affettivi ($p < 0,05$) misurati in base al punteggio parziale BPRS per l'ansia e la depressione (24).

I sintomi positivi della schizofrenia acuta sono in genere ben controllati dagli antipsicotici sebbene sia atteso che, prima dell'insorgenza dell'effetto terapeutico, possano trascorrere 15-20 giorni o più. Tale ritardo nella risposta rimane un punto centrale nell'ambito del trattamento di questi pazienti.

I dati ottenuti associando i risultati di due studi in doppio cieco hanno evidenziato che amisulpride (400-800 mg/die) presenta, rispetto ad aloperidolo (15-20 mg/die), una più rapida insorgenza d'azione, definita come riduzione di almeno il 50% del punteggio totale BPRS rispetto al basale, dopo una settimana (13% vs 4%; $p = 0,03$) e due settimane (38% vs 24%; $p = 0,004$) (25).

Sebbene amisulpride sia efficace almeno quanto gli altri antipsicotici di riferimento, essa presenta il vantaggio di una minore induzione di EPS, come dimostrato in tutti gli studi prima esposti. All'interno del range di dosaggio terapeutico di amisulpride, 400-800 mg/die, il livello di EPS registrati in base alla Simpson-Angus Scale non è risultato significativamente più elevato rispetto alla dose attiva di controllo per amisulpride (100 mg/die) (19). Tuttavia, nello stesso studio, i pazienti che hanno ricevuto aloperidolo 16 mg/die, hanno riportato una

sintomatologia extra-piramidale significativamente più elevata ($p < 0,05$) rispetto al controllo attivo.

Negli studi nei quali è stata confrontata con aloperidolo, amisulpride è risultata associata solo a una lieve incidenza della sintomatologia extra-piramidale (in base alla Simpson-Angus Scale) mentre i gruppi di pazienti che hanno ricevuto aloperidolo hanno riportato aumenti significativi negli EPS nel breve termine ($p = 0,0053$)²⁰.

Un simile profilo relativo agli EPS (Simpson-Angus Scale) è stato dimostrato quando amisulpride è stata confrontata con flupentixolo ($p = 0,0026$).

Infine, nel corso di uno studio randomizzato condotto in doppio cieco confrontando amisulpride 800 mg/die con risperidone 8 mg/die, le variazioni osservate sia nella Simpson-Angus Scale sia nella Barnes Akathisia Scale Global Assessment sono risultate piccole per entrambi i farmaci e prive di significatività clinica e statistica.

Efficacia di amisulpride nel trattamento della schizofrenia cronica

Il primo gruppo di studi (26-28) include pazienti schizofrenici cronici e subcronici con sintomi positivi e/o misti. Tali studi dimostrano l'efficacia di amisulpride nel trattamento a dodici mesi.

Il secondo gruppo di studi prende in esame l'uso di amisulpride nel trattamento di pazienti con schizofrenia cronica con predominanza di sintomatologia negativa.

Efficacia di amisulpride nel trattamento a lungo termine di pazienti schizofrenici cronici con sintomi positivi o misti

L'efficacia di amisulpride nel trattamento a lungo termine è stata confrontata con aloperidolo in 488 pazienti. Nello studio condotto da Colonna *et al.* della durata di 12 mesi i pazienti erano randomizzati (3:1) per il trattamento con amisulpride ($n = 366$) o con aloperidolo ($n = 177$) in dosi flessibili. Il miglioramento della sintomatologia dimostrato dal punteggio totale ottenuto con la BPRS è stato significativamente più elevato nel gruppo trattato con amisulpride rispetto a quello trattato con aloperidolo ($p < 0,01$) per tutta la durata dello studio.

La percentuale di pazienti *responder*, definiti dal miglioramento di almeno il 50% del punteggio totale della BPRS, era significativamente maggiore nel gruppo amisulpride (52,5%) rispetto al gruppo aloperidolo (38,6%) (26).

Il livello individuale di inserimento psicosociale, sociale e occupazionale valutato con la GAF era significativamente più elevato nel gruppo amisulpride rispetto al gruppo aloperidolo (rispettivamente $-20,1$ e $-13,6$, $p=0,001$).

Il punteggio del miglioramento della qualità di vita era significativamente maggiore nel gruppo amisulpride rispetto al gruppo aloperidolo (26).

Inoltre, con amisulpride è stato ottenuto il miglioramento significativamente maggiore rispetto ad aloperidolo della sintomatologia negativa concomitante ($p < 0,001$), dimostrato tramite la scala PANSS per i sintomi negativi (26).

Infine, amisulpride è stata associata con un lieve miglioramento della sintomatologia extra-piramidale, misurata con la Simpson-Angus Scale, rispetto ad aloperidolo ($p = 0,0001$).

Si è recentemente conclusa la prima fase dello studio multicentrico AMIRIS (27): studio in doppio cieco, randomizzato, condotto in un totale di 310 pazienti schizofrenici in trattamento con amisulpride alla dose flessibile di 400-1000 mg/die verso risperidone 4-10 mg/die per la durata di sei mesi, con una possibile estensione dello studio di altri sei mesi.

I risultati ottenuti al termine della prima fase confermano l'ipotesi di "non inferiorità di amisulpride rispetto a risperidone": PANSS totale Ami = $-32,2 \pm 23,9$ - Risp = $-31,4 \pm 21,0$ (NS).

Entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento comparabile della sintomatologia alla scala BPRS: Ami = $-19,8 \pm 15,0$ - Risa = $-19,6 \pm 12,6$. Il gruppo amisulpride ha dimostrato una tendenza superiore al gruppo risperidone nel miglioramento della sintomatologia negativa valutata con la scala PANSS-N: Ami = $-5,1 \pm 5,1$ - Risa = $3,9 \pm 6,1$; statisticamente significativo ($p < 0,05$), a favore di amisulpride, è il numero di *responder* (miglioramento $\geq 50\%$) alle scale di valutazione PANSS, BPRS e CGI: Ami = 65%, 72%, 77%, Risa = 52%, 58% e 65%, rispettivamente. Un simile andamento è stato riscontrato nella valutazione del funzionamento sociale (miglioramento del 50% nella scala SOFAS): Ami = 33% di *responder*, Risa = 23% ($p < 0,10$) e nella risposta soggettiva al trattamento (scala van Putten) in cui sono valutate le risposte negative al trattamento: Ami = 7%, Risp = 17% ($p = 0,015$)

Entrambi i trattamenti non hanno provocato un aumento della sintomatologia extra-piramidale.

Efficacia di amisulpride nel trattamento della sintomatologia negativa primaria

La sintomatologia negativa primaria o predominante è caratterizzata da manifestazioni debilitanti e autodistruttive della schizofrenia.

Nella pratica, questi sintomi sono difficili da identificare, in quanto i pazienti non richiedono assistenza fino a che la sintomatologia non diviene evidente. Inoltre, poiché non sono disponibili trattamenti efficaci per la sintomatologia negativa primaria, non ne è favorito il trattamento in particolare negli studi clinici.

Studi clinici con amisulpride in pazienti cronici con sintomatologia negativa predominante

L'efficacia degli antipsicotici nel trattamento della sintomatologia negativa primaria risulta difficile da stabilire.

Pochi studi condotti con antipsicotici classici hanno controllato adeguatamente la sovrapposizione di sintomi negativi, depressione ed EPS, e tra questi solo alcuni hanno dimostrato un miglioramento nella sintomatologia negativa indipendentemente dalla riduzione della sintomatologia positiva.

I dati derivanti da popolazioni con sintomatologia produttiva prominente non possono essere utilizzati per affermare l'efficacia nel trattamento della sintomatologia deficitaria della schizofrenia cronica (29); questo è valido non solo per gli antipsicotici classici ma anche per i nuovi agenti quali risperidone, olanzapina e clozapina.

In una recente rassegna sull'argomento gli autori concludono che i dati di superiorità di risperidone rispetto ad aloperidolo, sulla sintomatologia negativa, potrebbero semplicemente rispecchiare la riduzione della frequenza di sintomi extra-piramidali (30). Allo stesso modo, gli studi che attestano l'efficacia della clozapina nel trattamento dei sintomi negativi risultano insufficienti nella distinzione tra sintomatologia positiva e negativa (31).

In considerazione di queste difficoltà in un convegno internazionale (32) sono state individuate le seguenti raccomandazioni per la stesura dei disegni per gli studi clinici su pazienti schizofrenici con sintomatologia negativa primaria:

- i pazienti con alto livello di sintomi positivi dovrebbero essere esclusi;

- i pazienti dovrebbero presentare le caratteristiche essenziali della sintomatologia negativa: scarsa affettività e povertà di linguaggio;
- i livelli basali di depressione, sedazione ed EPS dovrebbero essere bassi; questi parametri dovrebbero essere monitorati nel corso dello studio;
- lo studio dovrebbe includere un gruppo controllo con placebo, di numerosità adeguata.

Il programma di studi condotti con amisulpride è stato disegnato tenendo conto di queste raccomandazioni. L'arruolamento era riservato ai pazienti con sintomatologia negativa predominante con minimi sintomi positivi.

Amisulpride rappresenta un efficace trattamento per pazienti schizofrenici cronici con sintomatologia negativa predominante. I pazienti che ricevevano amisulpride a dosi comprese tra 100 e 300 mg/die dimostravano un significativo miglioramento del punteggio ottenuto con la SANS in confronto a placebo ($p < 2,02$) entro 6 settimane dalla prima somministrazione (33). Questo miglioramento è stato osservato in tutti i parametri del disturbo schizofrenico, con la riduzione altamente significativa nella valutazione globale dei sintomi negativi ($p < 0,0002$), del deficit affettivo ($p < 0,0002$), incapacità di parlare ($p < 0,0002$), avolizione/apatia ($p < 0,0007$), anedonia/asocialità ($p < 0,005$) e disturbi dell'attenzione ($p < 0,02$) (34).

In un altro studio, i pazienti che ricevevano amisulpride 50-100 mg/die hanno avuto una frequenza di risposta significativamente più elevata ($p < 0,0001$), dimostrata tramite CGI (*item 2*), in confronto a placebo (35).

Due studi comparativi a breve termine verso flufenazina, condotti in pazienti istituzionalizzati da più di 30 anni, hanno evidenziato che amisulpride controlla efficacemente i sintomi negativi della schizofrenia in misura pari o superiore al neurolettico di confronto (36, 37).

L'efficacia di amisulpride nel trattamento della sintomatologia negativa predominante non è correlata a variazioni dei sintomi positivi, affettivi o extra-piramidali.

L'effetto di amisulpride sui sintomi negativi è indipendente dall'effetto sui sintomi positivi. All'inclusione i pazienti presentavano sintomatologia positiva in misura molto bassa in tutti gli studi. Dopo trattamento con amisulpride, da 6 settimane a 6 mesi, in confronto a placebo sono state osservate solo piccole e non rilevanti modificazioni dei sintomi positivi, nessuna differenza significativa tra il gruppo trattato con amisulpride e quello trattato con placebo (34).

Lo stesso risultato è stato ottenuto per gli EPS. Il punteggio basale relativo agli EPS era basso nei pazienti che ricevevano amisulpride e le modificazioni osservate al termine del trattamento sono state minime e non significative in confronto a placebo, sia negli studi a medio termine sia in quelli a lungo termine (33, 34).

Infine, in uno studio con disegno randomizzato in doppio cieco, nei pazienti che assumevano amisulpride 50-100 mg/die il punteggio basale risultante alla MADRS era basso e le modificazioni osservate al termine dello studio erano minime e non differivano significativamente da quanto osservato nel gruppo placebo (38).

L'efficacia di amisulpride nel trattamento della sintomatologia negativa predominante nella schizofrenia cronica non ha comportato un aumento di recidive acute. A basse dosi amisulpride ha dimostrato consistenti miglioramenti della sintomatologia negativa.

Inoltre le esacerbazioni psicotiche, il cui trattamento richiede un incremento della dose, sono state osservate solo nel 18% dei pazienti trattati con amisulpride in confronto al 35% dei pazienti trattati con aloperidolo (39).

Gli studi descritti in questa sezione, dimostrano la consistente efficacia del trattamento con amisulpride in pazienti schizofrenici cronici con sintomi positivi, misti o predominanti negativi.

Questa peculiare proprietà di amisulpride rende possibile al medico l'adattamento alla sintomatologia del paziente della terapia variando la dose di amisulpride per beneficiare della diversa efficacia a differenti livelli di dose.

Profilo di tollerabilità

Il profilo di tollerabilità di amisulpride mostra che:

- amisulpride è ben tollerata sia nelle manifestazioni acute sia in quelle croniche di schizofrenia;
- alla dose di 800 mg/die, amisulpride causa meno disturbi extra-piramidali rispetto ad aloperidolo usato a dosaggi clinicamente efficaci;
- l'incidenza degli eventi avversi e degli EPS dovuti ad amisulpride, 100 mg/die, è simile a quella osservata con placebo.
- l'uso di amisulpride non è stato associato a effetti cardiovascolari clinicamente significativi, né ad effetti epatici o ematologici, né a gravi effetti cutanei; inoltre, gli eventi avversi di tipo endocrino, sono simili a quelli osservati con altri antipsicotici.

I fattori che influenzano la tollerabilità sono:

- Sesso

L'analisi globale degli studi evidenzia che le donne riportano un numero più elevato di effetti collaterali rispetto agli uomini. Gli effetti endocrini sono più frequenti nelle donne trattate con amisulpride mentre le disfunzioni sessuali sono più diffuse negli uomini trattati con risperidone.

- EPS

In questo ambito la tollerabilità di amisulpride è risultata superiore a quella di aloperidolo e flupentixolo e paragonabile a quella di risperidone, farmaco noto per la bassa incidenza di EPS. Akatisia, discinesie tardive e i punteggi per la discinesia tardiva sono risultati scarsi e senza differenze statistiche fra gruppi trattati con il farmaco e basale.

Poiché i sintomi extra-piramidali acuti rappresentano un fattore di rischio per la discinesia tardiva e poiché la comparsa di disturbi del movimento a insorgenza precoce è associata a un rischio triplicato di discinesia tardiva la buona tollerabilità di amisulpride, relativamente agli EPS, rappresenta un notevole vantaggio rispetto ad altri neurolettici.

- Durata del trattamento e dosaggio

La somministrazione a lungo termine di amisulpride non è risultata associata a un peculiare profilo di eventi avversi.

Vi è un rapporto dose-effetto per i pazienti che riportano almeno un EPS. Quando prescritto a dosaggi inferiori a 300 mg/die amisulpride presenta una percentuale di EPS simile al placebo.

Non è stato rilevato un rapporto dose-effetto per gli altri eventi avversi: effetti endocrini, insonnia, agitazione, effetti gastrointestinali aumento di peso.

Panoramica degli effetti

Variazioni di peso

Poiché l'impiego dei farmaci antipsicotici convenzionali è molto spesso associato ad aumento di peso è possibile registrare una ridotta *compliance*, fatto che, specialmente nei pazienti che ricevono terapie a lungo termine, può rappresentare un problema.

In seguito a somministrazione a breve termine non è stato osservato alcun aumento significativo del peso (>5% verso basale) nei pazienti trattati con placebo, amisulpride e aloperidolo. Il numero di pazienti con un incremento ponderale >5% è risultato più elevato nei gruppi trattati con flupentixolo e risperidone rispetto ai pazienti in terapia con amisulpride.

In seguito a somministrazione a lungo termine l'aumento ponderale medio è risultato superiore fra i pazienti trattati con amisulpride rispetto al gruppo in terapia con aloperidolo.

Il trattamento con amisulpride è risultato associato a un notevole incremento ponderale in alcuni pazienti. In uno studio della durata di 8 settimane, condotto in doppio cieco per confrontare amisulpride 800 mg/die con risperidone 8 mg/die non sono state rilevate variazioni di peso nel gruppo amisulpride; al contrario alcuni pazienti nel gruppo risperidone hanno registrato incrementi ponderali significativi. La differenza ponderale è risultata significativamente superiore nei pazienti trattati con risperidone rispetto al gruppo che ha ricevuto amisulpride ($p = 0,026$). Sia nel breve sia nel lungo termine non sono state rilevate variazioni di peso fra i pazienti maschi e femmine trattati con amisulpride (23).

Frequenza cardiaca e pressione sanguigna

Una lieve tendenza a diminuire la frequenza cardiaca è stata notata nell'1% dei pazienti in terapia con amisulpride. Questa tendenza è rimasta clinicamente asintomatica e non è stata associata con modificazioni dell'ECG.

Per quanto riguarda la pressione sanguigna, una tendenza più marcata a diminuirne i valori è stata notata nel gruppo flupentixolo rispetto ai gruppi amisulpride e risperidone.

Qualsiasi variazione pressoria nel gruppo amisulpride non ha avuto alcuna rilevanza clinica.

Elettrocardiogramma

Un totale di 341 pazienti trattati con amisulpride verso 91 pazienti trattati con risperidone e 80 con aloperidolo sono stati sottoposti ad almeno un esame ECG durante la terapia.

L'incidenza di prolungamenti dell'onda QTc (formula di Bazett: >450 msec negli uomini, >470 msec nelle donne) non è stata statisticamente significativa tra i gruppi amisulpride, risperidone e aloperidolo (rispettivamente 3,5% vs 3% vs 1%). Non sono state registrate onde QTc maggiori di 500 msec.

Parametri di laboratorio

- *Funzioni epatiche.* L'incidenza di alterazioni della funzionalità epatica, non presenti prima dell'inizio della terapia e insorte durante la terapia, è stata bassa in tutti i gruppi e non significativa: 2% per amisulpride, 2,5% per il placebo, 0,7% per aloperidolo. Danni epatici si sono manifestati soprattutto a livello epatocellulare indipendentemente dalla terapia somministrata. Un caso di danno epatico colestatico si è manifestato nel gruppo aloperidolo.
- *Ematologia.* La tollerabilità ematologica è stata giudicata soddisfacente. L'incidenza di neutropenia è stata bassa, non statisticamente diversa per il gruppo amisulpride e minore di quella degli altri gruppi di trattamento.
- *Prolattina.* La prolattina è stata determinata in 300 pazienti con amisulpride e in 108 pazienti con aloperidolo. I valori medi di prolattina e la loro percentuale sono stati più elevati nei pazienti trattati con amisulpride rispetto ai pazienti con aloperidolo. Tuttavia non è stata evidenziata nessuna differenza rilevante nell'incidenza di effetti collaterali endocrini.

Post-marketing surveillance

Amisulpride è commercializzata in Francia dal 1988 (150 milioni di giorni trattamento).

La vasta esperienza post-marketing risulta soddisfacente.

La tipologia di delle reazioni correlate all'uso di amisulpride corrisponde agli eventi avversi riportati negli studi clinici e riflette quanto atteso dal profilo farmacologico del prodotto: il rapporto rischio/beneficio di amisulpride risulta molto favorevole.

Bibliografia

1. Jablensky A, *et al.* Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med* 1992;suppl.20:1-97.
2. Carpenter WT, *et al.* Treatment of negative symptoms. *Schizophrenia Bull* 1985;11: 440-52.
3. Carpenter WT, Buchanan RW. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1994;330:681-90.
4. Grant S, Fitton A. Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 1994;48:253-73.
5. Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996;344:34-41.
6. Kane JM, Freeman HL. Towards more effective antipsychotic treatment. *Br J Psychiatry* 1994;165(suppl. 25):22-31.
7. Gerlach J. New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects. *Schizophrenia Bull* 1991;17:289-310.
8. Jackson DM, *et al.* Preclinical findings with new antipsychotic agents: what makes them atypical? *Acta Psychiatrica Scand* 1994;89(suppl. 380):41-8.
9. Angst, J, *et al.* Report on the fifth consensus conference: methodology of long-term clinical trials in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:101-7.
10. Lydiard RB, *et al.* Antipsychotics: predicting response/maximizing efficacy. In: *Advances in psychopharmacology: predicting and improving treatment response*. Atlanta (USA): CRC Press Inc.; 1984. p. 179-224.
11. Boyer P, *et al.* Treatment of positive and negative symptoms: pharmacological approaches. In: *Modern problems in pharmacopsychiatry*, Karger Basel, 1990. Vol. 24. p.152-174.
12. Awad AG, *et al.* Amisulpride. *CNS Drugs* 1995;4:8-16.
13. Nordström AL, *et al.* D₁, D₂, and 5-HT₂ receptor occupancy in relation to clozapine concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1444-9.
14. Kinon BJ, Lieberman, JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology* 1996;124:2-34.
15. Perrault GH, *et al.* Psychopharmacological profile of amisulpride: An antipsychotic drug with presynaptic D₂/D₃ dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:73-82.
16. Schoemaker H, *et al.* Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D₂/D₃ receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:83-97.
17. Scatton B. Effect of dopamine agonists and neuroleptic agents on striatal acetylcholine transmission in the rat: evidence against dopamine receptor multiplicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;220:197-202.
18. Suaud-Chagny MF, *et al.* Presynaptic autoinhibition of the electrically evoked dopamine release studied in the rat olfactory tubercle by *in vivo* electrochemistry. *Neuroscience* 1991;45:641- 52.

19. Puech AJ, *et al.* *Acta Psychiatrica Scand* 1998;98:65-72.
20. Möller HJ, *et al.* Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. PROD-ASLP Study Group. *Psychopharmacology* 1997;132:396-401.
21. Carrière P, *et al.* Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *European Psychiatry* 2000;15:321-9.
22. Wetzel H, *et al.* Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology -a double-blind controlled study comparing selective D2-like antagonists to a mixed D1-/D2-like antagonist. The Amisulpride Study Group. *Psychopharmacology* 1998;137:223-32.
23. Peuskens J, *et al.* Amisulpride vs risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Psychiatry Res* 1999;88:107-17.
24. Rein W, *et al.* Amisulpride improves affective symptoms in acute schizophrenia. *European Psychiatry* 1998;13(suppl.4):309s.
25. Turjanski S, *et al.* *European Neuropsychopharmacol* 1998;8(suppl.2):S220.
26. Colonna L, *et al.* Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int J Clin Psychopharmacol* 2000;15:13-22.
27. Lecrubier Y, *et al.* *Am.Coll.Neuropsychopharmacol.*, 39th Annual Meeting, Dec 10-14.
28. Benkert O. Sanofi-Synthélabo, Data on file.
29. Möller HJ. Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients. Efficacy problems and methodological difficulties. *European Neuropsychopharmacol* 1993;3:1-11.
30. Umbricht D, Kane JM. Risperidone: efficacy and safety. *Schizophrenia Bull* 1995;21:593-606.
31. Buchanan RW. Clozapine: efficacy and safety. *Schizophrenia Bull* 1995;21:579-91.
32. Möller HJ. Negative symptoms in schizophrenia: considerations for clinical trials. Working group on negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1994;115:221-8.
33. Boyer P, *et al.* Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 1995;166:68-72.
34. Loo H, *et al.* Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;170:18-22.
35. Danion J, *et al.* Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156:610-6.
36. Pichot P & Boyer P. *Ann Psychiatry* 1988;3(suppl. 3bis):312-20.
37. Saletu B. Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: comparative trials with amisulpride and fluphenazine. *Neuropsychobiology* 1994; 29:125-35.
38. Paillere-Martinot ML, *et al.* Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry* 1995;152: 130-134.
39. Speller JC, *et al.* One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride vs haloperidol. *Br J Psychiatry* 1997;171:564-8.
40. Ziegler B. In: Amisulpride. Borenstet, *et al.* (eds). Parigi, 1989
41. Pichot P. In: Amisulpride. Borenstet, *et al.* (eds). Parigi, 1989
42. Costa-Silva JA. In: Amisulpride. Borenstet, *et al.* (eds). Parigi, 1989.

CLOZAPINA NEL TRATTAMENTO DEI DISTURBI PSICOTICI MAGGIORI

Giovanni Battista Cassano

Dipartimento di Psichiatria, Neurologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università degli Studi di Pisa

La clozapina è un neurolettico tricyclico dibenzazepinico nato nel 1958, caratterizzato da una potente azione anticolinergica, antiserotoninergica, antinoradrenergica e antistaminergica.

Il composto è dotato di un'azione antidopaminergica postsinaptica inferiore rispetto agli altri neurolettici e sembra possedere un'azione selettiva sui sistemi mesolimbico e meso-corticale.

Il trattamento cronico con neurolettici tradizionali inibisce globalmente l'attività dei neuroni dopaminergici; i composti atipici, per contro, esercitano un'azione elettiva sui recettori dopaminergici dell'area ventro-tegmentale, che proietta verso le aree limbico-corticali, risparmiando i neuroni della sostanza nera che proiettano allo striato e mediano gli effetti extra-piramidali (1).

La clozapina presenta sostanziali differenze nello spettro d'azione rispetto ai neurolettici tipici, ad esempio:

- maggiore attività di inibizione del risveglio;
- mancata inibizione delle stereotipie da apomorfina o amfetamina;
- mancata induzione di catalessia;
- assenza di ipersensibilizzazione dopaminergica o gabaergica;
- assenza di blocco della depolarizzazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali nel corso della somministrazione cronica;
- rapporto anti 5-HT₂/D₂ più elevato;
- bassa affinità antagonista per i recettori D₂ (2);
- maggiore selettività per il blocco dei recettori D₁ e D₄ (3).

I recettori D₄, localizzati soprattutto nella corteccia frontale e nel lobo limbico (sedi delle funzioni cognitivo-intellettive e affettivo-emotive), sembrano significativamente aumentati nei pazienti schizofrenici (3).

È stato pertanto ipotizzato che l'efficacia della clozapina sui sintomi negativi della schizofrenia sia legata ad un blocco dei recettori D₄. Tuttavia quest'ipotesi attende ancora conferma.

La bassa affinità di questa molecola verso i recettori D₂ striatali spiegherebbe almeno in parte l'assenza di sintomi extra-piramidali (Extra-Pyramidal Symptoms, EPS) durante il trattamento. Tale assenza di sintomatologia collaterale è attribuibile in parte anche alla potente attività anticolinergica della clozapina e al blocco dei recettori di tipo 2 serotoninergici (5-HT₂) (2).

L'inibizione dei recettori 5-HT₂ potrebbe avere un ruolo nel trattamento della schizofrenia; infatti, molti dati sperimentali indicano che gli antagonisti 5-HT₂ prevengono la catalessia indotta da neurolettici (4), riducono l'appiattimento affettivo e l'ansia (2) e inibiscono l'azione allucinogena di alcuni agonisti 5-HT₂ (5). È così probabile che il sistema serotoninergico eserciti un controllo sull'attività dopaminergica e che nella schizofrenia si verifichi un'alterazione dell'equilibrio funzionale esistente fra i due sistemi neurotrasmettitoriali (6).

Il profilo terapeutico della clozapina potrebbe derivare quindi, non tanto dall'affinità per i recettori 5-HT₂, quanto dall'elevato valore del rapporto fra l'azione inibente esercitata sui 5-HT₂ e la stessa azione esercitata sui D₂ (7).

Sotto quest'aspetto la clozapina si differenzia dai neurolettici tradizionali, che antagonizzano i recettori 5-HT₂ e inibiscono prevalentemente il sistema dopaminergico.

I peculiari effetti di questa molecola a livello neurotrasmettitoriale sembrano alla base dell'efficacia terapeutica in pazienti con disturbi schizofrenici resistenti al trattamento con neurolettici, dove per resistenza s'intende il persistere di moderati o gravi sintomi positivi nonostante i tentativi terapeutici con almeno tre diversi neurolettici appartenenti a due classi differenti (8).

Il 30-50% dei pazienti resistenti mostra, infatti, un significativo miglioramento dopo la somministrazione di clozapina (9). Di particolare rilievo terapeutico è l'effetto sui sintomi negativi, che in genere costituiscono il nucleo più resistente al trattamento con neurolettici. Questo farmaco produce un miglioramento della sintomatologia positiva (deliri, allucinazioni e disorganizzazione del pensiero) e negativa (appiattimento affettivo, alogia, assenza di volizione, apatia, anedonia, asocialità) (8). Quest'ultimo effetto è stato attribuito alla minor influenza del farmaco sul sistema extra-piramidale, che può tradursi in una fenomenica negativa (10).

Il trattamento con clozapina migliora la qualità della vita del paziente, così da permettere al malato cronicamente disabile di raggiungere inattesi livelli di autonomia e di funzionamento in ambito familiare, sociale e lavorativo (11). In questi stessi pazienti la clozapina ha consentito una significativa riduzione dei successivi ricoveri, nonché una minore durata della degenza media con riscontri positivi dal punto di vista economico, sociale e familiare (5, 12).

La minore incidenza di sintomi collaterali di tipo extra-piramidale e gli effetti positivi sulla consapevolezza di malattia creano i presupposti migliori per l'adesione al trattamento; è vero altresì che i frequenti controlli ematologici (rari casi di agranulocitosi documentati in letteratura) (13) sono spesso mal tollerati o rifiutati dai pazienti.

I risultati conseguiti nel trattamento della schizofrenia resistente aprono il campo a nuovi sviluppi nella ricerca e nella terapia delle diverse sindromi psicotiche (14-16) e dimostrano che lo sviluppo della ricerca psicofarmacologica potrà ridurre progressivamente gli alti costi sociali e familiari della schizofrenia (16) e dei più gravi disturbi dell'umore (17-21).

Il ruolo della clozapina nel trattamento in acuto e a lungo termine di pazienti con disturbo schizofrenico resistente è oggi sostenuto da diversi contributi clinici. Inoltre, c'è un crescente interesse per la valutazione dell'attività terapeutica della clozapina nel trattamento in acuto e nel lungo termine di pazienti con disturbo schizoaffettivo e bipolare psicotico, resistenti alle terapie tradizionali (22).

La clozapina si è, infatti, dimostrata attiva nel trattamento dei disturbi dell'umore con sintomi psicotici (mania, mania disforica, mania a rapidi cicli, depressione psicotica) e in quelli schizoaffettivi, nei quali l'efficacia sembra addirittura superiore a quella dimostrata nei disturbi schizofrenici (23-29).

Secondo Calabrese *et al.* (30) questa molecola sarebbe efficace nella profilassi del disturbo bipolare a rapidi cicli: la clozapina è stata capace di diminuire frequenza, durata e ampiezza degli episodi in due pazienti resistenti a tutti i trattamenti convenzionali, compresi carbamazepina e antipsicotici tipici.

La clozapina è stata impiegata da Suppes *et al.* (31) nella mania disforica refrattaria ai trattamenti: sette pazienti con disturbo bipolare, caratterizzato da mania disforica con tratti psicotici resistenti ai trattamenti convenzionali, hanno mostrato un notevole miglioramento clinico con clozapina. La risposta dei pazienti con mania e sintomi psicotici refrattari ad altri trattamenti è stata confermata da Green *et al.* (32) Più limitato è il numero di indagini sull'efficacia a lungo termine della clozapina.

In un campione di pazienti con disturbo bipolare o disturbo schizoaffettivo (33, 34) la clozapina in monoterapia si è dimostrata capace di prevenire nuovi ricoveri o episodi affettivi maggiori nel 64% dei pazienti nel corso di 16 mesi.

Un notevole miglioramento è stato riscontrato in 41 pazienti bipolari gravi, con o senza caratteristiche psicotiche, trattati con clozapina per 12 mesi (31).

La nostra esperienza

In un primo studio naturalistico sull'efficacia a 12 mesi in 60 pazienti ambulatoriali con disturbo dello spettro schizofrenico (diagnosi di schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbo bipolare con sintomi psicotici, secondo DSM-III-R) (35), resistenti o intolleranti ai farmaci tradizionali e trattati con clozapina a dosaggi flessibili (30) abbiamo osservato che i pazienti con caratteristiche di bipolarità presentavano la risposta migliore al trattamento.

Presso la Clinica Psichiatrica del Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie dell'Università di Pisa è in corso uno studio di follow-up, per valutare l'efficacia a lungo termine della clozapina in pazienti affetti da schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbo bipolare con sintomi psicotici (diagnosi secondo i criteri del DSM-III-R) (35); i pazienti sono selezionati sulla base della resistenza o intolleranza ai trattamenti convenzionali. I risultati iniziali della nostra esperienza, dopo un primo periodo di follow-up della durata di due anni, sono stati analizzati e pubblicati (14); riportiamo di seguito le principali caratteristiche dello studio e i risultati a oggi ottenuti.

La clozapina è stata somministrata iniziando con 25 mg/die fino ad un massimo di 600 mg/die. Durante il follow-up la dose di clozapina è stata modificata parallelamente alla risposta clinica, fino al raggiungimento della dose minima efficace. La clozapina è stata utilizzata in monoterapia o in combinazione con altri farmaci psicotropi, resi necessari dalla psicopatologia associata (antidepressivi serotoninergici e triciclici, anticonvulsivanti, sali di litio, neurolettici tradizionali e benzodiazepine).

Nello studio sono stati inclusi 91 pazienti (31 con diagnosi di schizofrenia, 26 di disturbo schizoaffettivo e 34 di disturbo bipolare con sintomi psicotici, secondo i criteri del DSM-III-R) (35).

I pazienti erano caratterizzati da quadri "gravi", con punteggi di gravità significativamente più elevati nei pazienti schizofrenici rispetto ai pazienti con disturbo bipolare, presentavano frequentemente sintomi di tipo panico-agorafobico, ossessivo-compulsivo e social-fobico, così come comportamenti aggressivi e ideazione suicidiaria.

Trentotto pazienti hanno interrotto il trattamento prima dei previsti 24 mesi, a causa di "inadeguata risposta al trattamento", "mancanza di *compliance*", "effetti collaterali", "altre ragioni".

Un miglioramento clinico significativo e persistente è stato rilevato per tutta la durata dell'osservazione. Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier indicano che la risposta al trattamento è stata significativamente maggiore nel disturbo bipolare e nel disturbo schizoaffettivo rispetto alla schizofrenia: l'83% dei pazienti con disturbo bipolare ha risposto positivamente, in confronto al 75% dei pazienti con disturbo schizoaffettivo e al 57% dei pazienti con schizofrenia. Rispetto agli altri due gruppi diagnostici, i pazienti con disturbo bipolare hanno mostrato un più rapido miglioramento clinico.

Nondimeno, i pazienti bipolari hanno interrotto lo studio in percentuale doppia rispetto ai pazienti con disturbo schizoaffettivo e con schizofrenia, evidenziando così che i pazienti con grave disturbo bipolare con sintomi psicotici sono ad alto rischio di interruzione dei trattamenti farmacologici.

La clozapina si è mostrata efficace nel ridurre la tendenza al suicidio, non solo nei pazienti con schizofrenia, ma anche in quelli con gravi disturbi dell'umore.

Diversamente da altri studi (36, 37) non è stata evidenziata un'accentuazione della fenomenica ossessivo/compulsiva indotta dalla clozapina.

Conclusioni

I nostri risultati testimoniano come la clozapina rappresenti un notevole progresso terapeutico per i quadri psicotici resistenti al trattamento con le terapie tradizionali, sia nelle forme schizofreniche o schizoaffettive che nel disturbo bipolare psicotico. In monoterapia o in associazione con altri farmaci, il trattamento con clozapina era seguito da miglioramento della sintomatologia e del livello di adattamento psicosociale; si evidenziava inoltre un'azione stabilizzante a lungo termine le ricadute.

La risposta favorevole di quadri appartenenti ad ambiti nosografici diversi ha contribuito alla affermazione del concetto di "spettro" di disturbi, ovvero di sindromi cliniche eterogenee verosimilmente caratterizzate da un comune nucleo psicopatologico, vedi lo spettro schizofrenico e quello bipolare.

Lo spettro schizofrenico, per come è stato descritto fino a oggi, include vari disturbi che hanno in comune la presenza di sintomi psicotici (38, 39); lo spettro bipolare include invece tutti quei disturbi aventi una sintomatologia e un decorso almeno in parte sovrapponibili e ascrivibili al disturbo bipolare (40). Tuttavia, alcuni quadri appartenenti alle psicosi affettive, quali gli stati misti psicotici, la mania psicotica o la depressione psicotica, specie se ad andamento cronico, sono difficilmente separabili dai disturbi dello spettro schizofrenico con il quale condividono alcune anomalie biologiche (41). Si è così giunti all'inclusione nello spettro schizofrenico di diverse condizioni psicopatologiche (42). Studi clinici, di decorso, familiari, neuroanatomici, di risposta al trattamento sembrano confermare la validità di un costrutto nosografico secondo il quale i confini diagnostici assumono contorni sfumati e sempre più realistica appare l'ipotesi di un *continuum* tra i disturbi dell'umore e i disturbi schizofrenici. Stabilire infine se si tratti di uno spettro "bipolare" piuttosto che di uno spettro "schizofrenico" risulta assai difficile e forse non strettamente necessario per la clinica.

Il concetto di spettro di disturbi diversi, quale si è andato delineando negli ultimi anni, consentirà probabilmente di documentare un'ulteriore associazione tra elementi appartenenti a differenti ambiti nosografici e richiederà più articolati approcci terapeutici. In questo senso il ruolo della clozapina è oggi rilevante e non soltanto come trattamento da riservare ai casi "resistenti", ma piuttosto come valida alternativa nelle fasi iniziali e di mantenimento dei disturbi dello spettro schizofrenico e bipolare.

Bibliografia

1. Bellantuono C, Balestrieri M. *Gli psicofarmaci. farmacologia e terapia*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 1997.
2. Meltzer HY. Clinical efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:44-9.
3. Seeman P. Dopamine receptor sequence: therapeutic levels of neuroleptics occupy D₂ receptors, clozapine occupies D₄. *Neuropsychopharmacology* 1992;7:261-84.
4. Hicks PB. The effects of serotonergic agent on haloperidol-induced catalepsy. *Life Sci* 1990;47:1609-15.
5. Rasmussen KE, Aghajanian N. Potency of antipsychotic in reversing the effect of hallucinogenic drug on locus coeruleus neurons correlates with 5-HT₂ binding affinity. *Neuropsychopharmacology* 1988;1:101-7.
6. Ranjan E, Meltzer HY. Acute and long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biol Psychiatry* 1996;40:253-8.

7. Meltzer HY, Bastani B, Know KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J: A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. Part I. Preliminary report. *Psychopharmacology*, 1989;68:99-104.
8. Kane JM, *et al.* The Clozapine Collaborative Study Group: Clozapine and the treatment resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 1988;45:789-96.
9. Young CR, *et al.* The expanding indications for clozapine. *Exp Clin Psychopharm* 1997;5:216-34.
10. Miller DD, *et al.* Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics. *Compar Psychiatry* 1994;35:8-15.
11. Meltzer HY. Dimension of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry* 1992;160:46-52.
12. Davies LM, Drummond MF. Assessment of costs and benefits of drug therapy for treatment schizophrenia in United Kingdom. *Br J Psychiatry* 1993;162:38-43.
13. Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:197-208.
14. Christison GW, *et al.* When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatment for schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1991;17:217-40.
15. Kane JM, *et al.* Clozapine 1994. *J Clin Psychiatr* 1994;55 (suppl.B: review of studies).
16. Pickard D. Prospect for the pharmacotherapy of schizophrenia. *Lancet* 1995;345:557-62.
17. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:229-33.
18. Faedda GL, *et al.* Episode sequence in bipolar disorder and response to lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1991;148:1237-9.
19. Himmeloch JM, Garfinkel ME. Mixed mania: diagnosis and treatment. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:613-20.
20. Post RM, *et al.* The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology* 1996;128:115-29.
21. Tohen M, *et al.* Four-year follow-up of 24 first episode manic patients. *J Affect Disord* 1990;19:79-86.
22. Frye MA, *et al.* Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998;48:91-104.
23. Cole JO. Clozapine in the treatment of refractory acute bipolar mania. *Acts of APA, 146th Annual Meeting, San Francisco, May 22-27, 1993*
24. Dassa D. Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. *Br J Psychiatry* 1993;163:822-6.
25. Frankenburg FR. Clozapine and bipolar disorder: *J Clin Psychopharm* 1993;113:412-9.
26. Greenberg RD. Clozapine in schizoaffective and bipolar disorders. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:11-22.
27. Malhotra AK, *et al.* Clozapine-response in schizoaffective disorder. *Acts of APA, 146th Annual Meeting, San Francisco, May 22-27, 1993*
28. McElroy SL, *et al.* Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991;52:411-4.
29. Owen RR, *et al.* Response to clozapine in chronic psychotic patients. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:253-6.
30. Calabrese JR, *et al.* Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:759-64.

31. Suppes T, *et al.* () A one year randomized trial of clozapine vs. usual care in bipolar I patients. *Biol Psychiatry* 1996;39:531.
32. Green AI, *et al.* Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000;157:982-6.
33. Zarate CA, *et al.* Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995;56:411-7.
34. Zarate CA, *et al.* Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995;56:108-12.
35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC, USA: American Psychiatric Association; 1987
36. Eales MJ, Layeni AO. Exacerbation of obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine. *Br J Psychiatry* 1994;164:687-8.
37. Lieberman JA, *et al.* Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151:1744-52.
38. Kety SS, *et al.* The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *J Psychiatr Res* 1968;6: 345-62.
39. Widiger TA, *et al.* Schizophrenia spectrum disorders. *Curr Op Psychiatr* 1988;1:13-8.
40. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: Beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(suppl 4):4S-14S.
41. Metzger YH. Treatment of schizophrenia and spectrum disorders: Pharmacotherapy, psychological treatments, and neurotransmitters interactions. *Biological Psychiatry* 1999;46:1321-7.
42. Andreasen NC, *et al.* Symptoms of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 1995;52:341-51.

NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE DEL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA: LA QUETIAPINA

Carlo Alfredo Altamura

Cattedra di Psichiatria, Università degli Studi di Milano, Ospedale "L. Sacco", Milano

Introduzione

Il caratteristico polimorfismo clinico, caratterizzato da un insieme di condizioni morbose coinvolgenti alterazioni della sfera identica, emozionale e comportamentale e la variabilità del decorso, del disturbo convenzionalmente descritto come "schizofrenia", riflette un polimorfismo eziopatogenetico coinvolgente diversi sistemi recettoriali e numerose alterazioni psicobiologiche. Conseguente, pertanto, a quest'eterogeneità fenomenica la difficoltà di stabilire regole terapeutiche univoche per tutti i singoli casi clinici e per le varie fasi della malattia.

Il passaggio da un approccio di tipo categoriale ad uno dimensionale, in grado di prendere in considerazione non tanto il tipo di schizofrenia, ma le dimensioni prevalenti di disfunzionamento (ansia, umore, inibizione psicomotoria, ostilità/aggressività, ecc.) ha, da un canto, mostrato l'esigenza di composti dotati di un ampio spettro d'azione recettoriale e dall'altro la maggiore selettività verso i *cluster* sintomatologici coinvolti. Dal modello bidimensionale proposto da Crow (1) che poneva l'accento sulla dicotomia tra sintomi positivi (deliri, allucinazioni, ecc.) e negativi (appiattimento affettivo, avolizione, ecc.) si è passati ad un modello multidimensionale che comprende anche la dimensione cognitiva (alterata fluenza verbale, alterazione della vigilanza nelle funzioni esecutive, ridotta capacità di processare le informazioni, ecc.) (2), quella dell'aggressività (ostilità, *acting out* verso se stessi e verso gli altri, scarso controllo degli impulsi, ecc.) (3) e il *cluster* dei sintomi depressivi/ansiosi (umore depresso, tensione, irritabilità, ecc.) (4). La dimensione dei sintomi della depressione e dell'ansia non rappresenta necessariamente una comorbidità con i disturbi dell'umore o di ansia secondo il DSM-IV, ma è costituita da sintomi di umore depresso o ansioso associati alla schizofrenia così come ad altri disturbi.

L'approccio dimensionalistico permette maggiori garanzie di un'adeguata valutazione delle variabili cliniche interindividuali in pazienti che rispondono agli stessi criteri diagnostici (es. secondo il DSM-IV), sebbene la molteplicità degli aspetti eziopatogenetici che sottendono i disturbi schizofrenici rende comunque difficile la previsione dell'evoluzione individuale longitudinale dei sintomi e delle dimensioni e di conseguenza l'ottenere sempre da terapie standardizzate risultati univoci.

Sebbene il trattamento neurolettico specifico abbia dimostrato la sua validità nel controllare il quadro clinico acuto e nel prevenire le ricadute psicotiche (5), solo il 49% dei pazienti risponderrebbe in maniera efficace al trattamento neurolettico classico (6) e dal 70 all'80% dei pazienti presenterebbero una ricaduta psicotica nel giro di 6-7 anni dal primo episodio (7). Questi dati sono l'espressione dell'eterogeneità clinica ed eziopatogenetica, sopra citata, e mettono in evidenza la limitata efficacia del trattamento neurolettico e la necessità di razionalizzare e ottimizzare le fasi dello stesso (8), integrandolo con approcci di tipo cognitivo, psicoeducazionale e psicodinamico (9).

Rimane infine aperto il quesito se nel trattamento della schizofrenia sia da utilizzare un solo composto antipsicotico o più composti per riuscire a gestire la variabilità farmacologica, trasversale e longitudinale, sia intraindividuale sia interindividuale.

Il presente articolo vuole prendere in considerazione gli aspetti più qualificanti delle attuali conoscenze sul trattamento della schizofrenia, con riferimento all'introduzione dei nuovi composti, in particolare la quetiapina, e alle fasi del piano farmacoterapeutico.

Fasi del trattamento della schizofrenia

Il trattamento dei disturbi schizofrenici si articola in tre fasi fondamentali:

- i) *fase acuta*, volta al controllo dei sintomi dell'episodio psicotico acuto (agitazione psicomotoria, allucinazioni, deliri) e la cui durata è abbastanza limitata, intorno alle 6-8 settimane;
- ii) *fase di stabilizzazione*, che consiste nel proseguire la terapia antipsicotica a dosi "piene" per almeno sei mesi;
- iii) *fase di mantenimento*, che consiste invece nella profilassi o prevenzione delle ricadute. Quest'ultima soprattutto in soggetti con una storia clinica multiepisodica, dovrebbe protrarsi per almeno 5 anni e in qualche caso indefinitamente ("quoad vitam"), soprattutto in caso di pazienti con carico familiare o particolare gravità del quadro clinico (9).

Fase acuta

Di fronte ad un episodio psicotico acuto dovrebbero essere considerate fondamentali nella scelta del farmaco antipsicotico variabili quali la suscettibilità del paziente a sviluppare effetti collaterali extra-piramidali (Extra-Pyramidal Symptoms, EPS) (o reazioni ipotensive) e il rischio di un deterioramento iatrogeno della sintomatologia globale (effetti depressogenici e negativizzazione secondaria) (10). È, perciò, fondamentale considerare le caratteristiche sintomatologiche dell'episodio psicotico acuto per indirizzare correttamente la scelta del farmaco (11). È in genere indicato iniziare la terapia attraverso l'uso di un solo antipsicotico anche se in certi casi (sedazione notturna e controllo dell'aggressività e/o agitazione) appare utile l'associazione di neurolettici a potenza d'azione diversa o di neurolettici e nuovi composti.

L'American Psychiatric Association nelle sue linee guida (9), seppur non recenti, considera alla pari la sostituzione di un composto tipico con un atipico (e viceversa), nel caso di insoddisfacente risposta del farmaco impiegato in prima battuta. Più conservativo era l'algoritmo terapeutico di un gruppo europeo che, nello stesso periodo, considerava il ricorso ad un composto atipico solo in caso di scarsa risposta al trattamento neurolettico convenzionale, tenendo in considerazione gli elevati costi del trattamento con atipici a confronto di un equivalente efficacia in fase acuta (12).

Fase di stabilizzazione

La fase di stabilizzazione del trattamento neurolettico non è stata ancora valutata nei suoi aspetti più fini e complessi, soprattutto se paragonata alle fasi acute e di mantenimento della terapia della schizofrenia (13). I dati disponibili sono insufficienti, soprattutto in relazione all'importanza rivestita dal rapporto esistente tra questa fase, le caratteristiche evolutive del

disturbo e la gestione globale del paziente. Verosimilmente, dopo un episodio psicotico acuto si verificherebbero modificazioni eterogenee e polimorfe dei *paterna* neurochimici cerebrali, in parte dovute all'intrinseca evolutività della patologia e in parte secondarie all'azione farmacodinamica dei neurolettici diretta a controllare l'iperattività dopaminergica (14, 15). Questo potrebbe spiegare le ragioni di un incrementato rischio di depressione del tono dell'umore e suicidio durante tale fase, oltre che predisporre il malato allo sviluppo di ricadute psicotiche.

In questo contesto si collocherebbero in una posizione privilegiata i composti "atipici", caratterizzati da una notevole "ecletticità" farmacodinamica e soprattutto in grado di adattarsi meglio all'eterogeneità dei sintomi e delle dimensioni sintomatologiche delle sindromi schizofreniche e all'evoluzione dei diversi quadri psicopatologici dopo la remissione dell'episodio acuto, in ragione della loro maggiore capacità di stabilizzare il quadro clinico (16, 17).

Fase di mantenimento

L'obiettivo fondamentale di questa fase terapeutica consiste nella prevenzione delle ricadute, cioè nella riduzione del loro numero, della loro frequenza e della loro intensità, e nel tentativo di arrestare o almeno rallentare il processo schizofrenico. I farmaci e i dosaggi devono essere utilizzati in modo da interferire il meno possibile con le residue capacità emozionali e cognitive del paziente, e anche in modo tale da non esporre il paziente ai rischi di effetti collaterali gravi (come la discinesia tardiva, la cui incidenza è compresa tra il 4% e il 5%) (18), o ad una sindrome negativa secondaria ai neurolettici stessi.

In quest'ottica l'introduzione nella pratica clinica dei neurolettici atipici sembra aver aperto nuove prospettive terapeutiche (19). L'efficacia riportata dai recenti dati di letteratura sulle forme patologiche resistenti ai trattamenti convenzionali, sul *cluster* negativo della schizofrenia e su quello affettivo, insieme alle evidenze sul favorevole profilo tossicologico, rende questi farmaci candidati estremamente interessanti per la terapia a lungo termine (20). Superiore efficacia e tollerabilità sono inoltre direttamente correlate ad un aumento del livello d'accettazione del trattamento farmacologico, con miglioramento della *compliance* (21, 22).

Altro aspetto in grado di condizionare favorevolmente *compliance* e accettazione della terapia è costituito dal positivo influsso che i farmaci atipici sembrano determinare sull'*impairment* cognitivo della schizofrenia. L'alterazione della sfera cognitiva non costituisce soltanto una caratteristica propria di questa patologia, ma rappresenta anche verosimilmente la conseguenza del potente e prolungato blocco dopaminergico operato nel sistema nervoso centrale dai neurolettici. Gli antipsicotici atipici, che agiscono determinando un blocco dopaminergico di intensità inferiore, e che anzi possono incrementare, attraverso il blocco dei recettori 5 HT₂, il *release* dopaminergico a livello della corteccia pre-frontale, sembrano in grado di migliorare i sintomi cognitivi nei pazienti che hanno ricevuto per lunghi periodi neurolettici, e potrebbero essere in grado di prevenire, almeno in parte, il deterioramento neurocognitivo se usati dalle prime fasi della patologia (23).

Nuovi antipsicotici

Gli antipsicotici tipici o neurolettici, appartengono, dal punto di vista strutturale, a diverse classi farmacologiche, ma dal punto di vista farmacodinamico possono essere più semplicemente divisi in neurolettici a bassa potenza (es. clorpromazina, tioridazina) o ad alta

potenza (es. flufenazina, aloperidolo), in relazione alla forza di legame con i recettori dopaminergici post-sinaptici non accoppiati all'adenilciclastasi. Su questa base si fondava l'ipotesi dell'iperfunzione dopaminergica come responsabile della schizofrenia, che era intesa come una patologia con caratteristiche relativamente omogenee (24). Allo stato attuale delle conoscenze, l'evidenze cliniche e sperimentali mostrano come altri tipi di recettori e altre vie neurotrasmettitoriali possano essere responsabili dei diversi quadri patologici e come possano influenzare le caratteristiche della risposta clinica di differenti *pattern* sintomatologici (negativi e positivi). D'altra parte, cambiamenti funzionali a livello dei diversi sistemi neurotrasmettitoriali possono esprimersi nei vari stadi clinici dei disturbi schizofrenici. Ancora, tali alterazioni possono essere anche secondarie all'uso continuativo degli antagonisti recettoriali D₂.

Sulla base di queste osservazioni, si sono negli ultimi anni affiancate ai composti classici altre molecole, definite "atipiche", i cui spettri farmacodinamici possono forse meglio adattarsi alla complessità del quadro biologico. Questi composti, di cui la clozapina costituisce il capostipite, possono essere suddivisi in composti SDA (Serotonin-Dopamine Antagonists) come il risperidone, attivi quasi esclusivamente sui recettori 5-HT₂ e D₂, e in Broader Multispectrum Compounds, come l'olanzapina, la quetiapina e lo ziprasidone che interagiscono con altri recettori oltre ai 5-HT₂ (altri recettori DA, i recettori colinergici, noradrenergici e istaminergici). Questi antipsicotici "atipici" si distinguono dalle molecole antipsicotiche "classiche" per il diverso profilo clinico e tossicologico, caratterizzato dalla maggiore specificità d'azione nei confronti della dimensione sintomatologica negativa e dall'incisività sul fenomeno della farmacoresistenza ai neurolettici standard, associate ad una minore incidenza di effetti secondari di tipo extra-piramidale, e quindi ad una maggiore tollerabilità. In particolare, le forme parzialmente o totalmente resistenti possono essere trattate con i nuovi antipsicotici, anche se sono richiesti ulteriori studi per definire le dosi ottimali per i singoli pazienti con sintomi refrattari (25, 26). Studi clinici su risperidone (27), olanzapina (28) e quetiapina (29) hanno mostrato un'efficacia paragonabile a quella dell'aloiperidolo nel trattamento di fase acuta delle psicosi e pertanto essi possono annoverarsi tra i farmaci di prima scelta della fase acuta della schizofrenia, almeno sotto il profilo di efficacia.

Quetiapina: utilizzo clinico

La quetiapina è un derivato dibenzotiazepinico caratterizzato da una maggiore affinità per i recettori serotoninergici rispetto a quelli dopaminergici. Lo spettro recettoriale della quetiapina è caratterizzato da un'elevata affinità per i recettori 5-HT_{2A} e una minore affinità per i recettori dopaminergici D₂ e D₁. Questa molecola presenta inoltre una discreta attività sui recettori ζ 1-adrenergici e sugli istaminergici H₁, e un'affinità per i recettori muscarinici M₁ significativa, seppure minore di quella degli altri Broader Multispectrum Compounds e non si lega invece agli ζ 2-adrenergici. La quetiapina possiede una sostanziale selettività per il sistema limbico, dimostrata dalla capacità di depolarizzare i neuroni dopaminergici in A10 (regioni meso-limbiche) e non quelli in A9 (regioni nigro-striatali) (30). La scarsa entità del blocco operato sui recettori dopaminergici rende ragione della caratteristica attività sull'asse ipotalamo-ipofisario: la quetiapina provoca innalzamenti transitori della prolattinemia, in maniera sovrapponibile a quanto operato dalla clozapina (30).

La quetiapina è stata testata in una serie di studi clinici che sembrano confermare le promettenti possibilità d'impiego evidenziate dai test di predittività dell'attività antipsicotica. 109 pazienti affetti da schizofrenia cronica e subcronica in esacerbazione acuta sono stati trattati

con la quetiapina (31), a dosaggi compresi tra 75 e 750 mg/die. Lo studio, in doppio cieco e della durata di 6 settimane, ha mostrato per questo farmaco un'efficacia clinica superiore al placebo, con scarsi EPS, modesti o assenti incrementi della prolattinemia, nessuna induzione di reazioni distoniche acute e nessun fenomeno di agranulocitosi.

La quetiapina è stata confrontata con la clorpromazina nel trattamento di 201 pazienti affetti da schizofrenia cronica e subcronica in riacutizzazione²⁶. Lo studio, in doppio cieco e della durata di 6 settimane, ha dimostrato un'efficacia clinica pari a quella della clorpromazina, con scarsa induzione di reazioni distoniche acute e di EPS. Rak e Arvanitis nel 1997, in una *overview* sull'efficacia della quetiapina, hanno preso in esame 5 studi condotti in doppio cieco *vs* placebo, aloperidolo o clorpromazina, per un totale di 768 pazienti. La quetiapina, utilizzata a dosaggi variabili tra 75 e 750 mg/die, e a dosaggi differentemente refratti, si è rivelata superiore al placebo e pari ai neurolettici nel ridurre la sintomatologia psicotica, con scarsa induzione di EPS. La dose media efficace è stata di 450 mg/die. Arvanitis *et al.* (33) hanno testato la quetiapina a dosi fisse differenziate (75, 150, 300, 600 e 750 mg/die) in doppio cieco *vs* 12 mg/die di aloperidolo e *vs* placebo, su un campione di 361 pazienti schizofrenici in esacerbazione acuta. La quetiapina si è rivelata superiore al placebo e pari all'alooperidolo sui sintomi positivi a dosaggi variabili tra 150 e 750 mg/die, superiore all'alooperidolo sui sintomi positivi alla dose di 300 mg/die. L'induzione di EPS è stata sovrapponibile a quella del placebo.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico internazionale (26), che ha confrontato quetiapina (600 mg/die) e aloperidolo (20 mg/die) nel trattamento di pazienti con risposta parziale agli antipsicotici convenzionali. Tra i pazienti trattati con quetiapina, il 52,2% ha mostrato una risposta clinica soddisfacente, mentre per il gruppo in terapia con aloperidolo la percentuale è risultata significativamente inferiore (38,0%). Inoltre, il profilo di tollerabilità del composto atipico si è dimostrato più favorevole con una minor incidenza di sintomi extra-piramidali. Dalla meta-analisi di 9 studi è stata dimostrata la superiorità dei nuovi antipsicotici, compresa la quetiapina, rispetto al placebo³⁹.

Le osservazioni di Keck (35), analizzando i dati esistenti in letteratura sull'esposizione ai composti atipici di pazienti schizoaffettivi, hanno rilevato quella che sembra essere un'interessante attività di timo-regolazione di questi farmaci. In particolare la quetiapina ha determinato una riduzione sia della BPRS globale sia del Mood Cluster significativamente superiore all'alooperidolo nei pazienti esaminati. Hellewell *et al.* (36) hanno esaminato i risultati di 4 studi clinici nei quali la quetiapina, somministrata a dosi variabili tra 75 e 750 mg/die, e comparata con aloperidolo e placebo, si è rivelata significativamente superiore nel migliorare il tono dell'umore, l'aggressività e l'ostilità in pazienti affetti da schizofrenia.

Misra *et al.* (37) hanno rilevato in uno studio a breve termine (6 settimane) che l'efficacia della quetiapina è sovrapponibile a quella degli antipsicotici convenzionali, con un migliore profilo di tollerabilità, nel trattamento dei sintomi positivi. Meno significativo invece il risultato su quelli negativi, pur nell'ambito di una tendenza al miglioramento dell'*impairment* cognitivo di frequente riscontro nei pazienti schizofrenici. Gli effetti collaterali di più frequente riscontro, ad un dosaggio medio di 300-400 mg/die, sono stati irrequietezza, sonnolenza, ipotensione e aumento ponderale. Non clinicamente significative le alterazioni ECGrafiche, tiroidee ed epatiche. Gli autori concludono suggerendo che la quetiapina rappresenta un'utile alternativa nel trattamento farmacologico della schizofrenia in caso di intolleranza ai neurolettici o alla clozapina.

Mullen *et al.* (38) hanno comparato quetiapina e risperidone in uno studio randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 751 pazienti affetti da disturbi psicotici. La durata è stata di 4 mesi e i dosaggi medi sono stati 253,9 mg/die per la quetiapina e 4,4 mg/die per il risperidone. I risultati sono stati soddisfacenti per entrambi i farmaci, senza differenze significative in termini

di efficacia o di EPS. La quetiapina però ha determinato una riduzione significativamente superiore dei punteggi della Hamilton RS per la depressione, confermando i dati sopra riportati.

I dosaggi testati nelle sperimentazioni sin qui effettuate variano dai 50 ai 750 mg/die. Sembra comunque che la dose media efficace si collochi intorno ai 450 mg/die, refratta in due o tre somministrazioni. In tutti gli studi sin qui effettuati la quetiapina è stata ben tollerata sino al dosaggio di 750 mg/die. Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da sonnolenza, instabilità motoria, agitazione, insonnia e cefalea. Frequente anche l'ipotensione ortottica, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento, associata a tachicardia. Sono stati osservati sporadici casi di lievi diminuzioni dei livelli medi di T4, ma non si sono verificati casi di ipotiroidismo clinico. Non sono stati osservati casi di agranulocitosi. L'incidenza di reazioni distoniche acute o di EPS non è stata, nei gruppi di pazienti trattati con questo farmaco, superiore rispetto a quelli trattati con placebo. L'azione svolta sulla sintomatologia positiva e negativa e il miglioramento delle funzioni neurocognitive, insieme alla bassa incidenza di effetti collaterali hanno reso la quetiapina un presidio efficace e ben tollerato nel trattamento a medio e lungo termine della schizofrenia (36).

Bibliografia

1. Crow TJ. The two syndromes concept: origin and current status. *Schizophrenia Bull* 1985;11:471-86.
2. Harvey PD, Keefe RS. Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. *CNS spectrum* 1997;2:41-55.
3. Keck PE, *et al.* The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (suppl.3):4-9.
4. Baynes D, *et al.* Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophrenia Res* 2000;45:47-56.
5. Schooler NR, Keith SJ. The clinical research base for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:431-46.
6. Lieberman JA. Outcome of first episode schizophrenia: the differential use of antipsychotic drugs. In: *Critical issues in the treatment of schizophrenia (International Academy for Biomedical and Drug Research)*. Florence, 10-12 March 1995, *Abstract Book*. p. 60.
7. Hirsch SR. Pharmacological and psychosocial approach in the long-term treatments of schizophrenia. In: *Symposium on: New generation of antipsychotic drugs: novel mechanism of action (International Academy for Biomedical and Drug Research)*. Montecarlo, March 16-18 1992, *Abstract Book*. p. 29-30.
8. Altamura AC. A multidimensional (pharmacokinetic and clinical-biological) approach to the neuroleptic response in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 1992;8:187-98.
9. American Psychiatric Association. *Guidelines for the treatment of schizophrenia*. Washington DC, USA: American Psychiatric Association;1997.
10. Pereny A, *et al.* Negative symptoms, depression and parkinsonian symptoms in chronic, hospitalized schizophrenic patients. *J Affect Disord* 1998;48:163-9.
11. Sato M, *et al.* Algorithm for the treatment of schizophrenia in Japan. *Int J Psych Clin Pract* 1999;3:271-6.
12. Altamura AC, *et al.* Treatment of schizophrenic disorders: algorithms for acute pharmacotherapy. *Int J Psych Clin Pract* 1997;1:S25-S30.
13. Weiden P, *et al.* Stabilization and depot neuroleptic dosage. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:269-75.

14. Peralta V, *et al.* Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: a study of neuroleptic-naive patients before and after treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1461-6.
15. Tugg LA, *et al.* Relationship between negative symptoms in chronic schizophrenia and neuroleptic dose, plasma levels and side effects. *Schizophrenia Res* 1997;25:71-8.
16. Altamura AC. Novel antipsychotics and the problem of clinical stabilization in schizophrenia: are they “stabilizer” rather than typical compounds? *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:1-3.
17. Altamura AC, *et al.* HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for the antipsychotic treatment. *European Neuropsychopharmacol* 1999;10:1-4.
18. Kane JM, *et al.* Clozapine for treatment -resistant schizophrenic, a double -blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
19. Altamura AC. A new philosophy for schizophrenia care. *Int J Psych Clin Pract* 2000;4:263-5.
20. Masand PS, Tesar GE. Use of stimulants in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:515-47.
21. Jeste DV, *et al.* Relationship of neuropsychological and MRI measures to age of onset of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:156-64.
22. Jibson MD, Tandon R. New atypical antipsychotic medication. *J Psychiatr Res* 1998;32:215-28.
23. Kumari V, *et al.* Effects of single oral administrations of haloperidol and D-amphetamine on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male volunteers. *Behav Pharmacol* 1998;9:567-76.
24. Seeman P, *et al.* Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976;261:717-9.
25. Breier A, *et al.* Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:20-6.
26. Emsley RA, *et al.* on behalf of the PRIZE Study Group. A comparison of the effects of quetiapine (“Seroquel”) and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated partial response to conventional antipsychotic treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:121-31.
27. Chouinard G, *et al.* A Canadian multicentric placebo controlled study of fixed dose of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-40.
28. Tollefson GD, *et al.* Olanzapine vs haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
29. Williams S, *et al.* Expectations: a comparison between general practice patients with and without mood disorder. *Primary Care Psychiatry* 1996;2:229-35.
30. Goldstein JM. The profile of “Seroquel” in preclinical tests for antipsychotic atypicality. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72(Suppl.1):446.
31. Link C, *et al.* A multicentre, placebo-controlled double-blind evaluation of “Seroquel” in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic and subchronic schizophrenia. *European Neuropsychopharmacol* 1994;4:385-6.
32. Link C, *et al.* A multicentre, double-blind, controlled comparison of “Seroquel” and chlorpromazine in the treatment of hospitalised patients with acute exacerbation of subchronic and chronic schizophrenia. *European Neuropsychopharmacol* 1994;4:385.
33. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of “Seroquel” in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997;42:233-46.
34. Woods SW, *et al.* Consistency of atypical antipsychotics superiority to placebo in recent clinical trials. *Biol Psychiatry* 2001;49:64-70.

35. Keck PE, *et al.* Schizoaffective disorder: role of atypical antipsychotics. *Schizophrenia Res* 1999;35:S5.
36. Hellewell JSE, *et al.* Patients satisfaction and acceptability of long-term treatment with Seroquel: result of an international study. *European Neuropsychopharmacol* 1998;8(Suppl.2):248.
37. Misra LK, *et al.* Quetiapine: a new atypical antipsychotic. *South Dakota J Med* 1998;51:189-93.
38. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D for the QUEST study. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: The quetiapine experience with safety and tolerability study (QUEST). *Clinical Therapeutics* 2001;23:1839-54.

NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE DELLE PSICOSI SCHIZOFRENICHE E IL RISPERIDONE

Enrico Smeraldi, Roberto Cavallaio

Dipartimento di Scienze Neuropsichiche, Istituto Scientifico Universitario Ospedale S. Raffaele, Milano

Introduzione

La reintroduzione della clozapina all'utilizzo clinico nel 1988 ha costituito un evento di portata epocale per la psicofarmacologia, non solo dei disturbi psicotici. Il background concettuale che ha indotto i ricercatori americani a riverificare la necessità di rimettere a disposizione dei pazienti un farmaco sicuramente gravato dai rischi della iatrogenicità ematologica, costituiva, infatti, un cambiamento nel modo di ragionare, che partiva da due livelli: farmacologico e clinico.

La valutazione farmacologica considerava che il composto era molto "sporco", con numerose attività significative su diversi sistemi neurotrasmettitoriali presenti anche in altri composti antipsicotici "classici", in alcuni dei quali già spiccava peraltro quell'elevata affinità recettoriale per i recettori 5-HT₂ che caratterizzava la clozapina tanto da essere riproposta come elemento di riferimento per i composti "atipici" successivi (1). Nuovo e stimolante era però il fatto che la ridotta attività di blocco dei recettori D₂ con assenza di effetti iperprolattinizzanti e di induzione di effetti extra-piramidali (Extra-Pyramidal Symptoms, EPS), ne faceva l'unico antipsicotico efficace che davvero usciva dal coro dei farmaci allora disponibili (1). Un'altra caratteristica di interesse (unica tra gli antipsicotici), era la presenza di una significativa capacità di blocco dei recettori D₁ (1), caratteristica ritenuta subito importante per la tollerabilità extra-piramidale e il trattamento delle discinesie tardive, ma successivamente rilanciata dagli studi su tono dopaminergico e regolazione del funzionamento della corteccia pre-frontale dei primi anni '90.

Dal punto di vista clinico veniva invece accumulata evidenza sul fatto che chi aveva assunto la clozapina dopo molti tentativi infruttuosi con neurolettici e aveva dovuto rinunciarvi per il ritiro non aveva più risposto allo stesso modo con i diversi trattamenti disponibili nell'ambito antipsicotico di allora (2).

L'ipotesi che scaturì dall'integrazione dei due livelli di conoscenza fu quella dell'esistenza di un sottogruppo di soggetti affetti da schizofrenia che, rispondendo alla clozapina e non all'intervento farmacologico prevalentemente mediato dal blocco D₂ dei neurolettici, aveva una malattia fenotipicamente omogenea alla schizofrenia, ma con basi biologiche probabilmente diverse da quelle della maggior parte della popolazione affetta da schizofrenia, che invece rispondeva ai neurolettici.

Nel famoso trial del 1988 Kane *et al.* (3) indagarono proprio quest'ipotesi, selezionando dapprima i pazienti con garanzie assolute di non risposta ad antidopaminergici (fino a 60 mg di aloperidolo al giorno) e confrontando in questa popolazione le percentuali di risposta ad un trattamento in doppio cieco con clozapina o clorpromazina ad alte dosi. Una quota consistente di pazienti in clozapina, nella fattispecie il 30% dei soggetti rispose, contro il solo 4% dei soggetti trattati con l'antidopaminergico clorpromazina ad alte dosi (3).

Con questo disegno di studio si sostanziò quindi, attraverso un *probe* farmacologico, l'ipotesi dell'eterogeneità della schizofrenia come causa di resistenza, ma soprattutto il fatto che la disponibilità di diversi tipi di trattamento antipsicotico e lo studio della risposta ad essi potessero aiutarci a comprendere di più la malattia, oltre che a trattare un numero crescente di pazienti.

In quest'ottica si cominciò a parlare finalmente di frequenze di risposta, e non solo di risposte quantitativamente migliori o peggiori a questo o quell'altro farmaco, identificando la

risposta come un'incontro individuale tra il farmaco e le diverse modalità di espressione biologica della malattia, metaforicamente una chiave che deve trovare la sua toppa per aprire la porta della risoluzione dell'evento patologico di base.

In 13 anni lo spirito è rimasto, la ricerca psicofarmacologica clinica non ha cambiato direzione, ma ha alimentato la stessa, producendo diversi nuovi composti, che inizialmente cercavano di assomigliare alla clozapina, ma che si sono nel tempo imposti come autonomamente efficaci e soprattutto molto più tollerabili dei neurolettici in termini di tossicità extra-piramidale.

Dalla farmacologia clinica allo sviluppo delle ipotesi neurobiologiche

La lettura degli effetti dei composti atipici che hanno seguito la clozapina sotto la stessa ottica interpretativa ha permesso di allargare il filone di ricerca iniziato idealmente da Kane sulla schizofrenia resistente: attualmente il maggior numero di composti permette non solo di curare e meglio più pazienti, ma può anche aiutarci a definire sottogruppi biologicamente omogenei accomunati da risposte uniche e massimali ad un farmaco (corrispondente ad un profilo farmacodinamico), attraverso disegni di studio adatti alla valutazione di quest'ipotesi: i disegni sequenziali.

In un nostro lavoro di alcuni anni fa, quando erano disponibili solo risperidone, clozapina e i neurolettici, andammo a vedere se le risposte dei soggetti "responder massimali" ad un trattamento sequenziale aloperidolo-risperidone-clozapina (in cui il passaggio al farmaco successivo era determinato dalla non risposta a quello precedente) potevano essere diverse in termini quali-quantitativi (Figura 1).

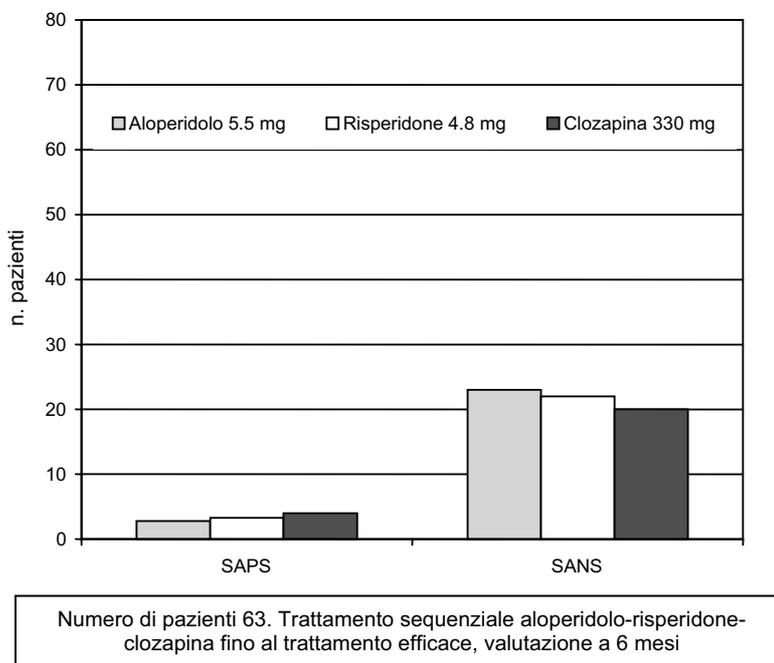


Figura 1. Presentazione clinica della schizofrenia stabilizzata in pazienti responder (>40% BPRS iniziale) ad aloperidolo, risperidone e clozapina

La sintomatologia residua positiva e negativa, e cioè il risultato del trattamento nel ridurre i sintomi, erano assolutamente paragonabili, a fronte di dosaggi giornalieri assolutamente modali rispetto al range abituale di utilizzo. Il dato era interpretabile come il fatto che l'effetto del farmaco non è solo sintomatico (e pertanto più sui sintomi positivi per un farmaco o più su quelli negativi per l'altro), ma nei pazienti con risposta massimale è curativo, e in quanto tale diverse strade di ottenimento di un miglioramento della disfunzione sottostante portano agli stessi risultati, peraltro con dosaggi medio-bassi.

Quest'osservazione ci permise di supportare ulteriormente l'idea del farmaco come intervento centrato sulle basi biologiche della malattia (eterogenee) non sulla connotazione sintomatologica della stessa.

La scelta del disegno sperimentale sequenziale, poiché è l'unica possibile in assenza di predittori specifici di risposta che potrebbero derivare dalla conoscenza esatta della patologia, è stata riprodotta anche con i farmaci più recenti, purtroppo in studi ancora troppo rari per divenire nel tempo uno standard di valutazione, nonostante i risultati ottenuti. Così l'esperienza di Kane nella schizofrenia resistente è stata riproposta in due studi correlati del gruppo di Conley (4, 5), che hanno suggerito la validità del costrutto di allora, soprattutto nell'identificare una popolazione omogenea rispetto alla risposta farmacologica, se correttamente definita. Nel primo di questi studi (4), effettuato con i criteri di definizione della schizofrenia resistente di Kane e un disegno sperimentale che ricalcava lo stesso studio, è stata confrontata la frequenza di risposta ad un trattamento con olanzapina o clorpromazina per 6 settimane: alla fine dello studio la risposta a olanzapina veniva osservata nel 7% dei pazienti trattati, contro lo 0% dei pazienti trattati con clorpromazina. Confrontando i risultati di questo studio controllato con quelli dello studio di Kane (risposta a clorpromazina nel 4% dei casi vs risposta a clozapina nel 30% dei casi) è evidente l'unicità della tipologia di risposta farmacologica dei pazienti resistenti a neurolettici, almeno rispetto all'olanzapina. Questo studio ebbe un seguito, anche per le critiche mosse al fatto che se i tassi di risposta all'olanzapina erano così bassi e non significativamente diversi da quelli della clorpromazina, andava considerata l'ipotesi che il campionamento aveva selezionato pazienti che non avrebbero risposto anche alla clozapina, come il 70% dei casi dei *non responder* a clozapina nello studio di Kane del 1988 (3).

I pazienti *non responder* a olanzapina furono quindi trattati con un disegno sequenziale con clozapina, a dosaggi analoghi a quelli dello studio di Kane, con una risposta positiva nel 41% dei soggetti trattati (5). I risultati dei due studi combinati ripropongono il tema della specificità dei trattamenti: quando si studia un fenotipo altamente specifico dal punto di vista della risposta farmacologica, come quello della schizofrenia resistente secondo i criteri di Kane, i risultati appaiono molto più netti, e le possibilità di cross-reazione tra trattamenti putativamente simili ma biologicamente evidentemente diversi, si riduce, poiché non guardiamo più ad effetti aspecifici (come peraltro sono i sintomi in psichiatria), ma alla cura della patologia sottostante, che o è centrata o non lo è. Un altro risultato interessante di questa accoppiata di studi è che comunque l'estrazione progressiva di un fenotipo sempre più omogeneo, porta a aumentare, come effetto epidemiologico, la portata dell'effetto del trattamento terminale della sequenza, se la sequenza è giusta. In altre parole tra i soggetti *non responder* a neurolettici, la connotazione di *non responder* anche a olanzapina porta ad aumentare la probabilità di incontrare un *responder* a clozapina. Questa logica era stata già abbracciata dal nostro gruppo di ricerca in una serie di studi precedenti (6) che, attraverso l'utilizzo dei criteri diagnostici di schizofrenia resistente e di risposta al trattamento utilizzati da Kane (3), aveva sottoposto pazienti schizofrenici resistenti ad un trattamento sequenziale con risperidone e, in caso di non risposta, con clozapina, effettuando un follow-up fino a 3 anni dei risultati ottenuti. In quello studio il 36,6% dei pazienti rispondeva al risperidone, e il 40,9% alla clozapina, ma se si valutavano le percentuali di risposta a ciascun passo del trattamento sequenziale, in termini di guadagno

rispetto al passo precedente si vedeva che rispetto allo 0% di *responder* ai neurolettici il 31% di quel campione rispondeva al risperidone, e rispetto al 69% dei pazienti non *responder* a neurolettici e risperidone il 50% circa rispondeva a clozapina (Figura 2) (6). L'ipotesi che governava la sequenza era quella di un trattamento progressivamente più complesso, con l'interposizione tra neurolettici e clozapina di un farmaco le cui caratteristiche rilevanti a dosaggi adeguati erano quelle di una capacità di blocco D₂ intermedia e di un'attività antiserotoninergica analoga o superiore a quella della clozapina.

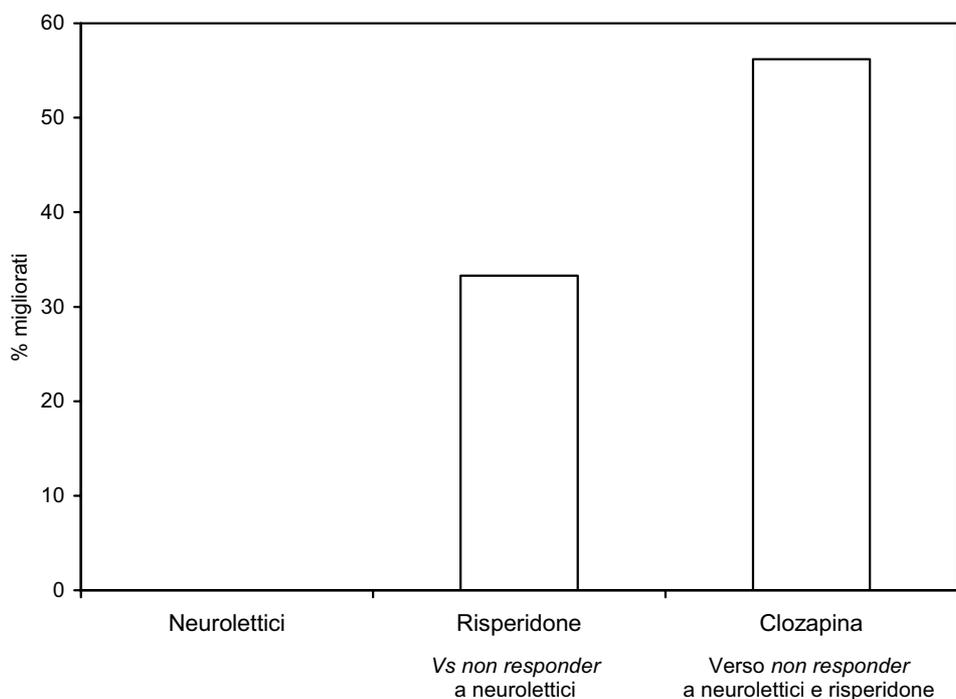


Figura 2. Guadagno nella risposta vs passaggio farmacologico precedente in un disegno sequenziale di trattamento della schizofrenia resistente

Quale sia la chiave di lettura specifica in termini di rapporto causa farmacologia-effetto clinico è un problema di difficile soluzione, ma di fatto questa metodologia di isolamento del fenotipo giusto per il farmaco giusto sembra replicarsi nelle esperienze scientifiche di gruppi di ricerca geograficamente lontani, ma culturalmente molto vicini, cosa che suggerisce una via di indagine promettente.

Più recentemente, sempre nella logica dell'isolamento della tipologia di paziente ideale per massimizzare i risultati di un determinato trattamento, un nostro nuovo lavoro (7) ha suggerito nuove indicazioni sulla tipologia di soggetto candidato al trattamento con risperidone. Applicando ad un disegno sperimentale di confronto in doppio cieco di aloperidolo e risperidone nella schizofrenia subcronica, si ottenevano risultati apparentemente simili nell'efficacia dei due farmaci misurata con analisi "classica" dei risultati se non per una migliore tollerabilità extra-piramidale del risperidone. In un'analisi successiva, effettuando una suddivisione del campione con criteri di classificazione molto rigidi che riguardano la connotazione produttiva o difettuale della sintomatologia nel singolo paziente (selezionando quindi in base a criteri classificatori sindromici molto ristretti e non in base ai semplici sintomi

prevalenti due fenotipi: produttivo-misto e di schizofrenia deficitaria), il risperidone è risultato essere superiore all'alooperidolo nei pazienti con una sindrome deficitaria, con poche manifestazioni produttive. Questa è la categoria di schizofrenici che nel tempo è stata identificata da Crow, Carpenter e altri come quella a minore risposta agli antipsicotici neurolettici e che probabilmente costituisce una tipologia molto omogenea di pazienti, che diversi lavori sperimentali hanno dimostrato avere differenti caratteristiche in termini di *brain imaging*, di psicofisiologia e di neuropsicologia (7). In questo gruppo di pazienti così fortemente caratterizzato, però, si è verificata una riduzione globale di tutti i sintomi psicotici e non della sola componente sintomatologia negativa: la forte caratterizzazione dei sintomi identifica in questo caso un tipologia omogenea di malattia da cui derivano le diverse componenti cliniche del disturbo, e non una modalità di approccio sintomatologico. Ancora una volta l'identificazione di soggetti molto simili tra loro ha portato a risultati più chiari invisibili ai semplici confronti tra medie di gruppo.

Nuovi orizzonti della psicofarmacologia clinica: la psicofarmacologia cognitiva

Avendo sollevato il problema di cosa abbiamo scoperto fare gli antipsicotici quando ne abbiamo avuti a disposizione diversi e cioè che hanno con molta probabilità un effetto specifico su diversi substrati, va affrontato il problema di quali siano attualmente parametri di riferimento adeguati per la valutazione della risposta, al di là delle poco specifiche manifestazioni sintomatologiche dei sintomi positivi, negativi e disorganizzativi.

Nell'ambito della schizofrenia si è assistito recentemente, grazie all'approfondimento delle tecniche di immagine cerebrale e delle scienze neuropsicologiche, ad uno spostamento nella scelta dei parametri di riferimento della ricerca fisiopatologica sul funzionamento cerebrale dalle manifestazioni psicopatologiche a questi ultimi target. Analogamente, anche la valutazione di efficacia dei farmaci comincia ad orientarsi verso la misurazione delle capacità di modificazione del funzionamento neuropsicologico o della funzione delle aree cerebrali, visualizzabile attraverso le attuali tecniche di *neuroimaging* (8).

La misurazione delle *performance* neuropsicologiche rappresenta in fondo la nuova biometria del cervello: tutte le espressioni delle attività superiori che si realizzano nel comportamento che noi studiamo richiedono l'integrità del funzionamento di alcuni elementi base, che combinati fra loro riescono a garantire a ciascun individuo un funzionamento fluido all'interno dell'ambiente. Nella schizofrenia, caratterizzata da una destrutturazione del comportamento finalizzato all'adattamento e alla ricerca del vantaggio ambientale, sono stati identificati diversi deficit neuropsicologici, che possono combinarsi tra loro, e che si presentano sin dalle fasi più precoci della malattia, prima ancora dell'evoluzione e della cronicizzazione, essendone quindi manifestazioni primarie.

Essi rappresenterebbero quindi una manifestazione più direttamente collegata alla patologia, ipotesi sempre più supportata dal ritrovamento di correlazioni tra deficit neuropsicologici e malfunzionamento metabolico delle aree pertinenti visualizzabili con le tecniche di *brain imaging*. Un esempio per tutti è quello della funzione esecutiva, difettuale nella maggior parte dei soggetti schizofrenici e in soggetti con lesioni della corteccia dorsolaterale pre-frontale, un'area cerebrale in cui è dimostrata un'attività alterata nella stragrande maggioranza degli studi di *brain imaging* funzionale (PET, fNMR) sulla schizofrenia (9). Ma anche deficit della memoria di lavoro e della memoria secondaria sono ritrovati molto frequentemente nella

schizofrenia e associati ad un'alterata funzione delle aree cerebrali pertinenti, misurata attraverso il *brain imaging* funzionale (Tabella 1).

Tabella 1. Correlati di deficit cognitivi e del funzionamento con i ritrovamenti del *neuroimaging* cerebrale nella schizofrenia

Deficit	Correlati <i>neuroimaging</i>
Funzioni esecutive	Attivazione inadeguata della corteccia pre-frontale durante la <i>performance</i> di compiti specifici
Memoria di lavoro	Attivazione inadeguata della rete neuronale fronto-parieto- limbica
Memoria secondaria	Iperattivazione dei lobi temporali e ipoattivazione della corteccia frontale

La *performance* di test neuropsicologici durante lo *scan* con diverse tecniche di *brain imaging* funzionale ha confermato queste associazioni identificando quindi le funzioni indagate come parametri di riferimento abbastanza precisi dello stato della patologia o meglio della condizione cerebrale che si realizza negli schizofrenici. Una moderna scienza psicofarmacologica clinica deve guardare quindi a questi parametri di valutazione della risposta.

La letteratura in merito sta esplodendo attorno a questa prospettiva con tutti gli svantaggi del caso (studi molto di versi tra loro, disegni in aperto in molti casi, trattamenti con dosi non paragonabili, *retest* di funzioni neuropsicologiche con mezzi a rischio di apprendimento, ecc.) ma sul risperidone, anche perché arrivato già con una grande diffusione all'inizio dell'era della *cognitive psychopharmacology*, come viene definita da alcuni, esistono ormai diversi dati consolidati.

Globalmente la letteratura riporta dopo trattamento con risperidone miglioramenti evidenti in alcuni domini chiave della disfunzione cognitiva nella schizofrenia, e in particolare memoria verbale e di lavoro, attenzione, funzione esecutiva, coordinazione motoria (10).

La correlazione del profilo farmacologico del risperidone con alcune di queste funzioni dipenderebbe in particolare alla capacità dei 5-HT₂ bloccanti di attivare, togliendo l'inibizione serotoninergica che si realizza attraverso questi recettori somatici dei neuroni dopaminergici, i neuroni dopaminergici dell'area ventrale segmentale. La proiezione dopaminergica da quest'area alla corteccia pre-frontale, aumenta in queste condizioni il turnover dopaminergico corticale pre-frontale. In quest'area il tono dopaminergico verrebbe inoltre aumentato anche dalle proprietà ζ_2 -antagoniste del risperidone, che si realizzano a livello presinaptico (11, 12).

Ci si aspetterebbe che questa proprietà migliori la *performance* di memoria verbale, memoria secondaria, memoria di lavoro e la funzione esecutiva e difatti diversi studi hanno ritrovato questo risultato (10) confrontando il risperidone con neurolettici come l'aloiperidolo.

Molti di questi studi sono però a breve termine e portano a miglioramenti significativi, ma purtroppo ancora non ottimali. Un recente studio di Harvey *et al.* (13), invece, ha valutato, con una complessa batteria testale, pazienti trattati a lungo termine (52 settimane) con aloiperidolo e risperidone, mostrando che dopo 6 mesi, ma soprattutto alla fine del periodo di osservazione di un anno si ritrovavano differenze significative e quantitativamente importanti tra i risultati ottenuti nei pazienti trattati con risperidone rispetto a quelli trattati con aloiperidolo.

La corteccia pre-frontale e le reti neurali collegate sono quindi al centro della moderna ricerca nell'ambito della psicofarmacologia cognitiva della schizofrenia, poiché sembrano essere la localizzazione più appetibile per migliorare la patologia sottostante il disturbo con i mezzi attuali, risperidone compreso. Come nel caso dell'evoluzione tra studi di *brain imaging* statico e funzionale, anche nello studio degli effetti dei farmaci sulle funzioni neuropsicologiche

e sul funzionamento delle aree cerebrali che li sottendono si sta verificando un importante evoluzione.

Il salto di qualità “automatico” degli studi di *brain imaging* funzionale attivi (cioè eseguiti durante lo svolgimento di un compito che richiede una determinata funzione putativamente gestita dall’area cerebrale sotto esame) è stato quello di procedere a studi che valutassero gli eventuali cambiamenti dell’attività cerebrale durante lo svolgimento di compiti specifici prima e dopo il trattamento farmacologico. Anche qui si è subito pensato ad una logica sequenziale per discriminare gli effetti relativi di un farmaco rispetto all’altro nello stesso soggetto, e anche qui il risperidone è stato identificato come composto di riferimento. Un ottimo paradigma di studio in quest’area è stato infatti l’elegante studio del gruppo di Sharma¹⁴, che ha dimostrato come la sostituzione di alogoperidolo con risperidone risultasse dopo 6 settimane di trattamento nell’aumentata attivazione della corteccia pre-frontale, dell’area supplementare motoria e della corteccia parietale posteriore di destra, durante un compito neuropsicologico di *working memory*. Si attendono repliche di questo disegno con altri composti antipsicotici.

Si sta quindi formando per il risperidone una base di dati consistente sia in termini terapeutici, sia come standard di riferimento negli studi di neuropsicofarmacologia cognitiva, che supera abbondantemente il valore necessario, ma solo sufficiente, dei risultati degli studi di efficacia in doppio cieco per gruppi paralleli, e fa del risperidone un farmaco di riferimento in diverse aree di ricerca sulla schizofrenia e non solo.

Dal modello risperidone appare evidente che il farmaco non è più solo un punto di arrivo per la ricerca biologica basata su ipotesi di malattia, ma anche che nella fase terapeutica esso acquisisce a sua volta il ruolo di strumento di indagine sulla malattia e sul cervello. In tale cornice farmaci dai profili relativamente puliti e dalle attività chiaramente riconducibili ad un effetto sul cervello, come il risperidone, sono i più fruibili: la comprovata efficacia del risperidone in una quota elevata di soggetti schizofrenici è il punto di partenza etico per una buona ricerca psicofarmacologica, la chiarezza degli effetti sul funzionamento neuropsicologico e sull’attività cerebrale una garanzia di adeguatezza come strumento di conoscenza della malattia e del cervello.

Bibliografia

1. Meltzer HJ. An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;55(suppl B):47-52.
2. Gerlach J, et al. Clozapine and haloperidol in a single-blind cross-over trial: therapeutical and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:410-24.
3. Kane J, et al. Clozapine for the treatment resistant schizophrenics. *Arch Gen Psychiatr* 1988;45:789-96.
4. Conley RR, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;55:914-20.
5. Conley RR, et al. Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. *Biol Psychiatry* 1999;46:73-7.
6. Cavallaro R, et al. The sequential treatment approach to resistant schizophrenia with risperidone and clozapine: results of an open study with follow-up. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 1998;13:91-7.
7. Cavallaro R. Differential efficacy of risperidone vs haloperidol in psychopathological subtypes of subchronic schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 2001, in press.
8. Green MF, Braff DL. Translating the basic and clinical cognitive neuroscience of schizophrenia to drug development and clinical trials of antipsychotic medications. *Biol Psychiatry* 2001;49:374-84.

9. Ragland JD, *et al.* Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory task in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology* 1998;12:399-413.
10. Meltzer HY, McGurk SR. The effect of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1999;25:233-55.
11. Friedman JI, *et al.* Pharmacologic Strategies for Augmenting Cognitive Performance in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:1-16.
12. Hertel P, *et al.* The antipsychotic drug risperidone interacts with auto- and hetero-receptors regulating serotonin output in the rat frontal cortex. *Neuropharmacology* 1999;38:1175-84.
13. Harvey PD. *Long term cognitive effects of risperidone vs haloperidol*. Washington, DC, USA: American Psychiatric Association; 2000.
14. Honey GD, *et al.* Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *PNAS* 1999;96:13432-7.

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le Attività Editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, dicembre 2002 (n. 4) 7° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*