

EDITORIALE

EDITORIAL

PAOLO PANCHERI

III Clinica Psichiatrica, Università di Roma "La Sapienza"

Non vi è dubbio che il medico tenda ad utilizzare nella sua pratica clinica, a parità di efficacia, quei farmaci che ritiene "più maneggevoli". Un più ampio margine tra dose terapeutica e dose tollerata facilita l'intervento terapeutico e permette una maggiore aderenza al trattamento da parte del paziente. D'altra parte, la presenza di un'ampia finestra terapeutica può portare a due tipi di errori.

Il *primo errore* è quello di sottodosare il farmaco, utilizzando la dose media riportata in scheda tecnica giungendo alla conclusione di una inefficacia o di una scarsa efficacia.

Il *secondo errore*, conseguenza frequente del primo, è l'aumento eccessivo dei dosaggi, nella presunzione spesso errata di una correlazione lineare di dose-effetto che può portare ad imprevedibili effetti indesiderati.

Entrambi gli errori sono una conseguenza della scarsa conoscenza della farmacodinamica del farmaco utilizzato che porta ad una disattenzione per il fattore critico rappresentato dai dosaggi. Ciò è di primaria importanza in farmacoterapia psichiatrica dove l'ampia variabilità della sensibilità recettoriale potenzia entrambe le possibilità di errore.

Un esempio attuale è dato dai farmaci utilizzati per la terapia della schizofrenia.

Vi è comune consenso sul fatto che i farmaci antipsicotici (AP) sintetizzati e commercializzati negli anni '50 e '60 a prevalente o selettiva azione di blocco dei recettori D2 hanno rappresentato una "rivoluzione terapeutica" nella terapia antipsicotica. Più discutibile è che i farmaci "atipici" degli anni '80 e '90 possano essere considerati come una "seconda rivoluzione" nella terapia della schizofrenia e degli altri disturbi psicotici. A parità di efficacia, la minore incidenza di disturbi extrapiramidali (EP) da parte degli AP "atipici" è infatti compensata da una maggiore induzione di altri effetti indesiderati.

La crescente prescrizione dei farmaci 5HT₂ > D2 antagonisti va attribuita non tanto ad una superiore efficacia ma ad una loro maggiore maneggevolezza.

Questa classe di farmaci, caratterizzata da un relativamente ampio, margine tra dose terapeutica e dose tollerata può favorire la comparsa di entrambi gli errori sopra menzionati. Può accadere che una migliore compliance da parte del paziente e minori restrizioni nel range dei dosaggi possano portare il medico a trascurare la fondamentale importanza di questi ultimi.

D'altra parte si può ipotizzare che, per quanto riguarda l'utilizzazione degli antagonisti prevalenti o selettivi D2 ("tipici"), essi siano stati in passato sistematicamente sovradosati, inducendo disturbi EP spesso gravi e talvolta irreversibili.

Ciò porta ad un riesame critico di questo gruppo di farmaci in rapporto ai dosaggi utilizzati sia per quanto riguarda l'efficacia che la tollerabilità.

Il caso paradigmatico è rappresentato dal più usato degli AP "tipici": l'aloiperidolo.

Va premesso che, per comune consenso, nella recente letteratura il meccanismo di azione antipsicotica di tutti i farmaci attuali viene ritenuto il blocco dei recettori D2, associato o meno all'antagonismo dei recettori 5HT₂. L'azione "antipsicotica" dell'antagonismo D1 e D3 è controversa, quella dell'antagonismo D4 è stata disconfermata mentre il blocco selettivo dei recettori 5HT₂ non appare, da solo, sufficiente per un'azione terapeutica.

La *prima considerazione* è che l'aloiperidolo è stato utilizzato, soprattutto negli USA ma anche in Europa, a dosi mediamente superiori a quelle terapeutiche. Ciò ha comportato la frequente comparsa di effetti EP senza un reale potenziamento dell'efficacia. Numerosi studi e recenti meta-analisi depongono in questo senso.

La *seconda considerazione*, che conferma quella precedente, è che l'occupazione recettoriale D2 considerata come soglia per un'azione terapeutica (50-60%) viene raggiunta con dosi di 2-4 mg, nettamente inferiori a quelle necessarie per indurre effetti EP. Ciò è suggerito dagli studi animali e confermato dagli studi in vivo.

La *terza considerazione* riguarda gli studi controllati dell'aloiperidolo vs. i più recenti "atipici". In quasi tutti questi studi, condotti sulla schizofrenia, gli atipici hanno mostrato uguale efficacia sui sintomi "positivi" e una superiore, anche se moderata, efficacia sui sintomi "negativi". D'altra parte quasi tutti gli studi controllati sono stati condotti con dosi di aloiperidolo superiori a 8-10 mg, e spesso superiori a 15 mg. Gli alti dosaggi di antagonisti D2 inducono infatti sintomi negativi iatrogeni in misura dose-dipendente falsando i risultati degli studi controllati di confronto.

La *quarta considerazione* riguarda gli studi osservazionali a lungo termine dove il trattamento con aloiperidolo a bassi dosaggi ha mostrato di non peggio-

rare l'assetto cognitivo dei pazienti schizofrenici, contrariamente a quanto si verifica nel trattamento con dosi relativamente alte.

La *quinta considerazione* è l'esperienza di molti clinici che, soprattutto nei primi episodi schizofrenici a prevalente manifestazione "positiva", ottengono una remissione relativamente rapida della sintomatologia anche utilizzando dosi che non inducono disturbi EP. Il problema centrale della terapia AP appare dunque essere il raggiungimento del blocco D2 terapeutico mesolimbico senza arrivare al livello di blocco D2 striatale che comporta la comparsa dei disturbi EP, della compromissione cognitiva e della sindrome negativa secondaria. Recenti meta-analisi hanno dimostrato che l'impiego di antagonisti D2 selettivi o prevalenti a dosi basse, ma comunque terapeutiche, non induce significativi disturbi EP.

Non solo, la differente sensibilità dei recettori D2 pre-sinaptici rispetto ai post-sinaptici (circa $10 > 1$) fa sì che un blocco pre-sinaptico selettivo, ottenuto con dosi molto basse di antagonisti dopaminergici, possa avere un'azione sui sintomi negativi, quando essi siano dominanti.

Il dosaggio dei farmaci AP viene così ad assumere un ruolo dominante nell'attuale terapia antipsicotica. Naturalmente, quanto maggiore è l'affinità recettoriale D2 del farmaco tanto più è difficile l'identificazione del dosaggio ottimale. Il problema è ulteriormente complicato dalla variabilità individuale di sensibilità recettoriale, geneticamente determinata. Data l'elevata "potenza" di antagonismo D2 di aloperidolo, ciò comporta una maggiore difficoltà di ottimizzare i dosaggi rispetto a farmaci di minore "potenza", come è il caso degli antagonisti 5HT₂ > D2. D'altra parte, l'attuale ampia disponibilità di preparazioni farmaceutiche di aloperidolo facilita indubbiamente il compito del clinico.

Inoltre, la disponibilità di un antagonista D2 altamente selettivo permette, nel caso di dosaggio corretto, di ottenere più rapidamente un risultato ottimale, almeno per quanto riguarda la sintomatologia "positiva".

L'utilizzazione a dosi adeguate di aloperidolo può portare a risultati sovrapponibili, ed in alcuni casi superiori, a quelli dei più recenti antagonisti 5HT₂ > D2, ma ciò comporta una più attenta e costante osservazione del paziente nonché una particolare attenzione alle minime variazioni di dosaggio. Forse, la disponibilità di farmaci più "maneggevoli" ha portato il clinico a trascurare le basi farmacodinamiche di ogni terapia medica. In questo la terapia della schizofrenia non fa certo eccezione.

La realtà è che la farmacoterapia AP ha dato, in mezzo secolo di storia, risultati estremamente importanti, senza tuttavia rilevanti innovazioni.

Il farmaco che incida in modo determinante sullo "zoccolo duro" della malattia, vale a dire su quelli che Bleuler chiamava i "sintomi principali", non è ancora disponibile. L'esistenza di un "sintomo primario", potenziale obiettivo per la terapia della schizofrenia, è ancora oggetto di discussione. La maggiore efficacia di un farmaco ad azione multirecettoriale come la clozapina resta a tutt'oggi senza spiegazione. Le conoscenze sui meccanismi di trascrizione genica dei farmaci psicoattivi sono solo agli inizi. Il caso dell'alooperidolo può essere generalizzato a gran parte degli attuali farmaci psicoattivi. Il fattore dosaggio, in rapporto alla farmacodinamica delle varie molecole e alla sensibilità recettoriale, resta il punto centrale di ogni terapia.

Le nostre possibilità attuali sono quelle di ottimizzare gli strumenti terapeutici disponibili, senza distinguere in modo manicheo tra farmaci "vecchi" e farmaci "nuovi".

Tenendo anche presente il problema dei costi.