

ANTIPSIHOTICELE - ÎNTRE CONVENȚIONAL ȘI ATIPIC. SPRE O NOUĂ NOSOGRAFIE PSIHOFARMACOLOGICĂ

M.D. Gheorghe*

REZUMAT

Ipoieza dopaminergică în etiopatogenia schizofreniei a fost mereu evocată dar și demonstrată. Ameliorarea simptomatologiei pozitive după administrarea de antagoniști dopaminergici (neuroleptice convenționale) a confirmat existența unei hiperactivități dopaminergice. O problemă controversată și insuficient argumentată este cea a tratamentului simptomatologiei negative din schizofrenie. Apariția agenților antipsihotici atipici, prin mecanismele lor particulare de acțiune, pare a rezolva această problemă. În prezent în psihofarmacologie apare o nouă terminologie impusă de mecanismele neurochimice de acțiune ale noilor substanțe antipsihotice. Rezultă necesitatea unei noi nosografii în psihofarmacologie.

Cuvinte cheie: neuroleptice convenționale, agenți antipsihotici atipici, DA/5-HT

ABSTRACT

Antipsychotics - between conventional and atypical. Towards a new psychopharmacological nosography

Dopaminergic assumption in the schizophrenia etyopathology has always been mentioned and proven. The improvement in the positive symptomatology after the administration of dopaminergic antagonists has confirmed the existence of a dopaminergic hyperactivity. The treatment of the negative symptomatology of schizophrenia is a controversial and insufficiently argued issue. The emergence of atypical antipsychotic agents, by their specific mechanisms of action, seems to solve this problem. A new terminology imposed by neurochemical mechanisms of action of the new antipsychotic agents is born at present in the psychopharmacology. A new nosography in the psycho-pharmacology seems to be necessary.

Key words: conventional neuroleptics, atypical antipsychotic agents, DA/5-HT

Conceptul actual de medicamente antipsihotice depășește sensul inițial conferit acestora de către Delay și Deniker. Aceste substanțe nu sunt indicate în mod explicit și singular numai în tratamentul schizofreniei, cum de altfel nu sunt nici singura alternativă. De mai bine de 20 de ani substanțele antidepressive sunt administrate și ele la pacienții cu schizofrenie în monoterapie sau în asociere, ca un mijloc de limitare a deficitului postpsihotic, iar uneori chiar pentru a corecta akineziile induse de neuroleptice. De asemenea sărurile de litiu sunt apreciate pentru eficacitatea lor în unele forme clinice de schizofrenie afectivă sau în distimie, asocierea litiu - neuroleptice fiind cotate ca superioară oricărei administrări singulare. Apariția substanțelor cu proprietăți antagoniste pe receptorii 5-HT₂ a obligat la noi evaluări. Carpipramina (Prazilinilul), prima substanță din această categorie, și-a dovedit eficacitatea asupra simptomatologiei deficitare: indiferență afectivă, abulie, adinamie, lentoare ideo-verbală, scăderea elanului vital. Deși nu are proprietăți neuroleptice, în prezent, prin efectele ei clinice, carpipramina este considerată a fi un „psihotrop dezinhibitor“. Unele neuroleptice autentice cum ar fi proclorpromazina și sulpiridul și-au demonstrat unele proprietăți antifidicitare sau dezinhibitorii la administrarea lor în doze mici, pentru ca la doze mari să se comporte ca veritabile neuroleptice. S-a conturat astfel teoria „profilului bifazic“ al substanțelor cu potențial de acțiune antipsihotică. La doze mici ele blochează autoreceptorii dopaminergici, filitând astfel neurotransmisia dopaminergică (DA) și determinând o acțiune dinamizantă, pentru ca la doze mari

să determine blocada receptorilor DA postsinaptici având drept consecință instalarea proprietăților neuroleptice (model de transnosografie terapeutică). Întrebarea care se ridică cu privire la acest tip de substanțe este dacă ele fac parte din ceea ce, în mod obișnuit, cuantificăm ca „neuroleptice convenționale“ sau ele se apropie din punct de vedere psihofarmacologic de noua clasă a agenților antipsihotici „atipici sau originali“. Sigur că încadrarea lor într-o clasă sau alta ar trebui raportată la cunoscutele criterii de definire a neurolepticelor ale lui Delay și Deniker. Comparativ cu aceste criterii unanim acceptate, la care și în prezent se fac raportări, definiția psihofarmacologică a agenților antipsihotici atipici a lui Meltzer H.Y. (1995) nu a întrunit încă consensul specialiștilor. Conform cu această definiție aceste substanțe au o acțiune antipsihotică cu efecte extrapiramidale minime, eficacitate superioară pe simptomatologia pozitivă, negativă și cognitivă, în absența secreției de prolactină, a distoniilor și diskineziei tardive după administrare cronică. Analizând critic cele două tipuri de criterii rezultă diferențe destul de importante atât în plan psihofarmacologic cât și clinic, cel puțin din perspectiva terapeutică a formelor negative de schizofrenie. Aceste diferențe încep, progresiv, să devină comprehensibile prin implementarea noilor ipoteze etiopatogenice din schizofrenie. Ca și în cazul neurolepticelor convenționale noile substanțe antipsihotice și-au adus partea lor de contribuție în terapia psihiatrică. Inițial Carlsson și Lindquist iar ulterior Richelson și Seeman au evidențiat faptul că antipsihoticele, aproape în exclusivitate, sunt antagoniste ale receptorilor D₂. Conform

* Conf. dr. M.D. Gheorghe, șef Clinică Psihiatrie, Spitalul Clinic Militar Central

REFERATE GENERALE

cu nomenclatura, distribuția și funcționalitatea receptorilor D2 (cu subtipurile D2, D3, D4), subtipul D3 localizat predominant în sistemul limbic și subtipul D4 abundent la nivelul cortexului prefrontal sunt ținta a numeroase substanțe cu proprietăți antipsihotice. Receptorii D2 sunt cei mai numeroși la nivel nigrostriatal și în hipofiză, blocarea

lor specifică determinând instalarea efectului antipsihotic dar și apariția efectelor extrapiramidale, în timp ce subtipurile D3 și D4 sunt aproape absente în neostriat, dar sunt bine reprezentate în sistemul limbic astfel că blocarea lor farmacochimică poate induce acțiunea antipsihotică fără efecte extrapiramidale.

Localizarea și funcționalitatea receptorilor DA

	D1	D2	D3	D4	D5
Localizare în toate ariile DA-ergice	+	+			
Localizare preferențială	Striatum (Nc. caudat, putamen)		Sistem limbic sau ariile paralimbice	Cortex frontal	Striatum Hipocamp
Funcția principală	Controlul mișcărilor voluntare		Control emoțional Procese cognitive		
Patologie	Boala Parkinson		Tulburări mnezice și ale emoțiilor	Schizofrenie	

Localizarea sinaptică a receptorilor DA

Tip	D1	D2	D3	D4
Localizare postsinaptică	+	+	+	+
Auto receptori		+	+	
Localizare presinaptică		+	+	

Descoperirea și detecția directă a subtipurilor de receptori DA au fost posibil de realizat la modul original datorită stereoselectivității medicamentelor antipsihotice. Inițial, aceste substanțe au permis identificarea și individualizarea de noi subtipuri de receptori DA pentru ca ulterior clonarea acestora să faciliteze descoperirea de

medicamente antipsihotice și antiparkinsoniene din ce în ce mai selective. Pe această linie, actuala clasificare a tipurilor și subtipurilor de receptori DA este complexă și originală, concret ea referindu-se la următoarele două mari grupe de receptori DA:

Nomenclatura receptorilor DA

Receptori DA							
D1-like			D2-like				
D1	D5		D2 (D2A)		D3 (D2B)		D4 (D2C)
			D2 _s	D2 _l	D3 _s	D3 _l	D4.0... D4.10

(după Sunahara R.K. și colab. 1991, O'Dowd B.F. și colab. 1990, Giros B. și colab. 1990, Fishbun C.S. și colab 1993, Sibley D.R. 1992, cit. de Seeman P. 1995).

Receptorii de tip D2 (D2A) și D3 (D2B) sunt în câte două variante și anume D2 scurt (D2_s) și D2 lung (D2_l) respectiv D3 scurt (D3_s) și D3 lung (D3_l).

Receptorul D4 care are gena situată la terminația brațului scurt al cromozomului 11 recunoaște existența la om a mai multor variante polimorfe notate de la D4.0 până la D4.10. Aceste tipuri de receptori au în comun subtipurile α și ϵ pentru D4.2. și D4.10 și α , β și ϵ pentru D4.3. și

D4.10. (Lichter J.B. și colab., 1993). În general, datorită unor posibile confuzii în nominalizarea tipurilor și subtipurilor de receptori, este bine să se cunoască toate echivalentele de identificare a acestora. Apare astfel o intercondiționare între nomenclatura, localizarea și densitatea diferitelor tipuri de receptori cu mecanismele de acțiune ale diferitelor clase de substanțe antipsihotice.

Profilul bifazic al unor substanțe antipsihotice

	Sedare	Antiprodutiv	Antideficitar	
NOZINAN	+++	+	+	În doze mici - sedare În doze mari - antiprodutiv
MELLERIL	+++	+		
NEULEPTIL	+++	+		
LARGACTIL	++	+++		
HALDOL	+	+++	+	
MODITEN	+	+++	++	În doze mici - antideficitar În doze mari - antiprodutiv În doze foarte mari - sedare
FLUANXOL	+	++	++	
SEMAP		+++	+++	
ORAP		++	+++	
DOGMATIL		++	+++	
MAIEPTIL	+	+++	+++	

Mai trebuie specificat că gradul de afinitate al receptorilor față de o substanță sau alta este mediat și facilitat de proteina G în calitate de mesager secund.

Apariția și evaluările clinice ale unor noi antagoniști DA (clozapina, remoxipridul, risperidona etc.) au demonstrat eficacitatea acestora atât față de simptomatologia negativă din schizofrenie comparativ cu neurolepticele convenționale (de ex. haloperidolul) cât și în formele noncompliance de boală. Faptul că această clasă nouă de antipsihotice are proprietatea de a bloca și receptorii 5-HT₂ a readus în discuție și ipoteza serotoninergică din schizofrenie. Astfel, blocada receptorilor 5-HT la nivel frontal facilitează neurotransmisia DA de la acest nivel fiind astfel un argument neurochimic al corelației sindrom deficitar-hipodopaminergic frontal. Cum există o balanță funcțională DA prefrontală/DA subcorticală, relansarea activității DA la nivel prefrontal va diminua hiperdopaminergicismul subcortical, substratul neurochimic al formei pozitive de

schizofrenie. Blocarea receptorilor D1 se poate constitui într-o pistă terapeutică interesantă, în măsura în care există un sinergism funcțional între receptorii D1 și D2 dar a căror antagonizare, oricum, determină efecte extrapiramidale. În aceste condiții s-a ridicat problema studiului și a altor receptori nonDA, cum sunt receptorii 5-HT₂ (antagonizați de clozapină, risperidonă etc.) sau 5-HT₃ (antagonizați de zacoprid, loxapina și odansetron). Cu această ocazie s-a remarcat, însă, că agenții antipsihotici atipici nu blochează numai receptorii DA și ai serotoninei (5-HT). Aceste substanțe blochează atât receptorii muscarinici ai acetilcolinei (ACh), ceea ce contribuie atât la reducerea efectelor extrapiramidale cât și la apariția unor tulburări dismnezice și/sau a tulburărilor confuzionale, cât și receptorii histaminei (H1), determinând sedare psihomotorie, și receptorii α adrenergici cu apariția hipotensiunii arteriale.

Afinitatea antipsihoticelor pentru diferiți receptori

	D1	D2	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	α 1	α 2	H1	M1
Haloperidol	+++	+++		+	++			+
Clozapina	++	++	+	+++	+++	+++	+++	++++
Quetiapina	+	+	+	++	+++	+++	+++	++++
Olanzapina	++	+++	+	+++	++	++	+++	++++
Risperidona	++	+++	++	++++	+++	+++	++	
Seritindol	++	+++		+++	+++	++	++	
Ziprasidon	++	+++	+++	+++	++	+	++	

(după Pickar D., 1995)

De aici rezultă și specificitatea de acțiune a acestor substanțe și anume capacitatea lor de a antagoniza clase diferite de receptori cu realizarea unui efect antipsihotic important și manifestări secundare limitate (Marder S.R. și colab. 1994).

Mai nou se apreciază că receptorii glutamatului pot fi ținte terapeutice interesante. De altfel, ipoteza unui deficit al sistemului glutamatergic în etiopatogenia schizofreniei a fost evocată. Glutamatul este un aminoacid excitator al cărui receptor mai cunoscut este N-metyl-D-aspartat (NMDA). Acesta funcționează pentru glutamat ca un agonist endogen, în timp ce phencyclidina, ca un antagonist pentru glutamat și agonist pentru NMDA (o explicație a mecanismelor de apariție a farmacopsihozelor). Relațiile

glutamatului cu sistemul DA sunt puțin cunoscute; în general el stimulează eliberarea de DA la nivelul corpilor striati, dar în același timp îi scade și sinteza. Legat de aceasta, Carlsson a intuit existența unui „filtru talamic” rezultat din echilibrul glutamat/DA în cadrul unei bucle de feedback negativ cortico-striato-talamo-corticală. În acest fel talamusul joacă rolul unui filtru pentru aferențele senzoriale corticale cu implicarea unei căi cortico-striato-glutamatergică cu rol în închidere filtrului și a căii mezencefalo-striato-dopaminergică cu rol în deschiderea acestuia.

O altă problemă, dificil de controlat, este cea a dozelor de substanțe antipsihotice, context în care determinarea concentrației lor plasmatică rămâne, probabil, utilă. O

strategie care ar permite stabilirea unor corelații mai exacte între doză și afinitatea unei substanțe pentru un anumit receptor este dozarea prolactinei plasmatică în ideea că blocajul receptorilor DA tubero-infundibulari l-ar reflecta și pe cel de la nivel mezolimbic.

În sfârșit, ar mai fi de apreciat rolul neurotensinei în mecanismul de acțiune al unor molecule antipsihotice, considerându-se că acest peptid poate fi un antipsihotic endogen. Ceea ce se știe în prezent este că neurolepticele convenționale cât și agenții antipsihotici atipici cresc concentrația de neurotensină în anumite arii cerebrale, dar mecanismul acestei creșteri este încă necunoscut.

Conform cu datele și observațiile studiilor și cercetărilor efectuate până în prezent se poate afirma că, deja, se întrevăd premisele unor noi demersuri terapeutice în schizofrenie, noile clase de substanțe cu proprietăți antipsihotice rămânând să confirme, în timp, superioritatea lor clinică dar și inferioritatea efectelor secundare comparativ cu

neurolepticele convenționale. Există astfel perspectiva apariției unei noi nosografii în psihofarmacologie.

BIBLIOGRAFIE

1. **Meltzer H.Y.:** Atypical Antipsychotic Drugs In: Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress, Ed. F.E. BLOOM and D.J. KUPFER, Raven Press, N.Y., 1995, 1277 - 1285
2. **Lichter J.B., Barr C.L., Kennedy J.L.:** A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 gene. Human Molecular Genetic, 1993, 2: 767 - 773
3. **Seeman P.:** Dopamine Receptors. Clinical Correlates. In: Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress Ed.: F.E. BLOOM and D.J. KUPFER, Raven Press, N.Y., 1995, 295 - 302.
4. **Pickar D.:** Prospects for pharmacotherapy of schizofrenia. Rev. Lancet, 1995, 345: 557 - 562

TERAPIA CU ANTIBIOTICE

Prof. dr. Mircea Angelescu
Ed. Medicală, București, 1998, 720 p., 100.000 lei

Recent (iunie 1998), la Editura Medicală a apărut o carte de excepție, de mare utilitate practică pentru folosirea rațională și științifică a antibioticelor în toate specialitățile medico-chirurgicale. Infecționist de prestigiu, prof. Mircea Angelescu, membru al Academiei de Științe Medicale și profesor consultant la Clinica de boli infecțioase „Colentina”, U.M.F. „Carol Davila” din București - a structurat lucrarea în 22 de capitole. Primele 7 aduc **date generale** despre antibiotice și chimioterapice, terminologie, clasificare, prezentarea drogurilor „clasice” și a celor moderne, reacții adverse, tehnica tratamentelor bazate pe diagnostic complex, clinic și de laborator. Partea generală se încheie cu prezentarea erorilor în practica antibioticoterapiei (capitolul 7), prilej de reflecție pentru toți cei ce mănuiesc aceste droguri „cu cea mai largă prescriere”.

Următoarele 15 capitole constituie **partea specială** referindu-se la terapia etiologică a infecțiilor în toate specialitățile: oftalmologie, ORL, stomatologie, pneumologie, cardiologie, urologie, gastroenterologie și hepatologie, neurologie, chirurgie generală și ortopedie, precum și în principalele boli specifice transmisibile bacteriene, parazitare și virale. Câteva capitole, ca infecțiile genitale și cutanate (V. Benea și Elisabeta Benea) și chimioterapia bolilor virale și a infecției HIV/SIDA (Victoria Aramă și S. Aramă) sunt scrise de discipolii și doctoranzii remarcabili ai autorului.

O carte necesară ce nu trebuie să lipsească din biblioteca oricărui medic, indiferent de specialitate.

Prof. dr. Eugen Ciofu