

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ

Μ. Σαμακουρή

Βιολογικές Θεραπείες

- Φάρμακα
 - Αντιψυχωτικά
 - κλασσικά
 - άτυπα
 - Αντικαταθλιπτικά
 - Θυμορρυθμιστικά
 - Λίθιο
 - Αντιεπιληπτικά
 - Αγχολυτικά
 - Για την άνοια
 - Διεγερτικά
- Ηλεκτροσπασμοθεραπεία
- Φωτοθεραπεία

Πίνακας 2. Ενδείξεις των αντιψυχωσικών.

Σχιζοφρένεια

Σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή

Σχιζοσυναισθηματική διαταραχή

Βραχεία ψυχωσική διαταραχή

Μανία

Οργανική ψυχωσική διαταραχή

Παραληρητική διαταραχή

Σύνδρομο Tourette

Συναισθηματική διαταραχή με ψυχωσικά συμπτώματα

Διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή

Φάσεις θεραπείας σχιζοφρένειας

- οξείας φάσης
- σταθεροποίησης θεραπευτικού αποτελέσματος
 - 6 μήνες μετά την οξεία φάση
 - Με ίδια δόση
 - Μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής σε διακοπή ή στρες
- Συντήρησης
 - Σε 1 έτος υποτροπιάζει: 65% με placebo και 30% με αντιψυχωσικά
 - Πρόληψη υποτροπής
 - Βελτίωση λειτουργικότητας

Διαστάσεις ψυχοπαθολογίας

- **Θετικά** συμπτώματα
 - Παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις
- **Αρνητικά**
 - συναισθηματική επιπέδωση
 - πτωχεία λόγου και σκέψης
 - διαταραχή βούλησης
 - ανηδονία
- **Αποδιοργανωτικά** συμπτώματα
 - Απρόσφορο συναίσθημα
 - Διαταραχές δομής και οργάνωσης λόγου
- **Γνωστικά** συμπτώματα
 - Διαταραχές προσοχής και συγκέντρωσης
 - Αδυναμία μνημονικής συγκράτησης της πληροφορίας προς μετέπειτα χρήση (ενεργός μνήμη)

Διαστάσεις ψυχοπαθολογίας

- **Θετικά** συμπτώματα
 - ιδέες: παραληρητικές, αυτοαναφοράς,
 - ψευδαισθήσεις

Αρνητικά συμπτώματα (DSM-5)

1) Μειωμένη *Συναισθηματική έκφραση*

- Ακίνητο, χωρίς απαντητικότητα **πρόσωπο**,
- Κακή **βλεμματική** επικοινωνία
- Διαταραχή της προσωδίας του λόγου
- Μειωμένη «γλώσσα του σώματος», που συνήθως προσδίδουν συναισθηματική έμφαση στο λόγο

Αρνητικά συμπτώματα (DSM-5)

2. Αβουλησία (έλλειψη ικανότητας να αρχίσει και να διατηρήσει δραστηριότητες που καθοδηγούνται από ένα σκοπό)

1+2: κύρια

Αρνητικά συμπτώματα (DSM-5)

Άλλα

- **Αλογία** (μείωση σκέψεων σε όγκο και περιεχόμενο)
- **Ανηδονία**
- Έλλειψη ενδιαφέροντος για κοινωνικές συναναστροφές (**asociality**)

Διαστάσεις ψυχοπαθολογίας

- **Αποδιοργανωτικά** συμπτώματα
 - Απρόσφορο συναίσθημα
 - Διαταραχές δομής και οργάνωσης λόγου
 - Αποδιοργάνωση συμπεριφοράς, παράδοξη, απρόβλεπτη, αναίτια, με έλλειψη κοινωνικών αναστολών

Διαστάσεις ψυχοπαθολογίας

- Γνωστικά –(Νοητικά)
 - Διαταραχές προσοχής και συγκέντρωσης
 - Αδυναμία μνημονικής συγκράτησης της πληροφορίας προς μετέπειτα χρήση (ενεργός μνήμη)
 - Διαταραχές εκτελεστικής λειτουργικότητας
 - είναι απαραίτητη για την οργάνωση των πληροφοριών προς επιτέλεση στοχοπροσανατολισμένης συμπεριφοράς

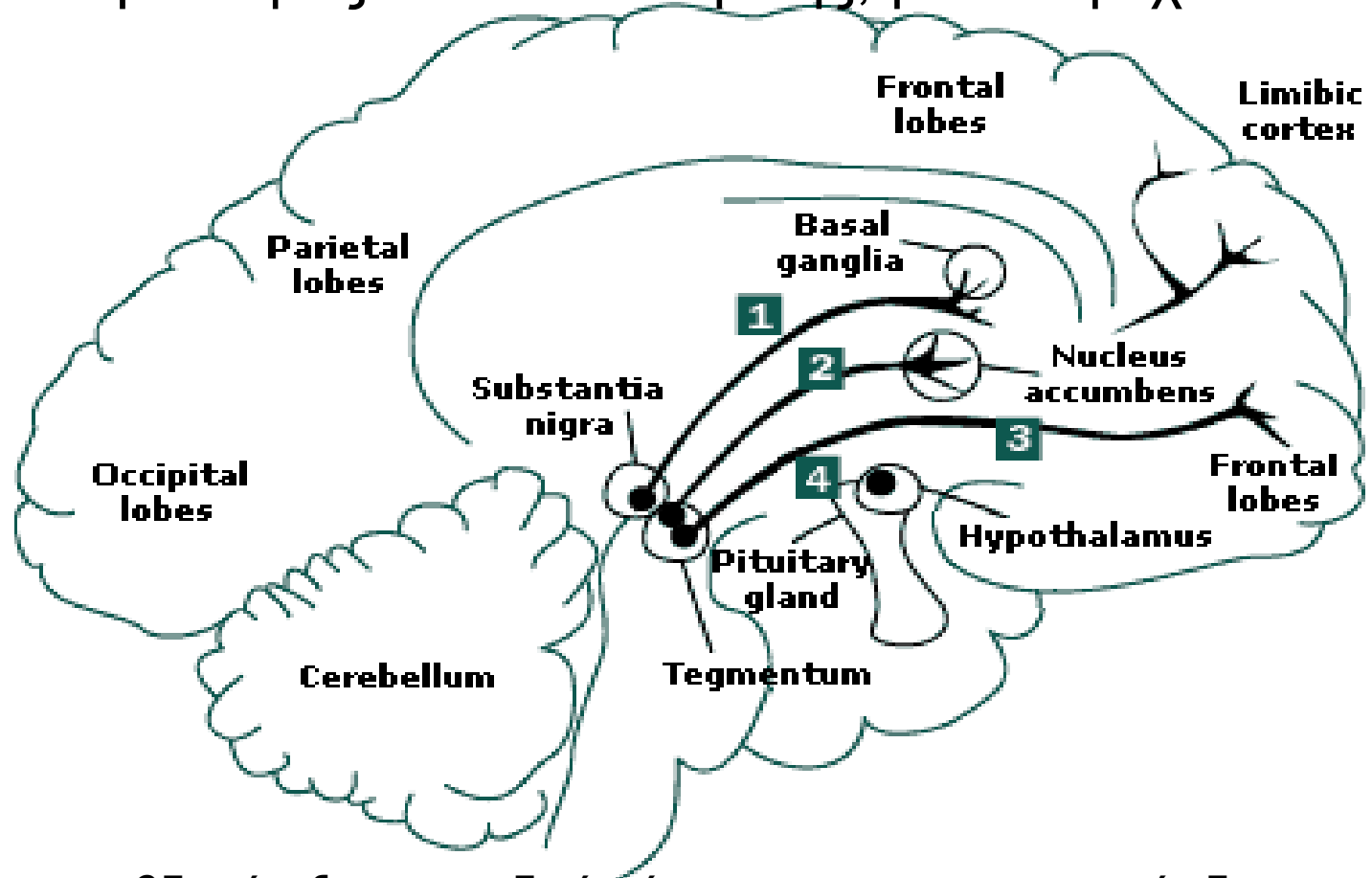
Πίνακας 1. Κλασικά αντιψυχωσικά (νευροληπτικά).

Κατηγορία	Ισοδύναμη δόση	Συνήθης θεραπευτική δόση	Καταστολή	ΕΠΣ	Δράση στο ΑΝΣ	Αντιχολινεργική δράση
<i>Φαινοθειαζίνες</i>						
<i>Αλειφατικές</i>						
Χλωροπρομαζίνη	100	200–600	+++	++	+++	+++
<i>Πιπεριδινικές</i>						
Θειοριδαζίνη	100	200–600	+++	++	+++	+++
<i>Πιπεραζινικές</i>						
Τριφθοριοπεραζίνη	5	10–30	++	+++	+	+
Φθοριοφαιναζίνη	2	2–20	+	+++	+	+
Θειοπροπεραζίνη	5	10–40	+	+++	+	+
<i>Θειοξανθένια</i>						
Χλωροπροθιξένιο	15	200–400	+++	+	+++	+++
Θειοθιξένιο	3	15–60	+	+++	+	+
<i>Βουτυροφαινόνες</i>						
Αλοπεριδόλη	2	5–20	+	+++	+	+
<i>Διφαινυλβουτυλ-πιπεριδίνες</i>						
Πιμοζιδη	2	2–20	+	+++	+	+
<i>Διυδροϊνδόλες</i>						
Μολινδόλη	10	25–200	++	++	+	+
<i>Διβενζοξαζεπίνες</i>						
Λοξαπίνη	15	60–100	++	+++	++	++

ΕΠΣ: Εξωπυραμιδικά συμπτώματα, ΑΝΣ: Αυτόνομο νευρικό σύστημα

- Δυναμικότητα
- Φαρμακοκινητική
 - Έναρξη δράσης (IM: 30', από στόμα: 1-4 ώρες)
 - Σύνδεση με πρωτεΐνες 85-90%
 - Χρόνος ημίσειας αποβολής: 10-40 ώρες
 - Σύνδεση με λίπος
 - Μακράς διάρκειας δράσης
- Μεταβολισμός
 - Ήπαρ P450
 - Αλληλεπιδράσεις
- Μηχανισμός δράσης
 - Αποκλεισμός υποδοχέων ντοπαμίνης
 - Μουσκαρινικοί, αδρενεργικοί, ισταμίνης

Ανταγωνισμός οδών ντοπαμίνης, με αντιψυχωσικά



1. Μελανοραβδωτή: εξωπυραμιδικό σύστημα → κινητικές διαταραχές
2. Μεσομεταιχμιακή: εγρήγορση, μνήμη, κίνητρα → ανακούφιση θετικών
3. Μεσοφλοιώδης: γνωσίες, επικοινωνία, κοινωνικότητα → επιδείνωση αρνητικών
4. Υποθαλάμου-πρ. υποφύσεως: έλεγχος προλακτίνης → υπερπρολακτιναιμία

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Εξωπυραμιδικά
 - Δυστονία
 - Τρόμος
 - Ακαθισία
 - Ακίνησία
 - Δυσκαμψία

Αντιχολινεργικά

- Βιπεριδένη (Akineton) (δισκία, ενέσιμο)
- Βενζεξόλη (Artane)
- Ορφεναρδίνη (Disipal)

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Όψιμη δυσκινησία
 - Ακούσιες ανώμαλες κινήσεις
- Κακόηθες σύνδρομο από νευροληπτικά
- ΑΝΣ
 - Ορθοστατική υπόταση
 - Αντιχολινεργικές
- Καταστολή
- Καρδιοτοξικότητα
- Ενδοκρινικές
- Δερματολογικές – Οφθαλμολογικές
- Χολοστατικός ίκτερος
- Σπασμοί
- Εγκυμοσύνη

Άτυπα αντιψυχωσικά

- Κλοζαπίνη (Leponex) 200-900
- Ρισπεριδόνη (Risperdal) 4-8
- Ολανζαπίνη (Zyprexa) 10-20
- Κουατιεπίνη (Serequel) 50-600
- Ζιπρασιδόνη (Geodon) 40-160
- Αμισουλπρίδη (Solian) 400-800
- Αριπιπραζόλη (Abilify) 10-30
- Παλιμπεριδόνη (Invega) 6-12

- Τα περισσότερα είναι αναστολείς των υποδοχέων ντοπαμίνης (D2) - σεροτονίνης

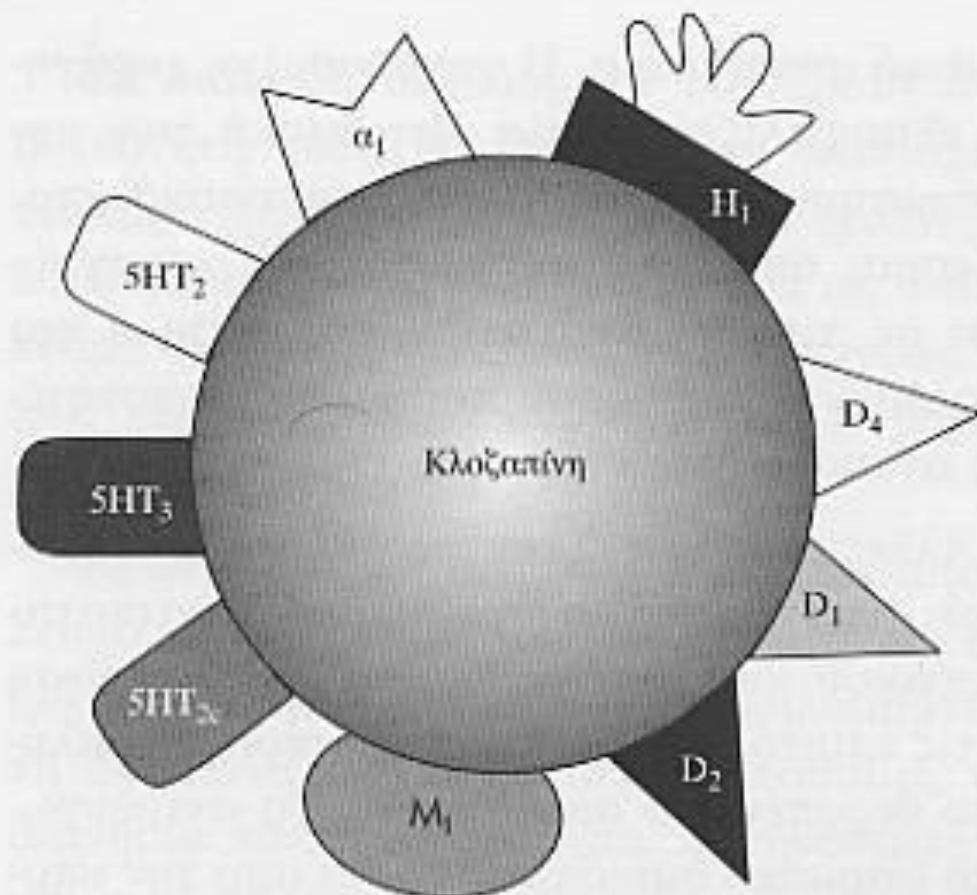
Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αύξηση βάρους
- Διαβήτης
- Υπερλιπιδαιμία
- Εξωπυραμιδικά
- Υπνηλία
- Ζάλη
- Κρίσεις E (κλ)
- Αντιχολινεργικά
- Ορθοστατική υπόταση
- Παράταση QTc
- Μυοκαρδιοπάθεια (κλ)
- Θρομβοεμβολικά (κλ)
- Υπερπρολακτιναιμία
- Σεξουαλικές διαταραχές
- Ακοκκιοκυτταραιμία (κλ)

Κλοζαπίνη (1972, 1990)

- Λιγότερα ΕΞΠ από κλασσικά
- Μικρότερη \uparrow προλακτίνης από κλασσικά
- Επίδραση στα αρνητικά συμπτώματα
- Αποτελεσματικότητα σε ανθεκτικές περιπτώσεις

- Ακοκκιοκυταραιμία
- Παχυσαρκία
- διαβήτης
- Σπασμοί,
- καταστολή,
- σιελόρροια,
- δυσκοιλιότητα,
- ορθοστατική υπόταση



Εικόνα 1. Σύνδεση της κλοζαπίνης με τους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών. α_1 : Αδρενεργικοί υποδοχείς, M_1 : Χολινεργικοί υποδοχείς, H_1 : Ισταμινικοί υποδοχείς, $5-HT_2$, $5-HT_{2c}$, $5-HT_3$: Υποδοχείς σεροτονίνης, D_1 , D_2 , D_4 : Υποδοχείς ντοπαμίνης. (Από Stahl, 1998).

Επίδραση ατύπων αντιψυχωσικών σε υποδοχείς νευροδιαβιβαστών

- D2: Αντιψυχωσική, ΕΞΠ
- 5HT2A: αντι- ΕΞΠ, βελτίωση θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων
- 5HT2C: αύξηση βάρους
- α1: καταστολή, υπόταση
- H1: καταστολή, αύξηση βάρους
- M1: αντι- ΕΞΠ, σύγχυση

Συγκριτικός πίνακας
ανεπιθύμητων ενεργειών
αντιψυχωσικών

Αντιψυχωσική αγωγή	Εξωπυραμιδικά	Αύξηση προλακτίνης	Αύξηση βάρους	Διαταραχή ή γλυκόζης	Διαταραχή λιπιδίων	Παράταση QTc	Καταστολή	Υπόταση	αντιχολινεργικά
Αλοπεριδόλη	+++	+++	+	+	0	+++	++	0	0
Κλοζαπίνη	0	0	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++
Ρισπεριδόνη	+	+++	++	++	++	+	+	+	+
Ολανζαπίνη	0	0	+++	+++	+++	+	+	+	++
Κουετιαπίνη	0	0	++	++	++	++	++	++	+
Ζιπρασιδόνη	0	+	0	0	0	++	0	0	0
Αριπιπραζόλη	0	0	0	0	0	0	+	0	0
Αμισουλπρίδη	0	++	+	0	0	++	0	+	0

Σχετικός κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών αντιψυχωσικών (φθίνουσα σειρά)

Εξωπυραμιδικά

- κλασσικά υψηλής δυναμικότητας
- κλασσικά μέσης δυναμικότητας + ρισπεριδόνη
- κλασσικά χαμηλής δυναμικότητας
- ολανζαπίνη = ζιπρασιδόνη
- Κουαετιαπίνη
- Κλοζαπίνη

Όψιμη δυσκινησία

- κλασσικά > άτυπα > κλοζαπίνη

Σχετικός κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών αντιψυχωσικών (φθίνουσα σειρά)

Αύξηση βάρους

- κλοζαπίνη=ολανζαπίνη
- κλασσικά χαμηλής δυναμικότητας
- ρισπεριδόνη=παλιπεριδόνη=κουαετιαπίνη
- κλασσικά μέσης δυναμικότητας
- κλασσικά υψηλής δυναμικότητας =
μολινδόνη = αριπιπραζόλη = ζιπρασιδόνη

Σχετικός κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών αντιψυχωσικών (φθίνουσα σειρά)

Αύξηση προλακτίνης –σεξουαλική δυσλειτουργία

- ρισπεριδόνη=παλιπεριδόνη
- κλασσικά υψηλής δυναμικότητας
- ολανζαπίνη
- ζιπρασιδόνη
- κουαετιαπίνη=κλοζαπίνη
- αριπιπραζόλη

Σχετικός κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών αντιψυχωσικών (φθίνουσα σειρά)

Παράταση QTc

- Θειοριδαζίνη
- Ζιπρασιδόνη
- Κουαετιαπίνη = ρισπεριδόνη = ολανζαπίνη = αλοπεριδόλη \geq κλοζαπίνη
- Αριπιπραζόλη, φλουφαιναζίνη, χλωροπρομαζίνη (πρακτικά δεν προκαλούν)

Αποτελεσματικότητα (1)

- Θεωρείται ότι έχουν δράση τόσο στα θετικά όσο και στα αρνητικά συμπτώματα και θεωρούνται τουλάχιστον ισότιμα με τα τυπικά αντιψυχωσικά
- Η κλοζαπίνη θεωρείται υπέρτερη και έχει ένδειξη για την ανθεκτική σχιζοφρένεια

Αποτελεσματικότητα (2)

- Τα άτυπα θεωρούνται ότι παρουσιάζουν λιγότερα εξωπυραμιδικά από τα κλασσικά
- Υποστηρίζεται ότι το πλεονέκτημα των ατύπων έναντι της αλοπεριδόλης δεν υφίσταται όταν η σύγκριση γίνει με δόσεις αλοπεριδόλης $\leq 12\text{mg}$ (6-12mg, θεωρείται βέλτιστη)

Μελέτη CATIE

- Σύγκριση αποτελεσματικότητας ατύπων – κλασικών . Χρηματοδότηση από το NIMH
- Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη
- 1493 ασθενείς με σχιζοφρένεια σε 57 κέντρα σε ΗΠΑ
- Παρακολούθηση επί 18 μήνες
- Ολανζαπίνη, περφαιναζίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη και αργότερα ζιπρασιδόνη

Μελέτη CATIE

- 74% των ασθενών διέκοψαν την αγωγή πριν τους 18 μήνες
- Ο χρόνος μέχρι τη διακοπή ήταν μεγαλύτερος για την ολανζαπίνη σε σύγκριση με την κουετιαπίνη και την ρισπεριδόνη
- Ο χρόνος μέχρι τη διακοπή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ήταν μεγαλύτερος για την ολανζαπίνη σε σύγκριση με την περφαιναζίνη, την κουετιαπίνη και την ρισπεριδόνη

Μελέτη CATIE

- Ο χρόνος μέχρι τη διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων διέφεραν όμως οι αιτίες
 - Ολανζαπίνη για αύξηση βάρους και μεταβολικά προβλήματα (λιπίδια, γλυκόζη)
 - Περφαιναζίνη για εξωπυραμιδικά
- Σε όλες τις ομάδες βελτιώθηκε η κλινική εικόνα. Η βελτίωση ήταν **αρχικά μόνο** μεγαλύτερη για την ολανζαπίνη

Μελέτη CATIE

- Η ομάδα της ολανζαπίνης πήρε περισσότερο βάρος και παρουσίασε
 - Μεγαλύτερη αύξηση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης
 - Ολικής χοληστερόλης και
 - Τριγλυκεριδίων
- Δεν υπήρξαν διαφορές ως προς τα εξωπυραμιδικά

Άλλες Μελέτες

- CutLASS (UK- funded)
- EUFEST (industry-funded)
- CAFE (industry-funded)
- TEOSS (NIMH-funded)

Αντιψυχωσικά μακράς διάρκειας δράσης

- Δεκανοϊκή αλοπεριδόλη
- Δεκανοϊκή ζουκλοπενθιξόλη
- Μικροσφαιρίδια ρισπεριδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης
- Παμοϊκή ολανζαπίνη
- Παλμιτική παλιπεριδόνη
(.../μήνα, `../ τρίμηνο)
- Αριπιπραζόλη μακράς διάρκειας δράσης