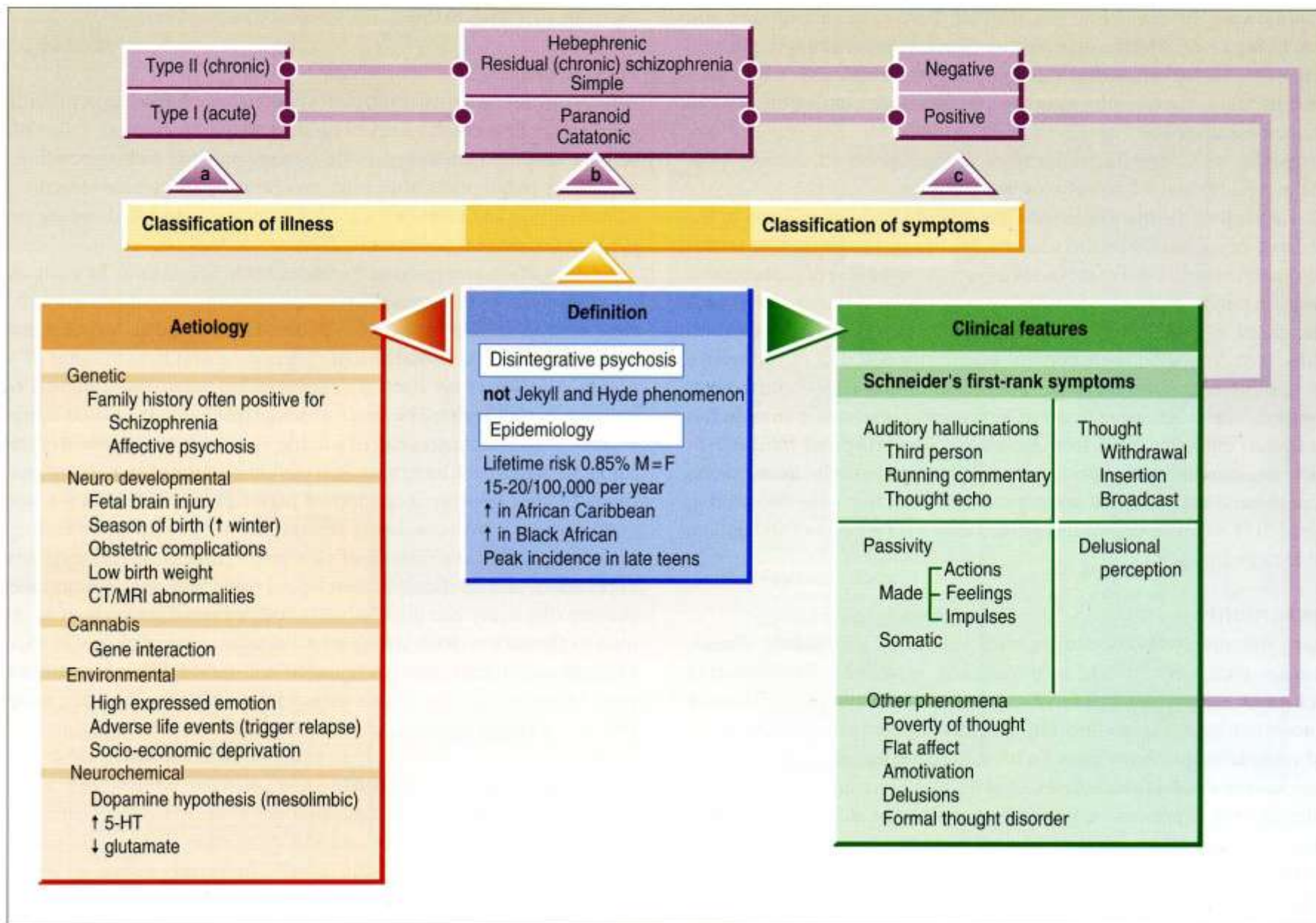


Αντιψυχωτικά φάρμακα – Τυπικά και άτυπα αντιψυχωτικά

**Εμμανουήλ Ρίζος
Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ
Β' Ψυχιατρική Κλινική
Παν/κό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»**





Predictors of relapse
Non-compliance with medication
Life-events
High relatives' expressed emotion
Cannabis misuse

Prognosis
90% with first psychotic episode well within a year
80% have a further episode within 5 years
10% die by suicide

Prognostic factors	
Good	Poor
Female	Male
In relationship, good social support	Single, social isolation
Onset—late, acute; clear precipitant	Onset—early, insidious
'Positive' symptoms	'Negative' symptoms
Affective component	Flat/blunted affect
Paranoid subtype	
Good premorbid personality	Substance misuse
High IQ	Low IQ
Normal CT/MRI scan	Positive family history

ΚΛΙΝΙΚΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ – ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Αποκλεισμός των εγκεφαλικών μετασυναπτικών υποδοχέων της ντοπαμίνης (κλασσικά αντιψυχωσικά)
- Ανταγωνιστική σεροτονινεργική δράση (άτυπα αντιψυχωσικά)
- Τυπικά αντιψυχωσικά: φαινοθειαζίνες, βουτηροφαινόνες
- Άτυπα αντιψυχωσικά: κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, σερτινδόλη, κουετιαπίνη, αμισουλπρίδη, ζιπρασιδόνη, αριπιπραζόλη, παλιπεριδόνη, ασεναπίνη

Σχιζοφρένεια



Θετικά
συμπτώματα

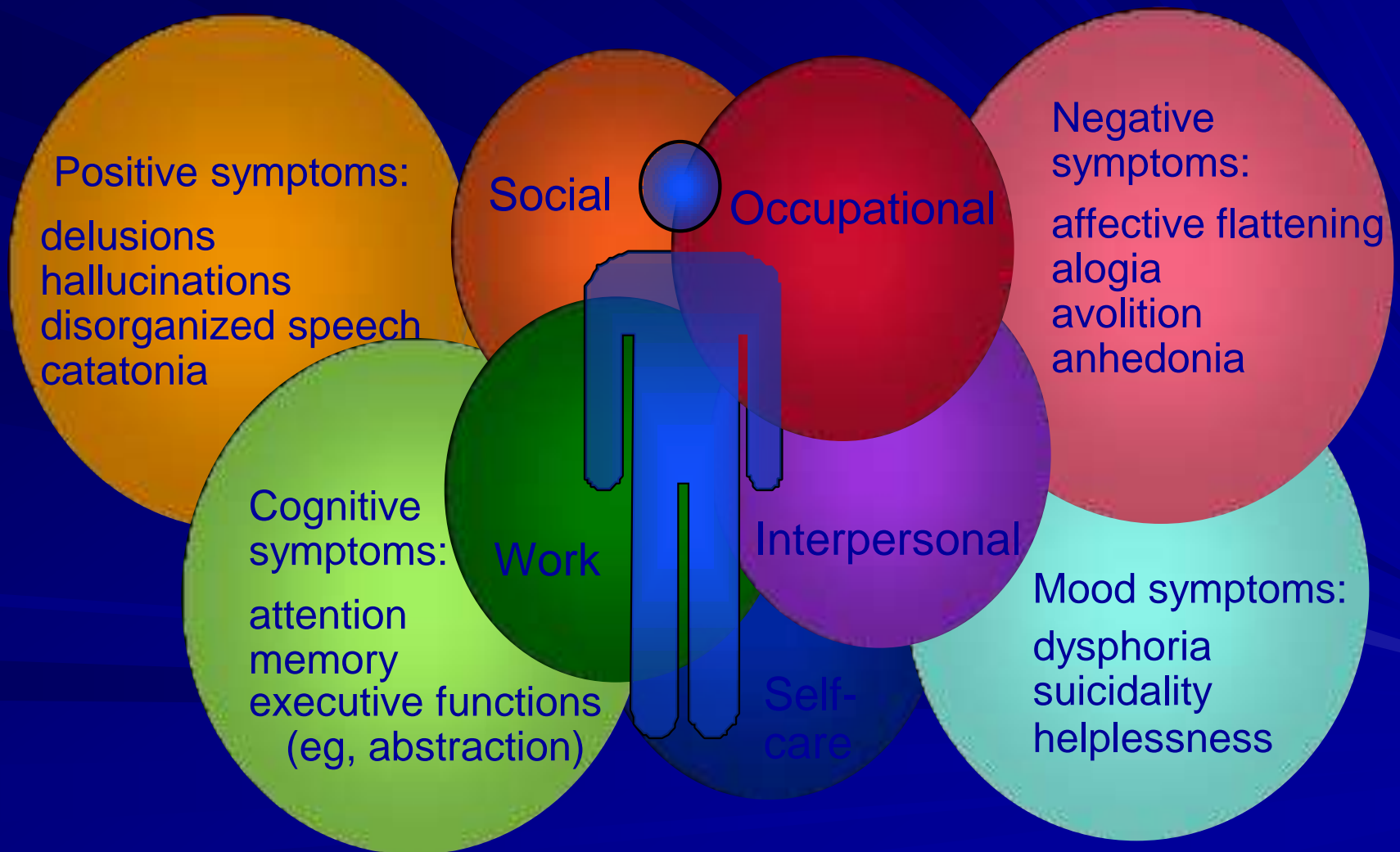
Αρνητικά
συμπτώματα

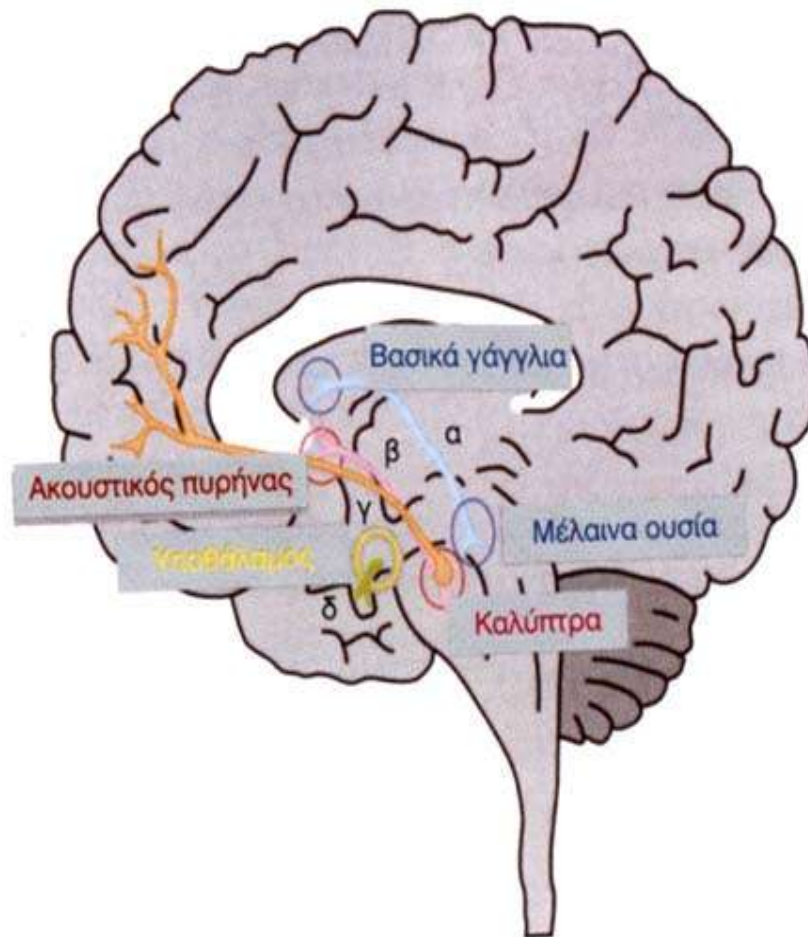
Άγχος/
κατάθλιψη

Επιθετικότητα

Γνωσιακά
συμπτώματα

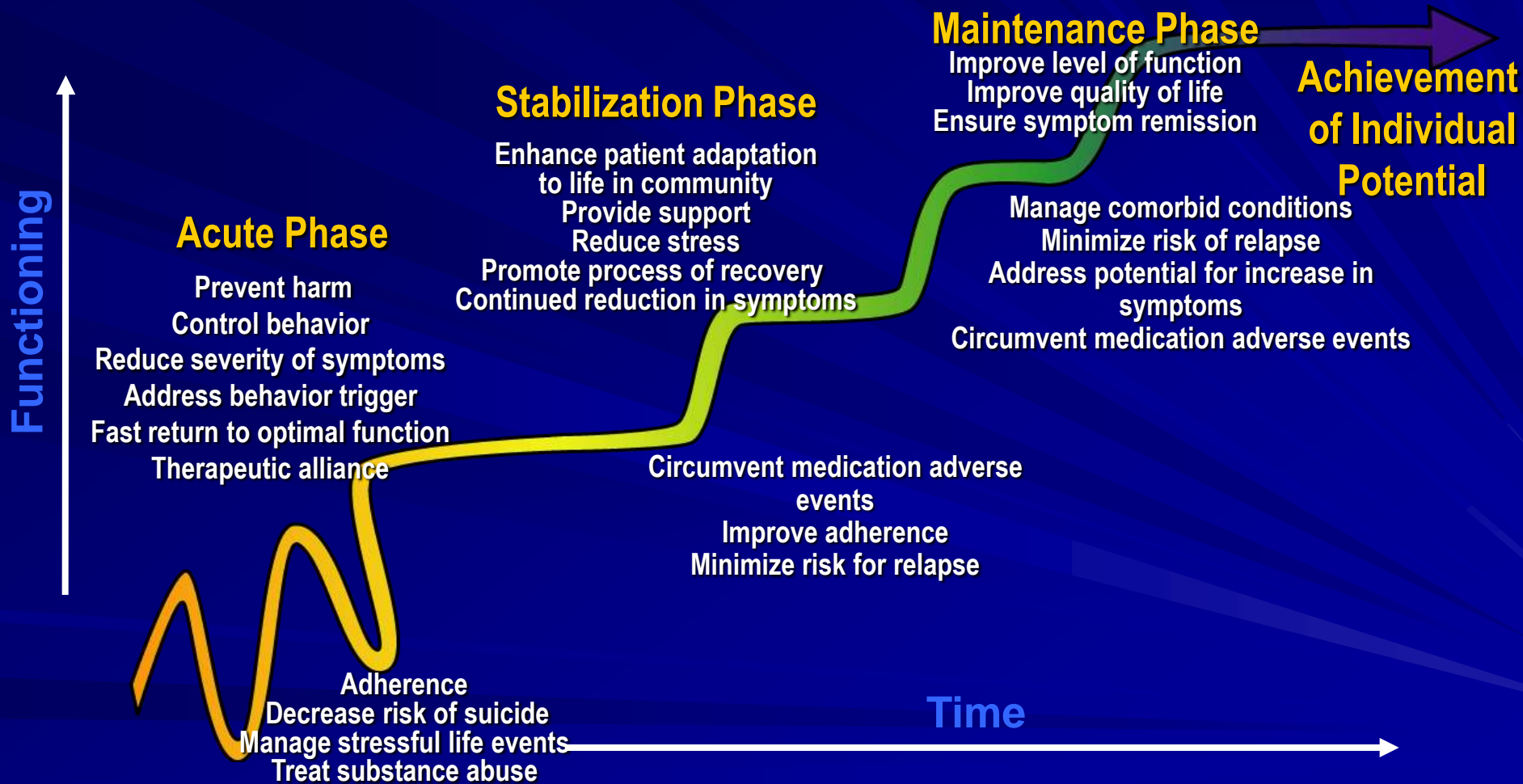
Impact of Symptoms of Schizophrenia on Overall Functioning





Ντοπαμινικές οδοί στον εγκέφαλο: α, η μελαινораβδωτή οδός, β, η μεσομεταιχμιακή οδός, γ, η μεσοφλοιϊκή οδός, δ, η φυματοχοανική οδός (Αναφέρεται με την άδεια του Stahl, 2000.)

Schizophrenia: A Journey of Evolving Therapeutic Challenges and Treatment Goals



Treatment Effectiveness Encompasses a Broad Spectrum of Illness Outcomes

- Psychopathology
- Cognition
- Social, vocational functioning
- Subjective acceptance
- Treatment adherence
- Relapse prevention
- Psychiatric and medical comorbidities
- Progression prevention

Adapted from: Lieberman JA. Oral presentation. *American Psychiatric Association 2005, Atlanta, GA.*

ΚΛΑΣΣΙΚΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

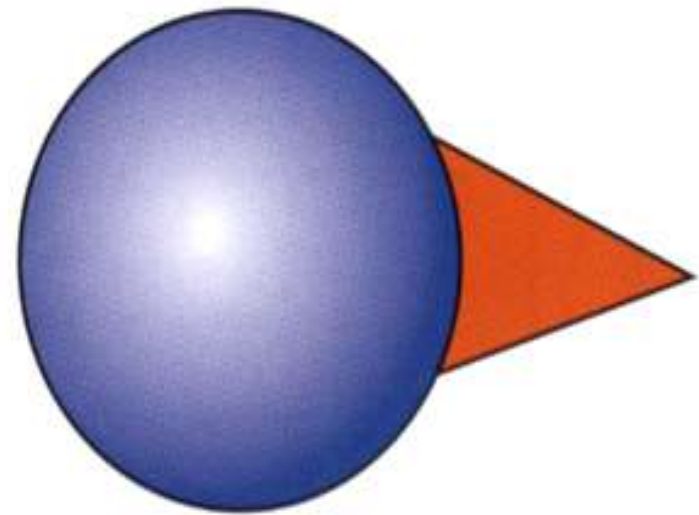
- ❖ **Απορρόφηση** του φαρμάκου (χημική φύση του φαρμάκου, κατασκευή του χαπιού, γαστρικό περιεχόμενο, ένζυμα εντερικού τοιχώματος).
- ❖ **Διανομή** και **σύνδεση** με πρωτεΐνες (βαθμός απορρόφησης από τον εντερικό βλεννογόνο, αιματοεγκεφαλικός φραγμός. Για να διαπεράσουν τον φραγμό πρέπει τα φάρμακα να είναι λιποδιαλυτά και να μην είναι συνδεδεμένα με πρωτεΐνες).
- ❖ **Μεταβολισμός** (Στο ήπαρ γίνεται ο μεταβολισμός, ενώ κατά την πρώτη διέλευση της ουσίας μετά την απορρόφηση από το έντερο μέσω της πυλαίας μεταβολίζονται τα $2/3$ έως $3/4$ αυτής. Αυτό θα πρέπει να το λαμβάνουμε υπόψη όταν αναζητούμε τις αντιστοιχίες στη δόση μεταξύ της ενδομυϊκής χορήγησης και από του στόματος χορήγησης. Η per os χορήγηση θα πρέπει να είναι τριπλάσια-τετραπλάσια της ενδομυϊκής).
- ❖ **Απέκκριση** (ούρα, κόπρανα, χολή, ιδρώτας, σίελος, δάκρυα και γάλα – προσοχή κατά τον θηλασμό). Συνοδά νοσήματα ή άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν την απέκκριση με αποτέλεσμα αύξηση ή μείωση των επιπέδων αίματος.

ΒΑΣΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

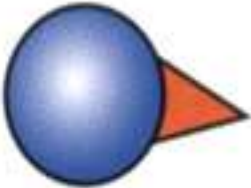
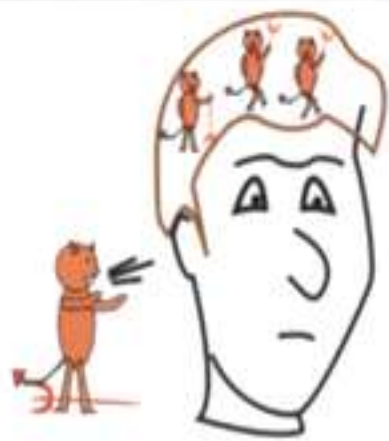
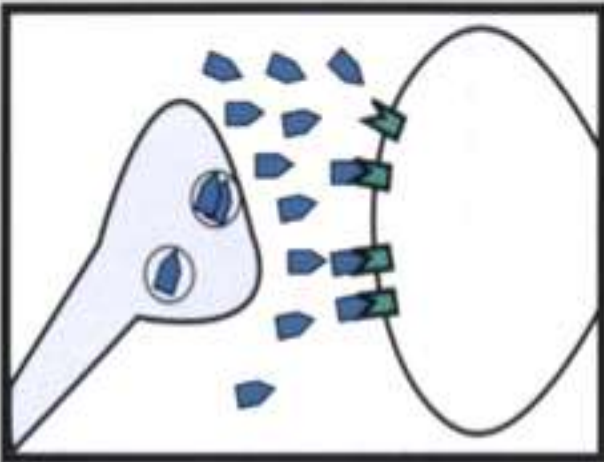
- **Επίπεδα αίματος:** Είναι η συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα σε μια δεδομένη χρονική στιγμή από την χορήγησή του
- **Χρόνος εμφάνισης της μέγιστης συγκέντρωσης ενός φαρμάκου:** Είναι ο χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα από την στιγμή της χορηγήσεώς του
- **Χρόνος ημιζωής φαρμάκου (ημιπερίοδος ζωής):** Είναι ο χρόνος που χρειάζεται για να ελαττωθεί μέσω μεταβολισμού και απεκκρίσεως στο μισό η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα από την στιγμή της χορηγήσεώς του. Έτσι καθορίζεται η συχνότητα των δόσεων.
- **Κάθαρση:** Το ποσό του φαρμάκου που απεκκρίνεται στη μονάδα του χρόνου

ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

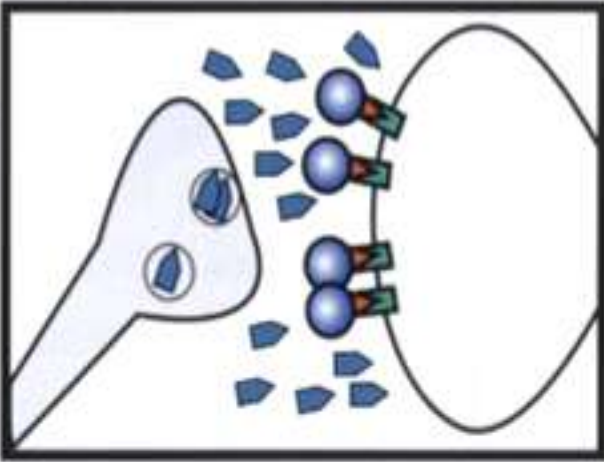
- **Υποδοχέας:** Η πρωτεϊνική δομή της επιφάνειας του κυττάρου που συνδεόμενη με την ουσία του φαρμάκου προκαλεί την έναρξη των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων.
- **Καμπύλη δόσης – απόκρισης:** Η καμπύλη αυτή απεικονίζει την συγκέντρωση του φαρμάκου σε σχέση με τα αποτελέσματα της δράσεώς του. Η δραστικότητα ενός φαρμάκου αναφέρεται στην δόση που απαιτείται για να επιτευχθεί ένα αποτέλεσμα.
- **Θεραπευτικός δείκτης:** Ορίζεται ως ο λόγος της μέσης τοξικής δόσης (TD50) προς την μέση αποτελεσματική δόση (ED50). Το TD50 είναι η δόση στην οποία συμβαίνουν τοξικές δράσεις στο 50% των ασθενών. Το ED50 είναι η δόση στην οποία υπάρχει θεραπευτικό αποτέλεσμα στο 50% των ασθενών. Ο θεραπευτικός δείκτης αποτελεί μέτρο ασφαλείας του φαρμάκου. Η αλοπεριδόλη έχει υψηλό θεραπευτικό δείκτη (χορηγείται σε ένα τεράστιο δοσολογικό εύρος ενώ το λίθιο έχει χαμηλό θεραπευτικό δείκτη και γι' αυτό απαιτούνται συχνές μετρήσεις του στο αίμα).



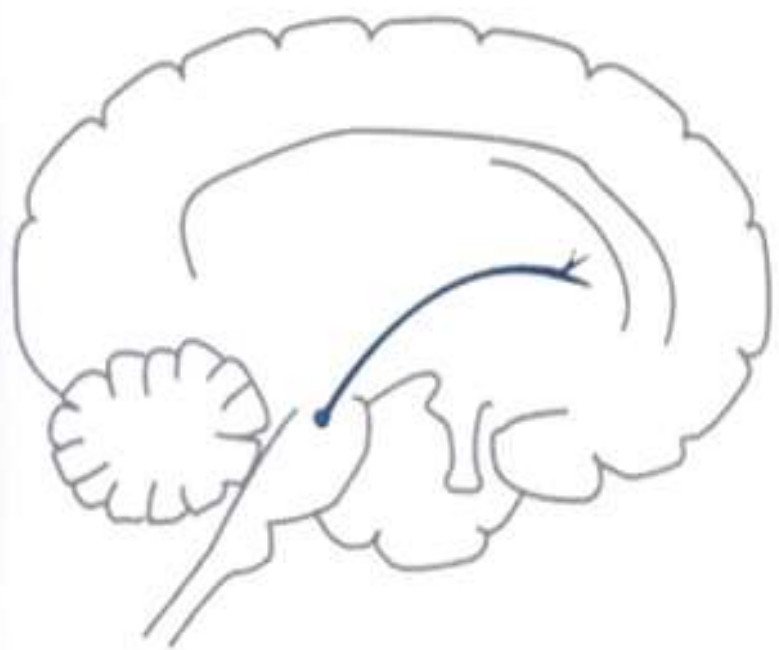
pure D₂ blocker



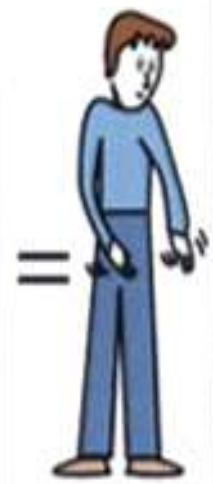
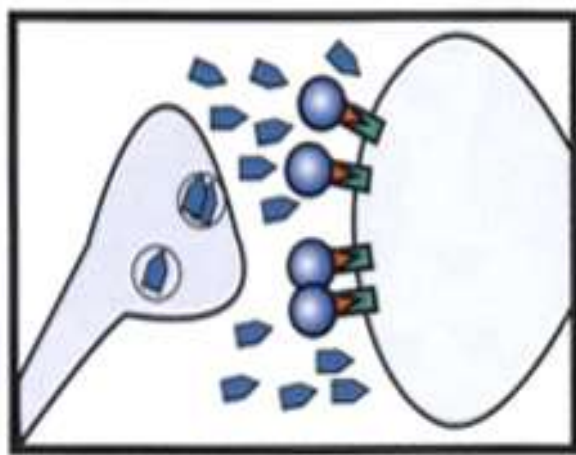
pure
D2 blocker



nigrostriatal pathway

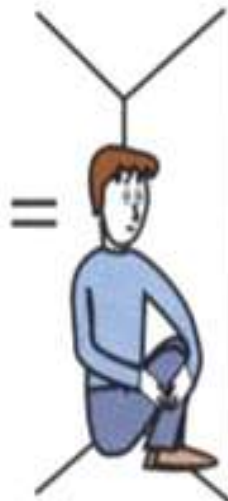
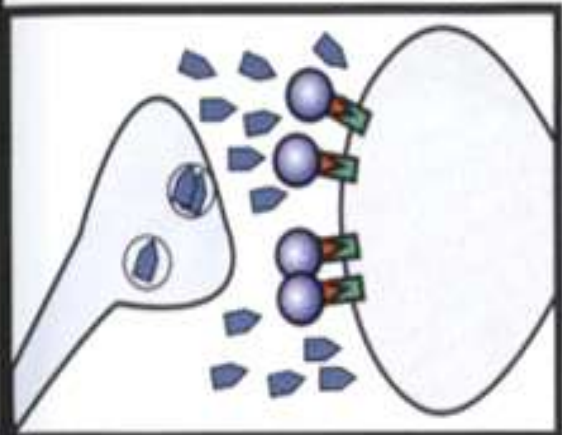


Nigrostriatal pathway



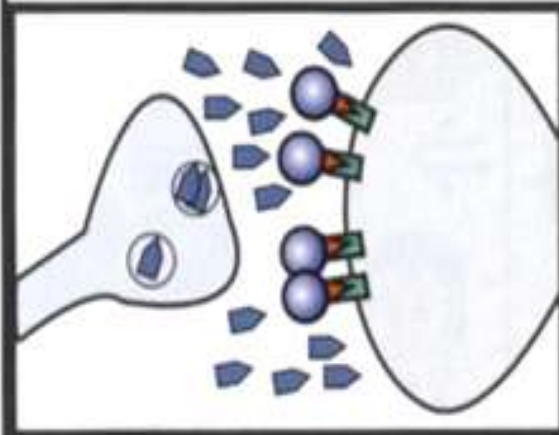
EPS

Mesocortical pathway



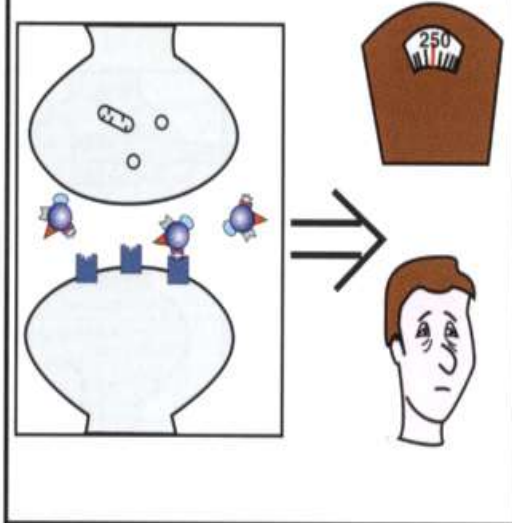
Increase in
negative
symptoms

Tuberoinfundibular pathway

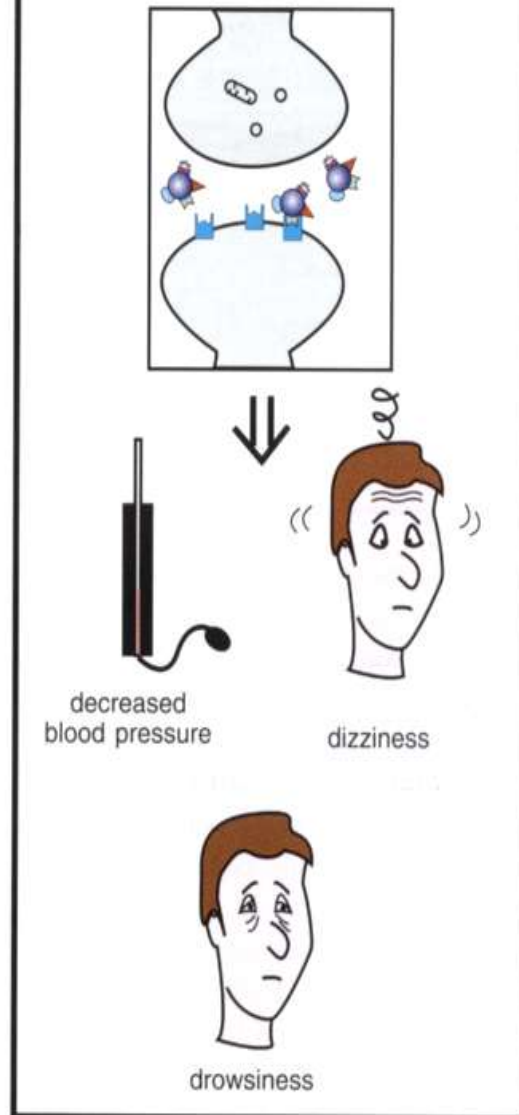


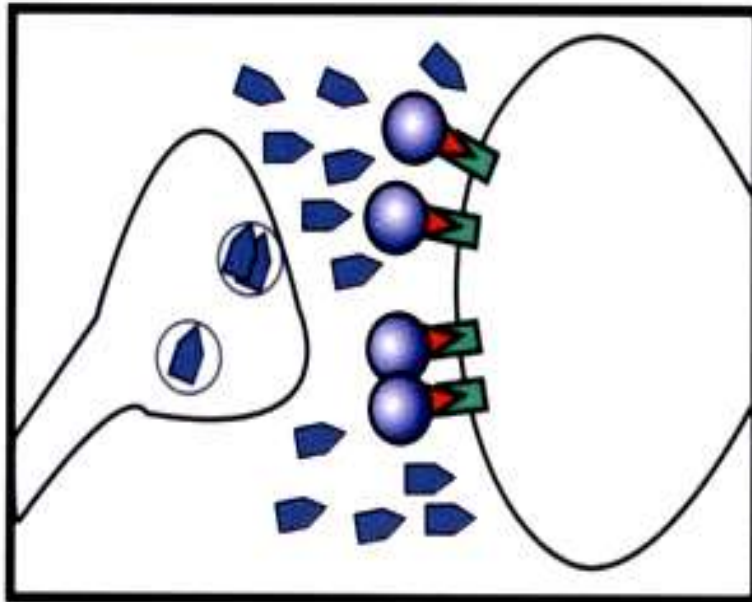
Prolactin
levels rise

H1 INSERTED

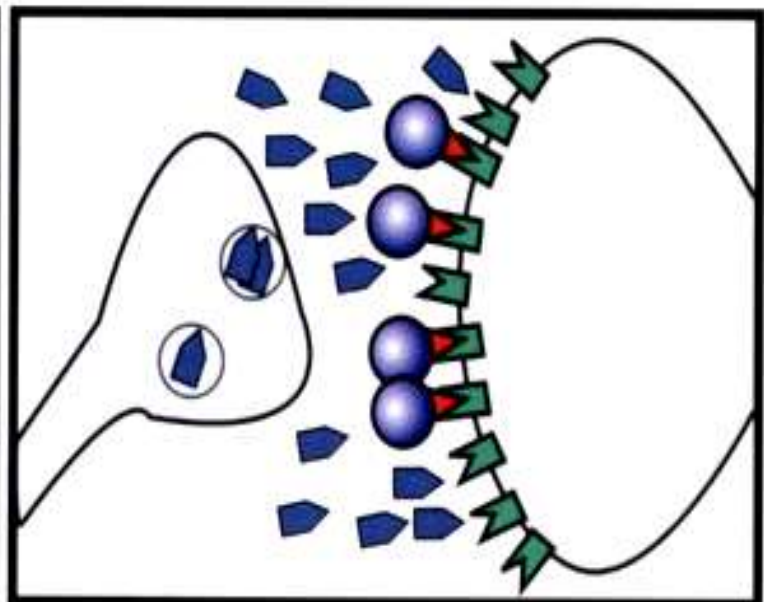


α_1 INSERTED

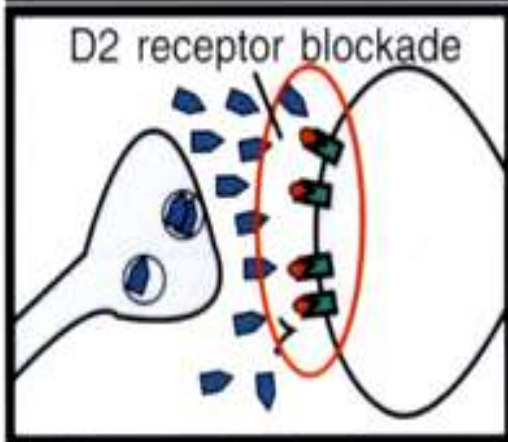
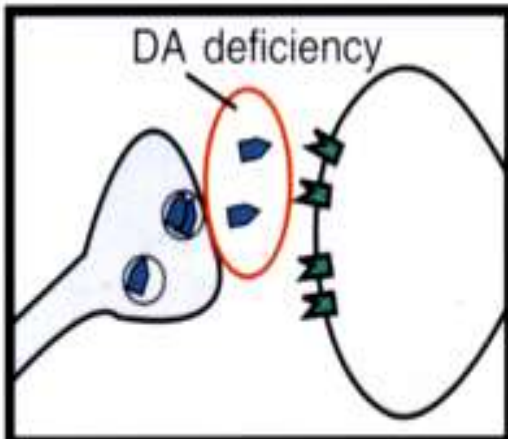




Blockade of receptors in the nigrostriatal dopamine pathway causes them to up-regulate



This up-regulation may lead to tardive dyskinesia



Mesocortical pathway



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Αποτελεσματικά στα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας
- Δεν είναι αποτελεσματικά στα αρνητικά συμπτώματα και στην γνωσιακές λειτουργίες. Εδώ σαφώς υπερτερούν τα άτυπα
- Χαμηλό κόστος νοσηλείας
- Ενέσιμες μορφές για την θεραπεία της οξείας φάσης (έντονη διέγερση, ψυχοκινητική ανησυχία, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα)

Παρά τις δομικές διαφορές τα κλασσικά αντιψυχωτικά δεν φαίνεται να διαφέρουν στην αποτελεσματικότητα όταν χρησιμοποιηθούν σε ισοδύναμες δόσεις. Διαφέρουν μόνο στην δραστικότητα και στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

- **Φάρμακα υψηλής δραστικότητας** (high potency) είναι εκείνα που όταν δίνονται σε χαμηλές δόσεις, έχουν το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σχέση με άλλα σε πολύ μεγαλύτερες δόσεις (low potency)

Κανόνας: Τα χαμηλής δραστικότητας προκαλούν περισσότερη καταστολή, ορθοστατική υπόταση και γενικότερα μουσκαρινικού τύπου δράσεις, ενώ τα υψηλής δραστικότητας προκαλούν συχνότερα εξωπυραμιδικού τύπου παρενέργειες.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

- Σχιζοφρενική Διαταραχή – οξεία φάση, σταθεροποίηση σε χρόνια βάση εφόσον δεν παρατηρούνται σοβαρές παρενέργειες
- Φάρμακα δεύτερης επιλογής για την σχιζοφρένεια επί αποτυχίας των άτυπων αντιψυχωτικών
- Μανία
- Οργανικά ψυχοσύνδρομα (έντονη διέγερση)
- Σε συγχορήγηση με άτυπα για την βελτίωση διαταραχών συμπεριφοράς (επιθετικότητα)
- Gilles de la Tourette
- Αντιεμετικά και κατασταλτικά λαβυρίνθου

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

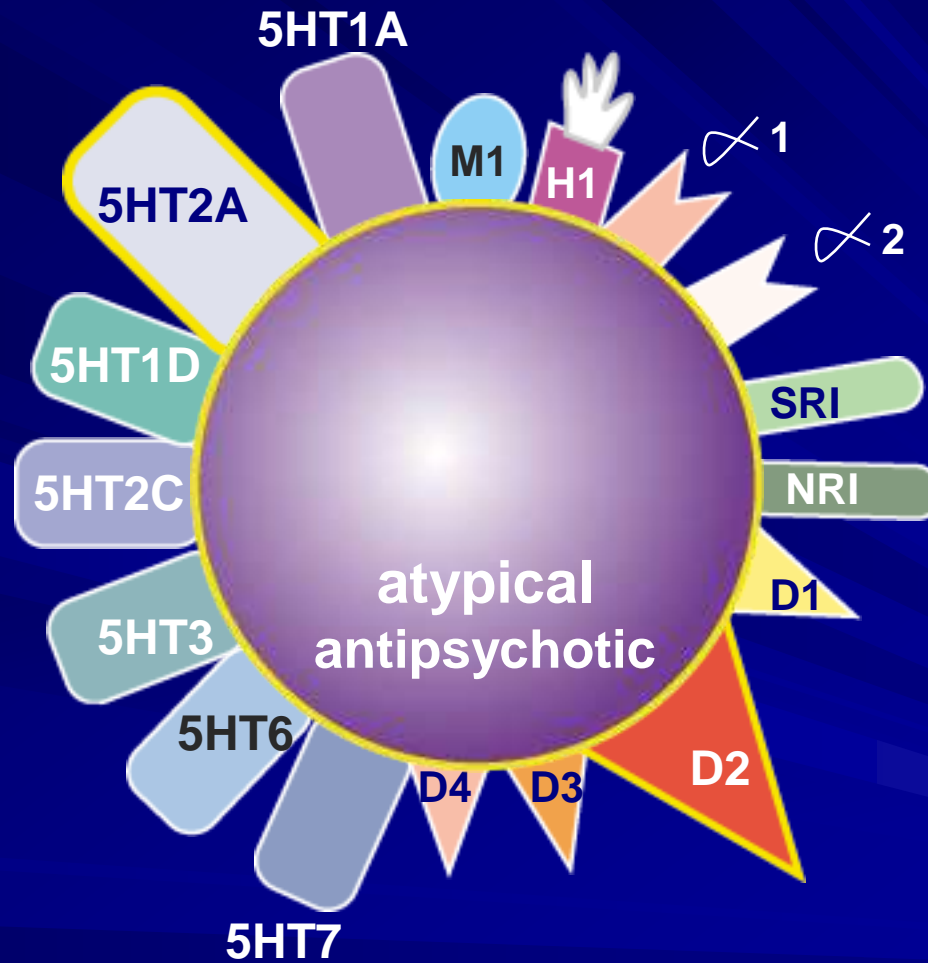
- Ασθενείς με όψιμη δυσκινησία
- Παιδιά
- Ηλικιωμένους
- Θεραπεία συντήρησης – προφύλαξης της σχιζοφρένειας

Antipsychotics – A guide to comparative receptor blockade

Drug/group	Receptor blockade (5)										5HT _{2A} :D ₂ affinity ratio	Half-life (hours)	Time to peak (oral) (2)	Main metabolite(s)	
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	5HT _{1A}	5HT _{2A}	M ₁	α-1	α-2	H ₁					
Phenothiazines															
Chlorpromazine	++	+	++	+		+++	++	+++	+	++	10:1	6 (2–119)	3 (IM 1–4, IV 2–4)	Many	
Fluphenazine HCl Fluphenazine decanoate	++	+++	+++	++		++	+	++	○	+	1:2	FHCl 33 FD 14–26/7	FHCl 3 FD 24 hrs	Some, unclear if active	
Levomepromazine	++	++	+++	?		+++	+++	+++	○	+++	5:1	15–30	1–3	Some, unclear if active	
Pericyazine (3)	++?	+?	++?	+?		+++?	+++?			++?		N/K	N/K	N/K	
Perphenazine	++	++	NK	?		+++	+	++	++	+++	2:1	10 (8–12)	4–8	Some, unclear if active	
Thioridazine	++	+	++	+		+++	+++	+++	+	+	5:1	21–24	N/K	Mesoridazine	
Trifluoperazine	++	++	NK	+		+++	+	+++	+	+	2:1	24	2–4	Several	
Others															
Benperidol	+?	+++	+?	+?		+?	○?	+?	+?	+++?	N/K	8	2	1% unchanged in urine	
Haloperidol HCl Haloperidol decanoate	++	+++	+++	+	+	++	+	++	○	+	1:25	21 (10–38) 21/7	2–6	Hydroxy-haloperidol	
Flupentixol HCl Flupentixol decanoate												22–36 D 3–7/7 (1)	FHCl 3–6 FD 3–10/7	Inactive	
Zuclopenthixol HCl Zuclopenthixol Decanoate, Zuclopenthixol acetate	++	+++	+	NK		+++	++	++	NK	++	1:3	20	ZHCl 3–4 ZD 5–7/7 ZA 24–48 hrs	Inactive	
Sulpiride	○	+++	+	○		○	○	○	○	○	1:50	6–8	2–6	Nil	
Amisulpride	○	+++	+++	○		○	○	○	○	○		12–17	1–4	Nil	
Loxapine	++	+	NK	○		+++	++	+++	○	+++	7:1	4(1–14)	1	Several. Low potency	
Pimozide	+	+++	+++	+		+++	+	+++	+	○	1:5	53–55	6–8	Some, unclear if active	
Fluspirilene	NK	NK	NK	NK		NK	NK	NK	NK	NK	N/K	32–>300	1–48	Inactive	

Άτυπα αντιψυχωτικά

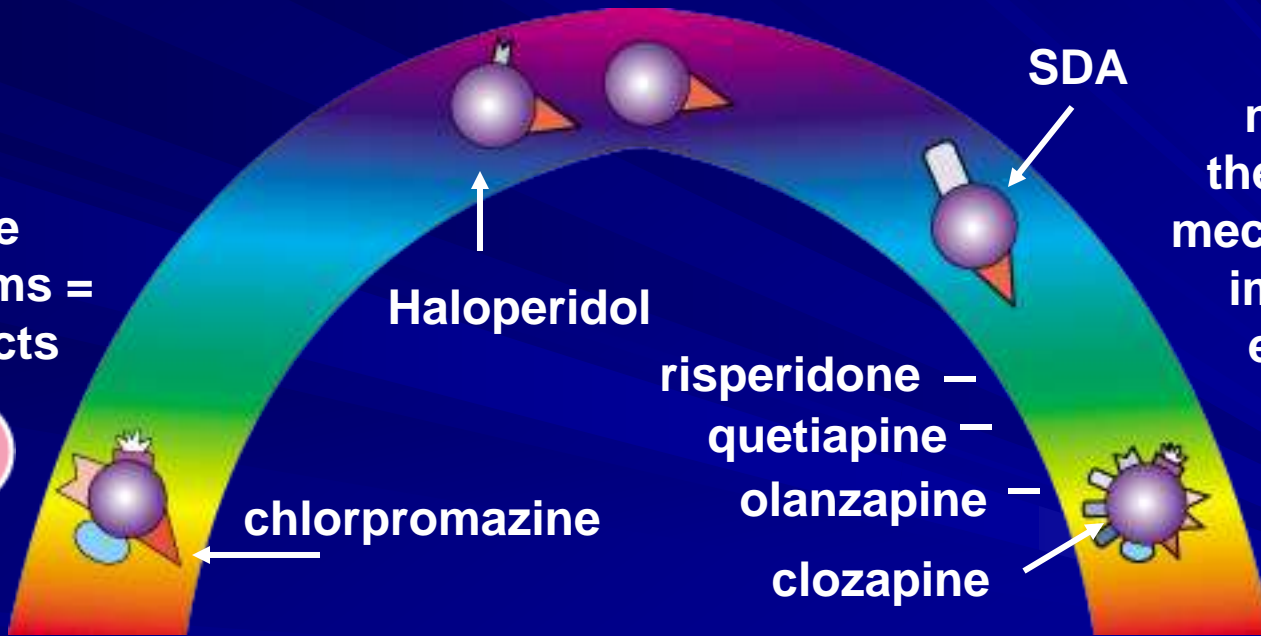
- Χαρακτηριστικά άτυπων αντιψυχωτικών ($D_2/5HT_2$ ratio, K_{off})
- Ανάλογη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των θετικών συμπτωμάτων
- Καλύτερη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των αρνητικών, γνωσιακών και συναισθηματικών συμπτωμάτων
- Λιγότερες παρενέργειες
- Νευροτροφική δράση (***Rizos et al, 2010***)



single selective
mechanisms = loss of
side effects



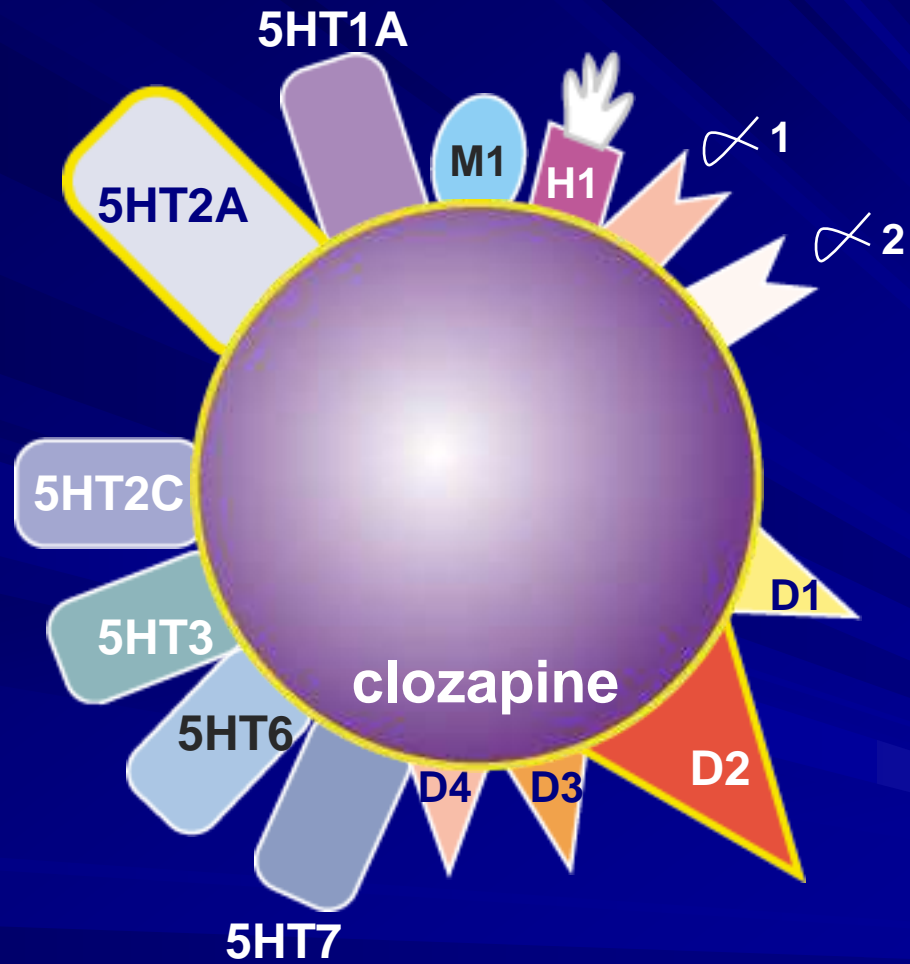
multiple
mechanisms =
side effects



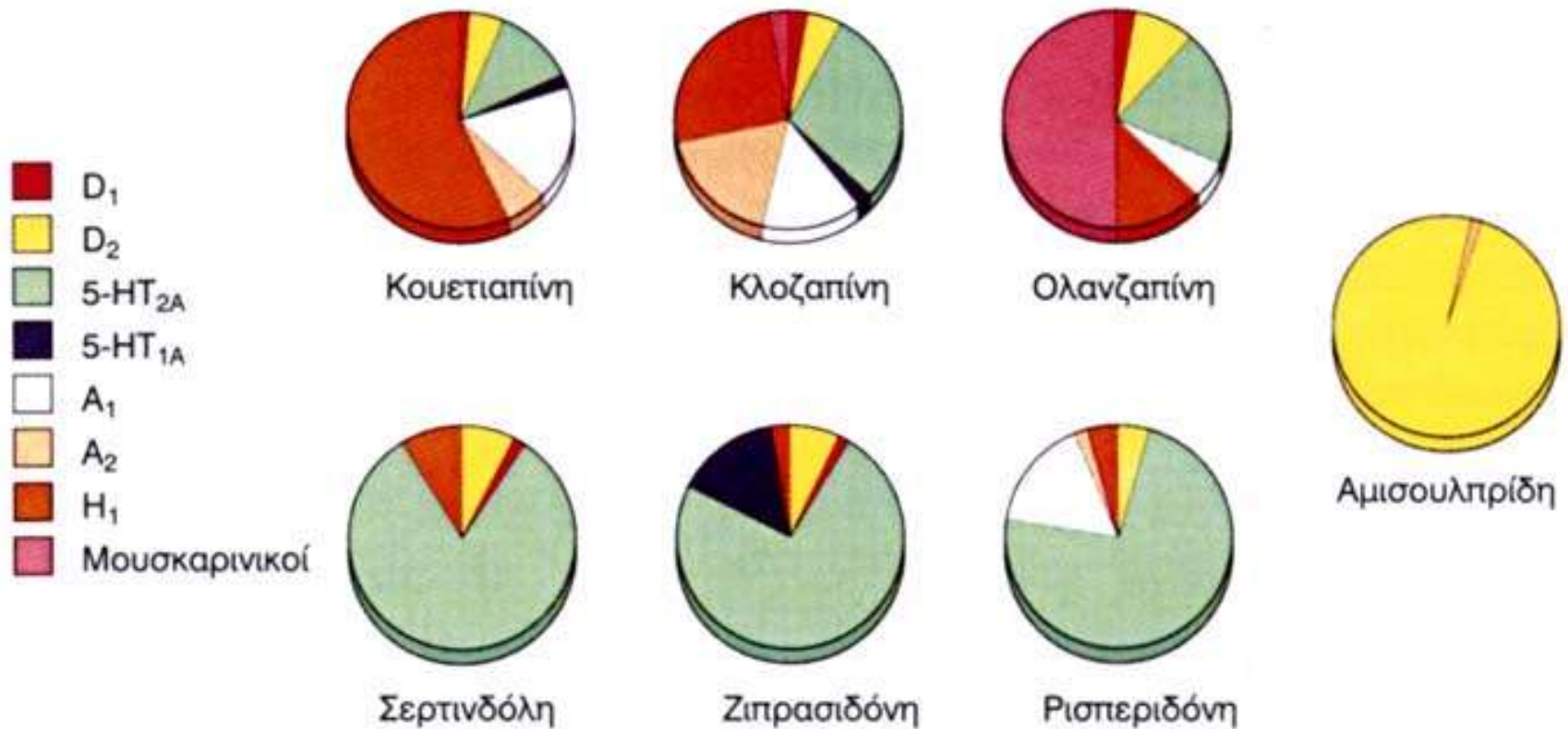
multiple
therapeutic
mechanisms =
improved
efficacy



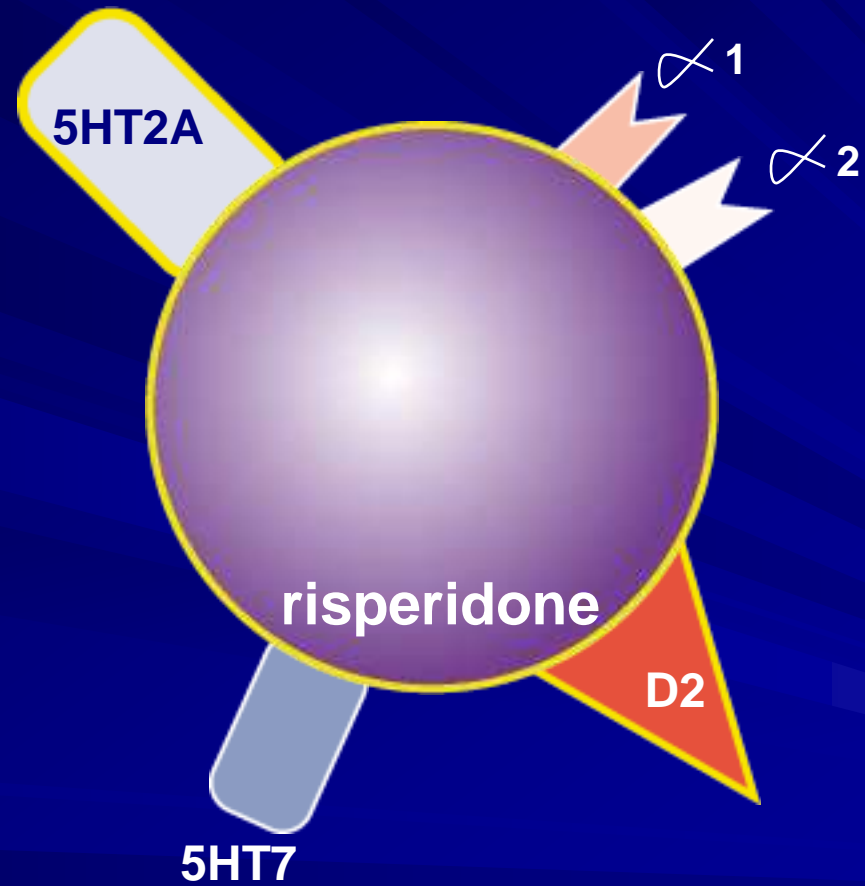
***Are Antipsychotics with Multiple Therapeutic
Mechanisms Better than Selective Dopamine 2
Antagonists?***



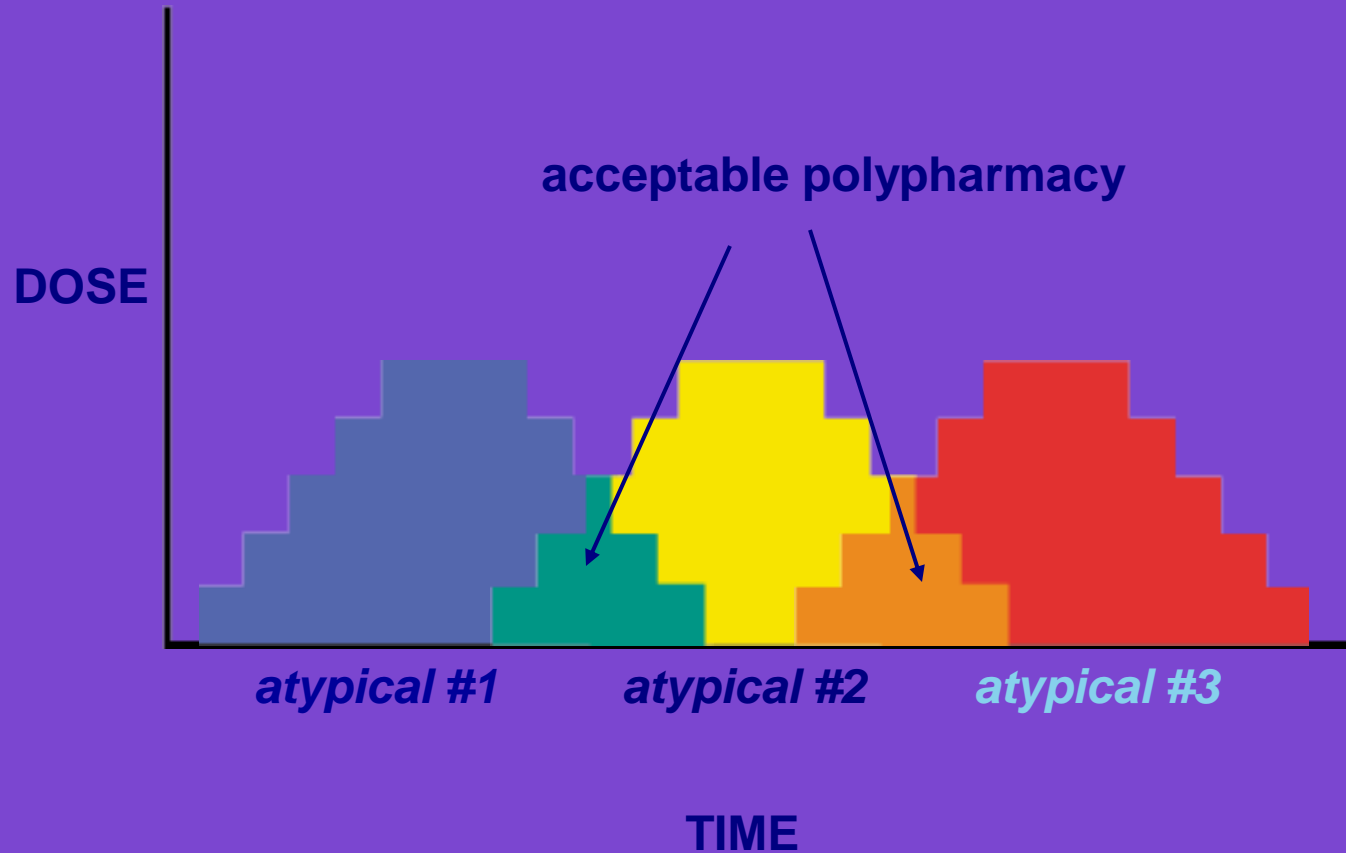
Ο Ρόλος της Ντοπαμίνης στην Παθοφυσιολογία και Θεραπεία της Σχιζοφρένειας



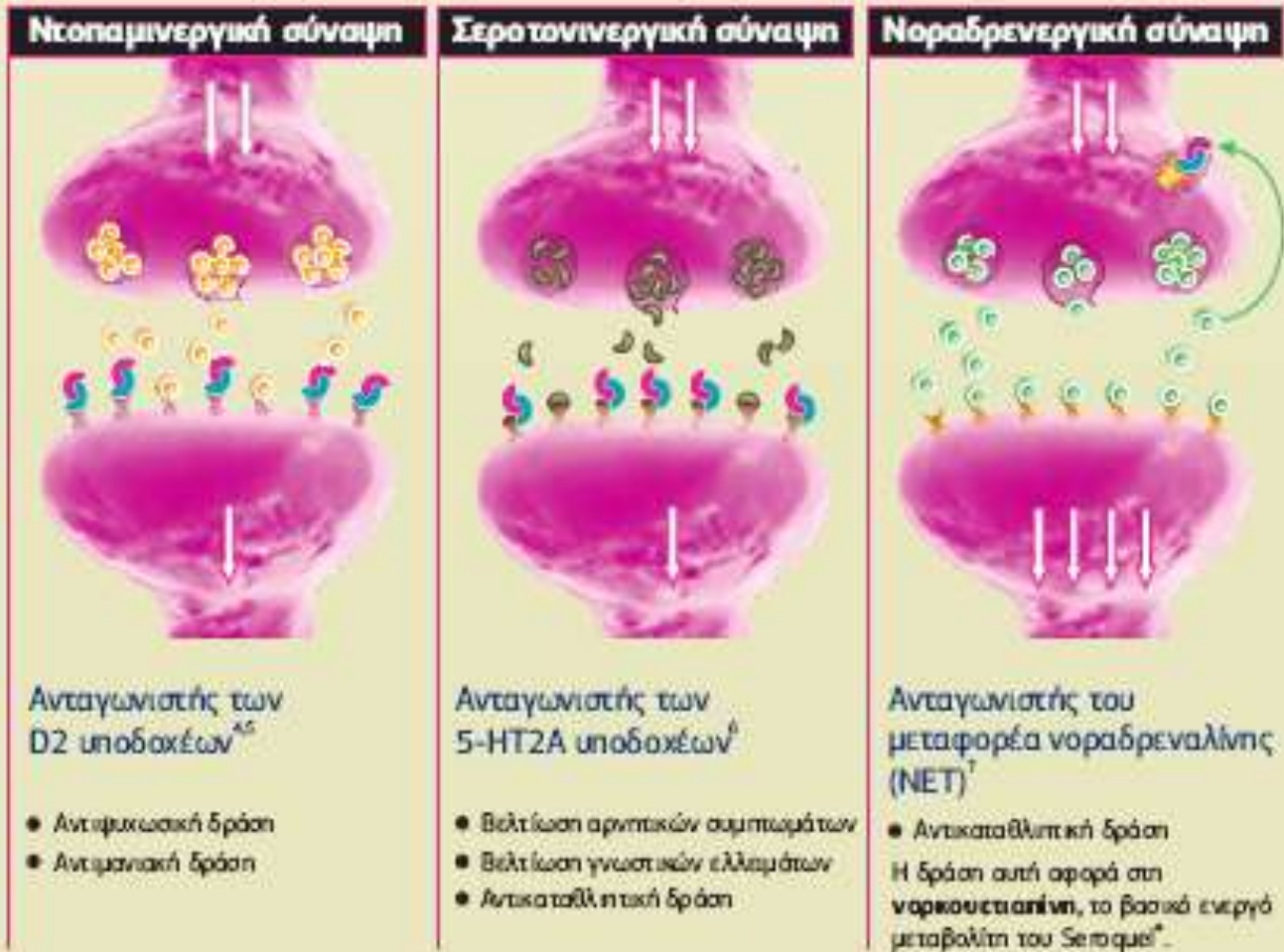
Εκλεκτικότητα υποδοχέων των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων.



FIRST LINE ANTIPSYCHOTIC USE



Μηχανισμός δράσης της Κουετιαπίνης



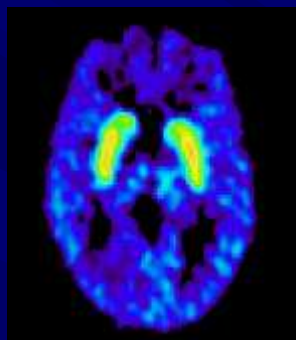
Συγγένειες δέσμευσης για επιλεγμένους υποδοχείς της κουετιαπίνης και νορκουετιαπίνης συγκριτικά με άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες

Στόχος K _i (nM)	Κουετιαπίνη	Νορκουετιαπίνη	Ολανζαπίνη	Ρισπεριδόνη	Ζιπρασιδόνη	Αριπιπραζόλη
D ₂	56	59	1,3	0,16	0,16	0,03
NET	>10.000	29	>10.000	3600	340	1200
SERT	>10.000	>10.000	>10.000	>10.000	>10.000	1400
5-HT _{2A}	29	5	0,51	1,5	0,32	0,74
5-HT _{2C}	2800	76	12	8,9	0,33	33
5-HT _{1A}	1800	570	>10.000	150	6,2	12
5-HT _{1A} ^E _{max}	89	90	4	4	73	65

Παροδική Κατάληψη των D₂ Υποδοχέων με τις αντιψυχωσικές δόσεις της Κουετιαπίνης

400 mg
Κουετιαπίνη

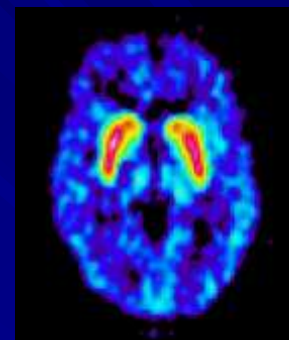
3 Ώρες



57%

Κατάληψη των D₂ Υποδοχέων

9 Ώρες

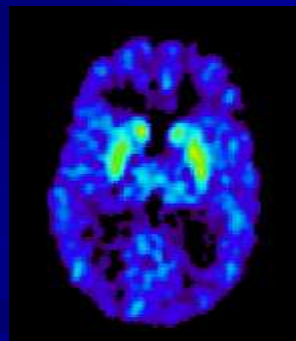


20%

Κατάληψη των D₂ Υποδοχέων

450 mg
Κουετιαπίνη

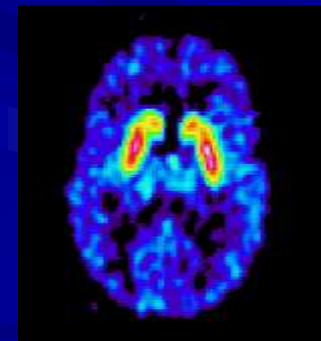
2 Ώρες



64%

Κατάληψη των D₂ Υποδοχέων

24 Ώρες

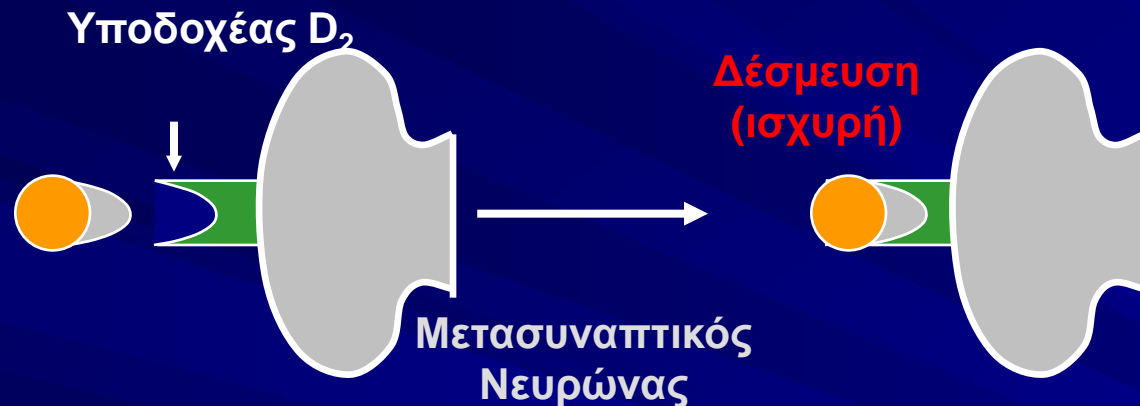


0%

Κατάληψη των D₂ Υποδοχέων

Η Θεωρία 'Fast-off' (Ταχεία Αποδέσμευση) της Δέσμευσης του Υποδοχέα D₂

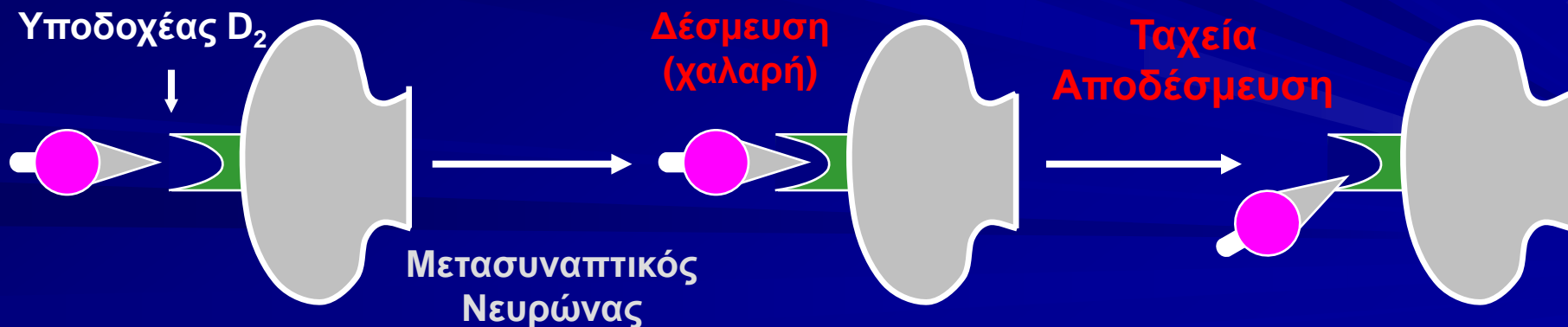
Τυπικό αντιψυχωσικό

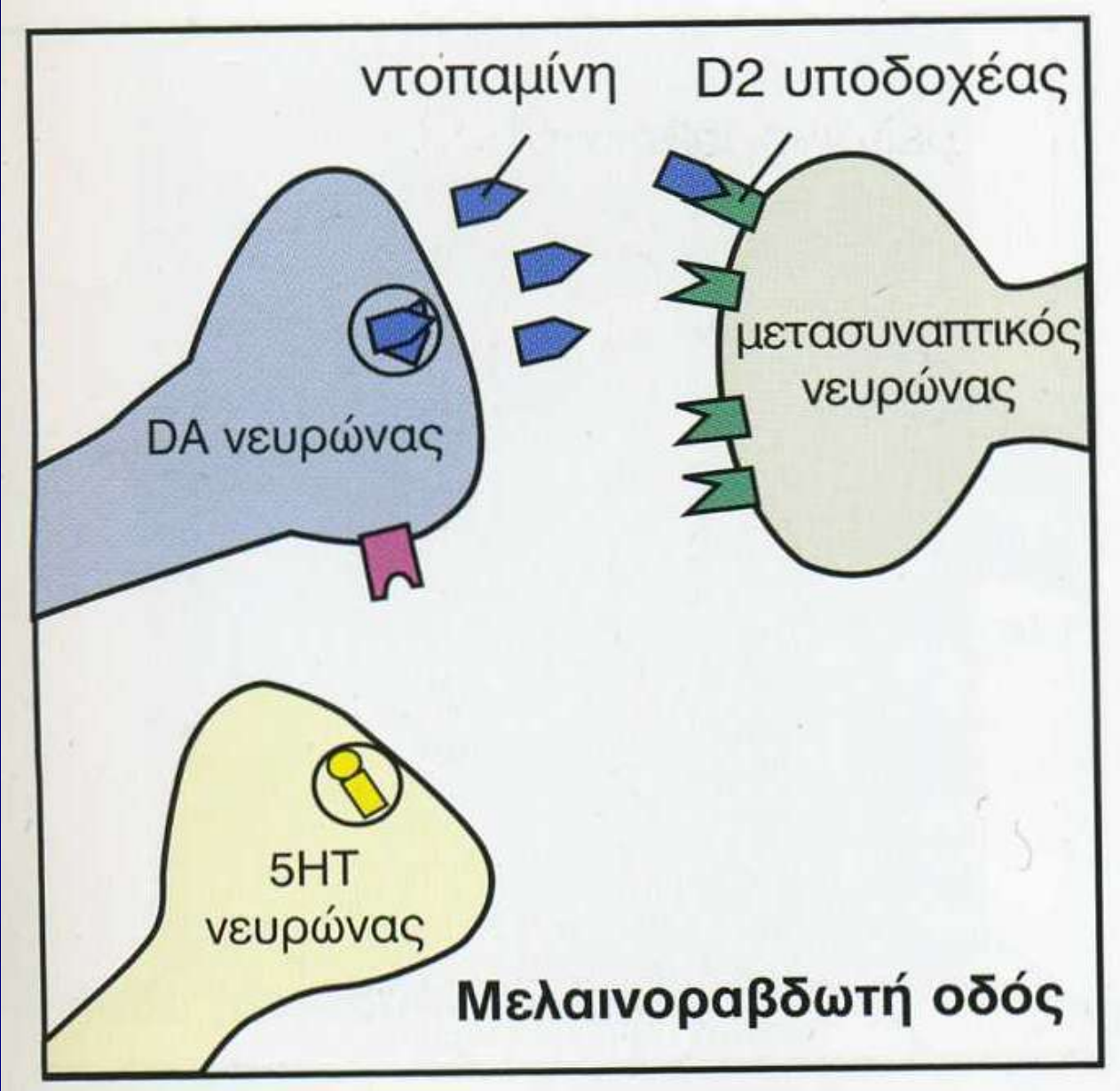


Κατά προτίμηση το αντιψυχωσικό θα πρέπει να δεσμεύει τους υποδοχείς D₂

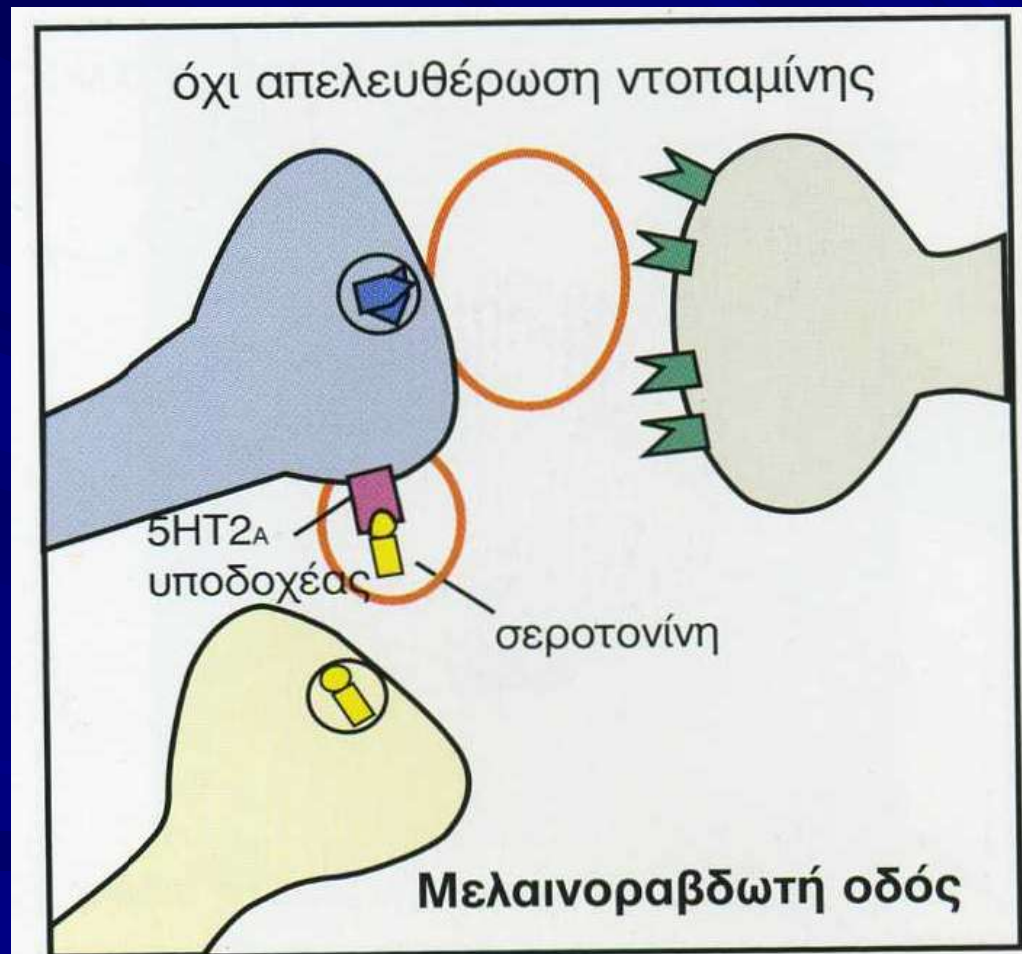
- Αρκετά ώστε να ασκεί την αντιψυχωσική του δράση
- Όχι αρκετά ώστε να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες

Άτυπο αντιψυχωσικό

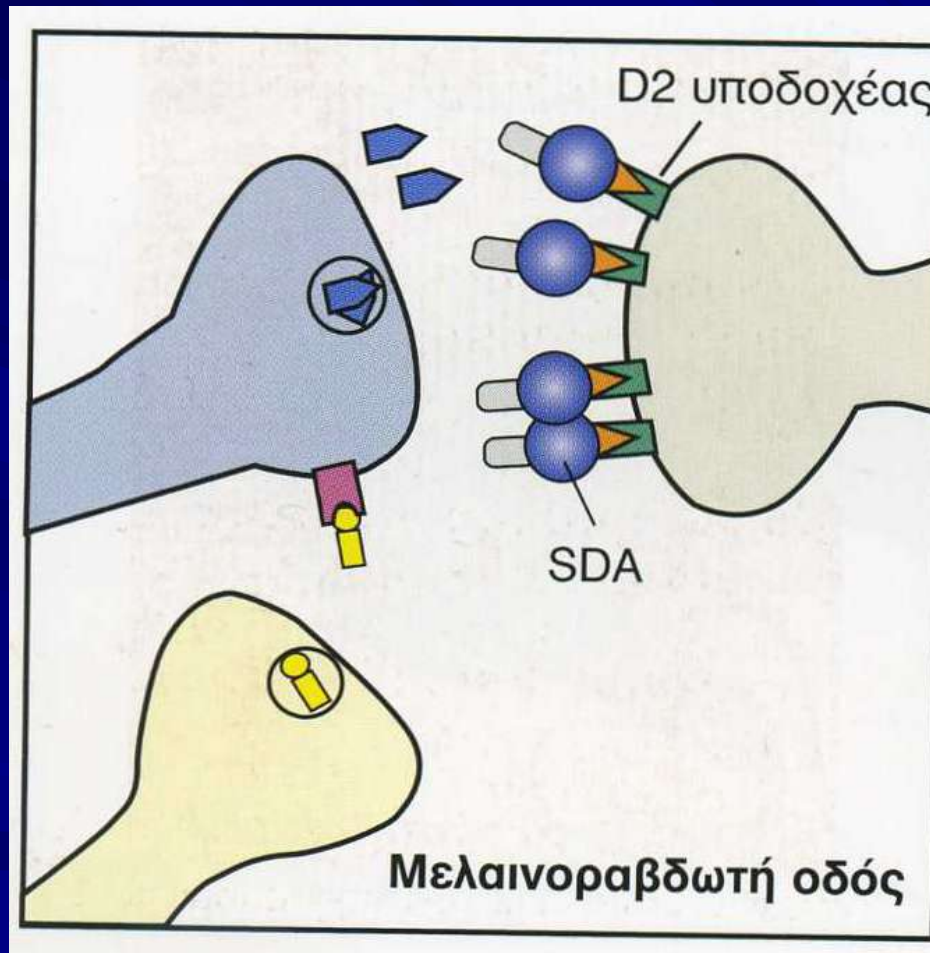




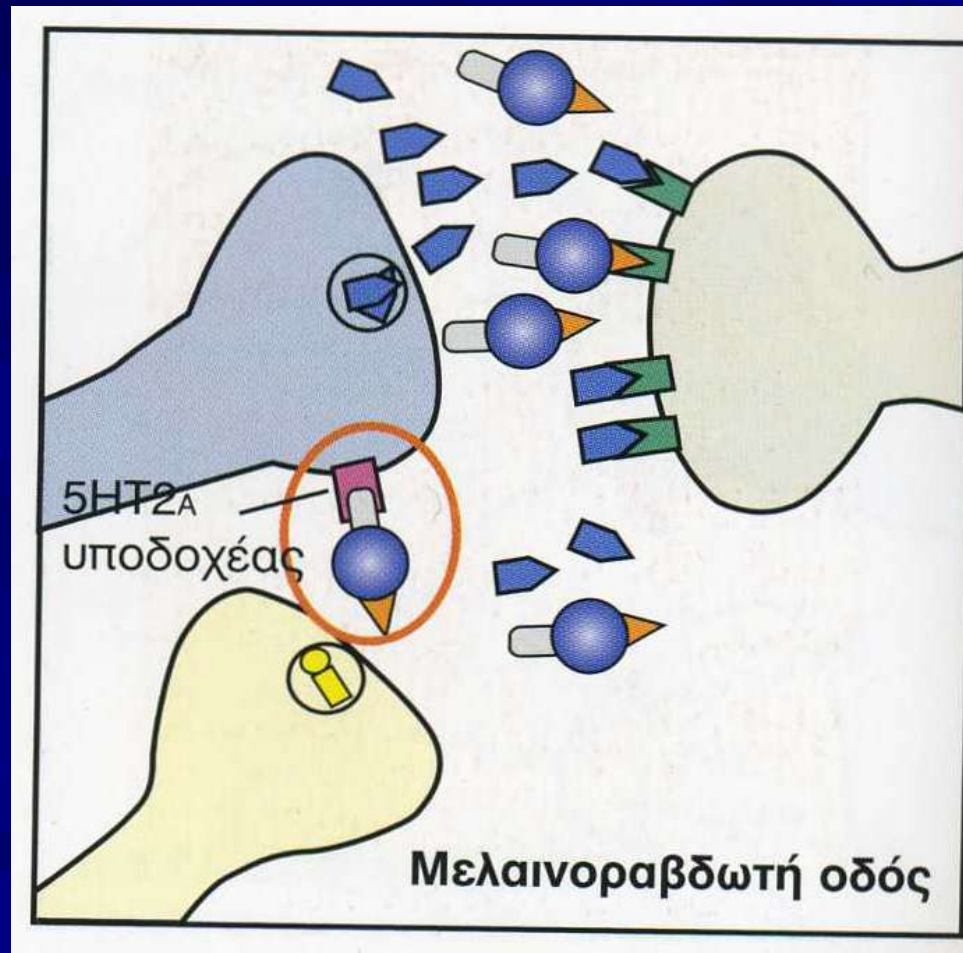
Άτυπα αντιψυχωτικά – Σεροτονινεργική δράση



Άτυπα αντιψυχωτικά – Σεροτονινεργική δράση



Άτυπα αντιψυχωτικά – Σεροτονινεργική δράση



ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- ▣ **Αποφρακτικός ίκτερος** (σπάνια κυρίως η χλωροπρομαζίνη 1 έως 5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας)
- ▣ **Ενδοκρινικές παρενέργειες**
 - ✓ Αύξηση βάρους
 - ✓ Αύξηση στην ανοχή γλυκόζης
 - ✓ Αύξηση λιπιδίων
 - ✓ Ψευδώς θετικό test κύησης
 - ✓ Ανικανότητα και ελαττωμένη σεξουαλική επιθυμία
 - ✓ Αμηνόρροια, γαλακτόρροια και γυναικομαστία
- ▣ **Δερματικές και οφθαλμικές παρενέργειες**
 - ✓ Φωτοευαισθησία
 - ✓ Αποχρωματισμός δέρματος
 - ✓ Εξάνθημα
 - ✓ Κοκκιωματώδης αμφιβληστροειδοπάθεια (Melleril)
 - ✓ Επιδείνωση γλαυκώματος κλειστής γωνίας
 - ✓ Θόλωση όρασης
- ▣ **Έντονη καταστολή**

☛ **Αντιχολινεργικές παρενέργειες**

- ✓ Ξηροστομία (η ξηροστομία σε συνδυασμό με την κακή υγιεινή των οδόντων στους σχιζοφρενείς αρρώστους οδηγεί σε αύξηση της τερηδόνας και πρόωρη καταστροφή αυτών)
- ✓ Δυσκοιλιότητα
- ✓ Θόλωση όρασης
- ✓ Δυσχέρειες στην ούρηση (προσοχή η χορήγηση σε αρρώστους με υπερτροφία προστάτη μπορεί να προκαλέσει οξεία επίσχεση)
- ✓ Γλαύκωμα

☛ **Ορθοστατική υπόταση** (κυρίως από χαμηλής δραστικότητας φαινοθειαζίνες)

☛ **Παρενέργειες από το καρδιαγγειακό**

- ✓ Αιφνίδιος θάνατος (σπάνια)
- ✓ ΗΚΓικές ανωμαλίες (παράταση του Q-T διαστήματος)
- ✓ Αρρυθμίες
- ✓ Πνευμονική εμβολή
- ✓ Φλεβική θρόμβωση

▣ **Αιματολογικές παρενέργειες** (καλοήθη αύξηση της λευκής σειράς)

▣ **Ακκοκυτταραιμία** (Κλοζαπίνη συχνότητα 0,5-1%, 1:500.000 έχει περιγραφεί με χλωροπρομαζίνη. Συμβαίνει αιφνιδίως μετά από 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με συμπτώματα πυρετό και ξηρότητα λάρυγγα)

▣ **Νευρολογικές παρενέργειες**

✓ *Φαρμακευτικός Παρκινσονισμός.* Αναστρέψιμη διαταραχή παρατηρείται σε ποσοστό 15% και χαρακτηρίζεται από μυϊκή υπερτονία, ακαμψία, βραδυκινησία, ακινησία, τρόμο, χαρακτηριστική βάδιση και στάση του σώματος. Θεραπεία: Αντιχολινεργικά φάρμακα

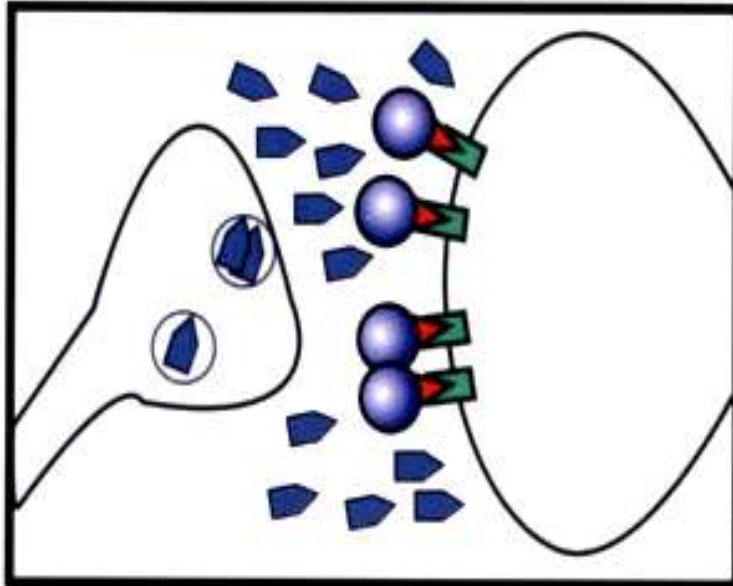
✓ *Οξεία δυστονία* (ποσοστό 10% αφορά σκελετικούς μύες της κεφαλής, λαιμού, ή του κορμού και των άκρων)

✓ *Ακαθησία.* Χαρακτηρίζεται από κινητική και ψυχική ανησυχία του ασθενούς. Θεραπεία με αντιχολινεργικά ή βενζοδιαζεπίνες

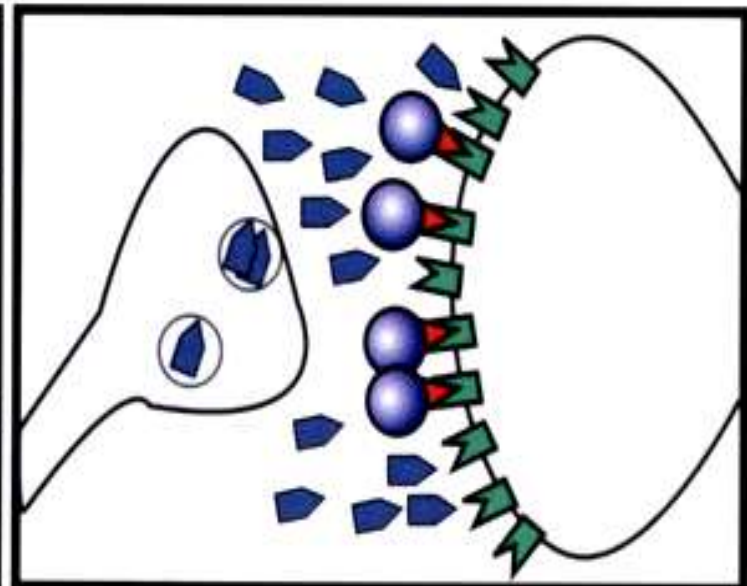
■ **Κακότηες νευροληπτικό σύνδρομο.** Μία από τις σπανιότερες με ποσοστό 0.5-1% και σοβαρότερες παρενέργειες μη γνωστής αιτιολογίας. Παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση του ΚΝΣ είναι:

- ✓ Νεαρή ηλικία
- ✓ Άνδρας
- ✓ Χρήση αλοπεριδόλης
- ✓ Χορήγηση μεγάλων δόσεων νευροληπτικών
- ✓ Απότομη αύξηση της δόσης
- ✓ Συνδυασμός νευροληπτικού με λίθιο

■ **Όψιμη δυσκινησία.** Λόγω του χρόνιου αποκλεισμού των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στα βασικά γάγγλια. Φαινόμενο ανώτερης ρύθμισης και λόγω αυτού παρατηρείται πρόσκαιρη βελτίωση με αύξηση της δόσης του χορηγούμενου νευροληπτικού



Blockade of receptors in the nigrostriatal dopamine pathway causes them to up-regulate



This up-regulation may lead to tardive dyskinesia

☐ **Θερμοπληξία.** Τα κλασσικά νευροληπτικά θεωρούνται τα πιο επικίνδυνα για την εμφάνιση φαινομένων θερμοπληξίας λόγω:

- ✓ *Κεντρικής δράσης.* Προκαλούν απορρύθμιση του υποθαλαμικού θερμορυθμιστικού κέντρου με αποτέλεσμα ποικιλοθερμία
- ✓ *Περιφερικής δράσης.* Μείωση εφίδρωσης, αντιχολινεργική δράση, με αποτέλεσμα μείωση αποβολής θερμότητας. Προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται οι υψηλές δόσεις φαρμάκων, η αυξημένη υγρασία περιβάλλοντος, σωματική άσκηση, συνδυασμοί με άλλα φάρμακα (αντιπαρκινσονικά)