

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ψυχιατρικές διαταραχές: ψυχώσεις/νευρώσεις, διαταραχές διάθεσης - κατάθλιψη, διπολική διαταραχή.

Στις νευρώσεις ο ασθενής διατηρεί την ικανότητα αντίληψης της πραγματικότητας. Διακρίνεται για υπερβολικές αντιδράσεις (δυσφορία, άγχος, πανικός), διαταραχές συμπεριφοράς (φοβίες, εμμονές - συχνά και με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος). Πιθανή διαταραχή στη πρόσληψη τροφής (βουλιμία, ανορεξία) και στον ύπνο.

Οι ψυχώσεις χαρακτηρίζονται από ψευδαισθήσεις.

Πολυπλοκότητα – αλληλοεπικάλυψη – συνοδός νοσηρότητα

Η σχιζοφρένεια είναι σύνθετη νευροαναπτυξιακή διαταραχή «άγνωστης αιτιολογίας», που εκδηλώνεται συνήθως στην ώριμη εφηβεία και επηρεάζει τον τρόπο σκέψης, τα αισθήματα και τη συμπεριφορά.

Εμφανίζεται στο 1% του πληθυσμού και επηρεάζεται από γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες

Συμπτώματα Θετικά: οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις, παρανοήσεις, αυταπάτες, αποδιοργανωμένος λόγος και συμπεριφορά – διαταραχή μεσομεταιχμιακού συστήματος.

Αρνητικά: απουσία συναισθημάτων, στόχων και σκοπού, έλλειψη ενδιαφερόντων, ανηδονία, αντικοινωνική συμπεριφορά, περιορισμός λόγου και λεξιλογίου - διαταραχή περιοχών του φλοιού (προμετωπιαίος φλοιός).

Θεραπεία:

- **Ηλεκτροσπασμοθεραπεία:** τεχνητή πρόκληση σύντομης επιληπτικής κρίσης
- **Φαρμακευτική αγωγή:** ανταγωνιστές, μερικοί αγωνιστές ή αντίστροφοι αγωνιστές σε υποδοχείς ντοπαμίνης / σεροτονίνης.

Φαρμακοκεντρική προσέγγιση: Σύμφωνα με την «υπόθεση της ντοπαμίνης» η σχιζοφρένεια αποδίδεται σε αύξηση της προσυναπτικής απελευθέρωσης ντοπαμίνης σε σημαντικές περιοχές του εγκεφάλου κυρίως στο **ραβδωτό σώμα** του πρόσθιου εγκεφάλου, σημαντικό για την εκτέλεση σύνθετων κινήσεων και τις ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες.

ΟΛΑ ΤΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΣΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ.

Τα τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα αναστέλλουν την ενεργοποίηση του μετασυναπτικού D2L υποδοχέα

Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα αναπτύχθηκαν πιο πρόσφατα και προτείνουν την εμπλοκή του αδρενεργικού και του σεροτονινεργικού συστήματος στη παθογένεια της σχιζοφρένειας.

Στόχοι της αγωγής: η σταδιακή μείωση της έντασης των συμπτωμάτων + η ενεργοποίηση των ικανοτήτων του ασθενούς

..... αν και τα φάρμακα δεσμεύονται άμεσα στους υποδοχείς, η κλινική βελτίωση αναπτύσσεται σταδιακά

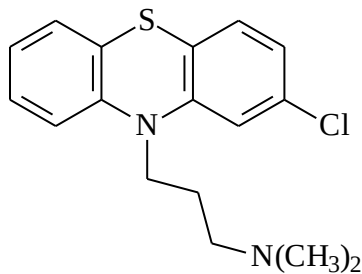
Τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα

Οι υποδοχείς ντοπαμίνης είναι GPCR's. Οι **τύπου D1 (D1, D5)** ενεργοποιούν την **αδενυλική κυκλάση**, ενώ οι **τύπου D2 (D2S, D2L D3, D4)**, **αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση**.

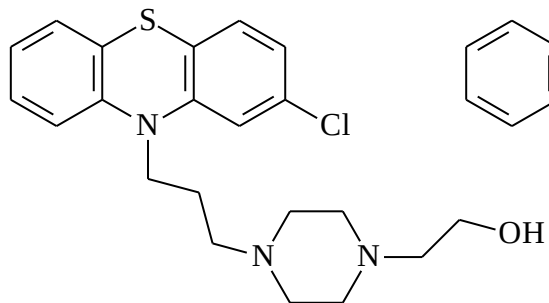
Οι **προσυναπτικοί D2S** λειτουργούν ως αυτοϋποδοχείς, ενώ οι **D2L** είναι μετασυναπτικοί υποδοχείς.

Τα **τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα μειώνουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του D2L υποδοχέα**, χωρίς να θεραπεύουν το αίτιο της νόσου.

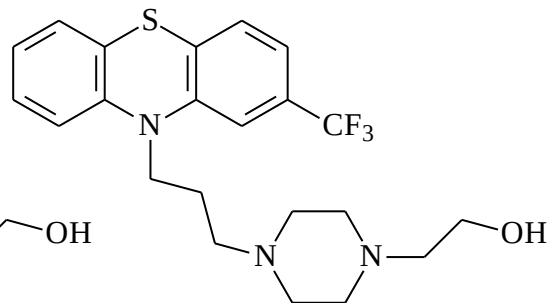
Αυξάνουν (έμμεσα) τη βιοσύνθεση ντοπαμίνης: **αν ο ασθενής σταματήσει απότομα τη θεραπεία η νόσος επανεμφανίζεται δριμύτερη = υποτροπή.**



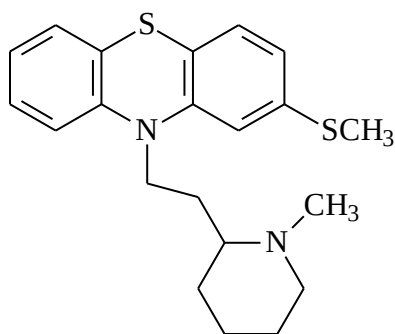
chlorpromazine



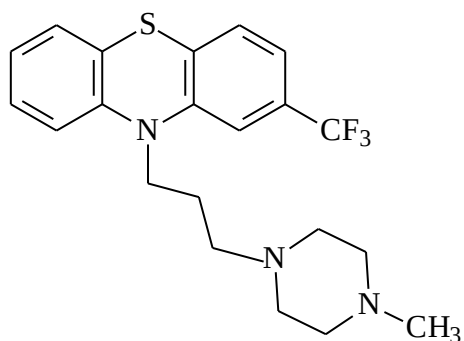
perphenazine



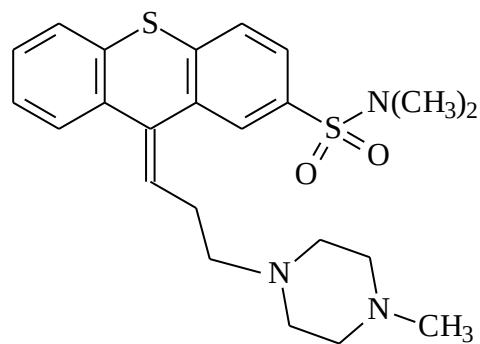
fluphenazine



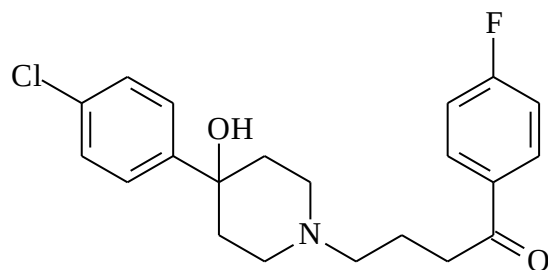
thioridazine



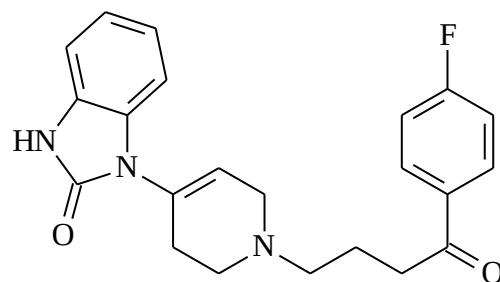
trifluoroperazine



thiothixene



haloperidol



droperidol

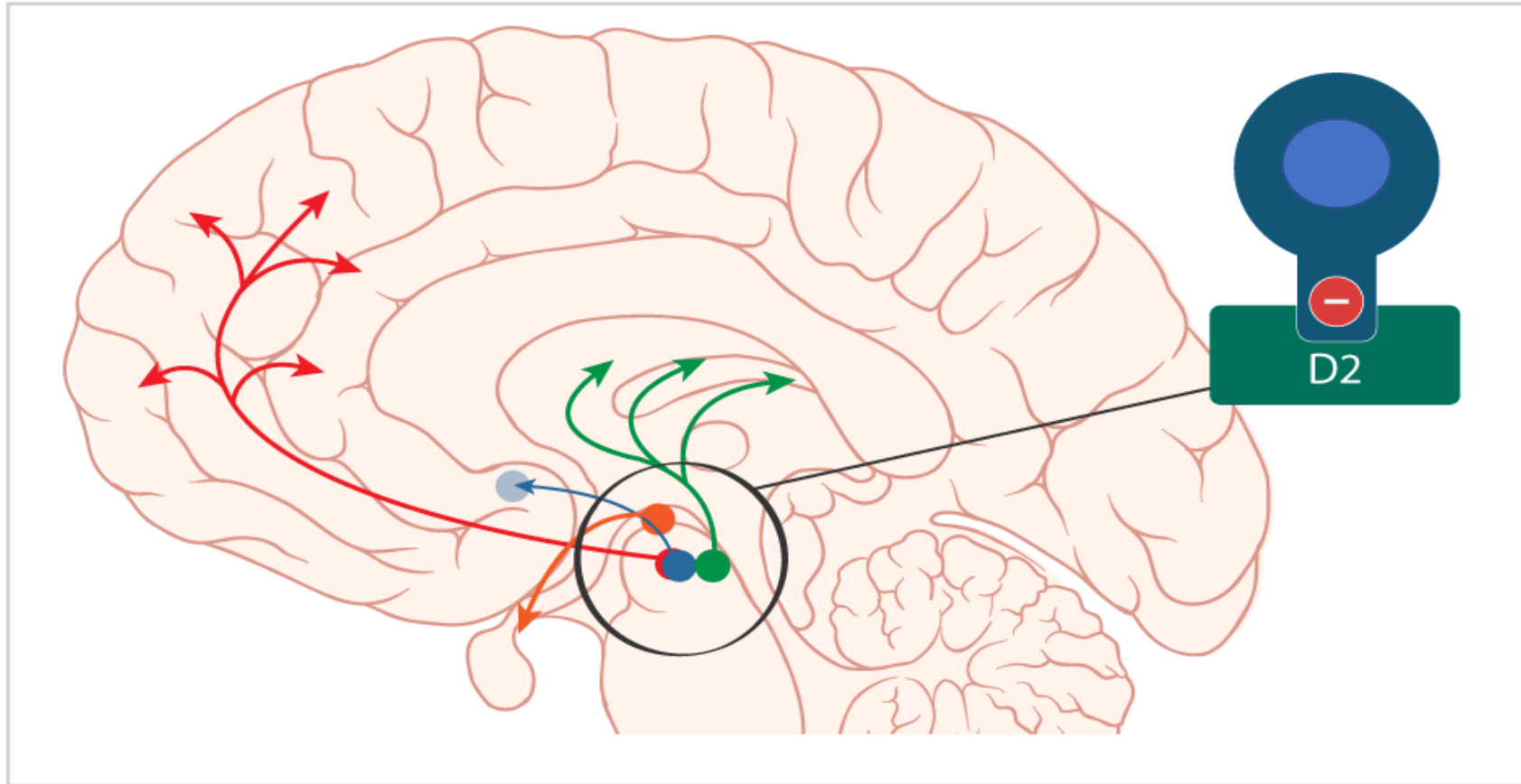
Τα τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα δρουν ως αποκλειστές των υποδοχέων **D2L**, που θεωρούνται σημαντικοί για την ανάπτυξη των θετικών ψυχωσικών συμπτωμάτων.

Δεσμεύονται ασθενέστερα και σε άλλους υποδοχείς (M1, H1, α1).

Χορηγούνται σε μικρές δόσεις => κίνδυνος παρκινονισμού

Αντιμετώπιση θετικών συμπτωμάτων

Το ντοπαμινεργικό νευροχημικό δίκτυο στο ΚΝΣ λειτουργεί μέσω τεσσάρων οδών:



Mesocortical Pathway

Nigrostriatal Pathway

Mesolimbic Pathway

Tuberoinfundibular Pathway

❖ μεσοφλοιώδης οδός: που σχετίζεται με τη γνωσιακή λειτουργία, τη μνήμη, την απόκριση στα εξωτερικά ερεθίσματα.

❖ μεσομεταιχμιακή οδός: που συναρτάται με την συναισθηματική αντίδραση, την ανταμοιβή, την ευχαρίστηση, την εξάρτηση → σχιζοφρένεια.

❖ μελαινораβδωτή οδός: που ρυθμίζει τον συντονισμό και έλεγχο των λεπτών κινήσεων → Parkinson.

❖ φυματοχοανική οδός: που εμπλέκεται με τη λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος.

Μεσοφλοιώδης οδός - Mesocortical pathway.

Σε **ΥΠΟΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΣΟΦΛΟΙΩΔΟΥΣ ΟΔΟΥ** αποδίδεται η **έκπτωση της νοητικής λειτουργίας και η διαταραχή αισθημάτων** (ο παρατεταμένος αποκλεισμός των D2 υποβαθμίζει τη λειτουργία των D1 υποδοχέων του φλοιού)

Μεσομεταιχμιακή οδός - Mesolimbic pathway: Antipsychotic effects

Η **ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΣΟΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΗΣ ΟΔΟΥ** εμπλέκεται στη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας – **ανάπτυξη θετικών συμπτωμάτων**. Καταπολεμάται από τον αποκλεισμό των D2 υποδοχέων από τα τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα.

Μελαινοραβδωτή οδός - Nigrostriatal pathway

Ο ανταγωνισμός των D2 υποδοχέων αυτής της οδού σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.

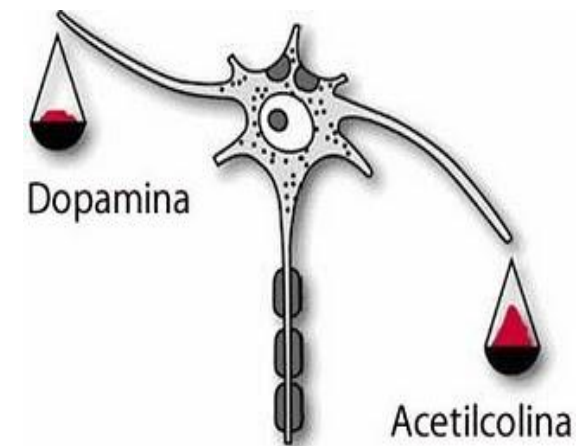
Φυματοχοανική οδός - Tuberoinfundibular pathway

Επειδή η ντοπαμίνη δρα ως ανασταλτικός παράγοντας για την έκκριση της προλακτίνης, ο D2 αποκλεισμός αυξάνει τα επίπεδα προλακτίνης.

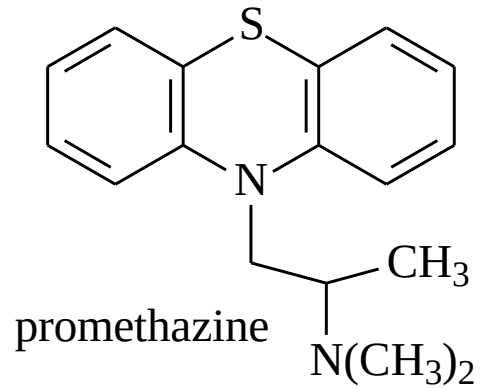
Τα αντιψυχωσικά φάρμακα συνταγογραφούνται από ειδικούς ιατρούς. (Χορηγούνται και off label, πχ σε αυτισμό, άνοια).

Σοβαρό κριτήριο: ο περιορισμός των παρενεργειών. Ο D2-αποκλεισμός προκαλεί:

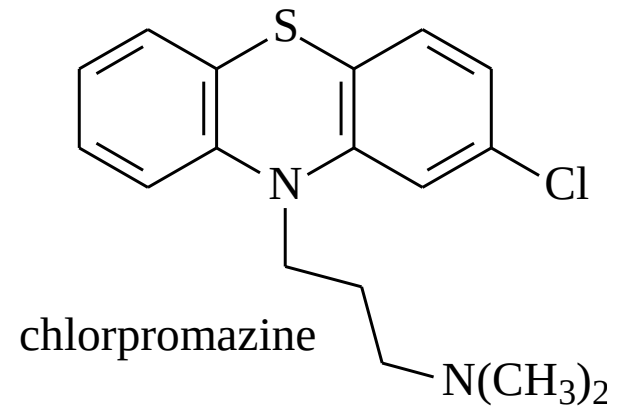
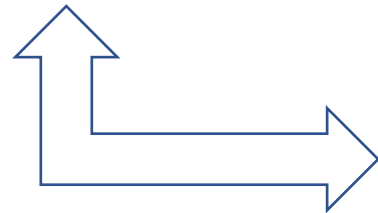
- **Νευρολογικά συμπτώματα:** ενισχύεται η δράση της ακετυλοχολίνης (ξηροστομία, ταχυκαρδία). Ο μακρόχρονος αποκλεισμός των υποδοχέων της μελαινοραβδωτής οδού ευθύνεται για ανάπτυξη εξωπυραμιδικού συνδρόμου (ΕΠΣ) / όψιμης δυσκινησίας: ακούσιες κινήσεις παρκινσονικού τύπου, ακαθυσία, βραδυκινησία, δυστονία, γριμάτσες, τρόμος, άγχος.
 - Ανηδονία και απάθεια (σύστημα επιβράβευσης) από υπολειτουργία της μεσοφλοιώδους οδού
 - Στην υπόφυση **αυξάνεται η έκκριση προλακτίνης:** προκαλούνται μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές, σεξουαλική δυσλειτουργία, γαλακτόρροια, γυναικομαστία, διαταραχές του κύκλου, απώλεια οστικής μάζας.
-
- **Αποκλεισμός $\alpha 1/\alpha 2$ και H1 υποδοχέων:** προκαλούν καταστολή, σεξουαλική δυσλειτουργία, ορθοστατική υπόταση, διαταραχές όρασης, ξηροστομία.
 - Σε **αντιμουςκαρινική δράση** αποδίδονται παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα (δυσκοιλιότητα), το καρδιαγγειακό σύστημα και τους οφθαλμούς (διπλωπία).
 - Η αύξηση του βάρους να αποτελεί τη συχνότερη παρενέργεια.

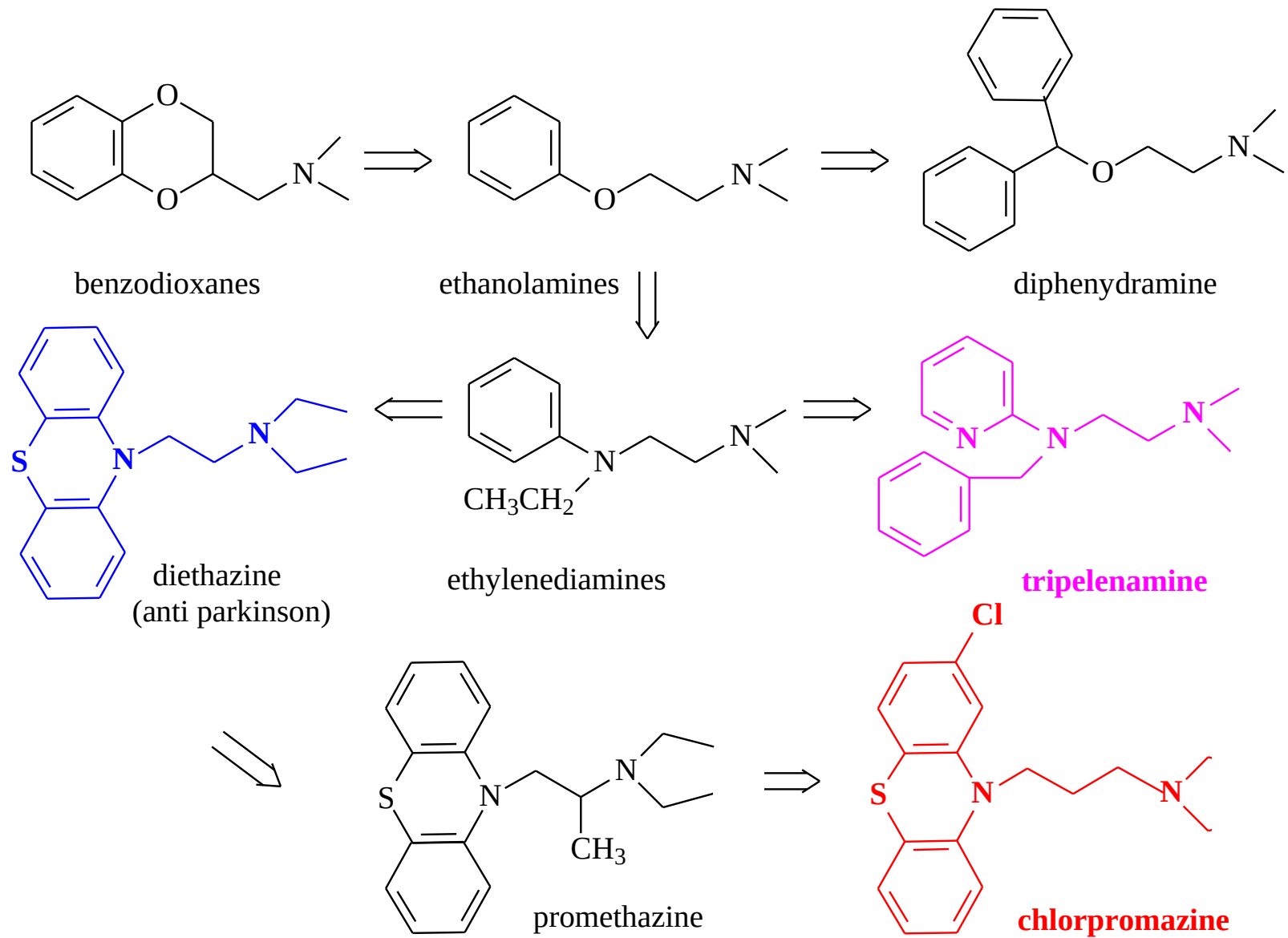


Τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα

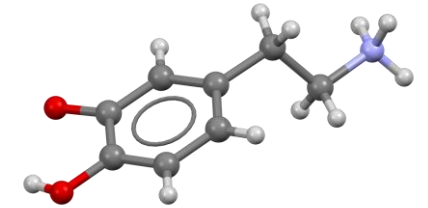
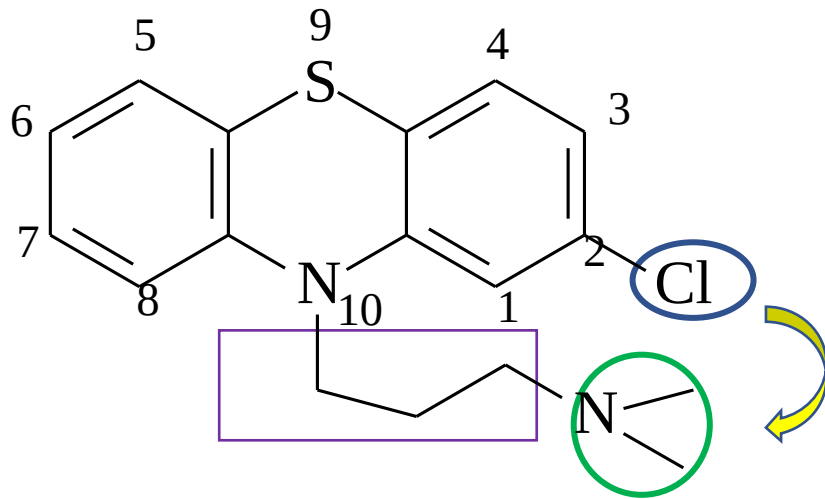


Το πρώτο αντιψυχωσικό φάρμακο προήλθε από τροποποίηση αντιϊσταμινικών και ανθελμινθικών ενώσεων





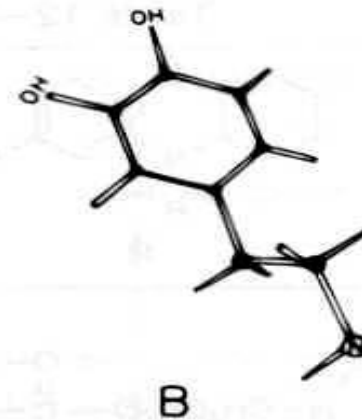
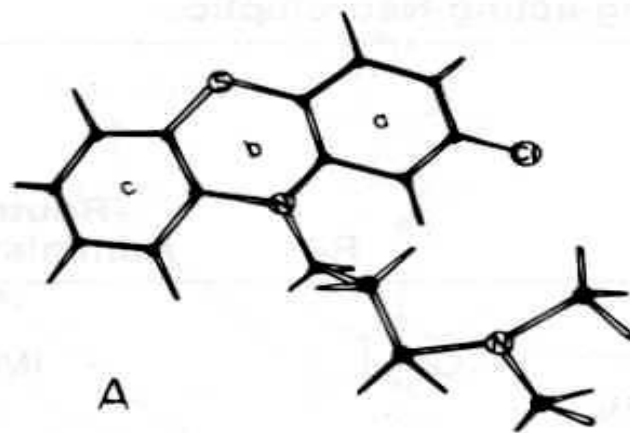
Ανάπτυξη φαινοθειαζινικών παραγώγων: σχεδιασμός D-ανταγωνιστών



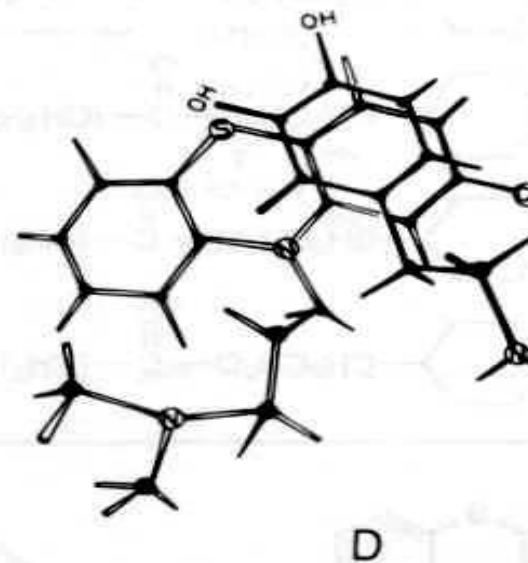
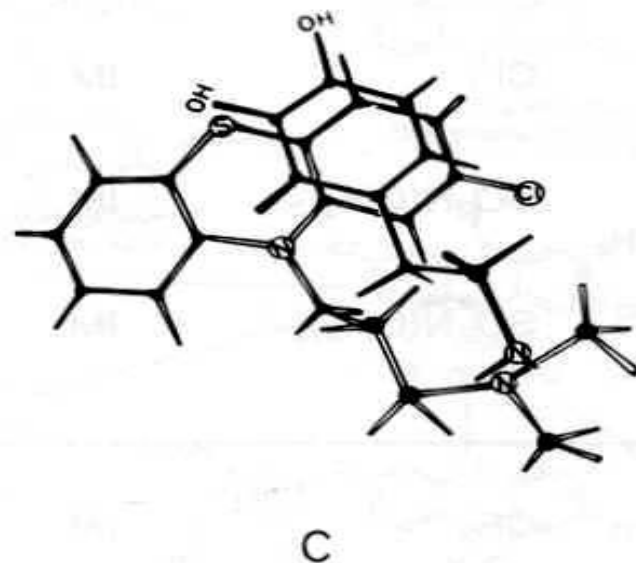
Υδροχλωρική χλωροπρομαζίνη 3-(2-χλωρο-10H-φαινοθειαζιν-10-υλο)-N,N-διμεθυλοπροπαναμίνη-1 Largactil® “large” “action”

Οι φαινοθειαζίνες **είναι λιπόφιλα μόρια**, διαπερνούν τον BBB ως βάσεις και συσσωρεύονται σε ιστούς με έντονη αιμάτωση (εγκέφαλος, πνεύμονες). Σημαντικά χαρακτηριστικά για τη δράση είναι:

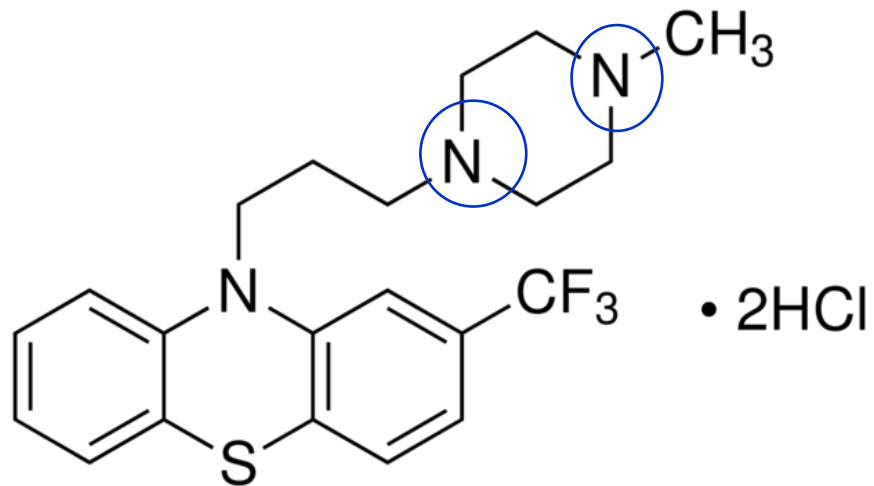
- Η παρουσία ηλεκτραρνητικής ομάδας (e.g., -Cl, -CF₃, -SCH₃) στη 2-θέση του Α δακτυλίου
- Η παρουσία αλειφατικής αλυσίδας επί του αζώτου, μήκους 3C χωρίς διακλάδωση με τελική τριτοταγή αμινομάδα (οι *por*-μεταβολίτες είναι λιγότερο δραστικοί). **Οι καλύτεροι υποκαταστάτες για D2 αποκλεισμό: N,N-διμεθυλαμινο-, < πιπεριдино-, < πιπεραζινο-**
- Η ισοστερής αντικατάσταση του N-10 από μεθυλένιο διατηρεί τη δράση: το *cis*-ισομερές είναι πολύ δραστικότερο του *trans*-ισομερούς



Η δέσμευση στους υποδοχείς τύπου D2 είναι δυνατή μέσω της λήψης διαμόρφωσης που προσομοιάζει την ενεργό διαμόρφωση της ντοπαμίνης



Διαμόρφωση chlorpromazine (A) και dopamine (B) σε συμφωνία με τις κρυσταλλικές δομές. Η εναπόθεση του B επί του A φαίνεται στο C, ενώ και του B επί της trans-chlorpromazine στο D.

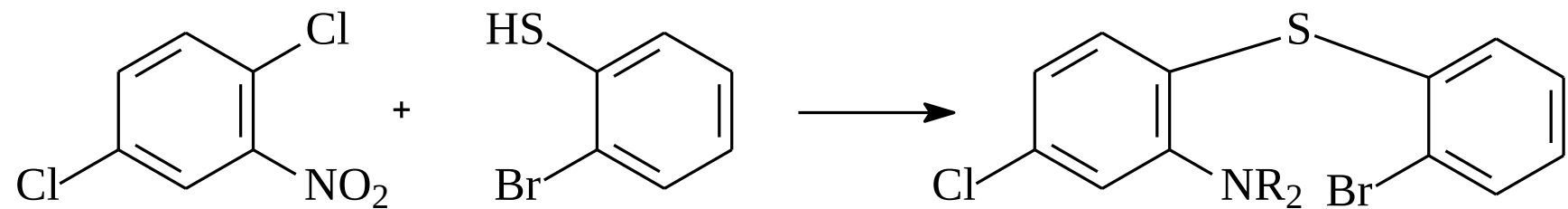


Τα πιπεραζινικά παράγωγα συνδέονται
ισχυρότερα και **εκλεκτικότερα** στους
 υποδοχείς ντοπαμίνης

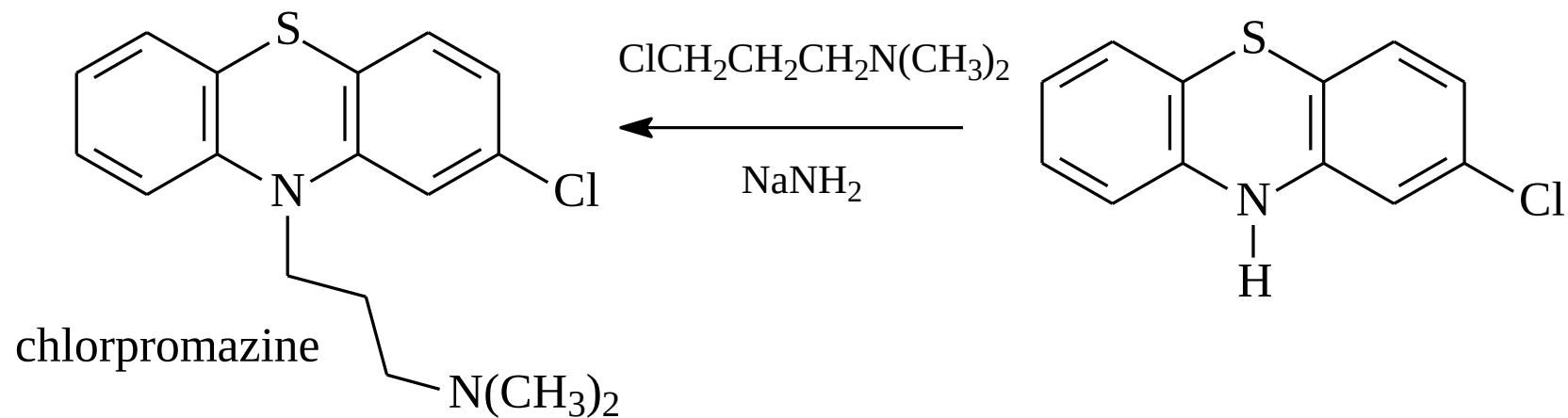
Επειδή συνδέονται ασθενέστερα στους **H1**, **α1** και **M** υποδοχείς => μικρότερη πιθανότητα για καταστολή, ορθοστατική υπόταση, ξηροστομία, ταχυκαρδία

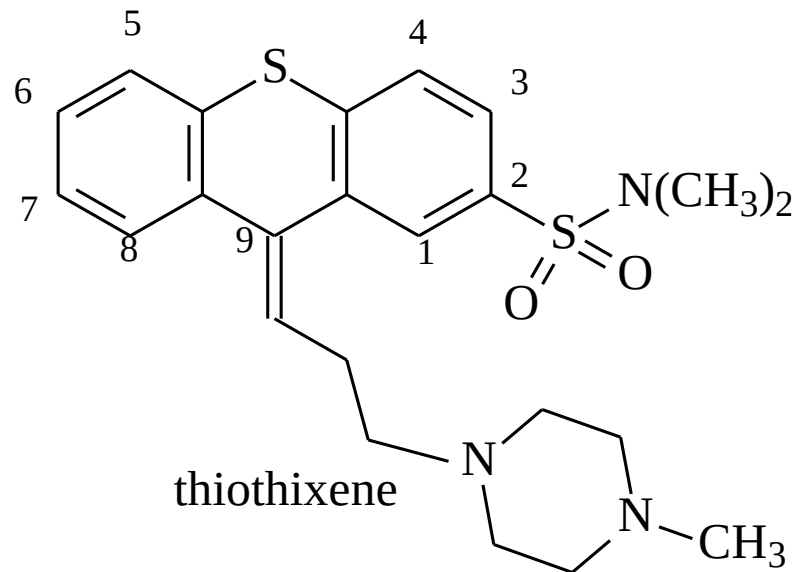
Όλες οι φαινοθειαζίνες είναι χημικά σταθερές, αλλά μεταβολικά ασταθείς ενώσεις

Μικρή βιοδιαθεσιμότητα για από του στόματος χορήγηση, λόγω εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης δόσου. Αδρανείς μεταβολίτες.

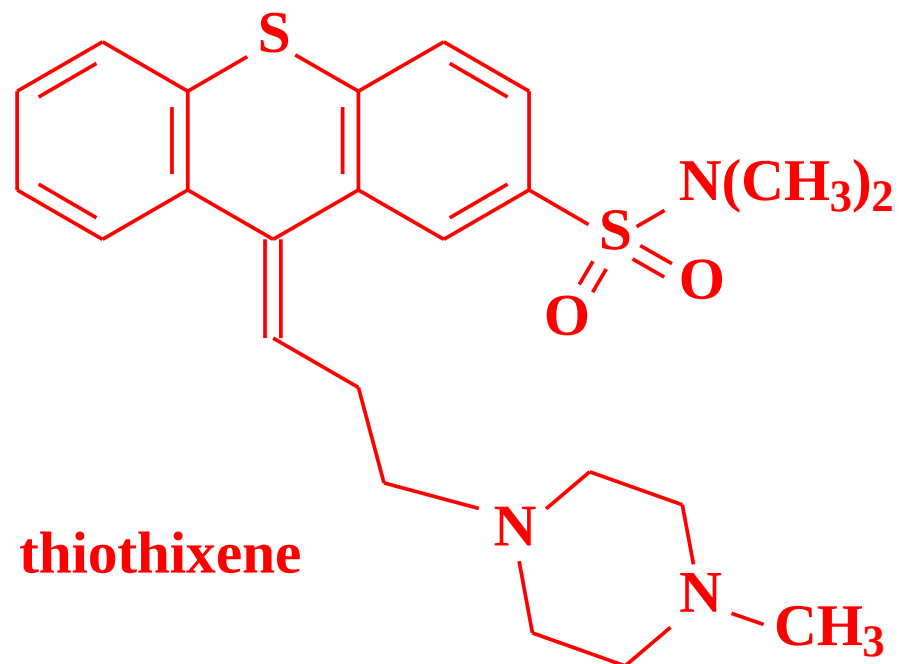
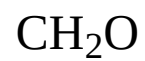
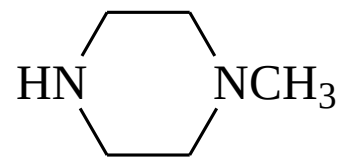
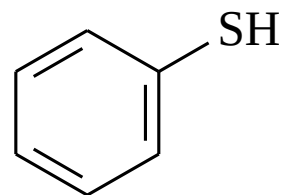
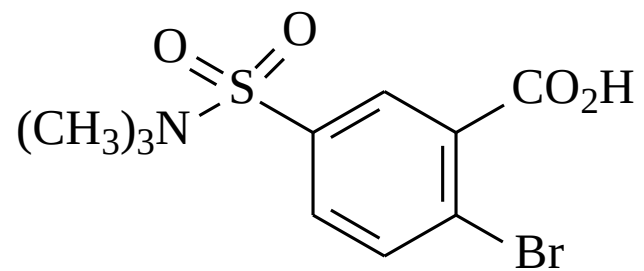


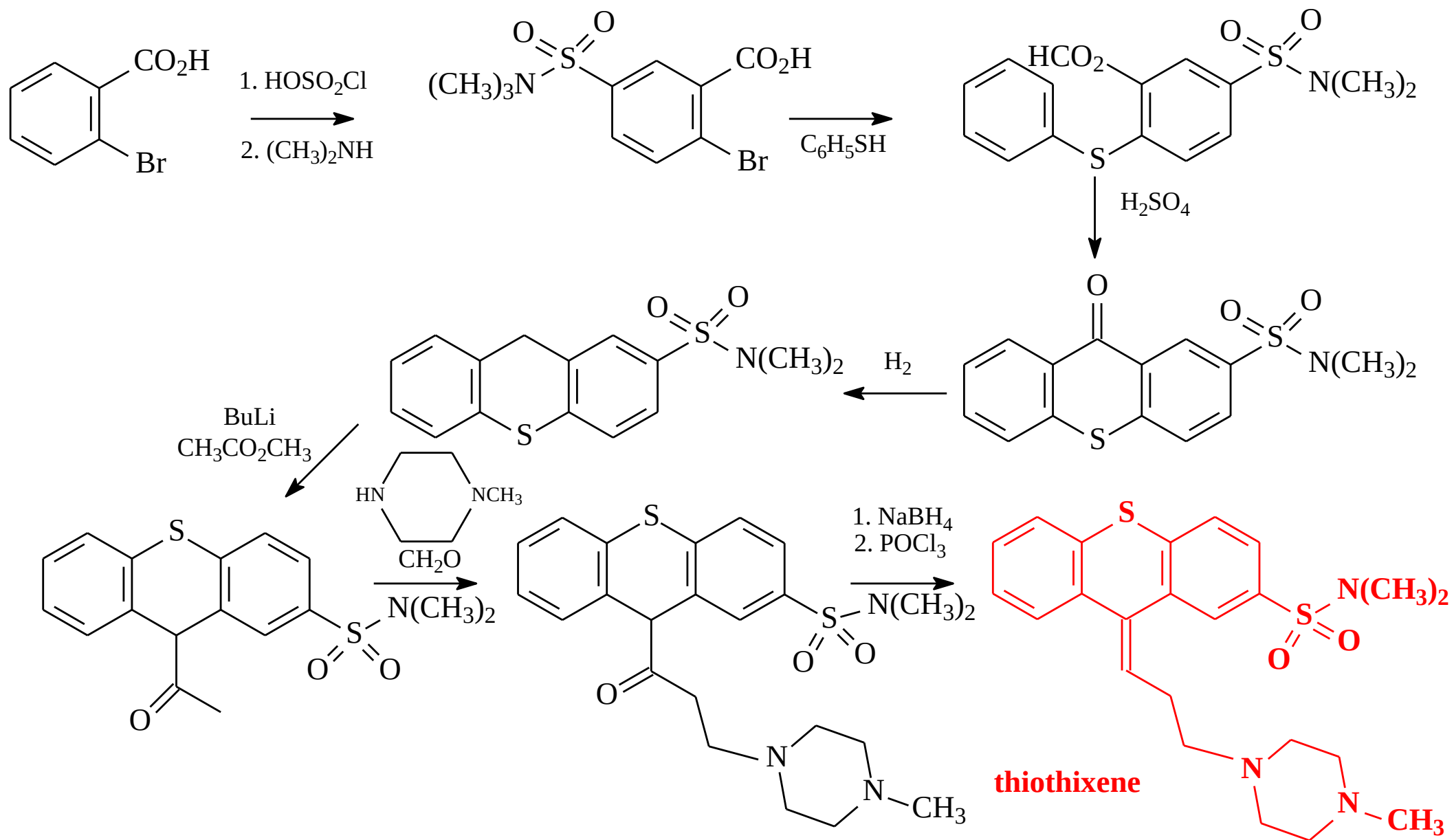
III R=O
 IV R=H

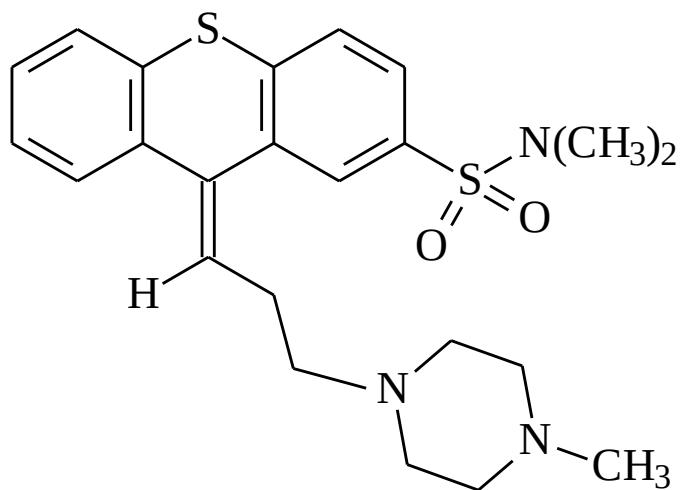




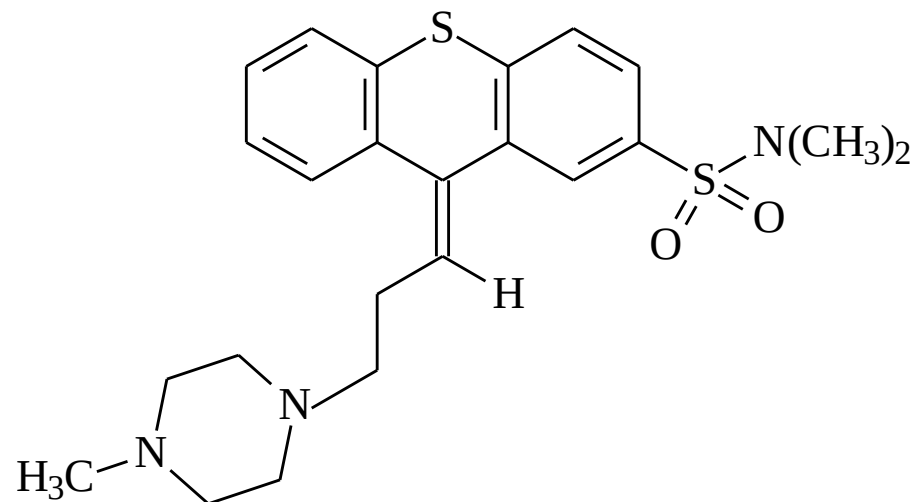
(9Z)-N,N-διμεθυλο-9-[3-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)προπυλιδενο]-9H-θειοξανθενο-2-σουλφοναμίδιο







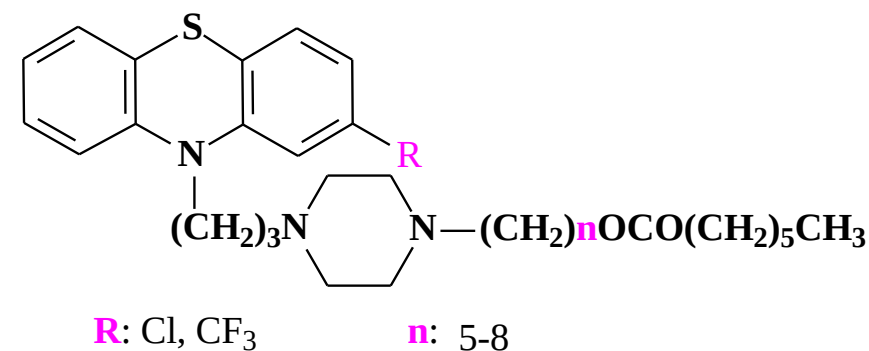
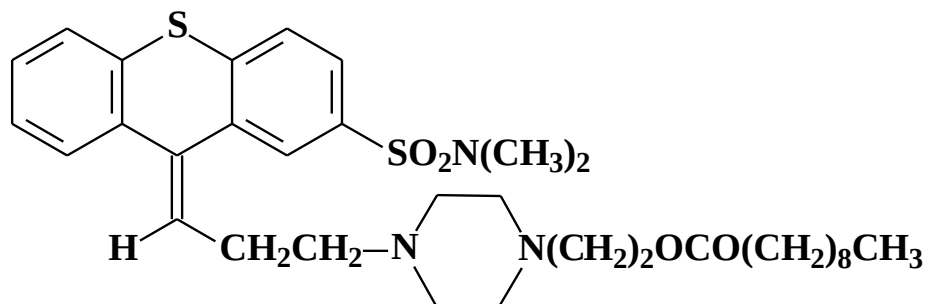
cis thiothixene



trans thiothixene

- η ακορεστότητα (το άζωτο είναι βιοισοστερές μεθυλενίου **N- → C=C**)
- Η παρουσία 2-υποκαταστάτης
- η γεωμετρία
- το μήκος της αλυσίδας
- η απουσία διακλάδωσης
- το είδος της τελικής αμίνης

είναι σημαντικά για την εκδήλωση της δράσης



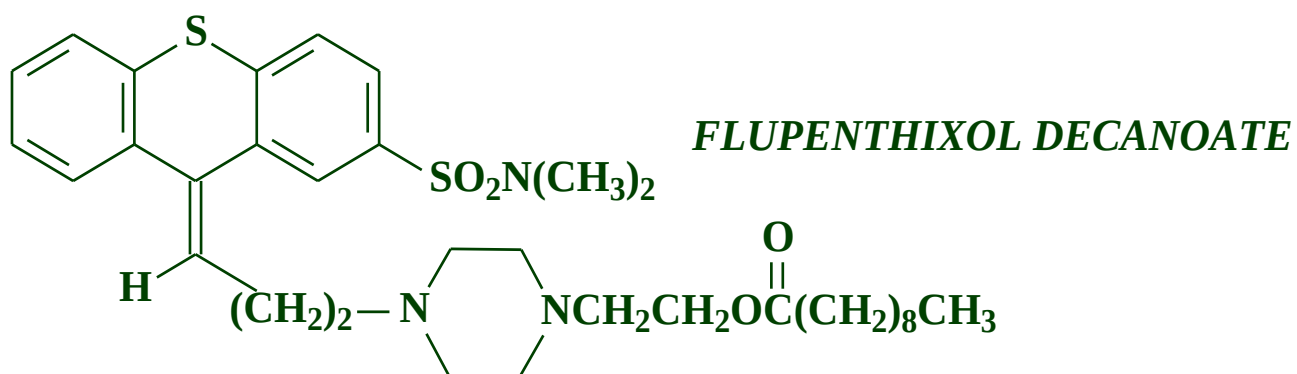
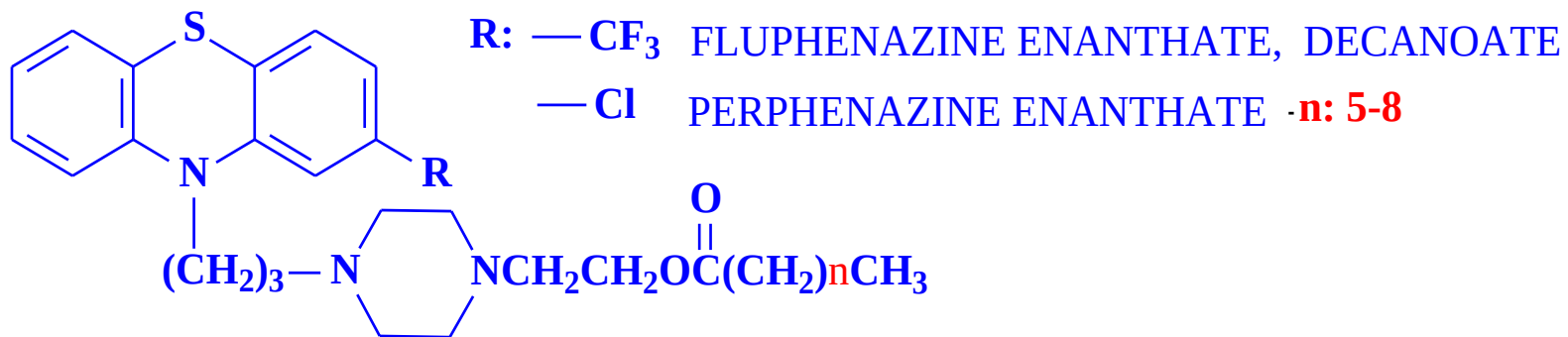
Λιπόφιλοι εστέρες ως προφάρμακα: ενδομυϊκή depot χορήγηση

Με επίδραση χλωροαιθανόλης (ή μεγαλύτερης αλκοόλης) επί της πιπεραζίνης και εστεροποίηση με λιπαρά οξέα

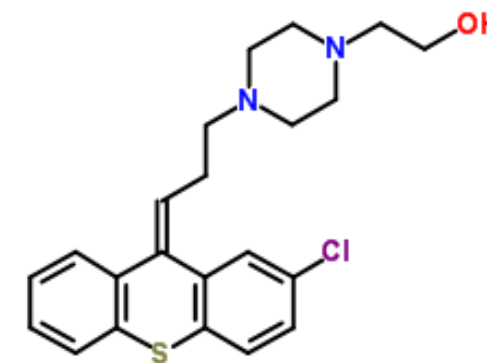
- Βραδεία και αποτελεσματική απόδοση του φαρμάκου από το σημείο της ένεσης προς το πλάσμα αίματος.
- Μεγάλη διάρκεια δράσης.
- Αύξηση βιοδιαθεσιμότητας στο ελεύθερο φάρμακο (**4-10 φορές x oral**): αποφυγή φαινομένου 1^{ης} διόδου => **μείωση δοσολογίας**
- Δυσκολότερο δοσολογικό σχήμα (σταδιακή αύξηση)

Δεν παράγονται οι δραστικοί π-υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες

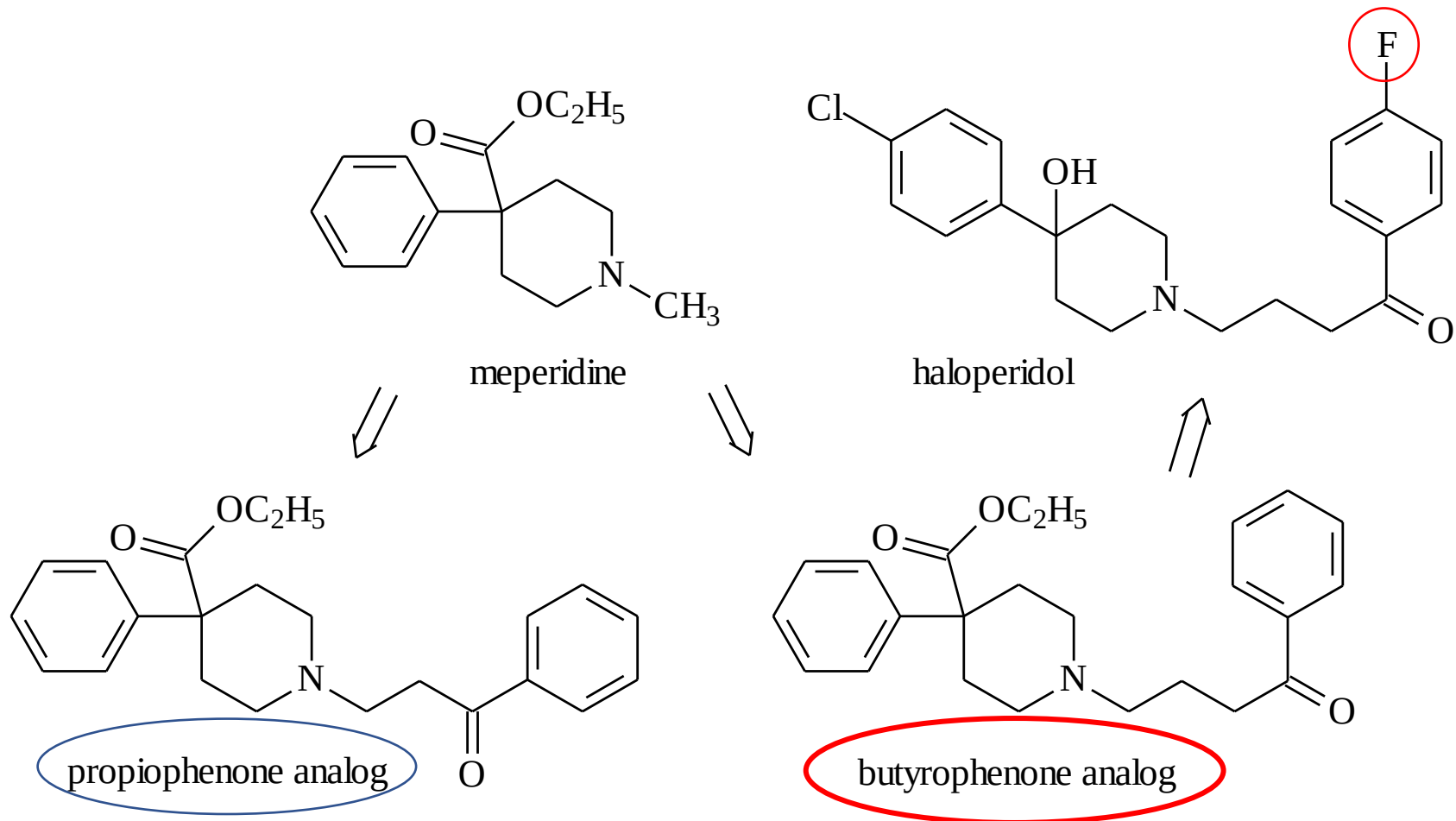




Αντιψυχωσικά φάρμακα παρατεταμένης δράσεως για ενδομυϊκή χορήγηση depot (long-acting injectable antipsychotics): μείωση της πιθανότητας υποτροπής, σταθερά επίπεδα του φαρμάκου, βελτιωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία. Πιθανότητα μείωσης της δοσολογίας. Η εκπαίδευση του ασθενούς είναι καθοριστικής σημασίας.



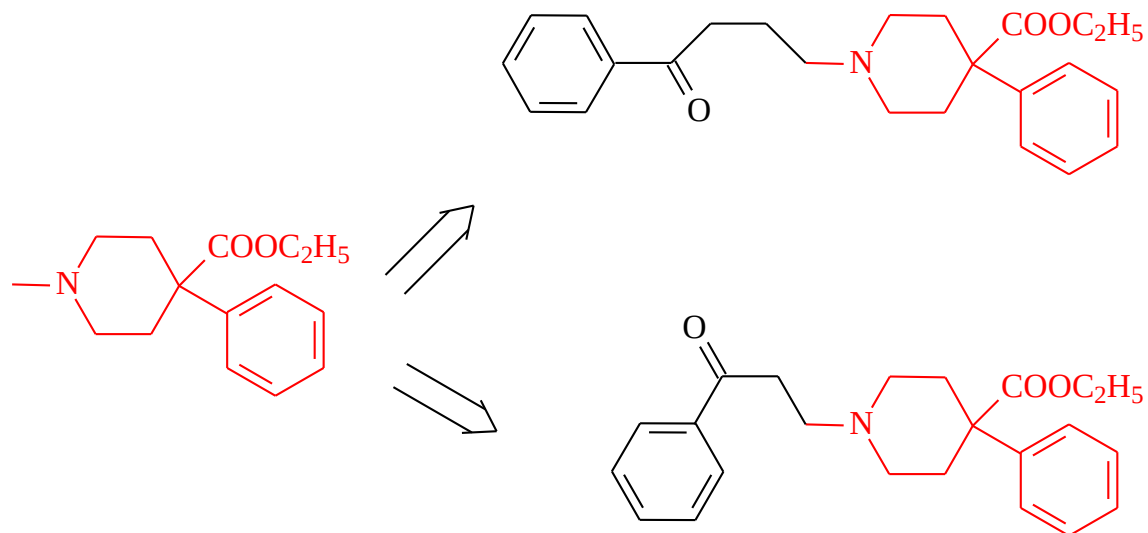
Zuclopenthixol (κυκλοφορεί και ως octanoate)



Ισχυρότερο αναλγητικό
ανταγωνισμός από nalorphine

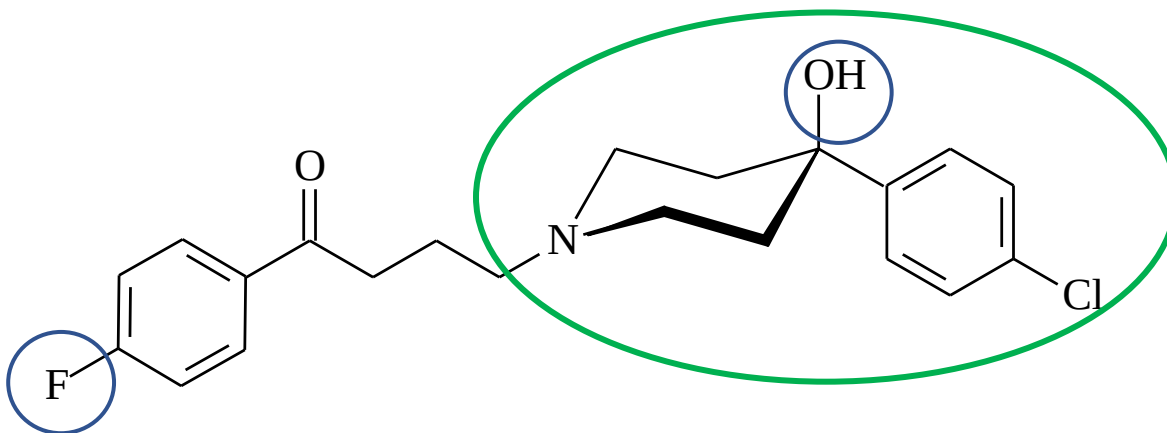
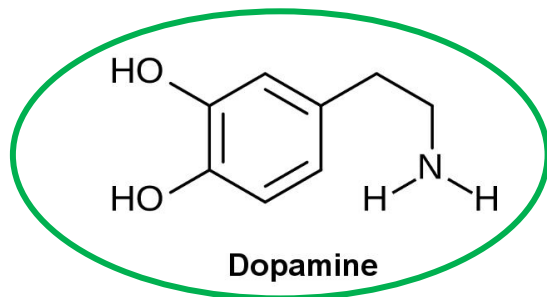
απώλεια αναλγησίας
Νευροληπτική δράση ισοδύναμη του chlorpromazine

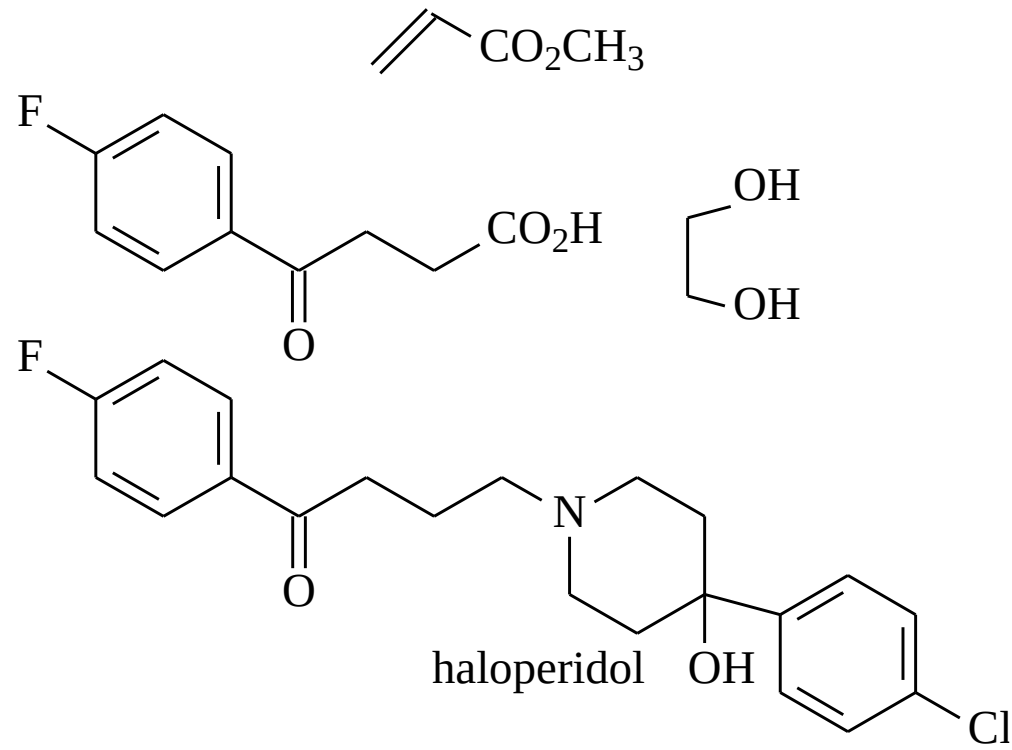
Ο Paul Janssen τροποποιεί τη meperidine και ανακαλύπτει τις **βουτυροφαινόνες**



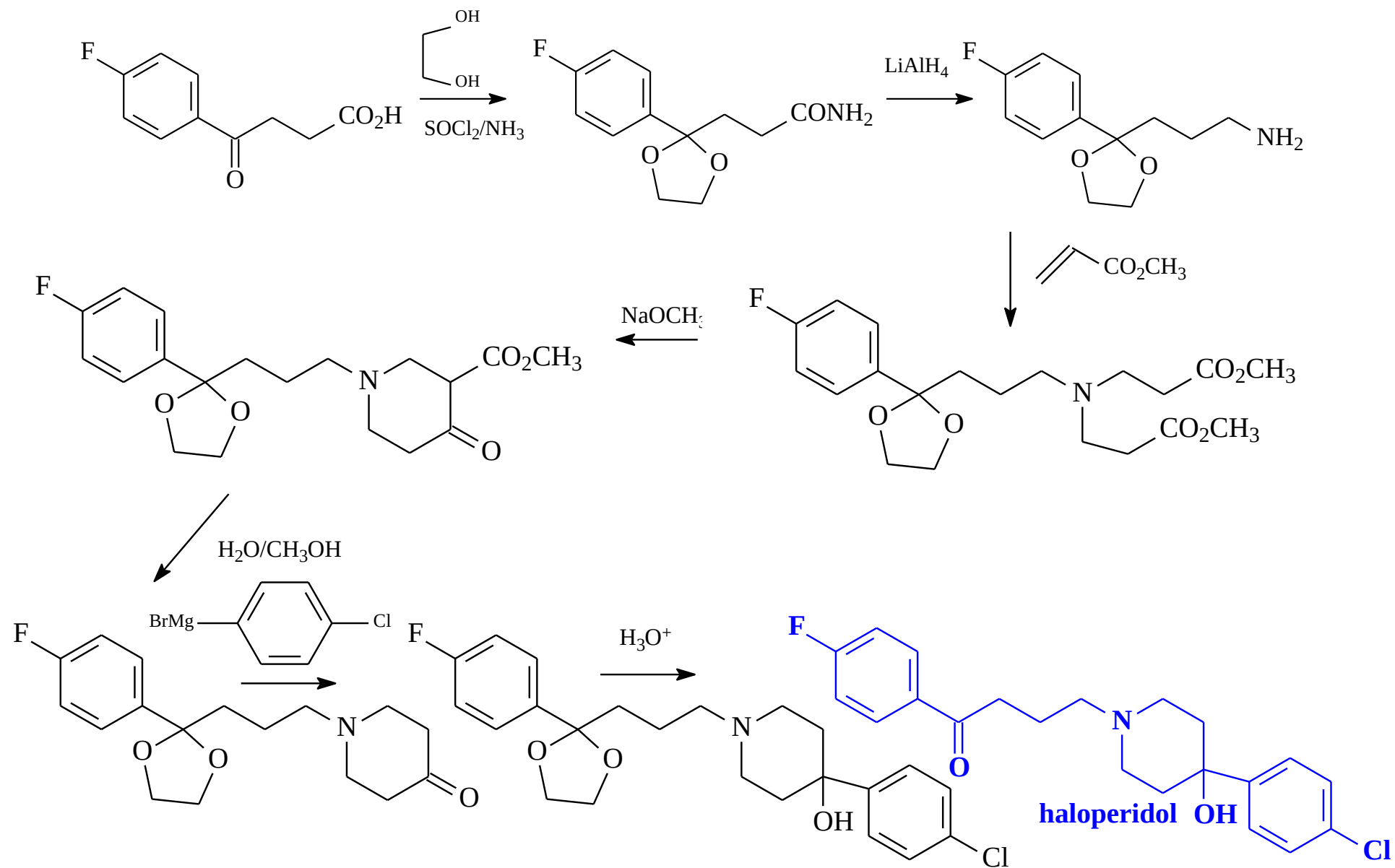
Με την αύξηση του μήκους του *N*-υποκαταστάτη μειώνεται σημαντικά η αναλγησία ($n > 3$), αλλά εμφανίζεται κατασταλτική δράση επί του ΚΝΣ, που **αυξάνεται σημαντικά με την εισαγωγή του π-φθορίου**.

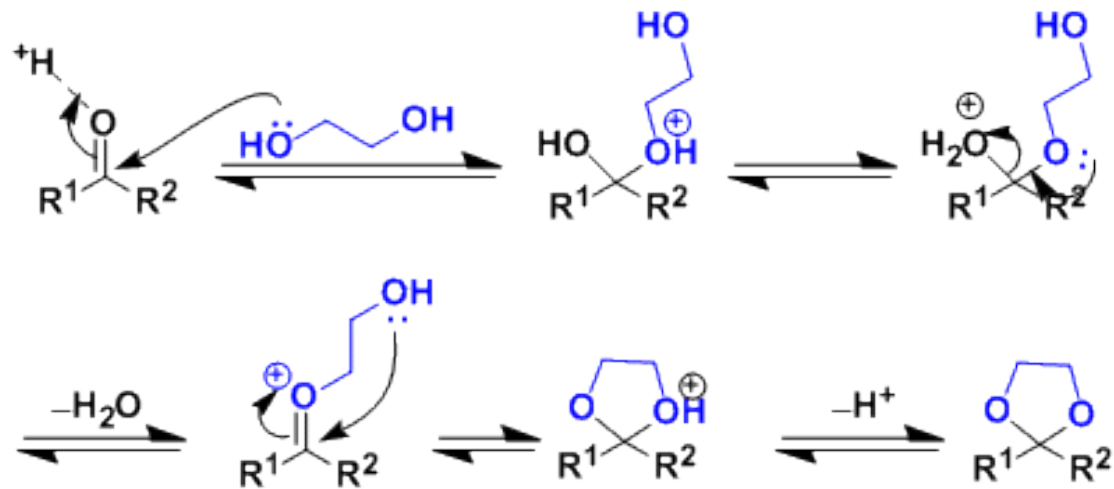
Η 4-αρυλοπιπεριδίνη μιμείται την 2-φαινυλαιθυλαμινομάδα της ντοπαμίνης, αυξάνοντας τη συνάφεια για τους D2 / D3 υποδοχείς.



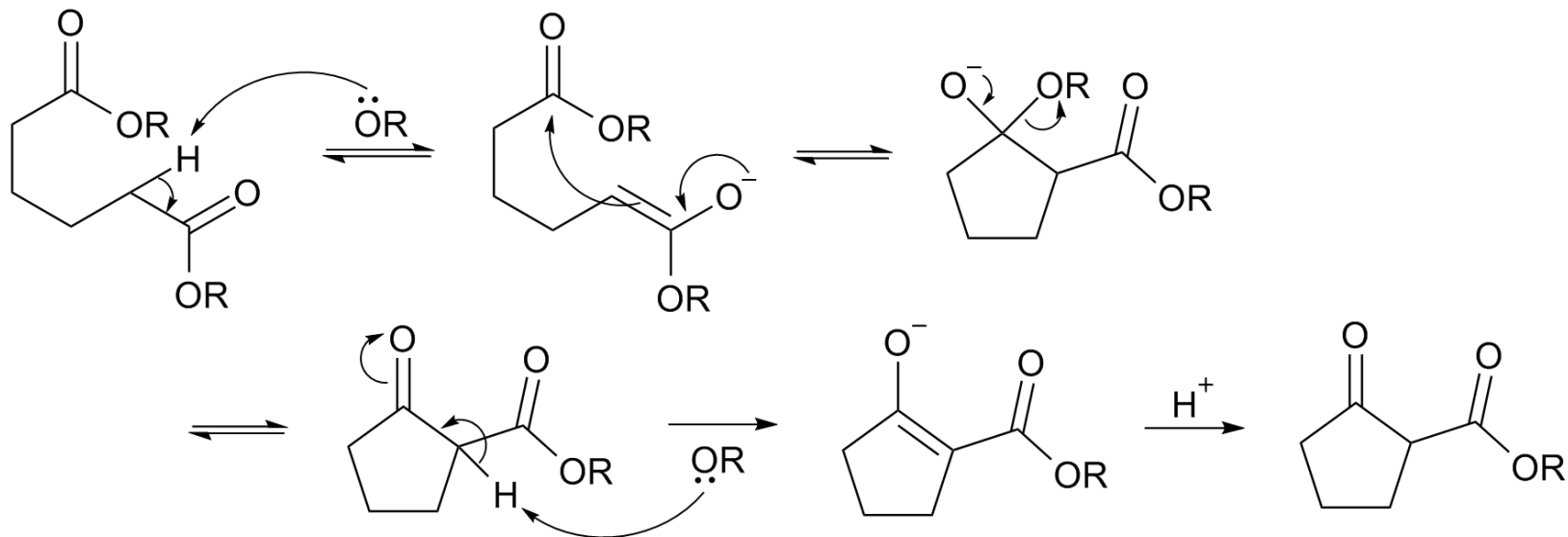


4-[4-(4-χλωροφαινυλο)-4-υδροξυπιπεριδιν-1-υλο]-1-(4-φθοροφαινυλο)βουταν-1-όνη

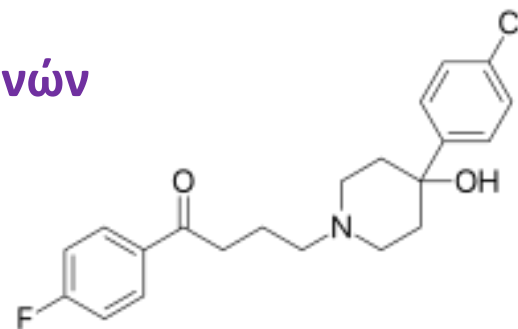




Η συμπύκνωση **Dieckmann** είναι ενδομοριακή αντίδραση που αφορά στη μετατροπή διεστέρων, παρουσία ισχυρής βάσης, προς β -κετοξέα.



Σχέσεις δομής-δράσης (φθορο)βουρουροφαινονών



Απαραίτητη η παρουσία κετόνης.
Αντικατάσταση του καρβονυλίου από
θειοκαρβονύλιο, ή η αναγωγή σε
αλκοόλη μειώνει τη δραστικότητα.

Η παρουσία τριτοταγούς αμινομάδας στον
4-C είναι απαραίτητη για τη δράση. Αλλαγές
στο είδος της αμίνης είναι ανεκτές.

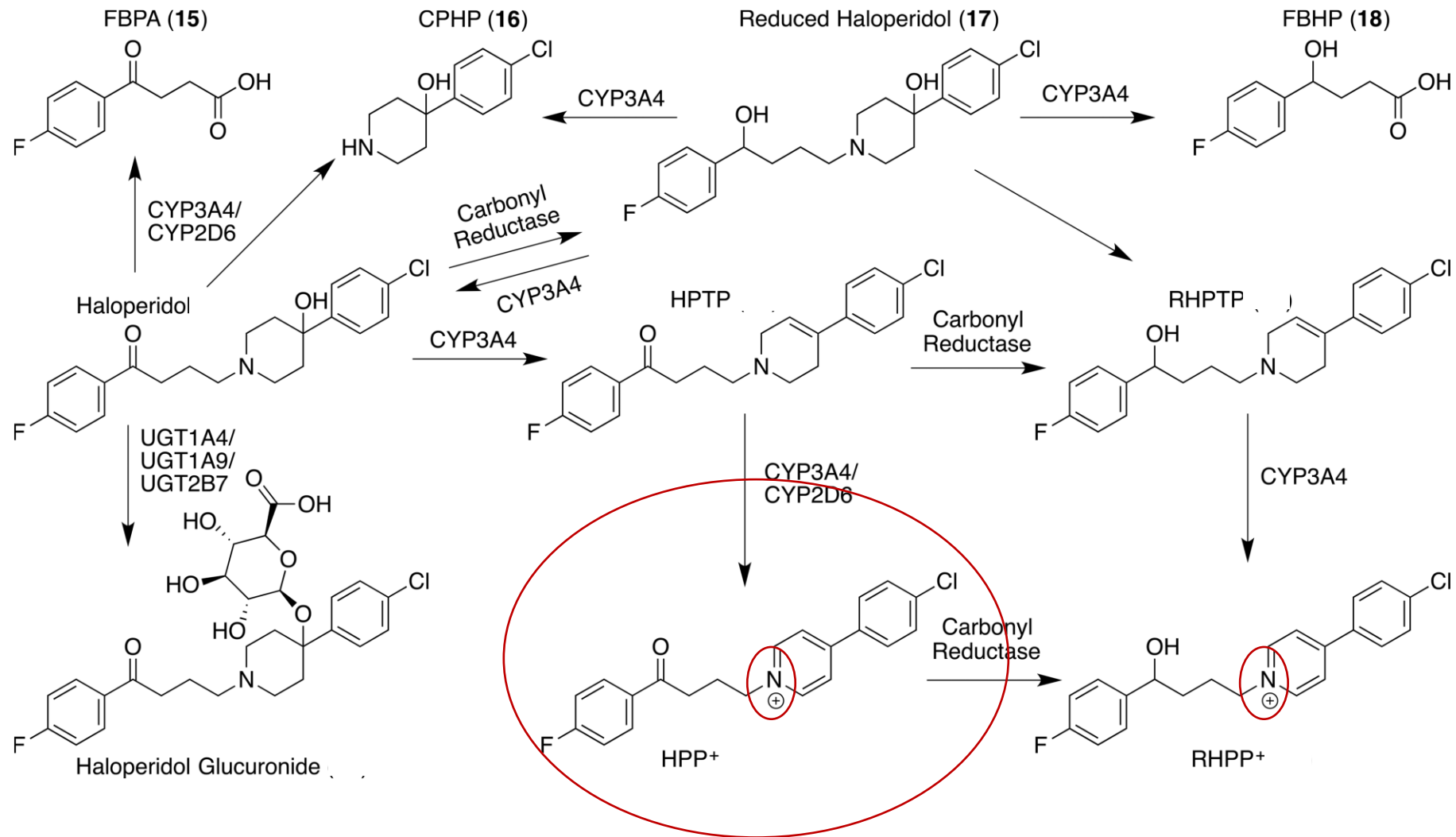
π-φθοροφαινύλιο
η άριστη υποκατάσταση

Βέλτιστη η αλυσίδα 3 ανθράκων.
Επιμήκυνση, μείωση, ή
διακλάδωση της αλυσίδας
μειώνει τη δραστικότητα

Συνήθως π-υποκατεστημένο
φαινύλιο (σύστημα ανάλογο
Dopamine)

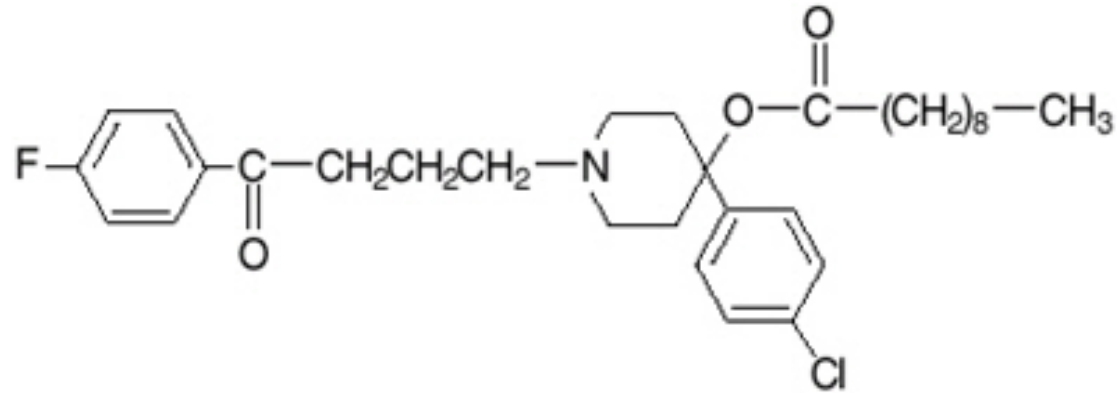
Άριστη διαπερατότητα bbb / μέτρια βιοδιαθεσιμότητα / ηπατικός μεταβολισμός, συχνά επαγόμενος (καπνιστές)

Το haloperidol παραμένει το συχνότερα συνταγογραφούμενο τυπικό αντιψυχωσικό φάρμακο, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τις φαινοθειαζίνες.



Επαγωγή παρκινσονικών συμπτωμάτων (ΕΠΣ)

Τοξικός μεταβολίτης με δομή πυριδινικού άλατος ανιχνεύεται στα ούρα ασθενών. Τα άλατα του πυριδινίου **αναστέλλουν την υδροξυλίωση της τυροσίνης και τη βιοσύνθεση της ντοπαμίνης**



Haloperidol octanoate: ο λιπαρός εστέρας στο 4-OH της πιπεριδίνης χορηγείται ως ενέσιμο σκεύασμα βραδείας + ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Λειτουργεί ικανοποιητικά ως προφάρμακο.

Προσοχή στους ηλικιωμένους ασθενείς

Υψηλός κίνδυνος εμφάνισης ΕΠΣ, ηπιότερες οι λοιπές παρενέργειες



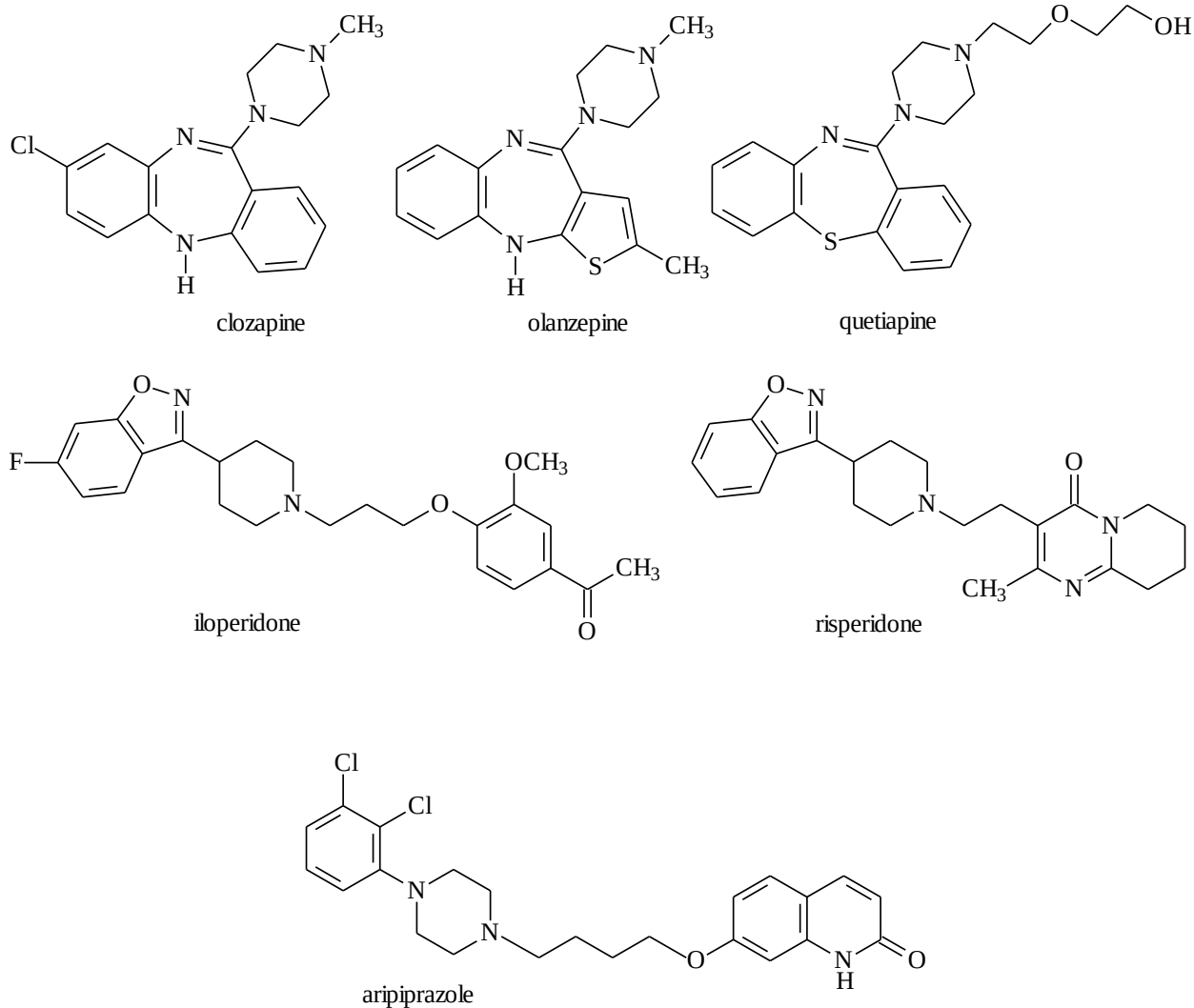
Άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα

Ο όρος «άτυπα» χρησιμοποιείται ευρέως, χωρίς να έχει διευκρινισθεί απολύτως. Χαρακτηρίζει φάρμακα με διαφορετική επίδραση επί κεντρικών υποδοχέων νευροδιαβιβαστών από τα τυπικά φάρμακα 1^{ης} γενιάς, αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων, ή σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα τυπικά και με μειωμένη πιθανότητα για ΕΠΣ.

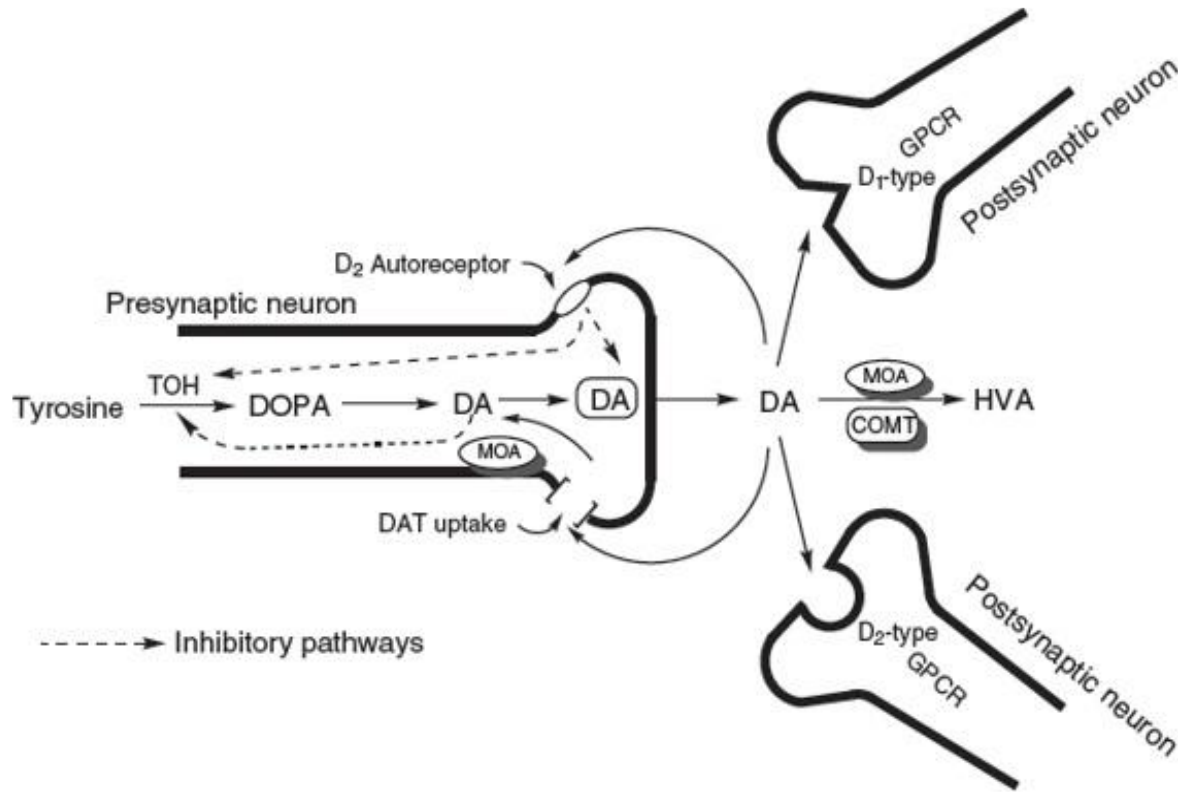
Τα άτυπα αντιψυχωσικά είναι ασθενείς D2 αποκλειστές και ισχυροί 5-HT_{2A} 5-HT_{2C} αντίστροφοι αγωνιστές κυρίως σε προσυναπτικούς υποδοχείς του φλοιού: ο σεροτονινεργικός αποκλεισμός συνεισφέρει στη δράση τους.

Αντιμετωπίζουν ικανοποιητικά τα αρνητικά συμπτώματα, με βελτίωση της νοητικής λειτουργίας, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα κατάθλιψης (πιο ικανοποιητικά στους άνδρες) που συχνά εμφανίζονται στους ψυχωσικούς ασθενείς. Συγχρησιμοποιούνται με αντικαταθλιπτικά φάρμακα (SSRIs, SNRIs).



Άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα



Στη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας εμπλέκονται, εκτός των μετασυναπτικών υποδοχέων D₂ :

➤ **προσυναπτικοί αυτοϋποδοχείς ντοπαμίνης D_{2S}** και διάφοροι **ετεροϋποδοχείς**, που ελέγχουν τη σύνθεση και την απελευθέρωση της ντοπαμίνης:

- **αδενοσίνης (A₂)**
- **ισταμίνης (H₁)**
- **σεροτονίνης 5-HT (1A, 2A 2C).**

➤ **αδρενεργικοί αυτοϋποδοχείς α₂**, που περιορίζουν την έκλυση νοραδρεναλίνης και την επίδραση της στη λειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος.

Επί των υποδοχέων 5-HT και επί των α₂ αυτοϋποδοχέων δρουν τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα.

Συνδέονται προσωρινά στους D₂ υποδοχείς και γρήγορα εκτοπίζονται αν αυξηθεί η συγκέντρωση ντοπαμίνης. Διαθέτουν μεγαλύτερη συνάφεια για υποδοχείς σεροτονίνης και **σε μακροχρόνια χορήγηση αυξάνουν τη διεγερσιμότητα του σεροτονινεργικού συστήματος** (βελτίωση διάθεσης και πνευματικής λειτουργίας).

Άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα – ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο ρόλος του σεροτονινεργικού ανταγωνισμού στη μελαινοραβδωτή οδό και στον πρόσθιο φλοιό.

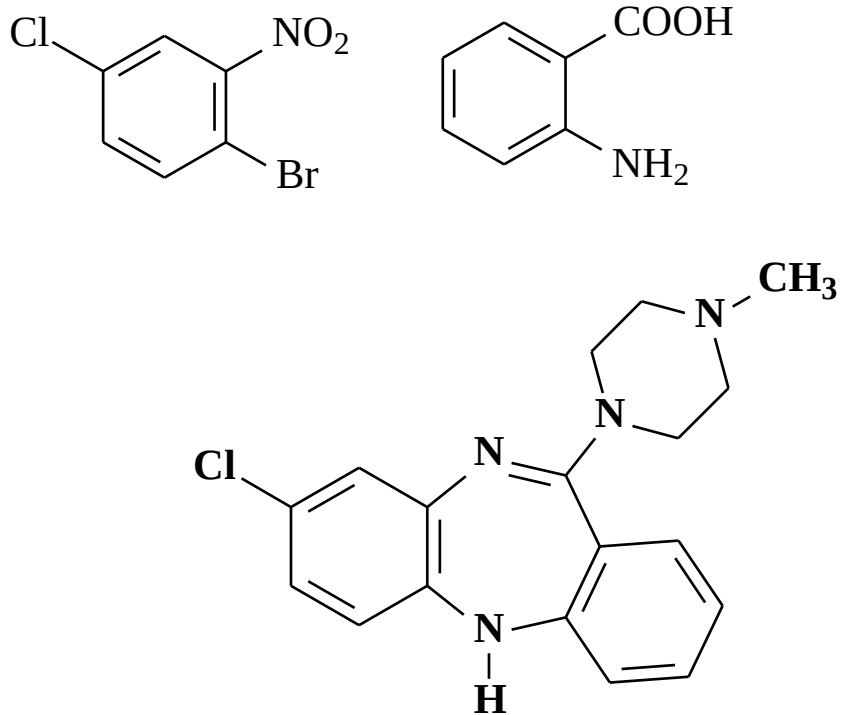
Η σύνδεση της σεροτονίνης στους προσυναπτικούς 5-HT_{2A} υποδοχείς του φλοιού αναστέλλει την απελευθέρωση ντοπαμίνης. Τα άτυπα αντιψυχωσικά που ανταγωνίζονται τη σεροτονίνη στους 5-HT_{2A} **ενισχύουν τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση**: η έκλυση της ντοπαμίνης ανταγωνίζεται τον αποκλεισμό των μετασυναπτικών D₂ υποδοχέων από το φάρμακο => μικρός κίνδυνος για ΕΠΣ, βελτίωση αρνητικών συμπτωμάτων και νοητικής λειτουργίας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν κυρίως σε μεταβολικές διαταραχές:

- αύξηση βάρους
- δυσλιπιδαιμία
- διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης (μέχρι και εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη).

Προέρχονται κυρίως από δέσμευση σε μη-ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.

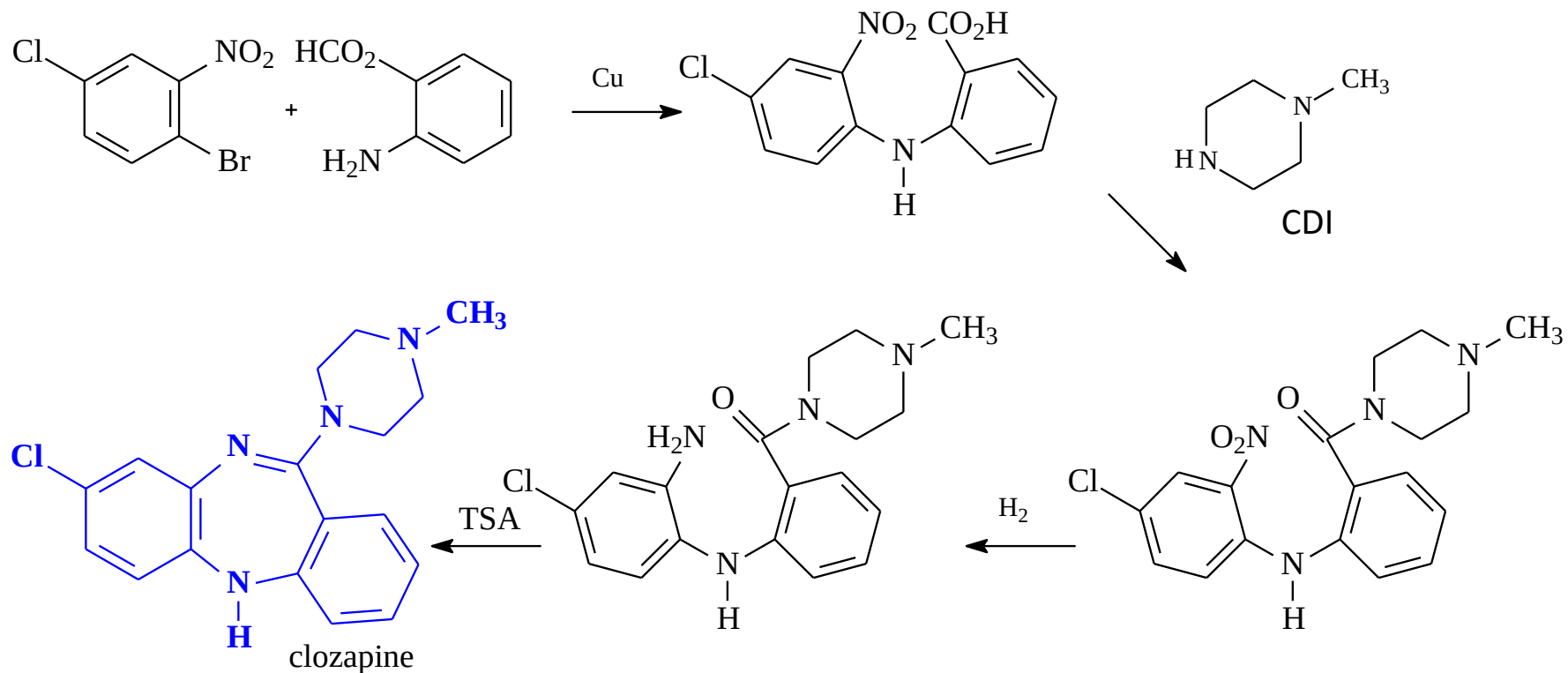
Διβενζοδιαζεπίνες



- Λιπόφιλα παράγωγα, δραστικά από το στόμα.
- Ανταγωνιστές ντοπαμινεργικής και σεροτινονεργικής νευροδιαβίβασης
- **Ισχυρότεροι 5HT_{2A} αντίστροφοι αγωνιστές, παρά D₂ ανταγωνιστές.**
- **Πρόσκαιρα** προσδέματα των υποδοχέων D₂ κυρίως του φλοιού. Συμπεριφέρονται ως **μερικοί αγωνιστές** με σαφώς μειωμένη ένταση σε σύγκριση με τα τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα.

Clozapine

8-χλωρο-11-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-5H-διβενζο[b,e]-[1,4]-διαζεπίνη

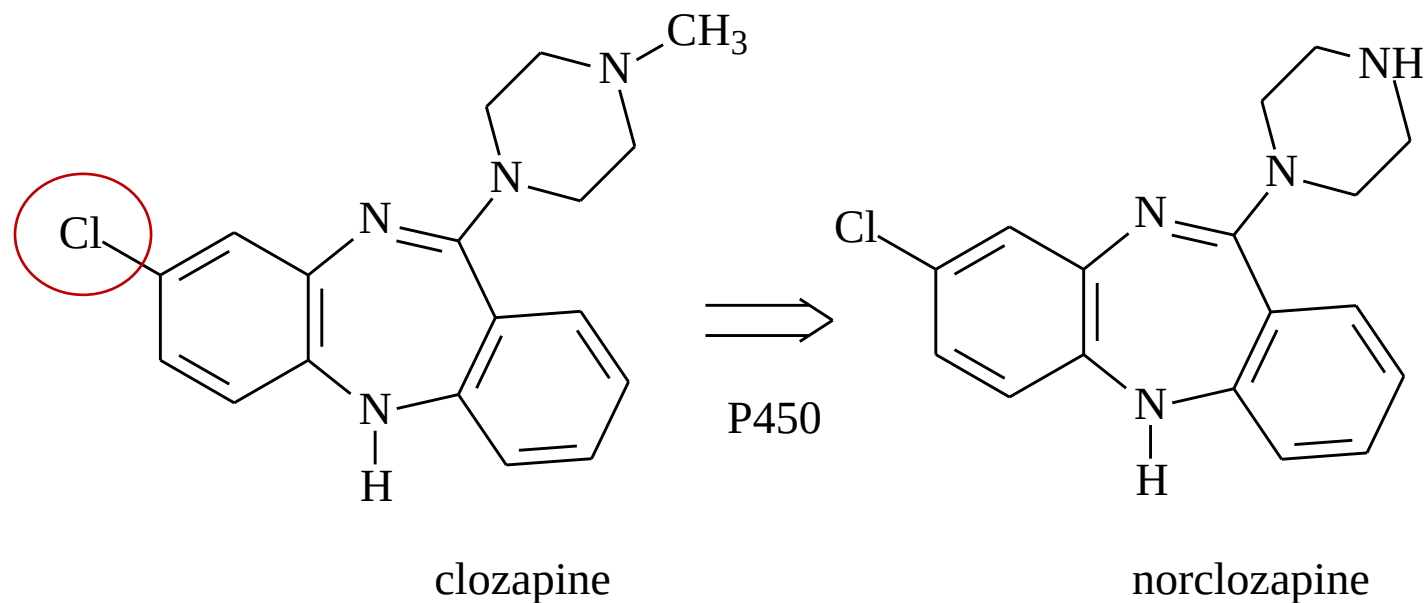


➤ Εκμηδενίζεται ο κίνδυνος παρκινσονισμού (ΕΠΣ)

➤ **Φάρμακο 2^{ης} γραμμής (σε σχιζοφρένεια που δεν ανταποκρίνεται στην κλασσική θεραπεία).** Το 5% των ασθενών θα εμφανίσει μια ακραία κατάσταση λευκοπενίας (ακοκκιοκυταραιμία) που ευνοεί την ανάπτυξη σοβαρών λοιμώξεων. Απαραίτητος ο **ΣΥΧΝΟΣ αιματολογικός έλεγχος** (εβδομαδιαίος έλεγχος λευκών κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας, μετά ανά 15 ημέρες) και η διακοπή του φαρμάκου αν εντοπισθεί αλλοίωση του τύπου του αίματος.

Άλλες παρενέργειες: κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων, καρδιοτοξικότητας

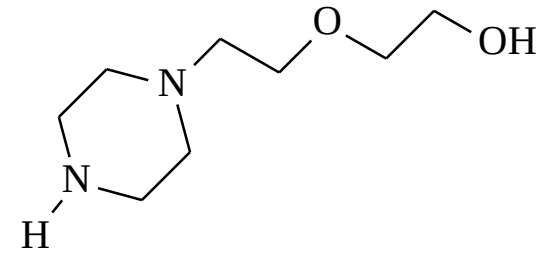
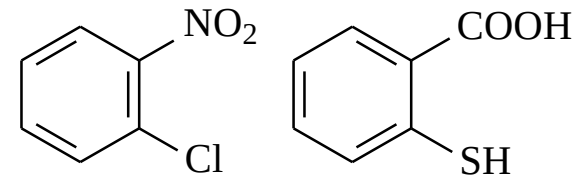
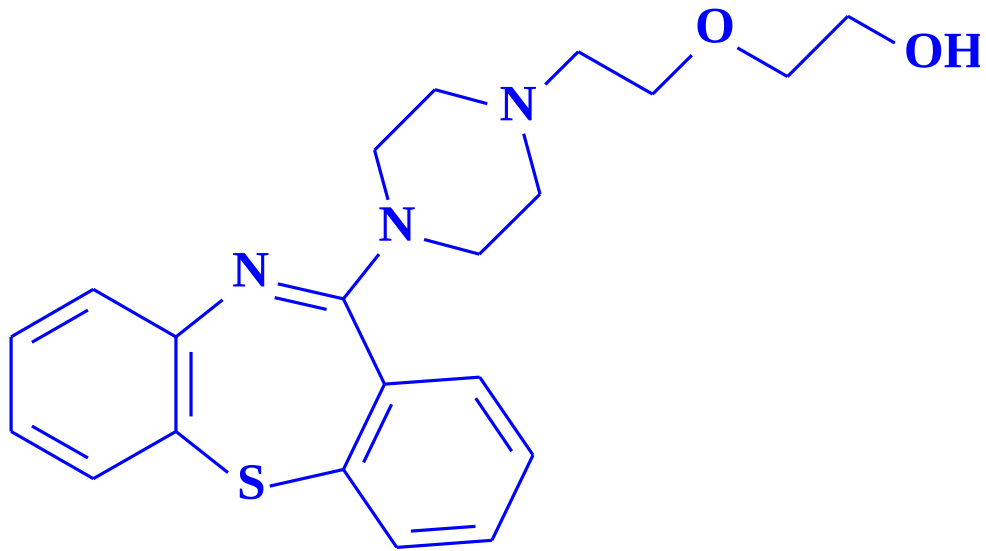




Ο κύριος μεταβολίτης του (norclozapine) σχηματίζεται σε σημαντικό ποσοστό και συνεισφέρει στο φαρμακολογικό αποτέλεσμα:

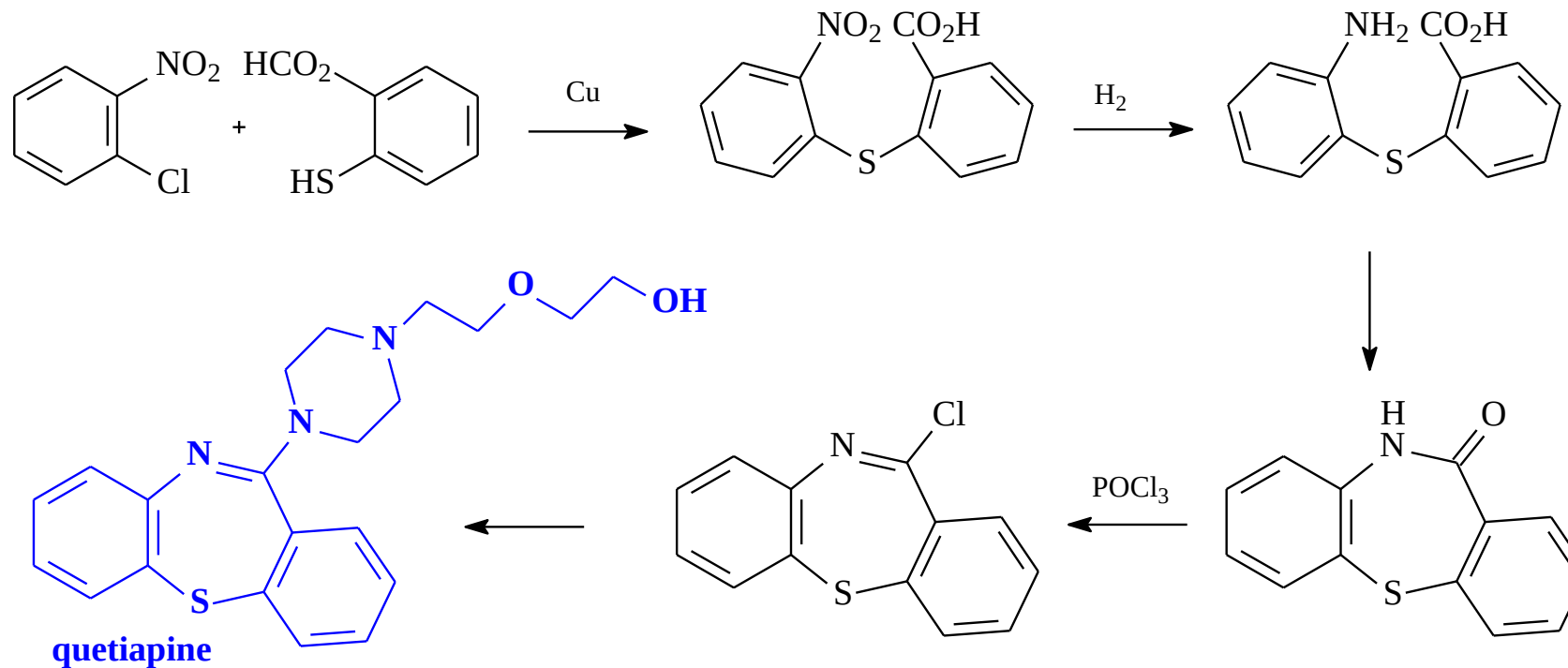
- διατηρεί τον D4 αποκλεισμό
- είναι ισχυρός ανταγωνιστής σε μουςκαρινικούς υποδοχείς

η παρουσία του χλωρίου είναι καθοριστική για την αντιψυχωσική δράση



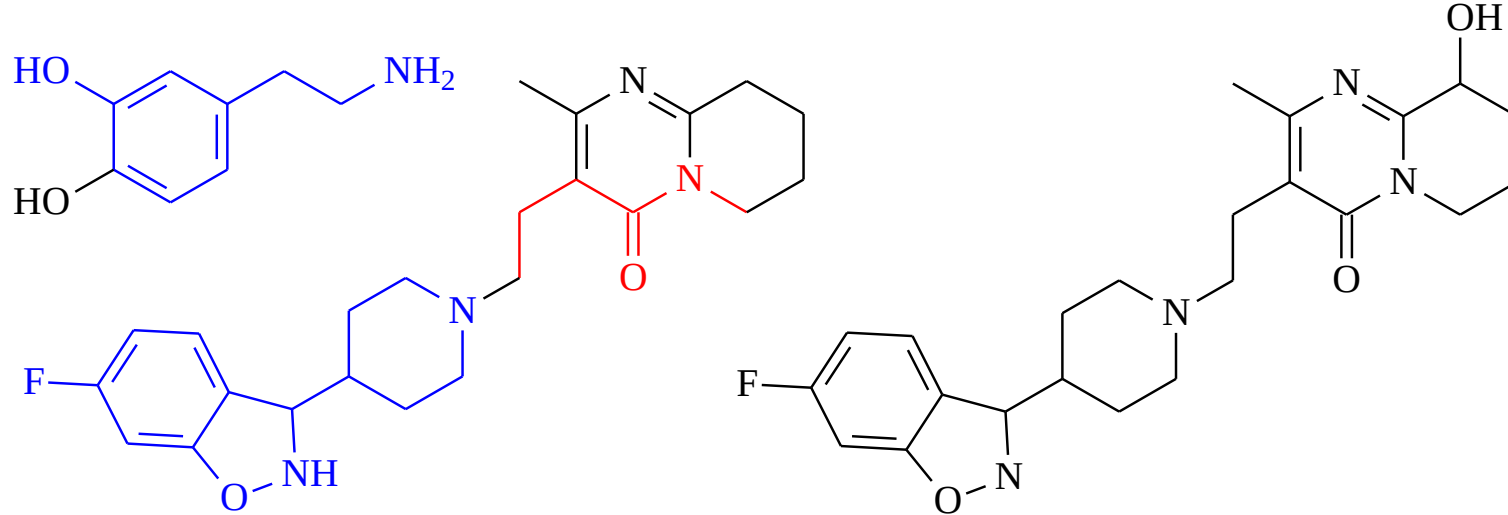
ΔΙΒΕΝΖΟΘΕΙΑΖΕΠΙΝΕΣ: Quetiapine

2-(2-(4-διβενζο[*b,f*][1,4]θειαζεπιν-11-υλο-πιπεραζιν-1-υλ)αιθοξυ)αιθανόλη



- Απουσία υποκαταστάτη στους βενζολικούς δακτυλίους
- 100% βιοδιαθέσιμο – μεταβολίζεται εκτεταμένα (σουλφοξείδια - ανενεργοί μεταβολίτες)
- Χορηγείται στην μείζονα κατάθλιψη + στη διπολική διαταραχή. (Off label υπνωτικό +αγχολυτικό)

BENZOΪΣΟΞΑΖΟΛΙΑ Risperidone

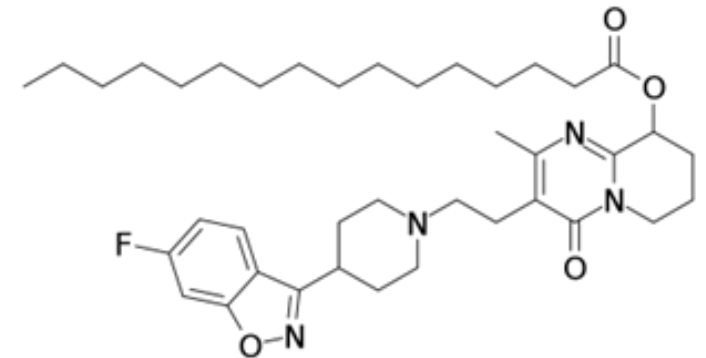


Μόριο υβριδικό αντιψυχωσική βουτυροφαινόνη + βενζοΐσοξαζόλιο (άκαμπτο δομικό ανάλογο της ντοπαμίνης) : 5-HT₂ και D₂-ανταγωνιστής, αντιμετωπίζει θετικά και αρνητικά συμπτώματα. Μικρή πιθανότητα εμφάνισης όψιμης δυσκινησίας.

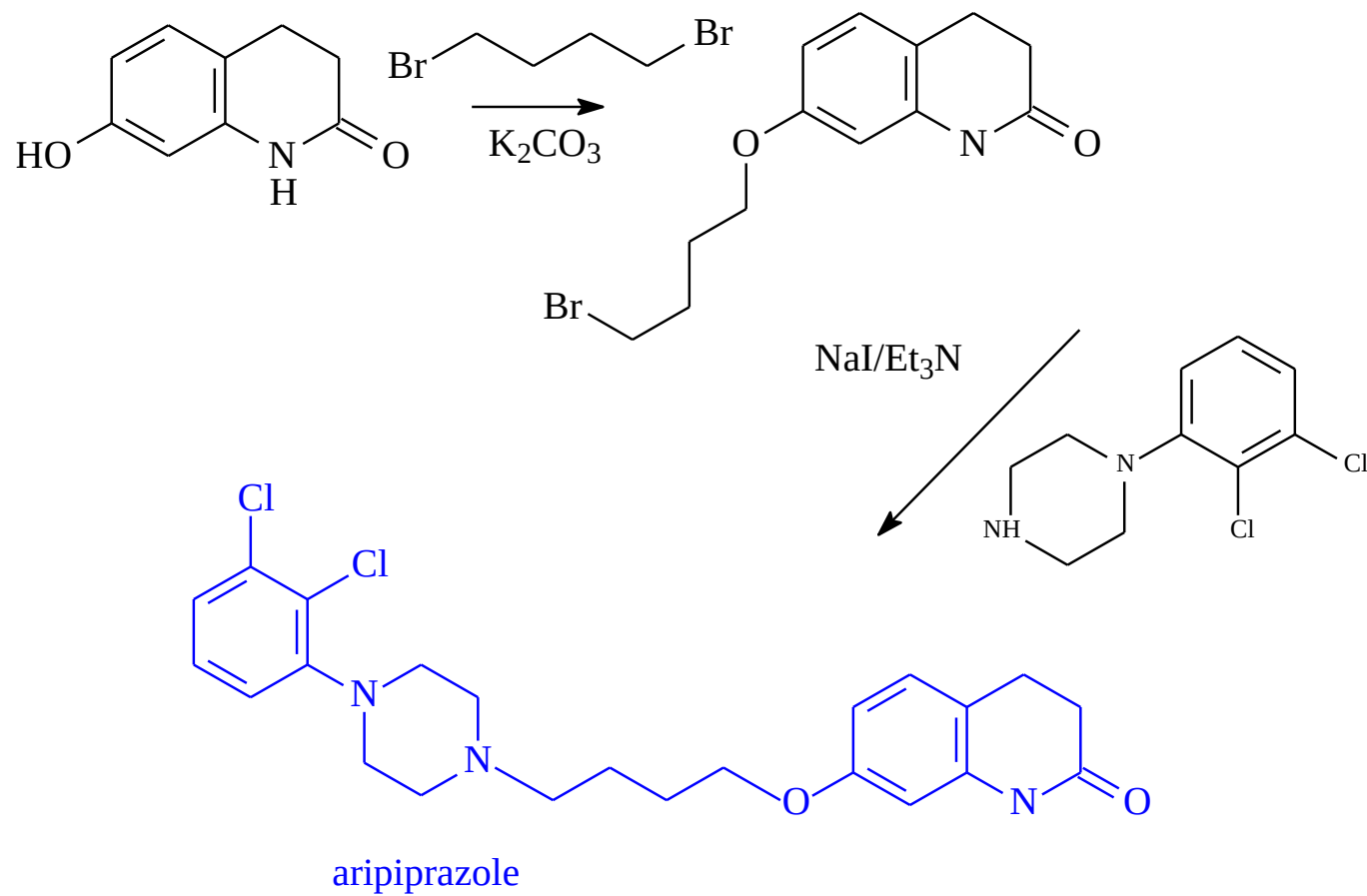
Θεωρείται το αποτελεσματικότερο αντιψυχωσικό φάρμακο 2^{ης} γενιάς, με τις λιγότερες παρενέργειες. Συνταγογραφείται συχνά, συνδυάζει αντιψυχωσική + αντικαταθλιπτική δράση.

Σε μικρότερη δοσολογία χορηγείται και στη διπολική διαταραχή.

Το paliperidone (9-hydroxyrisperidone) είναι ο εξ ίσου δραστικός κύριος μεταβολίτης του φαρμάκου. Αναπτύχθηκε λιπαρός εστέρας του για τρίμηνη χορήγηση (Long lasting paliperidone).



Άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα 3^{ης} γενιάς



Aripiprazole

7-{4-[4-(2,3-διχλωροφαινυλο)πιπεραζιν-1-υλο]βουτοξυ}-3,4-διϋδροκινολιν-2-(1H)-όνη

Αντιψυχωσικά 3^{ης} γενιάς: είναι μερικοί αγωνιστές και όχι αντίστροφοι αγωνιστές

Οι αντίστροφοι αγωνιστές ασκούν πάντοτε ανταγωνιστική δράση. Οι μερικοί αγωνιστές ασκούν δράση που συναρτάται με την κατανομή της ντοπαμίνης / κορεσμό των υποδοχέων στις εγκεφαλικές περιοχές.

Μερικός αγωνιστής στους D2 υποδοχείς

Στη μεσομεταιχμιακή οδό που η παρουσία ντοπαμίνης είναι υψηλή δρα ως ανταγωνιστής. Αντίθετα, **στη μεσοφλοιώδη οδό** σε χαμηλές συγκεντρώσεις ντοπαμίνης ασκεί αγωνιστική δράση. Αποκαλείται «**σταθεροποιητής της ντοπαμίνης, dopamine stabilizer, dopamine modulator**».

Μερικός αγωνιστής σε υποδοχείς σεροτονίνης (5-HT_{1A} > 5-HT_{2A})

Σε αντίθεση με τα αντιψυχωσικά φάρμακα 2^{ης} γενιάς, συνδέεται ισχυρότερα στους υποδοχείς ντοπαμίνης, ενώ έχει μικρότερη συνάφεια για τους 5-HT υποδοχείς

Στερείται σημαντικής συχνότητας παρενεργειών: μικρή πιθανότητα για ΕΠΣ και διαταραχή στο μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων.

Εκτός της σχιζοφρένειας χορηγείται σε μείζονα κατάθλιψη, διπολική διαταραχή και αυτισμό.

ΔΕΝ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ σε εγκυμονούσες/θηλάζουσες

σε ηλικιωμένους με άνοια