

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

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

Στις νευρώσεις ο ασθενής διατηρεί την ικανότητα αντίληψης της πραγματικότητας: έχει υπερβολικές αντιδράσεις (δυσφορία, άγχος, πανικός) και διαταραχή της συμπεριφοράς (φοβίες, εμμονές). Πιθανές επιπτώσεις στη πρόσληψη της τροφής (βουλιμία, ανορεξία) και στον ύπνο.

Οι ψυχώσεις χαρακτηρίζονται από ψευδαισθήσεις και παράνοια.

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. Εξελίσσεται εύκολα σε χρόνια πάθηση.

Εμφανίζεται στο 1-3% του πληθυσμού - επηρεάζεται από γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες. Αντιμετωπίζεται ως αποτέλεσμα νευροχημικής διαταραχής διαφόρων συστημάτων κεντρικής νευροδιαβίβασης.

Συμπτώματα

Η σχιζοφρένεια εκδηλώνεται ως σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τους εξής τύπους κλινικών συμπτωμάτων:

Νοητική έκπτωση αποδιοργανωμένος λόγος και συμπεριφορά – διαταραχή μεσομεταιχμιακού συστήματος

Θετικά συμπτώματα: οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις, παρανοήσεις, αυταπάτες.

Αρνητικά συμπτώματα: αντικοινωνική συμπεριφορά, απουσία κινήτρων, στόχων, ενδιαφερόντων και σκοπού, περιορισμός λεξιλογίου και λόγου - διαταραχή προμετωπιαίου φλοιού.

Διαταραχή συναισθημάτων/διάθεσης: μείωση συναισθημάτων, απάθεια, ανηδονία

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.

ΤΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΣΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ.

Τα τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα αναστέλλουν κυρίως την ενεργοποίηση του μετασυναπτικού **D2L** υποδοχέα.

Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα αναπτύχθηκαν πιο πρόσφατα και προτείνουν την εμπλοκή κ.α. συστημάτων στη παθογένεια της σχιζοφρένειας. Ανταγωνίζονται τον **5-HT_{2A}** και ασθενέστερα τον **D₂**, ενώ στη θεραπευτική τους δράση συνεισφέρει κατά περίπτωση η επίδραση επί άλλων υποδοχέων (5-HT_{1A}, 5-HT₆, 5-HT₇, ισταμίνης, α₂ αδρενεργικοί).

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

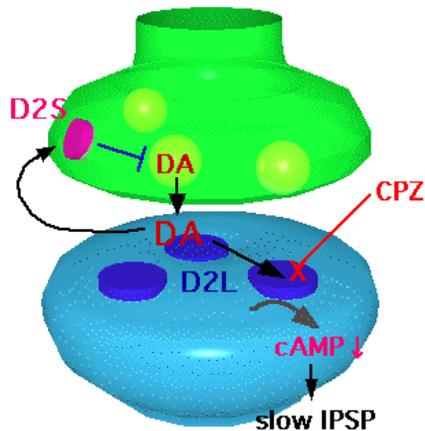
..... αν και τα φάρμακα δεσμεύονται άμεσα στους υποδοχείς, η κλινική βελτίωση αναπτύσσεται σταδιακά

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.

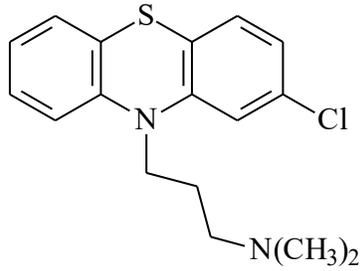
Οι **προσυναπτικοί D2S** είναι αυτοϋποδοχείς, ενώ οι **D2L** είναι μετασυναπτικοί.

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

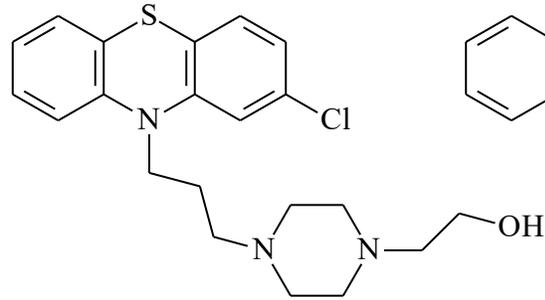


Αυξάνουν (έμμεσα) τη βιοσύνθεση ντοπαμίνης: **αν ο ασθενής σταματήσει απότομα τη θεραπεία η νόσος επανεμφανίζεται δριμύτερη = υποτροπή.**

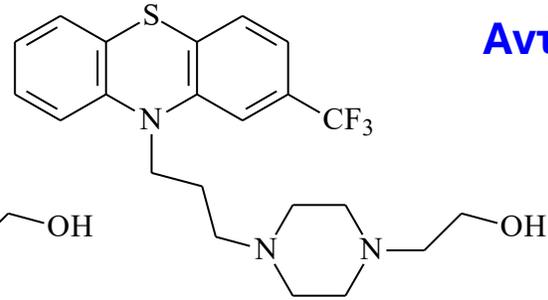
Αντιμετώπιση θετικών συμπτωμάτων



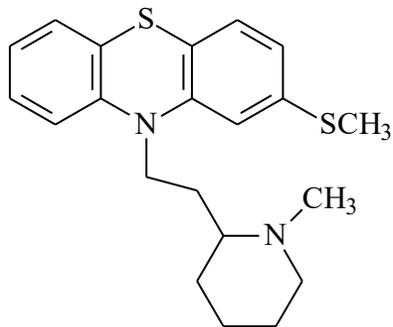
chlorpromazine



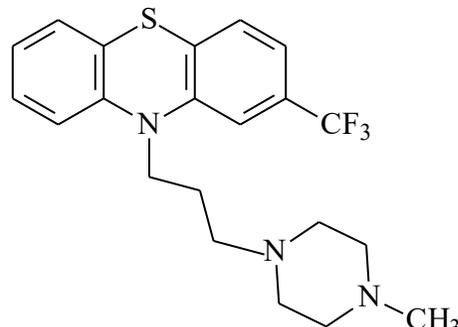
perphenazine



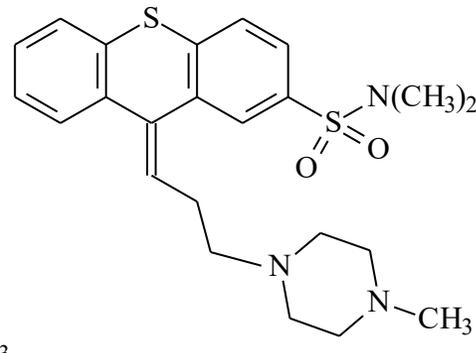
fluphenazine



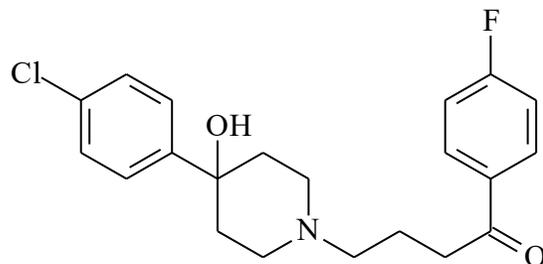
thioridazine



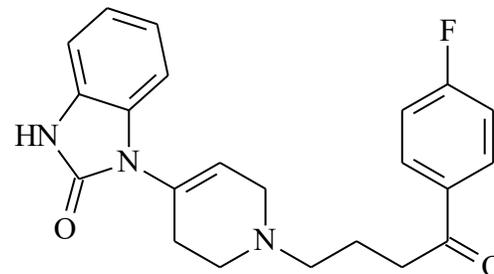
trifluoroperazine



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

Μεσοφλοιώδης οδός - Mesocortical pathway.

Η υπολειτουργία της σχετίζεται με έκπτωση της νοητικής λειτουργίας και διαταραχή των αισθημάτων.

Μεσομεταιχμιακή οδός - Mesolimbic pathway: Antipsychotic effects

Η **ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ** εμπλέκεται στη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας – **ανάπτυξη θετικών συμπτωμάτων**. Τα τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα επιχειρούν την επαναφορά της στον φυσιολογικό βαθμό.

Μελαινοραβδωτή οδός - Nigrostriatal pathway

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

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 στη συνταγογράφηση: ο περιορισμός των παρενεργειών.

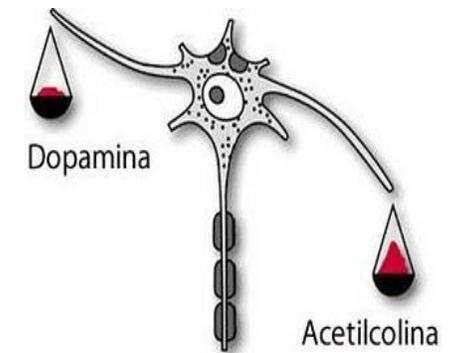
Ο D2R αποκλεισμός προκαλεί:

- **Νευρολογικά συμπτώματα:** ενίσχυση δράσης της ακετυλοχολίνης (ξηροστομία, ταχυκαρδία)
- **Ανάπτυξη εξωπυραμιδικού συνδρόμου (ΕΠΣ) / όψιμης δυσκινησίας:** ακούσιες κινήσεις παρκινσονικού τύπου, γριμάτσες, ακαθησία, τρόμος, άγχος, βραδυκινησία, δυστονία, λόγω μακρόχρονου αποκλεισμού των D2R της μελαιοραβδωτής οδού.
- **Ανηδονία και απάθεια:** δυσλειτουργία του συστήματος επιβράβευσης από την υπολειτουργία της μεσοφλοιώδους οδού.
- **Αύξηση της έκκρισης προλακτίνης** στην υπόφυση : πρόκληση μεταβολικών και ενδοκρινικών διαταραχών, σεξουαλική δυσλειτουργία, γαλακτόρροια, γυναιομαστία, διαταραχές του κύκλου, απώλεια οστικής μάζας.

Άλλες παρενέργειες

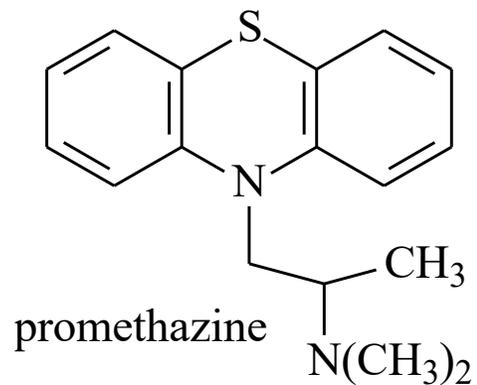
- **Από ανταγωνισμό αδρενεργικών και ισταμινικών υποδοχέων:** καταστολή, σεξουαλική δυσλειτουργία, ορθοστατική υπόταση, διαταραχές όρασης, ξηροστομία.
- **Από ανταγωνισμό μουσκαρινικών υποδοχέων:** παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα (δυσκοιλιότητα), το καρδιαγγειακό σύστημα και τους οφθαλμούς (διπλωπία).

Η **αύξηση του βάρους** αποτελεί τη συχνότερη παρενέργεια. **Σε κλινικές δοκιμές η εφαρμογή *semaglutide* για την αντιμετώπιση της.**

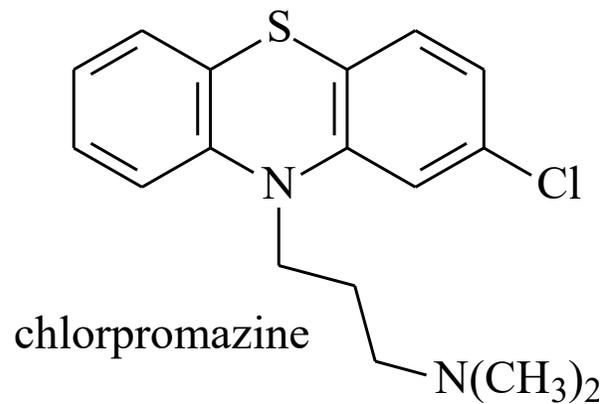
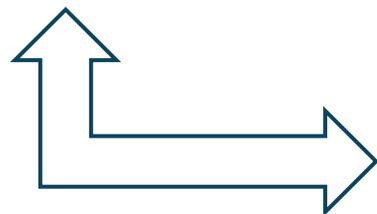


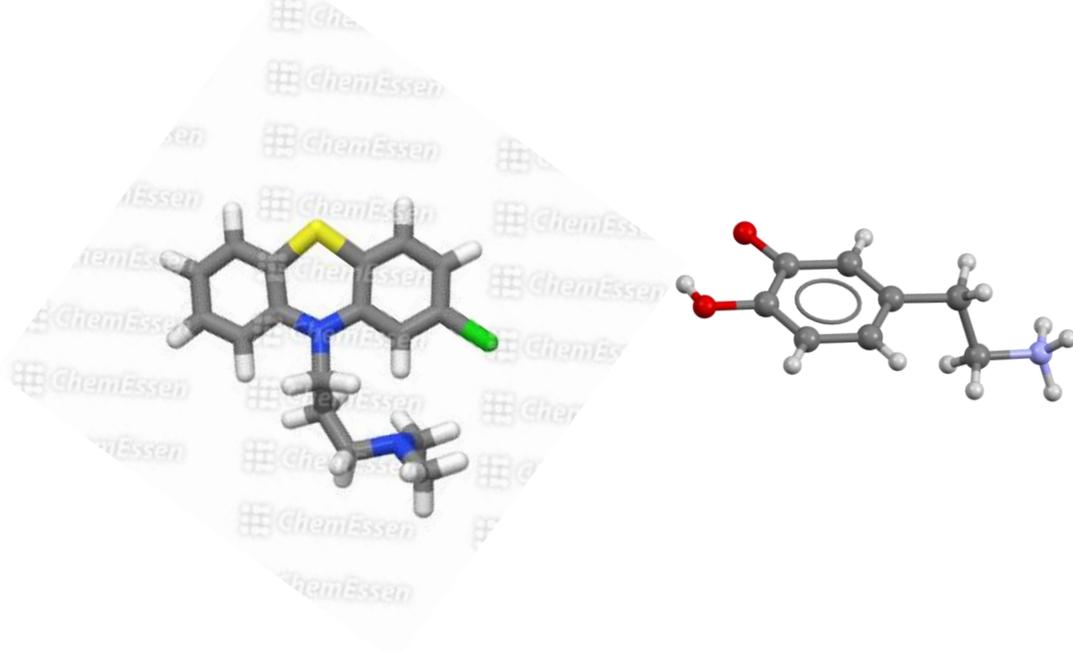
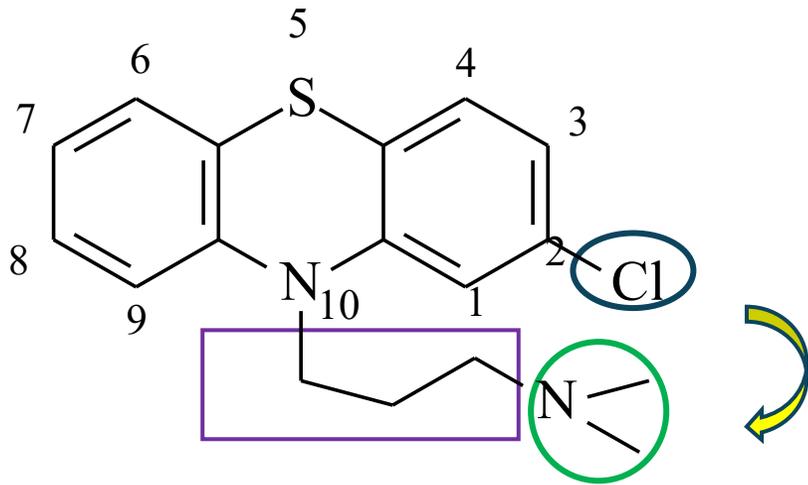
Τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα

(πρώτης γενιάς)



Το πρώτο αντιψυχωσικό φάρμακο προήλθε από τη τροποποίηση αντιισταμινικών και ανθελμινθικών ενώσεων

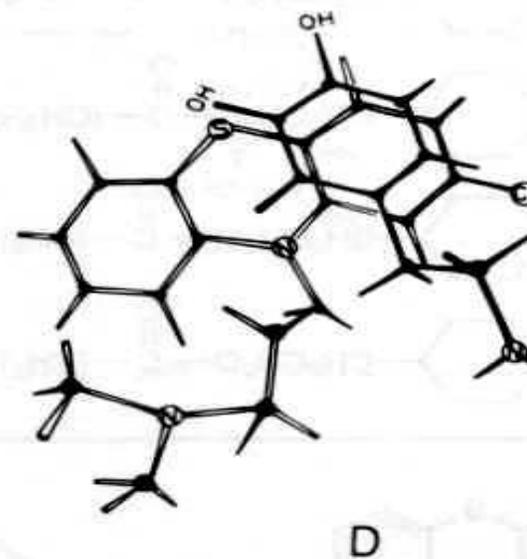
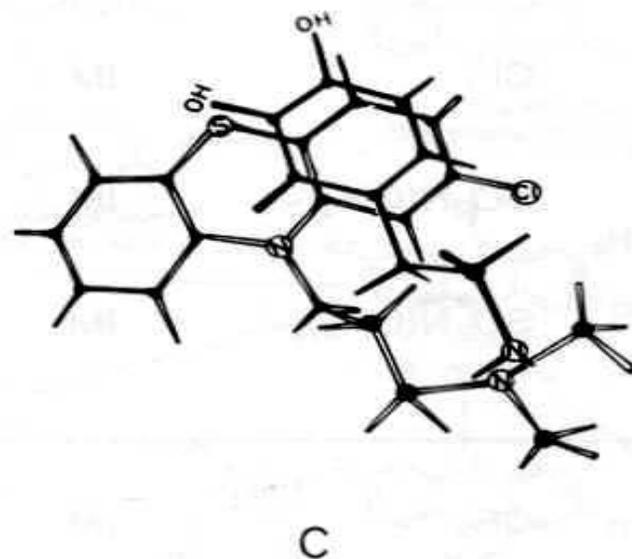
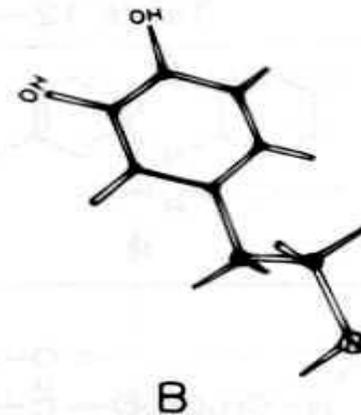
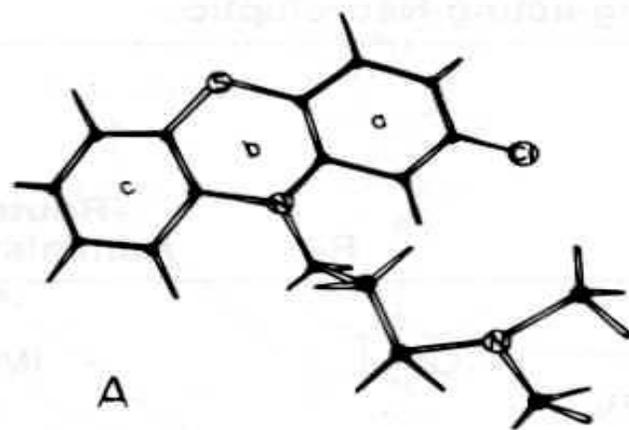




Υδροχλωρική χλωροπρομαζίνη 3-(2-χλωρο-10*H*-φαινοθειαζιν-10-υλο)-*N,N*-διμεθυλο-1-προπαναμίνη Largactil® “large” “action”

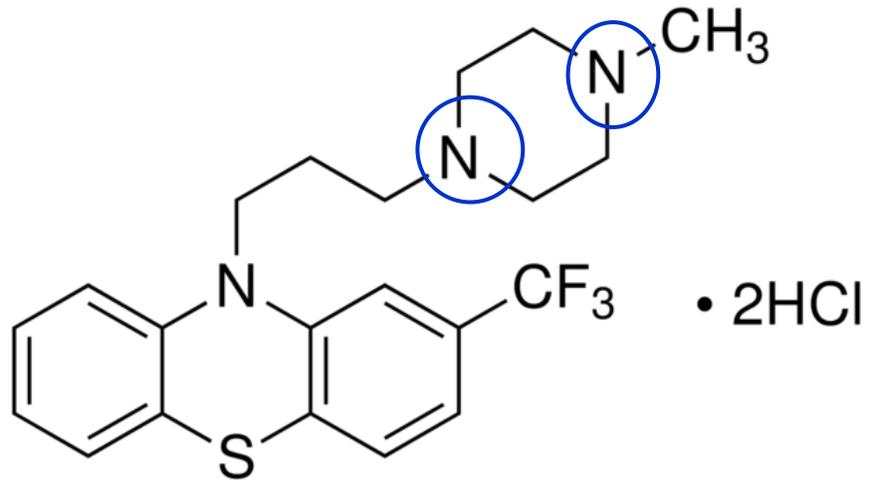
Οι φαινοθειαζίνες είναι λιπόφιλα μόρια, διαπερνούν τον BBB ως βάσεις και συσσωρεύονται σε ιστούς με έντονη αιμάτωση (εγκέφαλος, πνεύμονες). Σημαντικά για τη δράση είναι:

- Η παρουσία ηλεκτραρνητικής ομάδας (e.g., -Cl, -CF₃, -SCH₃) στη 2-θέση του A δακτυλίου
- Η παρουσία αλειφατικής αλυσίδας επί του αζώτου, μήκους 3C χωρίς διακλάδωση με τελική τριτοταγή αμινομάδα (οι *no*-μεταβολίτες είναι λιγότερο δραστικοί). **Οι καλύτεροι υποκαταστάτες για D2 αποκλεισμό: *N,N*-διμεθυλαμινο-, < πιπεριδινο-, < πιπεραζινο-**
- Η ισοστερής αντικατάσταση του N-10 από μεθυλένιο διατηρεί τη δράση: το *cis*-ισομερές είναι πολύ δραστικότερο του *trans*-ισομερούς



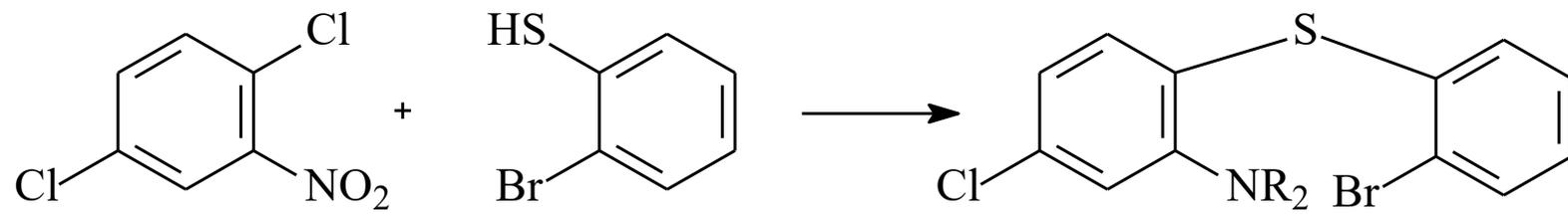
Η δέσμευση στους υποδοχείς τύπου D2 είναι δυνατή μέσω της λήψης διαμόρφωσης που προσομοιάζει την ενεργό διαμόρφωση της ντοπαμίνης

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.



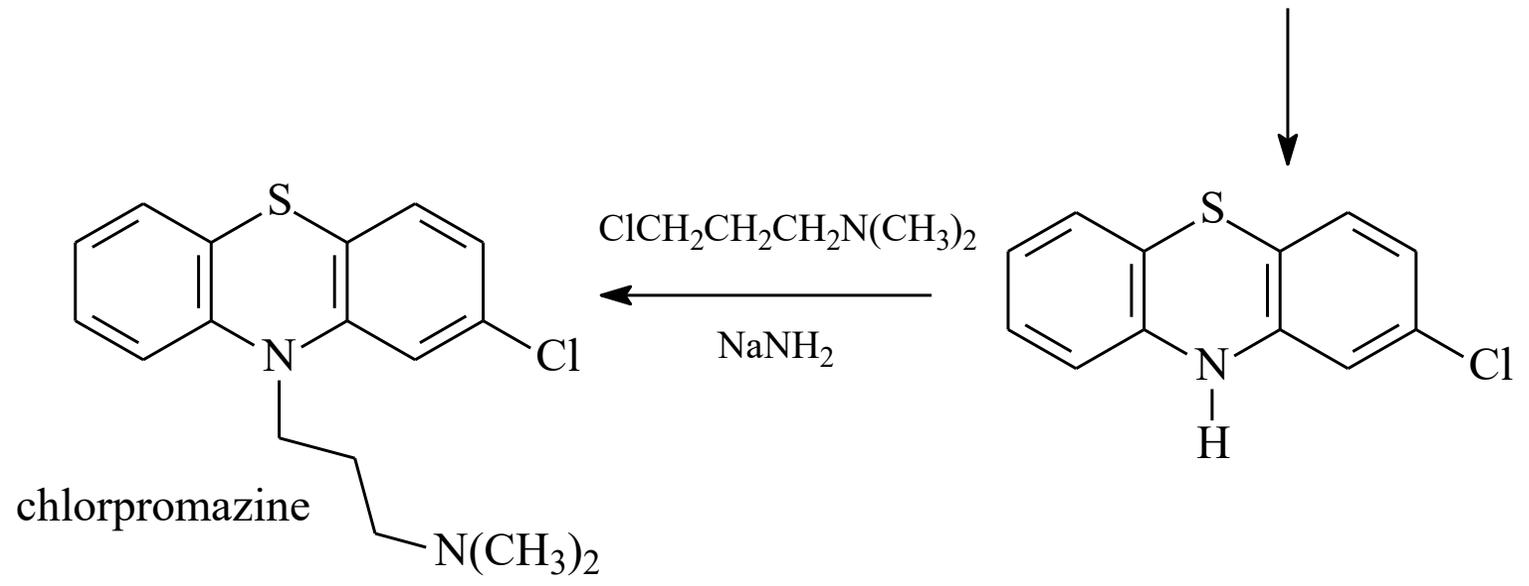
Τα πιπεραζινικά παράγωγα συνδέονται **ισχυρότερα** και **εκλεκτικότερα** στους υποδοχείς ντοπαμίνης

Μικρή συνάφεια για **H1**, **α1** και **M** υποδοχείς => μικρή πιθανότητα για καταστολή, ορθοστατική υπόταση, ξηροστομία, ταχυκαρδία



III R=O
IV R=H

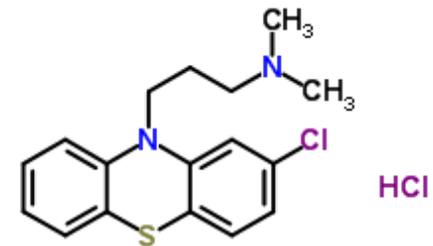
H₂

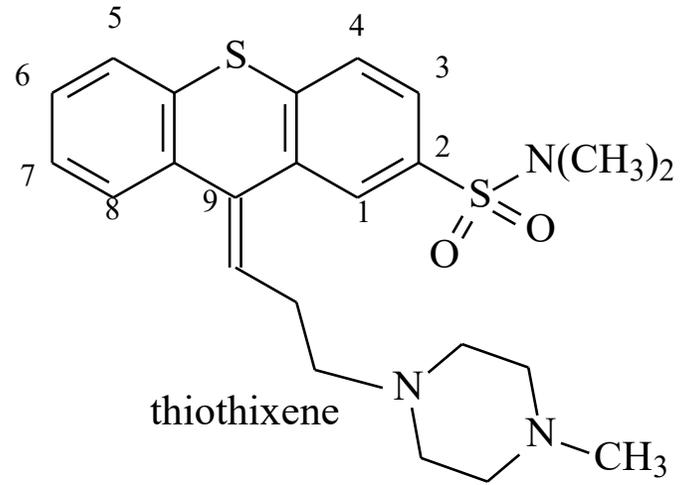


Χημικά σταθερές, μεταβολικά ασταθείς ενώσεις

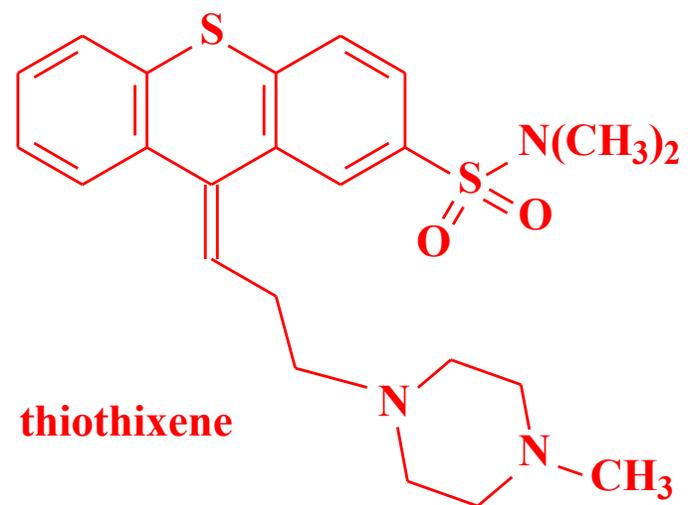
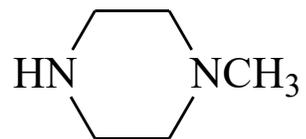
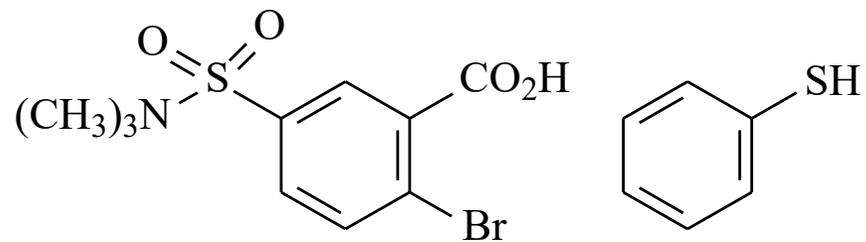
Μικρή βιοδιαθεσιμότητα για την από του στόματος χορήγηση, λόγω εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου

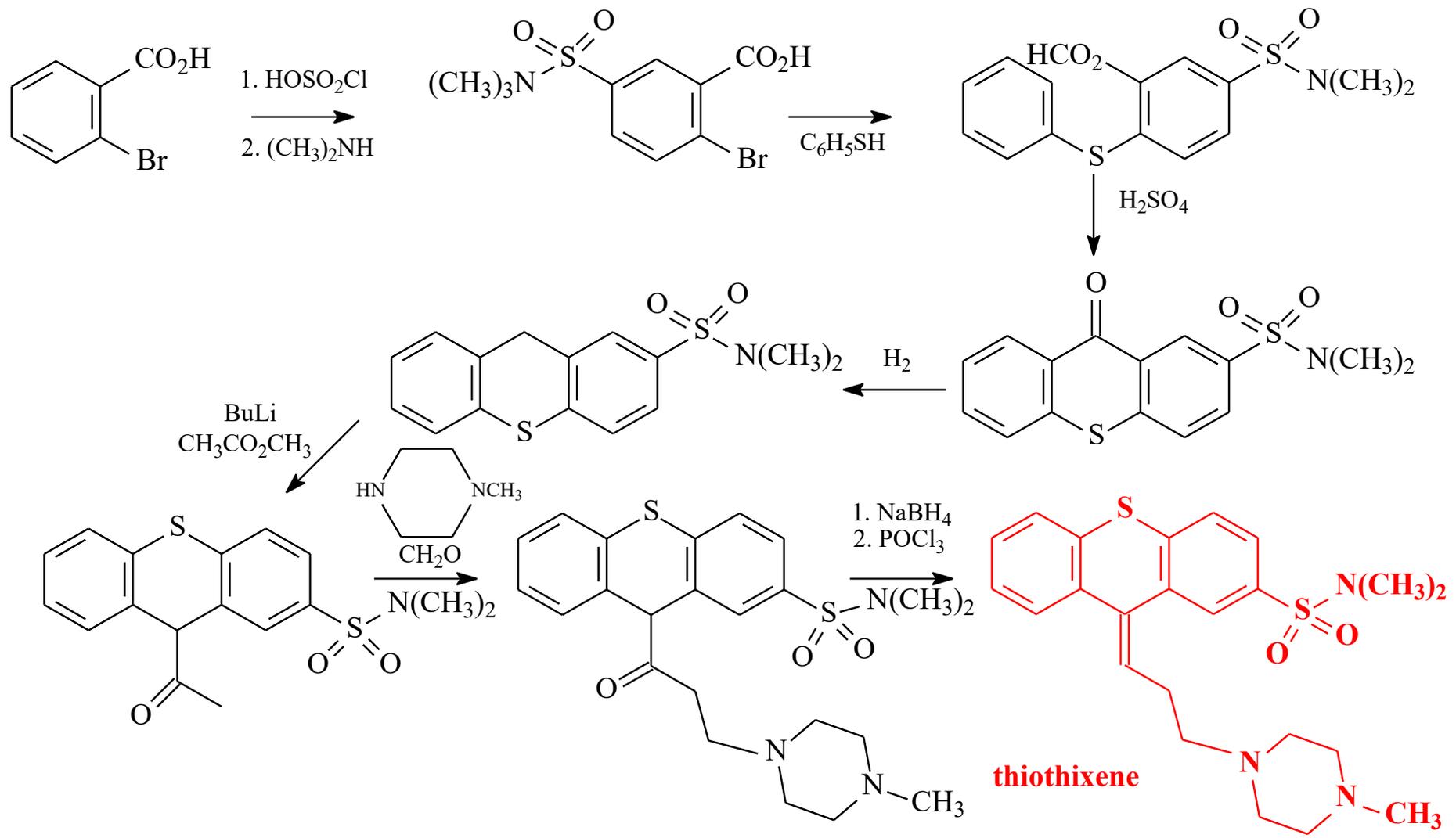
N-απαλκυλίωση, *N*-οξείδωση, *S*-οξείδωση, οδηγούν σε αδρανείς μεταβολίτες.
Ενεργοί 7-ΟΗ μεταβολίτες, συνεισφέρουν μόνο στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

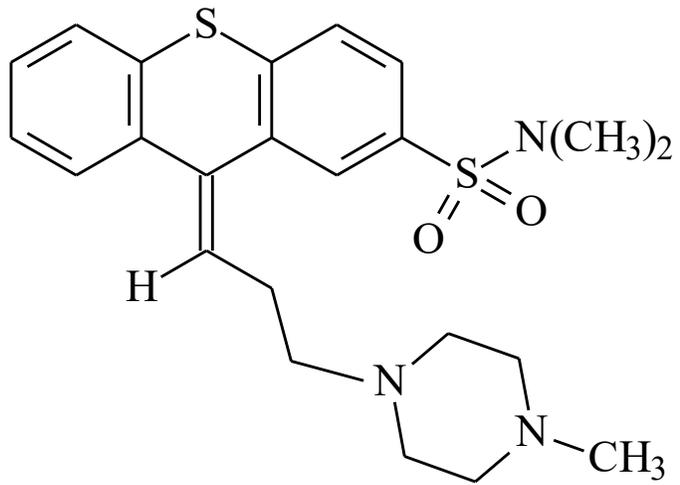




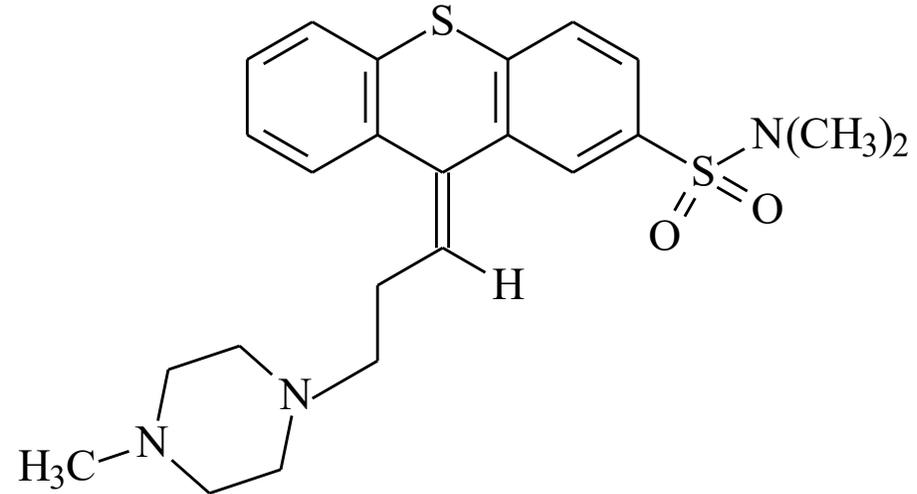
(9Z)-N,N-διμεθυλο-9-[3-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)προπυλιδενο]-9H-θειοξανθενο-2-σουλφοναμίδιο







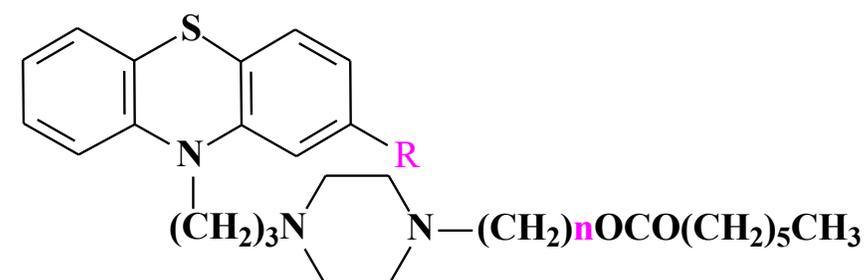
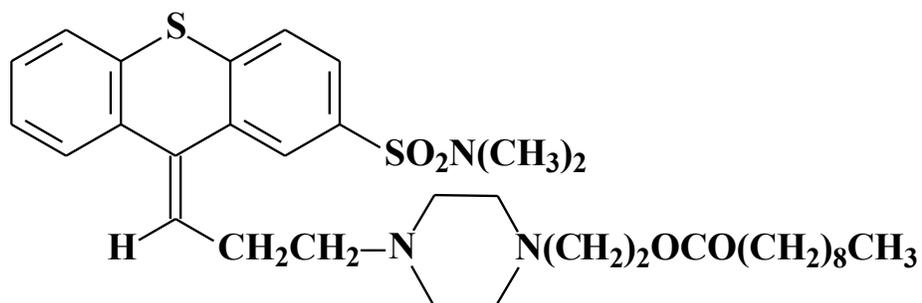
cis thiothixene



trans thiothixene

Σημαντικά για τη δράση είναι:

- η ακορεστότητα (το άζωτο βιοισοστερές μεθυλενίου **N- → C=C**)
- παρουσία 2-υποκαταστάτη
- η γεωμετρία
- το μήκος της αλυσίδας
- η απουσία διακλάδωσης
- η τελική αμίνη



R: Cl, CF₃

n: 5-8

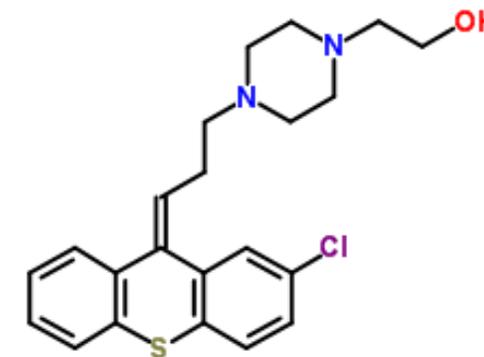
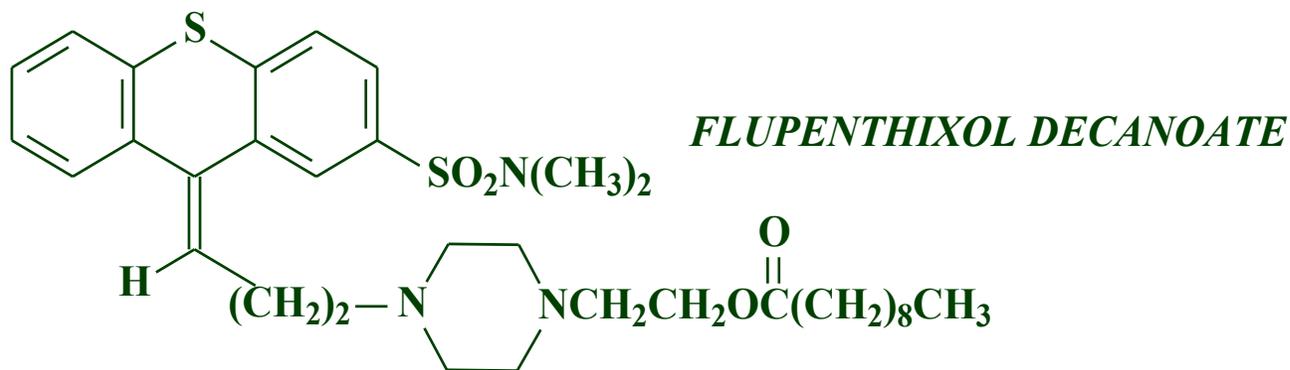
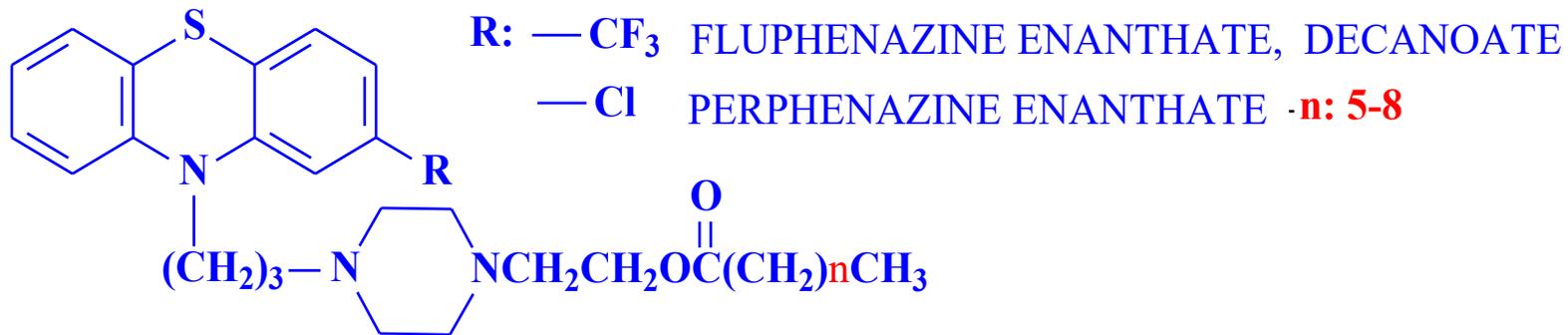
Λιπόφιλοι εστέρες ως προφάρμακα: ενδομυϊκή depot χορήγηση

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: αποφυγή φαινομένου 1^{ης} διόδου => **μείωση δόσολογίας**
- **Δυσκολότερο δοσολογικό σχήμα (σταδιακή αύξηση)**

Δεν παράγονται οι δραστικοί π-υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες

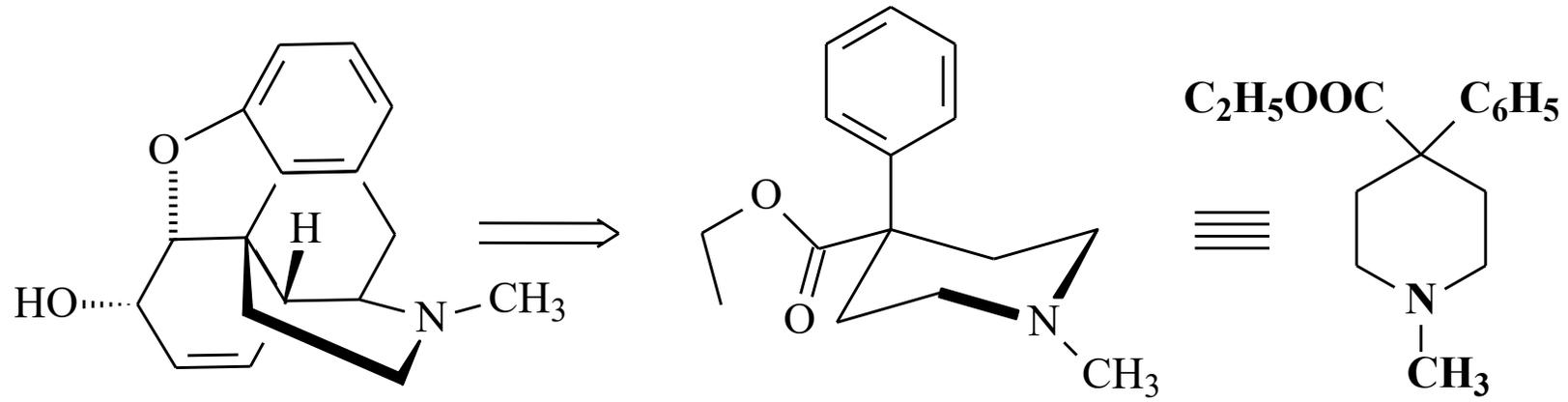




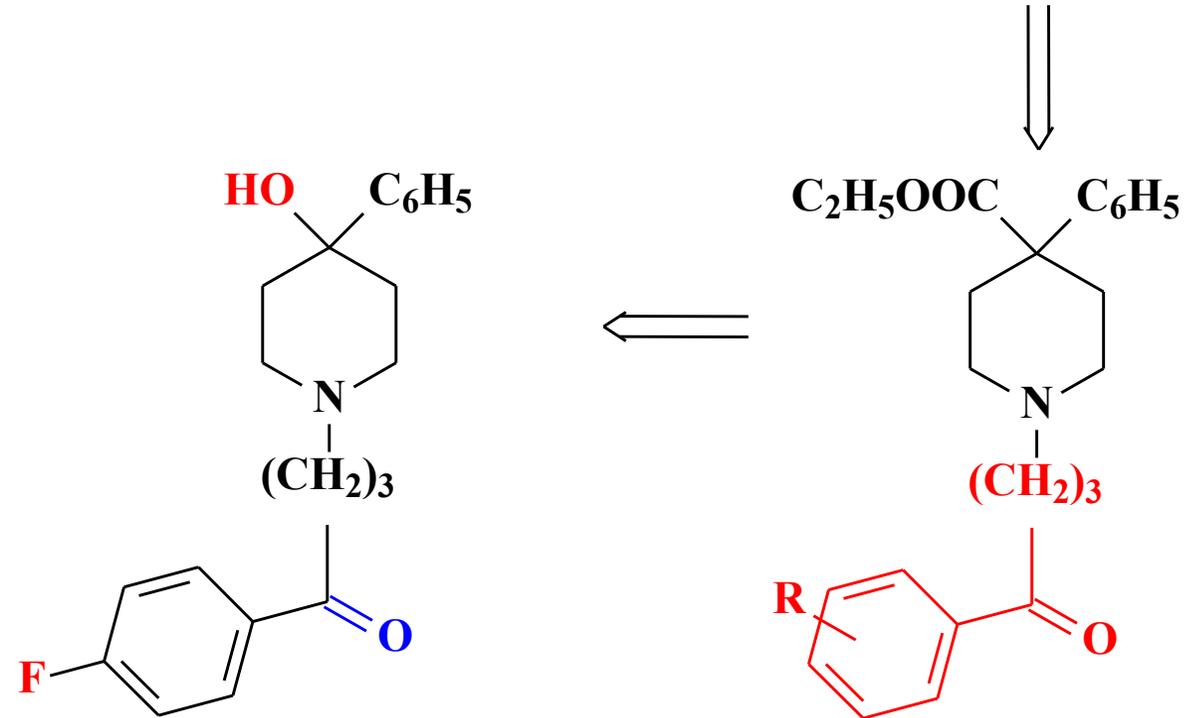
Zuclophenthixol (κυκλοφορεί και ως octanoate)

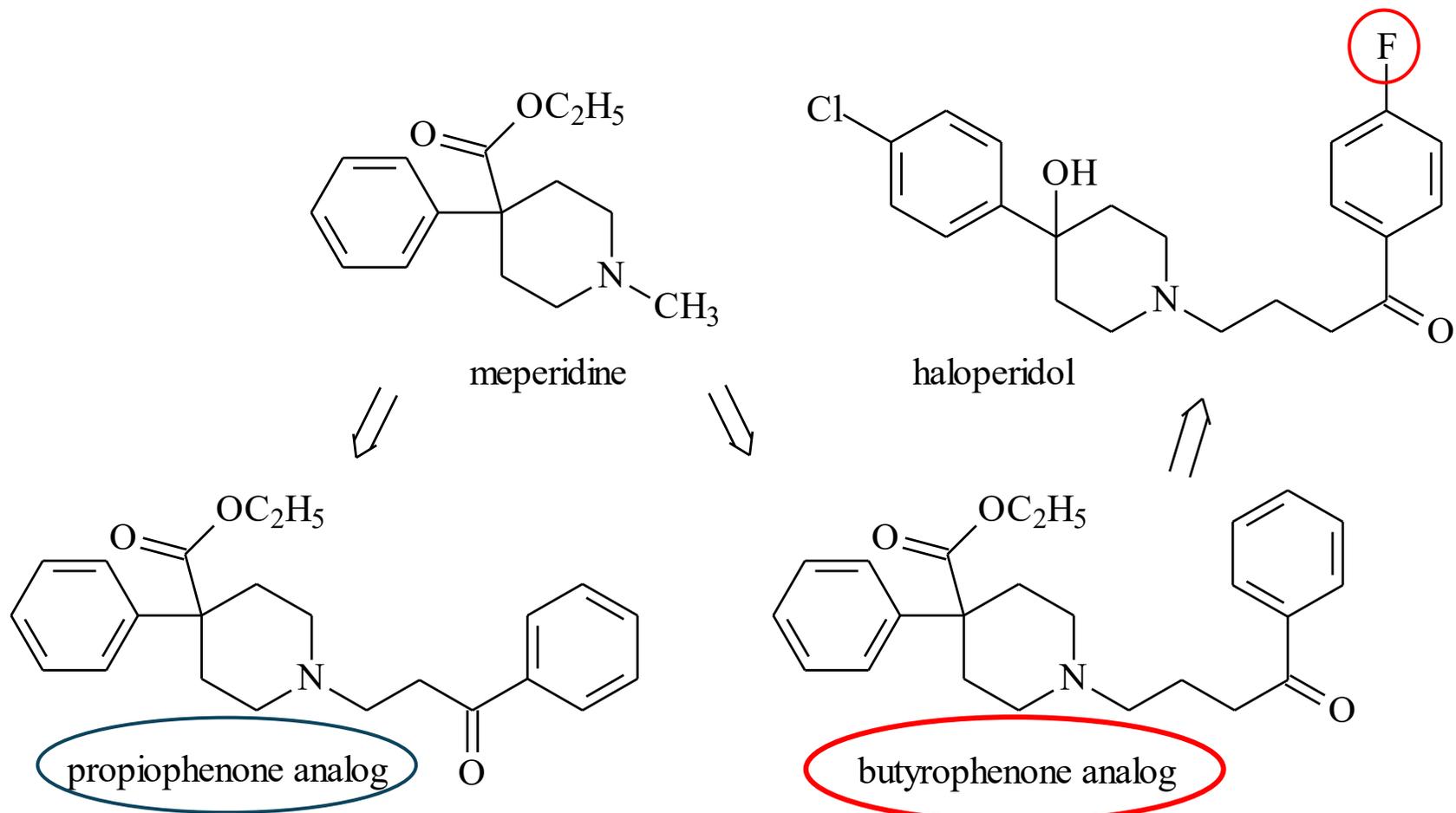
Αντιψυχωσικά φάρμακα παρατεταμένης δράσης για ενδομυϊκή χορήγηση depot (long-acting injectable antipsychotics): σταθερά επίπεδα του φαρμάκου, πιθανότητα μείωσης της δοσολογίας, βελτιωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία, μείωση της πιθανότητας υποτροπής.

Η εκπαίδευση του ασθενούς είναι καθοριστικής σημασίας.



Ανακάλυψη της αλοπεριδόλης
P. Janssen τέλη δεκαετίας 1950

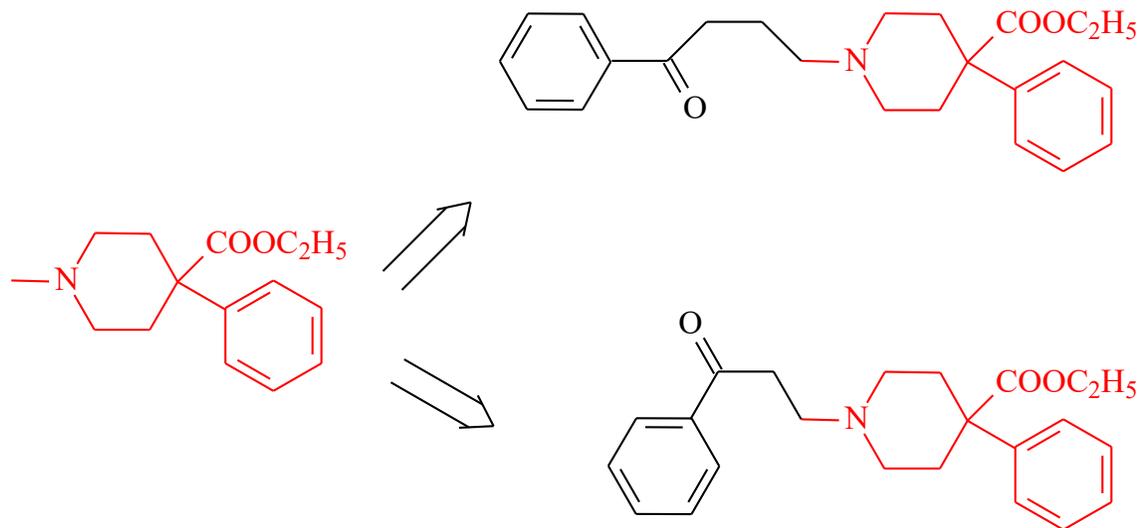




Ισχυρότερο αναλγητικό
ανταγωνισμός από nalorphine

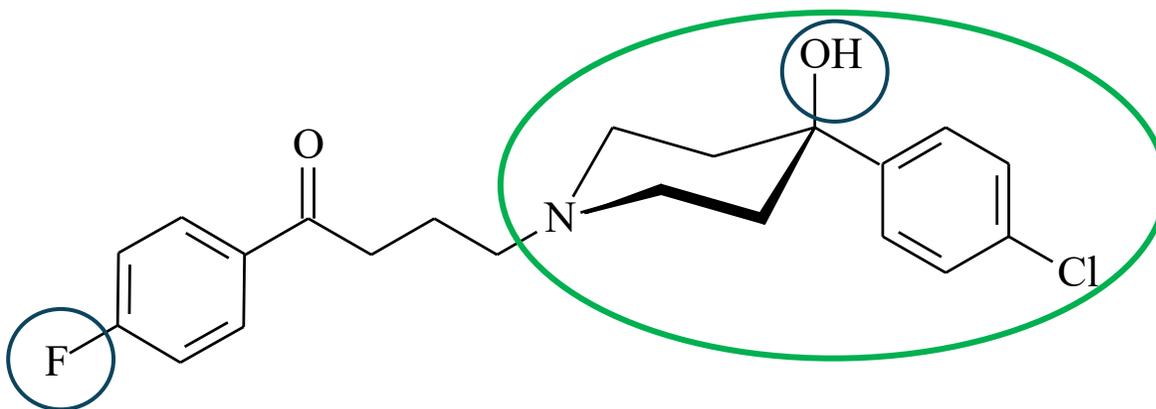
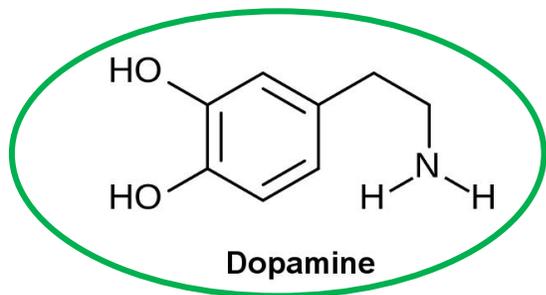
απώλεια αναλγησίας
νευροληπτική δράση ισοδύναμη του
chlorpromazine

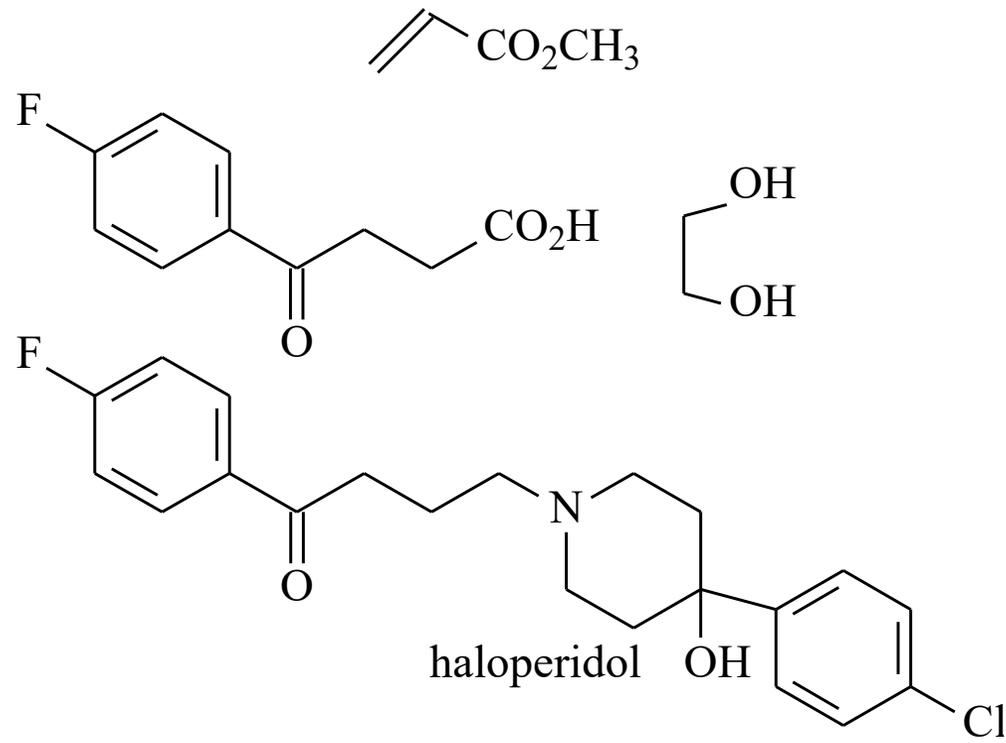
Ο Paul Janssen τροποποιεί τη meperidine και ανακαλύπτει τις **βουτυροφαινόνες**



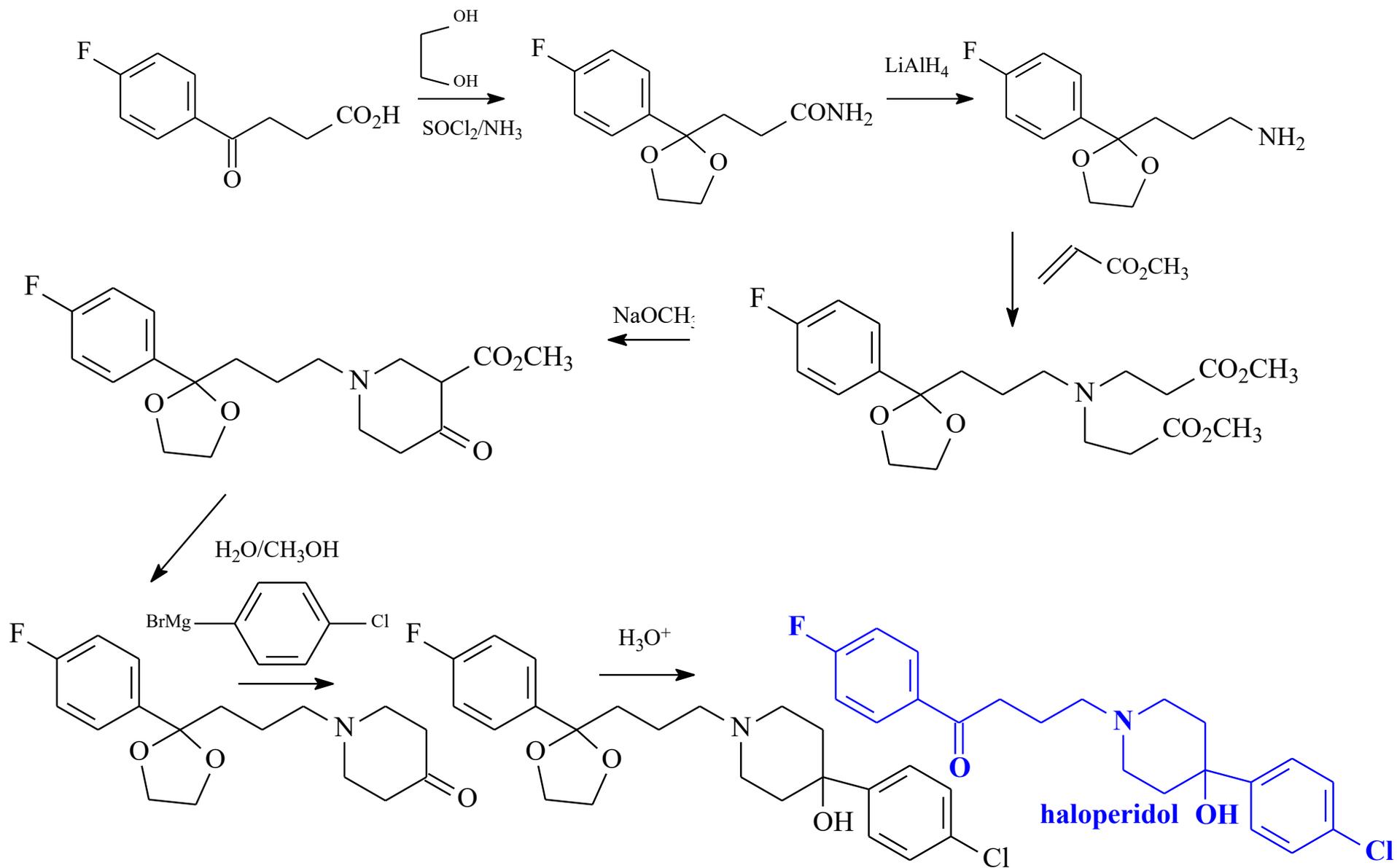
Η αύξηση του μήκους του *N*-υποκαταστάτη μείωσε σημαντικά την αναλγησία, αλλά προκάλεσε καταστολή του ΚΝΣ, που **αυξήθηκε σημαντικά με την εισαγωγή του π-φθορίου**.

Η 4-αρυλοπιπεριδίνη μιμείται την 2-φαινυλαιθυλαμινομάδα της ντοπαμίνης και αυξάνει τη συνάφεια για τους D υποδοχείς.

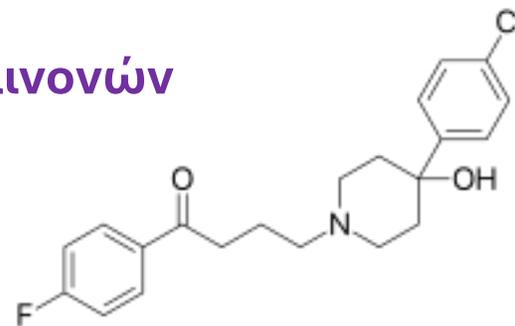




4-[4-(4-χλωροφαινυλο)-4-υδροξυπιπεριδιν-1-υλο]-1-(4-φθοροφαινυλο)βουταν-1-όνη

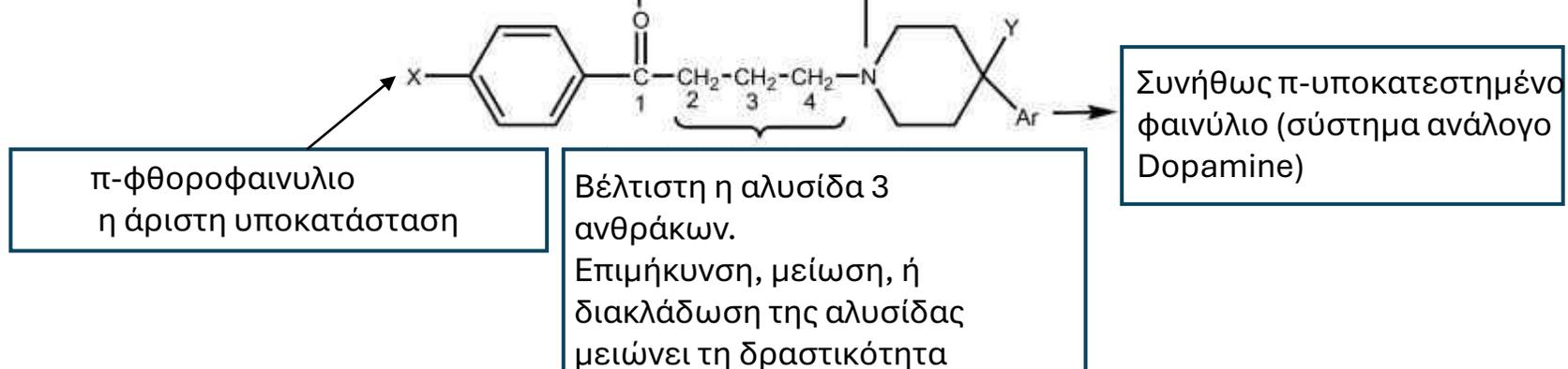


Σχέσεις δομής-δράσης (φθορο)βουρουροφαινονών



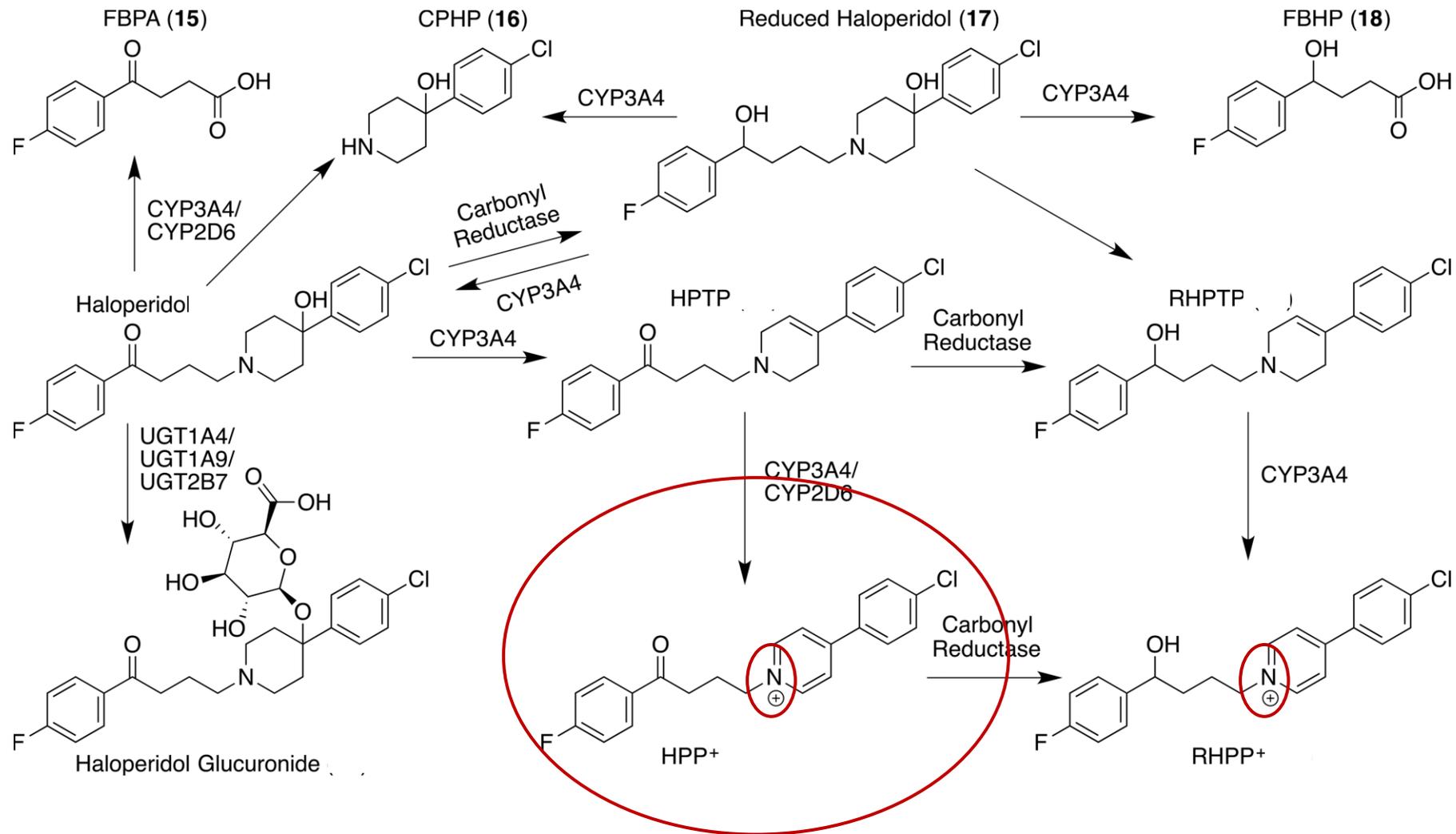
Απαραίτητη η παρουσία κετόνης.
Αντικατάσταση του καρβονυλίου από
θειοκαρβονύλιο, ή η αναγωγή σε
αλκοόλη μειώνει τη δραστικότητα.

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



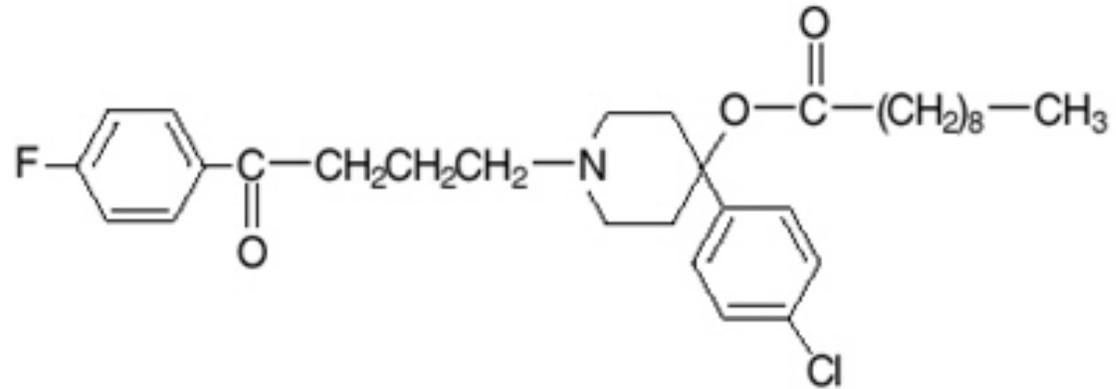
Άριστη διαπερατότητα bbb / μέτρια βιοδιαθεσιμότητα / ηπατικός μεταβολισμός, συχνά επαγόμενος (καπνιστές)

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

