

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

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

Πολυπλοκότητα – αλληλοεπικάλυψη – συνοδός νοσηρότητα

Η **σχιζοφρένεια** είναι διαταραχή «άγνωστης αιτιολογίας», που επηρεάζει τον τρόπο σκέψης, τα αισθήματα και τη συμπεριφορά του ατόμου- εμφανίζεται στο 1% του πληθυσμού.

Επηρεάζεται από γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες



Συμπτώματα

Θετικά: οπτικές και ακουστικές παραισθήσεις, παρανοήσεις, σύγχυση στη σκέψη και τον λόγο, ιδιόρρυθμη συμπεριφορά

Αρνητικά: άμβλυση συναισθηματικών αντιδράσεων, απουσία συναισθημάτων, στόχων και σκοπού, έλλειψη ενδιαφερόντων, έλλειψη ευχαρίστησης, αντικοινωνική συμπεριφορά, ανέκφραστο πρόσωπο, περιορισμός λόγου/λεξιλογίου, απροθυμία για σύναψη κοινωνικών σχέσεων, αυτοκτονική διάθεση.

- Τα **θετικά συμπτώματα** ανταποκρίνονται καλύτερα στην θεραπευτική αγωγή με τα τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα (=αποκλεισμός μετασυναπτικών υποδοχέων ντοπαμίνης)
- Τα **αρνητικά συμπτώματα** ανταποκρίνονται καλύτερα στα νεώτερα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα (διέγερση προσυναπτικών (αυτο)υποδοχέων ντοπαμίνης + αποκλεισμός υποδοχέων σεροτονίνης)



Η νοητική έκπτωση αρχίζει συνήθως πριν από την εκδήλωση της ασθένειας - η σοβαρότητα της δεν είναι πάντοτε δεδομένη

Επηρεάζει την ικανότητα εργασίας και ένταξης του ασθενούς στο κοινωνικό σύνολο

Θεραπεία: ηλεκτροσπασμοθεραπεία και φαρμακευτική αγωγή

Φαρμακοκεντρική προσέγγιση των ψυχιατρικών νοσημάτων, η χορήγηση νευροληπτικών φαρμάκων βασίζεται στην «υπόθεση της ντοπαμίνης» - τα συμπτώματα εξηγούνται από αύξηση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης, όμως **το μοντέλο του D2 αποκλεισμού είναι πολύ απλό**

Τα φάρμακα λειτουργούν ως αντίστροφοι αγωνιστές, μερικοί αγωνιστές, ή ανταγωνιστές, σε υποδοχείς ντοπαμίνης

Στόχοι της αγωγής: σταδιακή ελάττωση της έντασης των συμπτωμάτων + ενεργοποίηση ικανοτήτων

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

ΟΔΟΙ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Μεσοφλοιώδης οδός (Mesocortical pathway): η υποδραστηριότητα της συνδέεται με νοητική έκπτωση και τα αρνητικά συμπτώματα

Μεσομεταιχμιακή οδός (Mesolimbic pathway): η υπερδραστηριότητα της εξηγεί τα θετικά συμπτώματα, που αντιμετωπίζονται από τα τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα

Μελαινοραβδωτή οδός (Nigrostriatal pathway): ο ανταγωνισμός της αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση δυσκινησίας (εξωπυραμιδικά συμπτώματα)

Φυματοϋποφυσιακή οδός (Tuberoinfundibular pathway): καθώς η ντοπαμίνη αναστέλλει την έκκριση της προλακτίνης, ο ανταγωνισμός της ντοπαμίνης διεγείρει την έκκριση προλακτίνης από την υπόφυση, προκαλώντας υπερπρολακτιναιμία

Τυπικά αντιψυχωσικά : ανταγωνιστές της ντοπαμίνης στους D2 υποδοχείς

Παρενέργειες:

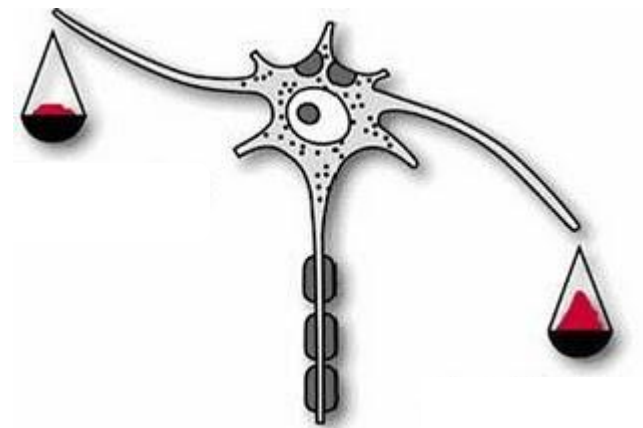
- **Αύξηση έκκρισης προλακτίνης (αποκλεισμός D2 υποδοχέων υπόφυσης):** γυναικομαστία, γαλακτόρροια, διαταραχές του κύκλου, σεξουαλική δυσλειτουργία, απώλεια οστικής μάζας
- **Νευρολογικά συμπτώματα:** εξωπυραμιδικό σύνδρομο, ακούσιες κινήσεις παρκινσονικού τύπου, ακαθησία, βραδυκινησία, τρόμος, άγχος, κίνδυνος όψιμης δυσκινησίας
- **Αποκλεισμός αδρενεργικών, χολινεργικών και ισταμινικών H1 υποδοχέων:** υπόταση, διαταραχές όρασης (θολή όραση), ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, αύξηση σωματικού βάρους

5-HT: αύξηση βάρους

H1: καταστολή

M: διπλωπία, δυσκολία ούρησης, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ταχυκαρδία (αντιχολινεργική δράση)

α1: ζάλη, ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, ανικανότητα

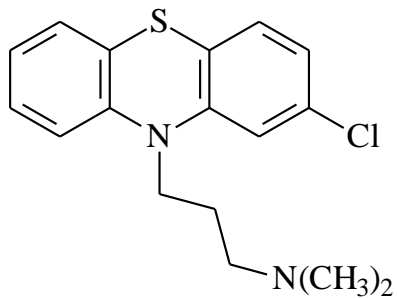


Τα τυπικά αντιψυχωσικά δεσμεύονται ισχυρά στους D2 υποδοχείς (ασθενέστερα στους M1, H1 και α1): χορηγούνται σε μικρές δόσεις => κίνδυνος δυσκινησίας / παρκινονισμού, αλλά συνολικά λίγες παρενέργειες
Αντιμετώπιση κυρίως των θετικών συμπτωμάτων

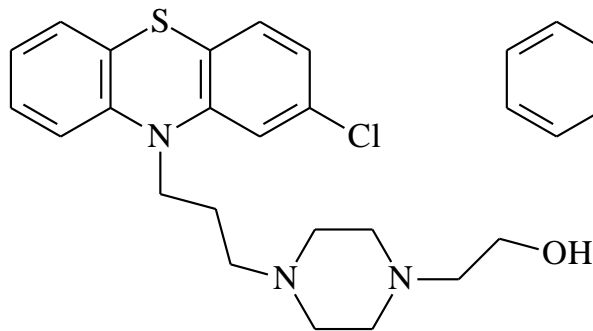
Τα άτυπα αντιψυχωσικά είναι **ασθενείς D2 αποκλειστές** και ισχυροί 5-HT_{2A} αντίστροφοι αγωνιστές κυρίως στον φλοιό: ο σεροτονινεργικός αποκλεισμός **μειώνει την έκλυση σεροτονίνης και συνεισφέρει στη δράση τους.**

Οι υποδοχείς 5HT-2A εντοπίζονται κυρίως στον προσυναπτικό ντοπαμινεργικό νευρώνα, στην μελαινοραβδωτή και μεσοφλοιώδη οδό. Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα αυξάνουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης εξισορροπώντας τον ανταγωνισμό της ντοπαμίνης σε αυτές τις οδούς: μείωση πιθανότητας παρενεργειών.

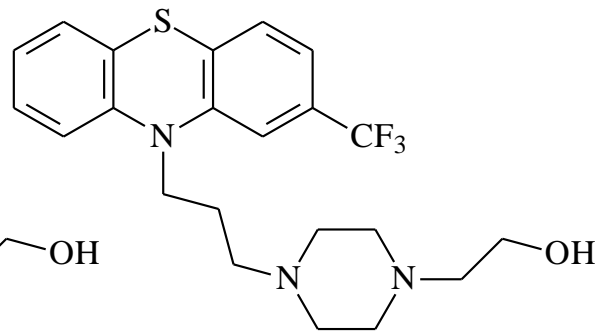
Αντιμετώπιση κυρίως των αρνητικών συμπτωμάτων, μικρότερη πιθανότητα/σοβαρότητα παρκινσονισμού + βελτίωση νοητικής λειτουργίας



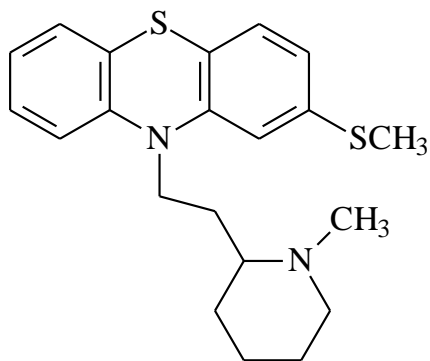
chlorpromazine



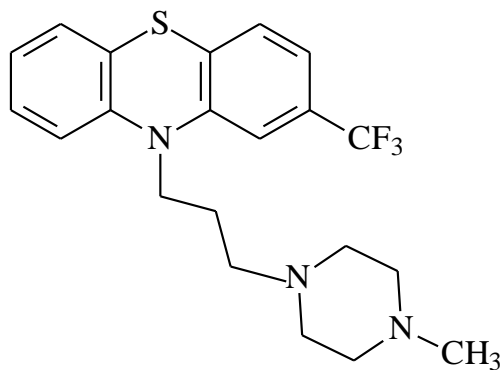
perphenazine



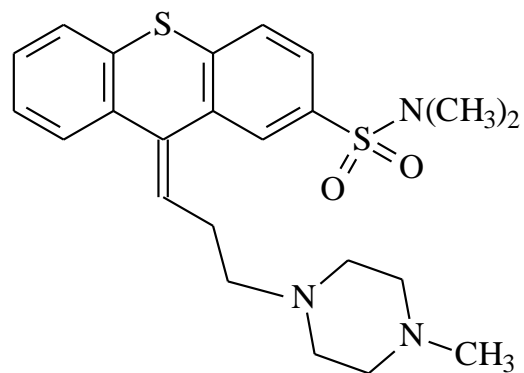
fluphenazine



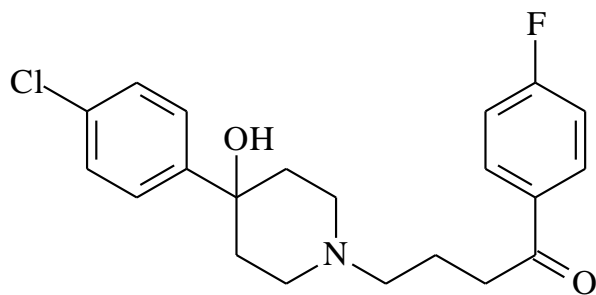
thioridazine



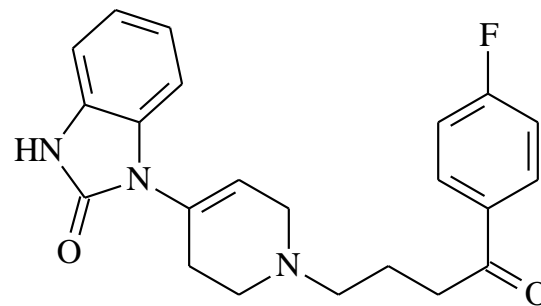
trifluoroperazine



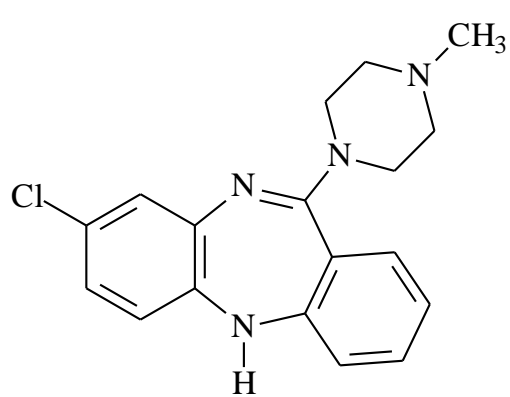
thiothixene



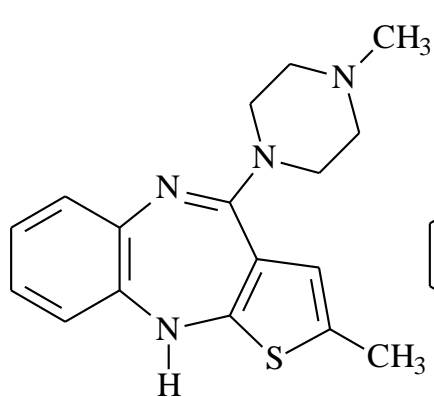
haloperidol



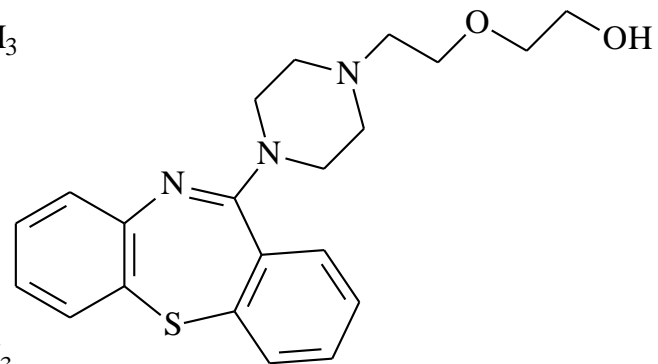
droperidol



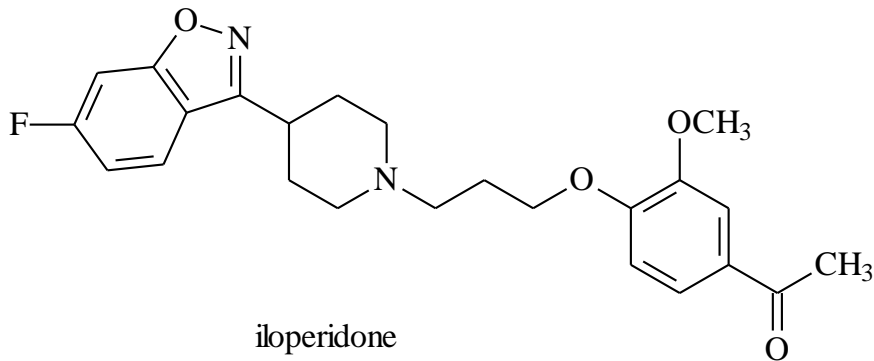
clozapine



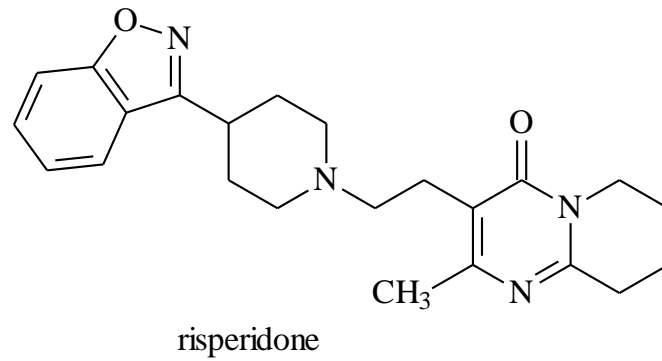
olanzepine



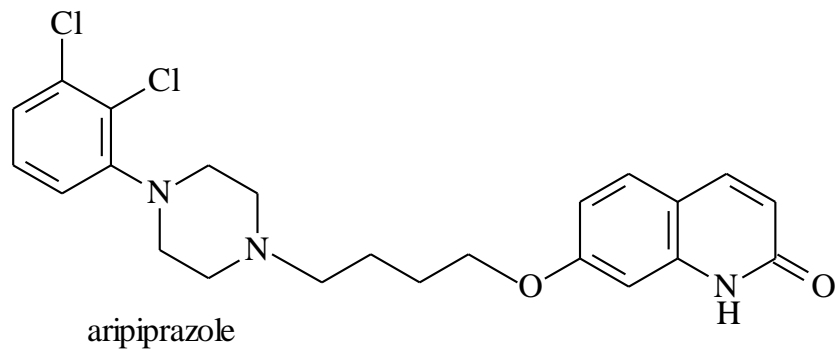
quetiapine



iloperidone



risperidone

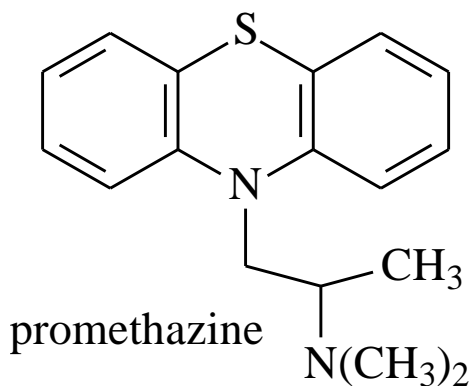


aripiprazole

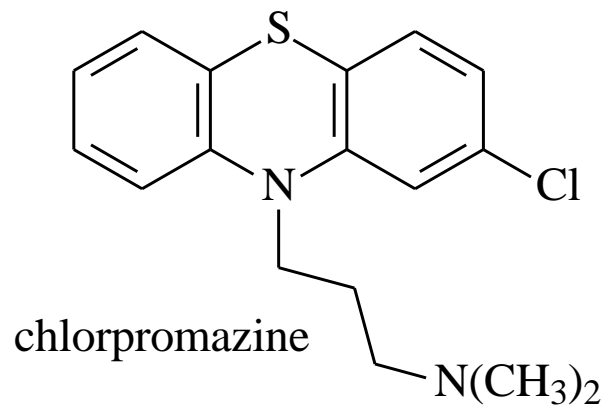
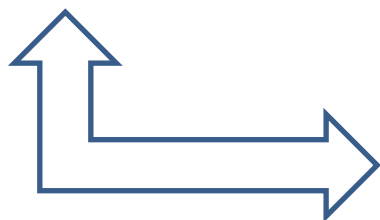
ΤΥΠΙΚΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

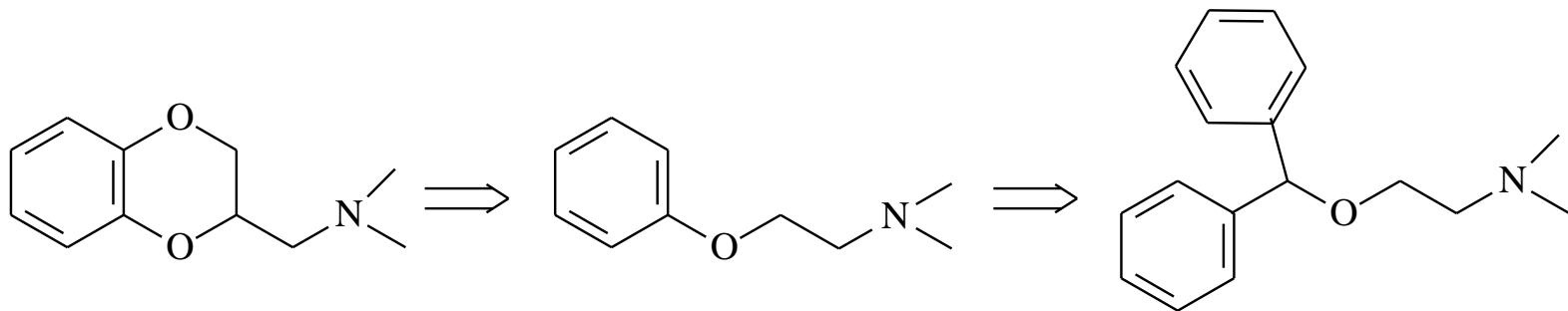
- I. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΦΑΙΝΟΘΕΙΑΖΙΝΗΣ –αλειφατικά, πιπεριδινικά, πιπεραζινικά
- II. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΘΕΙΟΞΑΝΘΕΝΙΟΥ
- III. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΒΟΥΤΥΡΟΦΑΙΝΟΝΗΣ

Ι. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΦΑΙΝΟΘΕΙΑΖΙΝΗΣ



Το πρώτο αντιψυχωσικό φάρμακο προήλθε από τροποποίηση ανθελμινθικών και αντιϊσταμινικών ενώσεων

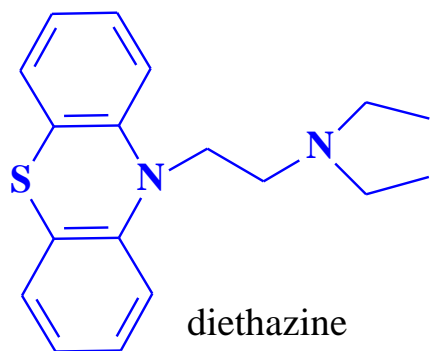




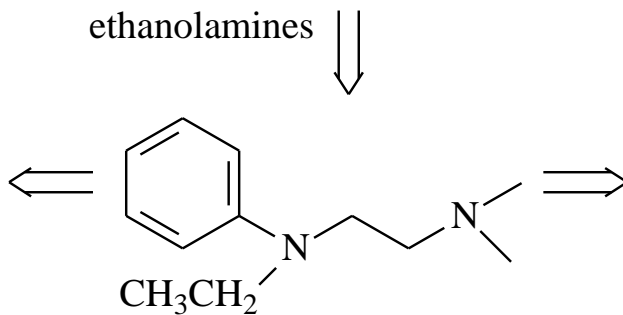
benzodioxanes

ethanolamines

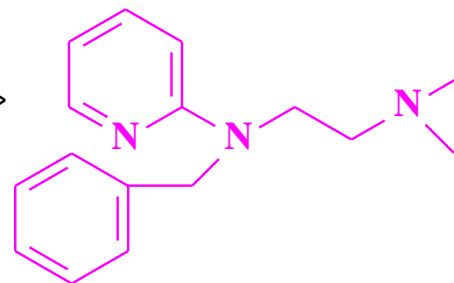
diphenhydramine



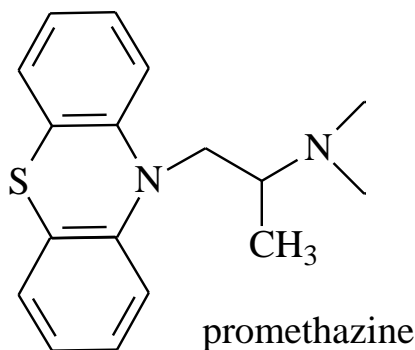
diethazine
(anti parkinson)



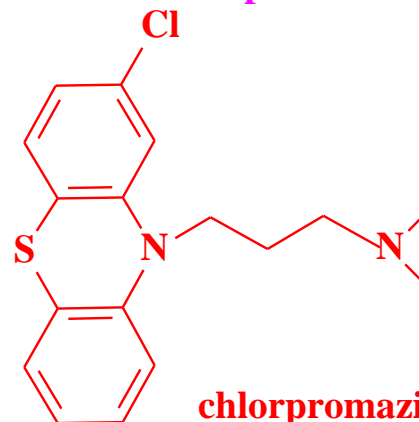
ethylenediamines



tripelenamine



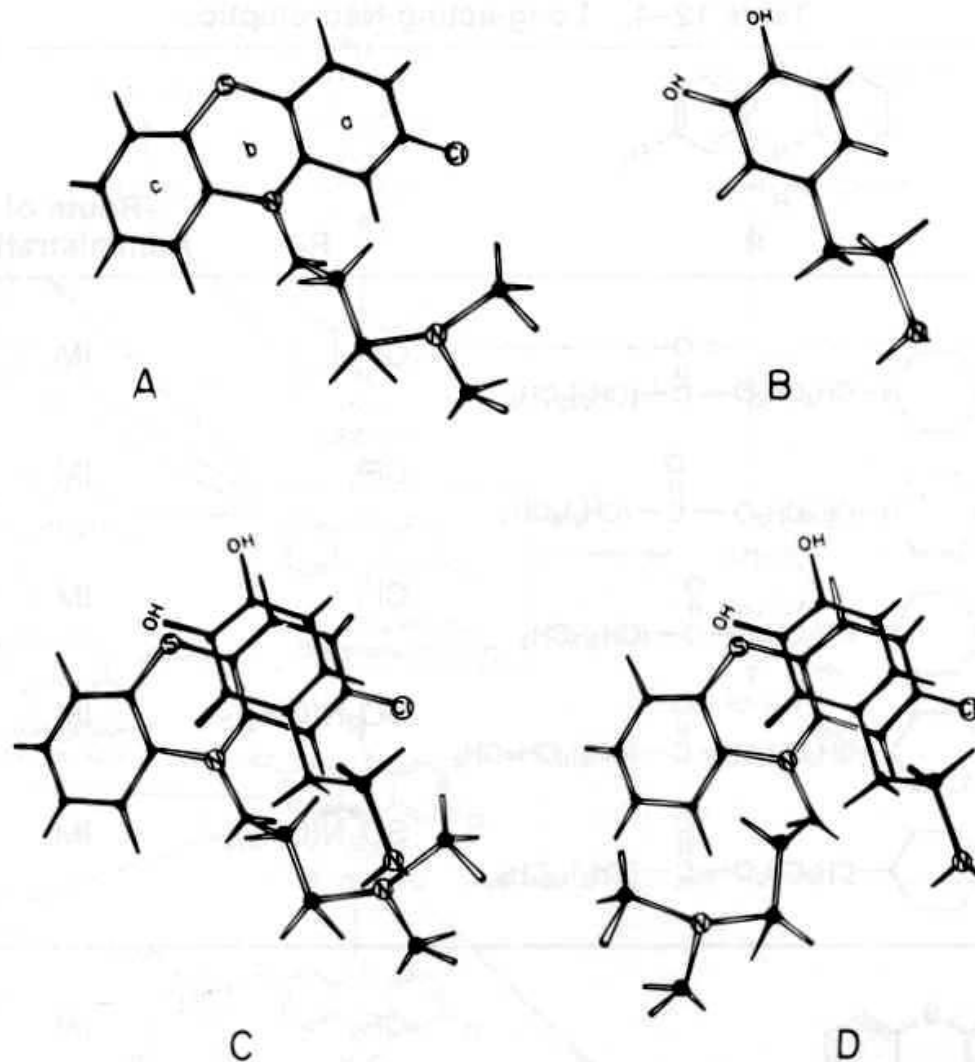
promethazine



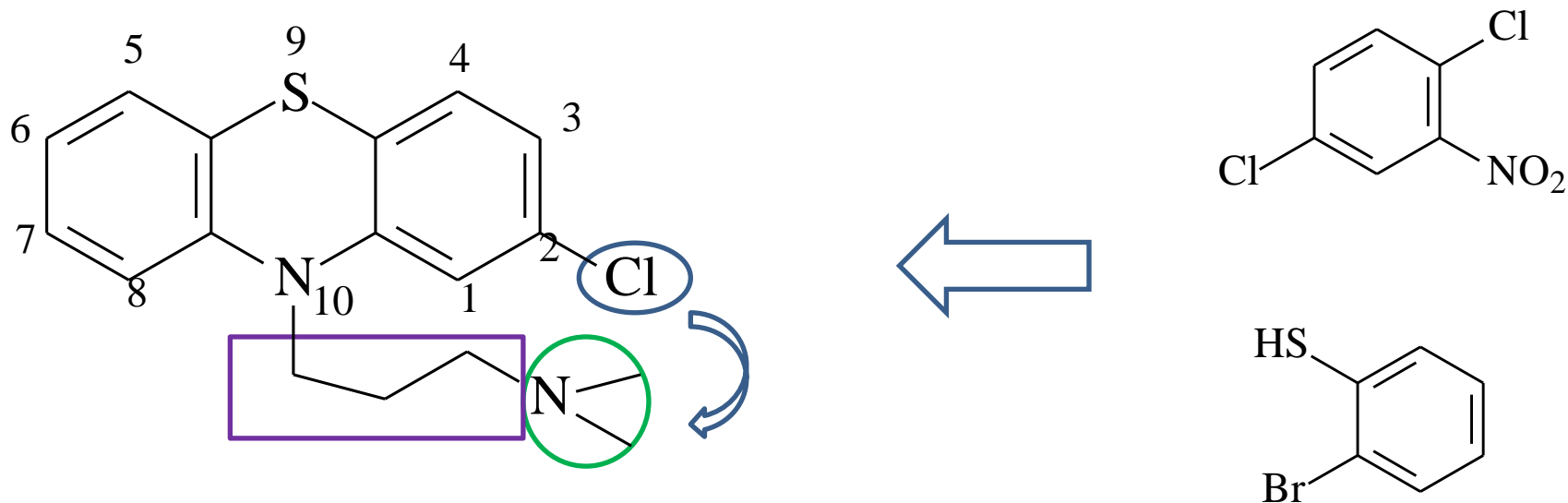
chlorpromazine

Ανάπτυξη φαινοθειαζιλικών παραγώγων

Σύνδεση στους
D-υποδοχείς

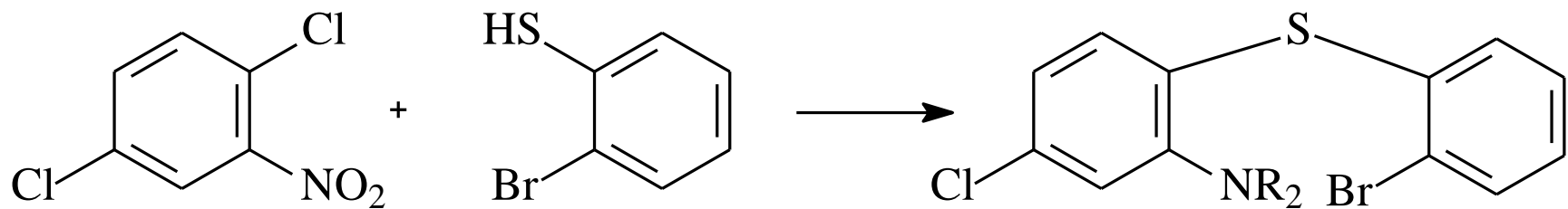


Διαμόρφωση chlorpromazine (A) και domamine (B) σε συμφωνία με τις κρυσταλλικές τους δομές. Τοποθέτηση του B επί του A φαίνεται στο C και του B επί της trans-chlorpromazine στο D.

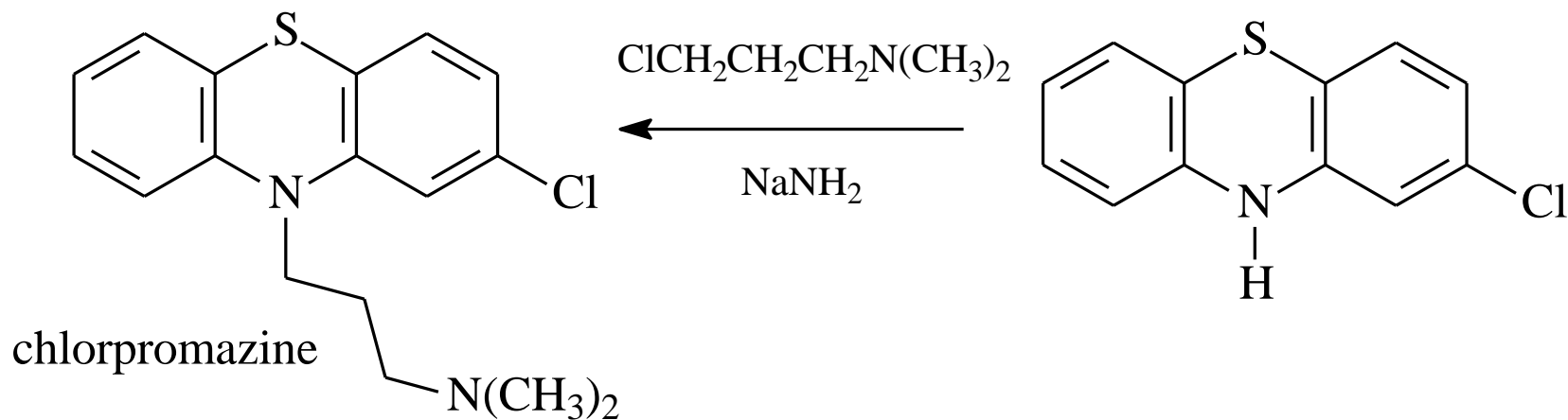


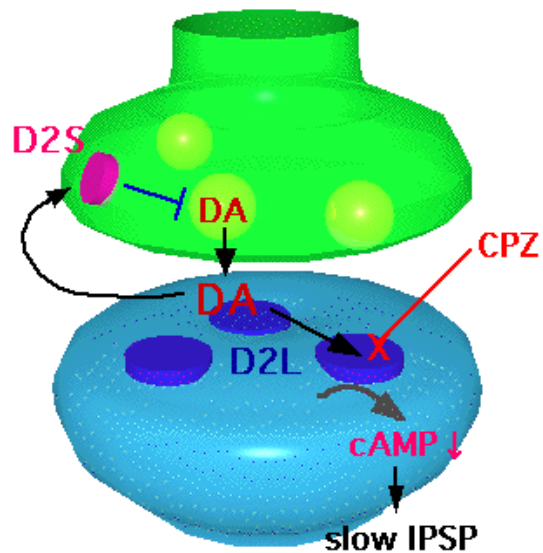
3-(2-χλωρο-10H-φαινοθειαζιν-10-υλο)-N,N-διμεθυλοπροπαναμίνη-1

- Η σημασία του χλωρίου
- Τελική τριτοταγής αμινομάδα (πρωτονιωμένη) σε ισορροπία με τη βάση (πρωτοταγής/δευτεροταγής λιγότερο δραστικές)
- N,N-διμεθυλαμινο-, < πιπεριдино-, < πιπεραζινο- οι καλύτεροι υποκαταστάτες για D2 αποκλεισμό



III R=O
 IV R=H

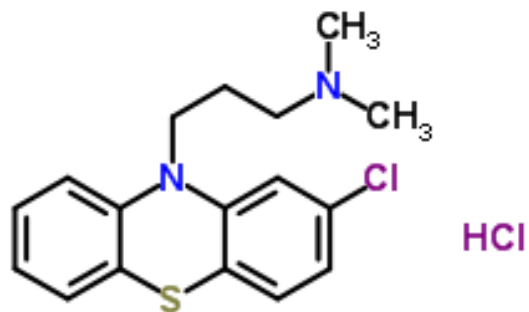


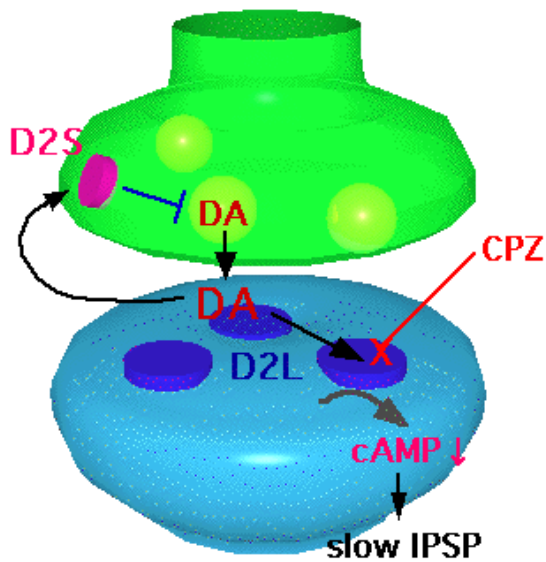


Οι **προσυναπτικοί D2S** λειτουργούν ως αυτοϋποδοχείς, ενώ **οι D2L είναι μετασυναπτικοί** υποδοχείς

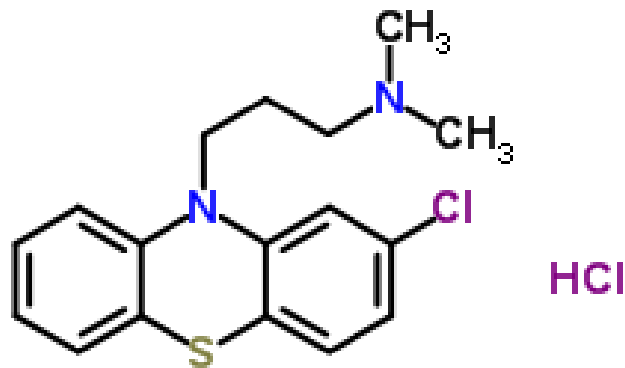
Η **χλωροπρομαζίνη (CPZ)** μειώνει την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση **ανταγωνιζόμενη την διεγερσιμότητα του D2L υποδοχέα**, με συνέπεια την αναστολή οδών δεύτερων μηνυμάτων:

- Αναστολή αδενυλικής κυκλάσης - παραγωγής cAMP
- Αναστολή πρωτεϊνικής κινάσης A - φωσφορυλίωσης διαύλων ασβεστίου και καλίου
- Αναστολή εισόδου Ca^{++} /επαγωγή εξόδου K^{+} = **υπερπόλωση του κυττάρου**





Αντίθετα, η δέσμευση **ντοπαμίνης** στους προσυναπτικούς **D2S** υποδοχείς δίνει σήμα ανάδρομης ρύθμισης: ο αποκλεισμός τους αυξάνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης στο συναπτικό χάσμα



Χημικά σταθερές, μεταβολικά ασταθείς ενώσεις

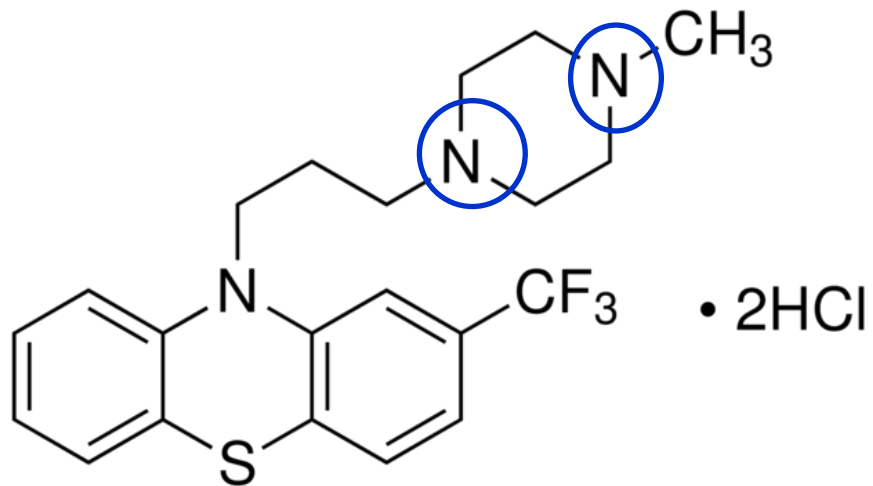
•Σύμφωνα με την «υπόθεση της ντοπαμίνης» η σχιζοφρένεια αποδίδεται σε διαταραχή της προσυναπτικής απελευθέρωσης ντοπαμίνης.

•Τα αντιψυχωσικά φάρμακα χωρίς να θεραπεύουν το αίτιο παρεμβαίνουν αναστέλλοντας τους D2 συναπτικούς υποδοχείς ντοπαμίνης. Όμως, συνήθως αυξάνουν (έμμεσα) τη βιοσύνθεση της ντοπαμίνης.

•Αν ο ασθενής σταματήσει απότομα τη θεραπεία τα συμπτώματα της νόσου επανέρχονται δριμύτερα.

Δομικά χαρακτηριστικά φαινοθειαζινικών παραγώγων

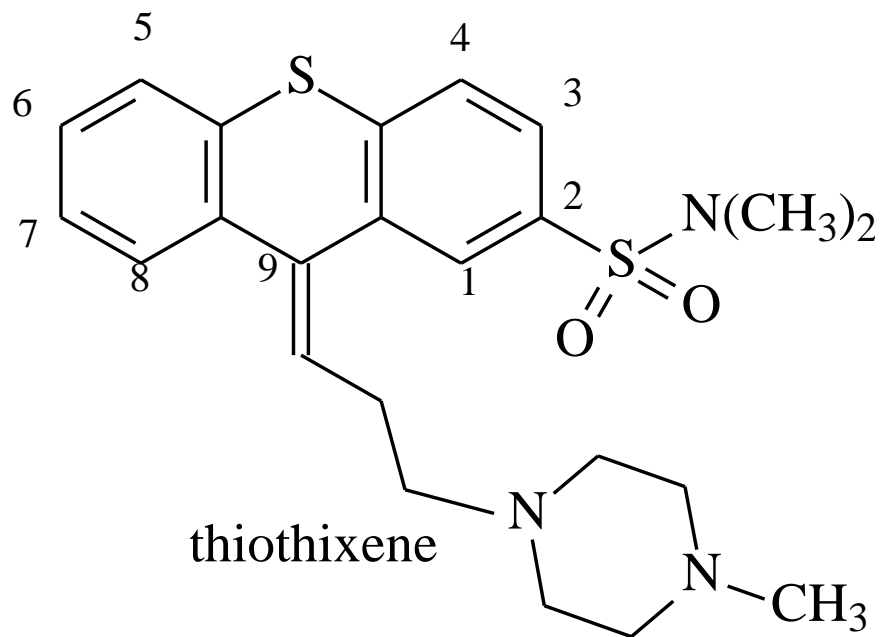
- **Λιπόφιλα μόρια**, διαπερνούν τον BBB ως βάσεις και συσσωρεύονται σε ιστούς με έντονη αιμάτωση (εγκέφαλος, πνεύμονες)
- **Απαραιτήτως υπάρχει 2-υποκαταστάτης - ηλεκτρονιοδέκτης**
- **Αλυσίδα 3C** με τελική **τριτοταγή αμίνη** (οι non-μεταβολίτες είναι λιγότερο δραστικοί)
- **Μικρή βιοδιαθεσιμότητα** για την από του στόματος χορήγηση (εκτεταμένος μεταβολισμός πρώτης διόδου). N-απαλκυλίωση, N-οξειδωση, S-οξειδωση, 7-υδροξυλίωση - αδρανείς μεταβολίτες (εκτός των 7-OH που συνεισφέρουν στις ανεπιθύμητες ενέργειες)
- **Λιπόφιλοι εστέρες ως προφάρμακα**



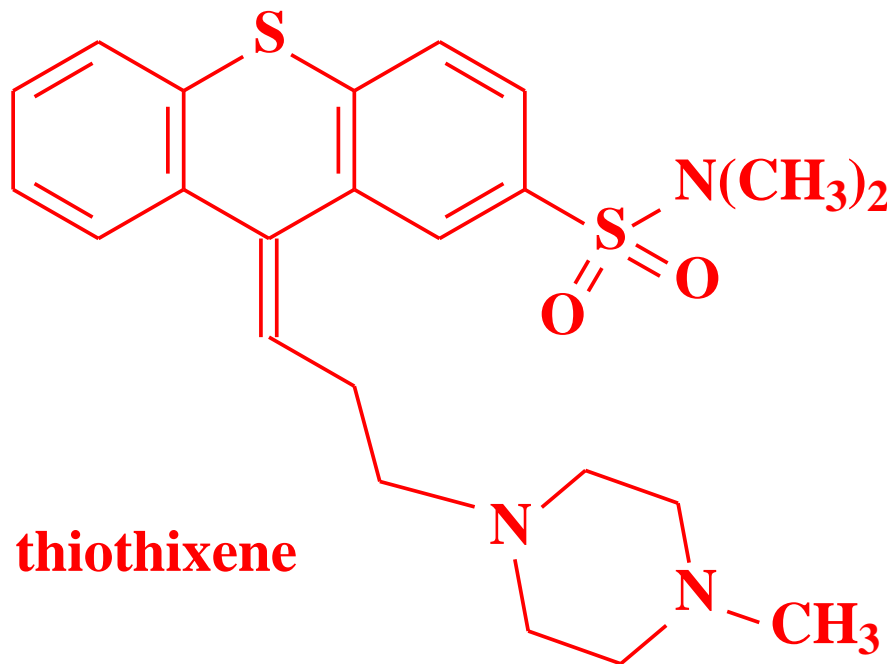
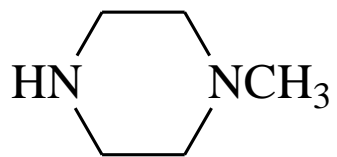
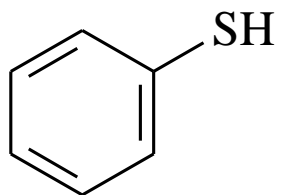
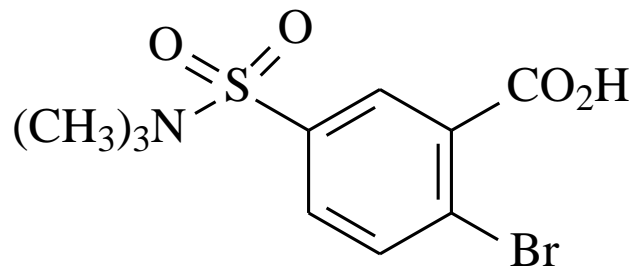
Τα πιπεραζινικά παράγωγα συνδέονται **ισχυρότερα** και **εκλεκτικότερα** στους υποδοχείς ντοπαμίνης

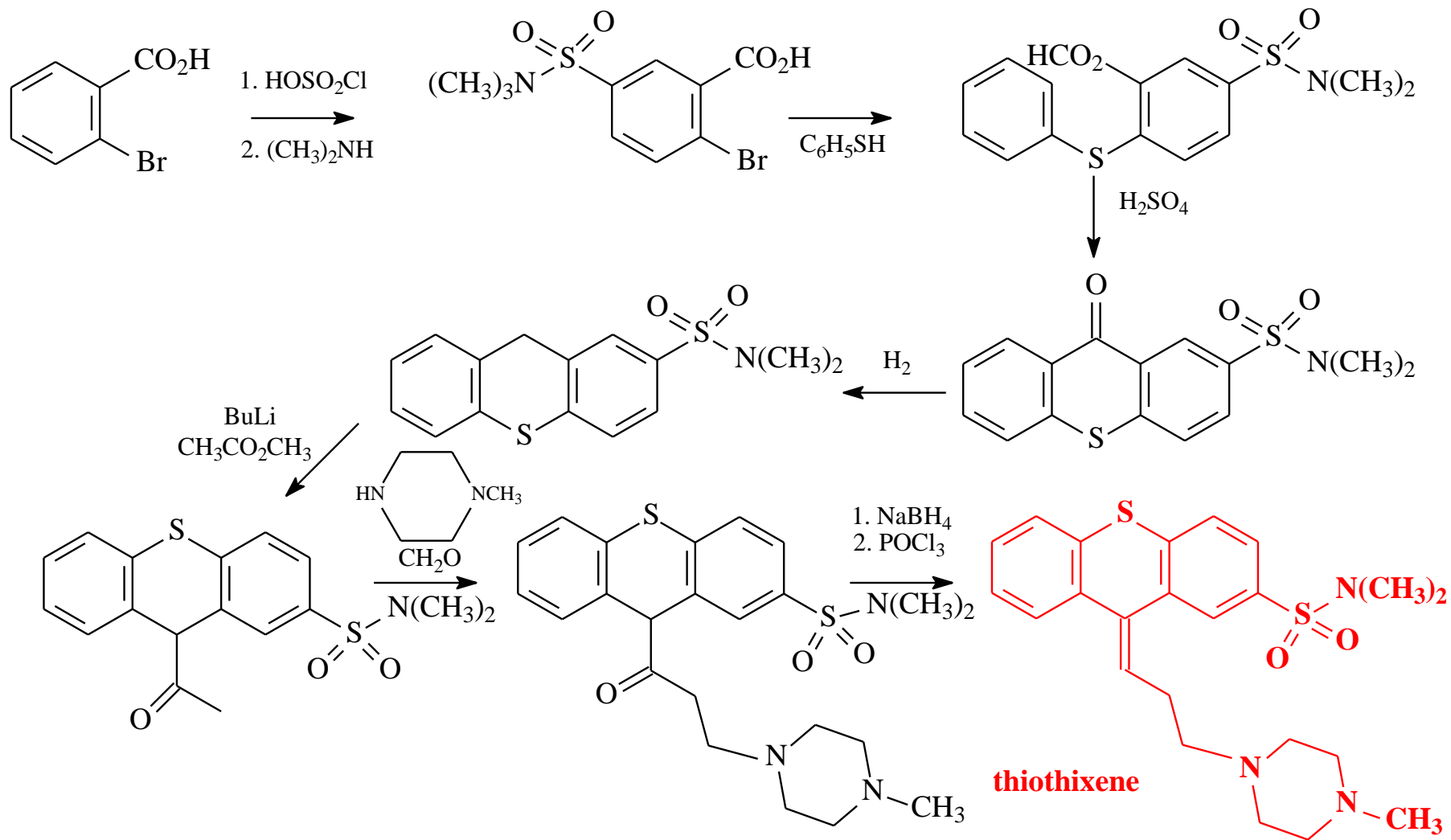
Συνδέονται ασθενέστερα στους χολινεργικούς, ισταμινικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς => μικρότερη πιθανότητα για ανάπτυξη ορθοστατικής υπότασης, ξηροστομίας, ταχυκαρδίας, δυσκοιλιότητας κλπ

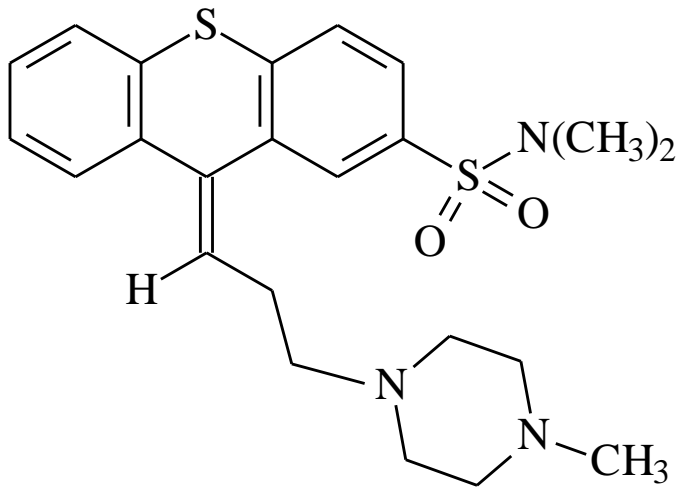
II. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΘΕΙΟΞΑΝΘΕΝΙΟΥ



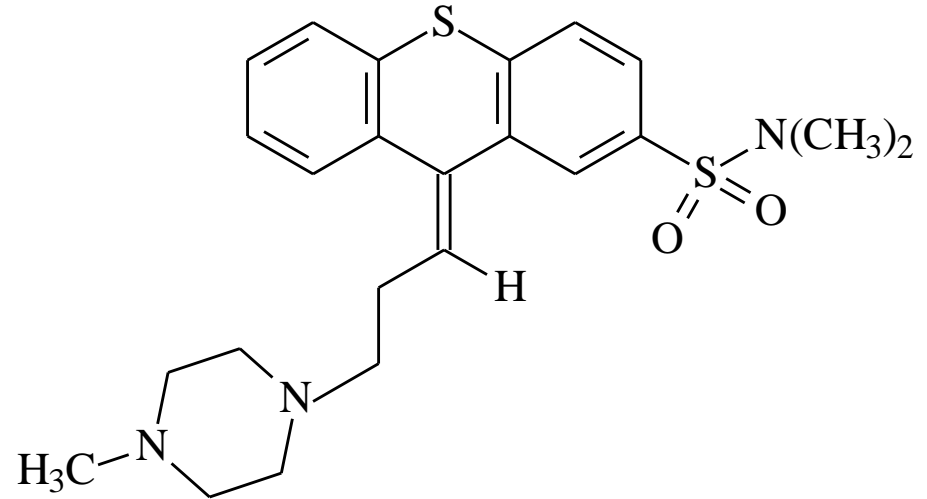
(9Z)-N,N-διμεθυλο-9-[3-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)προπυλιδενο]-9H-θειοξανθενο-2-σουλφοναμίδιο







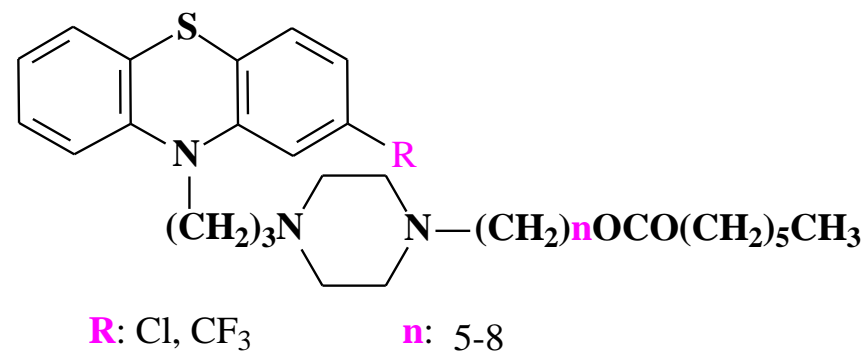
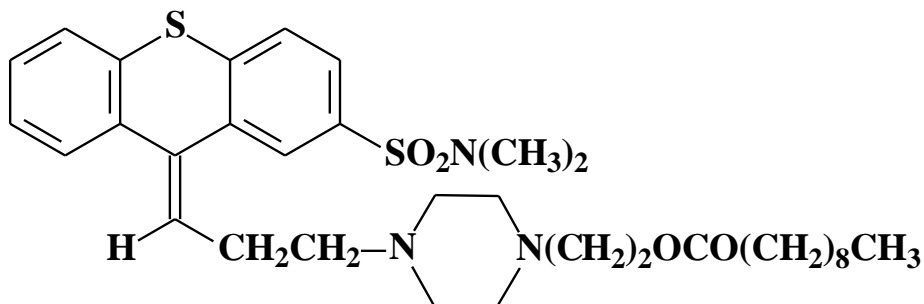
cis thiothixene



trans thiothixene

- η ακορεστότητα (ισοστερής αντικατάσταση: **N-10** → **C=C**)
- ο 2-υποκαταστάτης
- το γεωμετρικό ισομερές
- το μήκος της αλυσίδας και η απουσία διακλάδωσης
- το είδος της τελικής αμίνης

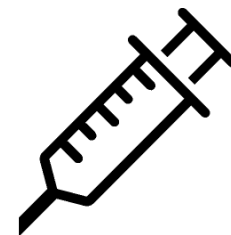
είναι σημαντικά για την εκδήλωση της νευροληπτικής δράσης

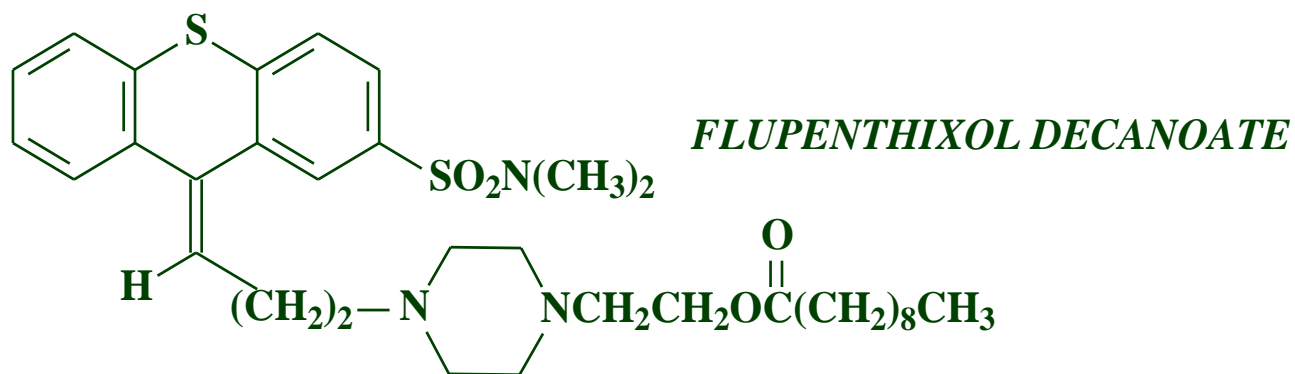
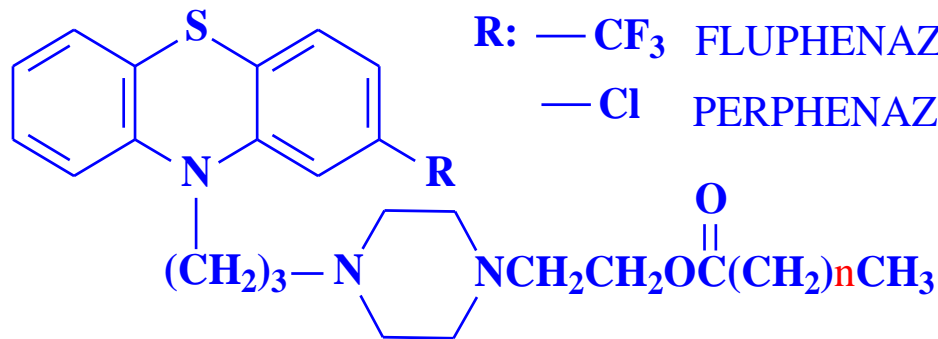


Λιπόφιλοι εστέρες ως προφάρμακα: ενδομυϊκή depot χορήγηση

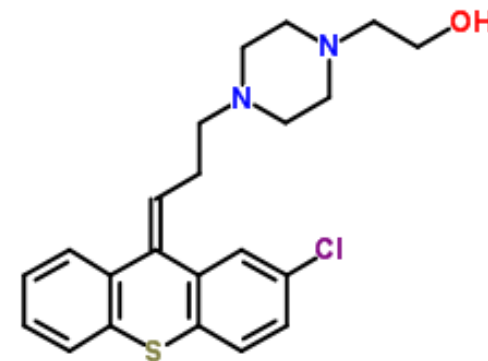
- Βραδεία αλλά αποτελεσματική μετάβαση του φαρμάκου από το σημείο της ένεσης προς το πλάσμα = μεγάλη διάρκεια δράσης
- Αύξηση βιοδιαθεσιμότητας στο ελεύθερο φάρμακο (**4-10 φορές x oral**) - αποφυγή φαινομένου 1^{ης} διόδου
- **Δυσκολότερο δοσολογικό σχήμα (σταδιακή αύξηση)**

Δεν παράγονται οι δραστικοί π-υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες



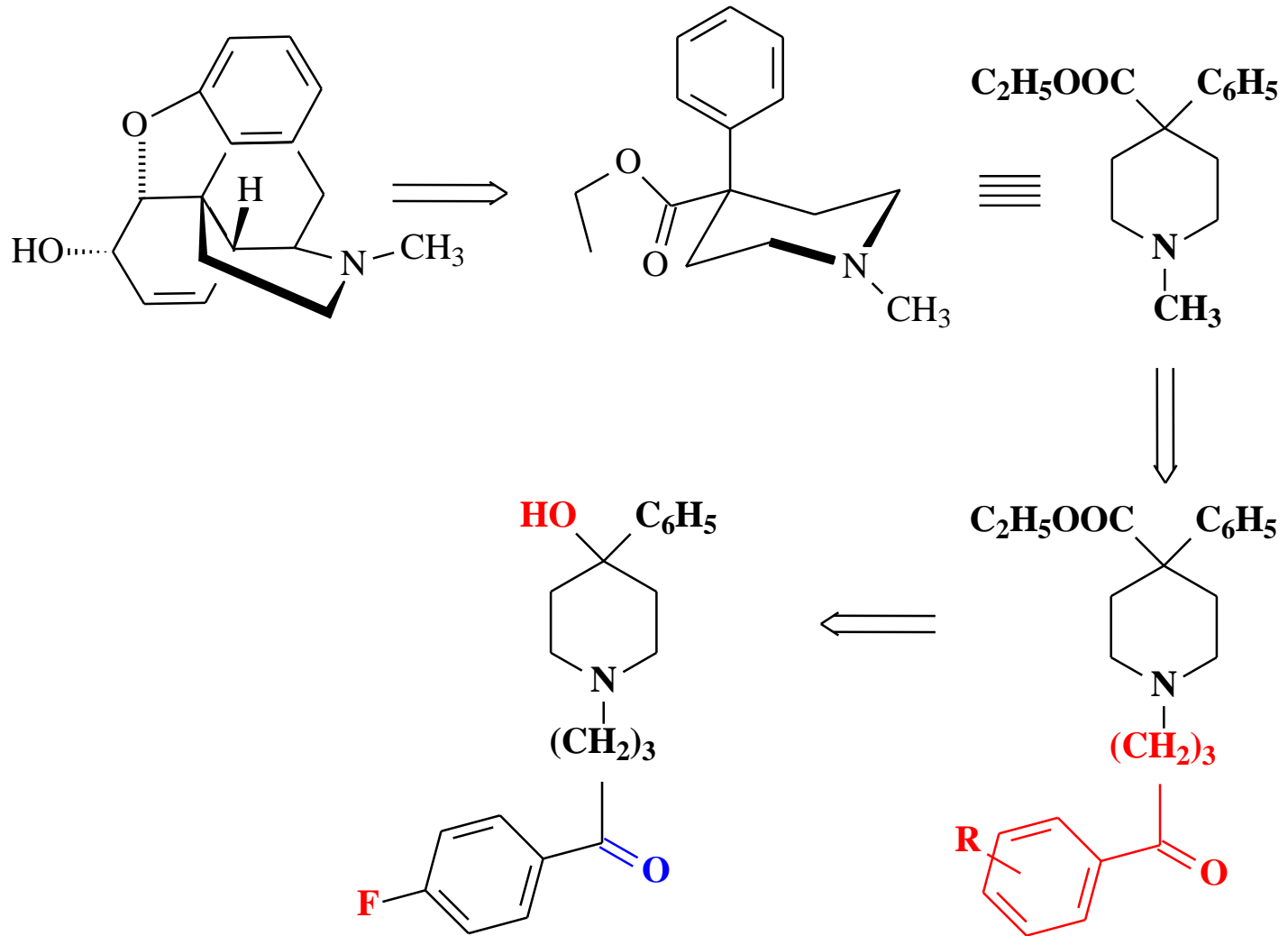


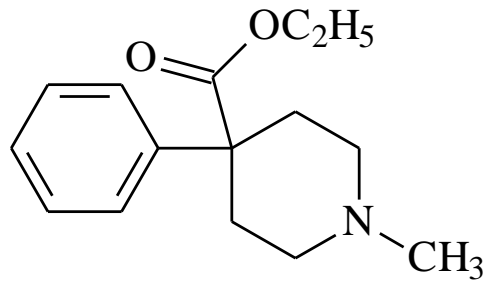
Νευροληπτικά παρατεταμένης δράσεως
 για ενδομυϊκή χορήγηση depot



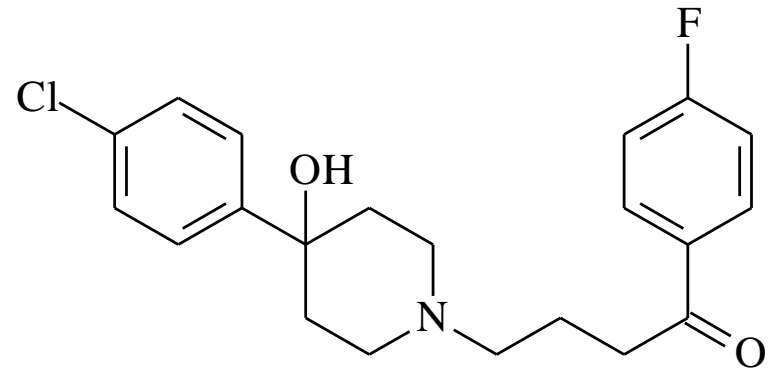
Zuclopenthixol (κυκλοφορεί και ως octanoate)

III. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΒΟΥΤΥΡΟΦΑΙΝΟΝΗΣ - haloperidol

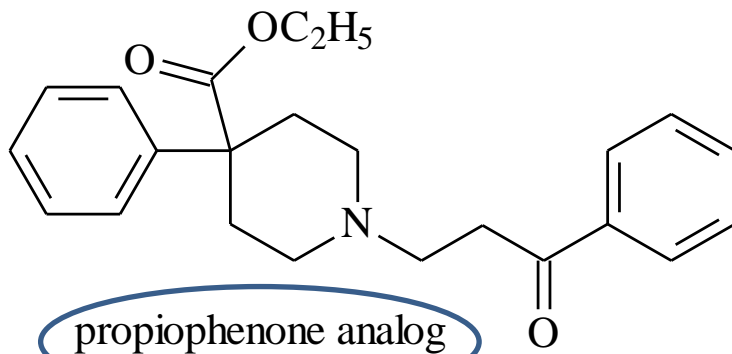




meperidine



haloperidol

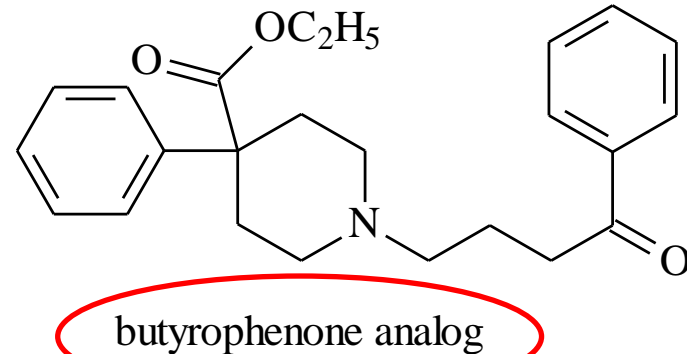


propiofenone analog

αναλγητικό x 2

(αύξηση λιποφιλίας?)

ανταγωνισμός από nalorphine

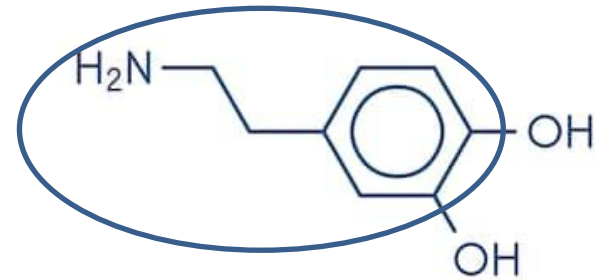
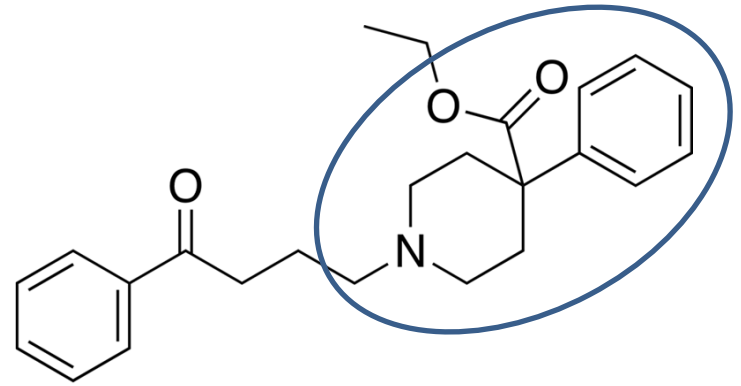
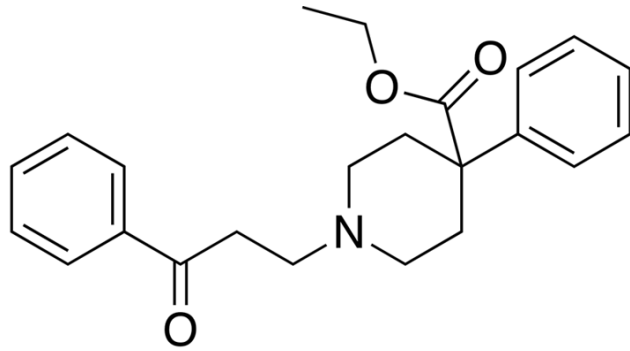
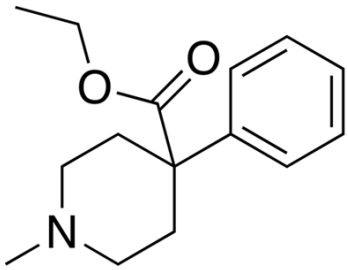


butyrophenone analog

απώλεια αναλγησίας

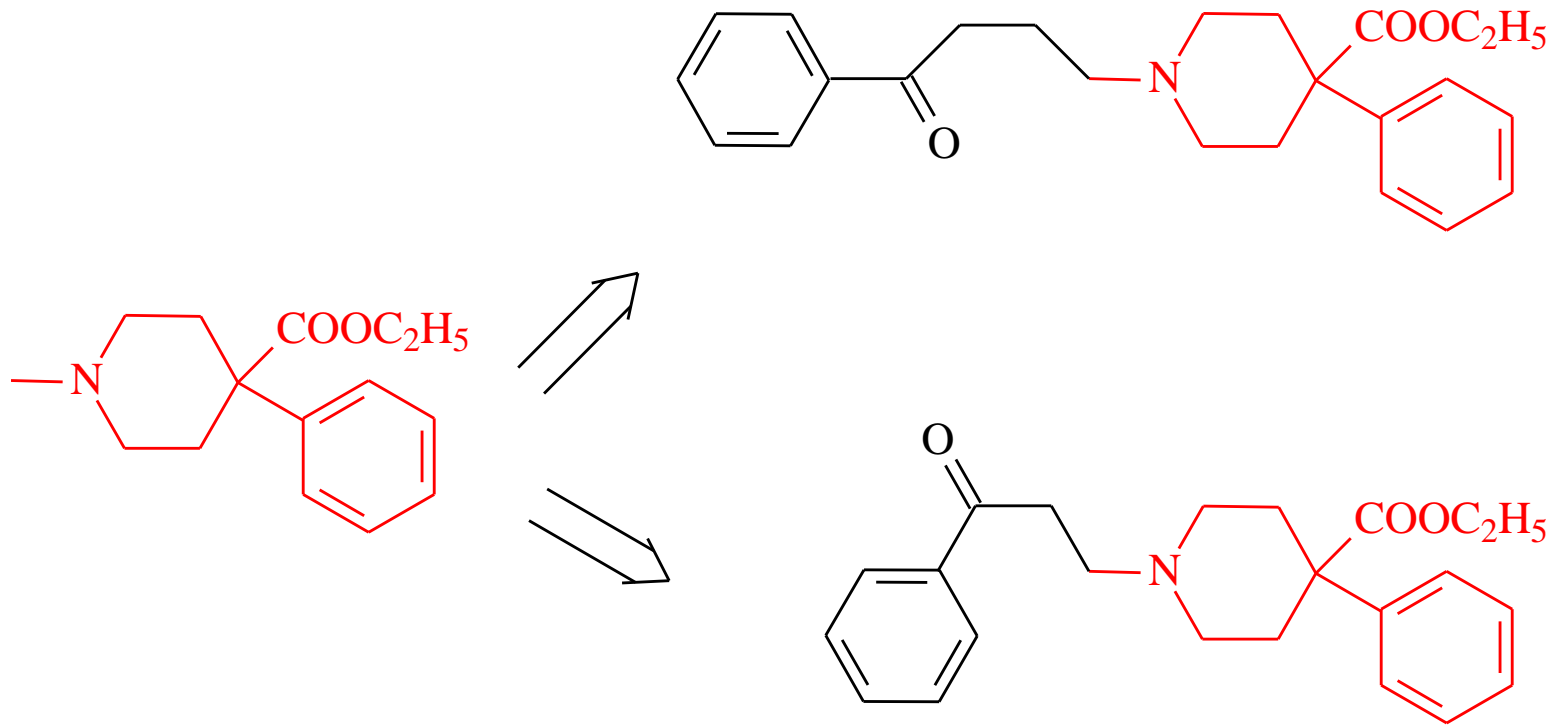
νευροληπτικό

Στο τέλος της δεκαετίας του 1950 ο Paul Janssen τροποποιεί τη meperidine και ανακαλύπτει τις **βουτυροφαινόνες**

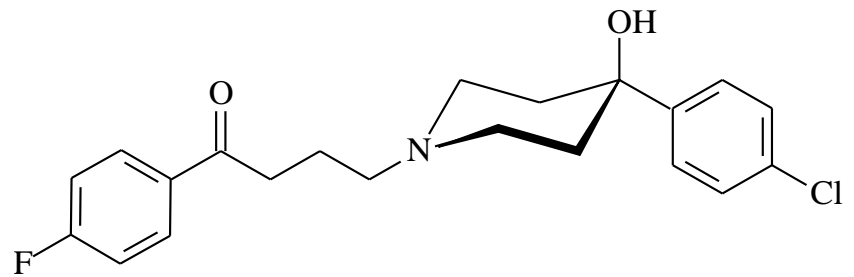


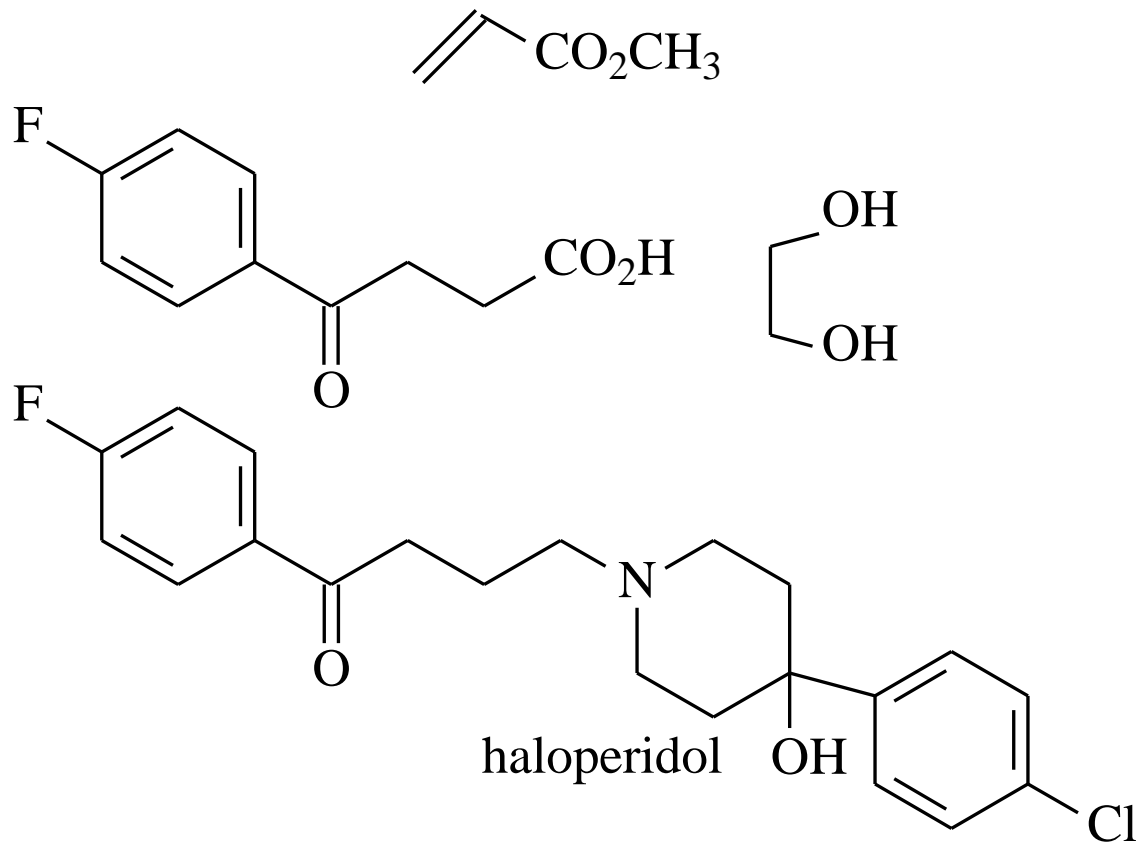
dopamine

Η 4-αρυλοπιπεριδινική ομάδα μιμείται την 2-φαινυλαιθυλαμινομάδα της ντοπαμίνης, αυξάνοντας τη συνάφεια για τους D2 και D3 υποδοχείς

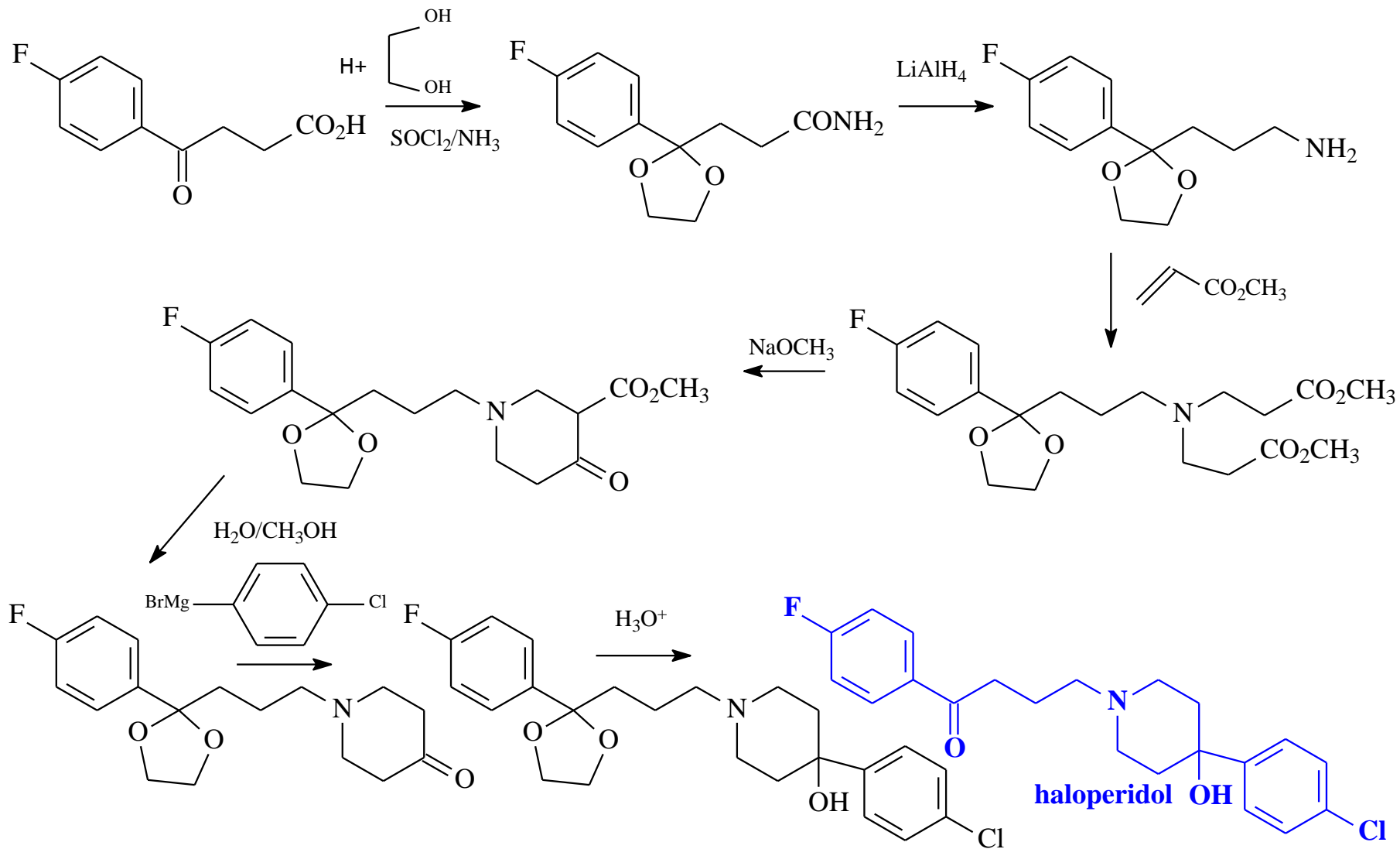


Με αύξηση του μήκους του N-υποκαταστάτη ($n > 3$) μειώνεται η αναλγησία και εμφανίζεται καταστολή του ΚΝΣ

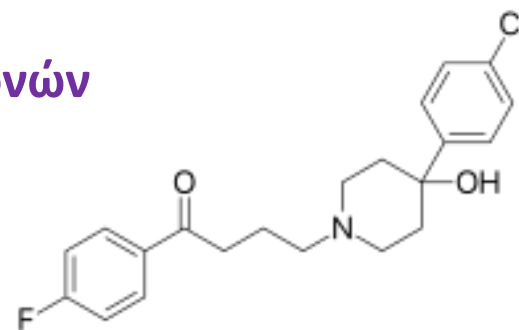




4-[4-(4-χλωροφαινυλο)-4-υδροξυπιπεριδιν-1-υλο]-1-(4-φθοροφαινυλο)βουταν-1-όνη

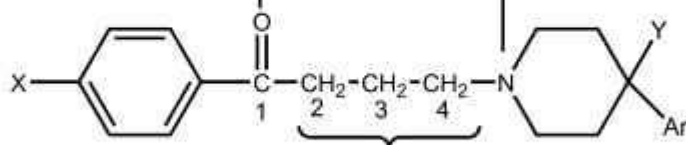


Σχέσεις δομής-δράσης (φθορο)βουρροφαινονών



Απαραίτητη η παρουσία κετόνης
ή π-φθοροφαινυλίου

Απαραίτητο το πιπεριδινικό άζωτο

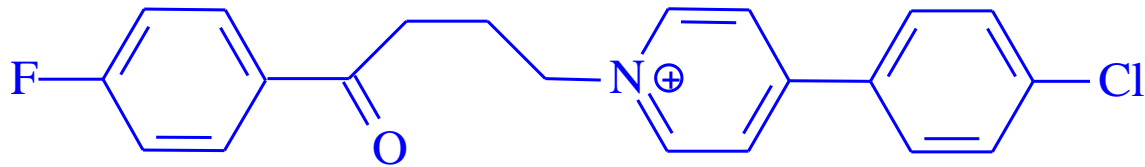


π-φθορο- η άριστη υποκατάσταση

βέλτιστη η αλυσίδα 3 ανθράκων
για ισχυρότερο D-αποκλεισμό

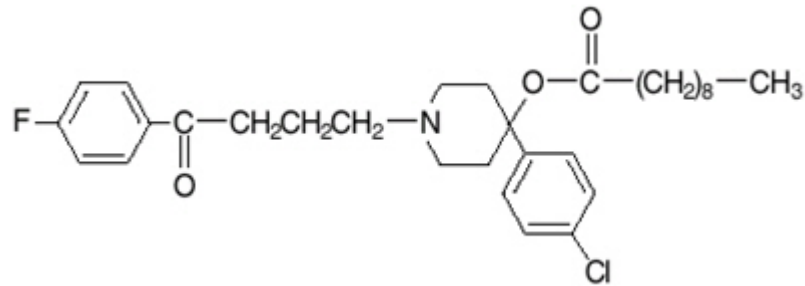
Συνήθως π-υποκατεστημένο
φαινύλιο (σύστημα ανάλογο
Doramine)

Άριστη διαπερατότητα bbb / μέτρια βιοδιαθεσιμότητα / μεταβολίζεται στο ήπαρ / συχνά επάγεται ο μεταβολισμός (καπνιστές)



Τοξικός μεταβολίτης, που ανιχνεύεται στα ούρα ασθενών

Τα άλατα του πυριδινίου **αναστέλλουν την υδροξυλίωση της τυροσίνης** και την βιοσύνθεση της ντοπαμίνης: επαγωγή παρκινσονικών συμπτωμάτων (ΕΠΣ)

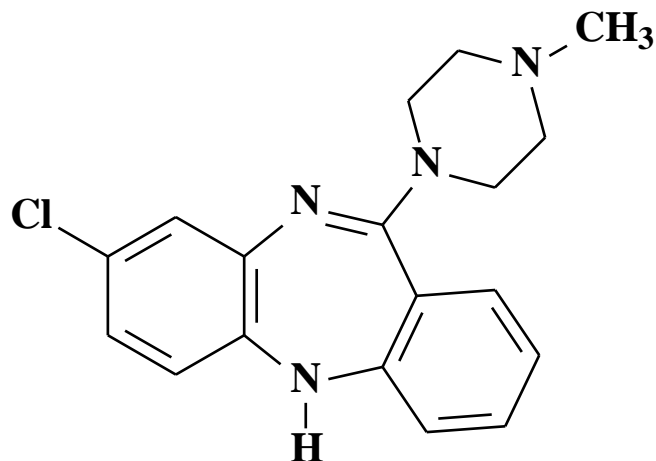
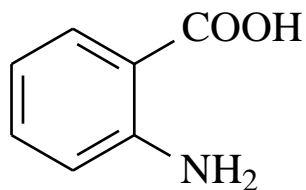
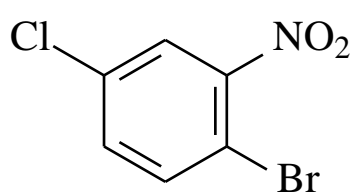


Haloperidol octanoate: ενέσιμο σκεύασμα βραδείας + ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Προσοχή στους ηλικιωμένους ασθενείς

Υψηλή εμφάνιση ΕΠΣ, ηπιότερες οι λοιπές παρενέργειες



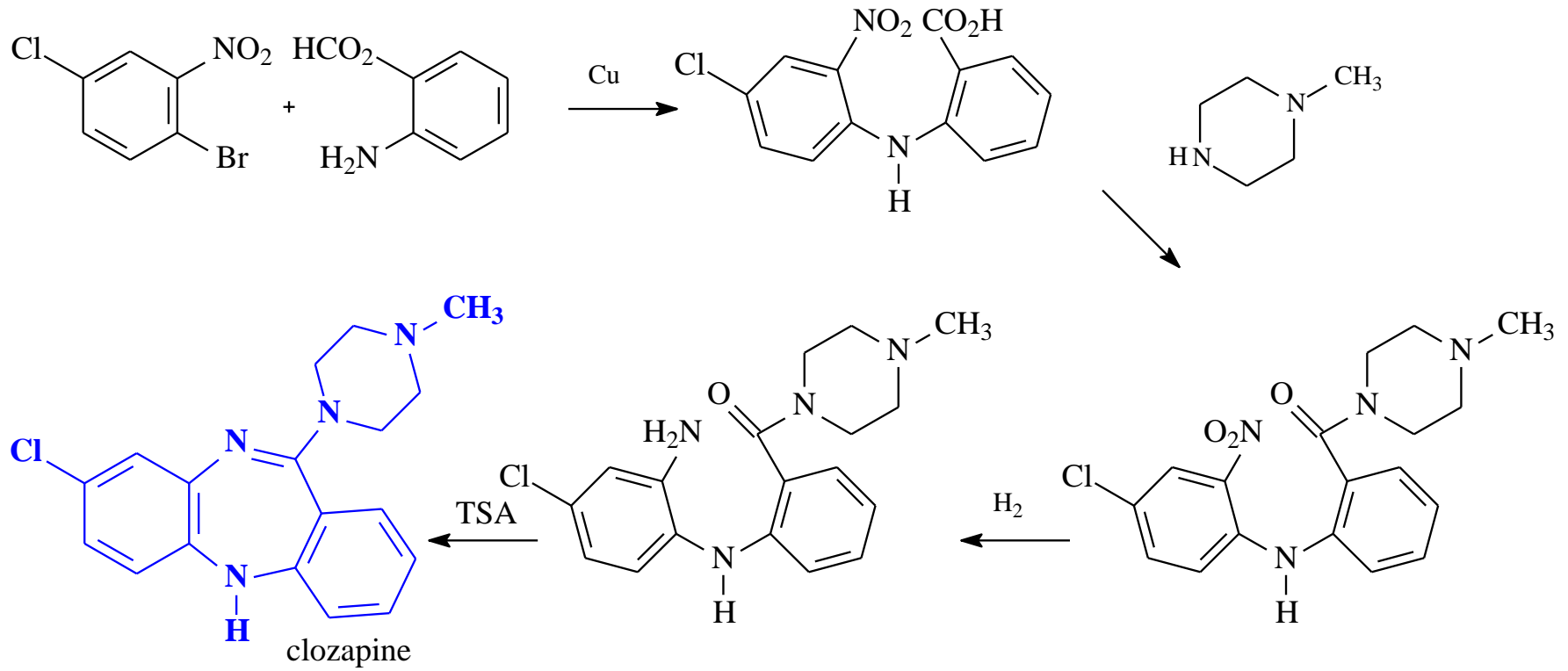


Άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα

- Μικρότερη πιθανότητα ΕΠΣ
- Βελτίωση αρνητικών συμπτωμάτων και της νοητικής λειτουργίας
- Αποκλείουν κυρίως τους D2<D4 υποδοχείς του φλοιού
- Χαρακτηριστικά αναφέρονται ως ισχυρότεροι 5HT_{2A} αντίστροφοι αγωνιστές, παρά D2 ανταγωνιστές.

ΔΙΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ: Clozapine

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



➤ Εκμηδενίζεται πρακτικά ο κίνδυνος για ΕΠΣ)

Ισχυρότερος D4 αποκλεισμός (έναντι D2) + υψηλή συγγένεια για τον 5HT2A

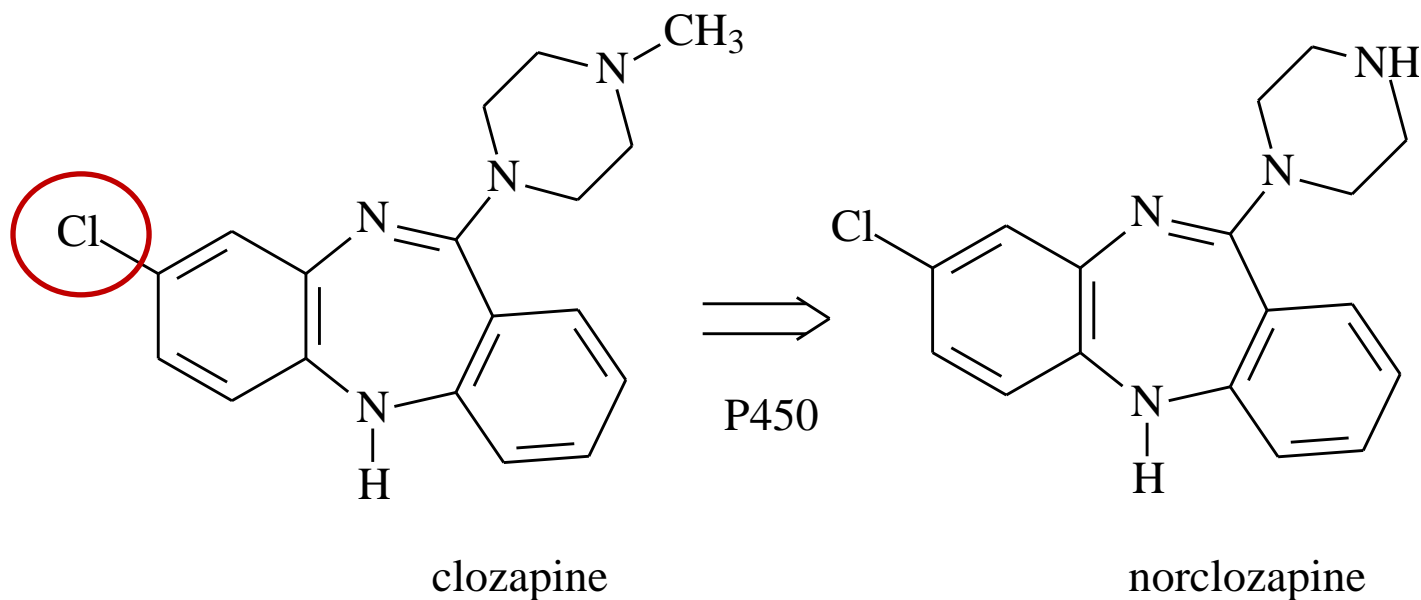


➤ Στη θεραπεία σχιζοφρένειας που δεν ανταποκρίνεται στην κλασική θεραπεία

➤ Κίνδυνος εμφάνισης: σπασμών-επιληπτικών κρίσεων, καρδιοτοξικότητας και (αναστρέψιμης) ακοκκιοκυταραιμίας (φάρμακο 2^{ης} γραμμής)

Αιματολογικός έλεγχος





Λιγότερο ισχυρό σε επίπεδο υποδοχέων από άλλα φάρμακα - Ο κύριος μεταβολίτης του (norclozapine) σχηματίζεται σε σημαντικό ποσοστό και συνεισφέρει στο φαρμακολογικό αποτέλεσμα:

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

Τελικά ως N-OH ή ως N→O αποβάλλεται στα ούρα

η σημασία του χλωρίου: καθοριστικό για άτυπη αντιψυχωσική δράση