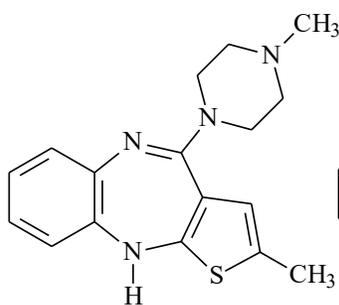
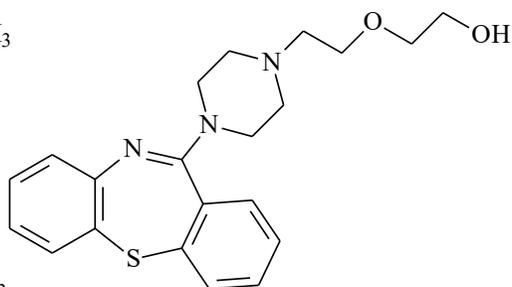


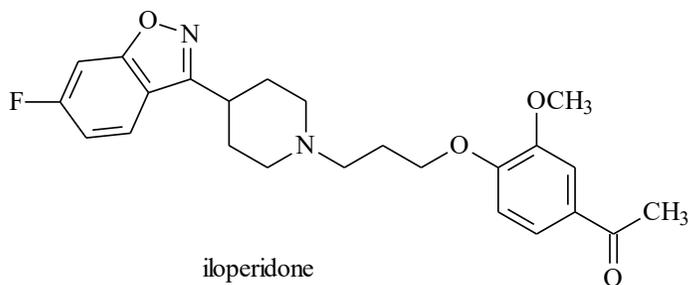
clozapine



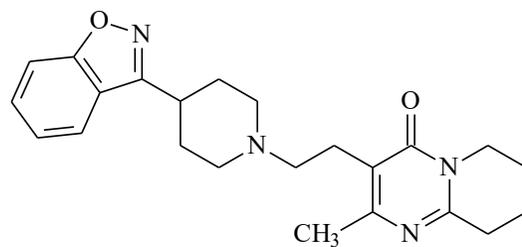
olanzepine



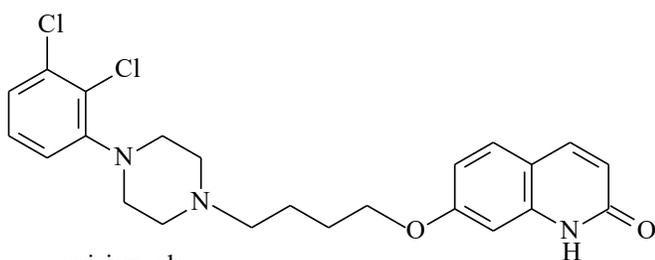
quetiapine



iloperidone



risperidone



aripiprazole

Άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα (2^{ης} και 3^{ης} γενιάς)

Ο όρος «άτυπα» χρησιμοποιείται ευρέως, χωρίς να έχει διευκρινισθεί απολύτως. Χαρακτηρίζει ένα σύνολο αντιψυχωσικών φαρμάκων που δεν δρουν αποκλειστικά ως D2 αποκλειστές, αλλά ασκούν ένα διαφορετικό σύνολο δράσεων (ανά φάρμακο) επί διαφόρων κεντρικών υποδοχέων νευροδιαβιβαστών. Είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα τυπικά αντιψυχωσικά.

Τα άτυπα αντιψυχωσικά ανταγωνίζονται ισχυρότερα τη νευροδιαβίβαση της σεροτονίνης, παρά της ντοπαμίνης (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 και της διάθεσης ακόμη και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα κατάθλιψης σε ψυχωσικούς ασθενείς και μπορεί να συγχρησιμοποιούνται με αντικαταθλιπτικά φάρμακα (SSRIs, SNRIs).

Άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα

Επί των 5-HT υποδοχέων δρουν τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα.

Συνδέονται προσωρινά στους D₂R αλλά εκτοπίζονται όταν αυξηθεί η συγκέντρωση ντοπαμίνης. **Διαθέτουν μεγαλύτερη συνάφεια για υποδοχείς σεροτονίνης και σε μακροχρόνια χορήγηση αυξάνουν τη διεγερσιμότητα του σεροτονινεργικού συστήματος** (βελτίωση διάθεσης και νοητικής λειτουργίας).

Η σύνδεση φαρμάκου στους D₂R τροποποιεί την ισορροπία μεταξύ της πλήρως ενεργής και της ανενεργής διαμόρφωσης του υποδοχέα και, ανάλογα καταλήγει στην εκδήλωση αγωνιστικής, ή ανταγωνιστικής δράσης. Σε διαταραχή αυτής της ισορροπίας αποδίδεται η εκδήλωση της ασθένειας και η επαναφορά της στο φυσιολογικό (με τις επακόλουθες συνέπειες στη κυτταρική σηματοδότηση) αποτελεί τον θεραπευτικό στόχο των φαρμάκων.

Άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα – ανεπιθύμητες ενέργειες

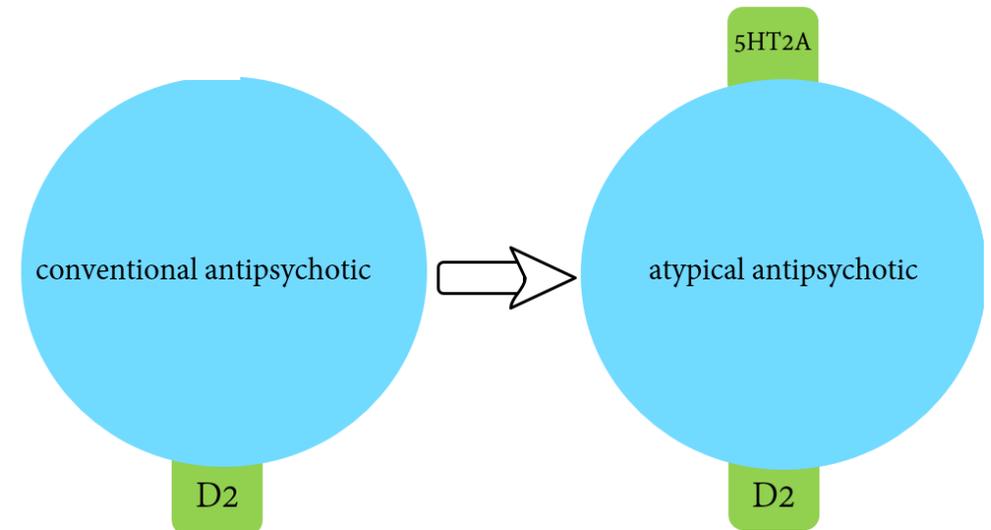
Ο ρόλος του σεροτονινεργικού ανταγωνισμού στη μελαινοραβδωτή οδό και στον πρόσθιο φλοιό.

Η σύνδεση της σεροτονίνης σε 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 (ενεργοποίηση D₁ υποδοχέων ιπποκάμπου).

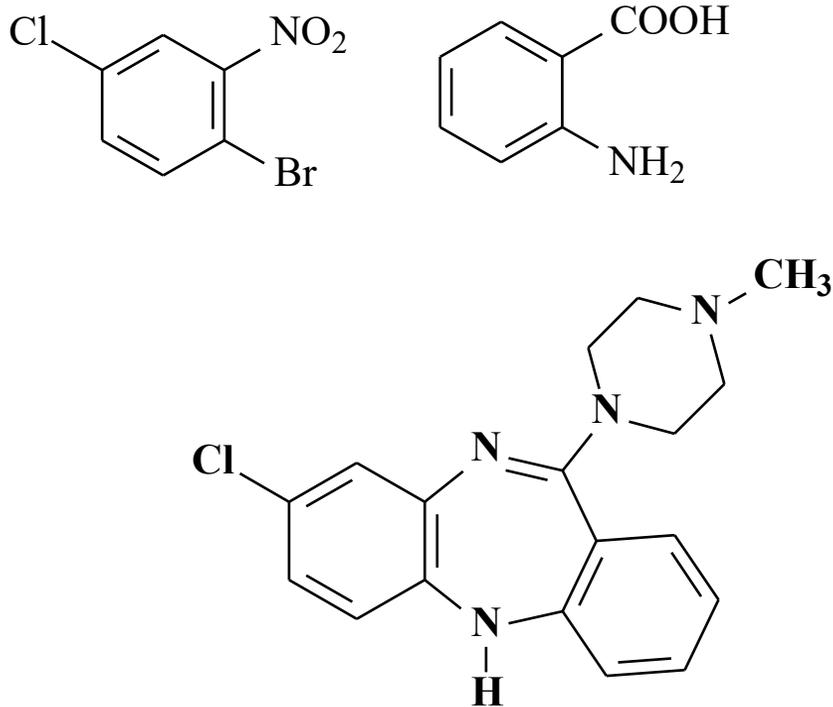
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν κυρίως σε μεταβολικές διαταραχές:

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

Προέρχονται κυρίως από δέσμευση σε μη-ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.



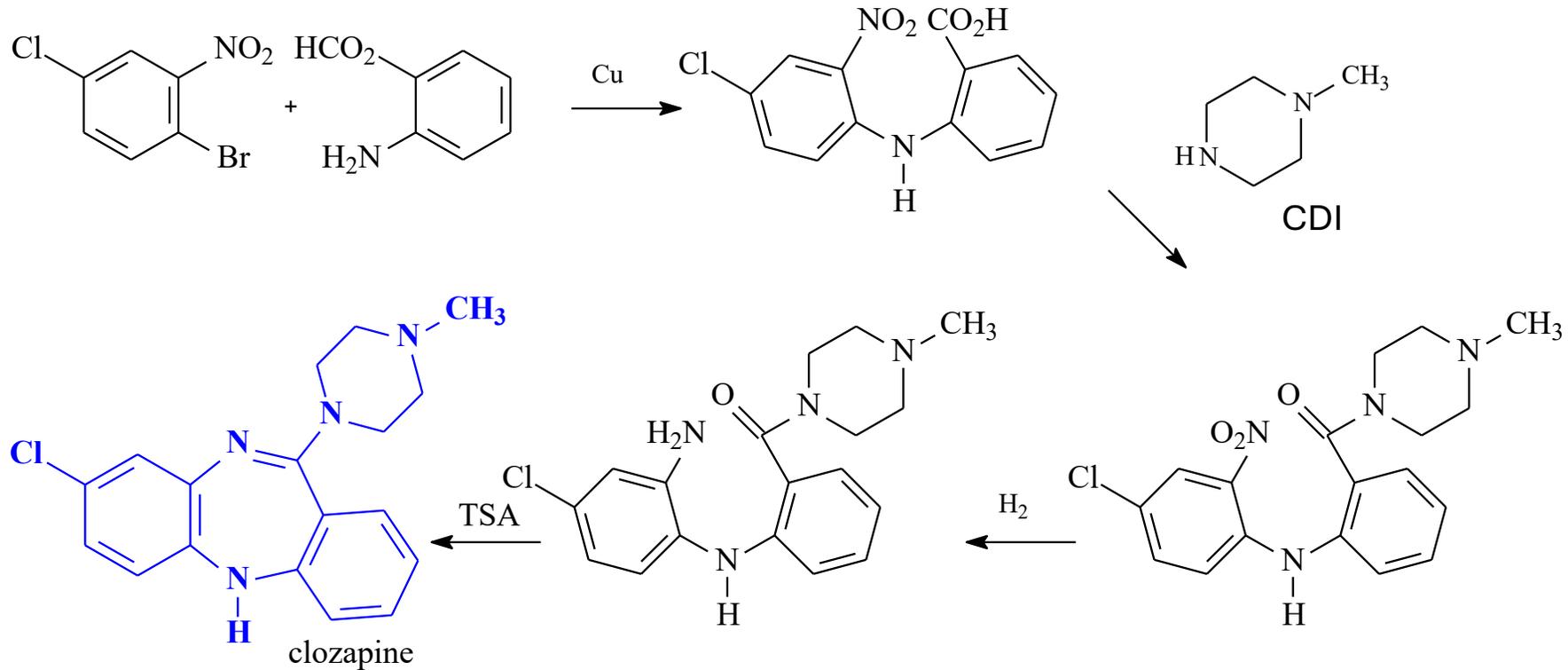
Διβενζοδιαζεπίνες



- Λιπόφιλα παράγωγα, δραστικά από το στόμα. Υποκατάσταση με αλογόνο στην 8- αντί για τη 2-θέση.
- Ανταγωνιστές ντοπαμινεργικής και σεροτιννεργικής 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

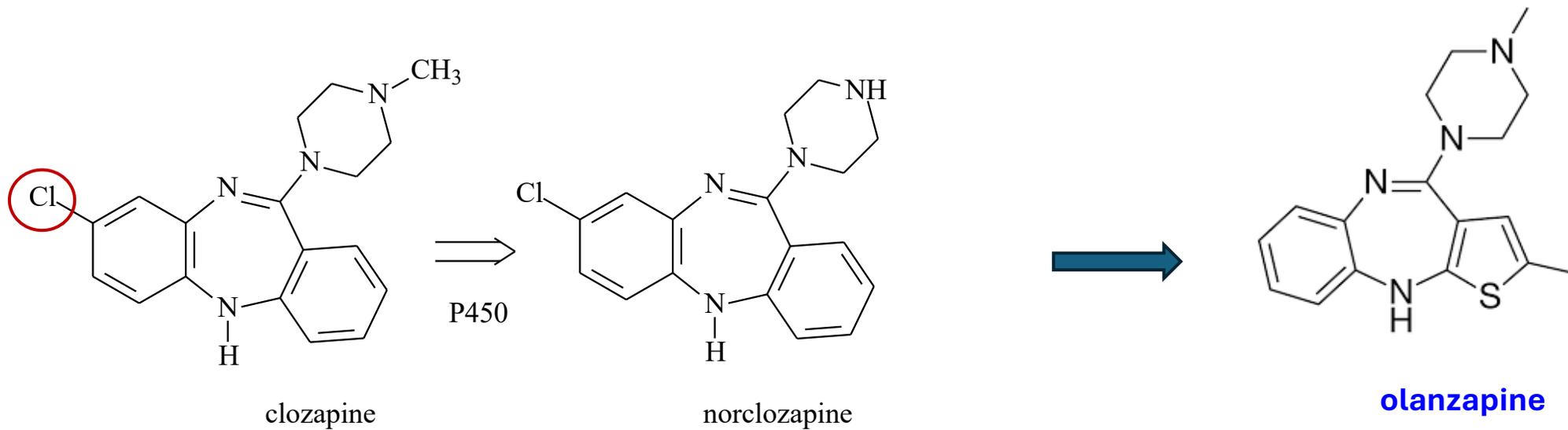


➤ **Εκμηδενίζεται ο κίνδυνος παρκινσονισμού (ΕΠΣ)**

➤ **Φάρμακο 2^{ης} γραμμής (σε σχιζοφρένεια που δεν ανταποκρίνεται στην κλασική 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, καρδιοτοξικότητα



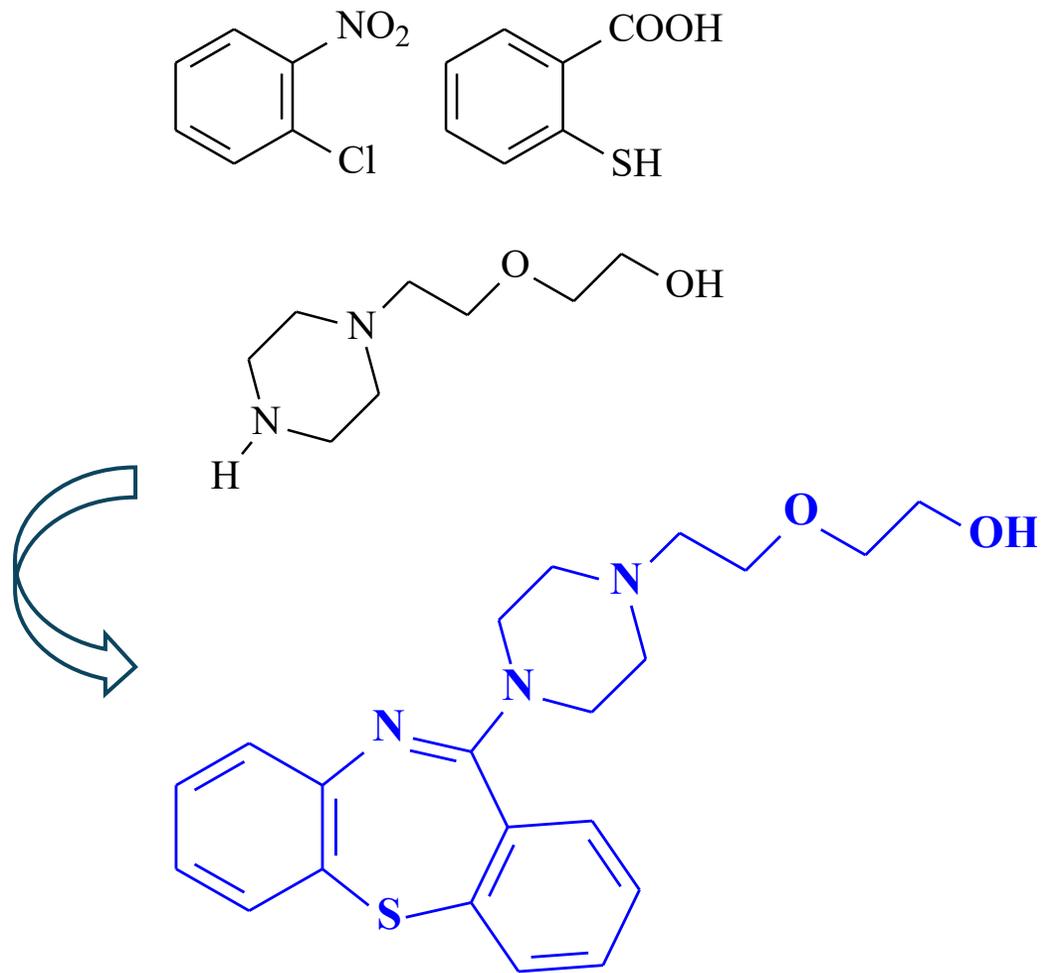
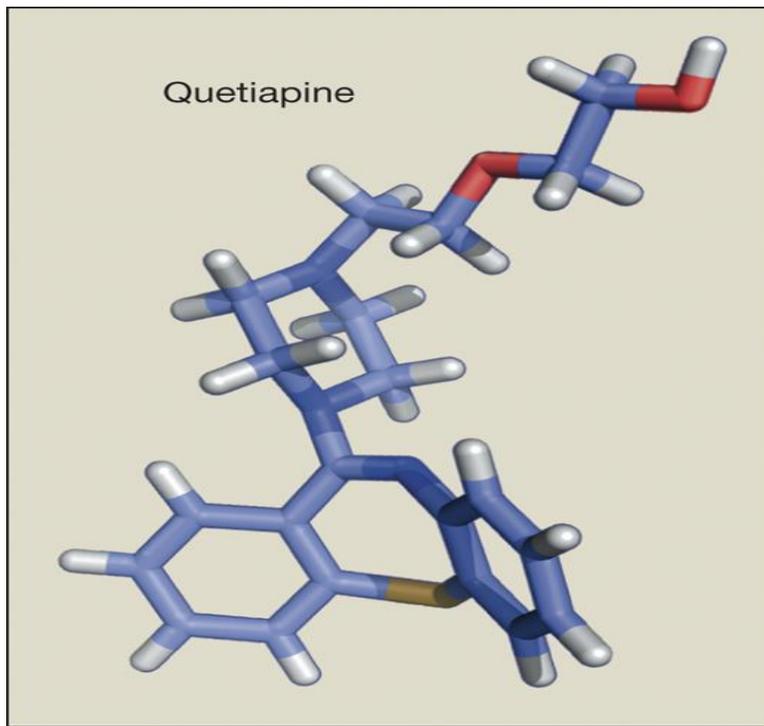


Ο κύριος μεταβολίτης του (norclozapine) σχηματίζεται σε σημαντικό ποσοστό και συνεισφέρει στο φαρμακολογικό αποτέλεσμα:

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

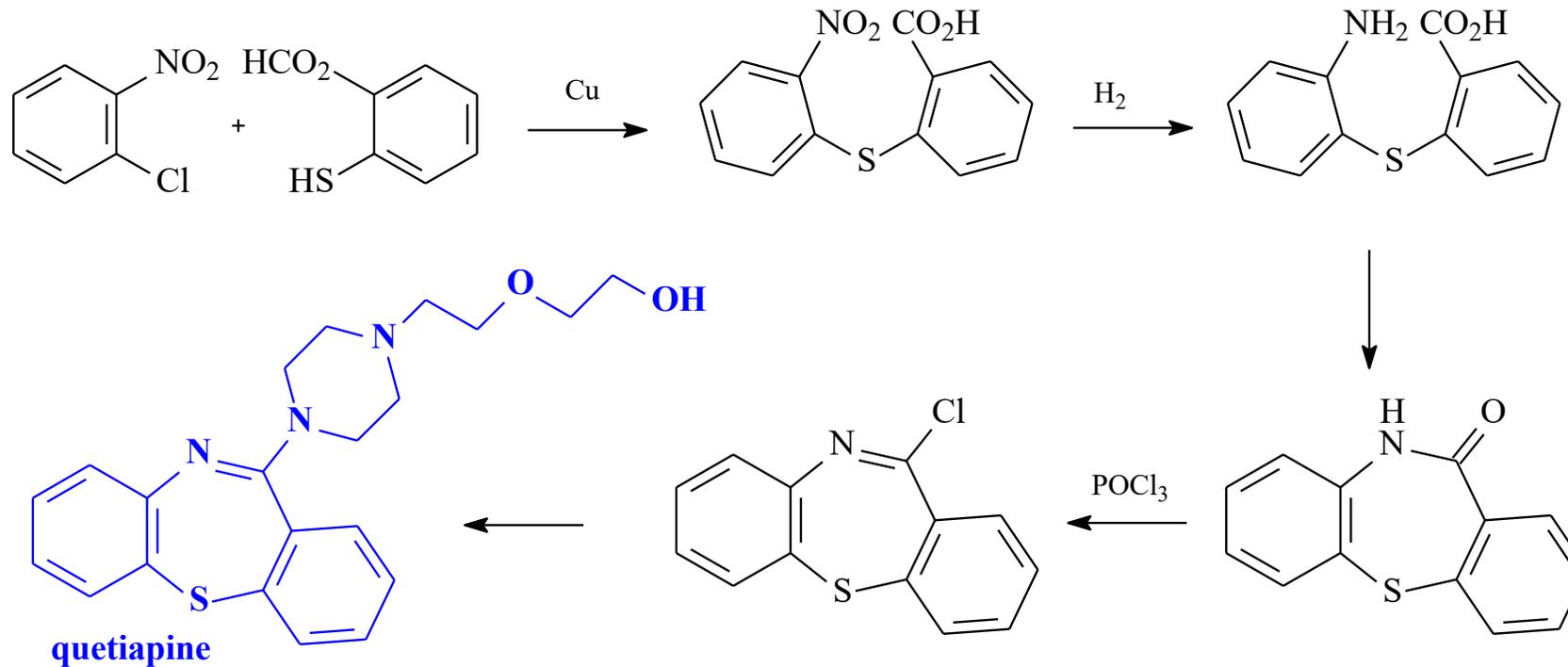
η παρουσία του χλωρίου είναι καθοριστική για την αντιψυχωσική δράση

Δεν διατηρήθηκε στο μεταγενέστερα θεινοβενζοδιαζεπινικά παράγωγα **quetiapine** και **olanzapine** (ισοστερής αντικατάσταση φαινυλίου από θειοφαίνιο), που δεν προκαλούν ακοκκιοκυταραιμία.



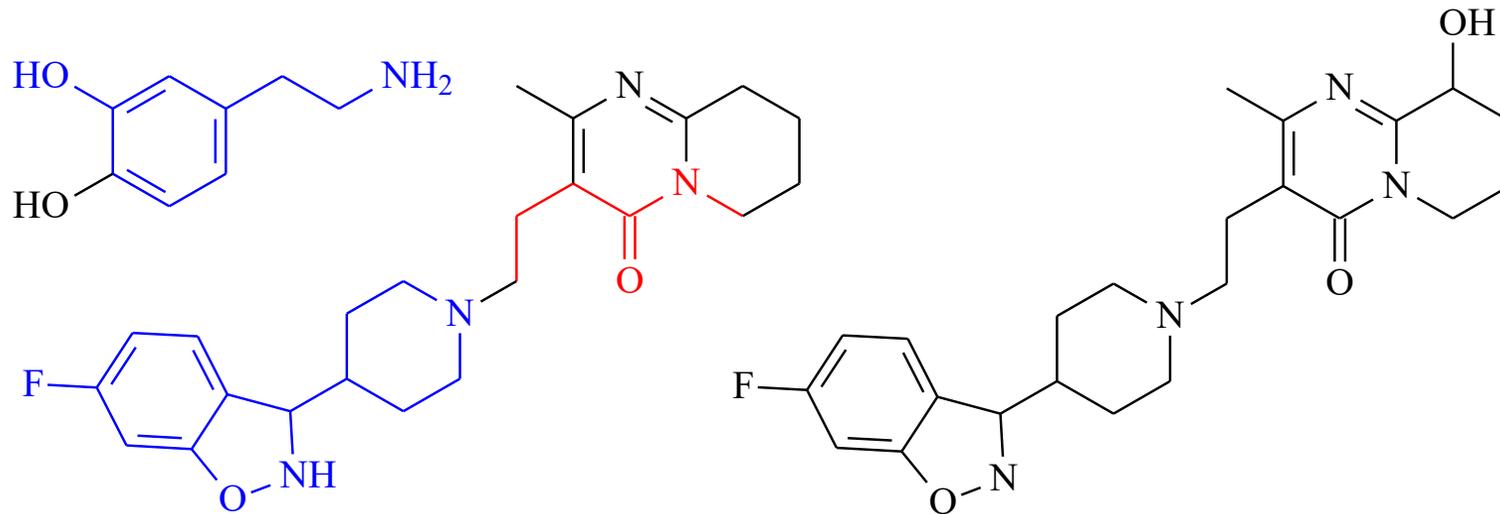
Διβενζοδιαζεπίνες: Quetiapine

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



- Προσθήκη υδρόφιλης αλυσίδας στη πιπεραζίνη.
- 100% βιοδιαθέσιμο – μεταβολίζεται εκτεταμένα (σουλφοξείδια - ανενεργοί μεταβολίτες)
- Χορηγείται στην μείζονα κατάθλιψη + στη διπολική διαταραχή. (Off label ως υπνωτικό +αγχολυτικό)

BENZOΪΣΟΞΑΖΟΛΙΑ Risperidone

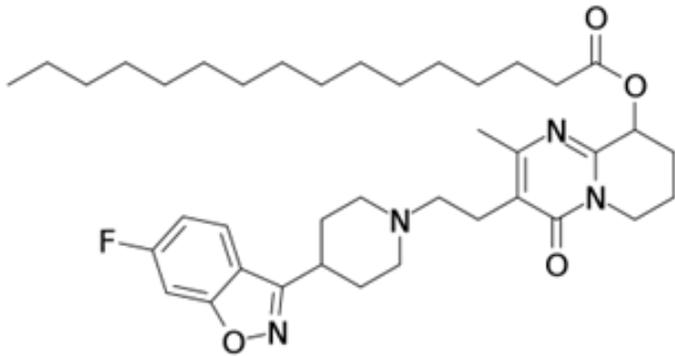


Μόριο υβριδικό: άκαμπτο δομικό ανάλογο βουτυροφαινόνης + βενζοΐσοξαζόλιο (άκαμπτο δομικό ανάλογο της ντοπαμίνης): ισχυρός 5-HT_{2A} αντίστροφος αγωνιστής, μέτριος D₂-ανταγωνιστής, με σύνδεση και σε άλλους υποδοχείς, αντιμετωπίζει θετικά και αρνητικά συμπτώματα. Μικρή πιθανότητα εμφάνισης όψιμης δυσκινησίας.

Θεωρείται το αποτελεσματικότερο και με λιγότερες παρενέργειες αντιψυχωσικό φάρμακο 2^{ης} γενιάς. Συνταγογραφείται συχνά και συνδυάζει αντιψυχωσική + αντικαταθλιπτική δράση. Σε μικρότερη δοσολογία χορηγείται και στη διπολική διαταραχή.

Το paliperidone (9-hydroxyrisperidone) είναι ο δραστικός κύριος μεταβολίτης του φαρμάκου.

Paliperidone Palmitate (Long Lasting Paliperidone).



Το Paliperidone εμφανίζει διαφορετικό προφίλ δέσμευσης σε υποδοχείς (αδρενεργικούς μωσκαρινικούς, ισταμινεργικούς) από το Risperidone. Χάρη στη πρόοδο των επιστημών μορφοποίησης, αυτός ο παλμιτικός εστέρας χορηγείται ενδομυϊκά ως υδατικό εναιώρημα.

Λειτουργώντας ως προφάρμακο, υδρολύεται αργά, με σημαντική βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας της δραστικής μορφής. Η επακόλουθη μείωση της δοσολογίας μειώνει τις παρενέργειες, ενώ η 3/μηνιαία - **6/μηνιαία** δοσολογία μειώνει τη συχνότητα των επισκέψεων στις κλινικές, διατηρώντας την υψηλή αποτελεσματικότητα.

Αναδείχθηκε το κορυφαίο σε πωλήσεις (the leading best-selling) νευρολογικό φάρμακο για το διάστημα 2021-2024.

Άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα 3^{ης} γενιάς (μερικοί αγωνιστές) : Aripiprazole, Brexpiprazole

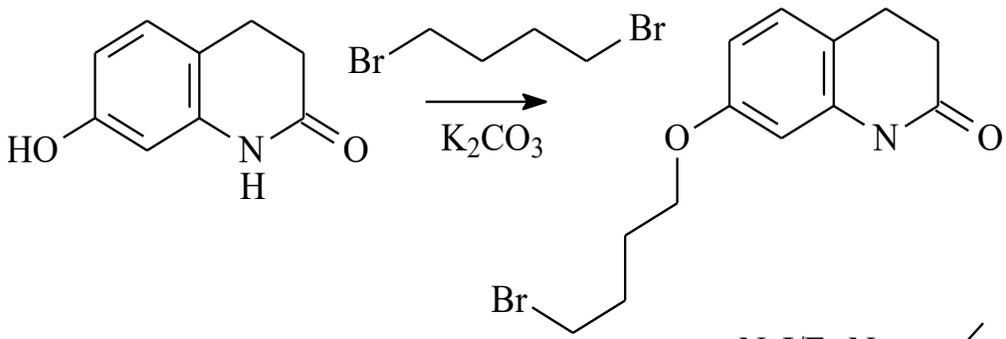
Σε αντίθεση με τα αντιψυχωσικά φάρμακα 2^{ης} γενιάς, συνδέονται ισχυρότερα στους υποδοχείς ντοπαμίνης, ενώ έχουν μικρότερη συνάφεια για 5-HT υποδοχείς. Όμως, δρουν ως **μερικοί αγωνιστές και όχι ως αντίστροφοι αγωνιστές**.

Οι αντίστροφοι αγωνιστές ασκούν πάντοτε ανταγωνιστική δράση.

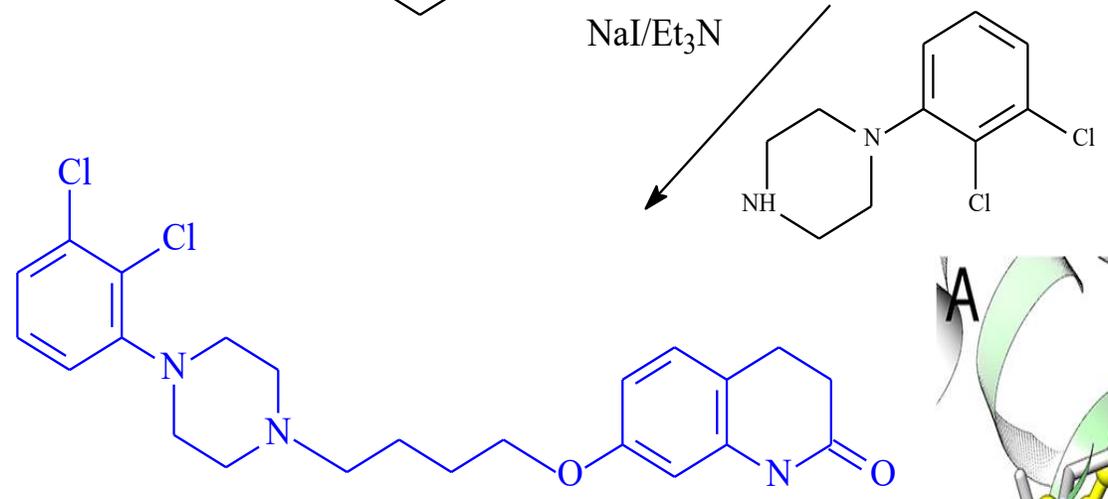
Η δράση των μερικών αγωνιστών εξαρτάται από την κατανομή της ντοπαμίνης και τον κορεσμό των υποδοχέων της στις διάφορες εγκεφαλικές περιοχές:

- Στη μεσομεταιχμιακή οδό που η παρουσία ντοπαμίνης είναι υψηλή δρουν ανταγωνιστικά.
- Στη μεσοφλοιώδη οδό, σε χαμηλές συγκεντρώσεις ντοπαμίνης, ασκούν αγωνιστική δράση.

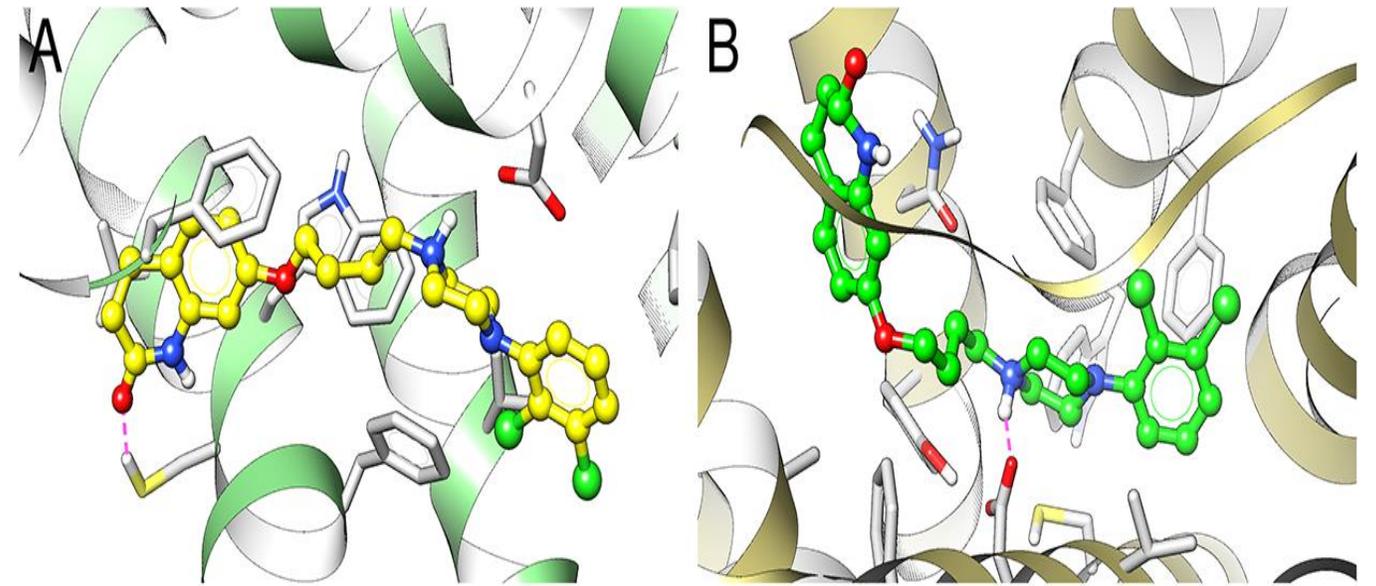
Αποκαλούνται **“σταθεροποιητές ντοπαμίνης” “dopamine system stabilizers”**.



Άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα 3^{ης} γενιάς

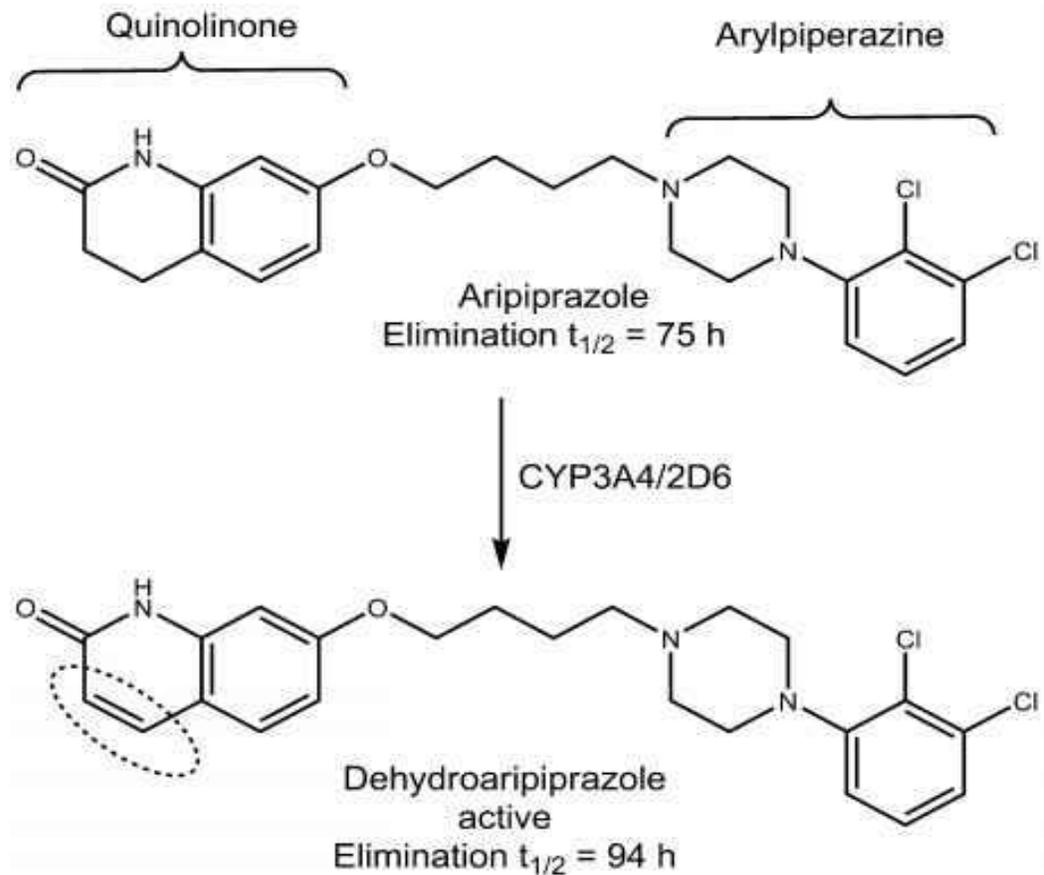


aripiprazole



Aripiprazole

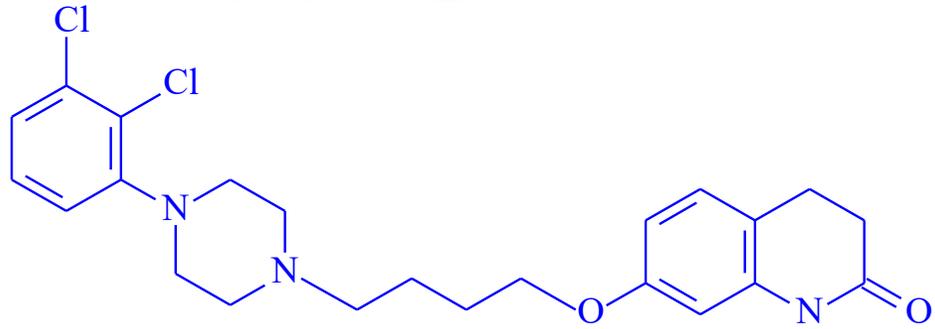
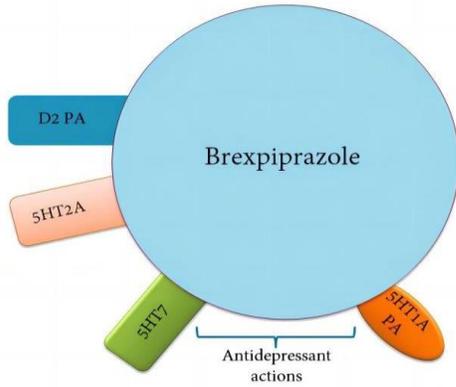
7-{4-[4-(2,3-διχλωροφαινυλο)πιπεραζιν-1-υλο]βουτοξυ}-3,4-διϋδροκινολιν-2-(1H)-όνη



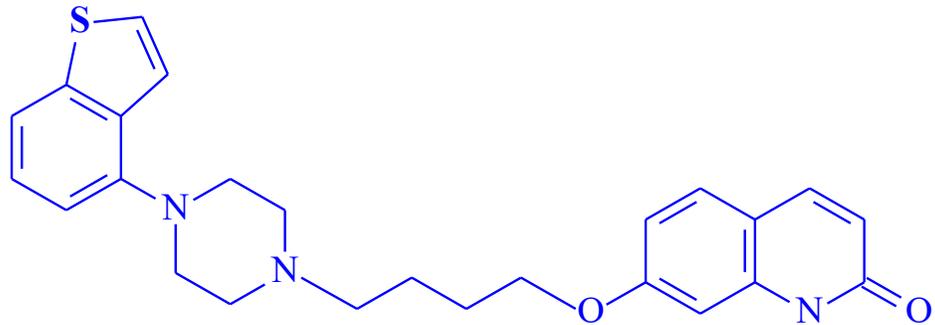
Μεγάλη διάρκεια δράσης, ενεργός (δευδρο-) μεταβολίτης

Στερείται σημαντικής συχνότητας παρενεργειών: μικρή πιθανότητα για ΕΠΣ και διαταραχών στο μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων. Μπορεί να προκαλέσει αυπνία. Εκτός της σχιζοφρένειας χορηγείται σε μείζονα κατάθλιψη, διπολική διαταραχή και αυτισμό.

ΔΕΝ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ σε εγκυμονούσες/θηλάζουσες
σε ηλικιωμένους με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια



aripiprazole



brexpiprazole

Brexpiprazole: προήλθε από μελέτες βελτιστοποίησης του aripiprazole, κυρίως για την αποφυγή της προκαλούμενης αυπνίας.

Η αναλογική **μείωση του D2R ανταγωνισμού**, με διατήρηση της σεροτονινεργικής παρέμβασης (**ισχυρός μερικός 5-HT1A αγωνιστής, 5-HT2A ανταγωνιστής**) επιτρέπουν:

- διατήρηση του αντιψυχωσικού αποτελέσματος, χωρίς έκπτωση της νοητικής λειτουργίας
- καλύτερη αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων
- ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης παρενεργειών (αύξηση του βάρους, ακαθυσία, αϋπνία, ΕΠΣ.)

Διαθέτει σημαντική αντικαταθλιπτική, αγχολυτική και νοότροπο δράση.

Το **Brexpiprazole** χορηγείται συχνά ως αντιψυχωσικό, ενώ διερευνάται η εφαρμογή του και σε άλλες περιπτώσεις (πχ διπολική διαταραχή). Πρόσφατα (2023) εγκρίθηκε για τη θεραπεία της διέγερσης ασθενών με νόσο Alzheimer's (1^ο στη κατηγορία φάρμακο).