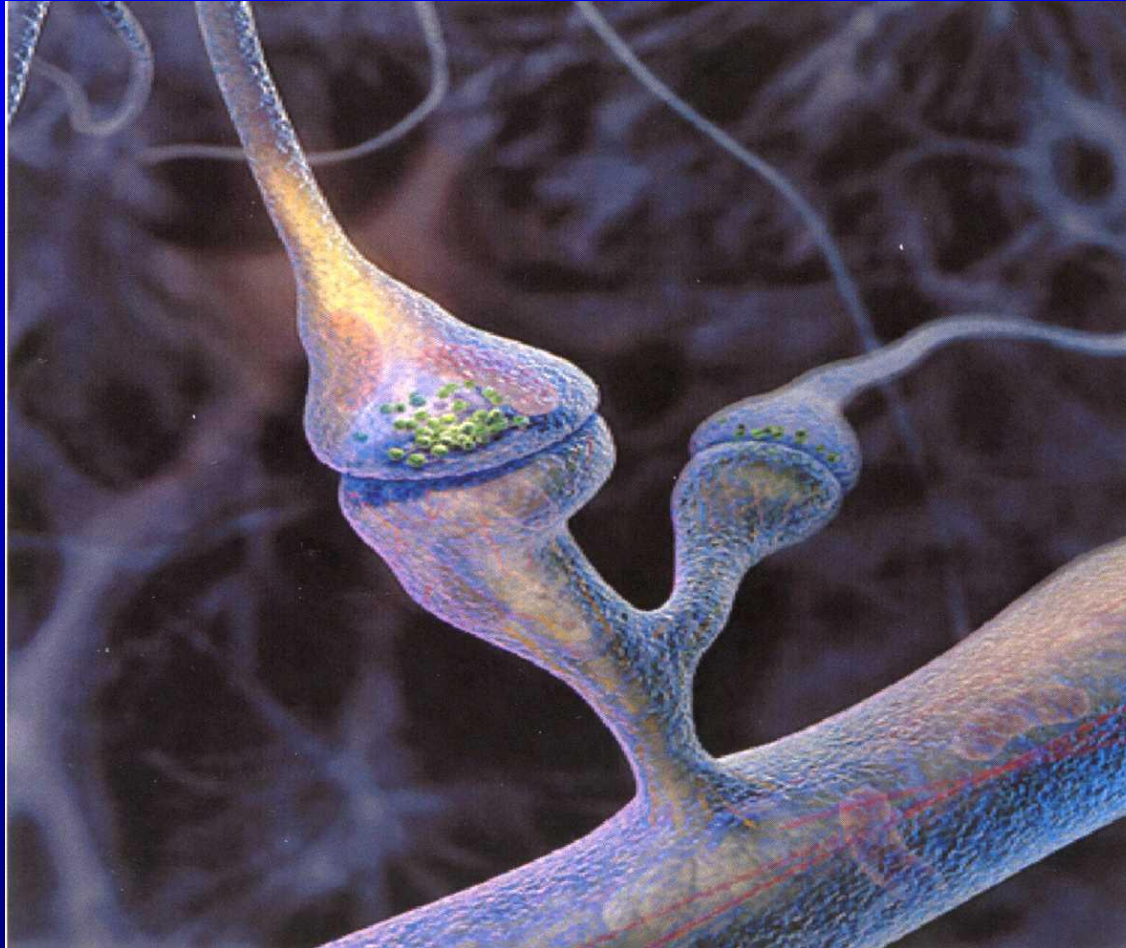


Ψυχοφαρμακολογία στην σχιζοφρένεια

Παναγιώτης Μπίτσιος
Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής



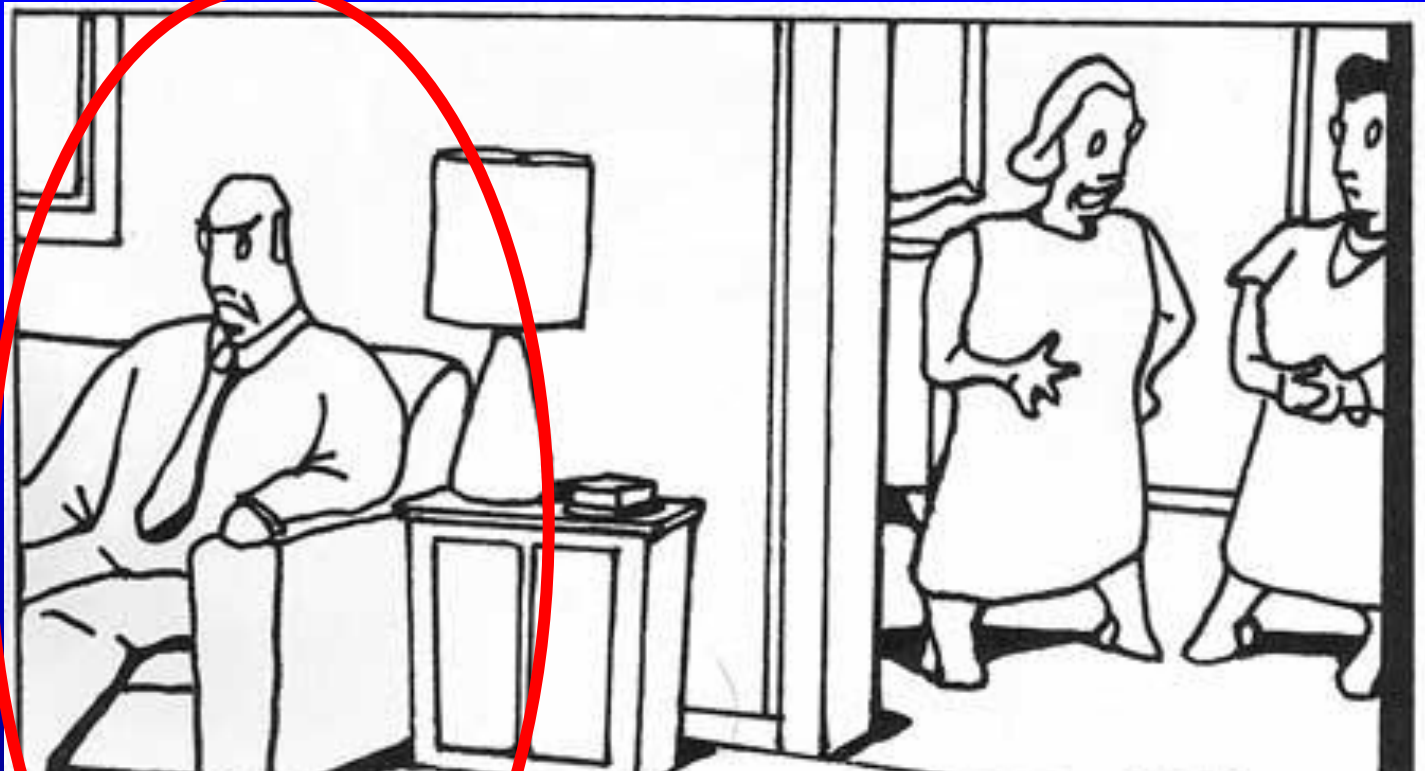
- Μηχανισμοί δράσης των αντιψυχωτικών
- Μηχανισμοί ατυπίας των αντιψυχωτικών
- Νεώτερες φαρμακοθεραπευτικές εξελίξεις
- Πρώτο επεισόδιο & θεραπεία οξείας φάσης
- Μακροχρόνια θεραπεία & πρόληψη υποτροπών
- Παρενέργειες των αντιψυχωτικών ¹

Θετικά Συμπτώματα

- παραλήρημα
- ψευδαισθήσεις
- αποδιοργανωμένη σκέψη/λόγος
- αλλόκοτη συμπεριφορά
- απρόσφορο συναίσθημα
- κινητικές διαταραχές



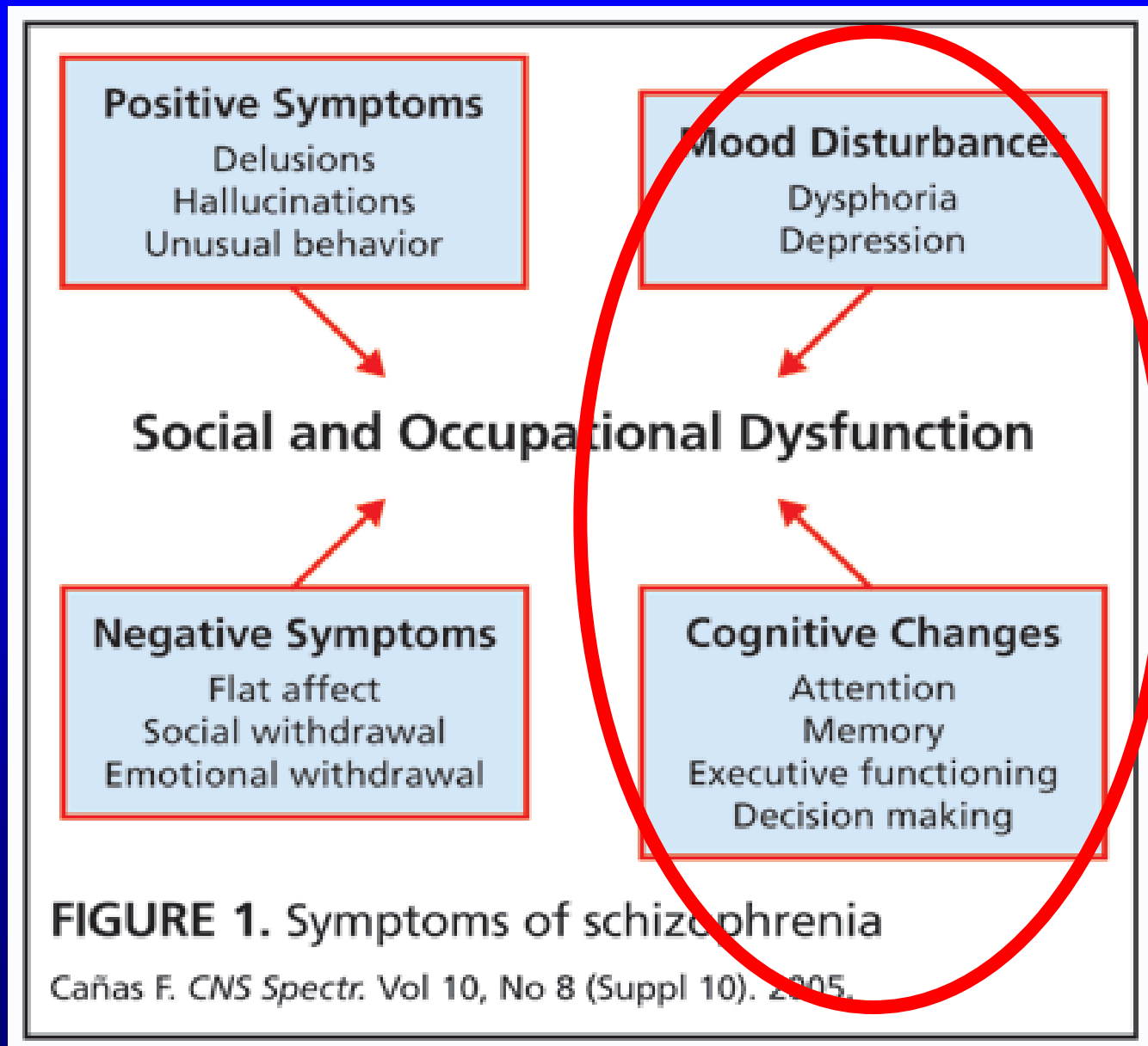
Αρνητικά Συμπτώματα



επίπεδο συναίσθημα, απάθεια, ανηδονία, έλλειψη κινήτρων,
κοινωνική απόσυρση

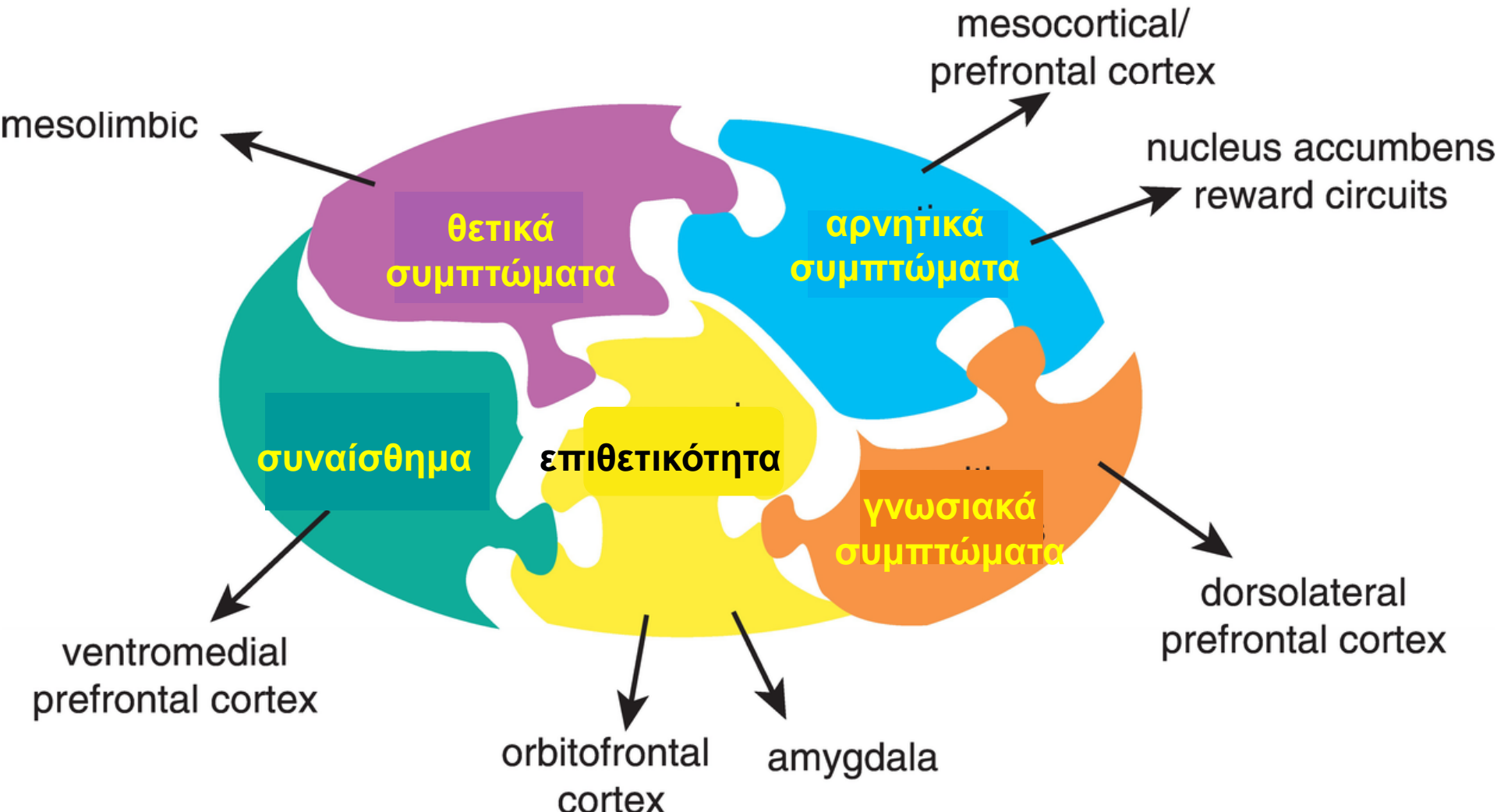
"He's fine as long as I take my medication."

Γνωστικά Ελλείμματα

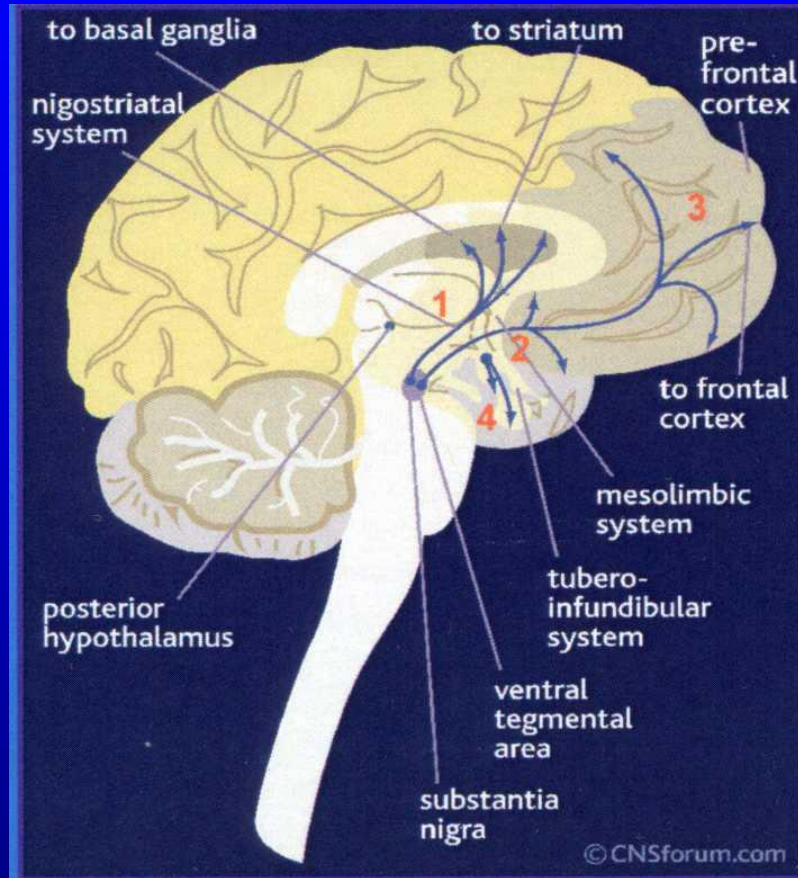


Σχιζοφρένεια: Μια Νόσος του Εγκεφάλου - Αντιστοίχιση Ανατομίας και Συμπτωμάτων

(Stahl's Essential Psychopharmacology)



Ντοπαμινεργικό (DA) σύστημα: Νευροανατομία



1. Μελαινοραβδωτό (Nigrostriatal) μονοπάτι

- Απο Substantia nigra (SNc; A9) προς κερκοφόρο (caudate) και φακοειδή (putamen) πυρήνες (ραβδωτό σώμα ή dorsal striatum).
- Κινητικός έλεγχος (ακούσιος)
- Νόσος του Parkinson

2. Μεσολιμβικό (Mesolimbic) μονοπάτι

- Απο VTA (A10) στον μεσεγκέφαλο προς λιμβικό σύστημα με κύριες περιοχές τον επικλινή πυρήνα ή nucleus accumbens ή ventral striatum, τον αμυγδαλοειδή και τον ιππόκαμπο

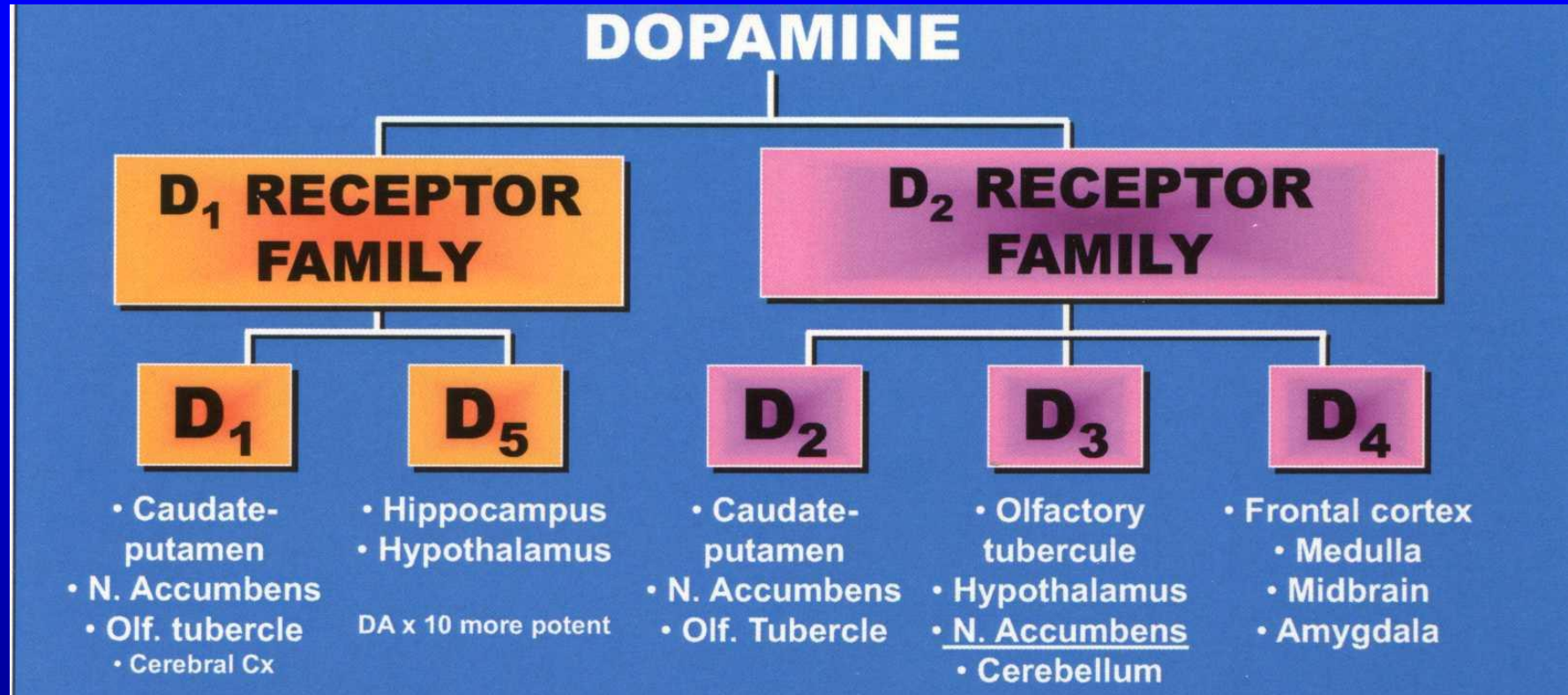
3. Μεσοφλοιικό (Mesocortical) μονοπάτι

- Απο VTA προς μετωπιαίο φλοιό, περιλαμβανομένου του DLPFC

4. Φυματοχοανικό (Tuberoinfundibular) μονοπάτι

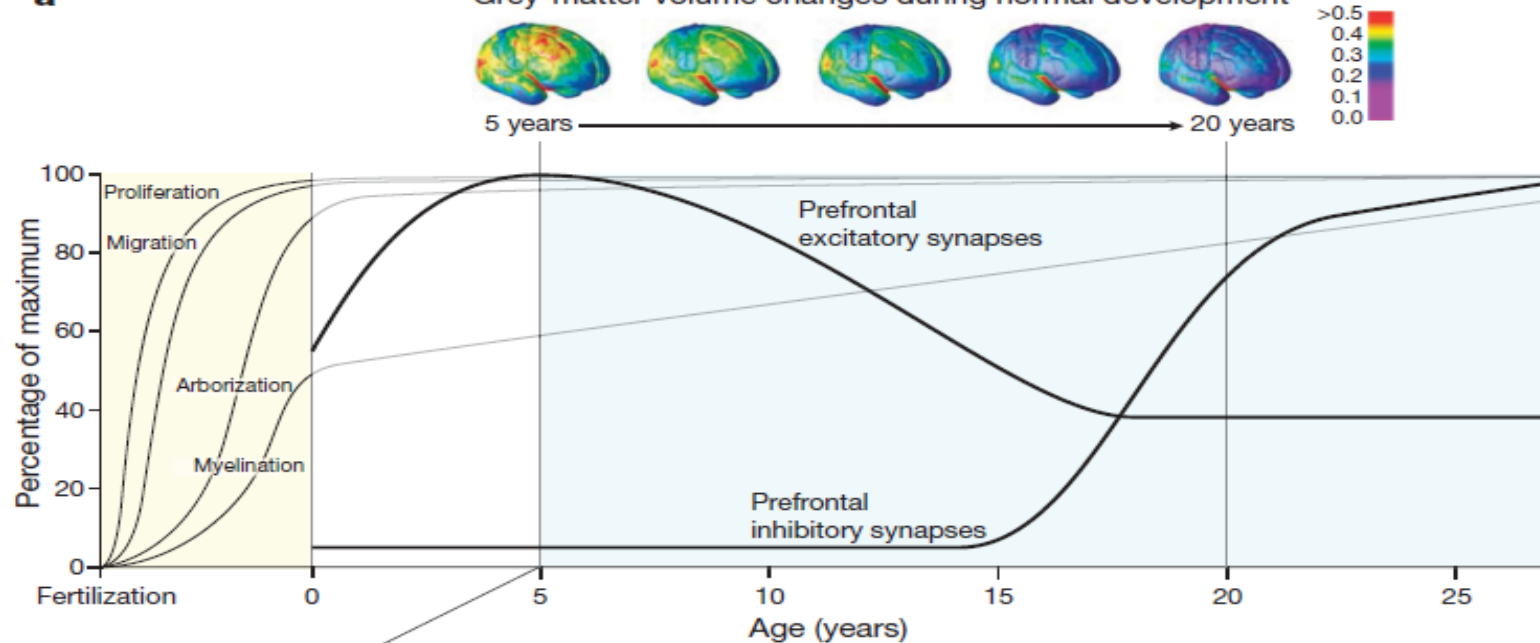
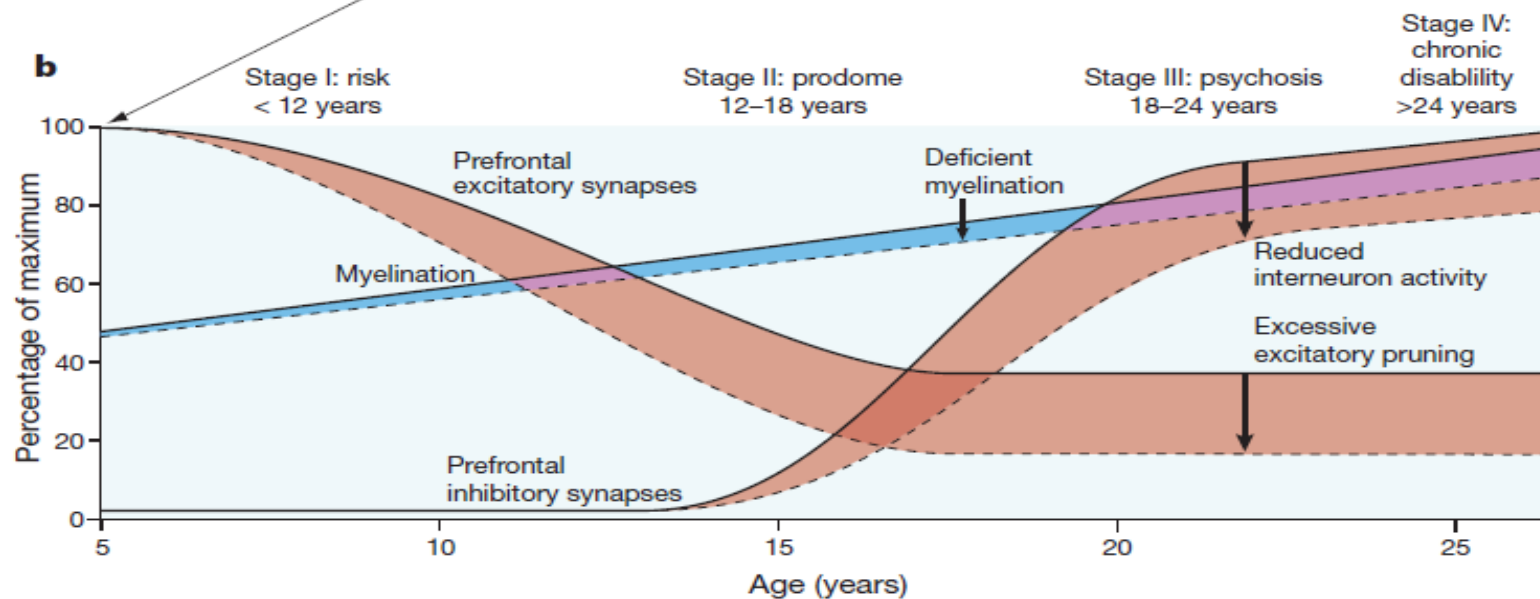
- Απο την περιοχή του φύματος στην infundibular περιοχή στην κορυφή του μίσχου της υπόφυσης
- DA αναστέλλει την έκκριση προλακτίνης απο την υπόφυση

Ταξινόμηση των υποδοχέων ντοπαμίνης

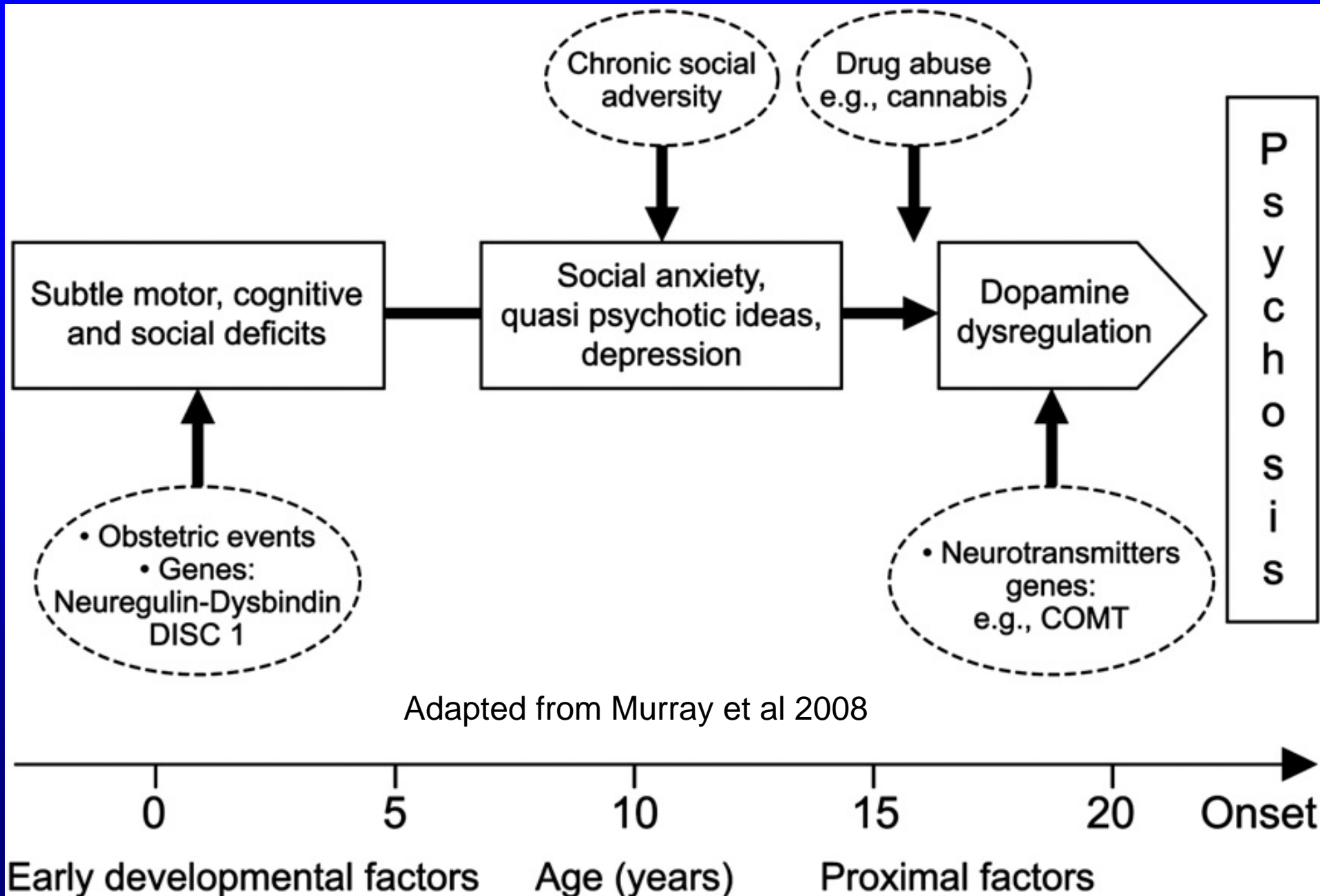


a

Grey-matter volume changes during normal development

**b**

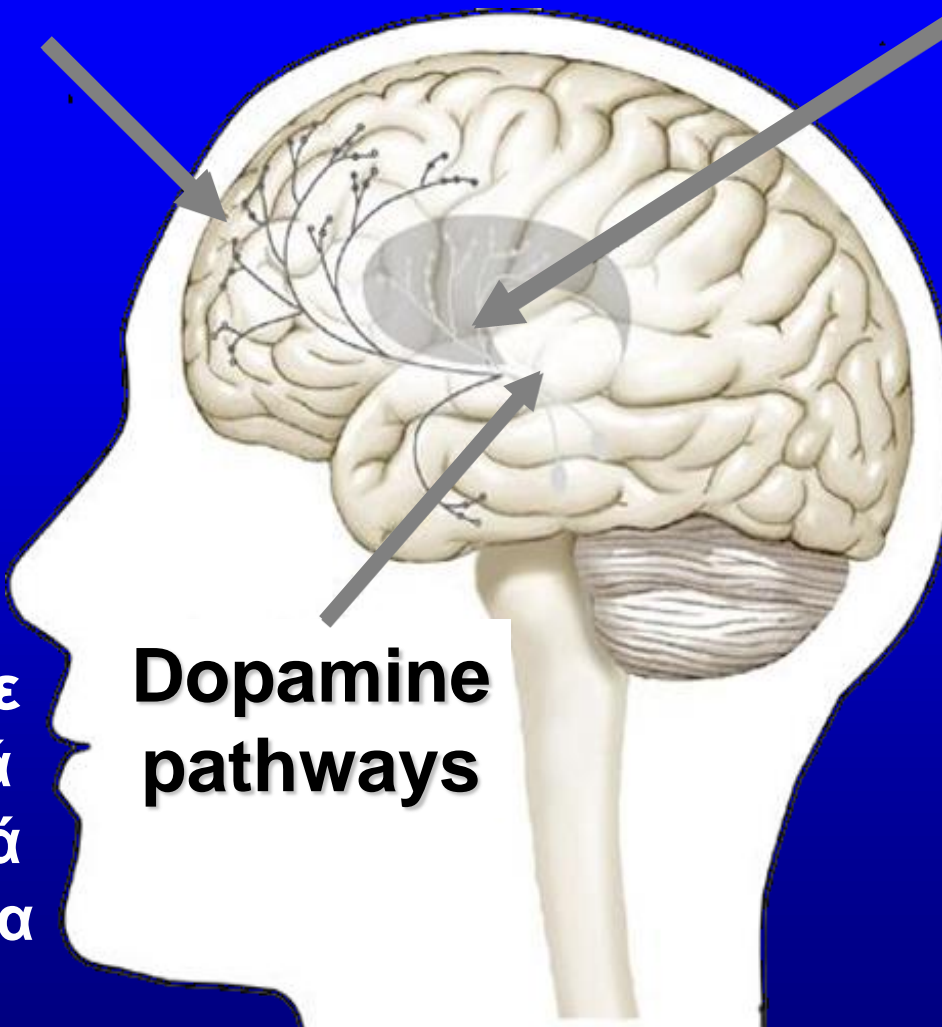
Η αναπτυξιακή οδός προς την σχιζοφρένεια



**Ανεπαρκής
μετωπιαία
DA**

**Υπο-
ερεθισμός
των D1
υποδοχέων**

**Συνδέεται με
τα γνωστικά
και αρνητικά
συμπτώματα**



**Υπερβολική
απελευθέρω
ση DA
στο striatum**

**Υπερ-
ερεθισμός
των D2
υποδοχέων**

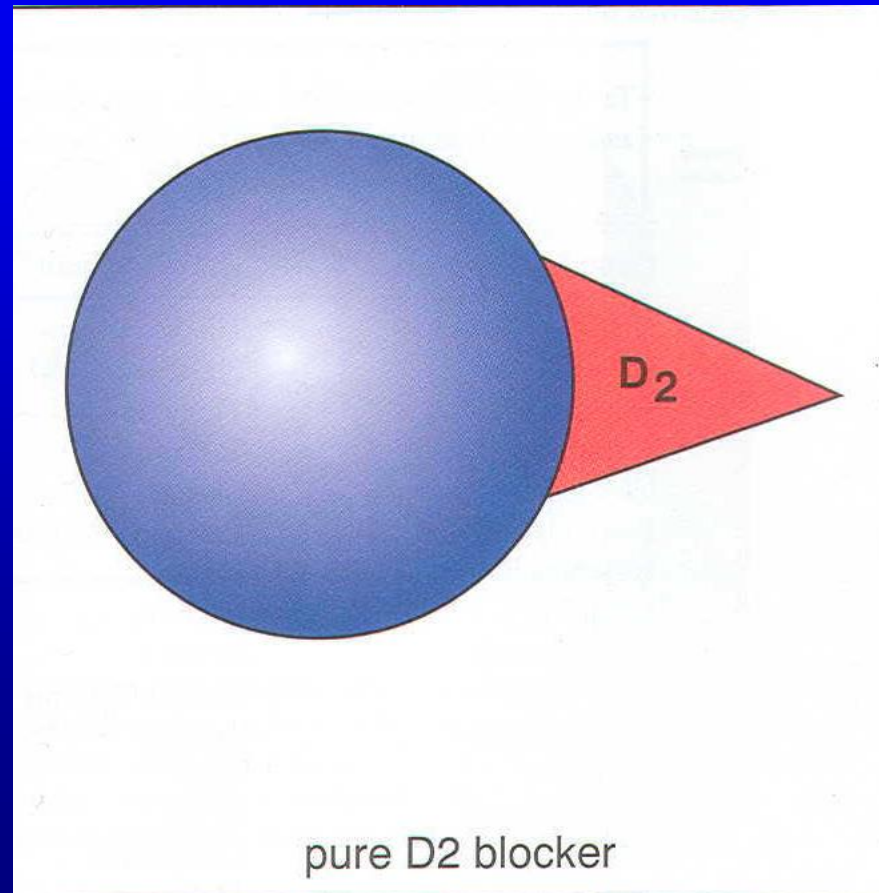
**Συνδέεται με
θετικά
συμπτώματα
και
υποτροπή₁₀**

Ανωμαλίες του DAεργικού συστήματος στη σχιζοφρένεια

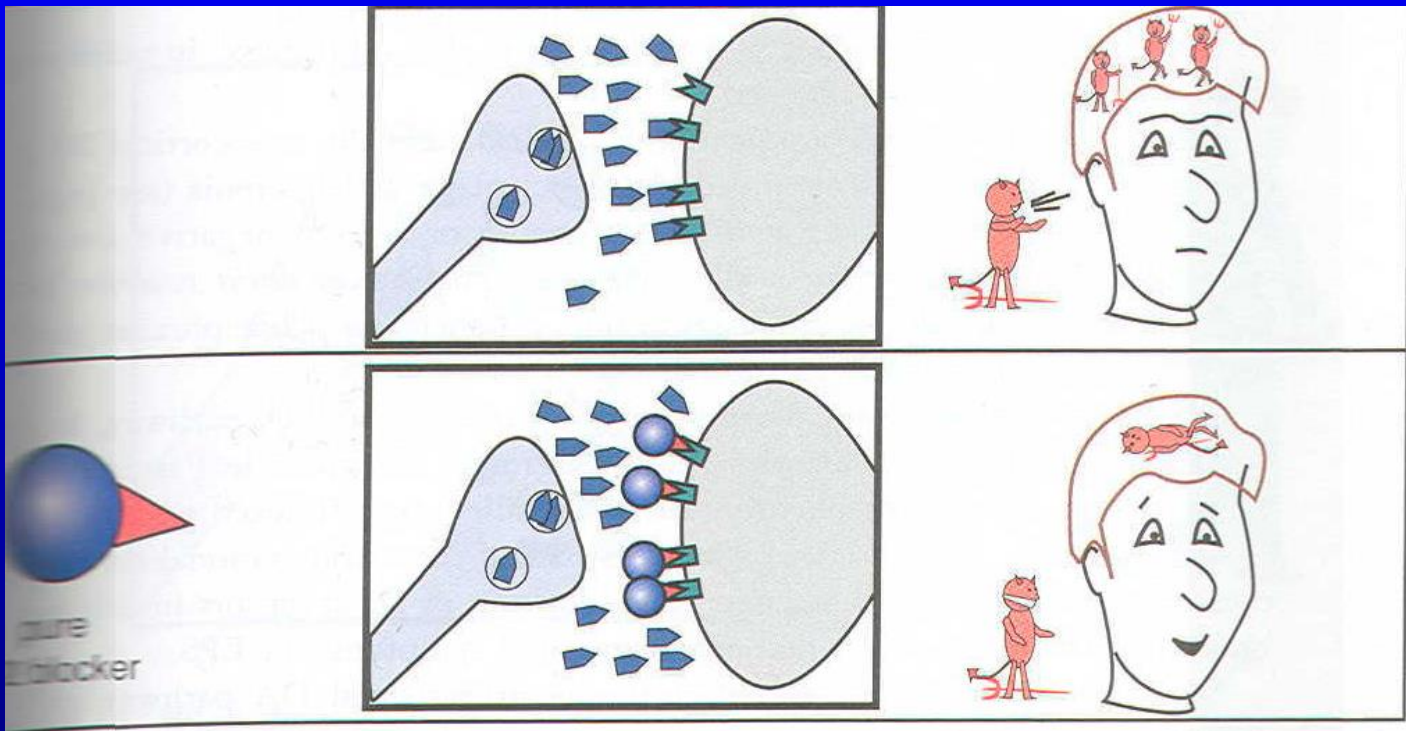


- Τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας σχετίζονται με την υπερευαίσθητη απελευθέρωση DA εις ανταπόκρισιν εξωτερικών ή εσωτερικών ερεθισμάτων, κάτι που αυξάνει την νοηματοδότηση, ακόμα και άσχετων ερεθισμάτων. Ως αποτέλεσμα, αυξάνεται η προσοχή και επεξεργασία άσχετων ερεθισμάτων στα οποία αποδίδεται υπερβολικό νόημα με συνέπεια τα θετικά συμπτώματα (παραληρήματα και ψευδαισθήσεις)
- DA απορύθμιση: Δεν είναι πρωτογενής, αλλά αποτελεί το τελικό βήμα στον δρόμο προς την ψύχωση.
- Δευτερογενής σε άλλες δυσλειτουργίες:
 - ? Σύστημα Glutamate
 - ? Σύστημα GABA
- 20-50% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται σε ανταγωνιστές των D_2 υποδοχέων
 - Επομένως μπορεί να υφίστανται νευροχημικές υποκατηγορίες της νόσου

Τα τυπικά (πρώτης γενεάς) αντιψυχωτικά οφείλουν τις αντιψυχωτικές τους ιδιότητες και τις παρενέργειές τους στον αποκλεισμό των ντοπαμινεργικών υποδοχέων της ομάδας D₂



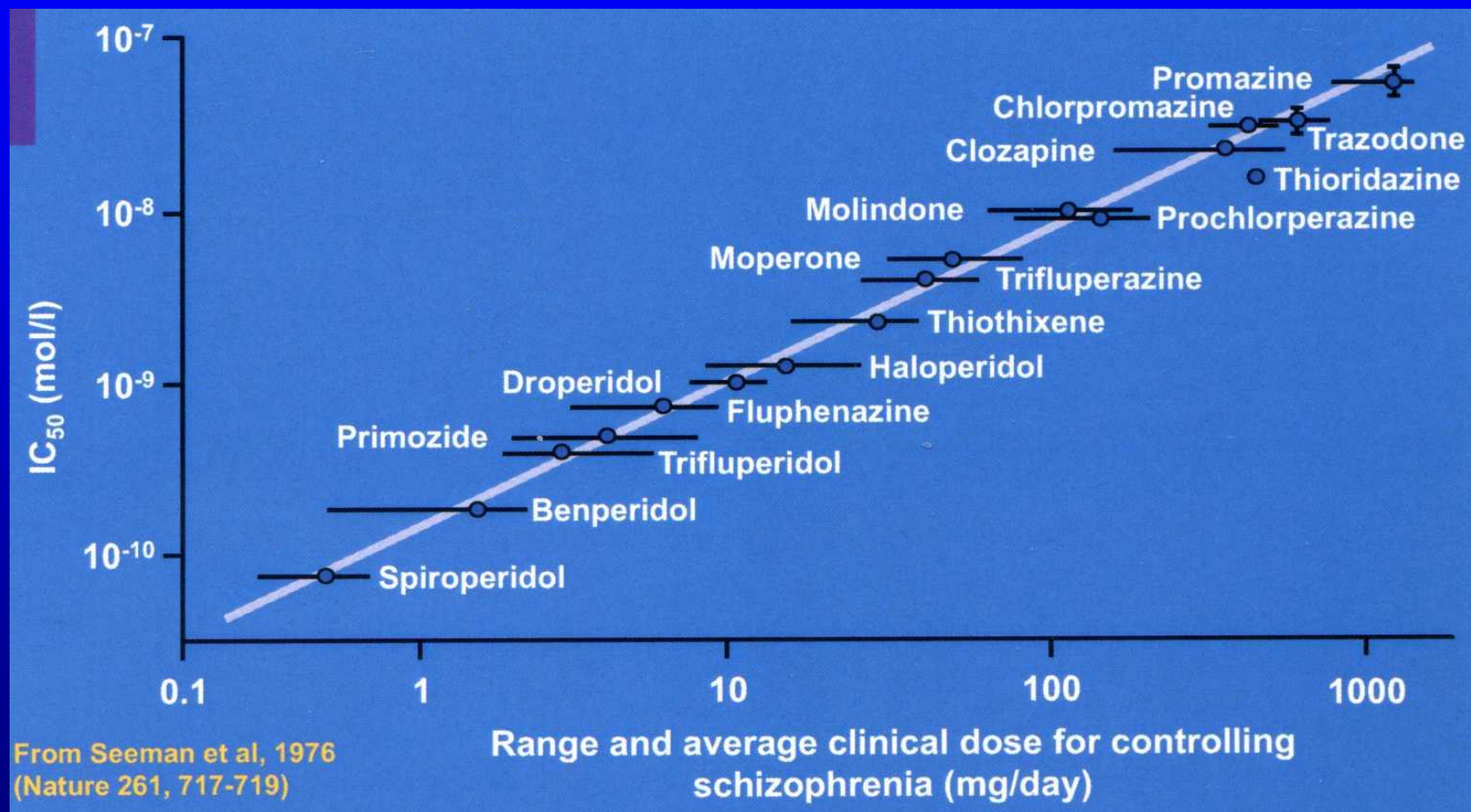
Μπλοκάροντας τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στο μεσολιμβικό μονοπάτι, τα αντιψυχωτικά περιορίζουν την έκφραση των θετικών συμπτωμάτων (ψευδαισθήσεις, παραληρήματα, διεγερτική ή αποδιοργανωμένη συμπεριφορά και συναίσθημα). Αυτή είναι και η μόνη θεραπευτική τους δράση



‘Τυπικά’ ή Πρώτης Γενεάς Αντιψυχωσικά

- περιορισμένη ή καμμία αποτελεσματικότητα για τα αρνητικά και γνωστικά συμπτώματα
- διαφέρουν σε ισχύ (ικανότητα να αποκλείουν τους υποδοχείς), χρειάζεται πάνω από 65% αποκλεισμός για κλινική αποτελεσματικότητα

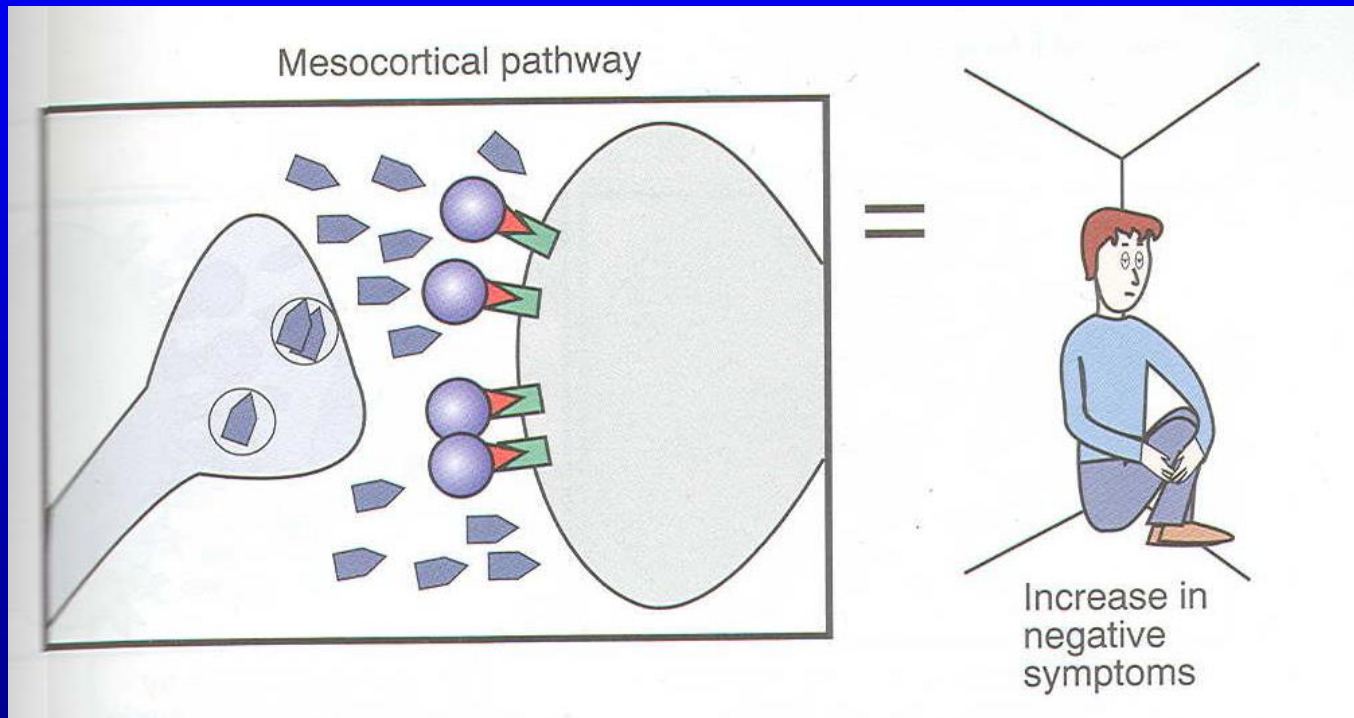
Συγγένεια (Affinity) για τους υποδοχείς DA και κλινική ισχύς (potency) των τυπικών αντιψυχωτικών



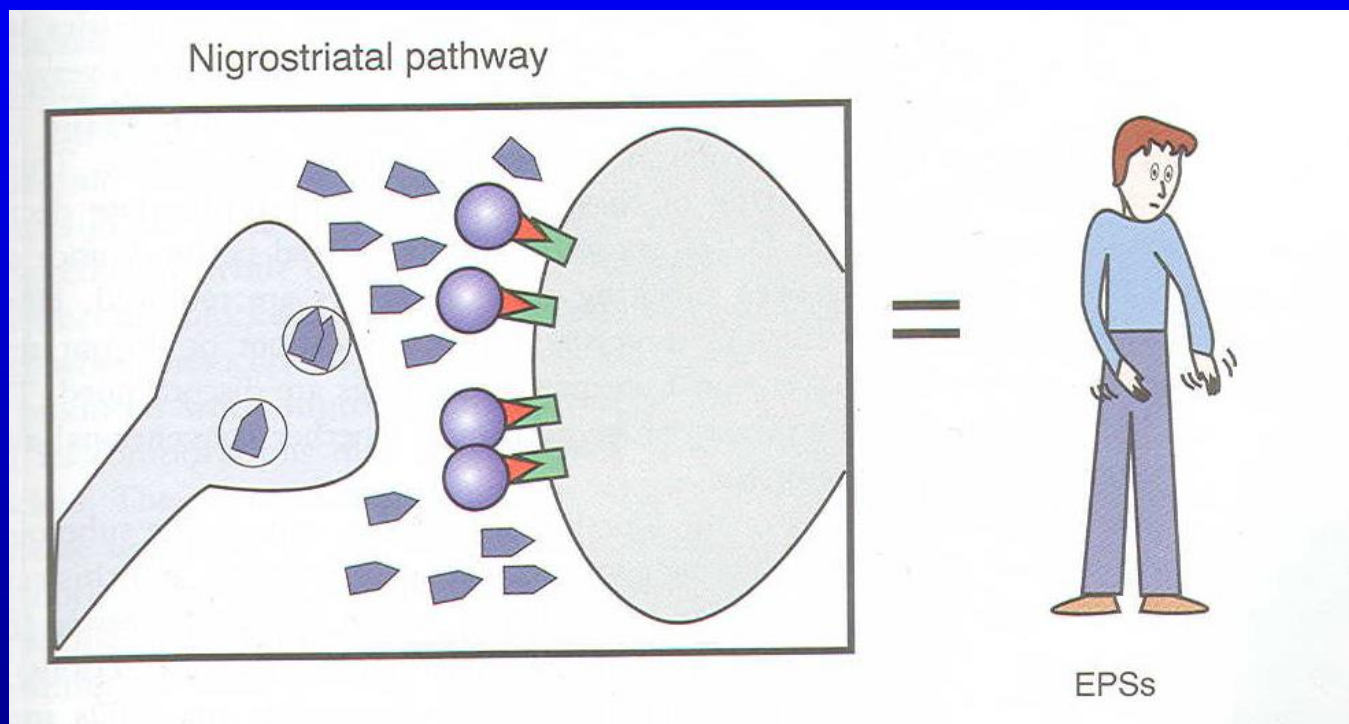
Τα Τυπικά Αντιψυχωτικά Αποκλείουν τη Ντοπαμίνη - Διαταραχές του Εξωπυραμιδικού Συστήματος

- 60-90% των αρρώστων, οξέα και χρόνια συμπτώματα:
 - οξεία δυστονία (μέρες): τορτικόλλις, πρόταση γλώσσας, γκριμάτσες, βολβοστροφή, οπισθότονος
 - ακαθισία (μέρες – εβδομάδες)
 - παρκινσονισμός (εβδομάδες): ακινησία, ανέκφραστο προσωπείο, έλλειψη συγκινήσεων, ακαμψία μυών, αδρός τρόμος, βάδισμα μέθυσου
 - όψιμη δυσκινησία (χρόνια): μασητικές και μυζητικές κινήσεις, γκριμάτσες, χοραιοαθετωσικές κινήσεις, ακαθισία

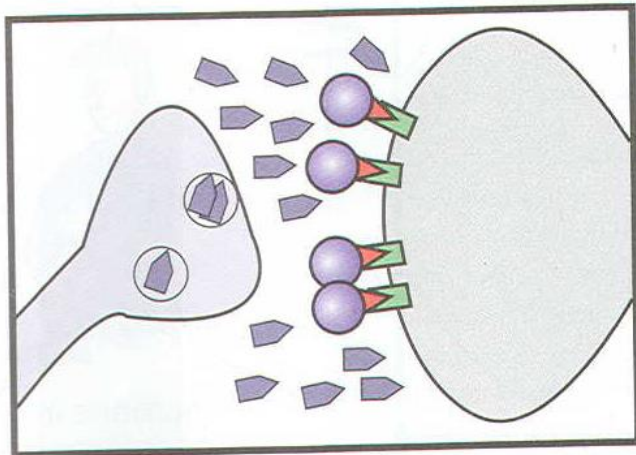
Μπλοκάροντας τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στο μεσοφλοιικό μονοπάτι, τα αντιψυχωτικά προκαλούν ή επιδεινώνουν τα αρνητικά συμπτώματα και γνωστικά ελλείματα



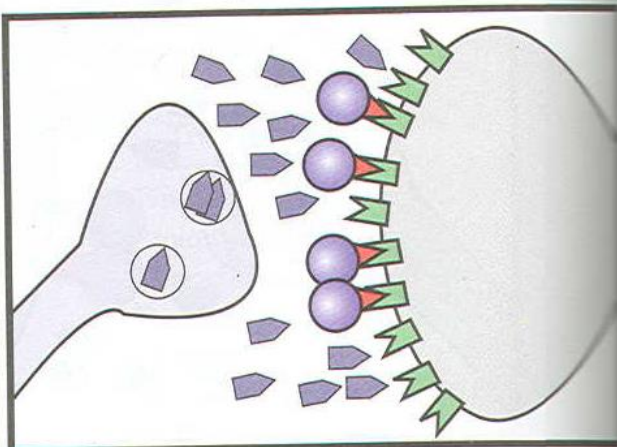
Μπλοκάροντας τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στο μελαιοραβδωτό μονοπάτι, τα αντιψυχωτικά προκαλούν παρκινσονικό σύνδρομο, που αντιμετωπίζεται με αντιχολινεργικά φάρμακα



Το συνεχές μπλοκάρισμα των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο μελαινораβδωτό μονοπάτι, από τη χρόνια χορήγηση, οδηγεί στην αύξηση του αριθμού των υποδοχέων με συνέπεια την εμφάνιση όψιμης δυσκινησίας (χοριοαθετωσικές κινήσεις) που είναι μη αναστρέψιμη και δεν αντιμετωπίζεται με αντιχολινεργικά φάρμακα

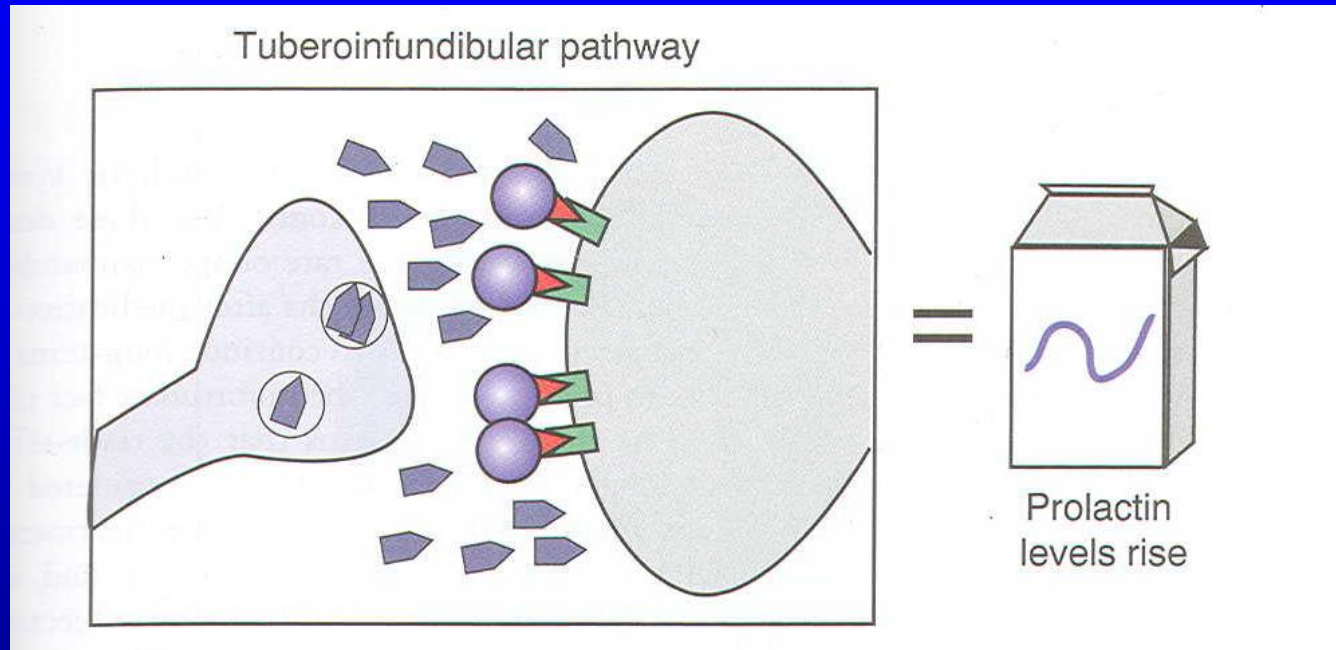


Blockade of receptors in the nigrostriatal dopamine pathway causes them to up-regulate

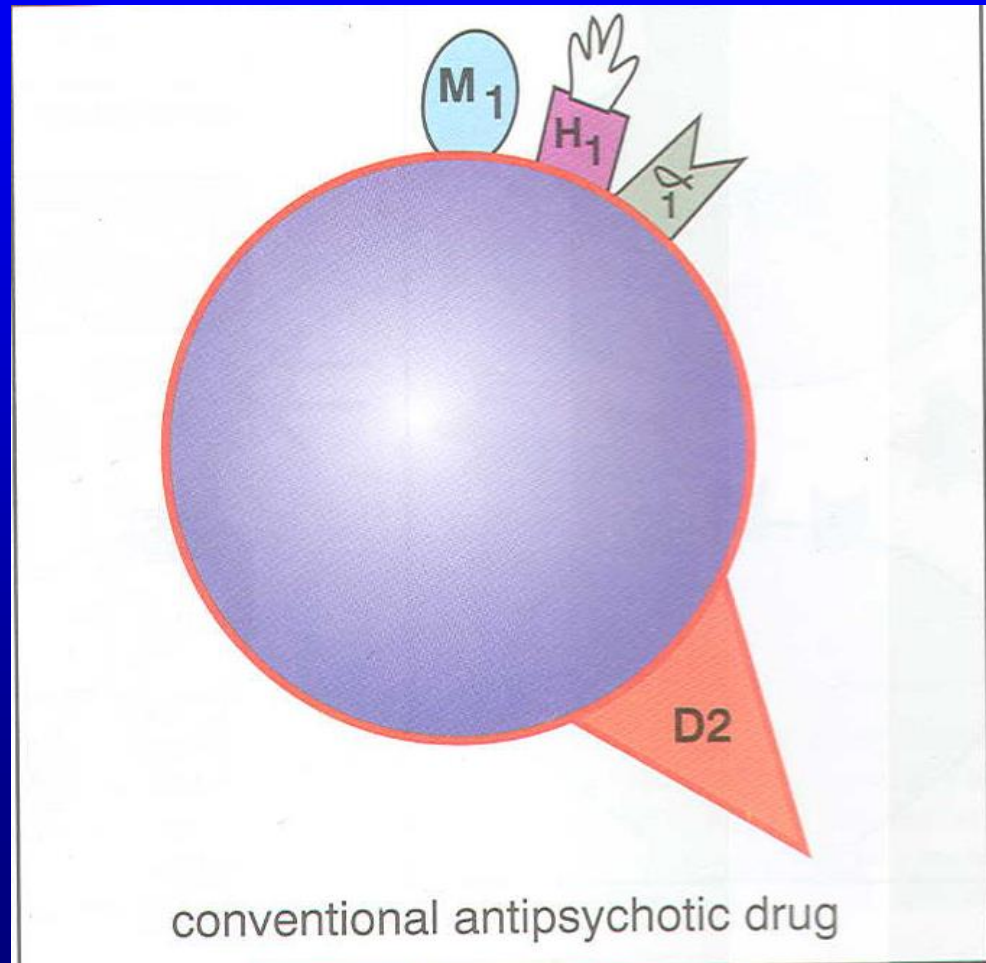


This up-regulation may lead to tardive dyskinesia

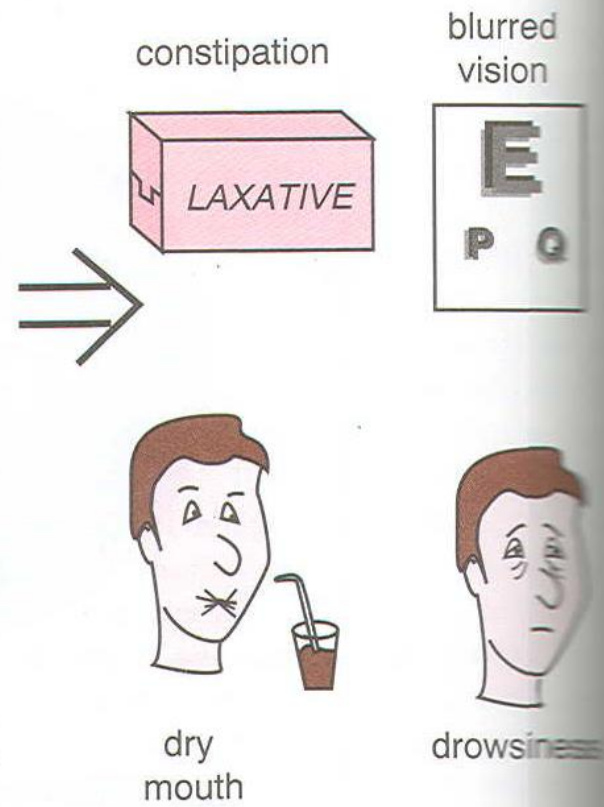
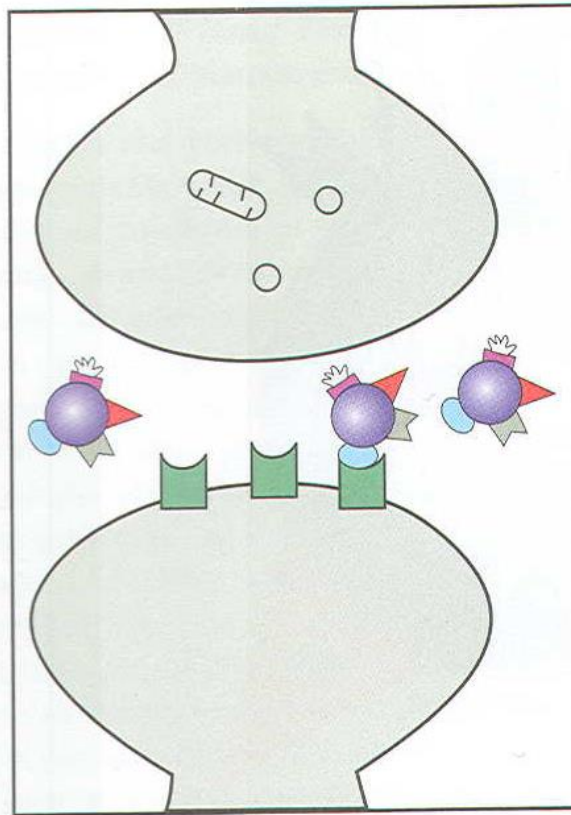
Μπλοκάροντας τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στο φυματοχοανικό μονοπάτι, τα αντιψυχωτικά αυξάνουν την έκκριση προλακτίνης



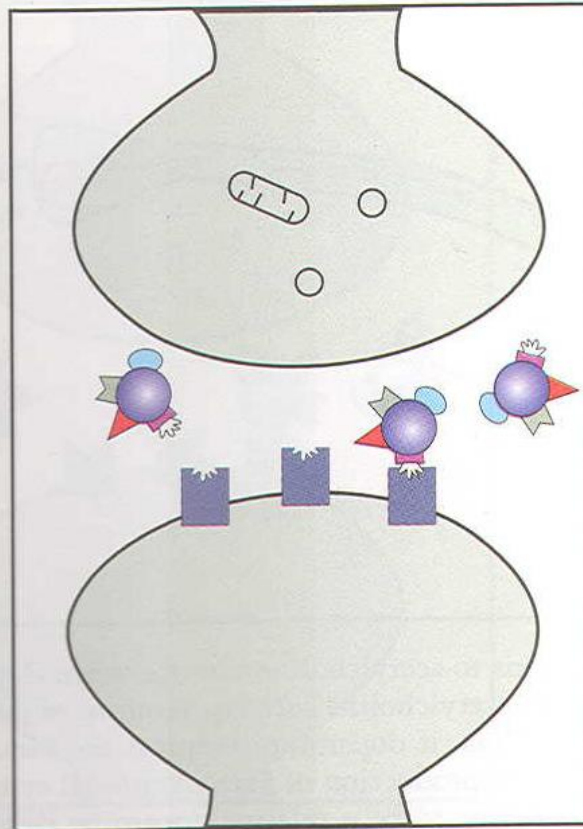
Τα τυπικά (πρώτης γενεάς) αντιψυχωτικά αποκλείουν συνήθως και τους M1 μουσκαρινικούς, H1 ισταμινικούς και αλφα1 αδρενεργικούς υποδοχείς που συμβάλλουν και αυτοί στο προφίλ παρενεργειών των φαρμάκων αυτών



M1 INSERTED



H1 INSERTED

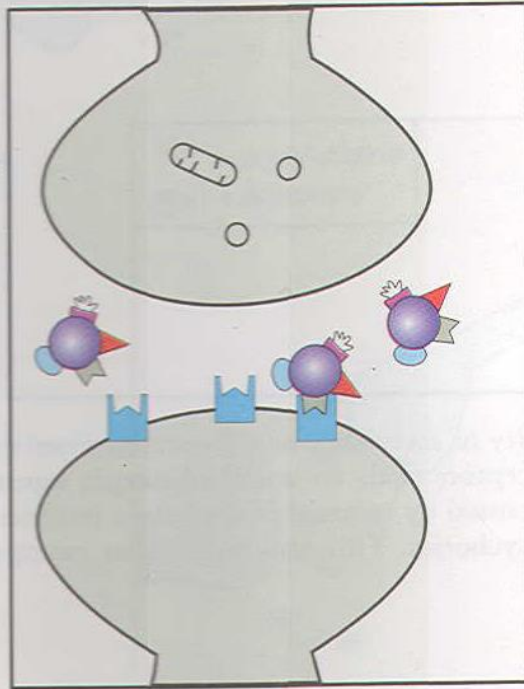


weight gain



drowsiness

λ_1 INSERTED

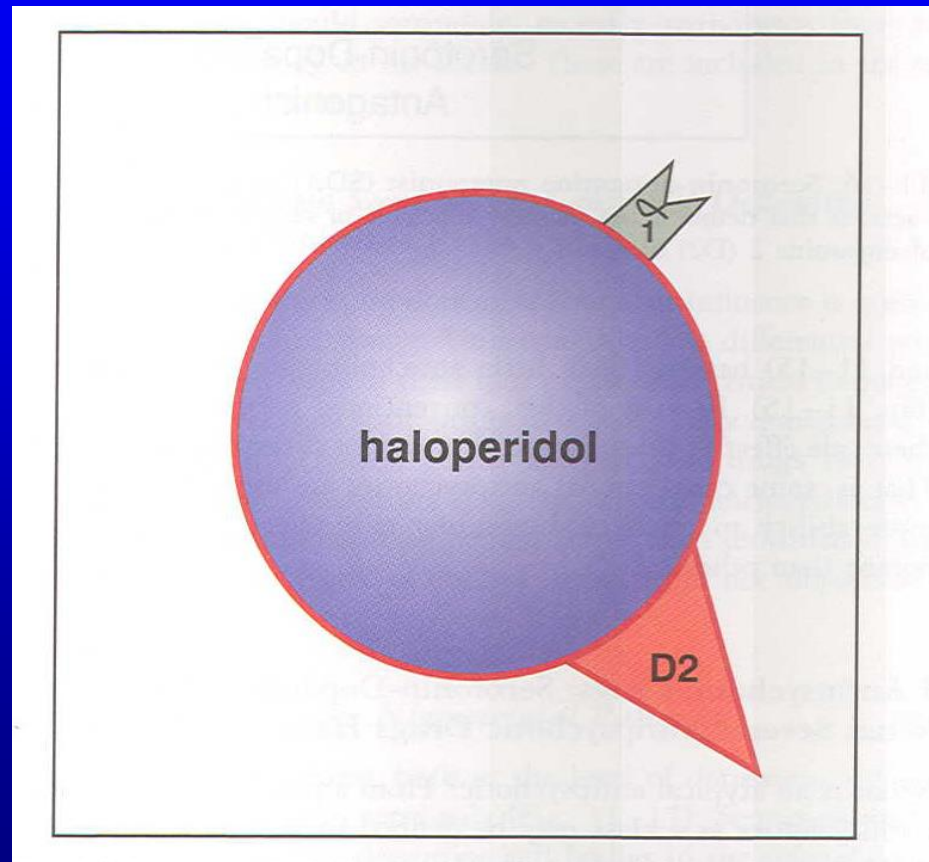


decreased
blood pressure



drowsiness

Η αλοπεριδόλη είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο τυπικό (πρώτης γενιάς) αντιψυχωτικό με την αποτελεσματικότερη θεραπευτική δράση. Αποκλείει επίσης και τους αλφα 1 αδενεργικούς υποδοχείς



Τυπικά Αντιψυχωσικά – Άλλες Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- Άλλες Ανεπιθύμητες Ενέργειες
 - αρρυθμίες
 - υποθερμία
 - μείωση ουδού επιληπτικών κρίσεων
 - φωτοευαισθησία
 - απόθεση χρωστικής στο δέρμα, το φακό και τον αμφιβληστροειδή

Κακότηες Νευροληπτικό Σύνδρομο

- Κυμαινόμενο επίπεδο συνείδησης – Stupor - Θάνατος
- Υπερθερμία
- Μυϊκή δυσκαμψία
- Διαταραχή Αυτόνομου ΝΑ
 - ταχυκαρδία
 - ασταθής αρτηριακή πίεση
 - υπεριδρωσία
 - σιελόρροια
 - ακράτεια ούρων
- Εργαστηριακά
 - λευκοκυττάρωση
 - αυξημένη κρεατινίνη, CPK και CRP