

Άτυπα Αντιψυχωσικά

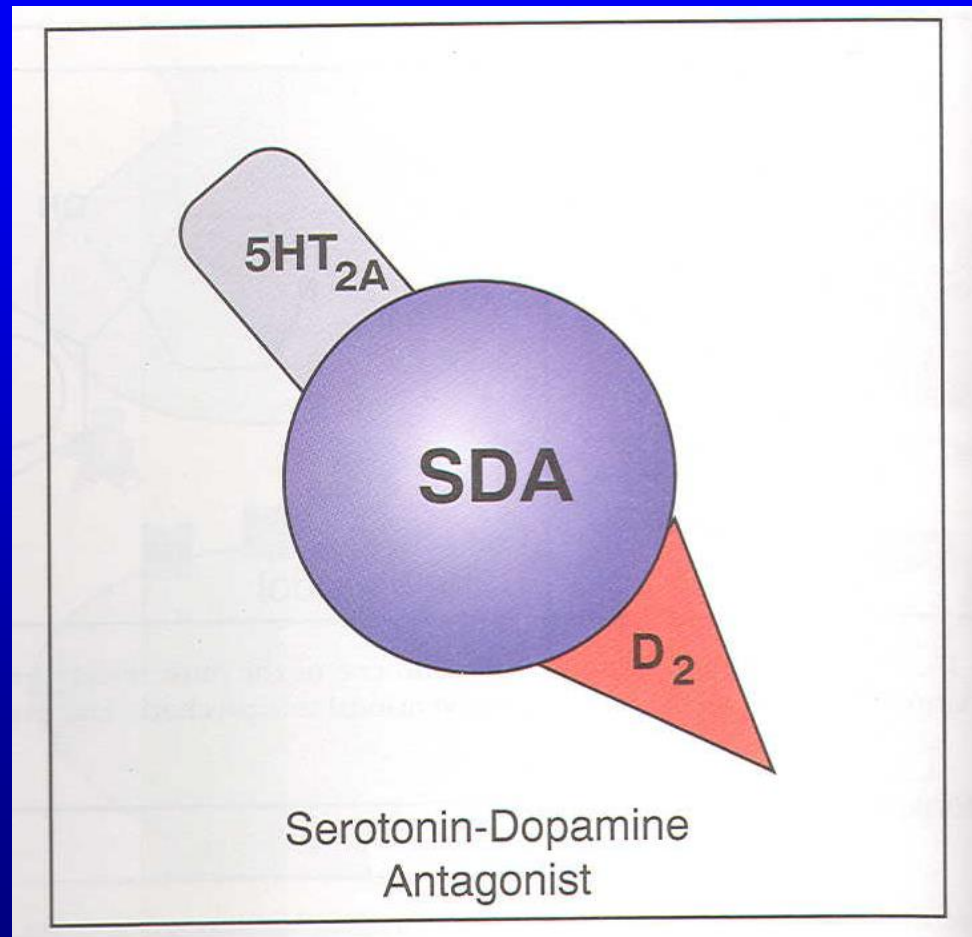
- 1970 – Άτυπα (λιγότερα εξωπυραμιδικά σε μοντέλα ζώων)
- 1980 – ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ (διβενζοδιαζεπίνη)
- 1990 – Αντιψυχωσικά Δεύτερης Γενεάς
 - ρισπεριδόνη (βενζιξαζόλη)
 - ολανζαπίνη (θεινοβενζοδιαζεπίνη)
 - σερτινδόλη – ιμιδαζολιδινόνη
 - κουετιαπίνη (διβενζοθειαζεπίνη)
 - αμισουλπιρίδη (ακυλιωμένη βενζαμίδη)
 - ζιπραζιδόνη (βενζοθειαζολυλπιπεραζίνη)
 - αριπιπραζόλη (κουινολόνη)
 - παλιπεριδόνη (βενζιξαζόλη)



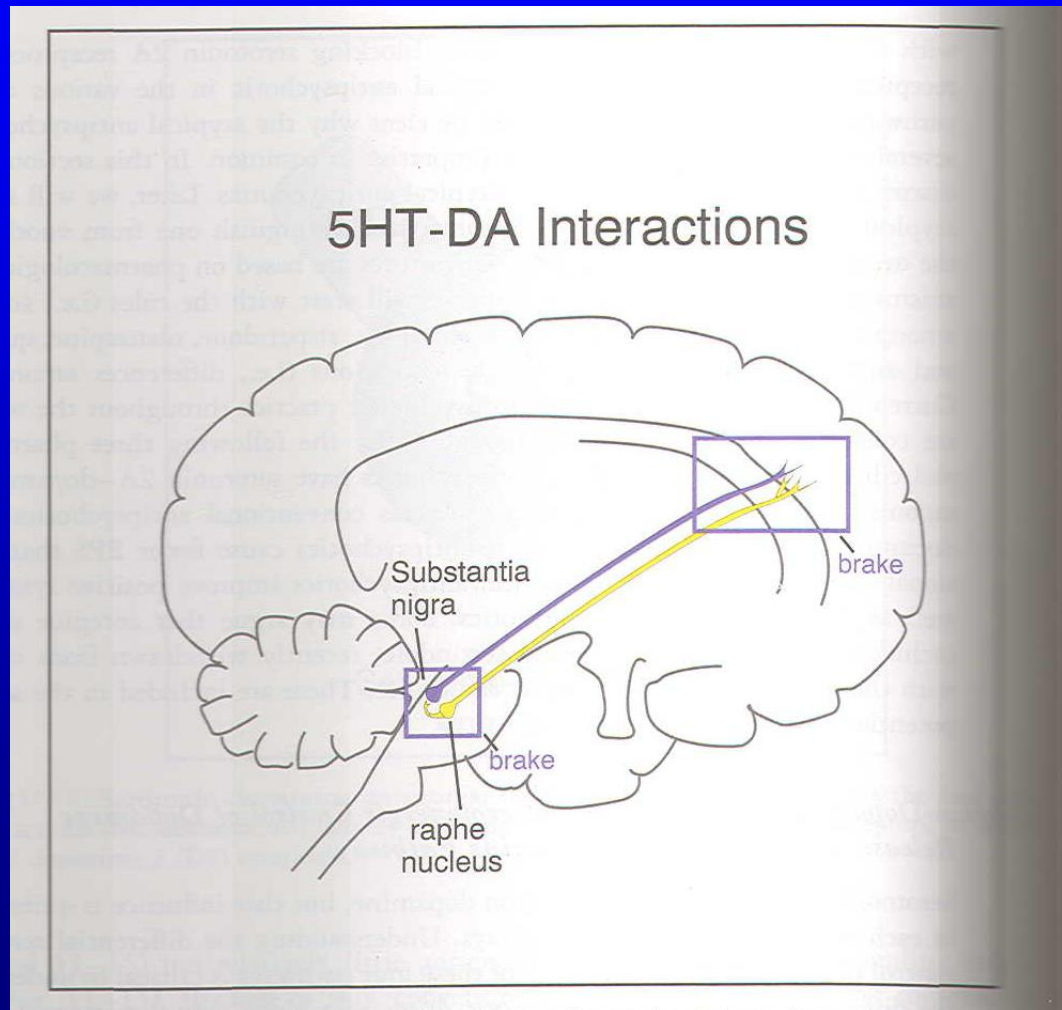
Άτυπα ή Δεύτερης Γενεάς Αντιψυχωσικά

- Ατυπία = καθόλου, ή λίγα εξωπυραμιδικά και η ικανότητα να μην προκαλείται συνεχής υπερπρολακτιναιμία
- σχετικά αυξημένη αποτελεσματικότητα για αρνητικά και γνωστικά συμπτώματα
- λιγότερος αποκλεισμός των D_2 (χαμηλός κίνδυνος όψιμης δυσκινησίας)
 - ανταγωνιστές των υποδοχέων D_1 , D_3 και D_4
 - ανταγωνιστές των υποδοχέων $5HT_2$

Τα δεύτερης γενεάς (άτυπα) αντιψυχωτικά σχεδιάσθηκαν για να αποκλείουν τους Ντοπαμινεργικούς ΚΑΙ τους 5HT_{2a} σεροτονεργικούς υποδοχείς



Τα άτυπα αντιψυχωτικά είναι αποτελεσματικά, ενώ λόγω της διπλής αυτής δράσης προκαλούν λιγώτερες παρενέργειες (λιγώτερα αρνητικά συμπτώματα, παρκινσονισμό /όψιμη δυσκινησία, Υπερπρολακτιναιμία) απο τα τυπικά αντιψυχωτικά



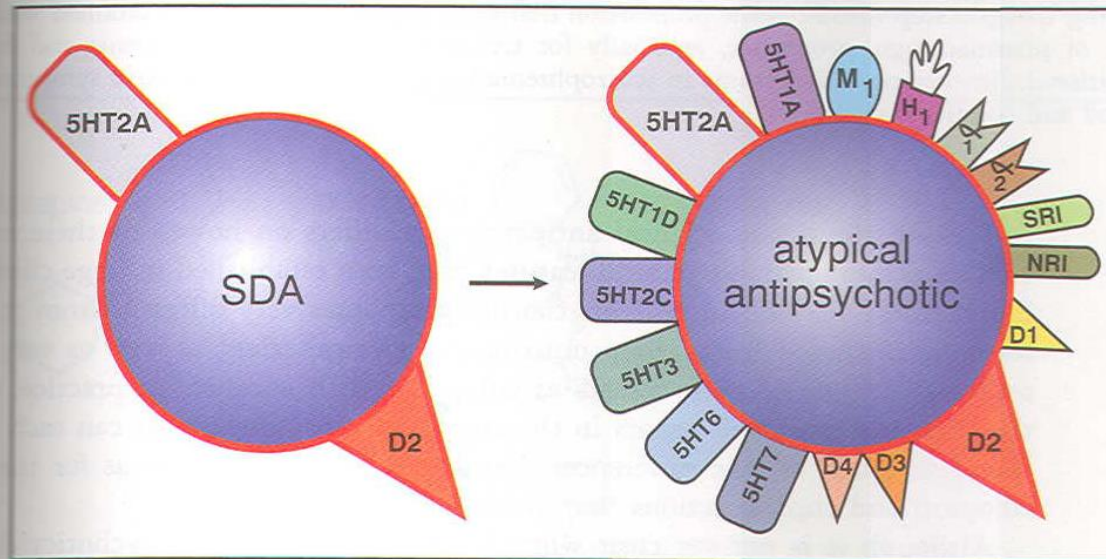
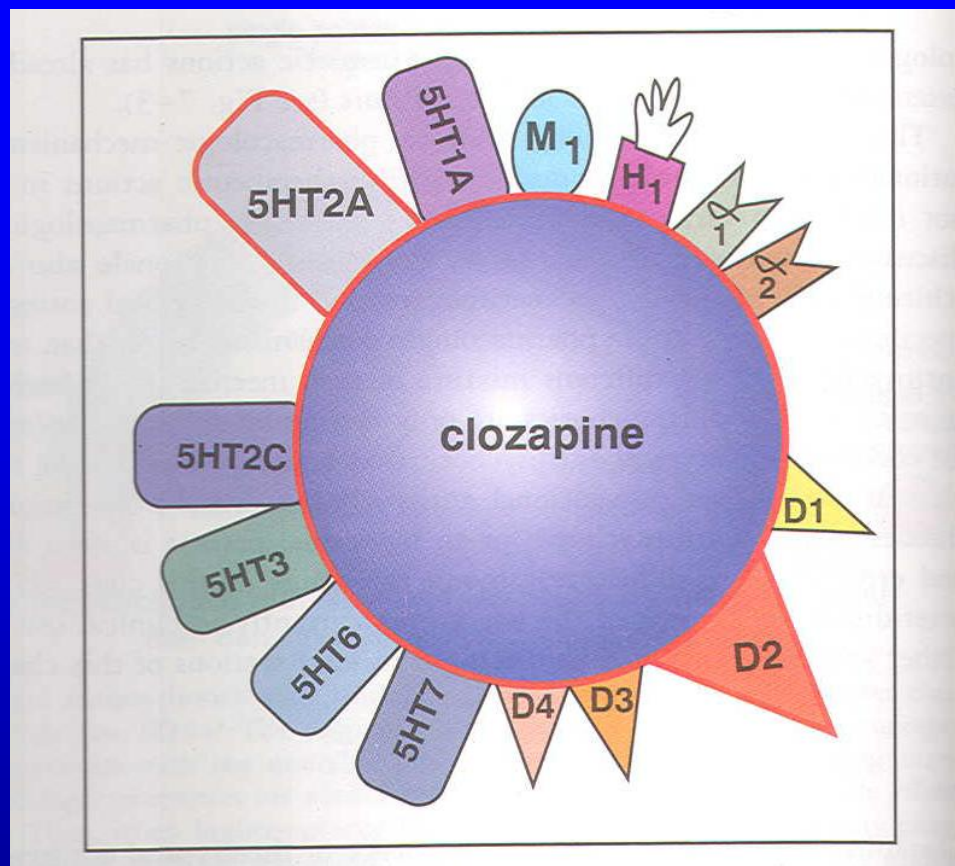


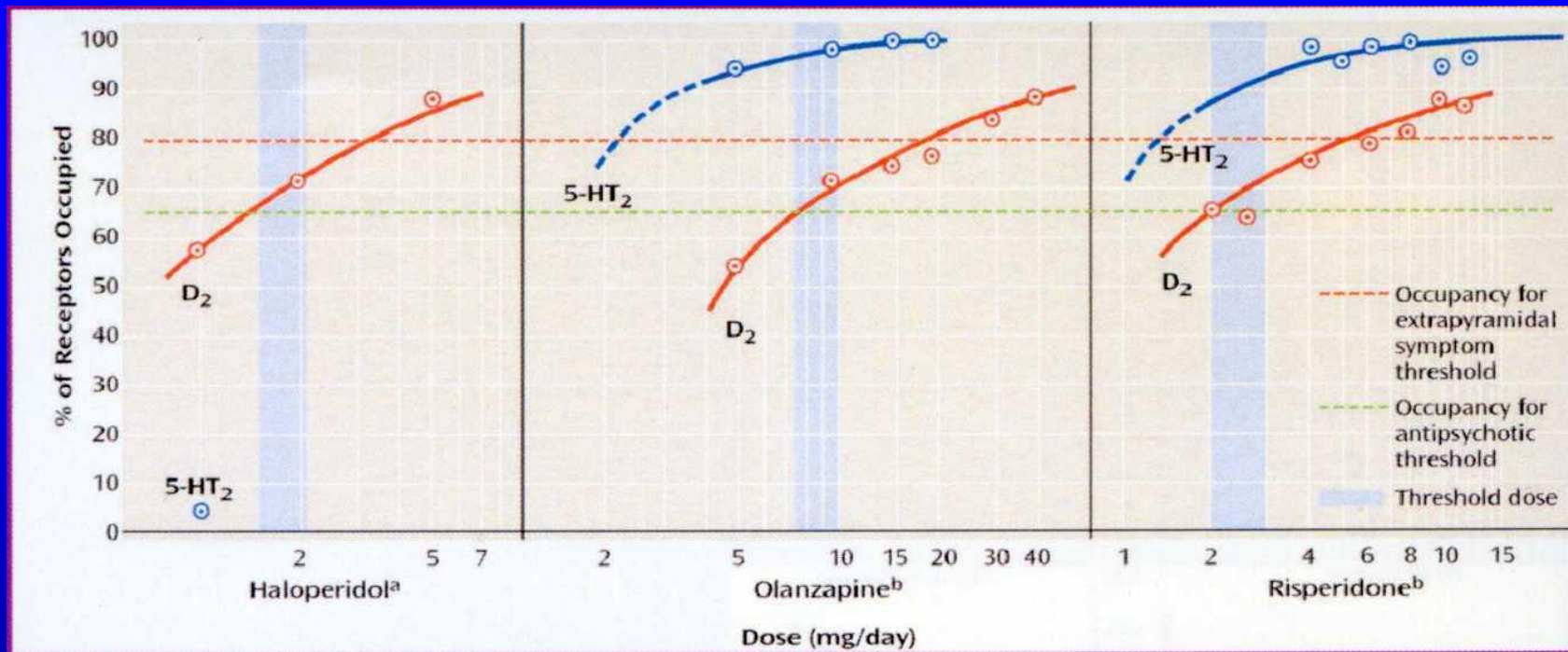
FIGURE 11-34. Beyond the SDA concept. Atypical antipsychotics are not merely simple serotonin-
dopamine antagonists (SDAs). In truth, they have some of the most complex mixtures of pharmacologic
properties in psychopharmacology. Shown here is an icon with all these properties. Beyond antagonism
at dopamine 2A and dopamine 2 receptors, some agents in this class interact with multiple other
receptor subtypes for both dopamine and serotonin, including 5HT1A, 5HT1D, 5HT2C, 5HT3,
5HT7, and D1, D3, and D4. Other neurotransmitter systems are involved as well, including
norepinephrine and serotonin reuptake blockade, as well as antimuscarinic, antihistaminic, and
alpha 2 adrenergic plus alpha 2 adrenergic blockade. No two atypical antipsychotics, however, have
identical binding properties, which probably helps to explain why they all have distinctive clinical



Το καλύτερο αντιψυχωτικό, με την πιο πολύπλοκη φαρμακολογία. Η λευκοπενία που προκαλεί στο 1% των ασθενών μπορεί να είναι επικίνδυνη για την ζωή και απαιτεί σταδιακή τιτλοποίηση, τακτική παρακολούθηση των λευκών/πολυμορφοκυττάρων και οριστική διακοπή εάν παρά τα παραπάνω μέτρα αποτύχουν

Αλλα άτυπα αντιψυχωτικά είναι η ρισπεριδόνη, η ολανζαπίνη, η κουιταΐαπίνη η ζιπρασιδόνη, η αριπιπραζόλη και η αμισουλπιρίδη

Ο ουδός της κατάληψης των D₂ υποδοχέων



- Αποτελεσματική αντιψυχωτική δράση: >65% κατάληψη των D₂ υποδοχέων
- Ισχύει για όλα τα αντιψυχωτικά (τυπικά και άτυπα):
 - Μερικά π.χ. clozapine και quetiapine, πετυχαίνουν >65% κατάληψη των D₂ υποδοχέων 1-2 ώρες μετά την λήψη, αν και αυτό πάφτει πολύ σε 12 ώρες)
- Κατάληψη των 5-HT_{2A} δεν είναι αναγκαία ή ικανή συνθήκη για αντιψυχωτικό αποτέλεσμα
- From: Kapur & Seeman, 2001, AJP 158:3, 360-369

Η κρίσιμη περιοχή κατάληψης των D2 υποδοχέων

- Η αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών (τυπικών και άτυπων) κατά των θετικών συμπτωμάτων συνδέεται με τον ανταγωνισμό των D2 υποδοχέων στο κοιλιακό ραβδωτό (ventral striatum)
- Η κατάληψη των D2 υποδοχέων σε μετωπιαίες, κροταφικές και θαλαμικές περιοχές (extrastriatal D2 υποδοχείς) ΔΕΝ συνδέεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία ή την εμφάνιση παρενεργιών

Κατάληψη των D_2 υποδοχέων: Ποιοί D_2 ?

Ο ρόλος των D_3 υποδοχέων στην σχιζοφρένεια?

Υπέρ

- Επιλεκτική κατανομή στο λιμβικό σύστημα
- Τυπικά και άτυπα έχουν υψηλή συγγένεια τόσο για D_2 όσο και για D_3
- Υψηλή συγγένεια για πολλά άτυπα π.χ. amisulpride risperidone, sertindole,
- Νευροαπεικόνιση: υψηλή κατάληψη των D_3 από τα άτυπα
- Genetic association μελέτες δείχνουν ότι διάφορες υπερλειτουργικές ποικιλίες του υποδοχέα αυτού είναι πιο συχνές στους ασθενείς
- Αυξημένος σε post-mortem μελέτες εγκεφάλων ασθενών
- D_3 αυτουποδοχείς στο VTA (αλλά όχι της SNc) και καθορίζουν έτσι τα επίπεδα DA στον προμετωπιαίο φλοιό

Κατά

- Η συγγένεια των αντιψυχωτικών με D_3 δεν σχετίστηκε με το κλινικό τους αποτέλεσμα (Richtand et al, *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32, 1715-1726)
- Επιλεκτικοί D_3 ανταγωνιστές δεν δίνουν καθαρό αντιψυχωτικό προφίλ σε ζωικά μοντέλα σχιζοφρένειας

Ο ρόλος των D_4 υποδοχέων στην σχιζοφρένεια?



Υπέρ

- Κατανομή σε περιοχές-κλειδιά όπως προμετωπιαίος φλοιός, αμυγδαλοειδής και ιππόκαμπος
- Η κλοζαπίνη και ολανζαπίνη (τα 2 καλύτερα άτυπα) έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για τον D_4 παρά για τον D_2 υποδοχέα
- Υψηλή δέσμευση πολλών τυπικών (πχ haloperidol) και άτυπων αντιψυχωτικών (π.χ. risperidone, sertindole) για τον D_4
- Κάποια συσχέτιση ($p=0.08$) μεταξύ κλινικά αποτελεσματικής αντιψυχωτικής δόσης και συγγένειας για τον D_4 (Richtand et al, *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32, 1715-1726)
- Post-mortem μελέτες

Κατά

Ουσίες με ισχυρό ανταγωνισμό σε αυτόν τον υποδοχέα, π.χ. L475,870 ή $D_4/5$ -HT_{2A} (fananserin) δεν έχουν αντιψυχωτική δράση

Άτυπα Αντιψυχωσικά - Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- Ισως εξωπυραμιδικά συμπτώματα
- Ισως αύξηση της προλακτίνης ορού
- μπλοκάρουν
 - ισταμινεργικούς [H1] υποδοχείς (υπνηλία, αύξηση σωματικού βάρους),
 - χολινεργικούς [μουςκαρινικούς] ή νοραδρενεργικούς [α_1] υποδοχείς (καταστολή, ορθοστατική υπόταση, υπνηλία, διαταραχή γνωστικών λειτουργιών)
- διακριτά διαφορετική δράση σε διαφορετικούς ανθρώπους
- **καταστολή και αύξηση του σωματικού βάρους** (συμμόρφωση)
- **δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο**
- ανεπιθύμητες ενέργειες: γενικά, λιγότερο σοβαρές απ' ότι με τα 'τυπικά' αντιψυχωσικά
 - **ακοκκιοκυτταραιμία,**
 - αυξημένη τοξικότητα στο μυελό των οστών,
 - κίνδυνος για μολύνσεις (ουδετεροπενία),
 - **επιμήκυνση του διαστήματος QT**
 - σοβαρές παρενέργειες στην καρδιά

Αποτελεσματικότητα: περίληψη



- Η ανάπτυξη θετικών συμπτωμάτων συνδέεται με αυξημένη απελευθέρωση DA στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα (ventral striatum)
- Τα γνωστικά ελλείματα συνδέονται με μειωμένη DAεργική δραστηριότητα στο μεσοφλοιικό μονοπάτι
- Ο κοινός παρονομαστής της αποτελεσματικής αντιψυχωτικής δράσης όλων των αντιψυχωτικών είναι η κατάληψη >65% των D₂ υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα, αν και μπορεί να διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την κινητική της κατάληψης και την σχέση μεταξύ μέγιστης και ελάχιστης κατάληψης
- Η κατάληψη άλλων υποδοχέων δεν είναι απαραίτητη για εκδήλωση αντιψυχωτικής δράσης

Γενική επισκόπηση της ψυχοφαρμακολογίας της σχιζοφρένειας

- Σχιζοφρένεια: η πιο ακριβή ψυχική νόσος. Το κόστος και η αναπηρία αυξάνει ευθέως ανάλογα απο την παρουσία αρνητικών συμπτωμάτων (Steinert et al. 1999, Mohr et al. 2004, Knapp et al 2008)
- Αυξημένες προσδοκίες απο τα άτυπα οδήγησαν σε αυξημένη συνταγογράφηση και αύξηση του άμεσου κόστους της νόσου απο 4% του συνόλου κόστους (Knapp 1997) σε 35% (Freedman et al. 2006)
- Μετα-ανάλυση Geddes et al. (2000): κακή σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας των άτυπων αντιψυχωτικών
- πρόσφατα δεδομένα από τις μελέτες CUtLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia Study) και CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) δεν ευνοούν την συνταγογραφηση ατυπων με εξαίρεση την κλοζαπίνη και ολανζαπίνη.
- Τάση για πισωγύρισμα στην συνταγογράφηση κλασσικών αλλά μια μεσοπρόθεσμη συνέπεια μπορεί να είναι η κακή συμμόρφωση/έκβαση (Wang et al. 2008).
- **Consensus:**
 - απαλλαγή απο την «πληγή» της όψιμης δυσκινησίας με την αυξημένη χρήση ατύπων
 - Μείωση των δευτερογενών αρνητικών
 - Τα πραγματικά αρνητικά συμπτώματα και γνωστικά ελλείματα δεν ανταποκρίνονται στα άτυπα αντυψυχωτικά

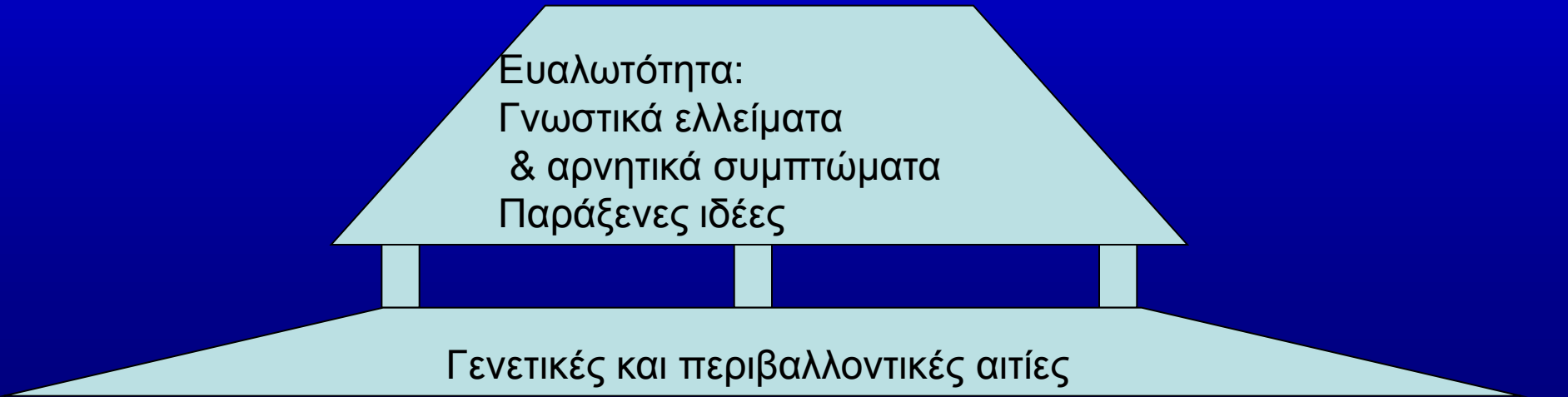
Πρωτογενή έναντι δευτερογενών αρνητικών συμπτωμάτων

- Τα πρωτογενή αρνητικά συμπτώματα προέρχονται απευθείας από την παθοφυσιολογία της νόσου
- Αναδύονται στο πρόδρομο στάδιο ή στο οξύ επεισόδιο και τότε μπορεί να «καλύπτονται» από τα θετικά συμπτώματα
- Τα δευτερογενή αρνητικά συμπτώματα αποτελούν δευτερογενείς συνέπειες των επεισοδίων ή της θεραπείας τους. Μπορεί να συνδέονται με θετικά συμπτώματα, ΕΞΠΡ παρενέργειες, κατάθλιψη, κοινωνική απομόνωση

Σύνδεση της παθοφυσιολογίας με την θεραπευτική της σχιζοφρένειας

Γενετικές και περιβαλλοντικές αιτίες

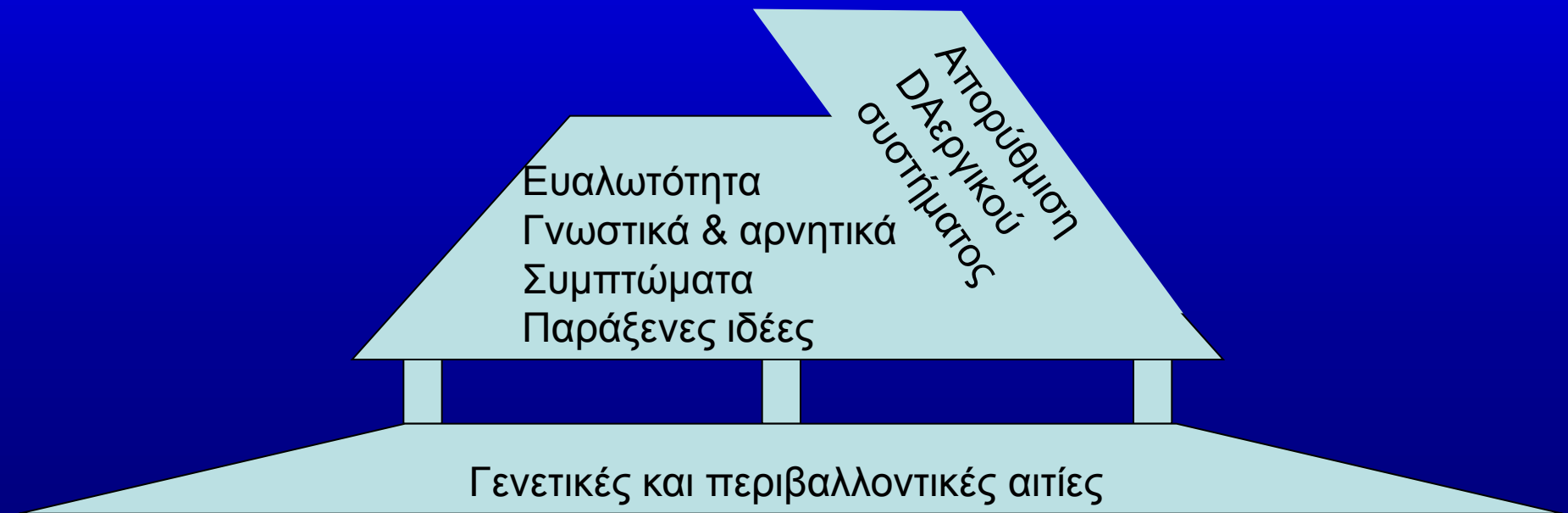
Σύνδεση της παθοφυσιολογίας με την θεραπευτική της σχιζοφρένειας



Ευαλωτότητα:
Γνωστικά ελλείμματα
& αρνητικά συμπτώματα
Παράξενες ιδέες

Γενετικές και περιβαλλοντικές αιτίες

Σύνδεση της παθοφυσιολογίας με την θεραπευτική της σχιζοφρένειας



Σύνδεση της παθοφυσιολογίας με την θεραπευτική της σχιζοφρένειας



Σύνδεση της παθοφυσιολογίας με την θεραπευτική της σχιζοφρένειας

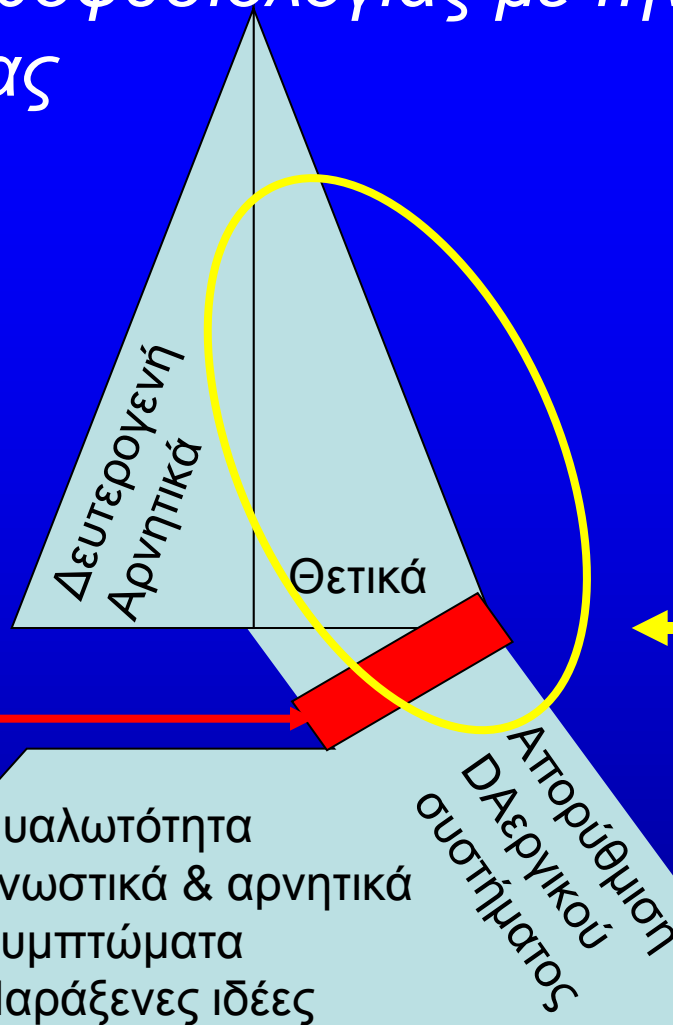


Σύνδεση της παθοφυσιολογίας με την θεραπευτική της σχιζοφρένειας



Σύνδεση της παθοφυσιολογίας με την θεραπευτική της σχιζοφρένειας

Τα αντιψυχωτικά
εμποδίζουν
την έκφραση

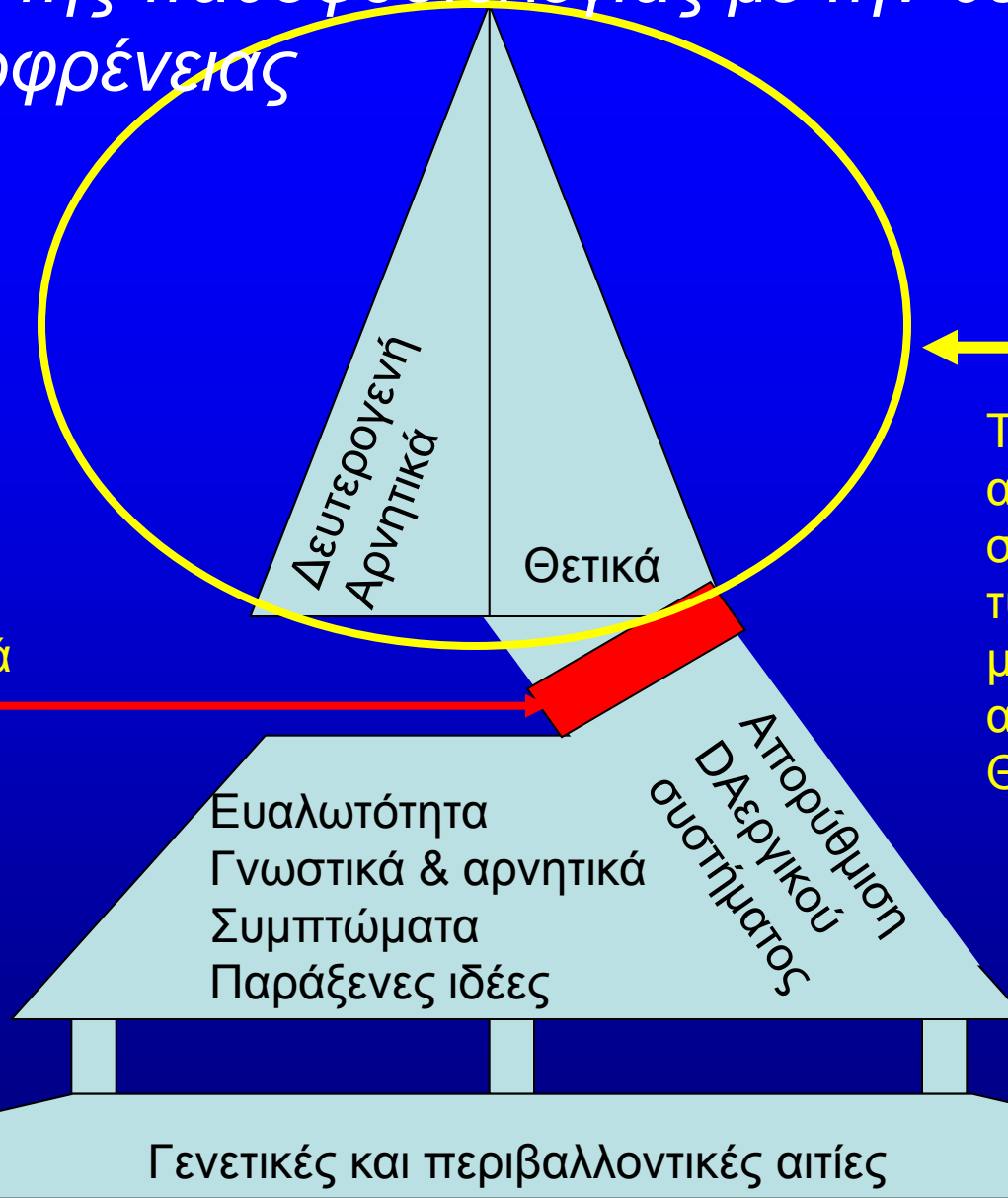


Τα τυπικά αντιψυχωτικά
Είναι η ελάχιστα
Αποτελεσματική
θεραπεία

Γενετικές και περιβαλλοντικές αιτίες

Σύνδεση της παθοφυσιολογίας με την θεραπευτική της σχιζοφρένειας

Τα αντιψυχωτικά
εμποδίζουν
την έκφραση



Τα άτυπα
αντιψυχωτικά ή
συνδυασμός με
τυπικά, είναι η
μέγιστα
αποτελεσματική
Θεραπεία σήμερα