

Leczenie schizofrenii

Neuroleptyki

D. Wołyńczyk-Gmaj
S. Niemcewicz

Rozmieszczenie receptorów dopaminergicznych w OUN:

- Układ limbiczny - zakręt obręczy, hipokamp, ciało migdałowate, kora przedczołowa, jądro półleżące, przegroda, jądro przednie wzgórza
- Układ guzkowo-lejkowy przysadki
- Prażkowie



Neuroleptyki – leki przeciwpсихotyczne

- Chlorpromazyna (Fenactil) pierwszy neuroleptyk, wprowadzona do leczenia w 1952r.
- Mechanizm działania związany jest głównie z hamowaniem transmisji dopaminergicznej
- Siła działania neuroleptycznego zależy od powinowactwa leku do receptorów D2

Podział neuroleptyków:

- ze względu na siłę działania: na silne, średnio silnie działające i słabo działające (w zależności od stosowanej dawki leku)
- ze względu na właściwości: tłumiące (sedatywne), aktywizujące, p/depresyjne, antyautystyczne, depresjogenne, cholinolityczne
- w zależności od sposobu podawania: tabletki, iniekcje: postaci o krótkim i przedłużonym działaniu – depot
- **na klasyczne i atypowe**

Klasyczne neuroleptyki

<i>Nazwa</i>	<i>Preparat</i>	<i>Zakres dawek</i>	<i>Uwagi</i>
Pochodne fenotiazyn z łańcuchem alifatycznym			
Chlorpromazyna	<i>Fenactil</i>	300-600 mg/die	Max 1000mg
Lewomepromazyna	<i>Tisercin</i>	300-450 mg/die	Max 600 mg
Promazyna	<i>Promazin</i>	300-450 mg/die	Max 1000 mg
Pochodne fenotiazyn z grupą piperazynową			
Flufenazyna	<i>Mirenil</i>	5-10 mg/die	Max 20 mg
Perfenazyna	<i>Trilafon</i>	24-64 mg/die	Max 72 mg
Perazyna	<i>Pernazin</i>	300-450 mg/die	Max 800 mg
Trifluoroperazyna	<i>Trifluoroperazine</i>	15-20 mg/die	Max 40 mg
Pochodne fenotiazyn z grupą piperydynową			
Tioridazyna	<i>Thioridazin</i>	300-450 mg/die	1000 (2500)mg

Stare neuroleptyki cd.

<i>Nazwa</i>	<i>Preparat</i>	<i>Zakres dawek</i>	<i>Uwagi (Kostowski)</i>
Pochodne tioksantenu			
Chlorprotiksen	<i>Chlorprotixen</i>	300-450 mg/die	Max 600mg
Flupentixol	<i>Fluanxol</i>	3-10 mg/die	Max 40mg
Zuklopentiksol	<i>Clopixol</i>	10-50 mg/die	Max 120-150 mg
Pochodne butyrofenonu			
Haloperidol	<i>Haloperidol</i>	5-10 mg/die	Max 30 mg
Leki stosowane w schizofrenii lekoopornej			
Pochodna dibenzepiny			
Klozapina	<i>Klozapol</i>	300-450 mg/die	600-800mg

Olanzapina

Postaci	tabl., tabl. rozpuszczalne, iniekcje i.m., tabl. fluoksetyna+olanzapina
Wskazania	schizofrenia, mania, profilaktyka CHAD
Dawkowanie	5-20mg, zespoły otępienne: 2,5-10mg
Działanie poprzez	blokada D ₂ , 5HT _{2A} , 5HT _{2C}
Interakcje	z lekami hipotensyjnymi (większy ↓RR), z fluwoksaminą (↑stężenia), z karbamazepiną (↓stężenia)
Profil	sedatywny, nasenny
Działania niepożądane	sedacja, przyrost m. ciała, spadek RR, wzrost poziomu glukozy i lipidów we krwi
Inne wskazania	depresja lekooporna, bezsenność, zab. zachowania w z. otępiennych, majaczenia

Risperidon

Postaci	tabl., roztwór do stosowania per os (1 ml=1 mg), iniekcje depot
Wskazania	schizofrenia, mania
Dawkowanie	2-8 mg, z. otępienne-0,5-2 mg
Działanie poprzez	blokada D ₂ , 5HT _{2A}
Interakcje	leki hipotensyjne (większy ↓ RR), fluoksetyna i paroksetyna (↑ stężenia), karbamazepina (↓ stężenia)
Działania niepożądane	hiperprolaktynemia, zawroty głowy, ↓ ciśnienia, z. parkinsonowski
Inne wskazania	zab. zachowania w z. otępiennych, majaczenia

Kwetiapina

Postaci	tabl.
Wskazania	schizofrenia, mania, profilaktyka CHAD
Dawkowanie	200-800mg, z. otępienne 25-200mg
Działanie poprzez	blokada D ₂ , 5HT _{2A} , 5HT _{1A}
Interakcje	z lekami hipotensyjnymi (większy ↓RR)
Profil	sedatywny, nasenny
Działania niepożądane	sedacja, przyrost m. ciała, zawroty głowy, spadek RR, wzrost poziomu glukozy i lipidów we krwi, dz. cholinolityczne
Inne wskazania	bezsennaść, zab. zachowania w z. otępiennych, majaczenia

Amisulpiryd

Postaci	tabl
Wskazania	schizofrenia, dystymia
Dawkowanie	50-800mg
Działanie poprzez	blokada presynaptycznych, a w dużych dawkach także postsynaptycznych rec.D ₂ , blokada D ₃
Interakcje	z lekami hipotensyjnymi (większy ↓RR), z lekami ↑QT
Profil	aktywizujący, p/depresyjny
Działania niepożądane	objawy pozapiramidowe, hiperprolaktynemia (mlekotok, utrata miesiączki), bezsenność, niepokój

Aripiprazol

Postaci	tabl., roztwór do stos. per os- nie ma w Polsce
Wskazania	schizofrenia, mania
Dawkowanie	10-30mg
Działanie poprzez	częściowy agonista D2, blokada 5HT2A, częściowy agonista 5HT1, działanie na D3
Interakcje	z l. hipotensyjnymi (większy \downarrow RR), z ketokonazolem, nefazodonem, fluoksetyną, fluwoksaminą (\uparrow stężenia), z karbamazepiną (\downarrow stężenia)
Profil	aktywizujący
Działania niepożądane	zawroty głowy, pobudzenie, bezsenność, akatyzja, z parkinsonowski, \downarrow RR, Uwaga czas półtrwania z aktywnymi metabolitami- ponad 10h
Inne wskazania	profilaktyka CHAD, depresja w przebiegu CHAD, zab. zachowania w z. otępiennych.

Ziprazidon

Postaci	kaps, iniekcje i.m.,
Wskazania	schizofrenia, mania
Dawkowanie	40-200 mg
Działanie poprzez	blokada D ₂ , 5HT _{2A} , działanie na i 5HT _{1A} i 5HT _{2C}
Interakcje	z lekami hipotensyjnymi (większy ↓RR), z lekami wydłużającymi QT
Działania niepożądane	małe dawki- pobudzenie, duże- sedacja, z.parkinsonowski, dystonie, atenia, wysypka, nudności
Inne wskazania	depresja w przebiegu CHAD, profilaktyka CHAD, bezsenność, zab. zachowania w z. Otępiennych

Neuroleptyki - działania niepożądane:

- Wynikające z blokady receptorów D2 prążkowiec – objawy pozapiramidowe: zespół parkinsonowski, dystonie, późne dyskinezy, akatyzya, złośliwy zespół neuroleptyczny
- Wynikające z blokady receptorów D2 przysadki – hiperprolaktynemia (amisulpiryd, sulpiryd, risperidon)
- Cholinolityczne: zaparcia, suchość w jamie ustnej, zatrzymanie moczu, zaburzenia widzenia, zaburzenia rytmu serca
- Depresjogenne (haloperydol)
- Spadki RR

Neuroleptyki - działania niepożądane

cd:

- Wydłużenie QT (głównie sertindol, ziprazidon i stare neuroleptyki)
- Agranulocytoza (najczęściej po klozapinie)
- Zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej (szczególnie po olazapinie)
- Przyrost masy ciała (największy po olazapinie)
- Drgawki (najrzadziej po risperidonie)
- Sedacja

Złośliwy zespół neuroleptyczny

- Występuje u 1% leczonych neuroleptykami
- Nieleczony w 5-20% kończy się śmiercią
- Patofizjologia: Blokada aktywności dopaminergicznej podwzgórza i prądkowia
- Predysponowani: młodzi mężczyźni, osoby z uszkodzeniem OUN, osoby odwodnione, osoby z zaburzeniami afektywnymi, częściej po silnych neuroleptykach

Złośliwy zespół neuroleptyczny c.d.

- Objawy: zaburzenia świadomości, wzmożony tonus mięśniowy, hipertermia, zaburzenia rytmu serca, wzrost RR, zaburzenia czynności wątroby i nerek
- W badaniach laboratoryjnych: leukocytoza, wzrost CPK-MM najczęściej ponad 1000j_m/l, wzrost AspAT i ALAT, mioglobinuria.

Złośliwy zespół neuroleptyczny c.d.

- Leczenie:
odstawić neuroleptyk,
monitoring RR, HR, temp, leukocytozy, CPK-MM,
enzymów wątrobowych
płyny dożylnie
leki: Benzodiazepiny, Akineton, Bromokryptyna,
Dantrolen
- Jeżeli pacjent wymaga dalszego leczenia
p/psychotycznego po okresie ok. 2 tygodni włączamy
klozapinę, olanzapinę lub kwetiapinę

Schemat leczenia schizofrenii (WHO 2001)

- Farmakoterapia w celu opanowania objawów i zapobiegania nawrotom
- Psychoedukacja pacjentów i rodzin
- Rehabilitacja w celu ułatwienia powrotu do samodzielnego życia



Zasady leczenia przeciwpowpsychotycznego:

- *Pierwszy ostry epizod powpsychotyczny* - rozpocząć leczenie jak najwcześniej, preferowane są neuroleptyki atypowe (olanzapina, risperidon , kwetiapina), podawane doustnie w najmniejszej skutecznej dawce
Po ustąpieniu objawów powpsychotycznych leczenie profilaktyczne przez 12-24 miesiące

Zasady leczenia przeciwpowpsychotycznego c.d.

- Po kolejnym epizodzie psychotycznym profilaktyka powinna być kontynuowana przez min. 2 lata, a po trzecim epizodzie do końca życia
- Ostra interwencja- pacjent pobudzony, w silnym lęku, agresywny – neuroleptyk atypowy lub haloperydol + benzodiazepiny i.m.
- Schizofrenia lekooporna – klozapina (konieczne jest wykonywanie morfologii raz na tydzień przez pierwsze 18tyg. ze względu na możliwość wystąpienia agranulocytozy!), ew. łączenie neuroleptyków