

ΦΑΡΜΑΚΑ & ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ένα **φάρμακο** είναι μια χημική ουσία που χορηγείται για να προκαλέσει ορισμένες επιθυμητές μεταβολές στον οργανισμό.

Εάν μια ουσία-φάρμακο είναι γνωστό ότι μιμείται τον νευροδιαβιβαστή στην μετασυναπτική επιφάνεια της σύναψης, το φάρμακο θα πρέπει να έχει την ίδια δράση με αυτή του νευροδιαβιβαστή. Σε αυτή την περίπτωση καλείται **αγωνιστής ουσία** του νευροδιαβιβαστή.

Αν αναστέλλει τη δράση του νευροδιαβιβαστή, σημαίνει ότι εμποδίζει τη δράση του μετασυναπτικά (μπλοκάροντας τον υποδοχέα του λόγω της υψηλής συγγένειας που έχει με τον νευροδιαβιβαστή) ή προσυναπτικά εμποδίζοντας την απελευθέρωση του από την προσυναπτική απόληξη. Σε αυτήν τη περίπτωση καλείται **ανταγωνιστής ουσία** του νευροδιαβιβαστή.

Μια ιδιαίτερη κατηγορία είναι τα ψυχοδραστικά φάρμακα. Πρόκειται για ουσίες των οποίων η δράση προκαλεί μεταβολές στη διάθεση, σκέψη ή συμπεριφορά. Προορίζονται για νευροψυχολογικές ασθένειες και λειτουργούν επηρεάζοντας τις χημικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στις συνάψεις.

Συνοπτικά, τα φάρμακα που

- αυξάνουν τη δραστηριότητα του νευροδιαβιβαστή ονομάζονται **αγωνιστές**,
- ενώ εκείνα που μειώνουν την αποτελεσματικότητά του ονομάζονται **ανταγωνιστές**.

Αγχολυτικά και κατασταλτικά - υπνωτικά

Βενζοδιαζεπίνες, Βαρβιτουρικά (αναισθητικά), οινόπνευμα, άλλα αναισθητικά: γ-υδροξυβουτυρικό οξύ (GHB), κεταμίνη

Σε χαμηλή δοσολογία τα αγχολυτικά και τα κατασταλτικά - υπνωτικά μειώνουν το άγχος, σε μέτρια δοσολογία ηρεμούν και σε υψηλή δοσολογία αναισθητοποιούν ή οδηγούν σε κόμα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να αποβούν θανατηφόρα. Οι υψηλές δοσολογίες των αγχολυτικών δεν είναι τόσο επικίνδυνες όσο των κατασταλτικών - υπνωτικών.

Τα πιο γνωστά αγχολυτικά, επίσης γνωστά ως ελάσσονα ηρεμιστικά, είναι οι βενζοδιαζεπίνες, όπως η διαζεπάμη. Οι βενζοδιαζεπίνες συχνά λαμβάνονται από ανθρώπους που δυσκολεύονται να αντιμετωπίσουν μια ιδιαίτερος στρεσογόνο κατάσταση στη ζωή τους. Χορηγούνται για να βοηθήσουν στην επέλευση του ύπνου και επίσης ως προεγχειρητικά χαλαρωτικά. Οι βενζοδιαζεπίνες δεν έχουν αντιψυχωσική ούτε αναλγητική δράση. Σε μικρές δόσεις είναι αγχολυτικές ουσίες καθώς αναστέλλουν εκλεκτικά νευρωνικά κυκλώματα στο μεταχίμαικό σύστημα του εγκεφάλου. Σε μεγαλύτερες δόσεις προκαλούν ύπνο (υπνωτική δράση). Επίσης έχουν αντιεπιληπτική δράση και μυοχαλαρωτική καθώς αυξάνουν την προσυναπτική αναστολή στο νωτιαίο μυελό. Είναι χρήσιμες στη θεραπεία του άγχους που συνοδεύει μερικές μορφές κατάθλιψης και σχιζοφρένειας. Ψυχολογική και σωματική εξάρτηση δύναται να αναπτυχθεί αν χορηγηθούν μεγάλες δόσεις για μεγάλη χρονική περίοδο. Απότομη διακοπή συνεπάγεται συμπτώματα στέρησης όπως άγχος, ευερεθιστότητα ανησυχία αϋπνία και ένταση. Αποτρεπτική η κατανάλωση αλκοόλης με χορήγηση βενζοδιαζεπινών.

Στα κατασταλτικά - υπνωτικά περιλαμβάνονται το αλκοόλ και τα βαρβιτουρικά. Το αλκοόλ είναι πολύ γνωστό εξαιτίας της τόσο ευρείας κατανάλωσής του. Τα βαρβιτουρικά συνταγογραφούνται ενίοτε ως υπνωτικά αλλά κυρίως χρησιμοποιούνται για την πρόκληση αναισθησίας πριν από μια χειρουργική επέμβαση. Τόσο το αλκοόλ όσο και τα βαρβιτουρικά προκαλούν ύπνο, αναισθησία και κόμα σε δοσολογία ελαφρώς υψηλότερη από εκείνη που προκαλεί χαλάρωση. Τα βαρβιτουρικά ήταν παλαιότερα το κυριότερο θεραπευτικό μέσο για την καταστολή του ΚΝΣ ή την πρόκληση και τη διατήρηση του ύπνου. Στις ημέρες μας έχουν ευρεία χρήση και στην αντιμετώπιση της επιληψίας, αλλά γενικά δεν προτιμώνται σε σχέση με τις βενζοδιαζεπίνες διότι προκαλούν υπνηλία, διαταραχές της συγκέντρωσης και νοητική και σωματική νωθρότητα. Τα βαρβιτουρικά παρεμβαίνουν στη μεταφορά Na και K διαμέσου των κυτταρικών μεμβράνων. Αυτό προκαλεί αναστολή του δικτυωτού ενεργοποιητικού σχηματισμού του μεσεγκεφάλου. Η πολυσυναπτική μεταβίβαση αναστέλλεται σε όλες τις περιοχές του ΚΝΣ. Τα βαρβιτουρικά επίσης ενισχύουν τη δράση του GABA στην είσοδο του Cl⁻ μέσα στο νευρώνα και δεν συνδέονται με τον υποδοχέα των βενζοδιαζεπινών.

Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα των κατασταλτικών - υπνωτικών είναι ότι ο χρήστης που λαμβάνει επανειλημμένες δόσεις αναπτύσσει ανοχή στην ουσία: κατόπιν απαιτείται αύξηση της δοσολογίας για να διατηρηθούν οι αρχικές επιδράσεις του φαρμάκου. Η διασταυρούμενη ανοχή προκύπτει όταν η ανοχή που αναπτύχθηκε για ένα φάρμακο μεταφέρεται και σε μια διαφορετική ουσία της ίδιας ομάδας φαρμάκων. Η διασταυρούμενη ανοχή υποδηλώνει ότι τα αγχολυτικά και τα κατασταλτικά - υπνωτικά φάρμακα δρουν στο νευρικό σύστημα με παρόμοιο τρόπο.

Ένας κοινός στόχος και των δύο ειδών φαρμάκων είναι ο υποδοχέας του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή γάμμα-αμινοβουτυρικού οξυ ή GABA. Η ανασταλτική δράση του GABA, αφορά τη μείωση του ρυθμού πυροδότησης ενός νευρώνα.

Τα κατασταλτικά - υπνωτικά και τα αγχολυτικά φάρμακα είναι, χρήσιμα για τη θεραπεία **επιληπτικών κρίσεων**. Το **άγχος** είναι μια δυσάρεστη κατάσταση έντασης ή ανησυχίας – ένας φόβος που φαίνεται ότι προκαλείται από άγνωστη αιτία. Οι διαταραχές που σχετίζονται με το άγχος είναι πιο συχνές ψυχικές διαταραχές. Τα συμπτώματα του σοβαρού άγχους είναι παρόμοια με αυτά του φόβου όπως ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, αίσθημα παλμών και σχετίζονται με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Τα αγχολυτικά φάρμακα επιδρούν στην καταστολή του άγχους και έχουν επίσης δράση υπνωτική.

Αντιψυχωσικά ή Νευροληπτικά

Πρώτης γενιάς: φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες

Δεύτερης γενιάς: κλοζαπίνη, αριπιπραζόλη

Ο όρος ψύχωση αναφέρεται σε συμπεριφορικές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από ψευδαισθήσεις (εσφαλμένες αισθητηριακές αντιλήψεις) και παραληρητικές ιδέες (εσφαλμένες πεποιθήσεις) μεταξύ μιας σειράς συμπτωμάτων. Η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων έχει βελτιώσει τη λειτουργικότητα των ασθενών που πάσχουν από σχιζοφρένεια και συνέβαλε στη μείωση του αριθμού των εγκλείστων σε ιδρύματα εδώ και μισό αιώνα. Η συχνότητα εμφάνισης της σχιζοφρένειας είναι υψηλή, περίπου 1 σε κάθε 100 ανθρώπους, αλλά

τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεν αποτελούν μόνιμη θεραπεία και πολλοί άνθρωποι με σχιζοφρένεια καταλήγουν άστεγοι ή έγκλειστοι σε κρατητήρια και φυλακές.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί από τα μέσα της δεκαετίας του 1950, αρχής γενομένης με την ανάπτυξη αυτών που σήμερα ονομάζονται αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς, στα οποία περιλαμβάνεται μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται φαινοθειαζίνες (π.χ. χλωροπρομαζίνη, Thorazine) και μια κατηγορία που ονομάζεται βουτυροφαινόνες (π.χ. αλοπεριδόλη, Haldol).

Τα αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς δρουν κυρίως αποκλείοντας τον D₂ ντοπαμινεργικό υποδοχέα. Στην αρχή της δεκαετίας του 1980 αναπτύχθηκαν νεότερα φάρμακα, όπως η κλοζαπίνη (Clozaril) και ένας αριθμός άλλων χημικών ουσιών, οι οποίες συνιστούν τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς.

Τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς αποκλείουν ασθενώς τους D₂ ντοπαμινεργικούς υποδοχείς αλλά αποκλείουν και τους 5-HT₂ σεροτονινεργικούς υποδοχείς. Επειδή τα αντιψυχωσικά φάρμακα προκαλούν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αύξηση βάρους, κινητική ανησυχία και μεταβολές στη διάθεση, τα φάρμακα που αναπτύσσονται σήμερα πιθανώς θα αποτελέσουν τα αντιψυχωσικά τρίτης γενιάς.

Οι θεραπευτικές δράσεις των αντιψυχωσικών φαρμάκων δεν έχουν ακόμη πλήρως διαλευκανθεί. Η ντοπαμινεργική υπόθεση της σχιζοφρένειας υποστηρίζει ότι ορισμένες μορφές της ασθένειας ενδέχεται να σχετίζονται με εξαιρετικά αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα. Μια ακόμα επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης αποτελούν τα συμπτώματα που εμφανίζονται σε χρόνιους χρήστες αμφεταμίνης, η οποία δρα ως διεγερτικό, και ομοιάζουν με τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Η αμφεταμίνη είναι αγωνιστής της ντοπαμίνης. Εφόσον η αμφεταμίνη προκαλεί συμπτώματα που ομοιάζουν με τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας, αυξάνοντας την ντοπαμινεργική δραστηριότητα, το επιχείρημα που προκύπτει είναι ότι και η σχιζοφρένεια σχετίζεται με υπερβολική ντοπαμινεργική δραστηριότητα.

Άλλο φαρμακολογικό πρότυπο για τη σχιζοφρένεια αποτελεί και η ψυχοτρόπος διεγερτική ουσία **LSD** (διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος), η οποία προκαλεί ψευδαισθήσεις και είναι αγωνιστής της σεροτονίνης. Οι ψευδαισθήσεις είναι ένα σύμπτωμα της σχιζοφρένειας, υποδεικνύοντας ότι εμπλέκεται και η αυξημένη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση.

Αντικαταθλιπτικά και σταθεροποιητές διάθεσης

Αντικαταθλιπτικά, Αναστολείς ΜΑΟ, Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (άτυπα αντικαταθλιπτικά), Σταθεροποιητές διάθεσης

Η μείζων **κατάθλιψη** είναι μια διαταραχή της διάθεσης που χαρακτηρίζεται από παρατεταμένα αισθήματα αναξιότητας και ενοχής, διαταραχή των φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών, διαταραχές του ύπνου, μια γενική επιβράδυνση στη συμπεριφορά και συχνές σκέψεις αυτοκτονίας. Σε μια δεδομένη στιγμή της ζωής τους, περίπου το 6% των ανθρώπων βιώνουν μείζονα κατάθλιψη και κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ένα ποσοστό 30% ενδέχεται να βιώσει τουλάχιστον ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο με διάρκεια μηνών ή και παραπάνω.

Η **μανία** χαρακτηρίζεται από την αντίθετη συμπεριφορά, δηλαδή ενθουσιασμό, γρήγορη σκέψη και ομιλία, υπερβολική αυτοπεποίθηση και διαταραχές στην ικανότητα κρίσης. Όλα τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (αναφέρονται και ως θυμοληπτικά) ενισχύουν άμεσα ή έμμεσα τις δράσεις της NE, της DA και της SE στο εγkéφαλο.

Η *θεωρία των βιοαμινών* υποστηρίζει ότι η κατάθλιψη οφείλεται στην ανεπάρκεια μονοαμινών όπως η NE και η SE σε θέσεις κλειδιά του εγκεφάλου. Αντίθετα θεωρείται ότι η μανία προκαλείται από υπερπαραγωγή αυτών των νευροδιαβιβαστών

Η ανεπαρκής θρέψη, οι στρεσογόνοι συνθήκες ζωής, οι οξείες μεταβολές της νευρωνικής λειτουργίας και οι βλάβες σε νευρώνες του εγκεφάλου είναι μεταξύ των παραγόντων που εμπλέκονται στην κατάθλιψη. Αυτοί οι παράγοντες ενδεχομένως σχετίζονται μεταξύ τους: οι φτωχές διατροφικές συνήθειες μπορεί να αυξήσουν την ευπάθεια του οργανισμού στο στρες, το οποίο μπορεί να μεταβάλει τη νευρωνική λειτουργία, γεγονός που αν δεν αντιμετωπιστεί καταλήγει σε νευρωνική βλάβη.

Τα **αντικαταθλιπτικά** θεωρείται ότι δρουν βελτιώνοντας τη χημική νευροδιαβίβαση των σεροτονινεργικών, των νοραδρενεργικών, των ισταμινεργικών και των χολινεργικών συνάψεων και ενδεχομένως και των ντοπαμινεργικών συνάψεων.

Οι **αναστολείς ΜΑΟ**, τα **τρικυκλικά** και τα **αντικαταθλιπτικά** δεύτερης γενιάς όλα δρουν ως αγωνιστές αλλά διαθέτουν διαφορετικούς μηχανισμούς αύξησης της διαθεσιμότητας της σεροτονίνης.

- Οι αναστολείς ΜΑΟ εξασφαλίζουν μεγαλύτερη απελευθέρωση σεροτονίνης με κάθε δυναμικό ενέργειας αναστέλλοντας τη δράση της ΜΑΟ, ένα ένζυμο που διασπά τη σεροτονίνη στην τελική απόληξη του νευράξονα.
- Αντιθέτως, τα τρικυκλικά και τα αντικαταθλιπτικά δεύτερης γενιάς αναστέλλουν τον μεταφορέα επαναπρόσληψης, που επαναφέρει τη σεροτονίνη στην τελική απόληξη. Τα αντικαταθλιπτικά δεύτερης γενιάς θεωρείται ότι είναι ιδιαίτερος επιλεκτικά στην επαναπρόσληψη σεροτονίνης. Επομένως, ορισμένα ονομάζονται και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Επειδή ο μεταφορέας επαναπρόσληψης έχει αποκλειστεί, η σεροτονίνη παραμένει στη συναπτική σχισμή, παρατείνοντας τη δράση της στους μετασυναπτικούς υποδοχείς.

Σταθεροποιητές της Διάθεσης

Η **διπολική διαταραχή**, η άλλοτε επονομαζόμενη μανιοκαταθλιπτική διαταραχή, χαρακτηρίζεται από περιόδους κατάθλιψης που εναλλάσσονται με περιόδους φυσιολογικής λειτουργίας και περιόδους έντονης διέγερσης ή μανίας. Σύμφωνα με το National Institute of Mental Health, οι πάσχοντες από διπολική διαταραχή ανέρχονται σε ποσοστό 2,6% του ενήλικου πληθυσμού των ΗΠΑ.

Η δυσκολία αντιμετώπισης της διπολικής διαταραχής με φάρμακα έγκειται στη δυσκολία κατανόησης του τρόπου με τον οποίο η διαταραχή παράγει αντίθετα συμπτώματα: τη μανία και την κατάθλιψη. Συνεπώς, για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής χορηγούνται συχνά μια σειρά από φάρμακα, που καθένα αντιμετωπίζει ένα διαφορετικό σύμπτωμα. Οι σταθεροποιητές της διάθεσης, στους οποίους συμπεριλαμβάνεται το **λίθιο**, καταστέλλουν την ένταση του ενός πόλου της διαταραχής και έτσι καθιστούν λιγότερο πιθανή την εμφάνιση του άλλου. Το λίθιο δεν επηρεάζει άμεσα τη διάθεση και επομένως πιθανώς δρα μέσω μηχανισμών που ενεργοποιούν την αποκατάσταση των νευρώνων, όπως είναι η παραγωγή αυξητικών παραγόντων.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ – ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗ

ECT. Ηλεκτροσπασμοθεραπεία, ηλεκτροσόκ

Επεμβατική, χορήγηση ηλεκτρικού ρεύματος με ηλεκτρόδιο στο κρανίο για $< 1\text{sec}$
→ διέγερση κυτταρικών πληθυσμών.

Κύρια Χρήση: Αντιμετώπιση μείζονος κατάθλιψης

Περισσότερο δραστική σε σχέση με placebo. Παρενέργειες, μυϊκός πόνος, πονοκέφαλοι, μείωση ικανότητας βραχύχρονης μνήμης

TMS: Διακρανιακή μαγνητική διέγερση

Μη επεμβατική, τοποθέτηση μαγνητικού πόλου στο κρανίο → μεταβολή νευρωνικής πυροδότησης

Κύρια χρήση: μείωση ακουστικών παραισθήσεων σχιζοφρένειας.

Εξίσου αποτελεσματική με ECT. Λιγότερες παρενέργειες

Φωτοθεραπεία, έκθεση στο φως

Ψυχοχειρουργική.

Επεμβατική, αφαίρεση με νυστέρι περιοχών του πρόσθιου εγκεφάλου, πχ. θάλαμος, ιππόκαμπος ή διατομή πρόσθιου συνδέσμου, μεσολοβίου.

- **Λοβοτομή**

Ευρέως γνωστή μέθοδος η λοβοτομή (Moniz, 1930) σε υπερκινητικά παιδιά, πάσχοντες από αποκλίνουσα συμπεριφορά (ασύμβατη με το κοινωνικό status), κλπ. Σε συντριπτική πλειοψηφία τα άτομα κατέληγαν και οι επιζήσαντες δεν είχαν δυνατότητα αυτοεξυπηρέτησης ή προσαρμογής (φυτά). Τα αντιψυχωσικά φάρμακα αντικατέστησαν τη λοβοτομή.

- **Ακρίβεια**

Εξέλιξη της ψυχοχειρουργικής, η ακρίβεια εντοπισμού → καταστροφή συγκεκριμένου εγκεφαλικού κυκλώματος που ελέγχει μια παθογόνο συμπεριφορά. Ιδιαίτερη παρέμβαση σε τμήμα μεσολοβίου και έλικα προσαγωγίου.

- **DBS: εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση.**

Μετεξέλιξη, πέραν της ακρίβειας καταστροφής του εγκεφαλικού ιστού (περιορίζοντας τις επιπτώσεις σε άλλες συμπεριφορές), η επεμβατική μέθοδος με νυστέρι σε συνδυασμό με ECT. Αντιμετώπιση ιδεοψυχαναγκασμών, Parkinson, κλπ. Μειονέκτημα της επέμβασης, η καταστροφή ιστού στη διαδρομή διείσδυσης του ηλεκτροδίου.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΘΕ ΜΟΡΦΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ομάδες ελέγχου (αδρανής) και πειραματική (παρέμβασης).

Μεθοδολογία

1. Λήψη τυχαίου δείγματος, π.χ. $n=100$
2. Τυχαιοποίηση κάθε μονάδας σε ομάδες, κάθε μονάδα έχει 50% πιθανότητα να τοποθετηθεί στην ΟΕ ή στην ΠΟ. 50 μονάδες στην ΟΕ και 50 μονάδες στην ΠΟ.
3. Καμία μονάδα δεν γνωρίζει σε ποια ομάδα ανήκει. Κάθε μονάδα λαμβάνει μια ουσία το περιεχόμενο του οποίου είναι άγνωστο για τις μονάδες. Ανενεργή δε για την ΟΕ (placebo), δραστική για την ΠΟ.
 - a. Απλό τυφλό πείραμα. Η ερευνητική ομάδα γνωρίζει κάθε μονάδα σε ποια ομάδα ανήκει.
 - b. Διπλό τυφλό πείραμα. Η ερευνητική ομάδα αγνοεί κάθε μονάδα σε ποια ομάδα ανήκει, ώστε να μειώνεται η προσδοκία του αποτελέσματος.
4. Τα αποτελέσματα της ΟΕ συγκρίνονται με της ΠΟ.