



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΨΥΧΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗ»

Διευθυντής Σπουδών: Καθηγητής Αθανάσιος Δουζένης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ-ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ
ΤΙΣ PRISMA GUIDELINES ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΩΝ
ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

ΣΦΑΚΙΑΝΑΚΗ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

**Επιβλέπων: Αθανάσιος Δουζένης, Καθηγητής Ψυχιατρικής –
Ψυχοϊατροδικαστικής**

ΑΘΗΝΑ

Σεπτέμβριος 2021

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ-ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ PRISMA GUIDELINES ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΩΝ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΣΤΗΝ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

ΣΦΑΚΙΑΝΑΚΗ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

A.M.: 20180605

Επιβλέπων: Αθανάσιος Δουζένης, Καθηγητής Ψυχιατρικής –
Ψυχοϊατροδικαστικής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Αθανάσιος Δουζένης, Καθηγητής Ψυχιατρικής – Ψυχοϊατροδικαστικής

Ιωάννης Μιχόπουλος, Αν. Καθηγητής Ψυχιατρικής

Παναγιώτης Φερεντίνος, Αν. Καθηγητής Ψυχιατρικής

Σεπτέμβριος 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η βία και η επιθετικότητα αποτελούν μείζονα κοινωνικά προβλήματα και συχνά αφορούν ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ψυχιατρικές παθήσεις. Η επιθετικότητα εκτός από σωματικές και υλικές βλάβες δύναται να προκαλέσει και ψυχικό τραυματισμό. Ως συνέπειες της ανθρώπινης επιθετικότητας μπορεί να είναι σοβαρά κοινωνικά, νομικά, συναισθηματικά και οικονομικά προβλήματα.

Οι αιτίες της επιθετικής συμπεριφοράς είναι σύνθετες και πολυπαραγοντικές. Κοινωνικοί και πολιτισμικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη επιθετικής συμπεριφοράς, ωστόσο το νευροβιολογικό υπόβαθρο αλληλεπιδρά με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Έχει δειχτεί πως οι υποδοχείς της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης στον εγκέφαλο κατέχουν κεντρική θέση στο ρυθμιστικό μηχανισμό της επιθετικότητας. Δεκαετίες ερευνών έχουν καταδείξει τον ουσιαστικό ρόλο του μέσου υποθαλάμου και του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος στη ρύθμιση της επιθετικής συμπεριφοράς. Τα αντιψυχωσικά έχουν σημαντική αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της βίαιης συμπεριφοράς, και αυτό διαφαίνεται και από την γενικευμένη χρήση τους.

Τα τυπικά αντιψυχωσικά έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της επιθετικότητας, ιδιαίτερα η αλοπεριδόλη. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό κίνδυνο εξωπυραμιδικών παρενεργειών των τυπικών αντιψυχωσικών και την ανώτερη αποτελεσματικότητα των άτυπων, τα άτυπα αντιψυχωσικά προτιμώνται ιδιαίτερα στην κλινική πρακτική.

Σκοπός μετανάλυσης: Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς στην αντιμετώπιση της βίαιης συμπεριφοράς και της επιθετικότητας που εκδηλώνονται στις ψυχωτικές διαταραχές, συγκρινόμενα με τα τυπικά αντιψυχωσικά.

Στην παρούσα μετανάλυση στις μελέτες που επιλέχθηκαν εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα ενός αντιψυχωσικού δεύτερης γενιάς σε σύγκριση με ένα τυπικό αντιψυχωσικό στην αντιμετώπιση της επιθετικής συμπεριφοράς.

Μέθοδος: Αυτή η μετανάλυση αφορά την τελευταία εξαετία, συγκεκριμένα από το Φεβρουάριο του 2014 έως τον Μάρτιο του 2020. Η αναζήτηση βιβλιογραφίας έγινε στις εξής βάσεις δεδομένων: Pubmed, Scopus και Cochrane.

Στην παρούσα μετανάλυση οι μελέτες που επιλέχθηκαν ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες τυφλές ή open label, σε ενήλικο πληθυσμό. Επίσης εξετάζαν την αποτελεσματικότητα ενός αντιψυχωσικού δεύτερης γενιάς σε σύγκριση με ένα τυπικό αντιψυχωσικό στην αντιμετώπιση της επιθετικής συμπεριφοράς στις ψυχωτικές διαταραχές. Εξαιρέθηκαν όλες οι μελέτες που αφορούσαν παιδιά, εφήβους, ηλικιωμένους καθώς και οποιεσδήποτε άλλες ψυχικές διαταραχές εκτός της σχιζοφρένειας. Οι οφειλόμενες σε χρήση-εξάρτηση ουσιών ή αλκοόλ ψυχιατρικές διαταραχές δε συμπεριελήφθησαν στη μετανάλυση εκτός κι αν αφορούσαν σχιζοφρενική διαταραχή προκαλούμενη από αυτές και πληρούσαν και όλα τα υπόλοιπα

κριτήρια συμπερίληψης. Ακόμη αποκλείστηκαν ανοϊκές διαταραχές, γενετικά νοσήματα, νευροψυχιατρικά σύνδρομα, νοητική υστέρηση και νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Στις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετανάλυση, τα αποτελέσματα όσον αφορά τις αλλαγές στην ένταση της επιθετικότητας, της εχθρικότητας και της ευερεθιστότητας μετρήθηκαν με την κλίμακα PANSS και την υποκλίμακα αυτής PANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component).

Συμπεριελήφθησαν όλες οι μελέτες που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια από τις βάσεις δεδομένων που αναφέρθηκαν.

Μετρήθηκε η βαθμολογία που σημείωναν οι ασθενείς στην κλίμακα PANSS ή PANSS-EC πριν από τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς και η τυπική απόκλιση αυτής της τιμής (SD), όσο και το σκορ στην κλίμακα PANSS ή PANSS-EC ύστερα από τη χορήγηση των φαρμάκων, τόσο των τυπικών όσο και των άτυπων αντιψυχωσικών, καθώς και η τυπική απόκλιση αυτής.

Στη μελέτη των Hung-Yu Chan et al. (2014) μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ολανζαπίνης IM σε σχέση με τη χορήγηση αλοπεριδόλης IM σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και οξεία διαταραχή συμπεριφοράς.

Οι Charles Lung-Cheng Huang et al. (2015) πραγματοποίησαν μια μελέτη για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφάλειας μεταξύ της ενδομυϊκής χορήγησης ολανζαπίνης και μεταξύ IM αλοπεριδόλης συν IM λοραζεπάμης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια με μέτρια έως σοβαρή διέγερση.

Οι Viroj Verachai et al. (2014) σύγκριναν τις αντιψυχωσικές ιδιότητες αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της κουετιαπίνης με την αλοπεριδόλη σε άτομα με ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη.

Αποτελέσματα: Αυτή η μετανάλυση διαπίστωσε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ τυπικών και άτυπων αντιψυχωσικών στην επιθετικότητα.

Συμπεράσματα: Από αυτή τη μετανάλυση προέκυψε πως τα αντιψυχωσικά εμφανίζουν ευρεία αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της διεγερτικής και επιθετικής συμπεριφοράς που εκδηλώνονται στις διάφορες ψυχικές διαταραχές. Τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς έχει βρεθεί πως έχουν σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα στην επιθετικότητα χωρίς ωστόσο και αυτά να υπολείπονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς επιδρούν περισσότερο στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς και μπορεί να έχουν ένα καλύτερο αποτέλεσμα έναντι της επιθετικότητας σε σχέση με τα αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς τα οποία επιδρούν κυρίως στους υποδοχείς της ντοπαμίνης. Μέχρι τώρα υπάρχουν μόνο μερικές ενδείξεις που να υποστηρίζουν την επιλογή συγκεκριμένου αντιψυχωσικού αναλόγως της διαγνωστικής κατηγορίας. Είναι σημαντική η περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του κάθε αντιψυχωσικού στην επιθετικότητα καθώς και η αναζήτηση μεγεθών αποτελεσματικότητας αναλόγως της δοσολογίας του φαρμακευτικού παράγοντα, με σκοπό τη δημιουργία θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να γίνεται ορθολογική χρήση αυτών των φαρμάκων και παράλληλα προσπάθεια αποκλιμάκωσης των επιθετικών συμπεριφορών και με μη φαρμακολογικές μεθόδους.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: επιθετική συμπεριφορά, μέσος υποθάλαμος, μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα, τυπικά αντιψυχωσικά, άτυπα αντιψυχωσικά, αποτελεσματικότητα μεταξύ τυπικών και άτυπων αντιψυχωσικών, PANSS, PANSS-EC.

ABSTRACT

Introduction: Violence and aggression are major social problems and often affect patients with psychiatric disorders. Aggression in addition to physical and material damage can also cause mental injury. As a consequence of human aggression can be serious social, legal, emotional and financial problems.

The causes of aggressive behavior are complex and multifactorial. Social and cultural factors play an important role in the development of aggressive behavior, however the neurobiological background interacts with environmental factors.

Dopamine and serotonin receptors in the brain have been shown to be central to the regulatory mechanism of aggression. Decades of research have demonstrated the essential role of the medial hypothalamus and the median dopaminergic system in regulating aggressive behavior. Antipsychotics are very effective in treating violent behavior, and this is evident from their general use.

Typical antipsychotics have been shown to be effective in treating aggression, especially haloperidol. However, given the high risk of extrapyramidal side effects of first generation antipsychotics and the superior efficacy of atypical ones, atypical antipsychotics are particularly preferred in clinical practice.

Purpose of the meta-analysis: The purpose of this review was to investigate the effectiveness of second generation antipsychotics in dealing with violent behavior and aggression manifested in psychotic disorders, compared to typical antipsychotics.

In the present meta-analysis the selected studies examined the effectiveness of a second generation antipsychotic compared to a typical antipsychotic in the treatment of aggressive behavior.

Methods: This meta-analysis covers the last six years, specifically from February 2014 to March 2020. The bibliography was searched in the following databases: Pubmed, Scopus and Cochrane.

In the present meta-analysis, the selected studies were randomized controlled or open label studies in an adult population. They also looked at the effectiveness of a second-generation antipsychotic compared to a typical antipsychotic in treating aggressive behavior in psychotic disorders. All studies involving children, adolescents, the elderly, and any other mental disorders other than schizophrenia were excluded. Substance-induced psychiatric or substance abuse disorders were not included in the meta-analysis unless they involved schizophrenic disorder and met all other inclusion criteria. Dementia, genetic diseases, neuropsychiatric syndromes, mental retardation and neurodevelopmental disorders were also ruled out. In the studies included in the meta-analysis, the results in terms of changes in the intensity of aggression, hostility and irritability were measured with the PANSS scale and its sub-scale PANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component).

All studies that met the above criteria from the databases mentioned were included.

Patients' scores on the PANSS or PANSS-EC scale prior to medication were measured, as well as the standard deviation of this value (SD) and the score on the PANSS or PANSS-EC scale after administration of the medication drugs, both typical and atypical antipsychotics, as well as its standard deviation.

Hung-Yu Chan et al (2014) studied the efficacy and safety of olanzapine IM in relation to the administration of haloperidol IM in patients with schizophrenia and acute behavioral disorders.

Charles Lung-Cheng Huang et al (2015) conducted a study comparing efficacy and safety profile between intramuscular olanzapine and IM haloperidol plus IM lorazepam in patients with moderate to severe schizophrenia.

Viroj Verachai et al (2014) compared the antipsychotic properties and side effects of quetiapine with haloperidol in people with methamphetamine-induced psychosis.

Results: This meta-analysis found that there was no difference in efficacy between typical and atypical antipsychotics.

Conclusion: From this meta-analysis it emerged that antipsychotics are widely effective in treating the stimulating and aggressive behaviors manifested in various mental disorders. Second-generation antipsychotics have been found to have a significant therapeutic effect on aggression, but they also cause side effects. Second-generation antipsychotics have a greater effect on serotonergic receptors and may have a better effect on aggression than first-generation antipsychotics which mainly affect dopamine receptors. So far there are only a few indications that support the choice of a particular antipsychotic depending on the diagnostic category. It is important to further investigate the effectiveness of each antipsychotic in aggression as well as the search for efficiencies depending on the dosage of the drug agent, in order to create treatment protocols. In any case, the rational use of these drugs is necessary and at the same time an attempt must be made to de-escalate the aggressive behaviors with non-pharmacological methods.

KEY WORDS: aggressive behavior, medial hypothalamus, mesolimbic dopaminergic system, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, effectiveness between typical and atypical antipsychotics, PANSS, PANSS-EC.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	4
Abstract.....	7

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1. Εισαγωγικά στοιχεία	14
2. Ταξινόμηση επιθετικότητας	14
3. Παράγοντες που σχετίζονται με την επιθετικότητα και τη βίαιη συμπεριφορά στη σχιζοφρένεια	16
4. Σχιζοφρένεια και κατάχρηση ουσιών	17
5. Επίπεδα τεστοστερόνης και σχιζοφρένεια.....	18
6. Γενετικοί δείκτες και επιθετικότητα στη σχιζοφρένεια.....	18
7. Νευροαπεικονιστικά δεδομένα για την επιθετικότητα και τη βία στη σχιζοφρένεια	19
8. Συμπεράσματα	20

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

1. Εγκεφαλική λειτουργία και επιθετικότητα	21
2. Μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα και έλεγχος της επιθετικής συμπεριφοράς	23
3. Αλληλεπίδραση μεταξύ της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής και του υποθαλάμου στον κύκλο επιθετικότητας	24
4. Μελλοντικές κατευθύνσεις	29

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

1. Διαχείριση ασθενών με ψυχοκινητική ανησυχία και διέγερση	30
2. Προσδιορισμός και αξιολόγηση της ψυχοκινητικής ανησυχίας	30
3. Σημεία και συμπτώματα της ψυχοκινητικής ανησυχίας	31
4. Βασικά στοιχεία της προφορικής τεχνικής αποκλιμάκωσης της επιθετικότητας	33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της επιθετικής συμπεριφοράς	34
2. Απομόνωση και φυσικός περιορισμός	37
3. Φαρμακευτική διαχείριση της επιθετικότητας στη σχιζοφρένεια	38
4. Φαρμακευτικοί παράγοντες	41
Αριπιπραζόλη	41
Ασenaπίνη	41
Brexiprazole	42
Καριπραζίνη	43
Κλοζαπίνη	44
Ολανζαπίνη	45
Κουετιαπίνη	46
Ζιπρασιδόνη	47
Λουρασιδόνη	48
5. Ενέσιμα αντιψυχωσικά μακράς δράσης για τη διαχείριση των επιθετικών ασθενών με ψύχωση	48
6. Ευρήματα από μελέτες	49

7. Τι οδηγεί σε υψηλή δόση αντιψυχωσικών σε ψυχιατροδικαστικούς ασθενείς με σχιζοφρένεια	56
--	----

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

1. Εργαλεία και μέθοδος	60
2. Σκοπός μετανάλυσης.....	60
3. Αναζήτηση βιβλιογραφίας-Μεθοδολογία έρευνας.....	60
4. Η μετανάλυση των Schalkwyk et al.....	61
5. Κριτήρια συμπερίληψης-αποκλεισμού μελετών στην παρούσα μετανάλυση.....	61
6. Συλλογή δεδομένων	62
7. Χαρακτηριστικά των μελετών που συνεισέφεραν στη μετανάλυση	68

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

1. Αποτελέσματα	79
2. Συζήτηση	84
3. Συμπεράσματα	86

Βιβλιογραφία.....	88
--------------------------	-----------

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1	36
Πίνακας 2	66
Πίνακας 3	78
Πίνακας 4.....	78

ΣΧΗΜΑΤΑ

Σχήμα 1	25
Σχήμα 2	26
Σχήμα 3	28
Σχήμα 4	32
Σχήμα 5	35
Σχήμα 6	67
Σχήμα 7.....	81
Σχήμα 8.....	83

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από εξελικτική σκοπιά η επιθετικότητα έχει συγκεκριμένο επιβιωτικό ρόλο και έτσι εντάσσεται στα πλαίσια της συμπεριφοράς πολλών ζωϊκών ειδών. Ωστόσο η ανθρώπινη επιθετικότητα αποτελεί πρόβλημα όταν με οποιαδήποτε μορφή –λεκτικής ή σωματικής βίας- στρέφεται ενάντια σε άλλο άτομο με σκοπό την πρόκληση βλάβης, ή ακόμη και ενάντια στον εαυτό. Η επιθετικότητα λοιπόν εκτός από σωματικές και υλικές βλάβες δύναται να προκαλέσει και ψυχικό τραυματισμό. Ως συνέπειες της ανθρώπινης επιθετικότητας μπορεί να είναι σοβαρά κοινωνικά, νομικά, συναισθηματικά και οικονομικά προβλήματα.

Η βία και η επιθετικότητα αποτελούν μείζονα κοινωνικά προβλήματα και συχνά αφορούν ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ψυχιατρικές παθήσεις. Παρόλο που οι όροι επιθετικότητα και βία χρησιμοποιούνται συχνά συνώνυμα, υπάρχουν διαφορετικά νοήματα σε αυτές. Η επιθετικότητα αντιπροσωπεύει πράξεις που μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη προς τον εαυτό ή τους άλλους, ενώ η βία είναι υποκατηγορία επιθετικών πράξεων που κατευθύνεται με σκοπό να προκληθεί βλάβη σε άλλους.

Το πιο ανησυχητικό κλινικό ζήτημα είναι η διαχείριση της επίμονης επιθετικότητας προς άλλους που συναντάται σε ψυχιατρικές δομές και ψυχιατροδικαστικά περιβάλλοντα.

2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Τρεις κατηγορίες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να ορίσουν τις επιθετικές πράξεις: ψυχωτικές, παρορμητικές και οργανωμένες ή προσχεδιασμένες (Meyer et al., 2016). Η παρορμητική βία είναι η πιο κοινή μορφή επιθετικής συμπεριφοράς που παρατηρείται μεταξύ των χρόνιων ψυχιατρικών ασθενών που νοσηλεύονται, παρά τον υψηλό επιπολασμό της ψύχωσης στις ψυχιατρικές δομές νοσηλείας. Η ψυχωτικού τύπου επιθετικότητα συνήθως είναι απόρροια των θετικών συμπτωμάτων της ψύχωσης (ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις, παραληρητικού τύπου συμπεριφορά) και αφορά περίπου το 17% του συνόλου των επιθετικών εκδηλώσεων. Η οργανωμένη/προσχεδιασμένη επιθετικότητα (29%) εκδηλώνεται ως μια συμπεριφορά με άλλοτε άλλους σκοπούς στο μυαλό του δράστη, για παράδειγμα ως τακτική εκφοβισμού, ως μέθοδος τιμωρίας, για οικονομικό ή οιονδήποτε υλικού είδους όφελος. Η προσχεδιασμένου τύπου επιθετικότητα συνήθως δεν αποτελεί προφανή απάντηση σε μια απειλή ή πρόκληση. Συνήθως συνοδεύεται από περιορισμένη διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η παρορμητικού τύπου επιθετική συμπεριφορά (54%) συνήθως εκπορεύεται από κάποιου είδους πρόκληση, απειλή ή ακόμη και στρες. Συχνά σχετίζεται με φόβο, θυμό, εκνευρισμό ή κάποιου είδους ματαίωση. Τα επίπεδα διέγερσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος συνήθως είναι υψηλά.

Η εκδήλωση επιθετικής συμπεριφοράς συναντάται σε μια πληθώρα ψυχιατρικών διαταραχών. Μπορεί να αποτελεί παροδική εκδήλωση ενός οξέος ψυχωτικού ή μανιακού επεισοδίου, να αποτελεί μονιμότερη και πιο συχνή εκδήλωση σε ασθενείς με νευροψυχιατρικά και γνωσιακά ελλείμματα ή βλάβες (Quinn et al., 2017). Ακόμη παρατηρείται στα πλαίσια κατάχρησης-εξάρτησης από ουσίες, ενίοτε στη μη καλή συμμόρφωση στην ενδεικνυόμενη φαρμακευτική αγωγή, σε ασθενείς με διαταραχές προσωπικότητας με παρορμητικά στοιχεία και μειωμένη ικανότητα προσαρμογής. Όσο αφορά τις διαταραχές προσωπικότητας τα άτομα με αντικοινωνική διαταραχή και ψυχοπαθητικότητα θεωρείται πως έχουν το βαρύτερο κλινικό προγνωστικό δείκτη τόσο για εκδήλωση βίαιης συμπεριφοράς όσο και για υποτροπή αυτής (Gottlieb et al., 2016). Να σημειωθεί στο σημείο αυτό πως η βίαιη συμπεριφορά αποτελεί συχνή αιτία ψυχιατρικής παραπομπής του ασθενούς, παρατεταμένης νοσηλείας καθώς και σημαντικό εμπόδιο στην κοινωνική επανένταξη.

Οι αιτίες και οι μηχανισμοί της επιθετικής συμπεριφοράς είναι σύνθετοι και πολυπαραγοντικοί και έχουν διερευνηθεί σε πολλές μελέτες. Κοινωνικοί και πολιτισμικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη επιθετικής συμπεριφοράς, ωστόσο το νευροβιολογικό υπόβαθρο αλληλεπιδρά με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Θα μπορούσαμε να αναφέρουμε πληθώρα κοινωνικών παραγόντων που έχει βρεθεί πως αυξάνουν την επικινδυνότητα για εκδήλωση βίας: άτομα που ανήκουν σε μια μειονότητα ή ζουν σε αυτό που ονομάζουμε «γκέτο» σε μια μεγαλούπολη, άτομα απομονωμένα χωρίς κοινωνική υποστήριξη, με σοβαρά οικονομικά προβλήματα και θέματα επιβίωσης, άτομα που αντιμετωπίζουν παρατεταμένες περιόδους ανεργίας και πολλές άλλες δύσκολες κοινωνικές συνθήκες.

Αντίστοιχα έχουν βρεθεί νευροχημικοί παράγοντες, νευροδιαβιβαστές και ορμόνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση και εκδήλωση της επιθετικής συμπεριφοράς, όπως και έχουν μελετηθεί βλάβες σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές που έχουν συνδεθεί με την παρορμητικότητα και την αντικοινωνικού τύπου συμπεριφορά. Θεωρείται σημαντικός τόσο ο ρόλος του ντοπαμινεργικού όσο και του σεροτονινεργικού συστήματος. Έχει δείχτει πως οι υποδοχείς της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης στον εγκέφαλο κατέχουν κεντρική θέση στο ρυθμιστικό μηχανισμό της επιθετικότητας. Η αναγνώριση του ρόλου της σεροτονινεργικής και ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στην εκδήλωση παρορμητικής επιθετικής συμπεριφοράς, αντανακλάται στη χρήση των αντιψυχωσικών στη θεραπεία της βίαιης συμπεριφοράς και των σχετικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με πληθώρα ψυχιατρικών διαταραχών. Έχουμε οδηγηθεί λοιπόν στο συμπέρασμα πως τα αντιψυχωσικά έχουν μια αποτελεσματικότητα σημαντική στην αντιμετώπιση της βίαιης συμπεριφοράς, και αυτό διαφαίνεται και από την γενικευμένη χρήση αυτών.

Οι προηγούμενες έρευνες που έχουν γίνει προτείνουν τη χρήση αντιψυχωσικών για την αντιμετώπιση της βίαιης συμπεριφοράς που εκδηλώνεται τόσο σε οξέα ψυχιατρικά περιστατικά όπως για παράδειγμα η εμφάνιση ενός οξέος ψυχωτικού επεισοδίου, όσο και για μακροχρόνια χορήγηση και προφύλαξη για εκδήλωση επιθετικότητας όπως συμβαίνει για παράδειγμα σε άτομα με νευροψυχιατρικές διαταραχές και νοητικά ελλείμματα (Faay et al., 2018). Μάλιστα, ιδίως τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς τα οποία επιδρούν περισσότερο στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς, βρέθηκε πως μπορεί να έχουν ένα καλύτερο αποτέλεσμα έναντι της επιθετικότητας σε σχέση με τα

αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς τα οποία επιδρούν κυρίως στους υποδοχείς της ντοπαμίνης (Mullinax et al., 2017). Επιπρόσθετα έχει βρεθεί πως η κλοζαπίνη έχει μια υπεροχή όσον αφορά τη μείωση της βίαιης συμπεριφοράς, ειδικά στις ανθεκτικές στη θεραπεία ψυχωτικές διαταραχές (Patchan et al., 2018).

Παρόλη όμως την αποτελεσματικότητά τους, τα αντιψυχωσικά εμφανίζουν και αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενίοτε σοβαρές. Ενδεικτικά αναφέρονται τα καρδιαγγειακά συμβάματα και το μεταβολικό σύνδρομο που συνδέονται με τη μακροχρόνια χορήγησή τους (O'Connor and Corish, 2017). Ακόμη, δεν υπάρχει μέχρι τώρα κάποια πειστική ένδειξη για το ποιο συγκεκριμένο είδος αντιψυχωσικού πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της επιθετικότητας, ανάλογα με το ψυχοπαθολογικό υπόβαθρο της εκάστοτε διαταραχής. Ακόμα και η υπεροχή της χρήσης της κλοζαπίνης δεν είναι καλά τεκμηριωμένη (Quinn et al., 2017).

3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΑΙΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Αν και το 95–99% των βίαιων περιστατικών στην κοινωνία δεν προκαλούνται από άτομα με ψυχιατρικές διαταραχές, εξακολουθεί να υπάρχει μια συγκεκριμένη προκατάληψη και ανησυχία γι'αυτούς τους ασθενείς. Η βία των ασθενών με διαταραχές ψυχωσικού φάσματος συμβάλλει στον στιγματισμό για όσους πάσχουν από ψυχωτικές ασθένειες, που επηρεάζει επίσης τη μεγάλη πλειοψηφία χωρίς ιστορικό βίας. Οι συνέπειες της βίας για μεμονωμένους ασθενείς περιλαμβάνουν την εμπλοκή με το νόμο, παρατεταμένη νοσηλεία, στιγματισμό αλλά και θυματοποίηση (Meyer et al., 2016).

Αν και η πλειονότητα των ασθενών με σχιζοφρένεια δεν εμφανίζουν στην πραγματικότητα βίαιες εκδηλώσεις, μια αυξημένη τάση προς βίαιες συμπεριφορές είναι γνωστό ότι σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια. Υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την προσπάθεια προσδιορισμού της πιθανότητας μιας υποομάδας ασθενών με σχιζοφρένεια που ενδέχεται να διαπράξουν βίαιες ή επιθετικές ενέργειες. Η συννοσηρότητα με κατάχρηση ουσιών είναι ο πιο σημαντικός κλινικός δείκτης αυξημένων επιθετικών συμπεριφορών και ποσοστών εγκληματικότητας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Sacchetti et al., 2018).

Γενετικές μελέτες έχουν δείξει ότι πολυμορφισμοί του γονιδίου μεταφορέα της σεροτονίνης και του γονιδίου κατεχόλης-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης σχετίζονται με επιθετικότητα (Cho et al., 2019). Μελέτες νευροαπεικόνισης έχουν δείξει ότι δυσλειτουργία του μετωπιαίου φλοιού μπορεί να σχετίζεται με επιθετικότητα ή βία (Yamaguchi and Lin., 2018). Προσδιορίζοντας συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου, ένα πιο αποτελεσματικό σχέδιο πρόληψης της βίαιης συμπεριφοράς στη σχιζοφρένεια είναι εφικτό. Η αντιμετώπιση της συννοσηρότητας χρήσης ουσιών μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη βίαιων γεγονότων καθώς και της επιθετικότητας συνολικά (Sacchetti et al., 2018). Επί του παρόντος, η κλοζαπίνη θεωρείται πως είναι το πιο αποτελεσματικό αντιψυχωσικό φάρμακο για την καταστολή της επιθετικής συμπεριφοράς (Ifteni et al., 2017).

Ο επιπολασμός των ψυχικών διαταραχών είναι υψηλότερος στους κρατούμενους από ό, τι στον γενικό πληθυσμό (Cummings et al., 2019). Τα ποσοστά των βίαιων αδικημάτων συσχετίζονται περισσότερο με άτομα με ψυχιατρικές διαταραχές. Επιπλέον, οι κρατούμενοι με προβλήματα ψυχικής υγείας είναι πιο πιθανό να παραβιάσουν κανόνες κατά τη διάρκεια της κράτησής τους και να συμμετέχουν σε βίαιες εκδηλώσεις σε περιστατικά στις φυλακές. Παρά τις αναφορές σε πολλές μεγάλες μελέτες που δείχνουν αύξηση της βίαιης συμπεριφοράς στη σχιζοφρένεια, παραμένει υπό συζήτηση η σχέση μεταξύ βίαιων συμπεριφορών και της συγκεκριμένης διαταραχής. Υπάρχουν προοπτικές μελέτες που δεν έχουν δείξει καμία σημαντική διαφορά όσον αφορά στην επικράτηση της βίας μεταξύ του γενικού πληθυσμού και των ασθενών με σχιζοφρένεια. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ελάχιστη αύξηση της εχθρικής συμπεριφοράς στη σχιζοφρένεια καθώς η συννοσηρότητα με κατάχρηση ουσιών θεωρήθηκε συγχυτικός παράγοντας. Ο προσδιορισμός συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση βίας επιτρέπει στους κλινικούς ιατρούς να διαγνώσουν όσους ασθενείς μπορεί να χρειάζονται στενότερη επιτήρηση για την πρόληψη εκδήλωσης επιθετικής συμπεριφοράς. Σε κάθε περίπτωση ωστόσο κάτι τέτοιο δεν πρέπει να επιφέρει στιγματισμό σε αυτούς τους ασθενείς.

4. ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ

Οι τρέχουσες οδηγίες της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας υποδεικνύουν ότι ο προσδιορισμός παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση βίας και η αξιολόγηση της επικινδυνότητας πρέπει να αποτελεί μέρος του πρωτοκόλλου της ψυχιατρικής αξιολόγησης. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάχρηση ουσιών και αλκοόλ, η νευρολογική βλάβη και οι κοινωνικοοικονομικές δυσκολίες αυξάνουν τον κίνδυνο επιθετικής συμπεριφοράς. Μεταξύ των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, η κατάχρηση ουσιών αυξάνει και την παρουσία θετικών συμπτωμάτων, όπως το διωκτικό παραλήρημα. Ασθενείς με σχιζοφρένεια και συννοσηρή χρήση ουσιών όχι μόνο παρουσιάζουν πιο εμφανή επιθετικότητα, όπως υπολογίζεται με συγκεκριμένες κλίμακες, αλλά έχουν και υψηλότερα ποσοστά ποινικής καταδίκης. Αυτά τα ευρήματα προκαλούν μεγάλη κλινική ανησυχία επειδή ο συνολικός επιπολασμός της συννοσηρής χρήσης ουσιών είναι σχεδόν 60% σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Sacchetti et al., 2018). Η ουσιοεξάρτηση είναι πέντε φορές πιο διαδεδομένη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια από ό, τι στον γενικό πληθυσμό. Διάφορες υποθέσεις προσπάθησαν να εξηγήσουν την αιτιολογία αυτού του φαινομένου. Τα περισσότερα αντιψυχωσικά φάρμακα μπλοκάρουν τον υποδοχέα ντοπαμίνης D2 που παρεμποδίζει τη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Οι ασθενείς μπορεί να καταφύγουν σε ναρκωτικές ουσίες για να εξουδετερώσουν τα γνωστικά ελλείμματα που προκαλούνται από τον αποκλεισμό των D2 υποδοχέων και για να αντισταθμίσουν την ανηδονία που προκαλείται από τον αποκλεισμό των D2 στον επικλινή πυρήνα του μεταχιακού συστήματος. Η επικάλυψη γονιδίων που αφορούν τη σχιζοφρένεια και τον εθισμό, συμπεριλαμβανομένης της νευρογουλίνης 1, της κατεχόλης και της μεθυλοτρανσφεράσης, υποδηλώνει μια γενετική ευπάθεια στη συννοσηρότητα σχιζοφρένειας και χρήσης ουσιών.

Το αν υπάρχει μια κοινή γενετική ευαισθησία που οδηγεί στην επιρρέπεια για χρήση ουσιών αλλά και στην εκδήλωση ψύχωσης και συνεπακόλουθα σε αύξηση της βίαιης συμπεριφοράς, ή αν η σχιζοφρένεια καθαυτή οδηγεί σε κατάχρηση ουσιών και εμφάνιση βίαιης συμπεριφοράς, είναι ακόμη υπό αμφισβήτηση. Η παρορμητικότητα, η επιθετικότητα και κατάχρηση ουσιών αποτελούν διαταραχές που μοιράζονται νευροβιολογικές ομοιότητες. Η απόδοση επιθετικής συμπεριφοράς αποκλειστικά στη σχιζοφρένεια είναι λανθασμένη. Η αντιμετώπιση της χρήσης ουσιών μπορεί να μειώσει τη βίαιη συμπεριφορά σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διεξαχθούν για να προσδιοριστεί εάν υπάρχει σαφής αιτιολογική σχέση μεταξύ της συννοσηρότητας χρήσης ουσιών και βίαιης συμπεριφοράς.

5. ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Πολλές μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων τεστοστερόνης και επιθετικής συμπεριφοράς και εγκληματικότητας στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με διαταραχή προσωπικότητας (Cho et al, 2019). Ωστόσο, δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ εγκληματικής συμπεριφοράς και υψηλών επιπέδων τεστοστερόνης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Μάλιστα, σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι το χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης σχετίζονται με σοβαρά συμπτώματα εχθρότητας σε άνδρες με σχιζοφρένεια. Αυτό το εύρημα είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον γιατί πολλές μελέτες έχουν βρει σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης ορού σε άνδρες με σχιζοφρένεια κατά τη διάρκεια οξέων ψυχωτικών επεισοδίων αλλά όχι και κατά τις επόμενες φάσεις της νόσου. Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν μια σχέση μεταξύ οξέων ψυχωτικών επεισοδίων και χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης. Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που δεν έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων τεστοστερόνης και το βαθμό ή το είδος επιθετικότητας (Yamaguchi and Lin., 2018).

Πολλές μελέτες έχουν αποδώσει τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης που βρέθηκαν σε ασθενείς με σχιζοφρένεια στη χρόνια χρήση αντιψυχωσικών (Baka et al., 2019). Τα αντιψυχωσικά αυξάνουν τον κίνδυνο διαβήτη και ο διαβήτης σχετίζεται με χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης (Cho et al, 2019). Βραχυπρόθεσμα, τα αντιψυχωσικά όπως η αλοπεριδόλη, μειώνουν την τεστοστερόνη στον ορό. Ωστόσο, χαμηλή τεστοστερόνη βρίσκεται και σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που δε λαμβάνουν αντιψυχωσικά, υποδηλώνοντας μια τάση στη συγκεκριμένη νόσο για μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης (Yamaguchi and Lin., 2018). Απαιτείται περαιτέρω μελέτη για την αξιολόγηση της αρνητικής συσχέτισης μεταξύ επιπέδων τεστοστερόνης και επιθετικότητας σε νεοδιαγνωσθέντες με σχιζοφρένεια ώστε να αποσαφηνιστεί αν η χρόνια χρήση αντιψυχωσικών αποτελεί συγχυτικό παράγοντα.

6. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Το γενετικό υπόβαθρο υπολογίζεται ότι συμμετέχει στο 50% της ανθρώπινης επιθετικότητας (Baka et al., 2019). Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την εκδήλωση επιθετικότητας στη σχιζοφρένεια. Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της σεροτονινεργικής δραστηριότητας και για τα κατεχολαμινεργικά συστήματα θεωρούνται ότι παίζουν βασικό ρόλο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μείωση του μεταβολίτη της σεροτονίνης στο ENY σε επιθετικούς άνδρες με αποκλίνουσα συμπεριφορά. Ωστόσο, οι γενετικές μελέτες για τον μεταφορέα της σεροτονίνης δεν έχουν εντοπίσει σημαντική σχέση μεταξύ επιθετικότητας και σχιζοφρένειας (Cho et al, 2019). Οι μελέτες έχουν δείξει ποικίλα αποτελέσματα, εν μέρει λόγω διαφορετικών πληθυσμών δειγμάτων και ποικίλων κλιμάκων μέτρησης της επιθετικότητας.

Σε μια πρόσφατη μετανάλυση δε φάνηκε καμία σχέση μεταξύ οποιουδήποτε πολυμορφισμού και επιθετικότητας και δεν υπήρξαν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση γενετικών δεικτών για την πρόβλεψη και διαχείριση της επιθετικότητας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Yamaguchi and Lin., 2018). Ωστόσο, σε αυτή την ανάλυση τα μεγέθη δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μικρά. Εξάλλου, μια τόσο περίπλοκη συμπεριφορά όπως η επιθετικότητα είναι πιθανό να προκαλείται από την πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ πολλών γονιδίων, σε αντίθεση με τις μεμονωμένες μελέτες πολυμορφισμού που έχουν γίνει. Μελλοντικές μελέτες που θα εξετάζουν τη γενετική συσχέτιση μεταξύ επιθετικότητας και σχιζοφρένειας χρειάζονται εναλλακτικό σχεδιασμό (Cho et al, 2019).

7. ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΑ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Έχουν παρατηρηθεί νευροαπεικονιστικές ανωμαλίες σε διάφορα μέρη του εγκεφάλου οι οποίες έχουν συνδεθεί με αυξημένη επιθετικότητα χωρίς να έχει καθοριστεί μια συγκεκριμένη περιοχή η οποία να θεωρείται η περιοχή «κλειδί». (Yamaguchi and Lin., 2018). Έχει διαπιστωθεί πως μετωπιαίες και κροταφικές ανωμαλίες συσχετίζονται με επιθετικότητα στη σχιζοφρένεια. Αρκετές άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι πολλές διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου επηρεάζουν την έκφραση της επιθετικότητας στη σχιζοφρένεια. Ο έλεγχος της επιθετικής συμπεριφοράς είναι πολύπλευρος και η δυσλειτουργία στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ της αμυγδαλής και του προμετωπιαίου φλοιού τείνει να προβλέπει υψηλότερα επίπεδα επιθετικότητας. Τα πιο σταθερά ευρήματα από τις μελέτες στη δομή του εγκεφάλου ήταν ο μειωμένος όγκος του υπόκαμπου και του μετωπιαίου λοβού (ειδικότερα, ο κογχομετωπιαίος φλοιός και ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια με ιστορικό βίας ή υψηλότερες βαθμολογίες στις κλίμακες επιθετικότητας (Cho et al, 2019). Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι οι δυσλειτουργίες των μετωπιαίων περιοχών του μεταιχμιακού συστήματος του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια, μπορεί να σχετίζονται με επιθετικότητα ή βία. Ωστόσο, τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα όσον αφορά την επιθετικότητα και της βία εμφανίζουν ετερογένεια μεθοδολογικά, ειδικά σε τέσσερις συγκεκριμένους τομείς: Υπάρχουν διαφορετικοί ορισμοί της βίας από μελέτη σε μελέτη, σε άλλες έρευνες γίνεται μελέτη

μιας συγκεκριμένης περιοχής ενδιαφέροντος σε σχέση με άλλες που αφορούν ολόκληρο τον εγκέφαλο, τα δείγματα είναι συχνά μικρά αλλά και συγκρίνονται ετερογενείς ομάδες όσον αφορά τις διαγνωστικές κατηγορίες.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου όσον αφορά την επιθετικότητα ενός ασθενούς πρέπει να παρέχει τη βάση για ένα σχέδιο διαχείρισης και όχι μέσο στιγματισμού ενός ασθενούς ως παραβατικού, ειδικά επειδή η επιθετικότητα μειώνεται σημαντικά στα υπό θεραπεία άτομα. Παρά τις προσπάθειες εύρεσης βιολογικών και γενετικών δεικτών που σχετίζονται με την επιθετικότητα στη σχιζοφρένεια, δεν έχουν υπάρξει σταθερά ευρήματα που να εξηγούν τη βίαιη και επιθετική συμπεριφορά στη σχιζοφρένεια. Μεταξύ των πολλών παραγόντων κινδύνου, η συννοσηρότητα χρήσης ουσιών έχει βρεθεί επανειλημμένα ότι σχετίζεται με την επιθετική συμπεριφορά. Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια χωρίς παράλληλη χρήση ουσιών αυξήθηκε μόνο ελαφρά ο κίνδυνος βίαιου εγκλήματος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, υποδηλώνοντας ότι η κατάχρηση ουσιών παίζει διαμεσολαβητικό ρόλο. Το αν η επιθετική συμπεριφορά στη σχιζοφρένεια μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά σε παράλληλη χρήση ουσιών ή εάν ένα συγκεκριμένο γονίδιο οδηγεί τόσο στην επιθετικότητα όσο και στη συννοσηρότητα με χρήση ουσιών στη σχιζοφρένεια, απαιτεί περαιτέρω μελέτη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

1. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η επιθετικότητα είναι μια κρίσιμη συμπεριφορά επιβίωσης για όλα τα έμβια όντα: χρησιμοποιείται για την υπεράσπιση του ιδιωτικού χώρου, την εξασφάλιση της τροφής, ενίοτε κατά το ζευγάρισμα, την προστασία της οικογένειας και την επίλυση διαφορών. Αν και διαφέρει πολύ στη συμπεριφορική της έκφραση, η επιθετικότητα παρατηρείται σε πολλά είδη.

Τα νευρικά υποστρώματα της επιθετικότητας έχουν διερευνηθεί για σχεδόν έναν αιώνα και δύο πολύ συγκεκριμένα κυκλώματα εμφανίζονται ως κρίσιμα υποστρώματα για τη δημιουργία και τη ρύθμιση της επιθετικότητας. Ένα κύκλωμα επικεντρώνεται στον μέσο υποθάλαμο (Cho et al., 2019). Η δραστηριότητα των μεσαίων υποθαλαμικών κυττάρων συσχετίζεται στενά με την επιθετικότητα και μπορεί να ρυθμίσει αμφίδρομα επιθετικές συμπεριφορές. Το άλλο κύκλωμα που σχετίζεται με την επιθετικότητα περιλαμβάνει τα ντοπαμινεργικά κύτταρα του μεσομεταιχμιακού συστήματος (Yamaguchi and Lin., 2018). Οι ντοπαμινεργικοί ανταγωνιστές είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη θεραπεία για την καταστολή της ανθρώπινης επιθετικότητας σε ψυχωσικούς ασθενείς. Μελέτες σε ζώα υποστηρίζουν ουσιαστικούς ρόλους της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στον επικλινή πυρήνα που διαδραματίζει ρόλο στην εκτίμηση της ανταμοιβής από μια επιθετική συμπεριφορά και στην ενίσχυση εν τέλει των επιθετικών συμπεριφορών.

Ο ρόλος του υποθαλάμου στην έκφραση της επιθετικότητας έχει αποσαφηνιστεί εδώ και δεκαετίες από τις εργασίες σε πολλά είδη. Από την αρχική εργασία του Walter Hess το 1928 που απέδειξε ότι η επιθετικότητα μπορεί να προκληθεί από ηλεκτρική διέγερση στον υποθάλαμο της γάτας, δεκάδες μελέτες έχουν επαναλάβει αυτό το αποτέλεσμα και έδειξαν ότι η διέγερση του υποθαλάμου έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση επιθέσεων ή άλλων συμπεριφορών που σχετίζονται με την επιθετικότητα. Για παράδειγμα, σε μακάκους, η ηλεκτρική διέγερση του κοιλιακού υποθαλάμου προκάλεσε την έκφραση απειλητικών φωνών και επιθέσεις, ενώ σε γάτες, η ηλεκτρική διέγερση του μεσαίου υποθαλάμου προκάλεσε άμεση απόπειρα χτυπήματος σε άλλη γάτα. Σε αρουραίους, χαρτογραφήθηκε μια μεγάλη υποθαλαμική περιοχή από την οποία μπορούσε να προκληθεί τεχνητά μια επίθεση ασκώντας εκεί συστηματική μικροδιέγερση. Ο φαρμακολογικός ερεθισμός του υποθαλάμου μπορεί επίσης να ευοδώσει την επιθετικότητα. Οι Ferris et al το 1997 έγχυσαν βαζοπρεσσίνη στον πρόσθιο υποθάλαμο του χάμστερ και παρατήρησαν αύξηση των επιθετικών συμπεριφορών (Yamaguchi and Lin., 2018).

Πρόσφατα πειράματα έχουν επίσης επιβεβαιώσει ότι ο ρόλος του υποθαλάμου κατά τη διάρκεια της επιθετικότητας εκτείνεται και πέρα από την οξεία επίθεση (Baka et al., 2019). Πειράματα μικροδιέγερσης έδειξαν ότι αυτή η υποθαλαμική διέγερση μπορεί να προωθήσει την προσέγγιση προς έναν πιθανό στόχο επίθεσης, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή στις προπαρασκευαστικές πτυχές της επιθετικής συμπεριφοράς πριν από την έκφρασή της (Yamaguchi and Lin., 2018).

Για να εξειδικευτεί ο ρόλος του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου στο σχεδιασμό προπαρασκευαστικών επιθετικών συμπεριφορών, οι Falkner και Lin το 2014 σχεδίασαν ένα πείραμα ώστε να διαχωρίσουν τις φάσεις της επιθετικότητας σε φάση αναζήτησης-προπαρασκευής και φάση δράσης. Κατά τη διάρκεια του πειράματος, το ζώο μάθαινε να σπρώχνει τη μύτη του για να εισχωρήσει στο χώρο ενός ασθενέστερου εισβολέα. Πάνω από το 60% των ζώων έμαθαν να το κάνουν, παρουσίασαν επανειλημμένα σπρώξιμο της θύρας που τους εισήγαγε στην περιοχή του εισβολέα και επιτέθηκαν στον εισβολέα αμέσως μετά την είσοδό τους. Η μειωμένη δραστηριότητα του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου μείωνε τις προσπάθειες εισόδου στο χώρο του εισβολέα, ενώ η οπτική διέγερση του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου μείωνε τη λανθάνουσα περίοδο μέχρι την επόμενη προσπάθεια για είσοδο στο χώρο του υποψήφιου θύματος. Επιπλέον, η καταγραφή in vivo έδειξε ότι η δραστηριότητα στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο πριν και κατά τη διάρκεια που τα ζώα προσπαθούσαν να σπρώξουν τη θύρα, αυξήθηκε σταδιακά κατά τη διάρκεια των ημερών της προπόνησης καθώς τα ζώα μάθαιναν την κίνηση που έπρεπε να κάνουν. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν τη συμμετοχή του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου στη δημιουργία προπαρασκευαστικών συμπεριφορών πριν από την επίθεση.

Μια προσέγγιση των νευρικών κυκλωμάτων στην έρευνα για την κοινωνική συμπεριφορά αποκάλυψε ότι ο μεσοκοιλιακός υποθάλαμος είναι ενσωματωμένος σε ένα μεγαλύτερο κύκλωμα αμυγδαλής-υποθαλάμου του οποίου οι κόμβοι έχουν διαφορετικούς ρόλους στην επιθετικότητα (Cho et al., 2019). Εδώ θα συνοψίσουμε τους ρόλους άλλων κόμβων σε αυτό το εκτεταμένο κύκλωμα που προβάλλονται στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο. Η μέση αμυγδαλή αναφέρεται συχνά ως «οσφρητική» αμυγδαλή λόγω των μαζικών συγκλινουσών εισόδων νευρικών απολήξεων από τα εξαρτήματα της όσφρησης και γενικά από όλα τα κύρια οσφρητικά συστήματα. Προβάλλει στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο τόσο άμεσα όσο και έμμεσα μέσω του διάμεσου πυρήνα της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου. Η οπτική ενεργοποίηση των GABAεργικών νευρώνων αλλά όχι των γλουταμινεργικών νευρώνων στη μεσαία αμυγδαλή, αρκεί για να οδηγήσει σε επίθεση σε αρσενικά ποντίκια. Η οπτικογενετική αδρανοποίηση GABAεργικών κυττάρων των μέσων αμυγδαλών ή η μόνιμη αφαίρεση ενός υποπληθυσμού των GABAεργικών κυττάρων που εκφράζουν αρωματάση μειώνει την αρσενική επιθετικότητα (Yamaguchi and Lin., 2018).

Οι Todd et al το 2018 διαπίστωσαν ότι η υπερκοιλιακή ζώνη των GABAεργικών κυττάρων που προβάλλουν στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο παρουσιάζουν χαμηλή δραστηριότητα νωρίς το βράδυ όταν το επίπεδο επιθετικότητας είναι υψηλό και υψηλή δραστηριότητα νωρίς κατά τη διάρκεια της μέρας όταν το επίπεδο επιθετικότητας είναι χαμηλό. Η φαρμακευτική αναστολή της υπερκοιλιακής ζώνης των GABAεργικών κυττάρων αύξησε την επιθετικότητα κατά τις πρωινές ώρες αλλά όχι νωρίς το βράδυ. Η προβολή των GABAεργικών κυττάρων της υπερκοιλιακής ζώνης στο μεσοκοιλιακό υποθάλαμο είναι απαραίτητη για τον έλεγχο του καθημερινού ρυθμού επιθετικότητας. Το πλευρικό διάφραγμα είναι άλλη μια πηγή αναστολής στο μεσοκοιλιακό υποθάλαμο. Οι βλάβες στο διάφραγμα προκαλούν αύξηση της επιθετικότητας, ένα φαινόμενο που συνήθως αναφέρεται ως «επιρροή διαφράγματος». Είναι ενδιαφέρον ότι βρέθηκε ότι το πλευρικό διάφραγμα ανέστειλε τα διεγερμένα κύτταρα ενώ ενεργοποίησε κύτταρα που αναστέλλουν τη διέγερση στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο, υποδηλώνοντας ότι η

επίδραση του πλευρικού διαφράγματος επηρεάζει ξεκάθαρα την καταστολή της ενεργοποίησης του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου κατά τη διάρκεια της επιθετικότητας. Όταν η διαβίβαση από το πλευρικό διάφραγμα προς τον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο ενεργοποιήθηκε οπτικογενετικά, η επιθετικότητα μεταξύ ανδρών μειώθηκε σημαντικά. Συνολικά, αυτές οι μελέτες έχουν πλέον καθιερώσει το μεσοκοιλιακό υποθάλαμο και τις συνδεδεμένες περιοχές του ως βασικά νευρωνικά υποστρώματα για τη δημιουργία επιθετικών συμπεριφορών στα ποντίκια και όχι μόνο.

2. ΜΕΣΟΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

Ένα παράλληλο σύνολο μελετών υποστηρίζει έντονα έναν ουσιαστικό ρόλο της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στη διαμόρφωση της επιθετικότητας. Αρχικά, οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης αντιπροσωπεύουν την πιο συχνή και διαρκή θεραπεία για την καταστολή της ανθρώπινης επιθετικότητας. Η αλοπεριδόλη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων D2, έχει χρησιμοποιηθεί για δεκαετίες για τον έλεγχο επιθετικών συμπεριφορών που σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα ψυχωτικών παθήσεων. Ωστόσο, η επίδραση της αλοπεριδόλης στη μείωση της επιθετικότητας συνδέεται στενά με τα ηρεμιστικά αποτελέσματα που προκαλούνται από το φάρμακο, καθιστώντας το συχνά υποδεέστερο από την ιδανική θεραπεία. Άλλος ανταγωνιστής του υποδοχέα D2, όπως η ρισπεριδόνη και ο συνδυασμός ανταγωνιστών D1 / D2 ζουκλοπενθιζόλη, βρέθηκαν επίσης αποτελεσματικοί στην καταστολή της επιθετικότητας σε αυτιστικούς ενήλικες, ασθενείς με σχιζοφρένεια και παιδιά με διπολικές διαταραχές.

Παράλληλα με τις επιδράσεις στον άνθρωπο, η συστηματική ένεση ανταγωνιστών ντοπαμίνης σε τρωκτικά είναι αποτελεσματική στη μείωση της επιθετικότητας. Ωστόσο, η επίδραση των αγωνιστών των υποδοχέων της ντοπαμίνης στην επιθετικότητα ποικίλλει από μελέτη σε μελέτη αν και η μεθαμφεταμίνη, ένα φάρμακο που αυξάνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης αναστρέφοντας τη δράση της DAT, διευκόλυνε σταθερά την έκφραση επιθετικότητας. Η περισσότερο εξειδικευμένη μελέτη για τη σηματοδότηση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας έχει αποκαλύψει ότι η μεσομεταιχμιακή ντοπαμινεργική οδός (η σύνδεση από την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή με τον επικλινή πυρήνα) είναι το βασικό κύκλωμα για τον έλεγχο της επιθετικότητας. Τα πιο άμεσα στοιχεία προέρχονται από μια πρόσφατη μελέτη των Yu et al. το 2014. Σε αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ελαφριά ενεργοποίηση της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής στα ποντίκια αύξησε σημαντικά την επιθετικότητα τόσο στα αρσενικά όσο και στα θηλυκά.

Υπάρχουν επίσης αρκετές αποδείξεις σχετικά με το ρόλο της ντοπαμίνης στην ενίσχυση των επιθετικών συμπεριφορών, ιδίως μετά από εμπειρίες νίκης. Η συστηματική ένεση ανταγωνιστών υποδοχέων D1 ή D2 μετά τη νίκη εμπόδισε την προκαλούμενη από νίκη αύξηση της επιθετικότητας. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα από πειράματα, η ντοπαμίνη στον επικλινή πυρήνα βρέθηκε να φτάνει στην μέγιστη τιμή της 20-30 λεπτά μετά από επεισόδια επανειλημμένης επιθετικότητας. Η προκαλούμενη αλλαγή στο κύκλωμα επιθετικότητας μπορεί εν μέρει να συμβεί στην

ίδια τη μεσομεταιχμιακή διαδρομή ντοπαμίνης. Αφού τα ποντίκια κέρδιζαν διαγωνισμούς για 20 συνεχόμενες ημέρες, τα επίπεδα της μεσομεταιχμιακής υδροξυλάσης τυροσίνης στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή και οι μεταφορείς της ντοπαμίνης αυξήθηκαν και αυτή η αύξηση παρέμεινε έως και 14 ημέρες μετά την τελευταία νίκη (Yamaguchi and Lin., 2018).

Η αύξηση της επιθετικότητας που προκαλείται από τη νίκη θα μπορούσε να μιμηθεί από μια τεχνητή αύξηση της ντοπαμίνης. Επαναλαμβανόμενες συστηματικές ενέσεις μεθαμφεταμίνης, επέφεραν αυξημένη επιθετικότητα σε διάστημα από 15 λεπτά έως και 20 ώρες αργότερα. Η συνεχής αύξηση της επιθετικότητας ακόμη και 20 ώρες μετά την εφαρμογή του φαρμάκου είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα καθώς υποστηρίζει τον κρίριο ρόλο των υψηλών επιπέδων ντοπαμίνης στην αλλαγή του κυκλώματος επιθετικότητας ώστε να δύναται να προκαλέσει ακόμη και μακροχρόνια αύξηση των επιθετικών συμπεριφορών.

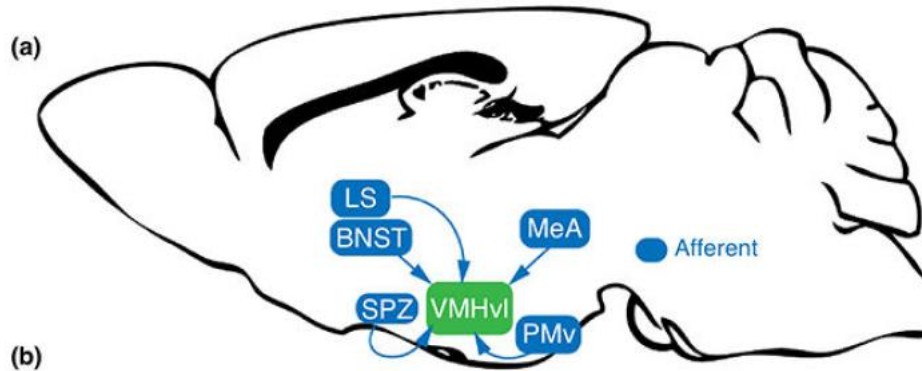
Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι μια σημαντική λειτουργία της μεσομεταιχμιακής ντοπαμινεργικής οδού είναι να σηματοδοτήσει την ανταποδοτική αξία των μελλοντικών ή προηγούμενων επιθετικών συμπεριφορών, ρυθμίζοντας τα κίνητρα ανταμοιβής. Η μείωση του προσδόκιμου ανταμοιβής των μελλοντικών επιθέσεων μειώνει και τις ίδιες τις ενέργειες που οδηγούν σε επίθεση (Cho et al., 2019). Μια σημαντική ανταμοιβή μετά από εμπειρία νίκης ενισχύει τις μελλοντικές επιθετικές συμπεριφορές.

3. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΚΑΛΥΠΤΡΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ ΣΤΟΝ ΚΥΚΛΟ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Ο μέσος υποθάλαμος και τα μεσομεταιχμιακά ντοπαμινεργικά συστήματα ντοπαμίνης πιθανότατα δε λειτουργούν ανεξάρτητα (Yamaguchi and Lin., 2018). Υπάρχουν αρκετές οδοί με πιθανή αλληλεπίδραση που επιτρέπουν σε αυτά τα δύο κυκλώματα να λειτουργούν συνεργικά για τη ρύθμιση της επιθετικότητας (Σχήμα). Ενώ οι συνδέσεις του μέσου κοιλιακού υποθαλάμου με την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή είναι σχετικά αραιές, ο μέσος κοιλιακός υποθάλαμος προβάλλει πυκνά στη μεσαία προοπτική περιοχή και στον πλευρικό υποθάλαμο, που με τη σειρά τους προβάλλουν στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή. Πρόσφατη μελέτη σε θηλυκά ποντίκια διαπίστωσε ότι τα κύτταρα στη μέση προοπτική περιοχή παρέχουν ανασταλτικά σήματα σε σχεδόν 100% μη ντοπαμινεργικά, πιθανώς κυρίως GABAεργικά, κύτταρα στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (Cho et al., 2019). Δεδομένου ότι τα GABAεργικά κύτταρα στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή αναστέλλουν τα ντοπαμινεργικά κύτταρα, η νευροδιαβίβαση από τη μέση προοπτική περιοχή αναμένεται να αναχαιτίσει τη λειτουργία των ντοπαμινεργικών κυττάρων. Ομοίως, ο πλευρικός υποθάλαμος έχει επίσης αποδειχθεί ότι στοχεύει στα GABAεργικά κύτταρα της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής και η ενεργοποίηση των πλευρικών υποθαλαμικών νευρικών εισόδων στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή προκαλεί απελευθέρωση ντοπαμίνης. Έτσι, υπάρχουν ανατομικές συνδέσεις από τον

Οι πληροφορίες που ρυθμίζουν την επιθετικότητα μπορούν επίσης να μεταδίδονται στην κοιλιακή καλυπτική περιοχή και μέσω δομών όπως ο διάμεσος πυρήνας της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου. Ο διάμεσος πυρήνας της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου είναι μια ετερογενής δομή που περιέχει πάνω από δώδεκα μικρότερους πυρήνες. Συνδέει την αμυγδαλή και τη μέση προοπτική περιοχή, δίπλα στον υποθάλαμο. Ενώ η πρόσθια περιοχή της συγκεκριμένης δομής έχει ως επί το πλείστον συνδεθεί με την έκφραση αγχώδους συμπτωματολογίας και διασυνδέεται στενά με το κεντρικό τμήμα της αμυγδαλής, μια κρίσιμη περιοχή για την αντιμετώπιση της απειλής, το οπίσθιο τμήμα του διάμεσου πυρήνα της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου παρουσιάζει επίσης πυκνή νευρωνική συνδεσιμότητα με το κεντρικό τμήμα της αμυγδαλής και πιθανώς επεξεργάζεται πληροφορίες από το κοινωνικό περιβάλλον (Cho et al., 2019).

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται οι άνω περιοχές του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου και οι επιδράσεις τους στην έκφραση της επιθετικής συμπεριφοράς.



Σχήμα 2: Προσαρμογή από Yamaguchi T. and Lin D., Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression, Curr Opin Behav Sci.,2018.

A: Περιοχές του εγκεφάλου που προβάλλουν στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο

B: Περίληψη των λειτουργικών χειρισμών των άνω περιοχών του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου κατά τη διάρκεια των επιθετικών συμπεριφορών.

BNST: διάμεσος πυρήνας της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου

MeA: μέση αμυγδαλή

PMv: κοιλιακά μαστία του υποθαλάμου

VMHvl: μεσοκοιλιακός υποθάλαμος (κοιλιακό-πλευρικό τμήμα)

LS: πλευρικό διάφραγμα

SPZ: υπερκοιλιακή ζώνη

DAT: μεταφορέας ντοπαμίνης

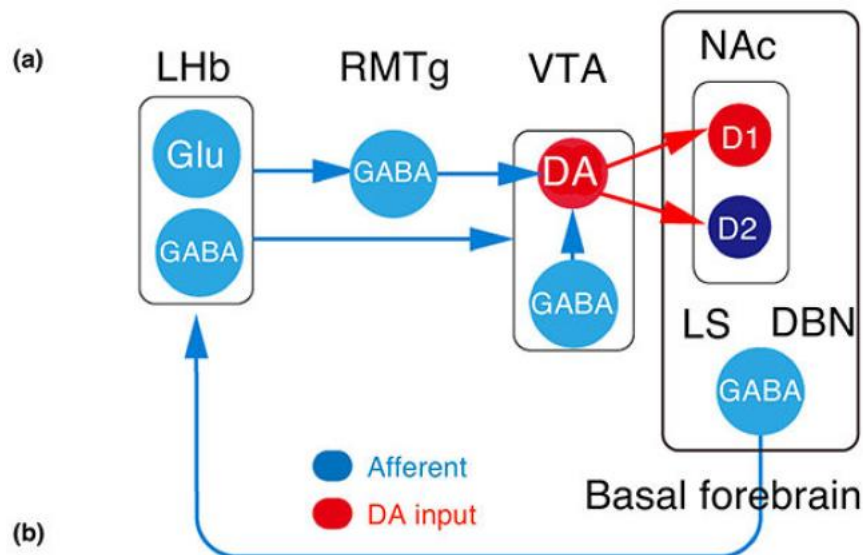
MGluR7: υποδοχέας μεταβοτροπικού γλουταμικού

Vgat: κυστικός μεταφορέας GABA

Τόσο το πρόσθιο όσο και το οπίσθιο τμήμα του διάμεσου πυρήνα της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου έχουν επίσης πρόσβαση σε πληροφορίες σχετικά με φερομόνες στα ζώα, μέσω άμεσων εισόδων από το οσφρητικό βολβό. Όταν ο διάμεσος πυρήνας της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου επηρεάζεται είτε από βλάβη είτε από κάποια γονιδιακή μετάλλαξη, το επίπεδο επιθετικότητας μειώνεται. Μέχρι στιγμής, η λειτουργία της προβολής του διάμεσου πυρήνα της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή έχει εξεταστεί μόνο στο πλαίσιο του άγχους. Διαπιστώθηκε ότι τα κύτταρα του διάμεσου πυρήνα στοχεύουν κατά προτίμηση GABAεργικούς ενδονευρώνες στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή. Η γλουταμινεργική προβολή από τα κύτταρα του διάμεσου πυρήνα στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή είναι αγχογενής, ενώ η προβολή GABAεργικών κυττάρων στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή είναι αγχολυτική. Ο ρόλος του διάμεσου πυρήνα της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου στη μετάδοση πληροφοριών που σχετίζονται με την επιθετικότητα στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή παραμένει να διερευνηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Η απελευθέρωση ντοπαμίνης, που πιθανώς προκαλείται από την ενεργοποίηση του υποθαλαμικών νευρώνων, μπορεί με τη σειρά της να διευκολύνει τη διέγερση των νευρώνων που οδηγούν σε επιθετική συμπεριφορά. Σε μια σειρά μελετών ηλεκτρικής διέγερσης, διαπιστώθηκε ότι η συστηματική χορήγηση μεθαμφεταμίνης ή απομορφίνης (αγωνιστής υποδοχέα D2 / D1) μειώνει τα κατώτατα όρια των υποθαλαμικών νευρικών ώσεων που διαμεσολαβούν σε συμπεριφορές οργής στις γάτες, ενώ η αλοπεριδόλη (ανταγωνιστής υποδοχέα D2) αύξησε το κατώφλι για οργισμένες απαντήσεις. Όταν ο ανταγωνιστής του υποδοχέα D2, αλλά όχι ο ανταγωνιστής του υποδοχέα D1, εγχέεται πριν από την απομορφίνη, το φαινόμενο διευκόλυνσης της απομορφίνης μπλοκάρεται, υποδηλώνοντας ότι το αποτέλεσμα διευκόλυνσης της ντοπαμίνης στην επιθετικότητα είναι μέσω του υποδοχέα D2. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η ντοπαμίνη μπορεί να διευκολύνει την επιθετική συμπεριφορά μέσω της δράσης της στον υποθάλαμο, πιθανώς ενεργώντας στα υποθαλαμικά κύτταρα που προκαλούν επιθετικότητα. Συγκεκριμένα, η πηγή ντοπαμινεργικών εισόδων στους υποθαλαμικούς νευρώνες που ευοδώνουν τις επιθέσεις παραμένει άγνωστη, αλλά πιθανότατα προέρχεται τόσο εντός όσο και εκτός του υποθαλάμου, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής (Yamaguchi and Lin., 2018).

Στο παρακάτω σχήμα περιγράφεται πως το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα ελέγχει τα φαινόμενα ανταμοιβής που προέρχονται από την επιθετική συμπεριφορά.



Σχήμα 3: Προσαρμογή από Yamaguchi T. and Lin D., Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression, Curr Opin Behav Sci.,2018.

A: Το πιθανό νευρωνικό δίκτυο διαμορφώνει τις επιθετικές συμπεριφορές διαμέσου του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού σήματος.

B: Μια περίληψη των λειτουργικών χειρισμών και καταγραφών των μεσομεταιχμιακών και σχετικών περιοχών κατά τη διάρκεια των επιθετικών συμπεριφορών.

DBN: πυρήνας διαγώνιας ζώνης

LHb: πλευρικός μίσχος

LS: πλευρικό διάφραγμα

NAc: επικλινής πυρήνας

RMTg: ουριαίο τμήμα της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής

VTA: κοιλιακή καλυπτρική περιοχή

D1: υποδοχέας ντοπαμίνης 1

D2: υποδοχέας ντοπαμίνης 2

GABA: GABAεργικά κύτταρα

Glu: γλουταμινεργικά κύτταρα

DA: ντοπαμινεργικά κύτταρα

4. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Δεκαετίες ερευνών έχουν καταδείξει τον ουσιαστικό ρόλο του μέσου υποθαλάμου και του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος στη ρύθμιση της επιθετικής συμπεριφοράς (Cho et al., 2019). Συγκεκριμένα, ο μέσος υποθάλαμος φαίνεται να εμπλέκεται κυρίως στην προπαρασκευή όσο και στην ολοκλήρωση των ενεργειών που σχετίζονται με μια επίθεση, ενώ το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα σχετίζεται με την επιβράβευση της επιθετικότητας, έτσι όπως εκλαμβάνεται ως ανταμοιβή, είτε αυτή η συμπεριφορά βρίσκεται ακόμη στη φάση του σχεδιασμού, είτε έχει εκδηλωθεί, τροποποιώντας το κύκλωμα επιθετικότητας βάσει των εμπειριών νίκης ή απώλειας. Το μέσο υποθαλαμικό και το μεσομεταιχμιακό κύκλωμα ντοπαμίνης μπορεί να επηρεάσουν το ένα το άλλο και αρκετές νευρικές οδοί έχουν βρεθεί πως επιτρέπουν τη μεταξύ τους αλληλεπίδραση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

1. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

Σε μια μετανάλυση που περιελάμβανε 18,432 ασθενείς με διαταραχές ψυχωσικού φάσματος διαπιστώθηκε ότι το 9,9% των ασθενών διέπραξαν τουλάχιστον μία πράξη διαπροσωπικής βίας ή βίαιης εγκληματικότητας, συμπεριλαμβανομένων απειλών. Αυτή η μετανάλυση επίσης βρήκε αυξημένο κίνδυνο ανθρωποκτονίας σε άτομα με σχιζοφρένεια 0,3% έναντι 0,02% στο γενικό πληθυσμό. Μια άλλη μετανάλυση που περιελάμβανε μόνο ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ψύχωσης διαπίστωσε ότι το 34,5% είχε παρουσιάσει σωματική βία με σχεδόν τους μισούς από αυτούς (16,6%) να έχουν διαπράξει σοβαρή βία (τραυματισμός / χρήση όπλου / σεξουαλική επίθεση) (Gomez et al., 2016).

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν ψυχοκινητική διέγερση συχνότερα κατά τα αρχικά στάδια της νοσηλείας τους (Faay et al., 2018). Συνήθως είναι νεότεροι σε ηλικία, έχουν περάσει λιγότερο χρόνο στην ασθένεια και έχουν περάσει μεγαλύτερη διάρκεια της ψύχωσης χωρίς θεραπεία. Επίσης συχνά έχουν στο ιστορικό τους πρόσφατη χρήση ουσιών και χαμηλότερο επίπεδο λειτουργικότητας πριν από την εισαγωγή (Bauer et al., 2016).

2. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΑΝΗΣΥΧΙΑΣ

Όταν υπάρχει υποψία ψυχοκινητικής ανησυχίας, το πρώτο βήμα που συνιστάται είναι η εξασφάλιση ότι αυτοί οι ασθενείς είναι ασφαλείς. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τη μετακίνηση τους σε ένα ασφαλές περιβάλλον όπου ο κίνδυνος για τον εαυτό τους ή τους άλλους ελαχιστοποιείται. Στη συνέχεια πρέπει να γίνει μια άμεση αξιολόγηση της τρέχουσας κλινικής κατάστασης και της πιθανότητας κλιμάκωσης των συμπτωμάτων. Η αρχική αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει εξέταση της παρουσίας παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση ανήσυχης συμπεριφοράς, οι οποίοι μπορεί να αφορούν δημογραφικά στοιχεία (άνδρες, ηλικίας κάτω των 40 ετών, χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο, κ.λπ.), ψυχοκοινωνικούς παράγοντες (ιστορικό σύγκρουσης με το προσωπικό ή άλλους ασθενείς, ένα πρόσφατο ψυχοπιεστικό γεγονός ζωής, ιστορικό ακούσιων ή μακροχρόνιων εισαγωγών, κ.λπ.) ή κλινικούς παράγοντες (προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό προηγούμενων επεισοδίων διέγερσης, άγχος, φόβος, χρήση ουσιών, έλλειψη συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή, κ.λπ.) (Klein et al., 2018). Υπάρχουν αρκετές κλίμακες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να αξιολογηθεί ο μελλοντικός κίνδυνος εμφάνισης διεγερτικής συμπεριφοράς, επιθετικότητας και συναφών βίαιων εκδηλώσεων σε ψυχιατρικούς ασθενείς. Αυτές περιλαμβάνουν τη Broset Violence Checklist (BVC), τη Historical Clinical Risk Management – 20 (HCR-20) και τη McNeil-Binder Violence Screening Checklist (VSC) (Vieta et al., 2017).

Η αρχική αξιολόγηση πρέπει να γίνεται από δύο επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στην αξιολόγηση και διαχείριση διεγερτικών ασθενών. Στόχος της αρχικής αξιολόγησης είναι (1) να αποκλειστούν τυχόν ιατρικές αιτίες, (2) να επιτευχθεί ταχεία

σταθεροποίηση της κατάστασης του ασθενούς, (3) να αποφευχθεί η χρήση περιοριστικών μέτρων, (4) να εξασφαλιστεί η κατά το δυνατό λιγότερο περιοριστική μορφή διαχείρισης της κατάστασης του ασθενούς, (5) να επιτευχθεί μια θεραπευτική συμμαχία με τον ασθενή και (6) να αναπτυχθεί ένα κατάλληλο σχέδιο φροντίδας (Patel et al., 2018).

Η διέγερση είναι κλινικό φαινόμενο του οποίου η σοβαρότητα παρουσιάζεται ως συνέχεια και έτσι εκδηλώνονται και τα σημεία και τα συμπτώματά του. Για τη μέτρηση των συμπτωμάτων κλιμάκωσης και σοβαρότητας της διέγερσης, διάφορες κλίμακες έχουν αναπτυχθεί, συμπεριλαμβανομένης της Clinical Global Impression Scale for Aggression (CGI-A), της Positive and Negative Syndrome Scale – Excited Components (PANSS-EC or PEC) και της Behavioural Activity Rating Scale (BARS) (Faay et al., 2018). Η κλίμακα CGI-A βασίζεται μόνο στην κρίση του γιατρού και οι ασθενείς μπορεί να αξιολογηθούν γρήγορα για τη σοβαρότητα των επιθετικών συμπτωμάτων τους χρησιμοποιώντας μια κλίμακα 5 διαβαθμίσεων (όπου το 1 δείχνει ότι η επιθετική συμπεριφορά δεν είναι παρούσα και το 5 αντιπροσωπεύει την επιθετική συμπεριφορά). Η PANSS-EC αξιολογεί 5 στοιχεία σε μια κλίμακα από το 1 έως το 7 και αντιπροσωπεύει ένα περισσότερο διαισθητικό εργαλείο για την αξιολόγηση αναστατωμένων ψυχιατρικών ασθενών. Σε αντίθεση με την CGI-A και την PANSS-EC, η κλίμακα BARS μετρά τη σοβαρότητα της διεγερμένης συμπεριφοράς χρησιμοποιώντας ένα μεμονωμένο στοιχείο που αποτελείται από 7 επίπεδα σοβαρότητας της κατάστασης, από το επίπεδο της καταστολής μέχρι το επίπεδο της έκδηλης επιθετικής συμπεριφοράς. Αυτή η κλίμακα είναι γρήγορη και εύκολη στη διαχείριση και δεν απαιτεί ιατρική εκπαίδευση.

Εκτός από την αξιολόγηση της τρέχουσας κατάστασης των ασθενών, η γενική ιατρική κατάσταση, η τοξικολογική διερεύνηση, η ολιστική ψυχιατρική εικόνα καθώς και το φαρμακολογικό ιστορικό πρέπει να εξεταστούν (Gottlieb et al., 2016). Είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένων του ελέγχου των ζωτικών σημείων, των επιπέδων γλυκόζης, του κορεσμού οξυγόνου αίματος, της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και της τοξικολογικής εξέτασης ούρων. Ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακα, οσφουονωτιαία παρακέντηση και τεστ εγκυμοσύνης μπορεί επίσης να κριθούν απαραίτητα (Klein et al., 2019).

3. ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΑΝΗΣΥΧΙΑΣ (από Vieta et al., 2017):

Αλλαγές στη συμπεριφορά:

- Εριστική διάθεση
- Ανάρμοστη συμπεριφορά χωρίς κάποιο ξεκάθαρο σκοπό
- Ροπή προς ερεθίσματα
- Ανικανότητα να παραμείνουν ήσυχοι, καθιστοί ή ήρεμοι
- Υπερβολικές χειρονομίες
- Εκφράσεις έντασης και θυμού
- Προκλητική και/η παρατεταμένη οπτική επαφή
- Αυξημένος τόνος φωνής, σιωπή ή άρνηση επικοινωνίας
- Εναλλαγές συναισθηματικής κατάστασης με εμφάνιση ανησυχίας, ευερεθιστότητας και εχθρότητας
- Λεκτική και/η σωματική επιθετικότητα εναντίον του εαυτού ή άλλων ή αντικειμένων

Αλλαγές σε γνωσιακό επίπεδο:

- Διακυμάνσεις στο επίπεδο συνείδησης
- Χωροχρονικοί αποπροσανατολισμοί
- Τάση για εκνευρισμό
- Δυσκολία στην πρόβλεψη των συνεπειών
- Παραληρητικές ιδέες ή και ψευδαισθήσεις

Αλλαγές σε σωματικές παραμέτρους:

- Πυρετός
- Ταχυκαρδία
- Ταχύπνοια
- Ιδρώτας
- Τρέμουλο
- Νευρολογική σημειολογία όπως δυσκολία στη βάδιση

Το Σχήμα 4 παρέχει έναν αλγόριθμο για την αρχική αξιολόγηση και διαχείριση του ασθενούς με ψυχοκινητική ανησυχία.

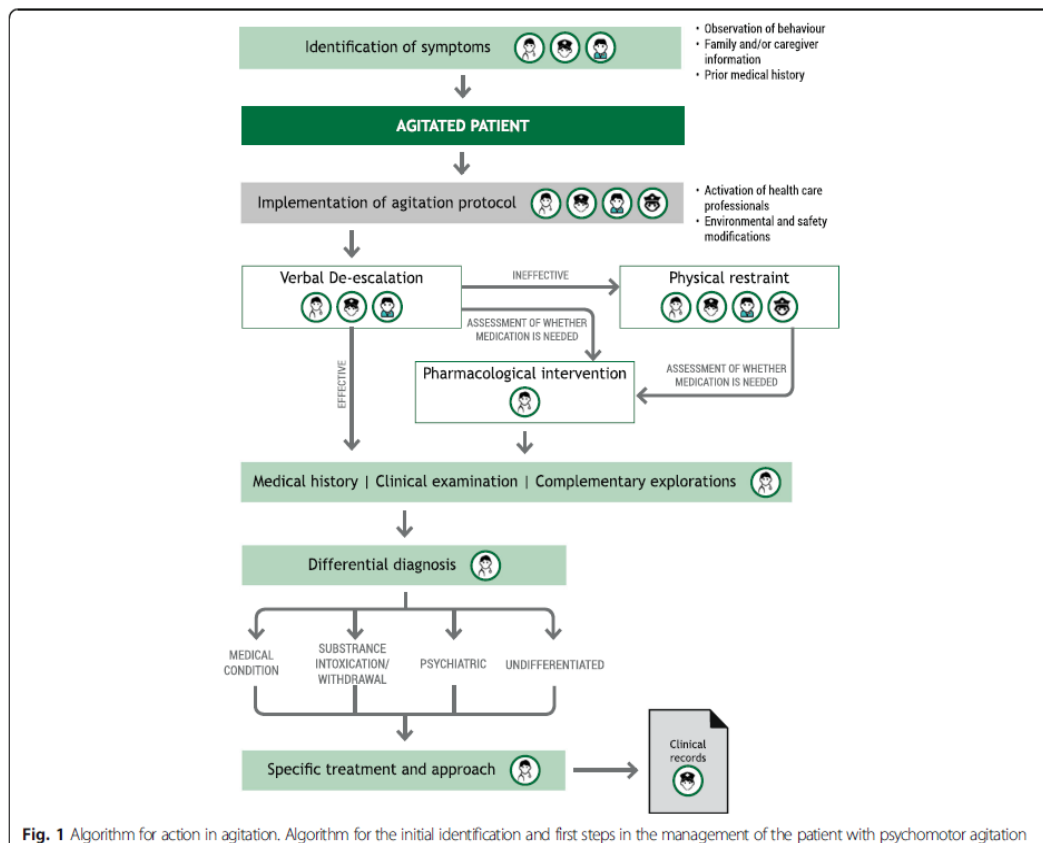


Fig. 1 Algorithm for action in agitation. Algorithm for the initial identification and first steps in the management of the patient with psychomotor agitation

Σχήμα 4: Προσαρμογή από Vieta E. et al, Protocol for the management of psychiatric patients with psychomotor agitation, BMC Psychiatry, 2017.

Αρχικά γίνεται μια εκτίμηση των συμπτωμάτων, παρατηρώντας τη συμπεριφορά του ασθενούς, λαμβάνοντας πληροφορίες από το συγγενικό περιβάλλον ή από το φροντιστή του αρρώστου και εκτιμώντας και το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό. Στη

συνέχεια εκτελείται το πρωτόκολλο για τους διεγερτικούς ασθενείς το οποίο περιλαμβάνει δράσεις των επαγγελματιών υγείας καθώς και χειρισμούς που αφορούν το περιβάλλον του ασθενούς και την ασφάλεια του ιδίου και του περίγυρου (Patel et al., 2018). Στη συνέχεια ακολουθεί η προφορική αποκλιμάκωση της βίαιης συμπεριφοράς και όπου χρειαστεί γίνεται φαρμακολογική παρέμβαση (Klein et al., 2019). Σε περίπτωση που αυτά τα μέτρα δεν αποβούν αποτελεσματικά, ακολουθεί ο φυσικός περιορισμός του ασθενούς. Η διαφορική διάγνωση της ψυχοκινητικής ανησυχίας περιλαμβάνει τη γενική ιατρική κατάσταση, την τοξίκωση/απόσυρση/σύνδρομο στέρησης από ουσίες/αλκοόλ, την ψυχική νόσο ή ακόμη και να παραμείνει αδιαφοροποίητης αιτιολογίας (Gottlieb et al., 2016). Σε κάθε περίπτωση ακολουθείται εξειδικευμένη προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση.

4. ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

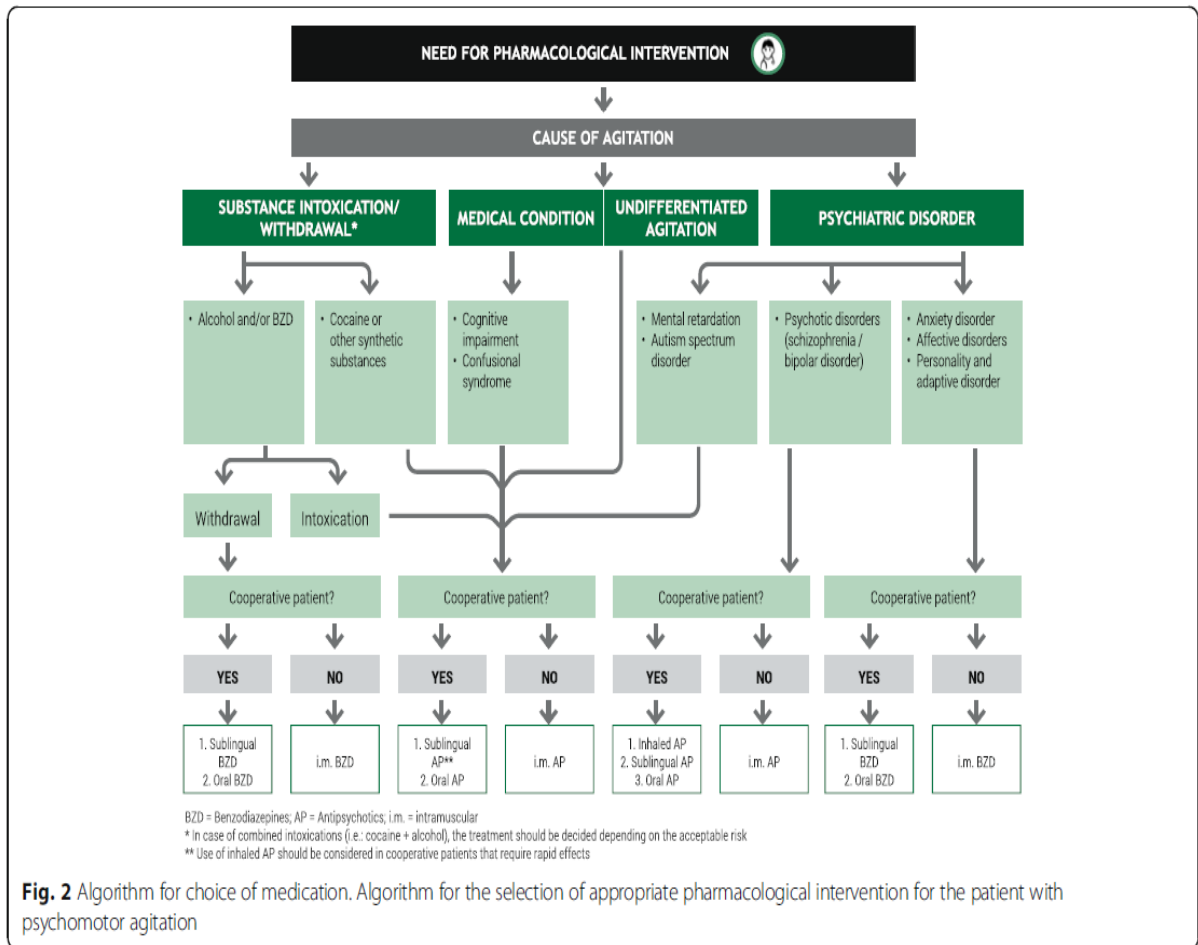
- Συζητήστε με τον ασθενή με ήπιο, ευγενικό και σταθερό τόνο ομιλίας.
- Απαντήστε ήρεμα, παραμένοντας σε μια σταθερή στάση.
- Προσφέρετε τροφή, κάποιο κέρασμα, ένα αντικείμενο που μπορεί να χρειάζεται ο ασθενής (πχ ρούχο, κουβέρτα).
- Να είστε ευέλικτοι κατά το διάλογο.
- Κρατείστε την άποψή σας σχετικά με το τι πρέπει ή δεν πρέπει ο ασθενής να κάνει.
- Αποφύγετε να έρθετε σε αντιπαράθεση για οποιοδήποτε λόγο, απλά κρατήστε συντροφιά και εμπνεύστε τον ασθενή.
- Χρησιμοποιείτε απλή γλώσσα και σύντομες προτάσεις, επαναλαμβάνοντας όσες φορές χρειαστεί.
- Να είστε ειλικρινείς και δώστε ακριβείς πληροφορίες.
- Επικοινωνείτε στον ασθενή ότι περιμένετε από αυτόν να παραμείνει ήρεμος και πως το προσωπικό μπορεί να τον βοηθήσει σε αυτό.
- Ανακατευθύνετε τη συζήτηση όταν γίνονται άβολες ερωτήσεις.
- Παραφράστε αυτά που λέει ο ασθενής.
- Βεβαιώστε τον ασθενή πως τον έχετε κατανοήσει πλήρως
- Χρησιμοποιήστε ανοιχτού τύπου ερωτήσεις.
- Θέστε όρια ενώ την ίδια στιγμή προσφέρετε στον ασθενή αποδεκτές και ρεαλιστικές ευκαιρίες να βελτιώσει τα συμπτώματά του.
- Όταν έρχεστε αντιμέτωποι με επικείμενη βία προειδοποιείτε τον ασθενή πως η βία δεν είναι αποδεκτή, προτείνετε λύση στο εκάστοτε πρόβλημα μέσω του διαλόγου, χορηγήστε φαρμακευτική θεραπεία, ενημερώστε τον πως θα χρησιμοποιήσετε τον φυσικό περιορισμό αν χρειαστεί.
- Δείξτε στον ασθενή πως θα αυξηθεί ο αριθμός των ατόμων του προσωπικού σε περίπτωση που ο ίδιος επιδείξει βίαιη συμπεριφορά και πως αν χρειαστεί θα παρέμβουν (Vieta et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

Ο πρωταρχικός στόχος της φαρμακολογικής αντιμετώπισης είναι να ηρεμήσει γρήγορα ο ασθενής χωρίς υπερβολική καταστολή. Καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας, τόσο η λεκτική αποκλιμάκωση όσο και τροποποίηση περιβαλλοντικών παραγόντων θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν.

Το σχήμα 2 παρέχει έναν αλγόριθμο για την επιλογή των κατάλληλων φαρμακολογικών παραγόντων. Από τη στιγμή που κριθεί αναγκαία η φαρμακευτική παρέμβαση, σε πρώτη φάση πρέπει να διευκρινισθεί η αιτία της διεγερτικής και βίαιης συμπεριφοράς. Στην περίπτωση που η αιτιολογία είναι τοξικολογικής φύσεως είτε από απόσυρση είτε από σύνδρομο στέρησης (αλκοόλ, βενζοδιαζεπίνες, κοκαΐνη, άλλα συνθετικά ναρκωτικά), τότε όπου υπάρχουν ενδείξεις και εφόσον ο ασθενής είναι συνεργάσιμος, χορηγούνται υπογλώσσια ή από του στόματος βενζοδιαζεπίνες. Αν ο ασθενής δεν είναι συνεργάσιμος η φαρμακευτική αγωγή χορηγείται ενδομυϊκά (Bauer et al, 2016). Όταν η διεγερτική συμπεριφορά οφείλεται σε γενική ιατρική κατάσταση η οποία μπορεί να βλάψει τις γνωστικές λειτουργίες ή να προκαλέσει κάποιου είδους ντελίριο, αν ο ασθενής βρεθεί σε θέση που μπορεί να λάβει από του στόματος αγωγή τότε θα χορηγηθεί αντιψυχωσικό, αν δεν είναι συνεργάσιμος τότε το φάρμακο θα δοθεί ενδομυϊκά (Cole et al., 2016). Με τον ίδιο τρόπο αντιμετωπίζονται και οι διεγερμένοι ασθενείς των οποίων η επιθετική συμπεριφορά δεν έχει διαφοροδιαγνωστεί. Τέλος, όταν η επιθετική συμπεριφορά προέρχεται από κάποια ψυχιατρική διαταραχή όπως νοητική καθυστέρηση, αυτισμός, σχιζοφρένεια ή διπολική διαταραχή, τότε χορηγούνται αντιψυχωσικά ενώ βενζοδιαζεπίνες θα δοθούν όταν πρόκειται για αγχώδεις ή συναισθηματικές διαταραχές, διαταραχές προσωπικότητας και διαταραχές προσαρμογής. Και σε αυτές τις περιπτώσεις η οδός χορήγησης θα κριθεί αναλόγως τη συνεργασιμότητα του ασθενούς (Gottlieb et al., 2016).



Σχήμα 5: Προσαρμογή από Vieta E. et al, Protocol for the management of psychiatric patients with psychomotor agitation, BMC Psychiatry, 2017.

Όλοι οι επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις διαθέσιμες θεραπείες και να είναι καλά εκπαιδευμένοι σχετικά με το πότε και πώς να χρησιμοποιήσουν τις διάφορες εναλλακτικές λύσεις σε κάθε περίπτωση. Ιδανικά, ο τρόπος διαχείρισης πρέπει να είναι μη επεμβατικός και μη τραυματικός, για τη διατήρηση της συνεργασίας ιατρού-ασθενούς και ο ασθενής πρέπει να συμμετέχει στη λήψη αποφάσεων για την αντιμετώπιση της κατάστασής του. Όπου είναι δυνατόν, η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να είναι μονοθεραπεία. Η ταχεία έναρξη δράσης είναι επίσης ένα επιθυμητό χαρακτηριστικό ενός ιδανικού φαρμάκου για τη θεραπεία της οξείας ψυχοκινητικής ανησυχίας. Σε περίπτωση διέγερσης, η προτιμώμενη φαρμακολογική επιλογή, εάν η διέγερση οφείλεται σε ψυχωτικά συμπτώματα είναι αντιψυχωσικοί παράγοντες (Korczak et al., 2016), αν και οι βενζοδιαζεπίνες μπορούν επίσης να ληφθούν υπόψη όταν η διέγερση οφείλεται σε μη ψυχωσικά αίτια (Gomez et al., 2016). Σε περιπτώσεις όπου η ταχεία επίδραση του αντιψυχωσικού φαρμάκου είναι απαραίτητη, και ο ασθενής συνεργάζεται, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα φάρμακο μέσω της αναπνευστικής οδού όπως η εισπνεόμενη λοξαπίνη (Gil et al., 2017) ή από του στόματος/υπογλώσσια χορήγηση (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, ασεναπίνη,

αριπιπραζόλη, κουετιαπίνη, ζιπρασιδόνη ή αλοπεριδόλη). Η ενδομυϊκή (IM) χορήγηση αντιψυχωσικών παραγόντων (αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη, ζιπρασιδόνη, αριπιπραζόλη και λεβομεπρομαζίνη) μπορεί να χρειαστεί για τους ασθενείς που αρνούνται να συνεργαστούν με τα εισπνεόμενα ή τα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα (Bauer et al, 2016). Παρά το γεγονός ότι τα αντιψυχωσικά χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της ψυχοκινητικής ανησυχίας, πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένα δεν ενδείκνυνται για αυτή την κατάσταση συγκεκριμένα αλλά για μια υποκείμενη ψυχιατρική διαταραχή (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, ασεναπίνη, αριπιπραζόλη, κουετιαπίνη, ζιπρασιδόνη, αλοπεριδόλη, λεβομεπρομαζίνη) (Faay et al., 2018).

Ο Πίνακας 3 παρέχει μια επισκόπηση των φαρμακευτικών επιλογών για την ψυχοκινητική ανησυχία. Όταν επιλέγεται αντιψυχωσικό για από του στόματος χορήγηση, τότε συνήθως είναι ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, ασεναπίνη, αριπιπραζόλη, κουετιαπίνη, ζιπρασιδόνη ή αλοπεριδόλη (Edlinger et al., 2018). Όταν χορηγείται ενδομυϊκά τότε συνήθως επιλέγεται αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη, ζιπρασιδόνη, αριπιπραζόλη ή λεβομεπρομαζίνη (Cole et al., 2016). Από την κατηγορία των βενζοδιαζεπινών για per os χορήγηση προτιμάται η διαζεπάμη, η κλοναζεπάμη και η λοραζεπάμη, ενώ η μιδαζολάμη και η διαζεπάμη δίνεται συνήθως ενδομυϊκά.

Table 3 Pharmacological treatment options for the patient presenting with psychomotor agitation [21]

Route of administration	Agent	Dose	Cause of agitation
Antipsychotics			
Inhaled	Loxapine	9.1 mg	Psychotic syndrome (schizophrenia, bipolar disorder)
Oral	Olanzapine	5–10 mg	Undifferentiated agitation
	Risperidone	1–3 mg	Medical illness (cognitive deterioration and confusion syndrome)
	Asenapine	5–10 mg	Substance intoxication/abstinence
	Aripiprazole	15–30 mg	Psychiatric illness (schizophrenia, bipolar disorder, mental retardation and autism spectrum disorder)
	Quetiapine	50–100 mg	
	Ziprasidone	20–40 mg	
Intramuscular	Haloperidol	5 mg	
	Haloperidol	5–15 mg	
	Olanzapine	5–10 mg	
	Ziprasidone	10 mg	
Intramuscular	Aripiprazole	9.75 mg	
	Levomepromazine	25 mg	
Benzodiazepines			
Oral	Diazepam	5–10 mg	Abstinence from alcohol and/or BZD
	Clonazepam	1–2 mg	Psychiatric illness (anxiety disorder, affective disorder, personality and adjustment disorder)
	Lorazepam	1 mg	
Intramuscular	Midazolam	5 mg	
	Diazepam	5–10 mg	

BZD, benzodiazepine

Πίνακας 1: Θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με ψυχοκινητική ανησυχία Προσαρμογή από Vieta E. et al, Protocol for the management of psychiatric patients with psychomotor agitation, BMC Psychiatry, 2017.

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διαφορική διάγνωση, όταν η αιτιολογία δεν είναι αρκετά σαφής (αδιαφοροποίητη ψυχοκινητική ανησυχία) και ο ασθενής παρουσιάζει μια κατάσταση μεταβαλλόμενης συνείδησης (Yeo et al., 2017). Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να θεωρείται ως αιτία της διέγερσης μια υποκείμενη οργανική αιτιολογία, έως ότου αποδειχθεί το αντίθετο (Klein et al., 2018). Τότε η ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να γίνεται αρχικά με αντιψυχωσικά (Gomez et al., 2016). Για διέγερση σε ασθενείς με Parkinson, τα τυπικά αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη, λεβομεπρομαζίνη) πρέπει να αποφεύγονται και η ζιπρασιδόνη μπορεί να θεωρηθεί εναλλακτική λύση. Όταν η πιθανή αιτία της διέγερσης συνδέεται με τοξίκωση από αλκοόλ ή βενζοδιαζεπίνες, πρέπει να δίνεται προσοχή στη χορήγηση κατασταλτικών λόγω της πιθανότητας αναπνευστικής καταστολής. Σε περιπτώσεις συνδρόμου στέρησης ή απόσυρσης από αλκοόλ ή βενζοδιαζεπίνες, η χορήγηση βενζοδιαζεπινών συνιστάται προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος επιληπτικών σπασμών και delirium tremens. Σε περίπτωση τοξίκωσης από κοκαΐνη ή πιο σύνθετων ναρκωτικών ουσιών, αρχικά πρέπει να χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες αντί αντιψυχωσικών, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικών σπασμών.

2. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ

Υπό ειδικές περιστάσεις και ως τελευταίο μέσο για τον έλεγχο των διεγερτικών και μη συνεργάσιμων ασθενών, μπορεί να κριθεί απαραίτητη η απομόνωση και η φυσική συγκράτηση για τη διασφάλιση τόσο της ασφάλειας των ασθενών και του προσωπικού αλλά και για τη διασφάλιση της λήψης της φαρμακευτικής θεραπείας. Αυτές οι επιλογές θεραπείας πρέπει πάντα να χρησιμοποιούνται ως τελευταία λύση.

Όταν απαιτείται απομόνωση, πρέπει να χρησιμοποιείται ειδικά διαμορφωμένο δωμάτιο για αυτό το σκοπό με επενδυμένους τοίχους και κατάλληλο εξοπλισμό για την εξασφάλιση της μείωσης των ερεθισμάτων και την ασφάλεια του ασθενούς. Η φυσική συγκράτηση προτείνεται για ασθενείς που παρουσιάζουν επικίνδυνη συμπεριφορά απέναντι στον εαυτό τους ή στους γύρω τους, που εμφανίζουν διέγερση που δεν μπορεί να ελεγχθεί φαρμακευτικά ή / και που απαιτούν προσωρινή συγκράτηση για να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία.

Ο φυσικός περιορισμός θα πρέπει να θεωρείται σπάνιο και τελευταίο θεραπευτικό μέσο όταν οι άλλες στρατηγικές έχουν αποτύχει γιατί αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να έχει αρνητικές επιπτώσεις στον ασθενή (συμπεριλαμβανομένων αρνητικών επιπτώσεων στη σωματική και ψυχική τους υγεία). Κατά την έναρξη αυτής της διαδικασίας ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για το λόγο του περιορισμού και να δοθούν περαιτέρω ευκαιρίες συμμόρφωσης με εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Πρέπει να γίνει σαφές στους ασθενείς ότι ο περιορισμός δεν είναι τιμωρία αλλά σκοπεύει να διασφαλίσει την ασφάλειά τους.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη η προηγούμενη κλινική κατάσταση του ασθενούς όταν εφαρμόζεται φυσικός περιορισμός καθώς και οι καταστάσεις στις οποίες αντενδείκνυται η χρήση φυσικού περιορισμού (για παράδειγμα πρόσφατη οφθαλμολογική ή νευροχειρουργική επέμβαση). Χρειάζεται να τονιστεί η τακτική παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια του φυσικού περιορισμού και η το

κατά δυνατόν πιο σύντομη αποδέσμευση του από τα μέσα συγκράτησης όταν η κλινική του κατάσταση το επιτρέπει.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Η σωστή διαχείριση των επιθετικών ασθενών είναι απαραίτητη τόσο για την ασφάλειά τους όσο και για την ασφάλεια του προσωπικού υγειονομικής περίθαλψης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι μη φαρμακολογικές μέθοδοι που αποσκοπούν στο να ελέγξουν τη συμπεριφορά, όπως μια λεκτική παρέμβαση για αποκλιμάκωση της έντασης, είναι χρήσιμες ως μια αρχική στρατηγική για τη διαχείριση αυτών των ασθενών. Ωστόσο, όταν αποτυγχάνουν οι μη φαρμακολογικές μέθοδοι, η καταστολή της βίαιης συμπεριφοράς αυτών των ασθενών ώστε να επιτευχθεί αποκλιμάκωση και ηρεμία μπορεί να ενδείκνυται με φαρμακολογικούς παράγοντες (Bauer et al, 2016). Αυτό που έχει σημασία είναι η στρατηγική που θα επιλεγεί να επιτρέψει όσο το δυνατόν στους ασθενείς να έχουν κάποια συμμετοχή στη φροντίδα τους. Επιπρόσθετα, η ρύθμιση της βίαιης συμπεριφοράς διευκολύνει τη διάγνωση της υποκείμενης αιτίας της εκδήλωσης επιθετικότητας.

Η φαρμακολογική διαχείριση της οξείας διέγερσης παραδοσιακά χρησιμοποιεί τρεις κατηγορίες φαρμάκων: αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς (FGA), αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς (SGAs) και βενζοδιαζεπίνες (BZD). Η χορήγηση είναι συνήθως από του στόματος (PO), συμπεριλαμβανομένων των στοματικά διασπειρόμενων δισκίων (ODT), των υπογλώσσιων δισκίων (SL), τα από του στόματος διαλύματα (OS), τα εισπνεόμενα σκευάσματα (IN), επίσης ως ενδομυϊκές (IM) και ενδοφλέβιες (IV) ενέσεις.

Τα αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς (FGAs) έχουν μακρά ιστορία χρήσης για τη θεραπεία της διέγερσης. Αυτοί οι παράγοντες δρουν αναστέλλοντας τη δράση της ντοπαμίνης στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ειδικά μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων D2, που σχετίζονται με τη μείωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Εκτός από τον κίνδυνο εξωπυραμιδικών παρενεργειών (EPS), τα τυπικά αντιψυχωσικά δύναται να προκαλέσουν και άλλων ειδών ανεπιθύμητες ενέργειες από τον αποκλεισμό των μουσκαρινικών, των χολινεργικών, των ισταμινικών και των α-1-αδρενεργικών υποδοχέων. Τα πιο κοινά τυπικά αντιψυχωσικά που χρησιμοποιούνται στη διέγερση είναι η χλωροπρομαζίνη, η λεβομεπρομαζίνη, και η αλοπεριδόλη.

Από φαρμακολογική σκοπιά, τα άτυπα αντιψυχωσικά είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων σεροτονίνης και ντοπαμίνης, μερικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων ντοπαμίνης ή μερικοί ανταγωνιστές σεροτονίνης στους υποδοχείς 5HT1A. Με αυτές τις ιδιότητες, είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν εξωπυραμιδικές παρενέργειες όπως ο παρκινσονισμός και η όψιμη δυσκινησία. Άτυπα αντιψυχωσικά με αποτελεσματικότητα στην καταστολή της διέγερσης είναι η αριπιπραζόλη, η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη και η ζιπρασιδόνη.

Η ρισπεριδόνη PO, ODT ή OS είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της ψυχοκινητικής ανησυχίας όταν χορηγείται μόνη της ή με λοραζεπάμη. Η ρισπεριδόνη μαζί με την κλοναζεπάμη βρέθηκε εξίσου αποτελεσματική με την αλοπεριδόλη IM ή

PO ρισπεριδόνη σε συνδυασμό με PO λοραζεπάμη. Η αποτελεσματικότητα της αριπιπραζόλης στην επιθετικότητα έχει φανεί ισοδύναμη σε σύγκριση με την αλοπεριδόλη IM μαζί με λοραζεπάμη. Η ολανζαπίνη PO ή ODT μπορεί να είναι αποτελεσματική για τον έλεγχο της βίαιης συμπεριφοράς καθώς βρέθηκε εξίσου αποτελεσματική με τη ζιπρασιδόνη, την αλοπεριδόλη και άλλα αντιψυχωσικά. Επίσης έχει βρεθεί πως η μονοθεραπεία με αλοπεριδόλη ήταν λιγότερο αποτελεσματική ή τουλάχιστον απαιτείται επιπλέον φάρμακο σε σύγκριση με την ολανζαπίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με βενζοδιαζεπίνες. Δε συνιστάται η συνδυαστική χορήγηση IM ολανζαπίνης και βενζοδιαζεπινών λόγω πιθανότητας εμφάνισης επικίνδυνων παρενεργειών (π.χ. υπόταση, βραδυκαρδία και αναπνευστική καταστολή) (Cole et al., 2016). Η ζιπρασιδόνη ήταν αποτελεσματική στον έλεγχο της διέγερσης και είχε θετικά αποτελέσματα σε σύγκριση με την αλοπεριδόλη και τους συνδυασμούς της. Τέλος, η ασεναπίνη ήταν αποτελεσματική για την ψυχοκινητική διέγερση. Σε μια μελέτη με 120 άτομα, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ασεναπίνη ή εικονικό φάρμακο. Η αλλαγή στην κλίμακα PANSS-EC στις 2 ώρες μετά τη χορήγηση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε άτομα που έλαβαν ασεναπίνη από ότι στα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι γιατροί πρέπει να γνωρίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των SGA, οι οποίες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: υπόταση, υπερβολική καταστολή, πονοκέφαλος, ζάλη, ναυτία, εξωπυραμιδικά συμπτώματα, αναπνευστική καταστολή, βραδυκαρδία, ξηροστομία, παράταση του διαστήματος QTc, ακόμη και καρδιακή ανακοπή.

Η επιλογή μεταξύ των οδών χορήγησης πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ακόμα κι αν η από του στόματος χορήγηση μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με την παρεντερική χορήγηση, δεν είναι απαλλαγμένη από παρενέργειες. Ωστόσο, δεδομένου ότι η από του στόματος οδός είναι λιγότερο επεμβατική, είναι η πρώτη επιλογή που πρέπει να εξεταστεί. Οι επιλογές που βρέθηκαν αποτελεσματικές χρήσιμες στην ψυχοκινητική διέγερση για PO χορήγηση ήταν η ρισπεριδόνη, η ολανζαπίνη, και η ασεναπίνη, καθώς και ο συνδυασμός ρισπεριδόνης και λοραζεπάμης. Η από του στόματος χορήγηση πρέπει να επιλέγεται εάν ο ασθενής είναι συνεργάσιμος, είναι σε θέση να καταπιεί και η κατάσταση είναι τέτοια που να επιτρέπει σχετική αναμονή για την έναρξη των φαρμακευτικών επιδράσεων, η οποία διαρκεί περισσότερο σε σχέση με την παρεντερική χορήγηση.

Η ενδομυϊκή χορήγηση συγκαταλέγεται στις περισσότερες μελέτες. Η απορρόφηση και η έναρξη της δράσης του φαρμάκου είναι ταχύτερη από την από του στόματος χορήγηση. Αυτός ο τρόπος χορήγησης φαίνεται πιο κατάλληλος για ασθενείς με πιο σοβαρή και βίαιη διέγερση, ωστόσο απαιτεί εκπαίδευση και αυστηρή παρακολούθηση. Παρά την πιθανότητα εμφάνισης περισσότερων παρενεργειών με τη συνδυαστική χρήση φαρμάκων, οι συνδυασμοί θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε περιπτώσεις σοβαρής διέγερσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βίαιη συμπεριφορά.

Η ενδοφλέβια χορήγηση έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική αλλά σχετίζεται με σοβαρές παρενέργειες, κυρίως αναπνευστική καταστολή γι' αυτό και δε συνιστάται. Εάν ο κλινικός αποφασίσει να χρησιμοποιήσει την οδό IV, πρέπει να γίνει μόνο για σοβαρές περιπτώσεις, όπου τα άλλα μέτρα έχουν αποτύχει και μόνο σε συνθήκες όπου η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων είναι δυνατή και συνεχής. Τα αντιψυχωσικά

φάρμακα έχουν σχετιστεί με σοβαρές καρδιολογικές παρενέργειες όπως κοιλιακή αρρυθμία, παράταση διαστήματος QT (συμπεριλαμβανομένου του torsade de pointes) και ξαφνικό θάνατο. Η αριπιπραζόλη παρουσίασε τον χαμηλότερο κίνδυνο από τα αντιψυχωσικά, όσον αφορά τις συγκεκριμένου τύπου παρενέργειες.

Είναι αποδεδειγμένο πως η αντιψυχωσική θεραπεία μειώνει σημαντικά την επιθετικότητα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Edlinger et al., 2018). Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει συζήτηση για το ποιοι πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία αλλά και για ποια φάρμακα ενδείκνυνται να χορηγούνται. Καθώς δεν υπάρχουν εξειδικευμένοι βιοδείκτες ή φαρμακογενετικά τεστ διαθέσιμα για καθοδήγηση στην επιλογή της θεραπείας, η φαρμακευτική αγωγή εξακολουθεί να επιλέγεται με βάση γενικές οδηγίες και δεν είναι εξατομικευμένη.

Κατά συντριπτική πλειοψηφία η επιλογή αφορά άτυπα αντιψυχωσικά, όπως η κλοζαπίνη, η ρισπεριδόνη, η κουετιαπίνη και η ζιπρασιδόνη, καθώς θεωρούνται τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά τη θεραπεία ασθενών με επιθετικότητα και βία συμπεριφορά (Zhang et al., 2019). Ωστόσο, δύο μεγάλες διπλές τυφλές μελέτες δε βρήκαν κανένα πλεονέκτημα στη χρήση αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς στη θεραπεία της χρόνιας σχιζοφρένειας, αμφισβητώντας έτσι την πραγματική τους αποτελεσματικότητα. Υπάρχει ακόμα συζήτηση για το αν η κλοζαπίνη και η ολανζαπίνη είναι πιο αποτελεσματικές από την αλοπεριδόλη. Μια άλλη μελέτη δε βρήκε κανένα συγκριτικό πλεονέκτημα στη χρήση αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς για την αντιμετώπιση της βίας, σε σύγκριση με την περφαιναζίνη. Ωστόσο, αυτή η μελέτη δεν περιελάμβανε την ανταπόκριση στη θεραπεία με κλοζαπίνη, το πιο αποτελεσματικό φάρμακο στη μείωση της επιθετικότητας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Αν και υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία όσον αφορά τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη σχιζοφρένεια, η κλοζαπίνη εξακολουθεί να είναι το πιο αποτελεσματικό φάρμακο στη μείωση της επιθετικότητας (Patchan et al., 2018). Ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της κλοζαπίνης έναντι της επιθετικότητας δεν είναι ακόμη κατανοητός, αλλά το αποτέλεσμα φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από την ηρεμιστική και αντιψυχωτική δράση του φαρμάκου (Szulc et al., 2019). Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση κλοζαπίνης και ρισπεριδόνης ως θεραπείες πρώτης γραμμής στη χρόνια επιθετικότητα. Παρά τη σύσταση αυτή, η κλοζαπίνη χρησιμοποιείται σπάνια ως θεραπεία πρώτης γραμμής λόγω των αιματολογικών της παρενεργειών (Edlinger et al., 2018). Η τακτική αιματολογική παρακολούθηση που απαιτείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με κλοζαπίνη, μπορεί να αυξήσει τον ήδη υψηλό κίνδυνο μη συμμόρφωσης στη θεραπεία που παρατηρείται στη σχιζοφρένεια. Κατά τη χορήγηση της θεραπείας, παρεμβάσεις συμπεριλαμβανομένης της ψυχοεκπαίδευσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αύξηση της συμμόρφωσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- **ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗ**

Η αριπιπραζόλη είναι ένα άτυπο αντιψυχωτικό με ένδειξη για τη θεραπεία της οξείας διέγερσης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή ή σχιζοφρένεια. Θεωρείται ότι έχει μερική αγωνιστική δραστηριότητα στους 5-HT_{1A} και D₂ υποδοχείς, καθώς και ανταγωνιστική δραστηριότητα στους υποδοχείς 5-HT_{2A}. Ο μέσος χρόνος ημιζωής των IM και per os αριπιπραζόλης είναι 75 ώρες και οι μέγιστες συγκεντρώσεις παρατηρούνται εντός 1-3 ωρών και 3-5 ωρών, αντίστοιχα.

Μια post-hoc ανάλυση δεδομένων από τέσσερις RCT μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας από του στόματος 10, 15, 20 ή 30 mg / ημέρα αριπιπραζόλης για τη μείωση της διέγερσης στη σχιζοφρένεια 1187 ασθενών με υψηλότερα και χαμηλότερα επίπεδα διέγερσης. Η σύγκριση της κλιμακας CGI-I, της PANSS και PANSS-EC μεταξύ ασθενών με αριπιπραζόλη και εικονικό φάρμακο αποκάλυψε ότι η αριπιπραζόλη μείωσε σημαντικά τη διέγερση, ιδιαίτερα σε άτομα με υψηλότερα επίπεδα αναταραχής πριν από τη θεραπεία (Ismail et al., 2017).

Αρκετές μελέτες συνέκριναν τις επιδράσεις της IM αριπιπραζόλης με το τυπικό αντιψυχωτικό αλοπεριδόλη σε ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας. Σε τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, 448 νοσοκομειακοί ασθενείς με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή ή σχιζοφρένεια αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο, 6,5 mg IM αλοπεριδόλης ή 9,75 mg IM αριπιπραζόλης για μέσες δόσεις 1,92, 1,43 και 1,54, αντίστοιχα, και η μέση αλλαγή στη βαθμολογία PANSS-EC αξιολογήθηκε αρχικά και μετά από 2 ώρες. Η αριπιπραζόλη IM βελτίωσε την οξεία διέγερση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα IM αριπιπραζόλης και IM αλοπεριδόλης. Αν και η IM αριπιπραζόλη συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, αϋπνία, ζάλη και κεφαλαλγία, οι εξωπυραμιδικές παρενέργειες ήταν πιο συχνές στην αλοπεριδόλη IM έναντι της αριπιπραζόλης IM (Yu et al., 2016).

Σε μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 357 ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοφρενικές διαταραχές υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1, 5,25, 9,75 ή 15 mg IM αριπιπραζόλης, 6,5 mg IM αλοπεριδόλης ή εικονικού φαρμάκου και η διέγερση αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την αλλαγή στη βαθμολογία PANSS-EC στην αρχή και 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Η διέγερση μειώθηκε με 9,75 mg IM αριπιπραζόλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μέσα σε 45 λεπτά, ενώ η αλοπεριδόλη IM δεν διαχωρίστηκε από εικονικό φάρμακο έως τα 105 λεπτά (Zun, 2017).

- **ΑΣΕΝΑΠΙΝΗ**

Άτυπο αντιψυχωτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και του μανιακού ή μικτού επεισοδίου που σχετίζονται με τη διπολική διαταραχή I σε ενήλικες. Σε αντίθεση με άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, η ασεναπίνη χορηγείται υπογλώσσια, δεδομένου ότι η βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση είναι μόνο 2%. Δεν έχει IM μορφή.

Ο χρόνος ημιζωής της είναι περίπου 24 ώρες. Επιτυγχάνονται τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε 30–90 λεπτά. Παρόμοια με πολλά άτυπα αντιψυχωσικά, έχει υψηλή

συγγένεια για έναν αριθμό υποδοχέων στον εγκέφαλο. Συγκεκριμένα, παρουσιάζει ανταγωνιστική δραστηριότητα στους υποδοχείς D2, D3 και D4, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ και 5-HT₇ και α_{1A} και α₂. Έχει ιδιαίτερα υψηλή συνάφεια για τους 5-HT_{2A} υποδοχείς. Η ασεναπίνη φαίνεται να μειώνει αποτελεσματικά τη διέγερση σε ασθενείς με ποικίλες διαφορετικές διαγνώσεις.

Ορισμένες μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της ασεναπίνης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και διπολική διαταραχή. Συνολικά, τα τρέχοντα δεδομένα προτείνουν ότι η ασεναπίνη είναι αποτελεσματική για μακροπρόθεσμη και βραχυπρόθεσμη διαχείριση αυτών των ασθενών, και ότι αυτό εμφανίζει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με πολλά άλλα άτυπα αντιψυχωσικά (Citrome et al., 2017). Λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με την ασεναπίνη: μελέτες δείχνουν ότι έχει σχετικά ουδέτερο μεταβολικό προφίλ, και επίσης σχετικά χαμηλή τάση για αύξηση των επιπέδων προλακτίνης και αύξησης βάρους.

Οι τρέχουσες θεραπείες για τη διαχείριση της εχθρότητας και της διέγερσης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή που εμφανίζουν μανιακό επεισόδιο περιλαμβάνουν βενζοδιαζεπίνες και αντιψυχωσικά. Post hoc αναλύσεις δεδομένων από τη μελέτη Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectivity (CATIE) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια έδειξαν πως τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς μπορεί να έχουν συγκεκριμένες επιδράσεις στην επιθετικότητα, ανεξάρτητα από τις επιδράσεις τους στα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Ορισμένα από αυτά τα αντιψυχωσικά έχουν αποδειχθεί ότι έχουν παρόμοια αποτελέσματα στη μείωση της επιθετικότητας και στη διέγερση σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (Yu et al., 2016).

Το δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικό ασεναπίνη έχει εγκριθεί από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων στις ΗΠΑ για τη θεραπεία των οξέων επεισοδίων σχιζοφρένειας και για τη θεραπεία των οξέων επεισοδίων αλλά και τη συντηρητική θεραπεία της διπολικής I διαταραχής σε ενήλικες. Η μονοθεραπεία με ασεναπίνη έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες με μανιακά ή μεικτά επεισόδια που σχετίζονται με διπολική διαταραχή (Citrome et al., 2017). Σε αντίθεση με άλλα αντιψυχωσικά, η ασεναπίνη χορηγείται ως ταχέως διαλυόμενο υπογλώσσιο δισκίο δύο φορές ημερησίως. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς με οποιαδήποτε διάγνωση που εμφάνισαν οξεία διέγερση και βρίσκονταν σε κατάσταση έκτακτης ανάγκης, η υπογλώσσια χορήγηση ασεναπίνης έδειξε αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της διέγερσης, με μέγεθος επίδρασης συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε προηγούμενη μελέτη με ενδομυϊκά αντιψυχωσικά. Αυτό υποδηλώνει ότι μπορεί να έχει αποτελεσματικότητα ως μη επεμβατική μέθοδος διαχείρισης διεγερτικών συμπεριφορών σε ασθενείς με διπολική διαταραχή. Συμπερασματικά λοιπόν, η ασεναπίνη μείωσε σε σημαντικό βαθμό την εχθρότητα και την επιθετικότητα σε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I. Αυτή η βελτίωση ήταν σχετικά ανεξάρτητη από την αποτελεσματικότητα που παρουσίασε το φάρμακο στην μείωση των μανιακών συμπτωμάτων.

- **BREXPIRAZOLE**

Είναι ένα νέο άτυπο αντιψυχωτικό που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής, της σχιζοφρένειας και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (ως συμπληρωματικό με αντικαταθλιπτικά). Η Brexpiprazole πιστεύεται ότι ασκεί τα

αποτελέσματά της ως μερικός αγωνιστής της σεροτονίνης 5-HT_{1A} και των υποδοχέων ντοπαμίνης D₂ και ανταγωνιστής της σεροτονίνης 5-HT_{2A} και νοραδρεναλίνης α_{1B} και α_{2C}, σε όλους με παρόμοια ισχύ. Η εγγενής δραστηριότητα της brexpiprazole στους D₂ υποδοχείς είναι χαμηλότερη από της αριπιπραζόλης. Προς το παρόν διατίθεται μόνο από του στόματος. Χρόνος ημιζωής 2–3 ημέρες και μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται μετά από 4 ώρες. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση δύο μεγάλων δοκιμών φάσης 3, και οι δύο δόσεις 2mg και 4 mg brexpiprazole βελτίωσαν τη βαθμολογία PANSS-EC σημαντικά περισσότερο από το εικονικό φάρμακο (Zun, 2017).

- **CARIPRAZINE**

Είναι ένα νέο άτυπο αντιψυχωσικό φάρμακο που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής και σχιζοφρένειας. Σε αντίθεση με τα περισσότερα αντιψυχωσικά, ο κύριος μηχανισμός δράσης της Cariprazine θεωρείται ότι είναι μερικώς αγωνιστική τόσο στους D₂ όσο και στους D₃ υποδοχείς. Η ενδογενής δραστηριότητα της καρπιπραζίνης στους υποδοχείς D₂ μπορεί να είναι κάπως παρόμοια με αυτή της αριπιπραζόλης. Ως τώρα διατίθεται μόνο από του στόματος και έχει μέσο χρόνο ημίσειας ζωής 2–5 ημέρες. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται μετά από 1,1–3,6 ώρες.

Η βελτίωση η οποία παρατηρήθηκε με την καρπιπραζίνη στα επίπεδα επιθετικότητας, στη συγκεκριμένη μελέτη, ήταν μερικώς ανεξάρτητη από τη βελτίωση στα θετικά συμπτώματα της PANSS, επίσης ανεξάρτητη από την παρουσία ή απουσία φαινομένων καταστολής καθώς και πιο υψηλή σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα εχθρότητας κατά το αρχικό στάδιο (Citrome et al., 2016).

Παρόλο που υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις πως η κλοζαπίνη είναι φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της εχθρότητας και της επιθετικότητας στη σχιζοφρένεια, υπάρχουν προβληματισμοί στην κλινική πράξη, εφόσον τίθενται θέματα σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών του φαρμάκου. Η καρπιπραζίνη έδειξε αξιοσημείωτη μείωση της εχθρότητας σε σχέση με το placebo, το οποίο μετρήθηκε και στην κλίμακα PANSS, ήδη από την πρώτη εβδομάδα χρήσης.

Από τη στιγμή που η φύση και τα μονοπάτια που οδηγούν στην επιθετικότητα στη σχιζοφρένεια είναι τόσο διαφορετικά και τα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν διαφορετικά φαρμακολογικά προφίλ, η πιθανότητα εμφάνισης διαφορετικών αποκρίσεων στη φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να είναι αναμενόμενη. Ανάμεσα στα διαθέσιμα άτυπα αντιψυχωσικά η καρπιπραζίνη είναι μοναδική στο ότι έχει επιδείξει σχεδόν δεκαπλάσια συγγένεια για τους D₃ σε σχέση με τους D₂ υποδοχείς *in vitro* και υψηλή και διαμοιρασμένη κατάληψη τόσο για τους D₂, όσο και για τους D₃ υποδοχείς *in vivo*. Ο ντοπαμινεργικός υποδοχέας D₃ θεωρείται πως είναι σημαντικός παράγοντας στη ρύθμιση της διάθεσης και των γνωστικών ικανοτήτων. Δεδομένα από προκλινικές έρευνες έχουν δείξει ότι η καρπιπραζίνη μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία των αρνητικών συμπτωμάτων, στη δυσφορική διάθεση καθώς και στη βελτίωση των γνωστικών ελλειμμάτων οι οποίες σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια. Επιπροσθέτως κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως η καρπιπραζίνη είναι καλά ανεκτή με όχι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά τις μεταβολικές παραμέτρους, την προλακτίνη ή το διάστημα QT (Yu et al., 2016).

Σε μια post-hoc ανάλυση τριών μελετών, οι Citrome et al το 2016 ανέφεραν ότι η καρπιπραζίνη μείωσε τη βαθμολογία PANSS σε ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ομοίως, οι Vieta et al. πραγματοποίησαν μια post-hoc

ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων από τρεις κλινικές δοκιμές φάσης II και III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας 3-12 mg / ημέρα από του στόματος καριπραζίνης για τα συμπτώματα 1037 ασθενών με διπολική μανία. Τα τελικά σημεία της ανάλυσης ήταν αλλαγή στη βαθμολογία της κλίμακας Young mania (YMRS) από την αρχή έως το τέλος της μελέτης. Η καριπραζίνη βελτίωσε και τα 11 στοιχεία του YMRS σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cariprazine εμφάνισαν καθόλου ή μόνο πολύ ήπια συμπτώματα μετά τη θεραπεία, αν και παρατηρήθηκαν ακαθυσία και εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

• ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ

Άτυπο αντιψυχωσικό που επιδρά ανταγωνιστικά στους υποδοχείς ντοπαμίνης D2 και σεροτονίνης 5-HT_{2A} καθώς και στους υποδοχείς ισταμίνης H₁, αν και εμπλέκεται επίσης και σε πολλά άλλα συστήματα υποδοχέων. Ο χρόνος ημιζωής και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 9,1–17,4 ώρες και 1,1–3,6 ώρες, αντίστοιχα. Σε μια mirror-image μελέτη, 137 επιθετικοί ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή αντιμετωπίστηκαν με 200-625 mg /ανά ημέρα κλοζαπίνη ή με μια εναλλακτική θεραπεία, και η συχνότητα της εκδήλωσης επιθετικότητας εκτιμήθηκε μετρώντας το πόσες φορές έπρεπε να χρησιμοποιηθούν η απομόνωση ή περιορισμοί για να ηρεμήσει ο ασθενής. Κατά τη διάρκεια των 12 μηνών της μελέτης, η κλοζαπίνη μείωσε τη χρήση και των δύο περιορισμών σημαντικά σε σύγκριση με τους ίδιους ασθενείς στην περίοδο πριν από τη χορήγηση της κλοζαπίνης. Οι συγγραφείς δεν σχολίασαν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν.

Έχουν επίσης πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες που συγκρίνουν την κλοζαπίνη με άλλα από του στόματος αντιψυχωσικά. Για παράδειγμα, οι Volavka et al. εκτέλεσαν μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή δοκιμή που αποτελείται από μια περίοδο 6 εβδομάδων κλιμακούμενης και σταθερής δόσης και μια 6 εβδομάδων μεταβλητής δόσης. Οι 157 νοσηλευόμενοι ανθεκτικοί στη θεραπεία ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή έλαβαν από του στόματος δόσεις κλοζαπίνης, ολανζαπίνης ή αλοπεριδόλης που κλιμακώθηκαν στα επίπεδα στόχους (500, 20, και 20 mg / ημέρα, αντίστοιχα), και στη συνέχεια σταθεροποιήθηκαν. Στη δεύτερη περίοδο της μελέτης, η δόση κυμαινόταν εντός ενός προκαθορισμένου εύρους (κλοζαπίνη, 200-800 mg / ημέρα, ολανζαπίνη, 10–35 mg / ημέρα, αλοπεριδόλη, 10-30 mg / ημέρα, ρισπεριδόνη, 4-16 mg / ημέρα) ανάλογα με τις ανάγκες. Η κλίμακα MOAS χρησιμοποιήθηκε για τη βαθμολογία των επιθετικών συμπτωμάτων. Η κλοζαπίνη ήταν το πιο αποτελεσματικό φάρμακο σε ασθενείς με τα ισχυρότερα συμπτώματα επιθετικότητας, ενώ η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη ήταν πιο αποτελεσματικά όταν τα συμπτώματα ήταν πιο ήπια. Η αλοπεριδόλη ήταν ο λιγότερο αποτελεσματικός παράγοντας όταν όλα τα φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν στην ίδια αποτελεσματική δόση. Οι συγγραφείς δε σχολίασαν την επίπτωση συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν στη συνέχεια και σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη 110 ασθενών με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, όπου η κλοζαπίνη ήταν πιο αποτελεσματική από την ολανζαπίνη και την αλοπεριδόλη στη μείωση της βαθμολογίας MOAS. Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαφορές στο σύνολο του PANSS ή στη βαθμολογία υποκλιμάκων μεταξύ των ομάδων (Zhang et al., 2019).

Κατά τη διάρκεια μιας αναδρομικής μελέτης που αφορούσε όλες τις ακούσιες εισαγωγές ασθενών με σχιζοφρένεια κατά τη διάρκεια των ετών 2011-2014 στη

Ρουμανία (Ifteni et al., 2017), εξετάστηκε η κλινική αποτελεσματικότητα της έγκαιρης και γρήγορης τιτλοποίησης της κλοζαπίνης, σε σχέση με τη χορήγηση άλλων αντιψυχωσικών, όπως αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη και άλλα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς. Η θεραπεία με κλοζαπίνη συσχετίστηκε με μειωμένη ανάγκη χρήσης περιοριστικών μέσων στους ασθενείς και με μεγαλύτερα διαστήματα ελεύθερα περιορισμών και ανάγκης απομόνωσης των ασθενών. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν μια πρόιμη αντι-επιθετική επίδραση της κλοζαπίνης σε εξαιρετικά προβληματικούς ασθενείς που παρουσιάζουν εκδηλώσεις αυτο- ή ετεροκαταστροφικότητας (Patchan et al., 2018).

• ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ

Έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία και της διπολικής διαταραχής και της σχιζοφρένειας για αρκετά χρόνια. Λειτουργεί ανταγωνιστικά στους υποδοχείς 5-HT_{1A}, 5-HT₃, 5-HT₆ και 5-HT₇ καθώς επίσης ως αντίστροφος αγωνιστής στους υποδοχείς 5-HT_{2B} και 5-HT_{2C}. Ο χρόνος ημιζωής της από του στόματος και της IM ολανζαπίνης είναι 30–38 ώρες και 34–34 ώρες αντίστοιχα, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται μετά από 3–6 ώρες και 15–30 λεπτά, αντίστοιχα (Zun, 2017).

Η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ενεργά ελεγχόμενη, παράλληλων ομάδων open-label European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα από του στόματος αντιψυχωσικών των 5–20 mg / ημερησίως ολανζαπίνης και τεσσάρων άλλων αντιψυχωσικών (1–4mg / ημέρα αλοπεριδόλης, 200–800 mg / ημέρα αμισουλπρίδης, 40–160 mg / ημέρα ζιπρασιδόνης και 200–750 mg / ημέρα quetiapine) για τη μείωση της εχθρότητας σε 498 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή ή σχιζοφρενική διαταραχή. Η ανάλυση των βαθμολογιών PANSS-EC έδειξε ότι η ολανζαπίνη ήταν σημαντικά ανώτερη από την αλοπεριδόλη, την κουετιαπίνη και την αμισουλπρίδη στη μείωση της εχθρότητας μετά από 1 και 3 μήνες.

Σε αντίθεση, μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη, στα πλαίσια μιας νατουραλιστικής αγωγής, έδειξε ότι δεν υπήρχαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα των 10 mg αλοπεριδόλης, 15 mg ολανζαπίνης και 2 mg ρισπεριδόνης (όλα από του στόματος) στην καταπράυνση των σοβαρά διεγερμένων ασθενών με σχιζοφρενικές διαταραχές εντός 2 ωρών, όπως προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας την PANSS και την υποκλίμακα PANSS-PAC. Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές εξωπυραμιδικές παρενέργειες, αλλά οι συγγραφείς δε σχολίασαν την παρουσία και άλλων ανεπιθύμητων εκδηλώσεων.

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή πραγματοποιήθηκε σε 90 νοσηλευόμενους Ιάπωνες ασθενείς με οξεία ψυχωτική επιθετικότητα. Συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης IM (10 mg) με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 24 ώρες μετά τη δοσολογία και αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου χρησιμοποιώντας την αλλαγή στη βαθμολογία PANSS-EC. Τα δεδομένα αποκάλυψαν ότι η ολανζαπίνη βελτίωσε τη βαθμολογία PANSS-ES σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, και αυτό ήταν καλά ανεκτό. Είναι σημαντικό το ότι άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι απαιτείται μόνο μία δόση ολανζαπίνης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων οξείας διέγερσης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή ή σχιζοφρένεια (Yu et al., 2016).

Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές άλλες μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της ολανζαπίνης IM με άλλους παράγοντες. Για παράδειγμα, οι Breier et al. συνέκρινε τα αποτελέσματα από 1-3 δόσεις IM ολανζαπίνης (2,5, 5,0, 7,5 ή 10,0 mg), αλοπεριδόλης (7,5 mg) και εικονικού φαρμάκου σε 270 νοσηλευόμενους ασθενείς με σχιζοφρένεια με οξεία διέγερση και στη συνέχεια μέτρησαν τη βαθμολογία PANSS-EC κατά την έναρξη και 2 ώρες μετά τη θεραπεία. Και τα δύο αντιψυχωσικά μείωσαν τη βαθμολογία PANSS-EC σημαντικά και δεν υπήρχαν διαφορές αποτελεσματικότητας μεταξύ ολανζαπίνης και αλοπεριδόλης. Τα αποτελέσματα της ολανζαπίνης ήταν δοσοεξαρτώμενα. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίστηκε με την ολανζαπίνη ήταν η υπόταση, που εμφανίστηκε με παρόμοιο ρυθμό και σε αγωγή με αλοπεριδόλη. Η δυστονία παρατηρήθηκε στο 5% των ατόμων που έλαβαν αλοπεριδόλη, αλλά σε κανέναν από αυτούς που έλαβαν ολανζαπίνη.

Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, η IM ολανζαπίνη συγκρίθηκε με τα IM τυπικά αντιψυχωσικά αλοπεριδόλη και ζουκλοπενθιζόλη σε 2011 νοσηλευόμενους ασθενείς με σχιζοφρένεια ή οξεία μανία. Στα άτομα που χορηγήθηκε πρώτα IM ολανζαπίνη εμφανίστηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στα σκορ PANSS-EC και CGI-S μετά από 24 ώρες, 72 ώρες και 7 ημέρες, αλλά δεν υπήρξε διαφορά μετά από 2 ώρες. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IM ολανζαπίνη παρουσίασαν επίσης λιγότερες εξωπυραμидικές παρενέργειες από εκείνους που έλαβαν τυπικά αντιψυχωσικά IM.

Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν σε επόμενη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, παράλληλων ομάδων μελέτη, όπου η ολανζαπίνη ήταν πιο αποτελεσματική από την αλοπεριδόλη στη μείωση της MOAS σε 100 εσωτερικούς ασθενείς με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή. Ωστόσο, δεν υπήρχε συνολική διαφορά στις βαθμολογίες PANSS ή στις υποκλίμακες μεταξύ των ομάδων. Δυστυχώς, οι συγγραφείς αυτής της μελέτης δεν περιέγραψαν εάν τα φάρμακα χορηγήθηκαν IM ή από του στόματος.

• ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝΗ

Άτυπο αντιψυχωσικό που ήταν το πρώτο που εγκρίθηκε από το FDA για τη σχιζοφρένεια το 1997. Υπάρχει μόνο από του στόματος και έχει χρόνο ημιζωής περίπου 7 ώρες και μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται περίπου μετά από 90 λεπτά. Αναστέλλει έναν αριθμό υποδοχέων στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένων των α1 και α2 αδρενεργικών, ισταμίνης H1, D1 και D2 υποδοχείς ντοπαμίνης και 5-HT1A και 5-HT2 σεροτονίνης.

Δεδομένα από 257 ασθενείς με έντονη διέγερση με σχιζοφρένεια σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή παράλληλων ομάδων αναλύθηκε εκ νέου για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της από του στόματος κουετιαπίνης και αλοπεριδόλης για τη μείωση των συμπτωμάτων της διέγερσης. Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, 12 mg / ημέρα από του στόματος αλοπεριδόλη, ή 75, 150, 300, 600 ή 750 mg / ημέρα από του στόματος κουετιαπίνη για 6 εβδομάδες. Οι δόσεις τιτλοποιήθηκαν κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες και στη συνέχεια σταθεροποιήθηκαν. Η αναταραχή των ασθενών αξιολογήθηκε με την κλίμακα BPRS κατά την έναρξη και τις εβδομάδες 1-6. Η προκύπτουσα ανάλυση αποκάλυψε ότι η κουετιαπίνη μείωσε τις βαθμολογίες BPRS σημαντικά σε σχέση και με το εικονικό φάρμακο και με την αλοπεριδόλη. Όπως

συζητήθηκε παραπάνω, η κουετιαπίνη μείωσε επίσης την εχθρότητα σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας στη μελέτη EUFEST, αν και η ολανζαπίνη ήταν πιο αποτελεσματική.

Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της κουετιαπίνης στη διπολική διαταραχή σε ασθενείς με οξεία μανία, οι McIntyre et al. ανέλυσαν τα συνδυασμένα δεδομένα από τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές που αξιολογούσαν την από του στόματος κουετιαπίνη μόνη ή σε συνδυασμό με λίθιο ή divalproex. Τα κύρια αποτελέσματα ήταν αλλαγές στις βαθμολογίες YMRS και PANSS. Η κουετιαπίνη βελτίωσε την οξεία μανία σημαντικά, συμπεριλαμβανομένης της επιθετικότητας (όπως προσδιορίστηκε με τη χρήση της PANSS και της SAR (PANSS-supplemental aggression risk [SAR] scores), είτε όταν χορηγούνταν ως μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά.

• ΖΙΠΡΑΣΙΔΟΝΗ

Άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας που εγκρίθηκε από το FDA το 2001 για τη σχιζοφρένεια, και το 2004 για διπολική διαταραχή. Χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά από το στόμα και στη συνέχεια ενδομυϊκά (IM). Λειτουργεί ως αγωνιστής στους υποδοχείς 5-HT_{1A}, αντίστροφος αγωνιστής στους υποδοχείς 5-HT_{2A} και ανταγωνιστικά στους υποδοχείς 5-HT_{1D} και 5-HT_{2C}. Ο χρόνος ημιζωής της ζιπρασιδόνης είναι 2,2–3,4 και 3,8 ώρες όταν δίνεται IM και από του στόματος αντίστοιχα, με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 30-45 λεπτά και 8 ώρες, αντίστοιχα. Η συνιστώμενη δόση της ζιπρασιδόνης είναι 10-20 mg IM, έως 40 mg ημερησίως IM, και 80-160 mg χορηγούμενα από το στόμα σε διαιρεμένες δόσεις.

Μία από τις πρώτες μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της IM ziprasidone συνέκρινε δόσεις των 2 και 10 mg σε 117 έντονα διεγερμένους ψυχωσικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα από 24ωρη σταθερή δόση, σε διπλή τυφλή μελέτη αποκάλυψαν ότι 10 mg ζιπρασιδόνης μείωσαν γρήγορα την επιθετικότητα, εντός 2 ωρών από την πρώτη δόση, σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς. Δεν υπήρχαν περιπτώσεις δυστονίας, αλλά ένας ασθενής που έλαβε τη δόση των 10 mg εμφάνισε ακαθισία (Yu et al., 2016).

Σε μια παρόμοια μελέτη, οι Daniel et al. το 2001 αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα των 2 και 20 mg IM ziprasidone για βραχυπρόθεσμη, οξεία αντιμετώπιση 79 οξέων διεγερμένων με ψύχωση σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη. Η δόση των 20 mg μείωσε τις βαθμολογίες BARS σημαντικά σε σύγκριση με τα 2 mg εντός 30 λεπτών από τη λήψη. Οι βελτιώσεις αυξήθηκαν έως 2 ώρες και διατηρήθηκαν μέχρι τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη. Και τα δυο οι δόσεις ήταν καλά ανεκτές και μείωσαν τα συμπτώματα σημαντικά, και δεν υπήρξαν περιπτώσεις υπερβολικής καταστολής, EPS, ακαθισίας, δυστονίας ή η αναπνευστικής καταστολής.

Αρκετές μεγάλες κινεζικές μελέτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της ζιπρασιδόνης με άλλες θεραπείες για οξεία διέγερση και επιθετικότητα. Σε μια τυχαιοποιημένη, τυφλή, open-label μελέτη, 376 Κινέζοι ασθενείς με σχιζοφρένεια υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ζιπρασιδόνη IM (10-20 mg / δόση και το πολύ 40 mg / ημέρα) ή αλοπεριδόλη (5 mg κάθε 4-8 ώρες και το πολύ 20 mg / ημέρα) για 6 εβδομάδες, και η εχθρότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα BPRS. Η

ζιπρασιδόνη επέδειξε ευνοϊκό προφίλ αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας σε σύγκριση με την αλοπεριδόλη.

Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν σε τυχαιοποιημένη, τυφλή, ανοιχτή μελέτη ασθενών με σχιζοφρένεια στην οποία 572 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία διαδοχικά με IM και από του στόματος ζιπρασιδόνη ή αλοπεριδόλη, και το BPRS χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της εχθρότητας για περίοδο 6 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι η ζιπρασιδόνη παρουσίαζε ισχυρό αντι-επιθετικό προφίλ που ήταν στατιστικά ανώτερο από την αλοπεριδόλη (McDowell et al., 2019).

Παρόμοια με τα περισσότερα άτυπα αντιψυχωσικά, η ζιπρασιδόνη σχετίζεται με χαμηλή συχνότητα EPS. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ζιπρασιδόνης περιλαμβάνουν ακαθησία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ναυτία, ζάλη, κοιλιακό άλγος και υπνηλία. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν παράταση του διαστήματος QTc. Η ζιπρασιδόνη εμφανίζει ευνοϊκό προφίλ ανοχής σε σύγκριση με κάποια άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, ιδιαίτερα επειδή συνδέεται γενικά με μόνο ελάχιστη αύξηση βάρους και έχει ευνοϊκό μεταβολικό προφίλ (γλυκαιμικός έλεγχος, χοληστερόλη και τριγλυκερίδια).

• ΛΟΥΡΑΣΙΔΟΝΗ

Είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της μείζονος κατάθλιψης που σχετίζεται με τη διπολική διαταραχή ως μονοθεραπεία και ως συμπληρωματική θεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό. Η λουρασιδόνη δρα ως ανταγωνιστής με υψηλή συγγένεια δέσμευσης για τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2, σεροτονίνης 5-HT_{2A} και 5-HT₇, και έχει μέτρια συγγένεια για τους υποδοχείς νοραδρεναλίνης α_{2C} και ως μερικός αγωνιστής με μέτρια συγγένεια για τους 5-HT_{1A} υποδοχείς. Σε αντίθεση με πολλά άλλα άτυπα αντιψυχωσικά η λουρασιδόνη έχει μικρή συγγένεια για τους υποδοχείς 5-HT_{2C} και όχι αξιοσημείωτη συγγένεια για τους υποδοχείς ισταμίνης H₁ και χολινεργικούς M₁.

5. ΕΝΕΣΙΜΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΘΕΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΥΧΩΣΗ

Έχει αποδειχθεί ότι η μακροπρόθεσμη αντιψυχωσική θεραπεία αποτρέπει την υποτροπή, μειώνει τον αριθμό των νοσηλείων και επίσης μειώνει αποτελεσματικά τη βίαιη συμπεριφορά. Αν και η βίαιη συμπεριφορά δεν είναι μια τυπική εκδήλωση της σχιζοφρένειας ή άλλων ψυχωτικών διαταραχών, η διάγνωση της ψύχωσης αυξάνει συνολικά τον κίνδυνο εμφάνισης βίας. Μια μεγάλη μετανάλυση που περιελάμβανε 45.533 ασθενείς με διαταραχές ψυχωσικού φάσματος ή διπολική διαταραχή διαπίστωσε ότι το 18,5% είχε διαπράξει λεκτική ή σωματική βίαιη πράξη. Ένας από τους λίγους τροποποιήσιμους παράγοντες αποφυγής εκδήλωσης βίας είναι η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή. Αντίθετα, η μη τήρηση της ενδεικνυόμενης αγωγής και η επακόλουθη υποτροπή αυξάνει τον κίνδυνο βίαιων πράξεων. Η μη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή μπορεί να αντιμετωπιστεί μερικώς με τα μακράς διάρκειας ενέσιμα αντιψυχωσικά φάρμακα (longacting injectable antipsychotics -LAI) (Mohr et al., 2017).

Τα αποτελέσματα προοπτικών και αναδρομικών ερευνών έδειξαν καλά αποτελέσματα των μακράς διάρκειας αντιψυχωσικών σκευασμάτων έναντι της βίαιης

συμπεριφοράς σε ψυχωσικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης επιθετικής συμπεριφοράς. Μειώθηκε σημαντικά ο αριθμός των βίαιων περιστατικών και η εμπλοκή σε ποινικά αδικήματα των συγκεκριμένων ασθενών.

Τα LAI προσφέρουν υψηλή ασφάλεια σε ιατροδικαστικές ψυχιατρικές δομές. Από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιψυχωσικά μακράς διάρκειας είναι η περφαιναζίνη, η αλοπεριδόλη, η ρισπεριδόνη και η ζουκλοπενθιζόλη. Υπάρχει λοιπόν μια πιθανότητα για μεγαλύτερη αξιοποίηση των LAI στην ψυχιατροδικαστική πρακτική, ειδικά σε ασθενείς που νοσηλεύονται ακούσια. Τα LAI προσφέρουν μια επιπλέον δυνατότητα για βελτίωση της φροντίδας ενός δύσκολου και προβληματικού πληθυσμού ασθενών.

6. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΛΕΤΕΣ

Τα τυπικά αντιψυχωσικά έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της επιθετικότητας, ιδιαίτερα η αλοπεριδόλη (Baka et al., 2019). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό κίνδυνο εξωπυραμιδικών παρενεργειών των τυπικών αντιψυχωσικών και την ανώτερη αποτελεσματικότητα των άτυπων, τα άτυπα αντιψυχωσικά προτιμώνται ιδιαίτερα στην κλινική πρακτική. Αν και η μονοθεραπεία συνιστάται στην κλινική πρακτική, όσον αφορά τη χρήση αντιψυχωσικών στη διαχείριση της σχιζοφρένειας, η πολυφαρμακία συναντάται συχνά και κυμαίνεται από 20,4 έως 69,6% στις διάφορες χώρες. Η πολυφαρμακία βρέθηκε πως συνδέεται πιο συχνά με πιο περίπλοκες και επιμένουσες συμπεριφορικές εκδηλώσεις επιθετικότητας.

Η βία εναντίον του εαυτού και των άλλων είναι ένα φαινόμενο στους ασθενείς με διαταραχές ψυχωσικού φάσματος και η εχθρότητα είναι ένας σημαντικός δείκτης για τη βία. Παράγοντες όπως η σοβαρότητα των θετικών συμπτωμάτων, η κατάχρηση ουσιών, η οικονομική δυσχέρεια, η διαταραχή διαγωγής και η φτώχη συμμόρφωση στη θεραπεία είναι γνωστοί μελλοντικοί προγνωστικοί παράγοντες, ενώ τα αρνητικά συμπτώματα προβλέπουν χαμηλότερα ποσοστά βίας.

Με σκοπό την αξιολόγηση των επιπτώσεων διαφόρων τύπων αντιψυχωσικών στη μείωση της εχθρότητας, πραγματοποιήθηκε μια συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας, στην οποία βρέθηκαν 18 κατάλληλες τυχαιοποιημένες μελέτες που σύγκριναν τυπικά με άτυπα αντιψυχωσικά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ψυχωσικές διαταραχές. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια μικρή (0,26) αλλά σημαντική αυξημένη επίδραση για τα άτυπα σε σύγκριση με τα τυπικά αντιψυχωσικά, με υψηλή ετερογένεια, παρόλο που η μέση δόση των τυπικών αντιψυχωσικών ήταν υψηλότερη. Σε μια ανάλυση που σύγκρινε την κλοζαπίνη με τα τυπικά αντιψυχωσικά βρέθηκε μέτριο μέγεθος αποτελεσματικότητας της κλοζαπίνης. Σε αυτή τη μετανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια συμπερίληψης: τυχαιοποιημένες μελέτες, τυφλές ή open label. Πληθυσμός: ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ψυχωτικές διαταραχές (σχιζοφρένεια, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή ή ψυχωτική διαταραχή που δεν ορίζεται διαφορετικά) σύμφωνα με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR ή DSM-V) ή τη Διεθνή ταξινόμηση των Ασθενειών (ICD 9 ή 10). Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς νοσηλευόμενοι και μη, αλλά όχι ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία σε ιατροδικαστικές εγκαταστάσεις. Φάρμακα: μελέτες που σύγκριναν τουλάχιστον ένα

τυπικό με ένα άτυπο αντιψυχωσικό. Διάρκεια θεραπείας: εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα του αντιψυχωσικού για 4 εβδομάδες ή περισσότερο.

Αυτή η μελέτη διαπίστωσε ότι τα άτυπα αντιψυχωσικά είναι οριακά πιο αποτελεσματικά στη μείωση της εχθρότητας σε σύγκριση με τα τυπικά αντιψυχωσικά (Margo et al., 2018). Η ετερογένεια, ωστόσο, ήταν υψηλή και η πλειονότητα των μελετών ήταν χρηματοδοτούμενη. Παρόλα αυτά, οι μη χορηγούμενες μελέτες βρήκαν επίσης τα άτυπα αντιψυχωσικά να είναι ανώτερα στη μείωση της εχθρότητας. Συμπεριλήφθηκαν μόνο δύο ανοιχτές μελέτες, οι οποίες είχαν μικρότερο μέγεθος επίδρασης από τις διπλές τυφλές μελέτες. Η κλοζαπίνη ήταν σημαντικά καλύτερη στη θεραπεία της εχθρότητας από τα τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα, με μέτριο μέγεθος δράσης και χαμηλή ανομοιογένεια. Γενικά, τα τυπικά φάρμακα δόθηκαν σε υψηλότερες δοσολογίες από τα άτυπα φάρμακα. Ωστόσο, με τις μελέτες χωρισμένες σε υψηλών και χαμηλών δόσεων, έδειξαν ότι τα άτυπα αντιψυχωσικά σε υψηλή δόση είχαν ακόμη μεγαλύτερο και σημαντικότερο μέγεθος εφέ. Πρέπει να σημειωθεί ότι η υπεροχή των άτυπων αντιψυχωσικών σε υψηλές δόσεις θα μπορούσε να επηρεαστεί από τις μελέτες κλοζαπίνης, δεδομένου ότι αυτές οι μελέτες περιλαμβάνονται όλες στην ομάδα υψηλών δόσεων.

Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης επιβεβαιώνουν σε μεγάλο βαθμό προηγούμενες μελέτες που υποδηλώνουν την ανωτερότητα των άτυπων αντιψυχωσικών και ιδιαίτερα της κλοζαπίνης στη θεραπεία της επιθετικότητας σε ασθενείς με διαταραχές ψυχωσικού φάσματος. Ωστόσο, οι προηγούμενες μελέτες δεν πραγματοποίησαν μετανάλυση διαφορετικών άτυπων αντιψυχωσικών και επομένως δεν μπορούσαν να ποσοτικοποιήσουν τις διαφορές. Όλες οι προηγούμενες κριτικές και οι γνώμες των εμπειρογνομόνων επεσήμαναν πως η κλοζαπίνη είναι η πιο αποτελεσματική.

Μερικά άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα, ειδικά η ολανζαπίνη, η κουετιαπίνη και η κλοζαπίνη έχουν πιο κατασταλτική δράση από την αλοπεριδόλη, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει την επίδρασή τους στην εχθρότητα (Margo et al., 2018). Θα μπορούσε ναδειχθεί ότι η επίδραση στην εχθρότητα ήταν τουλάχιστον εν μέρει ανεξάρτητη από τις ηρεμιστικές και αντιψυχωσικές επιδράσεις του φαρμάκου. Εξάλλου, η προσθήκη βενζοδιαζεπινών, η οποία δεν μειώνει την εχθρότητα, δείχνει ότι η καταστολή από μόνη της δεν ευθύνεται για αυτό το αποτέλεσμα. Η εργασία με πειραματόζωα έδειξε πως η ανωτερότητα της κλοζαπίνης και σε μικρότερο βαθμό των άλλων άτυπων, μπορεί να είναι ανεξάρτητη από την καταστολή (Yu et al., 2016). Μια άλλη εξήγηση για την υπεροχή των άτυπων αντιψυχωσικών είναι τα αποτελέσματά τους στους υποδοχείς 5-HT. Επιθετικότητα και εχθρότητα έχουν συνδεθεί με ανωμαλίες στο σεροτονεργικό σύστημα τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα. Οι SSRIs έχουν προταθεί ότι είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία της εχθρότητας στον αυτισμό, αλλά για τη σχιζοφρένεια αυτή η απόδειξη λείπει. Φυσικά, πρέπει να έχουμε κατά νου ότι η εχθρότητα και η βίαιη συμπεριφορά σε ψυχωσικές διαταραχές έχει ετερογενή αιτιολογία, και μπορεί να περιλαμβάνει φόβο, παραληρητικές πεποιθήσεις, ψευδαισθήσεις, έλλειψη ελέγχου παρορμήσεων ή συννοσηρότητα με αντικοινωνική προσωπικότητα ή τοξικομανία.

Συμπερασματικά, επιβεβαιώθηκαν προηγούμενοι ισχυρισμοί ανωτερότητας για τα άτυπα αντιψυχωσικά σε σύγκριση με τα τυπικά αντιψυχωσικά στη θεραπεία / μείωση της εχθρότητας, αλλά βρέθηκε μόνο ένα μικρό αποτέλεσμα με υψηλή ανομοιογένεια. Όταν περιορίστηκε η μετανάλυση μόνο σε μελέτες που δεν χρηματοδοτήθηκαν από τη βιομηχανία, το αποτέλεσμα παρέμεινε σε μεγάλο βαθμό το ίδιο, αλλά η ετερογένεια εξαφανίστηκε. Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχει πράγματι ένα μικρό αλλά σημαντικό πλεονέκτημα. Όταν οι ερευνητές περιόρισαν την ανάλυσή τους στην κλοζαπίνη έναντι τυπικού φαρμάκου, το μέγεθος της επίδρασης σχεδόν διπλασιάστηκε και η ετερογένεια εξαφανίστηκε σε μεγάλο βαθμό. Τέλος, όταν έγινε διάκριση μεταξύ υψηλής και χαμηλής δόσης αντιψυχωσικού, οι μελέτες με υψηλή δόση είχαν σημαντικά μεγαλύτερη επίδραση στην εχθρότητα σε σύγκριση με τις μελέτες αντιψυχωσικών χαμηλής δόσης.

Αν και αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να προκληθεί εν μέρει από την κλοζαπίνη σε μελέτες υψηλών δόσεων, αυτό δείχνει πιθανώς ότι τα άτυπα αντιψυχωσικά σε υψηλότερες δόσεις είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της βίαιης συμπεριφοράς σε ασθενείς με διαταραχές ψυχωσικού φάσματος. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σημαντικά για να βοηθηθούν οι κλινικοί γιατροί στη λήψη αποφάσεων κατά την επιλογή θεραπείας συντήρησης.

Σε μια προοπτική, νατουραλιστική, πολυκεντρική μελέτη στην Ιαπωνία (Hatta et al., 2018), εξετάστηκε η χορήγηση παρεντερικών φαρμάκων σε έκτακτες ψυχιατρικές καταστάσεις. Συγκεκριμένα μελετήθηκε η χορήγηση im ολανζαπίνης σε σύγκριση με άλλα παρεντερικά φάρμακα. Η μελέτη διήρκησε ένα έτος και πραγματοποιήθηκε σε 9 ψυχιατρικά τμήματα έκτακτης ανάγκης. Αποτελέσματα: Μεταξύ 197 ασθενών, η κατανομή των ενέσεων IM (n = 89) ήταν η ακόλουθη: IM-ολανζαπίνη, 66 ασθενείς (74,2%), IM-λεβομεπρομαζίνη, 17 ασθενείς (19,1%), IM-αλοπεριδόλη, 5 ασθενείς (5,6%) και IM-διαζεπάμη, 1 ασθενής (1,1%). Η κατανομή ενδοφλέβιων (IV) -ενέσεων (n = 108) είχε ως εξής: IV-αλοπεριδόλη, 78 ασθενείς (72,2%) και IV-βενζοδιαζεπίνες (διαζεπάμη, φλουνιτραζεπάμη ή μιδαζολάμη), 30 ασθενείς (27,8%). Πλεονεκτήματα της χορήγησης IM-ολανζαπίνης σε σχέση με άλλα παρεντερικά φάρμακα: λιγότερο συχνή η ανάγκη μιας πρόσθετης ένεσης έως ότου ένας ασθενής συνεργαστεί για στοματική χορήγηση, και λιγότερο συχνή ανάγκη περιορισμού μετά την ένεση. Επιπλέον, τα πλεονεκτήματα της IM-ολανζαπίνης σε σχέση με άλλα φάρμακα ήταν: λιγότερο συχνή εμφάνιση εξωπυραμидικών συμπτωμάτων, εμφάνισης ηλεκτροκαρδιογραφικών ανωμαλιών και άλλων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών εκτός από πτώσεις, λιγότερο συχνή ανάγκη ενός συμπληρωματικού αντιχολινεργικού φαρμάκου και λιγότερο συχνή ανάγκη χορήγησης επιπλέον φαρμάκων.

Συμπεράσματα: Η ολανζαπίνη έγινε γρήγορα η πρώτη επιλογή ενδομυϊκού φαρμάκου σε ψυχιατρικές καταστάσεις έκτακτης ανάγκης από τότε που έγινε διαθέσιμη στην Ιαπωνία, πιθανώς λόγω των πλεονεκτημάτων τόσο στην αποτελεσματικότητα όσο και στην ασφάλεια. Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα βραχείας δράσης ενδομυϊκά αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς είναι εξίσου αποτελεσματικά με την IM-αλοπεριδόλη και ανώτερα από αυτήν στη βραχυπρόθεσμη ανεκτικότητα.

Τα δεδομένα αξιολογήθηκαν με τη χρήση του Excited Component του Positive και Negative syndrome scale (PANSS-EC: Excitement, Hostility, Tension,

Uncooperativeness, and Poor impulse control; score range 5-35) και το Calming Agitation-Evaluating Scale (ACES: 1 = marked agitation, 2 = moderate agitation, 3 = mild agitation, 4 = normal, 5 = mild calmness, 6 = moderate calmness, 7 = marked calmness, 8 = deep sleep, 9 = unarousable).

Ο χρόνος αξιολόγησης είχε ως εξής: τη στιγμή της αρχικής ένεσης, 30 λεπτά, 60 λεπτά, 90 λεπτά, 1 ημέρα, 2 ημέρες και 3 ημέρες μετά την αρχική ένεση. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 4 252 ασθενείς εισήχθησαν στα 9 ψυχιατρικά τμήματα έκτακτης ανάγκης. Μεταξύ αυτών, έλαβαν 197 ασθενείς τη φαρμακευτική αγωγή IM / IV (4,6%). Βασικά χαρακτηριστικά ήταν τα εξής: η μέση ηλικία, 47,1 (SD 16.4); το ποσοστό των ανδρών, 41,6% · Φάσμα σχιζοφρένειας 68,0%, εξάρτηση ουσιών 8,1%, ασθενείς που δεν είχαν λάβει άλλη φορά φαρμακευτική αγωγή 23,4%, βαθμολογία PANSS-EC, 25.3 (SD 6.7). Μεταξύ 197 ασθενών που έλαβαν παρεντερική φαρμακευτική αγωγή, 89 ασθενείς (45,2%) έλαβαν ενέσεις IM και 108 ασθενείς (54,8%) έλαβαν ενέσεις IV. Η κατανομή των ενέσεων IM μεταξύ 89 ασθενών ήταν ως εξής: IM-ολανζαπίνη, 66 ασθενείς (74,2%), IM-λεβομεπρομαζίνη, 17 ασθενείς (19,1%), IM-αλοπεριδόλη, 5 ασθενείς (5,6%) και IM-διαζεπάμη, 1 ασθενής (1,1%). Η IM-λεβομεπρομαζίνη χρησιμοποιήθηκε μόνο σε 3 νοσοκομεία. Δεν υπήρχαν ασθενείς που έλαβαν 2 είδη ενέσεων την ίδια στιγμή. Η κατανομή των ενέσεων IV μεταξύ 108 ασθενών ήταν ως εξής: IV-αλοπεριδόλη, 78 ασθενείς (72,2%) και IV-βενζοδιαζεπίνες (διαζεπάμη, φλουνιτραζεπάμη ή μιδαζολάμη), 30 ασθενείς (27,8%). Έτσι, η ολανζαπίνη και η αλοπεριδόλη ήταν η πρώτη επιλογή ως IM και IV αντίστοιχα, μεταξύ των περισσότερων ψυχιάτρων σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης. Τα ποσοστά περιορισμού μετά την ένεση ήταν πολύ υψηλά σε ασθενείς με IM-λεβομεπρομαζίνη (100%), IV-αλοπεριδόλη (81%) και IV-βενζοδιαζεπίνη (67%) σε αντίθεση με την IM-ολανζαπίνη (36,4%), ενώ το ποσοστό απομόνωσης σε ασθενείς με IM-ολανζαπίνη ήταν το υψηλότερο μεταξύ των ομάδων. Τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα ήταν σημαντικά λιγότερα συχνά στους ασθενείς των οποίων η αρχική ένεση ήταν IM-ολανζαπίνη από τους υπόλοιπους. Κατά συνέπεια, η συχνότητα ενός συμπληρωματικού αντιχολινεργικού φαρμάκου σε ασθενείς με ολανζαπίνη ήταν σημαντικά χαμηλότερη. Ταυτόχρονα, τα πλεονεκτήματα της IM-ολανζαπίνης σε σχέση με άλλα φάρμακα ήταν: λιγότερο συχνή ανάγκη μιας πρόσθετης ένεσης και λιγότερο συχνή ανάγκη περιορισμού μετά την ένεση. Το ποσοστό απομόνωσης στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε IM-ολανζαπίνη ήταν υψηλότερο, αλλά ο περιορισμός ήταν το δεύτερο χαμηλότερο ποσοστό δίπλα στο IM-αλοπεριδόλη. Η IM-ολανζαπίνη ήταν επαρκής έτσι ώστε το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε συγκράτηση και περιορισμό ήταν μικρότερο από το ποσοστό σε άλλες ομάδες ένεσης.

Αντιψυχωσικά όπως η αριπιπραζόλη σε ενδομυϊκή μορφή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς σε διέγερση. Σε μια ανασκόπηση που εξέτασε όλες τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) που αφορούσαν άτομα με επιθετικότητα ή διέγερση που προκαλούνταν από ψύχωση και έλαβαν είτε ενδομυϊκά αριπιπραζόλη είτε άλλη ενδομυϊκή παρέμβαση, συμπεριλήφθηκαν τελικά μόνο τρεις μελέτες, όλες που ολοκληρώθηκαν την τελευταία δεκαετία, με 885 συμμετέχοντες (Ostinelli, Jajawi et al., 2018).

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, λιγότερα άτομα στην ομάδα της αριπιπραζόλης χρειάστηκαν πρόσθετες ενέσεις. Κλινικά σημαντική βελτίωση στην

επιθετικότητα σε δύο ώρες ευνοούσε την ομάδα της αριπιπραζόλης. Ο αριθμός των μη ανταποκριθέντων μετά την πρώτη ένεση αφορούσε επίσης την αριπιπραζόλη. Περισσότερα άτομα στην αριπιπραζόλη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αριπιπραζόλη και η αλοπεριδόλη δεν διέφεραν όταν λήφθηκε υπόψη ο συνολικός αριθμός των ατόμων που παρουσίασαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε σύγκριση με την αριπιπραζόλη, η ολανζαπίνη ήταν καλύτερη στη μείωση της επιθετικότητας. Δε βρέθηκαν διαφορές όσον αφορά την εμφάνιση τουλάχιστον ενός ανεπιθύμητου αποτελέσματος 24 ώρες μετά τη θεραπεία. Ωστόσο, οι συμμετέχοντες στην αριπιπραζόλη παρουσίασαν λιγότερη υπνηλία.

Τα συμπεράσματα των συγγραφέων ήταν πως υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η αριπιπραζόλη είναι αποτελεσματική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την αλοπεριδόλη, αλλά όχι σε σύγκριση με την ολανζαπίνη. Ωστόσο, δεδομένου ότι τα στοιχεία προέρχονται μόνο από τρεις μελέτες, απαιτείται προσοχή στη γενίκευση αυτών των αποτελεσμάτων. Οι επαγγελματίες υγείας και τα άτομα με προβλήματα ψυχικής υγείας δεν έχουν σαφή καθοδήγηση σχετικά με τη χρήση της αριπιπραζόλης ως γρήγορο ηρεμιστικό. Απαιτείται περισσότερη έρευνα.

Η αριπιπραζόλη είναι ένα φάρμακο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ψύχωσης και επίσης να ηρεμήσει άτομα που είναι επιθετικά ή ταραγμένα λόγω ψύχωσης. Μπορεί να ληφθεί από το στόμα ή με ένεση (ενδομυϊκή). Ωστόσο, η αριπιπραζόλη μπορεί επίσης να προκαλέσει δυσάρεστες παρενέργειες όπως πονοκεφάλους, στομαχικές ενοχλήσεις και υπερβολική υπνηλία.

Η αριπιπραζόλη ταξινομείται μεταξύ των αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς με την αμισουλπρίδη, την κλοζαπίνη, την ολανζαπίνη, την κουετιαπίνη, τη ρισπεριδόνη, τη σερτινδόλη, τη ζιπρασιδόνη και την ζοτεπίνη. Ωστόσο, η αριπιπραζόλη έχει περιγραφεί ως πρωτότυπο μιας νέας και τρίτης γενιάς αντιψυχωσικών, τους αποκαλούμενους «σταθεροποιητές συστήματος ντοπαμίνης-σεροτονίνης». Αναφέρεται ότι ασκεί τα αντιψυχωσικά της αποτελέσματα ενεργώντας ως μερικός αγωνιστής στους υποδοχείς ντοπαμίνης D2 και 5-HT1A και ανταγωνιστής στους υποδοχείς 5-HT2A (Shapiro 2003). Έχει τεκμηριωθεί ότι μέσω της σταθεροποίησης του συστήματος ντοπαμίνης και σεροτονίνης, ως μερικός αγωνιστής D2 θα μπορούσε να ενεργήσει ως ανταγωνιστής σε μονοπάτια όπου μια περίσσια ντοπαμίνης θα οδηγούσε σε «ψύχωση». Ωστόσο, διεγείρει τους υποδοχείς ως αγωνιστής σε περιοχές στις οποίες η χαμηλή ντοπαμινεργική δραστηριότητα θα προκαλούσε δυσμενείς επιπτώσεις. Η αριπιπραζόλη έχει επίσης συγγένεια με άλλους υποδοχείς συμπεριλαμβανομένων των D3, D4, 5-HT2c, 5HT7, άλφα-1 αδρενεργικών και ισταμινικών υποδοχέων, οι οποίοι θα μπορούσαν να σχετίζονται με ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως πονοκέφαλος, γαστρεντερική διαταραχή, κεφαλαλγία, υπνηλία (FDA 2004)). Η συνιστώμενη δόση στόχος για την αριπιπραζόλη είναι 10mg έως 15 mg ανά ημέρα (εύρος δόσης 10 mg έως 30 mg / ημέρα).

Αν και τα άτυπα αντιψυχωσικά όπως η αριπιπραζόλη είναι θεωρητικά ασφαλέστερα και καλύτερα ανεκτά σε σύγκριση με την αλοπεριδόλη, αυτό δεν είναι ξεκαθαρισμένο για άτομα με επιθετικότητα ή διέγερση λόγω ψύχωσης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορηγούμενη ενδομυϊκή αριπιπραζόλη είναι αποτελεσματική για αυτήν την κατηγορία

ασθενών. Ωστόσο, η υπεροχή της σε σχέση με την αλοπεριδόλη και την ολανζαπίνη δεν αποδείχτηκε. Περαιτέρω έρευνα με πιο ανεξάρτητες δοκιμές απαιτείται για τη διαμόρφωση σαφέστερων οδηγιών.

Σε μια post hoc ανάλυση αξιολογήθηκε η επίδραση της λουρασιδόνης στη διέγερση σε ασθενείς με οξεία συμπτώματα σχιζοφρένειας (Allen et al., 2017). Τα δεδομένα σε επίπεδο ασθενών συγκεντρώθηκαν από πέντε μελέτες διάρκειας 6 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σταθερής δόσης, μία φορά την ημέρα, από του στόματος λουρασιδόνη (40, 80, 120 ή 160 mg / d).

Το κύριο σημείο ενδιαφέροντος σε αυτήν την ανάλυση ήταν η επιθετικότητα, όπως μετρήθηκε από το PANSS-Excited Component (PANSS-EC), 5 στοιχείων του PANSS που περιλαμβάνει τα στοιχεία της υπεραντιδραστικότητας/ευερεθιστότητας, της εχθρότητας, της έντασης, της έλλειψης συνεργασίας και το φτωχό έλεγχο των παρορμήσεων. 1527 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη. 773 ασθενείς ανήκαν στην υποομάδα της 'υψηλής διέγερσης' (βαθμολογία PANSS-EC ≥ 14) και 754 στην υποομάδα της 'χαμηλής διέγερσης' (βαθμολογία PANSS-EC < 14). Για όλους τους ασθενείς, η μέση βελτίωση στη βαθμολογία PANSS-EC ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με τη λουρασιδόνη από το εικονικό φάρμακο την ημέρα 1 και την ημέρα 7, με συνεχή βελτίωση μέχρι το τέλος της έκτης εβδομάδας. Για τους ασθενείς στην υποομάδα υψηλότερης διέγερσης, η θεραπεία με λουρασιδόνη συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της βαθμολογίας PANSS-EC συγκρινόμενη με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου στην ημέρα 1 με συνεχή βελτίωση μέχρι το τέλος της έκτης εβδομάδας. Και στις δύο υποομάδες διέγερσης, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη η βελτίωση που παρατηρήθηκε με λουρασιδόνη, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, στη συνολική βαθμολογία PANSS αλλά και στο σκορ CGI-S.

Οι υψηλότερες δόσεις λουρασιδόνης (120-160 mg / ημέρα) ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερες από τις χαμηλότερες δόσεις (40-80 mg / ημέρα) σε ασθενείς με πιο σοβαρή διέγερση κατά την έναρξη της μελέτης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν η ακαθυσία, η υπνηλία και ο παρκινσονισμός.

Συμπέρασμα: η λουρασιδόνη παρείχε έγκαιρη και διαρκή μείωση της διέγερσης, αξιολογούμενη με τη χρήση της βαθμολογίας PANSS-EC, σε ασθενείς με οξεία επιδείνωση σχιζοφρενικών εκδηλώσεων. Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η λουρασιδόνη μπορεί να είναι μια χρήσιμη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που εμφανίζουν διέγερση σχετιζόμενη με οξεία ψυχωτικά συμπτώματα.

Με στόχο την αξιολόγηση και σύγκριση της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων ενεργειών της ενδομυϊκής (IM) ολανζαπίνης και της IM αριπιπραζόλης για τη θεραπεία της διέγερσης ασθενών με σχιζοφρένεια στην κλινική πράξη, πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη σε ψυχιατρικό νοσοκομείο στην Ταϊλάνδη σε ενήλικες ασθενείς (18–65 ετών) με σχιζοφρένεια (Kittipeerachon and Chaichan, 2016). Οι ασθενείς έλαβαν μία δόση IM ολανζαπίνη ή IM αριπιπραζόλη ακολουθούμενη από τη συνήθη από του στόματος ψυχοτρόπο φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς έλαβαν συγχρηγούμενα φάρμακα (αντιχολινεργικά, βενζοδιαζεπίνες, φάρμακα για άλλες ιατρικές παθήσεις) τόσο κατά τη διάρκεια της 24ωρης περιόδου μελέτης αλλά και κάποιοι ελάμβαναν και

αντιψυχωσικά μακράς δράσης κατά την περίοδο τουλάχιστον 30 ημερών πριν τη μελέτη. Επιπρόσθετα, 79 από τους 80 ασθενείς έλαβαν κατά τη διάρκεια της 24ωρης παρατήρησης, από του στόματος αντιψυχωσικά. Η αποτελεσματικότητα μετρήθηκε χρησιμοποιώντας την PANSS-EC. Οι εκτιμήσεις στους ασθενείς έγιναν πριν τη χορήγηση του φαρμάκου, ύστερα από δύο ώρες και 24 ώρες μετά τη χορήγηση. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες διαφορετικών επιπέδων διέγερσης αναλόγως της βαθμολογίας PANSS-EC. Ασθενείς με βαθμολογία PANSS-EC 28 ή χαμηλότερη ταξινομήθηκαν ως λιγότερο σοβαρά διεγερμένοι και ασθενείς με βαθμολογία PANSS-EC 29 ή υψηλότερη ταξινομήθηκαν ως πιο έντονα ταραγμένοι. Συνολικά 80 ασθενείς με εύρος βαθμολογίας PANSS-EC 22–35 μπήκαν στη μελέτη, εκ των οποίων το 13% είχε συννοσηρότητα και το 40% ιστορικό κατάχρησης ουσιών. Οι 40 ασθενείς που έλαβαν IM ολανζαπίνη έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση από τους 40 ασθενείς που έλαβαν IM αριπιπραζόλη στις βαθμολογίες PANSS-EC στις 2 ώρες μετά την ένεση αλλά όχι στις 24 ώρες. Οι δύο θεραπείες ήταν καλά ανεκτές. Οι ασθενείς που έλαβαν IM ολανζαπίνη παρουσίασαν μεγαλύτερη υπνηλία από εκείνους που έλαβαν IM αριπιπραζόλη. Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η IM ολανζαπίνη και η αριπιπραζόλη είναι εξίσου αποτελεσματικά και καλά ανεκτά στην αντιμετώπιση της διέγερσης που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια τις πρώτες 24 ώρες. Ωστόσο, τις πρώτες ώρες, η ολανζαπίνη IM μπορεί να προκαλέσει περισσότερη καταστολή και μείωση της διέγερσης.

Φαίνεται ότι αυτή η μελέτη είναι η πρώτη μελέτη head-to-head των δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικών IM ταχείας δράσης, ολανζαπίνης και αριπιπραζόλης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μια εφάπαξ δόση IM ολανζαπίνης ή IM αριπιπραζόλης μείωσε αποτελεσματικά την διέγερση σε ασθενείς με σχιζοφρένεια για πάνω από 24 ώρες. Συγκριτικά, η θεραπεία με IM ολανζαπίνη αποδείχθηκε να είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση της διέγερσης και να έχει μεγαλύτερο ρυθμό ανταπόκρισης από την IM αριπιπραζόλη στις 2 ώρες αλλά όχι στις 24 ώρες. Η ανταπόκριση στην IM ολανζαπίνη έτεινε να είναι καλύτερη από ότι στην IM αριπιπραζόλη σε ασθενείς με πιο έντονη διέγερση, ενώ δεν υπήρχε τέτοια ασυμφωνία σε ασθενείς με λιγότερο έντονη διέγερση. Οι δύο θεραπείες είναι καλά ανεκτές, ωστόσο, η IM αριπιπραζόλη φαίνεται να προσφέρει ένα καλύτερο προφίλ ασφάλειας σε σύγκριση με την IM ολανζαπίνη όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με βενζοδιαζεπίνες.

Σε μια ανασκόπηση του 2018 συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα στην επιθετικότητα της ρισπεριδόνης με την αλοπεριδόλη, με την ολανζαπίνη, με την κουετιαπίνη, καθώς και με τη ρισπεριδόνη σε συνδυασμό με σταθεροποιητές της διάθεσης (Ostinelli, Hussein et al., 2018). Συνολικά τα αποτελέσματα δεν έδειξαν υπεροχή της ρισπεριδόνης σε σχέση με τους υπόλοιπους φαρμακευτικούς συνδυασμούς, όσον αφορά την επίδραση στη μείωση της επιθετικής συμπεριφοράς των ψυχωσικών ασθενών.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα στην επιθετικότητα της αλοπεριδόλης συν προμεθαζίνη, της ρισπεριδόνης, της ολανζαπίνης, της δροπεριδόλης και της αριπιπραζόλης (Bak et al., 2019). Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, αυτές ήταν περισσότερες για την αλοπεριδόλη μόνη της ή σε συνδυασμό με λοραζεπάμη. Συμπερασματικά η ολανζαπίνη, η αλοπεριδόλη συν

προμεθαζίνη και η δροπεριδόλη βρέθηκαν πιο αποτελεσματικές και ασφαλείς για χρήση στην οξεία διέγερση.



7. ΤΙ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΥΨΗΛΗ ΔΟΣΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΩΝ ΣΕ ΨΥΧΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Στην κοινότητα, τα αρνητικά συμπτώματα και τα γνωστικά ελλείμματα είναι τα κύρια εμπόδια στην ανεξάρτητη διαβίωση, στη δημιουργία σταθερών σχέσεων και στην απασχόληση των ατόμων που πάσχουν από διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας. Επιπρόσθετα, τα θετικά ψυχωτικά συμπτώματα όπως οι ψευδαισθήσεις συχνά οδηγούν σε έκφραση συμπεριφορών που δύναται να οδηγήσουν σε εμπλοκή με το νόμο, σύλληψη και ποινικοποίηση. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για τα θετικά ψυχωτικά συμπτώματα είναι ο ανταγωνισμός των υποδοχέων της ντοπαμίνης D2 στη μεσομεταιχμιακή οδό (Korczak et al., 2016).

Αρκετά ευρήματα μελετών έχουν δείξει πως συχνά οι σχιζοφρενείς ασθενείς με εγκληματολογικό ιστορικό αντιμετωπίζονται με υψηλότερες δόσεις αντιψυχωσικών (Margetić et al., 2017). Αυτό αφενός δεν έχει μελετηθεί επαρκώς καθώς και οι λόγοι που οι ιατροί προβαίνουν σε μια τέτοια πρακτική δε διευκρινίζονται πάντα. Σε αυτό το άρθρο, οι συγγραφείς παρέχουν τα δεδομένα τους σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια και ιατροδικαστική εμπλοκή και ταυτοποιούν χαρακτηριστικά ψυχοπαθολογίας και προηγούμενων τύπων συμπεριφορών, συμπεριλαμβανομένων των αποπειρών αυτοκτονίας, ως πιθανούς λόγους για την πρακτική αυτή. Τονίζουν επίσης ότι «αυτές οι προηγούμενες πράξεις» συνέβησαν συχνά πριν από χρόνια, και προτείνουν ότι το παρόν και η πρόσφατη έκφραση επιθετικότητας είναι απίθανο να αποτελεί τον κύριο λόγο για το μέγεθος της δοσολογίας, αλλά μάλλον η πρόθεση των ιατρών να διατηρήσουν τον ασθενή σε μια πιο κατεσταλμένη κατάσταση. Ο ιατροδικαστικός πληθυσμός αντιμετωπίζεται συχνά με υψηλότερες δόσεις και με περισσότερα από ένα αντιψυχωσικά (Cummings et al., 2019).

Υποτίθεται ότι οι λόγοι αυτής της πρακτικής είναι η έλλειψη ανταπόκρισης στις συνήθεις δοσολογίες και η προσπάθεια να ελεγχθεί η βίαιη συμπεριφορά, αν και δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις για τη συγκεκριμένη προσέγγιση.

Το κύριο θέμα της «ιατροδικαστικής ψυχοφαρμακολογίας» είναι η θεραπεία της επιθετικότητας. Η κατάσταση περιπλέκεται περαιτέρω από το γεγονός ότι η βίαιη συμπεριφορά μπορεί να έχει διαφορετικά κίνητρα, και γι' αυτό οι προσεγγίσεις στους διάφορους τύπους επιθετικότητας διαφέρουν. Ανακύπτει λοιπόν το ερώτημα: Η φαρμακολογική θεραπεία έχει ως στόχο την αντιμετώπιση της τρέχουσας επιθετικότητας, τα αίτια εκδήλωσης επιθετικότητας που εκδηλώθηκε κατά το παρελθόν, ή έναν «μελλοντικό κίνδυνο για τον εαυτό ή τους άλλους»; Αυτή η άλυτη ερώτηση ίσως παρακινεί τους κλινικούς ιατρούς στη συνταγογράφηση υψηλότερων δόσεων.

Έχει αναφερθεί ότι οι ψυχιατροδικαστικοί ασθενείς έχουν στο ιστορικό τους περιστατικά που χρειάστηκε να περιοριστούν καθώς και πως σχετίζονται με έκφραση περισσότερων θετικών συμπτωμάτων και με χαρακτηριστικά προσωπικότητας που μπορεί να τους προδιαθέσουν σε παρορμητικές αντιδράσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειονότητα αυτών των ασθενών είχε χρειαστεί να περιοριστεί συχνά κατά το παρελθόν αλλά κανείς στους 3 μήνες πριν από τη μελέτη. Συχνά οι τρέχουσες υψηλές δοσολογίες αντιψυχωσικών των ασθενών σχετίζονται με επιθετική συμπεριφορά που εκδηλώθηκε κατά το παρελθόν, και η οποία δεν ήταν μόνο συνέπεια των συμπτωμάτων της ασθένειάς τους αλλά επίσης σχετιζόταν και με χαρακτηριστικά της προσωπικότητάς τους.

Σε μια μελέτη συμπεριλήφθηκαν 54 άρρενες ιατροδικαστικοί ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή αλλά χωρίς συννοσηρότητα με αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας ή εξάρτηση ουσιών (Margetić et al., 2017). Η κυρίαρχη διαγνωστική υποομάδα ήταν παρανοϊκή σχιζοφρένεια. Στην ομάδα «ανθρωποκτονίες», 4 από τους 22 ασθενείς έκαναν απόπειρα ανθρωποκτονίας, ενώ οι υπόλοιποι διέπραξαν ανθρωποκτονία. Στην «ομάδα άλλων αδικημάτων» (N = 32, 59,3% όλων των ασθενών), η κυρίαρχη πράξη ήταν επίθεση σε άλλους. Δεκαπέντε από τους ασθενείς προσπάθησαν να αυτοκτονήσουν. Όλες οι πράξεις είχαν πραγματοποιηθεί αρκετά χρόνια πριν από τη μελέτη, και όλα εκτός από δύο περιστατικά είχαν διαπραχθεί πριν από τη νοσηλεία. Η αξιολόγηση έγινε με την κλίμακα PANSS. Η μέση ισοδύναμη δόση χλωροπρομαζίνης που χορηγήθηκε ήταν 913,3 (\pm 489,04) CPZeq / ημέρα. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι συνήθως κάτω από 600 CZPreq / ημέρα και η μέγιστη εγκεκριμένη δοσολογία σε πολλές χώρες είναι 1000 CZPreq / ημέρα. Η πλειονότητα των ασθενών έλαβε θεραπεία με υψηλότερη από τις συνήθεις δόσεις, και ένα σημαντικό ποσοστό αυτών με ακόμη υψηλότερες από τις μέγιστες δόσεις. Μέσω της έρευνας διεξήχθη μια πιο λεπτομερής ανάλυση των αιτιών για συνταγογράφηση αυτών των υψηλών δόσεων.

Οι δόσεις συσχετίστηκαν με τις βαθμολογίες PANSS, με την ύπαρξη θετικών συμπτωμάτων καθώς και βάση των συμπτωμάτων γενικής ψυχοπαθολογίας αλλά όχι με τα αρνητικά συμπτώματα των ασθενών. Οι πιο εμφανείς συσχετίσεις μεταξύ των θετικών συμπτωμάτων και της δοσολογίας ήταν οι ψευδαισθήσεις και η αποδιοργάνωση.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη είχαν μέση βαθμολογία στο στοιχείο «εχθρότητα» της κλίμακας PANSS, μάλλον χαμηλή. Ετσι,θα μπορούσε κάποιος να υποθέσει ότι το αντικείμενο «εχθρότητα» είναι ο στόχος στις φαρμακολογικές θεραπείες και ότι οι δόσεις θα πρέπει να αυξάνονται έως ότου οι βαθμολογίες να είναι επαρκώς χαμηλές. Ο στόχος της φαρμακολογικής θεραπείας των ψυχιατροδικαστικών ασθενών δε θα πρέπει να είναι μόνο η μείωση της έντασης των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, αλλά επίσης η μείωση του κινδύνου επανάληψης βίαιων και επιθετικών συμπεριφορών και, τελικά η προστασία της κοινωνίας.

Ένας άλλος πιθανός λόγος που συνήθως χρησιμοποιούνται υψηλότερες δόσεις σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι τόσο επειδή οι αυτοί είναι βίαιοι, αλλά μάλλον επειδή ο στόχος είναι «να παραμείνουν μη επιθετικοί» (Edlinger et al., 2018). Εδώ προκύπτουν μια σειρά από άλυτα ερωτήματα. Εάν η σχιζοφρένεια καθεαυτή δεν εξηγεί την αυξημένη εμφάνιση βίας και εάν ο στόχος της θεραπείας με τα αντιψυχωσικά είναι η μείωση της επιθετικότητας, αυτό σημαίνει άραγε ότι η θεραπευτική δόση για να παραμείνουν οι ασθενείς «μη επιθετικοί» πρέπει να είναι η ίδια με αυτή της σχιζοφρένειας;

Από την άλλη πλευρά, βίαιοι ασθενείς που έχουν εμπλακεί σε αδικήματα , συχνά παρακινούνται γι' αυτή τους τη συμπεριφορά από θετικά συμπτώματα, μεταξύ των οποίων ψευδαισθήσεις. Η πρόθεση του κλινικού γιατρού να αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα σε ασθενείς με μακροχρόνια αυξημένη βαθμολογία PANSS, φαίνεται να είναι μια αποδεκτή εξήγηση. Κατά συνέπεια, εάν τα θετικά συμπτώματα είναι έντονα ή και ανθεκτικά στη θεραπεία, οι δόσεις των φαρμάκων δύναται να είναι υψηλές λόγω του φόβου του ιατρού ή ανασφάλειας (Gottlieb et al., 2016).

Ίσως το πιο ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι υπήρξε διαφορά μεταξύ εκείνων που είχαν επιχειρήσει απόπειρα αυτοκτονίας και εκείνων που δεν είχαν. Οι ασθενείς οι οποίοι είχαν στο ιστορικό τους απόπειρα αυτοκτονίας, συνήθως λάμβαναν υψηλότερες δόσεις αντιψυχωσικών (Cummings et al., 2019).

Εν κατακλείδι, τα ευρήματα συνηγορούν στο ότι οι ψυχιατροδικαστικοί ασθενείς συχνά λαμβάνουν υψηλές δοσολογίες αντιψυχωσικών φαρμάκων, όχι τόσο λόγω πρόσφατης εκδήλωσης επιθετικότητας, ούτε καν τους τελευταίους μήνες. Τα φαρμακολογικά μοντέλα επηρεάζονται αφενός από την εκδήλωση της πρόσφατης ψυχοπαθολογίας του ασθενούς και αφετέρου από το ιστορικό του, το οποίο μπορεί να αφορά και πράξεις αυτού αρκετά χρόνια πριν.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

1. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Αυτή η μετανάλυση βασίστηκε πάνω στη διαδικασία που ακολουθείται για τις συστηματικές ανασκοπήσεις με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

2. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς στην αντιμετώπιση της βίαιης συμπεριφοράς και της επιθετικότητας που εκδηλώνονται στις ψυχωτικές διαταραχές. Για το σκοπό αυτό συγκρίνονται με την επίδραση στην επιθετικότητα που έχουν τα τυπικά αντιψυχωσικά. Είναι σημαντική η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του κάθε αντιψυχωσικού δεύτερης γενιάς στην επιθετικότητα καθώς και η αναζήτηση μεγέθους αποτελεσματικότητας αναλόγως της δοσολογίας του φαρμάκου. Ανάλογα με τα αποτελέσματα δύναται να δημιουργηθούν κάποια θεραπευτικά πρωτόκολλα με στόχο την καλύτερη αντιμετώπιση της βίαιης επιθετικής συμπεριφοράς αφενός και την ορθολογική χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων αφετέρου.

3. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αρχικά πρέπει να αναφερθεί πως για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης μετανάλυσης δεχτήκαμε ως μελέτη αναφοράς τη μετανάλυση των Schalkwyk et al, η οποία δημοσιεύθηκε το 2018 στο Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry με τίτλο «Antipsychotics for aggression in adults: A meta-analysis». Σε αυτήν οι συγγραφείς αναζήτησαν άρθρα σε 4 διαφορετικές βάσεις δεδομένων (MEDLINE, Embase, PsychINFO και Cochrane) έως τον Αύγουστο 2016. Εμείς λοιπόν αναζητήσαμε αρχικά μελέτες από τον Αύγουστο του 2016 και έπειτα. Η αναζήτηση βιβλιογραφίας έγινε στις εξής βάσεις δεδομένων: Pubmed, Scopus και Cochrane. Στην αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω λέξεις μόνες ή σε συνδυασμό: aggression OR irritable mood OR anger OR hostility OR problem behavior OR disruptive behavior OR behavioral problems OR agitation AND antipsychotic agents OR dopamine antagonists OR dopamine D2 receptor antagonists. Όμως υποχρεωθήκαμε για μεθοδολογικούς λόγους να αναζητήσουμε μελέτες και λίγο πιο πίσω από το 2016, από το Φεβρουάριο του 2014 συγκεκριμένα έως τον Μάρτιο του 2020. Αυτό διότι οι μελέτες που αρχικά επιλέχθηκαν (από τον Αύγουστο 2016 και μετά) δεν πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης που είχαν εξαρχής τεθεί. Συγκεκριμένα υπολείπονταν στο ότι τα αποτελέσματα όσον αφορά τις αλλαγές στην ένταση της επιθετικότητας, της εχθρικότητας και της ευερεθιστότητας δε μετρούνταν πάντα με την κλίμακα PANSS ή κάποια υποκλίμακα αυτής, ούτε παρουσίαζαν τις μέσες τιμές ή τις σταθερές αποκλίσεις των μεταβλητών. Γι' αυτό και χρειάστηκε η ανασκόπηση να γίνει δύο επιπλέον έτη πιο πίσω. Εξ' ου και βρέθηκαν οι κατάλληλες

μελέτες που παρουσιάζονται στην παρούσα εργασία. Αυτή η μετανάλυση λοιπόν αφορά την τελευταία εξαετία (Φεβρουάριο 2014 έως Μάρτιο 2020).

4. Η ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ SCHALKWYK ET AL. (2018)

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστήριξαν την προτίμηση ενός συγκεκριμένου αντιψυχωσικού παράγοντα με βάση την αποτελεσματικότητα - πράγματι, τα μεγέθη των αποτελεσμάτων ήταν παρόμοια για τη ρισπεριδόνη, την αριπιπραζόλη, την κουετιαπίνη και την αλοπεριδόλη. Μια προηγούμενη μετανάλυση μεμονωμένων δοκιμών μεταξύ ρισπεριδόνης και αλοπεριδόλης βρήκε μεγαλύτερα μεγέθη αποτελεσματικότητας για τη ρισπεριδόνη, ένα εύρημα που αποδόθηκε στον ανταγωνισμό της ρισπεριδόνης του υποδοχέα 5-HT_{2A} και τη συνάφεια του σεροτονεργικού συστήματος στη διαμόρφωση της επιθετικότητας. Σε αυτήν τη μεγαλύτερη μετανάλυση (η οποία περιελάμβανε μόνο ελεγχόμενες δοκιμές με εικονικό φάρμακο) δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάλογα με τον αντιψυχωσικό παράγοντα (Schalkwyk et al., 2017). Τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα για τη θεραπεία της επιθετικότητας σε ασθενείς με ψυχωσικές διαταραχές και διπολική διαταραχή. Τα αντιψυχωσικά αποδεδειγμένα μείωσαν τα βασικά συμπτώματα αυτών των διαταραχών. Μικρότερη αποτελεσματικότητα βρέθηκε ότι έχουν στην άνοια.

Από τη συγκεκριμένη εργασία προέκυψε ότι, σε αντίθεση με προηγούμενα ευρήματα, η πληρέστερη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν παρείχε ενδείξεις για διαφορά μεταξύ μεμονωμένων αντιψυχωσικών παραγόντων στην επιθετικότητα, και τονίστηκε ότι αν και αποτελεσματικά σε όλες τις διαγνώσεις, τα αντιψυχωσικά έχουν μόνο μέτρια αποτελέσματα, και αυτό πρέπει να σταθμίζει την απόφαση σχετικά με τη χρήση τους, η οποία πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Συμπερασματικά, αν και τα αντιψυχωσικά θα παραμείνουν μέρος της θεραπείας για την επιθετικότητα, η δραματική αύξηση στη χρήση τους δε φάνηκε δικαιολογημένη, δεδομένης της ύπαρξης σημαντικών παρενεργειών.

5. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΨΗΣ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ

Στην παρούσα μετανάλυση οι μελέτες που επιλέχθηκαν είναι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες τυφλές ή open label, σε ενήλικο πληθυσμό. Επίσης εξετάζουν την αποτελεσματικότητα ενός αντιψυχωσικού δεύτερης γενιάς σε σύγκριση με ένα τυπικό αντιψυχωσικό στην αντιμετώπιση της επιθετικής συμπεριφοράς στις ψυχωτικές διαταραχές. Εξαιρέθηκαν όλες οι μελέτες που αφορούσαν παιδιά, εφήβους, ηλικιωμένους καθώς και οποιεσδήποτε άλλες ψυχικές διαταραχές εκτός της σχιζοφρένειας. Οι ψυχικές διαταραχές που προκύπτουν από τη χρήση-εξάρτηση ουσιών ή αλκοόλ μπορούσαν να συμπεριληφθούν στη μετανάλυση εφόσον αφορούσαν σχιζοφρενική διαταραχή προκαλούμενη από αυτές και πληρούσαν και όλα τα υπόλοιπα κριτήρια συμπερίληψης. Ακόμη αποκλείστηκαν ανοϊκές διαταραχές, γενετικά νοσήματα, νευροψυχιατρικά σύνδρομα, νοητική υστέρηση και νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Στις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετανάλυση, τα αποτελέσματα

όσον αφορά τις αλλαγές στην ένταση της επιθετικότητας, της εχθρικότητας και της ευερεθιστότητας μετρήθηκαν με την κλίμακα PANSS και την υποκλίμακα αυτής PANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component).

Συμπεριελήφθησαν όλες οι μελέτες που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια από τις βάσεις δεδομένων που αναφέρθηκαν.

6. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Δύο ερευνητές, ανεξάρτητα, έκαναν επιλογή από τα άρθρα που είχαν αρχικά συλλεχθεί, με βάση μεθοδολογικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που έπρεπε να πληρούν οι ασθενείς για να συμπεριληφθούν στη μετανάλυση. Τα μεθοδολογικά χαρακτηριστικά περιελάμβαναν το όνομα του πρώτου συγγραφέα της μελέτης, την ημερομηνία δημοσίευσης της μελέτης η οποία έπρεπε να είναι από τον Φεβρουάριο του 2014 έως τον Μάρτιο του 2020 και το είδος της μελέτης το οποίο έπρεπε να είναι τυχαιοποιημένη.

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των ασθενών που καταγράφηκαν στη μετανάλυση, μετρήθηκε η βαθμολογία που σημείωναν οι ασθενείς στην κλίμακα PANSS ή PANSS-EC πριν από τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς και η τυπική απόκλιση αυτής της τιμής (SD), όσο και το σκορ στην κλίμακα PANSS ή PANSS-EC ύστερα από τη χορήγηση των φαρμάκων, τόσο των τυπικών όσο και των άτυπων αντιψυχωσικών, καθώς και την τυπική απόκλιση αυτής. Η μέση ηλικία των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη, ξεχωριστά για κάθε κατηγορία φαρμάκου που χορηγήθηκε, κατεγράφη επίσης από τους ερευνητές.

Μέσα από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας ανακτήθηκαν συνολικά 931 άρθρα. Από αυτά τα 528 βρέθηκαν στο Pubmed, τα 312 στη βάση Cochrane και 91 στο Scopus. Αρχικά εξαιρέθηκαν 438 άρθρα τα οποία δεν θεωρήθηκαν κατάλληλα ώστε να συμπεριληφθούν στη μετανάλυση. Αναλυτικότερα, οι μελέτες που εξαιρέθηκαν στην πρώτη φάση καταπιάνονταν κυρίως με τα εξής θέματα:

- Φλεγμονή στη σχιζοφρένεια
- Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στα ιδρύματα χρονίως πασχόντων ψυχικά ασθενών
- Τοξικότητα των φαρμακευτικών παραγόντων στο ήπαρ
- Κάπνισμα και σχιζοφρένεια
- Σχιζοφρένεια και αυτοκτονικότητα
- Ινδική κάνναβη και επιθετική συμπεριφορά
- Η επίδραση των αντιψυχωσικών στο μικροβίωμα του εντέρου
- Καταστολή ασθενών μηχανικά υποστηριζόμενων
- Επιθετική συμπεριφορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Κοκαΐνη και εγκεφαλικά κυκλώματα
- Ανακουφιστική φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς τελικού σταδίου
- Εγκεφαλικές δομές και συσχέτιση με εκδήλωση αντικοινωνικής συμπεριφοράς
- Σύνδρομο απόσυρσης από αλκοόλ
- Αντιμετώπιση της επιθετικότητας με κεταμίνη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών
- Χορήγηση ψυχοτρόπων φαρμάκων στη μονάδα εντατικής θεραπείας

- Χημική καταστολή με κεταμίνη σε σύγκριση με χρήση αντιψυχωσικών, βενζοδιαζεπινών και φυσικού περιορισμού
- Επίδραση νικοτίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν τραμαδόλη
- Μεταβολικές επιδράσεις των αντιψυχωσικών
- Αντιψυχωσικά στη διαχείριση της επιθετικότητας στην τοξίκωση από αλκοόλ
- Ουδετεροπενία σχετιζόμενη με λήψη αριπιπραζόλης
- Ο ρόλος του ραβδωτού σώματος και του προμετωπιαίου φλοιού στην εκδήλωση σχιζοφρένειας προκαλούμενης από αμφεταμίνη
- Συμπεριφορά αυτοτραυματισμών προκαλούμενη από αμφεταμίνη στα ποντίκια
- Επίπεδα ψευδαργύρου σε οξέως διεγερμένους ψυχιατρικούς ασθενείς
- Τριχοτιλομανία σχετιζόμενη με αριπιπραζόλη
- Υπερσεξουαλικότητα προκαλούμενη από αριπιπραζόλη
- Φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο τελικού σταδίου και ντελίριο με διέγερση με αντιψυχωσικά και βενζοδιαζεπίνες
- Χρήση αντιψυχωσικών για έλεγχο της διέγερσης κατά την αποσύνδεση από τον μηχανικό αερισμό
- Ο ρόλος του υποθαλάμου στην εκδήλωση επιθετικότητας στους άρρενες
- Μυοκαρδιοπάθεια από κλοζαπίνη
- Χρήση αντιψυχωσικών στις διαταραχές προσωπικότητας
- Αντιψυχωσικά κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης
- Επίπεδα στεροειδών στον ορό σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και διέγερση
- Εκδήλωση ψυχωσικών συμπτωμάτων ύστερα από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Άτυπα αντιψυχωσικά και σεξουαλικότητα
- Ανεπιθύμητες ενέργειες άτυπων αντιψυχωσικών
- Πρωτεϊνικές κινήσεις και αύξηση βάρους σε ασθενείς που λαμβάνουν άτυπα αντιψυχωσικά
- Αντιμετώπιση διεγερτικής συμπεριφοράς ύστερα από υπαραχνοειδή αιμορραγία
- Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών
- Λήψη αντιψυχωσικών και πρόσληψη βάρους
- Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις σε άτομα με σχιζοφρένεια
- Αντιψυχωσικά στο πρώτο επεισόδιο ψύχωσης
- Αντιμετώπιση της αυτοκτονικής συμπεριφοράς των ενηλίκων
- Φαρμακευτική αντιμετώπιση των τικ με αντιψυχωσικά φάρμακα
- Άτυπα αντιψυχωσικά για τη θεραπεία της νόσου Tourette

Από τα υπόλοιπα 493 άρθρα που θεωρήθηκαν κατάλληλα για περαιτέρω έλεγχο, εξαιρέθηκαν τελικά τα 429 για τους εξής λόγους:

-102 άρθρα αφορούσαν εφήβους και παιδιά. Αναφέρονταν για παράδειγμα στο πως τα αντιψυχωσικά επηρεάζουν το μικροβίωμα του εντέρου και το βάρος σε αυτά, στο πως χρησιμοποιούνται οι διάφορες κατηγορίες αντιψυχωσικών όπως για παράδειγμα η παλιπεριδόνη, η αριπιπραζόλη ή η ρισπεριδόνη στα παιδιά, στη θεραπεία των διαταραχών διαγωγής και των συμπεριφορικών αποκλίσεων με άτυπα αντιψυχωσικά, στην αντιμετώπιση της διέγερσης στα επείγοντα περιστατικά των παιδιατρικών πληθυσμών, στη χρήση ενέσιμων αντιψυχωσικών μακράς διάρκειας σε εφήβους με σοβαρά ψυχωσικά συμπτώματα και επιθετικότητα, στους κινδύνους από τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων στα παιδιά καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτά, στη χρήση αντιψυχωσικών για την αντιμετώπιση συνδρόμων όπως το Pitt-Hopkins ή το Prader Willi, στη διαχείριση με αυτή την ομάδα φαρμάκων των υπερκινητικών συνδρόμων, στην αντιμετώπιση των συναισθηματικών και συμπεριφορικών διαταραχών των παιδιών στα πλαίσια του αυτιστικού φάσματος διαταραχών, στη

διαχείριση της σοβαρής παιδικής επιθετικότητας, στη χορήγηση θεραπείας με κλοζαπίνη στους εφήβους με σοβαρή διεγερτική συμπεριφορά, στη θεραπεία των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων της νόσου Wilson σε εφήβους.

-13 μελέτες εστίαζαν σε ηλικιωμένους. Συγκεκριμένα αναφέρονταν στην αντιμετώπιση οξείας διέγερσης ηλικιωμένων ασθενών που πάσχουν από οποιαδήποτε σωματική νόσο, αλλά και τη διαχείριση χρόνιων συμπεριφορικών διαταραχών αυτής της ηλικιακής ομάδας ασθενών. Ακόμη μελετούσαν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωσικών στους ηλικιωμένους όπως και τη θνησιμότητα που σχετίζονταν με τη συνταγογράφηση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων.

-86 μελέτες είχαν θέμα διαφόρων ειδών άνοιες όπως Alzheimer και άλλες. Συγκεκριμένα μελετούσαν τη χρήση των αντιψυχωσικών στη θεραπεία των συμπεριφορικών διαταραχών στις άνοιες καθώς και την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών.

-32 μελέτες αναφέρονταν σε χρήση ή εξάρτηση ουσιών ή αλκοόλ. Συγκεκριμένα μελετούσαν τις προκαλούμενες από ψυχοτρόπες ουσίες ή αλκοόλ ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές συμπεριφοράς και τη φαρμακευτική αντιμετώπισή τους. Επίσης στη διαχείριση του συνδρόμου απόσυρσης από αλκοόλ στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Μια μελέτη αφορούσε την επίδραση της κοκαΐνης στα κυκλώματα του εγκεφάλου, μια άλλη στο πως η μεθαμφεταμίνη επηρεάζει τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα του εγκεφάλου και υπήρχε και ένα άρθρο για το ρόλο της σεροτονίνης στην επιρρέπεια στη χρήση και κατάχρηση ουσιών.

-18 αφορούσαν καταστάσεις delirium οποιασδήποτε αιτιολογίας και η αντιμετώπισή τους με αντιψυχωσικά διαφόρων κατηγοριών.

-Οι πειραματικές έρευνες και οι βιολογικές μελέτες ήταν συνολικά 53. Ανάμεσα σε αυτές υπήρχαν μελέτες για τη συμπεριφορά ερωτοτροπίας και τη συνακόλουθη επιθετικότητα στα ζώα, τη συσχέτιση των ντοπαμινεργικών και σεροτονινεργικών κυκλωμάτων του εγκεφάλου με την έκφραση της επιθετικότητας, τη μελέτη των νευροχημικών μονοπατιών που σχετίζονται με την αυτοτραυματιστική συμπεριφορά αλλά και με άλλου είδους έκφραση διέγερσης και επιθετικότητας, τις δομές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της κοινωνικής συμπεριφοράς. Στην ίδια ομάδα μελετών περιλαμβάνονταν και πειραματικές μελέτες φαρμακευτικών μορίων στο εργαστήριο σε πειραματόζωα.

- Μελέτες που εξέταζαν την επίδραση φαρμακευτικών παραγόντων στις συμπεριφορικές διαταραχές στον αυτισμό ήταν 38.

-Αυτές που αφορούσαν άλλα νευροαναπτυξιακά νοσήματα ήταν 16. Αυτές οι εργασίες αναφέρονταν στη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών του φάσματος της ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας.

-Οι εργασίες για τη φαρμακευτική διαχείριση της επιθετικής συμπεριφοράς και των ψυχωτικών διαταραχών σε άτομα με διανοητικές αναπηρίες ήταν 19.

-Μελέτες σχετικές με νευροψυχιατρικά σύνδρομα ήταν 7 (σύνδρομο Tourette, σύνδρομο Kleine-Levin αλλά και χορήγηση αντιψυχωσικών στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα της χορίας)

-Για νοσήματα με γενετικό υπόβαθρο βρέθηκαν 12 (σύνδρομο εύθραυστου X, νόσος Huntington, νόσος του Fahr, σύνδρομο Lesch-Nyhan)

-Οι υπόλοιπες 33 εργασίες εξέταζαν άλλες ψυχικές νόσους (ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, κατατονία, συναισθηματικές διαταραχές, σύνδρομο μετατραυματικού στρες, αγχώδεις διαταραχές), οι οποίες δε σχετίζονται στην κύρια έκφρασή τους με επιθετική συμπεριφορά.

Στη συνέχεια, από τις 64 μελέτες που τελικά θεωρήθηκαν έγκυρες και πλήρεις για περαιτέρω έλεγχο, τρεις συνεισέφεραν στην παρούσα μετανάλυση. Οι υπόλοιπες

εξαιρέθηκαν για μεθοδολογικούς λόγους, δεν πληρούσαν δηλαδή τα κριτήρια συμπερίληψης της μετανάλυσης (17 δεν ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, 28 δεν εξέταζαν την αποτελεσματικότητα ενός αντιψυχωσικού δεύτερης γενιάς σε σύγκριση με ένα τυπικό αντιψυχωσικό στην αντιμετώπιση της επιθετικής συμπεριφοράς και σε 16 τα αποτελέσματα όσον αφορά τις αλλαγές στην ένταση της επιθετικότητας, της εχθρικότητας και της ευερεθιστότητας δε μετρούνταν με την κλίμακα PANSS ή κάποια υποκλίμακα αυτής. Βέβαια σε κάποιες από αυτές τα κριτήρια αποκλεισμού αλληλοεπικαλύπτονταν, για παράδειγμα κάποιες μελέτες δεν χρησιμοποιούσαν ούτε την κλίμακα PANSS ή την PANSS-EC αλλά ούτε σύγκριναν τυπικά με άτυπα αντιψυχωσικά στην αποτελεσματικότητά τους).

Τα παραπάνω φαίνονται στον Πίνακα 2:

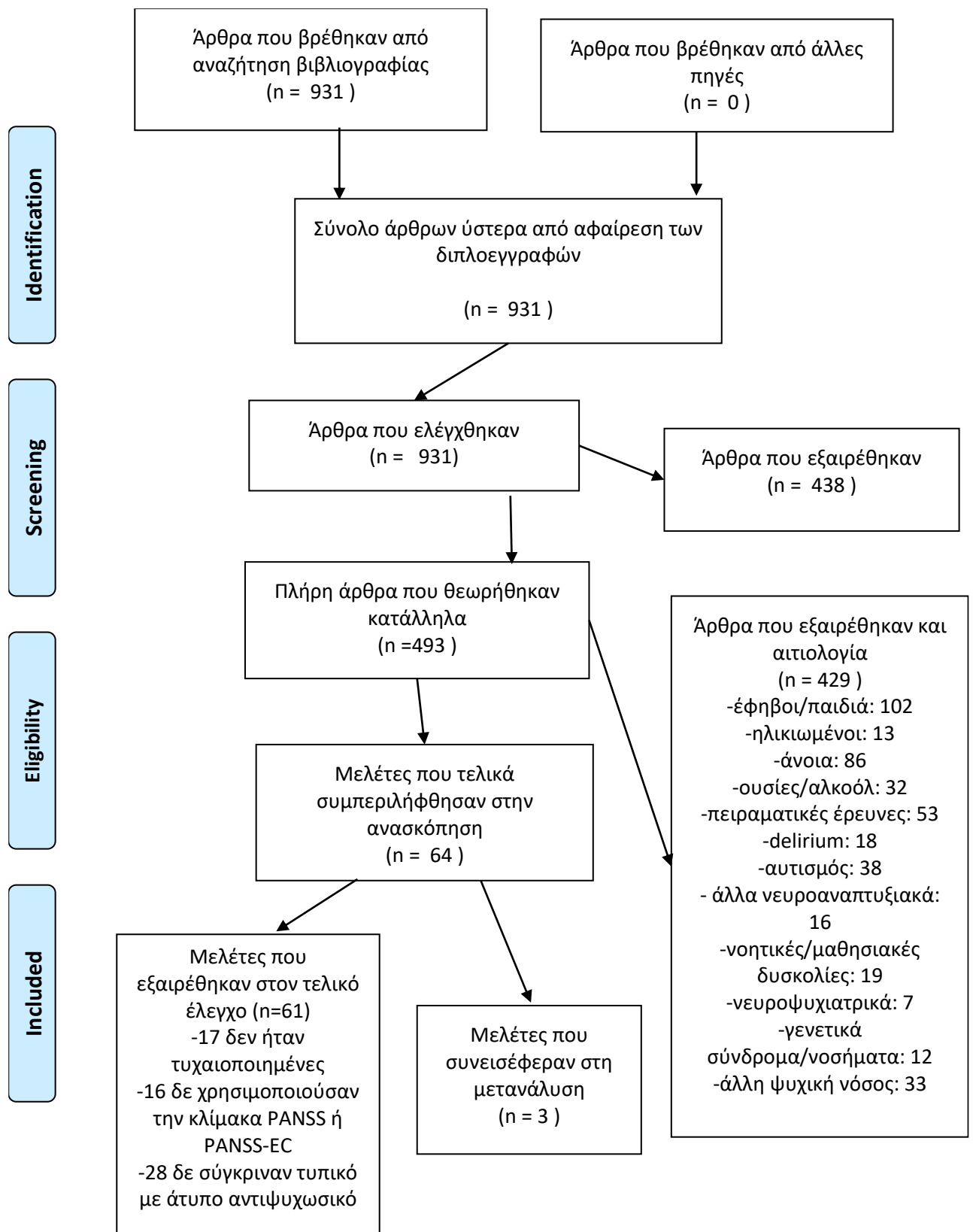
ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΛΟΜΕΝΩΝ/ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΕΛΕΤΩΝ	PUBMED	COCHRANE	SCOPUS
Έφηβοι/Παιδιά	75	21	6
Ηλικιωμένοι	13		
Άνοια	57	23	6
Ουσίες/Αλκοόλ	11	15	6
Πειραματικές/Βιολογικές έρευνες	29	5	19
Ντελίριο	9	9	
Αυτισμός	25	9	4
Λοιπά νευροαναπτυξιακά	8	4	4
Νοητική Υστέρηση	15	4	
Νευροψυχιατρικά	4	2	1
Γενετικά	5	7	
Άλλη ψυχική νόσος	13	19	1
Άλλα*	214	185	39
Έγκυρα για περαιτέρω έλεγχο	50	9	5

Σύνολα	528	312	91
--------	-----	-----	----

Πίνακας 2: Βάσεις δεδομένων άρθρων της μετανάλυσης και κατηγοριοποίηση αυτών.
*Στην κατηγορία «άλλα» περιλαμβάνονται οι 438 μελέτες που αρχικά εξαιρέθηκαν γιατί δεν καταπιάνονταν με το κυρίως θέμα της μετανάλυσης και επεξηγούνται στην αρχή του κεφαλαίου πριν από την οργάνωση των υπολοίπων μελετών σε συγκεκριμένες κατηγορίες.

Παρακάτω παρουσιάζεται το PRISMA flowchart (PRISMA diagram) σχετικά με τα αποτελέσματα της έρευνας κατά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας.

Σχήμα 6: PRISMA flowchart (PRISMA diagram)



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

7. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΟΥ ΣΥΝΕΙΣΕΦΕΡΑΝ ΣΤΗ ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ

Η σχιζοφρένεια είναι μια διαταραχή με πολύπλοκη πορεία. Η οξεία υποτροπή είναι συχνή κατά τη διάρκεια της σχιζοφρένειας και μπορεί ενίοτε να συνοδεύεται από καταστροφικές και βίαιες συμπεριφορές. Η προσπάθεια μείωσης της διέγερσης γίνεται με ενδομυϊκό σκεύασμα κατά προτίμηση. Η οξεία διέγερση είναι ένα από τα κοινά συμπτώματα των ασθενών με σχιζοφρένεια και μπορεί να σχετίζεται με βίαιη ή επιθετική συμπεριφορά. Ενδομυϊκά (IM) συμβατικά αντιψυχωσικά ή IM βενζοδιαζεπίνες (BZDs) συνήθως χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αυτών των συμπτωμάτων. Ωστόσο, τα συμβατικά αντιψυχωσικά ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξωπυραμδικών ανεπιθύμητων ενεργειών ή ακόμη και κίνδυνο για εμφάνιση κακώθους νευροληπτικού συνδρόμου. Η ενδομυϊκή χορήγηση BZD μπορεί να συσχετίζεται με υπερβολική καταστολή και αναπνευστικά προβλήματα.

Μια κοινή προσέγγιση για ταχεία καταστολή είναι η ταυτόχρονη χορήγηση αλοπεριδόλης και λοραζεπάμης. Ωστόσο, υπάρχουν ανησυχίες για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της οξείας δυστονίας και των εξωπυραμδικών συμπτωμάτων με τα αντιψυχωσικά φάρμακα και της σύγχυσης και της πιθανής αναπνευστικής καταστολής με τις βενζοδιαζεπίνες. Επειδή έχουν αναφερθεί βελτιωμένα προφίλ ανοχής όσον αφορά τα άτυπα αντιψυχωσικά, η χορήγηση παρεντερικά ενός αντιψυχωσικού δεύτερης γενιάς, αντιπροσωπεύει μια σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της οξείας διέγερσης.

Η μελέτη των **Hung-Yu Chan et al.** (2014) εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ολανζαπίνης IM σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και οξεία διαταραχή συμπεριφοράς στην Ταϊβάν. Ήταν μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των 10 mg / d IM ολανζαπίνης (n = 25) έναντι 7,5 mg / d αλοπεριδόλης (n = 24). Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να αξιολογηθεί η αλλαγή στην επιθετική συμπεριφορά από την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου σε 2 ώρες μετά την πρώτη ένεση στην κλίμακα PANSS. Οι αλλαγές στη βαθμολογία της κλίμακας 2 ώρες μετά την πρώτη ένεση IM δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ολανζαπίνης και αλοπεριδόλης. Και στις δύο ομάδες αναφέρθηκε η αϋπνία ως η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια και δεν αναφέρθηκε κάποιο σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν.

Η ενδομυϊκή ολανζαπίνη και αλοπεριδόλη ήταν εξίσου αποτελεσματικοί αντιψυχωσικοί παράγοντες για τη θεραπεία των διεγερμένων ασθενών με σχιζοφρένεια (Chan et al, 2014). Τόσο η IM ολανζαπίνη όσο και η IM αλοπεριδόλη έχουν αποδειχθεί ότι είναι ασφαλείς και καλά ανεκτές θεραπείες για ασθενείς με σχιζοφρένεια με διέγερση.

Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη φάση διαλογής τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 10 mg / ημέρα IM ολανζαπίνη είτε 7,5 mg / d αλοπεριδόλη. Συνολικά 49 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε IM ολανζαπίνη (n = 25) ή ομάδα αλοπεριδόλης IM (n = 24). Ωστόσο, 2 ασθενείς από την ομάδα ολανζαπίνης και 1 ασθενής της ομάδας αλοπεριδόλης δεν περιλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας δεδομένου ότι δεν έλαβαν τη χορήγηση φαρμάκων της μελέτης. Ένας άλλος ασθενής από την ομάδα ολανζαπίνης αποσύρθηκε λόγω της απόφασης του ερευνητή. Συνολικά, 45 ασθενείς (92%) ολοκλήρωσαν την 2ωρη περίοδο μελέτης.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας

Τόσο η ομάδα ολανζαπίνης όσο και η ομάδα αλοπεριδόλης παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στις 2 πρώτες ώρες στην πρωτοβάθμια ανάλυση αποτελεσματικότητας (βαθμολογία PANSS-EC). Και οι δύο θεραπείες έδειξαν ταχεία έναρξη αποτελεσματικότητας, με στατιστικά σημαντικές επιδράσεις, εμφανείς από τα πρώτα 15 λεπτά. Από την άλλη πλευρά, δεν υπήρχε διαφορά στη βελτίωση μεταξύ αυτών των 2 ομάδων εκτός από την επίσκεψη μετά την πρώτη ώρα όπου η ομάδα ολανζαπίνης παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση. Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν σημαντική αλλαγή στις 2 ώρες σε όλες τις δευτερεύουσες παραμέτρους αποτελεσματικότητας συμπεριλαμβανομένων των κλιμάκων ACES, συνολική βαθμολογία BPRS που προέρχεται από PANSS και θετική βαθμολογία BPRS που προέρχεται από PANSS. Το ποσοστό των ερωτηθέντων ήταν 59% (13/22) για την ομάδα ολανζαπίνης και 57% (13/23) για την ομάδα αλοπεριδόλης χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά.

Αυτή η μελέτη ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που επικεντρώθηκε σε πληθυσμό της Ταϊβάν σε ασθενείς με σχιζοφρένεια για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας IM ολανζαπίνης και IM αλοπεριδόλης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η IM ολανζαπίνη 10 mg ήταν αποτελεσματική, ασφαλής και καλά ανεκτή για τη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια και συμπτώματα διέγερσης, όπως μετρήθηκε από την αλλαγή στην κλίμακα PANSS-EC, από τη στιγμή της πρώτης ένεσης έως 2 ώρες μετά. Η ταχεία έναρξη της αποτελεσματικότητας παρατηρήθηκε τόσο στην ολανζαπίνη IM όσο και στην IM αλοπεριδόλη. Και στις δύο χορηγήσεις οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση ήδη από τα πρώτα 15 λεπτά, και τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν για 2 ώρες. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της IM ολανζαπίνης σε αυτή τη μελέτη ήταν παρόμοια με προηγούμενες μελέτες. Οι εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν τη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή και να θέσουν σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα των αντιψυχωσικών. Σε αυτήν τη μελέτη, η ολανζαπίνη IM είχε το ίδιο ποσοστό εμφάνισης EPS με την IM αλοπεριδόλη (4%). Αυτό το αποτέλεσμα διαφέρει από το αποτέλεσμα μιας προηγούμενης μελέτης, στην οποία περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της αλοπεριδόλης παρουσίασαν παρκινσονισμό (2,9% έναντι 16,7%) παρά τη στατιστική σημαντικότητα. Αυτή η διαφορά μπορεί να αποδοθεί στο μικρό μέγεθος του δείγματος στην συγκεκριμένη μελέτη. Ωστόσο, από τη διάρκεια της εκδήλωσης έως και τη διαχείριση που απαιτήθηκε για την επίλυση των EPS, στην ομάδα αλοπεριδόλης ήταν πιο εμφανής η σοβαρότητα.

Ο κύριος περιορισμός αυτής της μελέτης ήταν ότι δεν είχε σχεδιαστεί για να έχει ομάδα ελέγχου εικονικού φαρμάκου λόγω κλινικών και ηθικών προβληματισμών για τη θεραπεία οξέων ασθενών. Ο άλλος περιορισμός αυτής της μελέτης είναι το μικρό μέγεθος δείγματος, το οποίο περιορίσε την εγκυρότητα των στατιστικών στοιχείων και τη δυνατότητα να γίνουν στατιστικά έγκυρες συγκρίσεις μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. Επιπλέον, σε αυτή τη μελέτη δε λήφθηκε υπόψη η προτίμηση του ασθενούς και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των μελετώμενων φαρμάκων.

Συνοπτικά, βρέθηκε ότι σε σύγκριση της IM ολανζαπίνης με την IM αλοπεριδόλη, και οι δύο παρουσίασαν παρόμοια αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφάλειας στη θεραπεία ασθενών με σχιζοφρένεια και οξεία διέγερση. Η ενδομυϊκή ολανζαπίνη και αλοπεριδόλη έδειξαν γρήγορη επίδραση στη βελτίωση των συμπτωμάτων

επιθετικότητας μετά από 15 λεπτά από τη χορήγηση, η οποία επεκτεινόταν καθ' όλη τη διάρκεια των 2 ωρών της μελέτης. Παρουσίασαν επίσης καλή ανοχή, με λίγες εξωπυραμидικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η μελέτη των **Charles Lung-Cheng Huang et al. (2015)** πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφάλειας μεταξύ της ενδομυϊκής χορήγησης ολανζαπίνης και μεταξύ IM αλοπεριδόλης συν IM λοραζεπάμης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια με μέτρια έως σοβαρή διέγερση.

Ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη. Ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή (n=67), σε οξεία διέγερση, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 10 mg IM ολανζαπίνη (n=37) ή 5 mg IM αλοπεριδόλη συν 2 mg IM λοραζεπάμη (n=30). Η επιθετικότητα μετρήθηκε με την κλίμακα PANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component) και την ACES (Agitation-Calmness Evaluation Scale) κατά τις πρώτες 2 ώρες και στις 24 ώρες μετά την πρώτη ένεση. Η ασφάλεια των φαρμάκων αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλίμακας Simpson-Angus Scale και της Barnes Akathisia Rating Scale καταγράφοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τις 24 ώρες μετά την πρώτη ένεση. Η Clinical Global Impression-Severity Scale χρησιμοποιήθηκε επίσης για την αξιολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής. Οι βαθμολογίες PANSS-EC μειώθηκαν σημαντικά στις 2 ώρες μετά την πρώτη ένεση και στις δύο ομάδες. Η αλοπεριδόλη συν λοραζεπάμη δεν ήταν κατώτερη από την ολανζαπίνη στη μείωση της διέγερσης στις 2 ώρες. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες PANSS-EC ή ACES μεταξύ των δύο ομάδων εντός 2 ωρών μετά την πρώτη ένεση. Οι συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των ομάδων. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η IM αλοπεριδόλη (5 mg) συν λοραζεπάμη (2 mg) δεν ήταν κατώτερη από την IM ολανζαπίνη (10 mg) στη θεραπεία σχιζοφρενών ασθενών με μέτρια έως σοβαρή διέγερση (Cheng Huang et al., 2015).

Πρόσφατα δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι η IM ολανζαπίνη είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη μείωση της οξείας διέγερσης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, μανιακό επεισόδιο και άνοια. Στη διαχείριση της επιθετικότητας η ολανζαπίνη IM έχει αναφερθεί ότι είναι συγκρίσιμη με την IM μονοθεραπεία με αλοπεριδόλη στη σχιζοφρένεια, ανώτερη από τη μονοθεραπεία με λοραζεπάμη IM σε διπολική μανία και συγκρίσιμη με τη μονοθεραπεία με IM λοραζεπάμη στην άνοια. Επιπρόσθετα η IM ολανζαπίνη σχετίζεται με λιγότερες ανεπιθύμητες διαταραχές στην κινητικότητα από τη μονοθεραπεία με IM αλοπεριδόλη. Ο στόχος αυτής της μελέτης επομένως, ήταν να συγκρίνουμε το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ IM ολανζαπίνης και IM αλοπεριδόλης συν IM λοραζεπάμης σε σχιζοφρενείς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή διέγερση. Η υπόθεση ήταν πως η IM αλοπεριδόλη συν τη λοραζεπάμη θα ήταν κατώτερη από την ολανζαπίνη IM από την άποψη της αλλαγής της PANSS-EC στις 2 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου.

Αυτή η μελέτη ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, παράλληλη δοκιμή σύγκρισης της IM ολανζαπίνης και IM αλοπεριδόλης συν IM λοραζεπάμης σε τρεις ψυχιατρικές μονάδες οξέων περιστατικών νοσηλευόμενων ασθενών. Διεξήχθη από τον Σεπτέμβριο του 2006 έως τον Φεβρουάριο του 2009, και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και της Καλής Κλινικής Πρακτικής.

Νοσοκομειακοί ασθενείς που ήταν 18 έως 65 ετών και που είχαν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή πήραν μέρος στη μελέτη. Η διαδικασία της μελέτης αποτελούνταν από τη φάση διαλογής και την 24ωρη φάση θεραπείας. Μετά τον έλεγχο, οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, έλαβαν τυχαία θεραπεία με IM ολανζαπίνη ή IM αλοπεριδόλη συν λοραζεπάμη. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν το πολύ τρεις ενέσεις εντός της περιόδου 24 ωρών. Η δεύτερη και η τρίτη ένεση συνταγογραφήθηκαν κατά την κρίση των κλινικών ερευνητών. Μια δεύτερη ένεση ήταν επιτρεπτή μετά από 2 ώρες από την πρώτη ένεση. Μια τρίτη ένεση ήταν επιτρεπτή μετά από 4 ώρες από τη δεύτερη ένεση. Στα αντενδεικνυόμενα φάρμακα περιλαμβάνονταν αντιαρρυθμικά, αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, αντισπασμωδικά, αντιεμετικά και άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα επιτρέπονταν για νεοεμφανιζόμενα εξωπυραμιδικά συμπτώματα, αλλά όχι προφυλακτικά. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές της μελέτης στα 15 λεπτά, στα 30 λεπτά, 60 λεπτά και 120 λεπτά μετά την πρώτη ένεση. Η κλίμακα που χρησιμοποιήθηκε ήταν η PANSS-EC. Η επιθετικότητα αξιολογήθηκε περαιτέρω από την κλίμακα ACES. Η κλίμακα CGI-S χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της γενικής ψυχιατρικής κατάστασης.

Αξιολογήθηκε η αλλαγή στη βαθμολογία PANSS-EC 2 ώρες μετά την πρώτη ένεση και η αλλαγή στη βαθμολογία ACES 2 ώρες μετά την πρώτη ένεση επίσης. Ακόμη, μελετήθηκαν οι αλλαγές στις βαθμολογίες PANSS-EC, ACES και CGI-S 24 ώρες μετά την πρώτη ένεση. Βρέθηκε πως η αλοπεριδόλη συν τη λοραζεπάμη δεν ήταν κατώτερη από την ολανζαπίνη.

Συνολικά 294 ασθενείς αξιολογήθηκαν αρχικά, μετά από επείγουσα εισαγωγή. Μετά τη διαλογή, 67 ασθενείς μπήκαν στη φάση τυχαιοποίησης. Οι 67 ασθενείς, μεταξύ των οποίων 58 άτομα με σχιζοφρένεια και 9 άτομα με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, τυχαιοποιήθηκαν στις δύο ομάδες θεραπείας (37 στην ομάδα ολανζαπίνης, 30 στην ομάδα αλοπεριδόλης συν λοραζεπάμη), και όλοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

Συνολικά, οι ασθενείς είχαν μέτρια έως σοβαρή διέγερση (μέση βαθμολογία PANSS-EC: 21.4 συν πλην 4.2). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στο φύλο, την ηλικία, την ηλικία έναρξης της νόσου, τη διάρκεια του τρέχοντος ψυχωτικού επεισοδίου ή του βασικού PANSS-EC σκορ.

Οι βαθμολογίες PANSS-EC μειώθηκαν σημαντικά στις 2 ώρες μετά την πρώτη ένεση και στις δύο ομάδες. Η διαφορά μεταξύ αλοπεριδόλης συν λοραζεπάμης και ολανζαπίνης ήταν 0,3 μονάδες υπέρ της ολανζαπίνης (με τα χαμηλότερα όρια εμπιστοσύνης 97,5%), επομένως μη κατωτερότητα. Όσον αφορά το κατευναστικό αποτέλεσμα, οι βαθμολογίες ACES αυξήθηκαν σημαντικά στις 2 ώρες και στις δύο ομάδες. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο PANSS-EC ή ACES σκορ μεταξύ των δύο ομάδων στα 15 λεπτά, 30 λεπτά, 60 λεπτά και 120 λεπτά μετά την πρώτη ένεση, αν και η ομάδα ολανζαπίνης έτεινε να έχει ταχύτερη δράση την 1η ώρα μετά την πρώτη ένεση. Το ποσοστό ανταπόκρισης (ορίζεται από τουλάχιστον 40% μείωση από την αρχική τιμή στο PANSS-EC στις 2 ώρες) δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό μεταξύ των δύο ομάδων. Το ποσοστό των συμμετεχόντων με ACES 8 ή 9 δεν ήταν επίσης σημαντικά διαφορετικό μεταξύ των δύο ομάδων. Οι αλλαγές στα CGI-S και PANSS-EC από την έναρξη έως 24 ώρες μετά την πρώτη ένεση δεν ήταν σημαντικές μεταξύ των δύο ομάδων. Πέντε ασθενείς (13,5%) έλαβαν μια δεύτερη ένεση και δύο ασθενείς (5,4%) έλαβαν μια τρίτη ένεση στην ομάδα ολανζαπίνης, ενώ στην ομάδα της

αλοπεριδόλης συν λοραζεπάμη, πέντε (16,7%) ασθενείς έλαβαν μια δεύτερη ένεση και κανείς από τους συμμετέχοντες δεν έλαβε τρίτη ένεση. Ωστόσο, οι συχνότητες έγχυσης των ενέσεων μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές.

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι αλλαγές στις βαθμολογίες των κλιμάκων SAS και Barnes Akathisia Rating Scale από την έναρξη έως 24 ώρες μετά την πρώτη ένεση δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Τα περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών δεν ήταν επίσης σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, οξεία δυστονία εμφανίστηκε μόνο στην ομάδα αλοπεριδόλη συν λοραζεπάμη.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 5 mg IM αλοπεριδόλης συν 2 mg IM λοραζεπάμης δεν ήταν κατώτερα από 10 mg IM ολανζαπίνης για τη θεραπεία οξείας διέγερσης, όπως αποκαλύπτεται από τις αλλαγές στη βαθμολογία PANSS-EC εντός 2 ωρών μετά την πρώτη ένεση. Τα δεδομένα έδειξαν ότι υπήρχε μια τάση για ελαφρώς ταχύτερη δράση της θεραπείας με ολανζαπίνη IM, όπως παρατηρήθηκε από τις αλλαγές στις βαθμολογίες PANSS-EC εντός μίας ώρας μετά την πρώτη ένεση. Ωστόσο, οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές και μηδενίστηκαν σχεδόν στις 2 ώρες μετά την πρώτη ένεση, υποδηλώνοντας ότι η ολανζαπίνη IM ίσως να έχει ταχύτερη δράση, αλλά η IM αλοπεριδόλη συν λοραζεπάμη δεν είναι κατώτερες στις 2 ώρες μετά την πρώτη ένεση.

Όσον αφορά το ηρεμιστικό αποτέλεσμα (όπως μετράται από την κλίμακα ACES), αν και η μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων κατά τις πρώτες 2 ώρες ή στο τέλος των 24 ωρών, η ολανζαπίνη IM φαίνεται να έχει ελαφρώς ταχύτερη δράση την πρώτη ώρα. Επιπλέον, η μελέτη έδειξε ότι και οι δύο θεραπείες επέφεραν αποδεκτό ηρεμιστικό αποτέλεσμα χωρίς υπερβολική καταστολή στις πρώτες 2 ώρες μετά την ένεση.

Αν και στη μελέτη δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των δύο ομάδων στο τέλος των 24 ωρών, τα προφίλ τους ήταν ελαφρώς διαφορετικά. Για παράδειγμα, η οξεία δυστονία εμφανίστηκε μόνο στην ομάδα αλοπεριδόλης συν λοραζεπάμη (1 στους 30 ασθενείς, 3,3%). Επιπλέον, φάνηκε να υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα ζάλης /υπνηλίας στην ομάδα της αλοπεριδόλης συν λοραζεπάμη. Αντίθετα, μόνο ένας ασθενής στην ομάδα ολανζαπίνης ανέφερε αίσθημα παλμών. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι, σε σύγκριση με την αλοπεριδόλη IM, η ολανζαπίνη προκαλεί χαμηλότερο βαθμό δυστονίας και παρκινσονισμό, αλλά σε μεγαλύτερο ποσοστό υπόταση. Σε σύγκριση με την IM λοραζεπάμη, η ολανζαπίνη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί σε παρόμοια συχνότητα υπνηλία και ζάλη. Όταν συνδυάζεται αλοπεριδόλη με λοραζεπάμη, λόγω των επιπρόσθετων επιδράσεων των βενζοδιαζεπινών, μπορεί να υπάρχει χαμηλότερη συχνότητα οξείας δυστονίας. Ωστόσο, ο πιθανός κίνδυνος συνεργικών ηρεμιστικών επιδράσεων μπορεί να αυξηθεί.

Υπήρχαν διάφοροι περιορισμοί σε αυτήν τη μελέτη. Πρώτον, αυτή ήταν μια ανοιχτή δοκιμή, οπότε ενδέχεται να εισήχθησαν ορισμένες προκαταλήψεις στη διαδικασία αξιολόγησης. Δεύτερον, δεν υπήρχε ομάδα εικονικού φαρμάκου. Τρίτον, το μέγεθος του δείγματος μπορεί να μην ήταν αρκετά μεγάλο για να έχει επαρκή ισχύ για την ανίχνευση διαφορών μεταξύ των δύο θεραπευτικών σχημάτων. Τέταρτον, η σοβαρότητα της διέγερσης των 180 αποκλεισμένων ασθενών βασίστηκε στην κλινική

κρίση αξιολογητών και όχι σε επίσημη αξιολόγηση χρησιμοποιώντας την κλίμακα PANSS-EC. Ωστόσο, αυτό δεν προκατέβαλε σημαντικά τα αποτελέσματα γιατί υιοθετήθηκε μια διαδικασία τυχαιοποίησης σε αυτή τη μελέτη. Περαιτέρω έρευνα πρέπει να πραγματοποιηθεί με καλά σχεδιασμένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος για να παραχθούν περισσότερα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών των θεραπευτικών αγωγών.

Οι στόχοι της μελέτης των **Viroj Verachai et al. (2014)** ήταν η σύγκριση των αντιψυχωσικών ιδιοτήτων και των ανεπιθύμητων ενεργειών της κουετιαπίνης, ενός άτυπου αντιψυχωσικού, με την αλοπεριδόλη, μια τυπική θεραπεία για τη ψυχωτική διαταραχή, σε άτομα με ψύχωση εκλυόμενη από μεθαμφεταμίνη. Ογδόντα άτομα που παρουσίασαν ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, δηλαδή θεραπεία με κουετιαπίνη (n = 36) και θεραπεία με αλοπεριδόλη (n = 44). Εξήντα οκτώ ασθενείς (85%) ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο μελέτης, δηλαδή θεραπεία με κουετιαπίνη τουλάχιστον 100 mg ημερησίως ή με αλοπεριδόλη τουλάχιστον 2 mg ημερησίως, από το στόμα, μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες. Οι δόσεις αυξάνονταν κάθε 5 ημέρες έως ότου δεν παρατηρούνταν ψυχωτικά συμπτώματα σύμφωνα με την κλίμακα PANSS.

Αποτελέσματα

Τριάντα δύο (89%) άτομα από την ομάδα της κουετιαπίνης και 37 άτομα (84%) από την ομάδα της αλοπεριδόλης παρουσίασαν ύφεση στο τέλος της μελέτης. Οι συνολικές βαθμολογίες των ομάδων κουετιαπίνης και αλοπεριδόλης ήταν $82,4 \pm 16,6$ και $90,0 \pm 18,4$, αντίστοιχα (μέσος όρος \pm SD, $p = 0,06$). Τα αποτελέσματα ήταν αλλαγή από τη βασική γραμμή $-47,8$ για την ομάδα κουετιαπίνης και $-53,2$ για την ομάδα αλοπεριδόλης. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των αντιψυχωσικών επιδράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών της κουετιαπίνης και της αλοπεριδόλης. Βρέθηκε λοιπόν πως η κουετιαπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντιψυχωσική θεραπεία για ασθενείς που εμφανίζουν ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη, με συγκρίσιμα θεραπευτικά αποτελέσματα και παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, με τη θεραπεία με κλασικά αντιψυχωσικά φάρμακα.

Η μεθαμφεταμίνη είναι ένα σοβαρό και παγκόσμιο πρόβλημα και εκτιμάται ότι 14-54 εκατομμύρια άτομα χρησιμοποιούν διεγερτικά τύπου αμφεταμίνης (UNODC 2012). Παγκοσμίως, η μεθαμφεταμίνη χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο σε δύο μορφές, δηλαδή χάπια (γνωστό ως speed pill, 'yaba') (ice) ή κρυσταλλική μορφή (ice). Σε τακτικούς χρήστες, η μεθαμφεταμίνη μπορεί να προκαλέσει πολλές νευροψυχιατρικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου του άγχους, της κατάθλιψης ή των ψυχωτικών επεισοδίων. Η προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη ψύχωση είναι μια σοβαρή νευροψυχιατρική πάθηση με κυρίαρχα συμπτώματα ψευδαισθήσεις (κυρίως παρανοϊκού τύπου) και ενέχει υψηλό κίνδυνο ταυτόχρονης εμφάνισης βίαιων συμπεριφορών.

Τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της χλωροπρομαζίνης, της αλοπεριδόλης και της θειοριδαζίνης θεωρούνται θεραπεία επιλογής για τη ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη. Ωστόσο, ένα ειδικό μειονέκτημα που αφορά αυτόν τον πληθυσμό είναι ο ρόλος της υπολειπόμενης του ντοπαμινεργικού συστήματος σε χρόνια χρήση μεθαμφεταμίνης, που μπορεί να είναι υπεύθυνο για τα κλινικά

συμπτώματα της απόσυρσης ή των υποτροπών. Ο επιθετικός ντοπαμινεργικός αποκλεισμός από τα τυπικά αντιψυχωσικά όπως η αλοπεριδόλη υποτίθεται ότι επιδεινώνει την επιθυμία για μεθαμφεταμίνη και με αυτόν τον τρόπο μειώνονται τα κίνητρα για συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής και οι ασθενείς οδηγούνται ευκολότερα στην υποτροπή και στη χρήση ναρκωτικών. Επιπλέον, αυτοί οι κλασικοί ανταγωνιστές ντοπαμίνης έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. εξωπυραμидικά συμπτώματα και αντιχολινεργικές παρενέργειες.

Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα που στοχεύουν κυρίως τους υποδοχείς ντοπαμίνης D2 και τους υποδοχείς σεροτονίνης 5-HT_{2A}, έχουν λιγότερες παρενέργειες όπως εξωπυραμидικά συμπτώματα. Η κλοζαπίνη, η ολανζαπίνη, η ζιπρασιδόνη και η κουετιαπίνη είναι άτυπα αντιψυχωσικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των πρωτογενών ψυχωσικών διαταραχών, δηλαδή της σχιζοφρένειας, με αποτέλεσμα τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της μνήμης, της προσοχής / επαγρύπνησης και των εκτελεστικών λειτουργιών. Άτομα με εθισμό είναι γνωστό ότι εμφανίζουν βλάβη σε ορισμένες εκτελεστικές και γνωστικές λειτουργίες.

Ωστόσο, μέχρι σήμερα, οι γνώσεις σχετικά με τις επιπτώσεις των άτυπων αντιψυχωσικών στην ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη είναι περιορισμένες. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει πως η θεραπεία με άτυπα αντιψυχωσικά ήταν αποτελεσματική στα άτομα με ψυχιατρικές διαταραχές που προκαλούνταν από κατάχρηση ουσιών. Για παράδειγμα, η ολανζαπίνη μείωσε τα ψυχωτικά συμπτώματα σε ασθενείς με εξάρτηση από κοκαΐνη. Ωστόσο, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην αντιψυχωτική αποτελεσματικότητα μεταξύ αλοπεριδόλης και ολανζαπίνης, αν και η ολανζαπίνη είχε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μείωσε την επιθυμία για χρήση ουσιών σε ασθενείς με συννοσηρότητα ψυχωτικής διαταραχής και εξάρτησης ουσιών. Αποδείχθηκε ότι άτομα με ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη ανταποκρίθηκαν κατά 93% των περιπτώσεων στη θεραπεία με ολανζαπίνη, ενώ η αλοπεριδόλη μείωσε τα ψυχωτικά συμπτώματα στο 79,3% των ασθενών, αν και οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Η κουετιαπίνη είναι ένα άτυπο αντιψυχωσικό φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των διβενζοθειαζεπινών. Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα στοχεύουν τα ντοπαμινεργικά κυκλώματα του εγκεφάλου, ειδικά το μεσομεταιχμιακό που σχετίζεται με τα θετικά συμπτώματα της ψύχωσης και τις φλοιώδεις περιοχές που σχετίζονται με τα αρνητικά συμπτώματα και τα γνωστικά ελλείμματα μέσω 5HT_{1A}- και 5HT_{2A}-εξαρτώμενους υποδοχείς. Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα δεσμεύονται σε υποδοχείς ντοπαμίνης D1 και ντοπαμίνης D2 αλλά σε μικρότερη έκταση από την αλοπεριδόλη ή άλλα τυπικά αντιψυχωσικά. Επιπλέον, τα άτυπα αντιψυχωσικά στοχεύουν το σύστημα σεροτονίνης δεσμεύοντας τους 5HT₂ και 5HT_{1A} υποδοχείς, οι οποίοι στη συνέχεια θα επηρεάσουν τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στη μελαιοραβδωτή οδό. Η κύρια θεραπευτική αποτελεσματικότητα των άτυπων αντιψυχωσικών είναι η μείωση της δραστηριότητας της ντοπαμίνης D2. Ωστόσο, οι ιδιότητες της κουετιαπίνης διαφέρουν από τα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, δηλαδή την ολανζαπίνη, τη ρισπεριδόνη, τη σερτινδόλη και τη ζιπρασιδόνη. Έχει χαμηλότερη συγγένεια με τους υποδοχείς D2 και 5-HT_{2A}, παρόμοια με την κλοζαπίνη και έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τους υποδοχείς ισταμίνης σε σχέση με τα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα. Έτσι, η μέτρια συγγένεια με τους υποδοχείς ντοπαμίνης της κουετιαπίνης μπορεί να κάνει την κουετιαπίνη φάρμακο επιλογής για τη θεραπεία ψυχωτικών συμπτωμάτων σε

υποντοπαμινεργικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που κάνουν χρόνια χρήση διεγερτικών.

Με βάση μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, έχει υποθεθεί ότι η ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη προκύπτει από φαινόμενα ευαισθητοποίησης και ότι η μακροχρόνια χρήση χαμηλής δόσης αντιψυχωσικών μπορεί να βοηθήσει στην αποτροπή των υποτροπών ψυχωτικών επεισοδίων.

Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης στη μείωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με τα αντιψυχωσικά αποτελέσματα της αλοπεριδόλης. Ογδόντα άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω με τρέχον επεισόδιο ψύχωσης προκαλούμενης από μεθαμφεταμίνη που νοσηλεύτηκαν μεταξύ Μαρτίου 2010 και Σεπτεμβρίου 2011 συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς εισήχθησαν στο Ινστιτούτο Thanagarak στην Ταϊλάνδη, ένα από τα μεγαλύτερα κέντρα θεραπείας κατάχρησης ουσιών στη Νοτιοανατολική Ασία. Δεν υπήρχε όριο (δηλαδή ποσό ή διάρκεια) της χρήσης μεθαμφεταμίνης για να επιλεγούν τα άτομα να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Μέτρηση και μέθοδοι: Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν τυχαία σε θεραπεία με κουετιαπίνη (n = 36) και θεραπεία με αλοπεριδόλη (n = 44). Η κουετιαπίνη ξεκίνησε με δόση 100 mg την ημέρα και η αλοπεριδόλη ξεκίνησε στα 2 mg την ημέρα. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 4 εβδομάδες. Οι δόσεις των φαρμάκων αυξάνονταν (δηλαδή κουετιαπίνη από 100 mg έως 200 και 300 mg και αλοπεριδόλη από 2 mg έως 4 και 6 mg) κάθε 5 ημέρες εφόσον τα ψυχωτικά συμπτώματα παρέμεναν (βαθμολογία PANSS ≥ 38). Εάν τα άτομα είχαν επιθετικά ή βίαια συμπτώματα και χρειαζόταν άμεσος έλεγχος των συμπτωμάτων, 10 mg διαζεπάμης ενδοφλεβίως κάθε 4 ώρες επιτρεπόταν για έλεγχο των συμπτωμάτων.

Τα ψυχωτικά συμπτώματα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την κλίμακα PANSS από εκπαιδευμένο ερευνητή. Το PANSS βαθμολογούνταν κάθε μέρα την πρώτη εβδομάδα και μετά κάθε 2 ημέρες για 3 εβδομάδες (συνολική διάρκεια μελέτης 4 εβδομάδων). Στη μελέτη θεωρήθηκε ότι συνολική βαθμολογία PANSS ≥ 38 έδειχνε ότι οι ασθενείς εμφανίζουν ακόμη ψυχωτικά συμπτώματα. Ένα PANSS συνολικής βαθμολογίας = 33 (η χαμηλότερη βαθμολογία) έδειχνε ότι οι ασθενείς βελτιώνονταν σημαντικά αφού τα συμπτώματα ήταν σε ύφεση. Όταν το συνολικό σκορ PANSS ήταν 33, οι δόσεις αντιψυχωσικών συνεχίζονταν για τουλάχιστον 1 εβδομάδα και μετά μειώνονταν ή συνεχίζονταν, ανάλογα με την απόφαση του ιατρού.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωσικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των εξωπυραμιδικών (δηλαδή του παρκινσονισμού), ή που αφορούσαν τη μεσοφλοιώδη και μεσομεταιχμιακή οδό (δηλαδή απάθεια), οι αντιχολινεργικές επιδράσεις (δηλ. ξηροστομία), ο αδρενεργικός αποκλεισμός (δηλαδή υπόταση) και τα αντισταμινικά αποτελέσματα (δηλ. καταστολή) ελέγχονταν και καταγράφονταν συνεχώς.

Από τα 97 άτομα που αρχικά επιλέχθηκαν, 80 ασθενείς τελικά συμμετείχαν στη μελέτη. Οι λόγοι αποκλεισμού ήταν ένα προηγούμενο ψυχωτικό επεισόδιο με άγνωστη αιτία (n = 6), η λήψη άμεσης θεραπείας ενέσιμου αντιψυχωσικού φαρμάκου συμπεριλαμβανομένης της αλοπεριδόλης έως ότου ελεγχθούν οι βίαιες συμπεριφορές (n = 9) και η ταυτόχρονη χρήση άλλων παράνομων ουσιών συμπεριλαμβανομένης της

κάνναβης ($n = 2$). Εξήντα οκτώ ασθενείς ολοκλήρωσαν τη θεραπεία, δηλαδή συμμετείχαν στη μελέτη για 4 εβδομάδες ή παρουσίασαν κλινική ύφεση με PANSS σκορ = 33. Τριάντα ένας ασθενείς συμμετείχαν στην ομάδα της κουετιαπίνης και 37 στην ομάδα θεραπείας με αλοπεριδόλη.

Οι ασθενείς στην ομάδα της κουετιαπίνης δεν διέφεραν σημαντικά από όσους άνηκαν στην ομάδα της αλοπεριδόλης όσον αφορά το φύλο, την οικογενειακή κατάσταση, το επίπεδο εκπαίδευσης και τη χρήση μεθαμφεταμίνης. Ωστόσο, τα άτομα στην ομάδα της αλοπεριδόλης ήταν πιο πιθανό να είναι νεότεροι από αυτούς της ομάδας κουετιαπίνης. Η μέση δοσολογία των αντιψυχωσικών φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ήταν $2,3 \pm 0,8$ mg στην αλοπεριδόλη και $112,2 \pm 34,0$ mg στην ομάδα κουετιαπίνης. Οκτώ άτομα (18,2%) στην ομάδα της αλοπεριδόλης και πέντε άτομα (13,9%) στην ομάδα της κουετιαπίνης χρειάστηκαν αύξηση της αντιψυχωσικής δοσολογίας. Δεκατρία (29,5%) άτομα στην ομάδα αλοπεριδόλης και επτά (19,4%) άτομα στην κουετιαπίνη έλαβαν διαζεπάμη κατά τη διάρκεια της μελέτης (μέσες συνολικές δόσεις = $13,9 \pm 6,5$ mg και $15,7 \pm 5,3$ mg σε αλοπεριδόλη και κουετιαπίνη, αντίστοιχα). Η μέση βαθμολογία PANSS συνολικών θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων κατά την έναρξη της ομάδας αλοπεριδόλης δεν διέφερε από εκείνη της ομάδας κουετιαπίνης. Ωστόσο, η βασική βαθμολογία της γενικής ψυχοπαθολογίας στην ομάδα αλοπεριδόλης ήταν υψηλότερη από αυτήν της κουετιαπίνης. Στο τελικό σημείο μελέτης η συνολική PANSS, θετικών, αρνητικών συμπτωμάτων και γενικής ψυχοπαθολογίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Τόσο η αλοπεριδόλη όσο και η κουετιαπίνη είχαν σημαντικές επιπτώσεις στη μείωση της βαθμολογίας PANSS. Μεταξύ των ομάδων θεραπείας, η κουετιαπίνη μείωσε τα ψυχωτικά συμπτώματα σε μεγαλύτερο βαθμό από την αλοπεριδόλη. Ωστόσο, η επίδραση στη βαθμολογία PANSS όσον αφορά το συνολικό σκορ μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας δεν παρουσίασε διαφορά στατιστικά σημαντική. Όσον αφορά τα άτομα, το 84,1% (37 από τα 44) από την ομάδα αλοπεριδόλης και το 88,9% (32 στα 36) από την ομάδα κουετιαπίνης εμφάνισε αποδρομή των ψυχωσικών συμπτωμάτων (δηλ. βαθμολογία PANSS = 33). Ο αριθμός των ημερών για θεραπεία στο 75% ήταν 20 ημέρες στην ομάδα της αλοπεριδόλης και 22 ημέρες στην ομάδα κουετιαπίνης. Ο αριθμός των ημερών με 25%, 50% και 75% ποσοστό θεραπείας δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

Αυτή η μελέτη ήταν η πρώτη του είδους της που περιέγραψε την αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης για τη θεραπεία της ψύχωσης προκαλούμενης από μεθαμφεταμίνη, χρησιμοποιώντας αυστηρά τυχαία ελεγχόμενη σχεδίαση μελέτης. Η δοκιμή έδειξε ότι η κουετιαπίνη ήταν εξίσου αποτελεσματική για τη θεραπεία της ψύχωσης προκαλούμενης από μεθαμφεταμίνη όπως η αλοπεριδόλη και με συγκρίσιμες παρενέργειες. Επιπλέον, υπήρχε μια τάση ($p = 0,05$) η κουετιαπίνη να έχει καλύτερη επίδραση από την αλοπεριδόλη στη μείωση της κλίμακας PANSS στη συνολική βαθμολογία, αν και αυτές οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές όταν έγινε προσαρμογή στα δημογραφικά δεδομένα και σε άλλα δεδομένα που σχετίζονται με τη χρήση μεθαμφεταμίνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κουετιαπίνης που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη μελέτη είναι παρόμοιες με εκείνες που βρέθηκαν σε προηγούμενες μελέτες, δηλαδή αντισταμινικές ανεπιθύμητες ενέργειες (καταστολή) και αντιχολινεργικές παρενέργειες (ξηροστομία) παρατηρούνται συχνά, ενώ μόνο λίγοι ασθενείς εμφανίζουν εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι γνωστό ότι τα

αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς έχουν λιγότερες εξωπυραμιδικές παρενέργειες σε σύγκριση με την αλοπεριδόλη αν και στη συγκεκριμένη μελέτη αποκλείστηκε ένα τέτοιο συμπέρασμα εν μέρει λόγω της χαμηλής δόσης των αντιψυχωσικών και τη σύντομη διάρκεια της μελέτης. Η κουετιαπίνη είναι ένα άτυπο αντιψυχωτικό φάρμακο με πιθανή δράση στην περιοχή του εγκεφάλου που μπορεί να ελέγξει την επιθυμία για αλκοόλ (Ray et al. 2011). Οι Sattar et al (2004) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης ως θεραπεία για εξάρτηση από το αλκοόλ, την κοκαΐνη και τη μεθαμφεταμίνη σε χρήστες ουσιών με άγχος. Διαπιστώθηκε ότι η κουετιαπίνη θα μπορούσε να ανακουφίσει τα προβλήματα ύπνου, την αϋπνία, τη διέγερση, το ψυχολογικό και σωματικό άγχος, μειώνοντας παράλληλα την επιθυμία για χρήση ουσιών (από σκορ 10 έως 5,9). Άλλες μελέτες έχουν προτείνει μια δράση της κουετιαπίνης ενάντια στην επιθυμία για κατανάλωση αλκοόλ ή ψυχοδιεγερτικών.

Αντίθετα, η υψηλή ικανότητα δέσμευσης στον υποδοχέα ντοπαμίνης των τυπικών αντιψυχωσικών μπορεί να επιδεινώσει την επιθυμία για ουσίες στο ήδη υποντοπαμινεργικό περιβάλλον του εγκεφάλου που προκαλείται από τη χρόνια χρήση ουσιών. Επιπλέον, τα τυπικά αντιψυχωσικά όπως η αλοπεριδόλη έχουν εντονότερες εξωπυραμιδικές παρενέργειες από την κουετιαπίνη και μπορεί να επιδεινώσουν τα αρνητικά συμπτώματα (δηλαδή την ανηδονία).

Η συγκεκριμένη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι και τα δύο φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανακούφιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων σε άτομα που παρουσιάζουν ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη. Η κουετιαπίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία για την ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη εάν η αλοπεριδόλη αντενδείκνυται.

Στους δύο πίνακες παρακάτω καταγράφονται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των τριών μελετών που συνεισέφεραν στη μετανάλυση.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΕΤΟΣ	N ΤΥΠΙΚΑ ΑΝΤΙΨΥ- ΧΩΣΙΚΑ	ΤΥΠΙΚΗ Α ΗΛΙΚΙΑ A mean	mean PAN SS	PAN SS sd	N ΑΤΥΠ Α ΑΝΤΙΨ ΥΧΩΣΙ ΚΑ	ΑΤΥ ΠΑ ΗΛΙΚ ΙΑ mean	mean PAN SS	PAN SS sd
Hung-Yu Chan et al.	2014	24	38,2	9,8	4	25	33,9	11,8	5,7
Charles Lung-Cheng Huang et al.	2015	30	41,3	12,7	4	37	37,1	12	4,9
Verachai V. et al	2014	44	22,8	7,5	1,5	36	25,2	7,2	0,8

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά των μελετών της μετανάλυσης. Οι τιμές PANSS στον πίνακα αφορούν τις τελικές τιμές PANSS, μετά τη φαρμακευτική παρέμβαση (τόσο με τυπικά όσο και με άτυπα αντιψυχωσικά).

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΕΚΔΟΣΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Hung-Yu Chan et al.	Journal of Clinical Psychopharmacology	49	Σύγκριση im ολανζαπίνης με im αλοπεριδόλης
Charles Lung-Cheng Huang et al.	Journal of the Formosan Medical Association	67	Σύγκριση im ολανζαπίνης με im αλοπεριδόλης με προσθήκη λοραζεπάμης
Verachai V. et al	Psychopharmacology Springer-Verlag	80	Σύγκριση αλοπεριδόλης και κουατιεπίνης για την αντιμετώπιση της προκαλούμενης από μεθαμφεταμίνη ψύχωσης

Πίνακας 4: Φαρμακευτικοί παράγοντες που συγκρίθηκαν στη μετανάλυση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη των **Hung-Yu Chan et al. (2014)** εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ολανζαπίνης IM σε σχέση με τη χορήγηση αλοπεριδόλης IM σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και οξεία διαταραχή συμπεριφοράς.

Οι **Charles Lung-Cheng Huang et al. (2015)** πραγματοποίησαν μια μελέτη για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφαλείας μεταξύ της ενδομυϊκής χορήγησης ολανζαπίνης και μεταξύ IM αλοπεριδόλης συν IM λοραζεπάμης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια με μέτρια έως σοβαρή διέγερση.

Οι **Viroj Verachai et al. (2014)** σύγκριναν τις αντιψυχωσικές ιδιότητες αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της κουετιαπίνης με την αλοπεριδόλη, μια τυπική αντιψυχωσική θεραπεία, σε άτομα με ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη.

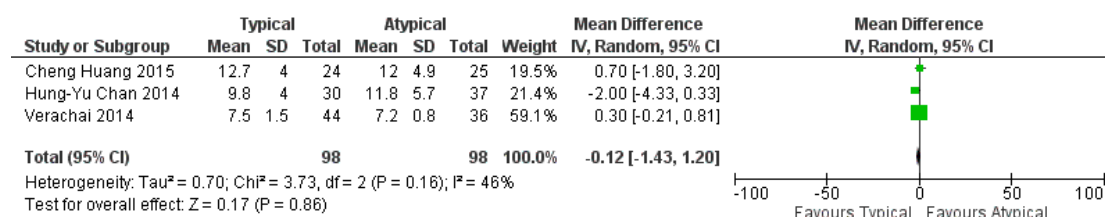
Στην πρώτη μελέτη βρέθηκε πως τόσο η ενδομυϊκή ολανζαπίνη όσο και η IM αλοπεριδόλη ήταν εξίσου αποτελεσματικοί αντιψυχωσικοί παράγοντες για τη θεραπεία της επιθετικότητας των ασθενών με σχιζοφρένεια. Δείχτηκε ότι και τα δύο φάρμακα είναι ασφαλή και καλά ανεκτά στη θεραπεία των ασθενών με σχιζοφρένεια και διέγερση, με λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ενδομυϊκή ολανζαπίνη και αλοπεριδόλη επέδρασαν γρήγορα στα συμπτώματα επιθετικότητας, ήδη μετά από 15 λεπτά από τη χορήγηση, η οποία επεκτεινόταν καθ' όλη τη διάρκεια των 2 ωρών της μελέτης (Chan et al., 2014).

Στη δεύτερη μελέτη των Charles Lung-Cheng Huang et al βρέθηκε πως η αλοπεριδόλη συν λοραζεπάμη δεν ήταν κατώτερη από την ολανζαπίνη στη μείωση της διέγερσης στις 2 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες PANSS-EC ή ACES μεταξύ των δύο ομάδων και οι συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ τους. Αν και τα δεδομένα έδειξαν ότι υπήρχε μια τάση για ελαφρώς ταχύτερη δράση της θεραπείας με ολανζαπίνη IM, όπως παρατηρήθηκε από τις αλλαγές στις βαθμολογίες PANSS-EC εντός μίας ώρας μετά την πρώτη ένεση, ωστόσο, οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές και μηδενίστηκαν σχεδόν στις 2 ώρες, υποδηλώνοντας ότι η ολανζαπίνη IM ίσως να έχει ταχύτερη δράση, αλλά η IM αλοπεριδόλη συν λοραζεπάμη δεν είναι κατώτερες στις 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Επιπλέον, και οι δύο θεραπείες επέφεραν αποδεκτό ηρεμιστικό αποτέλεσμα χωρίς υπερβολική καταστολή (Cheng Huang et al., 2015).

Οι Viroj Verachai et al δε βρήκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των αντιψυχωσικών επιδράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών της κουετιαπίνης και της αλοπεριδόλης. Βρέθηκε πως η κουετιαπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντιψυχωσική θεραπεία για ασθενείς που εμφανίζουν ψύχωση προκαλούμενη από μεθαμφεταμίνη, με αντίστοιχα καλά θεραπευτικά αποτελέσματα και παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, με τη θεραπεία με κλασικά αντιψυχωσικά φάρμακα. Παράλληλα, αυτή η μελέτη, όντας η πρώτη του είδους της που περιέγραψε την αποτελεσματικότητα της κουετιαπίνης για τη θεραπεία της ψύχωσης προκαλούμενης από μεθαμφεταμίνη, χρησιμοποιώντας

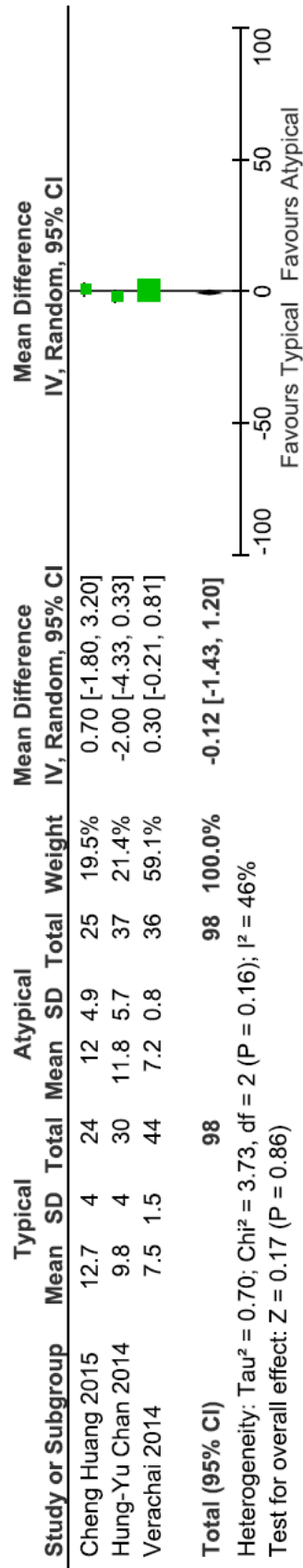
αυστηρά τυχαία ελεγχόμενη σχεδίαση μελέτης, κατέδειξε πως η υψηλή ικανότητα δέσμευσης στον υποδοχέα ντοπαμίνης των τυπικών αντιψυχωσικών μπορεί να επιδεινώσει την επιθυμία για ουσίες στο ήδη υποντοπαμινεργικό περιβάλλον του εγκεφάλου που προκαλείται από τη χρόνια χρήση ουσιών. Έτσι λοιπόν, τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί να αποτελούν μια εναλλακτική θεραπευτική λύση σε αυτή την ομάδα ασθενών (Verachai et al., 2014).

Παρακάτω φαίνεται το forest plot της παρούσας μετανάλυσης:

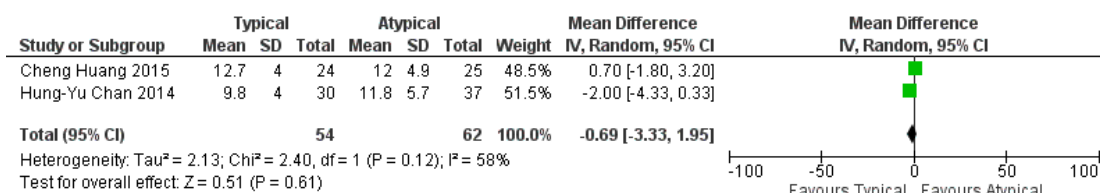


Οι δύο ομάδες έχουν πολύ μικρή διαφορά μεταξύ τους. Το μέγεθος επίδρασης (effect size) υπέρ των τυπικών αντιψυχωσικών είναι $-0,12$ με διαστήματα εμπιστοσύνης (95%) από $-1,43$ έως $1,20$. Από τη στιγμή που στα διαστήματα εμπιστοσύνης προκύπτουν τιμές, τόσο με θετικό όσο και με αρνητικό πρόσημο, τότε συμπεραίνεται πως το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Το μοντέλο εμφανίζει μέτρια ετερογένεια: $I^2=46\%$, το οποίο θεωρείται αποδεκτό επίπεδο ετερογένειας.

Σχήμα 7: Forest Plot (1) μετανάλυσης

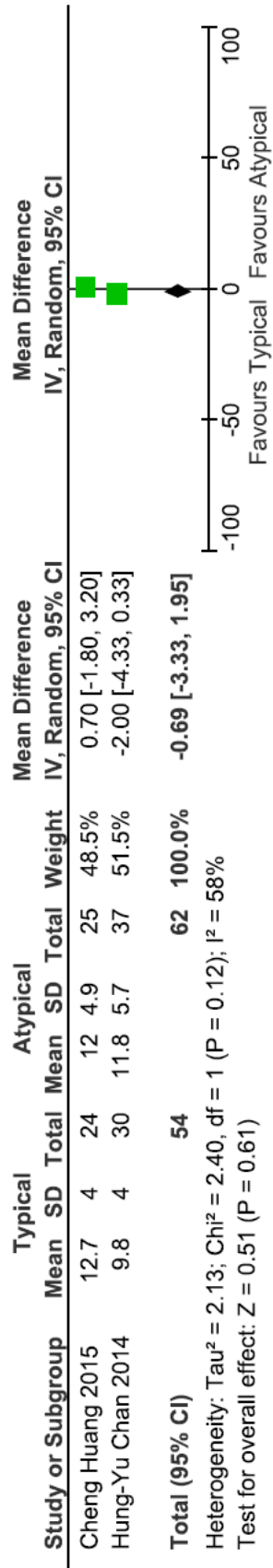


Στη συνέχεια, για μεγαλύτερη ακρίβεια, αφαιρέσαμε τη μελέτη των Verachai et al. (2014), τα αποτελέσματα της οποίας μετρούνταν με τη συνολική κλίμακα PANSS κι όχι με την PANSS-EC που χρησιμοποιούνταν στις δύο προηγούμενες μελέτες. Το forest plot που προέκυψε από την επεξεργασία των δύο μελετών που χρησιμοποιούσαν την PANSS-EC είναι το παρακάτω:



Και εδώ παρατηρούμε πως οι δύο ομάδες έχουν μικρή διαφορά μεταξύ τους. Το μέγεθος επίδρασης (effect size) υπέρ των τυπικών αντιψυχωσικών είναι 0,69 με διαστήματα εμπιστοσύνης (95%) από -3,33 έως 1,95. Πάλι λοιπόν προκύπτουν τόσο θετικές όσο και αρνητικές τιμές στα διαστήματα εμπιστοσύνης, οπότε το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Το μοντέλο εμφανίζει μέτρια ετερογένεια: I²=58%, το οποίο θεωρείται αποδεκτό επίπεδο ετερογένειας.

Σχήμα 8: Forest Plot (2) μετανάλυσης



Από τα παραπάνω προκύπτει πως στη θεραπεία των ασθενών με σχιζοφρένεια και διέγερση μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο τυπικά όσο και άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα, χωρίς να υπάρχει ιδιαίτερη διαφορά στο προφίλ της αποτελεσματικότητας έναντι στην επιθετικότητα την οποία εκδηλώνουν αυτοί οι ασθενείς. Όσον αφορά την ανοχή και την ασφάλεια των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων δε βρέθηκαν επίσης αξιοσημείωτες διαφορές. Η κύρια διαφοροποίηση ήταν στο είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών, με σαφή υπεροχή των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, κυρίως με αύξηση της δοσολογίας των τυπικών αντιψυχωσικών.

2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εκδήλωση βίαιης συμπεριφοράς ως συνέπεια της ανθρώπινης επιθετικότητας αποτελεί μείζον κοινωνικό πρόβλημα με νομικές, συναισθηματικές και οικονομικές προεκτάσεις. Κλινικά η διαχείριση της επίμονης επιθετικότητας συναντάται σε ψυχιατρικές και ψυχιατροδικαστικές δομές. Εξάλλου η βίαιη συμπεριφορά αποτελεί συνήθως αιτία παραπομπής του ασθενούς για ψυχιατρική εξέταση και παρακολούθηση, λόγο παράτασης τυχόν νοσηλείας αλλά και τροχοπέδη στην κοινωνική επανένταξη του ατόμου.

Ο κύριος στόχος της φαρμακευτικής παρέμβασης είναι να επέλθει ταχεία μείωση των διεγερτικών εκδηλώσεων του ασθενούς, χωρίς όμως να γίνει καταστολή. Οι προηγούμενες έρευνες που έχουν γίνει προτείνουν τη χρήση αντιψυχωσικών για την αντιμετώπιση της βίαιης συμπεριφοράς που εκδηλώνεται τόσο σε οξεία ψυχιατρικά περιστατικά όσο και για μακροχρόνια χορήγηση και προφύλαξη από την εκδήλωση επιθετικότητας (Vieta et al., 2017). Ιδιαίτερα τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς τα οποία επιδρούν περισσότερο στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς, έχει βρεθεί πως μπορεί να έχουν ένα καλύτερο αποτέλεσμα έναντι της επιθετικότητας σε σχέση με τα αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς τα οποία επιδρούν κυρίως στους υποδοχείς της ντοπαμίνης (Faay et al., 2018). Οποσδήποτε όμως τα αντιψυχωσικά εμφανίζουν και αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενίοτε σοβαρές, όπως οι εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και το μεταβολικό σύνδρομο που συνδέονται με τη μακροχρόνια χορήγησή τους (Bak et al., 2019).

Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει τις επιδράσεις των άτυπων έναντι των τυπικών αντιψυχωσικών στους διεγερτικούς ασθενείς. Κατά τη σύγκριση των επιδράσεων της IM αριπιπραζόλης με το τυπικό αντιψυχωσικό αλοπεριδόλη σε ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας βρέθηκε πως η αριπιπραζόλη βελτίωσε την οξεία διέγερση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα IM αριπιπραζόλης και IM αλοπεριδόλης. Η IM αριπιπραζόλη συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, αϋπνία, ζάλη και κεφαλαλγία ενώ οι εξωπυραμιδικές παρενέργειες ήταν συχνότερες στην αλοπεριδόλη IM έναντι της αριπιπραζόλης IM (Ostinelli et al., 2018).

Η ασεναπίνη μείωσε σε σημαντικό βαθμό την εχθρότητα και την επιθετικότητα σε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I και μάλιστα αυτή η βελτίωση ήταν σχετικά ανεξάρτητη από την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην μείωση των μανιακών συμπτωμάτων. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς που εμφάνισαν οξεία διέγερση, η υπογλώσσια χορήγηση ασεναπίνης ήταν αποτελεσματική στη μείωση της διέγερσης, και η επίδραση ήταν συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρήθηκε σε προηγούμενη μελέτη με ενδομυϊκά αντιψυχωσικά (Yu et al., 2016). Αυτό σημαίνει πως είναι πιθανό να έχει αποτελεσματικότητα ως μη επεμβατική μέθοδος διαχείρισης διεγερτικών συμπεριφορών σε ασθενείς με διπολική διαταραχή I.

Η κλοζαπίνη έχει βρεθεί πως μειώνει σημαντικά τη χρήση της απομόνωσης και άλλων περιορισμών στους ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή συγκριτικά με την περίοδο πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου (Zhang et al., 2019). Οι μελέτες που σύγκριναν την κλοζαπίνη με άλλα από του στόματος αντιψυχωσικά όπως η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη ή η αλοπεριδόλη σε ανθεκτικούς στη θεραπεία ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή έδειξαν πως η κλοζαπίνη ήταν το πιο αποτελεσματικό φάρμακο σε ασθενείς με τα ισχυρότερα συμπτώματα επιθετικότητας, ενώ η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη ήταν πιο αποτελεσματικά όταν τα συμπτώματα ήταν πιο ήπια. Η αλοπεριδόλη βρέθηκε πως ήταν ο λιγότερο αποτελεσματικός παράγοντας όταν όλα τα φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν σε ισοδύναμη αποτελεσματική δόση. Η θεραπεία με κλοζαπίνη έχει δείξει μια πρόιμη αντι-επιθετική επίδραση σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιδιαίτερες δυσκολίες στη διαχείριση της διέγερσης και της επιθετικότητας με αυτο- ή ετεροκαταστροφική συμπεριφορά (Patchan et al., 2018). Ωστόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζει και η αναγκαιότητα τακτικού αιματολογικού ελέγχου δυσχεραίνουν τη χορήγησή της σε μη συνεργάσιμους ασθενείς (Ifteni et al., 2017).

Όσον αφορά την ολανζαπίνη, έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά της σε σύγκριση με άλλα τυπικά και άτυπα αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη, αμισουλπρίδη, ζιπρασιδόνη και κουετιαπίνη για τη μείωση της εχθρότητας σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή ή σχιζοφρενική διαταραχή (Zun, 2017). Η ανάλυση των βαθμολογιών PANSS-EC έδειξε ότι η ολανζαπίνη ήταν σημαντικά ανώτερη από την αλοπεριδόλη, την κουετιαπίνη και την αμισουλπρίδη στη μείωση της εχθρότητας μετά από 1 και 3 μήνες. Ωστόσο υπήρξαν και μελέτες που δεν έδειξαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα της αλοπεριδόλης, της ολανζαπίνης και της ρισπεριδόνης στην καταπράυνση των σοβαρά διεγερμένων ασθενών με σχιζοφρενικές διαταραχές, όπως προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας την PANSS και την υποκλίμακα PANSS-PAC. Εξίσου σημαντικό είναι το ότι άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι απαιτείται μόνο μία δόση ολανζαπίνης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων οξείας διέγερσης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή ή σχιζοφρένεια (Yu et al., 2016).

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ολανζαπίνη είναι η υπόταση και οι μεταβολικές διαταραχές, ενώ είναι πολύ λιγότερες οι εξωπυραμιδικές παρενέργειες σε σχέση με τα τυπικά αντιψυχωσικά (Zun, 2017).

Η χορήγηση κουετιαπίνης σε σύγκριση με τη χορήγηση αλοπεριδόλης για τη μείωση των συμπτωμάτων της διέγερσης, βρέθηκε πως μείωσε σημαντικά την αναταραχή των ασθενών αξιολογούμενη με την κλίμακα BPRS σε σχέση και με το

εικονικό φάρμακο και με την αλοπεριδόλη (Bak et al., 2019). Όπως ειπώθηκε παραπάνω, η κουετιαπίνη μείωσε επίσης την εχθρότητα σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας στη μελέτη EUFEST, αν και η ολανζαπίνη αποδείχτηκε πιο αποτελεσματική. Επίσης η κουετιαπίνη βελτιώνει την οξεία μανία σημαντικά, συμπεριλαμβανομένης της επιθετικότητας (όπως προσδιορίστηκε με τη χρήση της PANSS και της SAR (PANSS-supplemental aggression risk [SAR] scores), είτε όταν χορηγούνταν ως μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά.

Μία από τις πρώτες μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της IM ζιπρασιδόνης σε έντονα διεγερμένους ψυχωσικούς ασθενείς, αποκάλυψε ότι η ζιπρασιδόνη μείωσε γρήγορα την επιθετικότητα, εντός 2 ωρών από την πρώτη δόση, σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς (McDowell et al., 2019). Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό και μειώθηκαν τα συμπτώματα σημαντικά, ενώ δεν υπήρξαν περιπτώσεις υπερβολικής καταστολής, εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, ακαθησίας, δυστονίας ή η αναπνευστικής καταστολής. Σε άλλη μελέτη, ασθενείς με σχιζοφρένεια υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ζιπρασιδόνη IM ή αλοπεριδόλη και η εχθρότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα BPRS (Yu et al., 2016). Η ζιπρασιδόνη επέδειξε ευνοϊκό προφίλ αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας σε σύγκριση με την αλοπεριδόλη. Μάλιστα το αντι-επιθετικό προφίλ της ζιπρασιδόνης ήταν στατιστικά ανώτερο από της αλοπεριδόλης. Εκτός από χαμηλή συχνότητα εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ζιπρασιδόνης περιλαμβάνουν ακαθησία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ναυτία, ζάλη, κοιλιακό άλγος, υπνηλία, παράταση του διαστήματος QTc. Γενικότερα εμφανίζει ευνοϊκό προφίλ ανοχής σε σύγκριση με κάποια άλλα άτυπα αντιψυχωσικά.

Αν και τα τυπικά αντιψυχωσικά έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της επιθετικότητας, ιδιαίτερα η αλοπεριδόλη, λόγω του υψηλού κινδύνου εξωπυραμιδικών παρενεργειών και της ανώτερης αποτελεσματικότητας των άτυπων, τα άτυπα αντιψυχωσικά προτιμώνται ιδιαίτερα στην κλινική πρακτική. Από την αξιολόγηση των επιπτώσεων διάφορων τύπων αντιψυχωσικών στη μείωση της εχθρότητας μέσω μιας συστηματικής αναζήτησης βιβλιογραφίας, στην οποία βρέθηκαν 18 κατάλληλες τυχαιοποιημένες μελέτες που σύγκριναν τυπικά με άτυπα αντιψυχωσικά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ψυχωσικές διαταραχές, τα αποτελέσματα έδειξαν μια μικρή αλλά σημαντικά αυξημένη επίδραση για τα άτυπα σε σύγκριση με τα τυπικά αντιψυχωσικά (Bak et al., 2019). Αυτή η μελέτη διαπίστωσε ότι τα άτυπα αντιψυχωσικά είναι οριακά πιο αποτελεσματικά στη μείωση της εχθρότητας σε σύγκριση με τα τυπικά αντιψυχωσικά. Η κλοζαπίνη ήταν σημαντικά καλύτερη στη θεραπεία της εχθρότητας από τα τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα, με μέτριο μέγεθος δράσης και χαμηλή ανομοιογένεια. Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης επιβεβαίωσαν σε μεγάλο βαθμό προηγούμενες μελέτες που υποδήλωναν την ανωτερότητα των άτυπων αντιψυχωσικών και ιδιαίτερα της κλοζαπίνης στη θεραπεία της επιθετικότητας σε ασθενείς με διαταραχές ψυχωσικού φάσματος.

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από αυτή τη μετανάλυση προκύπτουν κάποια σημαντικά ευρήματα. Τα αντιψυχωσικά φαίνεται πως εμφανίζουν ευρεία αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της διεγερτικής και επιθετικής συμπεριφοράς που εκδηλώνονται στις

ψυχωτικές διαταραχές. Τα τυπικά αντιψυχωσικά έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική, όμως εμφανίζουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς έχει βρεθεί πως έχουν σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα στην επιθετικότητα χωρίς ωστόσο και αυτά να υπολείπονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτή η μετανάλυση διαπίστωσε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα στην επιθετικότητα μεταξύ των άτυπων και των τυπικών αντιψυχωσικών, όπως είχε δειχθεί και με τη μετανάλυση των Schalkwyk et al (2018). Μέχρι τώρα υπάρχουν μόνο μερικές ενδείξεις που να υποστηρίζουν την επιλογή συγκεκριμένου αντιψυχωσικού αναλόγως της διαγνωστικής κατηγορίας. Είναι σημαντική η περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του κάθε αντιψυχωσικού στην επιθετικότητα καθώς και η αναζήτηση μεγεθών αποτελεσματικότητας αναλόγως της δοσολογίας του φαρμακευτικού παράγοντα, με σκοπό τη δημιουργία θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να γίνεται ορθολογική χρήση αυτών των φαρμάκων και παράλληλα προσπάθεια αποκλιμάκωσης των επιθετικών συμπεριφορών και με μη φαρμακολογικές μεθόδους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Agugliaa A, Mineoc L, Rodolicoc A, Signorellic M, Agugliaa E. (2018). [Asenapine in the management of impulsivity and aggressiveness in bipolar disorder and comorbid borderline personality disorder: an open-label uncontrolled study](#). *International Clinical Psychopharmacology* 33:121–130. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000206.

Allena M.H, Citromec L, Pikalovd A, Hsud J, Loebeld A. (2017). [Efficacy of lurasidone in the treatment of agitation: A post hoc analysis of five short-term studies in acutely ill patients with schizophrenia](#). *General Hospital Psychiatry* 47 (2017) 75–82 <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.05.002>

Amon J.S, Johnson S.B, El-Mallakh R.S. (2017). [Asenapine for the Control of Physical Aggression: A Prospective Naturalist Pilot Study](#) . *Psychopharmacology Bulletin* 47(1):27–32.

Baka M, Weltensa I, Bervoetsc C, De Fruytd J, Samochowiece J, Fiorillof A, Sampognag G, Bienkowskih P, Preussi U, Misiakj B, Frydeckak D, Samochowiecl A, Bakm E, Drukera M, Domn G. (2019). [The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: A systematic review and meta-analysis](#). *European Psychiatry* 57 (2019) 78–100 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.01.014>

Baldac L, Diaz A.P, Leite V, Pereira L.A, Santos R.M, Gomes V.P, Calfat E, Ismael F, Perico C, Porto D, Zacharias C, Cordeiro Q, Silva A, Tung T. (2019). [Brazilian guidelines for the management of psychomotor agitation. Part 2. Pharmacological approach](#). *Braz J Psychiatry*. Jul-Aug;41(4):324-335 doi:10.1590/1516-4446-2018-0177

Bauer J, Stenborg D, Lodahl T, Mønsted M. (2016). [Treatment of agitation in the acute psychiatric setting. An observational study of the effectiveness of intramuscular psychotropic medication](#). *Nordic Journal of Psychiatry* <http://dx.doi.org/10.1080/08039488.2016.1188982>

Chan H.Y, Ree C.S, Su L.W, Chen J.J, Chou S.Y, Chen C.K, Chen Y.S. (2014). [A Double-Blind, Randomized Comparison Study of Efficacy and Safety of Intramuscular Olanzapine and Intramuscular Haloperidol in Patients With Schizophrenia and Acute Agitated Behavior](#). *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2014;34: 355Y358. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000120

Cheng Huang C.L, Jeng Hwang T, Hsing Chen Y, Hua Huang G, Hsieh M.G, Hsi Chen H, Gwo Hwu H. (2015). [Intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus lorazepam for the treatment of acute schizophrenia with agitation: An open-label, randomized controlled trial.](#) *Journal of the Formosan Medical Association* (2015) 114, 438e445 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2015.01.018>

Cho W, Shin W, An I, Bang M, Cho D, Lee S. (2019). [Biological Aspects of Aggression and Violence in Schizophrenia.](#) *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 17(4):475-486. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.4.475>

Citrome L, Durgam S, Lu K, Ferguson P, Laszlovszky I. (2016). [The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia.](#) *J Clin Psychiatry* 77(1):109-115. <Dx.doi.org/10.4088/JCP.15m10192>.

Citrome L, Landbloom R, Chang C, Earley W. (2017). [Effects of asenapine on agitation and hostility in adults with acute manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder.](#) *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017:13 2955–2963.

Cole J.B, Moore J.C, Dolan B.J, O'Brien-Lambert A, Fryza B.J, Miner J.R, Martel M.L. (2016). [A Prospective Observational Study of Patients Receiving Intravenous and Intramuscular Olanzapine in the Emergency Department.](#) *Annals of Emergency Medicine.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.08.008>

Cummings M, Proctor G, Arias A. (2019). [Dopamine antagonist antipsychotics in diverted forensic populations.](#) *CNS Spectrums* (2019), 1–8. © Cambridge University Press. <doi:10.1017/S1092852919000841>.

Edlinger M, Welte A, Yalcin-Siedentopf N, Kemmler G, Neymeyer F, Fleischhacker W, Hofer A. (2018). [Trends in pharmacological emergency treatment of patients suffering from schizophrenia over a 16-year observation period.](#) *International Clinical Psychopharmacology* 2018. DOI: [10.1097/YIC.0000000000000220](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000220)

Faay M.D, Czobor P, Sommer I. (2018). [Efficacy of typical and atypical antipsychotic medication on hostility in patients with psychosis-spectrum disorders: a review and meta-analysis.](#)

Gil E, Garcia- Alonso F, Boldeanu A, Teixeira T. (2017). Safety and efficacy of self-administered inhaled loxapine (ADASUVE) in agitated patients outside the hospital setting: protocol for a phase IV, single arm, open-label trial. *BMJ Open* 2018;8:e020242. doi:10.1136/bmjopen-2017-020242

Gomez S, Dopheide J. (2016). Antipsychotic Selection for Acute Agitation and Time to Repeat Use in a Psychiatric Emergency Department. *Journal of Psychiatric Practice* 22(6). DOI: 10.1097/PRA.0000000000000186

Gottlieb M, Long B and Koyfman A. (2018). Approach to the agitated emergency department patient. *The Journal of Emergency Medicine*, 54(4) 447–457. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.12.049>

Hatta K, Katayama S, Morikawa F, Imai A, Fujita K, Fujita A, Ishizuka T, Abe T, Sudo Y, Hashimoto K, Usui C, Nakamura H, Yamanouchi Y, Hirata T. (2018). A prospective naturalistic multicenter study on choice of parenteral medication in psychiatric emergency settings in Japan. *Neuropsychopharmacology Reports*. 2018;38:117–123. DOI: 10.1002/npr2.12015

Ifteni P, Szalontay A, Teodorescu A. (2017). Reducing Restraint with Clozapine in Involuntarily Admitted Patients With Schizophrenia. *American Journal of Therapeutics* 24, e222–e226.

Ismail Z, Strickland T.P, Miguelez M, Baker R, Hertel P, Eramo A, Jin N, Perry P, Sanchez R, McQuade R, Kane J. (2017). Aripiprazole Once-Monthly in the Treatment of Acute Psychotic Episodes in Schizophrenia. Post Hoc Analysis of Positive and Negative Syndrome Scale Marder Factor Scores. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37: 347–350. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000710

Kittipeerachon M, Chaichan W. (2016). Intramuscular olanzapine versus intramuscular aripiprazole for the treatment of agitation in patients with schizophrenia: A pragmatic double-blind randomized trial. *Schizophrenia Research*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.017>

Klein L.R, Driver B.E, Horton G, Scharber S, Martel M, Cole J.B. (2019). [Rescue sedation when treating acute agitation in the emergency department with intramuscular antipsychotics.](#) *The Journal of Emergency Medicine*, 1–7, 2019 <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.12.036>

Klein L, Driver B.E, Miner J.R, Martel M.L, Hessel M, Collins J, Horton, Fagerstrom E, Satpathy R, Cole J. (2018). [Intramuscular Midazolam, Olanzapine, Ziprasidone, or Haloperidol for Treating Acute Agitation in the Emergency Department.](#)*Annals of Emergency Medicine* <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.04.027>

Korczak V, Kirby A, Gunja N. (2016). [Chemical agents for the sedation of agitated patients in the ED: a systematic review.](#) *American Journal of Emergency Medicine* 34: 2426–2431 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.09.025>

Margetić B, Margetić B.A, Ivanec D, Palijan T.Z. (2017). [What leads to high antipsychotic dosing in forensic patients with schizophrenia?](#) *CNS Spectrums*, 1-4. Cambridge University Press 2017 doi:10.1017/S1092852916000675

McDowell M, Nitti K, Kulstad B, Cirone M, Shah R, Rochford D, Walsh R, BS, Hesse K. (2019). [Clinical Outcomes in Patients Taking Inhaled Loxapine, Haloperidol, or Ziprasidone in the Emergency Department.](#) *Clinical Neuropharmacology*; 42: 23–26. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000325

Meyer J, Cummings M, Proctor G, Stahl S. (2016). [Psychopharmacology of Persistent Violence and Aggression.](#) *Psychiatr Clin N Am* 39 (2016) 541–556 <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2016.07.012>

Mohr P, Knytl P, Voráčková V, Bravermanová A, Melicher T. (2017). [Int J Clin Pract. 2017;e12997. Long-acting injectable antipsychotics for prevention and management of violent behaviour in psychotic patients.](#) <https://doi.org/10.1111/ijcp.12997>

Mullinax S, Shokrane F, Wilson M, Adams C.E. (2017). [Oral medication for agitation of psychiatric origin: a scoping review of randomized controlled trials.](#) *The Journal of Emergency Medicine* 1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.04.026>

O'Connor N, Corish J. (2017). [Pharmacological management of acute severe behavioural disturbance: a survey of current protocols](#). *Australasian Psychiatry* 1–4. DOI: 10.1177/1039856217711053

Ostinelli E.G, Hussein M, Ahmed U, Rehman F, Miramontes K, Adams C.E. (2018). [Risperidone for psychosis-induced aggression or agitation \(rapid tranquillisation\)](#). *The Cochrane Collaboration*, JohnWiley & Sons, Ltd. DOI:10.1002/14651858.CD009412.pub2.

Ostinelli E.G, Jajawi S, Spyridi S, Sayal K, Jayaram M.B. (2018). [Aripiprazole \(intramuscular\) for psychosis-induced aggression or agitation \(rapid tranquillisation\)](#). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD008074.pub2.

Patchan K, Vyas G, Hackman A.L, Mackowick M, Richardson C.M, Love R.C, Wonodi I, Sayer M.A, Glassman M, Feldman S, Kelly D.L. (2018). [Clozapine in Reducing Aggression and Violence in Forensic Populations](#). *Psychiatr Q.* 89(1): 157–168. doi:10.1007/s11126-017-9521-z.

Patel M, Sethi F, Barnes T, Dix R, Dratcu L, Fox B, Garriga M, Haste J, Kahl K, Lingford-Hughes A, McAllister-Williams H, O'Brien A, Parker C, Paterson B, Paton C, Posporelis S, Taylor D, Vieta E, Völlm B, Wilson-Jones C, Woods L. (2018). [Joint BAP NAPICU evidence-based consensus guidelines for the clinical management of acute disturbance: De-escalation and rapid tranquillisation](#). *Journal of Psychopharmacology* 1–40
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269881118776738

Quinn J, Kolla N. (2017). [From Clozapine to Cognitive Remediation: A Review of Biological and Psychosocial Treatments for Violence in Schizophrenia](#). *The Canadian Journal of Psychiatry* 62(2) 94-101. DOI: 10.1177/0706743716656830

Sacchetti E, Valsecchi P, Tamussic E, Paullib L, Morigib R, Vitab A. (2018). [Psychomotor agitation in subjects hospitalized for an acute exacerbation of Schizophrenia](#). *Psychiatry Research* 270: 357–364. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.058>

Schalkwyk G.I, Beyer C, Johnson J, Deal M, Bloch M.H. (2017). [Antipsychotics for aggression in adults: A meta-analysis](#). *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.019

Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, Wojnar M, Heitzman J, Gałeczki P. (2019). [Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association](#). *Psychiatr. Pol.* 2019; 53(3): 525–540
<https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/100697>

Vieta E, Garriga M, Cardete L, Bernardo M, Lombraña M, Blanch J, Catalán R, Vázquez M, Soler V, Ortuño N, Martínez-Arán A. (2017). [Protocol for the management of psychiatric patients with psychomotor agitation](#). *BMC Psychiatry* 17:328. DOI 10.1186/s12888-017-1490-0

Verachai V, Rukngan W, Chawanakrasaasin K, Nilaban S, Suwanmajo S, Thanateerabunjong R, Kaewkungwal J, Kalayasiri R. (2014). [Treatment of methamphetamine-induced psychosis: a double-blind randomized controlled trial comparing haloperidol and quetiapine](#). *Psychopharmacology Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2014. DOI 10.1007/s00213-014-3485-6 .

Yamaguchi T, Lin D. (2018). [Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression](#). *Curr Opin Behav Sci.* 24: 104–112. doi:10.1016/j.cobeha.2018.06.011.

Yeo M.Q, Wiley T.L, Smith M.N, Hammond D.A. (2017). [Oral Agents for the Management of Agitation and Agitated Delirium in Critically Ill Patients](#). *Crit Care Nurs Q* 40(4), 344–362. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000172

Yu X, Correl C.U, Xiang Y-T, Xu Y, Huang J, Yang F, Wang G, Si T, Kane J.M, Masand P. (2016). [Efficacy of atypical antipsychotics in the management of acute agitation and aggression in hospitalized patients with schizophrenia or bipolar disorder: results from a systematic review](#). *Shanghai Arch Psychiatry*; 28(5): 241-252. doi: <http://dx.doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.216072>.

Zhang Z, Mu Y, Liu Q, Shi Y, Guo L, Li L, Yang F, Wang Y, Li T, Mei Q, He H, Chen Z, Su Z, Liu T, Xie S, Tan R, Zhang J, Zhang C, Sang H, Mi W, Zhang H. (2019). [Prescription practices in the](#)

treatment of agitation in newly hospitalized Chinese schizophrenia patients: data from a noninterventional naturalistic study. *BMC Psychiatry* (2019) 19:216. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2192-6>

Zun L.S. (2017). Evidence-based review of pharmacotherapy for acute agitation. Part 1: Onset of efficacy. *The Journal of Emergency Medicine*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.10.011>.