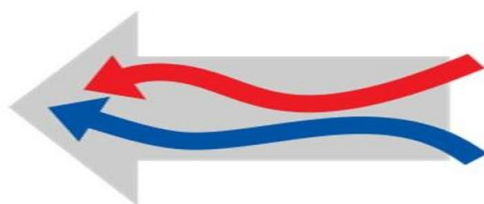


**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνομόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της
Σχιζοφρένειας**



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Π. ΦΩΤΙΑΔΗΣ

Ψυχίατρος, Διευθυντής Ψυχιατρικού Τμήματος Εξωνοσοκομιακής Περίθαλψης,
424 ΓΣΝΕ Θεσσαλονίκη

Β. ΜΠΟΖΙΚΑΣ

Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής ΑΠΘ,
ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκη

Ι. ΝΗΜΑΤΟΥΔΗΣ

Καθηγητής Ψυχιατρικής ΑΠΘ,
Διευθυντής Γ΄ Ψυχιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής ΑΠΘ,
ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκη



Περιεχόμενα

Περίληψη	4
Εκτεταμένη Περίληψη	4
Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων	5
1. Εισαγωγή	3
1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής	3
1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα – Συνόληση	3
1.1.2 Επιδημιολογία	3
1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση	4
1.1.4. Επίδραση στην ποιότητα ζωής - Αναπηρία - Υγειονομικά Κόστη.	4
1.2. Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας.....	5
1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές	5
1.2.2. Προβλήματα στην παροχή φροντίδας	5
2. Μεθοδολογία	6
2.1. Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων	6
2.2. Αναζήτηση Τεκμηρίων	7
2.3. Μεθοδολογία αξιολόγησης, επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων.....	7
3. Αποτελέσματα	9
3.1. Περιγραφή των Τεκμηρίων.....	9
3.2. Κλινική Αποτελεσματικότητα	9
3.2.1. Πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.	9
3.2.2. Οξύ επεισόδιο-Υποτροπή	10
3.2.3. Αντιμετώπιση Ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας.	13
3.2.4. Μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης- Πρόληψη των υποτροπών.....	15
3.3. Ασφάλεια - Ανοχή - Δοσολογικό Εύρος.....	18
3.3.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες και αντιμετώπισή τους	18
3.3.2. Παρακολούθηση ασθενών.	19
3.3.3. Δοσολογικό εύρος.	19
3.3.4. Διάρκεια φαρμακευτικής θεραπείας.	20
3.4. Ειδικές Καταστάσεις	21
3.4.1. Φαρμακολογικές στρατηγικές σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό	21
3.4.2. Φαρμακολογικές στρατηγικές σε ασθενείς με συνυπάρχουσα διαταραχή από χρήση ουσιών	22
3.5. Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων.....	22
4. Συζήτηση - Συμπεράσματα	23
4.1. Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων – Συστάσεις.	23

4.2. Μεθοδολογικοί Περιορισμοί.....	24
4.3. Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων	24
4.4. Προτεινόμενος αλγόριθμος.....	25
4.5. Τελικά Συμπεράσματα.....	25
Βιβλιογραφία	26
ΠΙΝΑΚΕΣ	28
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ	40

Περίληψη

Οι θεραπευτικοί στόχοι για την σχιζοφρένεια έχουν σήμερα διευρυνθεί περιλαμβάνοντας ακόμη και την επιδίωξη της ανάρρωσης, με αποτέλεσμα ο θεραπευτικός σχεδιασμός να γίνεται δυσκολότερος και πιο απαιτητικός.

Το κείμενο που διαμορφώθηκε από την ομάδα εργασίας Ελλήνων ειδικών αφορά κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και απευθύνονται σε Έλληνες ψυχιάτρους. Οι παρεμβάσεις που παρουσιάζονται σ' αυτές τις οδηγίες αφορούν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις οι οποίες είναι διαθέσιμες για την συγκεκριμένη νόσο σε ενήλικες και δε καλύπτουν θέματα παιδιών, εφήβων και ηλικιωμένων.

Έγινε αναζήτηση δεδομένων στο Pubmed, σε ιστότοπους επιστημονικών εταιριών και άλλων οργανισμών (όπως οργανισμός Cochrane) και εντοπίστηκαν εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, συστάσεις επιστημονικών εταιριών και οργανισμών καθώς και μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών σχετικών με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις. Μεμονωμένες μελέτες επίσης εντοπίστηκαν και χρησιμοποιήθηκαν.

Οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι για την θεραπεία της σχιζοφρένειας είναι η ύφεση των συμπτωμάτων, η πρόληψη των υποτροπών, η λειτουργική αποκατάσταση και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής είναι απαραίτητη στην θεραπεία της σχιζοφρένειας. Αντιψυχωτική αγωγή πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς που θα εκδηλώσουν ένα οξύ επεισόδιο ψύχωσης. Η επιλογή του σκεύασματος θα πρέπει να αξιολογείται με βάση τα δεδομένα κάθε ασθενούς, με μία ισορροπία αποτελεσματικότητας-ανοχής και αποτελεί ευθύνη του θεράποντος ιατρού.

Η καλή γνώση των δραστικών μορίων φαίνεται να αποτελεί μόνο την αρχή μιας πετυχημένης θεραπείας. Καλή κλινική αξιολόγηση, εξατομίκευση, παρακολούθηση, αξιολόγηση της δράσης των φαρμάκων και έγκαιρες παρεμβάσεις, αποτελούν τα στοιχεία, ενός πετυχημένου θεραπευτικού σχεδιασμού που απαντά στις ανάγκες των ασθενών.

Οι κατευθυντήριες συστάσεις αποτελούν αναγκαίο και αξιόπιστο σημείο αναφοράς της θεραπευτικής προσπάθειας.

Εκτεταμένη Περίληψη

Το κείμενο που διαμορφώθηκε από ομάδα εργασίας Ελλήνων ειδικών αφορά κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και απευθύνονται σε Έλληνες ψυχιάτρους. Οι παρεμβάσεις που παρουσιάζονται σ' αυτές τις οδηγίες αφορούν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις οι οποίες είναι διαθέσιμες για την συγκεκριμένη νόσο σε ενήλικες και δε καλύπτουν θέματα παιδιών, εφήβων και ηλικιωμένων. Οι οδηγίες δεν καλύπτουν επίσης εκτενώς τις ενδεδειγμένες κατά περίπτωση ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που απαιτούνται, όπως επίσης και ειδικά θέματα ψυχοθεραπείας και ψυχοεκπαίδευσης, παρ' όλο που η ομάδα σύνταξης των οδηγιών θεωρεί ότι αυτές οι παρεμβάσεις είναι απαραίτητες για την ολοκληρωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σχιζοφρένεια.

Οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι για την θεραπεία της σχιζοφρένειας είναι η ύφεση των συμπτωμάτων, η πρόληψη των υποτροπών, η λειτουργική αποκατάσταση και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής είναι απαραίτητη στην θεραπεία της σχιζοφρένειας. Αντιψυχωτική αγωγή πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς που θα εκδηλώσουν ένα οξύ επεισόδιο ψύχωσης. Η επιλογή του σκεύασματος θα πρέπει να αξιολογείται με βάση τα δεδομένα κάθε ασθενούς και αποτελεί ευθύνη του θεράποντος ιατρού.

Για το 1ο ψυχωτικό επεισόδιο όλα τα αντιψυχωτικά είναι αποτελεσματικά. Συστήνεται όμως η χορήγηση των 2ης γενιάς αντιψυχωτικών (SGAs) έναντι των 1ης γενιάς (FGAs) διότι παρουσιάζουν μικρότερο άμεσο, αλλά και μακροχρόνιο, κίνδυνο για ανάπτυξη εξωπυραμιδικών παρενεργειών. Παράλληλα δεν πρέπει να παραγνωρίζεται ο κίνδυνος μεταβολικών διαταραχών και καρδιαγγειακών επιβαρύνσεων που εμφανίζουν ορισμένα SGAs. Οι χορηγούμενες δόσεις των αντιψυχωτικών στο 1ο ψυχωτικό επεισόδιο θα πρέπει να είναι χαμηλότερες από τις προτεινόμενες

δόσεις για χρόνιους ασθενείς. Η θεραπεία συντήρησης για ασθενείς με 1ο ψυχωτικό επεισόδιο θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστο για δύο (2) χρόνια μετά από την ύφεση των συμπτωμάτων.

Σε ασθενείς με οξεία υποτροπή της νόσου συστήνεται άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (όταν αυτή έχει διακοπεί) ή αύξηση της δόσης του αντιψυχωτικού που λαμβάνει. Τόσο τα 1^{ης} γενιάς αντιψυχωτικά (FGAs), όσο και τα 2^{ης} γενιάς (SGAs), είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της οξείας υποτροπής και μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα υπεροχής των SGAs έναντι των FGAs όσο αφορά την αποτελεσματικότητα. Υπάρχουν όμως διαφοροποιήσεις ως προς την ανοχή και την ασφάλεια, καθώς επίσης και όσο αφορά τον κίνδυνο υποτροπής και τη πιθανότητα νοσηλείας ως προς τα SGAs. Σε ασθενείς με υποτροπή η θεραπεία συντήρησης ενδείκνυται για 2 έως 5 έτη τουλάχιστον, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις συστήνεται θεραπεία εφ' όρου ζωής.

Η συνέχιση της αντιψυχωτικής αγωγής ενδείκνυται στη φάση σταθεροποίησης και συντήρησης. Οι δόσεις θα πρέπει να είναι ισοδύναμες για τα FGAs στα 300-600mg χλωροπρομαζίνης και μέσα στις συστάσεις κάθε παράγοντα για τα SGAs.

Επί μη ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή συστήνεται, μετά από χορήγηση τουλάχιστον 2 διαφορετικών αντιψυχωτικών και για επαρκή διάρκεια στις συνιστώμενες δόσεις, η χορήγηση κλοζαπίνης. Επίσης η επίμονη επιθετική συμπεριφορά μπορεί να αντιμετωπισθεί με κλοζαπίνη. Τέλος ο επίμονος αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά αποτελούν επίσης ένδειξη για χορήγηση κλοζαπίνης.

Η παρουσία μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου στη φάση συντήρησης αποτελεί ένδειξη χρήσης αντικαταθλιπτικών. Τα ενέσιμα μακράς διάρκειας δράσης αντιψυχωτικά φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την οξεία φάση και κατά τη φάση συντήρησης, σε ασθενείς με προβλήματα συμμόρφωσης στη θεραπεία, αλλά και σε ασθενείς που επιλέγουν τη μορφή αυτή μέσα στο πλαίσιο εκπαίδευσης και ενημέρωσης.

Κάθε ασθενής που λαμβάνει αντιψυχωτική αγωγή θα πρέπει να παρακολουθείται ως προς την κλινική του εικόνα, τη γενική του υγεία και να ελέγχεται συστηματικά για πιθανή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και αποτελεσματικά.

Απαραίτητο συμπλήρωμα της φαρμακευτικής αγωγής για κάθε ασθενή, αποτελούν οι ψυχοκοινωνικές, ψυχοθεραπευτικές και ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις μέσα στα πλαίσια της ολιστικής προσέγγισης και αντιμετώπισης.

Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων

Οι συγγραφείς της εργασίας αυτής δηλώνουν οικονομικό συμφέρον ή άλλη σχέση με εμπορικό χορηγό, κατασκευαστή ενός εμπορικού προϊόντος, πάροχο μιας εμπορικής υπηρεσίας, μια μη κυβερνητική οργάνωση ή/και κυβερνητικό φορέα, ως ακολούθως:

Ο Π. Φωτιάδης MD έχει λάβει οικονομική υποστήριξη για ερευνητικά πρωτόκολλα και ομιλίες από : Astra Zeneca, Janssen-Cilag, Pharmaserve-Lilly, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Sanofi-Aventis, Servier.

Ο Β. Μποζίκας MD, Ph.D έχει λάβει οικονομική υποστήριξη για ερευνητικά πρωτόκολλα, advisory boards και ομιλίες από : Astra Zeneca, Janssen-Cilag, Pharmaserve-Lilly, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Elpen.

I. Νηματούδης MD, Ph.D, έχει λάβει οικονομική υποστήριξη για ερευνητικά πρωτόκολλα, advisory boards και ομιλίες από : Astra Zeneca, Janssen-Cilag, GAP, , Pharmaserve-Lilly, Bristol-Myers Squibb, Novartis , Pfizer, Servier, Wyeth Hellas

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής

Η σχιζοφρένεια αποτελεί τη σοβαρότερη ψυχική νόσο. Είναι μια σοβαρή ψυχωτική διαταραχή στην οποία η σχέση με τη πραγματικότητα διαταράσσεται θεμελιακά και χαρακτηρίζεται τόσο από παραληρητικές ιδέες και διαταραχές της αντίληψης, όσο και από συναισθηματικές διαταραχές του τύπου της απροσφορότητας και της συναισθηματικής επιπέδωσης, καθώς και από φτωχή σκέψη και λόγο, κοινωνική απόσυρση, λεπτά γνωστικά ελλείμματα, που στο σύνολό τους οδηγούν το άτομο σε μεγάλο βαθμού λειτουργική έκπτωση και αναπηρία.

1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα – Συνόληση

Η διάγνωση της σχιζοφρένειας λόγω της ποικιλομορφίας των κλινικών συμπτωμάτων μπορεί να είναι ευχερής όταν διαπιστώνονται τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, αλλά και δυσχερής σε περιπτώσεις άτυπης συμπτωματολογίας. Δεν υπάρχουν παθογνωμονικά συμπτώματα της νόσου και γι αυτό η προσπάθεια των ερευνητών, ήδη από την εποχή του Schneider (1939), κατευθύνεται στη διάκριση εκείνων των συμπτωμάτων που είναι «πρωταρχικά» για τη διάγνωση και στην καθιέρωση ευρέως αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων.

Έχουν αναπτυχθεί πολλά συστήματα διαγνωστικών κριτηρίων με επικρατέστερα αυτά του ICD-10 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Research Criteria W.H.O. 1992) και του DSM-V της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας. (Α.Ρ.Α., Μάιος 2013).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ανεξαρτήτως της εγκυρότητας των διαγνωστικών κριτηρίων, (τα οποία άλλωστε υπόκεινται σε αναθεωρήσεις για να συμβαδίζουν με τις νεότερες επιστημονικές έρευνες) η διάγνωση της σχιζοφρένειας πρέπει πρωτίστως να βασίζεται στην συνολική, σφαιρική κλινική διερεύνηση του ασθενούς και όχι στην απλή απαρίθμηση συμπτωμάτων.

Η σχιζοφρένεια αποτελεί τη συχνότερη και σοβαρότερη από τις ψυχωτικές διαταραχές. Χαρακτηρίζεται όπως έχει ήδη αναφερθεί από διαταραχές της σκέψης, του συναισθήματος, της συμπεριφοράς, διαταραχή της διάκρισης εαυτού και εξωτερικού κόσμου και από σοβαρού βαθμού λειτουργική έκπτωση.

Οι διαταραχές της σκέψης εκδηλώνονται με παραληρητικές ιδέες που χαρακτηρίζονται από μεγάλη ποικιλομορφία ως προς το περιεχόμενο, καθώς και με διαταραχές στην οργάνωση των εννοιών και της έκφρασης του λόγου.

Οι διαταραχές της αντίληψης περιλαμβάνουν, κυρίως, την παρουσία ακουστικών ψευδαισθήσεων. Η διαταραχή της διάθεσης χαρακτηρίζεται από περιορισμό της συναισθηματικής απαντητικότητας ή απάθεια, αμφιθυμικές εκδηλώσεις και γενικότερα απώλεια της ψυχοσυναλλακτικότητας. Τέλος, τη συμπεριφορά χαρακτηρίζει η απόσυρση και συχνά, η παραδοξότητα και εκκεντρικότητα, ενώ οι διαπροσωπικές σχέσεις επηρεάζονται σοβαρά. Παρατηρείται συννόσηση με άλλες διαταραχές, όπως χρήση διάφορων παράνομων ψυχοτρόπων ουσιών ή αλκοόλ (σε ποσοστό άνω του 60%), καθώς και με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.

1.1.2 Επιδημιολογία

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο δια βίου επιπολασμός της σχιζοφρένειας κυμαίνεται στο 1% του γενικού πληθυσμού. Ελληνικές μελέτες σε τυχαίο δείγμα πληθυσμού διαπιστώνουν ποσοστά 1.1% έως 1.2%.

Η ηλικία έναρξης τοποθετείται μεταξύ 15 και 35 ετών, ενώ είναι σπάνια τα περιστατικά με έναρξη πριν την ηλικία των 10 ή μετά τα 40. Η συχνότητα μεταξύ των δύο φύλων δεν διαφέρει,

αλλά οι άνδρες εκδηλώνουν την νόσο κατά μέσο όρο πέντε χρόνια νωρίτερα από ότι οι γυναίκες.

Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με σχιζοφρένεια είναι χαμηλότερο κατά 20% από αυτό του γενικού πληθυσμού, λόγω συχνότερων ατυχημάτων, κακών συνθηκών διαβίωσης, δυσκολότερης πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας και τέλος λόγω αυτοκτονιών (10% των ασθενών αυτοκτονεί).

1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση

Η Σχιζοφρένεια αποτελεί μια σύνθετη και πολύμορφη διαταραχή, με χρόνια και προϊούσα εξέλιξη. Η έναρξη της νόσου επισυμβαίνει στην όψιμη εφηβική ή πρώιμη ενήλικη ζωή, ενώ οι γυναίκες τείνουν να εκδηλώνουν τη νόσο σε μεγαλύτερη ηλικία συγκριτικά με τους άντρες.

Η εκδήλωση της νόσου μπορεί να είναι οξεία ή ύπουλα προοδευτική. Η εκδήλωση του πρώτου οξέος επεισοδίου της μπορεί να συνδέεται με εκλυτικούς παράγοντες (όπως π.χ. στρεσογόνα γεγονότα, αποτυχία στις εξετάσεις, συναισθηματική πίεση, χωρισμός, χρήση ουσιών κλπ.) σε άτομα με προδιάθεση.

Της εκδήλωσης των ψυχωτικών συμπτωμάτων συνήθως προηγείται η εμφάνιση «πρόδρομων συμπτωμάτων» όπως άγχος, αμηχανία, κατάθλιψη, που μπορεί να διαρκέσουν μήνες ή και χρόνια πριν την εκδήλωση του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου. Συνήθως η έναρξη της θεραπείας καθυστερεί κατά μέσο όρο 12 έως 24 μήνες από την εκδήλωση των πρώτων ψυχωτικών συμπτωμάτων (περίοδος ψύχωσης χωρίς θεραπεία).

Κλασικά, η πορεία της σχιζοφρένειας περιλαμβάνει την περίοδο των πρόδρομων συμπτωμάτων, την εκδήλωση του 1^{ου} ψυχωτικού επεισοδίου (με παρουσία θετικών ψυχωτικών συμπτωμάτων), την μετά τη θεραπεία ύφεση των οξέων-θετικών συμπτωμάτων και τη μετάπτωση της στην υπολειμματική φάση, η οποία μπορεί να διακόπτεται από επεισόδια υποτροπής με αναζωπύρωση των θετικών συμπτωμάτων.

Τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά με το 40% των ασθενών υπό φαρμακευτική αγωγή να υποτροπιάζει στα 2 χρόνια μετά το 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό υποτροπής ασθενών που έχουν διακόψει τη θεραπεία ανέρχεται σε 80%.

Συνολικά, πρόκειται για μια χρόνια νόσο με προοδευτική απώλεια της λειτουργικότητας του ατόμου και η πορεία της χαρακτηρίζεται από την προοδευτική μείωση ή αποδρομή των θετικών ψυχωτικών συμπτωμάτων με παράλληλη εμφάνιση και εγκατάσταση αρνητικών συμπτωμάτων, όπως η απόσυρση η συναισθηματική επιπέδωση, η απάθεια, η παράξενη συμπεριφορά, η παραμέληση του εαυτού, η εγκατάλειψη των δραστηριοτήτων και η επαγγελματική έκπτωση.

1.1.4. Επίδραση στην ποιότητα ζωής - Αναπηρία - Υγειονομικά Κόστη.

Η σχιζοφρένεια αποτελεί μια χρόνια νόσο που και στην πλειονότητα των ασθενών οδηγεί σε έκπτωση της επαγγελματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας και τελικώς σε σοβαρή συνολική λειτουργική έκπτωση και αναπηρία. Για το λόγο αυτό, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατατάσσει την σχιζοφρένεια στην 10η θέση παγκοσμίως, μεταξύ των νόσων που προκαλούν τις σοβαρότερες κοινωνικές και λειτουργικές επιβαρύνσεις του πληθυσμού.

Η παραμέληση της φροντίδας εαυτού, που χαρακτηρίζει την νόσο, συνδέεται με κακές διατροφικές συνήθειες, παραμέληση της σωματικής άσκησης, κάπνισμα, καθώς και αύξηση σωματικού βάρους που δεν συνδέεται μόνο με τη λήψη της αντιψυχωτικής αγωγής. Λόγω αυτών των παραγόντων, είναι προφανές ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης παθολογικών νοσημάτων (όπως σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, καρδιαγγειακά νοσήματα, αγγειακά ισχαιμικά

επεισόδια) είναι αυξημένος στους ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίοι έχουν προσδόκιμο επιβίωσης μειωμένο κατά περίπου 10 έτη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.

Η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, η παρουσία αρνητικών συμπτωμάτων και διαταραχών του συναισθήματος συνδέονται άμεσα με την έκπτωση των κοινωνικών δεξιοτήτων και τη λειτουργική έκπτωση σε όλους τους τομείς (προσωπική ζωή, αυτοεξυπηρέτηση, διαπροσωπικές σχέσεις, σπουδές, επαγγελματική δραστηριότητα) και με σαφή μείωση της ποιότητας ζωής.

Ο έλεγχος των συμπτωμάτων, η διατήρηση της ύφεσης, η διαφύλαξη της σωματικής υγείας, η λειτουργική αποκατάσταση και η κοινωνική επανένταξη, είναι οι κρίσιμοι στόχοι στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών και αποσκοπούν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Η σχιζοφρένεια αποτελεί τη σοβαρότερη ψυχιατρική νόσο και για την αντιμετώπισή της χρησιμοποιούνται οι περισσότερες ψυχιατρικές κλίνες και το μεγαλύτερο μέρος των κονδυλίων που διατίθενται για την ψυχική υγεία συγκριτικά με το σύνολο των υπόλοιπων ψυχικών διαταραχών. Το οικονομικό κόστος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου αυξάνει σταθερά τα τελευταία χρόνια και οφείλεται κυρίως στην εργασιακή αδυναμία των ψυχωτικών ασθενών και το κόστος νοσηλείας.

1.2. Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Έχοντας ως δεδομένα τη σύνθετη κλινική εικόνα της διαταραχής, τη μεταβλητότητα των συμπτωμάτων ανάλογα με τη φάση της νόσου, την λειτουργική έκπτωση που την συνοδεύει, την επίδραση πολλαπλών παραγόντων στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου και φυσικά τη χρόνια και προϊούσα πορεία της με υποτροπές ανεξαρτήτως τη φαρμακευτικής αγωγής, διαφαίνεται η ανάγκη για μία πολύπλευρη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών με εμπλοκή διαφόρων ειδικών από το ευρύτερο χώρο της ψυχικής υγείας, αλλά και τη συνεργασία δομών και υπηρεσιών, που θα υποστηρίξουν μια εξατομικευμένη ολιστική θεραπευτική προσέγγιση.

Κύριοι θεραπευτικοί στόχοι είναι η έγκαιρη παρέμβαση, ο έλεγχος των συμπτωμάτων, η συνέχιση της θεραπείας, η λειτουργική αποκατάσταση και η κοινωνική επανένταξη, καθώς και η δυνατότητα πρόσβασης στις υπηρεσίες φροντίδας.

Ακρογωνιαίο λίθο τις θεραπευτικής προσπάθειας σε κάθε φάση της νόσου, αποτελεί η λήψη της φαρμακευτικής αγωγής, συνοδευόμενης από τις κατάλληλες κάθε φορά ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης και ψυχοεκπαίδευσης.

Η ερευνητική προσπάθεια τα τελευταία χρόνια εστιάζεται τόσο στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και άλλων βιολογικών, μη φαρμακευτικών, θεραπειών, όσο και στην προσπάθεια έγκαιρης ανίχνευσης και υποστήριξης ατόμων σε υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση σχιζοφρένειας με την ανάπτυξη ειδικών προγραμμάτων και δομών.

Τέλος, οι θεραπευτικές προσπάθειες εστιάζονται και στην ανάπτυξη υπηρεσιών και πρωτοκόλλων για έγκαιρη παρέμβαση σε υποτροπή, αλλά και ενίσχυσης της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία (π.χ. κλινικές depot).

1.2.2. Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Το δημόσιο σύστημα υγείας της Ελλάδος στο χώρο της ψυχικής υγείας, είναι ατελώς ανεπτυγμένο, ανομοιογενές ως προς την χωρική κατανομή των υπηρεσιών, λειτουργικά σύνθετο, υποστελεχωμένο, υποχρηματοδοτούμενο, χωρίς μια ξεκάθαρη και σύγχρονη πολιτική

ψυχικής υγείας και σε μια φάση διαρκούς αναδιαμόρφωσης που συχνά συντελείται σπασμωδικά και αποσπασματικά.

Το δημόσιο σύστημα υγείας φαίνεται να μπορεί να υποστηρίξει τους ασθενείς φαρμακευτικά έως έναν βαθμό, όμως πλέον, λόγω της οικονομικής κρίσης, έχει περιορισμένες δυνατότητες σταθερής παρακολούθησής των ασθενών, ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων, ψυχοθεραπευτικών τεχνικών και ψυχοεκπαίδευσης, καθώς και άλλων εξειδικευμένων και στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων (πχ. Γνωστική ενδυνάμωση), που έχουν αξιολογηθεί επιστημονικά και αναγνωρίζεται η χρησιμότητά τους. Συγχρόνως, η συνολική οικονομική επιβάρυνση για την υγεία που μετατίθεται σταδιακά προς τους πολίτες, κάνει ακόμα πιο δύσκολη την παροχή υπηρεσιών στη ευάλωτη και αδύναμη αυτή ομάδα ασθενών.

Από την άλλη μεριά, ο ιδιωτικός τομέας παρουσιάζει αύξηση του μεριδίου του, τόσο σε κλίνες όσο και σε υπηρεσίες. Μεγάλος αριθμός ειδικών ψυχικής υγείας δραστηριοποιούνται ιδιωτικά ακολουθώντας σύγχρονες αντιλήψεις και παρέχοντας, χωρίς να αποτελεί τον κανόνα, υψηλού επιπέδου υπηρεσίες, που όμως κοστίζουν. Και εδώ όμως υπάρχουν ελλείψεις σε υπηρεσίες ενώ παρατηρείται επίσης και ανομοιογενής κατανομή τους γεωγραφικά.

Στο πλαίσιο αυτό και λόγω του «στίγματος» που συνοδεύει ακόμη την ψυχική νόσο και κυρίως την ψύχωση, παρατηρείται συχνά η παροχή ιατρικής κάλυψης (διαγνωστικής, υποστηρικτικής, φαρμακευτικής) σε ψυχικά ασθενείς από ειδικούς ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, με δυσμενείς επιβαρυντικές συνέπειες για τους ασθενείς.

Η ενημέρωση, η εκπαίδευση και η επιμόρφωση των ειδικών επιστημόνων στο χώρο της ψυχικής υγείας και ειδικότερα των ψυχιάτρων, επαφίεται κυρίως στις προσπάθειες των ανώτατων εκπαιδευτικών ιδρυμάτων και των επιστημονικών εταιρειών, που έχουν όμως περιορισμένες οικονομικές δυνατότητες και στηρίζονται κυρίως στην υποστήριξη των φαρμακευτικών εταιρειών. Το πλήθος των γνώσεων /πληροφοριών, που πλέον υπάρχει και συνεχώς αυξάνει, η παρουσία πολλών και νέων δραστικών μορίων και μορφών κάνει το έργο των κλινικών πιο απαιτητικό και πιο σύνθετο. Από την άλλη μεριά, η αναδυόμενη αμφισβήτηση αυτών των πληροφοριών σε διεθνές και επιστημονικό επίπεδο, σε συνδυασμό με την ανάγκη εφαρμογής κανόνων που περιορίζουν (οικονομοτεχνικά) τις επιλογές στη κλινική πράξη, κάνει εμφανές το κενό ύπαρξης κανόνων/οδηγιών, που θα βοηθούν τους ιατρούς στη σωστότερη διαμόρφωση και εφαρμογή του θεραπευτικού σχεδιασμού για κάθε ασθενή.

Δεν πρέπει να διαφεύγει της προσοχής το γεγονός ότι, η συμμόρφωση στη θεραπεία, αλλά και η αναζήτηση υπηρεσιών υγείας από τους ασθενείς με σχιζοφρένεια, σαφώς υστερεί, καθώς εκτός από την ψυχοπαθολογία αυτών των ατόμων (χαμηλή εναισθησία, γνωστικά ελλείμματα) παρεμβαίνουν και άλλοι κοινωνικοί και οικονομικοί επιβαρυντικοί παράγοντες. Συνολικά, η αντιμετώπιση και υποστήριξη των χρόνιων ψυχικά ασθενών στη πατρίδα μας, τόσο εκ μέρους της πολιτείας συνολικά όσο και εκ μέρους της κοινωνίας (αποστιγματισμός), υπολείπεται σημαντικά σε σχέση με το επίπεδο των άλλων ευρωπαϊκών κρατών, με μεγάλα περιθώρια αλλαγής-βελτίωσης προς όφελος των ασθενών.

2. Μεθοδολογία

2.1. Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις, οι οποίες θα εξεταθούν σε αυτές τις οδηγίες, αφορούν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις οι οποίες είναι διαθέσιμες στους κλινικούς για την συγκεκριμένη

νόσο σε ενήλικες και δε καλύπτουν θέματα παιδιών, εφήβων και ηλικιωμένων. Θα γίνει επίσης περιορισμένη αναφορά στις υπόλοιπες διαθέσιμες βιολογικές παρεμβάσεις.

Οι οδηγίες αυτές δεν θα καλύψουν αναλυτικά τις ενδεδειγμένες κατά περίπτωση ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται, όπως επίσης και ειδικά θέματα ψυχοθεραπείας και ψυχοεκπαίδευσης. Η επιστημονική ομάδα σύνταξης των παρόντων οδηγιών θεωρεί ότι αυτές οι παρεμβάσεις είναι απαραίτητες για την ολιστική (με βάση το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο) αντιμετώπιση των ψυχωτικών ασθενών και ότι έχουν διαφορετικό στόχο και βαρύτητα ανάλογα με τη φάση της νόσου. Τις περισσότερες φορές η ιδανική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνήθως συνδυασμό των διαθέσιμων θεραπειών, ενώ στην εξατομικευμένη φροντίδα σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η προτίμηση του ασθενή και η τοπική διαθεσιμότητα υπηρεσιών.

Η εστίαση αυτών των οδηγιών στις φαρμακευτικές παρεμβάσεις οφείλεται στην διαθεσιμότητα των αντίστοιχων θεραπειών τόσο στο Δημόσιο σύστημα υγείας, όσο και στον ιδιωτικό τομέα. Η διαθεσιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων για τις περισσότερες ενδείξεις στην Ελλάδα είναι περιορισμένη τόσο στον δημόσιο τομέα, όσο και στον ιδιωτικό τομέα, ενώ περιορίζονται ακόμη περισσότερο όσο απομακρυνόμαστε από τα μεγάλα αστικά κέντρα. Για τον λόγο αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη διερεύνηση και μελέτη για τη δυνατότητα τοπικής εφαρμογής οδηγιών για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στην χώρα μας, η οποία κατά την γνώμη των συγγραφέων δεν έχει ακόμη διεξαχθεί.

2.2. Αναζήτηση Τεκμηρίων

α) ήταν πιο πρόσφατες από τις δημοσιευμένες οδηγίες και τα αποτελέσματά τους επέφεραν κάποια αλλαγή στην τεκμηρίωση,

β) σε περιπτώσεις εξειδικευμένων θεμάτων, όπως οι ανθεκτικές περιπτώσεις ή ειδικές υποομάδες ασθενών, που μπορεί να μην καλύπτονται από τις προηγούμενες οδηγίες.

Η αναζήτηση των οδηγιών περιορίστηκε στα τελευταία 10 έτη (2004 - 2014) και στην Αγγλική γλώσσα (ανεξάρτητα από την χώρα προέλευσης).

2.3. Μεθοδολογία αξιολόγησης, επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Από την μελέτη και αξιολόγηση των τεκμηρίων των διαφόρων οδηγιών διαπιστώθηκε μια διαφοροποιημένη μεθοδολογία μεταξύ τους, τόσο στην αξιολόγηση των δεδομένων όσο και στο βαθμό σύστασης όπου αυτός υπήρχε (διαφορετικές κλίμακες, αλλά και διαφορετικά κριτήρια αξιολόγησης και κατάταξης). Αποτέλεσμα αυτής της ανομοιογένειας, ήταν η δυσκολία σύγκρισης των συστάσεων. Επιπρόσθετα, εμφανής ήταν και η διαφοροποίηση των συστάσεων ανάλογα με την έτος έκδοσή τους, καθώς νεότερα δεδομένα ενσωματώνονταν κάθε φορά στις νεώτερες οδηγίες. Αναμφίβολα, όμως, υπάρχουν κοινά αποδεκτές βασικές αρχές και συμφωνία στην αξιολόγηση πολλών δεδομένων που οδηγούν σε κοινές ή παρόμοιες εκτιμήσεις και συστάσεις.

Με αυτή τη συνολική εικόνα η ομάδα εργασίας αποφάσισε να εστιαστεί στις κατευθυντήριες οδηγίες της World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), καθώς είναι οι πιο πρόσφατες, μεθοδολογικά άριστες και κλινικά εύχρηστες. Επιπροσθέτως, γίνονται επιμέρους αναφορές και περιγραφές και άλλων δεδομένων, συστάσεων και τυχόν αλγοριθμικών μοντέλων, όταν κρίθηκε ότι, επιμέρους προσεγγίσεις δίδουν τη δυνατότητα μιας πιο σφαιρικής και αντικειμενικής εικόνας που βοηθά τον κλινικό ιατρό.

Με δεδομένο ότι ο θεραπευτικός σχεδιασμός και ειδικότερα οι φαρμακευτικές επιλογές για κάθε ένα ασθενή παραμένει μέλημα και ευθύνη του θεράποντος ιατρού, η ομάδα εργασίας καταλήγει, με βάση τα αναφερόμενα τεκμήρια, σε μια σειρά υποδείξεων και συστάσεων που δίνουν απαντήσεις σε θεωρητικά και πρακτικά θέματα που σχετίζονται με τη κλινική πράξη.

Η ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε **Κατηγορίες Τεκμηρίωσης** (Category of Evidence) και η ιεράρχηση των συστάσεων σε **Επίπεδα Συστάσεων** (Grade of Recommendation) ακολούθησε το πρότυπο του World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP (Bandelow et al. 2008) που περιγράφεται παρακάτω.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή (Bandelow et al. 2008), τα βιβλιογραφικά τεκμήρια μπορούν να ταξινομηθούν στις εξής Κατηγορίες Τεκμηρίωσης (Category of Evidence):

Κατηγορία Α: Πλήρη τεκμηρίωση από δεδομένα ελεγχόμενων μελετών που βασίζονται σε:

- δύο ή περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials - RCTs) που δείχνουν υπεροχή έναντι εικονικού φαρμάκου, ΚΑΙ
- μιας τουλάχιστον θετικής μελέτης (RCT) που δείχνει υπεροχή ή ισοδυναμία με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη σε σχέση με εικονικό φάρμακο, ή μιας καλά δομημένης μελέτης μη κατωτερότητας.
- Εάν υπάρχουν αρνητικές μελέτες (π.χ. με placebo), σ' αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον δύο επιπλέον θετικές μελέτες ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που να δείχνει υπεροχή της εν λόγω παρέμβασης σε σύγκριση με το placebo και μη κατωτερότητα σε σχέση με το συγκρινόμενο δραστικό παράγοντα. Οι μελέτες πρέπει να πληρούν επακριβώς τα μεθοδολογικά πρότυπα. Η αξιολόγηση βασίζεται στις μετρήσεις αποτελεσματικότητας των πρωτευόντων παραμέτρων.

Κατηγορία Β: Περιορισμένα θετικά ευρήματα από ελεγχόμενες μελέτες που βασίζονται:

- σε μία τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo ή
- μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση και
- απουσία αρνητικών μελετών.

Κατηγορία C: Δεδομένα από μη ελεγχόμενες μελέτες ή από αναφορές περιστατικών ή απόψεις ειδικών επί του θέματος.

- C1: Μη ελεγχόμενες μελέτες. Τα στοιχεία βασίζονται, σε μία ή και περισσότερες θετικές νατουραλιστικές (naturalistic) ανοιχτές μελέτες ή σε σύγκριση με δραστικό παράγοντα αναφοράς με το μέγεθος του δείγματος ανεπαρκή για μελέτη μη κατωτερότητας ΚΑΙ χωρίς να υπάρχουν αρνητικές ελεγχόμενες μελέτες.
- C2: Αναφορές περιστατικών. Τα στοιχεία βασίζονται σε ένα ή και περισσότερα αναφερόμενα περιστατικά και χωρίς να υπάρχουν αρνητικές ελεγχόμενες μελέτες.
- C3: Τα στοιχεία βασίζονται σε γνώμες ειδικών στο αντικείμενο, ή σε κλινική εμπειρία.

Κατηγορία D: Μη σταθερά δεδομένα μελετών:

- Οι υπάρχουσες θετικές RCTs μελέτες, σχεδόν αντισταθμίζονται από ίσο αριθμό αρνητικών μελετών.

Κατηγορία E: Αρνητικά δεδομένα:

- Η πλειοψηφία των RCTs μελετών καθώς και των ερευνητικών μελετών δείχνουν μη υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, η κατωτερότητα σε σχέση με το συγκρινόμενο δραστικό παράγοντα.

Κατηγορία F: Απουσία δεδομένων.

- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας, ή της μη αποτελεσματικότητας.

Η ταξινόμηση των συστάσεων γίνεται στα εξής **Επίπεδα Συστάσεων (Grade of Recommendation)**:

Σύσταση Επιπέδου 1: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Α ΚΑΙ καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

Σύσταση Επιπέδου 2: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης A ΚΑΙ μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

Σύσταση Επιπέδου 3: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης B

Σύσταση Επιπέδου 4: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Γ

Σύσταση Επιπέδου 5: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Δ

3. Αποτελέσματα

3.1. Περιγραφή των Τεκμηρίων

Στον πίνακα 1 αναφέρονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια τα οποία ελήφθησαν υπόψη για την σύνταξη των κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν την Σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα:

α) Δημοσιευμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες από: την Αμερικάνικη Ψυχιατρική Εταιρεία (APA), την Βρετανική Εταιρία Ψυχοφαρμακολογίας (BAP), την Ψυχιατρική Εταιρία του Καναδά (CPA), το Βασιλικό κολέγιο Ψυχιατρικής της Αυστραλία και Νέας Ζηλανδίας (RANZCP), την Παγκόσμια Ομοσπονδία των Εταιριών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP), τον Βρετανικό Οργανισμό NICE και τον South London and Maudsley NHS Foundation Trust.

β) Δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις από μελέτες ανασκόπησης και μετα-αναλύσεις, ειδικών επί του θέματος επιστημόνων και ομάδων εργασίας.

γ) Δημοσιεύσεις οδηγιών για το 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο από εξειδικευμένους φορείς ή ομάδες: International Early Psychosis Association (2005), British Columbia Standards and Guidelines for Early Psychosis Intervention (EPI) Programs (2010), Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis (2011), και

δ) Δημοσιευμένες μελέτες που υποστηρίζουν τη δραστικότητα και την ασφάλεια δραστικών ουσιών ή μορφών σκευασμάτων, που είναι πρόσφατες και δεν έχουν αξιολογηθεί στις επίσημες μετα-αναλύσεις ή κατευθυντήριες οδηγίες.

Τα δεδομένα και οι ακόλουθες συστάσεις αναφέρονται σε δραστικά μόρια που κυκλοφορούν εμπορικά στην Αμερικανική και την Ευρωπαϊκή αγορά και κυκλοφορούν ή πρόκειται να κυκλοφορήσουν στην Ελληνική.

3.2. Κλινική Αποτελεσματικότητα

3.2.1. Πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.

Στην οξεία φάση του 1^{ου} ψυχωτικού επεισοδίου οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι είναι η προστασία του ασθενούς, ο έλεγχος της διαταραγμένης συμπεριφοράς, η μείωση των συμπτωμάτων, η γρήγορη ανάκτηση του λειτουργικού επιπέδου, η ανάπτυξη θεραπευτικής συμμαχίας με τον ασθενή και τους φροντιστές και η ανάπτυξη ενός άμεσου αλλά και απώτερου θεραπευτικού σχεδιασμού.

Απαραίτητες θεωρούνται οι ψυχοθεραπευτικές και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, αλλά σαφή προτεραιότητα αποτελεί η έγκαιρη και κατά το δυνατό ταχύτερη έναρξη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Επειδή είναι τεκμηριωμένο ότι οι ασθενείς με 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στην εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ως παρενέργεια της αντιψυχωτικής αγωγής, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλές αρχικές δόσεις και να γίνεται πολύ προσεκτική και αργή τιτλοποίηση, χωρίς όμως αυτό να είναι σε βάρος της αποτελεσματικότητας και του ελέγχου των συμπτωμάτων. Γενικώς, εφ' όσον η

κλινική κατάσταση το επιτρέπει, αρχική ταχεία φόρτιση με δόση εφόδου, θα πρέπει να αποφεύγεται (Barnes et. al. 2011).

Σε ασθενείς με 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο τόσο τα πρώτης γενιάς αντιψυχωτικά (FGAs) όσο και τα δεύτερης γενιάς (SGAs), είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (Κατηγορία Δεδομένων Α, Βαθμός Συστάσεων 1).

Στους ασθενείς με 1^ο επεισόδιο πρέπει να χορηγείται χαμηλότερη δόση αντιψυχωτικού συγκριτικά με τους χρόνιους ασθενείς (Κατηγορία δεδομένων Α, Βαθμός Συστάσεων 1).

Επειδή τα SGAs έχουν καλύτερο προφίλ ανοχής όσο αφορά την πρόκληση εξωπυραμιδικού τύπου παρενεργειών, συνιστάται η χρήση τους στην αντιμετώπιση του 1^{ου} ψυχωτικού επεισοδίου (Κατηγορία δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 3/4), ενώ υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την υπεροχή τους όσο αφορά την πρόληψη των υποτροπών (Κατηγορία δεδομένων B/C3, Βαθμός Συστάσεων 3/4).

Από τα 2^{ης} γενιάς αντιψυχωτικά ισχυρότερη ένδειξη έχουν η Ολανζαπίνη, η Ρισπεριδόνη και η Κουετιαπίνη, ενώ από τα πρώτης γενιάς η Αλοπεριδόλη. Η χρήση της Κλοζαπίνης δε συνιστάται (για λόγους ασφάλειας) ως φάρμακο πρώτης γραμμής στο 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο (Πίνακας 2).

3.2.2. Οξύ επεισόδιο-Υποτροπή

Για την επιλογή του φαρμάκου που θα χορηγηθεί πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η προηγούμενη εμπειρία του ασθενή με συγκεκριμένα σκευάσματα, αλλά και το προφίλ ευαισθησίας του σε ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Αξιολογούμε, επίσης, τις συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις και τις τυχόν φαρμακευτικές αγωγές που χορηγούνται, στο πλαίσιο αποφυγής φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται να δίνεται στην αξιολόγηση και διαχείριση τυχόν στρεσογόνων παραγόντων που μπορεί να έχουν σχέση με την υποτροπή και η οποία μπορεί επίσης να οφείλεται σε μη συμμόρφωση στη θεραπεία, σε κατάχρηση ουσιών αλλά και στην φυσική πορεία της νόσου. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε όλες τις παρενέργειες των χορηγούμενων φαρμάκων και κυρίως σε κινητικές, μεταβολικές και καρδιαγγειακές.

Τόσο τα 1^{ης} γενιάς αντιψυχωτικά (FGAs), όσο και τα 2^{ης} γενιάς (SGAs), είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της οξείας υποτροπής. Όλα τα γνωστά σκευάσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην οξεία φάση της σχιζοφρένειας (Κατηγορία Δεδομένων Α, Βαθμός Συστάσεων 1).

Υπάρχουν ορισμένα πρόσφατα δεδομένα (μελέτη CATIE, Lieberman et al. 2005) που υποστηρίζουν την υπεροχή των SGAs, συγκριτικά με τα FGAs, στη συνέχιση (μη διακοπή) της θεραπείας και στην πρόληψη των υποτροπών σε χρόνιους ασθενείς με σχιζοφρένεια (Κατηγορία Δεδομένων B/C3, Βαθμός Συστάσεων 3/4).

Επίσης, ορισμένα SGAs πιθανώς υπερέχουν σε σύγκριση με άλλα SGAs και FGAs, ως προς την συνολική αποτελεσματικότητα, την αντιμετώπιση ειδικών συμπτωμάτων, την πρόληψη των υποτροπών και την ποιότητα ζωής (Κατηγορία Δεδομένων B/C3, Βαθμός Συστάσεων 3/4), (Kishimoto et al. 2011, Leucht et al. 2009b) (πιν. 3).

Ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών των FGAs, είναι υπέρ της χορήγησης των SGAs (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4)(EUFEST study, Kahn et al. 2008).

Η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να γίνεται άμεσα. Η τιτλοποίηση της δόσης να γίνεται γρήγορα μεν, αλλά ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς για την αποφυγή ενοχλητικών ή επικίνδυνων ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα πρέπει να αποφεύγονται τακτικές ταχείας φόρτισης

με υψηλές αρχικές δόσεις εφόδου, που πρακτικά καλύπτουν την ενδεχόμενη ανάγκη για καταστολή (Barnes et. al. 2011). Είναι σκόπιμο να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση στο οξύ ψυχωτικό επεισόδιο (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4) (πιν. 10).

Γενικά συνιστάται μονοθεραπεία (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4) και χρήση ημερήσιων δόσεων για τα FGAs μεταξύ των 300 και 1000 ισοδύναμων mg Χλωροπρομαζίνης (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1) (πιν. 12).

Πριν την αλλαγή σε άλλο δραστικό παράγοντα η θεραπεία πρέπει να διαρκεί για τουλάχιστον δύο εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση, αλλά όχι περισσότερο από οκτώ εβδομάδες, εκτός και αν εμφανισθεί κακή ανοχή ή υπάρξει αντένδειξη χρήσης του συγκεκριμένου σκευάσματος (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

3.2.2.1. Αντιμετώπιση πρωτογενών και δευτερογενών Αρνητικών συμπτωμάτων.

Ο διαχωρισμός πρωτογενών και δευτερογενών αρνητικών συμπτωμάτων έχει μεγάλη σημασία στη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Τα πρωτογενή αρνητικά συμπτώματα θεωρούνται πυρηνικά συμπτώματα της ψύχωσης, ενώ τα δευτερογενή συνέπειες των θετικών συμπτωμάτων (κοινωνική απομόνωση εξαιτίας παρανοϊκών ιδεών), των νευρολογικών παρενεργειών (εξωπυραμιδικά συμπτώματα, οξεία δυστονία, φαρμακευτικός παρκινσονισμός και όψιμη δυσκινησία), των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (μεταψυχωτικά και φαρμακοεπαγόμενα συμπτώματα), καθώς και περιβαλλοντολογικών παραγόντων (ιδρυματοποίηση).

Μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών στην θεραπευτική αντιμετώπιση των δευτεροπαθών αρνητικών συμπτωμάτων (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1).

Τα SGAs παρουσιάζουν υπεροχή στην αντιμετώπιση των πρωτογενών αρνητικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με τα FGAs (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3), ενώ υπεροχή των SGAs ως προς τα FGAs στην αντιμετώπιση των δευτερογενών αρνητικών συμπτωμάτων δεν μπορεί να υποστηριχθεί.

Τα FGAs είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση δευτερογενών αρνητικών συμπτωμάτων, θα πρέπει όμως, να αποφεύγονται σε ασθενείς με προεξάρχουσα αρνητική συμπτωματολογία καθώς δε υπάρχουν ανάλογες μελέτες που να τα υποστηρίζουν (πίνακας 4).

Η Αμισουλπρίδη και η Ολανζαπίνη παρουσιάζουν καλά δεδομένα αποτελεσματικότητας (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1), ενώ η Κουετιαπίνη και η Ζιπρασιδόνη ικανοποιητικά (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3) για την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με προεξάρχοντα αρνητικά συμπτώματα.

Ο συνδυασμός αντιψυχωτικών και αντικαταθλιπτικών μπορεί να είναι ωφέλιμος (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Συστάσεων 5) με ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα να εμφανίζει η Μιρταζαπίνη. (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3).

3.2.2.2. Αντιμετώπιση Γνωστικών συμπτωμάτων.

Τα γνωστικά συμπτώματα - ελλείμματα θεωρούνται πλέον σημαντικό πυρηνικό σύμπτωμα της σχιζοφρένειας, καθώς η γνωστική λειτουργία σχετίζεται τόσο με την συνολική λειτουργικότητα, όσο και με επιμέρους τομείς της.

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα μπορεί να έχουν μικρή και περιορισμένη επίδραση στη θεραπεία των νευρογνωσιακών ελλειμμάτων (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3). Η σύγκριση μεταξύ FGAs και SGAs δίνει ασαφή αποτελέσματα, με ορισμένες μελέτες να μη δείχνουν διαφοροποίηση μεταξύ τους. Παρ' όλα αυτά δε υπάρχει καμία μελέτη που να υποστηρίζει υπεροχή των FGAs στην αντιμετώπιση των νευρογνωσιακών ελλειμμάτων και ως εκ

τούτου συνιστάται η χρήση των SGAs παρά τα περιορισμένα δεδομένα (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4).

3.2.2.3. Αντιμετώπιση Καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

Τα καταθλιπτικά συμπτώματα εμφανίζονται σε όλες τις φάσεις της σχιζοφρένειας, την πρόδρομη, το 1^ο επεισόδιο, κατά τη διάρκεια της πρώτης περιόδου και μετά την ύφεση. Η κατάθλιψη μπορεί να συμβάλει στη παρουσία υπολειμματικών συμπτωμάτων καθώς η συχνότητα της κυμαίνεται από 7 – 75% στους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Τα καταθλιπτικά συμπτώματα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρωτογενή αρνητικά συμπτώματα.

Μικρό και περιορισμένο όφελος στη θεραπεία των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μπορεί να υποστηριχθεί για τα αντιψυχωτικά (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3). Συστήνεται κυρίως η χρήση των SGAs με περιορισμένα όμως δεδομένα (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4).

Οι αντικαταθλιπτικοί παράγοντες είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία συνυπάρχουσας κατάθλιψης.

3.2.2.4. Αντιμετώπιση Διέγερσης.

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εκδηλώνουν διεγερτική, επιθετική ή βίαιη συμπεριφορά, που σχετίζεται κυρίως με ψυχωτικά συμπτώματα, αλλά και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες. Η αντιμετώπιση τους βασίζεται στη χορήγηση από του στόματος, εάν αυτό είναι εφικτό, κατασταλτικών σκευασμάτων, καθυσύχαση και μείωση των ερεθισμάτων, με τον φυσικό περιορισμό να αποτελεί επιλογή υπό αυστηρές προϋποθέσεις, συγκεκριμένο πρωτόκολλο εφαρμογής και για όσο χρονικό διάστημα είναι απαραίτητος.

Η κλοζαπίνη και η ρισπεριδόνη θεωρούνται πρώτης γραμμής θεραπεία, με τα depot SGAs και την ολανζαπίνη να αποτελούν δεύτερη επιλογή και το βαλπροϊκό και το λίθιο τρίτη επιλογής σε συγχορήγηση με αντιψυχωτικά (J. Kane et al. 2003).

Η Λοραζεπάμη και τα FGAs παρουσιάζουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στην άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση της επιθετικότητας και της ψυχοκινητικής διέγερσης (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4). Η χορήγηση χαμηλής ισχύος FGAs δεν συνιστάται (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

Σε ασθενείς που η επιθετική συμπεριφορά οφείλεται ξεκάθαρα στα ψυχωτικά συμπτώματα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός Λοραζεπάμης και Αντιψυχωτικού (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4), λαμβάνοντας όμως υπ' όψιν την αύξηση των παρενεργειών. Γενικά τα δεδομένα για προσθήκη βενζοδιαζεπινών στην αντιψυχωτική αγωγή είναι ασαφή.

Η ενδομυϊκή χορήγηση SGAs (Αριπιπραζόλη, Ολανζαπίνη, Ζιπρασιδόνη) δεν υπερέρχει της ενδομυϊκής χορήγησης Αλοπεριδόλης (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1), προκαλούν όμως λιγότερες κινητικές παρενέργειες (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1). Παρόλα αυτά πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπ' όψιν και οι άλλου τύπου ανεπιθύμητες ενέργειες (καρδιαγγειακές, μεταβολικές) που τα SGAs προκαλούν.

Στους συνδυασμούς, που πρέπει να αποφεύγονται, περιλαμβάνονται η ενδομυϊκή χορήγηση Ολανζαπίνης με Βενζοδιαζεπίνες (αιφνίδιοι θάνατοι), και Κλοζαπίνης με Βενζοδιαζεπίνες (αναπνευστική καταστολή).

Η χρήση εισπνεόμενης Λοξαπίνης (μη διαθέσιμη ακόμη στην ελληνική αγορά) είναι μια νέα σύγχρονη επιλογή που θα εκτιμηθεί στη πορεία του χρόνου.

3.2.2.5. Αντιμετώπιση προεξαρχόντων Κατατονικών συμπτωμάτων.

Πρώτης γραμμής επιλογή στη αντιμετώπιση της κατατονίας αποτελούν οι Βενζοδιαζεπίνες (Κατηγορία Δεδομένων C). Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) έχει τη θέση του όταν απαιτείται γρήγορη λύση της κατατονίας (κακοήθης κατατονία) ή όταν η αρχική χορήγηση λοραζεπάμης έχει αποτύχει (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

3.2.3. Αντιμετώπιση Ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας.

Ως ανθεκτική στην θεραπεία σχιζοφρένεια περιγράφεται η κατάσταση στην οποία δεν παρουσιάζεται σημαντική βελτίωση στην ψυχοπαθολογία συνολικά και κυρίως των θετικών συμπτωμάτων μετά την χορήγηση τουλάχιστον δύο αντιψυχωτικών διαφορετικής κατηγορίας, σε επαρκείς δόσεις και για επαρκή χρονική περίοδο (τουλάχιστον 2-8 εβδομάδες για κάθε φάρμακο) τα τελευταία πέντε χρόνια. (Kane et al. 1988a; Lehman et al. 2004; Mc Ilwain et al. 2011; NICE 2002; 2010).

Σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα το 10-30% των ασθενών εμφανίζουν μικρή ή καθόλου ανταπόκριση στα αντιψυχωτικά και περίπου το 30% των ασθενών έχει μερική ανταπόκριση στη θεραπεία. Υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες που επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα και την ανταπόκριση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή οι οποίοι πρέπει να αξιολογούνται (υποδοσολογία, μερική συμμόρφωση, κατάχρηση ουσιών, νευρολογικοί παράγοντες, περιβαλλοντικοί παράγοντες, φαρμακοδυναμικοί λόγοι).

Σε περιπτώσεις ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών πρέπει πρώτα να ελεγχθεί το θέμα της συμμόρφωσης και να γίνει έλεγχος επιπέδων του δραστικού παράγοντα στο αίμα. Αν τίθεται θέμα συμμόρφωσης συνιστάται η χρήση πόσιμων ή διασπειρόμενων μορφών, δισκίων μακράς διάρκειας δράσης (Penfluridol εβδομαδιαίο δισκίο) και τέλος ενέσιμων σκευασμάτων μακράς διάρκειας δράσης.

Η αλλαγή από ένα FGAs, στο οποίο δεν υπήρξε ανταπόκριση σε έναν άλλο FGAs, φαίνεται μη αποτελεσματική (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1) και συστήνεται αλλαγή σε ένα SGAs (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3).

Η Κλοζαπίνη αποτελεί την θεραπεία πρώτης επιλογής (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3), ενώ σε περίπτωση μη ανταπόκρισης σ' αυτήν συνιστάται η αλλαγή σε SGAs και συγκεκριμένα σε Ολανζαπίνη ή Ρισπεριδόνη (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3).

Στην πρόσφατη έκδοση της PORT (Buchanan et al. 2009) συστήνεται η κλοζαπίνη σε επαρκείς δόσεις (300-850/900 mg/day) για τουλάχιστον 8 εβδομάδες και σε επίπεδα πλάσματος πάνω από 350 ng/ml, καθώς υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την σχέση υψηλών επιπέδων πλάσματος με την ανταπόκριση των θετικών συμπτωμάτων.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της Αμισουλπρίδης, της Αριπιπραζόλης, της Κουετιαπίνης και της Παλιπεριδόνης ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4), ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία για την Ασenaπίνη και τη Λουρασιδόνη (Κατηγορία Δεδομένων F).

Η Κλοζαπίνη πρέπει να επιλέγεται νωρίτερα σε περιπτώσεις με έντονο και επίμονο αυτοκτονικό ιδεασμό, παρά την αντικαταθλιπτική αγωγή (RANZCP 2004).

3.2.3.1. Στρατηγικές αλλαγής φαρμάκων.

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται τρεις κύριες στρατηγικές αλλαγής από ένα αντιψυχωτικό σε ένα άλλο, με λίγα ερευνητικά δεδομένα:

- α. ταυτόχρονη σταδιακή τιτλοποίηση του νέου φαρμάκου και απόσυρση του χορηγούμενου,
- β. έναρξη σταδιακής τιτλοποίησης και ακολούθως απόσυρση του χορηγούμενου,

γ. άμεση διακοπή και άμεση τιτλοποίηση του νέου φαρμάκου

Προσοχή απαιτείται στη χορήγηση Κλοζαπίνης που έχει ειδικό πρωτόκολλο τιτλοποίησης και παρακολούθησης.

Η καλή γνώση του φαρμακοδυναμικού προφίλ των δραστικών παραγόντων θα προστατεύσει από τυχόν παρενέργειες απόσυρσης (καταστολή, χολινεργικά συμπτώματα).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι κάποια στρατηγική αλλαγής υπερέρχει (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Συστάσεων 5). Κάποιες μελέτες αναδεικνύουν στοιχεία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε συγκεκριμένες αλλαγές μεταξύ δραστικών παραγόντων, κυρίως από FGAs ή SGAs σε συγκεκριμένα SGAs (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

3.2.3.2. Αλλαγή από τη πολυφαρμακία σε μονοθεραπεία.

Ενώ γενικά συνιστάται η μονοθεραπεία από όλες τις θεραπευτικές συστάσεις, στη κλινική πράξη τα 2/3 των ασθενών λαμβάνουν συνδυασμό με δύο τουλάχιστον αντιψυχωτικά φάρμακα. Υπάρχουν κάποια στοιχεία υπέρ της αλλαγής από πολυφαρμακία σε μονοθεραπεία για τους ανθεκτικούς στην θεραπεία ασθενείς (Κατηγορία Δεδομένων B/C, Βαθμός Συστάσεων 3/4).

3.2.3.3. Συνδυασμοί Αντιψυχωτικών.

Παρόλο που όλες οι θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες θεωρούν ότι η μονοθεραπεία πρέπει να είναι ο κανόνας, σε ορισμένες περιπτώσεις θεραπείες με συνδυασμό δραστικών παραγόντων μπορεί να είναι σκόπιμες (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4). Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση της ανταπόκρισης, αλλά και των ανεπιθύμητων ενεργειών (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4).

Απαιτείται προσοχή στο φαρμακοδυναμικό προφίλ των δραστικών παραγόντων που συνδυάζονται ώστε να αποφευχθεί η άθροιση ανεπιθύμητων ενεργειών.(εξωπυραμιδικά συμπτώματα, καταστολή, παράταση QTc, αρρυθμίες, μεταβολική επιβάρυνση, κτλ.).

Ο συνδυασμός της Κλοζαπίνης με άλλα SGAs (πιθανόν Ρισπεριδόνης) μπορεί να έχει κάποιο πλεονέκτημα συγκριτικά με τη μονοθεραπεία (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

3.2.3.4. Θεραπείες Ενίσχυσης (augmentation).

Θεραπείες ενίσχυσης της αντιψυχωτικής αγωγής με συγχορήγηση άλλων δραστικών παραγόντων έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ανθεκτικούς στη θεραπεία, με περιορισμένα όμως αποτελέσματα. Στη πρόσφατη έκδοση συστάσεων της PORT (Buchanan et.al. 2009), περιγράφονται λίγα ή καθόλου δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του Λιθίου και των Αντισπασμωδικών φαρμάκων στα ανθιστάμενα θετικά συμπτώματα.

Έχει μελετηθεί η συγχορήγηση αντιψυχωτικών με άλλους δραστικούς παράγοντες (Πίνακας 5) όπως:

- Αντισπασμωδικοί παράγοντες και Li (Λαμοτριγίνη, Λίθιο, Πρεγκαμπαλίνη, Τοπιραμάτη, Βαλπροϊκό), (Κατηγορία Δεδομένων B έως E),
- Αντικαταθλιπτικών, με πολύ λίγα στοιχεία γενικά, εκτός από τη Μιρταζαπίνη (Κατηγορία Δεδομένων B έωςF),
- Βενζοδιαζεπίνες, στη αντιμετώπιση της Κατατονίας (Κατηγορία Δεδομένων C1-3, Βαθμός Σύστασης 4) και στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Σύστασης 5) (Λοραζεπάμη),
- NMDA-αγωνιστές (Μεμαντίνη)(Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Σύστασης 5) και άλλα Γλουταμινεργικά φάρμακα,
- β-blockers, κανναβινοειδή, οιστρογόνα, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Σύστασης 5).

3.2.3.5. Άλλες Βιολογικές Θεραπείες

α. Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT - ΗΣΘ).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα όσο αφορά την αποτελεσματικότητα της ΗΣΘ στην θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με σχιζοφρένεια ανθεκτικών στη θεραπεία (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Συστάσεων 5).

Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις η εφαρμογή ΗΣΘ παράλληλα με την αντιψυχωτική αγωγή μπορεί να είναι αποδεκτή (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4), ενώ σε περιπτώσεις κατατονίας αποτελεί σημαντική επιλογή (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

β. Επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (rTMS).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αντιμετώπιση επίμονων ακουστικών ψευδαισθήσεων με TMS χαμηλής συχνότητας κυμάτων (Κατηγορία Δεδομένων C/D, Βαθμός Συστάσεων 4/5).

Επίσης υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αντιμετώπιση αρνητικών συμπτωμάτων με TMS και υψηλής συχνότητας κύματα (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Συστάσεων 5).

3.2.4. Μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης- Πρόληψη των υποτροπών.

Η μακροχρόνια θεραπεία είναι απαραίτητη και αναγκαία σε όλους τους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Η θεραπεία που ακολουθεί την οξεία φάση της νόσου, διακρίνεται στη φάση της σταθεροποίησης, (διάρκειας συνήθως 3-6 μήνες) και στη φάση της συντήρησης (που διαρκεί από μήνες έως και χρόνια). Πρώρη μείωση της δοσολογίας μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων και σε υποτροπή.

Η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες, την ανοχή και τις επιθυμίες του κάθε ασθενή με στόχο την πρόληψη των υποτροπών, την μείωση των συμπτωμάτων, τη διατήρηση και την βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής του ασθενή. Ο θεραπευτικός σχεδιασμός πρέπει να γίνεται σε συνεργασία με τον ασθενή.

Ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δίνεται στην συστηματική παρακολούθηση τόσο της κλινικής εικόνας, όσο και της εμφάνισης τυχόν παρενεργειών, οι οποίες πρέπει άμεσα να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται, καθώς επηρεάζουν, εκτός των άλλων, την συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία και την πρόληψη των υποτροπών. Στόχος της μακροχρόνιας θεραπείας είναι η μονοθεραπεία και ένα καλό ισοζύγιο οφέλους - κόστους. Απαραίτητο και καθοριστικό συμπλήρωμα στη φαρμακευτική θεραπεία, ιδιαίτερα στη φάση αυτή, είναι οι ψυχοκοινωνικές και ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις.

3.2.4.1. Αντιψυχωτική Αγωγή

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα στο σύνολό τους είναι αποτελεσματικά στη πρόληψη των υποτροπών και συνιστώνται (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Σύστασης 1). Σκόπιμη θεωρείται η συνέχιση του παράγοντα που αντιμετώπισε επαρκώς και με ασφάλεια την οξεία φάση.

Μεταξύ των FGAs και των SGAs, δεν διαπιστώνονται διαφορές όσον αφορά τη μείωση των συμπτωμάτων στη μακροχρόνια θεραπεία (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Σύστασης 1). Υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που, πιθανώς, υποστηρίζουν την υπεροχή συγκεκριμένου SGAs (της ολανζαπίνης στη μελέτη CATIE) σε σχέση με τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη των υποτροπών, που όμως δεν επιβεβαιώθηκε στην μετα-ανάλυση του Kishimoto 2011, στην οποία όμως φάνηκε η συνολική υπεροχή των SGAs έναντι των FGAs. (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Σύστασης 3). Στη μετα-ανάλυση του S. Leucht et al. 2009 διαπιστώθηκε ότι η κλοζαπίνη,

η αμισουλπρίδη, η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη παρουσιάζουν μικρή υπεροχή ως προς την αποτελεσματικότητα, σε σχέση με τα FGAs και τα υπόλοιπα SGAs.

Γενικά, τα SGAs έχουν καλύτερο προφίλ ανοχής όσο αφορά στη μείωση των κινητικών παρενεργειών και κυρίως της όψιμης δυσκινησίας (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4).

Στη μακροχρόνια φάση, κατά την οποία τα δευτερογενή αρνητικά συμπτώματα είναι λιγότερο έντονα, ορισμένα SGAs (Montgomery and Van Zwieten-Boot 2007) παρουσιάζουν υπεροχή στη μείωση των αρνητικών συμπτωμάτων (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4) (Πίνακας 4).

Για τα πρωτογενή αρνητικά συμπτώματα συνιστάται η αλλαγή σε άτυπο αντιψυχωτικό ή συγχορήγηση με άλλους παράγοντες.

Όσο αφορά την αντιμετώπιση της αυτοκτονικότητας, που αποτελεί ένα σημαντικό θέμα στη θεραπεία συντήρησης, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την υπεροχή συγκεκριμένων αντιψυχωτικών και κυρίως της κλοζαπίνης (Meltzer et al. 2003; Crocq et al. 2010).

Μεγάλη σημασία στη φάση συντήρησης έχει η συστηματική παρακολούθηση για πιθανή εκδήλωση φαρμακευτικών παρενεργειών και η άμεση αντιμετώπισή τους, κυρίως της όψιμης δυσκινησίας, των μεταβολικών διαταραχών και των καρδιαγγειακών παθήσεων, που επηρεάζουν τη ποιότητα ζωής των ασθενών (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4).

Τα FGAs και τα SGAs έχουν διαφορετικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και γι' αυτό η επιλογή των αντιψυχωτικών πρέπει να γίνεται με κριτήριο την αποτελεσματικότητα και την ανοχή για κάθε ασθενή.

Σημαντικό είναι να αξιολογούμε τα υπολειμματικά συμπτώματα, ώστε αυτά να διαφοροδιαγιγνώσκονται σωστά και να αντιμετωπίζονται επαρκώς.

Σε περιπτώσεις συννόησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί φαρμάκων. Εάν συνυπάρχει κατάθλιψη ή ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, μπορούμε να χορηγήσουμε αντικαταθλιπτικά, σε περιπτώσεις συναισθηματικής αστάθειας σταθεροποιητές της διάθεσης, και σε περιπτώσεις άγχους και αϋπνίας βενζοδιαζεπίνες. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη περίπτωση συγχορήγησης αντιψυχωτικών με βενζοδιαζεπίνες με μακρό χρόνο ημίσειας ζωής, καθώς αυξάνεται η θνησιμότητα (Baandrup et al. 2010.).

3.2.4.2. Στρατηγικές Θεραπείας

Η διακοπτόμενη χορήγηση της φαρμακευτικής θεραπείας και η οριακή μείωση της δόσης μέχρι τη πλήρη διακοπή, με συνεχή παρακολούθηση και άμεση επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής με τα πρώτα σημάδια υποτροπής, έχουν δείξει σαφή αδυναμία να μειώσουν τη συχνότητα των υποτροπών και των νοσηλείων, τόσο σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο όσο και σε χρόνιους ασθενείς.

Συστήνεται η συνεχής φαρμακευτική θεραπεία, ιδιαίτερα για την πρόληψη των υποτροπών (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Σύστασης 1). Εξάιρεση μπορεί να αποτελεί, η παρουσία σοβαρών αντενδείξεων λόγω σωματικών νόσων, καθώς και η άρνηση του ασθενούς για μακροχρόνια λήψη φαρμακευτικής αγωγής.

3.2.4.3. Έγκαιρη Παρέμβαση σε Υποτροπή.

Η έγκαιρη παρέμβαση με την εμφάνιση πρόδρομων συμπτωμάτων, μπορεί να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των υποτροπών και αποφυγή της νοσηλείας. Έχει φανεί σε μελέτες ότι, η υποτροπή ξεκινά με πρόδρομα συμπτώματα τα οποία διαρκούν από μερικές ημέρες έως εβδομάδες ή και ακόμη περισσότερο. Τα συμπτώματα σ' αυτή τη φάση είναι μέτρια

έως σοβαρά, και κυρίως, περιλαμβάνουν ανησυχία και νευρικότητα, μειωμένη όρεξη, δυσκολίες συγκέντρωσης και μνήμης, διαταραχές του ύπνου και κατάθλιψη, ενώ μπορεί να εμφανισθούν ήπια ψυχωτικά συμπτώματα ή μεταβολές της συμπεριφοράς. Οι αλλαγές αυτές αποτελούν είτε εμφάνιση νέων συμπτωμάτων είτε αύξηση ήδη υπαρχόντων συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρατηρούνται αλλαγές στη συμπεριφορά και τη λειτουργικότητα των ασθενών (APA 2007).

Η ανάπτυξη ειδικών προγραμμάτων εκπαίδευσης ασθενών και φροντιστών στα πρόδρομα συμπτώματα και στην έγκαιρη παρέμβαση υποστηρίζεται ότι αποτελούν αξιόπιστη λύση (Κατηγορία Δεδομένων Β, Βαθμός Σύστασης 3).

Ός προς την φαρμακευτική παρέμβαση συστήνεται αύξηση της δοσολογίας του χορηγούμενου σκευάσματος, ή επαναχορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής σε περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας. Η χρήση βενζοδιαζεπινών μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του άγχους και της ανησυχίας (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 3).

3.2.4.4. Μακράς Διάρκειας Δράσης Ενέσιμα Αντιψυχωτικά

Τα Μακράς Διάρκειας Δράσης Ενέσιμα Αντιψυχωτικά (LAIs) μπορούν να βοηθήσουν στο θέμα της συμμόρφωσης των ασθενών στην μακροχρόνια θεραπεία και να βελτιώσουν τη ποιότητα ζωής τους.

Τα ποσοστά ασθενών με πτωχή ή με μερική συμμόρφωση στην, από του στόματος, αντιψυχωτική αγωγή είναι μεγαλύτερα από το 40% και αυτό σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο υποτροπής και νοσηλείας. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες συστάσεις του NICE, τα LAIs θα πρέπει να επιλέγονται “όταν ο ασθενής εκφράζει τη προτίμησή του σε αυτή τη θεραπεία καθώς έχει πεισθεί για αυτό, ή ως μέρος του θεραπευτικού σχεδιασμού όταν δίνεται προτεραιότητα στην αποφυγή έμμεσης μη συμμόρφωσης. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει δυναμικά να παροτρύνονται και να εκπαιδεύονται ως προς τα οφέλη της χρήσης LAIs σκευασμάτων”.

Η επιλογή των LAIs μορφών πρέπει να γίνεται σταθμίζοντας τα προτερήματα με τα μειονεκτήματά τους.

Υπάρχουν μελέτες που δεν υποστηρίζουν την υπεροχή των LAIs σκευασμάτων σε σχέση με τις, από του στόματος, μορφές όσο αφορά την αποτελεσματικότητα (Κατηγορία Δεδομένων Α, Βαθμός Σύστασης 1), ενώ υπάρχουν πρόσφατες έρευνες, οι οποίες υποστηρίζουν σαφή υπεροχή των LAIs σκευασμάτων όσον αφορά το κίνδυνο νοσηλείας/υποτροπής (Tiihonen et al. 2011, Kishimoto 2013). (Κατηγορία Δεδομένων Α, Βαθμός Σύστασης 1).

Μέχρι σήμερα οι ενδείξεις των LAIs σκευασμάτων, που είναι διαθέσιμα, είναι για τη φάση συντήρησης της νόσου μετά από οξύ επεισόδιο. Προς το παρόν δεν υπάρχουν επίσημες ενδείξεις για χρήση τους σε οξύ επεισόδιο, αν και υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα για ασθενείς σε υποτροπή με πολύ καλά τελικά αποτελέσματα για την παλμιτική παλιπεριδόνη (Pandina et. al. 2010, Kim et. al. 2012) και για την αριπιπραζόλη μακράς δράσης (Kane et. al. 2014).

Στο πλαίσιο εκμετάλλευσης του θεραπευτικού οφέλους από την συμμόρφωση των ασθενών με τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής, ώστε να αντιμετωπιστεί το υψηλό ποσοστό υποτροπής μετά το πρώτο επεισόδιο, γίνονται μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των LAIs μορφών και σε πρώτο επεισόδιο.

Παρόλο που τα ενέσιμα αντιψυχωτικά μακράς διάρκειας δράσης θεωρούνται ως μονοθεραπεία, σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, σχεδόν στο 50%, συνεχίζεται και η χορήγηση από του στόματος αγωγής (Aggarwal et al. 2012). Στις αιτίες συγχορήγησης εμπλέκονται πολλοί παράγοντες που δεν έχουν ακόμα αξιολογηθεί και αντιμετωπισθεί, αν και

στα αρχικά στάδια εφαρμογής των depot μπορεί να χρησιμοποιηθούν για μικρό διάστημα από του στόματος βενζοδιαζεπίνες ή αντιψυχωτικά σκευάσματα (RANZCP 2004).

Στο πίνακα φαίνονται τα δεδομένα και οι συστάσεις για τα depot σκευάσματα, σύμφωνα με την WFSBP, προσαρμοσμένα σύμφωνα και με τα τελευταία δεδομένα για την ενέσιμη μορφή Αριπιπραζόλης (πίνακας 6).

3.3. Ασφάλεια - Ανοχή - Δοσολογικό Εύρος

3.3.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες και αντιμετώπισή τους

Η διαφοροποίηση μεταξύ των φαρμάκων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να προβλεφθεί από την αξιολόγηση του φαρμακοδυναμικού και φαρμακοκινητικού προφίλ κάθε σκευάσματος. Κάποιες παρενέργειες είναι αποτέλεσμα της δράσης των φαρμάκων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ άλλες από τη δράση αυτών σε συγκεκριμένα όργανα του σώματος.

Κύριοι παράγοντες για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι, η καλή γνώση των φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών κάθε σκευάσματος, η αξιολόγηση του εξατομικευμένου προφίλ ευαισθησίας κάθε ασθενούς σε ανεπιθύμητες ενέργειες και η γενική του ιατρική κατάσταση, η αξιολόγηση ενδεχομένων φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, οι παράμετροι αξιολόγησης που προτείνονται για κάθε σκεύασμα, η σταθερή παρακολούθηση του ασθενούς και τέλος, η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών. Στις περιπτώσεις, που έχουμε εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα, αυτά θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς την κλινική σημασία τους από αντίστοιχους ειδικούς ιατρούς ώστε να καθορίζεται η βαρύτητα τους και να επιλέγονται οι απαιτούμενες ενέργειες.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωτικών φαρμάκων είναι δοσοεξαρτώμενες, ενώ όλες επιβαρύνουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία, αυξάνοντας τον κίνδυνο υποτροπής.

Συνοπτικά αναφέρονται:

- Καταστολή.
- Νευρολογικές: εξωπυραμιδικά συμπτώματα, οξεία δυστονία, παρκινσονισμός, ακαθησία, όψιμη δυσκινησία, όψιμη ακαθησία, επιληπτικές κρίσεις και το Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο.
- Αύξηση βάρους σώματος, παχυσαρκία, μεταβολικές διαταραχές (σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, υπερλιπιδαιμία).
- Καρδιαγγειακές: ορθοστατική υπόταση, παράταση του QTc διαστήματος, αρρυθμίες, ανακοπή.
- Αιματολογικές: ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία.
- Ενδοκρινολογικές: υπερπρολακτιναιμία, σεξουαλικές διαταραχές.
- Οφθαλμολογικές.
- Ηπατικές: αύξηση ενζύμων, ηπατοτοξικότητα, χολόσταση.
- Άλλες: ξηροστομία, σιερόρροια, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, αλλεργικές αντιδράσεις.

Σε γενικές γραμμές, τα FGAs παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά εκδήλωσης νευρολογικών και ενδοκρινολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα SGAs παρουσιάζουν ένα πιο ασφαλές προφίλ, στις συνιστώμενες δόσεις, όσο αφορά τις νευρολογικές (κυρίως όψιμη δυσκινησία) και ενδοκρινολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα μεταβολικές και καρδιαγγειακές παρενέργειες. Βεβαίως θα πρέπει να επισημανθεί ότι το προφίλ παρενεργειών των σκευασμάτων δεν είναι το ίδιο και είναι απαραίτητη η καλή γνώση αυτού, ώστε να προβλεφθούν και να αντιμετωπισθούν έγκαιρα και με ασφάλεια οι τυχόν

παρενέργειες και να αποφευχθούν μακροχρόνιες επιβαρυντικές επιπτώσεις για την σωματική υγεία των ασθενών.

Επισημαίνεται η εκδήλωση αντιχολινεργικών παρενεργειών, που επιβαρύνουν κυρίως τις γνωστικές λειτουργίες, από τα αντίστοιχα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών κυρίως από τα FGAs. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες δεν θα πρέπει να χορηγούνται προφυλακτικά με την αντιψυχωτική αγωγή, παρά μόνον εάν εκδηλωθούν εξωπυραμιδικά συμπτώματα που οφείλονται σ' αυτήν. Η χορήγησή τους θα πρέπει να εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπ' όψιν το προηγούμενο ιστορικό του ασθενούς σε εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και τον κίνδυνο για εμφάνιση αντιχολινεργικών παρενεργειών. Θα πρέπει να αξιολογείτε τακτικά η αναγκαιότητα συνέχισης της χορήγησης των αντιχολινεργικών σκευασμάτων. Η παρακολούθηση για τυχόν ανάπτυξη αντιχολινεργικών παρενεργειών και η συνετή χρήση ανάλογα με υπαρκτές απαιτήσεις αποτελούν την ενδεδειγμένη τακτική (Barnes et. al. 2011). Επίσης, είναι σκόπιμο να διερευνάται η πιθανή επίδραση συνυπάρχουσας χρήσης ουσιών, τόσο ως προς θεραπευτικό αποτέλεσμα όσο και ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στους παρακάτω πίνακες αναφέρονται συνολικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες κάθε δραστικού παράγοντα και οι χειρισμοί για την αντιμετώπισή τους. Σε κάποιες περιπτώσεις η αλλαγή του δραστικού παράγοντα αποτελεί την μοναδική λύση επιλογής.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιψυχωτικών φαρμάκων. (πίνακας 7)

Πίνακες αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιψυχωτικών φαρμάκων. (πίνακας 8).

3.3.2. Παρακολούθηση ασθενών.

Το θέμα της ανοχής και της ασφάλειας των φαρμακευτικών παραγόντων αναδεικνύεται όλο και περισσότερο, επειδή αποτελούν αποφασιστικούς παράγοντες για την συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία, την ποιότητα ζωής τους και την συνολική κατάσταση της υγείας τους. Έχουν υιοθετηθεί συγκεκριμένα πρωτόκολλα ασφάλειας και παρακολούθησης των χρόνιων ψυχωτικών ασθενών, εκτός των απαραίτητων ειδικών εξετάσεων που απαιτούν για συγκεκριμένα δραστικά μόρια (πχ Κλοζαπίνη).

Στον πίνακα εννέα (πιν.9) περιγράφονται οι οδηγίες της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας (APA 2004) για την ιατρική παρακολούθηση των ασθενών, στις οποίες οφείλουμε να προσθέσουμε και την μέτρηση των τιμών της Προλακτίνης τόσο κατά την έναρξη της θεραπείας και τη τιτλοποίηση των δραστικών παραγόντων, όσο και ετησίως.

3.3.3. Δοσολογικό εύρος.

Οι ασθενείς με 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο κατά κανόνα είναι νέοι στην ηλικία που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιψυχωτικά φάρμακα με αποτέλεσμα να είναι πιο ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωτικών. Η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής σε αυτήν την ομάδα των ασθενών πρέπει να γίνεται με πολύ χαμηλές δόσεις, που αυξάνονται αργά ώστε να επιτευχθεί κλινικό αποτέλεσμα με όσο το δυνατόν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στον πίνακα δέκα (πιν.10), αναγράφονται οι δόσεις έναρξης, οι ενδεικνυόμενες δόσεις και οι μέγιστες δόσεις των αντιψυχωτικών φαρμάκων σε ασθενείς 1^{ου} ψυχωτικού επεισοδίου.

Στο γράφημα 1 (γραφ.1) παρουσιάζεται η προτεινόμενη διαδικασία αξιολόγησης του αποτελέσματος της αντιψυχωτικής αγωγής. Αυτή θα πρέπει να γίνεται την 6^η με 8^η εβδομάδα αλλά μια πρώτη εκτίμηση πρέπει να γίνεται στις 2 με 3 εβδομάδες οπότε και είναι δυνατόν να αναπροσαρμοστεί η δόση εφόσον η μείωση της ψυχοπαθολογίας είναι ανεπαρκής (μείωση των θετικών συμπτωμάτων μικρότερη του 20%). Στόχος της φαρμακευτικής αγωγής την 6^η με 8^η

εβδομάδα είναι η ύφεση της θετικής συμπτωματολογίας και τότε πρέπει να αποφασίζεται η συνέχιση ή αλλαγή του αντιψυχωτικού σκευάσματος.

Μετά την πάροδο ενός εξαμήνου χωρίς θετικά συμπτώματα είναι δυνατόν η δόση του φαρμάκου να μειωθεί προσεκτικά ώστε να εξασφαλιστεί καλύτερη ανοχή, αλλά και να αποφευχθεί ο κίνδυνος υποτροπής. Σε περιπτώσεις υποτροπής μετά από το 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να συνεχιστεί για διάστημα 2 έως 5 έτη, ενώ χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις στη φάση σταθεροποίησης (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4).

Δεδομένα για χαμηλές δόσεις υπάρχουν για την Αλοπεριδόλη (<5mg/day), για τη Ρισπεριδόνη (<4mg/day), και για την Ολανζαπίνη (<10mg/day) (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Σύστασης 3). Για τα άλλα μόρια υπάρχουν λίγα μόνον δεδομένα (Κατηγορία Δεδομένων C1/D, Βαθμός Σύστασης 4/5).

Στη φάση σταθεροποίησης (χρόνια φάση), οι ασθενείς συνήθως ανταποκρίνονται σε χαμηλότερες δόσεις από αυτές που απαιτήθηκαν κατά την οξεία φάση και προτείνεται μείωση 25 έως 50% της σταθερής δόσης, εντός των θεραπευτικών ορίων. Υπάρχουν όμως μελέτες που διαπιστώνουν αύξηση των υποτροπών με χαμηλές δόσεις. Στοιχεία δείχνουν ότι υψηλές για τα FGAs δόσεις συντήρησης, πάνω από 600mg ισοδύναμα Χλωροπρομαζίνης δεν είναι πιο αποτελεσματικές. Άλλες μελέτες διαπιστώνουν ότι δόσεις Χλωροπρομαζίνης χαμηλότερες των 375 mg/ day είναι ασφαλείς για την πρόληψη των υποτροπών.

Η θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να σχεδιάζεται με βάση τη δόση σταθεροποίησης που καλύπτει τη πρόληψη των υποτροπών και δεν δημιουργεί παρενέργειες για τουλάχιστον ένα χρόνο (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4).

Πολλές φορές στην κλινική πράξη και στο πλαίσιο της εξατομικευμένης θεραπείας μπορεί να απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις από τις μέγιστες συνιστώμενες. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υπάρχει πολύ στενή παρακολούθηση και αξιολόγηση τόσο του θεραπευτικού αποτελέσματος, όσο και των τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας 10: Δοσολογικό εύρος αντιψυχωτικών σε από του στόματος χορήγηση.

Πίνακας 11: Δοσολογικό εύρος depot αντιψυχωτικών.

Πίνακας 12: Ισοδύναμες δόσεις αντιψυχωτικών φαρμάκων.

3.3.4. Διάρκεια φαρμακευτικής θεραπείας.

Για ασθενείς 1^{ου} επεισοδίου, συστήνεται συνέχιση της θεραπείας για τουλάχιστον ένα έτος μετά την οξεία φάση (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4). Σε ορισμένες συστάσεις, το χρονικό αυτό διάστημα διευρύνεται στα δύο τουλάχιστον έτη (Leucht et al. 2010), καθώς τα ποσοστά υποτροπής μετά τη διακοπή της θεραπείας, είναι ιδιαίτερα υψηλά, σε σύγκριση με την συνέχισή της.

Για ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια, η θεραπεία συντήρησης συστήνεται για 2 έως 5 χρόνια τουλάχιστον (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4), καθώς και σε αυτή την ομάδα ασθενών τα ποσοστά υποτροπής μετά τη διακοπή της θεραπείας αυξάνουν σημαντικά.

Σε περιπτώσεις ασθενών με ιστορικό σοβαρής αυτοκτονικότητας, βίαιης ή επιθετικής συμπεριφοράς και πολλαπλών υποτροπών συστήνεται θεραπεία εφ' όρου ζωής.

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι, ένα 20% των ασθενών με 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο δε θα υποτροπιάσει μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, ενώ επίσης ένα 20% των ασθενών παρά τη θεραπεία συντήρησης θα υποτροπιάσει. Καθώς δεν υπάρχουν αξιόπιστοι προβλεπτικοί παράγοντες για την πορεία της νόσου και την απάντηση στη φαρμακευτική αγωγή, η φαρμακολογική πρόληψη των υποτροπών πρέπει να εφαρμόζεται σε κάθε ασθενή με

σχιζοφρένεια (NICE 2010). Πιθανές εξαιρέσεις αποτελούν οι περιπτώσεις ασθενών με πολύ βραχεία ψυχωτικά επεισόδια χωρίς αρνητικές ψυχολογικές επιπτώσεις, καθώς και περιπτώσεις ασθενών που όλες οι δυνατές φαρμακευτικές επιλογές ενέχουν υψηλό κίνδυνο θανάτου.

Γενικά, η διάρκεια της θεραπείας πρέπει εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπ' όψιν και τις προτιμήσεις των ασθενών, τη δυνατότητα παρεχόμενης υποστήριξης, αλλά και το ψυχοκοινωνικό τους πλαίσιο. Στοιχεία για τη διακοπτόμενη θεραπεία έχουν δοθεί παραπάνω.

3.4. Ειδικές Καταστάσεις

3.4.1. Φαρμακολογικές στρατηγικές σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό

Ο θεράπων ιατρός πρέπει πάντα να συζητάει το θέμα της τεκνοποίησης και του προγραμματισμού εγκυμοσύνης με τις ασθενείς του, έχοντας υπ' όψιν ότι το 50% των εγκυμοσύνων είναι μη προγραμματισμένες. Η Κουετιαπίνη και στη συνέχεια η Ρισπεριδόνη, η Αλοπεριδόνη, και η Ολανζαπίνη, παρουσιάζουν τις χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης στο πλακούντα.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ψυχιατρικό ιστορικό, η ανταπόκριση στη θεραπεία και ο κίνδυνος μη συμμόρφωσης. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι τα αντιψυχωτικά φάρμακα δεν είναι ασφαλή για την ανάπτυξη του κυήματος, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί η επίπτωσή τους για τερατογένεση. Υπάρχει πιθανότητα 1-1.5% αύξησης των καρδιαγγειακών διαταραχών ανάπτυξης.

Εάν μια γυναίκα λαμβάνει αντιψυχωτική αγωγή, θα πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα προλακτίνης, όπως και τα επίπεδα σακχάρου (ιδίως σε λήψη κλοζαπίνης ή ολανζαπίνης) και να υπάρχει αξιολόγηση από ειδικό ιατρό. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για όλα τα φάρμακα και για το λόγο αυτό θεραπείες με Αριπιπραζόλη και Σερτινδόλη θα πρέπει να διατηρούνται μόνον εφόσον το ιστορικό αποδεικνύει την επάρκειά τους.

Οι depot αγωγές συνεχίζονται μόνον όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος υποτροπής. Η πολυφαρμακία πρέπει να αποφεύγεται, ενώ σκόπιμο είναι να χρησιμοποιούνται οι χαμηλότερες αποτελεσματικές δόσεις. Σε παχύσαρκες και κακής διατροφής γυναίκες, συστήνεται η λήψη, 3 μήνες πριν τη σύλληψη και τρεις μήνες μετά, 5mg φολικού οξέος ημερησίως.

Όταν εξακριβωθεί μία εγκυμοσύνη, που συχνά γίνεται μετά το πρώτο τρίμηνο (ευαίσθητο χρονικό διάστημα για τερατογένεση), σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να διακόπτεται η φαρμακευτική αγωγή καθώς αυξάνεται πολύ ο κίνδυνος υποτροπής. Αν υπάρχει depot αγωγή τροποποιείται σε από του στόματος και εφαρμόζονται οι προαναφερόμενες γενικές οδηγίες.

Το νεογέννητο πρέπει να ελέγχεται αιματολογικά όταν η μητέρα λαμβάνει κλοζαπίνη, για νευρολογικά και εξωπυραμιδικά συμπτώματα και για αρκετές ημέρες όταν λαμβάνει FGA.

Σε θηλάζουσες μητέρες αποφεύγουμε τη πολυφαρμακία και τις υψηλές δόσεις. Αν χρειασθεί μία μητέρα που θηλάζει να λάβει αντιψυχωτική αγωγή, η φυσική κατάσταση του παιδιού πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην επιλογή του δραστικού παράγοντα, ενώ πρέπει να υπάρχει συνεχής αξιολόγηση της εγρήγορσης και ενεργητικότητας του παιδιού. Τέλος, όταν χορηγείται κλοζαπίνη ο θηλασμός διακόπτεται.

3.4.2. Φαρμακολογικές στρατηγικές σε ασθενείς με συνυπάρχουσα διαταραχή από χρήση ουσιών

Συνυπάρχουσα διαταραχή χρήσης ουσιών είναι πολύ συχνή στη σχιζοφρένεια και σχετίζεται με μια προσπάθεια αυτοθεραπείας από τα συμπτώματα ή αντιμετώπισης ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν στοιχεία που αναδεικνύουν μια κοινή ευαλωτότητα.

Οι ουσίες μπορεί να είναι η νικοτίνη, το αλκοόλ, τα οπιοειδή, η κάνναβης, η κοκαΐνη και άλλοι παράγοντες. Ο θεράπων ιατρός πρέπει πάντα να αξιολογεί τη πιθανή χρήση ουσιών και να σχεδιάζει το θεραπευτικό πλάνο έχοντας υπ' όψιν του και τις δύο διαταραχές.

Στοιχεία από μελέτες με χορήγηση FGAs, έδειξαν πτωχή ανταπόκριση, αύξηση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και χειρότερη συμμόρφωση σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Τα SGAs παρουσιάζουν καλύτερο προφίλ ανοχής όσο αφορά την εκδήλωση εξωπυραμιδικών παρενεργειών, χωρίς όμως να βελτιώνουν τη χρήση ουσιών. Σε ανασκόπηση SGAs (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη) δε βρέθηκε κάποια υπεροχή στην αποτελεσματικότητα όσο αφορά τη λήψη ουσιών. Η αντιψυχωτική αγωγή πρέπει να ελέγχεται και να βελτιστοποιείται, με τη κλοζαπίνη να αποτελεί επιλογή σε επίμονες καταστάσεις. Πάντοτε είναι σκόπιμο να προσφέρονται ειδικές θεραπείες τόσο φαρμακολογικές, όσο και ψυχοθεραπευτικές.

3.5. Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

Οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, η ψυχοεκπαίδευση και οι ψυχοθεραπευτικές τεχνικές αποτελούν αναπόσπαστο και αναγκαίο κομμάτι του ολιστικού θεραπευτικού σχεδιασμού για τους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Απαιτείται η συμμετοχή και συνεργασία πολλών ειδικών επιστημόνων, που θα σχεδιάσουν και θα υποστηρίξουν ένα σύνθετο και εξελισσόμενο θεραπευτικό πλάνο εξατομικευμένο για κάθε ασθενή.

Στόχοι των παρεμβάσεων αυτών είναι: η μείωση των στρεσογόνων και νοσογόνων παραγόντων, η εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών, η ενίσχυση της θεραπευτικής συμμαχίας, η ενίσχυση της συμμόρφωσης, η διαχείριση των συμπτωμάτων, η έγκαιρη παρέμβαση σε καταστάσεις κρίσεις, η γνωστική ενίσχυση, η ανάπτυξη ατομικών και κοινωνικών δεξιοτήτων, οι παρεμβάσεις στην οικογένεια, η υποστήριξη της εργασίας, η υποστήριξη σε κρίσιμους ρόλους και η υποστήριξη της γενικής υγείας.

Οι παρεμβάσεις αυτές εφαρμόζονται ανάλογα με τη φάση, τη σοβαρότητα και τη χρονιότητα της νόσου, το βαθμό εναισθησίας των ασθενών, των συμπτωμάτων και ελλειμμάτων που παρουσιάζονται, καθώς και το προσωπικό, οικογενειακό και κοινωνικό πλαίσιο. Τελικό και καθοριστικό ρόλο στην εφαρμογή αυτών των παρεμβάσεων παίζει η ύπαρξη και η διαθεσιμότητα δομών και υπηρεσιών με εκπαιδευμένο προσωπικό, καθώς και η δυνατότητα πρόσβασης των ασθενών σ' αυτές.

Καθώς ο στόχος αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών είναι οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις στη σχιζοφρένεια δε θα γίνει περαιτέρω αναφορά στις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1. Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων – Συστάσεις.

Η σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια και εξελισσόμενη νόσος, που προκαλεί μεγάλη επιβάρυνση σε ασθενείς, φροντιστές και κοινωνία. Κύριοι θεραπευτικοί στόχοι είναι η ύφεση των συμπτωμάτων, η πρόληψη των υποτροπών, η λειτουργική αποκατάσταση και η ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η φαρμακευτική αγωγή είναι ο απαραίτητος παράγων στην θεραπεία της σχιζοφρένειας που οφείλει να πλαισιώνεται από ψυχοεκπαιδευτικές, ψυχοθεραπευτικές και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς που θα εκδηλώσουν ένα οξύ επεισόδιο ψύχωσης. Η επιλογή του σκευάσματος θα πρέπει να αξιολογείται με βάση τα δεδομένα κάθε ασθενούς και αποτελεί ευθύνη του θεράποντος ιατρού.

Στην οξεία φάση οι δόσεις θα πρέπει να είναι ισοδύναμες με 300-1000 mg Χλωροπρομαζίνης για τα FGAs και σύμφωνα με τις εγκεκριμένες δόσεις για τα SGAs.

Στο 1ο ψυχωτικό επεισόδιο οι χορηγούμενες δόσεις θα πρέπει να ξεκινάνε από τις προτεινόμενες χαμηλότερες δόσεις για κάθε φάρμακο. Τα SGAs συστήνονται έναντι των FGAs καθώς παρουσιάζουν μικρότερο άμεσο αλλά και μακροχρόνιο κίνδυνο για ανάπτυξη εξωπυραμιδικών παρενεργειών, χωρίς όμως να μας διαφεύγει ο κίνδυνος μεταβολικών διαταραχών και καρδιαγγειακών επιβαρύνσεων που εμφανίζουν ορισμένα SGAs.

Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα υπεροχής των SGAs έναντι των FGAs όσο αφορά την αποτελεσματικότητα. Υπάρχουν όμως διαφοροποιήσεις ως προς την ανοχή και την ασφάλεια, καθώς επίσης και όσο αφορά τον κίνδυνο υποτροπής και τη πιθανότητα νοσηλείας. Η επιλογή δραστικού παράγοντα πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπ' όψιν την σχέση αποτελεσματικότητας και ανοχής – ασφάλειας.

Η συνέχιση της θεραπείας ενδείκνυται στη φάση σταθεροποίησης και συντήρησης. Οι δόσεις θα πρέπει να είναι ισοδύναμες για τα FGAs στα 300-600mg Χλωροπρομαζίνης και μέσα στις συστάσεις κάθε παράγοντα για τα SGAs.

Η θεραπεία συντήρησης για ασθενείς με 1ο ψυχωτικό επεισόδιο θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστο για 2 χρόνια μετά από την ύφεση των συμπτωμάτων.

Σε ασθενείς με υποτροπή η θεραπεία συντήρησης ενδείκνυται για 2 έως 5 έτη τουλάχιστον, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις συστήνεται θεραπεία εφ' όρου ζωής.

Τα ενέσιμα μακράς διάρκειας δράσης αντιψυχωτικά φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την οξεία φάση και κατά τη φάση συντήρησης, σε ασθενείς με προβλήματα συμμόρφωσης στη θεραπεία, αλλά και σε ασθενείς που επιλέγουν τη μορφή αυτή μέσα στο πλαίσιο εκπαίδευσης και ενημέρωσης.

Επί μη ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή συστήνεται η χορήγηση κλοζαπίνης.

Η επίμονη επιθετική συμπεριφορά μπορεί να αντιμετωπισθεί με κλοζαπίνη.

Ο επίμονος αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά αποτελούν επίσης ένδειξη για χορήγηση κλοζαπίνης.

Η παρουσία μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου στη φάση συντήρησης αποτελεί ένδειξη χρήσης αντικαταθλιπτικών.

Κάθε ασθενής, που λαμβάνει αντιψυχωτική αγωγή, θα πρέπει να παρακολουθείται ως προς την κλινική του εικόνα, τη γενική του υγεία και να ελέγχεται συστηματικά για πιθανή εμφάνιση

ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και αποτελεσματικά.

Στόχος του θεραπευτικού σχεδιασμού πρέπει να είναι η μονοθεραπεία, ή κατά το δυνατόν ένα απλό φαρμακολογικό σχήμα.

Απαραίτητο συμπλήρωμα της φαρμακευτικής αγωγής για κάθε ασθενή, αποτελούν οι ψυχοκοινωνικές, οι ψυχοθεραπευτικές και οι ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις μέσα στα πλαίσια της ολιστικής προσέγγισης και αντιμετώπισης.

4.2. Μεθοδολογικοί Περιορισμοί

Στην ανάπτυξης των κατευθυντήριων οδηγιών αντιμετωπίστηκαν οι ακόλουθοι αναμενόμενοι μεθοδολογικοί περιορισμοί:

α. έπρεπε να συγκεντρωθούν, να αξιολογηθούν και να συγκριθούν μεταξύ τους δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών φαρμάκων στην θεραπεία της σχιζοφρένειας και οι συστάσεις χρήσης τους, που όμως παρουσίαζαν ετερογένεια μεταξύ τους (ανάλογα με το χρόνο έκδοσης αυτών) και διαφοροποίηση στο μοντέλο της αξιολόγησης και των τελικών συστάσεων.

β. από τη φύση τους τα δεδομένα (RCT μελέτες, ανοικτές μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου, μελέτες αναφοράς σειράς περιστατικών κτλ) εμφανίζουν αδυναμία ως προς την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων τους (αριθμός δείγματος, μεθοδολογία, εργαλεία μέτρησης, χρονική διάρκεια, σημεία μέτρησης και παράγοντες αξιολόγησης), με γνωστή την κριτική που υπάρχει στο χώρο.

γ. δυσκολία στην αξιολόγηση και ενσωμάτωση νεότερων ερευνητικών δεδομένων, καθώς υπάρχουν συνεχώς νεότερες έρευνες και μελέτες, γεγονός που καθιστά αναγκαία την επαναξιολόγηση και επανέκδοση αυτών των συστάσεων σε εύλογο χρονικό διάστημα στο μέλλον.

δ. περιορισμένα αξιόπιστα δεδομένα μελετών για τα περισσότερα FGAs, τα οποία, ενώ είναι καταξιωμένα στη συνείδηση των κλινικών ιατρών όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους, δεν έχουν τύχει όμως ιδιαίτερου ερευνητικού ενδιαφέροντος, παρά το γεγονός της συνεχιζόμενης παρουσίας και χρήσης πολλών εξ αυτών.

4.3. Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων

Σε μια αρχική και αρκετά αισιόδοξη τοποθέτηση δεν περιμένουμε ιδιαίτερες δυσκολίες στην εφαρμογή των θεραπευτικών συστάσεων όπως δίνονται στη παρούσα πρόταση. Αντικειμενικά όμως σαφώς και υπάρχουν κάποια αδύναμα σημεία που περιγράφονται παρακάτω:

α. υπάρχει αναγκαιότητα να αξιολογηθεί το συνολικό κόστος της νόσου, ώστε να καταρριφθεί ο μύθος της «ακριβής» φαρμακευτικής θεραπείας, που έχει ήδη αρχίσει να περιορίζει τη πρόσβαση των ασθενών σε θεραπευτικές επιλογές, αλλά και θα αναδειχθεί η αξία και το όφελος της αποτελεσματικής φαρμακευτικής θεραπείας σε σχέση με το συνολικό-τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

β. καθώς, όπως φαίνεται, ο σχεδιασμός και η εφαρμογή της θεραπευτικής πρότασης όσον αφορά το φάρμακο, είναι ιδιαίτερα απαιτητικός και σύνθετος, χρειάζεται συστηματική, συνεχής και στοχευόμενη εκπαίδευση των ψυχιάτρων, στους οποίους και πρέπει να δοθεί η αποκλειστική ευθύνη χειρισμού των περιστατικών με σχιζοφρένεια. Δυστυχώς, όπως όλοι γνωρίζουμε, στο χώρο της ψυχικής υγείας “εμπλέκονται” διάφορες ιατρικές ειδικότητες που χειρίζονται τη φαρμακευτική αγωγή αλλά και τη συνολική θεραπεία των ασθενών.

γ. η υιοθέτηση οποιαδήποτε θεραπευτικού πρωτοκόλλου, δε θα πρέπει να στερεί τον κλινικό ιατρό από τη δυνατότητα τεκμηριωμένων επιλογών πέραν των προκαθορισμένων, όταν αυτό κρίνεται αναγκαίο και σκόπιμο για τον ασθενή, μέσα στα πλαίσια της εξατομικευμένης θεραπείας.

δ. η αποτελεσματική θεραπεία στη σχιζοφρένεια είναι απότοκος ενός σχεδιασμού που απαιτεί τη συνεργασία πολλών ειδικών ψυχικής υγείας. Η φαρμακοθεραπεία αποτελεί το ακρογωνιαίο λίθο αυτής της συνεργασίας, που όμως στηρίζεται αλλά και συμπληρώνεται, από ψυχοθεραπευτικές, ψυχοκοινωνικές και ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις. Σαφώς, υπάρχει έλλειμμα δομών, εξειδικευμένου προσωπικού, αλλά και πλαισίου, που θα διασφαλίζει, θα συντονίζει και θα κατοχυρώνει την όλη προσπάθεια και το αποτέλεσμα αυτής.

4.4. Προτεινόμενος αλγόριθμος

Καθώς έχει γίνει μια αναλυτική, λειτουργική και αντικειμενική κατά το δυνατόν παρουσίαση των υπάρχοντων δεδομένων για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας, που μπορεί να καλύψει τις μεγαλύτερες απαιτήσεις των κλινικών συναδέλφων αποφεύχθηκε η πρόταση συγκεκριμένου αλγορίθμου, κατά τα πρότυπα και των πλέον πρόσφατων διεθνών κατευθυντήριων συστάσεων.

Τα ακόλουθα γραφήματα αποτελούν μια συγκεκριμένη θεραπευτική πρόταση των συγγραφέων τους και παρουσιάζονται εδώ με στόχο μια συνολική, τεκμηριωμένη και μεθοδική ενδεικτική πρόταση προς βοήθεια των χρηστών των κατευθυντήριων συστάσεων. Σε καμία περίπτωση δεν αποτελούν την απόλυτη σύσταση χειρισμού ασθενών με σχιζοφρένεια.

Γράφημα 1: Θεραπεία πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου

Γράφημα 2: Θεραπεία οξέος ψυχωτικού επεισοδίου – Υποτροπή

Γράφημα 3: Θεραπεία συντήρησης

4.5. Τελικά Συμπεράσματα

Η αναγκαιότητα ύπαρξης θεραπευτικών συστάσεων για τη σχιζοφρένεια είναι δεδομένη. Οι θεραπευτικοί μας στόχοι για την σχιζοφρένεια έχουν σήμερα διευρυνθεί περιλαμβάνοντας ακόμη και την επιδίωξη της ανάρρωσης με αποτέλεσμα ο θεραπευτικός σχεδιασμός να γίνεται δυσκολότερος και πιο απαιτητικός. Η ταυτόχρονη εξέλιξη στην φαρμακολογία με νέα δραστικά μόρια αλλά και μορφές, σε συνδυασμό με το περιορισμό των δαπανών στην υγεία, αποτελούν μια δεύτερη συνιστώσα. Τέλος, η μεγάλη και σύνθετη ερευνητική βιβλιογραφία στη φαρμακολογία, συμπληρώνει την σύνθετη εικόνα που κάθε κλινικός ψυχίατρος έχει να αντιμετωπίσει.

Η ομάδα εργασίας προσπάθησε να κάνει μια αντικειμενική, πλήρη και κατανοητή καταγραφή των δεδομένων, δημιουργώντας ένα πλαίσιο τεκμηριωμένων φαρμακολογικών επιλογών που να μπορούν να καλύψουν το σύνολο των περιπτώσεων στη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικο πληθυσμό. Η καλή γνώση των δραστικών μορίων φαίνεται να αποτελεί μόνο την αρχή μιας πετυχημένης θεραπείας. Καλή κλινική αξιολόγηση, εξατομίκευση, παρακολούθηση, αξιολόγηση της δράσης των φαρμάκων και έγκαιρες παρεμβάσεις, αποτελούν τα σημεία αναφοράς, ενός πετυχημένου θεραπευτικού σχεδιασμού που απαντά στις ανάγκες των ασθενών.

Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία είναι πολλά και χρήζουν πάντα κριτικής σκέψης. Η συνεχής ερευνητική προσπάθεια, που γίνεται παγκοσμίως, τροφοδοτεί με νέα δεδομένα και γνώσεις την επιστημονική κοινότητα, κάνοντας αναγκαία τη εξέλιξη των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ως εκ τούτου, θεωρούμε ότι και η παρούσα πρόταση θα χρειασθεί αναθεώρηση σε εύλογο χρονικό διάστημα.

Βιβλιογραφία

1. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1–56
2. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management Issued: February 2014 last modified: March 2014. NICE clinical guideline 178
3. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 11th Edition, 2012 David Taylor, Carol Paton and Shitij Kapur. 11th Edition, 2012
4. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance.
5. Alkomet Hasan , Peter Falkai , Thomas Wobrock , Jeffrey Lieberman , Birte Glemthoj , Wagner F. Gattaz , Florence Thibaut , Hans Jurgen Moller , WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2012; 13: 318–378
6. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects
7. Alkomet Hasan , Peter Falkai , Thomas Wobrock , Jeffrey Lieberman , Birte Glemthoj , Wagner F. Gattaz , Florence Thibaut , Hans Jurgen Moller , WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2013; 14: 2–44
8. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Patrick McGorry, Professor, and Task force *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2005; 39:1–30
9. Canadian Psychiatric Association (CPA) Clinical Practice guidelines for treatment of Schizophrenia. Canadian Psychiatric Association Working Group Members: Donald Addington (Chair), MB, BS, MRCPsych, FRCPC Roch-Hugo Bouchard, MD Joel Goldberg, PhD, CPsych Bill Honer, MD, FRCPC Ashok Malla, MB, BS, DPM, MRCPsych, FRCPC Ross Norman, PhD, CPsych Raymond Tempier, MD, MSc, FRCPC Sandy Berzins (Coordinator, Editor, and Science Writer), MSc *Can J Psychiatry*, Vol 50, Suppl 1, November 2005
10. Singapore Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Schizophrenia. Verma S, Chan L L, Chee K S, Chen H, Chin S A, Chong S A, Chua W, Fones C, Fung D, Khoo C L, Kwek S K D, Ling J, Poh P, Sim K, Tan B L, Tan C, Tan C H, Tan L L, Tay W K *Singapore Med J* 2011; 52(7): 521-526
11. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Thomas RE Barnes and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology *Journal of Psychopharmacology* 2011; 0(0) 1–54
12. Texas Medication Algorithm Project TMAP, Procedural manual, Schizophrenia treatment Algorithms (2008), Task force Schizophrenia clinician's manual 2008
13. Essential Psychopharmacology The Prescriber's Guide, Stephen M. Stahl 2005
14. Expert Consensus Guidelines for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. John M. Kane, M.D.; Stefan Leucht, M.D.; and Daniel Carpenter, Ph.D. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (suppl 12)
15. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003. Anthony F. Lehman, Julie Kreyenbuhl, Robert W. Buchanan, Faith B. Dickerson, Lisa B. Dixon, Richard Qoldberg, Lisa D. Queen'Paden, Wendy N. Tenhula, Daniela Boerescu, Cenk Tek, Neil Sandson, and Donald M. Steinwachs *Schizophrenia Bulletin*, 30(2): 193-217, 2004.
16. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. Stefan Leucht, Stephan Heres, Werner Kissling and John M. Davis *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2011), 14, 269–284
17. International Early Psychosis Association (2005). International clinical practice guidelines for early psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2005; 48(Suppl.):s120-124.

18. British Columbia Standards and Guidelines for Early Psychosis Intervention (EPI) Programs (2010). Ehmann T, Hanson L, Yager J, Dalzell K, Gilbert M. *Standards and Guidelines for Early Psychosis Intervention (EPI) Programs*. British Columbia, Ministry of Health Services, 2010.
19. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis (2011). Early Psychosis Guidelines Writing Group. *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis, 2nd Edition: A Brief Summary for Practitioners*. Melbourne, Australia, Orygen Youth Health, 2010.
20. Pharmacotherapy of Treatment-resistant Schizophrenia: A Clinical Perspective. Markus Dold, Stefan Leucht, *Evid Based Ment Health*. 2014;17(2):33-37.
21. Safety and tolerability of once-monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole. Potkin SG, Raoufinia A, Mallikaarjun S, et al. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (10): 1241–1251.
22. Assessing the effectiveness of aripiprazole once-monthly vs. paliperidone palmitate for the long-term treatment of schizophrenia. Hansen K, Baker R, Peters-Strickland T, et al. Poster presented at the 53rd NCDEU Annual Meeting, May 28–31, 2013.
23. Aripiprazole once-monthly for the treatment of schizophrenia: a double-blind, randomized, non-inferiority study vs. oral aripiprazole. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Poster presented at the Annual Meeting of the APA, May 18–22, 2013.
24. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, et al. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (5): 617–624.
25. Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia. Fleischhacker WW, Sanchez R, Johnson B, et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28 (4): 171–176.
26. Aripiprazole Once-Monthly in the Acute treatment of Schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker R, Hertel P, Eramo A, Jin N, Perry P, Gara M, McQuade R, Carson N, Sanchez R, *J Clin Psychiatry* 2014.
27. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, Baker RA, Eramo A, McQuade RD, Carson WH, Walling D, Kane JM. *Br. J Psychiatry*, 2014 Aug;205(2):135-44.
28. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. H. Kaplan, B. Sadock, sixth edition, 1995.
29. *Textbook of Psychiatry*. R. Hales, S. Yobofsky, J. Talbott, third edition, 1999.
30. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. A.P.A., fifth edition, 2013.
31. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders*. W.H.O., 10th revision, 2008.
32. Σύγχρονη Ψυχιατρική. Γ. Παπαδημητρίου, Ι. Λιάππας, Ε. Λύκουρας. 2013.
33. *Introductory Textbook of Psychiatry*. N. Andreasen, D. Black. Third edition. 2001.
34. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Stefan Leucht, Andrea Cipriani, Loukia Spineli, Dimitris Mavridis, Deniz Frey, Franziska Richter, Myrto Samara, Corrado Barbui, Rolf R Engel, John R Geddes, Werner Kissling, Marko Paul Stapf, Bettina Lössig, Georgia Salanti, John M Davis *Lancet*, Sep 2013, 382: 951-62.
35. Paliperidone palmitate injection for the acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults. Kim S, Solari H, Weiden PJ, Bishop JR. [Patient Prefer Adherence](#). 2012;6:533-45.
36. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia. Gahan J. Pandina, PhD, Jean-Pierre Lindenmayer, MD, Julia Lull, MA, Pilar Lim, PhD, Srihari Gopal, MD, MHS,

Virginie Herben, PhD, Vivek Kusumakar, MD,* Eric Yuen, MD,* and Joseph Palumbo, MD. J Clin Psychopharmacol 2010;30: 235Y244

37. Efficacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China Zhang Y¹, Dai G. Hum psychopharmacol. 2012 Nov. 27 (6):605-14

38. Paliperidone extended-release in patients with non-acute schizophrenia previously

unsuccessfully treated with other oral antipsychotics Andreas Schreiner, Marjolein Lahaye, Joseph Peuskens, Dieter Naber, Nesrin Dilbaz, Bruno Millet, Manuel A Franco, Elmars Rancans, Jacek Turczynski, Enrico Smeraldi, Elsa Lara, and Nikolaj G Neznanov Expert Opin. Pharmacother, April 2014, Vol. 15, No. 5 , Pages 593-603

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1 ΠΗΓΕΣ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ

α) ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΕΘΝΙΚΩΝ ΕΠΙΤΡΟΠΩΝ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

1. **American Psychiatric Association – APA (2004)**, American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edition. Am J Psychiatry 2004; 161:1–56
2. **National Institute for Clinical Excellence της Μεγάλης Βρετανίας – NICE (2014)**, Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management Issued: February 2014 last modified: March 2014 NICE clinical guideline 178
3. **The South London and Maudsley NHS Foundation Trust (2012)**, The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 11th Edition, 2012 by David Taylor, Carol Paton and Shitij Kapur.
4. **World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP (2012-13)**, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. Alkomet Hasan, Peter Falkai, Thomas Wobrock, Jeffrey Lieberman, Birte Glemthoj, Wagner F. Gattaz, Florence Thibaut, Hans Jurgen Moller, WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 13: 318–378.
5. **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)** Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. Alkomet Hasan, Peter Falkai, Thomas Wobrock, Jeffrey Lieberman, Birte Glemthoj, Wagner F. Gattaz, Florence Thibaut, Hans Jurgen Moller, WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2–44.
6. **Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (2005)**. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Patrick McGorry, Professor, and Task force. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2005; 39:1–30.
7. **Canadian Psychiatric Association (CPA)**. Canadian Psychiatric Association (CPA) Clinical Practice guidelines for treatment of Schizophrenia. Canadian Psychiatric Association Working Group Members: Donald Addington (Chair), MB, BS, MRCPsych, FRCPC Roch-Hugo Bouchard, MD Joel Goldberg, PhD, CPsych Bill Honer, MD, FRCPC Ashok Malla, MB, BS, DPM, MRCPsych, FRCPC Ross

Norman, PhD, CPsych Raymond Tempier, MD, MSc, FRCPC Sandy Berzins (Coordinator, Editor, and Science Writer), MSc Can J Psychiatry, Vol 50, Suppl 1, November 2005.

8. **Singapore Ministry of Health.** Singapore Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Schizophrenia. Verma S, Chan L L, Chee K S, Chen H, Chin S A, Chong S A, Chua W, Fones C, Fung D, Khoo C L, Kwek S K D, Ling J, Poh P, Sim K, Tan B L, Tan C, Tan C H, Tan L L, Tay W K Singapore Med J 2011; 52(7): 521-526.
9. **British Association for Psychopharmacology (BAP).** Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Thomas RE Barnes and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology 2011; 0(0) 1–54.

β) ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΕΠΙΤΡΟΠΩΝ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ

1. **Texas Medication Algorithm Project – TMAP (2008).** Texas Medication Algorithm Project TMAP, Procedural manual, Schizophrenia treatment Algorithms (2008). Task force Schizophrenia clinician’s manual 2008.
2. **Essential Psychopharmacology The Prescriber’s Guide.** Stephen M. Stahl 2005.
3. **Expert Consensus Guidelines for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders** John M. Kane, M.D.; Stefan Leucht, M.D.; and Daniel Carpenter, Ph.D.J Clin Psychiatry 2003;64 (suppl 12).
4. **The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003.** Anthony F. Lehman, Julie Kreyenbuhl, Robert W. Buchanan, Faith B. Dickerson, Lisa B. Dixon, Richard Qoldberg, Lisa D. Qreen’Paden, Wendy N. Tenhula, Daniela Boerescu, Cenk Tek, Neil Sandson, and Donald M. Steinwachs. Schizophrenia Bulletin, 30(2): 193-217,2004.
5. **Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia.** Stefan Leucht, Stephan Heres, Werner Kissling and John M. Davis. International Journal of Neuropsychopharmacology (2011), 14, 269–284.

γ) ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΕΠΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ

1. **International Early Psychosis Association (2005).** International clinical practice guidelines for early psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2005; 48(Suppl.):s120-124.
2. **British Columbia Standards and Guidelines for Early Psychosis Intervention (EPI) Programs (2010).** Ehmann T, Hanson L, Yager J, Dalzell K, Gilbert M. *Standards and Guidelines for Early Psychosis Intervention (EPI) Programs*. British Columbia, Ministry of Health Services, 2010.
3. **Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis (2011).** Early Psychosis Guidelines Writing Group. *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis, 2nd Edition: A Brief Summary for Practitioners*. Melbourne, Australia, Orygen Youth Health, 2010.
4. **Pharmacotherapy of Treatment-resistant Schizophrenia: A Clinical Perspective.** Markus Dold, Stefan Leucht, Evid Based Ment Health. 2014;17(2):33-37.
5. **Safety and tolerability of once-monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole.** Potkin SG, Raoufinia A, Mallikaarjun S, et al. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (10): 1241–1251.

6. **Assessing the effectiveness of aripiprazole once-monthly vs. paliperidone palmitate for the long-term treatment of schizophrenia.** Hansen K, Baker R, Peters-Strickland T, et al. Poster presented at the 53rd NCDEU Annual Meeting, May 28–31, 2013.
7. **Aripiprazole once-monthly for the treatment of schizophrenia: a double-blind, randomized, non-inferiority study vs. oral aripiprazole.** Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Poster presented at the Annual Meeting of the APA, May 18–22, 2013.
8. **Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.** Kane JM, Sanchez R, Perry PP, et al. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (5): 617–624.
9. **Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia.** Fleischhacker WW, Sanchez R, Johnson B, et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28 (4): 171–176.
10. **Aripiprazole Once-Monthly in the Acute treatment of Schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study.** Kane JM, Peters-Strickland T, Baker R, Hertel P, Eramo A, Jin N, Perry P, Gara M, McQuade R, Carson N, Sanchez R, *J Clin Psychiatry* 2014.
11. **Paliperidone palmitate injection for the acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults.** Kim S, Solari H, Weiden PJ, Bishop JR. [Patient Prefer Adherence](#). 2012;6:533-45.
12. **A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia.** Gahan J, Pandina, PhD, Jean-Pierre Lindenmayer, MD, Julia Lull, MA, Pilar Lim, PhD, Srihari Gopal, MD, MHS, Virginie Herben, PhD, Vivek Kusumakar, MD, Eric Yuen, MD, and Joseph Palumbo, MD. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30: 235Y244

Πίνακας 2. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΣΕ 1^ο ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ
ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝΗ	A	1
ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ	A	1
ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ	A	1
ΑΛΟΠΕΡΙΔΟΛΗ	A	2
ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ *	A	2
ΑΜΙΣΟΥΛΠΡΙΔΗ	B	3
ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗ	B	3
ΖΙΠΡΑΣΙΔΟΝΗ	B	3
ΠΑΛΙΠΕΡΙΔΟΝΗ ***	C1	4
ΑΣΕΝΑΠΙΝΗ **	F	-
ΣΕΡΤΙΝΔΟΛΗ **	F	-

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

* Η Κλοζαπίνη είναι άκρως αποτελεσματική στη θεραπεία του 1^{ου} ψυχωσικού επεισοδίου αλλά λόγω των εν δυνάμει παρενεργειών θα πρέπει να προτείνεται με δείκτη 2.

** Μπορεί να θεωρηθεί ότι τα παραπάνω αντιψυχωσικά φάρμακα είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου, παρόλα αυτά περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να εγγυηθούν αυτή την αποτελεσματικότητα.

*** Δεδομένα για Παλιπεριδόνη.

Πίνακας 3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΟΞΥ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ/ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ
ΑΜΙΣΟΥΛΠΡΙΔΗ	A	1
ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗ	A	1
ΖΙΠΡΑΣΙΔΟΝΗ	A	1
ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝΗ	A	1
ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ	A	1
ΠΑΛΙΠΕΡΙΔΟΝΗ	A	1
ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ	A	1
ΑΣΕΝΑΠΙΝΗ *	A	1 – 2
ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ **	A	1 – 2
ΣΕΡΤΙΝΔΟΛΗ ***	A	1 – 2
ΑΛΟΠΕΡΙΔΟΛΗ	A	2

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

* Η ασεναπίνη δεν είναι εγκεκριμένη για την θεραπεία της σχιζοφρένειας σε όλες τις χώρες και για τον λόγο αυτό θα είναι καλό να θεωρηθεί ως σύσταση με δείκτη 2 ή και χαμηλότερο σε ορισμένες χώρες.

** Η κλοζαπίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση πολλαπλών υποτροπών, συστήνεται όμως ως δεύτερης επιλογής φάρμακο λόγω του προφίλ παρενεργειών της.

*** Η σερτινδόλη παρόλο που έχει δείκτη ασφάλειας 1, σε ορισμένες χώρες η χρήση της είναι περιορισμένη λόγω των καρδιαγγειακών παρενεργειών που μπορεί να επιφέρει. Σε αυτές τις χώρες έχει δείκτη σύστασης 2 ή και κατώτερο.

Πίνακας 4. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ		ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	
	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ
ΑΜΙΣΟΥΛΠΡΙΔΗ	A	1	A	1
ΑΣΕΝΑΠΙΝΗ *	F	-	B	3
ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗ	C3	4	A	1
ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ	C3	4	A	1
ΑΛΟΠΕΡΙΔΟΛΗ **	F	-	A	1
ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ	A	1	A	1
ΠΑΛΙΠΕΡΙΔΟΝΗ	F	-	A	1
ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝΗ	B	3	A	1
ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ	F	-	A	1
ΣΕΡΤΙΝΔΟΛΗ ***	F	-	A	1 - 2
ΖΙΠΡΑΣΙΔΟΝΗ	B	5	A	1

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

* Η ασεναπίνη δεν είναι εγκεκριμένη για την θεραπεία της σχιζοφρένειας σε όλες τις χώρες και για αυτό τον λόγο θα είναι καλό να θεωρηθεί ως σύσταση με δείκτη 2 ή και χαμηλότερο σε ορισμένες χώρες.

** Η Αλοπεριδόλη είναι κατά μέσο όρο το πιο ευρέως χορηγούμενο FGA σε πολλές χώρες.

*** Η σερτινδόλη παρόλο που έχει δείκτη ασφάλειας 1, σε ορισμένες χώρες η χρήση της είναι περιορισμένη λόγω καρδιαγγειακών παράπλευρων συνεπειών που μπορεί να επιφέρει. Σε αυτές τις χώρες έχει δείκτη σύστασης 2 ή και κατώτερο.

Πίνακας 5. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ
Προσθήκη ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗΣ	E	-	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
Προσθήκη ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗΣ	D	5	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ+ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ	B	3	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
Προσθήκη ΛΙΘΙΟΥ	D/E	-	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
Προσθήκη ΛΙΘΙΟΥ	B	3	Σε συμπτώματα διαταραχών της διάθεσης
ΠΡΕΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗΣ	C2	4	Ανθιστάμενο στη θεραπεία άγχος
Προσθήκη ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗΣ	D	5	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
Προσθήκη ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗΣ	B	3	Μείωση Βάρους Σώματος *
Προσθήκη ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ	E	-	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
Προσθήκη ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ	D	5	Επιθετικότητα και Εχθρότητα

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

Πίνακας 6. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ ΕΝΕΣΙΜΩΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ
FGAs	A	1
Ρισπεριδόνη	A	1
Παλμιτική Παλιπεριδόνη	A	1
Παμοϊκή Ολανζαπίνη *	(A) – B	(2)- 3*
Αριπιπραζόλη **	A	1

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

* Η Παμοϊκή ολανζαπίνη συσχετίζεται με το «μετά την έγχυση σύνδρομο παραληρήματος/καταστολής». Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν σαφείς ερευνητικές συγκρίσεις μεταξύ της παμοϊκής ολανζαπίνης και άλλων depot αντιψυχωσικών

** Δεδομένα πρόσφατα για Αριπιπραζόλη ενέσιμη μακράς δράσης.

Πίνακας 7. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ									
	ΑΛΟΠΕΡΙΔΟΝ Η	ΑΜΙΣΟΥΛΠΡΙΔ Η	ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛ Η	ΚΛΟΖΑΠΙΝ Η	ΟΛΑΝΖΑΠΙΝ Η	ΠΑΛΙΠΕΡΙΔΟΝ Η	ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝ Η	ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝ Η	ΣΕΡΤΙΝΔΟΛ Η	ΖΙΠΡΑΣΙΔΟΝ Η
ΑΚΑΘΗΣΙΑ - ΠΑΚΙΝΣΣΟΝΙΣΜΟ Σ	+++	0 / +	+	0	0 (+)	0 / ++	0 / (+)	0 / ++	0 / (+)	0 (+)
ΟΨΙΜΗ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑ	+++	(+)	(+)	0	(+)	(+)	?	(+)	(+)	?
ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ	+	0	(+)	++	0	0	0	0	(+)	0
ΠΑΡΑΤΑΣΗ QTc διαστήματος	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+++	++
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	0
ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	0
ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ	+	++	0	+++	++	++	+	++	+	0
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΟΤΑΣΗ	++	0	+	(+)	(+)	++	++	++	(+)	0
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ	0 (+)	0 (+)	0 (+)	+	0 (+)	0 (+)	0 (+)	0 (+)	0 (+)	0 (+)
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	+	+	(+)	+++	+++	++	++	++	++	(+)
ΑΥΞΗΣΗ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ	+++	+++	0	0	(+)	++	(+)	++	(+)	0
ΓΑΛΑΚΤΟΡΡΟΙΑ	++	++	0	0	+	++	0	++	(+)	0
ΔΥΣΜΟΙΝΟΡΟΙΑ	++	++	0	0	+	++	(+)	++	(+)	(+)
ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ	+	0 (+)	0	+++	+ / ++	+	++	+	(+)	0 (+)
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	+	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

Πίνακας 8. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΠΡΟΛΗΨΗ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΟΞΕΙΑ ΔΥΣΤΟΝΙΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη για EPS. Έναρξη με χαμηλή δόση. Αύξηση της δοσολογίας σταδιακά και αργά.	Χρήση Αντιχολινεργικού im. 2,5-5mg Βιπεριδίνης. Επανάληψη αν χρειασθεί μετά 30'. Συνέχιση (p. o. 12mg/day max).
ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΣΜΟΣ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη για παρκισσονισμό. Έναρξη με χαμηλή δόση. Αύξηση της δοσολογίας σταδιακά και αργά.	Μείωση της δόσης ή διακοπή του φαρμάκου. Αλλαγή σε SGA. Χρήση από του στόματος αντιχολινεργικών.
ΑΚΑΘΗΣΙΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη για ακαθήςια. Έναρξη με χαμηλή δόση. Αύξηση της δοσολογίας σταδιακά και αργά.	Μείωση της δόσης. Χρήση από του στόματος β-blocker (30-90mg/day προπρανολόλης). Αλλαγή σε SGAs Χρήση Βενζοδιαζεπινών p.o. Δοκιμή Αντιχολινεργικών ή Αντιϊσταμινικών. Χρήση Βιταμίνης Β6. Χρήση Τραζοδόνης.
ΟΨΙΜΗ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη για όψιμη δυσκινησία.	Αλλαγή σε Κλοζαπίνη ή άλλα συγκεκριμένα SGAs. Χρήση βιταμίνης Ε. ΗΕΓ, σε περιπτώσεις κρίσεων. TMS. Παλλιδοτομή.
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη για MNS.	Επείγουσα αντιμετώπιση. Διακοπή αντιψυχωτικού. Χρήση Δανδρολένης (iv 2,5-10mg/kg/day). Χρήση Λοραζεπάμης (iv 4-8 mg/day). ECT.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΠΡΟΛΗΨΗ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΑΥΞΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη αύξησης βάρους	Ψυχολογικές παρεμβάσεις. Αλλαγή σε αντιψυχωτικό με καλύτερο μεταβολικό προφίλ. Χορήγηση Αμανταδίνης Χορήγηση Τοπιραμάτης.
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη πρόκλησης υπερλιπιδαιμίας. Έλεγχος για παράγοντες κινδύνου, χοληστερόλης, υπερλιπιδαιμίας.	Ψυχολογικές παρεμβάσεις. Αλλαγή σε αντιψυχωτικό με καλύτερο μεταβολικό προφίλ.
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	Έλεγχος για παράγοντες κινδύνου, γλυκόζη αίματος, A1c. Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη πρόκλησης	Ψυχολογικές παρεμβάσεις. Αλλαγή σε αντιψυχωτικό με καλύτερο μεταβολικό προφίλ. Παραπομπή σε διαβητολόγο.

	διαβήτη.	
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΠΡΟΛΗΨΗ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΟΡΘΟΣΤΑΤΙΚΗ ΥΠΟΤΑΣΗ	Έναρξη με χαμηλή δόση, σταδιακή και αργή αύξηση. Επιλογή αντιψυχωτικού με διαφορετικό φαρμακοδυναμικό προφίλ και μικρότερη επιβάρυνση.	Σωματική άσκηση. Αλλαγή σε αντιψυχωτικό με διαφορετικό φαρμακοδυναμικό προφίλ. Χορήγηση διχλωροεργοταμίνης (p. o. 6mg/day, max).
ΠΑΡΑΤΑΣΗ QTc ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ	Επιλογή αντιψυχωτικού με διαφορετικό φαρμακοδυναμικό προφίλ και μικρότερη επιβάρυνση. Αξιολόγηση για καρδιακούς επιβαρυντικούς παράγοντες. Έλεγχος φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. ΗΚΓ έλεγχος. Αποφυγή συνδυασμού φαρμάκων με επιβαρυντικό προφίλ.	Αλλαγή σε άλλο παράγοντα αν το QTc > 450/470-500ms, ή αν υπάρχει αύξηση πάνω από 30-60ms.
ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ	Αιματολογικός έλεγχος (Λευκά – τύπος) WBC.	Άμεση διακοπή αγωγής σε περίπτωση ακοκκυοκυτταραιμίας (<1000 κύτταρα) Συνεργασία με αιματολόγο. Πρόληψη λοιμώξεων. Παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων Χορήγηση GM-CSF/G-CSF). Διακοπή αγωγής με κλοζαπίνη αν τα λευκά < 3500 ή κοκκυοκύτταρα < 1500.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΠΡΟΛΗΨΗ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑ	Χορήγηση χαμηλής δόσης Επιλογή αντιψυχωτικού με διαφορετικό φαρμακοδυναμικό προφίλ.	Λήψη υγρών τακτικά σε μικρές ποσότητες. Χρήση μαστίχας. Μείωση δοσολογίας.
ΣΙΕΛΟΡΡΟΙΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με διαφορετικό φαρμακοδυναμικό προφίλ.	Χορήγηση Πιρενζεπίνης 25-50mg/day. Μείωση δόσης (πχ κλοζαπίνης).
ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	Επιλογή αντιψυχωτικού με μικρή ή καθόλου επιβάρυνση. Αξιολόγηση επιπέδων προλακτίνης.	Αλλαγή σε άλλο αντιψυχωτικό με χαμηλότερη επιβάρυνση των επιπέδων προλακτίνης. Παραπομπή σε ενδοκρινολόγο.
ΔΥΣΚΟΙΛΙΪΟΤΗΤΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με μικρότερη επιβάρυνση. Κλινική εξέταση-αξιολόγηση.	Φυσική άσκηση, διαιτητικά συμπληρώματα. Λακτόζη 5-10g/day, κα. Επαρκής πρόσληψη υγρών.
ΚΑΤΑΚΡΑΤΗΣΗ ΟΥΡΩΝ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό αντιχολινεργικό προφίλ παρενεργειών.	Μείωση δόσης. Αλλαγή σε άλλο αντιψυχωτικό. Χορήγηση p.o. καρμπαχόλης 1-4mg/day ή αν είναι απαραίτητο im 0,5mg. Χορήγηση διστιγμίνης po. 2,5-5mg/day.

Προσαρμογή από WFSBP 2009.

Πίνακας 9. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

	ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ	4 ^η ΕΒΔ.	8 ^η ΕΒΔ.	12 ^η ΕΒΔ.	ΕΤΗΣΙΩΣ
Αναπτυξιακό/Οικογενειακό Ιστορικό	X				
Δείκτης Μάζας Σώματος	X	X	X	X	X
Περιφέρεια Μέσης	X				X
Αρτηριακή Πίεση	X	X		X	X
Λιπιδαιμικό προφίλ	X			X	X
Γλυκόζη αίματος νηστείας	X			X	X
Αριθμός Αιμοσφαιρίων	X	X		X	X
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	X				X
Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα	X				X
Έλεγχος Κυήσεως	X				X
Μέτρηση Προλακτίνης *	X	X			X

* Επιπρόσθετη σύσταση για έλεγχο των τιμών προλακτίνης, από ομάδα εργασίας.

Στοιχεία από APA 2004 για την αξιολόγηση ασθενών υπό αγωγή με 2^{ης} γενιάς αντιψυχωσικά. Η διαδικασία παρακολούθησης των ασθενών πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Περισσότερες εκτιμήσεις συστήνονται επί μακράς διάρκειας θεραπείας (π.χ., δια βίου θεραπείες). Τα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης πρέπει να προσαρμόζονται για το κάθε αντιψυχωσικό φάρμακο και με βάση τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι ασθενείς υπό αγωγή με κλοζαπίνη χρειάζονται ειδική παρακολούθηση.

Πίνακας 10. ΔΟΣΕΙΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Αντιψυχωτικό φάρμακο	Δόση έναρξης (mg/ημερησίως)	Συνιστώμενη δόση σε 1 ^ο ψυχωτικό επεισόδιο (mg/ημερησίως)	Συνιστώμενη δόση σε πολλαπλά ψυχωτικά επεισόδια (mg/ημερησίως)	Μέγιστη δόση (mg/ημερησίως)
2^{ης} γενιάς αντιψυχωτικά				
Αμισουλπρίδη	(100)*-200	300-400	400-800	1200
Αριπιπραζόλη	(5-10)* 10-15	15-20	15-30	30
Κουετιαπίνη XR **	50	300-600	400-800	800
Ολανζαπίνη	(2.5-5)* 5-10	10-15	10-20	20
Παλιπεριδόνη	(3)*-6	3-9	6-12	12
Ρισπεριδόνη	(0.5-1)* 1-2	2-3	3-10	16
Ζιπρασιδόνη	40	80-120	120-160	160
Κλοζαπίνη	12.5-25	300-450	300-800	900
Ασenaπίνη ***	5	5-10	10-20	20
1^{ης} γενιάς αντιψυχωτικά				
Αλοπεριδόλη	(1)*-2	1-4	5-15	30
Ζουκλοπενθιζόλη	(2)*-25	2-10	25-50	75
Πενφλουριδόλη +	5-10mg/εβδ	-	20-60mg/εβδ	100mg/εβδ
Χλωροπρομαζίνη	50-150	300-500	300-1000	1000

Προσαρμογή από Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis (2011), World Federation of Societies of Biological Psychiatry (2012) και Maudsley Prescribing Guidelines (2009).

* Οι δόσεις έναρξης σε παρένθεση αφορούν ασθενείς με 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο.

** Ενδείκνυται η ταχεία τιτλοποίηση της δόσης.

*** Η Ασenaπίνη έχει ένδειξη για Σχιζοφρένεια στην Αμερική, όχι όμως στην Ευρώπη.

+ Πενφλουριδόλη, δισκίο μακράς δράσης με χορήγηση μια φορά την εβδομάδα, δοσολογία ανά εβδομάδα.

Πίνακας 11. ΔΟΣΕΙΣ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ ΕΝΕΣΙΜΩΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

	Ελάχιστη δόση	Μέγιστη δόση
Δεκανοϊκή αλοπεριδόλη	150 mg/4 εβδομάδες	300 mg/4 εβδομάδες
Ζουκλοπενθιζόλη μακράς δράσης	200 mg/2 εβδομάδες	400 mg/2 εβδομάδες
Ρισπεριδόνη μακράς δράσης	25 mg/2 εβδομάδες	50 mg/2 εβδομάδες
Παλμιτική παλιπεριδόνη	75 mg/4 εβδομάδες	150 mg/4 εβδομάδες
Παμοϊκή ολανζαπίνη	210 mg/4 εβδομάδες	300 mg/2 εβδομάδες
Αριπιπραζόλη μακράς δράσης*	300mg/4εβδομάδες	400mg/4 εβδομάδες

Προσαρμογή από WFSBP 2012 και Maudsley Prescribing Guidelines (2012)

* προστέθηκαν δεδομένα για Αριπιπραζόλη.

Πίνακας 12. ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑ ΔΟΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

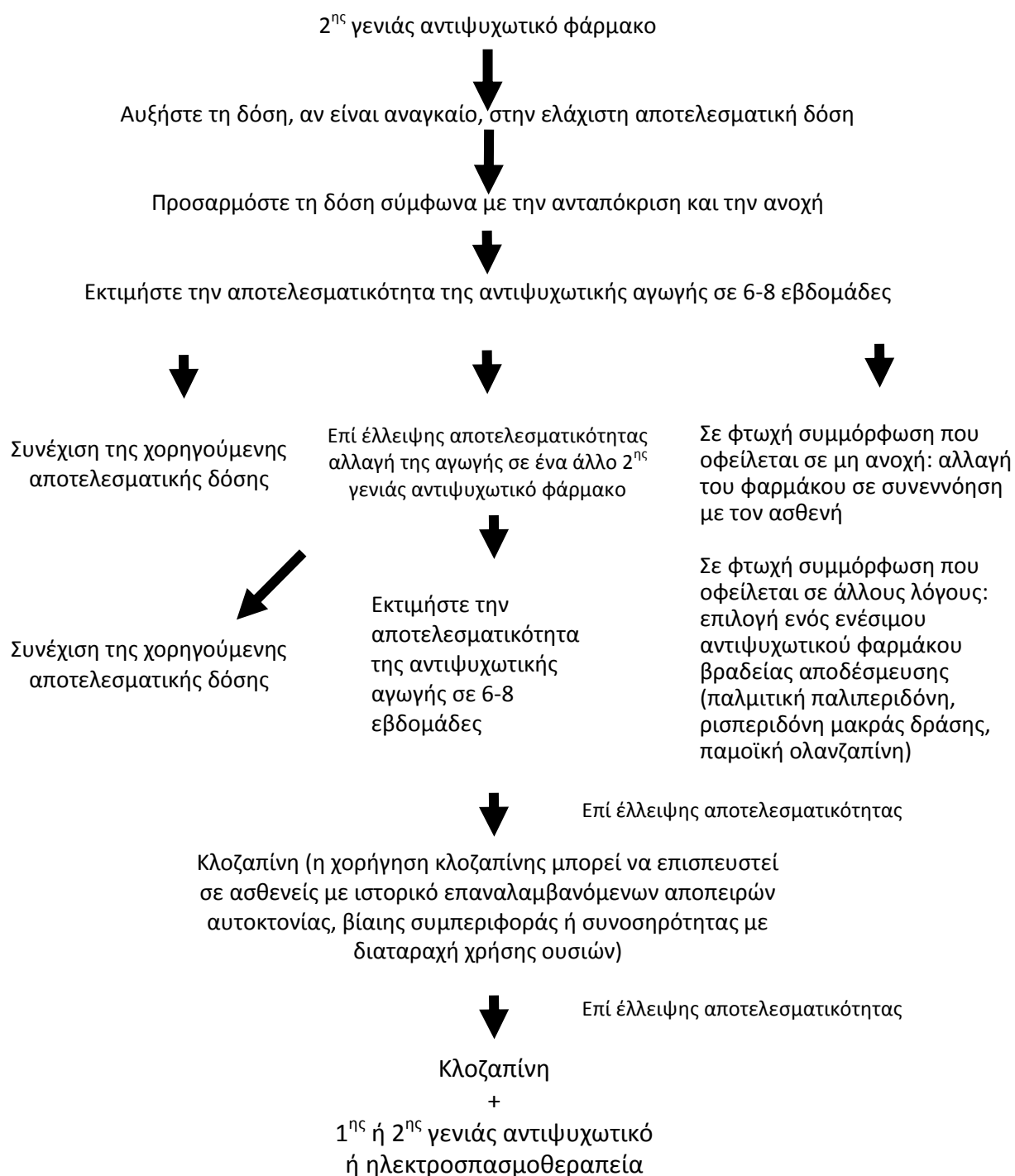
Αντιψυχωτικά	Ισοδύναμες δόσεις σε mg/ημέρα
Αμισουλπρίδη	700
Αριπιπραζόλη	30
Κουετιαπίνη	750
Ολανζαπίνη	20
Παλιπεριδόνη	9
Ρισπεριδόνη	6
Ζιπρασιδόνη	160
Κλοζαπίνη	400
Αλοπεριδόλη	10
Ζουκλοπενθιζόλη	50
Πενφλουριδόλη	10
	Ισοδύναμες δόσεις σε mg/ένεση
Δεκανοϊκή αλοπεριδόλη	150 (4 εβδομάδες)
Ζουκλοπενθιζόλη μακράς δράσης	200 (2 εβδομάδες)
Ρισπεριδόνη μακράς δράσης	50 (2 εβδομάδες)
Παλμιτική παλιπεριδόνη	100 (4 εβδομάδες)
Παμοϊκή ολανζαπίνη	300 (2 εβδομάδες)
Αριπιπραζόλη μακράς δράσης*	400 (4 εβδομάδες)

Προσαρμογή από Gardner et. al., 2010.

*προστέθηκαν δεδομένα για Αριπιπραζόλη.

ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

Γράφημα 1. ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ



Τροποποίηση από TMAP. 2008 και Maudsley 2009.

Γράφημα 2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΟΣ ΨΥΧΩΤΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ - ΥΠΟΤΡΟΠΗ

A. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ:

- Στοιχεία προηγούμενης ανταπόκρισης.
- Ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Μικρή διαφοροποίηση στη αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών.
- Γενικό προφίλ ευαισθησίας σε ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενούς.
- Προτίμηση ασθενούς

ΜΕΡΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

B. ΠΡΙΝ ΘΕΩΡΗΘΕΙ ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΕΛΕΓΧΕΤΑΙ:

- Η ορθότητα της διάγνωσης.
- Υποκείμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που επιβαρύνουν και περιπλέκουν τη ανταπόκριση (ακαθυσία).
- Καταλληλότητα της θεραπευτικής δόσης.
- Επαρκής διάρκεια (αν υπάρχει κάποια ανταπόκριση δεν προχωρούμε σε ουσιαστικές αλλαγές πριν τις από 2-4 εβδ. σε πλήρη θεραπευτική δόση).
- Αν τίθεται θέμα συμμόρφωσης χρησιμοποιείτε ros μορφές (διάλυμα, σταγόνες, διασπειρόμενα και μακράς δράσης δισκία) ή depot μορφές. Ελέγξτε τα επίπεδα πλάσματος.
- Αν τα επίπεδα πλάσματος είναι επαρκεί, ελέγξτε για πολυμορφισμό του κυτοχρώματος P450, ή για αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων.

Γ. Εναλλακτικά

ΑΛΛΑΓΗ

ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΟΥ

Κατά προτίμηση ένα φάρμακο με διαφορετικό προφίλ δέσμευσης υποδοχέων. Ισχύουν τα στοιχεία στο βήμα A.

ΑΥΞΗΣΗ ΔΟΣΗΣ

Για δύο ακόμα εβδομάδες εφόσον υπάρχει ανοχή. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη διαδικασία αυτή πέραν των ενδεικνυμένων δόσεων.

Μη επαρκής κλινική ανταπόκριση:

Επιστροφή στο βήμα B και Γ, έχοντας υπ' όψιν την ολανζαπίνη. Συστήνεται η επαρκής χρήση δύο τουλάχιστον διαφορετικών φαρμάκων το ένα SGA (κατάλληλη δόση, επαρκής διάρκεια).

Στρατηγικές Συγχορήγησης.

- Προς το παρόν δεν υπάρχει σύσταση για καμία στρατηγική συγχορήγησης.
- Οι επιλογές πρέπει να στοχεύουν σε συμπτώματα (βενζοδιαζεπίνες για καταστολή, σταθεροποιητές διάθεσης για μανιακά συμπτώματα, λαμοτριγίνη -πιθανόν- για θετικά συμπτώματα).
- Εναλλακτικά φάρμακα θα πρέπει να επιλέγονται σε συνδυασμό με τα αντιψυχωτικά (διαφορετική φαρμακοδυναμική επίδραση).
- Ως τελευταία επιλογή ρόλο έχει το ECT.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

ΔΙΕΡΓΕΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Η παρεντερική χορήγηση έχει μικρό χρονικό όφελος και χρειάζεται μόνο σε μη συμμόρφωση σε από του στόματος χορήγηση.
- Ο συνδυασμός Αλοπεριδόνης Προμεθαζίνης υποστηρίζεται από RCTs.
- Αν σχεδιάζεται η χορήγηση SGAs, η χρήση ενέσιμη μορφής του SGA βοηθά στη μετάβαση.

ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Ισχυρότερα δεδομένα υπάρχουν για χαμηλή δόση (50-100mg) αμισουλπρίδης, σε προεξάρχοντα αρνητικά συμπτώματα.
- Γενικά στα αρνητικά συμπτώματα μόνο η αμισουλπρίδη, η κλοζαπίνη, η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη, έχουν δείξει ανωτερότητα σε σύγκριση με τα FGAs.
- Η επιπρόσθετη χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαίνεται να είναι αποτελεσματική.

ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Αναμονή για δράση των αντιψυχωτικών στα καταθλιπτικά συμπτώματα.
- Σε περιπτώσεις επίμονων καταθλιπτικών συμπτωμάτων ή μετα-ψυχωτικής κατάθλιψης μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντικαταθλιπτικά.
- Ο κίνδυνος επιδείνωσης της ψύχωσης λόγω αντικαταθλιπτικών φαίνεται μικρός.

ΧΡΟΝΙΑ ΕΠΙΜΟΝΗ

ΕΠΙΘΕΤΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

- Ενδείκνυται η χρήση Κλοζαπίνης.

Προσαρμογή από S. Leucht et al 2011.

Γράφημα 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΑΣΗΣ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

- Καθώς υπάρχει μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών που δε θα αναπτύξουν δεύτερο επεισόδιο (20% των ασθενών) και δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποιοί θα είναι αυτοί, η θεραπεία συντήρησης συνιστάται σε όλους τους ασθενείς, εκτός αν το επεισόδιο ήταν ήπιο και βραχύ, η διάγνωση είναι αμφισβητούμενη, ή υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που ξεπερνούν κάθε θεραπευτικό όφελος.



ΕΠΙΛΟΓΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ:

- Επιλέγουμε το παράγοντα εκείνο που ήταν αποτελεσματικός στην οξεία φάση.
- Ενημερώνουμε για τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης όψιμης δυσκινησίας όταν χορηγείται FGAs και πιθανότητα αύξησης βάρους σε συγκεκριμένα SGAs.
- Τα υπόλοιπα κριτήρια επιλογής είναι τα ίδια με αυτά της οξείας φάσης.
- Τα depot σκευάσματα έχουν προφανή υπεροχή σε θέματα συμμόρφωσης και η υπεροχή τους σε σχέση με τα από του στόματος υποστηρίζεται με περιορισμένα δεδομένα.



ΔΟΣΕΙΣ:

- Καθώς δεν είναι ξεκάθαρο πότε είναι δυνατό να χρησιμοποιήσουμε χαμηλότερες δόσεις στη φάση συντήρησης σε σχέση με τις συνήθεις δόσεις της οξείας φάσης, οι δόσεις δε θα πρέπει να μειώνονται άμεσα, εκτός και αν υπάρχουν σημαντικές παρενέργειες.
- Οι υψηλές όμως δόσεις της οξείας φάσης μπορούν σε αυτή τη φάση να μειωθούν.
- Οποιαδήποτε μείωση δόσης ή διακοπή φαρμάκου, πρέπει να γίνεται σταδιακά.



ΔΙΑΡΚΕΙΑ:

- Για ασθενείς πρώτου επεισοδίου: τουλάχιστον 1-2 έτη.
- Για ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια: τουλάχιστον 5 έτη.

Προσαρμογή από S. Leucht et al 2011.

