

# Μισός αιώνας αντιψυχωσικών φαρμάκων: ένα μικρό ταξίδι στην ιστορία

**Θεοχάρης Χ. Κυζιρίδης**

Ειδικός νοσηλευτής ψυχικής υγείας-Ιατρός  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

*“...the lunatics in the refractory ward  
of our public asylums.  
Bestialized, apathetic, mutinous,  
greedy, malevolent...  
their habits quarrelsome and filthy,  
their persons dirty and malodorous...”*

## 1. Εισαγωγή

Η πρώιμη άνοια και η σχιζοφρένεια αναγνωρίστηκαν από τον Emil Kraepelin και τον Eugen Bleuler πριν από περίπου έναν αιώνα. Στο τέλος του 19ου αιώνα ο Kraepelin διαφοροποίησε την πρώιμη άνοια από τις μανιοκαταθλιπτικές ψυχώσεις. Οι άρρωστοι με πρώιμη άνοια παρουσίαζαν καθολική διαταραχή των αντιληπτικών και γνωσιακών λειτουργιών και πρώιμη έναρξη των συμπτωμάτων τους. Αυτοί με μανιοκαταθλιπτικές ψυχώσεις είχαν ανέπαφη λειτουργία σκέψης, μεταγενέστερη έναρξη και επεισοδιακή πορεία νόσου με τα επεισόδια ψυχοπαθολογίας να εναλλάσσονται με περιόδους φυσιολογικής λειτουργίας. Ο Bleuler περιέγραψε τέσσερα θεμελιώδη συμπτώματα: αμφιθυμία, διαταραχή της επικοινωνίας, διαταραχή του συναίσθηματος και προτίμηση για το φαντασιακό έναντι της πραγματικότητας. Για τον Bleuler αυτά τα συμπτώματα αντικατόπτριζαν τη θεμελιώδη διαταραχή στη σχιζοφρένεια: τον διαχωρισμό (splitting) των φυσιολογικά απαρτιωμένων λειτουργιών που ευθύνονται για τη σκέψη, το συναίσθημα και τη συμπεριφορά<sup>1</sup>.

Η αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας βασίζεται στον επιδέξιο συνδυασμό φαρμακοθεραπείας και ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων. Παραδοσιακά η θεραπεία της έχει επικεντρωθεί στην αντιμετώπιση των θετικών συμπτωμάτων καθώς αυτά ανιχνεύονται σχετικά εύκολα και τα κλασικά νευροληπτικά έχουν την ικανότητα να βελτιώνουν αυτά τα συμπτώματα στη μεγάλη πλειοψη-

φία των αρρώστων<sup>2</sup>. Η εισαγωγή της χλωροπρομαζίνης στην ψυχιατρική θεραπευτική ήταν ένα κομβικό σημείο και βοήθησε πολλούς αρρώστους με τρόπο που καμία θεραπεία δεν είχε καταφέρει μέχρι τότε. Η ιδρυματική θεραπεία έδωσε τη θέση της σε μια πιο ενεργή αντιμετώπιση και το κλινικά σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα των αντιψυχωσικών φαρμάκων έκανε δυνατή την αποϊδρυματοποίηση των αρρώστων<sup>3</sup>.

Η ανάπτυξη των αντιψυχωσικών φαρμάκων στη δεκαετία του '50 σηματοδότησε τη χρυσή εποχή της ψυχοφαρμακολογίας. Σύντομα έγιναν ο ακρογωνιαίος λίθος στη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ψυχιατρικών νοσημάτων και ενθουσιασμός για τις δυνατότητές τους κατέκλυσε το πεδίο των επαγγελμάτων ψυχικής υγείας. Σύντομα όμως η αισιοδοξία υποχώρησε καθώς αποδείχθηκε ότι, παρά την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας, είχαν σημαντικούς περιορισμούς στη χρήση τους<sup>4</sup>.

Συχνά δεν αναφέρεται ότι η κλινική ανακάλυψη των αντιψυχωσικών φαρμάκων χρησίμευσε ως σημαντική, παρ' όλα αυτά έμμεση, ένδειξη του οργανικού υποστρώματος της σχιζοφρένειας, που με τη σειρά του οδήγησε σε σημαντικά νέα βήματα στα νευροεπιστημονικά δυναμικά της νόσου<sup>5</sup>.

## 2. Πριν από τα πρώτα αντιψυχωσικά

Η επιστημονική βάση των συμπεριφορικών επιδράσεων των φαρμάκων στα ζώα ξεκίνησε με τον φαρμακολόγο Macht στα 1915. Οι Macht και Mora ανέφεραν την ψυχοφαρμακολογία ως παρθένο έδαφος γεμάτο με δυνατότητες<sup>6</sup>.

Το πρώτο οπλοστάσιο της θεραπευτικής στην ψυχιατρική δεν περιελάμβανε παρά μόνο λίγα φάρμακα, όπως τα βρωμιούχα, τα βαρβιτουρικά, τα οπιοειδή και την ένυδρο χλωράλη<sup>7</sup>. Το 1926 αναγνωρίζεται η ακετυλοχολίνη ως νευροδιαβιβαστής, το 1937 ανακαλύπτονται τα αντιισταμινικά,

και το 1943 το LSD. Το ινσουλινικό κώμα, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία και η λευκοτομή εφαρμόζονται στους αρρώστους. Κατασταλτικά όπως τα βρωμιούχα, τα βαρβιτουρικά και η παραλδεϋδη είναι διαθέσιμα. Τα τελευταία χρησιμοποιούνται πολύ περισσότερο για τους θορυβώδεις και προβληματικούς αρρώστους. Από τη φαινοθειαζινική ομάδα των αντισταμινικών, το 4560RP, που αργότερα ονομάστηκε χλωροπρομαζίνη, συντίθεται το 1950 από τον Γάλλο χημικό Paul Charpentier.

Πριν από τη ρεζερπίνη και τη χλωροπρομαζίνη οι σωματικές θεραπείες ήταν περιορισμένες σε αριθμό αλλά αρκετά αποτελεσματικές σε συγκεκριμένες καταστάσεις. Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία ήταν μια εξαιρετική θεραπεία για τη σοβαρή κατάθλιψη και ένα θαυμάσιο μέσο ελέγχου της σοβαρής διέγερσης. Πολλοί άρρωστοι με τη διάγνωση της σχιζοφρένειας ωφελήθηκαν από το ινσουλινικό κώμα. Βέβαια συχνά γινόταν κατάχρηση με αυτές τις θεραπείες, κάτι που ούμως έχει συμβεί με όλες σχεδόν τις ιατρικές ανακαλύψεις. Αν περιορίσουμε το πεδίο της παρατήρησής μας στη σχιζοφρένεια, θα πρέπει να παραδεχθούμε τους περιορισμούς στην αξία της υδροθεραπείας, της ηλεκτροσπασμοθεραπείας, της θεραπείας με ινσουλινικό κώμα και άλλων παρόμιοιων θεραπευτικών μεθόδων. Παρομοίως είμαστε υποχρεωμένοι να αποδεχθούμε ότι, ενώ η εποχή των νευροληπτικών συνέβαλλε αποφασιστικά στην ελάττωση του αριθμού των νοσηλευόμενων ασθενών, δεν κατάφερε να επιτύχει την πλήρη ψυχοκοινωνική αποκατάσταση στη μεγάλη πλειοψηφία των αρρώστων<sup>8</sup>.

### 3. Η γένεση των αντιψυχωσικών φαρμάκων

Σύντομα μετά τον 2ο παγκόσμιο πόλεμο, ο Charpentier και οι συνεργάτες του στη Γαλλία συνέθεσαν και έλεγχαν μια σειρά φαινοθειαζινικών αμινών, που οι φαρμακολόγοι Bovet, Halpern και Ducrot βρήκαν ότι είχαν σημαντικές και μεγάλης διάρκειας αντισταμινικές ιδιότητες. Ένα από τα ισχυρότερα ήταν η προμεθαζίνη. Η θεραπευτική και εμπορική επιτυχία της προμεθαζίνης οδήγησε στη σύνθεση πολλών υποκατάστατων φαινοθειαζινών. Οι βασικές φαρμακολογικές αρχές της χλωροπρομαζίνης μελετήθηκαν πρώτα από την Courvoisier και τους συναδέλφους της<sup>6</sup>.

Στα μέσα Μαρτίου 1951, μόλις 3 μήνες αφότου συντέθηκε, η ομάδα της Courvoisier έδειξε ότι η χλωροπρομαζίνη είχε ένα εκπληκτικά ευρύ φάσμα μοναδικών φαρμακολογικών ιδιοτήτων<sup>9</sup>.

Η κατάσταση στην ψυχιατρική θεραπευτική λοιπόν θα αλλάξει τον Φεβρουάριο του 1952 με την εισαγωγή της χλωροπρομαζίνης, ενός φαινοθειαζινικού παραγώγου που συνέθεσε ο Γάλλος χημικός Paul Charpentier και παρουσίασε στους ψυχιάτρους ο χειρουργός Henri Laborit<sup>10</sup>. Η χλωροπρομαζίνη συντέθηκε αρχικά ως αντισταμινικό αλλά προκαλούσε πολύ έντονη υπνηλία<sup>11</sup>.

Ο Γάλλος χειρουργός Henri Laborit ξεκίνησε να πειραματίζεται με τα αντισταμινικά το 1949 για να τα χρησιμοποιήσει ως υποβοηθητικά στην αναισθησία στρατιωτών που βρίσκονται σε shock, και παρατήρησε ότι μερικοί άρρωστοι γίνονταν πολύ ήρεμοι. Όταν πήγε στο Παρίσι ζήτησε το νέο 4560RP, ελπίζοντας ότι θα βοηθούσε στον αποκλεισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Χρησιμοποιώντας ένα μείγμα πεθιδίνης, προμεθαζόνης και χλωροπρομαζίνης φάνεται ότι πέτυχε μια κατάσταση αδιαφορίας και θεώρησε ότι κάτι τέτοιο θα βοηθούσε στην ψυχιατρική<sup>12</sup>. Ο Laborit παρατήρησε ότι αυτό το φάρμακο παρήγαγε παράξενα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα που μπορούσαν να παρομοιαστούν με χημική λοβοτομίη<sup>5</sup>.

Έπεισε αρκετούς σκεπτικούς ψυχιάτρους να το δοκιμάσουν. Στις 19 Ιανουαρίου 1952 χορηγήθηκε παρεντερικά χλωροπρομαζίνη σε έναν 24χρονο μανιακό άνδρα, ενώ λίγο αργότερα οι Delay και Deniker αντιμετώπισαν 38 ψυχωτικούς αρρώστους στο νοσοκομείο της Αγίας Άννας στο Παρίσι με ενέσεις και δόσεις 75-150 mg την ημέρα<sup>13</sup>. Από άλλους αναφέρεται ότι στις 28 Δεκεμβρίου 1951 ο Sigwald ξεκίνησε μονοθεραπεία με χλωροπρομαζίνη σε μια 57χρονη ψυχωσική γυναίκα, και έτσι μπορεί να λεχθεί ότι άρχισε η σύγχρονη εποχή της ψυχοφαρμακοθεραπείας<sup>11</sup>.

Η χλωροπρομαζίνη λοιπόν συντέθηκε στις 11 Δεκεμβρίου 1950 από τον Charpentier και τους συνεργάτες του και δόθηκε για κλινική χρήση στις 2 Μαΐου 1951 μετά την ολοκλήρωση των αρχικών φαρμακολογικών ερευνών από την Courvoisier και την ομάδα της. Δόθηκε για πρώτη φορά σε ψυχιατρικό άρρωστο στις 19 Ιανουαρίου 1952 από τους Hamon, Paraire και Velluz στο διάσημο στρατιωτικό νοσοκομείο των Παρισίων Val de Grace<sup>5</sup>. Όταν για πρώτη φορά παρουσιάστηκαν τα μοναδικά θεραπευτικά αποτελέσματα της χλωροπρομαζίνης από τους Delay, Deniker και Harl, οι παρατηρήσεις τους επιβεβαιώθηκαν γρήγορα από τους Staehelin και Kielholz στην Ευρώπη, και τους Lehmann και Hanrahan στη Βόρειο Αμερική<sup>5</sup>.

Οι Delay και Deniker έκαναν τη σημαντική παρατήρηση ότι με αυξανόμενες δόσεις εμφανίζονται, εκτός από την αντιψυχωσική δράση, και ανεπιθύμητες ενέργειες που έμοιαζαν με την κλινική εικόνα της νόσου του Parkinson. Χρησιμοποιήσαν τον όρο νευροληπτικά για να δείξουν ότι η αντιψυχωσική δράση συνδεόταν με κάποια μορφή επηρεασμού του νευρικού συστήματος<sup>14</sup>. Αυτό το φάρμακο έτυχε γρήγορα αποδοχής λόγω της έλλειψης άλλων αποτελεσματικών θεραπειών για την ψύχωση. Πολλά άλλα φάρμακα δημιουργήθηκαν σύντομα. Το 1989 το F.D.A. ενέκρινε την κλοζαπίνη, το πρώτο από μια σειρά καινούριων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Αυτή η σειρά φαρμάκων, τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς, διέφεραν κυρίως στην ελάχιστη ή καμία πρόκληση εξωπραμιδικών συμπτωμάτων στους ανθρώπους<sup>15</sup>.

Λίγο μετά την εισαγωγή της χλωροπρομαζίνης, ένα άλλο φάρμακο, η ρεζερπίνη, παράγωγο του φυτού rauwolfia, εισήχθη το 1954 ως αντιψυχωσικό. Παρά το γεγονός ότι η ρίζα του φυτού χρησιμοποιούνταν για αιώνες ως φάρμακο για ψυχικές αρρώστιες, μόλις το 1952 οι Mueller, Schlittler και Bein απομόνωσαν τη ρεζερπίνη, ενώ η πρώτη δημοσίευση για τη χρήση της έγινε το 1954 από τον Nathan Kline. Μετά από τη βραχεία δημοσιότητα που απήλαυσε από το 1954 ώς το 1957 η χρήση της γρήγορα παρήκμασε<sup>5</sup>.

Ένα άλλο σημαντικό γεγονός στην αρχή της ιστορίας των αντιψυχωσικών φαρμάκων ήταν η ανακάλυψη της αλοπεριδόλης. Οι αρχές της ανακάλυψής της εντοπίζονται σε μια μικρή βελγική εταιρεία που ο P. Janssen κληρονόμησε από τους γονείς του. Το 1957 ανακαλύφθηκε ένα βουτυροφαινονικό παράγωγο της νορμεπεριδίνης, που είχε ένα μείγμα ναρκωτικών και νευροληπτικών επιλδράσεων στα ζώα. Διαδοχικές μοριακές τροποποιήσεις οδήγησαν στην ανάπτυξη του ισχυρού αντιψυχωσικού αλοπεριδόλη και του οπιοειδούς αναλγητικού φαιντανύλη. Σύντομα μετά την αρχική χρήση παρατηρήθηκαν οι σημαντικές εξωπραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειές της. Στην Ευρώπη όμως οι ψυχίατροι επέτρεπαν στους νοσηλευτές να τιτλοποιούν τις δόσεις της αλοπεριδόλης στους αρρώστους, και για αυτό τον λόγο παρατηρούνταν λιγότερο σοβαρές εξωπραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες από ό,τι σε άλλες περιοχές, όπως οι H.P.A. Η υψηλή συχνότητα εξωπραμιδικών παρενεργειών με τους ισχυρούς εκλεκτικούς ανταγωνιστές των D2 υποδοχέων (όπως η φλουφαιναζίνη και η αλοπεριδόλη), σε συνδυ-

σμό με την κλινική επιτυχία της κλοζαπίνης έδωσαν το έναυσμα για την έρευνα μιας νέας γενιάς άπωπων αντιψυχωσικών με ελάχιστες ενέργειες από το εξωπραμιδικό σύστημα<sup>6</sup>.

Η αλοπεριδόλη συντέθηκε στις 15 Φεβρουαρίου 1958. Μέχρι το τέλος της χρονιάς είχε αποδειχθεί ότι η παρεντερική χορήγησή της σε δόσεις 1-5 mg μπορούσε να ελέγξει την ψυχοκινητική διέγερση ανεξάρτητα από την αιτιολογία της. Σημεία εξωπραμιδικής απορρύθμισης (έλεγχος γραφής με το χέρι) ήταν ένα κριτήριο ότι η δόση ήταν στα πλαίσια του θεραπευτικού εύρους. Η επαγωγή κινητικών διαταραχών δεν θεωρούνταν προαπαιτούμενο για την ανακούφιση από τα συμπτώματα. Η έρευνα για άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα προχώρησε μέσα από ένα μοντέλο ελέγχου που χρησιμοποίησε τον συμπεριφορικό ανταγωνισμό μεταξύ αλοπεριδόλης και αμφεταμίνης, καθώς και ενός άλλου αγωνιστή της ντοπαμίνης, της απομορφίνης<sup>5</sup>.

## 4. Η ιστορία ενός ονόματος

### 4.1. Ιστορική εξέλιξη της ονοματολογίας των αντιψυχωσικών φαρμάκων

Το 1955 ο Pierre Deniker πρότεινε τον όρο νευροληπτικά στη Γαλλική Ιατρική Ακαδημία. Παρατήρησε ότι αυτός ο όρος δεν γινόταν αποδεκτός από το F.D.A. στις H.P.A., το οποίο πρότεινε να αντικατασταθεί με τον όρο μείζονα ηρεμιστικά γιατί πίστευε ότι τα φάρμακα πρέπει να κατηγοριοποιούνται με βάση τις ενδείξεις και όχι τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Με την εμφάνιση της κλοζαπίνης έγινε φανερό ότι η αποτελεσματικότητα των αντιψυχωσικών μπορούσε να επιτευχθεί χωρίς την ταυτόχρονη εμφάνιση των εξωπραμιδικών παρενεργειών. Πριν από την εμφάνισή της πιστεύοταν ότι αυτές οι δύο φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις ήταν άρρηκτα συνδεδεμένες<sup>16</sup>. Ο Flugel μάλιστα θεωρούσε την εκδήλωση εξωπραμιδικών παρενεργειών ως απόδειξη της θεραπευτικής απόκρισης της χλωροπρομαζίνης, ενώ ο Haase είχε κάνει την υπόθεση ότι η δόση αντιψυχωσικού φαρμάκου που παρήγαγε την ελάχιστη υποκλινική δυσκαμψία και υποκινητικότητα – νευροληπτικός ουδός – ήταν η ελάχιστη απαραίτητη δόση για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος. Μέχρι την έγκριση για χρήση της κλοζαπίνης όλα τα αντιψυχωσικά διέθεταν τις νευροληπτικές ιδιότητες:

α) τον αποκλεισμό των στερεοτυπιών που προ-

- καλούν η απομορφίνη και η αμφεταμίνη,  
 β) τον ανταγωνισμό της απάντησης εξαρτημένης  
 αποφυγής και  
 γ) την παραγωγή καταληψίας, υπερπρολακτιναι-  
 μίας και εξωπυραμιδικών παρενεργειών<sup>17</sup>.

Από τις πρώτες της χρήσεις παρατηρήθηκε ότι η χλωροπρομαζίνη προκαλεί κατευνασμό σε ψυχικά διαταραγμένους ασθενείς, χωρίς υπερβολική υπνηλία ή διαταραχή του επιπέδου συνειδήσεως, κάτι που συνέβαινε με άλλα κατασταλτικά του K.N.S. εκείνη την εποχή. Μια από τις λέξεις που χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει αυτό το αποτέλεσμα ήταν η λέξη ηρεμιστικό<sup>18</sup>.

Τα ηρεμιστικά, γνωστά επίσης και ως αταραξικά (ιδίως στην Αμερική), ταξινομούνταν με βάση την πολυπλοκότητά τους, τις δευτερεύουσες επιδράσεις τους (περισσότερο ή λιγότερο επιθυμητές), τις επιδράσεις τους στο νευρικό σύστημα<sup>19</sup>.

Περισσότερο αποδεκτή ήταν η ταξινόμηση του Lereboulet<sup>20</sup>:

1. νευροληπτικά
  - α) αλκαλοειδή (ρεζερπίνη και εκχυλίσματα Rauwolfia Serpentina)
  - β) παράγωγα φαινοθειαζίνης (προμεθαζίνη, χλωροπρομαζίνη, προμαζίνη, μεπαζίνη)
2. άλλα αταραξικά
  - α) μη υπνωτικά (αζαλυκλονόλη, υδροξυζίνη, κρεσοξυδιόλη, μεπροβαμάτη)
  - β) υπνωτικά μη βαρβιτουρικά (carbamate de methylpentynol)<sup>21</sup>.

Το 1955 προτάθηκε από τον Caldwell ο όρος αταραξικός, από την ομώνυμη ελληνική λέξη. Οι όροι αταραξικό και ηρεμιστικό ήταν αρκετά δημοφιλείς τη δεκαετία του 1950, αλλά σήμερα χρησιμοποιούνται σπάνια<sup>5</sup>. Ο όρος νευροληπτικά αποδείχθηκε περισσότερο διαχρονικός. Προτάθηκε τον Ιανουάριο του 1955 στην Εθνική Ακαδημία Ιατρικής από τους Jean Delay και Pierre Deniker για να περιγράψει τις συγκεκριμένες νευροφαρμακολογικές επιδράσεις της χλωροπρομαζίνης<sup>10</sup>. Μια μελέτη του Εθνικού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγείας των Η.Π.Α. το 1964 πρότεινε ότι φάρμακα όπως η χλωροπρομαζίνη, η φλουφαιναζίνη και η θειοριδαζίνη έχουν συγκεκριμένες δράσεις κατά των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας προτείνοντας και τον όρο αντισχιζοφρενικά φάρμακα<sup>22</sup>.

Η επίδραση των αντιψυχωσικών φάρμακων στην αντιμετώπιση και κατανόηση της σχιζοφρένειας υπήρξε σημαντική, αλλά ο άκρατος ενθουσιασμός που συνόδευσε την πρώτη χρήση τους

μετριάστηκε μάλλον σύντομα. Η ευρεία αποδοχή του ονόματος με το οποίο τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν γίνει περισσότερο γνωστά είναι αποκαλυπτική. Τα εναλλακτικά ονόματα, όπως νευροληπτικά, έκαναν λόγο περισσότερο για τις επιδράσεις τους στο νευρικό σύστημα των αρρώστων. Αυτό βέβαια συμβάδιζε με τη γενικότερη άποψη ότι τα εξωπυραμιδικά σημεία ήταν απαραίτητες αποδείξεις της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των φαρμάκων. Αυτή η άποψη έπεισε σε δυσμένεια στα μέσα της δεκαετίας του '60<sup>23</sup>.

Σήμερα ο όρος αντιψυχωσικά φαίνεται να είναι ο πιο δημοφιλής όρος για τα παλαιότερα και νεότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των ψυχώσεων. Ο Jean Delay, μαθητής του Pierre Janet, και ένας από τους μεγαλύτερους Γάλλους ψυχιάτρους, δημιούργησε τη λέξη ψυχοφαρμακολογία μαζί με ένα ολόκληρο πεδίο έρευνας στις ψυχολογικές και συμπεριφορικές επιδράσεις του LSD, της μεσκαλίνης και της ψιλοκυβίνης. Ο ίδιος πρότεινε τον ορισμό των νευροληπτικών φαρμάκων και το 1956 δημιούργησε μαζί με τον Pierre Deniker την πρώτη κατηγοριοποίηση των ψυχοτρόπων φαρμάκων<sup>24</sup>.

#### 4.2. Διλήμματα και προβληματισμοί για την ονοματολογία των αντιψυχωσικών φαρμάκων

Σε συμπόσιο Ψυχοφαρμακολογίας που έγινε το 1957 στη Ζυρίχη ο Καναδός Ψυχίατρος Heinrich Lehmann, ως πρόεδρος μιας τράπεζας για την ονοματολογία των φαρμάκων, έθεσε τις ακόλουθες ερωτήσεις:

1. πώς θα έπρεπε να ονομαστούν τα υπό συζήτηση φάρμακα (νευροληπτικά);
2. τι μπορούν να κάνουν τα φάρμακα ως προς την κλινική τους δράση;
3. προσφέρουν θεραπεία ή απλά ανακούφιση;
4. πώς θα πρέπει να αναφερόμαστε στα κλινικά τους αποτελέσματα;

Η διαμάχη τους πώς θα ονομάζονται τα νέα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των ψυχώσεων, διαμάχη που άρχισε στα πρώτα βήματα της ψυχοφαρμακολογίας, πρέπει να ξανανοίξει για τους εξής λόγους:

1. Η ονοματολογία έχει επίδραση στους επαγγελματίες υγείας: οι όροι που χρησιμοποιούμε έχουν προφανή επίδραση στο πώς βλέπουμε αυτά τα φάρμακα, πώς νομίζουμε ότι δουλεύουν, ποιες νομίζουμε ότι είναι οι επιδράσεις τους και πώς νομίζουμε ότι διαφέρουν από άλλα παρόμοια φάρμακα

2. η ονοματολογία έχει επίδραση σε αυτούς που χρησιμοποιούν τα φάρμακα. Οι όροι που χρησιμοποιούνται μπορεί να έχουν τέτοια κοινωνική σημασιόδοτηση που οι άρρωστοι γνωρίζουν και βιώνουν καλύτερα από εμάς
3. η ψυχοφαρμακολογία εξελίσσεται διαρκώς και εμπλουτίζεται με νέα φάρμακα, νέους μηχανισμούς δράσης και σκοπούς χρήσης<sup>25</sup>.

## **5. Μετά τα πρώτα αντιψυχωσικά**

Η σύγχρονη εποχή λοιπόν της φαρμακοθεραπείας της σχιζοφρένειας μπορεί να αναχθεί στην εισαγωγή του φαινοθειαζινικού παραγάγου χλωροπρομαζίνη από τους Delay και Deniker<sup>26</sup>. Μέσα σε μια δεκαετία ο Arvid Carlsson είχε κάνει την υπόθεση ότι η χλωροπρομαζίνη και η βουτυροφανίνη αλοπεριδόλη μπορεί να έχουν επίδραση στη σχιζοφρένεια μπλοκάροντας ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο<sup>27</sup>. Θα περάσουν όμως 12 ολόκληρα χρόνια μέχρι οι Creese et al να δείξουν με τη χρήση κρυσταλλογραφίας ακτίνων X ότι πράγματι λαμβάνει χώρα αποκλεισμός των υποδοχέων ντοπαμίνης<sup>28</sup>.

Παρόλα αυτά, τα φάρμακα γρήγορα φάνηκε να χάνουν την αποτελεσματικότητά τους. Η δόση των 150 και 300 mg της χλωροπρομαζίνης έγινε γρήγορα 1000 mg ή περισσότερο. Στα δημόσια νοσοκομεία το μεγάλο λάθος της εποχής προ των νευροληπτικών ήταν ότι η καταστολή θεωρούνταν ένα έξοχο αποτέλεσμα, ενώ στην εποχή των νευροληπτικών το μέτρο της αποτελεσματικότητας ήταν ο έλεγχος των θετικών συμπτωμάτων, και ιδίως της διέγερσης<sup>8</sup>.

Η ανάπτυξη των σύγχρονων μεθόδων οδήγησε στην ανακάλυψη ότι η κλινική ικανότητα τόσο των φαινοθειαζινών όσο και των βουτυροφαινολών στην αντιμετώπιση της ψυχωτικής συμπεριφοράς σχετίζεται με τον αποκλεισμό των D2 παρά με τον αποκλεισμό των D1 υποδοχέων<sup>29,30</sup>. Σύντομα οι Carlsson και Lindqvist ανακαλύπτουν τον αποκλεισμό των υποδοχέων της ντοπαμίνης από αυτά τα φάρμακα στρέφοντας την έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση. Η κατηγοριοποίηση των υποδοχέων της ντοπαμίνης από τους Kebabian και Calne στρέφει την προσοχή στον αποκλεισμό των D2 υποδοχέων ως πιθανού μηχανισμού δράσης αυτών των φαρμάκων. Η κλοζαπίνη είναι επίσης παιδί της επαναστατικής εποχής του 1950 αλλά συντέθηκε αρχικά ως αντικαταθλιπτικό<sup>11</sup>.

Με την αύξηση της κατανόησης του γεγονότος ότι ένας σημαντικός αριθμός αρρώστων δεν

ανταποκρινόταν ικανοποιητικά στα κλασικά αντιψυχωσικά, καθώς και των απογοητευτικών μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων της σχιζοφρένειας, η ανάγκη ανάπτυξης νέων θεραπευτικών παραγόντων που είχαν γρήγορα και ικανά αποτελέσματα και ευρεία δράση με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, έγινε ολοένα μεγαλύτερη<sup>31</sup>.

Η κλοζαπίνη ήταν το πρωτότυπο άτυπο αντιψυχωσικό που έπεσε σε δυσμένεια στα μέσα της δεκαετίας του 1970 για να επανέλθει 10 χρόνια αργότερα. Η πρώτη δημοσίευση για το φάρμακο έγινε το 1966, αλλά στις 27 Σεπτεμβρίου 1975 δημοσιεύεται στο Lancet μια εργασία με 18 περιπτώσεις ακοκκιούταραιμίας στη Φινλανδία, από τις οποίες οι 8 ήταν θανατηφόρες<sup>5</sup>. Αυτό είχε ως συνέπεια την απόσυρση του φαρμάκου.

Μετά την εισαγωγή της κλοζαπίνης αναπτύχθηκε μια σειρά άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Η ρισπεριδόνη, η ολανζαπίνη, η κουετιαπίνη και η ζιπραζιδόνη εγκρίθηκαν από το F.D.A. το 2000. Η αριπιπραζόλη και η ιλοπεριδόνη εγκρίθηκαν αργότερα<sup>32</sup>.

Ο όρος «άτυπα αντιψυχωσικά» χρησιμοποιήθηκε αρχικά αποκλειστικά για την κλοζαπίνη με σκοπό την εστίαση της προσοχής στο ότι δεν ήταν ακόμη ένα από τα πολλά φάρμακα που αναπτύχθηκαν για τη σχιζοφρένεια, αλλά μια ξεχωριστή κατηγορία, το ίδιο αποτελεσματική όσο και τα άλλα φάρμακα, αλλά με πολύ μικρότερη τάση πρόκλησης οξέων και χρόνιων εξωπυραμιδικών παρενεργειών. Στα τέλη της δεκαετίας του '70 με την εισαγωγή των τεχνικών χρήσης ραδιενεργών ισοτόπων για τη σήμανση των υποδοχέων ο όρος άτυπα αντιψυχωσικά απέκτησε την πραγματική του σημασία. Τη δεκαετία του '80 οι έρευνες επικεντρώθηκαν στη σχεδίαση και ανάπτυξη αντιψυχωσικών με ιδιαίτερο προφίλ ως προς τη συγγένεια με υποδοχείς με θεραπευτικό αποτέλεσμα κατά της σχιζοφρένειας αλλά μικρότερη τάση πρόκλησης εξωπυραμιδικών παρενεργειών. Τα άτυπα αντιψυχωσικά με υψηλότερη συγγένεια για τους D2 υποδοχείς της μεσομεταιχμακής έναντι της μελαινοραβδωτής οδού διαχωρίστηκαν από τα κλασικά αντιψυχωσικά. Επιπλέον τα άτυπα με συγγένεια για τους D2 και Ser2 υποδοχείς χωρίστηκαν από τα κλασικά με συγγένεια για τους D2 υποδοχείς μόνο. Τη δεκαετία του '90 η ανάπτυξη των άτυπων αντιψυχωσικών πέρασε σε νέα φάση με την ανακάλυψη των D3 και D4 υποδοχέων.

## 6. Αντί επιλόγου

Για πολλούς από τους επαγγελματίες υγείας η ιστορία της ιατρικής δυστυχώς δεν αποτελεί παρά ένα ευχάριστο διάλειμμα και μόνο από τη συνεχή ενασχόληση με «επιστημονικά» θέματα αγνοώντας ίσως ότι φωτίζει σε σημαντικό βαθμό την ιστορία της εξέλιξης των ιδεών στην ιατρική. Ιδιαιτέρως για την ψυχιατρική η ιστορία της εξέλιξης στην ανάπτυξη και κλινική εφαρμογή των αντιψυχωσικών φαρμάκων είναι ένα αναπόσπαστο κομμάτι της εξέλιξης των ιδεών για τη γένεση της σχιζοφρένειας από την άγνοια, τους επικίνδυνους πολλές φορές πειραματισμούς και τις ψυχαναλυτικές θεωρίες σε μια πιο στέρεα βάση της ιατρικής χημείας και της επιστημονικής έρευνας. Επιπλέον άλλαξε σταδιακά την εικόνα της ψυχιατρικής και του στίγματος της ψυχικής νόσου δίνοντας ώθηση στην προσπάθεια αποσυλοποίησης των χρόνιων αρρώστων και σταδιακής επανένταξής των στην κοινότητα.

Δεν είναι τυχαίο το γεγονός ότι η ανακάλυψη των ψυχοτρόπων φαρμάκων έχει αποκληθεί η 3η επανάσταση στην ψυχιατρική. Αν μάλιστα ληφθεί υπόψη ότι η ανακάλυψή τους ήταν το βήμα για την 4η επανάσταση της ψυχιατρικής, την κοινωνική και κοινοτική ψυχιατρική, το γεγονός αποκτά μεγαλύτερη σημασία. Ίσως λιγοστές ιατρικές ανακαλύψεις επέτυχαν να αλλάξουν σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα μια ολόκληρη ειδικότητα και μαζί τη ζωή τόσο πολλών αρρώστων και των οικογενειών τους σε σημαντικό βαθμό. Ασφαλώς μένουν πολλά να γίνουν ακόμη. Ας αναλογιστούμε όμως αν μπορούμε πώς ήταν οχι πολλά χρόνια πριν η κατάσταση για τους ψυχιατρικούς ασθενείς και ας κάνουμε τις συγκρίσεις.

## Βιβλιογραφία

- Tsuang M, Stone W, Faraone S: Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. Am J Psychiatry 2000, 157: 1041-50.
- Meltzer HY, Fatemi SH: Treatment of schizophrenia. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds). The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Inc, 2<sup>nd</sup> ed, Washington, DC, 1998: 747-74.
- Davis JM, Barter JT, Kane JM: Antipsychotic drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds) Comprehensive Textbook of Psychiatry. Williams and Wilkins, 5<sup>th</sup> ed, Baltimore, 1989: 1591-1626.
- Lieberman J, Golden R, Stroup S, McEvoy J: Drugs of the psychopharmacological revolution in clinical psychiatry. Psychiatr Serv 2000, 51: 1254-58.
- Lehmann H, Ban T: The history of the psychopharmacology of schizophrenia. Can J Psychiatry 1997, 42: 152-62.
- Domino E: History of modern psychopharmacology: A personal view with an emphasis on antidepressants. Psychosom Med 1999, 61: 591-8.
- Lehman A: Before they called it psychopharmacology. Neuropsychopharmacology 1993, 8: 291-303.
- Cancro R: The introduction of neuroleptics: a psychiatric revolution. Psychiatr Serv 2000, 51: 333-5.
- Courvoisier S: Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine in psychiatry. J Clin Exp Psychopathol 1956, 17: 25-37.
- Deniker P: From chlorpromazine to tardive dyskinesia [brief history of the neuroleptics]. Psychiatr J Univ Ottawa 1989, 14: 253-59.
- Cunningham Owens D: Advances in psychopharmacology-Schizophrenia. Br Med Bull 1996, 52: 556-74.
- Laborit H, Hugueuard P, Alluaume R: Un nouveau stabilisateur vegetatif (le 4560 RP). Press Med 1952, 60: 206-8.
- Turner T: Chlorpromazine: unlocking psychosis. BMJ 2007, 337: S7.
- Shen W: A history of antipsychotic drug development. Compr Psychiatry 1999, 40: 407-14.
- Casey D: Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes. Int Clin Psychopharmacol 1995, 10: 105-14.
- Fleischhacker W: Atypical antipsychotics and the semantics of psychopharmacology. Curr Opin Psychiatry 2002, 15: 1-2.
- Stanila JK, Simpson GM: Treatment of extrapyramidal side effects. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds). The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Inc, 2<sup>nd</sup> ed, Washington, DC, 1998: 349-75.
- Caldwell A: Origins of psychopharmacology: from CPZ to LSD. Springfield [IL]. Charles C. Thomas Publisher, 1970: 150-2.
- Flipot J: Mode d' action des tranquillisants. L' information veterinaire 1959, 1: 3.
- Lereboulet J: Les tranquillisants. Rev Prat 1956, 6: 33.
- Lafontaine J, Rheault J: Essai d' evaluation clinique de la reserpine (serpasil) chez le vison. Can J Comp Med Vet Sci 1960, 23: 243-51.
- National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Service Center, Collaborative Study Group: Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1964, 10: 246-61.
- Caldwell AE: History of psychopharmacology. In: Clark WG, Guidice J (eds) Principles of psychopharmacology, 2<sup>nd</sup> ed, Academic Press, New-York, 1978.
- Etain B, Roubaud L: Jean Delay, M.D., 1907-1987 (image, psych). Am J Psychiatry 2002, 159: 1489.
- King C, Voruganti L: What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. Rev Psychiatr Neurosci 2002, 27: 168-75.
- Delay J, Deniker P, Harl J: Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action. Ann Med Psychol 1952, 110: 112-17.
- Carlsson A, Lindqvist M: Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1963, 20: 140-44.
- Creese I, Burt D, Snyder S: Dopamine receptor binding: differentiation of agonist and antagonist studies with 3H-dopamine and 3H-haloperidol. Life Sci 1975, 17: 993-1002.
- Creese I, Burt D, Snyder D: Dopamine receptors binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science 1976, 192: 481-3.
- Seeman P, Lee T, Chau-Wong M: Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature 1986, 261: 717-9.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W: Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophr Res 1999, 35: 51-68.
- Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC, Lieberman JA: Therapeutics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds). Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. American College of Psychopharmacology, 2002: 775-807.
- Sawa A, Synder S: Schizophrenia: Neural mechanisms for novel therapies. Mol Med 2003, 9: 3-9.