

Άρθρο Σύνταξης Editorial

Σύνδρομο κινδύνου για ψύχωση: Φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Ψυχιατρική 2011, 22:277–282

Τα οφέλη της παροχής αποτελεσματικής θεραπείας σε νέα άτομα που βρίσκονται σε κατάσταση η οποία ονομάζεται «σύνδρομο κινδύνου για ψύχωση» (psychosis risk syndrome) –εναλλακτικά είναι γνωστά και ως άτομα «πολύ αυξημένου κινδύνου» (UHR) για ψύχωση– έχουν αναγνωρισθεί μόλις την τελευταία δεκαετία. Οι παρεμβάσεις σ' αυτή τη φάση, οι οποίες μπορεί να διαχωρισθούν αδρά σε ψυχοκοινωνικές και φαρμακολογικές, έχουν ως στόχο τη μείωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων αλλά και την καθυστέρηση ή, αν είναι δυνατόν, την αποτροπή της ανάπτυξης της ψύχωσης.

Μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγες δημοσιευμένες μελέτες που διερευνούν τις φαρμακολογικές παρεμβάσεις σε σύνδρομο κινδύνου για ψύχωση (ΣΚΨ). Μία πρώτη ομάδα φαρμάκων των οποίων η επίδραση μελετήθηκε ήταν τα αντιψυχωτικά, τα οποία όπως είναι γνωστό ασκούν θεραπευτική δράση στις ψυχωτικές διαταραχές αλλά προλαμβάνουν και τις υποτροπές. Σύμφωνα με την πρώτη δημοσιευθείσα τυχαίοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου (ΤΜΟΕ), τα άτομα σε ΣΚΨ που έλαβαν γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (ΓΣΘ) και μικρή δόση ρισπεριδόνης για 6 μήνες, ανέπτυξαν σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό ψύχωση (9,7%) σε σύγκριση μ' εκείνα που έλαβαν υποστηρικτική ψυχοθεραπεία (36%). Σε δύο όμως επόμενες επανεκτιμήσεις 6 μήνες και 3–4 έτη αργότερα η σημαντική αυτή διαφορά εξαφανίστηκε.¹ Παρόμοια είναι και τα ευρήματα μιας άλλης διπλής τυφλής, ΤΜΟΕ μελέτης που συνέκρινε την ολανζαπίνη με το εικονικό φάρμακο (ΕΦ), ενώ δύο άλλες ανοιχτές μελέτες αναφέρουν σημαντική βελτίωση τόσο σε διάφορα πρόδρομα συμπτώματα όσο και στη λειτουργικότητα στο τέλος 8 και 12 εβδομάδων θεραπείας με αριπιπραζόλη και αμισουλπρίδη αντίστοιχα.³ Επιπρόσθετα, μία νατουραλιστική μελέτη σημειώνει ότι τα αντιψυχωτικά βελτιώνουν τα εξασθενημένα θετικά συμπτώματα και την αποδιοργανωμένη συμπεριφορά, δεν ασκούν όμως καμία επίδραση στα αρνητικά και στα γενικά συμπτώματα ενώ τα αντικαταθλιπτικά δεν επιφέρουν μείωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων σε καμία διάστασή τους.⁴ Τέλος, σύμφωνα με την πιο πρόσφατη διπλή τυφλή, ΤΜΟΕ, μελέτη άτομα που έλαβαν γνωσιακή θεραπεία (ΓΘ) συν μικρή δόση ρισπεριδόνης ή ΓΘ συν ΕΦ ή υποστηρικτική ψυχοθεραπεία συν ΕΦ για 6 μήνες, δεν εμφάνισαν καμία διαφοροποίηση μεταξύ τους τόσο ως προς τη βελτίωση της συμπτωματολογίας όσο και ως προς το ποσοστό ανάπτυξης ψύχωσης.⁵

Συνοπτικά, από όλες τις ανωτέρω μελέτες μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι τα αντιψυχωτικά σε ΣΚΨ μπορεί να καθυστερούν την έναρξη της ψύχωσης και να βελτιώνουν τα συμπτώματα, κυρίως τα θετικά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν ασκούν όμως μακροπρόθεσμη προστατευτική δράση μετά τον τερματισμό της.

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι για τη μη χρήση αντιψυχωτικών σε ΣΚΨ. Πρώτα από όλα, η πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών όπως τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα, το μεταβολικό σύνδρομο, η σεξουαλική δυσλειτουργία κ.λπ. Επιπρόσθετα, τα άτομα αυτά επειδή βιώνουν διάφορες «παράξενες» εμπειρίες ανησυχούν ότι πιθανώς «τρελαίνονται». Η συνταγογράφηση φαρμάκων με ενδείξεις τη σχιζοφρένεια και άλλες ψυχωτικές διαταραχές αυξάνει την ανησυχία και το άγχος, ιδίως αν η συνταγογράφηση δεν συνοδεύεται από ενημέρωση για τα πιθα-

νά οφέλη της θεραπευτικής προσπάθειας. Τέλος, υπάρχουν αναφορές που υποστηρίζουν ότι η μακροχρόνια χρήση αντιψυχωτικών προκαλεί ευαισθητοποίηση των υποδοχέων της ντοπαμίνης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία ανάπτυξη ψύχωσης μετά τον τερματισμό της θεραπείας.

Εκτός από την προαναφερθείσα νατουραλιστική μελέτη,⁴ υπάρχουν δύο άλλες ανοιχτές μελέτες που διερευνούν την επίδραση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε άτομα με ΣΚΨ και βρίσκουν σημαντικά μικρότερο ποσοστό ανάδυσης ψύχωσης συγκριτικά με τα αντιψυχωσικά.⁶ Αναφέρεται ότι η ύπαρξη κατάθλιψης αυξάνει την πιθανότητα οι πρόδρομες, περίεργες εμπειρίες, που βιώνουν άτομα σε ΣΚΨ να εξελιχθούν σε ανοιχτή ψυχωτική διαταραχή. Τα αντικαταθλιπτικά είναι πιθανό να ασκούν προστατευτική δράση βελτιώνοντας τη διάθεση και μειώνοντας έτσι την εσφαλμένη εκτίμηση που έχει το άτομο για τα βιώματα αυτά.³ Επιπρόσθετα, τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να ρυθμίζουν και την απάντηση του ατόμου σε περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες. Το στρες συνδέεται τόσο με την έναρξη όσο και με την υποτροπή μιας ψυχωτικής διαταραχής μέσω υπερδραστηριότητας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (ΥΥΕ).

Μια τρίτη θεραπευτική επιλογή είναι η χρήση ωμέγα-3 (ω-3) λιπαρών. Σύμφωνα με τη μόνη διπλή τυφλή, ΤΜΟΕ που υπάρχει, τα ω-3 λιπαρά είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ευνοϊκό αποτέλεσμα τόσο όσον αφορά το ποσοστό ανάπτυξης ψύχωσης όσο και ως προς τη βελτίωση της πρόδρομης συμπτωματολογίας και της λειτουργικότητας σε σύγκριση με το ΕΦ.⁷ Το πιο σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν η διατήρηση των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής παρέμβασης, στοιχείο που δεν ανευρίσκεται σε καμία μελέτη που χρησιμοποίησε αντιψυχωτική αγωγή. Ακόμη, δεν υπήρχαν διαφορές ως προς τις παρενέργειες, υπήρχε υψηλό ποσοστό συμφωνίας συμμετοχής (consent rate) και χαμηλό ποσοστό διακοπής της θεραπείας, στοιχεία που καταδεικνύουν ότι η θεραπεία με ω-3 είναι πολύ καλά ανεκτή. Τα ω-3 λιπαρά έχουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες διότι κινητοποιούν αντι-αποπτωτικούς και αντιοξειδωτικούς παράγοντες.⁷ Υποστηρίζεται ότι αυξάνουν τη γλουταθειόνη, την κύρια αντιοξειδωτική άμυνα του εγκεφάλου, έλλειψη της οποίας σχετίζεται με την εμφάνιση οξείας ψύχωσης.⁶ Τα ω-3 φαίνεται ότι ασκούν μια θετική επίδραση στην ψυχική υγεία γενικά, μια και υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ευνοϊκά αποτελέσματα στην κατάθλιψη, τη διπολική διαταραχή, τη μεταιχμιακή διαταραχή προσωπικότητας, την αντικοινωνική συμπεριφορά/επιθετικότητα, τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητα και τον αυτισμό, στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τα ω-3 δρουν ρυθμίζοντας τη διάθεση, την παρορμητικότητα και την επιθετικότητα.⁶

Το ερευνητικό ενδιαφέρον αναφορικά με τις φαρμακολογικές παρεμβάσεις σε άτομα που βρίσκονται σε ΣΚΨ συνεχίζεται αμείωτο. Υπάρχουν αρκετές μελέτες σε εξέλιξη, οι περισσότερες διπλές τυφλές. Τρεις από αυτές έχουν ως στόχο να συγκρίνουν αντιψυχωτικά φάρμακα όπως η ζιπρασιδόνη, η κουετιαπίνη και η αριπιπραζόλη με ΕΦ, ενώ μία τέταρτη διερευνά, συγκριτικά με το ΕΦ, την επίδραση των ω-3. Τέλος, άλλες δύο μελέτες διερευνούν τη δράση της D-σερίνης και της σαρκοσίνης, ουσιών που εμπλέκονται στις γλουταμινεργικές οδούς, σε σύγκριση με το ΕΦ.

Η έρευνα αναφορικά με την πρώιμη παρέμβαση σε άτομα με ΣΚΨ είναι ακόμη στα σπάργαλα. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι καλό είναι να ακολουθείται το «μοντέλο κλινικών σταδίων» (clinical staging model).⁶ Οι αρχικές θεραπευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να είναι πιο ήπιες, όπως οι ψυχοκοινωνικές ή η χορήγηση ω-3, και στη συνέχεια να εφαρμόζονται πιο «επιθετικές» στα άτομα που δεν βελτιώνονται. Για την κατάθλιψη και το άγχος, που συχνά υπάρχουν στα άτομα αυτά, μπορεί κανείς να σκεφτεί τη συμπτωματική αντιμετώπιση με αντικαταθλιπτικά. Αντίθετα, τα αντιψυχωτικά δεν θα πρέπει να αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή. Μία όμως ταχεία επιδείνωση των ψυχωτικών πρόδρομων συμπτωμάτων μαζί με σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας αποτελούν ενδείξεις για τη χορήγηση αντιψυχωτικών 2ης γενιάς σε μικρή δόση.

Απαιτείται περαιτέρω ερευνητική προσπάθεια, με πρώτο στόχο την ανίχνευση μέσα στον συνολικό πληθυσμό των ατόμων που βρίσκονται σε ΣΚΨ εκείνων που βρίσκονται στον μέγιστο κίνδυνο για ανάδυση ψύχωσης. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού θα πρέπει οι έρευνες να στοχεύουν μεταξύ άλλων: (1) Στη βελτίωση των διαγνωστικών εργαλείων. (2) Στη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ παρουσίας/απουσίας συγκεκριμένων συμπτωμάτων ή ομάδων συμπτωμάτων με την επιδείνωση/ύφεση του ΣΚΨ. (3) Στην αξιοποίηση εργαστηριακών ευρημάτων όπως π.χ. τα νευροαποικονιστικά ευρήματα. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι τα άτομα με ΣΚΨ που εμφάνισαν μετέπειτα ψύχωση είχαν πριν την εμφάνισή της μικρότερο όγκο φαιάς ουσίας σε

συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου από άτομα που δεν ανέπτυξαν ψύχωση. Επιπρόσθετα, υπάρχουν και πολλές ερωτήσεις που χρήζουν απάντησης, όπως για παράδειγμα για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να συνεχίζεται η θεραπεία ή αν οι παρεμβάσεις στο ΣΚΨ μπορεί να τροποποιούν την πρόγνωση και έκβαση μιας μελλοντικά αναδυόμενης ψύχωσης κ.λπ.

Ο συνολικός αριθμός των ατόμων που βρίσκονται σε ΣΚΨ είναι ένας ετερογενής πληθυσμός για τον οποίο υπάρχει κίνδυνος όχι μόνον για σχιζοφρένεια αλλά και για άλλες διαταραχές όπως καταθλιπτικές, αγχώδεις, κατάχρηση ουσιών κ.λπ., ενώ επιπρόσθετα τα άτομα αυτά παρουσιάζουν γνωστικές, κοινωνικές και επαγγελματικές δυσκολίες. Αν και πολλοί δεν θα αναπτύξουν ψύχωση στο μέλλον, εντούτοις δεν είναι καλά και χρειάζονται άμεση βοήθεια, δεδομένου ότι πρόκειται για άτομα που βρίσκονται στην εφηβεία ή νωρίς στην ενήλικη ζωή, σε περιόδους δηλαδή κρίσιμες για την προσωπική τους ολοκλήρωση και την ανάπτυξη κοινωνικών δεξιοτήτων, εκπαιδευτικών και επαγγελματικών. Η ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών παρέμβασης θα προσφέρει θεραπεία στα υπάρχοντα συμπτώματα και ελλείμματα, ενώ υπάρχει η προοπτική της καθυστέρησης της εμφάνισης ή και της πρόληψης της ανάπτυξης κάποιας ψυχωτικής διαταραχής.⁶

Λέξεις ευρητηρίου: ψύχωση, σύνδρομο κινδύνου, φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Γεώργιος Γαρύφαλλος

Επίκ. Καθηγητής Ψυχιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Γρηγόριος Λαυρεντιάδης

Επίκ. Καθηγητής Ψυχιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Ιωάννης Γκιουζέπας

Καθηγητής Ψυχιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Βιβλιογραφία

1. Phillips LJ, McGorry PD, Yuen HP, Ward J, Donovan K, Kelly D et al. Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2007, 96:25–33
2. McGlashan T, Zipurski RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW et al. Randomized, double blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006, 163:790–799
3. Larson M, Walker E, Compton M. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev Neurother* 2010, 10:1347–1359
4. Walkler E, Cornblatt B, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH et al. The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression: A naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr Res* 2009, 115:50–57
5. Yung A, Phillips L, Nelson B, Francey MS, PanYen H, Simmons MB et al. Ranzomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk for psychosis: 6 month-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011, 72:430–440
6. McGorry P, Nelson B, Amminger G, Bechdolf A, Francey S, Berger G et al. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis. A review and future directions. *J Clin Psychiatry* 2009, 70:1206–1212
7. Amminger GP Schäfer M, Papageorgiou K, Clier SM, Cotton SM, Harrigan SM et al. Long-chain ω-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67:146–154