

باغچه خندان

طیبات همراه است،

همراه سگنی قلب و اندیشه

مرجع تخصصی

دارو

در روان پزشکی (۲)

خلاصه درس ویژه آزمون ارتقاء و مورد تخصصی ۱۴۰۵

Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB.
Psychiatry.5th ed, section v, 2024/

ترجمه و تلخیص



دکتر شهرزاد بابامحمدی در جزی نژاد

رتبه ۱۰ درصد مورد تخصصی ۱۴۰۴

هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گلستان



سپاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش نامحدود و رحمتش بی پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان فرصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم فود و رسم فطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

فدایا از شاگردان درگاهت و مقیقت جویان راحت قرارم ده و یاری ام کن تا در آموختن نلغزم و آن چه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت یار، مامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آفرین پیشرفت های آموزشی در میطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متخصصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین فود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مبحث روان پزشکی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان سازی توسط مؤلف محترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت یار با جمعی از اساتید رتبه A را به فود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پور ندیم



مقدمه مؤلف

علم روانپزشکی یکی از شایسته‌های پویا و جوان علم پزشکی است و دامنه اطلاعات دارویی در موزه روانپزشکی به سرعت در حال تغییر و نیازمند بازنگریست، لذا بر این شدیم بکوشیم در تالیف این کتاب تمام نکات مهم مربوط به مبحث داروشناسی تاسمن ۲۰۲۴ را مورد پوشش قرار دهیم تا راهنمایی جامع برای پزشکان فراهم کنیم. تغییر اندیکاسیون داروها، اضافه شدن داروهای جدید به درمان، کم کاربرد بودن و فرار بودن تعدادی از داروهای روان و نیاز به مرور اطلاعات به روز برای دستیاران عزیز که جزو پالشیهای بنده نیز در زمان تمصیل بوده، انگیزه ای برای تالیف این کتاب شده است.

بر خود لازم میدانم از تمامی دوستانی که در این راه حمایت خود را دریغ نکرده اند کمال قدردانی را به عمل آورم؛

و امید است نسل به نسل این مسیر ادامه پیدا کند.

دکتر شهرزاد بابامممدی

اسفند ۱۴۰۴

فهرست مطالب



فصل ۱۲۶: داروهای روان پریشی: مسدودکننده های دوپامین و آگونیست های نسبی دوپامین
(داروهای ضدسایکوز)

۱۱..... Medications for Psychosis: Dopamine Blockers and Dopamine Partial Agonists (Antipsychotics)

فصل ۱۲۷: درمان های اختلال دوقطبی (Medications for Bipolar Disorder) ۶۹

فصل ۱۲۸: درمان های اختلالات اضطرابی (Medications for Anxiety Disorders) ۱۱۳

داروهای روان‌پریشی: مسدودکننده‌های دوپامین و آگونیست‌های نسبی دوپامین (داروهای ضد سایکوز)

Medications for Psychosis: Dopamine Blockers and Dopamine Partial Agonists (Antipsychotics)

چکیده

از زمان آغاز دوران درمان دارویی روان‌پریشی با کشف خواص ضد روان‌پریشی **کلرپرومازین** در سال ۱۹۵۲، داروهای متعددی برای درمان روان‌پریشی معرفی شده‌اند. تمامی داروهای مورد تأیید کنونی برای درمان روان‌پریشی، به جز **پیمائوسرین**، همچنان دارای اثرات دوپامینرژیک هستند. داروهای ضدسایکوز علائم روان‌پریشی را کاهش داده و از **عود مجدد روان‌پریشی** در درمان اسکیزوفرنی پیشگیری می‌کنند. افزون بر این، این داروها برای طیف وسیعی از اختلالات دیگر نیز تجویز می‌شوند، از جمله **اختلال دوقطبی** و **افسردگی مقاوم به درمان**.

داروهای ضدسایکوز گاهی موجب بروز عوارض جانبی مختلفی می‌شوند، در حالی که **پروفایل عوارض جانبی** آن‌ها میان داروهای مختلف به طور قابل توجهی متفاوت است. در سال‌های اخیر، تلاش‌های فراوانی برای توسعه داروهای صورت گرفته که اثرات خود را از طریق **تنظیم سامانه‌های عصبی غیردوپامینرژیک** اعمال می‌کنند، و چندین دارو در **مطالعات فاز II و III** نتایج امیدبخشی نشان داده‌اند. علاوه بر این، یکی از اهداف آینده درمان روان‌دارویی اسکیزوفرنی، دستیابی به **درمان فرد محور** بر اساس ویژگی‌های زیستی هر بیمار است. این هدف با **توصیف زیستی دقیق** تر این بیماری قابل تحقق خواهد بود.

مقدمه

نام‌گذاری کنونی داروهای روان‌گردان، از جمله داروهای ضدسایکوز، عمدتاً بر پایه‌ی **کاربردهای بالینی** آن‌ها استوار است. با این حال، مرز میان دسته‌های مختلف این داروها به تدریج در **حال محو شدن** است. برای نمونه، برخی از داروهای موسوم به «ضدسایکوز» نه تنها در درمان اسکیزوفرنی، بلکه در **اختلال دوقطبی** و **افسردگی مقاوم به درمان** نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. افزون بر این، اصطلاحات پرکاربرد هم‌چون «آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک» یا «آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم (SGAs)» مجموعه‌ای از داروها با مکانیسم‌های اثر و ویژگی‌های **فارماکولوژیک متفاوت** را در بر می‌گیرند.



در حال حاضر و تا زمانی که نظامی مبتنی بر مکانیسم اثر (که در ادامه به آن اشاره خواهد شد) به طور رسمی پذیرفته شود، رویکردی **عمل گرایانه** اتخاذ شده است که بر اساس آن، داروهای ضد سایکوز نسل اول (FGA) که پیش از **کلوزاپین** معرفی شدند از داروهای نسل جدید (NGA) که پس از ظهور کلوزاپین وارد عرصه شدند متمایز می گردند. برای رفع این ابهام در دسته بندی، نظام نام گذاری تازه ای با عنوان **نظام نام گذاری مبتنی بر علوم اعصاب (Neuroscience-based Nomenclature; NbN)** پیشنهاد شده است. در این نظام، عنوان کلی «داروهای ضد سایکوز» کنار گذاشته می شود و به طور موقت از اصطلاح «**داروهای روان پریشی**» استفاده می گردد. در عوض، برای هر دارو، بر پایه ی **مکانیسم فرضی اثر آن**، یک عنوان دقیق تعیین می شود. به عنوان مثال:

ریسپریدون: آنتاگونیست دوپامین / سروتونین / نوراپی نفرین

• **الانزاپین**: آنتاگونیست دوپامین / سروتونین

• **آمی سوپراید**: آنتاگونیست گیرنده ی دوپامین

یک پیشرفت مهم در درک پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی که به راهبرد های درمانی بالقوه منجر شده است، انباشت یافته های جدید در سیستم گلوتاماترژیک و مجموعه ای از اهداف در کمپلکس سیناپسی آن است. نخستین شواهد در حمایت از این فرضیه از اثرات سایکوتومیمتیک حاد آنتاگونیست های غیر رقابتی گیرنده گلوتامات NMDA، یعنی فنسیکلیدین و کتامین، به دست آمد. هر دو دارو نشان داده اند که موجب بروز مجموعه ای از علائم مشابه اسکیزوفرنی در افراد سالم می شوند، از جمله علائم مثبت و منفی و اختلالات شناختی، و همچنین باعث تشدید روان پریشی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی می گردند. این مشاهدات، همراه با داده های بعدی از مطالعات انسانی و غیر انسانی، منجر به شکل گیری فرضیه هیپوفانکشن گیرنده NMDA در اسکیزوفرنی شد.

مطالعات پیش بالینی و بالینی بعدی با استفاده از طیف سنجی رزونانس مغناطیسی پروتون (1H-MRS) افزایش سطح گلوتامات و Glx (گلوتامات به علاوه گلوتامین) را در **استریاتوم و قشر های فرونتال و تمپورال میانی** نشان داده اند. بنابراین، فرض بر این است که **هیپوفانکشن گیرنده NMDA و افزایش انتقال عصبی گلوتاماترژیک** با اسکیزوفرنی مرتبط هستند. در نتیجه، داروهای متعددی که گیرنده های NMDA را تعدیل کرده یا گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات را هدف قرار می دهند، برای درمان اسکیزوفرنی طراحی و مورد بررسی قرار گرفته اند. با این حال، تمامی داروهای آنتی سایکوتیکی که تاکنون تأیید شده اند، به جز پیمووانسیرین، همچنان دارو هایی با اثر دوپامینرژیک هستند.

در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، سیستم دوپامین به طور کلی طبیعی است؛ با این حال، **قشر پیش پیشانی عملکردی** مختل دارد. این اختلال عملکردی، یکی از علل اصلی بروز علائم منفی اسکیزوفرنی تلقی می شود و احتمالاً با دیس فانکشن سیستم گلوتاماترژیک نیز در ارتباط است. هنگامی که فرد با مسئله ای پیچیده رو به رو می شود، فعالیت قشر پیش پیشانی برای حل آن ضروری است. در این فرآیند، دوپامین منشأ گرفته از مغز میانی برای بهینه سازی توانایی حل



مسئله در قشر پیش پیشانی مورد نیاز است. در نتیجه، هنگام افزایش نیاز عملکردی قشر پیش پیشانی، سیگنالی برای افزایش انتقال دوپامین به این ناحیه ایجاد می شود.

از آنجا که سلول های دوپامینرژیک مغز میانی سالم هستند، می توانند دوپامین بیشتری به قشر مخ منتقل کنند. اما از آنجا که خود قشر پیش پیشانی دچار اختلال عملکرد است، قادر به استفاده مؤثر از دوپامین دریافتی نیست و به طور مداوم نیاز به دوپامین بیشتری اعلام می کند. در مقابل، سیستم لیمبیک به افزایش دوپامین واکنش نشان می دهد و در مواجهه با سطح فزاینده دوپامین، علائم روان پریشی ظاهر می شوند. یکی از گیرنده های شایع دوپامین در سیستم لیمبیک، گیرنده D2 است؛ از این رو، انسداد این گیرنده می تواند اثرات ضد روان پریشی داشته باشد. این فصل به روز رسانی جامعی از تاریخچه، فارماکولوژی، کاربرد ها، اثر بخشی و عوارض جانبی دارو های ضد روان پریشی بر پایه شواهد موجود ارائه می دهد و مزایا و محدودیت های این داروها را در درمان اسکیزوفرنی و سایر اختلالات مرور می کند.

تاریخچه دارو های روان پریشی (آنتی سایکوتیک ها): سیر تکامل

دوران درمان دارویی روان پریشی با کشف خواص ضد روان پریشی کلرپرومازین در سال ۱۹۵۲ در پاریس توسط دله و دنیگر آغاز شد. پس از آن، در سال ۱۹۵۸، داروی هالوپریدول توسط یانسن معرفی شد و متعاقباً گروهی از دارو های ضد روان پریشی نسل اول (FGAs) که به عنوان دارو های «کلاسیک» یا «تیپیکال» نیز شناخته می شوند، توسعه یافتند. کشف مهم ارتباط میان مهار گیرنده دوپامین D2 و بروز اثرات درمانی ضد روان پریشی، نقش کلیدی در هدایت مسیر توسعه دارو های جدید ایفا کرد. دارو های نسل اول در بسیاری از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی برای کنترل علائم مثبت بیماری و پیشگیری از عود روان پریشی مؤثر بودند.

با این حال، بخشی از بیماران در برابر این دارو ها مقاوم ماندند یا تنها پاسخ نسبی نشان دادند. علاوه بر این، این داروها تأثیر قابل توجهی بر علائم منفی یا اختلالات شناختی که نقش تعیین کننده ای در عملکرد روزمره بیمار دارند، نداشتند. از سوی دیگر، دارو های نسل اول اغلب با بروز عوارض خارج هرمی (EPS) همراه بودند چه در مصرف کوتاه مدت و چه در مصرف طولانی مدت. این عوارض موجب کاهش پایبندی بیماران به درمان شده و در نتیجه خطر عود بیماری و نیاز به بستری مجدد را افزایش می دادند.

کلوزاپین، داروی نمونه ای «غیر معمول» ضد روان پریشی، در سال ۱۹۵۶ در برن، سوئیس سنتز شد و در دهه ۱۹۷۰ تحت آزمایش های بالینی گسترده قرار گرفت، تا اینکه توسعه آن در ایالات متحده متوقف شد و در دیگر کشور ها محدود شد؛ علت این محدودیت افزایش بروز آگرانولوسیتوز بود. با این حال، اثر بخشی بالای این دارو نهایتاً منجر به باز معرفی آن در ایالات متحده در سال ۱۹۹۰ شد. بازگشت کلوزاپین بر چند مزیت کلیدی مبتنی بود: اثر بخشی بالاتر نسبت به



دارو های نسل اول در درمان اسکیزوفرنی مقاوم به درمان؛ مزایای احتمالی در کاهش علائم منفی، شناختی و خلقی اسکیزوفرنی؛ کاهش رفتار های خودکشی؛ ریسک پایین برای بروز عوارض خارج هرمی حاد و مزمن؛ و عدم افزایش پرولاکتین.

در سال های پس از باز معرفی کلوزاپین، تلاش های گسترده تحقیق و توسعه برای بازتولید پروفایل درمانی این دارو، با اجتناب از ریسک سمیت خونی، انجام شد. اگر چه این هدف هرگز به طور کامل محقق نشد، اما این ابتکار زمینه ساز معرفی بیشتر دارو های جدید ضد روان پریشی شد که از آن پس به عنوان دارو های نسل جدید شناخته می شوند. اگر چه هیچ یک از این داروهای جدید اثر بخشی منحصر به فرد کلوزاپین را ندارند، اما دامنه درمانی موجود برای مدیریت طیف اسکیزوفرنی و سایر اختلالات روان پریشی را گسترش داده اند.

شکل ۱. ساختار های شیمیایی برخی از دارو های نسل اول ضد روان پریشی (آنتی سایکوتیک ها)

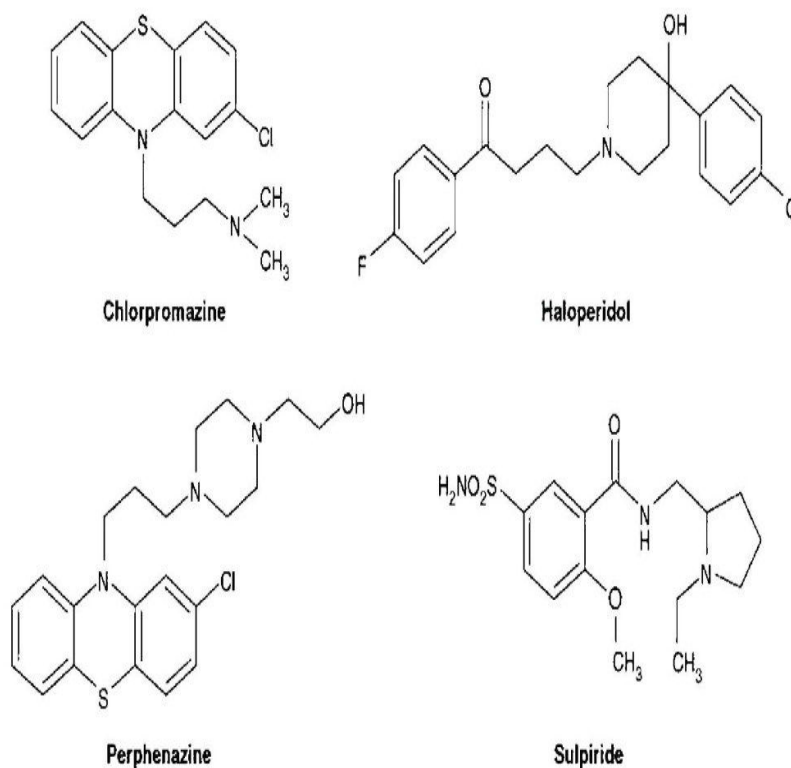


Fig. 1 Chemical structures of selected first-generation medications for psychosis (antipsychotics)

شکل ۲. ساختار های شیمیایی برخی از داروهای ضد روان پریشی نسل جدید (آنتی سایکوتیک ها)

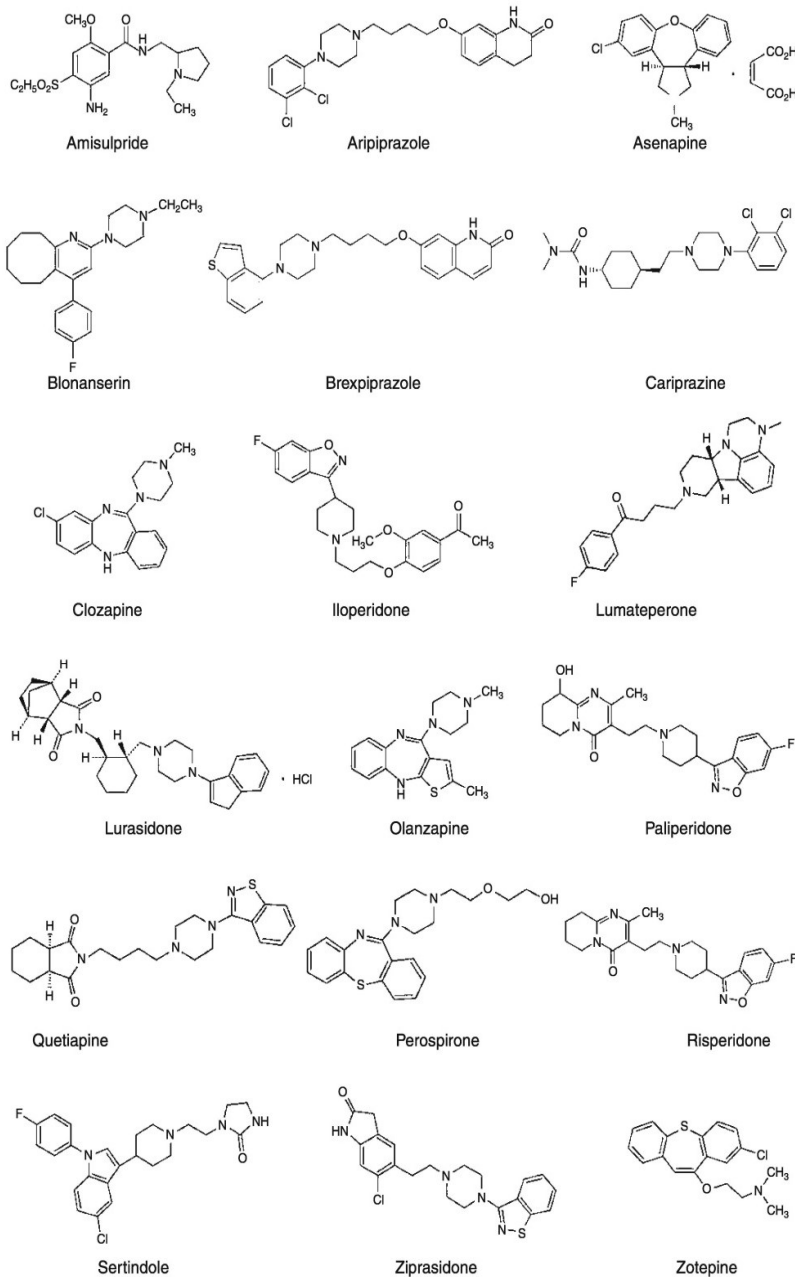


Fig. 2 Chemical structures of selected new generation medications for psychosis (antipsychotics)



مکانیزم اثر دارو های ضد روان پریشی

تنظیم گیرنده دوپامین

گیرنده دوپامین D2 به عنوان هدف اصلی مرتبط با اثرات درمانی ضد روان پریشی در نظر گرفته می شود و کاهش انتقال عصبی دوپامینی از طریق گیرنده های D2 در مسیر مزولیمبیک باعث کاهش علائم روان پریشی می گردد. انسداد گیرنده D2 هم چنین با ایجاد عوارض جانبی خارج هرمی و افزایش پرولاکتین همراه است. تمامی دارو های فعلی تایید شده برای روان پریشی، به جز پیموانسیرین، دارای اتصال نانومولار به گیرنده D2 هستند و اثرات دوپامین را به طور کامل یا جزئی مهار می کنند. مطالعات توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) در بیماران جوان مبتلا به اسکیزوفرنی نشان داده اند که انسداد بیش از ۶۵٪ گیرنده های دوپامین D2 در استریاتوم با پاسخ بالینی در فاز حاد درمان علائم مثبت مرتبط است، در حالی که بروز عوارض خارج هرمی با انسداد بیش از ۸۰٪ گیرنده های D2 شایع تر است.

عملکرد شناختی با اشغال بیش از ۸۰٪ گیرنده های دوپامین D2 رابطه معکوس دارد؛ یعنی هر چه این اشغال بیشتر باشد، عملکرد شناختی کمتر است. برای پیشگیری از عود علائم، مطالعات نشان داده اند که می توان اشغال گیرنده های D2 را در سطح پایین تری حفظ کرد. در افراد مسن مبتلا به اسکیزوفرنی، پنجره درمانی بهینه حدود ۵۰-۶۰٪ است تا تعادل مناسبی بین پاسخ درمانی و عوارض جانبی برقرار شود. کلوزاپین و کوتیاپین در دوز های درمانی مؤثر کمتر از ۶۰٪ اشغال D2 دارند، که نشان می دهد تنها آنتاگونیسم D2 برای اثر درمانی کافی نیست و همین اشغال پایین دلیل کم خطر بودن عوارض حرکتی خارج هرمی (EPS) این دارو ها است.

دارو های جدید ضد روان پریشی به عنوان «آنتی سایکوتیک های اتیپیک» شناخته شدند، چون دوز درمانی آنها با دوزی که باعث عوارض حرکتی می شود، تفاوت دارد. این ویژگی به دو عامل اصلی برمی گردد:

(۱) تمایل کمتر به گیرنده های D2

و

(۲) تمایل بالاتر به گیرنده های سروتونین 5-HT2A

برخی پژوهش ها نشان داده اند که تمایل نسبتاً بالای 5-HT2A نسبت به D2، ویژگی کلیدی دارو های اتیپیک است، در حالی که پژوهش های دیگر پیشنهاد کرده اند که تمایل پایین و جدا شدن سریع از گیرنده D2 می تواند ویژگی مهم «اتیپیک بودن» باشد.

دارو های معمولی ضد روان پریشی معمولاً محکم تر از خود دوپامین به گیرنده D2 متصل می شوند و به صورت آهسته از آن جدا می شوند، در حالی که برخی دارو های اتیپیک مانند کلوزاپین و کوتیاپین نسبت به دوپامین ضعیف تر به گیرنده D2 متصل شده و اتصال ضعیف تر و جدا شدن سریع تری دارند (ثابت جدا شدن «koff» آنها بالاتر از دوپامین است).



استفاده از آگونیست جزئی D2 روشی دیگر برای کنترل انتقال عصبی دوپامینی با عوارض کمتر است. این داروها فعالیت ذاتی کمتری نسبت به خود دوپامین دارند (معمولاً بین ۲۵ تا ۴۰٪) و بنابراین بسته به سطح دوپامین سیناپسی و میزان اشغال گیرنده، می‌توانند به صورت آگونیست یا آنتاگونیست عمل کنند. فعالیت آگونیست جزئی D2، همان‌طور که برای آریپپرازول و برکسپپرازول گزارش شده، باعث مهار فعالیت دوپامین اندوژن در مناطقی می‌شود که سطح دوپامین بالاست و اشغال گیرنده بیش از ۹۰٪ است. در عین حال، این آگونیست‌ها گیرنده‌های D2 را در شرایط غلظت پایین دوپامین یا اشغال کمتر از ۵۰٪ فعال می‌کنند. از آنجا که فعالیت ذاتی این داروها تقریباً معادل سیگنال تونی دوپامین است، بین ۲۵ تا ۴۰٪ فعالیت خود دوپامین، تون دوپامینی مسیرهای نیگرواستریاتال و توبرواینفاندیبولار حفظ می‌شود و بنابراین از بروز EPS و هیپرپرولاکتینمی که معمولاً با آنتاگونیسم کامل D2 همراه است، جلوگیری می‌کنند.

جدول ۱. تمایلات نسبی گیرنده‌های نوروترانسمیتر در داروهای نسل جدید ضد روان‌پریشی (آنتی‌سایکوتیک‌ها)

Table 1 Relative neurotransmitter receptor affinities of new generation medications for psychosis (antipsychotics)

Drug	Amisulpride	Aripiprazole	Asenapine	Blonanserin	Brexpiprazole	Cariprazine	Clozapine	Iloperidone
Receptor								
D ₁	-		+++	-	+		+	+
D ₂	+++	++++	+++	++++	++++	++++	+	+++
D ₃	+++	++++	++++	++++	+++	++++	+	+++
D ₄	-	++	+++	+	+++		++	++
5-HT _{1A}		+++	+++	+	++++	+++	+	+
5-HT _{2A}		+++	++++	++++	++++	++	+++	+++
5-HT _{2C}		++	++++	++	++	+	+++	
5-HT ₆			++++	++	++		+++	++
5-HT ₇	++	++	++++	+	+++		+++	++
α ₁	-	++	+++	++	++++	+	+++	++++
α ₂	-		+++	+	++		++	
H ₁	-	++	+++	-	++	++	+++	+
M ₁	-	-	-	-	-	-	+++	-

Receptor affinity values are based on each product information except for amisulpride (Abbas et al., 2009), blonanserin (Tenjin et al., 2013; Une & Kurumiya, 2007), paliperidone (Corena-McLeod, 2015), perospirone (Kato et al., 1990), risperidone (Corena-McLeod, 2015), sertindole (Jurvena et al., 2011; Wang et al., 2013; Sanchez et al., 1991), and zotepine (Shobo et al., 2010)

Abbreviations: DA, dopamine; 5-HT, serotonin; NA, noradrenaline

Ki: ≥1001, minimal to none(-); 100 - <1000, low affinity (+); 10 - <100, moderate affinity (++); 1 - <10, high affinity (+++); <1, very high affinity (++++)



تنظیم گیرنده های سروتونین

نظریه ی «آنتاگونیسم دوپامین – سروتونین» بیان می کند که نسبت بالای انسداد گیرنده های سروتونین 5-HT_{2A} به گیرنده های D₂، ویژگی اتیپیک داروهای ضد روان پریشی را ایجاد می کند. انسداد گیرنده های 5-HT_{2A} می تواند انتقال دوپامینی در مسیر نیگرواستریاتال را افزایش دهد و در نتیجه خطر بروز EPS را کاهش دهد.

به طور نظری، این مکانیزم ممکن است با افزایش آزادسازی دوپامین، استیل کولین، یا هر دو در قشر پیش پیشانی، علائم منفی و نقص های شناختی در اسکیزوفرنی را بهبود بخشد. این فرضیه تا حدی برای اکثر دارو های نسل جدید ضد روان پریشی صدق می کند. با این حال، محدودیت های مهمی برای این مفهوم وجود دارد.

برای مثال، (amisulpride) هیچ تمایل قابل توجهی به گیرنده 5-HT_{2A} ندارد و تمام آگونیست های جزئی نسبت به D₂ تمایل بیشتری نسبت به 5-HT_{2A} دارند، با این حال از نظر بالینی پروفایل اتیپیک دارند. ریسپریدون و اولانزاپین در دوز هایی که ضد روان پریشی محسوب نمی شوند، اشغال بالای گیرنده 5-HT_{2A} را نشان می دهند و با افزایش دوز فراتر از محدوده درمانی معمول، حتی با پیشینه انسداد سروتونین، خطر اکسترال اپیرامیدال افزایش میابد.

بنابراین، تمایل بالای 5-HT_{2A} ممکن است در تعدیل دوپامین در استریاتوم و قشر پیش پیشانی نقش داشته باشد، اما اشغال بالای 5-HT_{2A} در صورتی که اشغال گیرنده D₂ از آستانه EPS بالاتر باشد، از بروز EPS محافظت نمی کند. بنابراین، فرضیه 5-HT_{2A}/D₂ به طور کامل ویژگی اتیپیک دارو ها را توضیح نمی دهد.

برخی از دارو های اتیپیک ضد روان پریشی گیرنده های 5-HT_{2C}، 5-HT₆ و 5-HT₇ را بلوک می کنند و هم چنین به صورت مستقیم یا غیر مستقیم آگونیست گیرنده های 5-HT_{1A} هستند. شواهدی وجود دارد که ترکیب بلوک 5-HT_{2A} و 5-HT_{2C} مؤثر تر از هر کدام به تنهایی در افزایش ترشح دوپامین قشری عمل می کند. بلوک گیرنده های 5-HT₆ و 5-HT₇ ممکن است در بهبود عملکرد شناختی مفید باشد. آگونیست جزئی 5-HT_{1A}، با فعال سازی و بلوک گیرنده های پیش و پس سیناپسی، ممکن است در مکانیزم اثر برخی دارو های اتیپیک مانند آریپیپرازول، آسناپین، کلوزاپین، پروسپیرون، کوتیاپین و زیپراسیدون نقش داشته باشد. فعالیت آگونیست جزئی 5-HT_{1A} می تواند با افزایش ترشح دوپامین در قشر پیش پیشانی، علائم منفی و اختلالات شناختی را بهبود بخشد. هم چنین گزارش شده که آگونیست های 5-HT_{1A} دارای اثرات ضد افسردگی و ضد اضطراب هستند و می توانند خطر بروز EPS ناشی از آنتاگونیست های D₂ را کاهش دهند، اگر چه این موضوع هنوز در مطالعات بالینی به اثبات نرسیده است.

پس از سال ها پژوهش روی سروتونین برای توسعه درمان های نوین، داروی پیموانسیرین در سال ۲۰۱۶ توسط FDA تأیید شد و به عنوان نخستین داروی ضد روان پریشی بدون بلوک قابل توجه گیرنده های دوپامین عرضه شد. این دارو



برای درمان توهم و هذیان مرتبط با روان پریشی بیماری پارکینسون استفاده می شود و به عنوان آگونیست معکوس روی گیرنده های 5-HT_{2A} و تا حد کمتر روی گیرنده های 5-HT_{2C} عمل می کند.

Modulation of Other Receptors

بیشتر داروهای ضد روان پریشی با سیستم های آدرنرژیک، هیستامینی و موسکارینی و همچنین با ترنسپورتر های مونو آمین تعامل دارند. این تعاملات نقش مهمی در بسیاری از عوارض شایع ناشی از داروهای ضد روان پریشی دارند، اما شواهد نشان می دهد که ممکن است اثرات درمانی جدید و مفیدی نیز ارائه دهند. برای مثال، بلوک گیرنده های H₁ معمولاً با افزایش وزن و خواب آلودگی همراه است، و بلوک گیرنده های α -1 آدرنرژیک می تواند باعث افت فشار وضعیتی و خواب آلودگی شود. اثرات آنتاگونیستی روی گیرنده های M₁ ممکن است باعث عوارض مرکزی مانند اختلال شناختی و عوارض محیطی مانند یبوست و خشکی دهان شود. در مقابل، تحریک گیرنده های M₁ می تواند در بهبود اختلالات شناختی در اسکیزوفرنی مفید باشد و بلوک آلفا یا بتا آدرنرژیک می تواند خطر آکاتیزی را کاهش دهد.

تأثیر بر انتقال سیگنال داخل سلولی و بیان ژن

(Effects on Intracellular Signal Transduction and Gene Expression)

اثرات بر انتقال پیام داخل سلولی و بیان ژن

شواهد قانع کننده ای وجود دارد که نشان می دهد اثرات داروهای ضد روان پریشی با تغییرات سازشی پایدار در عملکرد عصبی مرتبط اند؛ تغییراتی که شامل دگرگونی در انتقال پیام داخل سلولی و بیان ژن در نورون های هدف می شوند. این تغییرات به نظر می رسد در نتیجه اتصال داروهای ضد روان پریشی به گیرنده های مختلف انتقال دهنده های عصبی آغاز می شوند. با این حال، مولکول های مؤثر نهایی در مسیر پایین دست که با اثر بخشی درمانی مرتبط اند، هنوز به طور دقیق شناسایی نشده اند. توجه پژوهشگران بر مسیر های سیگنالینگ Akt (protein kinase B)، glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) و wingless (Wnt) متمرکز شده است؛ مسیر هایی که در مطالعات متعدد ژنتیکی و پس از مرگ با اسکیزوفرنیا مرتبط دانسته شده اند.

Akt و GSK-3 نقش های گوناگونی در تمایز و تکوین سلول های عصبی، انتقال درون سلولی، آپوپتوز و تنظیم رونویسی ژن ها ایفا می کنند. از این رو، این مسیرها ممکن است پلاستیسیته سیناپسی نورون ها را تعدیل کنند. شواهد فزاینده ای نشان می دهد که داروهای ضد روان پریشی ممکن است علائم سایکوتیک و عاطفی را دست کم تا حدودی از طریق تعدیل سطوح و فعالیت مسیر های سیگنالینگ درون سلولی مرتبط با Akt، GSK-3 و Wnt بهبود دهند. برای شناسایی ژن های هدف احتمالی که ممکن است در مکانیسم اثر داروهای ضد روان پریشی نقش داشته باشند، از پروفایل سازی بیان ژن با استفاده از DNA microarray استفاده شده است.



چندین مطالعه ی میکرواری در مغز جوانان نشان داده اند که درمان حاد و مزمن با دارو های ضد روان پریشی از جمله clozapine, haloperidol, olanzapine و risperidone سبب تنظیم بیان ژن های مرتبط با عملکرد سیناپسی، متابولیسم درون سلولی Ca^{2+} ، بقا و ارتباط سلولی، پاسخ ایمنی، متابولیسم اسید های نوکلئیک، پلاستیسیته عصبی، انتقال سیگنال، هموستاز یونی، پروتئولیز، تغییرات اکسیداتیو، مسیر های متابولیسم و انرژی، و فاکتور های رشد عصبی می شود.

برای مثال، گزارش شده است که تعدیل ژن های immediate-early توسط دارو های ضد روان پریشی، فرآیند های مولکولی اولیه ی پلاستیسیته سریع سیناپسی القا شده توسط این دارو ها را کنترل می کند، و هر داروی ضد روان پریشی الگوی خاصی از بیان ژن های immediate-early را القا می نماید. پژوهش های بیشتری برای روشن کردن ماهیت و گستره ی اثر دارو های ضد روان پریشی بر بیان ژن های نورونی و عملکرد سلولی مورد نیاز است.

نمونه ای از این چالش را می توان در lumateperone دید، که به طور غیر مستقیم فعالیت گلوتاماترژیک را از طریق افزایش فسفریلاسیون زیر واحد GluN2B گیرنده های NMDA تعدیل می کند.

محافظت عصبی (Neuroprotection)

تغییرات ساختاری مغز، مانند بزرگ شدن بطن ها و کاهش حجم ماده خاکستری و سفید، ممکن است در اولین اپیزود روان پریشی در اسکیزوفرنیا و حتی احتمالاً در مرحله پیش مرضی و پرودرومال وجود داشته باشند. علاوه بر این، مطالعات طولی اولیه نشان داده اند که کاهش ماده خاکستری قشری ممکن است پیش رونده باشد، به ویژه در مراحل ابتدایی بیماری، و با افت عملکردی همراه است.

با این حال، هنوز مشخص نیست که تأثیر دارو های ضد روان پریشی بر تغییر حجم ماده خاکستری، ذاتاً محافظتی است یا زیان بار.

در یکی از (RCT) نشان داده شد که درمان طولانی مدت با olanzapine ولی نه haloperidol از کاهش پیش رونده حجم ماده خاکستری در بیماران مبتلا به اولین اپیزود روان پریشی جلوگیری می کند.

در سال های اخیر، یک مطالعه چندمرکزی بزرگ توسط کنسرسیون ENIGMA نشان داد که اندازه اثر ضخامت قشری در بیماران دریافت کننده داروهای ضد روان پریشی دو تا سه برابر بیماران بدون درمان دارویی است.

علاوه بر این، دوز معادل کلرپرومازین بالاتر به طور معنی داری با نازک تر بودن قشر مغز در تقریباً تمام نواحی مرتبط بود. با این حال، شواهد مربوط به تغییرات حجم مغز ناشی از درمان ضد روان پریشی ممکن است تحت تأثیر خود بیماری زمینه ای و نیز ابهام در این مسئله که آیا دوز های بالاتر دارو های ضد روان پریشی پاسخی به کاهش پیش رونده حجم مغز هستند یا عاملی در ایجاد آن قرار داشته باشند.