

# A SZKIZOFRÉRIA HOSSZÚ TÁVÚ FARMAKOTERÁPIÁJA: FÓKUSZBAN A REMISSZIÓ ÉS A TARTÓS HATÁSÚ RISPERIDON KEZELÉS EREDMÉNYEI

Sárosi Andrea

Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb Pszichiátriai Klinikai Csoport

Érkezett: 2006. okt. 31. Elfogadva: 2006. nov. 27.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szkizofrénia súlyos, a páciens életminőségét több szempontból is károsító pszichiátriai betegség, amely pszichotikus epizódokkal, negatív tünetekkel és kognitív deficittel járhat. Előfordulási gyakorisága körülbelül 1%. Lefolyása különböző, egyszeri pszichotikus epizód, reziduális tünetekkel gyógyuló ismétlődő epizódok vagy krónikus pszichotikus állapot is lehetséges. A szkizofrénia etiológiájának, lefolyásának mélyebb ismerete, és az új terápiás eredmények ráirányították a figyelmet a remisszió és a gyógyult állapot konszenzuson alapuló meghatározására. A remisszió kritériumrendszerének definiálása a klinikusok számára komoly segítséget jelenthet. A risperidon az első atípusos antipszichotikum, amely tartós hatású injekciós formában is elérhető, klinikai vizsgálatok sora igazolta hatékonyságát és tolerálhatóságát. Más antipszichotikumról történt váltás után a páciensek állapotában szignifikáns javulásról számoltak be. Különböző speciális betegcsoportok (fiatal, első epizódos, szkizoaffektív) tüneteit is jelentősen csökkenti. Azok a betegek is javultak a tartós hatású risperidon kezelésre, akiknél a megelőző terápia mellett mellékhatás, részleges compliance vagy csak részleges hatás jelentkezett. A risperidon kezelés javítja a compliance-t, az életminőséget és a remisszió elérésének esélyeit.

**KULCSSZAVAK:** szkizofrénia, remisszió, tartós hatású atípusos antipszichotikum

## MAINTENANCE PHARMACOTHERAPY OF SCHIZOPHRENIA: FOCUSING THE REMISSION AND THE EFFICACY OF LONG-ACTING RISPERIDON THERAPY

Schizophrenia is a severe and devastating psychiatric disorder affecting about 1 percent of the world's population, is characterized by psychotic episodes, negative symptoms and cognitive deficits. New advances in the understanding of schizophrenia etiology, course, treatment have increased interest in the development of consensus-defined standards for clinical status, improvement, remission and recovery. The introduction of standardized remission criteria may offer significant opportunities for clinical practice and clinical trials.

Risperidone is the first atypical antipsychotic available in a long-acting injectable formulation. Clinical studies have demonstrated that long-acting risperidone is effective and well tolerated in patient with schizophrenia. Significant clinical improvement has been reported in patients switched to long-acting risperidone from other antipsychotic agents. Several patient groups (young, first episode, schizoaffective patients) have been shown significant benefit from long-acting risperidone. Special patient groups, including, the insufficient efficacy, the partial compliance, the suffering from side effect may benefit from treatment with long-acting risperidone. This treatment should improve the compliance and achieve remission and functional recovery.

**KEYWORDS:** schizophrenia, remission, long-acting atypical antipsychotic

A szkizofrénia súlyos, a páciens életminőségét több szempontból is károsító pszichiátriai betegség, amely pszichotikus epizódokkal, negatív tünetekkel és kognitív deficittel járhat. Előfordulási gyakorisága körülbelül 1% (1). Lefolyása különböző, egyszeri pszichotikus epizód, reziduális tünetekkel gyógyuló ismétlődő epizódok vagy krónikus pszichotikus állapot is lehetséges. A betegség kezdetén súlyos affektív és pozitív tünetek jellemzők, 2-5 évvel később megjelennek a negatív és a deficit tünetek is. A terápia fő célja a pszichotikus állapot kezelése, megszüntetése. A betegség korai szakaszában érhető el a legjobb eredmény, gyorsabb a tüneti remisszió, alacsonyabb a relapszus ráta, rövid a kórházi ápolási idő. Az időben elkezdett, megfelelő kezeléssel nagyobb arányban biztosítható, hogy a páciens visszanyerje a funkcióképességét, kielégítő életminőségét, valamint meggátolható a stigmatizáció kialakulása. A fenti célok a terápiás ajánlások szerint hosszú távú, fenntartó terápiával érhetők el, amelynek betartásához elengedhetetlen a beteg és családja együttműködése és elégedettsége a terápiával (2).

Az első antipszichotikumok az 1950-es évektől állnak rendelkezésre. Ezek, az ún. per os konvencionális antipszichotikumok hatékonyan csökkentik a pozitív tüneteket, azonban kevésbé hatásosak a negatív tünetek, a kognitív deficit és a depresszió kezelésében, és mellékhatás-profiljuk is kedvezőtlenebb (3,4).

Az atípusos antipszichotikumok az 1990-es évektől vannak forgalomban, csökkentik a szkizofrénia pozitív, negatív tüneteit, és a relapszusok rizikóját, mellékhatás-profiljuk is kedvezőbb. A második generációs antipszichotikumok mellékhatásai között a hízás, a szedáció és a metabolikus szindróma említendő meg (5). Az atípusos szerek használatával sikeresebb a szkizofrén betegek kezelése, javult a compliance, a részleges compliance azonban továbbra is limitálja a terápia eredményeit (6).

### Részleges compliance, non-compliance

A szkizofrén betegeknél a terápiás együttműködés teljes vagy a részleges hiánya gyakran előfordul, 80%-uknak részleges az együttműködése, ez azonban a tünetek ismételt fellángolásáig rejtve maradhat (7). A non-compliance következményei súlyosak – relapszushoz, kórházi újrafelvételhez, a családok széteséséhez, munkanélküliséghez, öngyilkossághoz vezethet. 2004-ben a szkizofrén bete-

gek 40%-át kellett visszavenni a kórházba egy éven belül.

Az első tartós hatású típusos antipszichotikum injekciók az 1960-as években kerültek forgalomba. Ez a kezelési forma kényelmes a páciensnek, a családjának – szükségtelemmé válik a gyógyszer-szedés napi ellenőrzése –, rendszeres kapcsolatot biztosított a beteg és a kezelőszemélyzet között, és a non-compliance az injekció kihagyásakor azonnal kiderül. A kezelés korlátai a konvencionális hatóanyag következményei – kevésbé javítja a negatív tüneteket és a kognitív deficitet, valamint extrapyramidális mellékhatásokat okozhat.

### Rehospitalizáció 2004-ben: hazai adatok

A szkizofrén betegek 40%-a 1 éven belül kórházi újrafelvételre kerül.

1. tábla. Aktív fekvőbeteg ellátás, pszichiátriai osztályok adatai (2004. évi OEP adatok, készült 2005.07.06.)

		F20 Szkizofrénia	F23 Akut és átmeneti pszichózis	F25 Szkizoaffektív zavar
2004	Beteg	6438	2201	2159
	Nap	165256	42441	49401
	Átlag	25,67	19,28	22,88
Relapszus 12 hónapon belül	Beteg	2631	344	818
	Nap	93977	9486	25605
	Átlag	35,72	27,58	31,30

### A tartós hatású risperidon

Az első tartós hatású atípusos antipszichotikum injekció egyesíti magában az atípusos hatóanyag és a tartós hatású injekció kedvező tulajdonságait. Kedvező farmakokinetikai profiljának, stabil plazmaszintjének köszönhetően a szkizofrénia kezelésében hatékony, jól tolerálható szer. A tartós hatású risperidon vizes alapú injekció, felszívódása a beadás után 3 héttel kezdődik meg, legmagasabb plazmakoncentrációt 4-5 hét után éri el, és – egy injekció esetén – körülbelül 7 hétig mutatható ki a szervezetben. Az elhúzódó felszívódás miatt az első 3 hétben az injekció mellett risperidon tableta szedése is javasolt. A legstabilabb plazmaszint 2 hetente ismételt injekcióval biztosítható. Klinikai vizsgálatok eredményei szerint hatékonyan csökkentette a betegség tüneteit, enyhültek az extrapyramidális mellékhatások, a kezelés alatt a vi-

tális- és a labor paraméterek jelentős mértékben nem változtak (8-11).

Kane és munkatársai egy 12 hetes randomizált, placebo-kontrollált tartós hatású risperidon vizsgálatról számolnak be: a kezelt betegek PANSS (Pozitív és Negatív Tünet Skála) összpontszáma szignifikáns csökkenést mutatott a placebo-csoportéval összehasonlítva (11).

Fleischhacker és munkatársai 1 éves, multicentrikus, nyílt vizsgálatában szignifikáns javulás volt észlelhető a risperidon injekció kezelés során a betegek pozitív és negatív tüneteiben is (9).

Klinikai vizsgálatok és szubanalízisek sora bizonyította, hogy a betegek biztonságosan, jól tolerálhatóan átállíthatók a tartós hatású risperidon injekcióra, sőt a gyógyszerváltás után a reziduális tünetek további csökkenése várható. Ezt igazolják Fleischhacker és munkatársai 1 éves utánkövetésű, multicentrikus, nyílt vizsgálatukkal, amiben per os vagy konvencionális depot antipszichotikummal kezelt betegeket állítottak át 25, 50 vagy 75 mg tartós hatású risperidon injekcióra (9).

Möller és munkatársai nyílt, multicentrikus, flexibilis dóziszú vizsgálatába 1876 stabil, de nem tünetmentes beteg került bevonásra és gyógyszerátállításra. A kezelés eredményességét a PANSS, ESRES (Extrapiramidális Tünet Pontozóskála), CGI (Klinikai Összbenyomás Skála), GAF (Működőképesség Skála), SQL (Szkizofrénia Életminőség Skála) skálákkal követték. Beválasztáskor a páciensek 11%-ának, 6 hónap risperidon tartós hatású injekció-kezelés után pedig 28%-ának az állapotát értékelték a CGI alapján „nem betegnek” illetve „minimális tünetekkel rendelkezőnek” (12).

A tartós hatású risperidon alkalmazása szignifikánsan csökkentette a relapszusok és a kórházi felvételek számát. Chue és munkatársainak a beszámolója szerint a kéthetente 25 vagy 50 mg risperidon injekcióval kezelt betegek 28%-a részesült kórházi kezelésben a kezelés első 3 hónapjában, ez a szám 18% volt a 4-6 hónap között, 14% a 7-9 hónap és 12% a 10-12 hónap között (13).

Fleischhacker és munkatársai közleményében az egy évig, kéthetente 25 vagy 50 mg risperidon injekcióval kezelt kórházi visszavételi aránya 16% volt (9).

A klinikai vizsgálatokban használatos pontozóskálák közül a PANSS gyakran nem ad megfelelő információt a beteg állapotáról, funkcióképességéről, életminőségéről. A 20%-os PANSS összpontszám csökkenés, a kezelés előtti értékhez képest szignifikáns csökkenés, de elképzelhető,

hogy a páciens ezzel az értékkel még munka- és funkcióképtelen, a reziduális tünete miatt.

A 22 éves férfitbeteg relapszus miatt sürgősséggel került ismételt kórházi felvételre. A család elmondása szerint körülbelül 2 évvel előbb diagnosztizálták a páciens szkizofréniáját, de betegsége már 7 éve kezdődhetett- először viselkedésproblémák, teljesítményromlás lépett fel. Később már családtagjaival szemben is agresszívvá vált, marihuana- és alkoholabúzusok jelentkeztek. Jelen felvétele hanghallások, üldöztetési téveszmék, fenyegető magatartás miatt vált szükségessé.

Az előző kórházi kezelésére is hasonló állapotban került sor, akkor per os atípusos antipszichotikumot állítottak be, ami mellett a pszichotikus tünetei csökkentek, jól irányíthatóvá, együttműködővé vált, otthonába bocsátották. A betegségbelátása azonban végig hiányos volt, kontrollokra a családja hozta. Néhány hónapos kezelés után a gyógyszert elhagyta, és a tünetei kiújultak.

Jelenleg 2 hetente 50 mg risperidon tartós hatású injekciót kap, ami mellett az agresszivitása, pozitív tünetei megszűntek. 2 hetente kontrollon rendszeresen megjelenik, képességeinek megfelelő iskolába jár.

### **Gyógyszer váltás egyéb antipszichotikumról tartós hatású risperidonra**

Klinikai vizsgálatok és szub-analízisek sora igazolja, hogy a tartós-hatású risperidon injekcióra való váltás tovább javíthatja a betegek állapotát. Az eredmények hátterében részben az a hipotézis áll, hogy a per os vagy depot konvencionális antipszichotikumról atípusos szerre történő váltás csökkenti a páciens tüneteit. Meg kell jegyeznünk, hogy ez a hipotézis a többi atípusos antipszichotikumra is igaz. Ugyanakkor, a tartós hatású risperidonnal végzett klinikai vizsgálatok eredményei igazolták a hosszú távon biztos gyógyszerbevitel és a részleges compliance kiküszöbölésének kedvező hatásait. Lasser és munkatársai egyéves utánkövetésű, és Turner és munkatársai 12 hetes vizsgálatukkal igazolták, hogy a konvencionális depot antipszichotikumról risperidon injekcióra történő váltás után a PANSS pontszámok szignifikáns csökkenést mutatnak. A naturalisztikus vizsgálatok hasonló eredményt hoztak. Egy nyílt vizsgálat szub-analízise szerint a kéthetente 25-75 mg risperidon injekcióval kezelt páciensek állapota szignifikáns javulást mutatott a megelőző per os konvencionális antipszichotikum kezeléssel ösz-

sze hasonlítva, a PANSS és CGI skálák szerint (14).

12 hetes multicentrikus, nyílt vizsgálatban típusos antipszichotikumról (haloperidol) vagy atípússal antipszichotikumról (olanzapin, quetiapin) állították át a szkizofrén betegeket risperidon injekcióra. A kezelés végére a PANSS összpontszám szignifikánsan csökkent (-3,9;  $p < 0,001$ ) (10).

Egy éves vizsgálat eredményeinek értékelése szerint a risperidon tablettáról risperidon injekcióra átállított stabil állapotú páciensek PANSS összpontszáma és CGI értéke is további szignifikáns csökkenést mutatott (13).

Chue és munkatársai a risperidon tablettá és az injekció hatékonyságát hasonlították össze, a randomizált, kontrollált, kettős-vak vizsgálatukban. 640 beteget vontak be a kezelésbe, akik 8 hét állapotstabilizálás után vagy az aktív tablettá és placebo injekció vagy az aktív injekció és placebo tablettá karra kerültek. Mindkét csoportban a PANSS összpontszám szignifikánsan csökkent, valamint a negatív és pozitív tünetek, dezorganizált gondolatok, szorongás és depressziós hangulat mutattak szignifikáns javulást a kezelés végére. Az eredmények szub-analízise kimutatta, hogy a risperidon injekcióval kezelték PANSS, CGI-S és a SCLS értékei többet javultak, mint a tablettával kezelt csoporté (13).

### Risperidon injekció hatékonysága speciális populációkban

Klinikai vizsgálatok igazolták a tartós hatású risperidon injekció hatékonyságát fiatal szkizofrén és szkizoaffektív betegek és az idős betegek kezelésében is. Saleem 119 fiatal szkizofrén és egyéb pszichózisban szenvedő páciens kéthetenkénti 25, 50 vagy 75 mg risperidon injekciós kezeléséről számol be. A kezelés során a betegek állapota szignifikánsan javult, a legkifejezettebben a szorongásos, depressziós tünetek, valamint a hosztilitás és nyugtalanság csökkent (14).

Parellada 382 első vagy második epizódos páciens risperidon injekciós kezelését közli. A szkizofrénia a betegek 84%-ban 1 éve került diagnosztizálásra. A gyógyszerelváltás leggyakoribb oka a nem megfelelő együttműködés (42%) és a kezelés hatástalansága (31%) volt. A kezelés végére a PANSS összpontszáma és a pozitív és negatív alskálák pontszáma is szignifikánsan csökkent, a páciensek 40%-nál a PANSS összpontszám csökkenés meghaladta a 20%-ot (15).

Lasser számol be egy 1 éves utánkövetésű vizsgálatról, amiben 70 éves átlagéletkorú szkizofrén betegeket kezeltek risperidon injekcióval. A PANSS összpontszám szignifikáns mértékben csökkent a kezelés végére ( $p < 0,001$ ) (14).

### Biztonságosság, tolerálhatóság

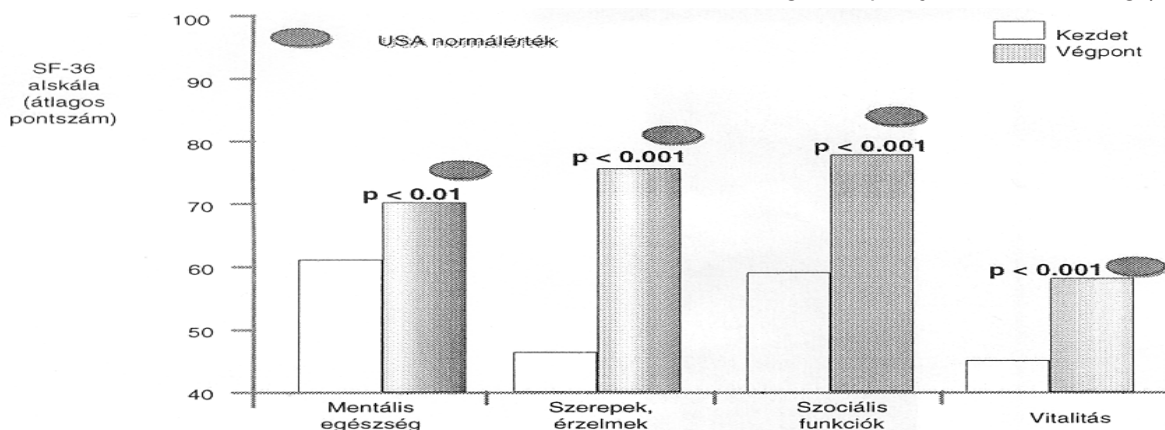
Kane és Fleischhacker vizsgálatára alapozva kijelenthetjük, hogy a kéthetenként alkalmazott 25, 50 vagy 75 mg risperidon tartós-hatású injekció jól tolerálható (9,11). Kane vizsgálatában a mellékhatások előfordulási gyakorisága a risperidon és a placebo csoportban azonos volt, a placebo-csoportban több súlyos mellékhatás fordult elő. Extrapyramidális tünet a placebo-csoportban 13%-ban, a 25 mg-os csoportban 10%-ban, az 50 mg-osban 24%-ban, a 75 mg-os csoportban 29%-ban fordult elő. A kezelés végére dózisfüggő és mérsékelt súlygyarapodás volt észlelhető, QT idő megnyúlást vagy egyéb szív-érrendszeri mellékhatást nem jelentettek. A placebo-csoportból a kezelték 12, az aktív csoportból 11-14%-a hagyta abba a kezelést mellékhatás miatt. A páciensek többsége az injekció helyén nem jelzett fájdalmat (11).

Fleischhacker vizsgálatában a páciensek 65%-a fejezte be az egy éves kezelést, ezen időszak alatt 85%-uk említett valamilyen mellékhatást. A leggyakoribb észlelt nemkívánatos esemény szorongás 24%, alvászavar 21%, pszichózis 17%, és depresszió 15% volt. A kezelés első 3 hónapjában a páciensek 68%-a, az utolsó három hónapban azonban már csak 43%-uk jelzett mellékhatást. A mellékhatások jól tolerálhatóak voltak, ezt jelzi az a kiemelkedő eredmény, hogy a kezelést mellékhatás miatt a betegek kevesebb, mint 5%-a hagyta abba. Extrapyramidális tünet a betegek 25%-ában, tardív diszkinézia 0,7%-ukban lépett fel, a tünetek enyhék voltak és a kezelés 12 hónapja alatt csökkenő tendenciát mutattak. Az egyéves utánkövetés alatt kardiovaszkuláris mellékhatás nem fordult elő. A páciensek mérsékelt súlygyarapodásról számoltak be. A betegek az injekció helyén enyhe fájdalmat jeleztek, amely a kezelés ideje alatt folyamatosan csökkent (9).

A 27 éves nőbeteg 4 éve áll kezelés alatt paranoid szkizofrénia diagnózissal, eddig három relapsusa volt, a tüneti képre rendszerbe foglalt bizarr paranoid doxasmák, agitáltság, a környezetével-családjával szembeni ellenségesség volt jellemző, kétszer öngyilkosságot kísérelt meg.

1. ábra

Remisszió a beteg szempontjából: életminőség (21)



Per oralisan adagolt atípusos antipszichotikum és antidepresszívum mellett az állapota stabilizálódott, de a kezelés idején jelentős hízás lépett fel, ezért a gyógyszereit elhagyta, és ismételt relapszusba került. Ezután típusos depot antipszichotikumot kapott, ekkor extrapyramidális tünetek, depressziós hangulat, teljesítményromlás jelentkezett, ismételt öngyilkosságot kísérelt meg.

Jelenleg kéthetente 37,5 mg tartós hatású risperidon injekciót kap, 1 éve, azóta relapszus nem volt észlelhető, a pozitív és negatív tünetei is megszűntek. Főiskolára jár, barátja van.

### Életminőség

A szkizofrénia rontja az életminőséget, ebből a tényből következik, hogy a sikeres kezelésnek a tünetek csökkentésén túl a betegek életminőségét is javítani kell.

Nasrallah a Kane (11) vizsgálatába bevont páciensek életminőségét mérte a Short Form-36 (SF-36) skála segítségével. A 25 és 50 mg risperidon injekcióval kezelt betegek életminősége a 12. hétre, a placebo csoporthoz viszonyítva, szignifikáns mértékben javult. Nem volt szignifikáns különbség a 25 mg risperidon injekciót kapó csoport és az Egyesült Államok lakosságának az átlageredményei között. A placebo csoport életminősége viszont az átlag populáció életminőségénél lényegesen rosszabbnak bizonyult (16).

A tartós hatású risperidon egy éves nyílt vizsgálatban a fenti kedvező eredmények megerősítésre kerültek (21) (1. ábra). Egy éves, randomizált, ketős-vak vizsgálat eredményei szerint a 25 vagy 50 mg risperidonnal kezelt szkizofrén és szkizoaffektív betegek szociális kapcsolatainak a gyakorisága, a kapcsolat minősége szignifikáns mértékben

javult a kezelés végére a Personal and Social Performance Scale (PSP) alapján (17).

A 38 éves családos nőbeteg paranoid szkizofréniaját 6 éve diagnosztizálták, eddig három relapszusa volt. A betegség aktív állapotában akusztikus és cönesztéziás hallucinációk, a környezete ellen irányuló mérgeztetési doxasmak észlelhetők. A betegsége miatt életvitele hullámzó, időszakosan sem munkáját, sem gyerekeit nem képes ellátni.

Először atípusos antipszichotikumot kapott, de ez tüneteit csak részben csökkentette, ezért típusos depot készítménnyel kombinálták a terápiát. Ekkor a pszichózis tünetei megszűntek, de extrapyramidális mellékhatások jelentkeztek, antiparkinson szereket is szedett.

Jelenleg kéthetente 37,5 mg risperidon tartós hatású injekciót kap monoterápiában, fél éve. A pszichotikus tünetek és az extrapyramidális mellékhatások is megszűntek. Dolgozik, gyerekeit ellátja, elégedett.

### Remisszió

A szkizofrénia etiológiájának, lefolyásának a mélyebb ismerete, valamint az új terápiás eredmények ráirányították a betegeket, családtagokat, jogi képviselőket és a szakemberek figyelmét a remisszió és a gyógyult állapot definícióira. A Remisszió a Szkizofréniaiban Munkacsoport 2003 áprilisában kezdte meg tevékenységét, azzal a céllal, hogy megalkossa a remisszió szkizofréniaiban alkalmazható konszenzuson alapuló definícióját. A munkacsoport a remisszió kritériumainak meghatározásához, modellként, az elmúlt évtizedben a hangulat- és szorongásos betegségekre alkalmazott standardokat használta. A remisszió kritériumai a pszichiátriai és nem pszichiátriai betegségeken meghatározottak. A nem pszichiátriai be-

tegségekben a remisszió a tünetek enyhülését jelenti. Amikor a kezelés célja a teljes gyógyulás, a remisszió a tünetek teljes hiányával írható le, a gyógyíthatatlan betegségekben azonban a terápia célja a „remisszió-gyógyulás” amikor reziduális tünetek még észlelhetők. A hangulatzavar remissziója nem a szorongásos és depressziós tünetek teljes hiányát jelenti, hanem azt, hogy enyhe funkcióromlást okozó tünetek fellelhetők, de ezek összegegyeztetetők az egészséges étellel. Ez a tétel, azonban a szkizofrénia néhány tüneteire csak bizonyos korlátok mellett mondható ki. Egyes pszichotikus tünetek a javult állapotban is fennállhatnak, és a negatív tünetek kontinuumot alkotnak az egészséges állapottal. A szkizofrénia esetében a felépülés a közösség részeként való működést és a legalább részleges tünetmentességet jelenti.

A munkacsoport döntése szerint a remisszió egy olyan állapot, amikor a beteg tünetei olyan mértékben csökkennek, hogy azok nem befolyásolják a viselkedését, és a diagnózis kimondásához szükséges szint alatt maradnak (amennyiben az anamnézist ilyenkor nem vesszük figyelembe). A remisszió kritériumainak a meghatározásához a munkacsoport áttekintette a szkizofréniahoz kapcsolódó elképzeléseket és az ezekhez kötődő faktoranalízis vizsgálatokat. A kategorikus és a dimenzionális megközelítés között lényeges eltérések vannak, az előbbi a betegeket csoportosítja, míg a dimenzionális a tüneteket osztályozza. Gyakori probléma, hogy a betegek nem tartoznak teljesen egyik csoportba sem, a dimenzionális megközelítésben azonban elfogadható a tünetek átfedése is. A munkacsoport egyetértett abban, hogy a tüneti remisszió meghatározásának a leíró pszichopatológia innovatívabb, dimenzionális megközelítésére kell épülnie. Faktoranalízissel három fő pszichopatológiai dimenzió került azonosításra: 1. negatív tünetek (szegényes pszichomotorium, mimika, gesztikuláció, beszédzavar, érzelmi visszahúzóds, egysíkú hangszín); 2. dezorganizáció (nem megfelelő érzelmek, a beszéd kisiklásai, figyelemzavar); 3. pszichotikus dimenzió (torzult valóság, hallucinációk, téveszmék). A faktoranalízis a negatív tünetek fontosságára és a pozitív tünetek felosztására (pszichózis és dezorganizáció) hívja fel a figyelmet. A fenti dimenziók megalapozottságát a neuropszichológiai és képalakító vizsgálatokkal való kapcsolatukat igazoló kutatások támasztják alá (18).

A munkacsoport a remisszió definiálásához három tünetskálát vett alapul: 1. Pozitív Tünetek

Skálája (SAPS), Negatív Tünetek Skálája (SANS), 2. Pozitív és Negatív Tünet Skála (PANSS), 3. Rövid Pszichiátriai Értékelő Skála (BPRS). Szempontjaik megválasztásakor figyelembe vették, hogy azok a szkizofrénia faktoranalízissel azonosított három dimenzióját és a DSM-IV szerinti öt alcsoportját is lefedjék. Az időtartam és súlyosság tekintetében arra a konszenzusra jutottak, hogy minimálisan hat hónapig a szempontok mindegyikénél enyhe fokozat szükséges ahhoz, hogy a remisszió definiálható legyen (19).

1. táblázat. A szkizofrénia diagnosztikai és a remisszió pontozási kritériumai (20)

Diagnosztikai kritériumok	Remisszió kritériumai
DSM-IV	PANSS pontszám3
Téveszmék	P1 Téveszmék G9 Gyanakvás, szokatlan gondolatok
Hallucinációk	P3 Hallucinációk
Dezorganizált beszéd	P2 Fogalmi dezorganizáció
Erősen dezorganizált vagy kataton viselkedés	G5 Modorosság
Negatív tünetek	N1 Érzelmi elsivárosodás N4 Passzív/apatikus viselkedés, szociális visszahúzóds N6 Spontán és folyamatos beszéd zavara

Lasser és munkatársai 578 szkizofrén és szkizoaffektív beteg 50 hetes tartós hatású risperidon injekciós kezeléséről számolnak be. A terápia hatását a PANSS, a CGI és a 36 kérdéses önkítöltés Egészségfelmérő Kérdőív (36-ISHS) segítségével mérték. A páciensek 68,2%-nak állapota a kezelés előtt stabil volt, de nem felelt meg a remisszió kritériumainak. A risperidon kezelés után a betegek 20,8%-a remisszióba került. PANSS és 36-ISHS pontszámaik szignifikáns mértékben csökkentek. A kezelés kezdetekor a CGI alapján a betegek 39%-a „nem beteg” vagy „enyhén beteg” minősítést kapott, ez az arány a kezelés végére 88%-ra nőtt (21).

Kissling 715 stabil állapotú pszichotikus beteg egy évig tartó risperidon injekciós kezeléséről számolt be. A betegség súlyosságát a PANSS és a remisszió definíció segítségével követte. A terápiát 508 páciens fejezte be. A kezelés előtt a betegek 29%-a és a végén 60%-uk felelt meg a remisszió definíciójának, és 45%-uknál ez az állapot a kezelés után 6 hónappal is fennállt. A PANSS összpontszám már egy hónapos risperidon kezelés

után szignifikáns mértékben csökkent és ez a tendencia a kezelés végéig megmaradt. A 12 hónapos kezelés igazolta, hogy a risperidon injekció hatékonyan csökkenti a szkizofrénia tüneteit és segít a remisszió fenntartásában is (22).

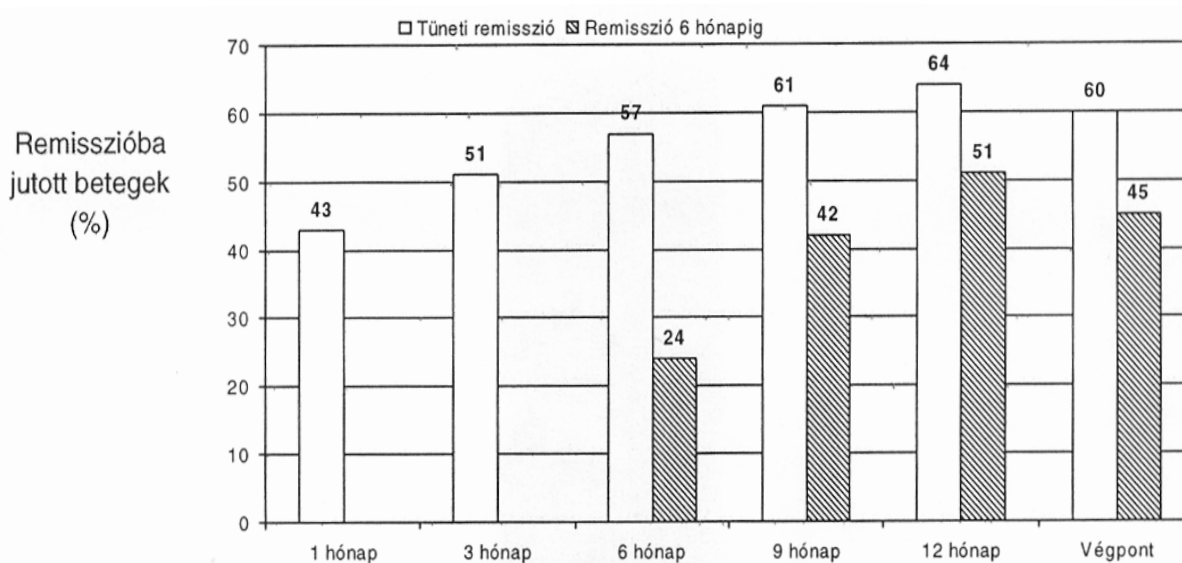
**További klinikai szempontok**

A tartós hatású antipszichotikumok nagy előrelépést jelentettek a szkizofrénia és az egyéb pszichotikus állapotok kezelésében. A risperidon az első atípusos tartós hatású injekciós antipszichotikum. Klinikai vizsgálatok sora igazolta, hogy a 25, 37,5 vagy 50 mg risperidon injekció 2 heten-

ként ismételve hatékony és jól tolerálható a szkizofrénia és a szkizoaffektív zavar kezelésében. Továbbá a vizsgálatok azt is igazolták, hogy a betegek többsége minden ártalmas mellékhatás nélkül és egyszerűen átállíthatók más antipszichotikumról a risperidon injekcióra. Összefoglalónkban számos, különbözőképpen felépített, klinikai vizsgálat eredményeit ismertetjük, és ebből adódóan talán nehézséget okozhat az olvasónak a különféle eredmények az összevetése.

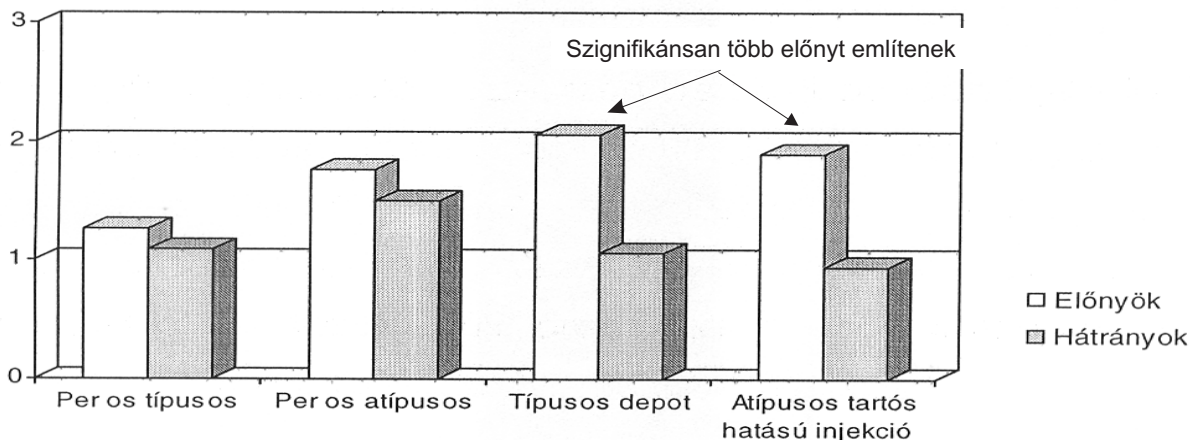
Annak ellenére, hogy a tartós hatású risperidon a szkizofrénia kezelésében hatékonyan mutatkozik, néhány klinikus idegenkedik az injekciótól. A kifogásaik között szerepel, hogy az injekciós ke-

2. ábra. A stabil állapotú betegek tovább javulnak a kezelés mellett (22)



A betegek (N=715) 29%-a kezdetkor tüneti remisszióban volt. A kezdetkor „stabil” betegek közel fele Risperdal Consta kezeléssel tartós remisszióba jutott.

3. ábra  
A betegek véleménye az antipszichotikumokról



A tartós hatású injekciós kezelést kapó betegek több előnyt említettek, mint hátrányt, a per os gyógyszert szedőkhöz képest.

zelés bonyolult, fájdalmas, büntető jellegű, stigmatizáló. Ezzel szemben a risperidon injekció alkalmazása egyszerű és mivel vizes alapú, a klinikai vizsgálatok tanúsága szerint kevésbé fájdalmas és a beadás helyén kevesebb mellékhatást okoz, mint a konvencionális depot injekciók. A betegeket általában zavarja a mindennapi gyógyszeresedés, és többségük preferálja a csak ritkán, néhány hetente adandó, injekciós terápiát (3. ábra) (23).

Az utóbbi évtizedben egyre nagyobb figyelem irányult az atípusos antipszichotikumok metabolikus mellékhatásaira – több irodalmi adat bizonyítja, hogy az atípusos antipszichotikumok fokozhatják a cukorbetegség és a szív-érrendszeri megbetegedések rizikóját, elhízást és a cukor- és zsíranyagcsere zavarát idézhetnek elő. Az Amerikai Pszichiátriai Társaság és az Amerikai Diabetológiai Társaság konszenzusa leszögezi, hogy az atípusos antipszichotikumok diabetogén hatása különböző. A risperidon mérsékelt súlygyarapodást okozhat, ugyanakkor ellentmondó adatok vannak arra, hogy növeli-e a cukorbetegség és zsíranyagcsere rizikóját (24). A testsúlynövekedés és a

metabolikus eltérések követésére, hosszabb távon a szövödmények megelőzésére a hosszútávú antipszichotikus terápiák esetén a kezelőorvosnak fokozottan kell figyelnie.

A tartós hatású risperidon injekció egyesíti magában az atípusos antipszichotikumok (hatékony-ság és tolerálhatóság) és a tartós hatású injekciós készítmények előnyeit (biztos bevitel, biológiai hasznosulás, felszívódás). Minimumra csökkenti a relapszusok kockázatát, javítja a terápia kimenetelét, a páciensek életminőségét, csökkenti a kezelés elsődleges és másodlagos egészségügyi költségeit, hatékony segítség a remisszió elérésében és fenntartásában.

Saját tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján kimondhatjuk, hogy a risperidon injekció a szkizofrénia kezelésének új, hatékony és jól tolerálható eszköze.

*Levelezési cím:*

*Sárosi Andrea dr.*

*SOTE KUT Klinikai Pszichiátriai Csoport  
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.*

#### IRODALOM

- Buchanan RW, Carpenter WT. Schizophrenia: introduction and overview. In: Sadock VA, Editor. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th edition Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2000. pp. 1096-1100.
- American Psychiatric Association: practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia Am J Psych 2002;159: 1-50.
- Lambert TJ, Castle DJ: Pharmacological approaches to the management of schizophrenia. Med J Aust 2003; 178( Suppl): S57-61.
- Gerlach J: The continuing problem of extrapyramidal symptoms: strategies for avoidance and effective treatment. J Clin Psychiatry 1999;60 (Suppl 23):20-40.
- Waddington J, Quinn J: From first to second generation antipsychotics. Birkhauser, Birkhauser 2000.
- Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, et al: Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? Am J Psychiatry 2002;159: 103-108.
- Keith SJ., Kane SM.: Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: Our patients can do better J Clin Psychiatry 2003;64: 1308-1315.
- Ereshefsky L., Mascarenas CA.: Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics J Clin Psychiatry 2003;64 (Suppl 16):18-23.
- Fleischhacker W., Eerdeken M., Karcher K., et al: Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidon: a 12 month evaluation of the first long-acting 2nd generation antipsychotic. J Clin Psychiatry 2003;64: 1250-1257.
- Lindenmayer JP., Eerdeken E., Berry SA., et al: Safety and efficacy of long-acting risperidon in schizophrenia : a 12-week, multicenter, open label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics. J Clin Psychiatry 2004;65: 1084-1089.
- Kane JM., Eerdeken M., Lindenmayer JP., et al: Long-acting injectable risperidon: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2003;160: 1125-1132.
- Möller HJ, et al: Efficacy and safety of direct transition to risperidon long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. Int Clin Psychopharmacology 2005;20:121-130.
- Chue P., Devos E., Duchense I., et al : Hospitalization rates in patients during long-term treatment with long-acting risperidon injection. Value Health 2002;5:229.
- Parellada E.: Clinical experience and management considerations with long-acting risperidon. Current medical research and opinion 2006;22(2): 241-255.
- Parellada E., Andrezina R., Milanova V., Glue P., Masiak M., Turner m.J., Medori R., Gaebel W.: Patients in the early phases of schizophrenia and schizoaffective disorders effectively treated with risperidon long-acting injectable J Psychopharmacology 2005; 19 (Suppl 1): 5-14.
- Nasrallah H., Duchense i., Mehert A., et al: Health-related quality of life with schizophrenia during treatment with long-acting risperidon injection J Clin Psychiatry 2004;65: 531-536.
- Rodriguez S., Locklear J., Turkoz I., et al: Maintenance therapy with long-acting risperidon: functioning and quality of life in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Posterbook APA 22-26 May 2005, Atlanta



18. Crespo-Facorro B., Paradiso S., Andreasen NC., O'Leary DS., Watkins GL., Ponto LL., Hichwa RD.: Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA* 2001; 286:427-435.
19. Andreasen NC., Carpenter W., Kane JM., Lasser RA., Marder SR., Weinberger DR.: Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441- 449.
20. van Os J., Burns T., Cavallaro R., Leucht S., Peuskens J., Helldin L., Bernardo M., Arango C., Fleischhacker W., Lachaux B., Kane JM.: Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113: 91-95.
21. Lasser RA., Bossie CA., Gharabawi GM., Kane JM.: Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophrenia Research* 2005;77: 215- 227.
22. Kissling W., Heres S., Lloyd K, Sacchetti E., Bouhours P., Medori R., Llorca MP.: Direct transition to long-acting risperidone- analysis of long-term efficacy. *J Psychopharmacology* 2005; 19 (Suppl 1): 15-21.
23. Philippe Nuss: Patient's attitude towards antipsychotic agents given by injection Schizophrenia: future perspectives and insight into day-to-day treatment Educational symposium supported by Janssen-Cilag 28-29. April 2006. Brussels, Belgium.
24. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596-601.

**X. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus  
(nemzetközi részvétellel)**

**A KLINIKAI NEUROPSZICHOFARMAKOLÓGIA  
MÚLTJA ÉS ÚJRAÉRTÉKELÉSE**

**Hotel Club Tihany, 2006. október 4–6.**

Honlap: [www.mppt.hu](http://www.mppt.hu)

Jelentkezni lehet:

Dr. Gaszner Péter, tel/fax: 275-7085, mobil: 06-30-649-1381

e-mail: [h12890gas@ella.hu](mailto:h12890gas@ella.hu)