

Neuropsychopharmacologia Hungarica

A Magyar Pszichofarmakológusok Társasága tudományos folyóirata
Official Journal of the Hungarian Association of Psychopharmacologists

Felelős szerkesztő / Editor in Chief

Faludi Gábor

E-mail: faludi.gabor@med.semmelweis-univ.hu

A borítón / Cover

Bernáth Aurél: Zuhanás és kiáltás

Fotó: Kieselbach Galéria Archívuma

KIESELBACH

Az Aripiprazol kezelések valós környezetben szerzett tapasztalatai szkizofréniában és bipoláris affektív zavar I. típusában szenvedő betegek körében – Ariad vizsgálat

MÉSZÁROS ÁGOTA¹, PÁKÓ JUDIT¹, SZEKERES GYÖRGY²

¹ Krka Magyarország Kft., Budapest

² Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

A kezdetben harmadik generációs antipszichotikumként is emlegetett parciális D2 receptor agonista aripiprazolt a kétezres évektől a szkizofrénia, majd a bipoláris affektív zavar kezelésében számos országban széles körben alkalmazzák. **Célkitűzés:** Jelen, pszichiáter szakorvosok körében végzett beavatkozással nem járó vizsgálat során célul tűztük ki, hogy valós környezetből származó adatokat gyűjtsünk a hazai kezelések kapcsán szerzett tapasztalatokról. A három hónapos követés során elsődleges célként vizsgáltuk a terápián maradási és a beteg együttműködési, valamint elemeztük a kezelésbe vont betegek összetételét, az egyes kórképek esetén a legjellemzőbb terápiás döntéseket, a készítmény való élet körülményei közötti hatékonyságát és biztonságosságát, a személyre szabott kezelést támogató aripiprazol vérszint meghatározás gyakorlatát is. **Betegek és módszerek:** A nyílt, multicentrikus, prospektív vizsgálatba 34 pszichiáter összesen 414 olyan 18 év feletti, szkizofréniában (SCH) (n= 237) vagy bipoláris affektív zavar (BPZ) I-es típusában (n= 177) szenvedő páciense került bevonásra, akiknél az aripiprazol (10mg, 15mg és 30mg) kezelés a vizsgálatról függetlenül, az alkalmazási előírásban szereplőknek megfelelően került beállításra. Az adatok rögzítésére a beteg bevonásakor, majd 1 és 3 hónap elteltével került sor. A beteg-együttműködést a kezelőorvosok és önértékelő kérdőív (Morisky Green Levine /MGL) segítségével a betegek is értékelték. A betegség súlyosságának megítéléséhez a Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) skálát és változásának értékeléséhez a Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) skálát alkalmaztuk. A kognitív funkció alakulását a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) kogníció/dezorganizáció komponensei alapján vizsgáltuk. **Eredmények:** A 414 beteg 99,3%-a a 12 hetes vizsgálati periódus teljes tartama alatt aripiprazol terápián maradt, mindössze 3 esetben szakították meg időközben a kezelést. A kezelőorvosok a beteg aripiprazol kezeléssel való együttműködését a teljes populációban 1 hónap elteltével 74,8%-ban (SCH: 73,3%; BPZ: 76,8%) 3 hónap után 76,8%-ban (SCH: 72,9%; BPZ: 82,2%) sorolták a „problémamentesnek tűnő” kategóriába. A betegek által kitöltött MGL önértékelő kérdőívek alapján a „magas adherencia” csoportba 1 hónap elteltével a betegek 55,4%-a (SCH:56,5%; BPZ: 53,8%), 3 hónap után 57,2%-a (SCH:54,9%; BPZ:60,5%) tartozott. A betegek 76%-a antipszichotikumként csak aripiprazolt szedett. A szkizofrén betegek 29%-a, a bipoláris affektív zavarral küzdők 18%-a a készítményt más antipszichotikummal kombinálva kapta. A bipoláris affektív zavarral küzdő betegek 51%-a egyidejűleg hangulatstabilizáló kezelésben is részesült. A CGI-I értékek alapján 3 hónap elteltével a betegek 74,1%-a sokat vagy nagyon sokat javult. Fokozatos javulás volt megfigyelhető mindkét betegcsoportban a PANSS kogníció/dezorganizáció komponenseinek terén is. A betegek a készítményt jól tolerálták. Mellékhatás összesen 10 esetben lépett fel, ezek döntően enyhék voltak. A kezelések során aripiprazol vérszint meghatározásra nem került sor. **Következtetések:** Az ambuláns ellátásban a való élet körülményei között is tapasztalt hatékonyság, kedvező mellékhatásprofil, jó tolerálhatóság és a vizsgálat során is erősített orvos-beteg kapcsolat együttesen játszhattak szerepet a vártnál is nagyobb arányú terápián maradásban, a gyógyszer-szedéssel való együttműködési készség fenntartásában, és a következményes jó hatékonyságban. Az aripiprazol vérszint meghatározás és ezzel összefüggésben a személyre szabott kezelési megközelítés jelenleg hazánkban nem része a napi gyakorlatnak.

(*Neuropsychopharmacologia Hungarica Supplementum* 2024; 26: 2-19)

Kulcsszavak: aripiprazol, szkizofrénia, bipoláris affektív zavar, való élet vizsgálat, adherencia, hatékonyság

BEVEZETÉS

Bár az ötvenes évek óta az antipszichotikumok palettája folyamatosan bővült, a pszichózisok, a szkizofrénia és a bipoláris betegség kezelésének kérdése napjainkban sem tekinthető megoldottnak.

Az aripiprazol először 2002-ben az Amerikai Egyesült Államokban, a szkizofrénia kezelésére kapott forgalomba hozatali engedélyt, majd I. típusú bipoláris rendellenesség kezelésében is igazolták hatékonyságát.

Az aripiprazol Magyarország a szkizofrénia, valamint bipoláris affektív zavar I-es típusában szenvedő betegek közepesen súlyos és súlyos mániás epizódjainak kezelésére és túlnyomóan mániás epizódok esetén új mániás epizódjának megelőzésére alkalmazható.

Hatástani szempontból más antipszichotikumokkal összehasonlítva leginkább a D2-receptorokon kifejtett részleges agonista hatása emelhető ki, viszonylag alacsony intrinszc aktivitással, ezáltal a dopamin neurotranszmisszióra kifejtett stabilizáló hatással. Emellett jelentős kötődési affinitással rendelkezik a szerotonin 5HT_{2A} receptorhoz is. (Citrome, 2006; Kikuchi et al., 2021)

A vizsgálat keretei között célul tűztük ki, hogy a napi gyakorlat során pszichiáter szakorvosok, mint vizsgálok közreműködésével valós környezetből származó adatokat gyűjtsünk a különböző diagnosztikai csoportok körében végzett aripiprazol kezelések tapasztalatairól.

Mivel a gyógyszeres kezeléssel történő együttműködés szkizofrénia és bipoláris zavarban is a relapszusok, illetve ismételt epizódok, azok súlyossága, a kórházi kezelések, továbbá a remisszió, reziduális tünetek, pszichoszociális károsodás, életminőség szempontjából is alapvető fontosságú (Sümegi, 2014; Erdélyi-Hamza et al., 2021), elsődleges végpontként vizsgáltuk a betegek együttműködési készségét a kezeléssel, valamint a 3. hónap végén a terápián maradt betegek arányát.

Célunk volt továbbá a betegkör mintázatának, a terápiás döntések megismerésének, a készítmény való életbeli hatékonyságának felmérése, a vezető és a kognitív tünetek alakulásának és a készítmény biztonságosságának értékelése.

Fel kívántuk mérni továbbá az egyénre szabott kezelés, az aripiprazol vérszint meghatározás lehetőségeit és gyakorlatát.

MÓDSZEREK A VIZSGÁLAT FELÉPÍTÉSE

A nyílt, multicentrikus, prospektív, beavatkozással nem járó ARIAD vizsgálatba aripiprazol tabletta különböző hatáserősségeivel (Arisppa® 10 mg, 15 mg, 30 mg) kezelt, 18 év feletti, szkizofrénia vagy bipoláris affektív zavar I-es típusában szenvedő, a készítmény alkalmazási előírásában szereplő indikációknak megfelelő betegek kerültek bevonásra. A készítmény monoterápiában vagy más antipszichotikummal kombinációban is alkalmazható volt.

Kizárási kritériumot jelentettek a készítmény alkalmazási előírásában szereplő ellenjavallatok, illetve olyan súlyos betegség fennállása, mely a vizsgálatban való részvételt ellehetetlenítette volna. Nem kerülhettek bevonásra olyan betegek, akik cselekvőképességet teljesen korlátozó, vagy az egészségügyi ellátással összefüggő jogok gyakorlása tekintetében, illetve valamely vagyoni jellegű ügycsoport tekintetében részlegesen korlátozó gondnokság alatt álltak (az 1997. évi CLIV. törvény 159.§-nak megfelelően).

Minden páciens tájékoztatást követően írásos beleegyezését adta a vizsgálatban történő részvételhez.

A vizsgálati protokollt az OGYÉI az 51707-6/2020 számú határozatában hagyta jóvá.

A vizsgálatot a KRKA Magyarország Kft. finanszírozta.

ADATGYŰJTÉS, ELEMZÉSEK

A 3 hónapos követés során három alkalommal került sor adatgyűjtésre. Első alkalommal a vizsgálatba történő bevonáskor, majd az első adatgyűjtést követően 1 és 3 hónappal.

Bár minden esetben a személyes vizsgálat során történő adatgyűjtés volt preferált, amennyiben a járványhelyzet csak ezt tette lehetővé, a második és a harmadik adatgyűjtés távolról is elvégezhető volt.

A páciensek demográfiai és klinikai adatairól, társbetegségeiről, egyidejű gyógyszereléséről, a pszichiátriai kórképekkel kapcsolatos anamnézisoról és tünetekről, a beteg-együttműködésről, a betegek állapotáról, kezeléséről gyűjtött adatokat a vizsgálok a 3 adatgyűjtés alkalmával elektronikus adatlapon (eCRF-ben) rögzítették.

A betegek adatait részben a különböző diagnosztikai csoportoknak, terápiás célnak (szkizofrénia vagy bipoláris affektív zavar és ezen belül mániás kezelés, vagy már új mániás epizód megelőzése) és terápiás stratégiáknak (mono vagy kombinált antipszichotikus terápia) megfelelően külön-külön is értékeltük.

A betegek együttműködését a gyógyszeres kezeléssel az orvosok és a páciensek értékelése alapján is felmértük.

Az orvosok a betegek együttműködését a gyógyszeres terápiával 1 hónapot majd 3 hónapot követően a 4 válaszlehetőség egyikének kiválasztásával értékelték. (A gyógyszereszedés problémamentesnek tűnő; Rákérdezés alapján esetenként bizonytalan; A beteg spontán beszámol a gyógyszereszedés nehézségéről; A beteg feltételezhetően nem megfelelően szedi a gyógyszert) Lehetőségük volt továbbá „Nem megítélhető” választ adni.

A betegek pedig 1, majd 3 hónap elteltével a Morisky Green Levin Medication (MGL) 4 kérdéses önértékelő kérdőíven (Morisky et al., 1986) nyilatkoztak együttműködési készségükről. A vizsgálatban a kérdőív magyar nyelvű validált fordítását alkalmaztuk, a jogtulajdonos engedélyével.

(Előfordult-e már, hogy elfelejtette bevenni a gyógyszert? Előfordul-e, hogy időnként nem figyel oda a gyógyszer szedésére? Amikor jobban érzi magát, előfordul, hogy abbahagyja a gyógyszer szedését? Ha rosszabbul érzi magát a gyógyszer szedése alatt, előfordul, hogy abbahagyja a gyógyszer szedését?) Az adherencia nulla igen válasz esetén magas, 1-2 igen válasz esetén közepes, 3-4 igen válasz esetén alacsony besorolást kapott.

A betegség súlyosságát az orvos minden beteg esetében mindhárom adatgyűjtés alkalmával a vizsgálat időszakában fennálló tünetek, viselkedés és funkciók alapján a Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) skálán, 7 fokozatnak, az alábbi score értékeknek megfelelően értékelte: 1= normál, egyáltalán nem beteg, 2= a pszichiátriai megbetegedés határeset, 3= enyhén beteg, 4= mérsékelt beteg, 5= kifejezetten beteg, 6= súlyosan beteg, 7= a legsúlyosabb betegek közé tartozik.

A betegség súlyosságának változása a kiindulási állapothoz képest az 1. és 3. hónap elteltével a Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) skála segítségével került meghatározásra: 1= nagyon sokat javult, 2=sokat javult, 3= keveset javult, 4=változatlan, 5=kissé romlott, 6= sokat romlott, 7= nagyon sokat romlott. (Busner & Targum, 2007).

Az orvosok a DSM-5-ben szereplő legjellemzőbb tünetek listájából választották ki a vizsgálat kezdetén a beteg 3 legjellemzőbb vezető tünetét, és határozták meg egy 10-es skálán azok súlyosságát.

A vezető tünetek változását az 1. és 3. hónap elteltével értékelték.

A kognitív működést a szkizofréniában és az I. típusú bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek

esetében is a Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) kogníció/dezorganizáció komponenseinek (fogalmi dezorganizáció, absztrakt gondolkodás nehézségei, figyelemzavar, PANSS P2, N5, G11) (Wallwork et al., 2012, Rodriguez Jimenez et al., 2013) értékelésével mértük fel. Bár a 30 tételből álló PANSS-t a szkizofrénia tüneteinek követésére fejlesztették ki, a bipoláris és a szkizoaffektív rendellenességek tünet-változásának mérésére is használják. (McIntyre et al., 2023; Anderson et al., 2017).

A 3 hónapos kezelés végén egy a CGI-I-nek megfelelő 7-es skálán a nagyon sokat javulttól a nagyon sokat romlottig külön értékeltük a vizsgáló megítélése szerint az általános kognitív működés, a szociális viselkedés/ kapcsolatok és az általános jóllét alakulását. A nemkívánatos eseményeket a vizsgálat teljes tartama alatt gyűjtöttük, majd értékeltük.

STATISZTIKAI ELEMZÉS

A rögzített adatok statisztikai elemzése szabadon hozzáférhető statisztikai szoftver (R program) segítségével történt. A leíró statisztikai módszereket (gyakoriság és százalékos eloszlás a kategorikus változók esetén; átlag és szórás értékek a folytonos változók esetén) kezelési csoportonként (monoterápia vagy kombinált kezelés) külön-külön az egyes dózisokra (10, 15 és 30 mg), valamint az egyes adatgyűjtési pontok szerint (1., 2., 3.) alkalmaztuk. A százalékos értékeket egész számra kerekítve tüntettük fel. Chi-négyzet próbával értékeltük a monoterápiás, illetve kombinált kezelési csoportok közötti különbségeket ($p < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikánsnak). Párosítatlan t-próbával hasonlítottuk össze a betegség súlyosságát, valamint az állapotváltozást az egyes adatgyűjtési pontokon a készítményt mániás epizód kezelésére, ill. új mániás epizód megelőzésére alkalmazó csoportok között.

EREDMÉNYEK

Bevont betegek

A vizsgálatba összesen 414 beteg, 259 nő (63%) és 155 férfi (37%) került bevonásra.

237-en szkizofréniára (59% nő; 41% férfi), míg 177-en I. típusú bipoláris affektív zavar (67% nő; 33% férfi) diagnózissal álltak gyógykezelés alatt. A betegek átlagéletkora 46 (± 14) év volt.

Társult mentális betegség, pszichiátriai komorbiditás fennállását a betegek 29%-nál jelezték. (SCH: 32%, BPZ: 24%). Leggyakoribb társult betegségként a szo-

1. táblázat A betegek együttműködése az aripiprazol kezeléssel a vizsgálok megítélése alapján a két diagnosztikus csoportban (BPZ és SCH)

	BPZ n=177	SCH n=237
Beteg-együttműködés a kezeléssel 1 hónappal a vizsgálat kezdetét követően		
Problémamentesnek tűnő	136 (77%)	173 (73%)
Rákérdezés alapján a gyógyszeresedés esetenként bizonytalan	33 (19%)	53 (23%)
A beteg spontán beszámol a gyógyszeresedés nehézségéről	3 (2 %)	3 (1 %)
A beteg feltételezhetően nem megfelelően szedi a gyógyszert	4 (2%)	5 (2%)
Nem megítélhető	1 (1%)	2 (1%)
Hiányzó adat	0	1
Beteg-együttműködés a kezeléssel 3 hónappal a vizsgálat kezdetét követően		
Problémamentesnek tűnő	143 (82%)	172 (73%)
Rákérdezés alapján a gyógyszeresedés esetenként bizonytalan	24 (14%)	58 (25%)
A beteg spontán beszámol a gyógyszeresedés nehézségéről	3 (2%)	2 (1%)
A beteg feltételezhetően nem megfelelően szedi a gyógyszert	4 (2%)	4 (2%)
Nem megítélhető	0 (0%)	0 (0%)
Hiányzó adat	3	1
A beteg-együttműködés változása az 1. és 3. hónap között*		
Nagymértékben javult	4 (2%)	3 (1%)
Kismértékben javult	14 (8%)	23 (10%)
Változatlan	142 (82%)	183 (78%)
Kismértékben romlott	8 (5%)	23 (10%)
Nagymértékben romlott	5 (3%)	2 (1%)
Nem megítélhető	1 (1%)	2 (1%)
Hiányzó adat	3	1

*Az 1. hónaphoz képest a 3. hónapban az értékelés: „Nagymértékben javult” = legalább 2 fokozatot javult; „Kismértékben javult” = 1 fokozatot javult „Változatlan” = nem változott; „Kismértékben romlott” = 1 fokozatot romlott; „Nagymértékben romlott” = legalább 2 fokozatot romlott. Amennyiben bármely adatgyűjtéskor a válasz „Nem megítélhető”, úgy a különbség is „Nem megítélhető”

rongást jelölték meg. Ez a teljes populációban 101 főt (24%), a szkizofrén betegek körében 64 főt (27%), a bipoláris affektív zavarral küzdők körében 37 főt (21%) érintett. Társult ADHD-t 3 beteg esetében (SCH: 2 fő, BPZ: 1 fő), alkohol- vagy drogfüggőséget 8 beteg esetében (SCH: 3 fő; BPZ: 5 fő) jeleztek.

Társult betegségként 13%-nál jelezték hipertónia, 6%-nál hiperlipidémia és 4%-nál II. típusú cukorbetegség fennállását. A fizikális paraméterek és ezen társult betegségek gyakorisága tekintetében az egyes betegcsoportok között érdemi különbség nem mutatkozott.

Kombinált antipszichotikus kezelésben szkizofrénia esetén a betegek 29%-a, bipoláris affektív zavar esetében 18%-a részesült. A SCH-ban és BPZ-ban szenvedő betegek csoportjában is a komorbiditások aránya a kombinált antipszichotikus kezelésben részesülők között mérsékelten magasabb volt, mint aripiprazol antipszichotikus monoterápia esetén.

A diagnózis fennállásának átlagos tartama az 1.

adatgyűjtés alkalmával a teljes populációra vonatkozóan 12 (± 10) év, a szkizofréniaival küzdők csoportjában 14 (± 11) év, míg a bipoláris affektív zavarban szenvedők csoportjában 9,4 ($\pm 8,9$) év volt.

Adherencia

Terápián maradás / terápiában töltött idő

A 414 beteg 99%-a a 12 hetes vizsgálati periódus teljes tartama alatt aripiprazol terápián maradt, mindössze 3 beteg esetében szakították meg a kezelést.

Beteg-együttműködés az orvos megítélése alapján

A teljes betegkört vizsgálva a kezelőorvosok 1 és 3 hónap elteltével is minden betegcsoport esetében a betegeket több mint 90%-ban a „Problémamentesnek tűnő” vagy „Rákérdezés alapján a gyógyszeresedés esetenként bizonytalan” csoportokba sorolták.

A „Problémamentesnek tűnő” csoportba 1 hónap elteltével a betegek 75%-a, 3 hónap elteltével 77%-a került.

1 és 3 hónap elteltével is az esetek kb. 2%-ában ítélte meg úgy a kezelőorvos, hogy a beteg feltételezhetően nem megfelelően szedi a gyógyszerét.

Az 1. és 3. hónapot követően az orvosok megítélése a betegek 79%-ában lényegében változatlan maradt. A válaszok megoszlását a két diagnosztikus csoportban külön-külön az 1. táblázat tartalmazza.

Beteg-együttműködés a betegek megítélése (MGL önértékelő kérdőív) alapján

Az önértékelő kérdőívet 1 hónap elteltével 316, 3 hónap elteltével 313 beteg töltötte ki.

1 hónapot követően a betegek 55%-a (SCH: 57% BPZ: 54%) a magas, 39%-a (SCH: 40% BPZ: 38%) közepes, 6%-a (SCH: 4% BPZ: 8%) pedig az alacsony adherenciájú kategóriába volt sorolható, míg 3 hónap elteltével a betegek 57%-a (SCH: 55% BPZ: 61%) a magas, 34%-a (SCH: 38% BPZ: 29%) a közepes, 9%-a (SCH: 7% BPZ: 11%) pedig az alacsony adherenciájú kategóriába került.

A BETEGEK ELŐZMÉNYI ADATAI

Szkizofrén betegek előzményi adatai

A vizsgálatba történő belépésig 175 szkizofrén beteg (74%) már legalább 2 relapszuson esett át. 159 beteg állt többségében 3 hónapot meghaladó antipszichotikus kezelés alatt.

A vizsgált epizóddal/kezelési periódussal összefüggésben (legfeljebb 6 hónapon belül, de a vizsgálatba történő belépéskor már nem alkalmazva) 64 beteg részesült egyéb, többségében 3 hónapnál hosszabb antipszichotikus kezelésben. A leggyakrabban alkalmazott hatóanyagok az olanzapin, kvetiapin, paliperidon vagy risperidon voltak. A készítmények leállításának oka leggyakrabban a mellékhatás fellépése és a megfelelő hatékonyság hiánya volt (39-39%-ban).

Bipoláris affektív zavarral küzdő betegek előzményi adatai

A vizsgálatba történő belépésig 117 betegnek (66%) már 2 vagy több mániás epizódja, 128 betegnek

(72%) pedig 2 vagy több depressziós epizódja volt. A betegek közel 70%-ánál az előzményben kevert epizódokról is beszámoltak.

96 beteg már korábban (nem a jelen epizóddal összefüggésben) is állt antipszichotikus kezelés alatt, melynek hossza többségében meghaladta a 3 hónapot. A vizsgált epizóddal/kezelési periódussal összefüggésben (legfeljebb 6 hónapon belül, a vizsgálatba történő belépéskor már nem alkalmazva) 36 beteg részesült egyéb antipszichotikus kezelésben. Ezek leggyakrabban kvetiapin vagy olanzapin voltak. A kezelés hossza az esetek több mint felében meghaladta a 3 hónapot.

A készítmények leállításának oka leggyakrabban mellékhatás (40%) és a megfelelő hatékonyság hiánya volt (32%).

GYÓGYSZERELÉS

Gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos döntések szkizofrén betegek körében

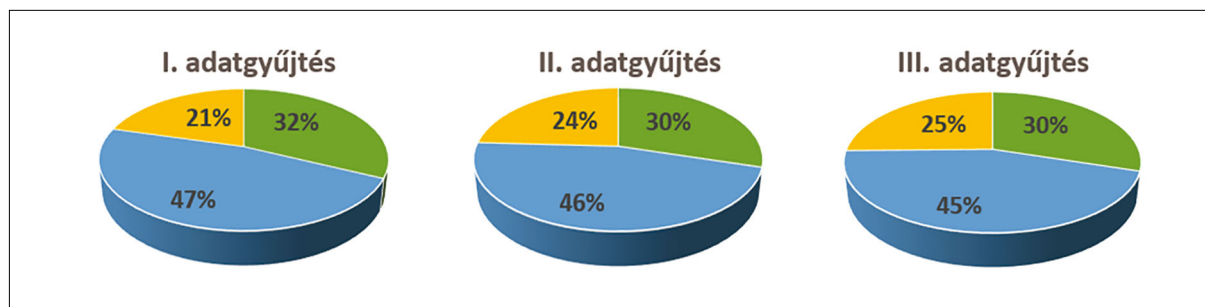
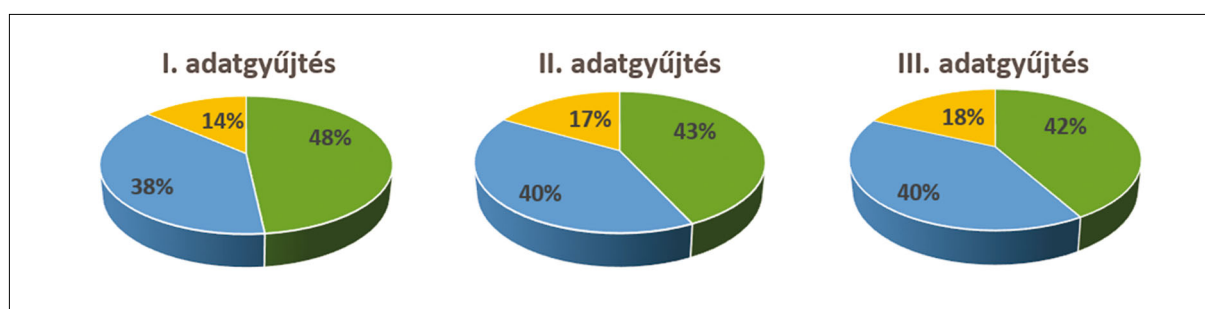
A vizsgálat indulásakor az aripiprazolt a szkizofrén betegek 32%-a 10 mg-os dózisban, 47%-a 15 mg-os dózisban, 21%-a pedig 30 mg-os dózisban kapta. 169 páciens (71%) aripiprazol mellett más antipszichotikus kezelésben nem részesült, viszont 68 páciens (29%) esetében egyidejűleg más antipszichotikus készítményt is alkalmaztak, leggyakrabban olanzapint (16), kvetiapint (13) és klopazint (13).

Az antipszichotikus terápia mellett a betegek jelentős része rendszeresen egyéb pszichotróp készítmény(ek)e t is kapott, a szkizofrén betegek közül 81-en szorongásoldó/altató, 43-an antidepresszáns, 9-en pedig hangulatstabilizáló kezelésben is részesültek.

Változások a gyógyszerelésben

A 2. majd a 3. adatgyűjtés alkalmával továbbra is 236 szkizofrén beteg állt aripiprazol kezelés alatt. Mindössze 1 esetben került sor még a 2. adatgyűjtés előtt – a beteg döntése alapján – a kezelés megszakítására.

A vizsgálat kezdetén beállított aripiprazol dózist a szkizofrén betegek közül 1 hónap elteltével 27 beteg (11%), majd 3 hónap elteltével újabb 27 beteg (11%) esetében változtatták. A készítmények aránya kismértékben a magasabb hatóanyag-tartalmú készítmények irányába mozdult (1. ábra).

1. ábra Alkalmazott aripiprazol terápia a vizsgálat kezdetén, majd az 1. és 3. hónap elteltével**Szkizofrén betegek körében****Bipoláris affektív zavar I. típusa esetén****Gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos döntések
bipoláris affektív betegek körében**

A kezelés indikációja 98 esetben (58%) mániás epizód kezelése volt, 72 esetben pedig (42%) új mániás epizód megelőzése. (7 esetben az orvos az I. típusú bipoláris affektív zavar indikáción túl nem adott meg pontosabb kezelési célt.)

A vizsgálat indulásakor az aripiprazolt a betegek 49%-a 10 mg-os dózisban, 38%-a 15 mg-os dózisban, 14%-a pedig 30 mg-os dózisban kapta.

145 páciens (82%) az aripiprazol mellett más antipszichotikus kezelésben nem részesült, viszont 32 páciens (18%) esetében egyidejűleg más antipszichotikus készítményt is alkalmaztak, leggyakrabban kvetiapint (11 fő) és olanzapint (9 fő).

Az antipszichotikus terápia mellett a betegek jelentős része rendszeresen egyéb pszichotróp készítmény(ek)e)t is kapott. 90 fő hangulatstabilizáló, 71 fő szorongásoldó/altató, 53 fő párhuzamos antidepresszáns kezelésben részesült.

Változtatások a gyógyszerelésben

1 hónap elteltével a 177 beteg mindegyike továbbra is aripiprazol kezelés alatt állt. A 3. hónap végére 2 páciensnél állították le a kezelést. Közel 99%-os volt tehát a terápián maradás. A kezelés megszakításának oka egyik esetben mellékhatás fellépése (derealizációs-

deperszonalizációs élmények felerősödése), másik esetben a páciens együttműködésének hiánya volt. A vizsgálat kezdetén beállított aripiprazol készítmény dózisát 1 hónap elteltével 26 beteg esetében (15%), 3 hónap elteltével pedig további 13 beteg esetében (7%) változtatták. A készítmények aránya a magasabb hatóanyag-tartalmú készítmények irányába mozdult (1. ábra).

**Egyéb egyidejű antipszichotikus
terápia - szkizofrén betegek körében**

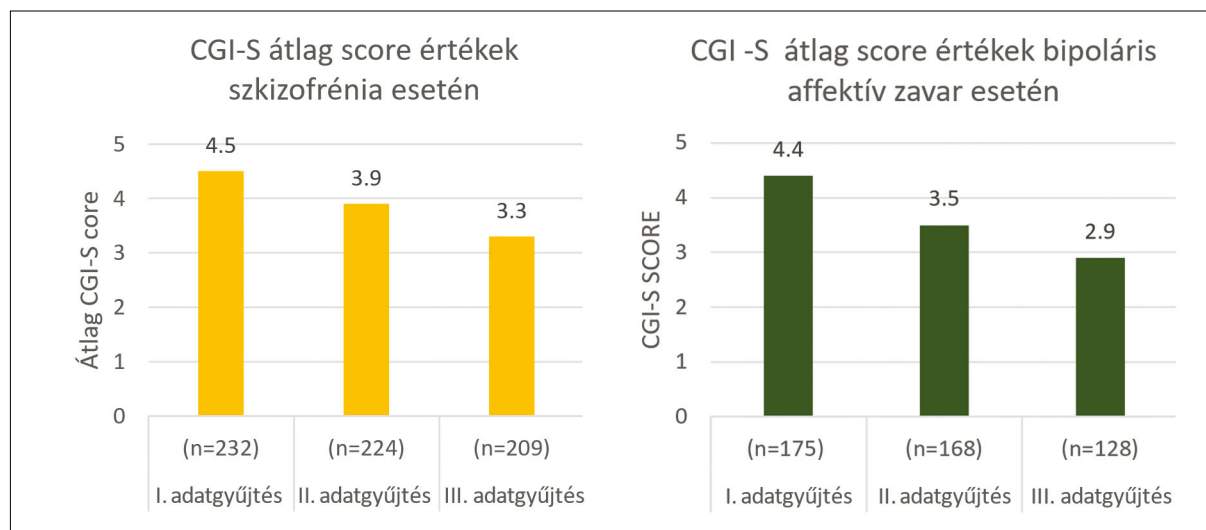
A kombinált antipszichotikus terápiában részesülők csoportjába a szkizofrén betegek 29%-a (68 páciens) tartozott.

Az első hónapban 13 esetben, majd a 3. hónap végére még 1 esetben jelezték valamely egyidejűleg alkalmazott antipszichotikum elhagyását. Az első hónapban az antipszichotikum elhagyása hátterében több esetben kereszttitrálás/ gyógyszer átállítás állt.

Az egyidejűleg alkalmazott antipszichotikumok dózisának módosítását a 2. adatgyűjtésig 5 beteg esetében, majd a 3. adatgyűjtésig további 3 beteg esetében jelezték. Új antipszichotikum beállítására az első hónapot követően 3 esetben került sor.

Az egyidejűleg alkalmazott egyéb pszichotróp készítmények közül készítmény elhagyására, dózis módosítására, új beállítására is elenyésző számban (2-3 esetben) került sor.

2. ábra A CGI-S score értékek kiinduláskor, majd a 2. és 3. adatgyűjtés alkalmával szkitofrén és bipoláris affektív zavarral küzdő betegek körében



AP mono- vagy kombinált terápia

A kombinált terápiában részesülők csoportjában szignifikánsan magasabb volt a korábbi relapszusok száma ($p=0,04$), valamint hosszabb volt a korábbi, jelen epizóddal nem összefüggő antipszichotikus kezelés időtartama ($p<0,001$), mint a monoterápián lévők csoportjában. Korábbi – jelen epizóddal nem összefüggő – antipszichotikus kezelés meglétében nem volt szignifikáns eltérés, azonban a jelen epizóddal összefüggő kezelés meglétében igen, a kombinált kezelési csoportban szignifikánsan több esetben alkalmaztak a bevonáskor már leállított antipszichotikumot ($p<0,01$).

Egyéb egyidejű antipszichotikus terápia – bipoláris affektív zavarral küzdő betegek körében

A kombinált antipszichotikus terápiában részesülők csoportjába a bipoláris affektív zavarral küzdő betegek 18%-a (32 páciens) tartozott. Az első hónapban összesen 4 esetben, majd a 3. hónap végére még 1 esetben jelezték valamely egyidejűleg alkalmazott antipszichotikum elhagyását.

Az egyidejűleg alkalmazott antipszichotikumok dózisának módosítására a 2. majd a 3. adatgyűjtésig 1-1 beteg esetében került sor.

AP mono- vagy kombinált terápia

A kombinált terápiás csoportban szignifikánsan magasabb volt azon betegek aránya, akiknél korábban (je-

len epizóddal nem összefüggésben) már alkalmaztak antipszichotikumot, mint a monoterápiás csoportban (25 igen/3 nem vs. 71 igen/59 nem; $p<0,001$).

HATÉKONYSÁG

A betegség súlyossága CGI-s alapján az egyes adatgyűjtések alkalmával

A betegség átlagos súlyossága mindkét betegcsoportban vizitről vizitre enyhülést mutatott.

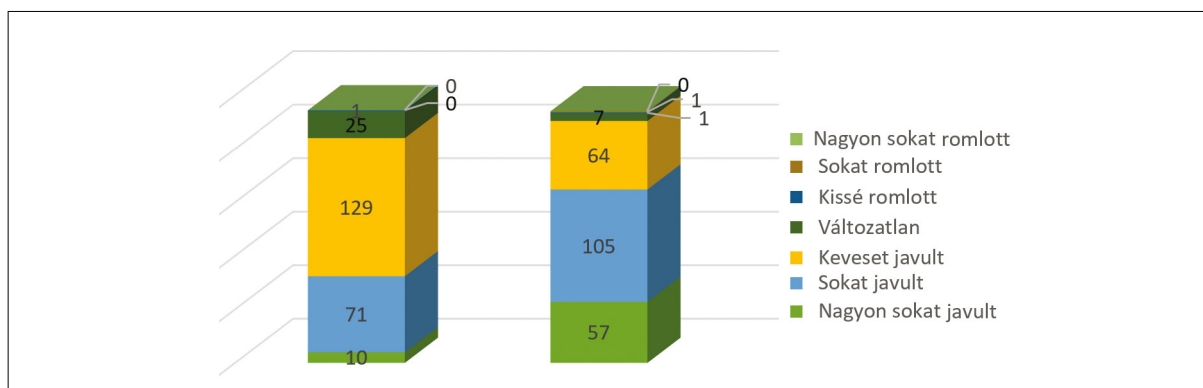
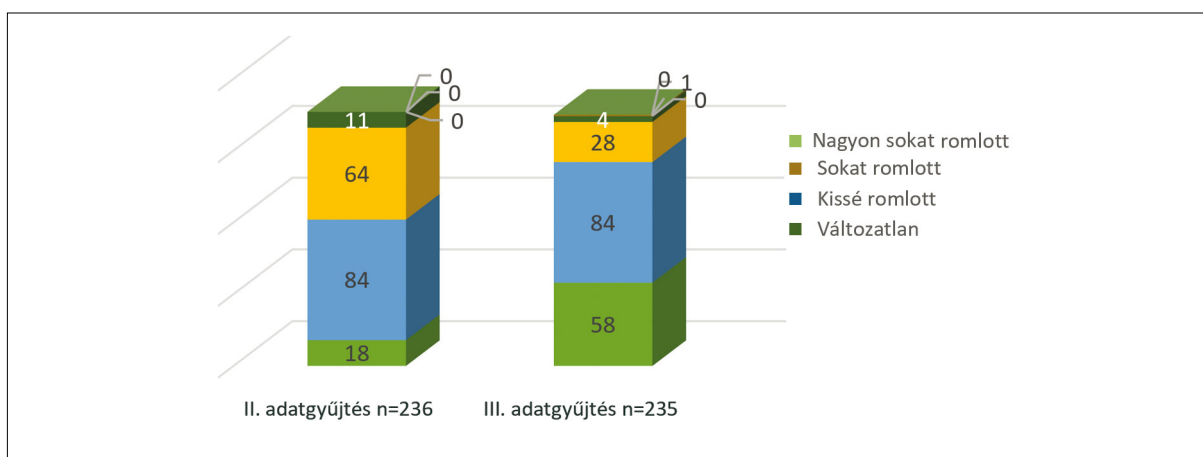
Szkitofrén betegek körében:

A vizsgálok a szkitofrén betegek körében az első adatgyűjtés alkalmával 232, a második alkalmával 224, míg a harmadik adatgyűjtés során 209 esetben adtak meg CGI-S értékeket.

A „normál, egyáltalán nem beteg” csoportba sem a bevonáskor, sem 1 hónappal később nem soroltak páciens, 3 hónap elteltével a betegek 5%-át sorolták ide.

Az enyhén betegek csoportja 7%-ról 26%-ra, majd 52%-ra nőtt. A mérsékelt beteg kategóriába az 1. adatgyűjtés alkalmával a betegek 50%-át sorolták, arányuk 1 hónappal később 63%-ra, majd a 3. hónap végére 42%-ra változott. A kifejezetten betegek aránya 35%-ról 11%-ra, majd 1%-ra, a súlyosan betegek aránya a kezdeti 9%-ról az 1. hónap végére 0%-ra csökkent, majd a 3. hónapig nem változott. A pszichiátriai megbetegedés határesetének, ill. a legsúlyosabb betegek közé tartozónak egyik beteg állapotát sem ítélték.

Az átlag CGI-S score érték 4,45 ($\pm 0,75$)-ről 1 hónap

3. ábra Állapotváltozás az orvosok megítélése alapján (CGI-I) szkizofrén betegek körében**4. ábra** Állapotváltozás az orvos megítélése alapján (CGI-I) bipoláris affektív zavarral küzdő betegek körében

elteltével 3,86 ($\pm 0,61$) -ra, majd 3 hónap elteltével 3,33 ($\pm 0,75$) -ra csökkent (2. ábra).

Bipoláris affektív zavarral küzdő betegek körében:

A vizsgálók a bipoláris affektív zavar I. típusában szenvedő betegek körében az első adatgyűjtés alkalmával 175, a második alkalmával 168, míg a harmadik adatgyűjtés során 128 esetben adtak meg CGI-S értékeket.

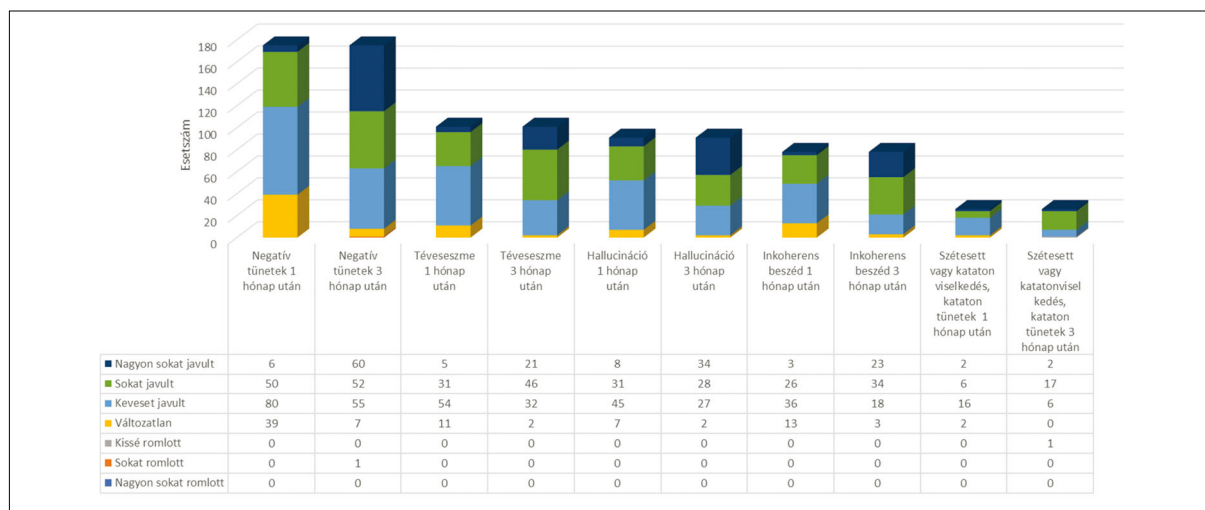
A „normál, egyáltalán nem beteg” csoportba a bevonás alkalmával a betegek 1%-át, 1 hónap elteltével 4%-át, 3 hónap elteltével pedig a betegek 18%-át sorolták. Az enyhén betegek csoportja 6%-ról 43%-ra, majd 57%-ra nőtt. A mérsékelten beteg csoportba az 1. és 2. adatgyűjtés alkalmával is a betegek 49-49%-át, a 3. adatgyűjtéskor 22%-át sorolták. A kifejezetten betegek aránya 39%-ról 4%-ra, majd 3%-ra, a súlyosan betegek aránya a kezdeti 5%-ról 1 hónap után

már 0%-ra csökkent és nem változott. A pszichiátriai megbetegedés határesetének, ill. a legsúlyosabb betegek közé tartozónak egyik beteg állapotát sem ítélték. Az átlag CGI-S score érték 4,38 ($\pm 0,77$)-ról 1 hónap elteltével 3,5 ($\pm 0,74$)-ra, majd 3 hónap elteltével 2,92 ($\pm 1,03$)-ra csökkent. (2. ábra)

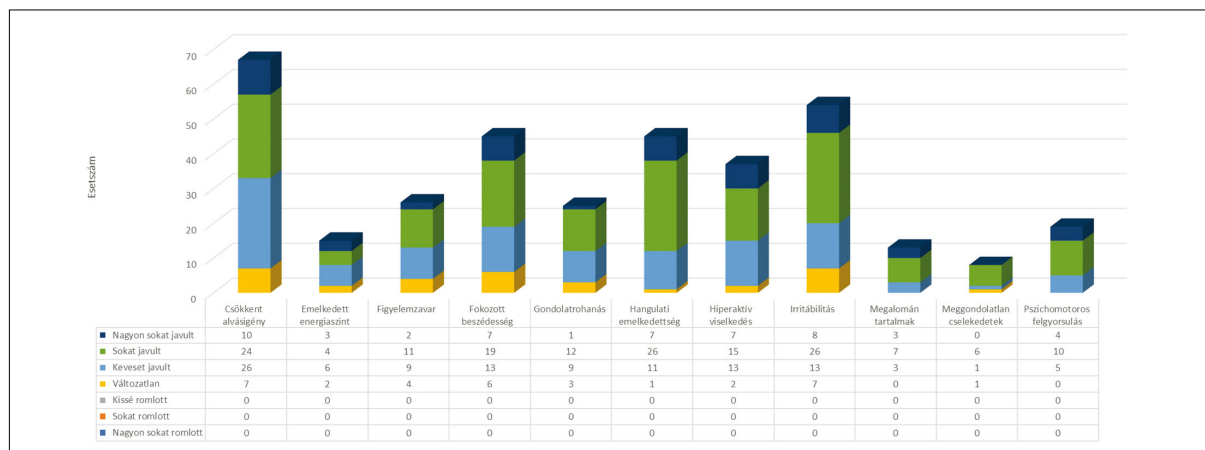
A BETEGSÉG SÚLYOSSÁGÁNAK VÁLTOZÁSA CGI-I ALAPJÁN A 2. ÉS 3. ADATGYŰJTÉS ALKALMÁVAL

A szkizofrén betegek körében 1 hónap alatt a CGI-I skála adatai alapján (2. adatgyűjtés: n= 236) a betegek 89%-ának állapota javult (nagyon sokat javult: 4%, sokat javult: 30%, keveset javult: 55%, változatlan: 11%). 3 hónap múlva (3. adatgyűjtés: n=235) a betegek 96%-ának az állapota javult, a „nagyon sokat javult” és a „sokat javult” betegek aránya is tovább nőtt (nagyon sokat javult: 24%, sokat javult: 45%,

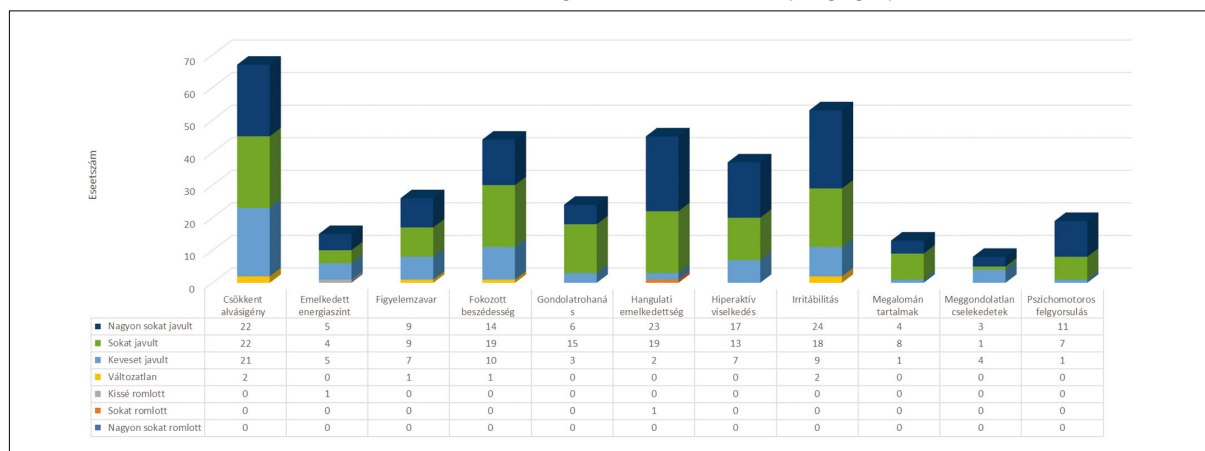
5. ábra A vezető tünetek (n=471) alakulása a vizsgálat kezdetétől az 1. hónap és a 3. hónap végéig szkizofréniában szenvedő betegek esetében



6. ábra A vezető tünetek (n=355) alakulása a vizsgálat kezdetétől az 1. hónap végéig bipoláris affektív zavarban



7. ábra A vezető tünetek (n=355) alakulása a vizsgálat kezdetétől a 3. hónap végéig bipoláris affektív zavarban



2. táblázat A vizsgálat kezdetén meghatározott vezető tünetek az orvos értékelése alapján szkizofréniában szenvedő betegek esetében

Tünet	Gyakoriság	Súlyosság (átlag)
negatív tünetek (pl. csökkent érzelmi kifejezőkészség, indítékszegénység)	175 (30%)	5,71
téveseszmé	162 (28%)	5,11
hallucináció	91 (16%)	5,15
inkohérens beszéd	79 (14%)	4,95
szétesett vagy katatón viselkedés vagy katatón tünetek	78 (13%)	4,95

3. táblázat A vizsgálat kezdetén meghatározott vezető tünetek az orvos értékelése alapján

Tünet	Gyakoriság	Súlyosság (átlag)
csökkent alvásigény	67 (19%)	6.03
irritabilitás	54 (15%)	6.33
fokozott beszédesség	45 (13%)	6.18
hangulati emelkedettség	45 (13%)	5.60
hiperaktív viselkedés	37 (10%)	5.88
figyelemzavar (eltéríthetőség)	26 (7%)	5.83
gondolatrohanás, fellazulás	25 (7%)	6.08
pszichomotoros felgyorsulás, agitáltság	20 (6%)	5.30
emelkedett energiaszint	15 (4%)	5.27
megalomán tartalmak	13 (4%)	6.00
meggondolatlan cselekedetek akár káros következmények árán is (szex, vásárlás, üzletelés)	8 (2%)	5.62

keveset javult: 27%, változatlan: 3%). Állapotromlást a 2. adatgyűjtés során 1 beteg, a 3. adatgyűjtés alkalmával 2 beteg esetében jeleztek.

A CGI-I átlagos score értéke a 2. adatgyűjtés alkalmával 2,73 ($\pm 0,72$), majd a 3. adatgyűjtés alkalmával 2,12 ($\pm 0,85$) volt (3. ábra).

Bipoláris affektív zavarral küzdő betegek körében 1 hónap alatt a CGI-I skála adatai alapján a betegek 93%-ának állapota javult (nagyon sokat javult: 10%, sokat javult: 47%, keveset javult: 36%, változatlan: 6%). 3 hónap múlva a betegek 97%-ának az állapota javult, a „nagyon sokat javult” és a „sokat javult” betegek aránya is még tovább nőtt (nagyon sokat javult: 33%, sokat javult: 48%, keveset javult: 16%, változatlan: 2%). Állapotromlást a 2. adatgyűjtés során nem, a 3. adatgyűjtés alkalmával pedig 1 beteg esetében jeleztek (4. ábra).

A CGI-I átlag score értéke a 2. vizit alkalmával 2,38 ($\pm 0,75$), majd a 3. vizit alkalmával 1,90 ($\pm 0,82$) volt.

Az állapotváltozás mértéke a CGI-I score értékkel kifejezve 1 hónap elteltével nem különbözött szignifikánsan azon páciensek között, akik mániás epizód kezelése céljából részesültek a terápiában, illetve akik egy új mániás epizód megelőzése céljából voltak kezelve, 3 hónap elteltével azonban a mániás csoport

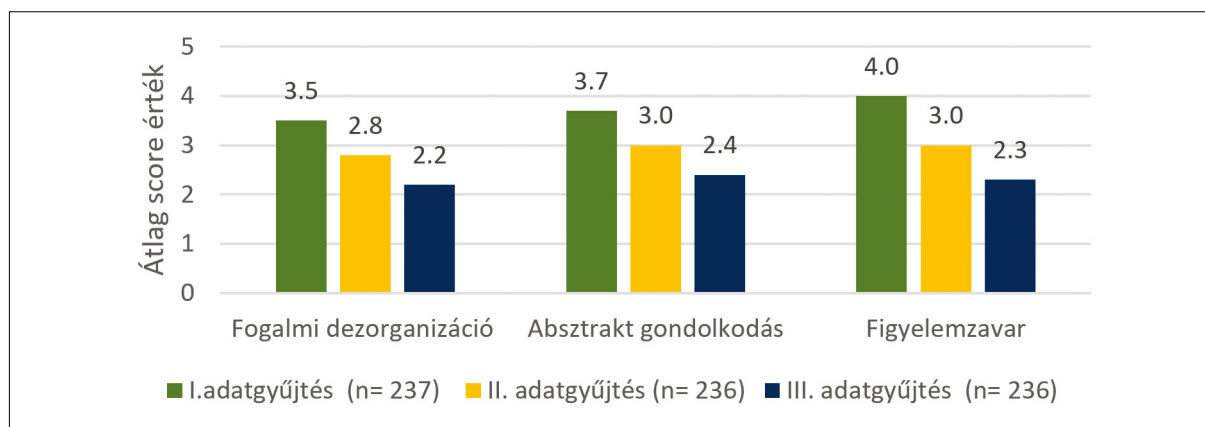
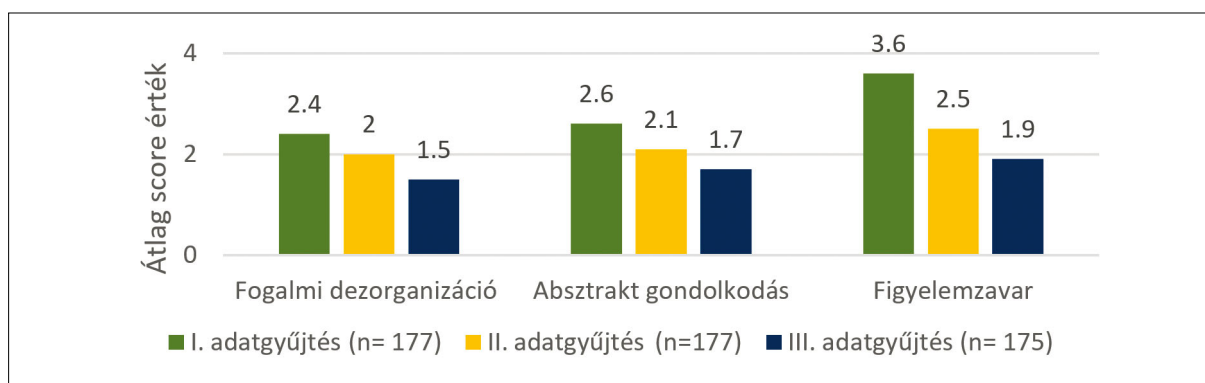
állapotjavulásának mértéke szignifikánsan magasabb volt a profilaxisban részesülőknél ($1,79 \pm 0,75$ vs $2,04 \pm 0,87$ $p=0,049$).

A VEZETŐ TÜNETEK ÖSSZETÉTELE ÉS VÁLTOZÁSUK

Vezető tünetek és azok változásai – szkizofrén betegek körében

A 237 szkizofrén beteg esetében a kezelőorvosok az 1. adatgyűjtés alkalmával betegenként 2 vagy 3 (összesen 585) vezető tünetet jelöltek, és a tünetek súlyosságát egy tízes skálán értékelték. Leggyakrabban negatív tünetek, és téveseszmék fennállását jelezték (2. táblázat).

1 hónappal, majd 3 hónappal a vizsgálat kezdetét követően az orvosok 471 vezető tünet esetében adtak meg információt azok alakulásáról. 1 hónap elteltével a tünetek több mint 78%-ában, a 3. hónap után pedig a tünetek 94%-ában volt legalább enyhe javulás megfigyelhető a kiindulási állapothoz képest (5. ábra). Mindössze 2 esetben jelezték valamely vezető tünet romlását.

8. ábra Kognitív funkciók változása szkizofrén betegek esetében a vizsgálat indulásakor, majd 1 és 3 hónap elteltével**9. ábra** Kognitív funkciók változása bipoláris affektív zavar esetében a vizsgálat indulásakor, majd 1 és 3 hónap elteltével

Vezető tünetek és azok változásai – *bipoláris affektív betegek körében*

A 177 bipoláris beteg esetében a kezelőorvosok az 1. adatgyűjtés alkalmával betegenként 2 vagy 3 (összesen 355) vezető tünetet jelöltek, és a tünetek súlyosságát egy tízes skálán értékelték.

Leggyakrabban csökkent alvásigény és irritabilitás fennállását jelezték (3. táblázat).

1 hónappal, majd 3 hónappal a vizsgálat kezdetét követően az orvosok 354 és 351 vezető tünet esetében adtak meg információt azok alakulásáról. 1 hónap elteltével a tünetek több mint 84%-ában (6. ábra), a 3. hónap után pedig a tünetek 93%-ában volt legalább enyhe javulás megfigyelhető a kiindulási állapothoz képest. Mindössze 1 esetben jelezték valamely vezető tünet romlását (7. ábra).

A KOGNITÍV FUNKCIÓK VÁLTOZÁSA

A kognitív funkciók változása *szkizofrén betegek körében*

A kognitív funkciókat, ezen belül a fogalmi dezorganizációt, az absztrakt gondolkodást és a figyelemzavar mértékét a PANSS kogníció/ dezorganizáció komponenseknek megfelelően az 1., 2. és 3. adatgyűjtés alkalmával a vizsgálat 7 fokozatú skálán (nem áll fenn, bizonytalan, enyhe, mérsékelt, kifejezett, súlyos és extrém súlyos) értékelték. A javuló tendencia vizitről vizitre mindegyik vizsgált paraméterre vonatkozóan megállapítható volt.

Fogalmi dezorganizáció kiinduláskor a betegek 88%-át, míg 3 hónap után 63%-át érintette.

A tünetet bizonytalan vagy enyhének kiinduláskor 30%-uknál, 3 hónap elteltével 49%-uknál ítélték. A mérsékelt kategóriába soroltak aránya 38%-ról 13%-ra, míg a kifejezetten súlyos vagy súlyos tünetet mutatók aránya 20%-ról 0%-ra csökkent. Extrém súlyos kategóriába egy beteget sem soroltak.

Az absztrakt gondolkodás nehézsége kiinduláskor a betegek 98%-át, míg 3 hónap után 69%-át érintette. Bizonytalan vagy enyhe tüneteket kezdetben 27%-uk, majd 3 hónap után 52%-uk mutatott.

A 3. hónap végére a kezdetben 39%-ban mérsékelt tünetek aránya 16%-ra, a kifejezett vagy súlyos kategóriába soroltak aránya 26%-ról 1%-ra csökkent. Extrém súlyos kategóriába beteget nem soroltak.

Figyelemzavar kiinduláskor a betegek 97%-ánál, 3 hónap elteltével 67%-ánál volt megállapítható.

Bizonytalan vagy enyhe kategóriákba kiinduláskor a betegek 24%-át, 3 hónap múlva 54%-át sorolták. A 3 hónapos kezelés során a mérsékelt kategóriába sorolt betegek aránya 39%-ról 12%-ra, míg a kifejezett vagy súlyos kategóriába soroltaké 34%-ról 1%-ra csökkent.

A figyelemzavar átlag score értéke $4,01 (\pm 1,09)$ -ről indult, majd 1 hónap elteltével $3,09 (\pm 1,05)$, 3 hónap elteltével $2,34 (\pm 1,09)$ -re csökkent. Hasonló csökkenő tendenciát láttunk az absztrakt gondolkodás ($3,71 \pm 1,27$; $2,97 \pm 1,22$; $2,41 \pm 1,12$) és a fogalmi dezorganizáció ($3,49 \pm 1,31$; $2,81 \pm 1,20$; $2,24 \pm 1,10$) esetében is (8. ábra).

A kognitív funkciók változása bipoláris affektív zavarban

A kognitív funkciók, ezen belül a fogalmi dezorganizáció, az absztrakt gondolkodás és a figyelemzavar vizitről vizitre mindegyik vizsgált paraméterre vonatkozóan javulást mutatott.

Fogalmi dezorganizáció kiinduláskor a betegek 58%-át, 3 hónap után 31%-át érintette.

A tünetet bizonytalanannak vagy enyhének kiinduláskor 30%-uknál, 3 hónap elteltével 29%-uknál ítélték. A mérsékelt tünetet mutatók aránya 21%-ról 3%-ra, míg a kifejezetten súlyos vagy súlyos tünetet mutatók aránya 7%-ról 0%-ra csökkent. Extrém súlyos kategóriába egy beteget sem soroltak.

Az absztrakt gondolkodás nehézsége kiinduláskor a betegek 68%-át, míg 3 hónap után 49%-át érintette. Bizonytalan vagy enyhe tüneteket kezdetben 37%-uknál, majd 3 hónap elteltével 33%-uknál tapasztaltak. A mérsékelt tüneteket mutatók aránya 24%-ról 6%-ra, a kifejezett vagy súlyos kategóriába soroltaké 7%-ról 0%-ra csökkent. Extrém súlyos kategóriába egy beteget sem soroltak.

A figyelemzavarral küzdők aránya a kezdeti 94%-ról a 3. hónap végére 50%-ra csökkent.

Bizonytalan vagy enyhe kategóriákba kiinduláskor a betegek 36%-át, 3 hónap múlva 43%-át sorolták. A mérsékelt kategóriába sorolt betegek aránya 32%-

ról 7%-ra, míg a kifejezett vagy súlyos kategóriába soroltaké 25%-ról 0%-ra csökkent.

A figyelemzavar átlag score értéke $3,60 (\pm 1,23)$ -ról indult, majd 1 hónap elteltével $2,54 (\pm 1,17)$, 3 hónap elteltével $1,93 (\pm 1,03)$ -re csökkent. Hasonló csökkenő tendenciát láttunk az absztrakt gondolkodás ($2,59 \pm 1,33$; $2,09 \pm 1,18$; $1,65 \pm 0,93$) és a fogalmi dezorganizáció ($2,41 \pm 1,39$; $1,99 \pm 1,15$; $1,52 \pm 0,85$) esetében is (9. ábra).

AZ ÁLTALÁNOS KOGNITÍV MŰKÖDÉS, SZOCIÁLIS VISELKEDÉS ÉS ÁLTALÁNOS JÓLLÉT ÖSSZEFOGLALÓ ÉRTÉKELÉSE

Mindkét diagnosztikai csoportban az általános kognitív működés, a szociális viselkedés és általános jóllét vonatkozásában is már 1 hónappal a vizsgálat kezdetét követően javulás volt tapasztalható, mely a 3. hónap végére még kifejezettebbé vált (10-12. ábra). Szkizofrén betegek esetében 1 majd 3 hónap elteltével az általános kognitív teljesítmény a betegek 67%, majd 84%-ánál; a szociális viselkedés, kapcsolatok 64%, majd 85%-ánál; az általános jóllét 80%, majd 94%-ánál mutatott javulást. A sokat vagy nagyon sokat javult betegek aránya a 3. hónap végére általános kognitív teljesítmény esetében 51%-ot, a szociális viselkedés, kapcsolatok esetében 55%-ot, az általános jóllét vonatkozásában 65%-ot ért el.

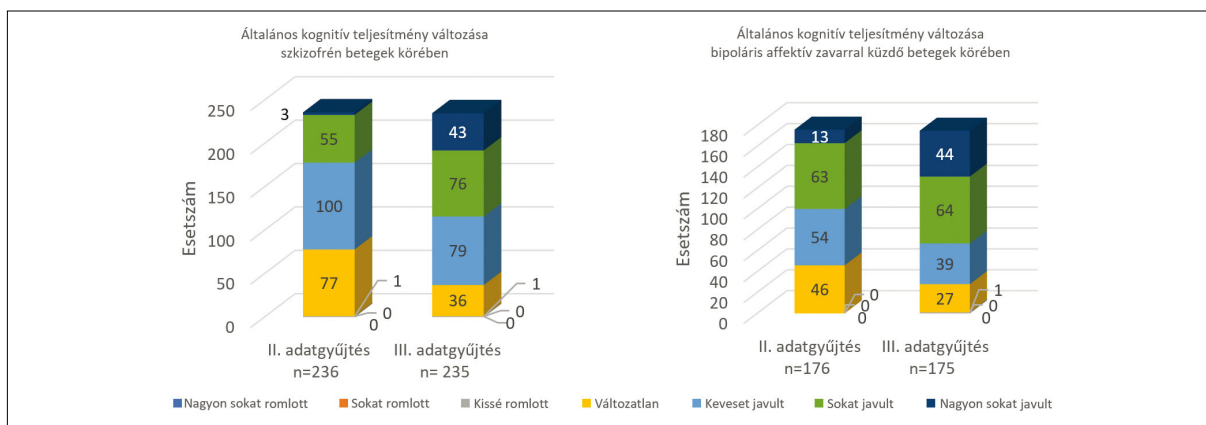
Bipoláris affektív betegek esetében 1 majd 3 hónap elteltével az általános kognitív teljesítmény a betegek 74%, majd 84%-ánál; a szociális viselkedés 79%, majd 87%-ánál; az általános jóllét 86%, majd 92%-ánál javult. A sokat vagy nagyon sokat javult betegek aránya a 3. hónap végére az általános kognitív teljesítmény esetében 62%-ot, a szociális viselkedés, kapcsolatok vonatkozásában 58%-ot, az általános jóllét terén 79%-ot ért el.

Extrapiramidális tünetek és prolaktinszint

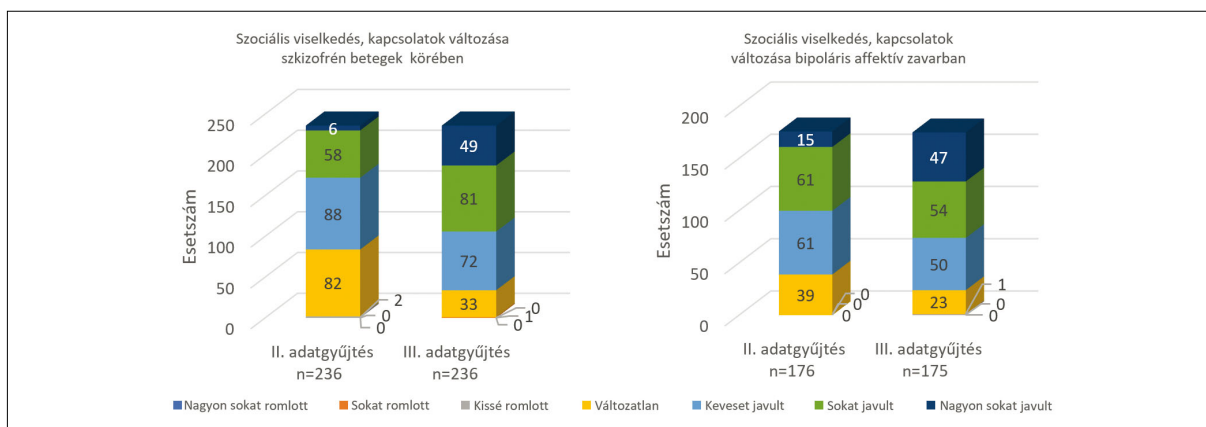
A mellékhatások szempontjából kiemelt jelentőségű extrapiramidális tünetek és az emelkedett prolaktinszintre utaló tünetek fennállása a vizsgálat során végig alacsony volt.

Extrapiramidális tünetek fennállását az 1. adatgyűjtés során 7 beteg (SCH:6; BPZ: 1) a 2. adatgyűjtés alkalmával 5 beteg (SCH: 3 BPZ: 2), míg a 3. adatgyűjtéskor 8 beteg (SCH:6; BPZ: 2) esetében jeleztek. Emelkedett prolaktinszintre utaló tünetek fennállását az 1. adatgyűjtés alkalmával 2 (BPZ), a 2. adatgyűjtéskor 1 (BPZ), a 3. adatgyűjtés során 2 (SCH:1, BPZ:1) beteg esetében jeleztek.

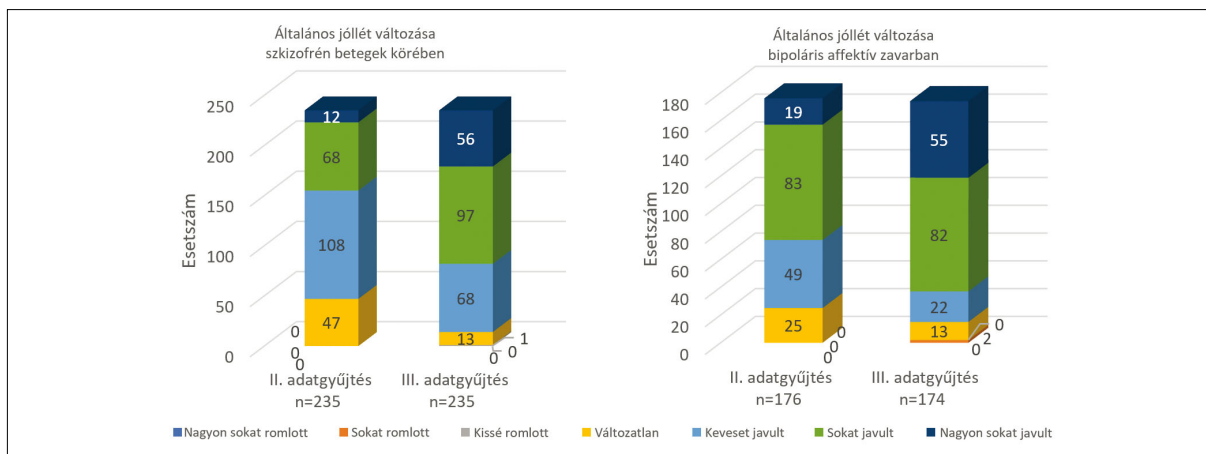
10. ábra Az általános kognitív működés változása a vizsgálat kezdetétől az 1. és 3. hónap végéig szkizofréniában és bipoláris affektív zavarban



11. ábra Szociális viselkedés, kapcsolatok változása a vizsgálat kezdetétől az 1. és 3. hónap végéig



12. ábra Az általános jóllét változása a vizsgálat kezdetétől az 1. és 3. hónap végéig



A 2. adatgyűjtést megelőzően végzett 14 vizsgálatból (SCH:8; BPZ: 6;), és a 3. adatgyűjtést megelőzően végzett 9 vizsgálatból (SCH:5; BPZ:4) is 1-1 esetben igazoltak emelkedett prolaktinszintet.

Nemkívánatos események/ mellékhatások

A betegek a vizsgált készítményeket jól tolerálták, közel 98%-uknál nem lépett fel mellékhatás.

A vizsgálat során 10 esetben jelentettek az aripiprazol kezeléssel feltételezhetően összefüggőnek ítélt nemkívánatos eseményt, melyeket 9 esetben enyhének, 1 esetben (obstipáció) közepesnek ítélték.

A szkizofrén betegek körében 2 esetben hányinger, hányás, 1-1 esetben obstipáció, ill. szedáció lépett fel.

A bipoláris affektív zavarral küzdő betegek körében jelentett 6 enyhe mellékhatás 2 esetben akathisia, 1-1 esetben súlynövekedés, szédülés, hatástalanság és a derealizációs-deperszonalizációs élmények felerősödése volt, ez utóbbi esetben az aripiprazol kezelés megszakítása mellett döntöttek. A többi esetben az aripiprazol terápiát folytatták, 2 esetben a dózist csökkentették, ill. egy esetben tüneti kezelést alkalmaztak.

Aripiprazol szérumszint meghatározás

A 34 vizsgáló közül mindössze egy orvos jelezte, hogy a praxisában lenne lehetőség az aripiprazol szérumszintjének meghatározására, de nem szokott ilyen vizsgálatot kérni. A többi vizsgálóhely azt a választ adta, hogy az ellátóhelyen nincs lehetőség aripiprazol szérumszint meghatározást kérni.

MEGBESZÉLÉS

Az irodalomból jól ismert, hogy az alacsony adherencia mind a szkizofrén, mind a bipoláris betegek körében jelentős problémát okoz, a megfelelő beteggyógyítás kulcsfontosságú a kezelés sikeréhez.

Hsien Li 2022-es tanulmánya arról számolt be, hogy a szkizofrén betegek 54,5–80%-a nem szedte rendszeresen a gyógyszereit, ami ismétlődő pszichiátriai tünetekhez és ismételt kórházi kezelésekhöz vezetett. (Hsien Li et al., 2023)

Bipoláris affektív zavarral küzdő betegek körében az epizódot követő egy éven belül a betegek kb. 60%-a nem működött együtt teljes mértékben a gyógyszeres kezeléssel, ami alacsony remissziós rátával, a relapszusok fokozott kockázatával és reziduális tünetekkel, pszichoszociális károsodásokkal járt. (Colom et al., 2005; Erdélyi-Hamza et al., 2021).

Az USA államaiban végzett CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) vizsgálatban a szkizofrén betegek 74%-a hagyta abba 18 hónapon belül a terápiát (Lieberman et al., 2005).

Egy 2019-ben végzett hazai tanulmány a szkizofrén betegek pszichiátriai ellátórendszerben való megjelenését elemezte. Azt találták, hogy az újonnan beállított szkizofrén betegek kb. 70%-a a beállítást követő hónapokban leállt a gyógyszereszedéssel. Az azt követő több mint 4 évben viszont a lemorzsolódás jóval kisebb volt. Az elemzések során a szerzők arra következtettek, hogy a rossz betegségbelátással rendelkező betegek sokszor nem jutnak el az egészségügyi ellátórendszerbe. Akik viszont önmaguk is igénylik a rendszeres gondozást, a pszichiátriai ellátórendszer meg tudja tartani őket (Makkos et al., 2019).

A gyógyszereszedéssel való együttműködés összetett jelenség, amelyet a beteggel (életkor, a betegség fennállásának az ideje, pszichopatológia tünetek, társult betegségek, alkoholfüggőség vagy egyéb tiltott szerhasználat), a környezettel (társadalmi helyzet, családi és szociális kapcsolatok), az ellátórendszerrel és gyógyszerrel (hatékonyság, mellékhatások, alkalmazhatóság) kapcsolatos tényezők egyaránt befolyásolnak (El-Mallakh & Findlay 2015; Acosta et al., 2012.).

Vizsgálatunkban a 12 hetes obszervációs periódus alatt a 414 aripiprazol kezelésben részesülő beteg 99%-a terápián maradt.

Ebben az aripiprazol készítmények kiemelkedő hatékonysága, kedvező mellékhatásprofilja és hosszútávú tolerálhatósága mellett feltételezhetően a bevont betegek köre (18 év feletti, többnyire évtizedes távlatban kezelt, cselekvőképességükben nem korlátozott, részvételüket önként vállaló betegek, akiknél a részvételt ellehetetlenítő betegség nem állt fenn) és az orvos-beteg kapcsolat is szerepet játszott.

Az, hogy döntően már évtizedes távlatban kezelt betegek kerültek a vizsgálatba bevonásra, részben azzal is összefügghet, hogy az aripiprazol szkizofrénia esetén a magyar finanszírozási protokoll szerint támogatottan csak 2. vonalban, bipoláris affektív zavarban kiemelt támogatással mániában, 4. választható szerként írható fel (NEAK-kiemelt indikációhoz kötött támogatás 2024.07.01.).

Az orvosok megítélése alapján 1 hónapos kezelést követően a beteg-együttműködés mindkét betegcsoportban a páciensek háromnegyede esetében problémamentesnek tűnt, és a 3. hónap végére döntően (kb. 80%-ban) nem változott, a BPZ csoportban a problémamentesnek tűnő betegek aránya még kis mértékben nőtt is.

Az eltérő módszertan miatt az adherencia orvosok és betegek általi értékelése objektíven nem összehasonlítható, azonban a betegek önértékelése kissé rosszabbnak tűnik, mint az orvosok véleménye. Az önértékelés alapján a magas adherenciájú csoportba 1 hónap után a betegek 55%-a, míg 3 hónap után 57%-a sorolta magát, ami nagyjából változatlan állapotot mutatott. A 3. hónap végére a bipoláris affektív zavarral küzdők között a magas adherenciájú csoportba sorolható betegek aránya nőtt (54%-ról 61%-ra), viszont mindkét betegcsoportban 3-3%-kal nőtt az alacsony adherenciájú betegek aránya is, de még így is az alacsony adherenciájú betegek csoportjába 1 hónap után a betegek 6%-a, 3 hónap után 9%-a tartozott.

Kiinduláskor a szkizofrén betegek esetében magasabb aripiprazol dózisok kerültek beállításra. Míg a szkizofrén betegek 32%-ánál, addig a bipoláris affektív zavarral küzdők 49%-ánál alkalmazták a legalacsonyabb, 10 mg-os dózist. A legmagasabb, 30 mg-os dózist a szkizofrén betegek 21%-a, a bipoláris affektív betegséggel küzdők 14%-a kapta. A 3 hónapos megfigyelés során az aripiprazol dózisát mindkét diagnózis esetén a betegek 22%-ánál változtatták, többnyire a magasabb dózisok irányába.

A képet azonban árnyalják az egyidejűleg alkalmazott egyéb antipszichotikus, illetve hangulatstabilizáló kezelések.

Kiinduláskor a szkizofrén betegek 29%-a, a bipoláris zavarral küzdők 18%-a állt kombinált antipszichotikus kezelés alatt. Egyidejű hangulatstabilizáló kezelésben a szkizofrén betegek kb. 4%-a, viszont a bipoláris affektív zavarral küzdők 51%-a részesült. A bipoláris affektív zavar kezelésére vonatkozó szakmai ajánlás a lítium vagy valproát és az aripiprazol kombinációt a mania kezelésére elsőként választandó kombinációként ajánlja (Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelv, 2016). Ebben a vonatkozásban a guideline követési aránya a vizsgálatunkban alacsonynak mondható.

Az irodalmi adatokból ismert, hogy mind a szkizofrénia, mind pedig a bipoláris affektív zavar esetében jelentős a társult szorongásos és depresszív betegségek, illetve a drog és/vagy alkohol problémák gyakorisága.

Vizsgálatunkban társult pszichiátriai betegség (leggyakrabban szorongásos zavarok) a betegek 29%-ánál jelentkezett, ez az arány a szakirodalom adataihoz képest alacsonyabb. (Buckley et al., 2009; Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelv, 2016)

A drog/alkohol dependencia alacsonyabb aránya a betegek szűrésének, „nem bevonásának” is köszönhető.

A betegség súlyossága mindkét betegcsoportban vizitről vizitre enyhülést mutatott.

A javuló tendencia mind a CGI-S, mind pedig a 2. és 3. adatgyűjtés alkalmával rögzített CGI-I skála adatai alapján, mindkét diagnosztikai csoportban egyértelműen megfigyelhető volt.

A CGI-S pontszámok szkizofrénia esetében 4,45-ről 3,86-ra majd 3,33-ra, bipoláris affektív zavar esetében 4,38-ról 3,5-re majd 2,92-re csökkentek.

A CGI-I skála alapján 3 hónap elteltével a betegek 96%-a javulást mutatott. A szkizofrén betegek 69%-a nagyon sokat vagy sokat javult, bipoláris affektív betegek esetében ugyanez az arány 81% volt.

Szkizofrénia esetében 5 vezető tünet közül a negatív tünetek (30%) és a téveseszmék (28%) voltak a leggyakoribbak.

Bipoláris affektív zavarban a több választható vezető tünet következtében a tüneti kép nagyobb változatosságot mutatott. A 12 megadott tünet közül leggyakrabban a csökkent alvásigényt (19%), az irritabilitást (15%), a hangulati emelkedettséget (13%) és a fokozott beszédkézséget (13%) jelölték.

A tünetek súlyossága a pontszámok alapján minden vezető tünet esetében a közepesen súlyos kategóriába volt sorolható, az átlag értékek bipoláris zavarban voltak kissé magasabbak.

Mindkét diagnózis esetében a 3. hónap végére a tünetek több, mint 90%-a javult (SCH: 94%, BPZ: 93%).

A kognitív károsodás a szkizofréniának és a bipoláris zavarnak is alapvető jellemzője. A két betegcsoport esetében a neuropszichológiai profilok átfedésben vannak, a különbségek inkább mennyiségiek. A kognitív hiányosságok mindkét rendellenesség esetén már korai szakaszban, az első mániás vagy pszichotikus epizód során felismerhetők, de szkizofréniában a zavarok általában súlyosabbak, és általában már a tünetek megjelenése előtt jelen vannak, ami a bipoláris zavar esetében legfeljebb egyes alcsoportokra igaz. Az még nem tisztázott, hogy az egyes kórképek esetében a kognitív károsodások neuropszichológiai alapjai mennyiben térnek el egymástól. (Bortolato et al., 2015, McCutcheon et al., 2023)

Bár az irodalmi adatok azt sugallják, hogy minden antipszichotikum hasonlóan csekély hatással van a kognitív funkciókra (McCutcheon et al., 2023), jelen vizsgálatunkban az aripiprazol kezelés során a kórképek általános tüneteivel párhuzamosan a kognitív funkciók is fokozatos javulást mutattak.

A fokozatos tüneti javulás a két diagnosztikai csoportban a kognitív funkciók mindegyikére (fogalmi dezorganizáció, absztrakt gondolkodás, figyelemzavar) kiterjedt.

A PASS kogníció/dezorganizáció komponensei alapján meghatározott elemek közül (fogalmi dezorganizáció, az absztrakt gondolkodás nehézségei, a figyelemzavar) szkizofréniában a kiindulási pontszámok mindegyik funkció esetében meghaladták a bipoláris affektív zavarban látott értékeket, de a csökkenés mindegyik zavar esetében egyértelműen megmutatkozik.

A külön vizsgált általános kognitív működés, a szociális viselkedés és az általános jóllét vonatkozásában is az előzőekhez hasonlóan fokozatos javulás volt megfigyelhető.

A betegek az aripiprazol kezelést végig jól tolerálták, közel 98%-nál nem lépett fel mellékhatás. Súlyos mellékhatásnak egyedül a gyógyszer kihagyása következtében kialakult relapszus miatti kórházi felvétel minősült. A 10, döntően enyhe feltételezett mellékhatás között hányás, hányinger, akathisia, súlynövekedés, vertigo, obstipáció, szedáció szerepeltek. Az esetek beleillenek a készítmény ismert mellékhatás spektrumába. A gasztrointesztinális tünetek sok esetben csak átmenetileg állnak fenn. Az aripiprazol kedvező metabolikus profillal rendelkezik, kevésbé okoz hízást és jellemzően nem okoz hiperprolaktinémiát. (Citrome, 2006) Ezzel összhangban van, hogy a vizsgálat során végzett 23 prolaktinszint meghatározásból mindössze 2 esetben igazoltak emelkedett prolaktin szintet.

Az aripiprazol metabolizmusában részt vevő enzimekre nagy egyéni variabilitás jellemző, a hatás elmaradás és a mellékhatások elkerülésében segítségünkre lehet az aripiprazol vérszintek folyamatos nyomon követése (Kirschbaum et al., 2008; Hiemke et al., 2018), ezzel a személyre szabott kezelés elősegítése. A vizsgálat adatai alapján hazánkban az aripiprazol vérszint meghatározás nem része a napi gyakorlatnak, a kezelése során aripiprazol vérszint meghatározásra nem került sor.

A valós környezetben végzett hazai vizsgálat megerősítette, hogy az aripiprazol akár mono- akár kombinációs terápiaként hatékony, jól tolerálható megoldást jelenthet mind a szkizofréniában, mind pedig a bipoláris affektív zavar I. típusában a mánia kezelésében és megelőzésében.

NYILATKOZAT: A tanulmány a KRKA által szponzorált kutatás eredménye. A tanulmányban résztvevő szerzők anyagi juttatásban részesültek a kutatás során nyújtott szakmai munkájukért. A támogatás a kutatás lebonyolítását, az adatok elemzését, valamint a publikálás folyamatát segítette elő. A szponzoráció ténye nem befolyásolta a tanulmány eredményeit, következtetéseit és szakmai függetlenségét.

IRODALOM

1. Acosta, F. J., Hernández, J. L., Pereira, J., Herrera, J., Rodríguez, C. J. (2012) Medication adherence in schizophrenia, *World J Psychiatry* 2: 74-82.
2. Anderson, A. E., Mansolf, M., Reise, S. P., Savitz, A., Salvatore, G., Li, Q., Bilder, R. M. (2017) Measuring pathology using the PANSS across diagnoses: Inconsistency of the positive symptom domain across schizophrenia, schizoaffective, and bipolar disorder *Psychiatry Res.* December ; 258: 207-216.
3. Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Carvalho, A. F. (2015) Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11:3111-3125.
4. Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., Castle, D. J. (2009) Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin* 35: 383-402.
5. Busner, J., Targum, S. D. (2007) The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice, *Psychiatry* July 29-37.
6. Citrome, L. (2006) A review of aripiprazole in the treatment of patients with schizophrenia or bipolar I disorder, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*:2:427-443.
7. Colom, F., Vieta, E., Tacchi, M. J., Sanchez-Moreno, J., Scott, J. (2005) Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 7 (Suppl 5): 24-31.
8. El-Mallah, P., Findlay, J. (2015) Strategies to improve medication adherence in patients with schizophrenia: the role of support services *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11:1077-1090.
9. Erdélyi-Hamza, B., Elek, L. P., Gonda, X. (2021) Le lehet-e szállni a hullámvásútról? A bipoláris affektív zavarok pszichoterápiás kezelésének lehetőségei, *Neuropsychopharmacol Hung.* 23: 296-307.
10. Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., Eckermann, G., Egberts, K., Gerlach, M., Greiner, C., Gründer, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Hefner, G., Helmer, R., Janssen, G., Jaquenoud, E., Laux, G., Messer, T., Mössner, R., Müller, M. J., Paulzen, M., Pfuhlmann, B., Riederer, P., Saria, A., Schoppek, B., Schoretsanitis, G., Schwarz, M., Silva Gracia, M., Stegmann, B., Steimer, W., Stingl, J. C., Uhr, M., Ulrich, S., Unterecker, S., Waschgler, R., Zernig, G., Zurek, G., Baumann, P. (2018) Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 *Pharmacopsychiatry* 51:9-62.
11. Hsien, I. L., Hsieh W. L., Liu W. I. (2023) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Adherence Therapy and Its Treatment Duration in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders, *Patient Preference and Adherence* 17:769-780.
12. Kikuchi, T., Maeda, K., Suzuki, M., Hirose, T., Futamura, T., McQuade, R. D. (2021), Discovery research and development history of the dopamine D2 receptor partial agonists, aripiprazole and bexipiprazole *Neuropsychopharmacol Rep*; 41:134-143.
13. Kirschbaum, K. M., Müller, M. J., Malevani, J., Mobascher, A., Burchardt, C., Piel, M., Hiemke, C. (2008) Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2008; 9: 212-218.
14. Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S. E., +5, for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005) Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia, *N Engl J Med* 353:1209-1223.

- 15 Makkos, Z., Kovács, T., Gaál, P. (2019) Antipszichotikum gyógyszerkiváltási adatok és szkizofrén betegek pszichiátria ellátórendszerben való megjelenésének elemzése, *Neuropsychopharmacol Hung* 21): 164–169.
- 16 McCutcheon, R. A., Keefe, R. S. E., McGuire, P. K. (2023) Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment, *Molecular Psychiatry* 28:1902–1918.
- 17./ McIntyre, R. S., Daniel, D. G., Vieta, E., Laszlovsky, I., Goethebeur, P. J., Earley, W. R., Patel, M. D. (2023) The efficacy of cariprazine on cognition: a post hoc analysis from phase II/III clinical trials in bipolar mania, bipolar depression, and schizophrenia *CNS Spectrums* 28(3), 319–330.
- 18 Morinsky, D. E., Green L. W., Levine D. M. (1986) Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence, *MEDICAL CARE* Vol. 24, No. 1.
- 19 Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Mezquita, L., Martinez-Gras, I., Sanchez-Morla, E. M., Mesa, N., Manuel-Ibañez, I., Diez-Martin, J., Jimenez-Arriero, M. A., Lobo, A., Santos, J. L., Palomo, T., and PARG (2012) Cognition and the five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale in schizophrenia, *Schizophrenia Research* 143:77–83.
- 20 Sümegi A. (2014) Szkizofrén beteg: az adherenciaproblémák jelentősége, *Pharma Online archivum* https://pharmaonline.hu/cikk/szkizofren_beteg_az_adherenciaproblemak_jelentosege (utolsó elérés: 2024.07.15.)
- 21 Wallwork, R. S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D. R., Dickinson, D., (2012). Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 137, 246–250
- 22 Arisppa® alkalmazási előírás 2023. április 10.
- 23 Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság Egészségügyi Szakmai Kollégium: Egészségügyi szakmai irányelv – A bipoláris affektív betegségek diagnosztikájáról és terápiájáról 2016.
<https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index>
(utolsó elérés: 2024.07.15.)
- 24 NEAK-közlemény a finanszírozási eljárásrendekről; A szkizofrénia antipszichotikus gyógyszeres kezelésének finanszírozási eljárásrendje 273. old. 1.
https://www.neak.gov.hu/pfile/file?path=/felso_menu/szakmai_oldalak/finanszirozasi_protokollok/hatalyos/hatalyos_neak-kozlemeny-a-finanszirozasi-eljarasrendekrol-egyestett_20240104&inline=true (utolsó elérés: 2024.07.15.)
- 25 NEAK- A kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegcsoportok, indikációs területek és felírásra jogosultak köre 2024.07.01
https://www.neak.gov.hu/pfile/file?path=/letoltheto/ATFO_dok/gyogyszer/ind/EU_kiemelt_tamogatasi_lista_2024_07_01.pdf&inline=true (utolsó elérés: 2024.07.15.)

Real-world experience of aripiprazole treatment in patients suffering from schizophrenia and bipolar affective disorder type I – Ariad study

The partial D2 receptor agonist aripiprazole, initially referred to as a third-generation antipsychotic, has been widely used in the treatment of schizophrenia and later bipolar affective disorder in many countries since the 2000s. **Objective:** In the present non-interventional study among psychiatrists, we aimed to collect real world data (RWD) data on experiences gained with aripiprazole treatments under domestic real-life conditions. During the three-month follow-up, we examined remaining on therapy and patient cooperation as primary goals, and we also analyzed the characteristics of the patients undergoing treatment, the most typical therapeutic decisions for each disease, the effectiveness and safety of the product under real-life conditions, and the practice of aripiprazole blood level determination supporting personalized treatment. **Patients and methods:** The open-label, multicentre, prospective study included a total of 414 patients of 34 psychiatrists over 18 years of age with schizophrenia (SCH) (n=237) or bipolar affective disorder (BPZ) type I (n=177) whose aripiprazole (10mg, 15mg and 30mg) treatment was set according to the summary of product characteristics, independent of the study. Data were recorded when the patient was enrolled and after 1 and 3 months. Patient cooperation was evaluated by physicians and also by patients, using a self-assessment questionnaire (Morisky Green Levine /MGL). Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale was used to assess disease severity, and Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) to assess changes in the disease severity. The development of cognitive function was investigated based on the components of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) cognition/desorganization. **Results:** 99.3% of the 414 patients remained on aripiprazole throughout the 12-week study period, only 3 discontinued. Physicians assessed patients' adherence "seemingly trouble-free" to aripiprazole treatment in 74.8% (SCH: 73.3%; BPZ: 76.8%) after 1 month and in 76.8% (SCH: 72.9%; BPZ: 82.2%) after 3 months. Based on MGL self-assessment questionnaires completed by patients, 55.4% of patients (SCH: 56.5%; BPZ: 53.8%) belonged to the high adherence group after 1 month and 57.2% (SCH: 54.9%; BPZ: 60.5%) after 3 months. 76% of patients were taking aripiprazole alone as an antipsychotic. 29% of schizophrenic patients and 18% of people with bipolar affective disorder received the drug in combination with other antipsychotics. 51% of patients with bipolar affective disorder received concomitant mood stabilizing treatment. Based on CGI-I values, 74.1% of patients improved much or very much after 3 months. Gradual improvement was also observed in the cognition/desorganization components of PANSS in both patient groups. Patients well-tolerated the medication. Adverse reaction happened in only 10 cases, these were predominantly mild. Aripiprazole blood levels were not measured during treatments. **Conclusions:** The effectiveness, favorable side effect profile, good tolerability and the strengthened doctor-patient relationship experienced under real-life conditions in outpatient care may all have played a role in staying on therapy at an even higher rate than expected, maintaining good adherence, and consequent good efficiency. Aripiprazole blood level determination and the related personalized treatment approach are currently not part of daily practice in Hungary.

Keywords: aripiprazole, schizophrenia, bipolar affective disorder, real life study, adherence, efficiency

