

# A SZKIZOFRÉRIA KOMPLEX TERÁPIÁJA

GASZNER PÉTER

SE Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szkizofrénia nem tekinthető egységes kórképnek, tünetmentesség azonban több megközelítéssel is elérhető. Az utóbbi több, mint ötven év a klinikai pszichofarmakológia meggyőző sikerét hozta, de az intenzív pszichoterápia, és egyes szocioterápiás módszerek is segítenek. Kidolgozásra került a szkizofrénia komplex terápiája, mely a klinikai pszichofarmakológiát (többnyire antipszichotikumokat) egy időben, együtt alkalmazza a pszichoterápiával (leggyakrabban kognitív pszichoterápiával), a szocioterápiával és a pszichiátriai rehabilitációval: megfelelő időben nagyobb intenzitással egyik vagy másik eljárást végezve. A több évtizedes tapasztalat után vizsgálatot végeztünk, melynek során összehasonlítottuk a monoterápiában (30 beteg), kombináltan (két vagy több) adott antipszichotikum (30 beteg) és a komplex terápia (254 beteg) hatásosságát. Irodalmi adatokkal is alátámasztottuk a komplex terápia meggyőző effektusát.

Az antipszichotikumok, elsősorban a második generációs antipszichotikumok igen hatékonyak szkizofréniaiban. A risperidon bizonyítottan hatásos készítmény. Indikációs területei: első pszichotikus epizódok, akut szkizofrén exacerbációk, krónikus szkizofrénia, demens betegek viselkedészavarának kezelése, bipoláris zavar mániás fázisa, magatartás zavarok kezelése.

**KULCSSZAVAK:** szkizofrénia, biológiai pszichiátriai terápia, komplex pszichiátriai terápia, risperidon

## COMPLEX THERAPY OF SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia is not a consistent illness, but the symptoms free state do may achieve with different methods. During the last fifty years the clinical psychopharmacology improved very quickly, but the psychotherapy and sociotherapy as well. The complex therapy of schizophrenia is a new method: the psychopharmacons together with psychotherapy (first of all with cognitive one), sociotherapy and psychiatric rehabilitation. During the acute or chronic phase of schizophrenia the psychopharmacons are the first line treatment, but the complex therapy is better. In the last forty years we tested this new therapy, finally conducted a clinical trial: with one psychopharmacoon (monotherapy), with two or three psychopharmacons (combination) and with the complex therapy (one psychopharmacoon together with psychotherapy, sociotherapy and psychiatric rehabilitation).

The antipsychotics, first of all the second generations have a very good efficacy. Risperidone is proven to be an efficient product. Fields of indication: first psychotic episode, acute schizophrenic exacerbation, chronic schizophrenia, the treatment of behavior disorder in dementia, maniac phase of bipolar disorder, treatment of behavioral disorders.

**KEYWORDS:** schizophrenia, biological psychiatric therapy, complex therapy, risperidone

## Bevezetés

A szkizofrénia nem egységes kategória, a DSM-V összeállításakor felvetődött, hogy helyette szindrómákról ill. szindróma-csoportokról beszéljünk. A terápiát illetően azonban meglehetősen egységes az álláspont. A biológiai pszichiátrian az antipszichotikumok adását elengedhetetlenül szükségesnek tartják mind az akut, mind a krónikus fázisban, bár egyes – a különböző pszichoterápiás irányzatoknál – esetekben a pszicho-szo-

cioterápiát részesítik előnyben. Ez a két meghatározó irányzat többnyire a maga törvényszerűségét tartja egyedül elfogadhatónak. Egyben azonban egyetértés van: az akut fázisban a szkizofrénia minden formájában antipszichotikumot kell adni, így az első generációs antipszichotikum (neuroleptikum) ill. a második generációs (atípusos) antipszichotikum egyaránt választható. A betegségbelátás gyakori hiánya miatt a betegek többnyire nem hajlandók gyógyszert szedni, pl: a veszélyez-

tető állapotban parenterális adagolással célszerű kezdeni (Stahl, 2002). A szkizofrénia farmakoterápiája általánosan elfogadott, néhány készítményt azonban érdemes kiemelni.

A gyógyszeralkalmazás adatait figyelve tapasztalható, hogy a típusos antipszichotikumok közül az igen jó terápiás hatással rendelkező haloperidol a nemzetközi és a hazai bevezetés óta a legnépszerűbb készítmény lett, melynek felhasználását a mellékhatások valamint a második generációs antipszichotikumok megjelenése csak kis mértékben csökkentette. Ma mindenképpen az egyik leghatásosabb neuroleptikumként tartják számon; a második generációs készítményeket is figyelembe véve, számos szerző tartja a hatásos és elsőként választható szerek között (Sadock és Sadock, 2006). Ennek az sem mond ellent, hogy a CATIE nagy formátumú vizsgálatsorozatban nem ez volt a referens molekula (Davis és mtsai, 2003; Stevens és Lieberman, 2003; Swartz és mtsai, 2003). A második generációs készítmények közül a clozapinról van a legtöbb tapasztalat, azonban a legmunkaigényesebb utánkövetést (laboratóriumi és egyéb rendszeres ellenőrzéseket) igényel számos mellékhatása (elsősorban az agranulocitózis és thrombocitopenia) miatt; jó terápiás hatása okán a korábban más antipszichotikumokra rezisztens szkizofréniaiban ajánlják (Stahl, 2002). Az olanzapin hatásosságát tükrözi a CATIE vizsgálatsorozat is (Swartz és mtsai, 2003), azonban a mellékhatások (cukorháztartás zavara, hormonháztartás zavar stb.) miatt óvatosan adagolható. A risperidon előnyös terápiás hatása mellett a kedvező mellékhatás profil a jellemző, és így alapvető gyógyszerre vált a szkizofrénia kezelésében (Simon, 2006).

A szkizofrénia biológiai pszichiátriai kezelésénél a nagy fontosságú antipszichotikumok mellett az alvásmegvonásos illetve a fényterápiának nem jut szerep. A relaxációban – tehát rövid hatású altató és izomrelaxáns alkalmazása során – történő ES kezelés, a korábban igen népszerű és a szkizofréniaiban is gyakran alkalmazott terápiás módszer az antipszichotikumok megjelenésével, a második generációs készítmények népszerűségével háttérbe szorult, szinte csak a terápiaerezisztens kataton szkizofréniaiban alkalmazzák. (Gazdag, 2005). Az alkalmazás módjában és gyakoriságában is megoszlanak a vélemények. Elégséges heti kétszeri, egy-egy relaxációban egy-egy alkalommal, a legkisebb áramerősséggel (és legrövidebb ideig), de

bizonyítottan görcsöt okozva, összességében 3-10 alkalommal adni (Fink, 1999).

A koponya magnetoterápiáját illetően nincs az irodalomban meggyőzően bizonyított javuló eset. A pszichochirurgia igen sokat fejlődött az elmúlt évtizedekben, a stereotaxis aránylag roncsolásmentes idegsebészeti eljárás, alkalmazására azonban rendkívül ritkán kerül sor. Hatásossága a jól kiválasztott esetekben meggyőző lehet (Sadock és Sadock, 2006). Egyéb biológiai pszichiátriai terápiás módszer (inzulin kóma, atropin kóma stb.) ma már nem jön számításba.

A szkizofrénia monoterápiájában a csak pszicho- vagy szocioterápia egyes speciális területeken lehetséges. Így ennek alkalmazását a pszichoterápiás szakterületen – időigényessége ellenére is – nem a szkizofrénia egyes altípusai, inkább a pszicho-szocioterápiára való reagálás alapján szelektálják. Leghatásosabbnak tűnik a Beck (1976) által bevezetett kognitív pszichoterápia, melynek egyéni és kiscsoportos módszerrel való alkalmazása egyaránt hatásos lehet (Sadock és Sadock, 2006). Más pszichoterápiás módszerek, így a pszichoanalízis, az expresszív vagy szupportív pszichoterápia, a rövid pszichoterápiás eljárások, az interperszonális pszichoterápia, a pszichodráma, a kombinált egyéni és csoport pszichoterápia, a család- és párterápia, a biofeedback, a különböző magatartásterápiák, a hipnózis stb. rendelkeznek olyan gyakorlattal, mely a szkizofrénia egyes formáiban hatásos.

A pszicho-szociális terápia és a rehabilitáció, a zeneterápiától a „social skilling”-ig, az egyéb kreatív módszerektől a táncterápiáig és klubterápiáig igen széles körben használatosak. Fontos, hogy egy-egy eljárás rutinszerűen és a lehető legnagyobb alapossággal kerüljön felhasználásra, illetve egyénre szabott legyen.

A szkizofrénia terápiájában a kombinált pszichoterápia – a pszichofarmakoterápia és pszichoszociális terápia rehabilitációval kiegészítve – évek óta foglalkoztatja a pszichiátereket, és alkalmazták többnyire a szkizofrénia speciális esetekben (pl. családi halmozódás, „overprotective” anya stb.)

Az elmúlt csaknem negyven évben a Pécsi Orvostudományi Egyetem Ideg-és Elmeklinikája pszichiátriai osztályán, majd az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben rutinszerű gyógymódként komplex pszichiátriai terápiát – azaz a pszichopharmakonokat pszicho-szocioterápiával

és pszichiátriai rehabilitációval együtt – alkalmaztunk. Ezen komplex terápiáról számolunk be.

### Beteganyag és módszer

Az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet II. Pszichiátriai Osztályáról 314 szkizofréni kóris-mével kezelt bent fekvő beteg vett részt a vizsgálatban. A diagnózis megállapítása DSM-IV-TR kritériumok alapján történt. A 157 nő és 157 férfi életkora 17-64 év között változott, az átlagos életkor  $39 \pm 15.5$  év volt. A betegeket három csoportba osztottuk. Az elsőben (30 beteg adatait az 1. táblázat mutatja) monoterápiában kapták az antipszichotikumot, a másodikban kettő vagy három antipszichotikumot kombinációban, a harmadikban egy fajta antipszichotikumot, pszichoterápiával (kognitív pszichoterápia), szocioterápiával és pszichiátriai rehabilitációval kombináltuk (lásd 1. táblázat).

Az antipszichotikumokat (3-9 mg haloperidol, vagy 4-6 mg risperidon, vagy 10-20 mg olanzapin, vagy 300-700 mg quetiapin, vagy 150-425 mg clozapin) fokozatosan emelkedő dózisban, per os monoterápiában (első csoport), az előző készítményeket kettő, ritkán három kombinációjával (második csoport) illetve az előbbi egy-egy antipszichotikumot kognitív pszichoterápiával (hetente két alkalommal, kis csoportos foglalkozásban), napi szocioterápiával (zeneterápia, kreatív terápia, tánc terápia) és munkaterápiás rehabilitációval kombináltuk (harmadik csoport). Mindhárom csoportban a kezelést három hónapon keresztül szimpla vak módszerrel folytattuk. A terápia megkezdése előtt, majd alatta egy illetve három hónap után a Clinical Global Impression (CGIS) skálával végeztünk felmérést. A kiindulási értékhez viszonyítva legalább három pont növekedést vettünk javulásnak, illetve regisztráltuk a tünetmentességet (ha ez fenn állt).

A klinikai állapot illetve javulás mértékeként vizsgáltuk, hogy a betegcsoportokon belül hány betegnél volt öngyilkossági kísérlet (suicidium a megfigyelt csoportokban nem volt). Öngyilkossági kísérletként értékeltük, ha betegünk suicid cézzal bármilyen kísérletet követett el.

A csak egyfajta antipszichotikumot szedő csoportból egy hónap után 18 beteg állapota javult, vagy vált tünetmentessé, ez három hónap után 20 beteg volt (60 illetve 66.6%). Tíz beteg állapota nem változott lényegesen, vagy romlott (három hónapon keresztül ugyanazt az antipszichotikumot adva).

A második csoportban, ahol kettő vagy három antipszichotikumot kombinációban kapták a szkizofréni betegek, egy hónap után 19, három után 24 beteg állapota jelentősen javult (63.3 illetve 80%).

A komplex pszichiátriai terápiában részesült harmadik csoportban egy hónap után 211 szkizofréni beteg, három hónap után 231 javult vagy vált tünetmentessé (82.7 illetve 91.3%) (2. táblázat).

Az első csoportban három hónap alatt 2 beteg (6.7%), a másodikban 1 (3.3%), a harmadikban 2 beteg (0.79%) kísérelt meg öngyilkosságot. (Mindegyikük gyógyszert vett be, állapotuk a kelő beavatkozással néhány nap után rendeződött.) (3. táblázat).

1. táblázat

Vizsgálatok a komplex pszichiátriai terápiával (szimpla vak vizsgálatok)	
I. csoport	a betegek csak egyfajta pszichofarmakonnal
II. csoport	a betegek kettő vagy több pszichofarmakonnal
III. csoport	a betegek komplex pszichiátriai terápiával
Hatásvizsgálat bent fekvő betegeknél (CGIS)	
I csoport	Nemek: 14 nő, 16 férfi Életkor: 18-63 év (átlag 38,5 év) Diagnózis: szkizofréni (DSM-IV)
II. csoport	Nemek: 12 nő, 18 férfi Életkor: 17-64 év (átlag 40,2 év) Diagnózis: szkizofréni (DSM-IV)
III. csoport	Nemek: 131 nő, 123 férfi Életkor: 17-64 év (átlag 40,1 év) Diagnózis: szkizofréni (DSM-IV)

2. táblázat

Javulás a pszichofarmakon és a komplex pszichiátriai terápiával (szimpla vak vizsgálatok)	
Responderek (javultak)	
I. betegcsoport	N=30 66,6%
II. betegcsoport	N=30 83,9%
III. betegcsoport	N=254 91,2%

CGIS-vel mérve (3 pont javulás vagy több)

3. táblázat

Paraszuicidium (szuicid gondolatok és kísérletek)	
I. betegcsoport: N= 30	6,7% = 2 beteg
II. betegcsoport: N=30	3,3% = 1 beteg
III. betegcsoport: N=254	0,78% = 2 beteg

### Megbeszélés

A szkizofréni gyógykezelése sokrétű feladat, mivel nem egységes kórképről van szó. A biológiai pszichiátriai (elsősorban az antipszichotikumok) módszerek mellett teret kapnak a pszichoterápiás

és szociálpszichiátriai eljárások, valamint az igen fontos rehabilitáció is. A komplex pszichiátriai gyógymód ötvözve alkalmazza mindezen eljárásokat, amint ezt tettük közel negyven évi gyakorlatban ,majd szimpla vak módszerrel felmérést végeztünk. Kontroll csoportot etikai okokból nem használtunk: úgy gondoltuk, szkizofrén beteg terápia nélkül huzamos ideig nem maradhat.

Az eredményeket összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy a komplex pszichiátriai terápia lényegesen hatásosabb, mint a monoterápiában vagy kombinációban adott antipszichotikum. A komplex terápia azonban – a korábbi, több évtizedes tapasztalatok alapján is észlelhető volt – nem jelenti az antipszichotikumok, a pszicho- és szocioterápia, valamint a pszichiátriai rehabilitáció automatikus, meghatározott elegy-kombinációt. A szkizofrénia akut fázisában az antipszichotikumok adása a lényeges, ilyenkor – pl. a betegség-belátás hiánya miatt – a pszichoterápia nehezen keresztülvihető. Az akut fázis lezajlása után viszont a pszicho-szocioterápián van (lehet) a hangsúly. De az egyes állapotokban is folyamatosan változhat az arány. Mint ahogy minden pszichiátriai kezelésénél, a szkizofréniaiban is igen fontos, hogy egyénre szabottan történjen a gyógyítás. A másik fontos tényező, hogy minden terápia a beteggel való részletes megbeszélés, egyeztetés alapján történjen. Ilyen szempontból is gyakran tapasztalható, hogy a pszicho- és szocioterápiával szemben kisebb az ellenállás, mint a lényegesen fontosabb farmakoterápiával szemben.

Az utóbbi évek kutatásai bizonyítják, hogy a pszicho- és szocioterápiában is elérhetőek azok az agyi kémiai változások, amik a szkizofréniaiban kialakuló kóros anyagcserét rendezik. Meltzer (1999) a dopamin szint rendeződését írta le szkizofréniaiban pszichoterápia során. Számos szerző számol be a pszicho- és szocioterápia agyi neurotranszmitter anyagcsere rendeződést eredményező hatásáról (Chaouloff, 1997; Free és mtsai 1998; Infante és mtsai, 2000; Friedmann és Coats, 2000) ill. agyi történéseket okozó effektusáról. Tehát a pszicho- és szocioterápia segíti az antipszichotikumok agyi anyagcserét rendező hatását.

Következtetésként megállapítható, hogy az antipszichotikumok hatásosak a szkizofrénia akut és krónikus fázisában, a pszichotikus tünetek rendezésében; feltételezve a szkizofréniaiban észlelhető kóros agyi anyagcsere zavar rendeződését. Korábbi irodalmi adatok (Sadock és Sadock, 2006), több évtizedes klinikai gyakorlat és a relatíve nagy szá-

mú szkizofrén betegnél történt vizsgálatok megerősítették, hogy a komplex pszichiátriai terápia – az antipszichotikumokkal együtt alkalmazott intenzív pszicho- szocioterápia kiegészítve pszichiátriai rehabilitációval – lényegesen hatásosabb mint az önmagában alkalmazott farmakoterápia ,és okoz javulást vagy tünetmentességet.

A több évtizedes megfigyelés illetve a klinikai vizsgálatok során számos antipszichotikumot, így első és második generációs készítményeket egyaránt alkalmaztunk; ennek során a risperidon mind klinikai hatásában, mind előnyös mellékhatás profilját illetően az egyik legkedveltebb készítménynek bizonyult.

Az antipszichotikum megválasztásánál lényeges szempont, hogy a pszichózis (szkizofrénia, szkizoaffektív pszichózis, időskori pszichózis ,organikus pszichoszindróma) mellett észlelhető- e depressziós vagy intenzív szorongásos tünet (Nakanishi és mtsai, 2006), illetve elégséges-e a monoterápia (olyan készítmény választása, mely egyedül alkalmazva képes mindezen tünetek rendezésére), vagy kombinációt szükséges alkalmazni. A szer megválasztásánál a nem, az életkor, a tünetek súlyossága, eseteinknél a szkizofrénia időtartama (akut vagy krónikus fázis), az esetleges egyéb szomatikus eltérések, vagy az a tény, hogy mennyi időt töltött el a beteg orvosi kontroll nélkül; ill. ambuláns vagy osztályos betegként. A pozitív vagy negatív tünetek dominálnak-e, milyen a compliance és az adherencia. Mindezen szempontokat figyelembe véve gyakorlatunkban a risperidon volt a leggyakrabban választott és legeredményesebb készítmény.

Azon betegeknek, akiknél korábban már volt kevésbé hatásos vagy hatástalan antipszichotikus kezelés, mindenképpen felmerül a váltás más készítményre. Akiknél a gyógyszer hatásos volt, de a mellékhatások miatt a compliance ill. adherencia sugallja az esetleges váltást: ilyenkor a második generációs antipszichotikumok, elsősorban a risperidon a megfelelő választás (Stahl, 2002; Davis és mtsai, 2006).

Az adherencia (terápiahűség) kockázati tényezői lehetnek a bonyolult, gyakran változtatott kezelési rezsim (a családorvos, a gondozó, a pszichiátriai osztály között történő „hánykolódás” gyakori következménye), a jól bevált gyógyszerről történő átgondolatlan váltás, a napközben történő gyakori adagolás (az antipszichotikumokat a hosszú biológiai felezési idő miatt elég naponta kétszer, de néhány hét múlva egyszer adagolni), a

polipragmázia, a kezelőorvos váltás, a magas gyógyszerköltség. Ilyen megfontolás alapján is igen előnyös választás volt a risperidon.

Felmerül a kérdés: mikor válasszunk második generációs antipszichotikumot? A válasz kézenfekvő: lehetőleg mindig. Ha hatástalan az első generációs készítmény, szükséges a váltás. A genetikai determináció – vagyis korábban egy előző pszichotikus epizódban vagy a közvetlen vérrokonnál a hasonló megbetegedésben hatásos második generációs készítmény – figyelembe vételével tanácsos gyógyszert választani, lehetőség szerint risperidont (Pauskens és mtsai, 2000).

A CATIE- AD vizsgálat alapján is a hatásosság és az előnyös mellékhatás profil okán a risperidon hatásos antipszichotikumnak minősül; előnye a szelektív második generációs tulajdonság (Sul-

tzer, 2008). Így ezt válasszuk a meglévő szomatikus érintettségénél is, ill. ha az első generációs készítmények az adott betegnél súlyos mellékhatásokat okoztak. Ha tehát első generációs antipszichotikumról második generációra váltunk, ilyenkor lehetséges risperidont választani. Előnye a többi hasonló készítményhez viszonyítva a költséghatékonyasága, a compliance és az adherencia. Ugyanakkor hatásos a szkizofréniában jelentkező depressziós és negatív tünetekre is, jól oldja a súlyos szorongást (Davis és mtsai, 2003).

*Levezetési cím:*

*Dr. Gaszner Péter*

*SE Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika*

*Budapest, Balassa u. 6.*

*e-mail: h12890gas@ella.hu*

#### IRODALOM

- Beck, TA: Cognitive Therapy and the Emotional Disorders. New York, Int Univ Press, 1976
- Chaoulloff, F: Effects of acute physical exercise on central serotonergic system. Med. Science in Sport and Exercise. 29:58-62(1997)
- Davis, JM, Marder, SR, Tamminga, CA: Switch or stay? Am J Psychiatry 163:2032-2033(2006)
- Davis, SM, Koch, GG, Davis, CE, La Vange, LM: Statistical approaches to effectiveness measurement and outcome-diven re-randomization in the Clinical Antipsychotic Trials of Interventions Effectiveness (CATIE) studies. Schizophrenia Bulletin, 29: 73-80(2003)
- Fink, M: Elektoshock. New York, Oxford, 1999
- Free, ML, Oei, TPS, Appleton, C: Biological and psychological processes in recovery from depression during cognitive therapy. J Behav Therapy Exp Psychiatry, 29:213-226(1988)
- Friedan, EH, Coats, AJS: Neurobiology of exaggerated heart rate oscillations during two meditative techniques. Int J Card 73:199(2000)
- Gazdag, G, Tolna, J, Iványi, Zs: Comparison of propofol and emotidate regarding impact on seizure threshold during electroconvulsive therapy in patients with schizophrenia. Neuropsychopharm. Hung. 9:125-130(2007)
- Infante, JR, Torres-Avisbal, M, Pinel, P, Vallejo, JA, Peran, F, Gonzalez, F, Contreras, P, Pacheco, et al: Catecholamine levels in practitioners of the transcendental meditation technique. Physiol Behav 72:141-146(2001)
- Meltzer, HY: Psychosocial treatment changes dopamine functions in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 26: 1002-1007(1999)
- Nakanishi, S, Kunugi, H, Murray, R, Nojima, S, Ogawa, T, Takahashi, T: Effect of switching from conventional antipsychotics to risperidone in Japanese patients with chronic schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neuroscience, 60:751-757(2006)
- Peuskens, J, Van Baelen, B, De Smedt, C, Lemmens, P: Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmac. 15:343-349(2000)
- Sadock, BJ, Sadock, VA: Synopsis of Psychiatry. Lippincott Williams and Wilkins. 2006
- Simon, NM, Hoge, EH, Fischmann, D, Worthington, JJ, Christian, KM, Kinrys, G, Pollack, MH: An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders. J Clin Psychiatry, 67:381-385 (2006)
- Stahl, SM: Essential Psychopharmacology. Antipsychotics and Mood Stabilizers. Cambridge Univ. 2002
- Stevens, MC, Lieberman, JA: Schizophrenia trial design and protocol development. CATIE project. Schizophrenia Bulletin, 29:15-31(2003)
- Sultzer, DL, Davis, SM, Tariot, PN, Dagerman, KS, Lebowitz, BD, Lyketsos, CG, Rosenheck, RA, Hsiao, JK, Lieberman, JA, Schneider, LS: Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease : phase I outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. Am J Psychiatry 165:7 (2008)