

Małgorzata Rzewuska, Aleksander Araszkievicz, Adam Bilikiewicz, Jacek Bomba, Jan Horodnicki, Marek Jarema, Andrzej Kiejna, Irena Krupka-Matuszczyk, Jerzy Landowski, Wiesław Leksowski, Marek Masiak, Irena Namysłowska, Andrzej Piotrowski, Andrzej Rajewski, Janusz Rybakowski, Stefan Smoczyński, Waldemar Szelenberger, Jacek Wciórka, Jarosław Więckowski, Elżbieta Żyto

Risperidon (Rispolept®) w leczeniu schizofrenii – wyniki badania wieloośrodkowego w Polsce

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii i Kliniki Psychiatryczne Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Kliniki Psychiatryczne Akademii Medycznych: w Bydgoszczy, Gdańsku, Katowicach, Lublinie, Poznaniu, Warszawie, Wrocławiu, Szczecinie i Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Streszczenie

Przedstawiono wyniki długoterminowego (7-miesięcznego) badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo risperidonu w leczeniu schizofrenii (DSM-3-R). Badanie, w którym wzięło udział 193 chorych w wieku 15–65 lat, przeprowadzono w 14 ośrodkach klinicznych w Polsce. Skuteczność oceniono na podstawie analizy wyników PANSS i CGI, natomiast bezpieczeństwo na podstawie analizy rejestrowanych parametrów życiowych, wyników badań laboratoryjnych, EKG, objawów niepożądanych oraz nasilenia objawów pozapiramidowych w skali ESRS. Uzyskane wyniki potwierdzają wysoką skuteczność risperidonu w odniesieniu zarówno do objawów pozytywnych, jak i negatywnych. Niski odsetek objawów niepożądanych, a zwłaszcza parkinsonowskich, świadczy o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa i tolerancji risperidonu.

Summary

The results of a long term (7 months) clinical trial evaluating efficacy and safety of risperidone in treatment of schizophrenia are presented (DSM-3-R). The study was conducted in 14 clinical centres in Poland; 193 patients aged 15–65 years were enrolled. Efficacy parameters were estimated in PANSS (total and subscales) and CGI. Safety was assessed by analysis of vital signs, clinical laboratory tests, ECG, adverse events and extrapyramidal symptoms by means of the ESRS. The results of the study confirmed high efficacy of risperidone in the treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia. Low incidence of adverse events, particularly extrapyramidal symptoms, prove good safety and tolerability profile of risperidone.

1. Wprowadzenie

Współczesna psychiatria dysponuje wieloma lekami przeciwpsychotycznymi. Jednakże większość z nich, znosząc objawy wytwórcze, wywołuje działania niepożądane powodując, że u chorych powstaje niechęć do przyjmowania leków lub nawet zaprzestanie stosowanego leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych neuroleptyków należy zaliczyć objawy pozapiramidowe, akatyzę, nadmierne stłumienie, depresję i dysfориę.

Poszukiwania leków o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa i lepszej tolerancji prowadzą z jednej strony do leków wykazujących wybiórcze powinowactwo do receptorów układu dopaminergicznego (D_3 , D_4) lub do miejsca działania (układ limbiczny mezokortykalny), a z drugiej strony do leków wykazujących powinowactwo do receptorów innych układów neuroprzekaznictwa, zwłaszcza serotonergicznego ($5HT_{2a}$, $5HT_{6}$, $5HT_{7}$).

Powiązanie danych eksperymentalnych z efektami doświadczeń klinicznych (Meltzer i in. 1989) świadczy o tym, że dołączenie leków blokujących receptory serotonergiczne wiąże się z większą skutecznością przeciwpsychotyczną neuroleptyków (Reyntjens i in. 1986, Niemegeers i in. 1990), przeciwdziała wystąpieniu objawów pozapiramidowych (Hildebrand i in. 1987, Bersani i in. 1990) oraz korzystnie wpływa na powszechne w schizofrenii zaburzenia, takie jak apatia, stłumienie wrażliwości i niechęć do kontaktów społecznych (Bleich i in. 1988). Wykazano także, że klozapina, którą wyróżnia silne powinowactwo do receptorów serotonergicznych $5HT_{2a}$, jako jedyna spośród wcześniej wprowadzonych leków przeciwpsychotycznych, jest skuteczna u części chorych, u których nie udaje się mimo stosowania neuroleptyków, uzyskać remisji objawowej. Dane te wskazują na szczególnie korzystną korelację pomiędzy działaniem antidopaminergicznym i blokowaniem receptorów $5HT_{2a}$ w aspekcie zarówno skuteczności przeciwpsychotycznej, jak i minimalizacji działań pozapiramidowych neuroleptyków.

Risperidon – pochodna benzoksazolowa, lek o budowie chemicznej odmiennej od znanych, klasycznych neuroleptyków, charakteryzuje się zarówno silnym powinowactwem do receptorów dopaminergicznych, co wiąże się z działaniem przeciwpsychotycznym, jak i do receptorów $5HT_{2a}$, co nie tylko zapobiega wystąpieniu zaburzeń pozapiramidowych, ale może mieć również korzystny wpływ na funkcje poznawcze, aktywność, uczuciowość i nastrój (Leysen i in. 1988, Janssen i in. 1988, Castelao i in. 1989).

Risperidon został wprowadzony do lecznictwa w 1994 r. (w USA). W wielu badaniach klinicznych, otwartych i kontrolowanych (Heinrich i in. 1990, Claus i in. 1992, Müller-Spahn 1992, Chouinard i in. 1993, Schooler 1993, Hoyberg i in. 1993, Schotte 1998, Bondolfi i in. 1998) wykazano, że risperidon cechuje:

- Skuteczność przeciwpsychotyczna porównywalna lub lepsza od innych neuroleptyków: haloperidolu (Marder i Meibach 1994, Chouinard i in. 1993, Peuskens 1995, Song 1997), klozapiny (Bondolfi 1997, Klieser 1995, Blin 1996), perfenazyny, tioridazyny, zyklopentyksolu (Schotte i Baelen 1998).
- Korzystne działanie na objawy negatywne, takie jak: niedostosowanie i wycofanie emocjonalne, izolacja społeczna, apatia, spadek aktywności i zainteresowań, upośledzenie komunikacji słownej (alogia, zubożenie mowy) (Lindström i in., 1995, Carman i in. 1995, Cardoni 1995, Marder i in. 1997).
- W dawkach optymalnych (4 ± 2 mg/24 h) wyraźnie słabsze działanie pozapiramidowe i sedatywne w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami (Simpson i in. 1997, Keks 1996).

2. Badanie wielośrodkowe w Polsce

W okresie 1996–1997 we współpracy z firmą Janssen-Cilag przeprowadzono w Polsce długoterminową (7-miesięczną) ocenę kliniczną skuteczności i bezpieczeństwa produkowanego przez tę firmę risperidonu (Rispolept®). Badanie wykonano w próbie otwartej w 14 ośrodkach klinicznych. Zastosowano risperidon w tabletkach w dawce 1, 2 i 4 mg.

3. Charakterystyka badanych

Do badania kwalifikowano chorych spełniających następujące kryteria:

- wiek powyżej 15 r. ż.
- rozpoznanie schizofrenii wg DSM-III-R
- nasilenie objawów w skali PANSS co najmniej 60 pkt.
- wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.

W próbie nie mogli uczestniczyć chorzy, u których istniały klinicznie istotne odchylenia w EKG lub w badaniach laboratoryjnych, chorzy z neurologicznymi lub organicznymi schorzeniami o.u.n., uzależnieni od substancji psychoaktywnych, chore ciężarne, karmiące piersią lub chore w wieku rozrodczym nie stosujące antykoncepcji, chorzy, u których z powodu lekooporności w stosunku do neuroleptyków stosowano klozapinę oraz ci, którzy w ciągu ostatniego miesiąca brali udział w innej ocenie leku.

Do badania włączono 193 pacjentów, 164 hospitalizowanych, 29 ambulatoryjnych. Cechy demograficzne badanych przedstawiono w tabeli 1.

W tabeli 2 zestawiono dane dotyczące rozpoznania i przebiegu choroby. W tabeli 3 zestawiono dane o obecnym epizodzie psychiatrycznym.

Tabela 1. Dane demograficzne badanych

● Płeć		
– Kobiety	79	41%
– Mężczyźni	114	59%
● Wiek 16–61		
– Średnia	32	
– SD	11	
● Wiek zachorowania 13–46		
– Średnia	23,7	
– SD	7,5	

57% pacjentów włączonych do badania przeżyło nieskuteczną kurację innymi neuroleptykami. U 21% chorych w trakcie poprzedniej kuracji neuroleptykami wystąpiły ostre dyskinezy.

Tabela 2. Charakterystyka badanych

● Rozpoznanie	
– schizofrenia paranoidalna	78%
– niezróżnicowana	9%
– rezydualna	10%
– zdeorganizowana, inne	5%
● Przebieg schizofrenii	
– podostry z zaostrzeniem	43%
– przewlekły z zaostrzeniem	33%
– przewlekły	13%
– podostry	11%
● Liczba przebytych hospitalizacji: 0–28	
– średnio	3,5
– SD	4,2

Tabela 3. Dane o obecnym epizodzie psychozy

● Długość obecnej hospitalizacji w dniach: 0–344		
– średnia	28,8	
– SD	47,9	
● Ostatnie leczenie	liczba chorych	%
– nieleczeni	46	24
– leczeni neuroleptykiem	146	76
w tym depot	43	23
● Stosowane neuroleptyki	liczba chorych	%
– chlorpromazyna	103	71
– haloperidol	25	17
– klopentiksol	17	12
– sulpiryd	15	10
– kłozapina	1	0,5
● Nasilenie objawów w PANSS przed leczeniem: 60–177 punktów		
– Średnia	103,4	
– SD	22,7	

4. Przebieg próby i kryteria oceny badanych

Przed rozpoczęciem leczenia risperidonem niezbędny był 3-dniowy okres odstawienia dotychczas stosowanych leków (w przypadku leczenia neuroleptykami w formie depot, upłynięcie cyklu leczenia od ostatniego wstrzyknięcia).

Zastosowano następujący schemat dawkowania risperidonu: 2 mg na dobę w pierwszym dniu badania, 4 mg/dobę w drugim dniu, 6 mg/dobę od dnia trzeciego, z możliwością dalszego zwiększenia dawki po tygodniu. Zalecano stosowanie dawki zależnej od stanu pacjenta, nie przekraczającej 8 mg/24 h, w dwóch dawkach na dobę. W uzasadnionych przypadkach dopuszczano zwiększenie dawki do 16 mg na dobę.

Badanie zaplanowano na okres 7 miesięcy. Parametry życiowe (wyniki pomiaru tętna i badania ciśnienia krwi), nasilenie choroby i poprawę stanu pacjenta w CGI oceniano po 1, 2 i 4 tygodniu trwania badania, a następnie co miesiąc. Stan psychiczny pacjenta przy użyciu skali PANSS zawierającej BPRS (Kay, Fiszbein i Opler 1987) i nasilenie objawów pozapiramidowych w skali ESRS (Chouinard i in. 1980) oceniano po 1 i 4 miesiącach, jak również w dniu zakończenia badania.

W przygotowanym do badania kwestionariuszu (Formularz Obserwacji Klinicznej – CRF) rejestrowano: objawy niepożądane, dane dotyczące dotychczasowego przebiegu choroby, uprzednio i aktualnie stosowane leki, wyniki EKG i badań laboratoryjnych, wysokość stosowanej dawki leku, przyczyny przerwania badania.

Na podstawie wartości ocen stanu psychicznego obliczono średnią liczbę punktów skali PANSS i BPRS oraz wskaźniki poprawy (tj. wyrażoną w odsetkach różnicę nasilenia objawów pomiędzy wynikiem uzyskanym w dniu rozpoczęcia badania a kolejną oceną) po 1, 4 i 7 miesiącu leczenia. Ponadto na podstawie PANSS porównywano nasilenie objawów pozytywnych, negatywnych i ogólnych, a także w wydzielonych grupach objawów wytwórczych, zahamowania, podniecenia, zaburzeń depresyjno-lękowych i poznawczych (Lindenmayer i in. 1995).

5. Wyniki leczenia

5.1. Kuracje nieukończone

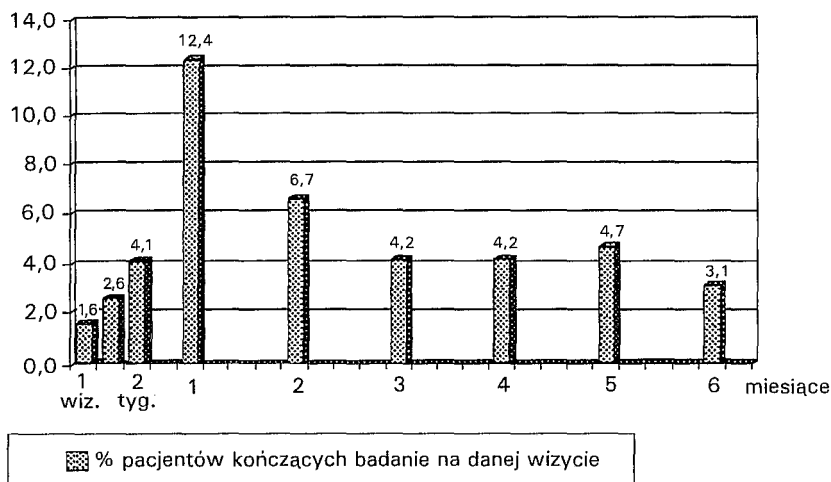
Przed upływem 7 miesięcy badanie przerwało 86 chorych (45% zakwalifikowanych do badania). W ciągu pierwszego miesiąca leczenie przerwało 21% (tj. 49% z tej grupy), a w kolejnych miesiącach z badania wypadało 3–6% pacjentów. Odsetek chorych, którzy przegrali leczenie ilustruje rycina 1.

Najczęstszą przyczyną zaprzestania leczenia był brak współpracy pacjenta lub wycofanie zgody (33 chorych – 38% pacjentów, którzy nie ukończyli badania). Brak poprawy stanu psychicznego był przyczyną przerwania leczenia u 26 chorych (30%). W tabeli 4 zestawiono przyczyny przerwania leczenia.

Działania niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 19 chorych (10% badanych). Wśród objawów niepożądanych jako przyczyny odstawienia

Tabela 4. Przyczyny przerwania badania (drop-out)

Przyczyny przerwania badania (drop-out)	Liczba chorych	% pacjentów (N = 193)
Brak współpracy pacjenta	33	17,5
Brak poprawy	26	13,5
Działanie niepożądane	19	10,0
Inne (w tym jeden niewyjaśniony zgon – ciało wyłowiono z morza)	8	4,0
Razem	86	45,0



Ryc. 1. Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania

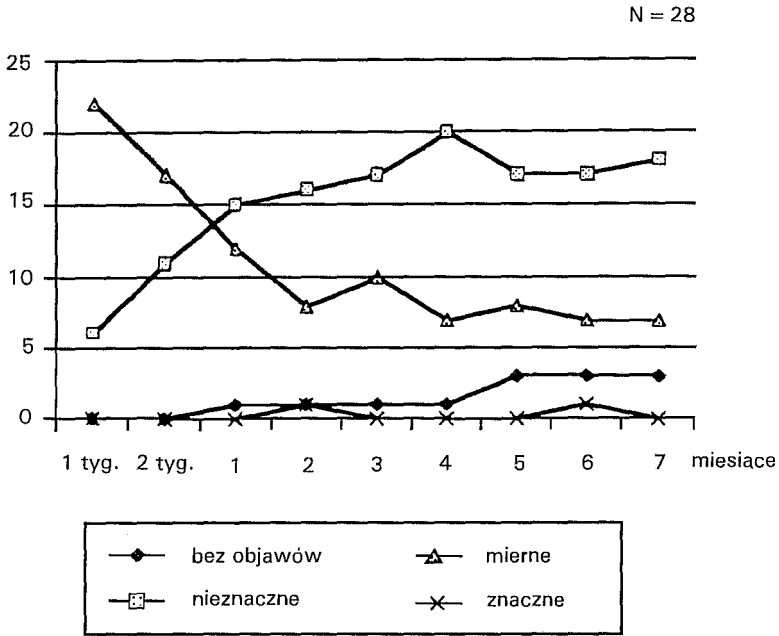
leku najczęściej występowały zaburzenia psychiczne (u 10 chorych): pobudzenie, lęk, bezsenność, depresja, w tym myśli samobójcze (cztery próby samobójcze). Spośród innych objawów niepożądanych prawdopodobnie związanych z lekiem, przyczyną przerwania leczenia był mlekotok (u 1 pacjentki) i parkinsonizm (u 3 pacjentów – 1,5%).

5.2. Ogólna ocena wyników leczenia

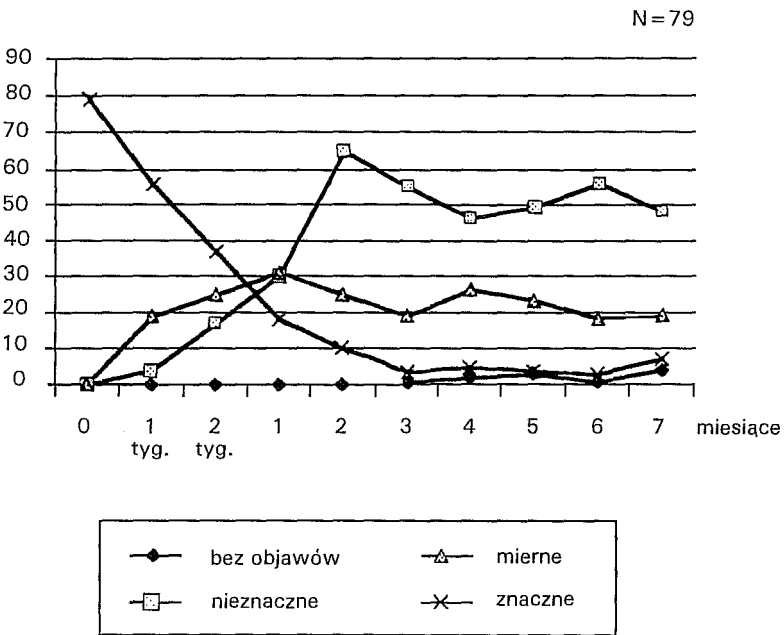
Leczenie przez 7 miesięcy kontynuowało 107 osób. W grupie tej było 28 chorych z umiarkowanym nasileniem objawów przed leczeniem ($CGI \leq 4$) oraz 79 ze znacznym nasileniem objawów choroby. Ryciny 2 i 3 ilustrują zmiany stanu psychicznego w tych grupach chorych. Wyniki wyraźnie wskazują, że u chorych z bardzo znacznym, jak i umiarkowanym nasileniem objawów psychotycznych, największa poprawa ujawniała się pomiędzy 4 a 8 tygodniem leczenia. W grupie ze znacznym nasileniem objawów, poprawa ujawniała się wcześniej.

Liczba pacjentów z dużą lub bardzo dużą poprawą stanu psychicznego zwiększała się do 3 miesiąca leczenia, a następnie utrzymywała się przez cały okres badania, chociaż u kilkunastu chorych, znaczną poprawę uzyskano po upływie nawet 5 miesięcy kuracji, przy czym dotyczyło to chorych o różnym nasileniu objawów przed leczeniem (ryc. 4). Wynik leczenia nie korelował z brakiem poprawy po stosowaniu neuroleptyków przed zakwalifikowaniem chorych do próby, z wiekiem, płcią chorych ani z nasileniem objawów przed leczeniem.

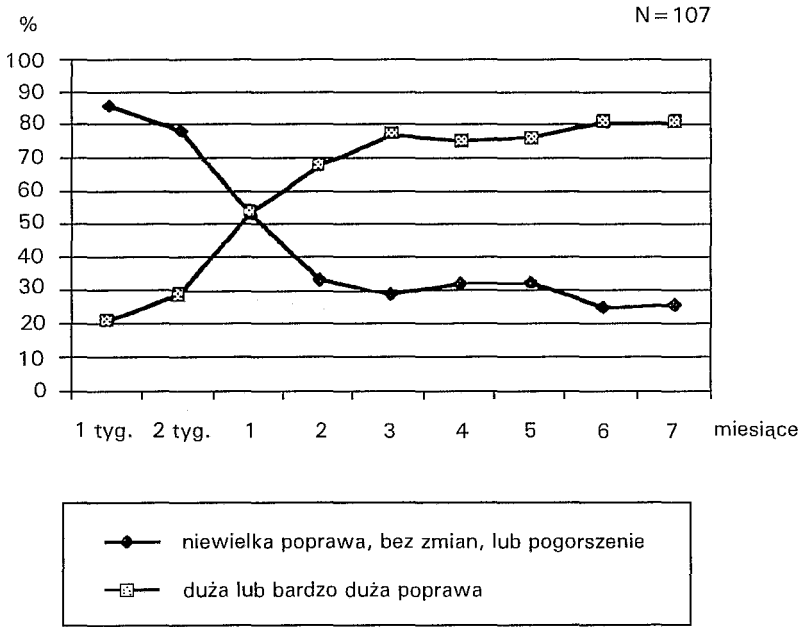
Dynamika zmniejszania się nasilenia objawów w łącznej skali PANSS w ciągu pierwszego miesiąca obserwacji była większa u chorych ze znacznym nasileniem objawów przed leczeniem. Od 4 miesiąca leczenia nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy nasileniem objawów u chorych z obu grup w łącznej skali PANSS (ryc. 5) i w poszczególnych podskalach (z wyjątkiem oceny wglądu – G 12, gdzie różnice utrzymywały się do końca badania).



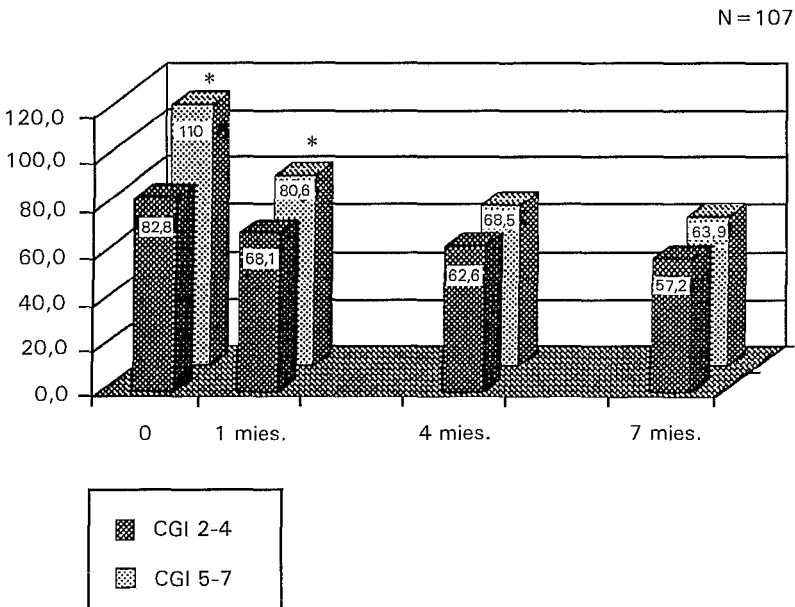
Ryc. 2. Nasilenie choroby w CGI u chorych z umiarkowanym nasileniem objawów przed badaniem



Ryc. 3. Nasilenie choroby w CGI u chorych ze znacznym nasileniem objawów przed badaniem



Ryc. 4. Ocena poprawy stanu psychicznego chorych pozostających w badaniu



*p<0,01 dla różnicy pomiędzy grupami

Ryc. 5. Dynamika zmian nasilenia objawów w skali PANSS

Dynamikę zmian nasilenia objawów w PANSS ilustruje rycina 6 i 7. Dynamika ta jest podobna przy objawach pozytywnych, negatywnych, ogólnych i łącznej ocenie, a różnice pomiędzy kolejnymi pomiarami są istotne statystycznie.

Wskaźniki poprawy w skali PANSS po 7 miesiącach leczenia ilustruje rycina 8. Wskaźnik poprawy był najwyższy w odniesieniu do objawów pozytywnych i wynosił ok. 50%.

Poddano również analizie poprawę stanu psychicznego, definiowaną jako redukcję o 20%, 40% i 50% sumy punktów w obu skalach – PANSS i BPRS. Redukcję nasilenia objawów o ponad 20% po leczeniu risperidonem, w obu skalach, uzyskano u ponad 82% chorych. Znaczną poprawę (redukcja nasilenia objawów w skalach o ponad 40%) stwierdzono odpowiednio u 54% i 60%, a najwyższą poprawę o ponad 50%, odpowiednio u 34% i 38% leczonych (ryciny 9 i 10).

W celu określenia wpływu risperidonu na poszczególne zespoły zaburzeń w schizofrenii, objawy oceniane w skali PANSS podzielono na 7 grup (Lindenmayer i in. 1995). Po 7 miesiącach leczenia nasilenie wszystkich objawów schizofrenii ujętych w skali PANSS uległo wyraźnemu zmniejszeniu (o około 40%). Największą poprawę uzyskano w zakresie objawów wytwórczych (ponad 46%), następnie w zakresie napięcia, drażliwości i pobudzenia, a także lęku i depresji. Na uwagę zasługuje znaczna poprawa w zakresie objawów negatywnych i wglądu w chorobę (ryc. 11).

Odsetek pacjentów, u których obserwowano dyskinezy systematycznie malał w czasie trwania badania. W pierwszym miesiącu dotyczył 12%, a w 7 miesiącu tylko 4% chorych (ryc. 12). W trakcie badania nie odnotowano wystąpienia nowych przypadków późnych dyskinez.

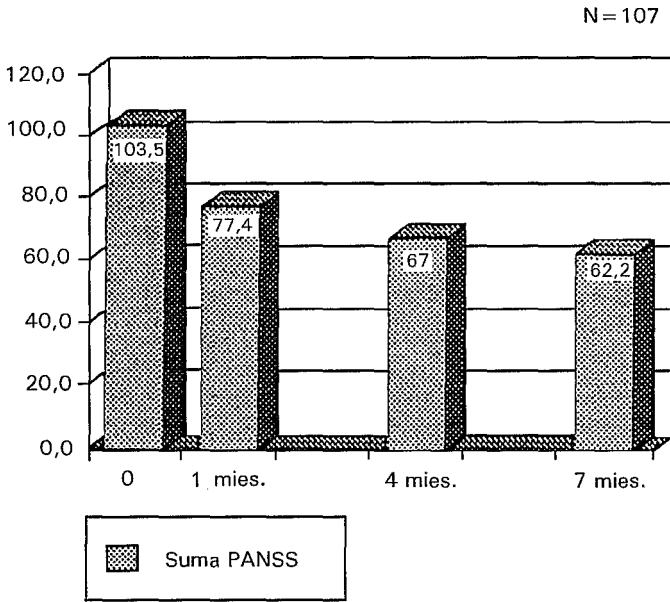
5.3. Ocena wyników leczenia u chorych przyjmujących różne dawki leku

Średnia dawka risperidonu zastosowana w całym badaniu wyniosła 6,3 mg na dobę.

Badanych, którzy ukończyli leczenie podzielono na grupy w zależności od wielkości stosowanej dawki. Pod koniec badania dawkę dobową do 4 mg przyjmowało 47 pacjentów, dawkę 6 mg przyjmowało 20 pacjentów, a dawkę 8 mg lub większą 40 badanych.

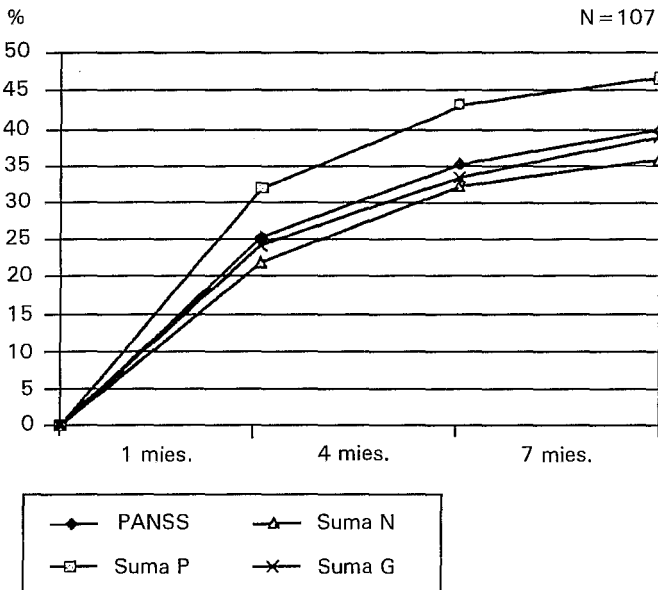
Nie wykazano związku pomiędzy wielkością stosowanych dawek a liczbą przebytych hospitalizacji czy czasem trwania choroby, widoczna była jednak tendencja do stosowania mniejszych dawek u pacjentów z młodszej grupy wiekowej (do 21 lat).

Z wielkością stosowanych dawek nie korelowała liczba przebytych hospitalizacji, ani czas trwania choroby, stwierdzono natomiast korelację pomiędzy występowaniem objawów parkinsonowskich a dawką risperidonu. W zakresie optymalnych dawek (4–6 mg na dobę) objawy pozapiramidowe występowały u ok. 10–20% leczonych.



$p < 0,01$ dla wszystkich kombinacji

Ryc. 6. Dynamika nasilenia objawów w łącznej skali PANSS



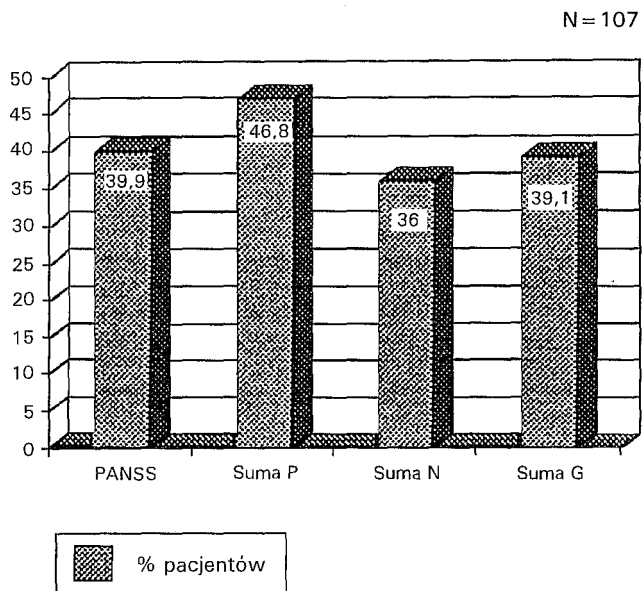
$p < 0,01$ dla wszystkich kombinacji zmian w czasie

P – podskala objawów pozytywnych

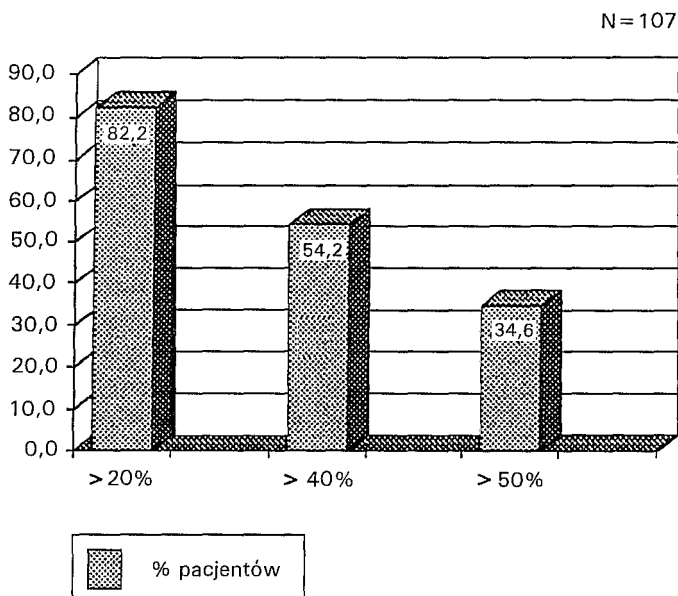
N – podskala objawów negatywnych

G – podskala objawów ogólnych

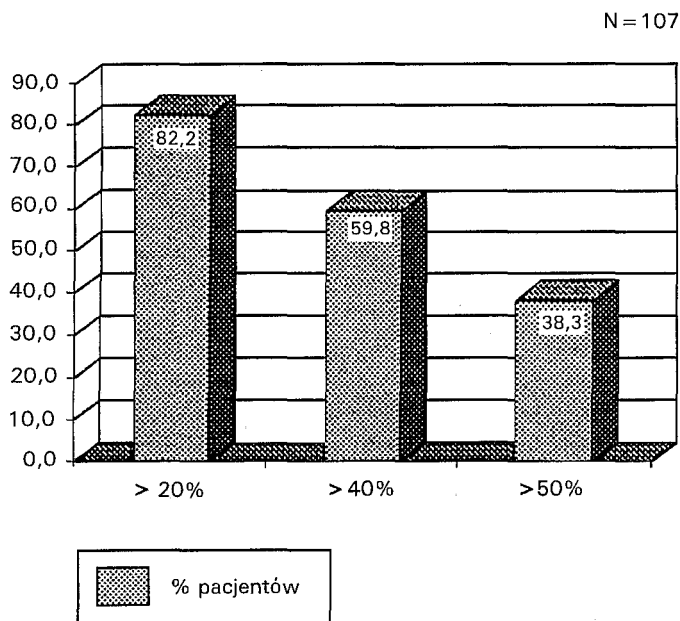
Ryc. 7. Wskaźniki poprawy w podskalach PANSS



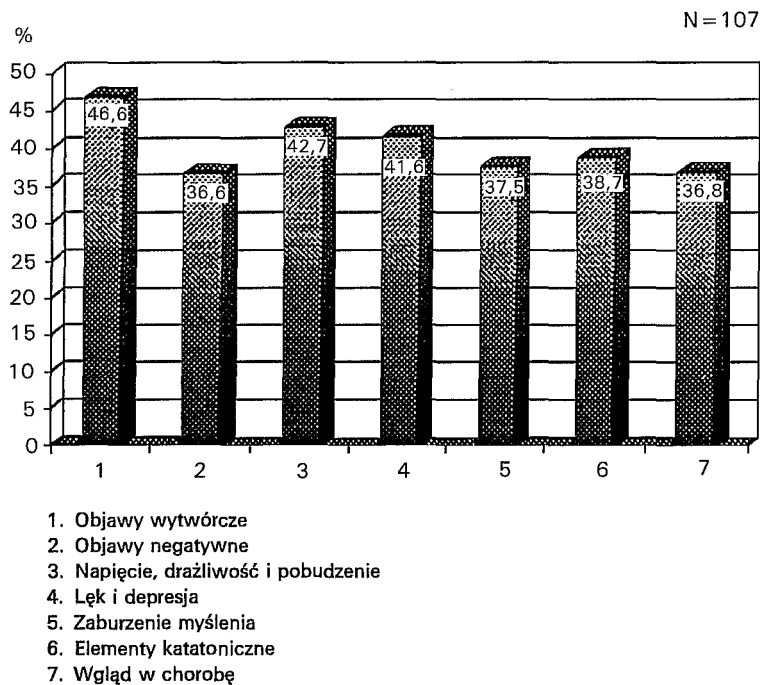
Ryc. 8. Wskaźniki poprawy w podskalach PANSS po 7 miesiącach



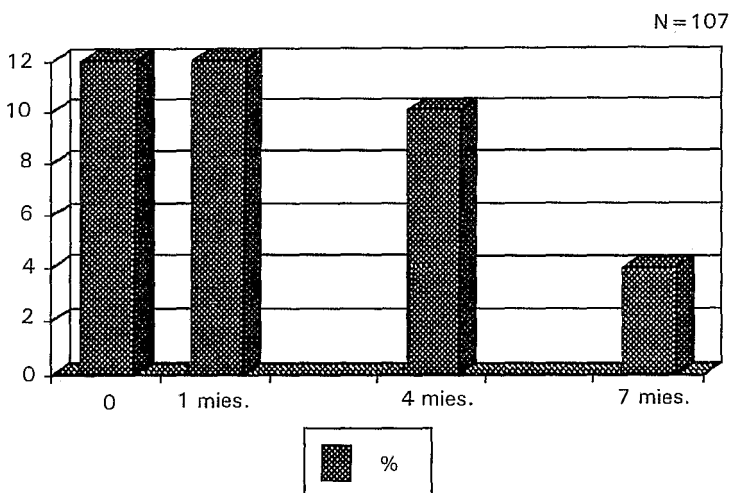
Ryc. 9. Procentowe wskaźniki poprawy w skali PANSS po 7 miesiącach



Ryc. 10. Procentowy wskaźnik poprawy w skali BPRS po 7 miesiącach



Ryc. 11. Wskaźniki poprawy w podskalach PANSS po 7 miesiącach



Ryc. 12. Odsetek pacjentów, u których obserwowano dyskinezy

5.4. Leczenie dodatkowe

W badanej grupie 193 pacjentów do risperidonu dołączano w różnym okresie leczenia zarówno benzodiazepiny (54,4% chorych), jak i leki przeciwparkinsonowskie (29,5% chorych), jednakże do końca badania benzodiazepiny stosowano tylko u 17%, a leki przeciwparkinsonowskie u 9% chorych. U 3% pacjentów dołączono trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

W trakcie trwania próby inne neuroleptyki zastosowano u 5% pacjentów, których wyłączono z oceny efektywności leczenia risperidonem.

6. Objawy niepożądane

W grupie 193 chorych leczonych risperidonem najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był lęk lub napięcie (23% chorych), bezsenność (22% chorych), rzadziej depresja i pobudzenie (po 5% chorych). Nasilenie objawów oceniano przeważnie jako łagodne lub umiarkowane, a większość objawów ustępowała w trakcie terapii (tabela 5). Wśród objawów neurologicznych przeważały: parkinsonizm – 20%, akatyzja – 11% i dyskinezy – 10% chorych; nasilenie większości tych zaburzeń zmniejszało się podczas leczenia (ryc. 13). Objawy hiperprolaktynemii (w tym mlekotok) obserwowano u 6% chorych, sporadycznie i przejściowo występował ślinotok i zaburzenia akomodacji (u 4% pacjentów).

Tachykardia lub ortostatyczne spadki ciśnienia krwi wystąpiły u 4% chorych.

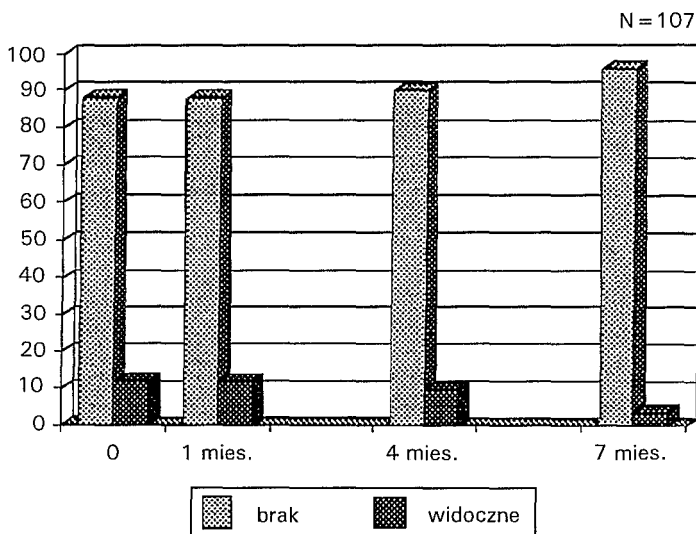
Przyrost masy ciała odnotowano u 4 chorych (2%), przy czym był to znaczący problem tylko dla jednego pacjenta.

Żaden z chorych biorących udział w badaniu nie zgłaszał występowania dysfunkcji seksualnych.

Tabela 5. Najczęściej występujące działania niepożądane

Działania niepożądane	Pacjenci z objawem	
	liczba	%
Psychiczne		
Lęk, napięcie	45	23,3
Bezsenna	43	22,3
Depresja	11	5,6
Pobudzenie	10	5,2
Neurologiczne		
Parkinsonizm	39	20,2
Akatyzja	22	11,4
Dyskinezy	19	9,8
Inne		
Mlekotok lub zatrzymanie miesiączki	12	6,2
Ślinotok	8	4,1
Zaburzenia akomodacji	8	4,1
Sercowo-naczyniowe*	8	4,1
Przeziębienie	21	10,9
Żołądkowo-jelitowe	13	6,7

* tachykardia, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi



Ryc. 13. Globalne nasilenia dyskinez

6.1. Odchylenie od stanu prawidłowego w badaniach laboratoryjnych

Przed rozpoczęciem leczenia i po leczeniu u wszystkich pacjentów wykonano badanie EKG oraz badania laboratoryjne. W trakcie stosowania risperidonu u jednej osoby wystąpiła hiponatremia z polidypsją w przebiegu wieloletniej

polidypsji i poliurii z nawracającą hiponatremią, u 2 pacjentów odnotowano nieznaczne podwyższenie ALAT i GGPT, u pojedynczych chorych krwinkomocznica oraz podwyższenie poziomu fosfatazy alkalicznej.

U jednej z chorych, u której wystąpił mlekotok, stwierdzono znaczny wzrost stężenia prolaktyny we krwi.

U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano istotnych klinicznie odchyłań w EKG.

7. Dyskusja

Wyniki przeprowadzonego badania w Polsce potwierdzają wysoką skuteczność risperidonu w długoterminowym leczeniu psychoz schizofrenicznych i są zbliżone z wynikami innych otwartych badań długoterminowych (Mertens 1990, Lindström i in. 1995). Potwierdzają one znaczącą i znamioną statystycznie redukcję objawów wytwórczych oraz negatywnych począwszy od pierwszego miesiąca leczenia, z sukcesywnie postępującą poprawą, aż do końca okresu obserwacji. W czasie oceny zamykającej badanie u 55% chorych zakwalifikowanych do badania i aż u 82% pacjentów, którzy przyjmowali lek przez 7 miesięcy, stwierdzono istotną poprawę kliniczną. Wynik ten jest zbliżony z metaanalizą wyników wszystkich badań klinicznych risperidonu przeprowadzonych do roku 1995 (Carman i wsp. 1995), z której wynika, że redukcja objawów w skali PANSS o 20% dotyczy średnio 56,3% leczonych (od 38,1% do 61,9%).

Średnia redukcja nasilenia objawów ujętych w skali PANSS wyniosła 40%, a w BPRS – 42% i była większa niż w innych badaniach (Mertens 1990, De Wilde 1990), gdzie uzyskano spadek o 33%. Odsetek chorych, którzy przerwali badanie (45%) jest również zbliżony do stwierdzanego przez innych autorów (Klieser i in. 1996, Borison i in. 1991, Marder i Meibach 1994). Biorąc pod uwagę liczbę chorych, u których leczenie przerwano oraz odsetek popraw, można uznać, że efekt działania leku był co najmniej tak korzystny jak w innych próbach. Podobnie jak w badaniach innych autorów (Umbricht i Kane 1996, Mortimer i Barnes 1996), najwyraźniejszy spadek nasilenia objawów wystąpił w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia. Oznacza to, że ewentualną decyzję o zmianie leczenia z risperidonu na inny lek przeciwpsychotyczny należy podjąć nie wcześniej niż po 4–6 tygodniach. Redukcja nasilenia objawów psychotycznych i ogólna poprawa stanu psychicznego pacjentów utrzymywała się w okresie 7 miesięcy leczenia.

Odsetek chorych, których wyłączone z badania w ciągu pierwszego miesiąca leczenia stanowi 49% wszystkich pacjentów, którzy nie ukończyli próby. Z dużym prawdopodobieństwem można sądzić, że wielu z chorych, którzy „wypadli” z badania przed 6 tygodniem zakończyło leczenie przedwcześnie, zanim uzyskano pełny efekt terapeutyczny risperidonu.

Risperidon okazał się lekiem dobrze tolerowanym. Częstość występowania objawów niepożądanych była podobna jak u pacjentów w innych badaniach

(Marder i Meibach 1994). Na podkreślenie zasługuje niewielka częstotliwość objawów parkinsonowskich (20%), dyskinez (10%) i akatyzi (11%) podczas leczenia. W miarę trwania leczenia obserwowano postępujące zmniejszenie liczby pacjentów, u których występowały objawy pozapiramidowe (we wstępnym okresie leczenia 21% pacjentów włączonych do badania ujawniało ostre dyskinezy przed rozpoczęciem leczenia risperidonem). Biorąc pod uwagę, że aż 76% pacjentów włączonych do badania już leczono innymi neuroleptykami (z czego 57% nieskutecznie), można wnioskować, że objawy pozapiramidowe obecne na początku badania były w dużej mierze skutkiem poprzedniego leczenia. Fakt ten zasługuje na podkreślenie, gdyż objawy te są szczególnie uciążliwe i źle tolerowane w trakcie leczenia klasycznymi neuroleptykami. Objawy parkinsonowskie – u większości o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu – obserwowano u 20,2% chorych. Wystarczającym postępowaniem było zmniejszanie dawki, i tylko u 3 osób były przyczyną przerwania leczenia. Ważne jest również, że obserwowana podczas badań krótkoterminowych risperidonu niewielka liczba objawów pozapiramidowych (Roose i in. 1988, Chouinard i in. 1993, Marder i Meibach 1994, Peuskens 1995) utrzymuje się w badaniu długoterminowym. Fakt ten może mieć korzystny wpływ na poprawę współpracy pacjenta z lekarzem, a w efekcie zmniejszać ryzyko nawrotów podczas leczenia długoterminowego (Van Putten 1974).

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu działań niepożądanych wyniósł 10%. Potwierdza to bezpieczeństwo risperidonu wykazane w badaniach krótkoterminowych (Chouinard i in. 1993, Marder i Meibach 1994, Peuskens 1995). Najczęstszymi objawami niepożądanymi obserwowanymi w czasie badania były: lęk, napięcie u 23,3% oraz bezsenność u 22,3% leczonych. Częstość występowania tych objawów miała tendencję spadkową i pod koniec badania była niższa o 50% w odniesieniu do lęku i napięcia, a o 63% dla bezsenności (w porównaniu do wartości wyjściowych).

W odróżnieniu od większości klasycznych neuroleptyków risperidon praktycznie nie wykazuje działania sedatywnego. Toteż w ocenianej grupie najczęściej stosowanymi lekami dodatkowymi były benzodiazepiny. U większości pacjentów (76% leczonych) przed leczeniem risperidonem stosowano klasyczne neuroleptyki wykazujące działanie tłumiące i uspokajające.

Risperidon został wprowadzony do lecznictwa w roku 1994, w Polsce zarejestrowany pod koniec roku 1996. Niniejsze badanie jest pierwszą na szerszą skalę próbą kliniczną zastosowania tego leku w naszym kraju. W tym okresie poglądy na temat optymalnej dawki, sposobu zwiększania dawki, a także schematu zamiany klasycznych neuroleptyków na risperidon, ulegały modyfikacjom (Borison 1996, Kirov 1997, Kopala 1997, Wirshing i Marder 1998, Amery i Marder 1998). Schemat dawkowania zastosowany w przeprowadzonym badaniu różni się od obecnie zalecanego (Wirshing i Marder 1998). Aktualnie zalecana średnia dobowa dawka risperidonu wynosi 5 mg, podczas gdy w badaniu dopuszczono stosowanie dawki dobowej do 16 mg, co w efekcie spowodowało, że średnia dawka zastosowana w całym badaniu

wyniosła 6,3 mg. Wydaje się, że wykorzystanie współczesnej wiedzy na temat optymalnego dawkowania, a także umożliwienie – wykluczonej założonymi zasadami badania – stopniowej zamiany (podstawiania) leku klasycznego na risperidon, mogłoby mieć istotny wpływ na zmniejszenie liczby chorych, którzy nie ukończyli badania.

8. Wnioski

Wyniki przeprowadzonego otwartego, długoterminowego i wielośrodkowego badania klinicznego risperidonu w Polsce potwierdziły, że jest on skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym, który wywiera leczniczy wpływ zarówno na pozytywne, jak i negatywne objawy schizofrenii. Efekt terapeutyczny risperidonu w postaci ustępowania objawów psychotycznych uwidaczniał się najczęściej w ciągu 3 pierwszych miesięcy leczenia i utrzymywał się do końca próby.

Wykazano ponadto, że risperidon jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa i tolerancji. Niski odsetek objawów niepożądanych, a zwłaszcza objawów parkinsonowskich (ok. 20%), powoduje, że nawet w stosowaniu długoterminowym, lek jest dobrze tolerowany, co może mieć korzystny wpływ na współpracę pacjenta z lekarzem i zmniejszać ryzyko nawrotów.

Piśmiennictwo

1. Amery W., Marder S.R.: Safety and swiching issues of novel antipsychotics, *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 1998, 2, suppl. 1, 43–49.
2. Bersani G., Grispieni A., Marini S., Pasini A., Valducci M., Ciani N.: 5-HT₂ antagonist ritanserin in neuroleptic-induced Parkinsonism: a double-blind comparison with orphenadrine and placebo. *Clin. Neuropharmacol.*, 1990, 13, 500–506.
3. Bleich A., Brown S.L., Kahn R., van Praag H.M.: The role of serotonin in schizophrenia *Schiz. Bull.*, 1988, 14, 297–315.
4. Blin O., Azorin J.M., Bouhours P.: Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidole and methotrimeprazine in schizophrenic patients, *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 16(1), 38–44.
5. Bondolfi G., Dufour H., Patris M., May J.P., Billeter U., Eap C.B., Baumenn P.: Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomised double blind study, *Am. J. Psychiatry* 1998, 155, 499–504.
6. Borison R.L.: Changing antipsychotic medication: guidelines on the transition to treatment with risperidone. *Clin. Therapeutics*, 1996, 18, 592–607.
7. Borison R.L., Pathiraja A.P., Diamond B.I., Meibach R.C.: Risperidone: clinica; safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.*, 1992, 28, 213–218.
8. Cardoni A.A.: Risperidone: review and assessment of its role in the treatment of schizophrenia. *Ann. Pharmacotherapy*, 1995, 29, 610–618.
9. Carman J., Peuskens J., Vangeneugden A.: Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol*, 1995, 10, 207–213.
10. Castelao J.F., Ferreira I., Gelders Y.G., Heylen S.L.E.: The efficacy of the D₂ and 5-HT₂ antagonist risperidone in the treatment of chronic psychosis: an open dose-finding study. *Schiz. Res.*, 1989, 2, 411–415.

11. Ceskova E., Svestka J.: Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenia and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry*, 1993, 26, 121–124.
12. Chojnowska A.: Schizofrenia i zespół psychoza-hiponatremia-polydipsja (PIP syndrome), opis przypadku. *Farmakoter. Psych. Neurol.*, 1997, 3, 49–61.
13. Chouinard G., Jones B., Remington G., Bloom D., Addington D., Mac Ewan G.W., Labelle A., Beuclair L., Arnott W.: A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1995, 10, 207–213.
14. Chouinard G., Ross-Chouinard A., Annable L., Jones B.D.: Extrapyramidal Symptoms Rating Scale. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1980, 7, 233.
15. Claus A., Bollen J., De Cuyper H., Eneman H., Malfroid M., Peuskens J.: Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1992, 85, 295–305.
16. De Wilde J., Detrick M.: Long-term treatment to chronic schizophrenic patients with risperidone. 17 Congress CINP, Kyoto, 1990 (abstract).
17. Fleischhacker W.W.: New drugs for treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1995, 91 (suppl. 338), 24–30.
18. Heinrich K., Klieser E., Lehmann E., Kinzler E.: Experimental comparison of the efficacy and compatibility of risperidone and clozapine in acute schizophrenia. w: Kane J. (red): Proceedings of the 17th Congress of CINP. Oxford Clin. Communications, Crown House, Oxford, 1990, 37–39.
19. Hildebrandt J., Delecluse F.: Effect of ritanserine, a selective serotonin-S2 antagonist, on Parkinsonian rest tremor. *Curr. Ther. Res.*, 1987, 41, 298–300.
20. Hillert A., Maier W., Wetzel H., Benkert O.: Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome – a functional approach. *Pharmacopsychiatry*, 1992, 25, 213–217.
21. Hogarty G.E., Ulrich R.F.: Temporal effects of drug and placebo in delaying relapse in schizophrenic outpatients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1977, 34, 297–301.
22. Hoyberg O.J., Fensbo C., Remvig J., Lingjaerde O., Sloth-Nielsen M., Salvesen I.: Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1993, 88, 395–402.
23. Janssen P.A.J., Niernegers C.J.E., Awouters F., Schellekens K.H.L., Megens A.H.P., Meert T.F.: Pharmacology of risperidone, a new antipsychotic with serotonin S2 and dopamine D2 antagonist properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1988, 244, 685–693.
24. Kane J.M., Mayerhoff D.: Do negative symptoms respond to pharmacological treatment? *Brit. J. Psychiatry*, 1989, 155 (suppl. 7), 115–118.
25. Kane J.M.: Risperidone. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 802–803.
26. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A.: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schiz. Bull.*, 1987, 13, 261–276.
27. Keks N.A., Minimising the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. *Acta Psychiatr. Scand.* 1996, 94, 18–24.
28. Kirov G.K., Murray R.M., Seth R.V., Finney S.: Observations on switching patients with schizophrenia to risperidone treatment. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1997, 95, 439–443.
29. Klieser E., Kinzler E.: Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double-blind randomised trial. Janssen Res. Foundation, 1992.
30. Klieser E., Lehman E., Heinrich K.: Risperidone in comparison with various treatments of schizophrenia. w: Kane J.M., Moller H.J., Awouters F. (red.): Serotonin in antipsychotic treatment, Marcel Dekker, New York–Hong Kong, 1996, 331–343.
31. Klieser E., Lehmann E., Kinzler E., Wurthmann C., Heinrich K.: Randomised, double blind controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia, *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 15 (1), suppl. 1, 45–51.
32. Knorrig von L., Lindström E.: Principal components and further possibilities with the PANSS, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1995 (suppl. 388), 5–10.

33. Kopala L.C.: Clinical experience in developing treatment regimens with the novel antipsychotic risperidone. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 12, suppl. 4, 11–18.
34. Leysen J.E., Gommeren W., Eens A., de Chaffoy de Coyrcelles D., Stoof J.C., Janssen P.A.J.: Biochemical profile of risperidone – a new antipsychotic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1988, 247, 661–670.
35. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B.: Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schiz. Res.*, 1995, 14, 229–234.
36. Lindström E., Eriksson B., Hellgren A., Knorrig v. L., Eberhard G.: Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin. Ther.*, 1995, 17, 3, 402–411.
37. Lindström E., Knorrig v. L.: Changes in single symptoms and separate factors of the schizophrenic syndrome after treatment with risperidone or haloperidol. *Pharmacopsychiatry*, 1994, 27, 108–113.
38. Marder S.R., Meibach R.C.: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 6, 825–835.
39. Meibach R.C., Heylen S.L.: The clinical development of risperidone. w: Kane J.M., Moeller H.J., Awounters F. (red.): Serotonin in antipsychotic treatment. Marcel Dekker, New York–Hong Kong, 1996, 293–309.
40. Meltzer H.Y., Matsubara S., Lee J.C.: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ and serotonin 2 pK₁ values. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989, 251, 238–249.
41. Meltzer H.Y.: Optimising the used of clozaril (clozapine) in schizophrenia. Teleconference supplemental brochure, 1993.
42. Mertens C.: Long-term treatment of chronic schizophrenic patients with risperidone. w: Kane J.M. (red): Proc. 17 Congress CINP, Oxford Comm., Crown House, 1990, 44–48.
43. Min S.K., Rhee C.S., Kim C., Kang D.Y.: Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. A parallel group double-blind comparative trial. *Yonsei Med. J.*, 1993, 34, 179–196.
44. Monfort A.M., Manus T.E., Bourguignon J.E., Bouhours R.C.: Risperidone: treatment of schizophrenic patients with negative symptoms. w: Stefanis C.N., Soldatos C.R., Rabavilas A.D. (red): Psychiatry today: accomplishments and promises. Exc. Med. Interna Congress Series, 1989, 899, 32.
45. Mortimer A., Barnes T.R.E.: The treatment of schizophrenia: comparative studies with placebo, haloperidol, risperidone. w: Kane J.M., Moller H.J., Awounters F. (red.): Serotonin in antipsychotic treatment, Marcel Dekker, New York–Hong Kong, 1996, 311–330.
46. Muller-Spahn F. and the International Risperidone Research Group: Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients: an international double-blind parallel-group study versus haloperidol. *Clin. Neuropharmacol.*, 1992, 15 (suppl. 1) 90A–91A.
47. Niemegeers C.J., Awounters F., Janssen P.A.: Antagonisme de la serotonine implique dans i effect antipsichotique: confirmations par le ritanserine et le risperidone. *Encephale*, 1990, 16, 147–151.
48. Remvig J., Hoyberg O.J., Fensbo C.: Risperidone and perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations: a multicentre double-blind parallel group comparative study. *Clin. Res. Report*, Janssen Res. Foundation, 1991.
49. Reytjens A., Gelders Y.G., Hoppenbrouwers M.L.J.A., Vanden Bussche G.: Thymosthenic effects of ritanserin a centrally acting serotonin S₂ receptor blocker. *Drug Dev. Res.*, 1986, 8, 205–211.
50. Roose K., Gelders Y.G., Heylen S.: Risperidone (R64766) in psychotic patients: a first clinical therapeutic exploration. *Acta Psychiatr. Belg.*, 1988, 88, 233–241.
51. Scholler N.R.: Negative symptoms, risperidone, and dose. 146th Ann. Meeting of the APA, San Francisco 1, 1993.
52. Schotte A., Van Baelen B.: Treatment of the symphoms of schizophrenia: a meta-analysis comparing risperidone with other antipsychotic agents, Janssen Research Foundation 1998.

53. Simpson G.M., Lindenmayer J.: Extrapyramidal symptoms in patients treated with risperidone, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 17 (3), 194–201.
54. Song F.: Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomised controlled trials, *Journal of Psychopharmacology*, 1997, 11 (1), 65–71.
55. Umbricht D., Kane J.M.: Risperidone: efficacy and safety. *Schiz. Bull.*, 1995, 21, 4, 593–606.
56. Van Putten T.: Why the schizophrenic patient refuse to take their drugs? *Arch. Gen. Psychiatry* 1974, 31, 67–72.
57. Wirshing W.C., Marder S.R.: Efficacy and dosing issues of novel antipsychotics, *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.*, 1998, 2, suppl. 1, 35–38.