

*Inessa Rudnik-Szałaj, Beata Galińska, Włodzimierz Chrzanowski,
Andrzej Łukaszewicz*

Wielomiesięczne stosowanie risperidonu w schizofreniach

Klinika Chorób Psychiczych Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

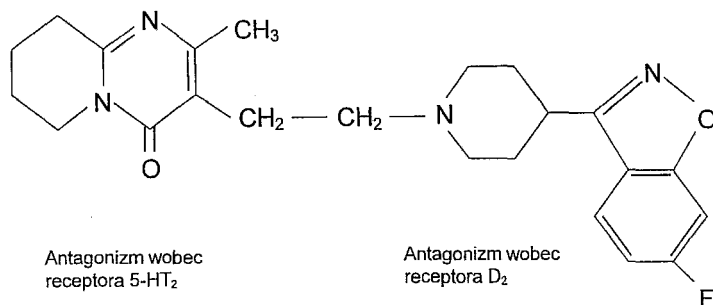
Celem tego badania była ocena skuteczności działania risperidonu. Wielomiesięcznym badaniem objęto 35 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Po 6 miesiącach poprawę stanu zdrowia uzyskano u 22 pacjentów (63% ogółu badanych), a po 12 miesiącach poprawa utrzymywała się u 15 pacjentów (43% ogółu badanych), w tym u 9 chorych (60% ogółu popraw) risperidon był jedynym lekiem spośród dotychczas stosowanych neuroleptyków, na który badani pacjenci zareagowali pozytywnie. Częstość występowania objawów pozapiramidowych podczas kuracji risperidonem była niewielka i zależała od dawki.

Summary

The purpose of this study was to investigate the efficacy of risperidon. The authors examined 35 schizophrenic patients. After 6 months clinical improvement was shown in 22 patients (63% of the examined patients), and after 12 months clinical improvement was shown in 15 patients (43% of the examined patients). Risperidon was the drug of choice for 9 patients (60% of patients with improvement). The incidence of extrapyramidal side effects was slight and dose-related.

Wstęp

Celem długoterminowego stosowania środków neuroleptycznych w schizofreniach jest utrzymanie poprawy i profilaktyka nawrotów. Wynika to z dotychczasowych doświadczeń klinicznych, które wskazują, że zbyt wczesne przerywanie leczenia podtrzymującego najczęściej powoduje nawrót objawów choroby. Skuteczne i dobrze tolerowane leczenie długoterminowe pozwala pacjentom powrócić do prawidłowego funkcjonowania w środowisku społecznym i rodzinie, ułatwia powrót do wykonywanej pracy. Wiadomo równocześnie, że tolerancja neuroleptyków bywa różna, stąd poszukiwania najbezpieczniejszego środka leczniczego. Dlatego od początku roku 1997 w Klinice Chorób Psychiczych Akademii Medycznej w Białymstoku prowadzone są badania kliniczne nad działaniem risperidonu.



Rycina 1. Struktura chemiczna risperidonu

Risperidon (pochodna benzoksazolowa – rycina 1) wprowadzony został do leczenia w 1994 roku. Zarejestrowany jest w ponad 40 krajach. W Polsce lek ten jest dostępny w postaci preparatu Rispolept (firmy Janssen-Cilag) w tabletkach 1, 2 i 3 mg.

Jak wynika z piśmiennictwa (2, 3, 4, 5, 6) lek ten jest przydatny w przypadkach schizofrenii opornych na inne neuroleptyki. Uważany jest za lek, który skutecznie i silnie działa na objawy pozytywne, negatywne oraz afektywne. Jest lekiem dobrze tolerowanym, rzadziej wywołuje niepożądane pozapiramidowe objawy niż klasyczne neuroleptyki. Wykazuje wysokie powinowactwo do receptora 5-HT₂ oraz do receptora dopaminowego D₂, wykazuje słabe powinowactwo do receptora adrenergicznego α_1 oraz histaminowego H₁. Blokowaniem receptorów dopaminowych D₂ wyjaśnia się jego skuteczność w leczeniu objawów pozytywnych schizofrenii. Blokowanie receptorów serotoninowych 5-HT₂ ma dawać skuteczność w leczeniu objawów negatywnych, równocześnie blokowanie receptorów 5-HT₂ prowadzi do nasilenia przekaźnictwa dopaminergicznego, co ma zmniejszać ryzyko wystąpienia pozapiramidowych objawów niepożądanych.

Po podaniu doustnym lek ten jest dobrze wchłaniany, osiąga najwyższe stężenie w osoczu po 1–2 godzinach. Jest metabolizowany przez system cytochromu P₄₅₀CYPD₆ do 9-hydroksyrisperidonu. Ten metabolit działa równie silnie jak lek macierzysty. Okres biologicznego półtrwania leku wynosi 20–24 h, co umożliwi podawanie go w jednej dawce dobowej (3, 6). Stosowanie risperidonu 2 × dziennie powoduje osiągnięcie stałego stężenia leku w osoczu w ciągu 24 godzin (2).

Material

Leczeniem i obserwacją objęto 35 chorych (19 mężczyzn i 16 kobiet) w wieku 20–48 lat (średnia wieku wynosiła 31,9 – tabela 1). Wszyscy pacjenci spełniali kryteria ICD-10 dla schizofrenii (głównie schizofrenii paranoidalnej – 30 pacjentów). Byli to pacjenci przewlekle chorzy, wielokrotnie leczeni neuroleptykami.

Tabela 1. Przegląd materiału klinicznego

Wyszczególnienie	Liczba pacjentów	%
Płeć		
Mężczyźni	19	54,3
Kobiety	16	45,7
Wiek		
20–48 lat	35	100
średnia wieku 31,9 lat		
Stan cywilny		
panna/kawaler	25	71,4
zamężna/zonaty	8	22,9
rozwidzeni	2	5,7
Stan fizyczny		
bez odchyłeń	35	100
minimalne odchylenia		
Dane o chorobie		
liczba poprzednich hospitalizacji:		
0 (niehospitalizowani)	2	5,7
1–3 razy	17	48,6
więcej niż 3 razy	16	45,7

Powodem włączenia risperidonu do leczenia u 35 badanych pacjentów było:

1. brak skuteczności dotychczasowego leczenia w zakresie objawów pozytywnych – 23 osoby (65,7%)
2. brak skuteczności dotychczasowego leczenia w zakresie objawów negatywnych – 30 osób (85,7%)
3. brak skuteczności dotychczasowego leczenia w zakresie objawów afektywnych – 17 osób (48,5%)
4. występowanie objawów niepożądanych w czasie stosowania innych neuroleptyków – 14 osób (40,0%)
5. częste występowanie nawrotów – 12 osób (34,2%)

Kryterium braku skuteczności dotychczasowego leczenia był brak poprawy stanu zdrowia podczas wielomiesięcznego stosowania u tych pacjentów neuroleptyków klasycznych i atypowych.

Metoda

Oceny stanu psychicznego pacjentów dokonywano według 7-punktowej skali CGI (Clinical Global Impression – załącznik 1) oraz skalą „Objawy choroby” zaproponowaną przez firmę Janssen-Cilag – załącznik 2 (1). Oceny dokonywano przed rozpoczęciem podawania preparatu, następnie u pacjentów hospitalizowanych w odstępach jednodniowych, a po wypisaniu ze szpitala

średnio jeden raz w miesiącu. Kontrolne badania laboratoryjne, EKG oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi powtarzano podczas kolejnych wizyt oceniających stan psychiczny pacjentów. Leczenie rozpoczynano stopniowo zmniejszając dawkę dotychczas stosowanego neuroleptyku aż do całkowitego zastąpienia go stopniowo wzrastającymi dawkami risperidonu. W pierwszym dniu stosowano 1 mg/dobę, w drugim dniu 2 mg/dobę, a następnie stopniowo zwiększano dawkę do dawki terapeutycznej. W przypadku stosowania neuroleptyku depot dawkowanie risperidonu rozpoczynano w dniu następnej planowanej iniekcji. Dobowe dawki stosowanego risperidonu wahały się od 2 do 12 mg w zależności od stanu psychicznego pacjenta oraz tolerancji leku. Podczas leczenia risperidonem nie stosowano równocześnie innych neuroleptyków. Doraźnie podawano leki korygujące występowanie objawów niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego (Akineton, Pridinol) oraz benzodiazepiny w wypadku zakłóceń rytmu snu.

Wyniki

Na podstawie uzyskanych wyników (ocena stopnia nasilenia choroby wg skali CGI przed rozpoczęciem badania, po 3, 6 i 12 miesiącach) obliczono współczynnik korelacji r Pearsona przedstawiony w tabeli 2. Malejące wartości korelacji świadczą o korzystnym działaniu leku – korelacja stopniowo zbliżająca się do zera.

Tabela 2. Współczynnik korelacji r Pearsona

Liczba pkt w CGI przed rozpoczęciem badania do liczby pkt po 3 miesiącach	0,66
Liczba pkt w CGI przed rozpoczęciem badania do liczby pkt po 6 miesiącach	0,25
Liczba pkt w CGI przed rozpoczęciem badania do liczby pkt po 12 miesiącach	0,22

W tabeli 3 zestawiono ocenę reakcji pacjentów na risperidon. Po 6 miesiącach od czasu rozpoczęcia badania pozytywnie na risperidon zareagowało 22 pacjentów, tj. 63% ogółu badanych. U 13 pacjentów (37%) przerwano podawanie tego leku. W przeprowadzonej długoterminowej rocznej ocenie leczenie risperidonem kontynuowało 15 pacjentów, tj. 43% ogółu badanych.

Pacjentów, którzy pozytywnie zareagowali na risperidon podzielono na dwie grupy:

- pacjenci, u których risperidon był jedynym lekiem z dotychczas stosowanych neuroleptyków, na który zareagowali pozytywnie,
- pacjenci, którzy na risperidon zareagowali pozytywnie, ale podobnie jak na dotychczasowe neuroleptyki.

Tabela 3. Ocena reakcji pacjentów na risperidon Okres badania

Okres badania	Ocena po 3 miesiącach			Ocena po 6 miesiącach			Ocena po 12 miesiącach		
	Liczba pacjentów	%	Płeć	Liczba pacjentów	%	Płeć	Liczba pacjentów	%	Płeć
Reakcja pacjentów na risperidon									
Pacjenci, którzy pozytywnie zareagowali na risperidon (zmniejszenie nasilenia wszystkich objawów choroby)	26	74	K-15 M-11	22	63	K-10 M-12	15	43	K-6 M-9
Risperidon jako lek z wyboru (jedyny lek z dotychczas stosowanych neuroleptyków, na który zareagowali pozytywnie)	0	0	K-0 M-0	9	26	K-4 M-5	9	26	K-5 M-4
Reakcja podobna jak na inne neuroleptyki	26	74	K-15 M-11	13	37	K-6 M-7	6	17	K-1 M-5
Pacjenci, u których przzerwano podawanie risperidonu	9	26	K-1 M-8	13	37	K-6 M-7	20	57	K-10 M-10

W pierwszej grupie 9 pacjentów nasilenie wszystkich objawów chorobowych zmniejszyło się. W ciągu pierwszych 2 tygodni widoczna była istotna poprawa w zakresie objawów pozytywnych, takich jak: omamy słuchowe, urojenia, zaburzenia myślenia. Natomiast dopiero po 12 tygodniach leczenia obserwowano stopniową poprawę w zakresie objawów negatywnych, takich jak: brak motywacji, zblednięcie afektu, wycofanie społeczne oraz ubóstwo mowy. Odnotowano niewielki wpływ risperidonu na zmniejszenie objawów z kręgu afektywnego. Pacjenci ci przyjmowali od 3 do 12 mg risperidonu na dobę. Wszyscy zostali wypisani ze szpitala i kontynuują leczenie ambulatoryjnie. U jednego pacjenta zmniejszono dawkę leku z 6 mg do 4 mg/dobę, po czym nastąpiło pogorszenie w zakresie objawów pozytywnych. Po ponownej hospitalizacji i zwiększeniu dawki do 6 mg/dobę uzyskano szybką poprawę stanu zdrowia. Obecnie pacjent ten przebywa w domu i kontynuuje naukę w szkole zaocznej, którą wcześniej musiał przerwać z powodu nasilenia objawów choroby. Pięciu pacjentów z tej grupy badanych powróciło do pracy, jedna osoba wstąpiła w związek małżeński. Pozostałe osoby nie pracują, jednak z relacji ich rodzin wynika, iż dobrze funkcjonują w swoich środowiskach.

W grupie pacjentów, którzy zareagowali na risperidon podobnie jak na dotychczas stosowane neuroleptyki obserwowano poprawę w zakresie objawów pozytywnych, ale tylko niewielką poprawę w zakresie objawów negatywnych i afektywnych. Po 12 miesiącach podawania risperidonu pozostało sześciu takich pacjentów. Dawki leku, jakie przyjmowali utrzymywały się na poziomie od 3 do 6 mg risperidonu na dobę. Pomimo tego, że ich reakcja na risperidon była podobna jak na dotychczas stosowane neuroleptyki klasyczne, pacjenci ci preferowali ten lek. Powodem tego wyboru było mniejsze, niż po neuroleptykach klasycznych, nasilenie objawów niepożądanych. Wszyscy zostali wypisani ze szpitala i nadal kontynuują leczenie risperidonem ambulatoryjnie.

Tabela 4. Przyczyny przerwania kuracji risperidonem

Przyczyny przerwania kuracji	Kobiety	Mężczyźni	Razem	%
brak skuteczności leczenia	5	4	9	26
brak poprawy + objawy niepożądane	1	3	4	11
zaostrzenie objawów psychiatrycznych	0	3	3	8
objawy niepożądane	2	0	2	6
brak współpracy	2	0	2	6
suma	10	10	20	57

Kolejną grupę stanowili pacjenci, u których nie udało się kontynuować leczenia risperidonem. Przyczyny przerwania kuracji przedstawiono w tabeli 4. U 9 pacjentów spośród 35 badanych przerwano leczenie z powodu braku

skuteczności. Przy braku poprawy i dobrej tolerancji leku dawkę zwiększano. Brak poprawy w połączeniu z wystąpieniem objawów niepożądanych był przyczyną przerwania kuracji u 4 pacjentów. U 3 pacjentów nastąpiło zaostrezenie objawów psychotycznych, u 2 wystąpiły uciążliwe, nie dające się korygować lekami objawy niepożądane. Kuracja uległa przerwaniu (pomimo braku poprawy) u 2 pacjentów z powodu braku współpracy.

Objawy niepożądane

Częstość występowania objawów niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego podczas stosowania risperidonu była niewielka. Objawy pozapiramidowe występowały najczęściej w drugim tygodniu stosowania risperidonu (przeważnie wiązało się to ze stopniowym wzrostem dawki). U 7 pacjentów stwierdzono objawy pozapiramidowe podczas leczenia dawką 4–6 mg/dobę. Po zastosowaniu leków korygujących lub zmniejszeniu dawki objawy z układu pozapiramidowego ustępowały. Późne dyskinezy u dwóch pacjentów zaobserwowano po 3 miesiącach kuracji risperidonem. Najczęściej obserwowane objawy niepożądane w trakcie 12-miesięcznego leczenia zestawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Najczęściej obserwowane objawy niepożądane po 12 miesiącach stosowania risperidonu

Objaw niepożądany	Liczba pacjentów	%	Mężczyźni	Kobiety
Niepokój	11	31,4	9	2
Bezsennaść	10	28,6	8	2
Ślinotok	6	17,1	3	3
Napady spojrzeniowe	3	8,5	2	1
Późne dyskinezy	2	5,7	1	1
Drżenia mięśniowe	2	5,7	1	1
Akatyzja	2	5,7	1	1
Przedłużona erekcja	1	2,4	1	0

Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych w ciągu całego okresu obserwacji nie wykazały odchyżeń od stanu prawidłowego. Nie stwierdzono żadnych zmian w obrazie krwi oraz w badaniu moczu ani spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Wnioski

1. Risperidon okazał się lekiem bezpiecznym.
2. Jest skutecznym lekiem w leczeniu objawów pozytywnych, jak i negatywnych procesu schizofrenicznego. Po 6 miesiącach poprawę stanu zdrowia uzyskano u 22 pacjentów (63% ogółu badanych), a po 12 miesiącach

poprawa utrzymywała się u 15 pacjentów (43% ogółu badanych), w tym u 9 chorych (60% ogółu popraw) był jedynym lekiem spośród dotychczas stosowanych neuroleptyków, na który zareagowali pozytywnie.

3. Częstość występowania objawów pozapiramidowych podczas kuracji risperidonem była niewielka i zależała od dawki.
4. W trakcie kuracji risperidonem nie obserwowano odchyień w podstawowych badaniach laboratoryjnych.

Piśmiennictwo

1. Janssen-Cilag: Program leczenia schizofrenii. Rispolept.
2. Janssen-Cilag: Rispolept. Monografia leku.
3. Kostowski W., Pużyński S.: Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna. PZWL 1996, 384–385.
4. Marder S.R., Meibach R.C.: Risperidone in the Treatment of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 825–835.
5. Peuskens J.: Risperidone in the Treatment of Patients with Chronic Schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry* 1995, 166, 712–726.
6. Rzewuska M.: Leczenie farmakologiczne w psychiatrii. PZWL 1997, 279–280.

Załącznik 1

Nasilenie choroby w skali CGI (Clinical Global Impression)

Opierając się na doświadczeniu klinicznym proszę ocenić nasilenie choroby u pacjenta w chwili badania:

- stan pacjenta prawidłowy
- pacjent na pograniczu choroby
- łagodne nasilenie choroby
- umiarkowane nasilenie choroby
- choroba o znacznym nasileniu
- pacjent jest ciężko chory
- pacjent jest bardzo ciężko chory

Załącznik 2

Objawy choroby

	Nie występują	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
Omamy słuchowe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Urojenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zaburzenia myślenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pobudzenie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wrogość	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne objawy wytwórcze (wpisać)			
Ubóstwo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak motywacji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zblednięcie afektu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wycofanie społeczne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne objawy negatywne (wpisać)			
Lęk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zaburzenia snu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obniżony nastrój	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myśli samobójcze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Podniecenie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne objawy psychopatologiczne (wpisać)			
Drżenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Późne dyskinezy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Akatyzja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ostre dystonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne objawy niepożądane (wpisać)			
	Bez trudności	Niewielkie trudności	Niezdolność	Całkowita niezdolność
Współpraca z grupą/relacje z innymi pacjentami	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>