

Şizofreni Tedavisinde Uzun Etkili Risperidon: Geriye Dönük Bir Çalışma

Mehmet Yumru¹, Haluk A. Savaş², M. Hanifi Kokaçya¹, Osman Virit³

ÖZET:

Şizofreni tedavisinde uzun etkili risperidon: geriye dönük bir çalışma

Amaç: Bu çalışmada şizofreni tedavisinde uzun etkili risperidonun etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği Psikotik Bozukluklar Birimi'nde uzun etkili risperidon ile tedavi edilmiş olan DSM IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma sonunda klinik iyileşme oranı %66.7 (20/30) olarak saptanmıştır. 6 aylık izlem sırasında 2 hastada (%6.6) kilo alımında artış, 1 hastada geç diskinezi (%3.3), 1 hastada okulojirik kriz (%3.3), 1 hastada ise akatizi (%3.3) saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız ülkemizde 24 haftalık sürede uzun etkili risperidonun etkinliğini araştıran ilk çalışmadır ve uzun etkili risperidonun özellikle tedaviye uyum problemi olan şizofreni hastalarında %66.7 oranında klinik iyileşmeye yol açtığı görülmüştür.

Ahahtar sözcükler: Uzun etkili risperidon, etkinlik, şizofreni

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:119-123

ABSTRACT:

Long acting risperidone in treatment of schizophrenia: a retrospective study

Objective: In this study it is aimed to investigate the efficacy of long-acting risperidone in treatment of schizophrenia.

Method: The files of patients whom diagnosed schizophrenia according to DSM IV and had been treated with long acting risperidone in Gaziantep University School of Medicine Department of Psychiatry, Psychotic Disorders Unit, was investigated retrospectively.

Results: End of the study clinical improvement was achieved by 66.7% (20/30). In the course of 6 months follow up period, weight gain in 2 patients (6.6%), tardive dyskinesia in 1 patient (3.3%), oculogyric crisis (3.3%), and akathisia in 1 patient (3.3%) was observed.

Conclusion: This is the first study in Turkey which evaluates the efficacy of long-acting risperidone treatment for 24 weeks period and long-acting risperidone was appeared lead to clinical improvement in proportion %66.7 especially for schizophrenia patients with partial compliance.

Key words: Long-acting risperidone, efficacy, schizophrenia

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:119-123

GİRİŞ

Şizofreni yıllarca sürebilen yıkıcı bir hastalıktır. Günümüzde şizofreni tedavisinde atipik antipsikotik ilaçların etkinliği iyi bilinmektedir. Ancak hastaların tedaviye uyumu bu etkinliği belirleyen en önemli unsurlardan birisidir. Geriye dönük bir derlemede şizofreni hastalarının yaklaşık %40'ında tedavi uyumsuzluğu bildirilmiştir (1). Tedaviye uyumsuzluk hastalarda hastaneye yatış sayısını artırmaktadır. Uzun etkili geleneksel antipsikotikler uzunca bir süredir psikiyatri pratiğinde kullanılmakla birlikte bunların nöroleptik malign sendrom dahil ciddi yan etkileri vardır (2). Atipiklerden sadece risperidonun uzun etkili formu geliştirilmiştir. Atipiklerle, tipiklere göre daha az yan etki gördüğünden tedaviye uyum problemi olan

hastalarda uzun etkili atipik antipsikotiklerin kullanımı önemli bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Geleneksel veya tipik antipsikotik kullanan hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada uzun etkili risperidona geçilmesi ile klinik açıdan belirgin düzelme ve ekstrapiramidal belirtilerde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (3).

Atipik antipsikotik ilaçlar tüm dünyada ve farklı endikasyonlarda giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır (4). Aynı zamanda atipik antipsikotik ilaçların yan etkilerinin ortaya konulduğu çalışmalar da artmıştır (5-7). Uzun etkili risperidonun da oral risperidona benzer oranda yan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (8).

Ülkemizde atipik antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisindeki etkinliğine ilişkin yapılmış çalışmalar bulunmakta-

¹Araş. Gör. Dr., ²Doç. Dr., ³Yard. Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi, Psikiyatri AD, Gaziantep-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Haluk A. Savaş, Gaziantep Üniversitesi, Psikiyatri AD, Gaziantep-Türkiye

Telefon / Phone: +90-342-360-6060/76361

Faks / Fax: +90-342-360-3350

Elektronik posta adresi / E-mail address: dr_haluksavas@yahoo.com.tr

Kabul Tarihi / Date of acceptance: 15 Ağustos 2007 / August 15, 2007

dır (9,10). Ancak alanında ilk olan uzun etkili atipik antipsikotik risperidonun etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda şizofreni hastalarında uzun etkili risperidonun etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM

1 Ocak 2005 - 28 Şubat 2007 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği Psikiyatrik Bozukluklar Birimi'nde uzun etkili risperidon ile tedavi edilmiş olan DSM IV (11) tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Yukarıdaki tarihler arasında Psikiyatrik Bozukluklar Birimi'ne başvuran kayıtlı 182 şizofreni hastasından, uzun etkili risperidon kullanmaya başlamış 42 hastadan ek başka bir antipsikotik ilaç alımı olmayan ve 6 ay süre ile düzenli takipleri (0,1, 3 ve 6. ay ölçek değerlendirmeleri olan) yapılmış olan 30 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların tamamı ilaç uyumunda bozukluk olması nedeni ile ilk kez uzun etkili risperidon tedavisine başlanmış olgulardı. Bu hastalardan sadece üçünde yan etki nedeniyle antikolinerjik ya da benzodiazepin kullanılmıştı. Çalışmaya dâhil edilmeyen 12 hastadan 3'ü herhangi bir yan etki ya da ilaç etkisizliği bildiriminde bulunmadan ikinci görüşmeye gelmeyen, 9'u ise 6 aylık izlem süreince ek antipsikotik kullanımı nedeni ile çalışmaya alınmayan hastalardan oluşuyordu.

Uzun etkili risperidona başlandıktan sonraki ilk 3 haftalık dönemde mevcut antipsikotik tedaviye devam edilmişti. Enjeksiyonlar iki haftada bir yapılmış olup 25 mg ile 50 mg arası dozlar kullanılmıştı.

Hastalardan geriye dönük bu bilgileri kullanmak üzere bilgilendirilmiş onam formu ve yerel etik kurulundan bu çalışmanın yapılması için onay alınmıştır.

Kullanılan Ölçekler

Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS): Kay ve arkadaşları (12) tarafından geliştirilen bu ölçek 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları (13) tarafından yapılmıştır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression Scale, CGI): Klinik çalışmalar sırasında hastanın tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmek amacıyla geliştirilen bu ölçek, hastalığın şiddeti ve ilaç tedavisi ile sağlanan genel düzelme olarak iki ana kategoriye ayrılır (14).

Gaziantep Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikiyatrik Bozukluklar Birimi 2000 yılından itibaren haftanın bir gününde psikiyatrik bozukluğu olan hastaların takip ve tedavilerinin yapıldığı bir birimdir. Bir öğretim üyesi sorumluluğunda yürütülen bu birimde her hastaya ölçekler hakkında eğitim almış bir araştırma görevlisi tarafından rutin olarak izlem ve yan etki ölçekleri, boy, kilo ve laboratuvar verileri ile sosyodemografik verilerinin kaydedildiği Psikiyatrik Bozukluklar İzlem Formu uygulanmaktadır.

Çalışmamızda, hastalara uzun etkili risperidon kullanmaya başladıkları başlangıç döneminde ve takip eden 1., 3. ve 6. aylarında uygulanmış olan PANSS, CGI ölçekleri geriye dönük olarak incelenmiştir.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 10.0 programı ile analiz edilmiştir. Sosyodemografik veriler basit dağılım şeklinde, başlangıç ve izlem aylarındaki ölçek puan ortalamalarının kıyaslanmasında "General Linear Model Repeated Measures" ve cinsiyetler arası tedaviye yanıt oranlarının kıyaslanmasında ise ki-kare (χ^2) testleri uygulanmıştır.

BULGULAR

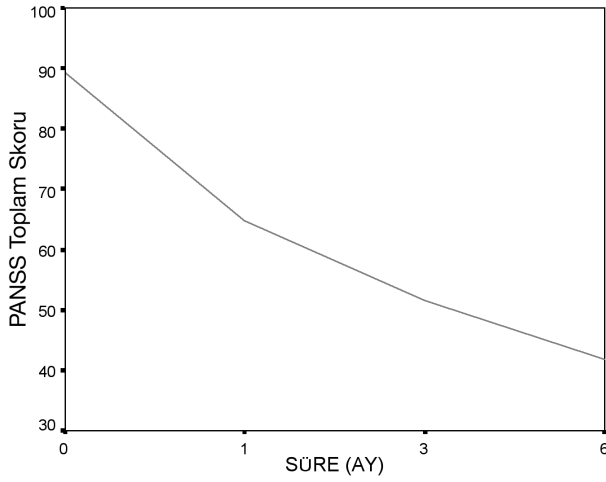
Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 32.9 ± 6.7 , ortalama hastalık süresi ise 8.27 ± 4.8 yıl olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonunda 16 hasta 50 mg, 14

Tablo 1: Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri

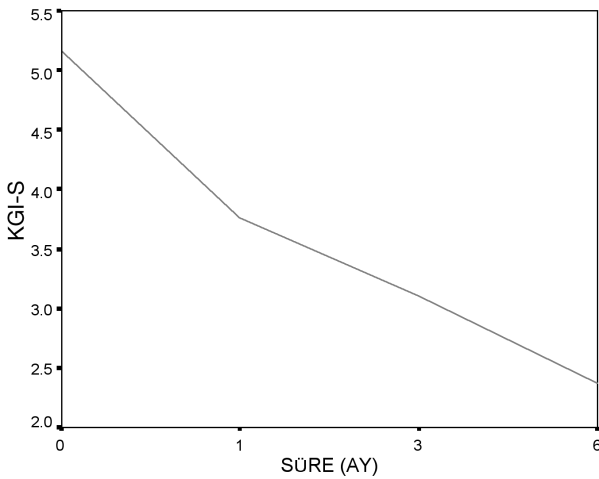
	N	%
Cinsiyet		
Erkek	17	56.7
Kadın	13	43.3
Medeni Durum		
Evli	12	40
Bekâr	18	60
Eğitim Düzeyi		
Okur yazar değil	4	13.3
İlköğretim	14	46.7
Lise	8	26.7
Yüksekokul	4	13.3

hasta 37.5 mg uzun etkili risperidon kullanıyor olup ortalama doz 44.16±6.3 mg olarak hesaplanmıştır. Şizofreninin alt tiplerine bakıldığında %76.6 hastaya (n=23) paranoid tip, %16.7 hastaya (n=5) dezorganize tip, %6.7 (n=2) hastaya ise farklılaşmamış tip tanıları konulmuştur. Altı hastada (%20) ailede şizofreni öyküsü olduğu görülmüştür.

Tedavi başlangıcını takip eden 1. ayda PANSS toplam ve KGI hastalık şiddeti puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (her ikisi için de $p < 0.01$). Takip eden 3. ve 6. aylarda da başlangıç değerlerine göre ölçek puanlarındaki anlamlı düşüş devam etmekte idi (PANSS, 6. ay, $p < 0.01$; KGI 6.ay, $p < 0.01$) (Şekil 1, 2).



Şekil 1: Hastaların aylara göre PANSS toplam puan ortalamalarının dağılımı



Şekil 2: Hastaların aylara göre Klinik Global İzlenim Hastalık Şiddeti (KGI-S) puan ortalamalarının dağılımı

Çalışma sonunda klinik iyileşme (PANSS toplam ortalama puanında %20'den fazla azalma olması) oranı %66.7 (n=20) olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında tedaviye yanıt açısından farklılık olup olmadığına bakıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($\chi^2 = 0.06$, $p = 1.00$).

Altı aylık izlem sırasında 2 hastada kilo alımı (%6.6) görülmüştür. Aynı zamanda 1 hastada geç diskinezi (%3.3), 1 hastada okulojürik kriz (%3.3), 1 hastada ise akatizi (%3.3) olmak üzere toplam 3 hastada (%10) ekstrapiramidal yan etki saptanmıştır. Altı hastada (%20) ailede şizofreni öyküsü olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Çalışmamızda uzun etkili risperidonun 24 haftalık izlemde şizofreni hastalarında etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu bulunmuştur. Yakın zamanda literatürde uzun etkili risperidonun şizofreni tedavisinde etkinliğine ilişkin uzun dönem çalışma sayısında artış görülmektedir (15,16). Bir yıllık, uzun dönemli bir çalışmada ilacın etkin ve güvenilir olduğu görülmüştür. Şizofrenide remisyonun tartışıldığı bu çalışmada uzun etkili risperidon ile %31.8 hastada remisyon ölçütlerinin karşılandığı saptanmıştır. Bu çalışmada kullanılan remisyon ölçütü; 6 aylık takip sonunda PANSS'ın 8 maddesinde 3 ve daha az puan almak olarak tanımlanmıştır (17). Bununla birlikte çok sayıda çalışmada klinik iyileşme PANSS toplam puanında başlangıca göre %20 veya daha fazla oranda azalma olarak tanımlanmıştır (18, 19, 20). Bu tanımlamaya göre yapılmış 12 haftalık çalışmalarda klinik yanıt oranı %37–50 arasında bulunmuştur (20, 21). Onbeş haftalık bir diğer çalışmada ilacın 3 formu için klinik iyileşme oranlarının %44–57 arasında olduğu bulunmuştur (22). Elli haftalık bir izlem çalışmasında ise klinik iyileşme oranı ise %52 olarak bulunmuştur (3). Çalışmamızda ise klinik iyileşme oranı literatüre oranla nispeten daha yüksek oranda, %66.7 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni, çalışmamızın geriye dönük oluşu ile ilişkili olabilir.

Risperidon bir benzisoksazol türevi olup potent bir serotonin 2A (5-HT_{2A}) ve dopamin 2 (D₂) reseptör antagonistidir. İlaveten adrenerjik (alfa-1 ve 2) ve histaminergik (H₁) reseptörleri antagonize eder. Serotonin/dopamin blokajı oranına dayanan hayvan testlerinde, risperidon düşük dozlarda atipik bir antipsikotik ilaç ola-

rak sınıflandırılırken; ekstrapiramidal sistem yan etkileri çıkartacak kadar yüksek dozlarda ise tipik bir antipsikotik olarak sınıflandırılır (23). Uzun etkili risperidonda da dozla ilişkili olarak ekstrapiramidal belirti görülme sıklığının arttığı çeşitli çalışmalarda da belirtilmektedir. Kane ve arkadaşlarının (19) yapmış olduğu çalışmada 25 mg kullanan hasta grubunda %3, 50 mg grupta ise %14 oranında ekstrapiramidal yan etki görülmüştür. Diğer bir çalışmada iki ayrı hasta grubunda %11 ve %10 oranlarında ekstrapiramidal yan etki görülmüştür (16). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak %10 (3/30) hastada ekstrapiramidal yan etki görülmüştür. 50 mg kullanan hastalar arasında bu oran %18.75 (3/16) olarak bulunmuştur. Ekstrapiramidal yan etki saptanan 3 hastamız da 50 mg uzun etkili risperidon kullanıyordu.

Kaynaklar:

- Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, Myra Kim H, Lee TA, Blow FC. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1542-1550
- Yumru M, Savaş HA, Cansel N, Özen ME, Kandemir H. Nöroleptik malign sendrom ve nöropsikiyatrik sekelleri: Geriye dönük bir araştırma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16: 31-34
- Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Turner M. Patient with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvements following treatment with long acting risperidone. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 219-225
- Savas HA, Yumru M, Selek S, Kaya MC. Atypical antipsychotics as "mood stabilizers": a retrospective chart review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1064-1067
- Yumru M, Savas HA, Selek S, Savas E. Acute Dystonia After An Initial Dose of Ziprasidone: A Case Report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 745-747
- Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savaş E, Oral ET, Atagün İ. Atypical Antipsychotics Related Metabolic Syndrome In Bipolar Patients. *J Affect Disord* 2007; 98: 247-252
- Ozen ME, Yumru M, Savas HA, Cansel N, Herken H. Neuroleptic Malignant Syndrome Induced By Ziprasidone On The Second Day of Treatment: A Case Report. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 42-44
- Love RC, Conley RJ. Long acting risperidone injection. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 1792-1800
- Ebrinç S, Başoğlu C, Çetin M, Filiz M, Şendoğan N. Şizofrenili hastalarda haloperidol ve risperidonun klinik etki ve yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 6-13
- Yazıcı AE, Yazıcı K, Taneli B, Tot Ş, Kanık A. Şizofreni tanısı almış hastaların tedavisinde olanzapin ve risperidonun etkililiğinin karşılaştırılması: Bir açık klinik çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 115-120
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4.baskı, Washington DC, American Psychiatric Association 1994: 739-742
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276
- Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14: 23-32
- Guy W (Ed.) *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Publication OADM 76-338. US Department of Health, Education, and Welfare, Washington, DC 1976; s. 218-222
- Schmauss M, Sacchetti E, Kahn JP, Medori R. Efficacy and safety of risperidone long-acting injectable in stable psychotic patients previously treated with oral risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 85-92
- Lindenmayer JP, Khan A, Eerdeken M, Van Hove I, Kushner S. Long-term safety and tolerability of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 138-144
- Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Kane JM. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophr Res* 2005; 77: 215-227
- Fleischhacker WW, Eerdeken M, Karcher K, Remington G, Llorca PM, Chrzanowski W, Martin S, Gefvert O. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1250-1257

19. Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1125-1132
20. Lindenmayer JP, Eerdekens E, Berry SA, Eerdekens M. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1084-1089
21. Lauriello J, McEvoy JP, Rodriguez S, Bossie CA, Lasser RA. Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 72: 249-258
22. Eerdekens M, Hove IV, Remmerie B, Mannaert E. Pharmacokinetic and tolerability of long acting risperidone in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 70: 91-100
23. Cohen LJ. Risperidone. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 253-265
24. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Bilder R, Goldman R, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241-247