

Bartosz Łoza<sup>1, 2</sup>, Mariusz Bartyzel<sup>1, 2</sup>, Wojciech Matysiewicz<sup>1</sup>, Sanjeev Varghese<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Akademia Medyczna w Warszawie

<sup>2</sup>Akademia Medyczna w Lublinie

## Risperidon — w jakim kierunku rozwija się lek?

### *Risperidone — what is the direction of its development?*

#### **Abstract**

*Risperidone is approved by FDA for treatment of schizophrenia (1993) or to treat bipolar I (2003) manic or mixed episodes alone or in combination with mood stabilizers, such as lithium or valproate. We've done an evaluating review of the various research works looking for some of its new clinical indications. Risperidone as the whole atypical antipsychotic class is being prescribed more and more for off-label indications such as pervasive/autistic developmental disorders in children and adults, behavioral and psychological symptoms of dementia, bipolar spectrum disorders, augmenting SSRIs to treat refractory major depression, to treat anxiety disorders like panic, OCD, and PTSD, borderline personality, Tourette's syndrome and stuttering. Epidemiological studies suggest a relatively decreased risk of treatment-emergent metabolic adverse events in patients treated with risperidone such as obesity, hyperglycemia, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia. Side effect profile (mostly hyperprolactinemia and extrapyramidal symptoms) is low at the low dosages (not exceeding 4–6 mg).*

**key words:** *risperidone, schizophrenia, psychopharmacology*

Po rejestracji w 1993 roku risperidon osiągnął światowy sukces jako skuteczny i bezpieczny lek antypsychotyczny. W ciągu kolejnych lat zbadano wiele jego potencjalnych, dalszych wskazań klinicznych. Poszukiwania tych nowych zastosowań dobrze odzwierciedlają historię neuroleptyków atypowych w ogóle. Stopniowo wykraczano poza granice stosowania leku w stanach psychotycznych, przy tej sposobności rewitalizując teorię jednej psychozy. Znaczenie kliniczne całej grupy neuroleptyków atypowych stale się rozszerza; współcześnie leki te najczęściej stosuje się już w innych wskazaniach niż stany psychotyczne.

Niniejszą pracę poświęcono analizie poszukiwań tych nowych zastosowań. Możliwość takiej prezentacji stworzyła przede wszystkim polityka jawności badań, stosowana przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* (FDA), nadzorującą badania leków

w Stanach Zjednoczonych. Wiele z cytowanych tu danych Czytelnik może znaleźć na stronach internetowych agencji [1].

#### **Farmakodynamika**

W trakcie badań nad risperidonem stworzono jedną z najpopularniejszych koncepcji neuroleptyku atypowego jako środka działającego w sposób zrównoważony równocześnie na receptory D2 i 5HT<sub>2A/2C</sub>. O ile znaczenie działania antydopaminergicznego (podstawowy efekt antypsychotyczny) jest ustalone, o tyle wpływ antyserotoninergiczny miałby odpowiadać zarówno za wzrost skuteczności, jak i mniejsze zagrożenie objawami pozapiramidowymi.

Stosunkowo silne są dodatkowe działania na receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne i H<sub>1</sub>-histaminergiczne, które wprawdzie w przypadku risperidonu mają ograniczone znaczenie kliniczne, jednak w wypadku innych neuroleptyków wiążą się z uciążliwymi zaburzeniami wartości ciśnienia i nadmierną sedacją. Jeszcze mniej znaczące jest oddziaływanie na receptory 5HT<sub>1C</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, D1 oraz sigma. Kluczowy dla bezpieczeństwa krążeniowego i metabolicznego jest brak wpływu na

Adres do korespondencji: dr hab. med. Bartosz Łoza  
Komorów k/Warszawy, ul. Sanatoryjna 1  
tel.: (0 22) 326 57 01, faks: (0 22) 326 58 92  
e-mail: bartosz.7757627@pharmanet.com.pl

receptory M-cholinergiczne. Lek nie wpływa także na receptory  $\alpha_2$ -adrenergiczne.

### Farmakokinetyka

Risperidon jest łatwo przyswajalny, niezależnie od posiłków — praktycznie tak samo dobrze zarówno w postaci tabletek, tabletek rozpuszczających się w jamie ustnej, jak i w postaci roztworu. Zróżnicowane dawkowanie (1–16 mg) nie zmienia proporcji między risperidonom i jego głównym metabolitem (9-hydroksyrisperidonom). Risperidon jest lekiem bezpiecznym; jednorazowe przyjęcie nawet 240–360 mg nie kończyło się źle dla pacjenta. Podobnie jak w wypadku większości leków należy pamiętać, że — z powodu niekorzystnego polimorfizmu enzymu CYP 2D6 — 6–8% populacji rasy kaukaskiej jest „słabymi metabolizernami”, co może skutkować nieoczekiwanymi objawami nietolerancji. Jednak w rzeczywistych badaniach z udziałem subpopulacji „słabych metabolizerów” nie wykazano wzrostu zagrożenia u pacjentów przyjmujących risperidon. Nie są znane różnice w metabolizmie risperidonu między osobami odmiennej płci. Jedynym bezwzględnie przeciwwskazaniem pozostaje nadwrażliwość na lek. Risperidon i jego metabolity są wydalane w większości z moczem, a w związku z tym, wraz z pogarszaniem się wydolności nerek, dawki wymagają zmniejszenia. Jednak, co ważne dla bezpieczeństwa, nawet w umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek wydalanie to nie ustaje (jest obniżone o 60%).

### Interakcje

Risperidon w sposób typowy poddaje się wpływowi induktorów metabolizmu CYP 2D6 (np. karbamazepiny, fenobarbitalu); środki te nawet o 50% redukują stężenie risperidonu i jego głównego metabolitu. Podstawowe ryzyko pojawia się w momencie zaprzestania podawania induktora, kiedy stężenie risperidonu efektywnie wzrasta.

Stosowanie leków silnie wiążących się z albuminami i wypierających risperidon z tych połączeń, które równocześnie hamują aktywność CYP2D6, wymaga jego stosowania zwykle w mniejszych dawkach; na przykład fluoksetyna zwiększa stężenie risperidonu w surowicy 2,5–2,8-krotnie. Jednak z kolei to właśnie połączenie risperidonu z lekami z grup selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI, *serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*) niejednokrotnie potwierdza swoją użyteczność — w tych przypadkach należy bezwzględnie zmniejszać dawki leków. Nie obserwowano poważnych interakcji risperidonu z litem i kwasem walproinowym.

### Działania niepożądane

Risperidon i 9-hydroksyrisperidon, jeżeli w ogóle wydłużają QTc, to w sposób nieznaczny, nieistotny klinicznie. Wzrost dawki leku nie zmienia tego stanu rzeczy. Sporadyczne zdarzają się przypadki napadów drgawkowych (0,3%) i omdleń (0,2%). Brakuje dowodów teratogenności risperidonu u ludzi (kategoria C). Na podstawie bazy *Medline*, począwszy od 1996 roku, rocznie pojawiają się 1–2 doniesienia, w których łączy się stosowanie risperidonu z przypadkami złośliwego zespołu neuroleptycznego, a więc podobnie często jak w odniesieniu do olanzapiny lub klozapiny [2].

Hiperprolaktynemia budzi wiele kontrowersji. Do tej pory w żadnym z badań nie wykazano, że długotrwałe podawanie neuroleptyku (jakiegokolwiek) spowodowało wzrost zagrożenia nowotworami. Jednak wiele innych objawów wynikających z hiperprolaktynemii, takich jak: ginekomastia, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania lub potencji, może być uciążliwych dla pacjenta. Ryzyko w przypadku risperidonu jest silnie uzależnione od dawki (proporcjonalnie) i czasu podawania (odwrotnie proporcjonalnie) [3] i waha się od braku powyższych objawów do takiego ich nasilenia, że jest wskazana zmiana leku.

Obecność objawów pozapiramidowych także zależy od zastosowanej dawki risperidonu i czasu stosowania go. W II i III fazie badań przedrejestracyjnych odsetek rezygnacji z leczenia spowodowanych objawami pozapiramidowymi wynosił 3,8% [1] i podobnie, 3%, w przebiegu trwającego 1,5 roku badania *Catie* [4]. Nasilenie objawów pozapiramidowych w krótkotrwałych, kilkutygodniowych badaniach, przy zakresie dawek 1–16 mg, objęło odpowiednio 7–21% populacji. W badaniu *Catie*, przy niskim/umiarkowanym dawkowaniu, pojawiło się ono tylko u 16% pacjentów (wg AIMS, *Abnormal Involuntary Movement Scale*).

### Zastosowania kliniczne

Podstawowym, tradycyjnym wskazaniem do terapii risperidonom pozostaje schizofrenia. Efektywność podawania risperidonu potwierdzano w licznych próbach randomizowanych, trwających od kilku tygodni do 2 lat, w których zweryfikowano skuteczne leczenie zaostrzeń choroby oraz długoterminowe podtrzymanie stanu remisji.

### Krótkoterminowe leczenie schizofrenii

W ramach badań będących podstawą amerykańskiej rejestracji leku [1] w czterech 4–8-tygodniowych próbach potwierdzono efektywność leczenia w grupach chorych na schizofrenię w okresie zaostrzenia psychotycznego. Najbardziej konsekwentnymi dawkami, czyli dającymi maksimum korzyści (zrealizowanych

celów terapii), były 4 mg lub 6 mg. Ponadto przekroczenie dawki 6 mg wiązało się z nieracjonalnym wzrostem ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych — bez proporcjonalnego wzrostu skuteczności leczenia.

W badaniach przedrejestracyjnych z reguły potwierdzano, że nawet krótkotrwałe, kilkutygodniowe zastosowanie risperidonu może istotnie ograniczać negatywne objawy schizofrenii. Ożywiło to dyskusję nad podziałem objawów negatywnych na pierwotne i wtórne oraz w ogóle realności osiągnięcia efektu antyautystycznego terapii neuroleptykami atypowymi. W innej pracy [5] w grupie 191 pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi (F20–F29, w większości ze schizofrenią) postacią z przewagą objawów negatywnych rozpoznano u 75 chorych. To jednak właśnie w tej podgrupie podczas terapii risperidonem redukcja objawów negatywnych, mierzona z użyciem podskali objawów negatywnych *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), okazała się największa — przeciętnie wynosiła 24% w ciągu 4 tygodni.

### Długoterminowe leczenie schizofrenii

Współczesne analizy długoterminowych efektów farmakoterapii schizofrenii zostały zdominowane przez wyniki największego w swojej klasie ( $n = 1493$ ), trwającego 1,5 roku badania *Catie* [4]. Risperidon potwierdził w nich swoją wysoką skuteczność, ustępując jedynie olanzapinie w zakresie długotrwałości (utrzymanie ciągłości) leczenia, a równocześnie potwierdził wyższość nad kwetiapiną i ziprasidonem. Średnia dawka risperidonu wyniosła 3,9 mg na dobę i — wobec faktu, że w badaniu *Catie* uczestniczyli wyłącznie pacjenci z kolejnymi epizodami psychozy — mogła być nawet zbyt mała. Jednocześnie risperidon potwierdził swoje „bezpieczeństwo metaboliczne”: zupełny brak lub brak istotnego wpływu na masę ciała oraz stężenia cholesterolu, triglicerydów i hemoglobiny glikowanej. Umiarkowanie podwyższone stężenie prolaktyny (13,8 ng/dl) było przyczyną częstszego występowania — ale każdorazowo nieistotnie statystycznie — ginekomastii, mlekotoku i zaburzeń miesiączkowania. Warto podkreślić, że u pacjentów przyjmujących risperidon, w porównaniu z pozostałymi neuroleptykami atypowymi, nie stwierdzono wyższego natężenia zaburzeń pozapiramidowych ani dysfunkcji seksualnych.

W badaniu *Catie* ujawniono, że głównym, pozytywnym kierunkiem potencjalizacji lub innego typu wzajemnych oddziaływań jest łączenie risperidonu z lekami regulującymi stan emocjonalny pacjentów, czyli środkami anksjolitycznymi, przeciwdepresyjnymi lub nasennymi. Tendencja ta występuje w wielu badaniach klinicznych (*patrz* dalej).

### Zaburzenia poznawcze w schizofrenii

Risperidon był pierwszym neuroleptykiem atypowym, który wykorzystano w systematycznych badaniach funkcji poznawczych. Lek wykazał zdolność do indukowania poprawy wielu funkcji neurokognitywnych, zarówno w zakresie zadań językowych, jak i wzrokowo-przestrzennych, różnych form pamięci oraz tak zwanych funkcji wykonawczych (decyzyjnych, rozwiązywania problemów, zagadnień „najwyższego sterownictwa”) [6]. Podczas leczenia risperidonem klinicyści ma prawo oczekiwać poprawy poznawczej o wartości około 0,5 odchylenia standardowego, co jest współcześnie maksymalnym wynikiem wśród neuroleptyków atypowych. Schizofrenia, o niekorzystnym przebiegu, nieskutecznie leczona w okresie pierwszych 2–5 lat, wiąże się z ogólnym pogorszeniem funkcji poznawczych o wartości około 1,5 odchylenia standardowego.

### Zaburzenia emocji

Risperidon zarejestrowano w terapii manii. Potwierdzono zarówno „samodzielną” skuteczność leku, jak i stosowanego w połączeniu z innymi środkami normotymicznymi. Efekt nie zależy od tego, czy w fazie maniakalnej współwystępują objawy psychotyczne czy też nie. W doniesieniach kazuistycznych i systematycznych badaniach wielokrotnie analizowano skuteczność połączenia risperidonu z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI w przebiegu jednobiegunowych zaburzeń nastroju, zwłaszcza w przypadkach lekooporności lub niepełnej poprawy [7]. Na przykład kombinacja z fluwoksaminą istotnie redukowała w ponad 90% przypadków nasilenie objawów (u większości chorych o co najmniej połowę) tak zwanej dużej depresji [8].

### Zaburzenia psychiczne u dzieci i młodzieży

Wydaje się, że te najważniejsze, przeprowadzone w odpowiednio licznej populacji, poprawne metodologicznie studia farmakologiczne obejmujące tę grupę pacjentów dopiero są projektowane lub aktualnie przeprowadzane (*patrz* niżej). Jednak już teraz, w postaci licznych doniesień kazuistycznych, zbiorów przypadków lub mniejszych prac, wykazano, że risperidon może być użytecznym lekiem w wielu zaburzeniach spotykanych w psychiatrii wieku rozwojowego, a w tym między innymi w: stanach agresji, tikach, stereotypiach, zespołach hiperkinetycznych i deficytach uwagi, zaburzeniach zachowania, zaburzeniach opozycyjno-buntowniczych, nieodróżnionych stanach zaburzeń zachowania, w spektrum zaburzeń autystycznych — od form klasycznych do zespołu Aspergera, stanach lękowych, zespołach natręctw, zaburzeniach adaptacyjnych, zaburzeniach depresyjnych,

zaburzeniach zachowania w przebiegu upośledzeń umysłowych, po wreszcie *last but not least* stanach psychotycznych. W grupie 106 dzieci i młodzieży leczonych risperidonem z różnych powodów przeciętna dawka leku wynosiła 1,2 mg, a tolerancja okazała się bardzo dobra [9].

### **Rozwijające się lub potencjalne zastosowania risperidonu**

Obecnie prowadzone badania z zastosowaniem risperidonu stanowią przejaw intrygujących poszukiwań nowych zastosowań klinicznych w obrębie całej klasy neuroleptyków atypowych. Należy zwrócić uwagę, że nawet odrzucenie przez FDA wniosku o rejestrację w ramach któregoś szczególnego stanu klinicznego nie przesądza o braku skuteczności leku. Rejestracje są uwarunkowane różnorodnymi czynnikami, a o postępie już w niedalekiej przyszłości niejednokrotnie będzie decydował sam fakt podjęcia dzisiaj innowacyjnych badań.

### **Autyzm wczesnodziecięcy**

W maju 2005 roku FDA odrzuciła propozycję rejestracji risperidonu jako pierwszego leku „antyautystycznego”. Prowadzi się jednak dalsze badania w grupach wiekowych 4–13 lat i 5–16 lat. Poszukiwania te częściowo wynikają z nadziei na zdyskontowanie właściwości prokognitywnych leku, a częściowo — ze skuteczności w opanowaniu stanów pobudzenia, specyficznej zdolności do przeciwdziałania dezintegracji funkcjonowania psychicznego. Jak napisano w uzasadnieniu dołączonym do tych badań, u 87% populacji osób z autyzmem neuroleptyki atypowe są już stosowane w Stanach Zjednoczonych, choć formalnie bez rejestracji. Należałoby więc zbadać ich efektywność, bezpieczeństwo czy nawet tak podstawową kwestię jak dawkowanie.

### **Zaburzenia psychotyczne w przebiegu otępienia typu choroby Alzheimera**

W maju 2005 roku FDA odrzuciła propozycję rejestracji risperidonu w tym wskazaniu. Rejestracja uporządkowałaby fakt powszechnego stosowania risperidonu w psychozach otępiennych.

### **Behawioralne i psychologiczne objawy otępienia**

Behawioralne i psychologiczne objawy otępienia (BPSD, *behavioral and psychological symptoms of dementia*) stanowiły cel badań wielu grup leków. Wśród pacjentów z BPSD (śr. wiek 85 lat; zakres 73–97 lat) stwierdzono zwiększenie liczby przypadków ostrych powikłań krążeniowych podczas sto-

sowania risperidonu i neuroleptyków atypowych w ogóle [1]. Krytycy dodatkowo zauważają, że stosowanie preparatów cholinergicznym (antyalzheimerowskich) powoduje uzyskanie podobnego wskaźnika skuteczności (tzw. *effect size*) dostosowania zachowania, jak podawanie neuroleptyków atypowych, chociaż nie ma rozstrzygających badań w tym zakresie. Ostrzeżenie przed stosowaniem neuroleptyków atypowych w otępieniach, przybierające w ulotkach całej tej klasy leków alarmową postać tak zwanego *black box* (ujętego w ramki, wyeksponowanego), wymaga komentarza. Po pierwsze, stosowanie neuroleptyków atypowych wiąże się z 2-krotnie niższym ryzykiem powikłań krążeniowych w porównaniu z podawaniem neuroleptyków klasycznych (haloperidolu) [10]. Po drugie, ryzyko to jest również 2-krotnie niższe w porównaniu ze stosowaniem benzodiazepin [10]. W tej sytuacji próby farmakologiczne neuroleptyków atypowych w BPSD są kontynuowane:

- w jednej pracy jest weryfikowana skuteczność terapii skojarzonej risperidonem i kwasem walproinowym;
- w innej pracy porównuje się jeszcze bardziej zróżnicowaną strategię: citalopram vs. risperidon (badanie prowadzone w Stanach Zjednoczonych z funduszy publicznych);
- pracą, która ma w przyszłości szansę rozstrzygnąć stopień zagrożeń dla układu krążenia, a także zakresu powikłań metabolicznych w przebiegu leczenia neuroleptykami atypowymi (risperidon, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol), jest badanie z udziałem licznej grupy uczestników ( $n = 450$ ), finansowane ze źródeł publicznych, zaplanowane na 5 lat, do którego będą rekrutowani wyłącznie pacjenci powyżej 45. roku życia z rozpoznaniami procesów otępiennych lub schizofrenicznych.

### **Prodromalna i wczesna faza schizofrenii**

Risperidon był w ogóle pierwszym neuroleptykiem wykorzystywanym w terapii prewencyjnej. Obecnie stosuje się go w dużej liczbie badań nad skutecznością wczesnej (należy dodać, bardzo różnie rozumianej „wczesnej”) interwencji:

- w fazie prodromalnej — trwa badanie mające na celu porównanie skuteczności sertraliny vs. sertraliny w połączeniu z risperidonem;
- we wczesnej schizofrenii:
  - (już spełnione kryteria zachorowania) wiek 16–45 lat — badanie mające na celu porównanie risperidonu w postaci doustnej i *depot*;
  - (już spełnione kryteria zachorowania) wiek 8–19 lat — badanie mające na celu porównanie risperidonu, olanzapiny oraz molindonu;

- (już spełnione kryteria zachorowania) wiek 18–45 lat — badanie łączące zalety farmakoterapii (risperidon) z różnego rodzaju formami intensywnych działań rehabilitacyjnych.

### **Schizofrenia lekooporna/**

#### **/schizofrenia negatywna**

- Co podać, jeśli klozapina nie powoduje wyraźnej poprawy klinicznej? Na to pytanie ma dać odpowiedź próba z augmentacją klozapiny risperidonem.
- W innej próbie, zakładającej korzystny wpływ oddziaływania leków przeciwdepresyjnych w zaburzeniach schizofrenicznych, escitalopram jest łączony z risperidonem lub z olanzapiną.
- W celu zbadania zalet i wad zamiany neuroleptyków — jako metody radzenia sobie z nieskuteczną terapią — w Stanach Zjednoczonych jest prowadzone wśród licznej grypy pacjentów ( $n = 300$ ), finansowane z publicznych źródeł badanie wzajemnej wymiany między neuroleptykami atypowymi, w tym również z zastosowaniem risperidonu.
- Badanie *head-to-head*, risperidon vs. d-seryna podawane w monoterapii u pacjentów z lekooporną schizofrenią z przewagą objawów negatywnych — będzie to pierwsze w tak dużym zakresie studium porównawcze neuroleptyku atypowego z regulatorem układu glutaminowego.
- W celu uzyskania poprawy funkcji poznawczych w schizofrenii do leczenia risperidonem lub olanzapiną dodano buspiron (vs. placebo).

### **Psychozy nieschizofreniczne**

Cierpiących na psychozy inne niż schizofrenia (F21–F29) 83 chorych uzyskało analogiczną ilościowo i jakościowo poprawę (wg podskali pozytywnej i negatywnej PANSS), jak 108 pacjentów ze schizofrenią (F20) podczas kilkutygodniowej terapii risperidonem [5].

### **Lęk napadowy i lęk uogólniony**

W jednym z badań risperidon jest porównywany ze „złotym standardem”, jakim jest paroksetyna. Risperidon przypomina farmakodynamicznie leki blokujące receptory 5HT<sub>2</sub>, takie jak trazodon i nefazodon (zmniejszające lęk) oraz ritanserynę (łagodzącą objawy dystymii). Dodatkową przesłanką mogłoby być to, że risperidon zwiększa uwalnianie dopaminy i noradrenaliny w okolicy przedczołowej [11].

### **Zaburzenia afektywne jednobiegunowe**

- Postacie lekooporne — przeprowadza się próby z wykorzystaniem kombinacji zabiegów elektrycznych (ECT, *electroconvulsive therapy*) i risperidonu.

- Postacie lekooporne — risperidon lub bupropion są dodawane alternatywnie do terapii lekami z grupy SSRI; w Stanach Zjednoczonych, według FDA [1], najpowszechniej stosowaną obecnie strategią w terapii depresji lekoopornych jest łączenie leków z grupy SSRI z bupropionem.
- Postacie depresji z zagrożeniem samobójczym — risperidon dodaje się do leku przeciwdepresyjnego.

### **Zaburzenia afektywne dwubiegunowe**

- Po sukcesie badawczym (i rejestracji klinicznej) łączenia risperidonu ze środkami normotymicznymi w manii, podejmuje się obecnie próby wielomiesięcznych terapii stabilizujących afekt z zastosowaniem tego typu kombinacji leków. W różnych badaniach sprawdza się wszystkie możliwe konfiguracje; początkowo stosuje się terapię złożoną, a następnie sam środek normotymiczny, sam risperidon lub łącznie środek normotymiczny z risperidonem.
- Jeszcze inne badanie jest ukierunkowane na specyficzną terapię faz mieszanych za pomocą risperidonu (z dodatkiem środka normotymicznego).
- Inna próba dotyczy wybiórczej terapii lęku risperidonem w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych (bez dodatku środka normotymicznego).
- Zaplanowano porównanie *head-to-head* z kwasem walproinowym, w którym rozstrzygną — co ma w ogóle pionierski charakter — wyniki badania funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*).
- Z zastosowaniem risperidonu przeprowadza się kilka prób terapii zaburzeń dwubiegunowych ze współistniejącym uzależnieniem od kokainy, amfetaminy lub alkoholu.
- Grupa pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi w „ekstremalnym” wieku 3–7 lat jest leczona risperidonem w połączeniu z kwasem walproinowym.
- Prowadzi się terapię epizodów manii we wczesnym wieku (6–15 lat): risperidonem albo litem, albo kwasem walproinowym.
- U nastolatków, u których zaburzenia rozpoczęły się od manii psychotycznej (w wieku 10–18 lat), bada się, czy warto kontynuować do 0,5 roku podawanie oprócz leku normotymicznego także środka antypsychotycznego (np. risperidonu).

### **Zespół stresu pourazowego (PTSD)**

Złożony obraz kliniczny zespołu stresu pourazowego (PTSD, *post traumatic stress disorder*) skłania psychiatrów do częstego stosowania neuroleptyków atypowych. Risperidon wykorzystano w kilku próbach,

w tym obejmujących liczną grupę pacjentów ( $n = 400$ ), z zastosowaniem placebo, a to zapewne oznacza, że wkrótce może być podjęta próba rejestracji leku w tym wskazaniu. W jednym z badań, w przypadkach lekooporności PTSD na sertralinę, risperidon dodaje się do leczenia sertralina.

### **Jadłowstręt psychiczny**

Próba z zastosowaniem risperidonu byłaby drugim po olanzapinie, zaawansowanym metodologicznie badaniem neuroleptyku atypowego w tym wskazaniu.

### **Osobowość pograniczna**

Trwa swoisty wyścig badawczy, obejmujący praktycznie wszystkie najważniejsze neuroleptyki atypowe, o rejestrację jako „pierwszego we wskazaniu” w przypadku osobowości pogranicznej. Prace takie dotyczą również risperidonu.

### **Uzależnienia**

Risperidon jest badany w różnych wskazaniach: w schizofrenii połączonej z uzależnieniem od alkoholu, w schizofrenii połączonej z przyjmowaniem kannabinoïdów czy w uzależnieniu od metamfetaminy (niezależnie od cech psychotycznych).

### **Podsumowanie**

1. Obecne zastosowania kliniczne risperidonu szybko rozszerzają się poza schizofrenię i poza spektrum zaburzeń psychotycznych.
2. Lek coraz powszechniej stosuje się w ramach zaburzeń otępiennych, w uzależnieniach, w afektywnych zaburzeniach jedno- i dwubiegunowych, w zaburzeniach lękowych, zaburzeniach osobowości oraz w zespołach zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży.
3. Podejmowane są próby wykorzystania wielu korzystnych właściwości risperidonu: jego działanie antypsychotyczne, antyautystyczne, prokognitywne, antymaniakalne, ansjolietyczne oraz zdolność do ograniczenia dezintegracji psychicznej. Wiele z tych działań lek osiąga efektywniej w połączeniu ze środkami z grupy SSRI i preparatami normotymicznymi.
4. Kilkunastoletni okres stosowania risperidonu potwierdził jego korzystny profil bezpieczeństwa metabolicznego.
5. Podstawowymi działaniami niepożądanymi farmakoterapii risperidonem są hiperprolaktynemia oraz zaburzenia pozapiramidowe; podstawową strategią ich unikania pozostaje stosowanie umiarkowanych dawek leku, nieprzekraczających 4–6 mg na dobę.

### **Streszczenie**

Risperidon został zarejestrowany przez FDA do leczenia schizofrenii w 1993 roku oraz w 2003 roku do terapii samodzielnej lub w skojarzeniu z lekami normotymicznymi faz maniakalnych lub faz mieszanych zaburzeń dwubiegunowych typu I. Autorzy przeprowadzili przegląd najnowszych badań dotyczących risperidonu, opisujących jego rozszerzające się zastosowania kliniczne. Podobnie jak całą klasę neuroleptyków atypowych, risperidon stosuje się coraz częściej poza tradycyjnymi i zarejestrowanymi wskazaniami, na przykład w zaburzeniach autystycznych u dzieci i dorosłych, behawioralnych i psychologicznych objawach zespołów otępiennych, afektywnych zaburzeniach dwubiegunowych, lekoopornych zespołach depresyjnych (zwłaszcza w połączeniu z lekami z grupy SSRI), zespołach lękowych (jak panika, natręctwa, zespół stresu pourazowego), osobowości pogranicznej, zespole Tourette'a czy jąkaniu. Badania epidemiologiczne wskazują na relatywnie małe ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych u osób leczonych risperidonem (takich jak zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, cukrzyca, podwyższone stężenia cholesterolu i triglicerydów). Profil działań niepożądanych (ze szczególnym uwzględnieniem hiperprolaktynemii i objawów pozapiramidowych) jest ograniczony, o ile przestrzega się zasady stosowania risperidonu w najmniejszych możliwych dawkach (nieprzekraczających 4–6 mg/d.).

**słowa kluczowe:** risperidon, schizofrenia, psychofarmakologia

## PIŚMIENNICTWO

1. FDA, Food and Drug Administration. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.fda.gov](http://www.fda.gov), [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov).
2. Ananth J., Parameswaran S., Gunatilake S., Burgoyne K., Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 464–470.
3. Łoza B., Bartyzel M., Matysiewicz W. i wsp. Hyperprolactinemia during schizophrenia treatment with atypical antipsychotics: oral risperidone, depot risperidone, and oral olanzapine. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005; 15 (supl.): P.3.153.
4. Lieberman J.A., Scott Stroup T., McEvoy J.P. i wsp. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1209–1223.
5. Folnegovic-Smalc V., Pasicek-Srkalovic A. Efficacy and safety of novel generic risperidone — risset in patients with schizophrenic disorders. 44<sup>th</sup> International Neuropsychiatric Pula Congresses: Modern therapy opportunities of psychiatric disorders. New Therapeutic Trends In Psychiatry. Pula, 2004. [Http://www.pula-symp.com/2004\\_SC.html](http://www.pula-symp.com/2004_SC.html)
6. Sabbe B. Schizophrenia in slow motion. The importance of cognitive deficits in schizophrenia and the use of novel antipsychotics as cognitive enhancers in long-term therapy. W: First episode psychosis: getting it right from the start prevents relapses? 16<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology, Prague 2003, Sesja Satelitarna, 22.4.
7. Ostroff R.B., Nelson J.C. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 256–259.
8. Hirose S., Ashby C.R.Jr. An open pilot study combining risperidone and a selective serotonin reuptake inhibitor as initial antidepressant therapy. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 733–736.
9. Simeon J., Milin R., Walker S. A retrospective chart review of risperidone use in treatment-resistant children and adolescents with psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2002; 26: 267–275.
10. Kozma C. Absence of risperidone-related increased stroke-risk among dementia patients. XXIV Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum. Paris 2004: P01.278.
11. Zhang W., Perry K.W., Wong D.T. i wsp. Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacol.* 2000; 23: 250–262.