

Második generációs antipszichotikum a szkizofrénia hosszútávú kezelésében

Doktori értekezés tézisei

Dr. Makkos Zoltán

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Dr. Faludi Gábor egyetemi tanár, MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Tolna Judit egyetemi docens, PhD.

Dr. Szendi István egyetemi adjunktus, PhD.

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Iván László Professor Emeritus, PhD.

Szigorlati bizottság tagjai:

Prof. Dr. Füredi János c. egyetemi tanár, MTA doktora

Prof. Dr. Rihmer Zoltán egyetemi tanár, MTA doktora

Budapest
2011

I. BEVEZETÉS

A szkizofrénia típusosan fiatal életkorban kezdődő és élethossziglan tartó, az életvezetést jelentősen befolyásoló heterogén betegségcsoport. A gyógykezelés alapja a megfelelő időben elkezdett, megfelelő dózisban alkalmazott akut és fenntartó majd hosszútávon alkalmazott antipszichotikum farmakoterápia. A szkizofrén páciensek halálozási okai között jelentős szerepet játszik a szuicidium, a betegek 10 %-a öngyilkosság következtében hal meg. A második generációs antipszichotikumok prototípusát a clozapint az irodalmi adatok alapján elsőként választandó szernek kellene nyilvánítani azon szkizofrén és szkizoaffektív betegek kezelésében, akik öngyilkossági szempontból veszélyeztetettebbek. A clozapin egyedülálló farmakológiai és klinikai tulajdonságait számos vizsgálat és tanulmány leírja. A clozapin legveszélyesebb mellékhatása a granulocytopenia illetve agranulocytosis, mely szövödmények megfelelő kontroll és terápia mellett gyógyíthatók. A clozapin hosszútávú alkalmazása jelentős szerepet játszik a szkizofrén betegek rehabilitációjában is

Egyre több irodalmi adat utal arra, hogy a rendszeres kannabisz használat késői következménye lehet tartós pszichotikus tünetek, illetve szkizofrénia spektrum betegség kialakulása. Vizsgálatok leírják, hogy az exogén kannabinoidok az endogén kannabinoid rendszer megváltozását idézik elő, ami a dopaminerg aktivitás szabályozásának zavarához vezethet a mezolimbikus rendszerben, amely viszont a szkizofrénia patomechanizmusában játszik fontos szerepet. Vita tárgyát képezi, hogy a kannabisz indukálta pszichózis egy külön entitás speciális jellegzetességekkel vagy a kannabisz előidézi a szkizofrénia betegséget mindazon betegeknél ahol a genetikai vulnerabilitás megvan. A kérdés tisztázása érdekében fontos a kannabisz indukálta pszichózis klinikai jellegzetességeinek megfigyelése és összehasonlítása a klasszikus szkizofrénias betegséggel több aspektusból vizsgálva.

II. CÉLKITŰZÉSEK

Célkitűzéseim az I. számú vizsgálatban

Az értekezésben szereplő I. számú vizsgálat célja volt a clozapin, mint az első atípusos (második generációs) antipszichotikum, fenntartó kezelésének hatékonyságát

felmérni egy centrumban több mint 20 éves periódus alatt gyógykezelt szkizofrén betegek adatait feldolgozva.

A vizsgálat célkitűzései:

1. a terápián maradás időtartamának -mint a terápiás compliance megítélésének- összehasonlítása a két fenntartó terápiás csoport között
2. a terápiás hatás összehasonlítása a clozapin és haloperidol fenntartó kezelésben részesülő betegcsoport között
3. a clozapin terápia alkalmazásakor a mellékhatások, illetve szövődmények tekintetében leginkább óvatosságot igénylő granulocytopenia és agranulocytosis előfordulásának megállapítása
4. a szuicid magatartás előfordulásának megállapítása a kontrollált clozapin fenntartó kezelésben részesülő betegnél

Célkitűzéseim az II. számú vizsgálatban

Az értekezésben szereplő II. számú vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsam a klinikai jellegzetességeket kannabiszt használó és nem használó szkizofrén spektrum betegség tüneteit mutató első alkalommal hospitalizált betegeknél. A vizsgálatban fontos pont volt a farmakoterápiák elemzése, mivel az irodalomban viszonylag kevés adat található ezen a területen.

A következő kérdésekre kerestem választ:

1. Milyen különbségeket mutat a két alcsoport szocio-demográfiai és anamnesztikus adatainak vizsgálata?
2. A korábbi szuicid magatartás előfordulásának összehasonlítása a két alcsoport között.
3. Mi jellemzi a hospitalizációt igénylő betegek állapotát és milyen pszichotikus tünetekkel jellemezhető a két alcsoport?
4. Az akut állapot farmakoterápiájának és a fenntartó antipszichotikus kezelés jellegzetességei.
5. Megállapítható-e különbség a kannabisz indukálta szkizofrénias betegségben az antipszichotikumokra adott terápiás választ illetően?
6. A korszerű második generációs antipszichotikumok a szkizofrénias betegség speciális eseteiben is ugyanolyan jól alkalmazhatók-e?
7. Mindezek alapján milyen különbség detektálható a kannabiszt használó és nem használó szkizofrén populáció között

III. MÓDSZEREK

Módszerek az I. számú vizsgálatban

A vizsgálatban szereplő betegek

22 éves időszakot áttekintve 1075 beteg adatait vizsgáltam retrospektív módon, akik clozapin terápiában részesültek pszichotikus tünetek miatt. 782 beteg szerepelt szkizofrénia és szkizoaffektív zavar diagnózissal (az aktuális DSM-IV alapján).

A több mint 1 évig tartó kezelésben részesülő betegek vizsgálata

Az antipszichotikus terápia hatásosságának megállapítása céljából azon szkizofrén és szkizoaffektív betegek adatait elemeztem, akik legalább 1 évig szedték a második generációs clozapint illetve a kontroll csoportban az elsőgenerációs haloperidolt. Rendszeresen megjelentek az osztály szakambulanciáján, a gyógyszer felírása minden alkalommal megtörtént és ezen gondozás ideje alatt nem került leírásra olyan állapotrosszabbodás, amely a gyógyszer elhagyására vagy dózisének csökkentésére utalt volna.

A vizsgált periódusban a clozapin csoportban 181, a kontroll haloperidol csoportban 152 beteg volt.

Néztem mindkét csoportban a fenntartó terápia kezdetétől számított 1 éves időpontban az alkalmazott antipszichotikum napi dózisát, valamint a szérum gyógyszer szintet.

Összehasonlítottam a két antipszichotikum csoportot a fenntartó terápia ideje alatt tapasztalt mellékhatásokat illetően.

A fenntartó terápia hatékonyságának mérése a terápia megszakításáig eltelt idő alapján

Vizsgálatomban az antipszichotikumok hatékonyságának összehasonlítására a terápia megszakításáig eltelt időt mértem a két, legalább 1 éve fenntartó terápiában részesülő betegcsoportban. Kiindulópont a fenntartó terápia kezdetétől számított 1 év volt.

A kiindulóponttól a terápia megszakításáig eltelt időt hónapokban számoltam. A terápia megszakítását a rendszeres kontrollon való jelentkezés megszakítása jelentette.

A fenntartó terápia hatásosságának mérése CGIS pszichometriai skála alapján

A clozapin és haloperidol terápia hatásosságának elemzése a Klinikai Összbenyomást Becslőskála (Clinical Global Impression Scale - CGIS) skála alapján történt. A vizsgálatban a fenntartó terápia kezdetétől számított 1 éves időpontban meghatározott CGIS-t hasonlítottam össze a két terápiás csoportban.

A clozapin vérképzőszervet érintő mellékhatásainak kritériumai

Elemeztem a vizsgált periódusban clozapinnal kezelt 782 szkizofrén vagy szkizoaffektív beteg esetén a granulocytopenia és agranulocytosis előfordulását.

Leukopéniának nevezzük, amikor a fehérvérsejtszám $4000/\mu\text{l}$ alá csökken. Granulocytopeniáról beszélünk, ha a granulocytaszám $1500/\mu\text{l}$ alá, agranulocytosizról, ha $500/\mu\text{l}$ alá csökken. A neutropenia leggyakoribb oka a gyógyszerhatásra károsodott sejtképzés, a gyógyszerek és más toxikus ágensek a csontvelőosztódást károsíthatják.

A szuicid magatartás vizsgálata

Az irodalmi adatok és a több évtizedes klinikai tapasztalatok a clozapin kiváló szuicidiumot csökkentő hatásáról szólnak. A clozapinnak e fontos tulajdonságát a kezelés rizikójával összevetve többen javasolják első választandó szernek magas szuicid rizikójú szkizofrén betegek esetében.

A vizsgált periódusban clozapinnal kezelt 782 szkizofrén vagy szkizoaffektív betegeknél előfordult szuicid magatartást néztem. A szuicidium adatai a gyógyszereszedésre, vagyis az osztályos kezelés idejére, illetve a rendszeresen gondozásra járó betegek esetében a fenntartó terápia idejére vonatkozik.

Módszerek a II. számú vizsgálatban

A vizsgálatban szereplő betegek

Szkizofrénia spektrum betegség (BNO-10: F20.X, F23.X) tüneteivel hospitalizált 85 beteg adatait elemeztem retrospektíven 3 éves periódust áttekintve két centrumban. Kizárási kritérium volt a 35 évnél idősebb életkor és korábbi pszichiátriai hospitalizáció. Két alcsoportot hasonlítottam össze: az egyik alcsoport kábítószer nem használó betegek csoportja $Cnbs_0$ ($n=43$) míg a $Cnbs_1$ ($n=42$)

alcsoportha a kannabiszt legalább 1 éven keresztül napi rendszerességgel, 0,5-1g napi dózisban használó, tartós pszichotikus betegség tüneteit mutató betegek kerültek. A diagnózisok a DSM-IV nozológiai rendszer alapján kerültek megállapításra. Az aktuális kannabisz használatot vizelet multi-drog teszttel vizsgáltuk.

A vizsgálat során a következő szocio-demográfiai és anamnesztikus adatokat néztem: életkor, nem, családi anamnézis, szülők halála, szuicid magatartás, dohányzás, alkoholfogyasztás, iskolai végzettség, munkavégzés, életmóddal kapcsolatos adatok, mint családi állapot, szociális körülmények (hajléktalan, egyedül él, szülőkkel él együtt, intézetben él).

A betegek állapotának és pszichotikus tüneteinek vizsgálata

Mivel a vizsgált két alcsoport pszichotikus tüneteinek összehasonlítása az irodalomban ellentmondásos eredményeket mutat, fontosak az újabb vizsgálatok a kannabisz-indukálta pszichotikus betegség jellegzetességeinek megállapításához. Egyes vizsgálatok nem mutattak különbséget a két csoport között, mások azt igazolták, hogy a kannabisz használók esetén kevesebb volt a pozitív tünet és még kevesebb negatív tünet jelentkezett, de az aktuálisan kannabiszt használóknál gyakoribb az inkoherecia és a vizuális hallucinációk jelenléte.

Vizsgálatomban az akut pszichotikus állapotban tapasztalt 8 főtünetet néztem, mint hallucináció, inkoherecia, paranoid téveszmék, bizarr viselkedés, derealizáció, agresszió, pszichomotorium zavara, negativisztikus viselkedés. Ezen tünetek alapján hasonlítottam össze a két alcsoportot. A betegek állapotát a felvételkor és elbocsátáskor rögzített Clinical Global Impression Scale (CGI-S) és Clinical Global Improvement Scale (CGI-I) tüneti becslő skálák alapján hasonlítottam össze a vizsgálatban.

Az akut és fenntartó terápia összehasonlítása

A hospitalizációra került betegeknél mind az akut állapot farmakoterápiáját, mind a fenntartó antipszichotikus kezelés jellegzetességeit vizsgáltam. Külön néztem a hosszúhatású (depot) készítmények alkalmazását, ami a compliance megítélése miatt fontos. A per os és a rövidtávon, parenterálisan alkalmazott antipszichotikumok dózisait napi dózisban, a hosszúhatású antipszichotikum dózisait 6 hónapra kiszámolva hasonlítottam össze. A dózisokat chlorpromazin ekvivalenssel átszámítva

ábrázoltam a megfelelő összehasonlíthatóság miatt. A hospitalizáció idejét a kórházi felvétel és elbocsátás között eltelt idő határozta meg.

A vizsgálatban alkalmazott statisztikai módszerek

A kategorikus változókat khi-négyzet próbával hasonlítottam össze, az esélyhányadost bináris logisztikus regresszióval számítottam ki. A folytonos változók esetében t-tesztet és ANOVA teszteket alkalmaztam. Az eredményeket 0.05 alatti p-érték esetén szignifikánsnak, 0.05 és 0.08 között trendszerűnek fogadtam el. Minden statisztikai számítást az SPSS 13.0 for Windows software segítségével végeztem el.

A vizsgálatban alkalmazott statisztikai módszerek

A folytonos változók értékelésénél a varianciák összehasonlítására F-próbát alkalmaztam, a szignifikancia megállapítására $p=0,05$ -re vonatkozó adatokat néztem.

A statisztikai számításokat a Microsoft Office Excel 2003 segítségével végeztem el.

IV. EREDMÉNYEK

Az I. számú vizsgálat eredményei

A fenntartó terápia gyógyszereszedésre vonatkozó eredményei

A clozapin csoportba tartozó betegek naponta egyszer szedték a gyógyszert (esti időpontban) 50-200mg/nap dózisban. A szérum gyógyszer szint 24 és 78,5 ng/ml értékek között alakult. A haloperidol csoportban a betegek naponta egy illetve két alkalommal szedték a gyógyszert 1,5-4,5 mg/nap dózisban. A szérum gyógyszer szint 2,1 és 3,2 ng/ml értékek között helyezkedett el.

Az átlagos szérum gyógyszer szintek mindkét csoportban alacsonyabb értékeknek számítanak az irodalmi adatokat figyelembevéve, azonban megfelelnek az alkalmazott fenntartó terápiás dózisoknak.

A fenntartó terápia hatékonysága a terápia megszakításáig eltelt idő alapján

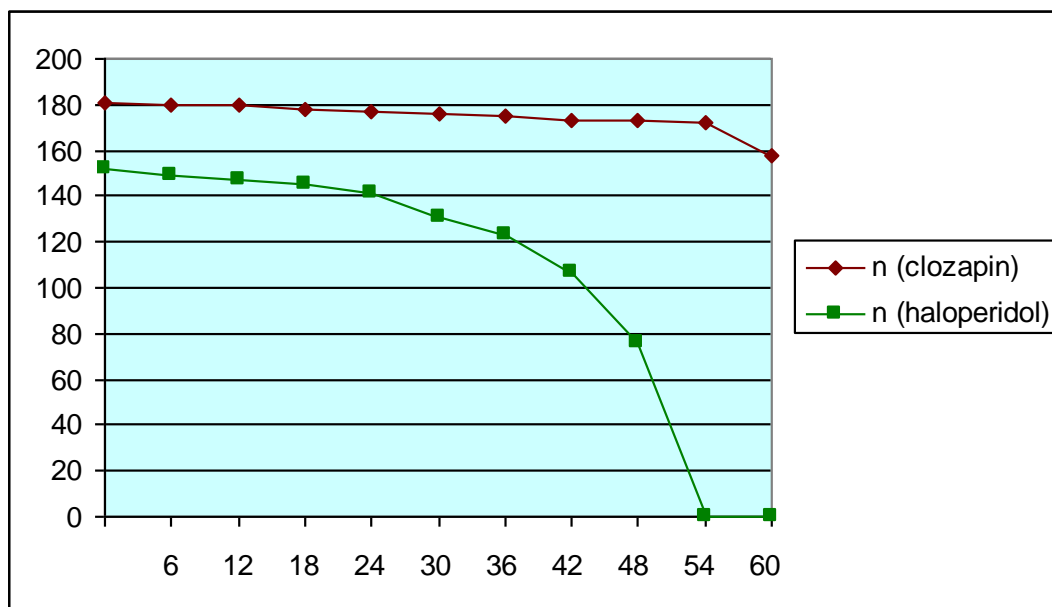
A fenntartó terápia kezdetétől számított 1 éves időponttól, mint kiindulóponttól eltelt kezelési idő alapján a clozapin hatékonyabbnak bizonyult a haloperidollal szemben.

A minimum terápiás idő a clozapin szedők esetén 3 hónap, a haloperidol szedőknél 1 hónap volt, a maximum terápiás idő a clozapin csoportban 204 hónap, a haloperidol csoportban 54 hónap volt. A terápián maradás ideje szignifikánsan hosszabb volt a clozapin terápiában részesülő betegcsoportban (1. táblázat). 5 évvel a kiindulást követően a betegek 87%-a volt clozapin fenntartó terápiában (1. ábra).

1. táblázat: A terápián maradás idejének adatai a két fenntartó terápiában részesülő betegcsoportban

clozapin (n=181)		
átlag:	x:	144,3757
szórás	s:	42,92891
haloperidol (n=152)		
átlag	x:	38,48684
szórás	s:	10,67459
F=	16,17326	(p=0,05)

1. ábra: A terápián maradt betegek száma a két betegcsoportban az eltelt idő (hónapok) függvényében



A fenntartó terápia hatásossága a CGIS pszichometriai skála alapján

A vizsgálatban a fenntartó terápia kezdetétől számított 1 éves időpontban meghatározott CGIS átlagos értéke kisebb a clozapin csoportban. Ennek alapján a clozapin fenntartó terápiás hatásossága jobb mint a kontroll csoportban alkalmazott haloperidolé.

A klinikai állapot alapján meghatározott CGIS alapján a betegek 3 alcsoportját lehetett elkülöníteni mindkét betegcsoportban. Az első alcsoportba tartozók tünetmentesek voltak, a második alcsoportban néhány enyhe vagy mérsékelt tünet volt észlelhető. A harmadik alcsoportba tartozó páciensek amellet, hogy a fenntartó terápiával együttműködtek, kifejezett pszichés tüneteket mutattak.

A clozapin terápiás csoportba tartozó betegeknél a CGIS alapján meghatározott tüneti alcsoportok diagnosztikus csoportokra lebontva a 2. táblázatban szerepelnek.

2. táblázat: Terápiás hatás a fenntartó clozapin terápiában részesülő betegeknél (N=181)

	CGIS					
	tünetmentes		néhány tünet		kifejezett tünetek	
	N	%	N	%	N	%
Paranoid szkizofrénia (N=112)	92	82.1	11	10.0	9	7.9
Kataton szkizofrénia (N=2)	2	100.0	0	-	0	-
Dezorganizált (hebefrén) (N=16)	9	56.3	6	37.5	1	6.2
Reziduális szkizofrénia (N=15)	9	60.0	5	33.3	1	6.7
Szkizoaffektív pszichózis (N=36)	21	58.3	11	30.6	4	11.1

CGIS alapján tünetmentes: 0-2, néhány tünet: 3-4, kifejezett tünetek: 5-7

Kiemelendő a diagnózisok alapján 2 csoportja a betegeknek, ahol kifejezetten hatékonyan bizonyult a clozapin terápia: paranoid és kataton szkizofrén betegek esetében. A paranoid szkizofréniasok 82,1 %-a vált tünetmentessé. Az is megállapítható volt az adatok elemzése alapján, hogy a relapszusban súlyosabb tüneteket mutató betegek jobban reagálnak a kezelésre. A másik 3 diagnosztikus csoport 6,2%, 6,7% és 11,1 %-a mutatott több maradványtünetet. A kontroll csoportot adó 152 fenntartó haloperidol terápiában részesülő betegnél tapasztalt terápiás hatás adatait az 3. táblázat foglalja össze, szintén azonos diagnosztikus betegcsoportokra

lebontva, mint a clozapin kezeléseknél. A tünetmentességet összehasonlítva összességében és betegcsoportokra lebontva is hatékonyabb volt a clozapin kezelés.

3. táblázat: Terápiás hatás a fenntartó haloperidol terápiában részesülő betegeknél (N=152)

	CGIS					
	tünetmentes		néhány tünet		kifejezett tünetek	
	N	%	N	%	N	%
Paranoid szkizofrénia (N=109)	55	50.5	47	43.2	7	6.3
Kataton szkizofrénia (N=2)	1	50.0	1	50.0	0	-
Dezorganizált (hebefrén) (N=12)	4	33.3	6	50.0	2	16.7
Reziduális szkizofrénia (N=16)	5	31.2	9	56.3	2	12.5
Szkizoaffektív pszichózis (N=13)	2	15.4	8	61.5	3	23.2

CGIS alapján tünetmentes: 0-2, néhány tünet: 3-4, kifejezett tünetek: 5-7

A fenntartó kezelés mellett jelentkező mellékhatások

A fenntartó terápia ideje alatt tapasztalt mellékhatásprofil kedvezőbb a clozapint szedő csoportban. Az álmoság, aluszékonyság, delírium és hypotenzió előfordulása közel azonos a két csoportban. Különbség van a szájszárazság tekintetében: a clozapin terápia mellett mindösszesen 1,1 %-ban jelentkezett, míg a haloperidolt szedő csoportban 26,9%-ban. Nagy különbség volt az extrapyramidális tüneteket tekintve is, mivel a clozapint szedők között nem fordult elő parkinsonos tünet, sem tardív dyskinesia. A súlynövekedés és szaliváció a clozapint szedő betegek csoportjában nagyobb arányban fordult elő. A 181 fenntartó clozapin terápiában részesülő betegnél granulocytopenia vagy agranulocytosis nem volt.

A clozapin vérképzőszervet érintő szövődményeinek előfordulása

A 782 clozapint szedő szkizofrén vagy szkizoaffektív beteg közül mindösszesen két agranulocytosisos eset fordult elő a kezelések 9. illetve 6. hetében.

Mindkét esetben a vérképpenőrzések rendszeresen történtek, a szövődmény lázas állapot miatti laborvizsgálat kapcsán derült ki. Speciális haematológiai kezelést követően a vérképstatusok gyorsan rendeződtek. E két súlyos szövődmény sem volt tehát halálos kimenetelű.

7 esetben észleltünk granulocytopeniát. Ezek a kezelés felfüggesztését követően maradéktalanul gyógyultak, speciális haematológiai kezelésre nem volt szükség.

Agranulocytosis kialakulása esetén haematológiai osztályon való hospitalizálás javasolt.

Szuicid magatartás előfordulása

A 782 clozapin terápiaiban részesülő betegnél a gyógyszeresedés időszakát tekintve 23 esetben fordult elő öngyilkossági kísérlet, ami 2,9 %-os előfordulást jelent. Befejezett öngyilkosság egy esetben sem volt. Tekintettel arra, hogy szkizofrén betegek esetén az öngyilkossági kísérlet előfordulása 20-40%, a vizsgált terápiaiban lévő betegeknél a clozapin 90%-ban csökkentette az öngyilkos magatartást. Különösen nagy a jelentősége ennek a hatásnak azon beteg esetén, akik hosszútávú fenntartó terápiaiban részesültek.

Az öngyilkos magatartás jelentős csökkentése fontosabb tényező, mint az agranulocytosis ritka előfordulása.

Az II. számú vizsgálat eredményei

A szocio-demográfiai és anamnesztikus adatok elemzése

A vizsgálat során azt találtam, hogy a két alcsoportban ($Cnbs_0$ és $Cnbs_1$) szignifikáns különbség mutatkozott a kor és a nem tekintetében. A kannabiszt használók átlag életkora szignifikánsan alacsonyabb volt ($p=0.0001$) (2. ábra) és több volt közöttük a férfi, mint a $Cnbs_0$ csoportban ($OR=2.28$, $p=0.007$) (4/a és 4/b ábrák).

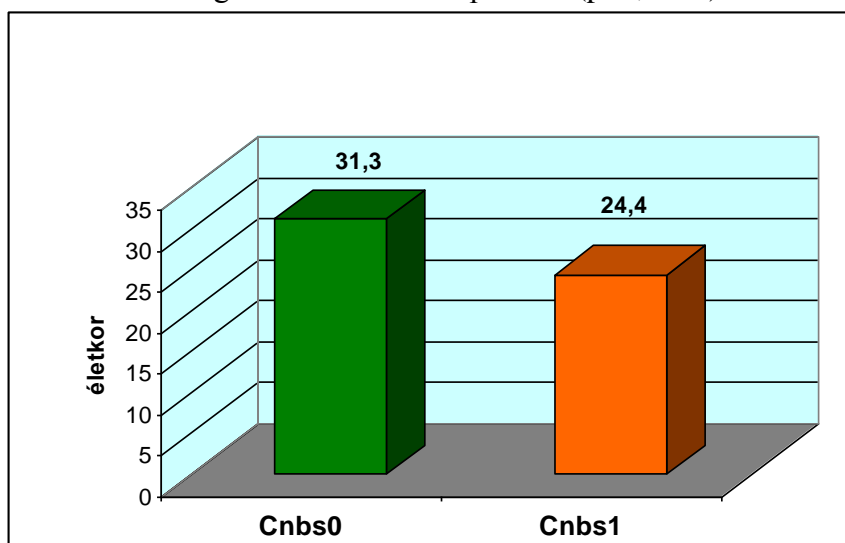
A férfiaknál a korábbi öngyilkossági kísérlet ötszörös volt a kannabiszt nem használó csoportban ($OR=5.25$, $p=0.016$) (3. ábra).

A kannabiszt használók magasabb képzettségűek voltak ($p=0.001$) és jobb volt a szociális helyzetük ($p=0.002$).

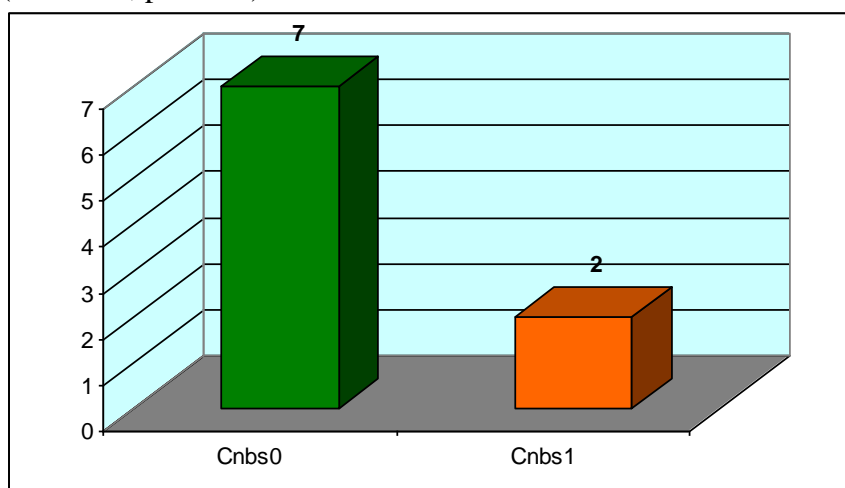
A naponta legalább 10 szál cigarettát elszívó dohányosok többen voltak a $Cnbs_0$ alcsoportban ($OR=1.36$, $p=0.047$). A kannabiszt-használók magasabb iskolai végzettségűek voltak ($p=0.001$) és jobb volt a foglalkoztatási helyzetük ($p=0.002$).

A pozitív családi anamnézis, az alkoholfogyasztás és a szociális körülmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két alcsoport között.

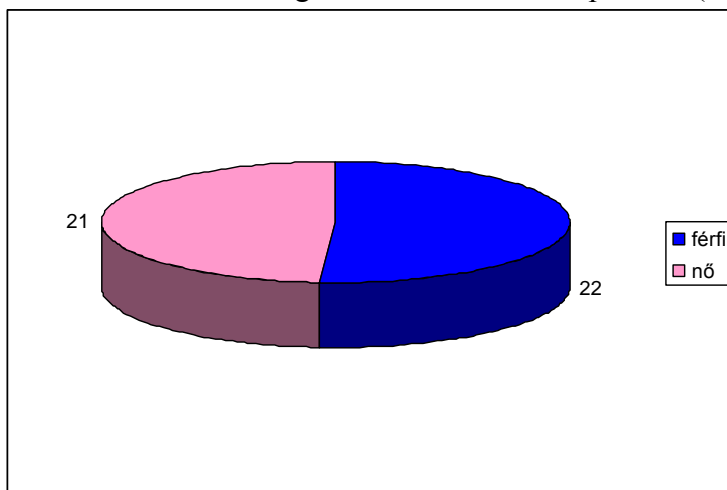
2. ábra: Az átlag életkor a két alcsoportban ($p=0,0001$)



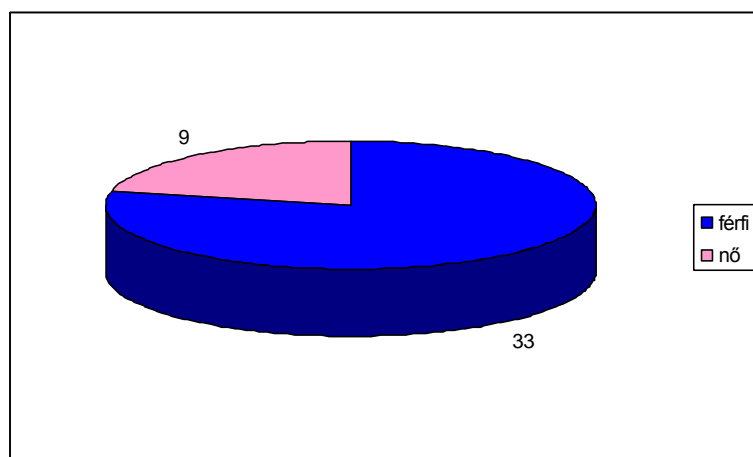
3. ábra: Korábbi szuicid magatartás előfordulása férfibetegeknél a két alcsoportban (OR=5.25, $p=0.016$)



4/a ábra: A nemek megoszlása a Cnbs0 alcsoportban ($n=43$)



4/b ábra: A nemek megoszlása a Cnbs1 alcsoportban (n=42)



Az akut pszichés állapot összehasonlítása

A pszichotikus tünetek prevalenciája nem különbözött szignifikánsan a két alcsoportban. A leggyakoribb tünet a drogot nem használó alcsoportban az inkoherencia volt, míg a drogot használók között a hallucináció. Meglepő módon az agresszió prevalenciája mindkét alcsoportban hasonló mértékű volt. A CGII és CGIS átlag értéke szintén hasonló volt mindkét alcsoportban.

A farmakoterápiák összehasonlításának eredményei

A kannabiszt használó és a szerhasználattól mentes szkizofrén alcsoport akut és fenntartó terápiájának összehasonlításakor a következő eredményeket kaptam:

A droghasználók alcsoportjában az aripiprazol és a ziprasidon nem szerepelt az akut terápiában. Annak az esélye, hogy a Cnbs₁ alcsoportban a betegek az akut terápia során olanzapint és fenntartó terápiaként aripiprazolt kapjanak, kétszerese volt a másik alcsoporténak (OR=2.66, $p=0.048$; OR=3.67, $p=0.052$). A típusos és atípusos antipszichotikumok használatának aránya azonos volt mindkét alcsoportban ($p=0.78$).

A Cnbs₀ alcsoportban az akut terápia során használt antipszichotikum napi dózisa magasabb volt, mint a másik alcsoportban, kivéve az olanzapint és a cisordinolt. Bár nem volt szignifikáns de erős trend mutatkozott ($p=0.053$) magasabb dózisú quetiapine használatban, ugyancsak a Cnbs₀ alcsoportban. Hasonlóképpen, bár nem volt szignifikáns különbség a clonazepam dózisában a két alcsoportnál, a férfiak magasabb dózisokat kaptak a Cnbs₁ alcsoportban ($p=0.053$) összehasonlítva a Cnbs₀ alcsoportban tartozó férfiak adataival (4. táblázat, 5. ábra)..

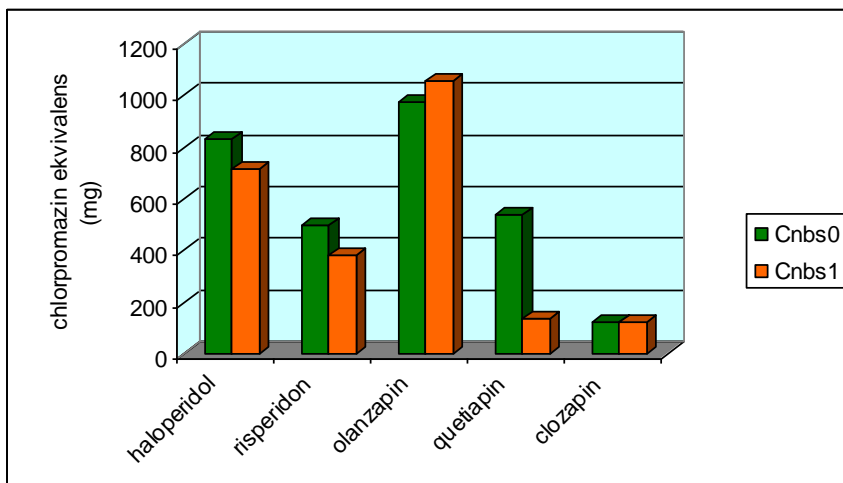
A fenntartó terápiákat tekintve a kannabiszt használó alcsoport magasabb dózisú clozapin terápiában részesült, de a többi antipszichotikumot és a clonazepamot tekintve ennél az alcsoportnál alacsonyabb dózisú terápia volt szükséges. Az olanzapin dózisa szignifikánsan magasabb volt a Cnbs₀ alcsoportban ($p=0.040$), az alprazolam átlag dózisa a Cnbs₁ alcsoportban volt magasabb, de nem volt szignifikáns csak egy erős trend mutatkozott ($p=0.076$) (4. táblázat, 6.ábra).

4. táblázat: Akut és fenntartó terápiák a Cnbs₁ és Cnbs₀ alcsoportban
Cnbs₀ **Cnbs₁** **p-érték**

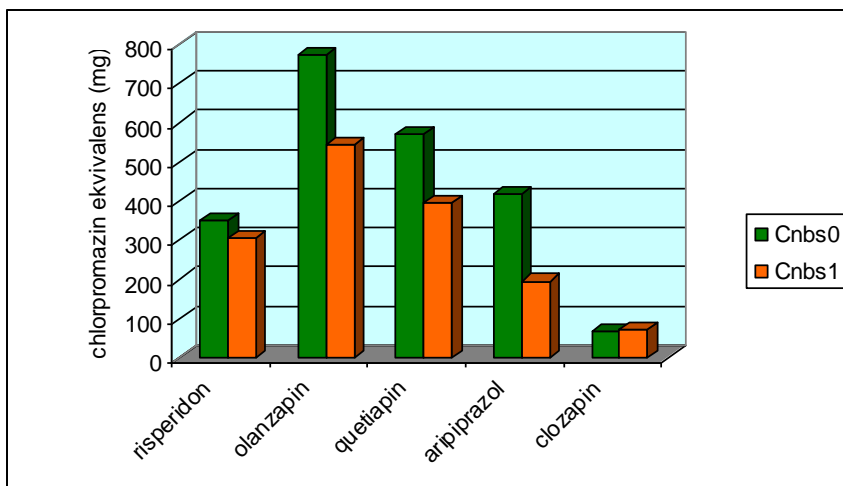
	Cnbs₀	Cnbs₁	p-érték
Akut terápia			
(mg/nap)			
haloperidol	16.63±11.18 (n=8)	14.27±7.82 (n=13)	nsz
risperidon	5.50±4.03 (n=10)	4.22±1.85 (n=9)	nsz
olanzapin	24.38±15.45 (n=8)	26.50±33.23 (n=2)	nsz
quetiapine	600.0±316.22 (n=8)	153.33±214.55 (n=3)	0.053
aripirazol	30.0±0.00 (n=5)	-	-
clozapin	300.0±100 (n=3)	300±0.0 (n=1)	nsz
ziprasidon	160.0±0 (n=2)	-	-
alprazolam	2.34±1.28 (n=7)	1.81±0.89 (n=4)	nsz
clonazepam	3.33±1.83 (n=18)	4.25±2.01 (n=16)	nsz
<i>férfiaknál</i>	2.94±1.89 (n=8)	4.69±1.88 (n=13)	0.053
diazepam	40.0±0.0 (n=2)	33.33±5.77 (n=3)	nsz
Fenntartó terápia			
(mg/nap)			
aripirazol	30.0±15.35 (n=6)	15.0±0 (n=1)	nsz
clozapin	162.50±194.45 (n=2)	175.0±139.19 (n=3)	nsz
olanzapin	19.29±1.89 (n=7)	13.61±6.96 (n=10)	0.040
quetiapin	633±239.79 (n=9)	440.0±341.23 (n=5)	nsz
risperidon	3.88±1.35 (n=8)	3.38±1.19 (n=13)	nsz
alprazolam	1.30±0.51 (n=11)	1.90±0.742 (n=5)	0.076
clonazepam	3.36±1.95 (n=11)	2.80±2.15 (n=10)	nsz
Hosszúhatású AP (n)			
	15 (34%)	8 (19%)	nsz
risperidon	578.57±56.69 (n=7)	430.00±178.88 (n=5)	0.063
(mg/6 hónap)			
<i>in women</i>	600±0.0 (n=2)	250±70.71 (n=2)	0.020
zuclopenthixol	1733.33±611.01 (n=3)	2400.0±0.0 (n=2)	nsz
(mg/6 hónap)			
flupenthixol	160.0±0.0 (n=1)	180.0±84.85 (n=2)	nsz
(mg/6 hónap)			
HPDC	480±164.31 (n=5)	-	-
(mg/6 hónap)			
Hospitalizáció ideje	35.72±26.96	23.02±19.28	0.026
(nap)			
CGI-S	4.98±0.55	5.22±0.51	nsz
CGI-I	2.51±0.79	2.59±0.57	nsz

CGI-S: Clinical Global Impression Scale, CGI-I: Clinical Global Improvement Scale, HPDC: haloperidol-decanoate.

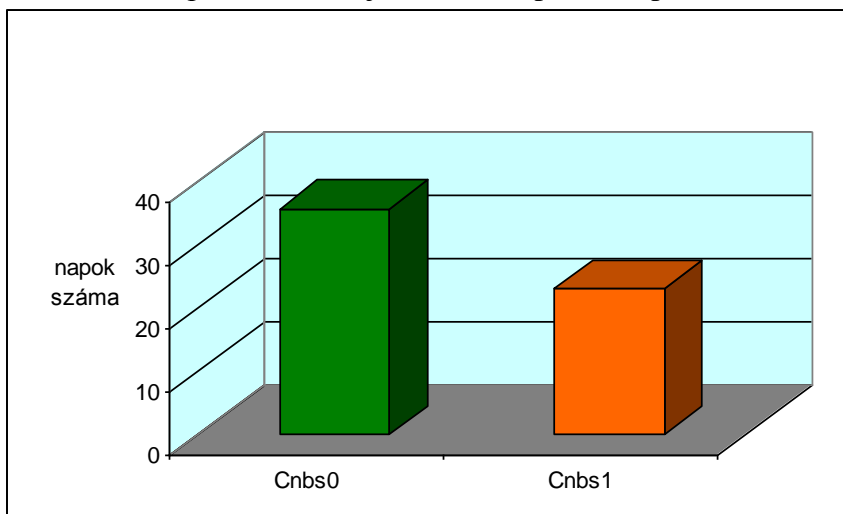
5. ábra: Az akut terápia során alkalmazott antipszichotikumok dózisa a két alcsoportban



6. ábra: A fenntartó terápia során alkalmazott antipszichotikumok dózisa a két alcsoportban



7. ábra: A hospitalizáció ideje a két alcsoportban (p=0,026)



Hosszúhatású (depot) antipszichotikumokat nagyobb eséllyel kaptak a betegek a Cnbs₁ alcsoportban (OR=1.68, $p=0.042$), annak ellenére, hogy haloperidol-decanoate depot egyáltalán nem került beállításra ebben az alcsoportban. A típusos és atípusos antipszichotikumok használatában nem volt szignifikáns különbség a két alcsoport között ($p=0.67$). A risperidon átlagos dózisa (6 hónapra számolva) nem szignifikánsan, de erős trendet mutatóan ($p=0.063$) magasabb volt a kannabiszt nem használó alcsoportban, de ugyanakkor a női pácienseknél ebben az alcsoportban szignifikánsan magasabb volt összehasonlítva Cnbs₁ alcsoport női betegeivel ($p=0.020$) (12. táblázat). A hospitalizáció ideje szignifikánsan hosszabb volt a Cnbs₀ alcsoportban ($p=0.026$) (7. ábra).

V. KÖVETKEZTETÉSEK

I. számú vizsgálat

Az eddigi tudományos tapasztalatok, az irodalmi adatok valamint a nemzetközi és hazai szakmai ajánlások alapján előnyben kell részesíteni a második generációs antipszichotikumok alkalmazását a szkizofréniás megbetegedés gyógyszeres kezelésében. A clozapin a második generációs (atípusos) antipszichotikumok prototípusa, melyet jelenleg a terápia rezisztens esetek kezelésére javasolnak. Számos vizsgálat (InterSept) és a klinikai tapasztalatok alapján a clozapint elsőként választandó szernek kellene nyilvánítani szuicidumra veszélyeztetett betegeknél.

Az I. számú vizsgálat eredményei alapján a következő megállapításokra jutottam:

1. A fenntartó terápiás képességet vizsgálva a terápia megszakításáig eltelt idő alapján a clozapin hatékonyabbnak bizonyult a haloperidollal szemben. A terápián maradás ideje szignifikánsan hosszabb volt a clozapin terápiában részesülő betegcsoportban. 5 évvel a kiindulást követően a betegek 87%-a volt clozapin fenntartó terápiában.
2. A fenntartó terápiában részesülő betegeknél a Klinikai Összbenyomást Becslőskála alapján a clozapin hatásosabbnak bizonyult a kontroll antipszichotikumnál

3. A fenntartó clozapin kezelésben részesülő szkizofrén betegek közül a paranoid és kataton szkizofrén betegek esetében kifejezetten hatékonynak bizonyult a clozapin terápia. A súlyosabb tüneteket mutató betegek jobban reagáltak a kezelésre.
4. a fenntartó terápiában részesülő betegcsoportban az átlagos szérum clozapin szint $32,5 \pm 10,87$ ng/ml volt, ami alacsonyabb értéknek számít az irodalmi adatokat figyelembevéve. Ezen értékek azzal magyarázhatóak, hogy a fenntartó dózisok 50 és 200 mg között mozogtak. A vizsgálat eredményei alapján ezek a dózisok jól beállított fenntartó terápiának bizonyultak.
5. a vérképzőszervi szövődmények nem dóziszfüggők és a kezelés első 2 hónapjában jelentkeznek. E mellékhatások megfelelő terápiával gyógyíthatók. A clozapin alkalmazása mellett az életet veszélyeztető szövődmények aránya 0,2% volt, mely jobb eredménynek bizonyult a 0,5-2%-os irodalmi adatnál
6. a clozapin terápiában részesülő betegnél a gyógyszerszedés időszakát tekintve öngyilkossági kísérlet 2,9 %-ban fordult elő. Tekintettel arra, hogy szkizofrén betegek esetén az öngyilkossági kísérlet előfordulása 20-40%, a vizsgált terápián lévő betegeknél a clozapin 90%-ban csökkentette az öngyilkos magatartást. Az öngyilkos magatartás jelentős csökkentése fontosabb tényező, mint az agranulocytosis ritka előfordulása, mivel szkizofrén betegeinknél a szuicídium a vezető halálok.

A vizsgálat alátámasztja, hogy a clozapin a korszerű elvárásoknak megfelelően javítja a szkizofrén páciensek életminőségét, szuicid magatartást megelőző hatása kiemelkedő. Megfelelő gyakoriságú kontrollokkal – mely a betegeknél hosszútávon javasolt – a ritka vérképzőszervi mellékhatás felfedezhető és a súlyos következmények illetve a fatális kimenetel megelőzhető.

II. számú vizsgálat

Napjainkban egyre nagyobb figyelem fordul a rendszeres kábítószer-használat -elősorban a kannabisz- következményeként kialakuló szkizofrénia-spektrum betegség tüneteit mutató tartós pszichotikus zavarok vizsgálatára. Az anamnesztikus, szocio-demográfiai és az akut állapotot jellemző tünetek adatainak vizsgálata mellett kiemelkedő fontosságú mind az akut állapot farmakoterápiájának, mind a fenntartó antipszichotikus kezelés jellegzetességeinek vizsgálata. Az irodalomban viszonylag kevés adat található a farmakoterápiák összehasonlításáról.

Az II. számú vizsgálat eredményei alapján a következő megállapításokra jutottam:

1. a kannabiszt használó szkizofrén betegeket korábbi betegségindulás jellemzi és a férfiak veszélyeztetettebbek abban a tekintetben, hogy rendszeres kannabiszhasználatot követően szkizofréniás tünetek alakulnak ki
2. a kannabiszt nem használó csoportban a férfiak esetén észlelt ötszörös korábbi öngyilkossági ráta jelentős különbségre mutat rá, mivel a szuicid viselkedés a szkizofréniára kifejezetten jellemző marker
3. az akut pszichotikus állapotban észlelhető pozitív és negatív tünetek valamint az agresszió előfordulásánál a szignifikáns különbségek hiánya arra utal, hogy a rendszeres kannabiszhasználat mellett kialakult tartós pszichotikus zavart szkizofréniá spektrum betegségnek kell tekintenünk
4. a hospitalizációk rövidebb ideje és az alacsonyabb antipszichotikum dózisok alapján a szerhasználó szkizofrén csoportot az atípusos antipszichotikumokra adott jobb terápiás válasz jellemzi
5. a szerhasználó alcsoportban gyakoribb hosszúhatású gyógyszerforma alkalmazása arra utal, hogy e betegeket rosszabb compliance jellemzi

Az eredmények arra utalnak, hogy a rendszeres kannabiszhasználat előidézte szkizofréniá spektrum betegség a szkizofréniá betegségeen belüli eltérő jellegzetességeket mutató entitás. A kannabiszhasználat indukálta szkizofréniás betegségekre való vulnerabilitást és az egyéb addiktív megbetegedéseket különböző patogenetikai faktorok, eltérő molekuláris háttér és farmakológiai válasz jellemzi.

Vizsgálataim alátámasztják, hogy a korszerű második generációs antipszichotikumok a szkizofréniás betegség speciális eseteiben is jól alkalmazhatók.

VI. PUBLIKÁCIÓK

Saját publikációk jegyzéke

A disszertáció témájához kapcsolódó publikációk

Gaszner P, **Makkos Z.** (1999) A schizophrenia kezelése clozapinnal.
Neuropsychopharmacologia Hungarica, I/2: 28-30.

Makkos Z, Tar A, Gaszner P. (2000) Clozapin terápia mellett jelentkező
agranulocytosis. Neuropsychopharmacologia Hungarica, II/1: 33-36.

Makkos Z, Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Dilley G, Overholser JC, Meltzer HY,
Halaris A, Stockmeier C. (2001) GFAP-immunoreaktiv glia in the prefrontal cortex in
schizophrenia and major depression. Neuropsychopharmacologia Hungarica, III/2:
85-86.

Gaszner P, **Makkos Z,** Kosza P. (2001) About the side effects of clozapine therapy.
Neuropsychopharmacologia Hungarica, III/3: 101-106.

Kosza P, **Makkos Z.** (2001) Clozapin terápia mellett jelentkező granulocytopenia.
Neuropsychopharmacologia Hungarica, III/4: 180-182.

Gaszner P, **Makkos Z,** Kosza P. (2002) Agranulocytosis during clozapine therapy.
Prog Neuro-Psychoph, 26: 603-607. (If: 1,433)

Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, **Makkos Z,** Meltzer HY, Overholser JC,
Stockmeier C. (2002) Layer-Specific Reductions in GFAP-Reactive Astroglia In The
Dorsolateral Prefrontal Cortex In Schizophrenia. Schizophr Res, Oct 1;57 (2-3): 127-
138. (If: 3,203)

Makkos Z, Makkos L, Magyar R. (2002) Clozapin a pszichiátriai rehabilitációban,
20 év távlatában. Neuropsychopharmacologia Hungarica, IV/2: 109-111.

Makkos Z, Gaszner P. (2002) Huntington kór kezelése clozapinnal.
Neuropsychopharmacologia Hungarica, IV/2: 112-114.

Makkos Z, Gaszner P. (2002) Fenntartó clozapine terápia. Esettanulmány.
Neuropsychopharmacologia Hungarica, IV/4: 213-215.

Makkos Z, Gaszner P. (2003) Clozapine maintenance therapy in schizophrenia.
Neuropsychopharmacologia Hungarica, V/1: 22-27.

Gaszner P, **Makkos Z**. (2004) Clozapine maintenance therapy in schizophrenia. Prog
Neuro-Psychoph, 28: 465-469. (If: 1,827)

Makkos Z, Fejes L, Inczédy-Farkas G, Kassai-Farkas Á, Faludi G, Lazary J. (2011)
Clinical comparison of schizophrenia spectrum disorder with and without cannabis
dependency. Prog Neuro-Psychoph, Jan 15;35(1): 212-7 (If: 2,823)

A disszertáció témájától független publikációk

Gaszner G, **Makkos Z**, Gaszner P. (2005) Farmakovigilancia mint a kutatási terület.
Neuropsychopharmacologia Hungarica, VII/4: 194-198.

Gaszner G, **Makkos Z**, Gaszner P. (2006) Farmakovigilancia a klinikai
pszichofarmakológiában. Neuropsychopharmacologia Hungarica Supplementum,
VIII/1:

Makkos Z, Csonka A. (2006) Olanzapin kezelés mellett jelentkező akathisia.
Neuropsychopharmacologia Hungarica, VIII/4: 215-217.

Inczédy-Farkas G, Benkovits J, Balogh N, Álmos P, Scholtz B, Zahuczky G,
Török Zs, Nagy K, Réthelyi J, **Makkos Z**, Kassai-Farkas Á, Égerházy A, Tüzkő J,
Janka Z, Bitter I, Németh Gy, Nagy L, Molnár MJ. (2010) A Magyar schizophrénia
biobank a schizophrénia-kutatás és a személyre szabott orvoslás szolgálatában.
Orvosi Hetilap, 151/35: 1403-1408

Idézhető absztraktok

Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, **Makkos Z**, Dilley G, Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier C. (2001) Layer-Specific Astroglia Patology In The Dorsolateral Prefrontal Cortex In Schizophrenia. Schizophr Res, Vol 49, Issue 1-2: SP.LSS. SI Suppl. S: 63-63.

Makkos Z. (2004) Long-term therapy of schizophrenia. Case reports. International Journal of Neuropsychopharmacology, Vol 7: S253-S253. Suppl 1.

Makkos Z, Rajkowska G. (2006) Treatment of the withdrawal syndromes. Experiences with clonazepam. International Journal of Neuropsychopharmacology, Vol 9: S172-S172. Suppl 1.

Makkos Z. (2008) Substance-induced schizophreniform psychosis. International Journal of Neuropsychopharmacology, Vol 11: 92-92. Suppl 1.