

Upotreba risperidona u djece i adolescenata s agresivnim ponašanjem

Use of Risperidon in Children and Adolescents with Aggressive Behavior

Mirela Grgić

Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku

Klinička bolnica Osijek

31000 Osijek, Huttlerova 4

Sažetak Agresija se može pojaviti u mnogim psihijatrijskim poremećajima u djece uključujući pervazivne razvojne poremećaje, bipolarni poremećaj, disruptivne poremećaje ponašanja, deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj, mentalnu retardaciju. Postoji mnogo različitih terapijskih pristupa simptomima agresivnog ponašanja. Nefarmakološki pristupi uključuju bihevioralne modifikacije, psihoterapiju, kognitivne i socijalne intervencije. Farmakološki pristupi uključuju upotrebu stabilizatora raspoloženja i antipsihotike. Konvencionalni su neuroleptici bili najčešće propisivani lijekovi za djecu i adolescente s agresivnim ponašanjem. Međutim, zabrinutost vezana uz nepoželjne nuspojave ograničila je upotrebu klasičnih neuroleptika. Risperidon je atipični antipsihotik s dopaminskim i serotoninim antagonističkim djelovanjem. Eksplorativne studije u dječjoj dobi pokazale su da risperidon ima korisne učinke na agresivno ponašanje i uzrokuje samo rijetke ekstrapiramidne nuspojave. Cilj ovog preglednog rada je da prikaže najnovije podatke o upotrebi risperidona u liječenju agresije u djece i adolescenata.

Ključne riječi: agresivno ponašanje, risperidon, djeca, adolescenti

Summary Aggression can occur in many psychiatric disorders in children including pervasive developmental disorders, bipolar disorders, disruptive behavior disorders, ADHD, and mental retardation. There have been many different approaches to the treatment of aggressive behavior symptoms. Nonpharmacological approaches include behavior modification, psychotherapy, and cognitive and social interventions. Pharmacological approaches include the use of mood stabilizers and antipsychotics. Conventional neuroleptics have been the most commonly prescribed drugs for children and adolescents with aggressive behavior. However, their use has been limited due to their side effects. Risperidone is an atypical antipsychotic with dopamine and serotonin antagonistic effects. Explorative studies in pediatric population showed its beneficial effects on aggressive behavior, while only a few extrapyramidal side effects. The purpose of this review is to present the most recent information about the use of risperidone in the management of aggression in children and adolescents.

Key words: aggressive behavior, risperidone, children, adolescents

Najčešće psihijatrijske teškoće u djece podijeljene su u dvije velike skupine: internalizirajući sindromi koji uključuju anksioznost i poremećaje raspoloženja i eksternalizirajući sindromi koji uključuju tri poremećaja ponašanja prema DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Illness): deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder), poremećaj s prkošenjem i suprotstavljanjem (ODD, oppositional defiant disorder), poremećaj ophođenja (CD, conduct disorder) (1, 2). Agresija se može pojaviti unutar internalizirajućih, eksternalizirajućih, ali i drugih sindroma. Tako npr. djeca s pervazivnim razvojnim poremećajem mogu također izražavati agresivno ponašanje (3). U posljednje vrijeme postoji sve veće zanimanje za povezanost agresije i varijante bipolarnog

poremećaja koji su dio internalizirajućeg sindroma (4). Najveći broj novijih istraživanja odnosi se na agresiju koja se pojavljuje kao dio bihevioralnog poremećaja i u sklopu mentalne retardacije (5).

U literaturi je opisano više različitih terapijskih pristupa u djece i adolescenata s agresivnim ponašanjem koji uključuju kognitivno-bihevioralnu terapiju, psihoterapiju i psihofarmakoterapiju. U kliničkoj praksi psihofarmaci se obično rabe ili kao dio cjelovitoga terapijskog pristupa u slučajevima kada bihevioralne terapijske intervencije nisu dostatne ili kada agresija može voditi neposrednoj opasnosti. Psihofarmakološki pristup najčešće uključuje upotrebu antipsihotika, litija, psihostimulansa i drugih stabilizatora raspoloženja kao što su karbamazepin i

valproična kiselina (6-8). U većem broju studija psihostimulansi su se pokazali uspješnim u smanjenju agresivnosti posebno kada je u vezi s ADHD-om (9-12). Međutim, Klein i suradnici (13) u svojoj su studiji kontroliranoj placebom dokazali da je metilfenidat djelotvoran u smanjenju agresije u skupini 84-ero djece s poremećajem ophođenja od kojih su dvije trećine imale komorbidnu dijagnozu ADHD-a. Taj učinak bio je neovisan o početnoj težini komorbidnih ADHD simptoma. Nakon psihostimulansa, veći broj autora istraživao je djelotvornost litija u liječenju agresivnog ponašanja u djece s disruptivnim poremećajem ponašanja. Podatci dobiveni iz tih studija bili su različiti. Tako su npr. Campbell i suradnici (14, 15) u dvije dvostruko slijepo kliničke studije nadzirane placebom dokazali da je litij značajno djelotvorniji od placeba u liječenju agresivnog ponašanja u hospitalizirane djece školske dobi s poremećajem ponašanja, kao i Malone i suradnici (16) koji su došli do sličnih rezultata. Nasuprot njima, Rifkin i suradnici (17) u dvotjednoj, dvostruko slijepoj studiji u koju su bila uključena 33 hospitalizirana adolescenta s poremećajem ponašanja i agresivnošću nisu potvrdili terapijsku nadmoć litija u odnosu na placebo. Slični, proturječni rezultati dobiveni su u studijama koje su proučavale djelotvornost karbamazepina u liječenju dječje agresije. Početni, obećavajući rezultati u smanjenju agresije i eksplozivnosti u skupini od desetero djece s poremećajem ophođenja liječenih karbamazepinom, nisu potvrđeni u dvostruko slijepoj studiji nadziranoj placebom s 22-je djece hospitalizirane zbog poremećaja ophođenja, agresivnosti i eksplozivnosti rezistentne na dotadašnje terapije (18, 19).

Konvencionalni neuroleptici najčešće su upotrebljavani lijekovi za djecu i adolescente s agresivnim ponašanjem (20). Učinci neuroleptika istraživani su u većem broju ranije objavljenih, nadziranih studija, a uključivali su smanjenje agresivnosti, hostilnosti i hiperaktivnosti (21). Njihova dugoročna upotreba ograničena je brojnim nepoželjnim nuspojavama kao što su letargija, porast tjelesne težine, disforija, kognitivna oštećenja, povećan rizik od ekstrapiramidnih simptoma (22).

Risperidon (Risset®, PLIVA) ubraja se u skupinu atipičnih neuroleptika, s kombiniranim antagonističkim djelovanjem na dopaminske (D2) i serotoninske (5-HT2) receptore (23). U brojnim kliničkim studijama dokazana je njegova djelotvornost u liječenju pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije uz puno niži potencijal za razvoj ekstrapiramidnih nuspojava u odnosu na klasične neuroleptike (24). Osim toga liječenje risperidonom djeluje na značajno smanjenje hostilnosti i agresivnosti u psihotičnih pacijenata (25). U novije objavljenim studijama pokazana je njegova djelotvornost u liječenju psihotičnih i agresivnih simptoma u različitim psihijatrijskim poremećajima kao što su bipolarni poremećaj, pervazivni razvojni poremećaji, poremećaj ophođenja, opsesivno-kompulzivni poremećaj, PTSP, Touretteov sindrom, demencija, granični poremećaj osobnosti (26). Zbog značajno manjeg broja opisanih nepoželjnih nuspojava u odnosu na klasične neuroleptike iskazano je povećano

zanimanje za njegovu upotrebu u starijih osoba te u djece i adolescenata (27, 28).

Cilj ovog rada je prikazati najnovije spoznaje o upotrebi risperidona u liječenju agresivnih simptoma u različitim psihijatrijskim poremećajima u dječjoj i adolescentnoj dobi.

Findling i suradnici (29) proveli su desetotjednu, randomiziranu, dvostruko slijepu, studiju nadziranu placebom s ciljem proučavanja djelotvornosti risperidona u liječenju 20 adolescenata s poremećajem ophođenja. Najviša dnevna doza risperidona iznosila je 1,5 mg za pacijente s tjelesnom težinom manjom od 50 kg i 3 mg za pacijente s tjelesnom težinom većom od 50 kg. Risperidon je bio bolji u odnosu na placebo u smanjenju agresije, mjereno s *Rating Aggression Against People/ Property Scale* i *Clinical Global Impressions Improvement Scale* (CGI), a bez značajnih nepoželjnih nuspojava.

Snyder i suradnici (30) istraživali su djelotvornost risperidona u smanjenju simptoma disruptivnog ponašanja (agresivnost, impulzivnost, nepoštivanje autoriteta, uništavanje imovine) povezanih s poremećajem ophođenja, poremećajem s prkošenjem i suprotstavljanjem i disruptivnim poremećajem ponašanja, nespecificiranim u djece s ispodprosječnim intelektualnim sposobnostima. U studiju je bilo uključeno 110-ero djece u dobi od 5 do 12 godina s IQ 36-84 i dijagnozom disruptivnog poremećaja ponašanja i ukupnim rezultatom najmanje 24 na *Conduct Problem Subscale of the Nisonger Child Behavior Rating Form* (NCBRF). 80% pacijenata imalo je komorbiditetnu dijagnozu ADHD. Analiza rezultata pokazala je značajno poboljšanje na svim primijenjenim supskalama (NCBRF, *Aberrant Behavior Checklist*, *Behavior Problems Inventory*, *Clinical Global Impression Modified California Verbal Learning Test*, *Continuous Performance Task*). Najčešće nepoželjne nuspojave bile su: somnolencija, glavobolja, pojačan apetit i dispepsija. Ekstrapiramidne nuspojave zabilježene su u sedam pacijenata.

Buitelaar (31) proveo je otvorenu studiju s risperidonom u 26-ero hospitalizirane djece i adolescenata u dobi 10-18 godina s različitim psihijatrijskim poremećajima (24 dječaka i 2 djevojčice od kojih su njih 20 bili graničnih intelektualnih sposobnosti, a šestero s blagom mentalnom retardacijom). Svi pacijenti bili su hospitalizirani zbog kroničnih obrazaca ponavljano agresivnog ponašanja koje je uključivalo verbalnu agresiju i prijetnje ponašanje, uništavanje stvari i fizičko nasilje, a koji su bili refrakterni na ranije provedeno ambulantno liječenje. Pacijenti su liječeni risperidonom u dnevnoj dozi 0,5-4 mg u periodu 2-12 mjeseci. Odgovor na liječenje praćen je poboljšanjem na CGI i *Modified Overt Aggression Scale* (MOAS). U 14 pacijenata zabilježeno je značajno smanjenje agresivnosti, u 10 pacijenata umjereno smanjenje, a u 2 pacijenta blago smanjenje agresivnosti. Porast tjelesne težine i sedacija bile su najznačajnije nepoželjne nuspojave [za mjerenje nepoželjnih nuspojava primijenjena je *Extrapramidal Symptom Rating Scale* (ESRS)].

U šestotjednoj, dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji objavljenoj godinu dana kasnije Buitelaar i suradnici (32) istraživali su djelotvornost i sigurnost risperidona u liječenju agresije u 38 adolescenata s disruptivnim poremećajem ponašanja i sniženim intelektualnim sposobnostima. Uspješnost liječenja mjerena je s *Clinical Global Impressions-Severity of Illness Scale* (CGI-S), MOAS i *Aberrant Behavior Checklist* (ABC), a za mjerenje nepoželjnih nuspojava upotrijebljena je ESRS. Prosječna dnevna doza risperidona na kraju tretmana bila je 2,9 mg (u rasponu od 1,5 do 4 mg). Skupina pacijenata na risperidonu pokazala je značajno poboljšanje u odnosu na skupinu pacijenata na placebo na CGI-S, MOAS, ukupnom zbroju bodova na ABC i skali za hiperaktivnost. Najznačajnije nepoželjne nuspojave bile su prolazni umor, mučnina i blagi porast tjelesne težine.

Maneeton i suradnici (33) u svom su prikazu slučaja dokazali djelotvornost risperidona u liječenju agresivnog ponašanja djeteta s teškom mentalnom retardacijom. Autori nisu pronašli značajnih nepoželjnih nuspojava, a njihova opažanja ostaju da se provjere na većem uzorku djece s teškom mentalnom retardacijom i agresivnim ponašanjem.

Schreier (34) opisao je otvoreno kliničko liječenje risperidonom u dozi 0,75-2,5 mg na dan heterogene skupine od 11-ero djece i adolescenata u dobi 5-16 godina s paralelno izraženim afektivnim simptomima, agresivnim i nasilnim ponašanjem, koji su neadekvatno odgovorili na nekoliko stabilizatora raspoloženja. Kod 73% djece i adolescenata (8 od 11-ero djece) procijenjeno je kliničko poboljšanje koje je zamijećeno već unutar nekoliko dana od uzimanja lijeka. Sedmero od osmero pacijenata, koje je pokazalo pozitivan terapijski odgovor, usporedno je uzimalo i druge lijekove (litij, karbamazepin ili valproičnu kiselinu) u supterapijskim dozama. Čak i u kombinaciji s drugim lijekovima nepoželjne nuspojave bile su malene i ograničene na blagu sedaciju i porast tjelesne težine.

Horrigan i Barnhill (35) istraživali su uspješnost risperidona u liječenju 11 autističnih adolescenata (prosječne dobi 18,3 godine) s mentalnom retardacijom i agresivnim ponašanjem. Doza risperidona postupno je povišavana od 0,5 mg na dan do najveće kliničke učinkovitosti. U svih pacijenata nastupilo je neposredno kliničko poboljšanje sa značajnim smanjenjem agresivnosti, samoozljeđivanja, eksplozivnosti i boljom regulacijom sna. Nijedan pacijent nije imao ekstrapiramidne simptome, a najvažnija nepoželjna nuspojava bila je porast tjelesne težine.

Cesena i suradnici (36) prikazali su djelotvornost risperidona u liječenju agresivnosti osmero djece predškolske dobi (6 dječaka i 2 djevojčice prosječne dobi 4,9 godina). Prosječna dnevna doza risperidona iznosila je 1,25 mg tijekom jednogodišnjeg razdoblja. U sedmero od osmero djece risperidon je upotrijebljen u kombinaciji s drugim lijekovima. Na kraju promatranog razdoblja došlo je do statistički značajnog poboljšanja na CGI. Nepoželjne nuspojave bile su značajni porast tjelesne težine u 6 pacijenata (u prosjeku 5,5 kg) i hiperprolaktinemija u jednog pacijenta.

Zaključak

U prikazanim studijama risperidon se pokazao djelotvoran i dobro podnošljiv u liječenju simptoma agresivnosti u djece i adolescenata s različitim psihijatrijskim poremećajima kao što su disruptivni poremećaji ponašanja, mentalna retardacija, bipolarni poremećaj, autizam. Imajući u vidu nedostatak specifičnih psihofarmaka u liječenju agresivnog ponašanja i u djece i u odraslih pacijenata, postavlja se pitanje važnosti proširenja indikacijskog područja risperidona izvan kruga psihotičnih poremećaja, kao i na populaciju mlađu od 15 godina.

Literatura

1. ACHENBACH TM, MCCONAUGHY SH, HOWELL CT. Child/adolescent behavioral and emotional problems: implications of cross-informant correlations for situational specificity. *Psychol Bull* 1987;101:213-32.
2. CANTWELL D, RUTTER M. Classification: conceptual issues and substantive findings. U: Rutter M, Taylor E, Hersov L, ur. *Child and adolescent psychiatry: modern approaches*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994, str. 3-21.
3. ARNOLD LE, AMAN MG, MARTIN A i sur. Assessment in multisite randomized clinical trials of patients with autistic disorder: the Autism RUPP Network. *Research Units on Pediatric Psychopharmacology. J Autism Dev Disord* 2000;30:99-111.
4. WOZNAIK J, BIEDERMAN J. A pharmacological approach to the quagmire of comorbidity in juvenile mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:826-8.
5. WELLER EB, ROWAN A, ELIA J, WELLER RA. Aggressive behavior in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 15):5-11.
6. STOEWE JK, KRUESI MJP, LELIO DF. Psychopharmacology of aggressive states and features of conduct disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 1995;4:359-80.

7. CONNOR DF, STEINGARD RJ. A clinical approach to the pharmacotherapy of aggression in children and adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 1996;794:290-307.
8. FAVA M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20:427-51.
9. HINSHAW SP, HELLER T, MCHALE JP. Covert antisocial behavior in boys with attention-deficit hyperactivity disorder: external validation and effects of methylphenidate. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:274-81.
10. GADOW KD, NOLAN EE, SVERD J, SPRAFKIN J, PAOLICELLI L. Methylphenidate in aggressive-hyperactive boys: I. Effects on peer aggression in public school settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:710-8.
11. KAPLAN SL, BUSNER J, KUPIETZ S, WASSERMANN E, SEGAL B. Effects of methylphenidate on adolescents with aggressive conduct disorder and ADHD: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:719-23.
12. PELHAM WE, VODDE-HAMILTON M, MURPHY D i sur. The effects of methylphenidate on ADHD adolescents in recreational, peer group, and classroom setting. *J Clin Child Psychol* 1991;20:293-300.
13. KLEIN RG, ABIKOFF H, KLASS E, GANELES D, SEESE LM, POLLACK S. Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1073-80.
14. CAMPBELL M, SMALL A, GREEN W i sur. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:650-6.
15. CAMPBELL M, ADAMS PB, SMALL AM i sur. Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:445-53.
16. MALONE RP, BENNETT DS, LUEBBERT JF i sur. Aggression classification and treatment response. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:41-5.
17. RIFKIN A, KARAJGI B, DICKER R i sur. Lithium treatment of conduct disorder in adolescents. *Am J Psychiatry* 1997;154:554-5.
18. KAFANTARIS V, CAMPBELL M, PADRON-GAYOL MV i sur. Carbamazepine in hospitalized aggressive conduct disorder children: an open pilot study. *Psychopharmacol Bull* 1999;228:193-9.
19. CUEVA JE, OVERALL JE, SMALL AM, ARMENTEROS JL, PERRY R, CAMPBELL M. Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:480-90.
20. KAPLAN SL, SIMMS RM, BUSNER J. Prescribing practices of outpatients child psychiatrists. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:35-44.
21. GRACIOUS BL, FINDLING RL. Antipsychotic medications for children and adolescents. *Pediatr Ann* 2001;30:138-45.
22. WOLF DV, WAGNER KD. Tardive dyskinesia, tardive dystonia, and tardive Tourette's syndrome in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1993;3:175-98.
23. LEYSEN JE, GOMMEREN W, EENS A i sur. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:661-70.
24. SCHOOLER N. Negative symptoms in schizophrenia: assessment of the effect of risperidone. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl):22-8.
25. DAVIS JM, CHEN N. Clinical profile of an atypical antipsychotic: risperidone. *Schizophr Bull* 2002;28:43-61.
26. GLICK ID, MURRAY SR, VASUDEVAN P, MARDER SR, HU RJ. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. *J Psychiatr Res* 2001;35:187-91.
27. MOTSINGER CD, PERRON GA, LACY TJ. Use of atypical antipsychotic drugs in patients with dementia. *Am Fam Physician* 2003;67:2335-40.
28. TOREN P, LAOR N, WEIZMAN A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry* 1998;59:644-56.
29. FINDLING RL, MCNAMARA NK, BRANICKY LA, SCHLUCHTER MD, LEMON E, BLUMER JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:509-16.
30. SNYDER R, TURGAY A, AMAN M i sur. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1026-36.
31. BUITELAAR JK. Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:19-26.
32. BUITELAAR JK, van der GAAG RJ, COHEN-KETTENIS P, MELMAN CT. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 2001;62:239-48.
33. MANEETON N, INTAPRASERT S, SRISURAPANONT M. Risperidone for controlling aggressive behavior in a mentally retarded child: a case report. *J Med Assoc Thai* 2001;84:893-6.
34. SCHREIER HA. Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:49-59.
35. HERRIGAN JP, BARNHILL LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord* 1997;27:313-23.
36. CESENA M, GONZALEZ-HEYDRICH J, SZIGETHY E, KOHLENBERG TM, deMASO DR. A case series of eight aggressive young children treated with risperidone. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:337-45.