

Komu, kiedy i w jakiej dawce? Miejsce aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej

To whom, when and in what dosage? The role of aripiprazole in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder

II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Z. Antosik-Wójcińska, II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

Streszczenie Aripiprazol to neuroleptyk atypowy o udowodnionej skuteczności w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej typu I. Mimo wieloletniej już obecności na rynku lek wciąż nie jest wybierany przez psychiatrów tak często, jak mógłby i powinien być. Aripiprazol traktuje się jako lek dodany, dołączany w niewielkiej dawce do innego neuroleptyku, a nie jako główny lek przeciwpsychotyczny czy zapobiegający nawrotom manii. Postępowanie to nie pozwala osiągnąć pełni korzyści i uzyskać optymalnego efektu klinicznego aripiprazolu. Do przyczyn opisanego stanu rzeczy należą nieznaną większość wszystkich możliwości klinicznych, jakie daje profil farmakologiczny tego neuroleptyku, i niedocenianie jego skuteczności. Aripiprazol jest lekiem relatywnie dobrze tolerowanym, rzadziej niż niektóre inne atypowe leki przeciwpsychotyczne powoduje występowanie objawowej hiperprolaktynemii, wydłużenie odstępu QT, upośledzenie tolerancji glukozy czy istotny przyrost masy ciała. Jego przyjmowanie wiąże się z niskim ryzykiem objawów pozapiramidowych. Korzystny profil bezpieczeństwa umożliwia zastosowanie leku u chorych obciążonych somatycznie, po 65. roku życia i otyłych. W artykule krótko podsumowano stan wiedzy na temat działania aripiprazolu w chorobie afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii, skupiając się na aspektach praktycznych. Odpowiedziano również na następujące pytania:

- Jacy pacjenci najbardziej skorzystają wskutek leczenia aripiprazolem i jak dostosować dawkę do profilu objawów?
- Kiedy pomyśleć o zmianie terapii na aripiprazol?
- Kiedy zdecydować się na aripiprazol w monoterapii, a kiedy – w ramach leczenia skojarzonego?

Aby jak najlepiej ukazać możliwości terapeutyczne aripiprazolu, w artykule przedstawiono pokrótce kilka przypadków klinicznych, w których terapia omawianym lekiem przyniosła dobre rezultaty.

Słowa kluczowe: aripiprazol, choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, wysokie dawki, przypadki kliniczne

Abstract Aripiprazole is an atypical neuroleptic of proven effectiveness for the treatment of schizophrenia and bipolar I disorder. Despite its many years' availability on the market, it tends not to be as popular as it deserves among psychiatrists. Aripiprazole is often used as an adjunctive treatment, added in a small dose to another neuroleptic, not as the primary antipsychotic treatment or prevention of manic episodes. Hence, its full benefits and optimal clinical effect cannot be achieved. This is due to the lack of knowledge concerning the full medical potential associated with the pharmacological profile of this neuroleptic and lack of awareness regarding its efficiency. Aripiprazole is characterised by better tolerability than some other antipsychotics, e.g. in terms of inducing symptomatic hyperprolactinemia, QTc prolongation, impaired glucose tolerance or significant weight gain. It is also associated with a low risk of extrapyramidal symptoms. Its good safety profile facilitates its use in patients with somatic burden, older than 65 years old and obese patients. The article briefly presents the current state of knowledge concerning the effect of aripiprazole in bipolar affective disorder and schizophrenia, focusing on the practical aspects. The following questions have been addressed:

- Who is most likely to benefit from aripiprazole treatment, and how to adjust the dosage to the patient's symptom profile?
- When to consider a change of therapy to aripiprazole?
- When is it appropriate to use aripiprazole as monotherapy and when as an element of combination therapy?

Several case reports have been included in the study to best illustrate the drug's therapeutic potential.

Keywords: aripiprazole, bipolar disorder, schizophrenia, high doses, clinical cases

WPROWADZENIE

Skuteczność aripiprazolu w odniesieniu do objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii oraz skuteczność w leczeniu i zapobieganiu manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) typu I zostały potwierdzone zarówno wynikami badań, jak i obserwacjami z praktyki klinicznej. Zastosowanie aripiprazolu w powyższych wskazaniach zostało także objęte refundacją – wydawałoby się zatem, że na ten temat wiadomo już wszystko. Tymczasem analiza sytuacji pokazuje, że choć od rejestracji leku upłynęło wiele lat, aripiprazol wciąż często traktowany jest jedynie jako lek dodany, dołączany w niewielkiej dawce do innego neuroleptyku. Postępowanie to nie pozwala osiągnąć pełni korzyści z kuracji i uzyskać optymalnego efektu klinicznego. Możliwości terapii aripiprazolem zostaną omówione niżej, w komentarzu do przypadków klinicznych.

W porównaniu z innymi neuroleptykami stosowanie aripiprazolu wiąże się z niskim ryzykiem objawów niepożądanych. W badaniach wykazano, że podczas kuracji aripiprazolem niepożądane objawy ze strony układu pozapiramidowego występują rzadziej niż w trakcie leczenia klasycznymi neuroleptykami i rysperydonem (El-Sayeh *et al.*, 2006). Przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego w przebiegu terapii aripiprazolem są rzadkie, niezbyt często występują również dyskinezy (Di Sciascio i Riva, 2015). Do najpowszechniejszych objawów niepożądanych należą akatyzyja, nudności, bezsenność i niepokój. Z praktyki klinicznej wiadomo, że lekarze obawiają się wystąpienia w trakcie terapii aripiprazolem pobudzenia, nierzadko mylonego z akatyzyją. Bardzo duże znaczenie dla skuteczności kuracji – a nawet dla decyzji o jej kontynuacji czy zaprzestaniu – ma zatem określenie, czy problemem towarzyszącym terapii jest agitacja, czy też akatyzyja. Akatyzyja, czyli bardzo przykry dla pacjenta skutek zaburzenia równowagi między układami dopaminergicznym i serotoninerpicznym, to poczucie niepokoju wewnętrznego połączone z przymusem poruszania się. Właściwa diagnoza problemu determinuje sposób postępowania. W przypadku agitacji konieczne bywają redukcja dawki aripiprazolu, czasowe dołączenie benzodiazepin lub odstawienie leku. W przypadku akatyzyji skuteczne okazuje się dołączenie propranololu (przy kontroli ciśnienia tętniczego i akcji serca), amantadyny czy leków antycholinergicznymi: biperidenu lub prydynolu (Jarema, 2015). Niekiedy nasilenie akatyzyji jest bezpośrednio związane z zastosowaną dawką aripiprazolu albo jej szybkim zwiększaniem na etapie włączania leczenia. Warto nadmienić, że w najnowszej metaanalizie Li i wsp. (2017) ani w ostrej, ani w podtrzymującej fazie leczenia aripiprazolem nie wykazano różnicy w zakresie częstości występowania pobudzenia, czyli agitacji, między grupą otrzymującą aripiprazol a grupą otrzymującą placebo. Wydaje się to spójne z codzienną praktyką kliniczną, w której obecność akatyzyji u pacjentów leczonych aripiprazolem wydaje się istotniejszym problemem niż obecność agitacji.

Aripiprazol jest lekiem relatywnie dobrze tolerowanym, rzadziej niż niektóre inne atypowe leki przeciwpsychotyczne (drugiej generacji) powoduje objawową hiperprolaktynemię, wydłużenie odstępu QT, upośledzenie tolerancji glukozy czy istotny przyrost masy ciała. Wykazano również korzystny wpływ leku na gospodarkę lipidową, w tym na stężenie cholesterolu, co czyni aripiprazol wyjątkowym na tle innych neuroleptyków.

ARYPIPRAZOL W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Poniżej zaprezentowano w dużym skrócie kilka przypadków klinicznych – profile pacjentów i przykłady możliwych zastosowań aripiprazolu w ChAD i schizofrenii.

Zastosowanie aripiprazolu w schizofrenii

Przypadek 1

Pacjentka lat 25, studentka prawa, dotąd nieleczona psychiatrycznie. Do lekarza zgłosiła się za namową matki, zaniepokojonej zgłaszanymi przez córkę od około miesiąca obawami o własne życie i bezpieczeństwo, a także poczuciem bycia obserwowaną, śledzoną i podsłuchiwaną. Chora od 2 miesięcy prawie nie uczęszczała na zajęcia na uczelni, obawiała się tłumów. Przestała spotykać się ze znajomymi i odbierać telefony, zrezygnowała z zajęć fitness, na które regularnie chodziła od kilku lat. Bała się ataku terrorystycznego, w grupie studenckiej dopatrywała się osób należących do organizacji przestępczej. Wybiegła z wykładu, ponieważ była przekonana, że słyszy okrzyki „Allah akbar” i wystrzały. W gabinecie pacjentka w lęku i dużym niepokoju psychoruchowym, wypowiadała urojenia ksbone, prześladowcze, odsłonięcia myśli, prezentowała nasilone zaburzenia myślenia; ambiwalentna, bez wglądu, niechętna wobec proponowanej farmakoterapii. Po długich namowach zgodziła się na włączenie aripiprazolu w dawce 15 mg/dobę, obawiała się uczucia „zmulenia”, senności, tego, że nie będzie w stanie się uczyć, oraz przyrostu masy ciała. Po włączeniu leku zaobserwowano szybką redukcję niepokoju i poczucia zagrożenia. Po 2 tygodniach w trakcie wizyty kontrolnej stwierdzono wyraźne zmniejszenie nasilenia objawów wytwórczych. Po kolejnych 4 tygodniach obecne były objawy negatywne o niewielkim nasileniu, pacjentka skarżyła się jednak na niemożność uczenia się i trudności w mobilizacji do wykonywania zadań. Wciąż sporadycznie pojawiały się omamy słuchowe, chora wypowiadała pojedyncze przekonania urojeniowe. Dawkę aripiprazolu zwiększono do 30 mg/dobę. Tolerancja leczenia była dobra, nie wystąpił przyrost masy ciała. Poza przejściowym wzrostem niepokoju pacjentka nie zgłaszała innych działań niepożądanych. Relacjonowała, iż może znów „normalnie myśleć” i opuściła ją „uczucie, że ma cement w głowie”; w pełni ustąpiły objawy wytwórcze i poczucie zagrożenia. W ciągu kilku kolejnych miesięcy pacjentce udało się nadrobić zaległości na uczelni spowodowane chorobą, powróciła do normalnego funkcjonowania. Od roku pozostaje w remisji, nadal przyjmuje aripiprazol w dawce 30 mg/dobę.

Przypadek 2

Pacjentka lat 31, pracownica biurowa, leczona od 5 lat z rozpoznaniem F20, od 2 lat przyjmuje rysperydon w dawce 4 mg na dobę, wcześniej – olanzapinę w dawce 20 mg na dobę (lek odstawiono z powodu około 14-kilogramowego przyrostu masy ciała). W trakcie leczenia rysperydonem w dawce 3 mg na dobę wystąpiła objawowa hiperprolaktynemia (próba dołączenia bromokryptyny na zlecenie ginekologa nieudana ze względu na bóle głowy i senność; lek odstawiono). Z powodu nasilenia objawów wytwórczych w ciągu ostatnich 2 miesięcy zwiększono dawkę rysperydonu z 3 do 4 mg/dobę. U pacjentki wystąpiło wówczas zatrzymanie miesiączki, skarżyła się także na nasilonne wypadanie włosów, uczucie ogólnego zmęczenia i bóle mięśniowe. Badania ogólne w normie poza nasiloną hiperprolaktynemią, test ciążowy negatywny. Podjęto decyzję o zmniejszeniu dawki rysperydonu do 3, a następnie 2 mg/dobę i dołączeniu aripiprazolu w dawce 15 mg/dobę. Zauważono znaczącą redukcję nasilenia objawów wytwórczych i zmniejszenie hiperprolaktynemii, nadal jednak pacjentka skarżyła się na wypadanie włosów, nie powróciła też miesiączka. Całkowicie odstawiono rysperydon i rozpoczęto monoterapię aripiprazolem w dawce 30 mg/dobę. W ciągu miesiąca uzyskano ustąpienie objawów psychotycznych, poprawę samopoczucia ogólnego, cykl miesiączkowy wrócił do normy, zaobserwowano poprawę aktywności i funkcjonowania psychospołecznego, pacjentka chętniej wychodziła z domu, nawiązywała nowe relacje. W badaniu żywsza afektywnie. Stan psychiczny stabilny.

Zastosowanie aripiprazolu u pacjentów chorych na schizofrenię – komentarz

W praktyce klinicznej skuteczność przeciwpsychotyczna aripiprazolu bywa często niedoceniana. Można się spotkać z dołączaniem leku do innego leku przeciwpsychotycznego (najczęściej olanzapiny lub rysperydonu) w celu zmniejszenia działań niepożądanych czy powikłań związanych z leczeniem neuroleptykiem (hiperprolaktynemia, przyrost masy ciała, zespół metaboliczny) albo uzyskania poprawy w zakresie objawów negatywnych. Postępowanie to często okazuje się skuteczne, bardziej sensowne w perspektywie długoterminowej wydaje się jednak prowadzenie monoterapii, a nie politerapii lekami przeciwpsychotycznymi. Monoterapia zawsze jest bezpieczniejszą i bardziej przewidywalną opcją terapeutyczną, zwłaszcza w kontekście interakcji międzylekowych i ryzyka działań niepożądanych. Dowiedzono też, że przekłada się na lepszą współpracę lekarz–pacjent i mniejsze prawdopodobieństwo przerwania leczenia przez chorego. Jak dowodzą liczne badania, aripiprazol jest co najmniej równie skuteczny w redukcji objawów pozytywnych i negatywnych jak haloperidol i rysperydon (Kane *et al.*, 2002; Potkin *et al.*, 2003), nie ma zatem powodu, aby traktować go jedynie jako terapię dodaną do innego neuroleptyku. Aripiprazol może być stosowany zarówno u osób, u których przeważają objawy negatywne, jak i u pacjentów z ostrym epizodem psychotycznym (stąd od 2004 roku jest, obok innych neuroleptyków atypowych,

rekomendowany przez grona ekspertów jako lek pierwszego wyboru do leczenia pierwszego epizodu i nawrotów schizofrenii). Właściwie dobrana dawka aripiprazolu umożliwia połączenie wysokiej skuteczności w zakresie objawów pozytywnych i negatywnych z bardzo korzystnym profilem tolerancji. Zauważalne są różnice w działaniu zależne od dawki: w uproszczeniu można powiedzieć, że do 15 mg/dobę obserwuje się głównie działanie aktywizujące i spadek nasilenia objawów negatywnych, natomiast dawki przekraczające 20 mg/dobę wykazują dużą skuteczność w zakresie objawów wytwórczych. Badania i obserwacje kliniczne dowodzą, iż pacjenci dobrze tolerują dawkę 30 mg/dobę, a w perspektywie długoterminowej leczenie jest obciążone relatywnie niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Warto zauważyć, że kuracja aripiprazolem – zarówno w dawkach poniżej, jak i powyżej 20 mg/dobę – nie wiąże się z większym odsetkiem osób przerywających leczenie z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z placebo (Li *et al.*, 2017). Ponieważ do głównych przyczyn niestosowania się do zaleceń i przedwczesnego przerywania leczenia należą brak skuteczności i działania niepożądane, korzystny profil bezpieczeństwa może zwiększyć szansę na lepszą współpracę z pacjentem, a także zmniejszyć ryzyko przerwania terapii. Dodatkową zaletą aripiprazolu jest obecność na rynku postaci leku w iniekcjach do stosowania w ostrym pobudzeniu (Yu *et al.*, 2016) oraz postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Aripiprazol w schizofrenii – podsumowanie:

1. Skuteczność aripiprazolu potwierdzono w odniesieniu zarówno do ostrych epizodów psychotycznych, jak i do leczenia podtrzymującego.
2. Aripiprazol jest lekiem o potwierdzonej skuteczności przeciwpsychotycznej – w zakresie objawów pozytywnych i negatywnych.
3. Skuteczność aripiprazolu w redukowaniu objawów pozytywnych jest porównywalna do skuteczności innych neuroleptyków: rysperydonu czy haloperidolu.
4. W przypadku schizofrenii najbardziej zasadne wydaje się dążenie do monoterapii aripiprazolem w dawkach zapewniających skuteczność przeciwpsychotyczną i redukujących ryzyko nawrotu (dawki co najmniej 15 mg/dobę).
5. Dowiedziono skuteczności aripiprazolu w zakresie poprawy funkcji poznawczych i funkcjonowania społecznego, zmniejszania wycofania i zblednięcia emocjonalnego oraz redukcji objawów afektywnych, występujących u znacznego odsetka chorych ze schizofrenią.
6. Dawki poniżej 15 mg/dobę mają głównie działanie aktywizujące, dopiero dawki wyższe działają silniej przeciwpsychotycznie.
7. Gdy stosuje się aripiprazol u pacjentów agresywnych, pobudzonych, należy wybierać wyższe dawki, przekraczające 15 mg/dobę (najskuteczniejsza wydaje się dawka 30 mg/dobę).
8. Z uwagi na relatywnie niski odsetek występowania działań niepożądanych terapia aripiprazolem jest zwykle dobrze oceniana przez chorych, co korzystnie przekłada się na *compliance* i realizację zaleceń lekarskich.

9. W odniesieniu do pacjentów niewspółpracujących, bez wglądu chorobowego zasadne jest zastosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu.
10. W przypadku dołączania aripiprazolu do innego neuroleptyku ze względu na objawy negatywne lub działania niepożądane (hiperprolaktynemia, przyrost masy ciała) skuteczne będą już niewielkie dawki aripiprazolu, nie przekraczające 15 mg/dobę.

Zastosowanie aripiprazolu w ChAD

Przypadek 3

Pacjent lat 48, rencista, od ponad 20 lat leczony z rozpoznaniem ChAD typu I. W wywiadzie 3 epizody manii, ostatni około 7 lat temu, i 5 epizodów depresji, w tym 2 epizody ciężkiej depresji psychotycznej. Chory otyły, z zespołem metabolicznym, obciążony kardiologicznie (choroba wieńcowa, zaburzenia rytmu serca), do szpitala przyjęty w stanie znacznego pobudzenia psychoruchowego w przebiegu epizodu manii z objawami psychotycznymi. W ciągu pierwszych 3 dni hospitalizacji odstawiono lamotryginę (200 mg/dobę). Poza przyjmowanym nadal przez pacjenta litem stosowano olanzapinę w iniekcjach domięśniowych (20 mg/dobę) – uzyskano umiarkowaną poprawę stanu psychicznego. Z powodu znacznego wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym odstawiono olanzapinę i włączono rysperydon w formie iniekcji (15, a następnie 30 mg/dobę). W kolejnych dniach odnotowywano systematyczną poprawę stanu psychicznego. Mniej więcej po tygodniu, z uwagi na poprawę współpracy z pacjentem oraz ustąpienie agresji i pobudzenia, podjęto decyzję o leczeniu aripiprazolem w postaci doustnej w dawce 30 mg/dobę. Po 2 tygodniach objawy manii, w tym objawy psychotyczne, całkowicie ustąpiły. W przeszłości u chorego po epizodach manii następowały epizody ciężkiej depresji, teraz jednak nie obserwowano obniżenia nastroju ani napędu, stan psychiczny utrzymywał się w granicach normy. Kontynuowano leczenie aripiprazolem i litem. W ciągu roku nie wystąpił nawrót manii. Po roku zredukowano dawkę aripiprazolu do 20 mg/dobę – bez pogorszenia stanu psychicznego.

Przypadek 4

Pacjent lat 28, geodeta, od 6 lat leczony psychiatrycznie. W wywiadzie 2 epizody depresji leczone szpitalnie. Tym razem pacjent zgłosił się z powodu pierwszego w życiu epizodu manii – od 2 tygodni narastające pobudzenie psychoruchowe, bezsenność, przyspieszenie toku myślenia i wypowiedzi, gonitwa myśli, pochopne podejmowanie decyzji, nasilone zakupy przez internet, drażliwość, wszczynanie kłótni z partnerką. Leczony lamotryginą w skojarzeniu z kwasem walproinowym. Zmniejszono dawkę lamotryginy, a następnie ją odstawiono. Zwiększono dawkę kwasu walproinowego z 1000 do 1500 mg/dobę (z kontrolą stężenia leku w surowicy). Dołączono aripiprazol w dawce 15 mg/dobę, a po kilku dniach – 30 mg/dobę.

Po 6 dniach objawy manii ustąpiły. Po kolejnym tygodniu zredukowano dawkę aripiprazolu do 15 mg/dobę, pozostawiono leczenie kwasem walproinowym w dawce 1200 mg/dobę. Od pół roku utrzymuje się stabilny stan psychiczny. Pacjent nie zgłasza działań niepożądanych, wyniki badań kontrolnych są w normie.

Zastosowanie aripiprazolu w ChAD – komentarz

Skuteczność aripiprazolu w leczeniu manii i zapobieganiu jej nawrotom została wykazana (Dhillon, 2012; Schatzberg i Nemeroff, 2009; Vieta *et al.*, 2005; Yatham, 2011) w sposób, który nie budzi wątpliwości. Rozbieżności między badaczami dotyczą jedynie dawki. Niektórzy autorzy podają, że skuteczne w terapii manii są dawki zarówno 15 mg/dobę, jak i 30 mg/dobę, jednak najnowsza metaanaliza Li i wsp. (2017) zdecydowanie wskazuje na wyższą skuteczność dawek przekraczających 20 mg/dobę w leczeniu ostrej manii, zwłaszcza manii psychotycznej. W tych wskazaniach szczególnie przydatne okazuje się stosowanie leku w postaci iniekcji domięśniowych.

Aripiprazol w ChAD – podsumowanie:

1. Aripiprazol jest skuteczny zarówno w leczeniu epizodu maniakalnego w przebiegu ChAD, jak i w zapobieganiu nawrotom manii. Wśród ekspertów przeważa opinia, że w terapii manii, szczególnie manii psychotycznej, należy stosować dawki przekraczające 20 mg/dobę, a największą skuteczność wykazuje dawka 30 mg.
2. W przypadku pacjentów agresywnych, pobudzonych powinno się wybierać dawki wyższe, przekraczające 15 mg/dobę (najskuteczniejsza wydaje się dawka 30 mg/dobę).
3. Dawki dobowe wynoszące 15 mg i 30 mg można uznać za relatywnie bezpieczne i dobrze tolerowane w leczeniu ChAD typu I.

JAK TO MOŻLIWE, ŻE ARYPIPRAZOL MA TAK RÓŻNE DZIAŁANIE KLINICZNE W ZALEŻNOŚCI OD DAWKI I PROFILU PACJENTA?

Odpowiedź na powyższe pytanie kryje się w mechanizmie działania leku.

Aripiprazol jest neuroleptykiem atypowym o specyficznym profilu farmakologicznym: częściowym agonistą receptorów D_2 i D_3 , częściowym agonistą receptora serotoniny $5-HT_{1A}$ oraz antagonistą receptora $5-HT_{2A}$ (Di Sciascio i Riva, 2015; Sobów, 2016). W przypadku nadmiaru dopaminy lek działa jako antagonist, natomiast przy jej małych stężeniach – jako agonista. Zmniejszenie nadaktywności receptorów dopaminergicznych przekłada się na działanie przeciwpsychotyczne i przeciwmaniakalne, a zwiększenie aktywności dopaminergicznej w obszarze kory przedczołowej – na redukcję objawów negatywnych schizofrenii, w tym zaburzeń funkcji poznawczych, oraz zmniejszenie częstości

występowania objawów pozapiramidowych i hiperprolaktynemii. Częściowy antagonizm wobec receptora D₂ ma znaczenie w kontekście takich objawów, jak utrata energii, apatia czy męczliwość, a częściowy agonizm wobec receptorów 5-HT_{1A} powoduje działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe. Szeroki profil działania leku odpowiada za opisywane w wielu publikacjach, dowiedzione w badaniach klinicznych i potwierdzone obserwacjami praktycznymi działanie przeciwpsychotyczne, aktywizujące i przeciwmaniakalne aripiprazolu. W Polsce ze względów refundacyjnych omawiany lek stosuje się głównie w leczeniu schizofrenii i epizodów maniakalnych w przebiegu ChAD typu I oraz w zapobieganiu nawrotom manii w ChAD typu I (wskazania rejestracyjne). Wstępne obserwacje wskazują, że korzyści z leczenia aripiprazolem mogą odnosić także inne grupy pacjentów, jednak wymaga to wcześniejszego potwierdzenia w odpowiednio zaprojektowanych badaniach klinicznych.

ZASTOSOWANIE ARYPIPRAZOLU W POPULACJI MŁODZIEŻY I U OSÓB W WIEKU PODESZŁYM

Bezpieczeństwo i skuteczność aripiprazolu były w ostatnich latach wielokrotnie badane w różnych populacjach wiekowych.

Wyniki badań i doświadczenia kliniczne związane ze stosowaniem leku dowodzą, że nie tylko standardowy zakres dawek, czyli 10–30 mg/dobę, lecz także dawki niskie, czyli 5–10 mg/dobę, mogą okazać się przydatne w leczeniu zarówno chorób afektywnych, jak i zaburzeń psychotycznych. Jak zauważa Sobów (2016), w terapii psychoz u młodzieży skuteczność aripiprazolu jest porównywalna do skuteczności innych neuroleptyków atypowych – przy korzystniejszym profilu metabolicznym leku. U adolescentów warto również pomyśleć o stosowaniu niższych niż standardowo dawek (przykładowo 10 mg/dobę), gdyż mogą one być równie skuteczne, a zarazem zmniejszać ryzyko pojawienia się akatyzi (Datta *et al.*, 2014). Korzystny profil bezpieczeństwa umożliwia stosowanie aripiprazolu u chorych obciążonych somatycznie, w zaawansowanym wieku i otyłych. U pacjentów po 65. roku życia, często z licznymi obciążeniami somatycznymi, należy zaczynać od niższych dawek, które też mogą zapewnić skuteczność terapeutyczną (Rado i Janicak, 2010).

ARYPIPRAZOL W WYŻSZYCH DAWKACH

Zdaniem Szulc (Więdołcha i Szulc, 2017) istnieją wskazania do zastosowania wyższych dawek aripiprazolu u osób dorosłych chorujących na schizofrenię czy będących w stanie manii, a korzystny profil bezpieczeństwa aripiprazolu może mieć tu szczególne znaczenie. Gdy obserwuje się zaostrzenie psychozy w schizofrenii albo wystąpienie narastających objawów maniakalnych u pacjentów z ChAD typu I, można już na początku leczenia rozważyć

zastosowanie aripiprazolu w dawce 30 mg/dobę. Warto podkreślić, że dawka ta jest lepszą opcją terapeutyczną niż inne formy dawkowania leku, ponieważ zapewnia maksymalną redukcję nadaktywności dopaminergicznej, a w konsekwencji maksymalny efekt przeciwpsychotyczny, z ograniczonym ryzykiem wystąpienia objawów hipodopaminergii (Więdołcha i Szulc, 2017).

PODSUMOWANIE

Rozpoczęcie leczenia aripiprazolem należy rozważyć u wszystkich pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z kuracji omawianym lekiem i mają wskazania do jego przyjmowania.

Zmianę leczenia na aripiprazol należy wziąć pod uwagę w przypadku:

- niewystarczającej skuteczności przeciwpsychotycznej innego neuroleptyku przyjmowanego przez pacjenta (dołączenie aripiprazolu – leczenie skojarzone lub monoterapia aripiprazolem, zmiana „na zakładkę”);
- złej tolerancji leczenia innym neuroleptykiem (sedacja, stłumienie, zaburzenia funkcji poznawczych, hiperprolaktynemia, objawy pozapiramidowe, przyrost masy ciała, wydłużenie odstępu QT), obciążen somatycznych, podeszłego wieku pacjenta, otyłości;
- nasilonych objawów negatywnych, szczególnie wycofania, izolacji, chłodu emocjonalnego, zaburzeń funkcji poznawczych, apatii;
- słabego *compliance* – nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, uporczywego braku współpracy (postać o przedłużonym uwalnianiu, refundowana tylko w schizofrenii); w zaburzeniach afektywnych poprawa przestrzegania zaleceń po przejściu na leczenie doustną formą aripiprazolu jest związana z lepszą tolerancją terapii, poprawą w zakresie funkcji poznawczych i wglądu chorobowego;
- braku remisji, złego funkcjonowania społecznego, braku powrotu do pełnienia ról społecznych mimo skuteczności neuroleptyku w zakresie objawów pozytywnych (do rozważenia dołączenie aripiprazolu – leczenie skojarzone albo zmiana neuroleptyku);
- wystąpienia epizodu manii u pacjenta z CHAD typu I, ostrego pobudzenia, agresji (aripiprazol w iniekcji) czy w ramach zapobiegania nawrotowi manii.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Datta SS, Kumar A, Wright SD et al.: Evidence base for using atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Schizophr Bull* 2014; 40: 252–254.
- Dhillon S: Aripiprazole: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *Drugs* 2012; 72: 133–162.
- Di Sciascio G, Riva MA: Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 2635–2647.
- El-Sayeh HG, Morganti C, Adams CE: Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 102–108.
- Jarema M: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. 2nd ed., Via Medica, Gdańsk 2015.
- Kane JM, Carson WH, Saha AR et al.: Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 763–771.
- Li DJ, Tseng PT, Stubbs B et al.: Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 79: 289–301.
- Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ et al.: Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 681–690.
- Rado J, Janicak PG: Aripiprazole for late-life schizophrenia. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 253–258.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds.): *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. 4th ed., American Psychiatric Publishing, Washington, D.C. 2009.
- Sobów T: Aripiprazol: od wyjątkowego mechanizmu działania do szerokiego zastosowań. *Psychiatr Psychol Klin* 2016; 16: 160–164.
- Vieta E, Bourin M, Sanchez R et al.; Aripiprazole Study Group: Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 235–242.
- Więdłocha M, Szulc A: Częściowy agonizm, pełna skuteczność – profil farmakologiczny i zastosowanie kliniczne aripiprazolu. *Psychiatria* 2017; 14: 1–6.
- Yatham LN: A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 128 Suppl 1: S21–S28.
- Yu X, Corell CU, Xiang YT et al.: Efficacy of atypical antipsychotics in the management of acute agitation and aggression in hospitalized patients with schizophrenia or bipolar disorder: results from a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry* 2016; 28: 241–252.