

Justyna Pełka-Wysiecka

Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Miejsce aripiprazolu w leczeniu psychoz z grupy schizofrenii

A place of aripiprazole in the treatment of schizophrenia group psychosis

Abstract

Schizophrenia is a serious mental disease requiring systematic pharmacological treatment. During last years it has been mostly treated with second generation of antipsychotic drugs and one of their representative — aripiprazole. This substance belongs to well tolerated, effective and safe agents in respect of metabolic and endocrine side effects. It may be administered as well as treatment of disease onset or by chronic patients. It is successfully used as mono- or politherapy.

Psychiatria 2015; 12, 2: 55–61

key words: schizophrenia, aripiprazole, pharmacotherapy, switching of therapy, efficacy, side effects

Schizofrenia jest schorzeniem trapiącym ludzkość od czasów starożytnych. Jej objawy można odnaleźć zarówno w źródłach medycznych, jak i kulturowych, w literaturze czy zapisach historycznych. Obecnie zapada na nią około 1% współczesnych populacji [1].

W XX wieku pojawiło się wiele badań i różnorodnych spojrzeń na istotę choroby — począwszy od roku 1908, kiedy to Eugene Bleuler użył nazwy „schizofrenia” w znaczeniu zbliżonym do dzisiejszego [2]. W 1950 roku wprowadzono kryteria pierwszorzędowe i drugorzędowe [3], kolejny istotny etap — konstrukt związany z określeniem objawów pozytywnych (wytwórczych), takich jak: omamy, urojenia, zaburzenia myślenia, dziwaczne zachowania oraz negatywnych (ubytkowych): spłylenie afektywne, ubóstwo wypowiedzi, utrata napędu, alergia, awolicja, anhedonia, zaburzenia uwagi — datuje się na lata 80. XX wieku [4, 5]. Obecnie do spektrum symptomatologii dodaje się także objawy afektywne i poznawcze.

Mówiąc o procesie schizofrenicznym, należy myśleć o całym spektrum niedyspozycji pacjenta: zaburzeniach funkcjonowania społecznego, emocjonalnego, zaburzeniach procesów myślenia, spostrzegania czy sprawności

funkcji poznawczych. Przebieg schorzenia różni się pomiędzy pacjentami. U części chorujących osób okresy zaostrzeń pojawiają się naprzemiennie z okresami remisji, u niektórych od początku przebieg jest niekorzystny, ze stopniowo postępującym deficytem, jeszcze inni po epizodzie chorobowym nigdy więcej nie chorują.

Biorąc pod uwagę wspomnianą powyżej różnorodność przebiegu schorzenia oraz jego obrazu klinicznego (schizofrenia paranoidalna, katatoniczna, hebefreniczna, nieodróżnicowana, prosta, rezydualna) [6], można jednak stwierdzić z pewnością, że w większości przypadków schizofrenia jest schorzeniem długotrwałym, rzutuującym na wszystkie modalności życia pacjenta i dlatego każda próba dojścia do skutecznych form leczenia, a tym samym poprawy jakości życia, jest działaniem niezwykle potrzebnym, głównie w wymiarze indywidualnym — egzystencji człowieka dotkniętego chorobą, ponieważ może powodować zwiększenie wymiaru funkcjonowania społecznego, rodzinnego i zawodowego. Większość pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wymaga wdrożenia regularnej psychofarmakoterapii oraz wielopłaszczyznowych oddziaływań rehabilitacyjnych [7].

Leczenie schizofrenii ma doprowadzić do realizacji dwóch celów: redukcji objawów pozytywnych i negatywnych w czasie tak zwanego leczenia ostrego oraz zmniejszenia częstotliwości i nasilenia nawrotów w efekcie leczenia podtrzymującego [8]. Współpraca pacjenta w procesie leczenia jest warunkiem uzyskania poprawy

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Justyna Pełka-Wysiecka,
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM,
ul. Broniewskiego 26, 71-460 Szczecin,
tel. 91 454 15 07, faks: 91 454 07 33,
e-mail: justyna.pelka@pum.edu.pl

klinicznej. Wyniki badań prowadzonych w dużych grupach pacjentów chorujących na schizofrenię wykazały, że większość chorych odstawia lek antypsychotyczny w czasie pierwszego roku od rozpoczęcia terapii i najczęściej dzieje się to z powodu jego złej tolerancji lub z powodu braku odczuwania poprawy w stanie psychicznym [9]. Te przesłanki są także powodem planowej zmiany farmakoterapii u pacjentów, którzy z aktualnie stosowanym leczeniem nie czują się dobrze. Oczywiście, zmiana farmakoterapii z jednego leku przeciwpsychotycznego na inny wiąże się z potencjalnym ryzykiem zaostrzenia/nawrotu, nasileniem obserwowanych lub pojawieniem się nowych działań niepożądanych. Dlatego zawsze należy dokładnie ocenić stan chorego i dobrać lek do aktualnie obserwowanej symptomatologii. Przed włączeniem leczenia pacjenci muszą mieć wykonany zapis EKG, badania biochemiczne krwi (lipidogram, poziom glukozy i transaminaz, morfologia). Należy bezwzględnie ocenić wartości ciśnienia tętniczego, BMI (*body mass index*), obwód w talii [10]. W obecnej dobie psychiatrii klinicznej stosuje się najczęściej leki antypsychotyczne drugiej generacji, mające mniejszy potencjał wywoływania działań niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego. Jednym z tych leków jest aripiprazol, nazywany także lekiem przeciwpsychotycznym trzeciej generacji, ze względu na swój unikalny mechanizm działania [11]. Aripiprazol jest częściowym agonistą receptorów D2 — pełne wiązanie z tymi receptorami zmniejsza aktywność receptorów dopaminowych o około 30% [12]. Jest on także silnym antagonistą receptorów 5HT_{2A} i częściowym agonistą receptorów 5HT_{1A} [13]. To lek o potwierdzonej skuteczności przeciwpsychotycznej i korzystnym wpływie na działania niepożądane obserwowane w przebiegu terapii innymi lekami. Wykazano jego skuteczność zarówno w leczeniu krótko-, jak i długoterminowym pacjentów ze schizofrenią. Porównanie aripiprazolu z innymi lekami antypsychotycznymi drugiej generacji (w analizie uwzględniono ponad 6000 pacjentów) wykazało większą poprawę w zakresie odczuwanej energii, nastroju, ustępowania negatywnych objawów, senności oraz mniejszy przyrost masy ciała u pacjentów leczonych aripiprazolem [14]. W 2014 roku The Cochrane Library opublikowała wyniki metaanaliz obejmujących randomizowane badania kliniczne aripiprazolu w porównaniu z następującymi neuroleptykami: amisulprydem, kłozapiną, olanzapiną, kwetiapiną, risperidonem, sertindolem i ziprasidonem. Istotne implikacje tej ogromnej analizy (ponad 17 000 uczestników 174 badań klinicznych) to wykazanie, że aripiprazol zazwyczaj jest porównywalny pod względem skuteczności antypsychotycznej z risperidonem, kwetiapiną, kłozapiną, olanzapiną, lecz wywołuje mniej działań niepożądanych, takich jak: przyrost masy ciała, senność,

problemy z układem krążenia, drżenia, wzrost stężenia prolaktyny czy cholesterolu. W przypadku terapii aripiprazolem obserwowano częściej niepokój motoryczny i akatyzę. W ocenie całościowej okazało się, że pacjenci uczestniczący w analizowanych badaniach zdecydowanie chętniej przyjmowali aripiprazol niż inne neuroleptyki, co przekładało się na lepszą współpracę w leczeniu i mniejszą liczbę przerwanych terapii [15]. Wśród działań niepożądanych przy praktycznym stosowaniu aripiprazolu obserwuje się najczęściej niepokój, akatyzę, nudności, bóle głowy i bezsenność. Analogiczne objawy opisują także doniesienia z literatury [16, 17].

Jednym z częściej występujących działań niepożądanych stosowanego leczenia antypsychotycznego, szczególnie przy neuroleptykach klasycznych i niektórych atypowych, jest wspomniana powyżej hiperprolaktynemia. W badaniach randomizowanych wykazano normalizację stężenia prolaktyny (PRL) po zmianie farmakoterapii na aripiprazol. Efekt widoczny był szybko — już po tygodniu od wdrożenia monoterapii aripiprazolem stężenie PRL wyraźnie obniżało się, stopniowo dochodząc we wszystkich analizowanych przypadkach do wartości prawidłowych. Efekt ten był niezależny od formy zmiany farmakoterapii na aripiprazol (szybka, stopniowa, „na zakładkę”) [18]. Jednocześnie należy podkreślić, że podwyższone po leczeniu antypsychotycznym stężenie PRL znacznie szybciej wraca do normy po włączeniu aripiprazolu niż po zastosowaniu placebo [19].

Dysfunkcje seksualne indukowane stosowanym leczeniem antypsychotycznym są dużym wyzwaniem w planowaniu skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii. W randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych wykazano znaczące zmniejszenie dysfunkcji seksualnych, które wystąpiły w trakcie leczenia risperidonem, olanzapiną i amisulprydem, po zmianie farmakoterapii na aripiprazol [20, 21]. Ta obserwacja jest szczególnie istotna przy planowaniu terapii dla osób chcących prowadzić aktywne, satysfakcjonujące życie seksualne.

Stosowane obecnie atypowe leki przeciwpsychotyczne niosą ze sobą wzmożone ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych i chorób układu krążenia (nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia). Wykazano, że zmiana leczenia z olanzapiny, kwetiapiny lub risperidonu na aripiprazol była związana z większą redukcją przewidywanego 10-letniego ryzyka choroby niedokrwiennej serca niż włączenie samego tylko programu oddziaływań behawioralnych (dieta, wysiłek, regularne ćwiczenia) [22]. Z tego powodu w praktyce często stosuje się aripiprazol u pacjentów z nadmierną masą ciała, zespołem metabolicznym, zwiększonym ryzykiem kardiologicznym, szczególnie gdy są oni mało

aktywni i bezkrytyczni wobec swego stanu zdrowia. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o skuteczności zmiany leczenia na arypiprazol w redukcji otyłości związanej z leczeniem antypsychotycznym. Niektórzy badacze sugerują wręcz uznanie tej strategii leczniczej za zalecenie terapeutyczne [23].

Stosowanie arypiprazolu nie pozostaje także bez wpływu na funkcje poznawcze. Wykazano poprawę w zakresie werbalnych funkcji poznawczych u osób przedstawionych na terapię arypiprazolem lub wyjściowo przyjmujących ten lek [24], w zakresie pamięci operacyjnej [25], poznania społecznego, pamięci emocjonalnej [26].

Arypiprazol może być bezpiecznie stosowany w terapii pierwszego epizodu schizofrenii. Wykazano dla niego znaczącą poprawę w zakresie punktacji w PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) już po pierwszym tygodniu stosowania, przy braku typowych dla leków antypsychotycznych działań niepożądanych, takich jak wzrost stężenia prolaktyny, masy ciała, stężenia glukozy czy triglicerydów (ocenianych w ósmym tygodniu terapii) [27]. Zastosowanie arypiprazolu w pierwszym zachorowaniu na psychozę schizofreniczną jest korzystniejsze niż wdrożenie olanzapiny lub kwetiapiny. Leki te powodują w pierwszych ośmiu tygodniach terapii istotny statystycznie wzrost stężenia glukozy w surowicy (olanzapina) oraz triglicerydów i frakcji HDL (*high-density low proteins*) cholesterolu (olanzapina, kwetiapina), czego nie obserwuje się przy stosowaniu arypiprazolu. Przy wszystkich kuracjach wymienionymi trzema lekami obserwowano jednocześnie porównywalną, znaczącą poprawę stanu psychicznego. Uzyskane wyniki sugerują, aby rozpocząć leczenie pacjentów w pierwszym epizodzie psychozy arypiprazolem, szczególnie u pacjentów, którzy mają rodzinne obciążenie cukrzycą lub chorobami układu krążenia. Wydaje się także zasadne przestawienie na terapię arypiprazolem pacjentów, u których w leczeniu pierwszego zachorowania pojawiły się zaburzenia lipidowe lub związane z nieprawidłową tolerancją glukozy [28]. Dodatkowo dobra tolerancja, poprawa w zakresie funkcji poznawczych i brak wpływu na funkcje seksualne, przy skuteczności antypsychotycznej zwiększają w praktyce szanse na prawidłowe przeprowadzenie u młodego zazwyczaj człowieka, procesu leczenia i utrzymanie jego dobrej współpracy. Ma to ogromne znaczenie dla dalszego przebiegu procesu schizofrenicznego i skuteczności długoterminowego leczenia.

Skuteczność arypiprazolu przejawia się także redukcją szkód kardiologicznych i metabolicznych w augmentacji leczenia klozapiną, jak również ograniczeniem nasilenia przetrwałych objawów pozytywnych i zaburzeń funkcjonowania [29, 30]. W praktyce poza omówionymi sytuacjami arypiprazol jest dołączany do klozapiny w celu

aktywizacji pacjentów, zmniejszenia u nich sedacji i uzyskania poprawy w zakresie funkcjonowania.

Zmiana leku przeciwpsychotycznego na arypiprazol wymaga przestrzegania pewnych zaleceń. Choć niektóre doniesienia literaturowe informują o równorzędności skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich trzech technik zmiany farmakoterapii (nagła „abrupt”, stopniowa „gradual”, na zakładkę „cross-tapering”) [31], to jednak w praktyce codziennej najbezpieczniejsza wydaje się ta ostatnia. Arypiprazol wprowadza się zatem stopniowo, stosując technikę „na zakładkę”. Przez 14 dni pacjent przyjmuje dotychczas stosowany lek w stałej dawce. W tym czasie dawka wprowadzonego arypiprazolu wynosi 10–15 mg/d. Lek ten powinien być stosowany raz na dobę, o stałej porze. Po 2 tygodniach dochodzi się do skutecznej klinicznie dawki arypiprazolu (dopuszczalna dawka 30 mg/d.) i stopniowo, co kilka dni obniża się dawkę dotychczas stosowanego neuroleptyku. Pacjenci, którzy zaczęli przyjmować arypiprazol (ok. 10% leczonych), mogą początkowo odczuwać nieprzyjemne objawy, aczkolwiek w większości przypadków są one przemijające. Ich nasilenie porównuje się ze stosowaniem placebo [32–34]. Z uwagi na brak działania sedatywnego lek może wywoływać aktywizację i pobudzenie. Należy wówczas zastosować redukcję dawki i/lub benzodiazepiny. W praktyce obserwuje się także skuteczność w tych stanach propranololu (beta-adrenolityk). Stosowany w praktyce zakres dawek jest szeroki od 7,5 mg do 30 mg/d. w zależności od potrzeb klinicznych. W praktyce obserwuje się większe działanie aktywizujące dawek niższych, zaś efekt uspokajający uwidacznia się przy stosowaniu dawek wyższych.

Jak przy każdej zmianie na inny lek, również w przypadku włączania arypiprazolu lekarze powinni być czujni, szczególnie u pacjentów z przewlekłą schizofrenią przyjmujących stosunkowo duże dawki innych leków przeciwpsychotycznych. Przerwanie podawania arypiprazolu należy rozważyć, jeśli wyraźnie i szybko narastają objawy psychotyczne, niereagujące na leki korygujące pobudzenie, agresja i nieadekwatna aktywność w ciągu doby utrzymująca się dłużej czas [35].

W praktyce klinicznej nie zawsze planuje się zmianę stosowanej psychofarmakoterapii. Jeśli pacjent dobrze funkcjonuje w zakresie zdrowia psychicznego, a pojawiają się działania niepożądane stosowanego leczenia, gdy uzyskujemy niepełną poprawę przy złej tolerancji innych, dotychczas stosowanych leków lub w przypadku odmowy przez pacjenta przyjmowania innych preparatów rozważyć należy terapię łączoną. Tego typu strategię obrazuje dodanie arypiprazolu do kuracji olanzapiną (czyli augmentacja arypiprazolem). W badaniu Hendersona wykazano, że dodanie do stabilnej kuracji

olanzapiną dawki 15 mg/d. aripiprazolu powoduje w ciągu 10 tygodni istotne obniżenie masy ciała oraz BMI w porównaniu z placebo, przy utrzymaniu stabilnego stanu psychicznego [36]. W innym, trwającym 8 tygodni badaniu wykazano istotną skuteczność augmentacji aripiprazolem (średnia dawka 9,9 mg/d.) pacjentów leczonych stałą dawką olanzapiny (ale nie risperidonu, kwetiapiny czy amisulprydu) w zakresie zmniejszenia masy ciała, BMI i stężenia triglicerydów. Zaobserwowano także wzrost stężenia adiponektyny [37], co ma bardzo duże znaczenie w protekcji procesów miażdżycotwórczych. O podobnych, korzystnych efektach augmentacji aripiprazolem w przypadku efektywnego w zakresie psychopatologicznym leczenia olanzapiną donosili także inni autorzy [38]. W trwającym 6 tygodni badaniu, w którym stabilną dawkę olanzapiny augmentowano aripiprazolem, paliperidonem lub placebo, wykazano, że dołączenie aripiprazolu powoduje znaczną poprawę w większości parametrów funkcji poznawczych i uwagi, jak percepcja, pamięć słowna, myślenie i przetwarzanie, oraz tempa motoryki, podczas gdy włączenie dodatkowo paliperidonu spowodowało poprawę jedynie w pojedynczych parametrach. Obie terapie łączone były skuteczne w kontrolowaniu objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii ocenianych skalą PANSS [39]. W 2015 roku ukazała się metaanaliza 14 randomizowanych badań klinicznych dotyczących kontroli masy ciała u pacjentów przyjmujących leki antypsychotyczne. Wykazano, że dodanie do terapii olanzapiną aripiprazolu jest najskuteczniejszą formą minimalizowania wzrostu masy ciała, a więc także ryzyka metabolicznego u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii. W badaniu tym oceniano poza aripiprazolem także: topiramát, sibutraminę, reboksetynę, metforminę, famotydynę, nizatydynę, fluoksetynę [40].

Reasumując — kuracja aripiprazolem cechuje się dobrą tolerancją i wysoką skutecznością kliniczną, zarówno w stosunku do objawów pozytywnych, jak i negatywnych czy poznawczych. Przy kuracji tym lekiem obserwowana jest redukcja stężenia prolaktyny w osoczu (wywołana wcześniej stosowanym leczeniem), poprawa w zakresie funkcji seksualnych. Korzyścią z przedstawienia na aripiprazol lub dołączenia go do stosowanej kuracji olanzapiną lub kłozapiną jest spadek masy ciała. Lek jest efektywny zarówno w pierwszych zachorowaniach, jak i u pacjentów leczonych od dłuższego czasu.

Opisy przypadków

Mateusz

Pacjent 21-letni, kawaler, bezdzietny, samotny, mieszkający z rodzicami, przerwał studia politechniczne 2

lata temu, gdyż po pierwszym semestrze stwierdził, że sobie nie radzi. Zawsze izolował się od rówieśników, miał problemy z nawiązywaniem relacji. Nigdy poważnie nie chorował somatycznie. Nie nadużywa alkoholu, w okresie adolescencji kilkakrotnie odurzał się marihuaną. Dotychczas nie był konsultowany psychiatrycznie. Według rodziców od jakiegoś czasu zmienił się. Zaniechał czytania książek i słuchania muzyki, co zawsze go pochłaniało. Przeszedł na koncerty, brał udział w warsztatach muzycznych, grał na trąbce. Od kilku miesięcy stracił zupełnie zainteresowanie tymi aktywnościami. Przeszedł o siebie dbać, zamykał się w swoim pokoju, zasłaniał okna.

Objawy chorobowe, według pacjenta i rodziców, zaczęły się siedem miesięcy temu. Początkowo ukrywał je przed otoczeniem, ostatnio przyznał się rodzicom, że dzieje się wokół niego coś złego. Rodzice przyprowadzili go do psychiatry.

W czasie pierwszego badania nieufny, wypowiadał urojenia kłobne, ugłosnienia myśli i odsłonięcia. Obecne halucynacje i pseudoalucynacje słuchowe, w tym głosy komentujące. Nastrój obojętny, afekt niedostosowany, jednostajny, napęd psychomotoryczny w granicach normy. Paratymia. Werbalizował okresowy lęk. Ambisencje. Negował myśli samobójcze. Hypobulia, apatia. Sen i apetyt prawidłowe.

Postawiono wstępną diagnozę schizofrenii paranoidalnej — pacjent spełniał kryteria diagnostyczne według ICD 10. Skierowano go na badania — zlecono wykonanie EKG, morfologii, TSH, transaminaz, poziomu glikemii oraz lipidogramu (obwód w pasie wynosił 90 cm, BMI 28, RR 120/65, tętno 62/min; w badaniach nie stwierdzono odchyłań od normy; zapis EKG był prawidłowy).

Zalecono pacjentowi przyjmowanie aripiprazolu w dawce 7,5 mg rano przez 8 dni, potem 15 mg rano. Wizytę kontrolną wyznaczono za 21 dni lub w razie pogorszenia stanu psychicznego.

W czasie wizyty kontrolnej w 21. dniu leczenia pacjent mniej zaabsorbowany treściami urojeniowymi, halucynacje ustąpiły, utrzymywały się pseudoalucynacje słuchowe. Żywszy afektywnie, mniej napięcia i niepokoju. Nadal wycofany, mało aktywny, bez zainteresowań. Skarżył się na występujące okresowo: nudności, drżenia rąk, przerywany sen. Zalecono przyjmowanie 10 mg propranololu w razie nawracania drżeń kończyn. Zalecono kontynuację leczenia tą samą dawką aripiprazolu.

Po 4 tygodniach pacjent był w wyraźnie lepszym stanie psychicznym. Ustąpiły objawy wytwórcze choroby. Aktywniejszy, zainteresowany otoczeniem, zaczął o siebie dbać, czytać, wracać do słuchania muzyki. Nastrój miał wyrównany, był afektywnie znacznie żywszy, bez cech niedostosowania. Lek tolerował dobrze, nie musiał przy-

mować propranololu, sen unormował się. Według rodziców lek przyjmował bez oporów, sam o tym pamiętając. Mateusz przyjmuje arypiprazol w dawce 15 mg regularnie od 8 miesięcy, czuje się dobrze, nie obserwowano nawrotu objawów paranoidalnych, wrócił do dawnych zainteresowań, chce zajmować się akustyką. Nie obserwuje się działań niepożądanych leku.

Kontrolne wyniki badań biochemicznych i stan somatyczny są prawidłowe.

Pani Katarzyna

Pięćdziesięciosześcioletnia, rozwiedziona, wykształcenie wyższe pedagogiczne, od wielu lat na rencie, od kilku miesięcy żyje pod jednym dachem z córką i jej rodziną. Wcześniej mieszkała w małej miejscowości na południu Polski. Leczona z powodu schizofrenii od ponad 25 lat. Kilkunastokrotnie hospitalizowana psychiatrycznie, przeszła kurację elektrowstrząsami (10 zabiegów) przed 6 laty. Leczona od wielu lat klozapiną z powodu rozpoznanej lekooporności. Obecnie przyjmowała dawkę 50 mg rano, 250 mg wieczorem. Kilkakrotnie próbowano zmniejszyć dawkę leku, zawsze wiązało się to z nawrotem objawów psychotycznych. Obecnie pacjentka nie godzi się na zmiany dawkowania. Prosi o „włączenie czegoś na energię”. Pacjentka ma rozpoznaną 3 lata temu cukrzycę typu II, jest leczona dietą. Nie chce przyjmować doustnych leków przeciwcukrzycowych, gdyż twierdzi, że źle się po nich czuje. Poziomy glikemii są okresowo zbyt wysokie. Pacjentka jest otyła, mało aktywna, dużo polega, ma problemy z wykonywaniem swoich codziennych obowiązków. Śpi do 14 godzin na dobę, jest apatyczna. Do psychiatry zgłosiła się pod namową córki, chcąc mieć w nowym miejscu zamieszkania stałego lekarza.

Badaniu poddaje się bez oporów. Nastrój wyrównany, reakcje afektywne blade, dostosowane, napęd psychomotoryczny prawidłowy. Bez ostrych objawów psychotycznych, bez treści suicydalnych w myśleniu. Apatyczna, hipobuliczna. Poczucie niewydolności psychofizycznej. Hipersomnia. Apetyt okresowo podwyższony.

Postawiono wstępną diagnozę schizofrenii rezydualnej — pacjentka spełniała kryteria diagnostyczne według ICD 10. Zlecono wykonanie EKG, morfologii, TSH, transaminaz, poziomu glikemii oraz lipidogramu (obwód w pasie wynosił 130 cm, BMI 36, RR 140/85, tętno 68/min; w badaniach stwierdzono hipercholesterolemię 220 mg/dl, stężenie triglicerydów 200 mg/dl, stężenie glukozy 130 mg/dl; pozostałe parametry mieściły w granicach normy; zapis EKG był prawidłowy).

Zalecono pacjentce przyjmowanie arypiprazolu w dawce 7,5 mg rano przez 14 dni, potem 15 mg rano. Wizytę kontrolną wyznaczono za 28 dni lub w razie pogorszenia stanu psychicznego.

Na wizycie kontrolnej pacjentka samopoczucie określała jako takie samo. Nadal była senna, mało aktywna, niczym się nie zajmowała. Mniej leżała, według córki była bardziej zainteresowana sprawami domu i rodziny. Nie obserwowano jakichkolwiek objawów pogorszenia stanu psychicznego. Pogłębienie wywiadu wykazało występowanie w godzinach południowych akatyzi. Pacjentka była wówczas niespokojna, intensywnie chodziła, zdarzało się to co kilka dni. Zalecono pacjentce doraźne stosowanie lorazepamu w dawce 1 mg oraz zwiększenie ilości wypijanych płynów (wypijała jedynie ok. 1000 ml płynów dziennie). Zaproponowano pacjentce próbę redukcji dawki klozapiny o 25 mg z dawki porannej. Pacjentka, za namową córki, wyraziła zgodę.

W czasie wizyty kontrolnej po kolejnych 4 tygodniach pacjentka samopoczucie określiła jako lepsze. Po zwiększeniu ilości wypijanych płynów objaw akatyzi wystąpił tylko dwukrotnie, stosunkowo szybko ustępując po podaniu przez córkę lorazepamu. Była mniej senna, chętniej wychodziła z domu, zaczęła pomagać córce w sprzątaniu i gotowaniu. Nie doszło do nawrotu objawów psychotycznych, czego pacjentka bała się najbardziej. Kontrolna morfologia była prawidłowa, glikemia również utrzymywała się zazwyczaj na zadowalającym poziomie. Stwierdzono spadek masy ciała o 1,2 kg. Zalecono redukcję dawki klozapiny o kolejne 25 mg.

Pani Katarzyna przyjmuje arypiprazol od 6 miesięcy w dawce 15 mg/d. Dawkę klozapiny obniżono stopniowo do 150 mg/d. przy braku nawrotu objawów wytwórczych psychozy. Na dalsze redukcje nie wyraża zgody. Pacjentka schudła ponad 7 kg bez wdrażania dodatkowych, poza stosowaną od 2 lat dietą cukrzycową, ograniczeń dietetycznych. Poziomy glikemii utrzymują się obecnie w granicach normy. Jest wyraźnie aktywniejsza, zainteresowana otoczeniem. Samopoczucie określa jako lepsze. Leki przyjmuje bez oporów, jest jednak w tym zakresie regularnie kontrolowana przez córkę.

Pani Ewa

Pacjentka 42-letnia, mieszka z siostrą, rodzice nie żyją. Wykształcenie podstawowe, pracuje jako sprzątaczką w firmie siostry. Leczona z powodu schizofrenii od 25. rż. Kilkakrotnie hospitalizowana, ostatni raz 6 lat wcześniej. W stałej opiece ambulatoryjnej. Od ostatniej hospitalizacji przyjmuje olanzapinę, początkowo 20 mg/d., stopniowo dawki zredukowano do 10 mg/d. Przy próbie obniżenia dawki do 5 mg/d. pacjentka poczuła się gorzej i sama podniosła dawkę do poprzedniej skutecznej. W czasie kuracji olanzapiną stan psychiczny jest stabilnie dobry w zakresie objawów pozytywnych. Pacjentka jest jednak mało aktywna, sprawia wrażenie spowolniałej, z trudem radzi sobie z codziennymi obowiązkami. Przytyła 27 kg,

co wiąże z bardzo dużym łaknieniem. Pojawiło się u niej nadciśnienie i podwyższone stężenie cholesterolu. Na konsultację została skierowana przez lekarza rodzinnego, który leczy jej schorzenia somatyczne.

W stanie psychicznym poza obecnością okresowych urojeń odosłoneń myśli i ksobnych, spłyceniem reakcji afektywnych, nieznacznym spowolnieniem psychomotorycznym, apatią, hipobulią nie stwierdzono innych objawów psychopatologicznych.

Postawiono wstępną diagnozę schizofrenii paranoidalnej — pacjentka spełniała kryteria diagnostyczne według ICD 10.

Zlecono wykonanie EKG, morfologii, TSH, transaminaz, poziomu glikemii oraz lipidogramu (obwód w pasie wynosił 117 cm, BMI 34, RR 140/70, tętno 72/min; w badaniach stwierdzono hipercholesterolemię 256 mg/dl, stężenie triglicerydów 159 mg/dl, stężenie glukozy 90 mg/dl; pozostałe parametry mieściły w granicach normy; zapis EKG był prawidłowy).

Zalecono pacjentce dołączenie do aktualnie przyjmowanej dawki olanzapiny (10 mg/d.) aripiprazolu w dawce 7,5 mg rano. Wizytę kontrolną wyznaczono za 28 dni lub w razie pogorszenia stanu psychicznego.

Na wizycie kontrolnej pacjentka samopoczucie określała jako takie samo. Nadal występowały okresowo trwające kilka dni urojeniowe interpretacje ksobne i odosłoneń myśli. Była mało aktywna, niczym się nie zajmowała. Nie obserwowano pogorszenia stanu psychicznego. Nie obserwowano także objawów niepożądanych. W stanie somatycznym — bez zmian masy ciała. Ciśnienie tętnicze

130/70, tętno 64/min. Zalecono podniesienie porannej dawki aripiprazolu do 15 mg.

Na wizytę kontrolną zgłosiła się po 8 tygodniach. Stwierdzono poprawę stanu psychicznego. Wyraźnie zmniejszyły się interpretacje ksobne, ustąpiły urojone odosłoneń myśli. Samopoczucie określała jako lepsze. Reakcje afektywne były znacznie żywsze, napęd psychomotoryczny normalizował się. Była aktywniejsza, lepiej radziła sobie z obowiązkami. Miała też mniejsze łaknienie. Według siostry chętniej szła do pracy, wyraźnie szybciej się ruszała i mówiła. Siostra użyła określenia: „Ewa wraca co normy”.

Stwierdzono spadek masy ciała o 2,5 kg w stosunku do poprzedniej wizyty. Ciśnienie tętnicze było w normie. Wyniki zleconych przez lekarza rodzinnego badań kontrolnych wykazały spadek stężenia cholesterolu do 212 mg/dl, pozostałe wyniki mieściły się w granicach normy.

U Pani Ewy kuracja łączona olanzapiną i aripiprazolem stosowana jest od ponad roku. Zupełnie ustąpiły urojone interpretacje. Pani Ewa nie godzi się na redukcję dawki olanzapiny, jej masa ciała systematycznie się jednak obniża. Po początkowych szybkich redukcjach wagi (ok 1 kg miesięcznie), obecnie tempo jest wolniejsze, spadek masy ciała jest jednak systematyczny — około 0,5 kg w skali miesiąca. Od czasu włączenia aripiprazolu pacjentka schudła prawie 10 kg. Regularnie uczęszcza do pracy, bardziej o siebie dba, chętniej uczestniczy w spotkaniach towarzyskich. Leczenie akceptuje, samopoczucie określa jako dobre.

Streszczenie

Schizofrenia jest poważną chorobą psychiczną wymagającą systematycznego leczenia farmakologicznego. W ostatnich latach najczęściej stosowane są leki antypsychotyczne drugiej generacji, do których należy aripiprazol. Jest to lek dobrze tolerowany, skuteczny i bezpieczny w zakresie działań niepożądanych metabolicznych i endokrynnych. Może być stosowany zarówno w przypadku pierwszych zachorowań, jak i u pacjentów chorujących przewlekłe. Stosuje się go zarówno w mono-, jak i politerapii.

Psychiatria 2015; 12, 2: 55–61

słowa kluczowe: schizofrenia, aripiprazol, farmakoterapia, zmiana terapii, skuteczność, działania niepożądane

Piśmiennictwo

1. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G. i wsp. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychological Medicine Monograph Supplement 1992; 20: 1–97.
2. Kuhn E. Bleuler's concepts of psychopathology. Hist. Psychiatry 2004; 3: 361–366.

3. Puzyński S., Rybakowski J., Wciórka J. Psychiatria kliniczna, t. 2. rozdz. 4, Elsevier Urban and Partner, Wrocław 2011.
4. Crow T. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? Br. Med. J. 1980; 6207: 66–68.
5. Andreasen N., Olsen S. Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation. Arch. Gen. Psychiatry 1982; 7: 789–794.

6. Pużyński S., Wciórka J. ICD-10, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Vesalius, IPIN, Kraków-Warszawa 1997.
7. Liberman R., Hilty D., Drake R., Tsang H. Requirements for multi-disciplinary teamwork in psychiatric rehabilitation. *Psychiatr. Serv.* 2001; 10: 1331–1342.
8. Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan M.S. Schizophrenia, “just the facts” Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr. Res.* 2010; 122: 1–23.
9. Targum S., Pestreich L., Reksoprodjo P., Pereira H., Guindon C., Hochfeld M. A global measure to assess switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol.* 2012; 5: 455–463.
10. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Wyd. ViaMedica, Gdańsk 2011: 48–53.
11. Mailman R., Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des* 2010; 5: 488–501.
12. Lin H., Chong M., Lee Y., Yeh W., Lin P. Switching of antipsychotics to aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Chang Gung Med. J.* 2009; 4: 409–416.
13. Burris K., Molski T., Xu C. i wsp. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 1: 381–389.
14. Khanna P., Komossa K., Rummel-Kluge C. i wsp. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2: CD006569.
15. Khanna P., Suo T., Komossa K. et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 1: CD006569.
16. Messer T., Schmauss M., Spevakne-Goeroecs T. i wsp. Clinical use of aripiprazole in patients with schizophrenia: a real-life setting results from the German Postmarketing Surveillance Study. *World J. Biol. Psychiatry* 2010; 2: 231–238.
17. Lee J., Chung S., Lee J. i wsp. Efficacy and tolerability of aripiprazole: a 26-week switching study from oral antipsychotics. *Psychiatry Investig.* 2010; 3: 189–195.
18. Byerly M., Marcus R., Tran Q., Eudicone J., Whitehead R., Baker R. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr. Res.* 2009; 2–3: 218–222.
19. Kelly D., Wehring H., Earl A. i wsp. Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial (Dopamine partial Agonist, Aripiprazole, for the Management of Symptomatic ELevated prolactin). *BMC Psychiatry* 2013; 13: 214.
20. Nunes L., Moreira H., Razzouk D., Nunes S., Mari Jde J. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. *J. Sex Marital. Ther.* 2012; 3: 281–301.
21. Jeong H., Lee M., Lee H., Ko Y., Han C., Joe S. Changes in sexual function and gonadal axis hormones after switching to aripiprazole in male schizophrenia patients: a prospective pilot study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 4: 177–183.
22. Stroup T., Byerly M., Nasrallah H. i wsp. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr. Res.* 2013; 1–3: 190–195.
23. Barak Y., Aizenberg D. Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction: a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J. Obes.* 2011; 2011. pii: 898013. doi: 10.1155/2011/898013.
24. Bervoets C., Morrens M., Vansteelandt K. i wsp. Effect of aripiprazole on verbal memory and fluency in schizophrenic patients: results from the ESCAPE study. *CNS Drugs* 2012; 11: 975–982.
25. Schlagenhauf F., Dinges M., Beck A. i wsp. Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation. *Schizophr. Res.* 2010; 1–3: 189–200.
26. Maat A., Cahn W., Gijssman H., Hovens J., Kahn R., Aleman A. Open, randomized trial of the effects of aripiprazole versus risperidone on social cognition in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014; 4: 575–584.
27. Lee H., Ham B., Kang R. i wsp. Trial of aripiprazole in the treatment of first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010; 1: 38–43.
28. Zhang S., Lan G. Prospective 8-week trial on the effect of olanzapine, quetiapine, and aripiprazole on blood glucose and lipids among individuals with first-onset schizophrenia. *Shanghai Arch. Psychiatry* 2014; 6: 339–346.
29. Srisurapanont M., Suttajit S., Maneeton N., Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J. Psychiatr. Res.* 2015; 62: 38–47.
30. De Risio A., Pancheri A., Simonetti G., Giannarelli D., Stefanutto L., Gentile B. Add-on of aripiprazole improves outcome in clozapine-resistant schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2011; 4: 1112–1116.
31. Remington G., Chue P., Stip E., Kopala L., Girard T., Christensen B. The crossover approach to switching antipsychotics: what is the evidence? *Schizophr. Res.* 2005; 2–3: 267–272.
32. Taylor D.M. Aripiprazole: A review of its pharmacology and clinical use. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 49–54.
33. Pełka-Wysiecka J., Buła-Grzybowska J., Pawęzka J. Aripiprazol — lek skuteczny w zmianach psychofarmakoterapii psychoz schizofrenicznych. *Wiad. Psychiatr.* 2010; 4: 192–197.
34. Ceroveckí A., Musil R., Klimke A. i wsp. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs* 2013; 7: 545–572.
35. Takeuchi H., Remington G. A systematic review of reported cases involving psychotic symptoms worsened by aripiprazole in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology* 2013; 2: 175–185.
36. Henderson D., Fan X., Copeland P. i wsp. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 2: 165–169.
37. Wang L., Ree S., Huang Y., Hsiao C., Chen C. Adjunctive effects of aripiprazole on metabolic profiles: comparison of patients treated with olanzapine to patients treated with other atypical antipsychotic drugs. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2013; 40: 260–266.
38. Chen C., Huang M., Lu M. Aripiprazole improves metabolic adversity in olanzapine-treated schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 5: 516–517.
39. Mayabhate M., Badar V., Waradkar P., Somani A. Cognitive and psychomotor effects of adjunctive aripiprazole or paliperidone in patients of schizophrenia receiving olanzapine: a double blind placebo controlled clinical study. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 2014; 1: 130–138.
40. Choi Y. Efficacy of adjunctive treatments added to olanzapine or clozapine for weight control in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal* 2015; 2015: 970730.