

Magdalena Więdołcha, Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia w Pruszkowie

Częściowy agonizm, pełna skuteczność — profil farmakologiczny i zastosowanie kliniczne aripiprazolu

*Partial agonism and full efficacy. Pharmacological profile
and clinical application of aripiprazole*

Abstract

Aripiprazole has among other antipsychotic agents a unique receptor profile, which results in its therapeutic effect and tolerability. In a situation of excess dopamine the compound acts similarly to other antipsychotics, whereas in dopamine deficit it exhibits agonistic properties. Numerous studies have documented that aripiprazole is efficacious for schizophrenia and bipolar disorder treatment. In a dose dependent manner, it may be used in the acute phase of illness or in maintenance therapy. The partial D2 receptor agonism prevents the occurrence of dopaminergic deficit resulting in less common parkinsonism, hyperprolactinemia and up-regulation of dopamine receptors. Aripiprazole has no clinically significant influence on weight gain, cardio-vascular disorders or metabolic parameters. This article presents the therapeutic applications of aripiprazole with emphasis on its administration during acute psychosis and mania, its dose-dependent effect and profile of tolerability.

Psychiatry 2017; 14, 1: 1–6

Key words: aripiprazole, schizophrenia, bipolar disorder

Wstęp

Od czasu wprowadzenia aripiprazolu na rynek farmaceutyczny na początku lat 90. ubiegłego wieku przeprowadzono wiele badań w zakresie etiopatogenezy i leczenia schizofrenii oraz choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), a opublikowane dane przyczyniły się do ugruntowania pozycji aripiprazolu w algorytmach terapeutycznych. Wiadomo już, że długoterminowa współpraca pacjentów w leczeniu jest kluczowym elementem jego skuteczności. Jak się okazuje, do pełnej akceptacji farmakoterapii potrzebują oni nie tylko efektywnego działania leku w zakresie usuwania objawów psychopatologicznych, ale także minimalizacji działań niepożądanych [1].

Do najbardziej uciążliwych i zagrażających należą objawy pozapiramidowe, sedacja, pogorszenie funkcji poznawczych, zaburzenia funkcjonowania seksualnego, a także przyrost masy ciała i zaburzenia metaboliczne, w znaczący sposób zwiększające ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego [1]. Zarówno na tle leków przeciwpsychotycznych I generacji (LPP I), jak i pozostałych leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPP II), aripiprazol jest cząsteczką wyjątkową pod względem skuteczności i profilu tolerancji. W artykule zostanie zaprezentowana rola terapeutyczna aripiprazolu, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia ostrych stanów psychotycznych oraz maniakałnych. W Polsce ze względów refundacyjnych aripiprazol jest stosowany głównie w farmakoterapii schizofrenii i epizodów maniakałnych w przebiegu ChAD oraz w leczeniu podtrzymującym. Amerykańska *Food and Drug Administration* uwzględniła jeszcze inne wskazania, w których coraz pewniej stosuje się aripiprazol — do potencjalizacji leczenia przeciw-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Agata Szulc
Klinika Psychiatryczna WNoZ WUM
ul. Partyzantów 2/4, 05–802 Pruszków
e-mail: agataszulc@poczta.onet.pl

depresyjnego, w zespole Tourette oraz w drażliwości związanej z zaburzeniami autystycznymi [2]. Przybywa też klinicznych i naukowych dowodów na skuteczność leku w terapii zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego, a także zaburzeń zachowania i psychoz w przebiegu otępienia [3, 4].

Profil receptorowy a mechanizm działania i efekt terapeutyczny

Arypiprazol jest częściowym agonistą receptorów dopaminergicznych D_2 oraz serotoninerгіcznych $5HT_{1a}$, w mniejszym stopniu działa na receptory D_3 , D_4 . Blokuje ponadto receptory $5HT_{2a}$ i $5HT_{2b}$. Ma niewielkie powinowactwo do receptorów adrenergicznych α_1 oraz histaminowych H_1 , z kolei na receptory muskarynowe nie oddziałuje w ogóle [5]. Jak widać, arypiprazol ma unikalny, również względem pozostałych LPP II, profil receptorowy, co znajduje odzwierciedlenie w jego efekcie terapeutycznym i profilu tolerancji. Jako częściowy agonista charakteryzuje się dużym powinowactwem i stosunkowo małą aktywnością fizjologiczną wobec receptorów D_2 . Arypiprazol działa jak antagonist w sytuacji nadmiaru dopaminy, natomiast przy jej niskich stężeniach eksponuje właściwości agonistyczne. Działanie agonistyczne w niedoczynności dopaminergicznej obserwowano u szczurów, którym podano rezerpinę, lek obniżający stężenie dopaminy [6]. Częściowy agonizm arypiprazolu wobec receptorów D_2 ma ogromne znaczenie w kontekście etiopatogenezy schizofrenii. Jak wiadomo od dawna, objawy wytwórcze są związane z nadaktywnością dopaminergiczną w strukturach podkorowych, natomiast objawy negatywne oraz zaburzenia poznawcze wynikają z hipodopaminergii w korze przedczołowej [7]. Redukcja nadaktywności receptorów dopaminergicznych zapewnia działanie przeciwpsychotyczne i antymaniakalne i zależy od stężenia arypiprazolu we krwi, co zostanie szczegółowo opisane poniżej. Z kolei zwiększenie aktywności dopaminergicznej w korze przedczołowej oraz brak działania chololitycznego uzasadniają obserwowany korzystny wpływ arypiprazolu na funkcjonowanie poznawcze [8, 9]. Częściowy agonizm wobec receptorów D_2 eliminuje defekt neurotransmisji dopaminergicznej, a co za tym idzie — rzadziej powoduje ujawnianie objawów parkinsonowskich, hiperprolaktynemii oraz up-regulacji receptorów dopaminowych, typowej dla działania antagonistów, szczególnie LPP I [9]. Efekty te są wyrażone pomimo dużego, sięgającego 82–99%, zajęcia receptorów D_2 przez arypiprazol [10]. Antagonizm wobec receptorów $5HT_{2a}$ powoduje wzrost aktywności presynaptycznego układu dopaminergicznego i moduluje przekąźnictwo dopaminergiczne w korze i strukturach podkorowych.

Wpływa to korzystnie na objawy negatywne i afektywne oraz przeciwdziała ostrym zaburzeniom pozapiramidowym i późnym dyskinezom [9]. Arypiprazol działa przeciwdepresyjnie i przeciwłękowo również jako częściowy agonista receptorów $5HT_{1a}$, łagodząc dodatkowo objawy negatywne i zaburzenia poznawcze [11]. Niewielkie powinowactwo wobec receptorów H_1 zapobiega z kolei nadmiernej sedacji i wzrostowi masy ciała, a wobec receptorów α_1 — ortostatycznym spadkiem ciśnienia tętniczego [9].

Skuteczność arypiprazolu

Wyniki prób klinicznych z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, zarówno krótko- (trwające 4–8 tygodni), jak i długoterminowe (26–52-tygodniowe) pokazują, że stosowanie arypiprazolu skutkuje poprawą stanu psychicznego w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych, afektywnych oraz deficytów poznawczych w schizofrenii i zaburzeniach schizofektywnych [9, 12]. Wykazano, że w ChAD LPP II są tak samo lub bardziej skuteczne niż klasyczne leki normotymiczne jak lit czy walproinian (VPA, *valproic acid*). W wytycznych *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) arypiprazol wymienia się jako lek o udowodnionym korzystnym profilu skuteczności i tolerancji [13]. W manii arypiprazol jest skuteczny zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami normotymicznymi [2]. Zestawienie z litem lub VPA jest uzasadnione ze względu na różne mechanizmy działania przeciwmaniakalnego: arypiprazol zmniejsza nadaktywność dopaminergiczną, klasyczne leki normotymiczne modulują natomiast kanały jonowe i regulują wewnątrzkomórkowe szlaki przekąźnikowe [9]. Synergistyczny wpływ na mechanizmy neuroadaptacyjne umożliwia długotrwałą stabilizację stanu psychicznego. Co ważne, arypiprazol nie wchodzi w interakcje farmakologiczne z litem ani VPA, modyfikowanie dawkowania nie jest więc konieczne [2]. Chrzanowski i wsp. [8] w trwającym 52 tygodnie badaniu porównawczym arypiprazolu i olanzapiny wykazali podobną skuteczność obu substancji zarówno w ostrym, jak i długotrwałym leczeniu schizofrenii, przy czym arypiprazol prezentował zdecydowanie lepszy profil bezpieczeństwa w zakresie przyrostu masy ciała i zaburzeń lipidowych. Udowodniono również, że arypiprazol, w przeciwieństwie do haloperidolu, zwiększa aktywność promotora BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). Jak zauważyli Park i wsp. [14], omawiany lek powoduje wzrost ekspresji BDNF u zdrowych zwierząt oraz zapobiega zmniejszaniu jego ekspresji przy przewlekłym stresie. Właściwość ta, odpowiadająca za indukcję neuroplastyczności ma istotne znaczenie w uzyskiwaniu remisji funkcjonalnej.

Działania niepożądane: możliwe, znacznie ograniczone i nieistniejące

Najczęstsze działania niepożądane, które mogą się pojawić podczas terapii, to: akatyzyja, nudności, bezsenność, agitacja [2]. Symptomy te mogą wymagać dodatkowych leków wspomagających. Akatyzyja, czyli poczucie niepokoju wewnętrznego i przymus poruszania się, jest dla pacjentów szczególnie przykrym objawem. Można jej przeciwdziałać, stosując propranolol (w dawkach nawet do 160 mg/d. przy kontroli ciśnienia tętniczego i akcji serca), amantadynę, leki antycholinergiczne biperiden i pridinol (szczególnie przy współwystępowaniu objawów parkinsonizmu) czy poprzez doraźne dołączenie benzodiazepin [15]. Akatyzyja jest skutkiem zaburzenia równowagi pomiędzy układami dopaminergicznym i serotonergicznym i, jak wiadomo, działanie antagonistyczne wobec receptora 5HT_{2a} zmniejsza jej nasilenie. Poyurowski i wsp. [16] proponują stosowanie silnych antagonistów tego receptora, na przykład mirtazapiny w małej dawce 15 mg/dobę. Citrome i wsp. [17] wyróżnili cztery obszary o szczególnym znaczeniu podczas długotrwałego leczenia przeciwpsychotycznego: powikłania sercowo-naczyniowe i metaboliczne, wzrost stężenia prolaktyny (PRL) i jego konsekwencje (mlekotok, zaburzenia seksualne, miesiączkowania, osteoporoza), nadmierna sedacja oraz objawy pozapiramidowe i akatyzyja. Spośród wszystkich badanych LPP II aripiprazol wywoływał najmniej działań niepożądanych i miał korzystny profil bezpieczeństwa w 3 pierwszych wymienionych obszarach. Aripiprazol nie powodował znaczącego klinicznie wzrostu masy ciała, zaburzeń parametrów metabolicznych, rozwoju cukrzycy, ortostatycznych spadków ciśnienia, wydłużenia QT. Nie wywoływał ponadto sedacji i obniżał stężenie PRL [17]. Przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego w przebiegu terapii aripiprazolem są rzadkie, a z uwagi na częściowy agonizm i niepowodowanie zjawiska up-regulacji receptorów dopaminowych, nieczęsto ujawniają się dyskinezy [2, 9]. Obserwuje się również korzyści z dołączenia aripiprazolu do innych LPP, w połączeniu z haloperidolem stwierdzano obniżenie stężenia PRL [9]. Rekomendowane jest również łączenie klozapiny z aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią lekooporną, pozwala bowiem uzyskać poprawę w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych i działań niepożądanych klozapiny takich jak wpływ na masę ciała i parametry metaboliczne [18]. Dane odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania aripiprazolu zostały potwierdzone w metaanalizie, porównującej 15 różnych LPP [19]. Można więc stwierdzić, że aripiprazol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym i przeciwmaniakalnym, którego stosowanie wiąże się z małym ryzykiem powszechnych dla innych LPP działań niepożądanych.

Aripiprazol w dawce 15 mg — aktywizacja

Objawy negatywne procesu schizofrenicznego w stopniu niemniejszym niż objawy wytwórcze przyczyniają się do obniżenia jakości życia i funkcjonowania pacjentów. Zalicza się do nich apatię, zubożenie myślenia i wypowiedzi, spłylenie reakcji emocjonalnych, pochłonięcie przeżyciami wewnętrznymi, zmniejszenie zainteresowania otoczeniem. Nasilanie się tych objawów w przebiegu choroby prowadzi do wycofania społecznego i postępującego nieprzystosowania do życia w społeczeństwie. Jak pokazują wyniki badań, aripiprazol w dawce 15 mg ma korzystny wpływ na opisane objawy negatywne i jest wyrażony silniej niż w przypadku większości pozostałych leków przeciwpsychotycznych zarówno I jak i II generacji [8, 15, 19, 20]. Duże znaczenie w aktywizacyjnej roli aripiprazolu ma opisane powyżej korzystne działanie na objawy afektywne i poznawcze.

Aripiprazol w pojedynczej dawce 30 mg — lepszy efekt przeciwpsychotyczny

Z badań wynika, że aripiprazol jest jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych w krótko- oraz długoterminowej terapii schizofrenii oraz ChAD. Jak zauważają Di Sciascio i Riva [9], klinicyści często mają obawy co do przełożenia tych wniosków na praktykę, odległą w ich ocenie od realiów badawczych [9]. O ile przekonanie o skuteczności aripiprazolu w objawach negatywnych i w politerapii jest dość ugruntowane, o tyle do danych potwierdzających skuteczność aripiprazolu wobec objawów wytwórczych oraz w monoterapii, część psychiatrów podchodzi nieufnie. Efektywność działania leku przestaje budzić wątpliwości, jeśli się pamięta o zależności pomiędzy dawką a odpowiedzią kliniczną. Zalecenia dotyczące dawkowania aripiprazolu obejmują wybór dawek od 5 do 30 mg [2]. Są jednak wskazania, w których maksymalizacja wpływu na hiperaktywność układu dopaminergicznego jest priorytetem. W takich sytuacjach jak zaostrzenie psychozy czy wystąpienie narastających objawów maniakalnych, należy od początku leczenia zastosować dawkę 30 mg/dobę. Jak wspomniano powyżej, aripiprazol ma duże powinowactwo wobec receptorów D₂, powodując ich wysycenie w 80% przy dawce 10 mg oraz 90–94% przy dawce 30 mg [9]. Z uwagi na mechanizm częściowego agonizmu, zajęcie receptorów nie jest proporcjonalne do nasilenia objawów pozapiramidowych, które zwykle nawet przy stosowaniu 30 mg aripiprazolu są nieznacznie wyrażone [9]. Kasper i wsp. [20] wykazali większą skuteczność leczenia zaostrzenia schizofrenii aripiprazolem w dawce 30 mg niż 10 mg haloperidolu (52% v. 44% remisji rozumianej jako poprawa wyniku w *Positive and Negative Syndrome Scale* [PANSS] o 30%). Nie tylko dane z badań naukowych, ale

także doświadczenia z praktyki klinicznej wskazują, że zastosowanie aripiprazolu w jednorazowej dawce 30 mg w ostrych stanach psychotycznych i maniakalnych pozwala uzyskać remisję szybko i skutecznie. Sparshatt i wsp. [21] opracowali teoretyczny model wyjaśniający zależność pomiędzy dawką leku a odpowiedzią kliniczną i działaniami niepożądanymi. Im większa dawka aripiprazolu, tym skuteczniej receptory D_2 są przez niego blokowane, a co za tym idzie — spada aktywność endogennej dopaminy. Przy wyższych dawkach częściowego agonisty (aripiprazolu) aktywność endogennej dopaminy jest istotnie zredukowana. W przeciwieństwie do pełnego antagonisty receptorów D_2 (np. haloperidolu), przy zastosowaniu aripiprazolu, nawet w dużych dawkach, nie dojdzie jednak do całkowitej blokady systemu dopaminergicznego. Aripiprazol niezależnie od dawki zapewnia stałe, progowe działanie agonistyczne wobec receptorów D_2 , co zapobiega niedoborowi dopaminergicznemu [21]. Model ten prowadzi do wniosku, że w ostrych stanach psychotycznych i maniakalnych, aripiprazol w pojedynczej dawce 30 mg jest lepszą opcją terapeutyczną niż inne formy dawkowania leku, ponieważ zapewnia maksymalną redukcję nadaktywności dopaminergicznej i, co się z tym wiąże, maksymalny efekt przeciwpyschotyczny, bez towarzyszących objawów hipodopaminergii.

Zamiana innych LPP na monoterapię aripiprazolem — czy warto próbować?

Istnieją dowody na to, że warto. Jak wykazali Newcomer i wsp. [22] odstawienie olanzapiny i włączenie aripiprazolu spowodowało znaczącą poprawę w zakresie parametrów lipidowych i masy ciała, przy ograniczonym wpływie na pogorszenie funkcjonowania psychicznego. Wynik badania *Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR)* potwierdził u pacjentów wymagających zmiany leku przeciwpyschotycznego wyższą skuteczność aripiprazolu w porównaniu z pozostałymi neuroleptykami [23]. Przy podejmowaniu takiej decyzji zawsze należy oszacować stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka związanego ze zmianą. Jak opisano powyżej, aripiprazol jest jednym z najlepiej tolerowanych LPP, korzyści z wprowadzenia go do leczenia mogą być więc wymierne. Trzeba jednak pamiętać, że przy długotrwałym stosowaniu antagonistów receptorów D_2 dochodzi do up-regulacji tych receptorów, co oznacza, że stają się one wrażliwsze na działanie agonistyczne [9]. Przy zamianie na lek w mniejszym stopniu blokujący przekaźnictwo dopaminergiczne może więc dojść do ujawnienia się psychozy „z odbicia” w wyniku działania endogennej dopaminy. Ryzyko takie istnieje zarówno przy zamianie na aripiprazol będący częściowym agonistą receptorów D_2 , jak i podczas włączania

leków o mniejszym powinowactwie do receptorów D_2 jak kwetiapina czy kłozapina [9]. W przypadku stwierdzenia konieczności takiej modyfikacji leczenia należy ją przeprowadzać powoli, żeby osiągnąć stabilne stężenie włączanego leku, przed rozpoczęciem odstawiania poprzedniego.

Aripiprazol w praktyce — korzyści ze stosowania odmiennych dawek u różnych pacjentów

Poniżej opisano przypadek kliniczny pacjenta chorującego na schizofrenię, u którego zastosowanie aripiprazolu w dawce 15 mg/dobę spowodowało poprawę stanu klinicznego. Pacjent, 37-letni, żonaty, mający 8-letniego syna, wykształcenie wyższe ekonomiczne, obecnie nieaktywny zawodowo. W wieku 26 lat był po raz pierwszy hospitalizowany psychiatrycznie z powodu nasilonych objawów psychotycznych, rozpoznano wówczas schizofrenię paranoidalną. Od tego czasu leczyl się ambulatoryjnie i przyjmował leki zgodnie z zaleceniami. Początkowo przez prawie 3 lata pacjent stosował olanzapinę, początkowo 20 mg/dobę, a następnie, z uwagi na trwałość remisji, podjęto udaną próbę stopniowego zmniejszenia dawki do 10 mg/dobę. W czasie leczenia olanzapiną doszło u niego do zwiększenia masy ciała o 25 kg, a zmniejszenie dawki nie wpłynęło na skłonności pacjenta do tycia. Skutkowało to nie tylko pogorszeniem samopoczucia i samooceny pacjenta, ale także bardzo niepokojącym pogorszeniem parametrów lipidowych (cholesterol całkowity 358 mg/dl, triglicerydy 413 mg/dl.). W związku z tymi powikłaniami zdecydowano o zmianie leczenia — stopniowo odstawiono olanzapinę, włączono risperidon, do dawki 4 mg/dobę. Stan psychiczny pacjenta w zakresie objawów wytwórczych pozostawał stabilny, obserwowano jednak silnie wyrażone objawy negatywne: apatię, wycofanie społeczne, tendencję do izolacji, zubożenie wypowiedzi i emocjonalne, a także anhedonię oraz deficyty w zakresie koncentracji uwagi i pamięci. Ponadto w badaniu zauważono powiększenie gruczołów sutkowych, pacjent potwierdzał ich bolesność oraz okresowo wypływającą wydzielinę. Stwierdzono mlekokotok i hiperprolaktynemię (PRL 85 ug/l). Odstawiono więc risperidon i włączono aripiprazol w dawce 15 mg/dobę. Wybór ten uzasadniały takie czynniki, jak skuteczność i profil bezpieczeństwa leku, szczególnie w zakresie wzrostu masy ciała i hiperprolaktynemii. W trakcie zmiany leczenia stan psychiczny pacjenta był stabilny, nie doszło do ujawnienia się objawów wytwórczych. Ustąpiła hiperprolaktynemia oraz jej następstwa. Po wprowadzeniu aripiprazolu przez kilka dni utrzymywały się u pacjenta nudności, nie było jednak konieczności stosowania leków korygujących, nie pojawiły się inne działania niepożądane. W czasie leczenia aripiprazolem

w dawce 15 mg/dobę nie obserwowano objawów popiramidowych, masa ciała utrzymywała się na stałym poziomie. Pacjent jest obecnie nieco aktywniejszy, żywszy afektywnie, bardziej angażuje się w relacje rodzinne. Zauważa też znaczną poprawę w zakresie koncentracji uwagi i „szybkości myślenia”, co skłoniło go do planowania powrotu do aktywności zawodowej.

Kolejny przypadek dotyczy młodej pacjentki, chorującej na schizofrenię, u której zastosowanie arypiprazolu w dawce 30 mg/dobę spowodowało znaczną poprawę stanu psychicznego. Panna, 23-letnia, bezdzietna, mieszkająca z rodzicami, studentka informatyki, pracująca dorywczo. Od 2 lat jest leczona z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, dotychczas była jednokrotnie hospitalizowana psychiatrycznie z powodu zaostrzenia psychotycznego, 10 miesięcy wcześniej. Hospitalizacja trwała wówczas 8 tygodni, po uzyskaniu remisji pacjentka została wypisana do domu w stabilnym stanie psychicznym, bez objawów wytwórczych, z zaleceniem przyjmowania kwetiapiny 600 mg/dobę. Obecnie do szpitala została przywieziona przez pogotowie ratunkowe z powodu pobudzenia psychoruchowego, agresji wobec matki, nasilonych objawów psychotycznych i trwającej od tygodnia bezsenności. Pacjentka relacjonowała doznania omamowe — męskie głosy komentujące jej zachowanie i nakłaniające do różnych czynności, również zagrażających, na przykład siadania na ramie okiennej w pokoju znajdującym się na wysokim piętrze. W badaniu zwracała uwagę wrogość pacjentki wobec otoczenia, którą tłumaczyła obawami przed tym, że personel medyczny jest podstawiony i uczestniczy w szeroko zakrojonym spisku przeciwko niej. Wypowiadała urojenia prześladowcze, ksobne oddziaływania. Jak wynikało z wywiadu, pacjentka samodzielnie zakończyła farmakoterapię kwetiapiną

około 2 miesiące wcześniej. Decyzję tę uzasadniała nadmierną sennością, która uniemożliwiała jej realizowanie obowiązków na studiach, oraz wzrostem masy ciała — o 12 kg w ciągu 5 miesięcy. W trakcie hospitalizacji włączono arypiprazol w pojedynczej dawce 30 mg przyjmowanej rano. W początkowym okresie stosowano również benzodiazepiny (do 4 mg klonazepamu na dobę), które następnie stopniowo odstawiano. Dzięki zastosowanemu leczeniu uzyskano znaczną poprawę stanu psychicznego pacjentki w zakresie zachowania, myślenia, spostrzegania. Obserwowano ustąpienie objawów wytwórczych, przy jednoczesnym niewystępowaniu nadmiernej sedacji ani wzmożonego apetytu — objawów, które poprzednio skłoniły pacjentkę do przerwania leczenia. Po zakończeniu hospitalizacji kontynuuje ona leczenie w przyszpitalnej poradni. Przyjmuje leki zgodnie z zaleceniami, przez kolejne miesiące funkcjonuje zadowolająco w obszarach zawodowym, społecznym i rodzinnym.

Podsumowanie

Arypiprazol ma udokumentowaną w krótko- i długoterminowych badaniach skuteczność w zakresie działania przeciwpsychotycznego i przeciwmaniakalnego. W stanach wymagających szybkiej interwencji, jak zaostrzenie schizofrenii czy epizod maniakalny, warto zastosować pojedynczą dawkę 30 mg arypiprazolu, by zmaksymalizować redukcję nadaktywności dopaminergicznej. Unikalny profil receptorowy leku zapobiega wystąpieniu typowych dla pozostałych LPP działań niepożądanych, nawet podczas stosowania arypiprazolu w dużych dawkach. Z kolei w sytuacji, gdy w obrazie klinicznym dominują objawy negatywne, afektywne i deficyty kognitywne, zastosowanie arypiprazolu w dawce 15 mg/dobę daje większą, niż w przypadku innych LPP, szansę na uzyskanie poprawy i powrót do zadowolającego funkcjonowania.

Streszczenie

Arypiprazol ma unikalny profil receptorowy względem pozostałych leków przeciwpsychotycznych, co znajduje odzwierciedlenie w jego efekcie terapeutycznym i profilu tolerancji. Działa jak antagonistą w sytuacji nadmiaru dopaminy, natomiast przy jej niskich stężeniach eksponuje właściwości agonistyczne. Jak pokazują wyniki licznych badań, w zależności od dawki arypiprazol jest skuteczny w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej zarówno w okresie zaostrzenia, jak i terapii podtrzymującej. Częściowy agonizm wobec receptorów D_2 eliminuje defekt neurotransmisji dopaminergicznej i, co się z tym wiąże, rzadziej powoduje ujawnianie objawów parkinsonowskich, hiperprolaktynemii oraz up-regulacji receptorów dopaminowych. Ponadto arypiprazol nie powoduje znaczącego klinicznie wzrostu masy ciała ani zaburzeń układu sercowo-naczyniowego czy parametrów metabolicznych. W artykule omówiono rolę terapeutyczną arypiprazolu ze szczególnym uwzględnieniem leczenia ostrych stanów psychotycznych i maniakalnych, zależności działania leku od dawki oraz profilu tolerancji.

Psychiatria 2017; 14, 1: 1–6

Słowa kluczowe: arypiprazol, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa

Piśmiennictwo:

- Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(12): 1121–1128, doi: [10.4088/jcp.v63n1206](https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1206), indexed in Pubmed: [12523871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12523871/).
- Aripiprazol – charakterystyka produktu leczniczego FDA; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf; 25.11.2016.
- Akyol Ardıc U, Ercan ES, Kutlu A, et al. Successful Treatment Response with Aripiprazole Augmentation of SSRIs in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder in Childhood. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s10578-016-0694-8](https://doi.org/10.1007/s10578-016-0694-8), indexed in Pubmed: [27812841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812841/).
- Prommer E. Aripiprazole: A New Option in Delirium. *Am J Hosp Palliat Care*. 2015 [Epub ahead of print], doi: [10.1177/1049909115612800](https://doi.org/10.1177/1049909115612800), indexed in Pubmed: [26589880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589880/).
- de Bartolomeis A, Tomassetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs*. 2015; 29(9): 773–799, doi: [10.1007/s40263-015-0278-3](https://doi.org/10.1007/s40263-015-0278-3), indexed in Pubmed: [26346901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346901/).
- Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM, et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20(6): 612–627, doi: [10.1016/S0893-133X\(98\)00099-2](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00099-2), indexed in Pubmed: [10327430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10327430/).
- Crow TJ. An evaluation of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *The Biological Basis of Schizophrenia*. 1978: 63–78, doi: [10.1007/978-94-011-6206-7_6](https://doi.org/10.1007/978-94-011-6206-7_6).
- Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 189(2): 259–266, doi: [10.1007/s00213-006-0564-3](https://doi.org/10.1007/s00213-006-0564-3), indexed in Pubmed: [17058105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17058105/).
- Di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 2635–2647, doi: [10.2147/NDT.S88117](https://doi.org/10.2147/NDT.S88117), indexed in Pubmed: [26508859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508859/).
- Mizrahi R, Mamo D, Rusjan P, et al. The relationship between subjective well-being and dopamine D2 receptors in patients treated with a dopamine partial agonist and full antagonist antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12(5): 715–721, doi: [10.1017/S1461145709000327](https://doi.org/10.1017/S1461145709000327), indexed in Pubmed: [19366489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19366489/).
- Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010; 11(7): 802–812, indexed in Pubmed: [20571976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20571976/).
- Stip E, Tourjman V. Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. *Clin Ther*. 2010; 32 Suppl 1: S3–20, doi: [10.1016/j.clinthera.2010.01.021](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.01.021), indexed in Pubmed: [20152550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152550/).
- Yatham L, Kennedy S, Parikh S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders*. 2012; 15(1): 1–44, doi: [10.1111/bdi.12025](https://doi.org/10.1111/bdi.12025).
- Park SW, Phuong VuT, Lee CH, et al. Effects of antipsychotic drugs on BDNF, GSK-3, and -catenin expression in rats subjected to immobilization stress. *Neurosci Res*. 2011; 71(4): 335–340, doi: [10.1016/j.neures.2011.08.010](https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.08.010), indexed in Pubmed: [21893111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21893111/).
- Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Wyd. 2, Via Medica, Gdańsk 2015.
- Poyurovsky M, Bergman J, Pashinian A, et al. Beneficial effect of low-dose mirtazapine in acute aripiprazole-induced akathisia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014; 29(5): 296–298, doi: [10.1097/YIC.0000000000000035](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000035), indexed in Pubmed: [24667488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667488/).
- Citrome L, Eramo A, Francois C, et al. Lack of tolerable treatment options for patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 3095–3104, doi: [10.2147/NDT.S91917](https://doi.org/10.2147/NDT.S91917), indexed in Pubmed: [26719694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719694/).
- Englich S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(6): 1386–1392, doi: [10.1016/j.pnpbp.2008.02.010](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.02.010), indexed in Pubmed: [18407391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18407391/).
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382(9896): 951–962, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3), indexed in Pubmed: [23810019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810019/).
- Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003; 6(4): 325–337, doi: [10.1017/S1461145703003651](https://doi.org/10.1017/S1461145703003651), indexed in Pubmed: [14609439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14609439/).
- Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, et al. A systematic review of aripiprazole--dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(11): 1447–1456, doi: [10.4088/JCP.09r05060gre](https://doi.org/10.4088/JCP.09r05060gre), indexed in Pubmed: [20584524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584524/).
- Kerwin R, Millet B, Herman E, et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry*. 2007; 22(7): 433–443, doi: [10.1016/j.eurpsy.2007.03.002](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.03.002), indexed in Pubmed: [17555947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17555947/).
- Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(7): 1046–1056, doi: [10.4088/jcp.v69n0702](https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0702), indexed in Pubmed: [18605811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18605811/).