tom 14, nr 2, 78–84
© Copyright 2017 Via Medica
ISSN 1732–9841

Paweł Mierzejewski
Zakład Farmakologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Unikatowy wpływ arypiprazolu na funkcje poznawcze — miejsce w leczeniu młodzieży i pacjentów w wieku podeszłym

The unique effects of aripiprazole on cognitive functions: a place in the treatment of adolescents and elderly patients

Abstract

Aripiprazole is an antipsychotic drug with unique pharmacological properties, being an ago-antagonist of D2 receptor, classified as a 3rd generation antipsychotic. Clinical and pre-clinical studies indicate significant clinical efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of either patients under the age of 18 or in elderly patients. This is due both to its high safety profile and the lack of negative influence on cognitive functions. These features distinguish aripiprazole from other antipsychotics. The aim of the present article is to show the unique properties of aripiprazole, review the clinical trials and discuss of the use of aripiprazole in the treatment of the above-mentioned age groups of patients. Despite its beneficial effect on cognitive function, it should be underlined its positive effect on prolactin level and its use in patients with drug induced hyperprolactinemia.

Psychiatry 2017; 14, 2: 78–84

Key words: *aripiprazole, cognitive functions, patients under the age of 18, elderly patients*

Wstęp

Arypiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym opracowanym w połowie lat 90. ubiegłego wieku, zarejestrowanym przez *Food and Drug Administration* (FDA) w 2002 roku. Ma wyróżniający się profil działania farmakologicznego. Bywa określany jako lek III generacji [1]. Zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie arypiprazol jest wskazany do leczenia populacji osób dorosłych oraz populacji pediatrycznej w różnych wskazaniach. W Europie i w Polsce lek zarejestrowano w leczeniu schizofrenii u dorosłych i młodzieży po 15. roku życia oraz do leczenia epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u dorosłych i młodzieży po 13. roku życia. W Stanach Zjednoczonych arypiprazol ma nieco odmienne wskazania, jest zarejestrowany do leczenia ostrej i przewlekłej fazy schizofrenii w grupie wiekowej 13–17 lat, a także do leczenia manii i stanów mieszanych u pacjentów w wieku 10–17 lat, ponadto do terapii drażliwości u dzieci z autyzmem w wieku 6–17 lat [2]. Wyniki badań klinicznych wskazują na szczególny profil kliniczny arypiprazolu, lek nie pogarsza funkcji poznawczych, poprawia szybkość przetwarzania informacji, wpływa korzystnie na funkcje poznania społecznego. Jest dostępny w Polsce w różnych postaciach: tabletek, tabletek rozpadających się w jamie ustnej, iniekcji szybkodziałającej przeznaczonej do stosowania doraźnego oraz w formie o przedłużonym uwalnianiu do długotrwałego stosowania u pacjentów niewspółpracujących. Bardzo dobry profil kliniczny oraz mnogość postaci farmaceutycznych pozwalają na indywidualny dobór preparatu w zależności od stanu kilinicznego pacjenta, fazy choroby oraz preferencji pacjenta. Wszystkie postacie leku, poza wskazaną do podań ostrych, znajdują się na listach refundacyjnych.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Paweł Mierzejewski
Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
e-mail: pawelmierzej@yahoo.com

Mechanizm działania nadal zagadkowy

Arypiprazol został zaprojektowany jako lek o stosunkowo wysokiej selektywności i dużym powinowactwie do receptora D2, niskiej aktywności wewnętrznej. Spełnia kryteria częściowego agonisty receptorów dopaminowych i wykazuje także działanie antagonistyczne w stosunku do receptora 5HT2a, ma także właściwości częściowego agonisty w stosunku do receptora 5HT1a [3]. Unikatowy mechanizm działania powoduje, że stabilizuje układ dopaminergiczny [4]. Mechanizm działania leku nie jest jednak jednoznaczny i do końca wyjaśniony. Rezultat farmakologiczny w dużym stopniu zależy od warunków prowadzenia pomiarów. Efekt częściowego agonizmu podlega badanej linii komórkowej. Arypiprazol wykazuje słabe właściwości agonistyczne w stosunku do receptora D2 w badaniach na linii CHO-D2L, (komórki ludzkie wykazujące ekspresję receptora D2 long) natomiast w badaniach na linii HEK-D2L (embrionalne komórki nerki wykazujące ekspresję receptora D2 long) obserwuje się silny efekt pobudzający receptor D2 [5]. Arypiprazol może wykazywać zróżnicowane działanie farmakologiczne na tej samej linii komórkowej, a wpływ leku na receptor D2 zależy od badanego mechanizmu wewnątrzkomórkowego [6]. W badaniach na zwierzęcych modelach choroby Parkinsona lek zachowuje się *stricte* jak antagonista. Szczur z jednostronnie uszkodzonym układem dopaminergicznym po podaniu agonisty lub częściowego agonisty dopaminy zaczyna się obracać w stronę przeciwną niż uszkodzenie. Wynika to z sensytyzacji receptorów dopaminowych po stronie uszkodzenia (brak dopaminy powoduje wzrost wrażliwości receptorów). Arypiprazol nie wykazuje w tym modelu właściwości agonistycznych, ale działa tak, blokując rotację po podaniu agonistów czy częściowych agonistów [7]. Arypiprazol pomimo postulowanego działania częściowego agonisty receptorów D2 nie znajduje zastosowania w leczeniu psychoz u chorych z zespołem Parkinsona, istotnie pogarsza bowiem u tych pacjentów funkcje motoryczne, przejawiając właściwości silnego antagonisty [8]. Wiele innych danych wskazuje, że w zależności od sytuacji klinicznej wybranego regionu w mózgu arypiprazol może zachowywać się zarówno jako częściowy agonista lub *stricte* jak antagonista [1]. W przypadku nadmiaru dopaminy w układzie mezolimbicznym, arypiprazol współzawodniczy z dopaminą o wiązanie z receptorem D2, powodując słabszy od dopaminy efekt, na poziomie 25–30% jej działania. Przy związaniu z pulą co najmniej 80–85% receptorów występuje efekt przeciwpsychotyczny. W sytuacji deficytu dopaminy (układ mezokortykalny, który odpowiada między innymi za deficyty pamięci roboczej, a w rezultacie jest kojarzony jako układ odpowiedzialny za nasilenie objawów negatywnych), arypiprazol może wykazywać działanie agonistyczne, stabilizujące układ dopaminergiczny, w wyniku czego obserwuje się korzystny efekt poznawczy, korzystny wpływ na objawy negatywne i kontrolę zachowania. Zazwyczaj do uzyskania takiego działania klinicznego potrzebne są większe dawki leku arypiprazolu, dawka 30 mg/dobę jest często adekwatną dawką kliniczną z korzystnym wpływem na poprawę objawów w tej sferze.

Wpływ na funkcje poznawcze

Nadal bardzo ważną i niezaspokojoną potrzebą medyczną jest poprawa zaburzeń poznawczych towarzyszących innym zaburzeniom psychicznym. Funkcje poznawcze są jednym z najważniejszych czynników warunkujących powrót pacjenta do zdrowia i pełnienia swoich ról społecznych, zawodowych, rodzinnych. Zasadniczo leki przeciwpsychotyczne mają negatywny wpływ na funkcje poznawcze, przede wszystkim w wyniku ich antagonistycznego wpływu na transmisję dopaminergiczną, dopamina jest niezbędna do utrzymywania odpowiedniej koncentarcji uwagi, zapamiętywania i uczenia się, konsolidacji pamięci. Neuroleptyki pogarszają pamięć także poprzez działanie cholinolityczne, przeciwhistaminowe oraz adrenolityczne, w praktyce klinicznej działania te manifestują się sedacją, pogorszeniem koncentracji i pamięci roboczej, problemami z zapamiętywaniem i przywoływaniem pamięci, w skrajnych przypadkach zaburzeniami świadomości, splątaniem, majaczeniem. Niedawno zauważono, że leki, które posiadają powinowactwo do receptora 5HT1a, mogą się przyczyniać do poprawy funkcji poznawczych, między innymi poprzez korzystny wpływ na neurognezę dorosłych w zakręcie zębatym hipokampa [9]. Postuluje się, że leki posiadające działanie agonistyczne na receptor 5HT1a (arypiprazol, klozapina, olanzapina, risperidon) mogą zapobiegać czy spowalniać towarzyszące schizofrenii pogorszanie funkcji poznawczych, zarówno poprzez korzystny wpływ na neurogenezę w hipokampie, jak i wzrost wydzielania dopaminy w korze czołowej. Takie działanie jest szczególnie ważne w przypadku młodych pacjentów, u których zachowanie funkcji poznawczych powinno być jednym z priorytetów leczenia (tab. 1). Arypiprazol wyróżnia się wśród innych agonistów receptora 5HT1a korzystnym profilem bezpieczeństwa, praktycznie nie powoduje zaburzeń metabolicznych i wzrostu masy ciała ani hiperprolaktynemii. Wyniki badań klinicznych wskazują na korzystny wpływ arypiprazolu na funkcje poznawcze i poznania społecznego. W dużym badaniu *A Prospective, Multicenter, Open Lebel Study to Evaluate the Effectiveness and the Effect on Cognitive Functions of a Treatment With Aripiprazole*

Tabela 1. Podstawowe procesy poznawcze
Table 1. *Basic cognitive processes*

Obszar	Opis
Uwaga	Zdolność do skupienia się i utrzymania uwagi
Pamięć/uczenie się	Pamięć epizodyczna (związana z wydarzeniami, autobiografią), werbalna, wzrokowo-przestrzenna, uczenie się
Funkcje wykonawcze	Zdolność monitorowania i regulacji procesów poznawczych, z wykorzystaniem uwagi, planowania, pamięć operacyjna, elastyczność umysłowa, rozpoczynanie i monitorowanie wykonywania zadań, wielozadaniowość, podejmowanie decyzji
Napęd psychomotoryczny	Prędkość, z jaką mózg kontroluje wykonanie zadania przez ciało

in a Broad Range of Schizophrenic Patients (ESCAPE) wykazano, że zarówno zmiana terapii z leku przeciwpsychotycznego pierwszej, jak i drugiej generacji, na arypiprazol jako lek pierwszego rzutu, wiąże się z istotną poprawą funkcji poznawczych [10]. Badanie przeprowadzono w 56 szpitalach psychiatrycznych wśród 361 pacjentów w wieku 18–55 lat. Po 4 tygodniach od rozpoczęcia terapii obserwowano znaczącą poprawę zdolności werbalnych mierzonych za pomocą skali *California Verbal Learning Test* (CVLT). Efekt ten utrzymywał się po 12 tygodniach. Terapia arypiprazolem poprawiała ogólny stan pacjenta mierzony za pomocą skali *Clinical Global Impression- Severity of Ilness* (CGI-S) oraz relacje społeczne mierzone za pomocą kwestionariusza *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (Q--LES-Q). Wyniki opublikowanych w 2014 roku badań potwierdzają korzystny wpływ arypiprazolu na przebieg rehabilitacji poznawczej u pacjentów ze schizofrenią lub chorobą schizoafektywną [11]. Arypiprazol poprawiał szybkość reakcji oraz pamięć roboczą, nie wykazywał niekorzystnych działań na funkcje poznawcze. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu porównującym arypiprazol i risperidon wykazano przewagę tego pierwszego, jeżeli chodzi poprawę funkcji poznawczych i poznania społecznego, takich jak pamięć robocza, w tym emocjonalna, oraz szybkości przetwarzania informacji [12].

Funkcje poznania społecznego są kluczowe do prawidłowego funkcjonowania w grupie (nawiązywania relacji i ich utrzymywania, rozumienia i prawidłowego odczytywania sygnałów społecznych), w pracy czy w szkole. Funkcje te zależą od układu dopaminergicznego, dlatego leki o działaniu dopaminolitycznym mogą je pogarszać. Wyniki badań klinicznych wykazały negatywną zależność pomiędzy przyjmowaniem antagonistów receptora D2 a funkcjami neuropoznania [13, 14], a także brak skuteczności antagonistów D2 w odwracaniu deficytów społecznych [15, 16]. Jedynie arypiprazol nie wpisuje się w ten schemat. Wyniki prowadzonych przez zespół autora niniejszej pracy badań na zwierzętach wykazały, że wśród obecnych na rynku leków przeciwpsychotycznych tylko arypiprazol nie pogarsza funkcji poznawczych u zwierząt [17]. Wszystkie inne badane leki w dawkach terapeutycznych wpływały na nie niekorzystnie. Arypiprazol był pod tym względem lekiem bezpiecznym nawet w dawkach znacznie większych niż terapeutyczne.

Miejsce arypiprazolu w leczeniu populacji dzieci i młodzieży

System opieki zdrowotnej wydaje się nierówno traktować pacjentów i ich problemy w zależności od grupy wiekowej. Pacjenci pediatryczni są wyraźnie dyskryminowani i niewiele zmieniła w tej kwestii regulacja pediatryczna Wspólnoty Europejskiej 1901/2006, dotycząca wymogu prowadzenia badań klinicznych wśród dzieci, gdyż nadal wiele leków nie posiada wystarczającej liczby badań w tej populacji i stosuje się je na zasadach *off-label*. Ma to szczególne znaczenie w przypadku zaburzeń psychicznych, które występują powszechnie w u dzieci i młodzieży. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) u około 10–20% dorastających nastolatków stwierdza się problemy ze zdrowiem psychicznym. Depresja występuje u około 2% dzieci, dotyka ona równie często dziewczynki i chłopców, oraz nawet 8% nastolatków, częściej chorują dziewczęta [18]. Coraz częściej u dzieci rozpoznaje się chorobę afektywną dwubiegunową. Przeprowadzona w 2011 roku metaanaliza wskazała, że choroba dwubiegunowa występuje u dzieci i młodzieży z częstością 1,8% [19]. Dzieci nie są też wolne od schizofrenii. Chorobę tę o wczesnym początku rozpoznaje się, gdy objawy pojawiają się przed 18. rokiem życia, a schizofrenię o bardzo wczesnym początku — gdy objawy są obecne przed 13. rokiem życia, czyli przed pokwitaniem. Schizofrenia u dzieci występuje stosun-

kowo rzadko, przed 13. rokiem życia u 1:10 000 dzieci, potem z roku na rok zachorowalność rośnie.

Arypiprazol ze względu na wyjątkowy mechanizm działania znajduje zastosowanie w leczeniu pacjentów poniżej 18. roku życia. W przypadku pacjentów pediatrycznych należy mieć na uwadze, że są oni bardziej wrażliwi na działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych, szczególnie na ich niekorzystny wpływ na metabolizm i masę ciała [20]. Arypiprazol wykazuje dobry profil bezpieczeństwa zarówno u dzieci, jak i młodzieży, w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi powoduje mniej działań niepożądanych, takich jak sedacja, przyrost masy ciała, hiperprolaktynemia, zaburzenia pozapiramidowe [2]. Szczególnie istotnym i często niedocenianym efektem działaniem leków, zarówno jeżeli chodzi o populację dzieci i młodzieży, jak i ludzi starszych, jest ich wpływ na funkcje poznawcze. W przypadku dzieci niekorzystny wpływ na pamięć, koncentrację i uczenie może się przełożyć na całe dalsze życie — gorsze zdolności poznawcze warunkują rozwój, edukację, przygotowanie do funkcjonowania w świecie dorosłych. Jest to bezwzględnie krytyczne dla prawidłowego doboru leku przeznaczonego do długotrwałego stosowania.

Arypiprazol był przedmiotem wielu badań klinicznych prowadzonych w populacji dzieci i młodzieży [21]. Wyniki badań jednoznacznie wskazują na jego wysoką skuteczność, leczeni arypiprazolem pacjenci pediatryczni z zaburzeniami psychotycznymi mieli znacząco zredukowane objawy psychotyczne mierzone za pomocą skali *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), w przypadku stosowania dawki 30 mg/dobę obserwowano także wyraźną redukcję objawów negatywnych. Wynik badania przeprowadzonego wśród pacjentów w wieku 13–17 lat z rozpoznaniem schizofrenii, którym podawano arypiprazol w dwóch dawkach 10 lub 30 mg *v.* placebo, wykazał znaczącą różnicę w redukcji objawów choroby pomiędzy arypiprazolem i placebo [22]. Działania niepożądane, takie jak zaburzenia pozapiramidowe, senność, drżenia, były obserwowane u 5% pacjentów, średnie stężenie prolaktyny uległo istotnej redukcji, nie było między badanymi grupami różnic w zmianie masy ciała. Dawka 30 mg wykazywała większą skuteczność niż 10 mg i placebo w redukcji takich objawów, jak wrogość, brak współpracy, impulsywność.

Arypiprazol jest skuteczny w leczeniu manii u dzieci. Potwierdzono to w badaniach klinicznych III fazy [23, 24]. Lek powodował silne działanie przeciwmaniakalne wyrażone redukcją punktów w skali *Young Mania Rating Scale* (YMRS). W przypadku pacjentów z objawami stanu mieszanego arypiprazol istotnie redukował objawy ogólne mierzone za pomocą skali CGI-S. Wyniki badań porównawczych z innymi lekami przeciwpsychotycznymi wskazują na wyraźną przewagę arypiprazolu w zakresie profilu bezpieczeństwa. Terapia ta jest obarczona mniejszym ryzykiem przyrostu masy ciała i wzrostu stężenia prolaktyny. W odróżnieniu od pozostałych leków przeciwpsychotycznych może nawet obniżać stężenie prolaktyny, bywa często stosowany jako lek dodany w przypadku wystąpienia hiperprolaktynemii [25]. W większych dawkach (> 10 mg/d.) może powodować objawy pozapiramidowe, takie jak bradykinezja czy drżenia. Arypiprazol został dopuszczony do stosowania u młodzieży w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I na podstawie badań przeprowadzonych przez Findling i wsp. [23, 24]. Pierwsze trwało 4 tygodnie, w drugim obserwacje prowadzono przez 30 tygodni. W obu analizowano przypadki pacjentów w wieku 10–17 lat, którym podawano arypiprazol w dawkach 10 lub 30 mg. Punktem końcowym była punktacja w skali YMRS. Arypiprazol wykazywał znacząco większą skuteczność niż placebo. Lek był dobrze tolerowany, jednak dla wyższej dawki obserwowano więcej zaburzeń pozapiramidowych, które dla dawki 10 mg było na poziomie placebo. Działania niepożądane występowały częściej u dzieci młodszych, stąd decyzja o rejestracji leku w grupie wiekowej co najmniej 13 lat. Rekomendowana dawka docelowa to 10 mg, leczenie należy rozpoczynać od dawki 2 mg/dobę, przez dwa dni, 5 mg/dobę prze kolejne dwa dni, a następnie 10 mg/dobę [26]. U dzieci leczonych arypiprazolem obserwowano nie tylko znaczną redukcję objawów mierzonych skalą YMRS, ale także poprawę ogólną mierzoną za pomocą skali CGIS, *Clinical Global Impression Scale-Bipolar Version* (CGIS-BP) czy *General Behavior Inventory* (GBI) [21].

Poważny problem w leczeniu populacji dzieci stanowi nadmierny przyrost masy ciała, jako częsta przyczyna nietolerancji leczenia. Wykazano, że takie ryzyko jest wielokrotnie mniejsze niż w przypadku olanzapiny. Zuddas i wsp. [27] oszacowali wskaźnik NNH (*number needed to harm*). W przypadku arypiprazolu wynosi on 25–30, a w przypadku olanzapiny 2–3. Oznacza to, że dla arypiprazolu potrzeba 25–30 osób, żeby zaobserwować niekorzystny wpływ na masę ciała, a dla olanzapiny zaledwie 2 lub 3 pacjentów.

Poza wskazaniami arypiprazol jest obok risperidonu powszechnie stosowany w leczeniu ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*), zaburzeń nastroju i lękowych. Taka praktyka wynika z jednej strony z deficytu zarejestrowanych leków o oczekiwanym profilu działania, z drugiej zaś — z braku wystarczających badań do dokonania rejestracji w określonym wskazaniu w danej grupie wiekowej [28]. Arypiprazol wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu ADHD u dzieci z autyzmem [29].

Badanie przeprowadzono wśród 44 pacjentów. Lek ten wykazywał podobną skuteczność jak risperidon i w przeciwieństwie do niego zmniejszał stężenie prolaktyny we krwi.

Podsumowując, arypiprazol jest dobrym wyborem w przypadku konieczności terapii lekami przeciwpsychotycznymi pacjentów poniżej 18. roku życia. Dopuszczono go do stosowania u osób powyżej 13. roku życia, wykazuje wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa.

Miejsce arypiprazolu w leczeniu osób starszych

Osoby w wieku podeszłym (> 65 lat) są obciążone znacznie częściej niż młodsza populacja zarówno problemami somatycznymi, jak i psychicznymi. Zaburzenia i choroby psychiczne w tej grupie wiekowej często wykazują odmienność w objawach i przebiegu oraz reakcji na leczenie. Najczęstszym problemem jest depresja, która może dotyczyć nawet 15–20% osób w podeszłym wieku. Przyczyny leżą zarówno w gorszym stanie somatycznym, jak i poczuciu beznadziejności, braku perspektyw, uczuciu bycia niepotrzebnym, doświadczaniu śmierci współmałżonka [30]. Osoby starsze mają postępujące wraz z wiekiem problemy z pamięcią, u części dochodzi do rozwinięcia zespołów otępiennych i w następstwie ciężkich zaburzeń zachowania.

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych u starszych osób jest związane ze zwiększonym ryzykiem, w porównaniu z młodymi ludźmi, występowania niebezpiecznych działań niepożądanych, w tym z niekorzystnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy i incydenty naczyniowo-mózgowe (*black box warning* wydane przez FDA), niekorzystnym profilem metabolicznym, większym ryzykiem działań pozapiramidowych, niekorzystnym wpływem na funkcje poznawcze, nadmiernym uspokojeniem. Wiele powszechnie stosowanych leków pogarsza funkcje poznawcze i to nie tylko leki psychotropowe, ale na przykład beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, chemioterapeutyki. Dobór leku dla starszej osoby powinien uwzględniać jego wpływ na funkcje poznawcze. Należy unikać tych o działaniu cholinolitycznym (np. trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych), leków przeciwhistaminowych, benzodiazepin, większości stabilizatorów nastroju (lit, kwas walproinowy, karbamazepina), większości neuroleptyków, leków narkotycznych. Często jednak lekarze, nie mając alternatywy, muszą podjąć decyzję o podaniu leku z wymienionych grup. W przypadku leków przeciwpsychotycznych arypiprazol powinien być rozważany jako lek pierwszego wyboru.

Wyniki badań wskazują, że arypiprazol należy uznać za lek bezpieczny i skuteczny w grupie osób w podeszłym wieku. Najczęstsze działania niepożądane to pobudzenie, niepokój, nadmierna senność [31]. Istotne jest, że czynnik wieku nie wpływa na parametry farmakokinetyczne leku. Arypiprazol wykazuje wysoką skuteczność i korzystniejszy niż inne leki profil bezpieczeństwa, powoduje mniej zaburzeń ze strony układu pozapiramidowego czy objawów nadmiernego uspokojenia. Arypiprazol nie posiada wyraźnego działania cholinolitycznego, które może być odpowiedzialne za pogorszenie zarówno funkcji poznawczych, jak i problemy z oddawaniem moczu (szczególnie u mężczyzn), zaparcia czy nasilenie zaburzeń świadomości.

W badaniach klinicznych obejmujących populację osób powyżej 65. roku życia ze schizofrenią arypiprazol w porównaniu z placebo znacząco wydłużał czas do nawrotu i poprawiał punktację w skali PANSS [32]. Lek ten wykazywał podobną skuteczność jak olanzapina mierzoną za proca skali PANSS, jednak w odróżnieniu od olanzapiny nie powodował wzrostu masy ciała ani pogorszenia profilu lipidowego i wzrostu stężenia glukozy [33]. U 70% pacjentów po zmianie leku na arypiprazol obserwowano poprawę objawów chorobowych, redukcji uległy objawy niepożądane wywoływane przez dotychczasowe leczenie: późne dyskinezy, hipotonia ortostatyczna, wzrost masy ciała, nadmierna sedacja [34]. Stosując arypiprazol u starszych osób, należy jednak uważać na przypadkowe uszkodzenia ciała (niezwiązane z nadmierną sennością) czy większe ryzyko występowania zapalenia oskrzeli. Arypiprazol może także powodować zaburzenia pozapiramidowe. Wykazuje też wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa w leczeniu manii u pacjentów w podeszłym wieku [35]. Zamiana leczenia na arypiprazol może redukować niepożądane objawy ruchowe, a co za tym idzie — poprawiać funkcjonalność [36].

W grupie pacjentów w podeszłym wieku leki przeciwpsychotyczne są bardzo często stosowane poza wskazaniami [37]. Szczególnym problemem klinicznym jest terapia pacjenta z zaburzeniami zachowania, zaburzeniami psychotycznymi, majaczeniem towarzyszącym otępieniu. Niestety, pomimo ostrzeżeń o zwiększonym zagrożeniu występowania incydentów naczyniowo-mózgowych, lekarze, nie mając często alternatywy, decydują się na zastosowanie leku przeciwpsychotycznego. Dokonując wyboru, należy się bezwzględnie kierować profilem działań niepożądanych leku. Arypiprazol może być także stosowany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu majaczenia, które stanowią częsty problem w czasie hospitalizacji starszych osób. Przegląd literatury i badań klinicznych wskazuje, że arypiprazol wykazuje skuteczność porównywalną z innymi lekami przeciwpsychotycznymi, tj. haloperidolem, olanzapiną, risperidonem. Ma jednak zdecydowanie lepszy profil bezpieczeństwa [38].

Podsumowując, arypiprazol stanowi ważną alternatywę dla innych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaburzeń psychicznych u osób starszych. W analizie porównawczej wykazuje wysoką skuteczność, nie gorszą niż haloperidol, olanzapina, risperidon w leczeniu objawów zaburzeń zachowania towarzyszących otępieniu (psychoza, zaburzenia nastoju, agresja) i znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

Wnioski

Ze względu na unikatowy mechanizm działania arypiprazol nie pogarsza, a nawet może poprawiać funkcje poznawcze i nasilać neurogenezę. Arypiprazol ma właściwości przeciwpsychotyczne, w dużych dawkach poprawia objawy negatywne, wykazuje działania przeciwmaniakalne, przeciwdepresyjne, przeciwlękowe. Korzystnie wpływa na leczenie stanów majaczeniowych, szczególnie hipokinetycznych, ADHD. Jest lekiem o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa, najczęstszymi objawami niepożądanymi są akatyzja, bóle głowy, senność, w większych dawkach zaburzenia pozapiramidowe. Arypiprazol jest zarejestrowany w leczeniu choroby afektywnej jednobiegunowej typu I i schizofrenii u dzieci i młodzieży w wieku powyżej odpowiednio 13 i 15 lat. To dobry wybór w przypadku leczenia pacjentów w wieku podeszłym (> 65 lat), w przypadku zaburzeń zachowania towarzyszących otępieniu jest lekiem wyróżniającym się bezpieczeństwem, nie pogarsza funkcji poznawczych. Arypiprazol jest także skuteczny w opanowywaniu stanów majaczenia i pobudzenia. W celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych leczenie należy zaczynać od jak najmniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać. Można także rozważyć podawanie dawki dobowej w mniejszych dawkach podzielonych [31].

Streszczenie

Arypiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym wykazującym unikatowe właściwości farmakologiczne — ago-antagonistyczne w stosunku do recpetora D2. Jest klasyfikowany jako lek III generacji. Wyniki badań klinicznych i przedklinicznych wskazują na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo arypiprazolu w leczeniu populacji pacjentów poniżej 18. roku życia oraz chorych w podeszłym wieku. Wynika to zarówno z jego wysokiego profilu bezpieczeństwa, jak i braku negatywnego wpływu na funkcje poznawcze. Cechy te odróżniają arypiprazol od innych leków przeciwpsychotycznych. Celem artykułu jest przedstawienie unikatowych właściwości arypiprazolu, przegląd badań klinicznych i dyskusja propozycji zastosowania arypiprazolu w wymienionych grupach wiekowych. Poza korzystnym wpływem na funkcje poznawcze należy także podkreślić jego pozytywny wpływ na stężenie prolaktyny i możliwość zostosowania u pacjentów z hiperprolaktynemią polekową.

Psychiatry 2017; 14, 2: 78–84

Słowa kluczowe: *arypiprazol, funkcje poznawcze, młodzież, pacjenci w wieku podeszłym*

Piśmiennictwo:

1. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? Curr Pharm Des. 2010; 16(5): 488–501, indexed in Pubmed: 19909227.
2. Kirino E. Profile of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. Adolesc Health Med Ther. 2014; 5: 211–221, doi: 10.2147/AHMT.S50015, indexed in Pubmed: 25473324.
3. Nagai T, Murai R, Matsui K, et al. Aripiprazole ameliorates phencyclidine-induced impairment of recognition memory through dopamine D1 and serotonin 5-HT1A receptors. Psychopharmacology (Berl). 2009; 202(1-3): 315–328, doi: 10.1007/s00213-008-1240-6, indexed in Pubmed: 18679658.
4. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. CNS Drugs. 2004; 18(4): 251–267, indexed in Pubmed: 15015905.
5. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. Neuropsychopharmacology. 2003; 28(8): 1400–1411, doi: 10.1038/sj.npp.1300203, indexed in Pubmed: 12784105.
6. Urban JD, Vargas GA, von Zastrow M, et al. Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways. Neuropsychopharmacology. 2007; 32(1): 67–77, doi: 10.1038/sj.npp.1301071, indexed in Pubmed: 16554739.
7. Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, et al. 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1--piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. J Pharmacol Exp Ther. 1995; 274(1): 329–336, indexed in Pubmed: 7616416.
8. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2006; 21(12): 2078–2081, doi: 10.1002/mds.21091, indexed in Pubmed: 17013906.
9. Schreiber R, Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT(1A) receptor activation. Neurobiol Learn Mem. 2014; 110: 72–80, doi: 10.1016/j.nlm.2013.12.015, indexed in Pubmed: 24423786.
10. Bervoets C, Morrens M, Vansteelandt K, et al. Effect of aripiprazole on verbal memory and fluency in schizophrenic patients: results from the ESCAPE study. CNS Drugs. 2012; 26(11): 975–982, doi: 10.1007/s40263-012-0003-4, indexed in Pubmed: 23018547.

11. Matsuda Y, Sato S, Iwata K, et al. Effects of risperidone and aripiprazole on neurocognitive rehabilitation for schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2014; 68(6): 425–431, doi: 10.1111/pcn.12147, indexed in Pubmed: 24506576.
12. Maat A, Cahn W, Gijsman HJ, et al. Open, randomized trial of the effects of aripiprazole versus risperidone on social cognition in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2014; 24(4): 575–584, doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.12.009, indexed in Pubmed: 24418213.
13. Sakurai H, Bies RR, Stroup ST, et al. Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: analysis of the CATIE data. Schizophr Bull. 2013; 39(3): 564–574, doi: 10.1093/schbul/sbr189, indexed in Pubmed: 22290266.
14. Uchida H, Rajji TK, Mulsant BH, et al. D2 receptor blockade by risperidone correlates with attention deficits in late-life schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2009; 29(6): 571–575, doi: 10.1097/JCP.0b013e3181bf4ea3, indexed in Pubmed: 19910723.
15. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. Biol Psychiatry. 2004; 55(10): 1013–1022, doi: 10.1016/j.biopsych.2004.01.027, indexed in Pubmed: 15121486.
16. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, et al. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. Schizophr Res. 2007; 89(1-3): 211–224, doi: 10.1016/j.schres.2006.08.021, indexed in Pubmed: 17059880.
17. Kołaczkowski M, Mierzejewski P, Bienkowski P, et al. Antipsychotic, antidepressant, and cognitive-impairment properties of antipsychotics: rat profile and implications for behavioral and psychological symptoms of dementia. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2014; 387(6): 545–557, doi: 10.1007/s00210-014-0966-4, indexed in Pubmed: 24599316.
18. Lewinsohn PM, Hops H, Roberts RE, et al. Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. J Abnorm Psychol. 1993; 102(1): 133–144, indexed in Pubmed: 8436689.
19. Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2011; 72(9): 1250–1256, doi: 10.4088/JCP.10m06290, indexed in Pubmed: 21672501.
20. Rasimas JJ, Liebelt EL. Adverse Effects and Toxicity of the Atypical Antipsychotics: What is Important for the Pediatric Emergency Medicine Practitioner. Clin Pediatr Emerg Med. 2012; 13(4): 300–310, doi: 10.1016/j.cpem.2012.09.005, indexed in Pubmed: 23471213.
21. Doey T. Aripiprazole in pediatric psychosis and bipolar disorder: a clinical review. J Affect Disord. 2012; 138 Suppl: S15–S21, doi: 10.1016/j.jad.2012.02.031, indexed in Pubmed: 22406333.
22. Findling RL, Robb A, Nyilas M, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2008; 165(11): 1432–1441, doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07061035, indexed in Pubmed: 18765484.
23. Findling RL, Correll CU, Nyilas M, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2009; 70(10): 1441–1451, doi: 10.4088/JCP.09m05164yel, indexed in Pubmed: 19906348.
24. Findling RL, Correll CU, Nyilas M, et al. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. Bipolar Disord. 2013; 15(2): 138–149, doi: 10.1111/bdi.12042, indexed in Pubmed: 23437959.
25. Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. Eur Neuropsychopharmacol. 2011; 21(8): 621–645, doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.07.002, indexed in Pubmed: 20702068.
26. McKeage K. Aripiprazole: a review of its use in the treatment of manic episodes in adolescents with bipolar I disorder. CNS Drugs. 2014; 28(2): 171–183, doi: 10.1007/s40263-013-0134-2, indexed in Pubmed: 24399490.
27. Zuddas A, Zanni R, Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies. Eur Neuropsychopharmacol. 2011; 21(8): 600–620, doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.04.001, indexed in Pubmed: 21550212.
28. Ghanizadeh A. Systematic review of clinical trials of aripiprazole for treating attention deficit hyperactivity disorder. Neurosciences (Riyadh). 2013; 18(4): 323–329, indexed in Pubmed: 24141455.
29. Lamberti M, Siracusano R, Italiano D, et al. Head-to-Head Comparison of Aripiprazole and Risperidone in the Treatment of ADHD Symptoms in Children with Autistic Spectrum Disorder and ADHD: A Pilot, Open-Label, Randomized Controlled Study. Paediatr Drugs. 2016; 18(4): 319–329, doi: 10.1007/s40272-016-0183-3, indexed in Pubmed: 27278054.
30. Filipska K, Pietrzykowski Ł, Ciesielska N, et al. Zaburzenia depresyjne u osób w podeszłym wieku- przegląd literatury. Gerontologia Polska. 2015; 4: 165–169.
31. Rado J, Janicak PG. Aripiprazole for late-life schizophrenia. Clin Interv Aging. 2010; 5: 253–258, indexed in Pubmed: 20852672.
32. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al. Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. J Clin Psychiatry. 2003; 64(9): 1048–1056, indexed in Pubmed: 14628980.
33. 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, indexed in Pubmed: 17058105.
34. Madhusoodanan S, Brenner R, Gupta S, et al. Clinical experience with aripiprazole treatment in ten elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: retrospective case studies. CNS Spectr. 2004; 9(11): 862–867, indexed in Pubmed: 15520608.
35. Bharadwaj B, Kattimani S, Mukherjee A. Aripiprazole for acute mania in an elderly person. Ind Psychiatry J. 2011; 20(2): 142–144, doi: 10.4103/0972-6748.102532, indexed in Pubmed: 23271873.
36. Wu WY, Chan HY, Tan HKL. Suppression of antipsychotic-induced tardive dyskinesia with aripiprazole in an elderly patient with bipolar I disorder. Acta Neuropsychiatr. 2014; 26(1): 61–64, doi: 10.1017/neu.2013.50, indexed in Pubmed: 25142102.
37. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. Curr Pharm Des. 2015; 21(23): 3280–3297, indexed in Pubmed: 26088115.
38. Kirino E. Use of aripiprazole for delirium in the elderly: a short review. Psychogeriatrics. 2015; 15(1): 75–84, doi: 10.1111/psyg.12088, indexed in Pubmed: 25514894.