

Małgorzata Rzewuska

Aripiprazol (Abilify) nowy lek przeciwpsychotyczny, pierwszy lek stabilizujący równowagę systemu dopaminowo-serotoninowego

Aripiprazol (Abilify), an antipsychotic with a novel mechanism of action, the first dopamine-serotonin system stabilizer

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Aripiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym który cechuje nowy mechanizm działania i skuteczność w leczeniu schizofrenii. Jest częściowym agonistą receptorów D2 i 5HT1A i antagonistą receptorów 5HT2A. Dlatego też lek jest określany jako stabilizator systemu dopaminergiczno-serotonergicznego.

Wyniki badań klinicznych wykazały dobrą skuteczność aripiprazolu w stosunku do objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii oraz korzystny na objawy afektywne występujące w schizofrenii. Aripiprazol słabo wpływa na układ pozapiramidowy, powoduje nieznaczny przyrost masy ciała i sedację, nie zwiększa prolaktynemii, nie powoduje wydłużenia QTc.

Te właściwości preferują go jako lek do długotrwałego stosowania zwłaszcza u chorych, którzy nie tolerują innych leków przeciwpsychotycznych.

Summary

Aripiprazole is a new antipsychotic that offers a novel mechanism of action and is effective in the treatment of schizophrenia. It is a D2 receptor partial agonist with partial agonist activity at 5HT1A receptors and antagonist activity at 5HT2A receptors. Aripiprazole may best be described as the dopamine-serotonin system stabilizer.

The results of clinical trials show good efficacy in treating positive and negative symptoms, and that aripiprazole also has certain effects on affective symptoms occurring as part a schizophrenic psychosis. Aripiprazole shows a favorable safety and tolerability profile with low potential for extrapyramidal symptoms, weight gain and sedation, prolactin elevations, or QTc interval prolongation.

These properties make it an appealing drug for maintenance use, especially in patients not tolerating other antipsychotics.

Słowa kluczowe: aripiprazol, działanie, skuteczność przeciwpsychotyczna, tolerancja

Key words: aripiprazole, mechanism of action, antipsychotic efficacy, tolerability

Wprowadzenie

Klasyczna koncepcja dopaminergiczna schizofrenii (3) postulowała, że nadmiar dopaminy w strukturach podkorowych odpowiada za powstanie objawów pozytywnych (wytwórczych). Opierała się na obserwacjach, że pobudzająca układ

dopaminergiczny d-amfetamina wywołuje objawy psychotyczne podobne do istniejących w schizofrenii i powoduje zaostrzenie już istniejącej psychozy. U osób chorych na schizofrenię wykazano większe uwalnianie dopaminy po podaniu amfetaminy niż u osób zdrowych (23) a także zależność pomiędzy wzrostem stężenia dopaminy, a ciężkością objawów psychozy (26).

Na hiperdopaminergię w schizofrenii wskazuje także nie budzący wątpliwości związek działania antydopaminergicznego z efektem przeciwpyschotycznym.

Jednak neuroleptyki blokują receptory dopaminergiczne natychmiast po podaniu, a uzyskanie poprawy stanu psychicznego chorych przy leczeniu neuroleptykami jest możliwe dopiero po dłuższym czasie ich stosowania. Udowodniono ponadto, że zwykły nadmiar dopaminy jest natychmiast wyrównywany poprzez spadek jej syntezy i uwalniania.

Toteż koncepcję hiperdopaminergiczną schizofrenii uznano za niezadowalającą, zaczęły pojawiać się teorie wieloprzebiegowe i interakcyjne wiążące patogenezę schizofrenii z zaburzeniem funkcji wielu układów neuroprzebiegłości.

Zwrócenie uwagi na tematyczne znaczenie blokowania receptorów serotoninowych 5HT₂ zaowocowało wprowadzeniem leków przeciwpyschotycznych drugiej generacji, wywołujących mniej niepożądanych działań pozapiramidowych i wykazujących większą skuteczność wobec objawów afektywnych.

Sformułowana na przełomie lat 80. i 90. neurorozwojowa koncepcja etiopatogenezy schizofrenii zwróciła uwagę na potrzebę farmakologicznego wpływu na deficyt funkcji poznawczych. O ile objawy pozytywne można wiązać z dopaminergią w strukturach podkorowych, to objawy negatywne i upośledzenie funkcji poznawczych mogą zależeć od upośledzenia funkcji kory przedczołowej. Poparta licznymi dowodami koncepcja hipodopaminergii kory przedczołowej ponownie obudziła zainteresowanie znaczeniem zaburzeń funkcji dopaminergicznych w schizofrenii. Zaczęły powstawać modyfikacje hipotezy dopaminowej schizofrenii uwzględniające rolę pobudzenia struktur dopaminergicznych kory przedczołowej. Zakładają one, że albo deficyt aktywności kory przedczołowej powoduje dysfunkcję układu korowo-limbicznego, albo że hipofrontalność wynika z zaburzeń funkcji wewnątrz systemu dopaminergicznego mózgu (13, 43).

Jedną z jednolitych teorii tłumaczących patogenezę schizofrenii zaburzeniem równowagi w układzie dopaminergicznym mózgu przedstawił w 1991 r. Grace (14). Teoria ta stanowi model zaburzeń obejmujący zarówno hiperdopaminergię, jak i upośledzenie funkcji kory przedczołowej (13, 15). Wyjaśnia także, w jaki sposób, pomimo istnienia mechanizmów kompensacyjnych może utrzymać się brak równowagi funkcji dopaminergicznych.

Grace zakłada, że istnieją dwa niezależne mechanizmy uwalniania dopaminy w o.u.n.: fazowy (silny, krótkotrwały, czynniany przez bodziec emocjonalny) i toniczny (słaby, ciągły, podstawowy, niezależny od impulsów). Fazowo wzmożona aktywność neuronów dopaminergicznych dotyczy pobudzenia struktur podkorowych, natomiast uwalnianie toniczne jest kontrolowane przez korę przedczołową.

Toniczny mechanizm uwalniania dopaminy służy jako regulator intensywności odpowiedzi dopaminergicznej uruchamianej w sposób fazowy. Nasilenie

uwalniania fazowego zależy więc od procesu tonicznego związanego ze stężeniem dopaminy w przestrzeni pozakomórkowej. Wzrost stężenia dopaminy pozakomórkowej uruchamia hamowanie uwalniania fazowego, zaś spadek stężenia zwiększa aktywność fazową.

Zaburzenie równowagi pomiędzy fazowym i tonicznym uwalnianiem dopaminy jest zdaniem Grace przyczyną zaburzeń psychicznych stwierdzanych w schizofrenii. Osłabienie aktywności kory przedczołowej chorych na schizofrenię powoduje spadek uwalniania tonicznego dopaminy. Od stopnia obniżenia pobudzenia jądra połączonego przez korę przedczołową i hipokamp zależy nasilenie objawów negatywnych i zaburzeń funkcji poznawczych (36).

Jeśli stan ten przedłuża się, zostaje uruchomiony mechanizm kompensacyjny, który powoduje znaczne i nieregularne uwalnianie dopaminy, (wzrost liczby receptorów D2 i zwiększanie syntezy dopaminy), prowadzi do hiperdopaminergii w strukturach podkorowych (44). Klinicznie przejawia się to narastaniem wrażliwości na stres i postrzegania zagrożeń będącej przyczyną objawów pozytywnych psychozy.

Leki neuroleptyczne nie wpływają bezpośrednio na toniczne uwalnianie dopaminy (jej osłabienie skutkuje objawami negatywnymi), a nawet, powodując niższy niż przed leczeniem i przed chorobą poziom czynnościowy, mogą zwiększać upośledzenie aktywności kory przedczołowej. Optymalny sposób działania na funkcje dopaminergiczne w o.u.n. powinien powodować redukcję nadmiernej aktywności (w układzie mezolimbicznym), stymulację niedostatecznej (w układzie mezkortykalnym) i zachowanie fizjologicznego poziomu funkcji odpowiadających za zachowania motoryczne i wydzielanie prolaktyny (układu guzkowo-lejkowego i nigrostriatalnego). Taki odmienny w różnych strukturach mózgu sposób ingerencji w poziom aktywności dopaminergicznej mógłby wiązać się z najlepszym efektem klinicznym (ustąpienie objawów wytwórczych i negatywnych przy braku działań pozapiramidowych).

W patogenezie objawów w schizofrenii istotną rolę odgrywają także zaburzenia funkcji serotoninerdycznych. W powstawaniu wielu objawów (m.in. zaburzeń poznawczych, objawów pozytywnych i negatywnych, agresywności, zaburzeń snu i funkcji seksualnych) prawdopodobnie pośredniczą różne rodzaje dysfunkcji przekąźnictwa serotoninowego. Dane z badań neuroendokrynnych i pośmiertnych wskazują na istnienie u chorych na schizofrenię, zwłaszcza u mężczyzn, zaburzeń receptorów 5HT1A i 5HT2A (34). Zaburzenia funkcji tych receptorów odgrywają istotną rolę w przewlekłych schizofreniach.

Receptorom 5HT1A przypisuje się istotną rolę w regulacji emocji i funkcjach integracyjnych nowej kory. Agoniści receptorów 5HT1A (np. buspiron) wykazują działanie przeciwłękowe, a u chorych na schizofrenię powodują spadek wydzielania prolaktyny. Spośród leków przeciwpsychotycznych działanie agonistyczne w stosunku do receptorów 5HT1A wywiera arypiprazol i zyprazydon (37).

Działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów 5HT2A może wzmacniać aktywację presynaptycznego układu dopaminergicznego. Antagonizm w stosunku do receptorów 5HT2A jest związany z działaniem przeciwdepresyjnym, wpływem na objawy negatywne, przeciwdziałaniem ostrym zaburzeniom pozapiramidowym

i późnym dyskinezom. Receptory 5HT1A i 5HT2A są powiązane funkcjonalnie. Długotrwałe podawanie agonistów 5HT1A powoduje spadek liczby receptorów 5HT2, natomiast antagoniści receptorów 5HT2A mogą stymulować reakcje indukowane przez agonistów 5HT1A. Działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów 5HT2A wywiera większość atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Arypiprazol cechuje działanie agonistyczne na receptory 5HT1A i antagonizm w stosunku do receptorów 5HT2A. To działanie na układ serotoninowy prawdopodobnie potęguje zróżnicowany wpływ leku na układ dopaminergiczny: najsilniejszy (spośród dostępnych leków przeciwpsychotycznych) wpływ na hipodopaminergię w korze przedczołowej, redukcję hipodopaminergii (której nie towarzyszą objawy pozapiramidowe) w strukturach podkorowych i brak (lub redukcję) hiperprolaktynemii. Równoczesny i zróżnicowany wpływ leku na obydwa układy neuroprzekąźnictwa sprawił, że arypiprazol zyskał miano stabilizatora układu dopaminowo-serotoninowego (18, 45).

Porównanie właściwości farmakologicznych arypiprazolu i innych leków przeciwpsychotycznych

Klasyczne neuroleptyki (np. chlorpromazyna, haloperidol) blokują receptory postsynaptyczne dopaminergiczne D2 we wszystkich rejonach mózgu, co powoduje znoszenie objawów wytwórczych, ale równocześnie skutkuje reakcjami pozapiramidowymi, hiperprolaktynemią i u osób długo leczonych wiąże się z ryzykiem wystąpienia późnych dyskinez. Słaby wpływ klasycznych neuroleptyków na objawy negatywne i ubytkowe schizofrenii, jest wiązany ze zwiększeniem względnego niedoboru dopaminy w obszarze mezkortykalnym.

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (np. olanzapina, zyprazydon) wywierają większy wpływ na receptory D2 w układzie mezolimbicznym, niż na receptory zlokalizowane w okolicach mózgu odpowiadających za czynności motoryczne, toteż powodują mniej działań ubocznych pozapiramidowych. Sprzyja temu także dodatkowo powinowactwo tych leków do receptorów serotoninergicznych 5HT2

Arypiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów D2 i D3, z pośrednią siłą powinowactwa do receptorów D4 i słabą do receptorów D5 (27), działa jako częściowy agonista receptorów D2 (18), 5HT1A i agonista receptorów 5HT2A (z siłą powinowactwa pośrednią pomiędzy kłozapiną i haloperidolem) (32).

Działanie częściowych agonistów oznacza duże powinowactwo do receptorów, ale stosunkowo małą aktywność fizjologiczną. Oznacza to, że działanie na receptory zależy od stężenia neuroprzekąźnika. Substancje te działają jak antagoniści (w przypadku receptorów D2 – jak leki przeciwpsychotyczne) w sytuacji nadmiaru neuroprzekąźnika, natomiast wywierają słabe działanie, gdy stężenie neuroprzekąźnika jest małe (45). Działanie takie określił Lawler (27) jako selektywne w stosunku do stanu funkcjonalnego. W testach komórkowych hamowania tworzenia CAMP pod wpływem forskoliny wykazano, że arypiprazol blokuje tylko ok. 30% receptorów D2 gdy aktywność dopaminy jest zredukowana o 30% (3).

W niedoczynności dopaminergicznej (np. u szczurów ze zmniejszoną syntezą dopaminy po zastosowaniu rezerpiny) arypiprazol działa jako agonista receptorów D2.

Na działanie arypiprazolu jako częściowego agonisty receptorów D2 w badaniach szczurów i myszy, wskazuje blokowanie zachowań stereotypowych po apomorfynie, wiązanych z nadaktywnością dopaminergiczną podobnie silne jak haloperidolu, i brak stereotypii po zastosowaniu samego leku nawet w bardzo dużej dawce (do 40 mg/kg) (44).

Działanie agonistyczne w stosunku do receptorów 5HT_{1A} związane jest z działaniem przeciwlękowym, przeciwdepresyjnym i korzystnym wpływem na funkcje poznawcze i objawy negatywne (34, 35) oraz z przeciwdziałaniem objawom pozapiramidowym (35). W badaniach ze zwierzętami pobudzenie receptorów 5HT_{1A} zmniejsza katalepsję i hiperprolaktynemię poneuroleptyczną (41).

Dalsze ważne dane z doświadczeń ze zwierzętami to obserwacja, że przewlekłe stosowanie arypiprazolu (przez kilka tygodni) nie powoduje zmian (np. up-regulacji) receptorów dopaminergicznych w prążkowie i przysadce (16). Wskazują to na różnicę pomiędzy arypiprazolem i klasycznymi neuroleptykami (które wywierają taki efekt).

Porównanie wpływu na czynniki transkrypcyjne (c-fos) klozapiny, haloperidolu i arypiprazolu u szczurów wykazało, że wszystkie te leki zwiększają aktywność c-fos w jądrze przegrody, ale tylko ten ostatni wpływa na c-fos w prążkowie (45).

Arypiprazol nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, toteż nie wywołuje objawów cholinolitycznych (takich jak zaparcia, zamazanie widzenia, zaburzenia pamięci) i nie nasila zaburzeń funkcji poznawczych (12). Wykazuje niewielkie powinowactwo do receptorów α 1 adrenergicznych i H1 histaminowych (42), dlatego przy stosowaniu arypiprazolu ryzyko ortostatycznych spadków ciśnienia, nadmiernego sflumienia i przyrostu masy ciała jest niewielkie (tabela 1).

Tabela 1. Powinowactwo receptorowe nowych leków przeciwpsychotycznych (za 33)

	D ₂	M ₁	H ₁	α 1	5HT _{1A}	5HT _{2A}
Klozapina	+	++++	++++	++++	+	+++
Risperidon	+++	0	++	++++	0	++++
Olanzapina	++	++++	++++	++	0	+++
Kwetiapina	+	++	++++	+++	0	+
Zyprazydon	++	0	++	++	+	+++
Arypiprazol	+++	0	+	+	+	+++

Dane farmakokinetyczne

Arypiprazol jest pochodną cholinolinonu. Główny metabolit dihydroarypiprazol cechuje podobne do leku macierzystego powinowactwo do receptorów D2. Okres półtrwania eliminacji arypiprazolu wynosi 75 godzin, a dihydroarypiprazolu

94 godziny. Stałe stężenie lek osiąga w ciągu 14 dni. W tym stanie farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki. Lek dobrze się wchłania, maksymalne stężenie uzyskuje w ciągu 3–5 godzin. Biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi 87%.

Objętość dystrybucji po podaniu dożylnym jest duża (404 L, 4,9 L/kg). Ponad 99% leku wiąże się z białkami krwi (głównie z albuminami). Około 8% ludzi rasy kaukaskiej należy do wolno metabolizujących. U osób tych wzrasta stężenie leku o ok. 80%, a stężenie metabolitów spada o 30% (łącznie wzrasta ekspozycja na lek o 60%). Okres półtrwania wynosi u osób wolno metabolizujących ok. 146 godzin. Około 19% leku jest wydalana w postaci niezmienionej (2).

Interakcje arypiprazolu

Arypiprazol jest metabolizowany przy udziale izoenzymów P450: CYP2D6 i CYP3A4, ale nie jest ani ich inhibitorem, ani induktorem.

Łączne stosowanie arypiprazolu i leków silnie hamujących CYP2D6 (np. z chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) lub CYP3A4 (np. ketokenazolem) może powodować zwiększenie stężenia arypiprazolu we krwi (potrzeba stosowania mniejszej dawki arypiprazolu).

Także może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawki arypiprazolu po odstawieniu uprzednio łącznie stosowanej z arypiprazolem karbamazepiny, która silnie indukuje CYP3A4.

Ostrożność należy zachować przy równoczesnym stosowaniu arypiprazolu i innych leków tłumiących o.u.n., oraz leków obniżających ciśnienie krwi (2).

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym

Arypiprazol jest zaliczany do kategorii C. (wykazano działanie toksyczne i potencjalne teratogenne u szczurów i królików). Badań u ludzi nie przeprowadzono.

Przedawkowanie

Wśród 5500 pacjentów uczestniczących w badaniach przedrejestracyjnych arypiprazolu siedmiu przedawkowało lek. U jednego z dwóch chorych, którzy zażyli największą dawkę (180 mg), wystąpiła senność i wymioty. Nie obserwowano zaburzeń funkcji ważnych dla życia, zmian w zapisie ekg, ani odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych (2).

Postępowanie w zatruciu

Należy wykonać ekg, monitorować czynność serca, należyście nawodnić. Po przedawkowaniu szybkie zastosowanie węgla aktywowanego może zapobiec wchłonięciu leku. (podanie 50 g węgla w godzinę po dawce doustnej 15 mg arypiprazolu obniża stężenie arypiprazolu o 50%) (2).

Badania kliniczne skuteczności i tolerancji arypiprazolu

W badaniach przedrejestracyjnych przeprowadzono pięć prób krótkotrwałych (4–8 tygodni) z losowym doborem chorych, podwójnie ślepych, jedno duże badanie trwające przez rok, służące do określenia wpływu leku na nawroty, oraz dwa badania, w których porównywano lek z olanzapiną pod kątem wpływu na funkcje poznawcze i zmianę masy ciała. Badania te zestawiono w tabeli 2.

U chorych na schizofrenię porównywano skuteczność arypiprazolu, haloperidolu i risperidonu w dwóch dużych próbach podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo, z losowym doborem osób i w kilku badaniach, których celem było określenie dawkowania leku (32). Badania trwały 4 tygodnie. Wykonano także dwa badania długotrwałe, w których w warunkach podwójnie ślepej próby porównywano arypiprazol z placebo i haloperidolem, badanie w którym przestawiono leki na arypiprazol, oraz metaanalizę podwójnie ślepych prób.

W wieloośrodkowym badaniu, w układzie podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną z użyciem placebo, trwającym 4 tygodnie, stosowano arypiprazol u 414 chorych z rozpoznaniem zaostrzenia schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych. Do badania włączono chorych, u których nasilenie objawów w skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS) wynosiło od 92 do 100 punktów, i u których poprzednie leczenie nie było skuteczne (20). Stosowano arypiprazol (15 mg $n = 102$, 30 mg $n = 102$), haloperidol (10 mg $n = 104$) lub risperidon ($n = 106$). Badanie ukończyło 60% chorych, a odsetek chorych, którzy wypadli z próby był podobny we wszystkich badanych podgrupach. Wykazano, że arypiprazol i haloperidol powodowały istotną redukcję nasilenia objawów w łącznej ocenie w skali PANSS i w podskali objawów pozytywnych i w skróconej skali stanu psychicznego (BPRS).

Arypiprazol stosowany w dawce 15 mg i haloperidol, w odróżnieniu od arypiprazolu w większej dawce (30 mg/dz), powodowały redukcję nasilenia objawów negatywnych istotnie różniącą się od efektu stosowania placebo (19, 20). Odsetek chorych z poprawą w obu grupach dawek arypiprazolu był istotnie większy (35 i 28%) niż po placebo (17% $p < 0,02$), podczas gdy różnica pomiędzy placebo i haloperidolem (26%) nie była istotna statystycznie. Tylko 8% leczonych arypiprazolem nie ukończyło próby z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami ubocznymi były nudności (u 15%) i u leczonych większą dawką wymioty (17%), chociaż nie stwierdzono istotnej różnicy występowania tych objawów u leczonych arypiprazolem i w grupie placebo. Objawy te zazwyczaj ustępowały w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. Znacznie rzadziej, niż po innych lekach występowała senność (tylko u 5% chorych leczonych arypiprazolem w dawce 15 mg), i ortostatyczne spadki ciśnienia, ale często stwierdzano zawroty głowy (tabela 3). Objawy pozapiramidowe występowały równie często, jak po placebo, a ich nasilenie po leczeniu nie zwiększyło się, a niekiedy było mniejsze. Rzadziej, niż u leczonych haloperidolem stwierdzano przyrost masy ciała. U leczonych arypiprazolem nie stwierdzono wzrostu stężenia prolaktyny, ani wydłużenia QTc.

W badaniach porównujących arypiprazol z risperidonem (4, 40, 48) wykazano istotną różnicę redukcji wartości w skali PANSS, także w podskalach objawów

Tabela 2. Badania kliniczne aripiprazolu u chorych na schizofrenię

Autor (pozycja piśmiennictwa)	Dobowa dawka aripiprazolu (w mg)	Lek porównywany (dawka w mg)	Kontrola placebo	Okres próby	Liczba chorych	Charakterystyka okresu schizofrenii
Petrie i in. 1997 (38)	5–30	Haloperidol (5–20)	+	4 tyg.	103	zaostrenie
Lieberman i in. 2002 (28)	2, 10, 30	Haloperidol (10)	+	4 tyg.	307	zaostrenie
Kane i in. 2002 (20)	15, 30	Haloperidol (10)	+	4 tyg.	414	zaostrenie
Potkin i in. 2003 (40)	20, 30	Risperidon (6)	+	4 tyg.	404	zaostrenie
Casey i in. 2003 (9)	30	zmiana z innego leku	–	8 tyg.	311	przewlekła
Pigott i in. 2003 (39)	15	–	+	26 tyg.	310	przewlekła
Kujawa i in. 2002 (26)	30	Haloperidol (10)	+	52 tyg.	1294	zaostrenie
Comblatt i in. 2002*	30	Olanzapina (10–15)	–	26 tyg.	255	ustabilizowana
BMS – baza danych** (2)	15, 30	Olanzapina (10–20)	–	26 tyg.	317	zaostrenie

* ocena funkcji poznawczych

** ocena przyrostu masy ciała

Tabela 3. Częstość występowania (%) działań niepożądanych w badaniu Kane i wsp. 2002 (20) (N = 414)

	Placebo	Arypiprazol		Haloperidol 10 mg
		15 mg	30 mg	
Nudności	7	15	14	6
Wymioty	10	8	17	10
Senność	4	5	10	13
Bezsennaść	17	19	22	24
Spadki RR	3	2	7	1
Zawroty głowy	6	13	17	6
Pozapiramidowe (nasilone)	12	8	15	30
> 7% ciężaru ciała	1	7	4	10
QTc > 450 msek	1	0	0	3

pozytywnych i negatywnych oraz w skali globalnej oceny poprawy (CGI) w porównaniu z placebo, zarówno po leczeniu arypiprazolem stosowanym w dawce dobowej 20, jak i 30 mg (grupy liczyły po 101 pacjentów), jak i po leczeniu risperidonem (6 mg/dz, u 99 chorych).

Poprawę w zakresie objawów negatywnych odnotowano po tygodniu stosowania arypiprazolu, wcześniej niż u chorych leczonych risperidonem. Arypiprazol powodował podobnie często jak placebo (n=103) objawy pozapiramidowe, nie wpływał na QTc i powodował obniżenie prolaktynemii, natomiast obserwowano pięciokrotny wzrost stężenia prolaktyny po risperidonie.

Wykazano także skuteczność arypiprazolu w badaniach długoterminowych (6, 7, 10, 26, 39).

U 310 pacjentów z przewlekłą schizofrenią leczonych arypiprazolem (15 mg/dz) wykazano dwukrotnie dłuższy niż po placebo okres jaki upłynął do nawrotu (definiowanego jako zwiększenie nasilenia objawów w skali PANSS o 20% lub ocena w skali CGI większa niż 5). Nawroty występowały rzadziej niż u biorących placebo (u 34 i 57% chorych $p < 0,001$). Poprawę w skali pełnej i objawów pozytywnych PANSS u leczonych arypiprazolem większą niż w grupie kontrolnej obserwowano od 6 tygodnia leczenia (5). Nie stwierdzono w żadnej z badanych grup zmiany nasilenia objawów negatywnych.

W zaostreniu przewlekłej schizofrenii u większej liczby chorych leczonych arypiprazolem w dawce dobowej 30 mg (n = 861), niż u leczonych haloperidolem w dawce 10 mg/dz (n = 433) stwierdzono poprawę w 8,26 i 52 tygodniu leczenia ($p < 0,012$) (26). Roczny okres badania ukończyło 43% leczonych arypiprazolem i 30% haloperidolem. Odsetek chorych z poprawą (definiowaną jako redukcja nasilenia objawów w skali PANSS o 30% utrzymująca się przez co najmniej 4 tygodnie) po roku leczenia arypiprazolem wyniósł 52%, a haloperidolem 44% ($p = 0,003$). Arypiprazol przewyższał haloperidol po pół roku i po roku leczenia pod względem wpływu na objawy negatywne. Korzystniej działał w całym okresie obserwacji na objawy depresyjne (oceniane w skali depresji

Montgomery-Asberg (MADRS) ($p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnej różnicy liczby chorych z poprawą w skali PANSS o 20% (uzyskało ją 72% leczonych arypiprazolem i 69% leczonych haloperidolem) (26).

Casey i wsp. (8, 9) przeprowadzili 8 tygodniowe badanie skuteczności arypiprazolu u 311 chorych z zaostrzeniem schizofrenii, u których uprzednio stosowano haloperidol ($n = 14$), tiorydazynę ($n = 22$), risperidon ($n = 106$) lub olanzapinę ($n = 169$). Stan psychiczny tych chorych nie uległ pogorszeniu, ale niewielkiej poprawie. Nasilenie objawów zmniejszyło się o 7,59 do 10,11 pkt. w skali PANSS. U osób leczonych arypiprazolem odnotowano istotną redukcję objawów pozapiramidowych, spadek prolaktynemii (o 15,9–19,4 ng/ml), i istotnie większe za wyjątkiem leczonych uprzednio haloperidolem, zmniejszenie masy ciała (o 1,3–1,7 kg) (8, 9).

Po leczeniu trwającym pół roku, w którym stosowano arypiprazol lub olanzapinę nie stwierdzono różnicy nasilenia objawów (ocenianych w skali PANSS), ale u chorych leczonych arypiprazolem stwierdzono większą poprawę w zakresie pamięci słownej (10).

Keck i in. (22) badali skuteczność arypiprazolu w manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Do badania włączono 262 chorych w okresie epizodu maniakalnego. W podwójnie ślepej próbie stosowano przez 3 tygodnie arypiprazol (15–30 mg/dz) lub placebo. Wykazano większy odsetek popraw (40% versus 19%), istotnie różniący się od 4 dnia leczenia. Więcej chorych biorących arypiprazol (42% w porównaniu do 21% osób z grupy placebo) ukończyło badanie, ale leczenia przerwano z powodu działań niepożądanych w obu grupach równie często (u 10 i 11%). Nie stwierdzono różnic wpływu leku i placebo na masę ciała, na stężenie prolaktyny, ani na długość czasu QTc w zapisie ekg. Podczas stosowania arypiprazolu dwa razy częściej, niż po placebo notowano takie objawy uboczne jak: nudności, wymioty, zaparcia, senność i akatyzyja. Większość objawów niepożądanych wystąpiła w pierwszym tygodniu stosowania arypiprazolu i ustąpiła w dalszym okresie leczenia. Leczenie arypiprazolem przerwano z powodu akatyzyji u 1,6% chorych, inne objawy pozapiramidowe były powodem odstawienia leku u 0,8% badanych.

W badaniu, w którym porównywano skuteczność arypiprazolu stosowanego przez 3 miesiące (w dawce 22 mg/dz) i haloperidolu (w dawce 11 mg/dz) u chorych z objawami manii wykazano istotnie większą ($p < 0,001$) redukcję objawów manii w skali Yunga (YMRS) po arypiprazolu (o 50%), niż po haloperidolu (28%). W badaniu tym arypiprazol częściej powodował bezsenność, ale znacznie rzadziej wywoływał akatyzyję i objawy pozapiramidowe (24).

Tolerancja leku – podsumowanie

Odsetek osób, które nie ukończyły czterotygodniowego leczenia arypiprazolem z powodu działań ubocznych był porównywalny (7%), z procentem pacjentów, którzy przegrali przyjmowanie placebo (9%) (31). W badaniach półrocznych i rocznym przerwano leczenie arypiprazolem z powodu braku skuteczności lub

objawów ubocznych u mniejszego odsetka chorych, niż w grupach leczonych haloperidolem i otrzymujących placebo (30).

Arypiprazol wywierał bardzo nieznaczny wpływ na układ pozapiramidowy (25, 31, 39) i nie powodował zwiększenia wydzielania prolaktyny (5).

Przyrost masy ciała u osób leczonych przez miesiąc nie przekroczył 1 kg (28). U osób leczonych przez 6–12 miesięcy obserwowano większy, niż po haloperidolu przyrost masy ciała (o 2,6 kg) u osób z niedowagą (z indeksem masy ciała do 23). Przyrost masy ciała u osób z indeksem masy ciała pomiędzy 23–27 był nieznaczny i po obu lekach nie różnił się. U osób z indeksem przekraczającym 27 obserwowano zmniejszenie masy ciała (o ½ kg) (26). W okresie półrocznego leczenia przyrost masy ciała u leczonych arypiprazolem obserwowano rzadziej (u 14% chorych) niż w grupie leczonych olanzapiną (u 37%) ($p < 0,001$).

W okresie półrocznego badania nie obserwowano różnic glikemii u osób leczonych arypiprazolem i placebo (30). U chorych z obu grup stwierdzono redukcję stężenia niskocząsteczkowych lipoprotein i trójglicerydów i nieznaczne zwiększenie wysokocząsteczkowych lipoprotein (17, 39).

W badaniach krótkoterminowych u niespełna 2% leczonych obserwowano ortostatyczne spadki ciśnienia krwi.

Wpływ leku i placebo na QTC nie różnił się (29, 46).

U osób u których stosowano większą dawkę arypiprazolu częściej, niż u leczonych mniejszą dawką lub placebo obserwowano senność (u 8,7% przy dawce 15 mg, u 7,5% przy dawce 20 mg i u 15,3% przy dawce 30 mg, u 7,7% przy placebo) (2).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, lęk, bezsenność, nudności i wymioty (31).

Porównanie częstości działań niepożądanych arypiprazolu i innych leków przeciwpsychotycznych (tabela 4) wskazuje, że należy on do najlepiej tolerowanych

Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię (za Marderem (29))

	Klasyczne NL	Klozapina	Risperidon	Olanzapina	Kwetiapina	Ziprazidon	Arypiprazol
Objawy pozapiramidowe	+/+++	±	±/+	±/+	±	±/+	±/+
Późne dyskinezy	+++	±	±/+	±/?	±/?	±/?	±/?
Senność	+/+++	+++	±	+	++	±	±
Hiperprolaktynemia	+++	±	+++	±	±	±	±
Przyrost wagi	+/++	+++	+	+++	+	±	±
Dyslipidemia	±/+	+++	+	+++	++	±	±
Cukrzyca	±/+	+++	+	+++	+	±	±
Wydłużenie QT	±/+++	++	+	+	+	++	±
Ortostatyczne spadki RR	±/+++	+++	++	+	++	±	±

Nasilenie: ± brak, minimalne; + łagodne; ++ minimalne; +++ częstsze, niż po placebo, wyraźne

leków. Rzadziej niż porównywane leki aripiprazol powodował uciążliwe dla pacjentów lub niebezpieczne objawy niepożądane (przyrost masy ciała, zaburzenia metaboliczne, hiperprolaktynemię, wpływ na pracę serca i układ krążenia).

Podsumowanie wyników badań klinicznych

- Nie wykazano różnicy skuteczności u chorych z zaostrzeniem schizofrenii lub zaburzeniami schizoafektywnymi leczonych przez 4 tygodnie aripiprazolem (w dawce dobowej 15–30 mg), haloperidolem (w dawce dobowej 10 mg) i risperidonem (w dawce dobowej 6 mg).
- Obserwowano szybsze wystąpienie poprawy u leczonych aripiprazolem, niż u leczonych risperidonem.
- U chorych w ustabilizowanym stanie psychicznym w przebiegu przewlekłej schizofrenii wykazano przewagę działania aripiprazolu nad placebo (w okresie półrocznego leczenia).
- W okresie rocznego badania u chorych z zaostrzeniem schizofrenii w takim samym czasie notowano poprawę po leczeniu aripiprazolem i haloperidolem. Aripiprazol wywierał korzystniejszy, niż haloperidol wpływ na objawy negatywne i depresyjne.
- Aripiprazol wywoływał objawy pozapiramidowe rzadziej, niż haloperidol.
- Równie często w trakcie stosowania placebo jak i aripiprazolu notowano wydłużenie QTc (istotnie rzadziej, niż u osób leczonych haloperidolem i risperidonem). Aripiprazol nie powodował zwiększenia prolaktynemii (u chorych uprzednio leczonych innymi lekami stosowanie aripiprazolu spowodowało zmniejszenie prolaktynemii).

Wnioski

Działanie farmakologiczne aripiprazolu różni się od wszystkich dotychczas dostępnych leków przeciwpsychotycznych. Aripiprazol jest antagonistą receptorów serotoninowych 5HT_{2A}, i częściowym agonistą receptorów dopaminowych D₂ i serotoninowych 5HT_{1A}. Działanie to pozwala oczekiwać szczególnego, stabilizującego wpływu leku na równowagę systemu dopaminowo-serotoninowego.

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych wskazują, że aripiprazol wywiera u chorych na schizofrenię w krótkim okresie leczenia poprawę zarówno w zakresie objawów pozytywnych jak i negatywnych (11). W długotrwałym leczeniu przynosi u chorych na schizofrenię poprawę funkcji poznawczych i wywiera działanie przeciwdepresyjne (21, 30). Zarówno stosowany krótkotrwale (w leczeniu zaostrzeń schizofrenii), jak i długotrwale (w przewlekłych psychozach schizofrenicznych) działa równie skutecznie przeciwpsychotycznie, jak inne porównywane leki (olanzapina, risperidon i haloperidol).

Podczas stosowania arypiprazolu nie stwierdzono działań pozapiramidowych, ani zwiększenia stężenia prolaktyny. Arypiprazol był dobrze tolerowany, nie wykazywał niekorzystnego wpływu na masę ciała, nie wpływał na QTc w ekg (7, 19).

Dobra tolerancja i brak działań niepożądanych, które mogą towarzyszyć stosowaniu leków przeciwpsychotycznych sprawia, że arypiprazol powinien zająć znaczące miejsce wśród leków przeznaczonych do długotrwałego leczenia chorych na schizofrenię. Szczególnie przydatny może być u chorych, u których inne leki powodują takie działania niepożądane jak zaburzenia pozapiramidowe, endokrynne, lub metaboliczne oraz u chorych zagrożonych schorzeniami układu krążenia.

Piśmiennictwo

1. Abi-Dargham A.: Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2004, suppl. 1, 53–55.
2. Abilify™(aripiprazole) tablets [package insert]. Princeton N.J.: Bristol-Myers Squibb Company 2002.
3. Carlsson A., Lindquist M.: Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytramaine and normetanephine on mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1963, 20, 140–144.
4. Carson W.H., Kane J.M., Ali M., Dunbar G.C., Ingenito G.: Activity of aripiprazole in psychotic disorders: comparison with haloperidol and placebo. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000, 10 (3), S 309.
5. Carson W.H., Saha A., Iwamoto T., Lin C-Y., Kujawa M.: Meta-analysis of prolactin effects with aripiprazole. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2002, 5,(suppl. 1), S186.
6. Carson W.H., Pigott T.A., Saha A.R.: Aripiprazole vs placebo in the treatment of chronic schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, 2002, 5 suppl. 1, S187.
7. Carson W.H., Pigott T.A., Saha A.R.: Aripiprazole vs placebo in the treatment of stable, chronic schizophrenia (poster) XXIII CINP Congress, 2002, Montreal.
8. Casey D., Saha A., Ali M. i in.: Switching to monotherapy. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2002, 5 (suppl. 1). S 187.
9. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. i in.: Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003, 166, 391–399.
10. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H., Ali M.W., Luo X., Green M.: Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis [abstract P.4.E.027]. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002, 5 (suppl. 1), S185.
11. Farnebo L.O., Hamberger B.: Drug-induced changes in the release of 3 H-monoamines from field stimulated rat brain slices. *Acta Physiol Scand.* 1971 (suppl) 371, 35–44.
12. Goodnick P.J., Jerry J.M.: Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin. Pharmacother.* 2002, 3, 1773–1781.
13. Grace A.: Forebrain dopamine systems – can they help us to understand psychosis? *Eur. Psychiatry* 2003, 18, 27–31.
14. Grace A.A.: Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991, 41 (1), 1–24.
15. Grace A.A.: Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Rev.* 2000, 31 (2/3), 330–341.
16. Inoue A., Seto M., Sugita S., Hide I., Hirose T., Koga N., Kikuchi T., Nakata Y.: Differential effects on D2 dopamine receptor and prolactin gene expression by haloperidol and aripiprazole in the rat pituitary. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998, 55, 285–292.

17. Jody D., Saha A.R., Iwanmoto T. i in.: Meta-analysis of weight effects with aripiprazole [abstract P.4.E.030].
18. Jordan S., Koprivca V., Chen R., Tottori K., Kikuchi T., Altar C.A.: The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor. *Eur. J. Pharmacology* 2002, 441, 137–140.
19. Kane J., Ingenito G.: Activity of aripiprazole in psychotic disoredrs: comparison with haloperidol and placebo. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2000, 3 (suppl. 1), S 124.
20. Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R. i in.: Efficacy and safety of aripiprazol and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2002, 63, 9, 763–771.
21. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D., Saha A., Carson W.H., Ali M., Archibald D., Ingenito G., Marcus R., Pigott T.: Efficacy and safety of aripiprazole vs haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacology* 2003, 6, 325–337.
22. Keck P.E., Marcus R., Tourkodimitris S., Ali M., Liebeskind A., Saha A., Ingenito G., Aripiprazole Study Group: A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am. J. Psychiatry* 2003, 160, 1651–1658.
23. Kegeles L.S., Abi-Dargham A., van Dyck C., Gil R., D'Souza C.D., Erdos J. i in.: Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000, 48 (7), 627–640.
24. Ketter T.A.: Evolving role novel antipsychotics for the management of acute mania. APA 2003, San Francisco.
25. Kujawa M., Saha A.R., Ingenito G. i in.: Aripiprazole for long-term maintenance treatment of schizophrenia [abstract P.4.E.032]. *Int. J. Neuropsychiatry.* 2002, 5 (suppl. 1), S 186–187.
26. Laruelle M., Abi-Dargham A.: Imaging drug action in schizophrenia: research update. *Eur. Psychiatry* 2003, 18, 32–37.
27. Lawler C.P., Prioleau C., Lewis M.M., Mak C., Jiang D., Schetz J.A. i in.: Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology* 1999, 20, 612–627.
28. Lieberman J., Carson W.H., Saha A.R. i in.: Meta-analysis of the efficacy of aripiprazole in schizophrenia [abstract P.4.E.031]. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2002, 5 (suppl. 1), S186.
29. Marder S.R.: Long-term effectiveness of antipsychotic therapies: real-world considerations. APA 2003, San Francisco.
30. Marder S.R., Tandon R.: Efficacy of aripiprazole (Abilify). Otsuka America Pharmaceutical, 2003.
31. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. i in.: Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr. Res.* 2003, 61, 123–136.
32. McGavin J.K., Goa K.L.: Aripiprazole. *CNS Drugs.* 2002, 16 (11), 779–786.
33. McRae A., Labbate L.A.: Aripiprazole: the latest antipsychotic. *Int. Drug Ther. Newsl.* 2003, 4, 25–32.
34. Meltzer H.Y.: The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999, 21 (suppl. 2), 106S–115S.
35. Millan M.J.: Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5HT)_{1A} receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 295, 853–861.
36. Moore H., West A.R., Grace A.A.: The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 1999, 46 (1), 40–45.
37. Newman-Tancredi A., Chaput C., Verrielle L., Millan M.J.: Clozapine is a partial agonist at cloned, human serotonin 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology* 1996, 35, 119–121.
38. Petrie J.L., Saha A.R., McEvoy J.P.: Aripiprazole, a new atypical antipsychotic: overview of phase 2 results [abstract]. Paper presented at: 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), December 1997, Waikiki, Hawaii.

39. Pigott T., Carson W.H., Saha A.R. i in.: Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J. Clin. Psychiatry.* 2003, 64, 1048–1056.
40. Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J., Carson W.H., Ali M., Stock E., Stringfellow J., Ingenito G., Maredr S.R.: Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003, 60, 681–691.
41. Pronssen E.P., Kleven M.S., Koek W.: Interactions between neuroleptics and 5-HT(1A) ligands in preclinical behavioral models for antipsychotic and extrapyramidal effects. *Psychopharmacology* 1999, 144, 20–29.
42. Richelson E., Souder T.: Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci.* 2000, 68, 29–39.
43. Seeman P.: Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1987, 1(2), 133–152.
44. Sesack S.R., Carr D.B.: Selective prefrontal cortex input to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiol Behav.* 2002, 77(4/5), 513–517.
45. Stahl S.M.: Dopamine system stabilizers, aripiprazole and the next generation of antipsychotics. Part 1. “Goldilocks” actions at dopamine receptors. *J. Clin. Psychiatry* 2001, 62, 11, 841–842.
46. Stock E., Saha A.R., Brunell R., Archibald D.G., Iwanmoto T., McQuade R.D.: Meta-analysis of cardiac safety with aripiprazole [abstract P.4.E.029]. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002, 5 (suppl. 1), S186.
47. Tamminga C.A.: Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *J. Neural Transm.* 2002, 109, 411–420.
48. Yeoung P., McQuade R.D., Carson W.H., Saha A. i in.: Aripiprazole and risperidone versus placebo in schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 2002, 17, (suppl. 1), 102–103.
49. Yokoi F., Gründer G., Biziere K., Stephane M., Dogan A.S., Dannals R.F., Ravert H., Suri A., Bramer S., Wong D.F.: Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacol* 2002, col 27, 2, 248–259.