

Aripiprazol v léčbě schizofrenie – jeho využití v klinické praxi

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.

Psychiatrická ambulance, Plzeň

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V současné době máme k dispozici k léčbě schizofrenie řadu antipsychotik. Aripiprazol je parciální agonista D2 a 5-HT1A a antagonist 5-HT2A receptorů. Patří mezi antipsychotika s nízkým výskytem nežádoucích účinků zejména z oblasti metabolických, jako je zvýšení hmotnosti, hladiny prolaktinu. Na 3 kazuistikách pacientů se schizofrenií ukazujeme, u koho lze aripiprazol v léčbě využít, pro jaký typ pacientů je vhodný.

Klíčová slova: aripiprazol, schizofrenie, účinnost, snášenlivost, augmentace, atypická antipsychotika.

Aripiprazole in the treatment of schizophrenia – its use in clinical practice

There are available many types of antipsychotics in recent days. Aripiprazole is a partial agonist of D2 and 5-HT1A and antagonist of 5-HT2A receptors. It belongs among antipsychotics with low occurrence of adverse events, especially metabolic like increase body weight, prolactin level. We demonstrate on 3 case reports of schizophrenic patients when is possible to use aripiprazole in their treatment.

Key words: aripiprazole, schizophrenia, efficacy, tollerability, augmentation, atypic antipsychotics.

Úvod

Aripiprazol byl uveden na trh v roce 2002 v indikaci léčba schizofrenie a patří do skupiny antipsychotik druhé generace. Jedná se o parciálního agonistu dopaminových D2 receptorů; tzn. pokud je endogenní aktivita dopaminu nízká, působí jako parciální agonista, pokud je vysoká, funguje jako antagonist. Dále je parciální agonista serotoninergních 5-HT1A a antagonist 5-HT2A receptorů (1).

V současné době je aripiprazol indikován k léčbě schizofrenie, dále k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy typu I a k prevenci nové manické fáze.

Účinnost a snášenlivost aripiprazolu byla potvrzena v řadě krátkodobých a dlouhodobých studií, včetně několika metaanalýz, kde byl srovnáván s placebem a s ostatními antipsychotiky jak první, tak i druhé generace (1, 2, 3).

Aripiprazol má příznivý profil nežádoucích účinků, jeho dobrá snášenlivost byla potvrze-

na v krátkodobých i v dlouhodobých studiích. Vzhledem k jeho mechanismu účinku a receptorovému profilu je možná jeho kombinace i s jinými antipsychotiky. Aripiprazol byl použit jako augmentace ke zlepšení antipsychotického efektu nebo ke snížení výskytu některých nežádoucích účinků (hyperprolaktinémie, zvýšené hmotnosti) (4, 5).

V současné době máme na výběr z velkého množství druhů antipsychotik a je někdy obtížné rozhodnout, pro koho je jaké antipsychotikum vhodné. Na základě následujících 3 kazuistik pacientů se schizofrenií bychom chtěli ukázat, co lze od aripiprazolu očekávat a pro jaký typ pacientů může být vhodnou léčebnou volbou.

Kazuistika č. 1

30letý muž je od roku 2013 léčen pro schizofrenii, v roce 2013 proběhla psychiatrická hos-

pitalizace, od propuštění je v péči psychiatrické ambulance.

Z rodinné anamnézy: Rodina je bez psychiatrické zátěže, pacient žije s rodiči, vztahy v rodině běžné, bez výraznějších konfliktů.

Z osobní anamnézy: Pacient nikdy vážněji nestonal, dlouhodobě se s ničím neléčí, před psychiatrickou hospitalizací neužíval trvale žádné léky.

V minulosti občas užil pervitin, jednalo se spíše o výjimečné experimentování, od 18 let kouří pravidelně marihuanu, od hospitalizace v roce 2013 výrazně omezil, kouří spíše víkendově, jiné návykové látky neužívá.

Pacient je svobodný, bezdětný, dlouhodobě bez stabilního partnerského vztahu. Vystudoval gymnázium, nyní dlouhodobě pracuje jako noční hlídač a má invalidní důchod z psychiatrické indikace.

Průběh onemocnění: Pacient byl před 3 lety hospitalizován pro akutní psychotickou ataku

s výraznou pozitivní psychotickou symptomatikou, diagnóza byla potvrzena psychologickým vyšetřením (se závěrem psychotická porucha s možností rozvoje schizofrenie). Již před hospitalizací ale dlouhodobě opakovaně selhával v zaměstnáních, v partnerských vztazích, neměl moc kamarádů, byl spíše uzavřený, samotářský. Pokoušel se dostat k policii, kde ale neprošel psychotesty.

Průběh léčby: Pacientovi byl nasazen během hospitalizace olanzapin v dávce 20 mg denně. Při této medikaci došlo postupně k odeznění floridní psychotické produkce, před propuštěním z hospitalizace byla dávka pro útlum snížena na 10 mg. Během ambulantní léčby byl na této antipsychotické medikaci kompenzovaný, spolupracoval a pravidelně docházel na kontroly. V klinickém obraze byla přítomná mírnější negativní symptomatika s emoční oploštělostí, ochuzením vztahů a zájmů. V průběhu cca půlroku ale došlo k postupnému, výraznému váhovému nárůstu, pacient přibral 25 kg. Nárůst váhy se nepodařilo zastavit ani úpravou životního stylu, edukací, zvýšením pohybové aktivity (limitováno psychickým stavem pacienta). Pro váhový nárůst, který pacientovi velmi vadil, a negativní symptomatiku (která vadila spíše jeho rodině – matce, sám pacient si ji příliš neuvědomoval) byla změněna antipsychotická medikace na aripiprazol. Převod medikace proběhl bez zakolísání stavu. Pacient v současné době užívá 2 roky aripiprazol v dávce 15 mg denně. Během této doby došlo k postupnému snížení hmotnosti cca o 10 kg. Pacient nyní funguje stabilně v zaměstnání, udržuje kontakty s několika kamarády, pravidelně chodí hrát fotbal, jezdí na kole, baví ho to. V běžném kontaktu v ambulanci je emočně živější, přiléhavější, více sdílný, udržuje oční kontakt.

Kazuistika č. 2

38letá žena je léčena pro schizofrenii od svých 17 let, kdy byla poprvé hospitalizována na oddělení dětské psychiatrie, pak byla dlouhodobě léčena ambulantně. Druhá hospitalizace pro relaps paranoidní schizofrenie proběhla v jejích 22 letech během studia na vysoké škole.

Z rodinné anamnézy: Rodina je bez psychiatrické zátěže.

Z osobní anamnézy: Pacientka nikdy vážněji nestonala. Je svobodná, bezdětná, dlouhodobě žije s partnerem, jsou spolu již 10 let, ve vztahu je spokojená. Vystudovala vysokou školu, pracuje v oboru, který vystudovala.

Průběh onemocnění: Pacientka byla v adolescentním věku hospitalizována pro psychotickou ataku, kdy v klinickém obraze dominovala paranoidní bludná produkce, sluchové halucinace. Druhá hospitalizace proběhla po pěti letech po vysazení antipsychotické medikace s obdobnou symptomatikou, stav byl diagnosticky uzavírán jako paranoidní schizofrenie. Od druhé hospitalizace do současnosti je léčena pouze ambulantně.

Průběh léčby: Po první hospitalizaci byla pacientka léčena klopazinem v dávce 300 mg, po 5 letech, kdy byla po psychické stránce plně v kompenzovaném stavu, byla antipsychotická medikace vysazena. Po vysazení AP medikace došlo během několika měsíců k relapsu psychotického onemocnění s výraznou paranoidní bludnou symptomatikou, pacientka byla podruhé hospitalizována.

V následující léčbě byla vystřídána řada antipsychotik: risperidon (vysazen pro hyperprolaktinémii), olanzapin (vysazen pro útlum a výrazný nárůst hmotnosti), quetiapin pouze s částečným efektem, cítila se hodně utlučená... Nakonec byla dlouhodobě (roky) celkem kompenzována na kombinaci citalopram 20 mg a ziprasidon 160 mg. V té době pacientka měla stabilní zaměstnání, partnerský vztah, ale v klinickém obraze dominovala negativní symptomatika: emoční oploštělost, nepřiléhavost, cítila se hodně unavená, práci zvládala při zvýšeném úsilí, měla problémy se soustředěním... Z tohoto důvodu byla antipsychotická medikace změněna na aripiprazol, převod proběhl bez zhoršení psychického stavu. V prvních týdnech se pacientka cítila stejně, ale postupem času došlo k oživení, intenzivnějšímu vnímání emocí, což bylo pro ni zpočátku nezvyklé. V zaměstnání začala lépe fungovat. Nyní je 3 roky léčena aripiprazolem v dávce 15 mg denně, stav je zcela stabilizovaný.

Kazuistika č. 3

45letý muž je léčen pro schizofrenii od 19 let, pro tuto diagnózu byl opakovaně hospitalizovaný, stav byl diagnosticky uzavírán jako paranoidní schizofrenie. Poslední hospitalizace byla v roce 2006, od té doby je léčen ambulantně.

Z rodinné anamnézy: Rodina je bez psychiatrické zátěže.

Z osobní anamnézy: Pacient nikdy vážněji nestonal. Je svobodný, bezdětný, žije sám. Pravidelně se stýká s bratrem, se zbytkem rodiny

je již roky bez kontaktu. Je vyučený instalatér, několik let pracoval v oboru, nyní je dlouhodobě v invalidním důchodu z psychiatrické indikace.

Průběh onemocnění: Pacient je od 19 let léčen pro schizofrenii, v průběhu let byl opakovaně hospitalizován, v klinickém obraze vždy dominovala paranoidní bludná produkce, sluchové halucinace, obavy, nejistota, úzkosti. Stav byl diagnosticky uzavírán jako paranoidní schizofrenie. Poslední hospitalizace byla v roce 2006, od té doby do současnosti je léčen ambulantně.

Průběh léčby: první roky byl vždy léčen antipsychotiky první generace, užíval perfenazin a haloperidol. Medikace byla měněna z důvodu nedostatečné účinnosti a špatné snášenlivosti, po medikaci haloperidolem došlo k rozvoji extrapyramidové symptomatiky. Z atypických antipsychotik užíval risperidon, který byl vysazen pro hyperprolaktinémii. Při poslední hospitalizaci mu byla nasazena medikace klopazinem v dávce 300 mg. Na této medikaci byl relativně stabilizovaný až do počátku roku 2015, kdy došlo ke zhoršení psychického stavu: objevila se bludná produkce: podezřívavost, obavy, že je nemocný, že se někomu v okolí něco stane, úzkost. Medikace klopazinem byla postupně navýšena na 450 mg. Při této dávce došlo ke zmírnění psychotické produkce, ale ne k jejímu úplnému vymizení. Pacient si však stěžoval na útlum, ospalost, sucho v ústech a odmítal medikaci ve vyšší dávce užívat. Klopazin byl snížen na původních 300 mg, což byla dávka bez výskytu nežádoucích účinků a ke stávající antipsychotické medikaci byl přikombinován aripiprazol v dávce 15 mg. Došlo k postupnému vymizení psychotické symptomatiky. Pacient medikaci dobře toleruje bez výskytu nežádoucích účinků. Aktuálně je více než rok stabilizovaný na kombinaci klopazinu 300 mg a aripiprazolu 15 mg denně. Dochází pravidelně na ambulantní kontroly, zvládá domácnost s dopomocí bratra, má kamaráda, se kterým hraje šachy.

Diskuze

U všech tří kazuistik byl aripiprazol užít až jako další léčebná volba, buď pro nedostatečnou účinnost předchozí antipsychotické medikace, anebo pro výskyt nežádoucích účinků (hyperprolaktinémie, metabolické parametry, zvýšení hmotnosti).

Účinnost a snášenlivost aripiprazolu byla potvrzena v krátkodobých a dlouhodo-

bých studiích, kde byl srovnáván s placebem a s ostatními antipsychotiky první a druhé generace (1, 3).

Khanna a kol. publikovali v roce 2014 souhrn studií, které srovnávaly účinnost aripiprazolu s ostatními atypickými antipsychotiky v léčbě schizofrenie a schizofrenních psychóz. Do souhrnu bylo zařazeno 174 randomizovaných studií (n = 17 244). Aripiprazol byl srovnáván s klozapinem, olanzapinem, quetiapinem, risperidonem a ziprasidonem. Aripiprazol byl srovnatelně účinný v ovlivnění psychotické symptomatiky, ale ve srovnání s risperidonem měl nižší výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků a nižší váhový nárůst než olanzapin (6).

V roce 2014 Charpeaud a kol. publikovali souhrn, do kterého bylo zařazeno 22 randomizovaných, dvojitě zaslepených studií s aripiprazolem v léčbě schizofrenie. V léčbě akutní agitovanosti se ukázaly účinné nižší dávky aripiprazolu (10 mg a méně), zatímco pro dosažení antipsychotického efektu v akutní a dlouhodobé léčbě je optimální dávkování vyšší, v rozmezí 10–25 mg (7).

Aripiprazol má příznivý profil nežádoucích účinků. Léčba antipsychotiky je často spojo-

vána s výskytem metabolických nežádoucích účinků, jako je zvýšení hmotnosti, poruchy lipidového metabolismu, vyšší riziko rozvoje diabetu. Metaanalýza z roku 2014 (4) sledovala změny hmotnosti a BMI (body mass index) při léčbě antipsychotiky. Bylo zařazeno 307 studií s klasickými a atypickými antipsychotiky. Všechna antipsychotika s výjimkou amisulpridu, aripiprazolu a ziprasidonu byla spojena se zvýšením hmotnosti. Při pokračující medikaci docházelo u pacientů k neustálenému nárůstu hmotnosti. Amisulprid, aripiprazol a ziprasidon měly na hmotnost neutrální vliv i při dlouhodobém podávání. Nejrizikovější ohledně zvýšení hmotnosti byly olanzapin a klozapin (5).

U druhé a třetí kazuistiky se u obou pacientů vyskytla zvýšená hladina prolaktinu; u pacientky s následnou amenoreou, u muže byla prokázána pouze laboratorně. Hyperprolaktinémie patří mezi časté nežádoucí účinky antipsychotické medikace, je spojena s poruchami menstruačního cyklu, sexuálními dysfunkcemi a je důvodem k úpravě anebo změně léčby. Zvýšení hladiny prolaktinu nebylo při léčbě aripiprazolem pro-

kázáno jak v krátkodobých, tak i dlouhodobých studiích. Byla publikována řada studií včetně metaanalýzy z roku 2015, kdy přidání nízkých dávek aripiprazolu k předchozí antipsychotické léčbě u pacientů s hyperprolaktinémií vedlo ke snížení hladiny prolaktinu (4).

V roce 2015 vyšla metaanalýza, která se týkala využití aripiprazolu jako augmentace jiné antipsychotické medikace (klozapin), do metaanalýzy byly zahrnuty 4 studie kontrolované placebem. Augmentace aripiprazolem byla spojena s lepším ovlivněním jak pozitivní, tak i negativní psychotické symptomatiky při zachování dobré snášenlivosti. Dále byl prokázán pozitivní vliv na snížení hmotnosti, snížení hladiny cholesterolu. Ostatní metabolické parametry (glukóza a TAG) ovlivněny nebyly (8).

Závěr

Aripiprazol je účinný v léčbě schizofrenie, jeho účinnost je srovnatelná s ostatními atypickými antipsychotiky. Jeho další pozitivní vlastností je dobrá snášenlivost, nízký výskyt nežádoucích účinků, neutrální vliv na hmotnost, hladinu prolaktinu a ostatní metabolické parametry.

LITERATURA

1. Citrome L. A review of aripiprazole in the treatment of patients with schizophrenia or bipolar I disorder, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2006; 2(4): 427–443.
2. European Medicines Agency, www.ema.europa.eu. Aripiprazol, poslední revize 21. 04. 2016
3. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al. 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.

4. Meng M, Li W, Zhang S, Wang H, Sheng J, Wang J, Li C. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015; 27(1): 4–17.
5. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(4): e94112.
6. Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, Leucht S, Xia J. Aripiprazole versus other atypical

- antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2(1): CD006569.
7. Charpeaud T, Samalin L, Llorca PM. Efficacy of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: what dose is required? *Encephale* 2014; 40(1): 62–73.
8. Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015; 62: 38–47.

Sekce pro hypnózu Psychiatrické společnosti ČPS pořádá

32. KURZ HYPNÓZY PRO LÉKAŘE A KLINICKÉ PSYCHOLOGY

v Psychiatrické nemocnici v Kroměříži pod vedením prof. PhDr. Stanislava Kratochvíla
ve dnech 3.–7. 10. 2016.

Informace a formulář přihlášky na mailové adrese kratochvils@pnkm.cz