

Aripiprazol v léčbě bipolární poruchy – jeho využití v klinické praxi

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.

Psychiatrická ambulance, Psychiatrie s.r.o., Plzeň

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Aripiprazol je atypické antipsychotikum (parciální agonista D2 a 5-HT1A a antagonist 5-HT2A receptorů). Aripiprazol je účinný v krátkodobé i dlouhodobé léčbě bipolární afektivní poruchy. Na 3 kazuistikách pacientek léčených pro bipolární poruchu ukazujeme možnosti využití aripiprazolu v léčbě tohoto onemocnění.

Klíčová slova: aripiprazol, bipolární afektivní porucha, účinnost, snášenlivost, augmentace, atypická antipsychotika.

Aripiprazole in the treatment of bipolar disorder – its use in the clinical practice

Aripiprazole is atypical antipsychotik (partial agonist of D2 and 5-HT1A and antagonist of 5-HT2A receptors). Aripiprazole is effective in the short and longterm treatment of bipolar affective disorder. We demonstrate on 3 case reports of bipolar patients when is possible to use aripiprazole in the treatment of this disorder.

Key words: aripiprazole, bipolar affective disorder, efficacy, tollerability, augmentation, atypic antipsychotics.

Úvod

Aripiprazol je atypické antipsychotikum, které je na trhu od roku 2002. Jedná se o parciálního agonistu dopaminových D2 a serotoninových 5-HT1A receptorů, dále působí jako antagonist 5-HT2A receptorů. Díky tomuto receptorovému profilu normalizuje endogenní aktivitu dopaminu (tzn. při nízké aktivitě funguje jako parciální agonista, zatímco při vysoké jako antagonist) (1).

Aripiprazol je v současné době kromě schizofrenie indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy typu I a k prevenci nové manické epizody u dospělých, u kterých se již převážně manické epizody vyskytly a reagovaly na léčbu aripiprazolem. Dále je aripiprazol indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy I u dospívajících ve věku 13 let a starších (1).

Aripiprazol je účinný v léčbě bipolární poruchy, jeho účinnost byla prokázána řadou stu-

dií v akutní, pokračovací fázi léčby a v profylaxi. Aripiprazol je účinnější než placebo a srovnatelně účinný s aktivními komparátory (stabilizátory nálady, ostatní antipsychotika). Účinnost aripiprazolu v léčbě bipolární poruchy (BIP) byla prokázána jak v monoterapii, tak i v kombinaci s ostatními stabilizátory nálady, jako je lithium a valproát (2, 3, 4, 5).

Tento článek navazuje na publikaci v předchozím čísle časopisu, která byla věnována využití aripiprazolu v léčbě schizofrenie. Na konkrétních případech 3 pacientek léčených pro bipolární afektivní poruchu bychom chtěli ukázat, kdy je možné aripiprazol u této diagnostické skupiny užít, pro koho je vhodný a co lze od léčby tímto atypickým antipsychotikem očekávat.

Kazuistika č. 1 63letá žena je léčena pro bipolární afektivní poruchu od roku 1990, během léčby byla opakovaně hospitalizována vždy pro rozvoj manické epizody. Poslední hospitalizace proběhla ze stejného důvodu před 2 lety v roce 2014, od propuštění je v péči psychiatrické ambulance.

Z rodinné anamnézy: Rodina je bez psychiatrické zátěže, pacientka žije s bývalým manželem, má 2 děti, vztahy v rodině jsou dobré.

Z osobní anamnézy: Pacientka je léčena pro arteriální hypertenzi, během hospitalizace na psychiatrii zjištěna vyšší hladina glukózy, dodržuje diabetickou dietu, jinak je zdravá. Pacientka je rozvedená, má 2 děti, žije s bývalým manželem. Dříve pracovala jako elektromechanička, od roku 2006 je v invalidním důchodu z psychiatrické indikace.

Průběh onemocnění: Pacientka je léčena od roku 1990 pro bipolární afektivní poruchu, byla opakovaně hospitalizována na psychiatrii, poslední hospitalizace proběhla v roce 2014 (propuštěna s diagnózou bipolární afektivní porucha, manická fáze s psychotickými příznaky). U pacientky v průběhu onemocnění jednoznačně převažují manické epizody, pro které byla opakovaně hospitalizována. Depresivní symptomatika byla zachycena minimálně, krátkodobě během ambulantní léčby. V klinickém obraze

manické fáze dominuje nespavost, dále nadnesená nálada, pacientka utrácí peníze, nakupuje zbytečné věci, je rezonantní, často konfliktní. K nástupu (rozvoji mánie) dochází vždy velmi rychle, kdy je to otázka několika málo dní.

Průběh léčby: Pacientka během let léčby vystřídala poměrně velký počet druhů různé medikace, v počátečních letech onemocnění užívala lithium, ale léčbu často vysazovala, řada dekompenzací psychického stavu byla zřejmě jako následek nespoleupráce a vysazení medikace.

V léčbě byla dále vystřídána řada antipsychotik. Užívala olanzapin, který ale pacientka sama vysadila pro velký nárůst hmotnosti a vyšší chuť k jídlu. Druhým atypickým antipsychotikem byl risperidon a následně quetiapin. Z poslední hospitalizace před 2 lety byla prouštěna na kombinaci depotní medikace flufenazin deka-noát 25 mg á 3 týdny, quetiapin 200 mg na noc, valproát 900 mg denně. Na této kombinaci byla pacientka několik měsíců v ambulantní léčbě relativně kompenzovaná, v léčbě spolupracovala, docházela pravidelně na kontroly, kontrolní hladiny valproátu byly v terapeutickém rozmezí. Došlo však postupně k rozvoji extrapyramidové symptomatiky: třes rukou, svalová ztuhlost, v krevním obraze byla nízká hladina leukocytů. Nejprve byl prodloužen interval depotní medikace, ale bez výraznějšího vlivu na extrapyramidové nežádoucí účinky, které pacientce velmi vadily a byly jí nepříjemné. Z důvodu výskytu nežádoucích účinků při antipsychotické medikaci (extrapyramidový syndrom, leukopenie) a vzhledem k tomu, že pacientka v léčbě delší dobu spolupracovala, jsme postupně vysadili medikaci quetiapinem, pacientce byl nasazen aripiprazol v dávce 15 mg a během dalších 2 měsíců byla vysazena depotní medikace flufenazinem. V současné době je pacientka léčena kombinací aripiprazol 15 mg denně, valproát 1 000 mg denně, na této léčbě je více než rok stabilizovaná, bez výkyvů nálady. Na kontroly pravidelně dochází, spolupracuje, dochází pravidelně na kontrolní nábery jaterních testů a hladiny valproátu. Došlo k vymizení extrapyramidové symptomatiky a úpravě hodnot krevního obrazu, respektive k normalizaci hladiny leukocytů.

Kazuistika č. 2 18letá žena je léčena pro bipolární afektivní poruchu od svých 17 let, kdy byla poprvé hospitalizována na oddělení dětské psychiatrie, nyní je léčena ambulantně.

Z rodinné anamnézy: Rodina je bez psychiatrické zátěže.

Z osobní anamnézy: Pacientka nikdy vážněj nestonala. Pacientka je svobodná, bezdětná, žije s rodiči a sourozenci, doma je spokojená, vychází spolu dobře. Studuje gymnázium, v současné době díky onemocnění opakuje ročník, od září bude nastupovat do posledního ročníku.

Průběh onemocnění: Pacientka byla v adolescentním věku hospitalizována pro rozvoj manické epizody, kdy v klinickém obraze dominovala nadnesená nálada. Měla chuť se se všemi kamarády, objímala je, byla hodně společenská, což normálně neodpovídá jejímu přirozenému chování a povaze, kdy je spíše v pozadí, stydlivější, tišší, má pár kamarádek. Měla plno nápadů, téměř nepotřebovala spát, ale necítila se vůbec unavená. Rozvoji manické epizody předcházela cca 3týdenní fáze, kdy se necítila dobře, byla podrážděná, místy plačtivá, nedokázala to přesně popsat, měla kolísavou náladu, cítila napětí... potíže se objevily v souvislosti se studiem v zahraničí, které pro ni bylo velmi psychicky náročné (pobyt v cizím prostředí, cizí jazyk, byla poprvé delší dobu odloučená od rodiny...). Stav byl diagnosticky uzavírán jako manická fáze v rámci bipolární afektivní poruchy (předchozí epizoda odpovídala spíše smíšené fázi), od propuštění z hospitalizace do současnosti je léčena pouze ambulantně.

Průběh léčby: Během hospitalizace byla pacientce pro manickou symptomatiku nasazena medikace risperidonom, ale došlo k rozvoji hyperprolaktinémie a pacientka přestala menstruovat. Z toho důvodu byla medikace změněna na aripiprazol 15 mg a byl přikombinován lamotrigin v dávce 100 mg denně.

Nyní je 1 rok léčena aripiprazolem v dávce 15 mg denně a lamotriginem 100 mg denně, stav je zcela stabilizovaný. Vrátila se do školy, nyní je v maturitním ročníku, školu zvládá. Vrátila se ke svým koníčkům, stýká se se spolužáky.

Kazuistika č. 3 24letá žena je léčena pro bipolární afektivní poruchu od roku 2014, léčba probíhá po celou dobu ambulantně, pacientka zatím nebyla hospitalizována.

Z rodinné anamnézy: Rodina je bez psychiatrické zátěže.

Z osobní anamnézy: Pacientka je léčena pro hypofunkci štítné žlázy, jinak nikdy vážněj nestonala. Je svobodná, bezdětná, žije s rodiči

a starším bratrem. Je vyučená, od roku 2009 má částečný invalidní důchod z psychiatrické indikace, dlouhodobě pracuje v chráněné dílně.

Průběh onemocnění: Pacientka je od 22 let léčena pro bipolární poruchu, po celou dobu onemocnění je léčena ambulantně. Prodělala jednu manickou a jednu smíšenou epizodu, kdy v klinickém obraze dominovala nadnesenost nálady, nespavost, manická bludná produkce, podrážděnost, rezonance...

Průběh léčby: Pacientka se poprvé do ambulance dostavila pro zhoršení nálady v souvislosti se změnami v zaměstnání a problémy doma. V klinickém obraze dominovala spíše podrážděnost a napětí než smutná nálada. Byla více hádavá, konfliktní, hůře spala a neměla chuť k jídlu... Byla jí nasazena léčba sertralinem v dávce 50 mg, pacientka však léčbu špatně snášela, popisovala od prvních dní nevolnost, zvracení, neklid. Po 2 týdnech se dostavila na kontrolu s matkou, která popisovala zhoršení stavu. Pacientka byla více podrážděná, urychlená, nespala, málo jedla. Měla řadu nereálných nápadů, co by chtěla dělat za zaměstnání, snažila se navazovat vztahy s opačným pohlavím... pokud se jí rodina snažila usměrnit, byla rezonantní, podrážděná, hádavá... Pro rozvoj (přesmyk) do manické epizody byla vysazena antidepresivní medikace a byla nasazena léčba aripiprazolem s postupným navýšením dávky na 15 mg. Během několika týdnů došlo k úpravě psychického stavu a odeznění manické symptomatiky. Pacientka si však stěžovala na nevolnost v souvislosti s užíváním aripiprazolu, proto byla dávka snížena na 10 mg, kterou již toleruje dobře bez výskytu nežádoucích účinků. V současnosti je pacientka 1,5 roku na medikaci aripiprazol 10 mg denně kompenzovaná, bez další prodělané fáze bipolární poruchy, léčí se ambulantně, pravidelně dochází na kontroly, chodí do zaměstnání.

Diskuze

U prvních dvou pacientek byl aripiprazol užít až jako další léčebná volba, důvodem byla buď nedostatečná účinnost předchozí léčby, anebo výskyt nežádoucích účinků (a to zejména z oblasti nárůstu hmotnosti, zvýšené hladiny prolaktinu, výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků). U třetí pacientky byl aripiprazol užít v první volbě. V kazuistikách je popsána léčba aripiprazolem jak v monoterapii, tak i v kombinaci s jiným stabilizátorem nálady – valproátem.

Účinnost a snášenlivost aripiprazolu v léčbě bipolární poruchy byla prokázána v řadě krátkodobých i dlouhodobých studií. V roce 2011 byla provedena metaanalýza sledující účinnost aripiprazolu léčbě manických a smíšených epizod v rámci bipolární poruchy u dospělých pacientů. Do metaanalýzy byly zařazeny randomizované krátkodobé i dlouhodobé studie. Aripiprazol byl účinný v krátkodobé léčbě bipolární poruchy, v dlouhodobé léčbě zabraňoval rozvoji další manické epizody u pacientů, kteří odpověděli na léčbu aripiprazolem v akutní fázi. Odpověď na léčbu byla patrná již od 3. dne léčby (5).

V roce 2016 Meduri a kol. publikovali metaanalýzu krátkodobých studií (3–12 týdnů), které sledovaly účinnost a bezpečnost aripiprazolu v léčbě bipolární poruchy u dětí a dospělých. Do metaanalýzy byly zařazeny jak randomizované, dvojitě zaslepené, tak i observační studie, které testují účinnost preparátu v běžných podmínkách klinické praxe. Aripiprazol byl účinný v léčbě manické a smíšené symptomatiky v rámci bipolární poruchy s nízkým výskytem nežádoucích účinků (zejména hyperprolaktinémie) jak dospělých, tak i u dětských pacientů (2).

U prvních dvou pacientek se vyskytly nežádoucí účinky předchozí antipsychotické léčby, pro které bylo nutné léčbu změnit (hyperprolaktinémie, nárůst hmotnosti, pokles hladiny leukocytů, výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků). V roce 2014 Bak a kol. publikovali metaanalýzu (6), kde byly sledovány změny hmotnosti a BMI (body mass index) při léčbě antipsychotiky. Do metaanalýzy bylo zařazeno 307 studií s klasickými a atypickými antipsycho-

tiky. Naprostá většina antipsychotik byla spojena s rizikem nárůstu hmotnosti jak v krátkodobém užívání, tak i při dlouhodobé léčbě. Dlouhodobá léčba antipsychotiky byla spojena s pokračujícím nárůstem hmotnosti, který byl vyšší u lékově naivních pacientů. Výjimku tvořily tři preparáty: amisulprid, aripiprazol a ziprasidon. Krátkodobé i dlouhodobé užívání těchto tří antipsychotik má na hmotnost neutrální vliv. Nicméně převod na antipsychotika s neutrálním vlivem na hmotnost nemusí být spojen s váhovým úbytkem. Nejrizikovější ohledně zvýšení hmotnosti byly olanzapin a klozapin (6).

U první pacientky byla popsána leukopenie při léčbě: valproát, quetiapin a flufenazin dekanóat. Medikace quetiapinem je spojena s nízkým rizikem rozvoje leukopenie nebo neutropenie, v tomto případě je doporučováno ukončení léčby (7). Dále byla publikována řada kazuistik, kde je při léčbě quetiapinem popisován výskyt leukopenie a trombocytopenie. Leukopenie je po vysazení medikace vratná (8). Na snížení počtu bílých krvinek se také může podílet medikace valproátem. V literatuře je uváděn vyšší výskyt neutropenie při léčbě valproátem (9), vyšší riziko snížení počtu bílých krvinek je spojeno s kombinací valproát a quetiapin (10). V této první kazuistice byla pacientka léčena valproátem již dlouhodobě (několik let). K rozvoji leukopenie došlo až při kombinaci s antipsychotikem (quetiapine), po jeho vysazení došlo k normalizaci krevního obrazu.

Poměrně častým a závažným nežádoucím účinkem antipsychotické léčby je hyperprolaktinémie. V klinickém obraze je vyšší hladina

prolaktinu spojena s poruchami menstruačního cyklu, sexuálními dysfunkcemi a při dlouhodobém výskytu s vyšším rizikem rozvoje osteoporózy. Léčba aripiprazolem má minimální riziko rozvoje hyperprolaktinémie, výskyt zvýšené hladiny prolaktinu při léčbě aripiprazolem byl jak v krátkodobých, tak i dlouhodobých studiích srovnatelný s placebem. V roce 2015 Meng a kol. publikovali metaanalýzu, kdy přidání aripiprazolu k předchozí antipsychotické léčbě u pacientů s hyperprolaktinemií vedlo ke snížení hladiny prolaktinu (11).

Řada našich pacientů je léčena dlouhodobě a užívají často kombinace psychofarmak. U první pacientky byl aripiprazol užít v kombinaci s valproátem. Účinnost aripiprazolu v léčbě bipolární poruchy byla prokázána jak v monoterapii tohoto onemocnění, tak i v řadě studií byla potvrzena dobrá snášenlivost a účinnost v kombinaci se stabilizátory nálady (jednalo se o kombinaci s valproátem a lithiem) (3, 4).

Závěr

Aripiprazol je účinný v léčbě bipolární poruchy, jeho účinnost byla prokázána v krátkodobých a dlouhodobých studiích u pacientů s manickou a smíšenou fází v rámci bipolární poruchy. V klinické praxi je výhodnou léčebnou volbou zejména pro pacienty s rizikem nárůstu tělesné hmotnosti a výskytem hyperprolaktinémie při jiné antipsychotické léčbě. Vzhledem k mechanismu účinku lze aripiprazol užít i v kombinaci se stabilizátory nálady nebo jinými antipsychotiky, a to u pacientů, u kterých předchozí léčba nevede k plné kompenzaci psychického stavu.

LITERATURA

1. European Medicines Agency, www.ema.europa.eu. Aripiprazol, poslední revize 21. 04. 2016.
2. Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V, Balestrieri M, Isola M, Brambilla P. A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. *J Affect Disord* 2016; 191: 187–208.
3. Dhillon S. Aripiprazole: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *Drugs*. 2012; 72(1): 133–162.
4. Brown R, Taylor MJ, Geddes J. Aripiprazole alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;

12: CD005000.

5. Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2011; 133(3): 361–170.
6. Bak M, Franssen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(4): e94112.
7. European Medicines Agency, www.ema.europa.eu. Quetiapin.
8. Fan KY, Chen WY, Huang MC. Quetiapine-associated leukopenia and thrombocytopenia: a case report. *BMC Psychiatry* 2015; 7(15): 110.

9. Rahman A, Mican LM, Fischer C, Campbell AH. Evaluating the incidence of leukopenia and neutropenia with valproate, quetiapine, or the combination in children and adolescents. *Ann Pharmacother* 2009; 43(5): 822–830.
10. Park HJ, Kim JY. Incidence of Neutropenia With Valproate and Quetiapine Combination Treatment in Subjects With Acquired Brain Injuries. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97(2): 183–188.
11. 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.