

EGY PARCIÁLIS DOPAMIN RECEPTOR AGONISTA HATÁSÚ, ÚJ ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUM (ARIPIPRAZOL)

Kerpel-Fronius Sándor^{1*} · Lóránt Miklós²

¹ Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Budapest

² Bristol-Myers Squibb Kft, Budapest

*Kerpel-Fronius Sándor a Bristol-Myers Squibb tudományos tanácsadója

Érkezett: 2004.10.2.

Elfogadva: 2004.11.30.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az aripiprazol a D₂ receptorokon parciális agonistaként hat, szemben a többi antipszichotikummal, melyek tiszta antagonistát hatást fejtenek ki. A nagy receptor tartalékkal rendelkező autoreceptorokon elsősorban az agonista, míg poszt-szinaptikusan az antagonistát hatás érvényesül. Az aripiprazol ezenkívül az 5-HT_{2A} receptoron antagonistát, az 5-HT₁ receptoron parciális agonista hatású. Az aripiprazol tehát a dopamin és a szerotonin rendszer stabilizátoraként működik. A két rendszerre kifejtett kiegyenlítő hatása következtében kedvezően hat a pozitív és negatív tünetekre, a szorongásra és a kognitív funkciókra egyaránt. Kiemelten fontos, hogy igen ritkán okoz extrapiramidális tüneteket, prolaktin szint emelkedést, QT intervallum meghosszabbodást, metabolikus zavart, amik kifejezetten rontják a betegek egészségi állapotát, közérzetét, életminőségét és kezelési fegyelmét. Rendkívül alacsony H₁ és muscarin receptor affinitása miatt az aripiprazol gyakorlatilag alig okoz hízást. Kifejezett klinikai hatékonysága és kedvező mellékhatás-profilja a klinikai gyakorlatban jól alkalmazhatóvá teszi az aripiprazolt.

KULCSSZAVAK: aripiprazol, antipszichotikumok, dopamin, szkizofrénia

A NEW ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC WITH PARTIAL DOPAMINE AGONIST EFFECT (ARIPIPRAZOLE)

Aripiprazole act as a partial agonist on the D₂ receptors in contrast to the other antipsychotic agents which exert a pure antagonist action. In the autoreceptors with large receptor reserve aripiprazole shows primarily agonistic action, while postsynaptically its antagonistic action becomes predominant. In addition aripiprazole is an antagonist at the 5-HT_{2A} receptor and a partial agonist on the 5-HT₁ receptor. On the basis of these receptor actions it is suggested that aripiprazole works as a stabilizer of both the dopaminergic and serotonergic systems. Probably due to this dual stabilizing effect aripiprazole ameliorates positive and negative as well as anxiety and cognitive symptoms. Especially the very rare extrapyramidal symptoms, prolactin level elevation, QT-interval lengthening and absence of severe body weight increase and metabolic disturbances are noteworthy, which all seriously impair the health condition, the quality of life and the therapy adherence of the patients. Due to the very low affinity of aripiprazole to the H₁ and muscarinic receptors aripiprazole practically does not lead to increase of body weight. The significant clinical efficacy coupled with good tolerability assures high level clinical effectiveness for aripiprazole in the broad clinical practice.

KEYWORDS: aripiprazole, antipsychotics, dopamine, schizophrenia

Az aripiprazol farmakológiai tulajdonságai

Az atípusos antipszichotikumok megjelenése komoly előrelépést jelentett a szkizofréniaiban szenvedő betegek gyógykezelésében. Ezekkel a sze-

rekkel sikerült először javítani a szkizofrénia pozitív tüneteinek kívül a negatív, affektív és kognitív tüneteket is. A csoport közös tulajdonsága, hogy adagolásuk során jóval ritkábban jelentkeznek az extrapiramidális tünet együttes (EPS) és a prolak-

tin szint emelkedés. Ezek a tünetek a klasszikus, ún. típusos antipszichotikumok jellemző mellékhatásai, a kezelés korai megszakításának és az eredménytelen terápiának leggyakoribb okai. Az atípusos szerek a fenti közös tulajdonságukon túl, igen heterogén gyógyszer csoportot alkotnak kémiai szerkezetük, receptor affinitásuk és farmakológiai tulajdonságaik tekintetében.¹¹

Valamennyi típusos és atípusos szer közös tulajdonsága az erős D₂ receptor affinitás (1. táblázat).⁵ A vegyületek antipszichotikus hatékonysága és mellékhatásai is kapcsolatba hozhatók a D₂ receptoron kifejtett hatásukkal. A klinikumban eddig alkalmazott típusos és atípusos antipszichotikumok egyaránt D₂ receptor antagonisták, gátolják a mesolimbicus, illetve a nigrostriatális dopaminerg pályákat. A mesolimbicus pályán kifejtett gátló hatás felelős a kedvező antipszichotikus hatásért, míg a nigrostriatális pálya gátlása okozható az extrapiramidális tünetek megjelenéséért. A tubero-infundibuláris dopamin rendszer aktivitás-csökkenése prolaktin szint emelkedéshez és következményes szexuális zavarokhoz vezet. Még nem tisztázott azonban, hogy milyen további mechanizmusoknak köszönhető a EPS és a prolaktin szint csökkenése az atípusos antipszichotikumok esetében. Egyes vélemények szerint e szerek erős 5-HT_{2A} receptor kötődése, pontosabban az 5-HT_{2A} receptor affinitásnak a D₂ receptor affinitáshoz viszonyított aránya áll a jelenség mögött. A legnagyobb arányszámot ziprasidon esetében írták le, és ezzel magyarázzák a ziprasidon kedvező tulajdonságait.³⁴ Ennek a feltételezésnek ellentmond az a tény, hogy számos típusos vegyület is nagy affinitással kötődik az 5-HT_{2A} receptorhoz, továbbá az, hogy az amisulpirid nem kötődik 5-HT_{2A} receptorhoz.^{18,21,29,36} Más vélemény szerint a D₂ receptorhoz gyengébben kötődő vegyületek gyorsabban disszociálnak a receptorról, és ez a kisebb affinitásból adódó gyors disszociáció vezetne az atípusos tulajdonsághoz.²⁰

Az aripiprazol esetében egy újabb hatásmechanizmus játszik döntő szerepet az atípusos tulaj-

donságok kialakításában; erősen kötődik a D₂ receptorhoz, azonban a receptoron nem teljes antagonistá, hanem parciális agonista hatást vált ki. E jelenség farmakológiai következményeinek leírásához érdemes röviden áttekinteni a receptorok aktiválásával kapcsolatos modern elképzeléseket. Az okkupációs receptor elmélet szerint az agonista-receptor komplex az elfoglalt receptorok számával arányosan stimulálja a biológiai rendszert. Teljes agonistának azok az anyagok tekinthetők, melyek a receptorok elfoglalásakor maximális biológiai aktivitást képesek kiváltani. Ezzel szemben a részleges (parciális) agonisták maximális receptor okkupancia esetén is csak a lehetséges biológiai válasz tört részét képesek létrehozni. A receptor kötődés aktiválja a receptorhoz kapcsolt jelátviteli rendszert, amit specifikus szöveti tényezők befolyásolnak. Ebből következik, hogy számos teljes agonista már a receptorok kis hányadának a lekötésekor is maximális biológiai választ vált ki. Ehhez a megfigyeléshez kapcsolódik a receptor tartalék fogalma, továbbá az, hogy a receptor tartalék növekedésével csökken a linearitás a receptor okkupancia és a kiváltott hatás között. Az agonistára és a receptor viszonyára jellemző az ún. aktiválási tényező (intrinsic aktivitás), ami egy vegyület agonista hatásának mértékét a teljes agonista aktivitásának arányában adja meg. Antagonistáknak nevezzük azokat a ligandokat, melyek a receptorhoz kötődve nem képesek biológiai választ kiváltani.^{12,32}

A dopaminerg receptorok a G-proteinhez kapcsolt nagy család tagjai. Az agonisták nagyobb affinitással kötődnek a G-proteinhez kötött receptorhoz, mint a szabad receptorhoz. Az aripiprazol agonista voltára utal, hogy a D₂ receptor kapcsolódása a G-proteinhez kétszeresére emeli a receptor affinitását aripiprazol iránt. Burris és mtsai⁴ kimutatták továbbá, hogy az aripiprazol D₂ receptoron kifejtett biológiai hatása a sejteken található receptor számtól függően változik. Szövettenyészetben exprimált humán rekombinálat D_{2L} receptorokat alkilezéssel fokozatosan inaktiválták. A

1. táblázat. Egyes atípusos antipszichotikumok receptor affinitása (K_i, nM) (Goodnick és Jerry nyomán¹¹ módosítva)

Receptor	Olanzapin	Risperidon	Quetiapin	Ziprasidon	Aripiprazol
D ₂	20	2,2	180	3,1	0,45
5-HT _{2A}	3,3	0,29	220	0,39	3,4
5-HT _{2C}	10	10	1400	0,72	15
5-HT _{1A}	2100	210	230	2,5	4,4
₁	54	1,4	15	13	47
H ₁	2,8	19	8,7	47	67

teljes receptor számmal rendelkező sejtekben az aripiprazol részleges agonista hatása a dopamin hatásának megközelítően 85-90%-át tette ki. A receptor inaktiváció a dopamin maximális agonista aktivitását alig befolyásolta, ezzel szemben az aripiprazol agonista hatását jelentősen csökkentette. A receptor tartalék csökkenésével tehát az aripiprazol agonista hatása is csökken. Következésképpen kevés receptor szám mellett az aripiprazol főleg dopamin antagonistaként viselkedik. A receptor tartalék mennyisége fontos szerepet játszik az aripiprazol hatásának modulálásában a pre- és posztzinaptikus D₂ receptorokon. Meller és munkatársai²⁸ jelentős receptor tartalékot mutattak ki a preszinaptikus, de nem a posztzinaptikus D₂ receptorok esetében. Feltételezik, hogy a nagy receptor tartalék következtében az aripiprazol szelektív parciális agonista hatást fejt ki a dopaminerg neuronok autoreceptorain, tehát ezeken a receptorokon keresztül gátolja a dopaminerg transzmissziót és aktivitást. A posztzinaptikus receptorokon viszont antagonistaként hat. A posztzinaptikus antagonisták hatás mellett az intrinsic aktivitásnak megfelelő, enyhe agonista hatás azonban elegendő ahhoz, hogy csökkentse a tiszta antagonisták mellett jelentkező extrapiramidális tünetek mértékét. Az aripiprazol tehát a dopaminerg rendszer stabilizátoraként fogható fel.⁴ Ismert továbbá, hogy különböző sejtekben a receptorok eltérő effektor rendszerekhez kapcsolódhatnak, és ettől függően a ligandok kötődése eltérő hatásokat vált ki. Feltételezhető, hogy az idegrendszer különböző dopaminerg pályáiban az aripiprazol hatása eltérő és specifikus, azaz "funkcionálisan szelektív" vegyület.²⁶

A fenti agonista-antagonista hatást in vivo vizsgálatok is megerősítik. Dopaminerg hiperaktivitáskor, például apomorphin által kiváltott sztereotípiában az aripiprazol gátló hatást fejt ki, míg reserpinnel kiváltott dopamin szintézis gátlás következtében kialakult dopaminerg hipoaktivitás esetén agonistaként működik.²⁴ Egészséges emberekben végzett PET vizsgálatok szerint az antagonisták típusú antipszichotikumok optimális dózisban alkalmazva 60-80%-os striatális D₂ (D₃) receptor okkupanciát érnek el,¹⁹ ennél nagyobb arányú receptor kötődés esetén extrapiramidális tünetek lépnek fel. Az aripiprazol ezzel szemben már 2-5 mg dózisban eléri ezt a kötődési szintet, sőt az optimális 15 mg-os dózisban a receptorok több mint 95%-át foglalja el a gyógyszer, de extrapiramidális tünetek nem jelentkeznek. Ezek alapján kiszámítható, hogy az aripiprazol kb. 20-30%-os intrinsic posztzinaptikus agonista hatás-

sal rendelkezik. Az ennél erősebb parciális agonista hatás, például talipexol és roxindol esetén, túl magas az antipszichotikus hatás eléréséhez. Ezzel szemben ezek a vegyületek jelentősen gátolják a prolaktin szekréciót, mivel a hypophysis dopamin receptorai funkcionálisan autoreceptoroknak tekinthetők. Az aripiprazol köztes aktivitást mutat, a fenti vegyületeknél kevésbé csökkenti a prolaktin szintet, a tiszta dopamin antagonisták viszont fokozzák a prolaktin kiválasztást.¹²

Az aripiprazol a dopamin receptorokon kívül számos más G-proteinhez kapcsolt receptorhoz, ion csatornához és transzporter molekulához is kötődik, e kötődések összességükben igen gazdag farmakológiai profilt kölcsönöznek a molekulának (1. táblázat).³³ A D₂ receptoron kifejtett aktivitás mellett teljes vagy részleges agonista hatást fejt ki a D₃ és D₄ receptorokon is, azonban ezeknek a receptor kötődéseknek funkcionális jelentősége még nem ismert. Az aripiprazol a többi antipszichotikumhoz hasonlóan in vivo az 5-HT_{2A} receptor kompetitív antagonistája. Ez a gátlás jelentős szerepet játszik a dopaminerg metabolizmus regulációjában és mint fentebb láttuk feltehetően az atípusos jelleg kialakításában is.¹⁴ Ezenkívül az aripiprazol mintegy 70%-os intrinsic aktivitású részleges agonistaként viselkedik az 5-HT_{1A} receptoron.¹⁵ Ennek a szorongás, depresszió, kognitív és a negatív tünetek, esetleg az extrapiramidális reakciók mérséklésében lehet jelentősége. Mindezek alapján Jordan és mtsai^{15,16} az aripiprazolt elvileg új típusú antipszichotikumnak vélik, mely a dopamin-serotonin rendszer stabilizátoraként működik. A szerotoninerg komponens stabilizációja más atípusos szereknél, például clozapinnál és ziprasidonnál is megtalálható. A szerotoninerg és az enyhe részleges D₂ receptor agonista hatás együttesen biztosítja a jó terápiás hatékonyság és kedvező mellékhatás profil egyedülállóan kedvező kombinációját az aripiprazol esetében.

Az aripiprazol valamennyi atípusos szer közül a legkisebb affinitással kötődik az α_1 adrenerg, az M₁ muscarin és a H₁ hisztamin receptorokhoz. Ennek köszönhetően kevésbé okoz vérnyomás esést, szédülést, illetve anticholinerg reakciókat, szájszárazságot, székrekedést. Egyes típusos és atípusos vegyületek elhízáshoz, glukóz és zsírsavcsere zavarokhoz vezetnek. E mellékhatások kiváltásában jelentős szerepet játszanak a táplálkozás regulációjában szerepet játszó receptorok. Az egyes antipszichotikumok testsúly emelkedést okozó hatása lineárisan korrelál egy kombinált affinitás hányados logaritmusával, melynek számlá-

lójában azok a neurotranszmitter receptor kötődések vannak, melyeknek a gátlása elhízást okoz, a nevezőben pedig azok, melyek gátlása a táplálék felvételt csökkentik.²

$$\left(\frac{1}{1+H_1+\text{muscarin}+5\text{-HT}_{2A-C}} \right) / \left(\frac{1}{2+D_2+5\text{-HT}_{1A}} \right)$$

Az atípusos vegyületeket elhízást okozó hatásának nagysága szerint csoportosítva az alábbi sorrendet kapjuk: clozapin>olanzapin>quetiapin>risperidon>amisulpirid>ziprasidon. Kiemelkedően alacsony H_1 és muscarin receptor affinitás miatt az aripiprazol gyakorlatilag alig okoz elhízást. Az aripiprazol az 5-HT_{2C} parciális agonista hatása, mely anorexigén, feltehetően tovább csökkentheti a szkizofréniás betegek elhízási hajlamát.³³

Az aripiprazol klinikai tulajdonságai

Aripiprazollal eddig már több ezer beteget kezeltek klinikai vizsgálatok keretein belül. E vizsgálatok összesítő analizisét megnehezíti, hogy a különböző szerzők a hatékonyság-hatásosság jellemzésére eltérő értékelési kritériumokat alkalmaztak. A Cochrane Review szerzői a klinikai hatékonyság közvetett megítélésére az *általános kedvezőtlen kimenetel* (poor global outcome) kritériumát használták, ide soroltak be minden beteget, aki nem folytatta a kezelést hatástalanság, állapot romlás vagy relapszus jelentkezése miatt.⁸ Ennél részletesebb képet kaphatunk az egyes tünetek mérésére alkalmazott skálák eredményeinek az elemzése alapján.²⁷ Az alábbi rövid összefoglaló elsősorban a befejezett és végleges formában közölt vizsgálatok adataira támaszkodik, kivételt képeznek a meta-analízisekbe felvett adatok, melyek részben a forgalmazó cég adatbázisából származnak.

A Cochrane Review szerzői meta-analízisükben az aripiprazolt placebóval hasonlították össze, hat, 4–26 hétig terjedő időtartamú vizsgálatba bevont 1658 beteg eredményei alapján. Ezek egyöntetűen bizonyítják a gyógyszer hatékonyságát, továbbá kedvező mellékhatás profilját. Az *általános kedvezőtlen kimenetel* relatív kockázata (relatív rizikó, RR) placebóhoz viszonyítva 0,66 (0,49–0,88) volt, vagyis az aripiprazol csoportban, a placebo csoporthoz viszonyítva szignifikánsan kevesebb beteg hagyta abba a kezelést állapotromlás miatt. A leghosszabb 26 hetes placebo kontrollált vizsgálat bizonyította, hogy az aripiprazol 15 mg-os napi dózisa, ami megfelel a hivatalosan elfogadott DDD értéknek, szignifikánsan meghosszabbította a relapszusok közötti időt.³⁰ Az aripiprazol és a placebo-csoport között nem volt

szignifikáns különbség 0,85 (0,4–1,81) a mellékhatások következtében megszakított kezelések tekintetében. Ez utóbbi eredmény nagy szórása arra mutat, hogy mint a placebóval, mint az aripiprazollal kezelt csoportokban a betegek számos, igen eltérő és mellékhatásnak vélt tünetet jeleztek. Valószínűsíthető, hogy a placebo-csoportban jelzett mellékhatások nagy része a betegség tünete volt, így az aripiprazol mellékhatásai nem azonosíthatók pontosan, csupán az állapítható meg nagy bizonyossággal, hogy az aripiprazol kezelés általában kevés és enyhe mellékhatást okozott. A szer hatására a kezelés bármilyen okból történő befejezésének aránya szignifikánsan csökkent 0,66 (0,53–0,81). A betegek és a kezelő orvosok véleménye szerint az aripiprazol kezelés hatásos és jól tolerálható volt.⁸

2–30 mg-os napi Aripiprazol adagolás mellett sem a mellékhatások gyakoriságában, sem a tünete súlyosságában nem találtak dózis-hatás összefüggést.²⁷ Az extrapiramidális tünetek objektív értékelésére alkalmazott Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia Score sem mutatott ki a placebóval szemben eltérést, ellenben szignifikáns pontszám csökkenést észleltek az Abnormal Involuntary Movement Scale-ben. Enyhe dózis függő testsúly gyarapodás volt kimutatható, ami csak a 20 és 30 mg-os dózisokban vált szignifikánssá. A nagyobb betegszámot elemző Cochrane analízisben a testsúly gyarapodás mértéke statisztikailag nem különíthető el a placebóval kezelt beteg csoporttól. Nem találtak dózisfüggő QTc megnyúlást. Az antipszichotikumok adagolásakor megfigyelhető prolaktin szint emelkedés aripiprazol esetében nem észlelhető, sőt a betegek többségében a prolaktin szint csökkenése figyelhető meg.²⁷ Mint azt említettük, ez a kedvező hatás összefügg az aripiprazolnak a tubero-infundibuláris pálya dopaminerg neuronjaira gyakorolt gyenge parciális agonista tulajdonságával. Összességében úgy tűnik, hogy az aripiprazol mellékhatásai, pl. az álmatlanság és nyugtalanság, esetleg enyhe hányinger, hányás, a gyógyszer beállítása után 1–2 héttel csökkennek. A kezelés kezdetén vagy más antipszichotikumról történő átállításkor jelentkező átmeneti álmatlanság, nyugtalanság, tremor elkerülésére többen javasolják a tervezett terápiás dózis fokozatos felépítését.

Az aripiprazol 15 és 30 mg/nap fix dózisu 4 hetes kezelés során a haloperidollal egyenlő mértékben mérsékelte a szkizofréniára pozitív és negatív tüneteit, placebóval összehasonlítva, mindkét szer szignifikáns javulást eredményezett.¹⁷ A placebo-csoport eredményeihez viszonyítva, a PANSS

pontszámok két hét után csökkentek szignifikáns mértékben. A placebohoz képest napi 15 mg aripiprazol és 10 mg haloperidol kezelésre szignifikáns csökkenés következett be a PANSS negatív tünet-skála pontszámaiban, a 30 mg-os aripiprazol dózis esetén a javulás kimutatható volt ugyan, de nem érte el a szignifikancia-szintet. Kiemelendő, hogy a napi 15 és 30 mg-os aripiprazol adagok között dózis hatás összefüggést nem lehetett kimutatni. Az aripiprazol meghatározó előnye a haloperidollal szemben a hosszabb, 26 hetes kezelés során vált igazán nyilvánvalóvá.²² A kezelés megszakításáig eltelt idő az aripiprazol adásakor szignifikánsan hosszabb volt mint haloperidol esetében ($p=0.0001$). Az aripiprazol és a haloperidol csoportokban a betegek 27%, illetve 58%-ánál jelentkezett EPS-mellékhatás ($p<0.001$). Érthető tehát, hogy elsősorban az extrapiramidális tünetek elmaradásának köszönhető a hosszabb kezelési adherencia. Erre utal közvetve, hogy a mellékhatások megjelenése vagy a nem megfelelő hatékonyság miatt a kezelés megszakításáig eltelt idő megközelítően azonos volt a bármely okból történő terápiás befejezés idejével. Az EPS miatt a haloperidol és aripiprazol kezelték 57%, illetve 23%-a anticholinerg kezelésben is részesült. A lényeges javulást mutató betegekben a remisszió időtartama hosszabb volt az aripiprazol csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns.

Az aripiprazol a tüneti mérőskálák alapján ebben a hosszabb időtartamú vizsgálatban is a haloperidollal egyenértékűnek, illetve egyes szempontok szerint jobbnak bizonyult. Kiemelendő, hogy jelentős mértékű javulást ($>30\%$ PANSS összpontszám csökkenés) szignifikánsan gyakrabban észleltek aripiprazol (52%), mint haloperidol (44%) kezelés mellett ($p<0.003$). A vizsgálat eredményei szerint a két csoport között szignifikáns különbség volt a PANSS negatív alszála és a MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) depressziós mérőskála értékeinek a csökkenésében az aripiprazol javára ($p<0.05$). Fontos kiemelni, hogy a haloperidol kezelés ellenében az aripiprazollal szignifikáns prolaktin szint emelkedéshez vezetett. Egyik szer sem okozott ugyanakkor hízást és QTc idő megnyúlást.

Az aripiprazol 20 és 30 mg napi dózisa a risperidonnal egyenértékűen, szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebónál. A placebo-csoporttól való elkülönülés már az első héten megfigyelhető volt, a risperidon a PANSS negatív alszála azonban csak a második héttől vált el szignifikánsan a placebótól. A prolaktin szint aripiprazol csoportban csökkent, a risperidon csoport-

ban szignifikánsan emelkedett placebohoz viszonyítva ($p<0.001$). Nem volt szignifikáns különbség az aripiprazol, risperidon és a placebo között az extrapiramidális tünetek és a testsúly változása tekintetében.³¹

Az aripiprazol és az olanzapin neurokognitív hatékonyságát és tolerálhatóságát egy multicentrikus, nyílt vizsgálat hasonlította össze stabil állapotú ambuláns szkizofrén betegekben.^{3,11} A betegek napi egyszeri 30 mg aripiprazolt vagy 15 mg olanzapint kaptak. A neurokognitív funkciót az általános kognitív, a végrehajtó funkció és másodlagos verbális memória segítségével ítélték meg. Az általános kognitív funkció tekintetében mindkét karon a kezelés 8. hetére szignifikáns javulást láttak, ami a 26. héten már nem volt szignifikáns. A másodlagos verbális memóriában az aripiprazol karon a 8. és a 26. héten szignifikáns javulás ($p<0.001$) volt észlelhető. Az aripiprazol és olanzapin csoport között szignifikáns különbség volt kimutatható a 8. ($p<0.02$) és a 26. héten ($p<0.04$) is.

Ma a metabolikus szindrómát köztes lépcsőnek értékeljük a 2-es típusú diabetes kialakulása, valamint a súlyos arteriosclerosis felé, és ebben rejlik kiemelkedő közegészségtani jelentősége. Nagy epidemiológiai felmérések alapján kiszámítható, hogy az ismert vizsgálat során észlelt vérkémiái és kóreltani elváltozások mekkora százalékban vezetnek később diabeteshez,³⁵ illetve szív-érrendszeri⁷ elváltozásokhoz. A kidolgozott predikciós modell feltételezi, hogy az antipszichotikus kezeléssel kiváltott eredmények konstansak maradnak, és nem változnak a kezelés további folytatásával vagy elhagyásával. Svéd és német költséglelemzési módszerek előzetes eredményei alapján az aripiprazol kezelés során alacsonyabb a diabetes, a koronária-betegségek illetve a metabolikus szindróma előfordulásának becsült kockázata az olanzapinéhez képest.³⁷

A fenti elemzésekből is kitűnik, hogy aripiprazol kezelés mellett is emelkedik a diabetes és szív-érrendszeri események száma. Az aripiprazol azonban placeboval szemben nem mutatott szignifikáns mellékhatásokat, noha jelzett formában e tünetek valamelyest kifejezettebbek voltak a kezelt csoportban. A rizikó emelkedés háttere elsősorban abban keresendő, hogy a szkizofrénia betegség önmagában is metabolikus károsodással társult, melynek oka ismeretlen (Consensus statement¹). Nagy adatbázisok retrospektív áttekintése azt mutatta, hogy az olanzapin kezelés a diabetes előfordulásának esély arányát (odds ratio) a 4-5-szörösére emeli, míg risperidon esetén az esély

valószínűsége csak 1,02–2,2.^{25,10} Az amerikai diabetes, pszichiátriai, endokrinológiai és obesitással foglalkozó társaságok közös állásfoglalása alapján (Consensus Conference, 2004) a jelenleg alkalmazott második generációs antipszichotikumok közül a legsúlyosabb fokú metabolikus károsodást a clozapin és olanzapin, közepes és enyhe elváltozást quetiapin, illetve risperidon okoznak, ziprasidon és aripiprazol gyakorlatilag nem vezetnek metabolikus eltérésekhez.¹

A klinikai gyakorlatban számos esetben kell rövid időn belül egy újabb antipszichotikus kezelésre átállítani a beteget. A különböző antipszichotikus kezelésekről (haloperidol, thioridazin, risperidon, olanzapin) napi 30 mg aripiprazolra történő váltás optimális módját vizsgálták az ún. Switch Study-ban krónikus, stabil állapotú szkizofrén betegekben. Casey és mtsai⁶ háromfajta stratégiát alkalmaztak: 1) aripiprazol kezelés azonnali kezdése a korábbi antipszichotikus kezelés azonnali leállításával egyidőben, 2) aripiprazol kezelés azonnali kezdése a korábbi antipszichotikus kezelés fokozatos leállításával, 2 hét alatt 3) aripiprazol kezelés fokozatos feltitrlása a korábbi antipszichotikus kezelés párhuzamos, fokozatos leállításával, 2 hét alatt. Az aripiprazol kezelést 8 hétig folytatták. Az aripiprazol kezelés abbahagyásának aránya egyforma volt a három csoportban, hatékonyság és tolerabilitás tekintetében a három stratégia nem mutatott különbséget. Az aripiprazol kezelést a szkizofrénia tüneteinek a súlyosbodása miatt az esetek 8-10%-ban, a mellékhatások miatt 6-10%-ában állították le, a három csoportban az eloszlás hasonló volt. A gyógyszerátállítást követő 4. héten mindhárom karon mérhető javulást észleltek számos beteg PANSS pontszámaiban és a CGI-S és CGI-I skálákon. A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága hasonló volt mindhárom karon, általában a súlyosságuk enyhe vagy közepes volt és 1-2 hét alatt megszűntek. Legtöbbször, a betegek 28-33%-ánál, insomniát észleltek, ezenkívül még hányinger jelentkezett gyakran. Egyetlen csoportban sem fordult elő az extrapiramidális tünetek romlása. Akathisiát leggyakrabban, az esetek 21%-ában a megelőző kezelés lassú leállítása és az aripiprazol dózis fokozatos emelése mellett észleltek. A testsúly és a plazma prolaktin szint csökkenése hasonló volt a három csoportban.

Az eddigi klinikai eredmények alapján az aripiprazol relatív hatékonysága és mellékhatás profilja már megközelítő pontossággal meghatározható az atípusos antipszichotikumok csoportján belül, annak ellenére, hogy nem végeztek valamennyivel prospektív, randomizált összehasonlító vizsgálatot. A hatékonyság szempontjából döntő különbségek nem tapasztalhatók, az aripiprazol kiegyensúlyozottan hat mind a pozitív, mind a negatív tünetekre, szorongásra és a kognitív funkciókra. Ebből adódóan más antipszichotikumról könnyen átállíthatók a betegek. A hosszú távú kezelés mellett szól az a tény, hogy az aripiprazol kezelést súlyos mellékhatások miatt nem vagy csak igen ritkán kellett megszakítani. Az extrapiramidális tünetek tekintetében az aripiprazol a többi atípusos szerhez hasonló. Az aripiprazolt több atípusos szertől a súlygyarapodás és a metabolikus szindróma ritka előfordulása különbözteti meg. A metabolikus szindróma és a következményes diabetes, illetőleg szív-érrendszeri megbetegedések megrövidíthetik az életet, kezelésük további nagy terhet ró az egészségügyre. Az aripiprazol nem fokozza, sőt csökkenti a kóros prolaktin szekréciót. Kiemelendő még, hogy az aripiprazol nem okoz QTc intervallum meghosszabbodást, mely ritkán, elsősorban 500 msec érték felett életveszélyes arrhythmia, torsade de pointes kialakulásához, illetve akut szívmegálláshoz vezethet.²³ Harrigan és mtsai¹³ összehasonlító vizsgálata alapján a gyakran használt atípusos antipszichotikumoknak a klinikai gyakorlatban alkalmazott dózisaik az alábbi QTc intervallum meghosszabbodásokat okozták (msec): olanzapin 1,7; risperidon 3,9; quetiapin 5,7 és ziprasidon 15,9. A jövő összehasonlító vizsgálatait és a széleskörű klinikai alkalmazás tapasztalatait tovább fogják pontosítani az aripiprazol szerepét a szkizofrénia kezelésében, azonban már ma is nyilvánvaló, hogy az atípusos vegyületek csoportja egy farmakológiai és klinikailag jelentős, új taggal egészült ki.

*Levelezési cím:
Dr. Kerpel-Fronius Sándor
Simmelweis Egyetem
Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
Pf. 1370
H-1445 Budapest*

IRODALOM

1. Anderson T. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:(2)596-601.
2. Baptista T, Ng Ying Kin NMK, Beaulieu S. Treatment of Metabolic disturbances caused by antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:1-15.
3. Bowles TM, Levin GM. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug. *Ann Pharmacother*. 2003; 37:687-94.
4. Burris KD, Molski TF, Xu S, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002; 302: 381-389.
5. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1988; 1:179-186.
6. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;166:391-9.
7. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000;139(2 Pt 1):272-81.
8. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *The Cochrane Library* 2004; 2.
9. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):920-30.
10. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):920-30.
11. Goodnick PJ and Jerry J. Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin. Pharmacother*. 2002; 3:1773-1781.
12. Gründer G, Carlsson A, Wong DF. Mechanism of New antipsychotic medications. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 974-977.
13. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:(1)62-69.
14. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin LA, Meltzer HY. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical-antipsychotic induced cortical dopamine release. *J Neurochem*, 2001; 76:1521-15631.
15. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar A. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist of the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol*. 2002; 441:137-140
16. Jordan S, Koprivica V, Dunn R, Tottori K, Kikuchi T, Altar A. In vivo effects of aripiprazole on cortical and striatal dopaminergic and serotonergic function. *Eur J Pharmacol*. 2004; 483:45-53.
17. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbrow DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:763-71.
18. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 occupancy of clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:286-293.
19. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine (D2) occupancy, clinical response and side effects : a double-blind PET study of first episode schizophrenia . *Am J Psychiatry*, 2000; 157:514-520.
20. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci*. 2000; 161-166.
21. Kapur S and Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Ann Rev Med*. 2001; 52:503-517.
22. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, WH Carson, 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 Neuropsychopharmacol* 2003; 6:325-337.
23. Kecskeméti V. Antipszichotikus hatású gyógyszerek kardiális mellékhatásai: ritmuszavarok és a hirtelen szívhalál hatásmechanizmusa. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2004; VI:5-12.
24. Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y, Morita S. 7-(4-{4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperanzilyl}-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. 1995; 274:329-336.
25. Koro CL, Fedder DO, L'Italiani GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbull J, Revicki D, Buchanan RW. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 2002; 59:1021-26.
26. Lawler CP, Prioleau G, Lewis MM, Mak C, Jiang D, Schetz JA et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20:612-627.
27. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, Saha A, Ali M, Iwamoto T. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res*. 2003; 61:123-36.
28. Meller E, Bohmaker K, Namba Y, Friedhoff AJ, Goldstein M. Relationship between receptor occupancy and response at striatal dopamine autoreceptors. *Mol Pharmacol*. 1987; 31:592-598.
29. Meltzer HY, Matsubara S, Lee Jc. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and serotonin2, pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989; 251:238-246.
30. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. 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)
31. Potkin S, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Longfellow J, Ingenito G, Marder SR. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:681-690.

32. Rónai A. A farmakodinámia alapjai. In Farmakológia. Ed. Füst Zs. Medicina, Budapest, 2001; 38-80
33. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu L-X, Sibley DR, Roth BL, Mailman R. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1400-1411
34. Stahl SM, Shayegan DK. The psychopharmacology of ziprasidone: receptor binding properties and real-world psychiatric practice. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (Suppl 19):6-12
35. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002;136(8):575-81
36. Stockmeier CA, DiCarlo JJ, Zhang Y et al. Characterization of typical and atypical antipsychotic drugs based on in vivo occupancy of serotonin₂ and dopamine₂ receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 266:1374-84.
37. T. Swainston Harrison, Perry CM. Aripiprazole: A Review of its Use in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Drugs*. 2004; 64(15): 1715-1736.

VIII. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus (nemzetközi részvétellel)

AZ ALAPKUTATÁSTÓL A KLINIKAI NEUROPSZICHOFARMAKOLÓGIÁIG

2005. október 6-8. Hotel Club Tihany

Jelentkezni lehet:

Dr. Gaszner Péternél (Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet)
T: 391-5336; F: 391-5336
E-mail: h12890gas@ella.hu