

# KLINIKAI MEGFIGYELÉSEK ARIPIPRAZOLLAL SZKIZOFRÉNIÁBAN

**Gaszner Péter**

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet

Érkezett: 2006. jan. 30. Elfogadva: 2006. márc. 02.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az aripiprazol antipszichotikum per os napi egyszeri, 10-15 mg-os dózisban került alkalmazásra 103 szkizofrén betegben, akik részben hospitalizálva voltak, részben nappali kórházi, illetve járóbeteg ellátásban részesültek. A szimpla vak vizsgálat során 70, haloperidollal (9-15 mg/nap) gyógykezelést kapott beteggel hasonlítottuk össze a harmadik generációs antipszichotikumot. Az aripiprazol hatásosnak bizonyult az akut fázisban levő szkizofréneknél, más antipszichotikumra non-reszponder esetekben is, ugyanakkor számottevő mellékhatást nem észleltünk. A hatásmechanizmust illetően feltételezzük, hogy a mezolimbikus dopamin rendszerben a D2 receptoron dopamin antagonistá szer a szkizofrénia pozitív tüneteit, a mezokortikális rendszerben részleges dopamin agonistaként a negatív tüneteket javítja. A megfelelő klinikai hatás és a kevés mellékhatás jó compliance-t eredményezett.

**KULCSSZAVAK:** szkizofrénia, aripiprazol, mezolimbikus és mezokortikális dopamin pályarendszer, mellékhatások

## CLINICAL OBSERVATIONS WITH ARIPIPRAZOLE IN SCHIZOPHRENIA

The atypical antipsychotic aripiprazole was administered once a day by peroral dose – 10-15 mg – in 103 schizophrenics; they were hospitalized or in day-hospital or outpatient department. During the simple blind clinical trial it was compared by 70 schizophrenics administered by haloperidol treatment (9-15 mg/day dose). The aripiprazole had good therapeutic effect at the positive and negative symptoms of acute schizophrenia, and at the other antipsychotic non-responder patients, and had no serious side-effects. The hypothesis, that of aripiprazol had good effect on the mesolimbic dopamine system as dopamine antagonist, causes improvement on positive symptoms; also good effect on the mesocortical dopamine system as partial agonist, causes improvement on negative symptoms of schizophrenia. The patients had good compliance with aripiprazol.

**KEYWORDS:** schizophrenia, aripiprazol, mesolimbic and mesocortical dopamine systems, side-effects

## Bevezetés

A pszichofarmakológiai forradalom kezdetét az első antipszichotikum, a chlorpromazin megjelenése jelezte. Az 1950-es évek elejétől azután a klasszikus neuroleptikumok egész sora került forgalomba, és tette lehetővé a pszichotikus tünetek kontrollálását. Ezen vegyületcsalád jellemzője, hogy mindegyik a dopamin pályarendszeren, így (1) a mezolimbikuson és mezokortikálison, (2) a striato-nigralison és (3) a tuberoinfundibulárison is egyformán dopamin D2 antagonistá hatással rendelkezik. A mellékhatások – elsősorban az extrapiramidális hatás révén – rontják a compliance effektust (Remington et. al. 2005).

Az 1960-as években jelent meg a clozapin, az első atípusos antipszichotikum, mely az agranulocytózist okozó mellékhatás ellenére ma is népszerű. Atípusos antipszichotikumnak azokat a vegyületeket nevezzük, amelyek szelektíven csak a mezolimbikus és a mezokortikális dopamin pályarendszerek D2 receptorain fejtik ki dopamin antagonistá hatásukat, tehát antipszichotikus hatásuk mellett nincs vagy kevés az extrapiramidális mellékhatás. A 1980-es években azután az atípusos antipszichotikumok egész sora jelent meg. Relatív kis számú és kevésbé jelentős mellékhatásuk miatt ma a második generációs antipszichotikumok használata népszerűbb, mint a klasszikus szereké, annak ellenére,

hogyan a legújabb multicentrikus vizsgálatok szerint az antipszichotikus hatásuk nem jobb a neuroleptikumokénál (Kasper et al. 2003). A második generációs (atípusos) antipszichotikumok a szkizofrénia pozitív és negatív tüneteire egyaránt hatásosak lehetnek, miközben a neuroleptikumok elsősorban csak a pozitív tüneteket javítják (Shapiro et al. 2003).

Az aripiprazol atípusos antipszichotikum, valójában a harmadik generációs antipszichotikumok megjelenésének kezdetét jelentheti. Quinolin derivátum; hatását a D2 és D3 receptorokon fejti ki; a mezolimbikus dopamin pályán dopamin antagonist, míg a meзокortikális D2 parciális agonista hatást; az 5-HT<sub>1A</sub> receptorokon pedig részleges agonista, az 5-HT<sub>2A</sub> receptorokon antagonist hatású (Stahl 2001). A pontos hatásmechanizmus nem ismert; állatkísérletek és a humán megfigyelések alapján azt feltételezik, hogy a mezolimbikus dopamin pályán – ahol a szkizofrénia pozitív tüneteit a dopamin túlprodukciónak indukálja – antagonist tulajdonságú, a meзокortikális dopamin pályán – itt a dopamin csökkent termelődése okozza a szkizofrénia negatív tüneteit – parciális agonistaként segíti a tünetek rendezését (Harrison, Perry 2004).

Felszívódása a gyomor-bélrendszerből gyors; a csúcskoncentrációt 3 óra alatt éri el. A steady-state koncentráció 14 nap után észlelhető. A biológiai felezési idő 75 óra, így napi egyszeri adagolása szükséges. Az aripiprazol és fő aktív metabolitja, a dehidro-aripiprazol 99%-ban a plazmafehérjékhez kötődik. A máj cytochrom P450 (CYP3A4 és CYP2D6) enzimjei bontják az aripiprazolt, így ezen enzimek blokkolásával a plazmakoncentráció emelhető, enzimindukcióval pedig csökkenthető (Chistensen et al. 2006).

A terápiás dózistartományban (10-15 mg/nap) az aripiprazol jól tolerálható, nem okoz extrapiramidális tüneteket. Ritka mellékhatása lehet alvászavar, szorongás, fejfájás, agitáció. A második generációs antipszichotikumoknál hatásosabb lehet

a szkizofrénia pozitív és negatív tüneteire, hosszú távú szedése mellett ritkább a pszichózis relapsusa (Hirose, Kikuchi 2003, Grunder et al. 2003).

Jelen vizsgálatunkban az aripiprazol hatását a haloperidol antipszichotikus hatásával hasonlítottuk össze szimpla vak módszerrel, kórházban fekvő és nappali kórházban kezelt, vagy ambuláns szkizofrén betegekben a pszichózis akut fázisában.

### Beteganyag és módszer

Az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet Klinikai Pszichofarmakológiai Osztályán 103 szkizofrén betegnél (DSM-IV-TR szerint) (24 hospitalizált, 79 nappali kórházi vagy ambuláns kezelés alatt álló beteg) adagoltunk naponta 1 alkalommal esetenként 10 vagy 15 mg aripiprazolt, per os. A kontroll-csoportban 70 szkizofrén (18 hospitalizált, 52 nappali kórházi vagy ambuláns) beteg napi 9-15 mg dózisban (per os, kétszeri elosztásban) haloperidolt kapott. Mindkét csoportban szimpla vak módszerrel Clinical Global Impression (Severity illetve Improvement) skálával mértük a terápiás hatást, 2 hónapon keresztül: a vizsgálat kezdetén, illetve 1 hetes, 3 hetes és 2 hónapnyi terápiát követően (1. táblázat). A betegek többsége paranoid szkizofréniaiban szenvedett, de hebefrén, kataton és egyéb, nem differenciált szkizofrénia is szerepelt (1. táblázat). A mellékhatások jelentkezését és annak időtartamát azonnal rögzítettük.

Az aripiprazol csoportból 15 beteg szakította meg a gyógyszer rendszeres szedését a vizsgálat két hónapos időtartama alatt. Leghamarabb három nap után (egy beteg), illetve legkésőbb egy hónap után hagyták abba a gyógyszer szedését, többnyire a hatástalanság miatt. A haloperidol csoportban 21 betegnél volt drop-out (négy nap és három hét között). Itt a hatástalanság mellett a súlyos extrapiramidális mellékhatásokra is hivatkoztak.

1. táblázat. Az aripiprazolt és haloperidolt szedő betegek adatai

	Aripiprazol N=103	Haloperidol N=70
Betegek neme	72 nő, 31 ffi	47 nő, 23 ffi
Betegek kora	18-52 év (átlag 41.5±10.1)	19-57 év (átlag 42.9±11.2)
Kórisme:		
paranoid szkizofrénia	52	37
hebefrénia	27	12
katatónia	14	12
nem differenciált	10	9

**Eredmények**

A 103 aripiprazollal kezelt akut szkizofrén beteg közül 64% (71 beteg) javult (a CGIS-en 2 pont vagy ennél jobb állapotváltozás jelentkezett) (2. táblázat). A javulás már az első hét végével érezhető volt, ez a 3. héten tovább fokozódott, de két hónap után is folyamatosan tartott (3. táblázat). Aripiprazol mellett a betegek 20%-a (21 szkizofrén) nem változott, 16%-a (11 szkizofrén) romlott. A gyógyszer szedését különböző okok miatt a

**2. táblázat.**

*A szkizofrénia állapotváltozása aripiprazol és haloperidol terápia során 2 hónap után*

	javult* N (%)	változatlan N (%)	romlott** N (%)
aripiprazol (N=103)	71 (64)	21 (20)	11 (16)
haloperidol (N=70)	50 (71)	11 (16)	9 (13)

\*CGI skálával vizsgálva legalább -2 pont

\*\*legalább +1 pont

**3. táblázat.**

*A szkizofrénia állapotváltozása aripiprazol és haloperidol terápia során*

	alap	1. hét		3. hét		2 hónap	
	CGI-S	CGI-S	CGI-I	CGI-S	CGI-I	CGI-S	CGI-I
aripiprazol N=103	4.25	3.47	3.56	3.06	3.11	2.92	2.87
haloperidol N=70	4.72	3.2	3.17	2.92	2.87	–	–

két hónapos kúra vége előtt 15 beteg hagyta abba (4. táblázat). A 103 akut szkizofrén betegből 31 korábban más atípusos (második generációs) antipszichotikumot kapott, amelyre nem reagált vagy romlott (non-reszponder volt). Ezek közül aripiprazolra 17 személy (55%) mutatott határozott javulást, 14 fő állapota nem változott (5. táblázat). A különböző tüneteket vizsgálva megállapítható volt, hogy a szkizofrénia pozitív és negatív tünetei aripiprazolra egyaránt javultak, a páciensek pszichoterápiára fogékonyabbá váltak. Megfigyelésünk alapján feltűnően jól javultak az agresszív tünetek (6. táblázat).

A haloperidolt szedő 70 akut szkizofrén beteg kontroll-csoportjából 50 javult (71%), 20 állapota változatlan maradt vagy romlott (29%). Ez a javulás valamivel jobb, mint az aripiprazol terápiás hatása (2. táblázat), de a súlyos mellékhatások – elsősorban az extrapiramidális hatás – miatt a betegek az aripiprazolt szubjektíve hatásosabbnak ítélték meg. Erre utal a haloperidol mellett észlelhető rosszabb compliance: 21 személy nem fejezte be a vizsgálatsorozatot, ebből 13 beteg a hatástalanságra, 12 a súlyos extrapiramidális (főleg parkinsonos) tünetekre, illetve mindkét okra hivatkozott (4. táblázat). A haloperidol hatására elsősorban a szkizofrénia pozitív tünetei javultak, a negatív tünetek, a kognitív funkciók és az affektivitás alig változott (6. táblázat). Ebben a csoportban a 70 szkizofrén betegből 25 korábban más, típusos vagy atípusos antipszichotikumra nem reagált (non-reszponder volt), közülük 13 (52%) a haloperidol terápiára javult (5. táblázat).

**4. táblázat.**

*Az aripiprazolt vagy haloperidolt elhagyó szkizofrén betegek*

	Nem javult vagy romlott N (%)	Mellékhatások miatt hagyta el N (%)
aripiprazol N=15	11 (73)	2 (13)
haloperidol N=21	15 (71)	12 (57)

**5. táblázat.**

*Korábbi nonreszponder szkizofrén betegek reagálása aripiprazolra vagy haloperidolra*

	Javult N (%)	Változatlan vagy romlott N (%)
aripiprazol N=31	17 (55)	14 (45)
haloperidol N=25	13 (52)	12 (48)

**6. táblázat.**

*A tünetek javulása aripiprazol (N=103) vagy haloperidol (N=70) mellett*

	Aripiprazol	Haloperidol
szkizofrénia pozitív tünetei	82	61
negatív tünetei	54	3
kognitív funkciók	68	52
affektív tünetek	19	2
pszichoterápiára fogékonyság	92	49
agresszivitás	26	21

A mellékhatásokat illetően a haloperidol-csoportban lényegesen több súlyosabb, hosszabb ideig tartó és a compliance-t is veszélyeztető, elsősorban extrapiramidális mellékhatás jelentkezett. Az aripiprazol-csoportban a mellékhatások szinte el-

hanyagolhatóak voltak, így a compliance is kedvezőbb volt (7. táblázat).

### Megbeszélés

Az aripiprazol hatását haloperidollal hasonlítottuk össze, szimpla vak módszerrel, szkizofrén betegekben. A napi egyszeri (esti) per os 10-15 mg dózisú aripiprazol hatása már 1 hét után mérhető volt, a javulás a második hónapban is folyamatosan tartott. A haloperidol gyakran súlyos extrapiramidális mellékhatásai miatt az aripiprazol compliance-t sokkal jobbnak találtuk. Az aripiprazol egyaránt hatásos volt a szkizofrénia pozitív és negatív tüneteiben; haloperidollal összehasonlítva hatása a negatív tünetekre, a kognitív funkciókra, az affektív tünetekre valamint a pszichoterápia iránti fogékonyságra meggyőzőbb volt. Olyan esetekben is észleltünk jó terápiás hatást, amikor más antipszichotikum hatástalan volt. Az a tény, hogy az aripiprazol a szkizofrénia pozitív és negatív tüneteire egyaránt hatásos, jól magyarázható a hatásmechanizmussal. A mezolimbikus dopamin rendszerben a D2 receptorokra gyakorolt dopamin antagonist hatása javítja vagy megszünteti a dopamin túlproduktiót és javítja vagy rendezi a szkizofrénia pozitív tüneteit; a mezokortikális rendszerben a szer a D2 receptorokon parciális dopamin agonista, itt a dopamin csökkent termelődését javítva segíti a negatív tünetek rendezését. Mindebben az 5-HT<sub>1A</sub> részleges agonista illetve az 5-HT<sub>2A</sub> antagonist hatás is segít.

Az aripiprazol dózisa 10-15 mg volt, ezt per os naponta egy alkalommal elégséges volt adagolni, a gyógyszer hosszú biológiai felezési ideje miatt. Az előnyös terápiás profil mellett lényeges hogy a mellékhatások csaknem elhanyagolhatók voltak – ez jól magyarázható a szelektív dopamin hatással.

7. táblázat.  
Leggyakoribb mellékhatások aripiprazol (N=103) és haloperidol (N=70) terápia alatt (esetszám)

	Aripiprazol	Haloperidol
parkinsonos tünetek	0	51
akathisia	1	24
egyéb extrapiram. tünetek	1	11
hízás	2	1
gastrointestinális tünetek	1	0
EKG eltérés	0	0
cukoranyagcsere változás	1	0
egyéb	0	3

Haloperidollal összehasonlítva a compliance is meggyőzően jó volt.

### Következtetések

Az aripiprazol nagyfokú szelektivitása miatt 3. generációs antipszichotikumnak tartható. A mezolimbikus dopamin pályákon dopamin antagonist, a mezokortikálison parciális dopamin agonista hatása jól magyarázza, hogy a szkizofrén betegekben a pozitív és negatív tünetekre meggyőzően jó hatású, de javítja a kognitív, affektív tüneteket is. A pszichoterápia számára a betegek fogékonyabbá váltak. Az akut fázisban lévő szkizofrén betegekben történt megfigyelés, hogy az agresszív tünetekre is jó terápiás hatású.

A rövid és középtávú hatás vizsgálata után tervezzük a hosszú távú aripiprazol adagolás terápiás hatásának követését is.

Levezelési cím:

Dr. Gaszner Péter

1028 Budapest, Dér u. 14/B

T/F: 061-391-5336

e-mail: h12890gas@ella.hu

### IRODALOM

- Chistensen AF, Poulsen I, Nielsen CT, Bork B, Chistensen A, Chistensen M (2006): Patients with schizophrenia treated with aripiprazole, a multi-centre naturalistic study. *Acta Psychiatrica Scand* 113, 148-153
- Grunder G, Carlsson A, Wong DF (2003): Mechanism of new antipsychotic medication. Occupancy in not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry* 60, 974-977
- Harrison TS, Perry CM (2004): Aripiprazole. A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 64, 1715-1736
- Hirose T, Kikuchi T (2003): Aripiprazole a novel antipsychotic agent: dopaminergic D<sub>2A</sub> receptor partial agonist. *J Med Invest* 52, 284-290
- Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carsson WH, Ali M, Archibald D, Ingenito G, Marcus R, Pigott T (2003): Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term for maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacology* 6, 325-337
- Remington G, Chue P, Stip E, Kopala L, Girard T, Chistensen B (2005): The crossover approach to switching antipsychotics: what is the evidence. *Schizophr Res* 76, 267-272
- Shapiro DA, Renock S, Arrington E (2003): Aripiprazole, a novel antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1400-1411
- Stahl SM (2001): Dopamine system stabilizers, aripiprazole and the next generation of antipsychotics: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 62, 923-924