

Bipoláris betegek hosszútávú (profilaktikus) kezelése aripiprazollal

KOVÁCS GÁBOR

HM Állami Egészségügyi Központ, Pszichiátriai Osztály, Budapest

A szerző két, korábban több mint egy évtizede kezelt bipoláris beteg aripiprazollal történt hosszútávú (profilaktikus) terápiáját ismerteti. A korábban szedett gyógyszerek hatástalansága, illetve mellékhatása miatt került sor gyógyszerváltásra. A betegek több mint két éve szedik az aripiprazolt, amely idő alatt nem következett be affektív fázis, megfelelően funkcionáltak, hospitalizációjukra nem került sor. Az egyensúlyi állapotot az egyik betegnél aripiprazol-venlafaxin terápiával, a másik betegnél fél éves aripiprazol-lítium kombinációval, majd ezt követően a lítium elhagyása óta, több mint másfél éve monoterápiával lehetett fenntartani. A terápia kezdetén mindkét betegnél, a pszichés tünetek csökkenésével párhuzamosan, 15/30 mg/nap dózis mellett extrapiramidális tünetek jelentkeztek, amelyek 7,5 mg/nap mellett eliminálódtak, és ezt a fenntartó dózist kapják jelenleg is. Sajnálatos módon jelenleg nem rendelkezünk egy-egy beteg számára a megfelelő gyógyszer megválasztásához sem klinikai, sem biológiai markerekkel. A két eset az aripiprazol-profilaxis sikeressége mellett olyan jellemzőkre hívja fel a figyelmet, amelyek esetlegesen a jövőben segítséget jelenthetnek a klinikus számára a megfelelő gyógyszerválasztásban: női nem; bipoláris I betegség; döntően kevert, pszichotikus tünetekkel és magatartási bizarrériákkal járó fázisok; korábbi terápiákra parciális remisszió; lítium okozta hipotireózis; elégséges aripiprazol alacsony dózis.

Kulcsszavak: aripiprazol, bipoláris betegség, profilaxis

A bipoláris affektív betegek kezelésében a legnagyobb kihívás a profilaktikus terápia, azaz a mániás, depressziós és kevert fázisok kivédése, tartós tünetmentesség fenntartása és ezzel együtt a jó funkcionálás biztosítása. A hosszútávú hatékonyságra vonatkozó biztos prediktív klinikai jel nincs, és nem rendelkezünk egyelőre biztos biológiai markerrel sem. Ma is az arany standard lítium az elsődlegesen választott szer a profilaxisra, azonban a szűk terápiás ablak, a rövid és hosszútávú alkalmazáskor kialakuló mellékhatások, vagy egyes esetekben a megfelelő válasz elmaradása miatt más hangulatstabilizáló beállítások válhatnak szükségessé. A bipoláris betegek kezelésében használatos antiepileptikumok (karbamazepin, valproat, lamotrigin) is rendelkeznek a lítiumhoz hasonló hátrányokkal, így ezek bekövetkezése esetén egy másik pszichofarmakon csoportból, az antipszichotikumok közül (Hassan és mtsai, 2007) választhat a klinikus. A kevésbé elfogadott klasszikus antipszichotikumok mellett egyre több sikerrel kecsegtető vizsgálat történt az új generációs

szerekkel, így az aripiprazollal (McIntyre, 2010). Az aripiprazol hatékonyságát kimutatták szkizofréniában, szkizoaffektív zavarokban (Stip, 2010), majd a bipoláris affektív betegségben is (Bánki, 2008; Fountoulakis és Vieta, 2009). Egyértelmű hatását találták mániás fázisában, kevert epizódokban (Suppes és mtsai, 2008; Keck és mtsai, 2009), ugyanakkor depresszióban ellentmondásos eredmények születtek, legjobb hatást a standard antidepresszívumhoz adva mutatott (Dunn és mtsai, 2008; Arbaizar és mtsai, 2009). A bipoláris betegek fenntartó kezelésében adjuváns szerként és monoterápiában is vizsgálták (Kim és mtsai, 2009; McIntyer, 2010). Mindössze egy igazán hosszútávú, azaz legalább két éves követéses vizsgálat (Keck és mtsai, 2007) történt, amely bizonyította az aripiprazol előnyét a placeboval szemben, döntően a mániás fázisok kivédésében. A két évnek azért van jelentősége, mert legalább ennyi idő kell ahhoz, hogy egy adott betegnél egy szer *profilaktikus* hatékonyságát kimondhassuk. A pszichofarmakológiai szakirodalomban gyakran

találkozunk a „maintenance”, „long term” terápia kifejezésekkel, azonban ezek értelmezése nem egyöntetű, mert például az előbbit leginkább a relapszus kivédésének időtartamára használjuk. Megjegyzendő, hogy valóban hosszútávú, akár két évig tartó vizsgálat bipoláris betegeknél nehezen kivitelezhető, illetve értékelhető a magas kiesési arány miatt (Keck és mtsai, 2007).

A profilaxisra használható szerek közötti választási lehetőség viszonylag széles körű, azonban nem tudjuk előre bejósolni, hogy az egyes betegeknél mely szer fog beválni. A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján (Kim és mtsai, 2009; Beynon és mtsai, 2009) az antipszichotikumok közül az aripiprazol tűnik az egyik lehetséges választásnak a visszaesést megakadályozó hosszútávú terápiára. Mindemellett mellékhatásprofilja is előnyösnek tűnik (Edwards és mtsai, 2009), bár az extrapiramidális tünetek jelentkezése nem ritka (Ghaemi és mtsai, 2006), ezek eliminálása azonban megkísérélhető (a hatékonyság megtartása mellett) dóziscsökkentéssel (Citrome és mtsai, 2009). Az alábbiakban két beteg kerül ismertetésre, akiknél a hagyományos hangulatstabilizálók adása sikertelen volt, ezért került sor az aripiprazol választására, ami egyébként regisztrált „kvázi” profilaxisra.

BETEGISMERTETÉS

1. beteg

BL 59 éves nőbeteg 1992-2007 között több mint tíz alkalommal feküdt pszichiátriai osztályunkon, folyamatos gondozásunk alatt áll. A kórházi felvételekre legtöbbször kevert bipoláris fázis miatt került sor, szinte minden esetben súlyos agitáltsággal, bizarr magatartással, irritabilitással, kongruens és inkongruens paranoid téveseszmékkel. A fázisok kezelése hosszú időt vett igénybe, a beteg kombinált terápiára szorult, többször kellett gyógyszerert váltani mellékhatások, illetve hatástalanság miatt. Fázisprofilaktikumként kezdetben lítiumot alkalmaztunk, hipotireózis miatt azonban karbamazepinre váltottunk. Ennek hatástalansága miatt 1997-től valproátot állítottunk be, amelynek jó profilaktikus hatását regisztráltuk. Valproát mellett lényegesen kevesebb (10 év alatt kettő) fázis következett be, azonban tünetmentességet nem sikerült elérni, a közti időszakokban hospitalizációt nem igénylő hipomán és szubdepresszív állapotok voltak jellemzőek kifejezett szenzitivitással, ingerlékenységgel és a beteg funkcionálása sem volt megfelelő. 2007-ben ismételt pszichés dekompenzációval együtt súlyos

légzési elégtelenség és akutan kialakuló májelégtelenség miatt intenzív ellátásra szorult. Szomatikus állapotának rendeződésével a kevert mániás tünetegyüttes kompenzálása érdekében kedvező mellékhatásprofilja miatt az aripiprazol mellett döntöttünk. A pszichés státus fokozatosan rendeződött, viszont testszerte izomremegés, tremor lépett fel, ezért a 30 mg/napi dózist 15 mg-ra csökkentettük, amelyet követően extrapiramidális tünetei is redukálódtak és hazabocsáthatóvá vált. Az aripiprazol monoterápia mellett a következő ambuláns kontrollokon disztímia, diszfória volt észlelhető, ezért a terápiát venlafaxinnal (75 mg) egészítettük ki, ugyanakkor enyhe, de perzisztáló és zavaró extrapiramidális tünetei miatt az aripiprazol dózist tovább csökkentettük 7,5 mg-ra. A beteg két éve az alacsony dózisú aripiprazol-venlafaxin kombináció mellett pszichésen egyensúlyban van, a korábban jellemző irritabilitás, szenzitivitás nem tapasztalható, EPS tünetei gyakorlatilag megszűntek. 2,5 éve nem volt szükség hospitalizációra, és mindennapos funkcionálása is megfelelő.

2. beteg

SE 55 éves nőbeteg 1996 óta áll kezelés alatt bipoláris betegség miatt. 2007 januárjában kórházi kezelése alatt került sor az aripiprazol beállítására. Megelőzően több alkalommal, több pszichiátriai osztályon hospitalizálták, az alkalmazott hangulatstabilizálók és második generációs antipszichotikumok részben hatástalanok voltak, részben mellékhatások jelentkeztek. Megfelelő adherencia, illetve compliance sem volt kialakítható, így egyre kevésbé tudott megfelelően funkcionálni. A kórházi kezelésekre változóan depresszív vagy mániás domináló tünetekkel jellemzett kevert állapotok miatt került sor, inkongruens pszichotikus tünetekkel és bizarr magatartási manifesztációkkal. 2007-ben a szintén kevert állapot többszörös gyógyszerelváltást követően végül aripiprazol 15 mg + lítium 1000 mg kombinációra reagált, a beteg gyakorlatilag tünetmentessé vált. A kórházi kezelés során már észlelt enyhe extrapiramidális tünetek (tremor, izomremegés) perzisztáltak, azonban az aripiprazol 7,5 mg-ra történt csökkentése után rövid idő alatt megszűntek. Kiegyensúlyozott állapota során a rutin ellenőrzéskor a laboreredmények hipotireózisra utáltak, ezért 2008 októberében a lítiumot elhagytuk, a beteg pajzsmirgyműködése ezt követően rendeződött. Az aripiprazol monoterápia (7,5 mg/nap) mellett állapotában azóta sem következett be változás, nem alakult ki dekompenzáció. Fázismentes, megfelelően funkcionál, rendszeresen dolgozik.

KÖVETKEZTETÉSEK

A bipoláris affektív betegség kezelésében az igazi cél a beteg számára: hosszútávú tünetmentesség, stabil állapot, megfelelő mindennapos funkcionálás (Kovács, 2008). A második generációs antipszichotikumok szélesítették a farmakoterápiás palettát, azonban *profilaktikus* hatékonyságuk, az aripiprazollal végzett egyetlen két évnél hosszabb ideig tartó vizsgálatot kivéve, nem volt eddig egyértelműen bizonyítható. Két betegünk ismertetése azonban hozzájárulhat újabb „evidence based” vizsgálatok elvégzéséhez. Az aripiprazol melletti több mint két éves tünetmentesség az egyik betegnél a kezdeti lítium kombinációval, majd ezt követően több mint másfél éves monoterápiával, a másik betegnél folyamatos, alacsony dózísú antidepresszívum együttdással volt elérhető. A két ismertetett eset az aripiprazol profilaktikus hatékonyságát támasztja alá, ugyanakkor talán egyéb adatokkal is szolgál a jövőre nézve a gyógyszerválasztásra vonatkozóan. Ugyanis a pszichofarmakoterápiában, így a bipoláris betegek kezelésében is, igazi előrelépés lenne, ha találnánk olyan tünettan és/vagy biológiai markereket, amelyek segítségével biztonsággal bejósolhatnánk a kedvező terápiás választ. A két beteg anamnézisében, betegségének lefolyásában, különböző szerekre adott reakcióiban több hasonlóság fedezhető fel:

- női nem
- bipoláris I betegség
- döntően kevert fázisok pszichotikus tünetekkel, magatartási bizarrériákkal
- korábban a legtöbb szerre nem megfelelő klinikai válasz
- a fázisok között parciális remisszió
- lítium indukálta hipotireózis
- 15-30 mg aripiprazol dózis mellett extrapiramidális tünetek
- tartósan alacsony aripiprazol dózissal (7,5 mg/nap) elért tartós remisszió

Ezek a hasonlóságok akár prediktív tényezőként is értékelhetők. Mindenképpen szükségesek további esetismertetések, klinikai vagy akár farmakogenetikai vizsgálatok ahhoz, hogy az aripiprazol (és a többi pszichofarmakon) hatékonyságát és/vagy tolerálhatóságát előre, nagy valószínűséggel jelezni tudjuk.

Nyilatkozat. A szerző a jelen publikációban közöltek feldolgozását, elemzését saját maga végezte. A betegek közölt adatai az eredeti dokumentációkban fellelhetők, azokkal megegyeznek. A szerző sem a betegek kezeléséért, sem az anyag feldolgozásáért, sem a megjelentetésért támogatásban nem részesült.

Levezetési cím: Dr Kovács Gábor, HM Állami Egészségügyi Központ, Pszichiátriai Osztály, 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. ♦ e-mail: col.kovacs@gmail.com

IRODALOM

1. Arbaizar B, Dierssen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Llorca J. Aripiprazole in major depression and mania: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *General Hospital Psychiatry* 2009; 31: 478–483.
2. Bánki MC. Aripiprazol a bipoláris affektív zavar kezelésében: a klinikai vizsgálatok eredményei és a gyakorlati irányelvek. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2008; X, Suppl 3: 18–24.
3. Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *Journal of Psychopharmacology* 2009; 5: 574–591.
4. Citrome L, Reist C, Palmer L, Montejano L, Lenhart G, Cuffel B, Harnett J, Sanders KN. Dose trends for second-generation antipsychotic treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 2009; 238–244.
5. Dunn RT, Stan VA, Chriki LS, Filkowski MM, Ghaemi N. A prospective, open-label study of Aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression. *Journal of Affective Disorders* 2008; 70–74.
6. Edwards SJ, Smith CJ. Tolerability of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Adults With Schizophrenia or Bipolar Disorder: A Mixed Treatment Comparison of Randomized Controlled Trials. *Clinical Therapeutics* 2009; 31: 1345–1359.
7. Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*, 2009; 8: 16.
8. Ghaemi SN, Hsu DJ, Rosenquist KJ, Pardo TB, Goodwin FK. Extrapyramidal side effects with atypical neuroleptics in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006; 30: 209 – 213.
9. Hassan M, Madhavan SS, Kalsekar ID, Makela EH, Rajagopalan DK, Islam S, Kavookjian J, Miller LA. Comparing Adherence to and Persistence with Antipsychotic Therapy Among Patients with Bipolar Disorder. *The Annals of Pharmacotherapy* 2007; 41, 11:1812–1818.
10. Keck PE, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, Carlson BX, Marcus RN, Sanchez R. Aripiprazole Monotherapy for Maintenance Therapy in Bipolar I Disorder: A 100-Week, Double-Blind Study Versus Placebo. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68:1480–1491.
11. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, McQuade RD, Carson WH. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: A randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *Journal of Affective Disorders* 2009; 112:36–49.
12. Kim E, Maclean R, Ammerman D, Jing Y, Pikalov A, You M, Van-Tran Q, L'Italien G. Time to Psychiatric Hospitalization in Patients With Bipolar Disorder Treated With a Mood Stabilizer and Adjunctive Atypical Antipsychotics: A Retrospective Claims Database Analysis. *Clinical Therapeutics* 2009; 4: 836–848.
13. Kovács G. A bipoláris affektív betegség és kezelése: kihívás a beteg és környezete, valamint a klinikus számára. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2008; X, Suppl 3:1–2.
14. McIntyre RS. Aripiprazole for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Review. *Clinical Therapeutics* 2010; 32, Suppl A: 32–38.

15. Stip E, Tourjman V. Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. *Clinical Therapeutics* 2010; 32 Suppl 1: S3-20.
16. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 2008; 107: 145–154.

Long-term (prophylactic) therapy of bipolar patients with aripiprazole

This case report presents two female bipolar patients, suffering from their disorders for several years, who are now on prophylactic aripiprazole therapy. Previously given drugs were ineffective and/or caused side effects, so the therapy had to be changed. The patients are now on aripiprazole for two years without any affective episodes, their functioning is appropriate and there has been no need for hospitalization. The condition of the first patient has been balanced by aripiprazole-venlafaxine combination therapy. The second patient was first prescribed aripiprazole and lithium, but because of its side effect (hypothyreosis), lithium has been stopped after six months, so she is on aripiprazole monotherapy for one and a half year. The initial dose of aripiprazole was 15 and 30 mg for the two patients, which caused extrapyramidal side effects, disappearing after changing to a maintenance dose of 7.5 mg. Unfortunately at present no specific clinical or biological markers are available for clinicians to guide their choice of medications. The two cases presented raises attention not only to the success of aripiprazole prophylactic treatment, but also to several factors which in the future may aide the clinician in choosing the adequate pharmacological agent (gender, bipolar I disorder, psychotic mixed episodes, partial remission during interepisodes, effectiveness of low dose aripiprazole).

Keywords: aripiprazole, bipolar disorder, prophylactic therapy