

Az aripiprazol alkalmazása katatóniában

VÖRÖS VIKTOR ÉS TÉNYI TAMÁS

Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Klinikai Központ, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

Bevezetés: A szakirodalomban fellelhető néhány esetközlésben az aripiprazol sikeres alkalmazásáról számoltak be katatón betegek kezelése során. **Módszer:** Irodalmi áttekintés és három klinikai esetbemutatás. **Eredmények:** A szakirodalmi adatok és a három esetismertetésünk alapján az aripiprazol hatékonynak bizonyult a súlyos katatón tünettan oldásában, függetlenül a katatónia jellegétől, és attól, hogy szkizofréniához, vagy súlyos depressziós tünetekhez társultan alakult ki. **Következtetés:** Az aripiprazol egyedi hatásmechanizmusa és az eddig elérhető klinikai tapasztalatok szerint az aripiprazol adása javasolható katatóniában, amikor a benzodiazepinek vagy az elektrokonvulzív terápia nem bizonyultak hatékonyak, vagy alkalmazásuk valamilyen okból nem javasolt. A továbbiakban randomizált kontrollált vizsgálatok szükségesek az aripiprazol hatékonyságának bizonyítására katatón páciensek esetében.

Kulcsszavak: aripiprazol, katatónia, esetismertetés

Katátón tünettan leggyakrabban szkizofréniához, illetve súlyos hangulatzavarhoz társultan fordul elő. Megjelenhet azonban számos egyéb szomatikus betegségben is, például infekciókban vagy toxikus állapotokban, illetve gyógyszer mellékhatásként, valamint endokrinológiai és neurológiai betegségekben, továbbá metabolikus eltérésekben [4, 5, 10]. Az első generációs antipszichotikumokról (first-generation antipsychotics (FGA)) kiderült, hogy ronthatják, vagy akár indukálhatják a katatóniát, míg a második generációs antipszichotikumok (second-generation antipsychotics (SGA)) hatékonyak lehetnek a katatón tünettan kezelésében [13].

Az elérhető SGA készítmények közül az *aripiprazol* az egyetlen $D_2/5-HT_{1A}$ parciális agonista hatású molekula [6]. Ezzel az egyedi hatásmechanizmussal [8, 11] magyarázzák hatékonyságát katatóniában a szakirodalomban eddig megjelent néhány esetközlésben [2, 7, 12]. Mivel ebben a pszichomotoriumot is érintő súlyos, életet veszélyeztető szindrómában gyakori a negativisztikus állapot és így a per orális gyógyszerelés gyakran nehezen kivitelezhető, ezért fontos adatokat gyűjteni a parenterálisan eredményesen alkalmazható kezelési módszerekről és a jelenleg elérhető - nem minden esetben hatékony - készítmények lehetséges alternatíváiról [14]. Közleményünkben három olyan esetet mutatunk be, amelyekben az intramuszkulárisan alkalmazott aripiprazol hatékonynak bizonyult a súlyos katatón tünettan oldásában.

ESETBEMUTATÁSOK

Esetbemutatás 1.

A 61 éves paranoid és katatón vonásokkal bíró szkizofrén páciens dezorganizált magatartás, inkoherens gondolkodás, üldöztetési téveszmék, akusztikus érzékcsalódások és agresszív magatartás miatt utalták klinikánkra. Ez volt a páciens 72. pszichiátriai osztályos kezelése klinikánkon a hosszú, terápiareszisztens betegsége során, melyet a DSM-IV-TR [1] alapján „*Nem differenciált szkizofrénia*” állapotának diagnosztizáltunk (DSM-IV-TR kód: 295.9, BNO-10 [15] kód: F20.30).

Miután a súlyos, akut tüneteket aktuálisan intramuszkuláris haloperidol (15 mg/nap) és klonazepam (3 mg/nap) gyógyszerekkel kontrolláltuk, másnap a korábban is effektívnek bizonyult és rendszeresen szedett orális medikációját folytattuk (klozapin 300 mg, aripiprazol 15 mg, valproát 600 mg naponta). Kezelésének harmadik napján azonban katatón tünetek jelentkeztek, viaszzerű hajlékonyság, krisztallizáció, bizarr grimaszolás, parancsautomatizmus, manierizmus, mozgásos sztereotípiák, perszeveráció, verbigeráció, mutizmus és negativizmus voltak észlelhetők. Ezek alapján a Bush-Francis Katatónia Értékelő Skálán (Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS)) [3] 52 pontot ért el. A malignus katatónia és a neuroleptikus malignus szindróma kizárhatók

voltak, mivel tudatzavar, láz, vagy izomrigiditás nem társultak a tüneti képhez. Ugyanakkor az alapbetegségének akut, katatón jellegű dekompenzációja mellett a korábban adott haloperidol okozta jatrogén katatónia lehetősége nem volt kizárható. A vitális paraméterek mindvégig a normál tartományon belül voltak (pulzus: 80/min., vérnyomás: 130/90 Hgmm, testhőmérséklet: 36.8 °C), a laboratóriumi vizsgálatok, az akut elvégzett koponya képalkotó vizsgálat (CT) és az elektroencefalogram (EEG) is normál eredményeket adott.

Mivel a per os gyógyszerelés nem volt biztonságosan megoldható, és mivel klozapin (a korábban elérhető injekciós formában jó hatékonyságúnak bizonyult a klinikai gyakorlatban katatónia oldására intramuszkulárisan alkalmazva), vagy lorazepam injekció jelenleg nem elérhető hazánkban, és a páciens kifejezetten rossz pulmonológiai státusza, valamint a klozapin szedése a benzodiazepinek (beleértve a hazánkban is alkalmazott klonazepamot) adását kockázatosá tették, továbbá a páciens korábban jól reagált a per os aripiprazolra, és az intramuszkuláris injekció kiszérésben is elérhető, így az aripiprazol intramuszkuláris adása mellett döntöttünk (3x10 mg naponta im.).

Az intramuszkuláris aripiprazol kezelés harmadik napjára a katatón tünetek teljes mértékben oldódtak, és a páciens korábbi effektív orális medikációja (klozapin, aripiprazol, valproát) folytathatóvá vált. Néhány nappal később, ezen gyógyszerelés folytatásának javaslatával - reziduális tünettan megléte mellett - javult állapotban emittáltuk.

Esetbemutató 2.

Az 58 éves, korábban pszichiátriai kezelés alatt nem állt férfibeteget a családja kísérte klinikánkra, mert felvétele napján nem tudtak vele kommunikálni. Ezt megelőzően a család elmondása szerint akut stressz nem érte a beteget, gyógyszert nem szedett. Első pszichiátriai vizsgálata során a pácienssel nem lehetett verbális kontaktust teremteni, a kérdésekre nem válaszolt, torpid és negativisztikus volt. Ugyanakkor úgy tűnt, hogy a hozzá intézett kérdéseket megérti, időszakosan a felszólításokat végrehajtotta, például utasításra a szemét néhány alkalommal kinyitotta. A vitális paraméterei (pulzus: 74/min., vérnyomás: 130/80 Hgmm, testhőmérséklet: 36.7 °C) és a laboratóriumi értékei rendben voltak. Az intoxikált állapot, illetve az akut neurológiai betegségek kizárhatók voltak, mivel a toxikológiai vizsgálatok, valamint a koponya CT és az EEG vizsgálatok negatívak voltak. Azonban

a páciens továbbra sem mozgott, nem táplálkozott, folyadékot sem fogyasztott, negativisztikus, akinetikus, mutisztikus és stuporózus volt. Néhány alkalommal perszeveratív jelleggel ismételtette „...semmi...semmi...”. A BFCRS [3] skálán 41 pontot ért el.

A heteroanamnézis alapján később kiderült, hogy családja már hetek óta depressziós tüneteket észlelt a páciensnél. Rosszul aludt, ideges, szenzitív, érzékeny volt, továbbá perzekutoros és mikromán tematikájú téveszméket hangoztatott. Kiderült, hogy a tünetek kialakulása előtt néhány héttel veszítette el munkáját, mely kiváltó tényezőként szerepet játszhatott depressziós tüneteinek kifejlődésében. A bizarr, súlyos katatón negatív tünettan azonban csak a bekerülését megelőzően jelentkezett. Mivel állapotát pszichotikus mélységű depressziós katatón stupornak vélelményeztük, kezdetben nagyobb dózisu orális klonazepam (3x2 mg/nap) medikációt indítottunk. Mivel a katatón tünetek emellett perzisztáltak, és az orális adagolás egyre nehezebben volt kivitelezhető, így kezelésének harmadik napján aripiprazol intramuszkuláris injekciók (3x10 mg/nap) adására váltottunk. Ezt követően két nappal a katatón tünetek és a negativizmus oldódtak, és az aripiprazol (30 mg naponta egyszer) orális adását folytattuk, valamint klonazepam (2 mg/nap) és mirtazapin (30 mg/nap), medikációt indítottunk, utóbbit a továbbra is észlelhető depressziós tünettan miatt. Miután a depressziós tünetek is fokozatosan, lassan oldódni kezdtek, kezelésének 20. napján „*Major depresszív zavar, egyszeri epizód, katatón jelleggel*” (DSM-IV-TR kód: 296.24, BNO-10 kód: F32.30) DSM-IV-TR [1] diagnózissal javult állapotban otthonába bocsátottuk.

Esetbemutató 3.

A 35 éves, korábban pszichiátriai kezelés alatt nem álló fiatal férfibeteg átvételét a Neurológiai Klinika kérte, ahova akut kialakuló torpiditás, apátia, pszichomotoros gátoltság, koreiform hiperkinézis, mioklonusok, valamint periorális diszkinézisek és disztónia miatt került. Az elvégzett EEG és kontrasztanyagot koponya mágneses rezonancia (contrast-enhanced magnetic resonance imaging, MRI) vizsgálatok nem mutattak eltérést, a laborvizsgálatok is negatívak voltak. A páciens neurológiai felvételét megelőzően nem szedett semmilyen gyógyszert, így a gyógyszer okozta parkinsonizmus, az akut disztónia, vagy a jatrogén, illetve a malignus katatónia kizárhatók voltak.

Neurológiai kezelésének második napján a páciens állapota tovább romlott, súlyos katatón tünetek

jelentkeztek. A páciens teljesen negativisztikussá vált, csak ült az ágya szélén, nem mozgott, egyáltalán nem beszélt, nem evett, nem ivott semmit, nem válaszolt a hozzá intézett kérdésekre, a felszólításokat nem követte, semmilyen kontaktusba nem volt vonható. Pszichiátriai vizsgálata során ezek mellett viaszzerű hajlékonyság, bizarr pozíciók felvétele és grimaszolás volt észlelhető. Továbbra is mutisztikus volt, az utasításokat nem követte. A BFCRS [3] skálán 45 pontot mutatott. A parenterális folyadékpótlás mellett intramuszkuláris aripiprazol (3x10 mg/nap) adását kezdtük. A következő napon még mindig nem kommunikált, azonban ágyából felkelt és segítséggel táplálkozott. A második napon elkezdett beszélni, a negyedik napra negativizmusa és katatón tünetei fokozatosan oldódtak, majd megszűntek. Ekkor az aripiprazol medikációt (30 mg/nap) már klonazepammal (3x1 mg/nap) kiegészítve per os alkalmaztuk. A pszichomotoros gátoltság még néhány napig fennállt, de a három hetes hospitalizációt követően negativizmusa teljesen oldódott, aktívvá, rendezetté vált magatartása. A pszichológiai tesztek a realitástesztelés enyhefokú zavarát, valamint markáns szenzitivitást jeleztek és összességében szkizoid karaktert körvonalaztak. A DSM-IV-TR [1] alapján „Szkizoid személyiségzavar” (DSM-IV-TR kód: 301.20, BNO-10 kód: F60.10) és „Rövid pszichotikus zavar” (DSM-IV-TR kód: 298.8, BNO-10 kód: F23.80) diagnózisokkal javult pszichés és szomatikus státusszal emittáltuk.

MEGBESZÉLÉS

Hagyományosan a *benzodiazepinek* az első vonalban alkalmazott gyógyszerek a katatónia kezelésében. A benzodiazepinek a felnőttkorban előforduló esetek körülbelül 70-80%-ában klinikai javulást eredményeznek [12, 13]. A benzodiazepinek további előnye, hogy a per orális adagolás mellett intramuszkulárisan és intravénásan is alkalmazhatóak. A szakirodalmi adatok leginkább a lorazepam és a diazepam hatékonyságát bizonyítják. Az előbbi leginkább az Egyesült Államokban terjedt el, hazánkban elsősorban a klonazepamot alkalmazzuk. Az esetek egy részében a mindennapi gyakorlatban szokásosan használt dózisonál nagyobb adagok alkalmazására van szükség a tüneti javulás eléréséhez [13].

A klinikai gyakorlatból azonban az is ismert, hogy számos, katatón tünettel rendelkező páciens nem reagál megfelelően a per orálisan vagy parenterálisan alkalmazott benzodiazepinekre. Különösen igaz ez a szkizofréniához társuló katatón állapotokra, mely

esetek csupán 40-50%-a javul benzodiazepin adására [13]. Mivel a benzodiazepinek alkalmazása csak az esetek egy részében eredményes, illetve néhány esetben adásuk kontraindikált lehet, továbbá a legnagyobb hatékonyságot mutató lorazepam nem érhető el hazánkban és számos európai országban, így alternatív - lehetőség szerint parenterális készítmény is rendelkező - farmakológiai megoldások szükségesek, különösképpen a szkizofréniához társuló katatóniában. Az aripiprazol a szakirodalmi adatokkal alátámasztott *egyedi hatásmechanizmusa* [13], az *eddig megjelent néhány esetközlés* [2, 7, 12], valamint az *általunk leírt esetbemutatók* [14] alapján egy reális alternatívának mutatkozik.

Az aripiprazol *specifikus hatásmechanizmusa* alapján a D₂ receptorokon egyrészt magas affinitású agonistaként hat hipodopaminerg állapotokban, különösen a frontális régiókban, másrészt antagonistá hatása van, főleg hiperdopaminerg állapotokban, a limbikus és temporo-parietális régiókban [2]. A kombinált D₂ receptor parciális agonista, az 5-HT_{1A} receptor agonista, és az 5-HT_{2A} receptor antagonistá hatás úgy tűnik összességében hozzájárul a prefrontális kéregben a dopamin kiáramlás növeléséhez, mely magyarázhatja az aripiprazol katatóniában kifejtett pozitív hatását [2].

Továbbá, a katatóniában észlelhető motoros tünetek hátterében a kortiko-szubkortikális (motoros/premotoros área és a bazális ganglionok közötti) körök, az úgynevezett „motoros-hurok” (‘motor-loop’) diszregulációja is állhat. A kortikális γ -aminobutyric acid (GABA-erg) diszfunkció pedig az affektív és a magatartástünetek vonatkozásában jelentős [9]. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy az aripiprazol, mint D₂/5-HT_{1A} parciális agonista hatékony lehet a „motoros-hurok” és a GABAerg/dopaminerg diszreguláció rendezésében.

A szakirodalomban megjelent - az aripiprazol hatékonyságát vizsgáló - három eddigi esetismertetés arra a következtetésre jutott, hogy a per os alkalmazott aripiprazol egyedi hatásmechanizmusa alapján különösen hatékony lehet a katatónia kezelésében [2, 7, 12]. Ezek az esettanulmányok azt demonstrálták, hogy a per os adagolt aripiprazol 15-20 mg dózisban lorazepammal kombinálva klinikai javulást hozott egy AIDS-hez társuló katatón állapotban lévő páciensnek [7], illetve monoterápiában is hatékony volt egy katatón szkizofréniában szenvedő beteg esetében [2]. A harmadik esetismertetés egy 15 éves fiatal nőbeteg pszichotikus állapotához társuló katatón tünettan oldódását írta le kis dózissal per os aripiprazol kezelés mellett [12].

A jelen közleményben bemutatott esetismertetések alapján az intramuszkulárisan adagolt aripiprazol monoterápia hatékonynak és biztonságosnak bizonyult a súlyos katatón állapotok kezelésében, függetlenül a katatónia jellegétől és eredetétől, és attól, hogy szkizofréniához vagy major depresszióhoz társultan jelentkezett. Ezek alapján javasoljuk az intramuszkuláris aripiprazol adását olyan súlyos katatón állapotokban alternatív, vagy kiegészítő, kombinációs kezelési módszerként, ahol a benzodiazepinek, vagy az elektrokonvulzív kezelés nem kellően hatékonyak, vagy alkalmazásuk valamilyen okból nem ajánlott [14].

A jövőben, a szakirodalomban elszórtan fellelhető néhány esettanulmány mellett randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok (randomized controlled trial, RCT) szükségesek a benzodiazepinek és az aripiprazol hatékonyságának összehasonlítására, hogy az anekdotikus beszámolókon túl is bizonyítani tudjuk az aripiprazol hatékonyságát katatóniában.

Nyilatkozat. A szerzők nem jelöltek meg támogatási forrást a közleményben ismertetett kutatáshoz és nem számoltak be érdekkonfliktusról.

Levezető szerző: Dr. Vörös Viktor, Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, 7623 Pécs, Rét u. 2. tel: +36-72/535-900; fax: +36-72/535-951 e-mail: viktor.voros@aok.pte.hu

IRODALOM

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.; 2000.
- Bastiampillai T, Dhillon R. Catatonia resolution and aripiprazole. Austral New Zeal J Psychiatry 2008; 12: 907.
- Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia I. Rating scale and standardized examination. Acta Psychiatr Scand 1996; 93: 129-136.
- Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchioni GL (eds). Catatonia: From psychopathology to neurobiology. American Psychiatric Publishing Inc.; 2004.
- Fink M, Taylor MA (eds). Catatonia: A clinician's guide to diagnosis and treatment. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2003.
- Freeman B, Levy W, Gorman JM. Successful monotherapy treatment with aripiprazole in a patient with schizophrenia and prolactinoma. J Psychiatr Pract 2007; 13: 120-124.
- Huffman J, Fricchione G. Catatonia and psychosis in a patient with AIDS: treatment with lorazepam and aripiprazole. J Clin Psychopharmacol 2006; 25: 508-510.
- Hung GC, Chen YY. Extrapyramidal side effects associated with aripiprazole administration in a schizophrenic patient. Pharmacopsychiatry 2007; 40(2): 83-84.
- Northoff G. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology. J Neural Transm 2002; 109(12): 1453-1467.
- Philbrick KL, Rummans TA. Malignant catatonia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999; 6: 1-13.
- Sheldrick AJ, Gründer G. Aripiprazole reduces serum prolactin in a woman with prolactinoma and acute psychosis. Pharmacopsychiatry 2008; 41(4): 160.
- Strawn JR, Delgado SV. Successful treatment of catatonia with aripiprazole in an adolescent with psychosis. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007; 17: 733-735.
- Van Den Eede F, Van Hecke J, Van Dalen A, Van den Bossche B, Cosyns P, Sabbe BGC. The use of atypical antipsychotics in the treatment of catatonia. Eur Psychiatry 2005; 20: 422-429.
- Voros V, Kovacs A, Herold R, Osvath P, Simon M, Fekete S, Tényi T. Effectiveness of intramuscular aripiprazole injection in patients with catatonia - Report on three cases. Pharmacopsychiatry 2009; 42: 286-287.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1992.

The use of aripiprazole in the treatment of catatonia

Introduction: Successful aripiprazole treatment of catatonia was reported in some recent case reports. **Method:** Review of the literature and three case reports. **Results:** In the presented cases it was demonstrated that aripiprazole was effective in the treatment of catatonia in patients with schizophrenia, major depression or brief psychotic disorder. **Conclusion:** Besides benzodiazepines and electroconvulsive therapy, aripiprazole might be an alternative treatment for catatonia, however randomized controlled trials are required to prove the effectiveness of aripiprazole in patients with catatonia.

Keywords: aripiprazole, catatonia, case report