

KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S POUŽITÍM ARIPIPAZOLU U STARŠÍCH NEMOCNÝCH

MUDr. Richard Krombholz, MUDr. Hana Drástová

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

Autoři v předkládaném sdělení prezentují své zkušenosti s použitím novějšího antipsychotika 2. generace – aripiprazolu u gerontopsychiatrických pacientů. Výsledky léčby demonstrují na malém kazustickém souboru pacientů hospitalizovaných na akutním gerontopsychiatrickém oddělení PL Bohnice. Zkušenosti s použitím tohoto antipsychotika u farmakorezistentních pacientů jsou pozitivní a aripiprazol se do budoucna autorům jeví jako lék ve specifických indikacích u starších pacientů velmi nadějný.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 4: 173–175

Úvod

Bez použití neuroleptik se v léčbě gerontopsychiatrických pacientů neobejdeme. Při výběru vhodného neuroleptika je třeba přihlížet k časté somatické polymorbiditě. V současné době se předmětem diskuzí v odborných kruzích stává vhodnost použití typických či atypických neuroleptik u starších pacientů. Ve prospěch atypik hovoří jejich šetrnost s ohledem na kognitivní funkce, nízký počet nežádoucích extrapyramidových účinků i pozdních komplikací léčby. Jak se však v průběhu doby ukázalo, použití prakticky všech atypik je rizikové u pacientů s vaskulárním postižením CNS. Je ovšem pravdou, že tato otázka nebyla u typických neuroleptik podrobněji zkoumána. Je tedy možné, že podobná rizika hrozí i při použití antipsychotik 1. generace.

Je poměrně velká část pacientů, u kterých psychiatrická problematika nemůže být hodnocena jako organicky podmíněná ať už degenerativním či vaskulárním postižením. U této skupiny pacientů bychom měli v léčbě rozhodně preferovat antipsychoti-

ka 2. generace. Relativně novou účinnou látkou, se kterou v gerontopsychiatrii není zatím mnoho klinických zkušeností, je aripiprazol.

Teoretická východiska pro použití aripiprazolu u starších pacientů

Aripiprazol byl syntetizovaný v roce 1988 v Japonsku a v roce 2002 byl zaveden do klinického použití v USA. Jedná se o chinolinové antipsychotikum a mechanismem účinku se řadí mezi novou generaci antipsychotik, někdy označovaných jako antipsychotika 3. generace nebo jako dopaminoserotoninový stabilizátor. Díky svému mechanismu působení kromě parciálního agonismu na D2 receptorech (antipsychotické působení) ovlivňuje i 5-HT receptory, proto se předpokládá příznivé ovlivnění úzkosti, deprese a nízký výskyt extrapyramidových symptomů (obrázek). Léčba aripiprazolem navíc nevyvolává prodloužení QT intervalu, nezvyšuje prolaktinémii, jen velmi mírně zvyšuje tělesnou hmotnost, nebyl zjištěn negativní vliv na strukturu lipidů a nemá významný diabetogenní

potenciál ve srovnání s placebem. Závažných možných lékových interakcí není mnoho. Důležité interakce vyplývají z jeho jaterního metabolismu cestou isoenzymů P 450. Pro psychiatrii je významné, že v kombinaci s paroxetinem a fluoxetinem významně stoupá hladina aripiprazolu, a proto by jeho dávka měla být redukována na polovinu, zatímco v kombinaci s karbamazepinem je potřeba dávku aripiprazolu zvýšit.

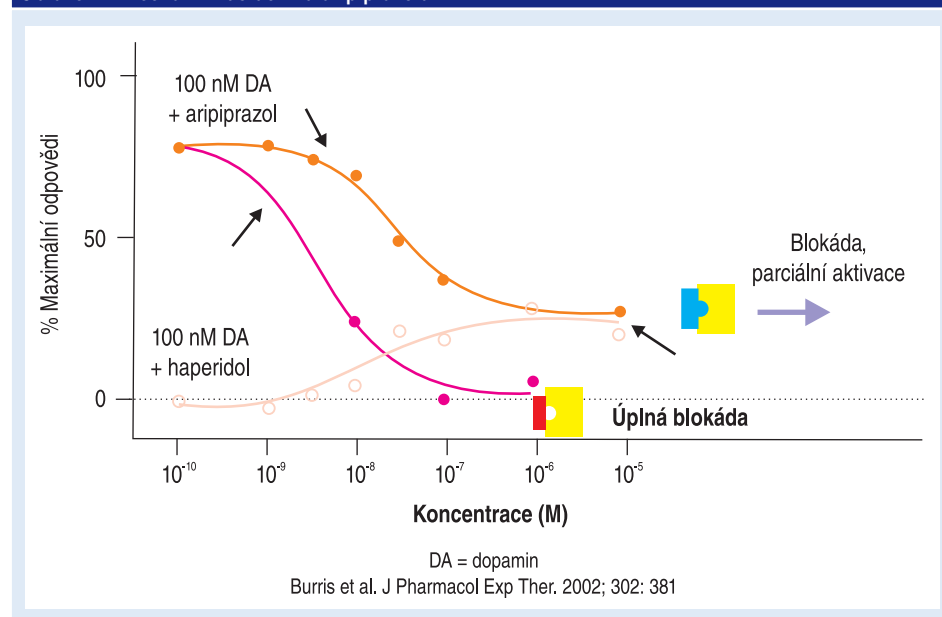
Existuje tedy dostatek teoretických předpokladů pro vhodnost použití tohoto léku u pacientů vyššího věku.

V klinické praxi se setkáváme nečastěji s chronifikovanými pacienty, kteří jsou farmakorezistentní. Jedná se o pacienty hospitalizované opakovaně, kteří vystřídali v průběhu nemoci celou řadu antipsychotik, a to jak typických, tak atypických bez dosažení alespoň částečné uspokojivé remise. Léčba těchto pacientů je pro lékaře často frustrující.

Rozhodli jsme se po sérii terapeutických neúspěchů použít aripiprazol s vědomím, že doposud chybí dostatek zkušeností u starších pacientů a že v těchto indikacích není dosud jeho použití formálně schváleno. Opírali jsme se však o platné doporučené postupy psychiatrické péče vydané odbornou společností.

U většiny do té doby prakticky nezkompenzovatelných pacientů jsme zaznamenali po nasazení aripiprazolu překvapivě výrazné zlepšení, částečného úspěchu jsme dosáhli ve všech případech, kdy jsme k léčbě aripiprazolem přistoupili. O své klinické zkušenosti se chceme podělit v následujících stručných kazustických sděleních, která považujeme za ilustrativní. Uvedený soubor není součástí klinické studie, pouze dokumentuje efekt léčby aripiprazolem u skupiny pacientů, jejichž stav se v průběhu řady měsíců i let nedařilo kompenzovat. Za kritérium úspěchu léčby jsme tak jako v běžné klinické praxi považovali globální klinický stav pacientů, který umožnil jejich propuštění do ambulantní péče a relativně bezproblémové fungování v jejich přirozených sociálních vazbách.

Obrázek 1. Mechanismus účinku aripiprazolu



Kazuistika 1

Pacientka narozená 1931, 5. pobyt v PL Bohnice.

Psychiatrická anamnéza od r. 2003, kdy byla hospitalizovaná poprvé s diagnózou porucha s bludy. Se stejnou dg. byla hospitalizovaná v r. 2004 a 2x v r. 2005. V listopadu 2006 opět rehospitalizace pro dekompenzaci stavu.

V anamnéze kromě psychiatrické morbidity pouze stav po pravostranné nefrektomii pro lithiázu před mnoha lety.

V průběhu trvání duševní nemoci byla postupně léčena quetiapinem, risperidonem, olanzapinem, perfenazinem, oxyprotepinem, haloperidolem, melperonem, zotepinem a ziprasidonem. Jako komedikaci pacientka užívala antidepresiva III. generace (nejčastěji citalopram), dále benzodiazepinová anxiolytika v úvodu hospitalizací. Stav se nikdy nepodařilo zcela kompenzovat, docházelo sice k otupení afektivního náboje paranoidně persekční bludné produkce, náhled však pacientka nezískala a poměrně záhy vždy relabovala. Při poslední hospitalizaci v listopadu 2006 byl z důvodů farmakorezistence nasazen aripiprazol v kombinaci s citalopramem. Během 56 dnů došlo k výraznému zlepšení stavu na 15 mg aripiprazolu pro die, bludná produkce vymizela, pacientka euthymická a bylo dosaženo plné remise, která trvá dosud. Pacientka žije sama, je soběstačná, vrátila se ke svým koníčkům – maluje, má zájem o kulturu.

Kazuistika 2

Pacientka narozená 1929, 7. pobyt v PL Bohnice od r. 2005, kdy zde byla poprvé hospitalizovaná s diagnózou trvalá porucha s bludy (involuční paranoidní stav). S touto dg. byla hospitalizovaná v průměru 3x za rok.

Kromě psychiatrické morbidity v anamnéze hypertenze, ICHS s paroxysmy FS, arytmiická forma.

V průběhu trvání nemoci byla postupně léčena risperidonem, tiapridem, quetiapinem, zotepinem a amisulpridem. Z dalších psychofarmak užívala citalopram v kombinaci s BZD. Stav se nikdy nepodařilo kompenzovat, u pacientky se vždy záhy po propuštění obnovila paranoidně persekční bludná produkce, která jí znemožňovala normálně fungovat v domácím prostředí. Medikaci zpravidla v mezidobí sama vysadila, je akademická malířka, i mírné extrapyramidové nežádoucí účinky jí znemožňovaly tvorbu. Vzhledem k farmakorezistenci byl při hospitalizaci v listopadu 2006 nasazen aripiprazol postupně do dávky 15 mg pro die. Aripiprazol byl zvolen vzhledem k nízké kardiotoxicitě a malému riziku extrapyramidových NÚ. Během 60 dnů došlo k odeznění bludné produkce a v kombinaci s citalopramem byla pacientka ve stabilizovaném stavu

propuštěna domů. Náhled získala jen částečný, dosažená remise je však uspokojivá a pacientka je schopna ambulantní léčby, vrátila se ke svému původnímu povolání.

Kazuistika 3

Pacientka narozená 1941, 2. pobyt v PL Bohnice, celkově 4. pobyt v psychiatrickém zařízení.

Psychiatrická anamnéza od r. 1991, kdy byla poprvé hospitalizovaná s dg. bipolární afektivní porucha. Další hospitalizace 1995, 2006 a 2007. V mezidobí byla léčena ambulantně.

Poslední hospitalizace v únoru r. 2007 s dg. bipolární afektivní porucha, depresivní fáze těžká.

V anamnéze kromě psychiatrické morbidity coxarthróza, porucha lipidového metabolismu, stav po operaci varixů.

V průběhu nemoci byla léčena BZD, nortriptylinem, amitriptylinem, mirtazapinem, escitalopramem, risperidonem, olanzapinem a valproátem.

Při poslední hospitalizaci v březnu 2007 byla přijata pro těžkou depresivní fázi, když v ambulanci zdekompenzovala na kombinaci olanzapinu a valproátu. Vzhledem k selhání této léčby byl nasazen aripiprazol, a to i pro jeho thymostabilizační účinky popisované v literatuře.

Byla ponechána antidepresivní medikace mirtazapinem a valproát. Při dimisi aripiprazol v dávce 10 mg pro die.

Po 44 dnech hospitalizace bylo dosaženo výrazného zlepšení stavu, nálada se projasnila do úrovně euthymie a pacientka byla v kompenzovaném stavu předána do ambulantní péče.

Kazuistika 4

Pacientka narozená 1929, 2. pobyt v PL Bohnice.

Psychiatrická anamnéza od r. 1959, kdy se pokusila v rámci laktální psychózy suicidovat skokem z okna. Později od r. 2000 byla opakovaně psychiatricky hospitalizována pro periodickou depresivní poruchu s psychotickými příznaky na jiném pracovišti.

V anamnéze kromě psychiatrické morbidity hypertenze, stp hysterektomii pro karcinom.

V průběhu nemoci byla postupně léčena tiapridem, melperonem, risperidonem, haloperidolem a olanzapinem. Z antidepresiv postupně užívala mianserin, bupropion, dosulepin, citalopram, mirtazapin, nortriptylin, amitriptylin v kombinaci s BZD.

Stav se při předchozích hospitalizacích nikdy zcela neupravil, pacientka byla dle zpráv z ambulance i po propuštění doma subdepresivní, při poslední hospitalizaci v lednu r. 2007 byla těžce depresivní s výraznou mikromanickou bludnou produkcí. Stav se podařilo zlepšit až po přidání aripiprazolu k tri-

cyklickým antidepresivům, na které pacientka v minulosti alespoň částečně reagovala. Propuštěna 90. den hospitalizace, vzhledem k věku a astenickému habitu na dávce 10 mg aripiprazolu pro die. Remise trvá.

Kazuistika 5

Pacientka narozená 1940, 2. pobyt v PL Bohnice.

Psychiatrická anamnéza od r. 2006, kdy byla hospitalizovaná s dg. středně těžká depresivní fáze. V roce 2007 rehospitalizovaná pro dekompenzaci stavu.

V anamnéze kromě psychiatrické morbidity arteriální hypertenze, flebotrombóza DK.

Byla léčena citalopramem, mirtazapinem, escitalopramem, mianserinem, dibenzepinem, trazodonem, amisulpridem a benzodiazepiny.

Při druhé hospitalizaci pacientka přijata těžce depresivní, s kancerofobií až bludné hloubky, minimálně přijímala per os. Vzhledem k nedostatečné odpovědi na antidepresivní léčbu v kombinaci s amisulpridem bylo přistoupeno k augmentaci aripiprazolem. Stav se na terapii aripiprazol 10 mg v kombinaci s dibenzepinem upravil, došlo k projasnění nálady, pacientka začala dobře přijímat per os, opustila své kancerofobické ruminace. Ve stabilizovaném stavu byla propuštěna po 53 dnech pobytu do ambulantní péče.

Kazuistika 6

Pacientka narozená 1940, 4. pobyt v PL Bohnice.

Psychiatrická anamnéza od roku 1985 pro periodickou depresivní poruchu. Opakovaně byla hospitalizovaná v různých psychiatrických lůžkových zařízeních. V PL Bohnice poprvé v r. 2004.

V anamnéze kromě psychiatrické morbidity ICHS, žaludeční vředová choroba, tyreopatie.

V průběhu nemoci byla léčena prakticky všemi antidepresivy I. a II. generace, dále moclobemidem, citalopramem, mirtazapinem, venlafaxinem, bupropionem, sertralinem. Z neuroleptik užívala haloperidol, perfenazin, chlorprothixen, amisulprid v kombinaci s BZD.

Jedná se o pacientku s letitou psychiatrickou anamnézou, vystřídalala řadu psychofarmak i lůžkových zařízení. Současná fáze trvala bez výraznějšího zlepšení 8 měsíců. Při předposlední hospitalizaci se pacientka pokusila suicidovat s následným traumatem skeletu. Po ortopedické léčbě byla nasazena kombinace aripiprazolu s tricyklickem. Stav se během 7 týdnů výrazně zlepšil, nálada se upravila do normy, pacientka se kompletně zrehabilitovala, nebyly přítomny suicidální tendence a byla propuštěna do ambulantní péče.

Diskuze a závěr

Efekt léčby aripiprazolem se projevil v průměru po 4 týdnech od nasazení léku. Terapeutická dávka u našich pacientů se pohybovala od 10 do 15 mg, tedy na třetině až polovině maximální denní dávky. Aripiprazol jsme indikovali u pacientů farmakorezistentních, diagnosticky se jednalo o rezistentní psychotické poruchy v seniu nebo o chronifikované farmakorezistentní deprese často s psychotickými příznaky. Pacienti neměli v anamnéze vaskulární postižení CNS a ani nebyl důvod ho předpokládat. U všech našich pacientů, kterým byl nasazen, došlo k dosažení remise nebo alespoň výraznému zlepšení stavu.

V současné době je aripiprazol v ČR registrován pouze jako lék pro léčbu schizofrenie. V USA je podle našich informací schválený též pro léčbu manické fáze bipolární poruchy. Současné platné doporučené postupy psychiatrické péče v ČR, vydané Psychiatrickou společností ČSL JEP v roce 2006 uvádějí aripiprazol jako jednu z alternativ léčby gerontopsychiatrických pacientů a dále doporučují jeho použití při augmentaci antidepressivní léčby. Rozpor, kdy je preparát registrován pouze pro léčbu jedné duševní poruchy a v klinické praxi je s úspěchem používán k léčbě jiných psychických poruch, se týká i dalších antipsychotik 2. generace. Při nasazování

léků v jiných než oficiálně registrovaných indikacích je potřeba vzít tuto skutečnost do úvahy.

Aripiprazol je díky svému profilu a mechanismu účinku látka zajímavá i pro gerontopsychiatrii. Naše dosavadní klinické zkušenosti ukazují, že by mohl být přínosem zejména v léčbě chronifikovaných farmakorezistentních psychotických pacientů, u nichž terapie dosud používanými antipsychotiky 1. a 2. generace nevedla ke kompenzaci stavu. Perspektivní se nám jeví také jeho použití jako augmentace u rezistentních depresí, a to i s psychotickými příznaky. Za zajímavé považujeme, že u části našich pacientů došlo ke zlepšení stavu na kombinaci aripiprazolu s tricyklickým antidepressivem. Jsme si vědomi toho,

že tato zkušenost rozhodně nemůže být zobecňována. Do budoucna by mohlo být podle našeho názoru přínosné zabývat se podrobněji účinností kombinací aripiprazolu s antidepressivy jednotlivých generací.

Aripiprazol jako nové antipsychotikum by mohl najít uplatnění v některých specifických indikacích i v gerontopsychiatrii a rozšířit paletu psychofarmak vhodných pro léčbu našich pacientů.

MUDr. Richard Krombholz

Psychiatrická léčebna Bohnice

Ústavní 91, 181 02 Praha 8

e-mail: richard.krombholz@plbohnice.cz

Literatura

1. Anders M, Doležal T, Parciální agonismus jako nový trend ve farmakoterapii schizofrenie-farmakologické a klinické aspekty, Farmakoterapie, ročník 2, 3/2006.
2. Höschl C, Libiger J, Švestka J, Psychiatrie, Tígis, 2002.
3. Janicak Philip G, Handbook of psychopharmacotherapy, Lippincot-Williams and Wilkins, 1999.
4. Peuskens J, De Hert M, Správná klinická praxe při léčbě antipsychotiky, Galén, 1997.
5. Plevová J, Boleloucký Z, Psychofarmakoterapie vyššího věku, Grada Publishing, 2000.
6. Raboch J et al., Psychiatrie, doporučené postupy psychiatrické péče II., Psychiatrická společnost ČSL JEP, Praha 2006.
7. Raboch J, Jiráček R, Paclt I, Psychofarmakologie pro praxi, Triton, 2005.
8. Raboch J, Pavlovský P, Psychiatrie, Triton, 2003.
9. Seifertová D, Praško J, Höschl C, Postupy v léčbě psychických poruch, Academia Medica Pragensis, 2004.
10. Spaar JE, La Rue A, Geriatrická psychiatrie, Vydavatelstvo F, Trenčín 2003.
11. Švestka J, Votava M, Aripiprazol, Farmakoterapie, ročník 1, 3/2005.
12. Vinař O, Psychofarmaka, Triton 1999.