

İkiuçlu Bozuklukta Aripiprazol

Aylin Uluşahin

ÖZET:

İkiuçlu bozuklukta aripiprazol

İkinci kuşak antipsikotiklerin ikiuçlu bozukluk sağaltımında gerek akut dönemlerin tedavisinde gerekse koruyucu olarak sürdürüm tedavisinde geniş kullanım alanları vardır. Aripiprazol, kısmi dopamin agonisti olması gibi bazı farmakolojik özellikleriyle ikinci kuşak antipsikotiklerden farklı, üçüncü kuşak olarak adlandırılan bir ilaçtır. Şizofreni tedavisindeki etkinliği çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Son yıllarda, aripiprazolün ikiuçlu bozuklukta akut manideki, karma dönemdeki ve sürdürüm dönemindeki etkinliğini gösteren çok sayıda çift-kör seçkisiz kontrollü klinik çalışma bulunmaktadır. Ayrıca akut depresyondaki etkinliğini değerlendiren az sayıda açık çalışma vardır. Bu gözden geçirme yazısında aripiprazolün akut duygudurum dönemlerinde ve sürdürüm döneminde duygudurum dönemlerinin nüks riskini önlemede etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar özetlenmiş ve ikiuçlu bozukluk tedavisindeki aripiprazol kullanımının avantaj ve dezavantajları tartışılmıştır. Akut mani ve karma dönemde yapılan çalışmalar aripiprazolün mani belirtilerini yatıştırmakta etkili olduğunu, depresyon dönemini tetiklemediğini göstermektedir. Aripiprazolün ikiuçlu bozukluk sürdürüm dönemindeki etkinliğini değerlendiren 100 haftalık çift-kör, seçkisiz, plasebo kontrollü bir çalışma bulunmaktadır. İkiuçlu bozuklukta ikinci kuşak antipsikotiklerle yapılmış olan bu en uzun süreli çalışma aripiprazolün ikiuçlu bozukluk sürdürüm tedavisinde özellikle mani dönemlerinin önlenmesinde etkili ve emniyetli bir ilaç olduğunu göstermektedir. İkiuçlu bozukluk depresyonunda aripiprazolün etkinliğini değerlendiren az sayıda açık çalışma bulunmaktadır. Aripiprazolün ikiuçlu bozukluğun depresyon dönemindeki etkinliği konusunda bir yargıya ulaşabilmek için çift-kör seçkisiz kontrollü çalışmalara gerek duyulmaktadır. Aripiprazolün diğer ikinci kuşak antipsikotiklere oranla metabolik sendrom değişkenlerine daha az yol açması ikiuçlu bozukluk tedavisinde kullanılması açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Aripiprazol kullanımda en önemli güçlük bazı hastalarda ekstrapiramidal belirtilere, özellikle akatiziye neden olmasıdır. Akatizi yan etkisi, aripiprazol kullanan ikiuçlu bozukluk hastalarında şizofreni hastalarından daha fazla görülmekte ve ilacın bırakılmasına yol açmaktadır. Sonuç olarak, ilacı tolere edebilen ve uzun süreli kullanabilen ikiuçlu bozukluğu olan hastalar açısından aripiprazol, akut mani ve karma dönem tedavisinde ve sürdürüm tedavisinde, özellikle mani dönemlerinin önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmış bir ilaçtır. Yan etkileri bakımından diğer ikinci kuşak antipsikotiklerden farklı özellikler göstermesi önemli bir avantaj olarak görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Aripiprazol, atipik antipsikotikler, ikiuçlu bozukluk

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18(Suppl. 1):S27-S34

ABSTRACT:

Aripiprazole for the treatment of bipolar disorder

Second generation antipsychotics are widely used in bipolar disorders both for the treatment of acute mood episodes and for maintenance treatment. Aripiprazole has been proposed as a "third generation antipsychotic". Its unique pharmacological properties are different from other second generation antipsychotic agents. Its efficacy in the treatment of schizophrenia has been established. Efficacy of aripiprazole in manic or mixed episodes and maintenance treatment of bipolar disorder have been studied in several double-blind, randomized, controlled clinical trials in recent years. Few open-label studies of aripiprazole in the treatment of bipolar depression have been published. In the present paper clinical trials assessing the efficacy of aripiprazole in the treatment of acute mood episodes and maintenance treatment of bipolar disorder are examined and advantages and disadvantages of aripiprazole are reviewed. Clinical trials of aripiprazole for acute mania or mixed episodes reveal that it is effective in remitting manic symptoms and does not trigger a depressive episode. One double-blind, randomized, placebo controlled clinical trial of 100-week aripiprazole monotherapy which is the longest clinical trial among the trials conducted in bipolar disorder with second generation antipsychotics showed that aripiprazole was effective for relapse prevention in bipolar patients. Aripiprazole for bipolar depression needs double-blind, randomized, controlled clinical trials. It is well known that some second generation antipsychotics are associated with metabolic disturbances. Aripiprazole's effect on metabolic parameters is more favorable compared with other second generation antipsychotics. Akathisia and tremor are the most common extrapyramidal side effects of aripiprazole. Patients with bipolar disorder are more vulnerable to aripiprazole induced akathisia than patients with schizophrenia. In conclusion, aripiprazole is effective for acute mania or mixed episode and maintenance treatment in bipolar disorder. Its different side effect profile from other second generation antipsychotics provides an advantageous position in the treatment of bipolar disorder.

Key words: Aripiprazole, atypical antipsychotics, bipolar disorder

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18(Suppl. 1):S27-S34

Psikiyatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Aylin Uluşahin, Psikiyatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A, Ankara-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address:
aulusahi@hacettepe.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:
15 Ağustos 2008 / August 15, 2008

GİRİŞ

İkiuçlu bozukluk, özellikle akut mani tedavisinde, antipsikotikler uzun yıllardır kullanılmaktadır. İkiuçlu bozuklukta birinci kuşak antipsikotiklerin kullanıldığı eski çalışmalar, duygudu-

rum dengeleyiciyle birlikte birinci kuşak antipsikotik kullanımının etkili ve güvenilir olduğunu, özellikle mani dönemine eşlik eden psikotik belirtiler, taşkınlık, saldırganlık varsa yararlı olduğu sonucunu vermektedir. Ancak, birinci kuşak antipsikotikler uzun süreli kul-

lanıldığında ortaya ekstrapiramidal ve metabolik yan etkilerin çıkması, depresyonun tetiklenebilmesi (1) ve hızlı döngü oluşabilmesi gibi nedenlerle klinik belirtiler yatıştıktan sonra antipsikotiklerin kesilmesi önerilmektedir (2). İkinci kuşak antipsikotikler ise ikiüçlü bozukluk sağaltımında daha geniş kullanım alanları bulmuşlardır.

Ketiypapin, olanzapin, risperidon, aripiprazol, ziprasidon'un ikiüçlü bozukluğun depresyon döneminde değerlendirildiği beş çalışmadaki toplam 2206 hasta ile mani ya da karma döneminde değerlendirildiği 25 çalışmadaki toplam 6174 hastanın verilerini birleştirerek yapılan analizler ikinci kuşak antipsikotiklerin ikiüçlü bozukluğun her iki ucunda da etkili olduğunu göstermiştir (3). İkinci kuşak antipsikotikler, ikiüçlü bozukluğun her iki döneminde kullanılabildiği gibi, sürdürüm döneminde de kullanımları yaygınlaşmaktadır. İkinci kuşak antipsikotikler ikiüçlü sağaltımında önemli bir seçenek sunmakla birlikte, uzun dönemde sorun olan metabolik yan etkileri özellikle ketiypapin, olanzapin ve klopapinin hiperlipidemiye yol açmaları ve glukoz tolerans testini bozmaları (4,5) ikiüçlü bozuklukta kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Aripiprazol, diğer ikinci kuşak antipsikotiklerden farklı, üçüncü kuşak olarak adlandırılması önerilen bir ilaçtır. Şizofreni hastalarında, aripiprazol etkinlik açısından tipik antipsikotiklerden farklı bulunmamaktadır (6). D2 ve D3 reseptörlerine yüksek, D4 reseptörlerine orta derecede ilgisi vardır. Presinaptik dopamin otoresptörlerine ve postsinaptik D2 reseptörlerine kısmi agonist olarak etki eder. 5-HT1A ve 5HT2A reseptörlerine ilgisi yüksek, 5HT1A reseptörlerine kısmi agonist, 5HT2A reseptörlerine antagonist etkisi bulunmaktadır. 5HT2B reseptörlerine ters agonist, 5HT2c, 5HT7, D3 ve D4 reseptörlerine kısmi agonist etki etmektedir. H1, muskarinik, kolinerjik ve adrenerjik reseptörlere etkisi düşüktür (7). Aripiprazol'un bu özellikleri, ekstrapiramidal belirtiler (EPS), kilo alımı, metabolik sorunlar ve hiperprolaktinemiye yol açma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. Bu gözden geçirme yazısında, aripiprazol'un akut mani, akut depresyon ve ikiüçlü bozukluğun sürdürüm tedavisindeki etkisini değerlendiren şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalar aktarılacak, ikiüçlü bozuklukta aripiprazol kullanımının avantaj ve dezavantajları tartışılacaktır.

Akut Mani ve Karma Dönemde Aripiprazol Çalışmaları

Akut manide aripiprazol'un etkinliğini değerlendiren üç kısa süreli (3 haftalık), bir 12 haftalık çift-kör seçkisiz plasebo kontrollü klinik çalışma vardır. Bir çalışmada da lityum ya da valproat kullanan hastaların tedavisine eklenen aripiprazol, plasebo ile karşılaştırılmaktadır.

Üç haftalık çalışmalardan birincisinde (8) hastaneye yatması gereken akut mani ya da karma dönem hastaları 30 mg/gün aripiprazol ya da plasebo gruplarına ayrılmıştır. İlaç dozunu tolere edemeyen hastalarda doz yarıya inilmiş; çalışma boyunca lorezepam dışında ek ilaç uygulanmamıştır. En az 2 hafta hastanede yatan hastalar, eğer CGI-BP (Clinical Global Impression- Bipolar Disorder) hastalık şiddeti puanı 3'ün altına inerse ya da başlangıçtaki şiddet düzeyinden 2 puan azalma olursa taburcu edilmişlerdir. İki haftanın sonunda düzelmeyen ya da kötüleşen hastalar çift-kör çalışmadan çıkarılarak, isterlerse açık aripiprazol çalışmasına alınmışlardır. Toplam 262 hasta çalışmaya alınmış, bu hastaların %31'i (82 kişi) tamamlamışlardır. Çalışmanın sonundaki ortalama aripiprazol dozu 27.9 mg/gün olarak bildirilmiştir. Aripiprazol alan hastalar arasında çalışmayı tamamlama oranı (%42) plasebo grubundan (%21) daha yüksek bulunmuştur. Aripiprazol grubunda Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ortalama olarak 8.2, plasebo grubunda 3.4 puan düşmüş; tedaviye yanıt oranı ise, aripiprazol grubunda %40, plaseboda %19 olarak bulunmuştur. Aripiprazol grubunun CGI-BP depresyon ve genel şiddet ölçümlerinde de plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Aripiprazol grubundaki düzelme 4. günden itibaren plasebo grubundan istatistiksel olarak fark göstermeye başlamıştır. Aripiprazol grubunda tedaviye bağlı en sık baş ağrısı (%36), bulantı (%23), dispepsi (%22), uyku hali (%20) ve ajitasyon (%20); plasebo grubunda ise baş ağrısı (%31), ajitasyon (%19), bulantı (%10), dispepsi (%10), ve bulantı (%10) yan etkileri saptanmış. Aripiprazol kullanan hastalarda ortalama 0.3 kg kaybı bulunmuş, %7'den fazla kilo alımı saptanmamıştır. Simpson-Angus ve Barnes Derecelendirme Ölçeklerine göre, aripiprazol alan hastalarda akatizi plasebo grubundan fazla bulunmuştur. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeğinde (AIMS) iki grup arasında fark belirlenememiştir.

İkinci 3 haftalık çok merkezli, çift-kör, seçkisiz plasebo kontrollü çalışmanın (9) yöntemi birincisiyle aynıdır. Bu çalışmaya toplam 272 hasta alınmış, 145 kişi (%53) çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmanın sonunda, aripiprazol grubunda YMRS ortalama olarak 12.5, plasebo grubunda 7.2 puan azalmış; tedaviye yanıt oranı aripiprazol grubunda %53, plaseboda %32 olarak bulunmuştur. Aripiprazol grubunun CGI-BP genel şiddet ölçümündeki düzelmenin plaseboya üstün olduğu saptanmıştır. Yine aripiprazol grubunda, Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRAS) puanlarında düzelme gösterilmiştir. Bu çalışmada da aripiprazol grubunda plaseboya göre ilk istatistiksel önemli fark 4. günde başlamıştır. Aripiprazol grubunda tedaviye bağlı en sık: baş ağrısı (%25), bulantı (%21), uyku hali (%20), akatizi (%18) ve dispepsi (%15); plasebo grubunda ise baş ağrısı (%25), bulantı (%16), ajitasyon (%14), uyku hali (%11) ve sersemlik (%11) yan etkileri görülmüştür. Barnes Akatizi Derecelendirme ölçeğinde ≥ 2 puanın üstünde olan hastaların sayısı iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Her iki çalışmada da QTc aralığında uzama saptanmamıştır. Her iki çalışmanın bir diğer ortak bulgusu ise iki grupta da serum prolaktin düzeylerinin düşük bulunması ve aripiprazol grubunda bu düşüşün daha fazla olduğunun gösterilmesidir.

Suppes ve arkadaşları (10), yöntemi tamamen aynı olan bu iki 3 haftalık çalışmanın verilerini birleştirilerek daha geniş bir örneklemde farklı altgrupların aripiprazole yanıtlarını karşılaştırılmışlardır. Bu değerlendirmeye göre YMRS'ye göre daha hafif ya da şiddetli manisi olan hastalar; manik ya da karma dönemi olan hastalar; psikotik belirtisi olan ve olmayanlar; hızlı döngüsü olan ya da olmayan hastalar; kadın ya da erkekler ve 18-40 ile 41-55 yaş arasındaki hastalarda aripiprazol'ün etkili olduğu gösterilmiştir.

Üçüncü 3 haftalık çalışma, sabit dozla yapılmış aripiprazol sonuçları plasebodan farklı bulunmamış. Yayınlanmamış olan bu çalışmada iki grup arasında fark bulunmaması plasebo gruptaki yanıt oranların alışıldık değerlerin üstünde bulunmasına bağlanmaktadır. Bu çalışma sabit dozla yürütüldüğü için yöntemi farklı olduğu gerekçesiyle daha sonra yapılan çalışmalarda da verileri kullanılmamıştır (7,10).

Aripiprazolle akut mani döneminde yapılan bir başka çalışma 12 haftalık, çift-kör, haloperidol karşılaştır-

malı olarak düzenlenmiştir. Bu çalışmada akut manide diğer ikinci kuşak antipsikotik çalışmalarında olduğu gibi YMRS ≥ 20 ve hızlı döngülü olmayan hastalar alınmıştır. Hastalar 1-3 günlük arınma döneminden sonra 15 mg haloperidol ve 10 mg haloperidol gruplarına ayrılmıştır. Birinci ya da ikinci haftanın sonunda tedaviye yanıt yetersiz ise (CGI-BP ≥ 3); aripiprazol dozu 30 mg'a, haloperidol dozu 15 mg'a çıkarılmıştır. Çalışmaya alınan 347 hastanın 229'u (%66) tedavinin ilk 3 haftasını tamamlamıştır. Aripiprazol grubunda tedaviyi tamamlayanların oranı daha yüksek (%77 X %55) olarak bildirilmiştir. Tedaviye yanıt veren hasta oranları da aripiprazol grubunda (%50) haloperidol grubundan (%28) daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonunda YMRS puanlarındaki ortalama azalma iki grup arasında farklı bulunmamıştır. 12. haftadaki iyileşme (YMRS ≤ 12) oranlarının aripiprazol grubunda haloperidol grubundan daha fazla olduğu gösterilmiştir (%50 X %27). Belirtileri düzeltmede (YMRS'de ≥ 50 azalma) aripiprazol haloperidolden daha etkili bulunmuştur. CGI-BP puanlarındaki düşme her iki grupta da başlangıç puanlarına göre anlamlı bulunmuş ama iki ilaç grubundaki düzelmenin birbirinden farklı olmadığı saptanmıştır. Mani ardından depresyon geçiren hasta oranlarında da iki grup arasında fark belirlenememiştir. Aripiprazol grubunda sık görülen tedaviye bağlı istenmeyen etkiler: uykusuzluk (%14), akatizi (%11), depresyon (%11), baş ağrısı (%11) ve ekstrapiramidal belirtiler (EPS) (%9). Haloperidol grubunda ise EPS (%36), akatizi (%23), depresyon (%14), baş ağrısı (%12) yan etkileri saptanmıştır. Antikolinerjik ilaç kullanılmasına izin verilmeyen bu çalışmada ekstrapiramidal belirtilerin haloperidol grubunda aripiprazol grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11).

Akut mani ve karma dönem hastalarında duygudurum dengeleyicisine ek olarak aripiprazol'ün etkisini değerlendiren çok merkezli, seçkisiz, plasebo kontrollü bir çalışma bulunmaktadır (12). Tek başına lityum (kan düzeyi 0.6-1.0 mmol/l) ya da valproat'a (kan düzeyi 50-125 μ g) yetersiz yanıt veren hastalar seçkisiz olarak 2:1 oranında 15-30 mg/gün aripiprazol (s=235) ya da plasebo (s=131) gruplarına ayrılmışlardır. Daha önce mani tedavisine direnç görülen hastaların alınmadığı bu çalışmanın iki aşaması var: Bu aşamaların öncesinde (tarama aşaması) 3-28 gün boyunca lityum ya da valproat dışında kullanılan ilaçlar kesilmiş. Çalışmanın birinci aşamasında, hastalar çalışma gruplarına ayrıl-

madan, 2 hafta lityum ya da valproat ile bir açık çalışma sürdürülmüş, bu süre içinde lorazepam (≤ 4 mg/gün) kullanılmasına izin verilmiştir. İkinci aşamaya YMRS ≥ 16 olan ve duygudurum dengeleyicisi ile YMRS puanlarındaki azalma %25'ten düşük olan hastalar alınmıştır. Toplam 360 hasta aripiprazol (15 mg /gün) ve plasebo grupları 2:1 oranında seçkisiz olarak ayrılmıştır. Birinci haftadan sonra ilaç dozunda oynamalar yapılmıştır (çalışma sonunda ortalama aripiprazol dozu 19 mg/gün). İlk 2 haftada lorazepam (≤ 2 mg/gün) ya da ilk 4 haftada en fazla 10 gün; antikolinergikler ve propranolol ($\leq 3 \times 20$ mg/gün) kullanılmasına izin verilmiştir. Çalışma 6 hafta sürmüştür. Birincil etkinlik ölçümü YMRS'de düşme; ikincil etkinlik ölçümü CGI-BP mani şiddet puanındaki düşme, yanıt veren hasta oranı (YMRS'de %50'den fazla azalma), düzelen hasta oranı (YMRS ≤ 12) ve PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) puanları olarak belirlenmiştir. YMRS puanlarındaki ve mani şiddetini değerlendiren CGI-BP puanlarındaki düşme, aripiprazol grubunda plasebo grubundan fazla bulunmuştur. Aripiprazol grubundaki hastaların çalışmayı bırakma oranları (%9) plasebo grubundaki hastalardan (%5) fazla olmuştur. Aripiprazol kullanan hastaların %18.6'sında akatizi görülmüştür. Lityum kullanan grupta valproat kullanan gruba oranla daha fazla akatizi ortaya çıkmıştır. Kilo değişimi iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Aripiprazol, hem lityum hem de valproat gruplarında plasebodan üstün bulunmakla birlikte valproat kullanan hastalarda aripiprazol eklenmesi plasebo eklenmesine göre istatistik olarak anlamlı iken, lityum alan hastalarda istatistiksel anlamlı değerlere ulaşamamıştır. Bu çalışmadaki ilgi çekici bir bulgu da aripiprazol grubunda daha az depresyon ortaya çıkması ve psikososyal işlev düzeyindeki düzelmenin daha fazla bulunmasıdır.

İkiüçlü Depresyon Tedavisinde Aripiprazol Çalışmaları

İkiüçlü depresyon tedavisinde etkili oldukları gösterilen ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar ketiyapin ve olanzapin'in bu etkilerinin 5HT_{2A} antagonizmasına bağlı olarak 5HT_{2A} reseptörlerinin duyarsızlaşması ile ilişki olabileceği öne sürülmüştü. Bütün ikinci kuşak antipsikotiklerin 5HT_{2A}'ya antagonist, aripiprazol ve ziprasidon'un ayrıca 5HT_{1A}'ya kısmi agonist ve 5HT taşıyıcısı-

na önleyici (inhibitör) etkisi olduğu bilinmektedir. Sero-tonin sistemindeki etkilerinin yanı sıra aripiprazol'ün diğer ikinci kuşak antipsikotiklerden farklı, kendine özgü farmakolojik özellikleri, özellikle kısmi D₂ reseptör agonist etkisi ile hipodopaminerjik durumlarda dopaminin etkinliğini attırma özelliği ile ikiüçlü depresyonda yarar sağlayacağını düşündürmektedir (13,14). Bu nedenle ikiüçlü depresyonda aripiprazol'ün etkisi araştırılmaktadır. Ancak şimdiye kadar sadece üç açık çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan ikisinde aripiprazol tek ya da ek ilaç olarak kullanılmış (13,15). İkiüçlü depresyonda aripiprazol'ün etkisinin kanıtlanması için çift-kör, seçkisiz, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmalardan birinde depresyon belirtileri klinik olarak belirgin olan (MADRAS ≥ 14) ve belirgin manik belirtisi olmayan, daha önce en az bir duygudurum dengeleyicisi ile yeterli tedaviye karşın yeterli yanıt alınmayan ya da ilacı tolere edemeyen 31 ikiüçlü I, II ve BTA tanısı olan hasta alınmıştır. Sekiz haftalık bu çalışmada aripiprazol tek başına ya da ek ilaç olarak verilmiştir. On yedi kişi (%55) çalışmayı bırakmıştır. Çalışmayı bırakma nedenleri şöyledir: 4 kişide duygudurum kötüleşmesi, 9 kişide yan etkiler, 3 kişide düzelme olmaması ve 4 kişinin kaybolması. Çalışmayı tamamlayan hastalarda ise MADRAS puanlarında ve CGI-BP-Depresyon şiddet puanlarında belirgin azalma saptanmıştır (13).

İkinci çalışma 20 hastalık, 6 hafta süreli, seçkisiz olmayan, ileriye dönük, açık bir çalışmadır. İkiüçlü depresyon hastalarının kullanmakta oldukları tedaviler, çalışma öncesi en az 2 hafta boyunca değiştirilmemiş, 2mg/gün lorazepam dışında yeni tedaviye izin verilmemiştir. Aripiprazol dozu esnek tutulmuş, ilacın etkisine ve hastanın tolere edebilmesine göre 30 mg'a kadar çıkılmıştır. On bir hasta ek ilaç, 9 hasta tek ilaç olarak aripiprazol kullanmıştır. Bu çalışmada hastaların %65'i çalışmayı tamamlamıştır. İlacı tolere edememenin en önemli nedeni olarak akatizi ve bulantı bildirilmiştir. Hastaların %44'ünde MADRAS puanı %50'nin altına inmiştir. Depresyonun çekirdek belirtilerinde düzelme saptanmıştır. MADRAS puanlarındaki düşme, kullanılan mani ölçeğindeki yükselme ile bağlantılı bulunmamıştır (15).

On hastalık bir küçük açık çalışmada ise aripiprazol, kullanılan duygudurum dengeleyicisine ek olarak verilmiştir. Bu çalışmada DSM-IV'e göre ikiüçlü I tanısı ko-

nulan ve en az 2 ay boyunca en az bir duygudurum dengeleyiciyi yeterli dozda kullanan ve düzelme görülmeyen 10 hastada tedaviye 15-30 mg aripiprazol eklenmiştir. 21-110 gün boyunca aripiprazol eklenen hastalardan yedisinde CGI-BP'de belirgin ya da çok belirgin düzelme görülmüştür. Enerji artışı hastaların hepsinde gözlenirken, bunaltı belirtilerinde bir düzelme saptanmamıştır. Çökkün duygudurumdaki düzelmenin aripiprazol eklendikten sonraki 2 hafta içinde başladığı bildirilmiştir (14).

İkiüçlü Bozukluk Sürdürüm Tedavisinde Aripiprazol Çalışmaları

İkiüçlü-I hastalarda manik ve karma dönem geçiren hastalarda yeni bir duygudurum dönemini önlemede aripiprazol'un uzun süreli etkisini değerlendiren çok-merkezli, seçkisiz, çift-kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü bir çalışma vardır. Bu çalışma 2 yıllık lityum izlemesi dışında ikiüçlü bozuklukta hastaların en uzun süreli izlendiği klinik çalışmadır. Çok aşamalı bir deseni olan bu çalışmanın 6-18 haftalık aripiprazol'le dengeleme aşaması açık bir çalışma dönemidir. Bu aşamayı 100 haftalık çift-kör bir çalışma dönemi izlemektedir. Çalışmanın 26. haftadaki sonuçları Amerika'da Gıda ve İlaç İdaresi'nden (Food and Drug Administration /FDA) sürdürüm tedavisi için ruhsat alınması için kullanılmıştır.

Akut dönemin aripiprazol ile tedavi edildiği açık bir çalışma olarak yürütülen dengeleme döneminden sonra, dengelenmenin sağlandığı hastalar çift-kör olarak aripiprazol ve plasebo gruplarına ayrılmışlardır. Dengelenme, birbirini izleyen en az 6 hafta süresince YMRS için ≤ 10 , MADRAS için ≤ 13 puan almak olarak tanımlanmıştır. Çift-kör dönemde çalışmanın birincil etkinlik parametresi ilk duygudurum bozukluğu dönemine kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Nüks ilacın etkisinin olmamasına bağlı ilaç kesme ve/veya çalışma dışı ilaç dozunu arttırma gereği olarak tanımlanmıştır. İkincil etkinlik parametresi çift-kör çalışmanın başı ile çalışma sonu arasında değerlendirme araçlarıyla yapılan ölçümler arasındaki fark olarak düzenlenmiştir. Dengeleme aşamasında 567 hasta (333'ü daha önce başka aripiprazol çalışmalarına alınan hastalar) girmiştir. 206 hasta dengeleme aşamasını tamamlamış; 161'i çalışmanın çift-kör aşamasına alınmıştır. Bu aşamayı tamamlayan hasta sayısı 67'dir. Çalışmanın sonunda

ortalama aripiprazol dozu 24 mg/gün olarak bildirilmiştir. Her iki çalışma grubundaki hastaların %71'i ek ilaç kullanmıştır. Aripiprazol kullanan hastalarda bir duygudurum döneminin ortaya çıkışına, bir başka deyişle nüks kadar geçen süre, plasebo kullananlardan daha uzun bulunmuştur. Aripiprazol'ün nüks riskini %48 azalttığı bildirilmiştir. Aripiprazol'ün, mani dönemini geciktirmekte plaseboya üstün bulunduğu halde depresif dönem nüksünü geciktirmekte etkili olmadığı gösterilmiştir. Başlangıç ve sonlanış YMRS, PANSS bilişsel altölçek ve CGI-BP şiddet ölçümleri, aripiprazol kullanan grupta daha fazla düşüş göstermiştir. Plasebo kullanan hastalardan yan etki nedeniyle ilacı bırakanların sayısı, aripiprazol kullananlardan fazla (%19X%16) bulunmuştur. Aripiprazol kullanan grupta görülen yan etkiler: Uykusuzluk (%19), baş ağrısı (%17), bunaltı (%15), manik belirtilerdir (%13). EPS belirtileri aripiprazol grubunda plasebo grubuna göre daha fazla bulunmuştur: akatizi (%6.5X1.2), tremor (%9.1X1.2), hipertoni (%3.9X1.2). Ayrıca Simpson Angus, Anormal İstemsiz Hareketler ve Barnes Akatizi Ölçeklerinde aripiprazol grubundaki değişiklikler plasebo grubuna göre daha fazla olarak belirlenmiştir. Ortalama kilo değişikliği aripiprazol grubunda -1.7 ± 0.8 ; plasebo grubunda ise 0.5 ± 0.8 kg olarak saptanmıştır. Ancak, çalışma sonunda aripiprazol kullanan hastaların %13'ünde belirgin (≥ 7) kilo alımı gösterilmiştir. Aripiprazol kullanan hastaların ortalama serum prolaktin düzeylerinde istatistik olarak önemli olmayan düşme görülmüştür. Vital bulgular, QTc, açlık şekeri, yüksek-dansiteli lipoprotein ve düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinde belirgin bir değişim bulunmamıştır (16).

Muzina ve arkadaşları (17) bu çalışmaya katılan 28 hızlı döngülü bipolar I hastasında post hoc analizini yaparak yayınlamışlar. Bu çalışmaya göre; 12 kişi (7 aripiprazol, 5 plasebo) 26 haftayı, 3 kişi (hepsi aripiprazol) 100 haftayı tamamlamıştır. Hem 26. hem de 100. haftada aripiprazol grubunda ilk duygudurum dönemine kadar geçen süre plasebo grubuna göre daha uzun bulunmuştur.

İkiüçlü Bozuklukta Özel Yaş Gruplarında Aripiprazol

Metabolik yan etkileri olmaması nedeniyle yaşlı hastalarda yeğlenebileceği düşüncesiyle 20 yaşlı ikiüç-

lu bozukluk hastasında 12 haftalık açık bir çalışma yapılmış. Duygudurum dengeleyici kullanan tedaviye yanıtı tam olmayan 50-83 yaşları arasındaki ikiüçlü bozukluğu olan 20 hastaya, ortalama 10.3 mg/gün aripiprazol eklenmiş. Çalışma sonunda HAM-D puanlarında 13.8'den 6.1'e; YMRS puanları 8.6'dan 3.9'a düşme saptanmış. GAS puanlarında belirgin düzelme bildirilmiştir (18).

Yukarıda özetlenen çift-kör, seçkisiz, kontrollü çalışmaların dışında çocuk ve ergenlerdeki akut mani tedavisinde aripiprazolün etkisini değerlendirmek üzere 19 hastayla yapılan 8 haftalık bir açık çalışma bulunmaktadır (Biederman 2007).

Tartışma

Akut mani, karma dönem ve ikiüçlü bozukluğun sürdürüm döneminde aripiprazolün etkisini gösteren yeterli çalışma bulunmaktadır. Aslında ikinci kuşak antipsikotiklerle yapılan bütün araştırmalar bu ilaçların akut mani tedavisinde plasebodan daha etkili olduklarını göstermektedir. Yine de ikinci kuşak antipsikotikler akut manide hastaların ancak yarısında etkili olmaktadır ve emniyet/tolerabilite oranları düşüktür (7). İkinci kuşak antipsikotiklerle yapılan klinik çalışmalarda, etkisizlik nedeniyle çalışma dışı kalma oranının en yüksek olduğu ilaç aripiprazol'dür (20). Aripiprazol kullanan bipolar hastaların yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı şizofreni hastalarından daha yüksektir (21). Ancak tolere edebilen hastalarda aripiprazolün etkisi kanıtlanmıştır. Akut manide duygudurum dengeleyicilere ikinci kuşak antipsikotik eklenmesi tek başına duygudurum dengeleyicilerin verilmesine oranla daha etkili olduğu, etki etmediği için tedaviyi bırakma oranının daha düşük bulunduğu öne sürülmektedir (20).

Öte yandan, ikiüçlü bozukluk hastaları için aripiprazolün koruyucu etkisi klinik çalışmalarla gösterilmiş ve olanzapin'den sonra, ikiüçlü bozukluk sürdürüm döneminde kullanımı Amerika'da Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) onaylanan ikinci atipik antipsikotik olmuştur. Yukarıda özetlenen 100-haftalık çalışmada aripiprazol, özellikle mani dönemlerinin nükslerini önlemede etkili bulunmuş, depresyon dönemlerinin nüksünü geciktirdiğine ilişkin bir bulgu saptanamamıştır. Ancak, ikiüçlü bozukluk sürdürüm tedavisinde etkili olduğu göz-

terilen lityum, lamotrijin, valproat ve olanzapinin hiç biri hem depresyon hem de mani dönemlerini önlemede eşit ölçüde etkili değildir (22).

İkinci kuşak antipsikotik kullanan hastalarda görülen üç ana yan etki kilo alma, uyku hali ve ekstrapiramidal belirtilerdir (7, 20). Aripiprazolün farklı farmakolojik özellikleri bilinmektedir. Bu özellikler ile aripiprazolün EPS, kilo alımı, metabolik sorunlar ve hiperprolaktinemiye yol açma olasılığının düşük olması beklenmektedir (7). Ancak, klinik çalışmalar bu beklentilerin kısmen karşılanabildiğini göstermektedir.

Kısa süreli çalışmalarda, aripiprazol'e bağlı kilo alımı saptanmamıştır. 100 haftalık sürdürüm tedavisi çalışmasında da, ortalamaya bakılınca hastaların kilo almaları görülmekle birlikte, bir grup hastanın beden ağırlığının %7'sinin üzerinde kilo aldıkları bildirilmiştir (16). Aripiprazolün metabolik sendrom değişkenlerine olan etkisi hakkındaki bilgilerimiz daha çok şizofreni hastaları üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalara göre, şizofreni hastalarında aripiprazolün diyabet riskini artırdığına ilişkin henüz yeterli veri yoktur (23). Yine aripiprazol kullanan şizofreni hastalarının ketiyapin, olanzapin, risperidon gibi standart tedaviler kullanan hastalar ile karşılaştırıldığı bir post-hoc değerlendirme çalışmasında, metabolik değişkenlerdeki değişikliklerin aripiprazol kullanan hastalarda çok daha az olduğu gösterilmiştir (24). İkiüçlü bozuklukta yapılan aripiprazol çalışmalarında QTc uzaması ve prolaktin yükselmesi bildirilmemektedir.

Özellikle ilacın ilk başlandığı dönemde aripiprazol'e bağlı uyku hali görüldüğü bilinmektedir (25). Yukarıda özetlenen aripiprazol çalışmalarında uyku hali önemli bir yan etki olarak bildirilmemektedir. Gao ve arkadaşları (21), ikiüçlü bozukluk ve şizofreni hastalarında antipsikotiklerin yol açtığı uyku halini değerlendiren bir çalışmalarında, özellikle depresyon döneminde antipsikotiklere bağlı aşırı uyku haline mani ve şizofreni hastalarından daha duyarlı olduklarını öne sürmektedirler.

Aripiprazol, ikiüçlü bozukluk çalışmalarında ekstrapiramidal belirtilere şizofreni çalışmalarından daha yüksek oranda yol açmaktadır. En sık görülen ekstrapiramidal belirtiler akatizi, tremor ve kas tonusunda artıştır. EPS nedeniyle çalışmayı bırakan hasta sayısı düşüktür (26). Haloperidol ile karşılaştırmalı çalışmada aripiprazol'e bağlı ortaya çıkan EPS oranı haloperidolden belirgin olarak düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışma-

da antikolinerjik kullanımına izin verilmemiştir (11). Aslında genel olarak ikinci kuşak antipsikotik ilaçların iki-üçlü bozukluk hastalarında özellikle de depresyon döneminde şizofreni hastalarına oranla daha fazla EPS yol açtıkları bildirilmektedir (27). Gao ve arkadaşlarının hem ikiüçlü bozukluk hem de şizofreni hastalarında ikinci kuşak antipsikotiklerle yapılan klinik çalışmada kullanılan ilaca bağlı ortaya çıkan ekstrapiramidal belirti yan etkilerini değerlendirdikleri çalışmada aripirazol ile özellikle akut mani ve ikiüçlü depresyon dö-

nemlerinde akatizi riskinin arttığı sonucu verilmektedir.

Sonuç olarak ilacı tolere edebilen ve uzun süreli kullanabilen ikiüçlü bozukluğu olan hastalar açısından aripirazol akut mani ve karma dönem tedavisinde ve sürdürüm tedavisiyle özellikle mani dönemlerinin önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmış bir ilaçtır. İkiüçlü bozukluk depresyonundaki etkinliğini değerlendiren yeterli çalışma yoktur. Yan etkileri bakımından diğer ikinci kuşak antipsikotiklerden farklı özellikler göstermesi önemli bir avantaj olarak görünmektedir.

Kaynaklar:

1. Esparon J, Kolloori J, Naylor GJ, McHarg AM, Smith AH, Hopwood SE. Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic-depressive patients. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 723-725.
2. Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998; 48:91-104.
3. Derry S, Moore RA. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry* 2007; 7-40 doi:10.1186/1471-244X-7-40.
4. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004; 71 :195-212.
5. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70:1-17.
6. Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typicals for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23:CD006617.
7. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Yasgur BS, Soczynska JK, Miranda A, Konarski JZ. Maintenance treatment in bipolar disorder: a focus on aripiprazol. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007; 7:919-925.
8. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G; Aripiprazole Study Group. A placebo controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1651-1658.
9. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Impellizzeri C, Kaplita S, Rollin L, Iwamoto T; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006; 20:536-46.
10. 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. *J Affect Disord* 2008; 107:145-154.
11. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Swank R, Iwamoto T; Aripiprazole Study Group. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187:235-42.
12. Vieta E, T'joen C, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Sanchez R, Owen R, Nameche L. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; doi:10.1176/appi.ajp.2008.07101560.
13. McElroy SL, Suppes T, Frye MA, Altshuler LL, Stanford K, Martens B, Leverich GS, Post RM, Keck PE. Open-label aripiprazole in the treatment of acute bipolar depression: A prospective pilot trial. *J Affect Disord* 2007; 100:275-281.
14. Sokolski KN. Adjunctive aripiprazole in bipolar I depression. *Ann Pharmacother* 2007; 41:35-40.
15. Dunn RT, Stan VA, Chriki LS, Filkowski MM, Ghaemi SN. A prospective, open-label study of aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2008; (baskıda).
16. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, Carlson BX, Marcus RN, Sanchez R; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1480-91.
17. Muzina DJ, Momah C, Eudicone JM, Pikalov A, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R, Carlson BX. Aripiprazole monotherapy in patients with rapid cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *In J Clin Pract* 2008; 62:679-687.
18. Sajatovic M, Cocone N, Ignacio RV, Blow FC, Hays RW, Cassidy KA, Meyer WJ. Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder: a 12-week, open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:41-46.
19. Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hammerness P, Kotarski M, Aleardi M, Wozniak J. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 2007; 12:683-9.
20. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:442-455.
21. Gao K, Ganocy S, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Calabrese JR. A review of sensitivity and tolerability of antipsychotics in patients with bipolar disorder or schizophrenia: focus on somnolence. *J Clin Psychiatry* 2008 69:302-309

22. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disorder* 2007; 9: 349-412.
23. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K. First-v. second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008; 192:406-411.
24. Blonde L, Kan HJ, Gutterman EM, L'italien GJ, Kim MS, Hanssens L, McQuade RD. Predicted risk of diabetes and coronary heart disease in patients with schizophrenia: Aripiprazole versus standart of care. *J Clin Psychiatry* 2008; baskıda.
25. Fleischhacker WW. Aripiprazole. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:2091-101.
26. Gentile S. Extrapyramidal adverse events associated with atypical antipsychotic treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:35-45.
27. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2008; 28: 203-209.