Trattamento del disturbo bipolare tipo I con aripiprazolo: azione su sintomi depressivi e ansiosi

Treatment of bipolar disorder II with aripiprazole: its action against depressive and anxious symptoms

M. Mazza, D. Harnic, L. Janiri

Day Hospital di Psichiatria e Tossicodipendenze, Ambulatorio per i Disturbi Bipolari, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Key words

Bipolar Disorder II • Aripiprazole • Case Report • Hamilton Anxiety Rating Scale • Hamilton Depression Rating Scale • Mania Rating Scale • Global Assessment of Functioning

Summary

A 43-year old man with bipolar disorder II since the age of 25, who did not respond to various combinations of antipsychotics, mood stabilisers and antidepressants and presented with blunt affect, psychomotor retardation and anxiety, after drug washout received 5 mg aripiprazole (in add-on to 750mg/day valproate), titrated to 15 mg/day within four months. Patient scored high on the Hamilton Anxiety and Depression Scales (HAMD and HAMA, respectively) and low (pathological) on the GAF (Global Assessment of Functioning) and MRS (Mania Rating, normal) scales. Ten days later his symptoms started to improve, one month after his anxiety and depression were less severe and his functioning was improving, and after four months he had improved very much on all ratings. The patient eventually was able to find a job and his psychomotor and affective conditions were normal. He experienced no adverse effects during aripiprazole treatment.

Introduzione

Tra gli antipsicotici di seconda generazione, l'aripiprazolo presenta un nuovo profilo farmacologico. L'aripiprazolo è un agonista parziale dei recettori D2 della dopamina con una attività agonista parziale sui recettori 5HT1A della serotonina e una attività antagonista sui recettori 5HT2A della serotonina. È il primo antagonista dei recettori non D2 con effetti antipsicotici e rappresenta un nuovo trattamento per i disturbi psichiatrici [1]. L'aripiprazolo a 10-15 mg in un'unica somministrazione è efficace e ben tollerato nei pazienti con schizofrenia o disturbi schizoaffettivi e affettivi [2].

La titolazione non è necessaria e il farmaco è efficace già nelle prime settimane di trattamento. Il principale metabolica attivo, il deidro-aripiprazolo, mostra affinità per i recettori D2 della dopamina. Ha un rapido assorbimento dopo assunzione per os. Il tempo necessario per raggiungere il picco plasmatico ematico è di 3 ore e la biodisponibilità massima del farmaco è dell'87%. La concentrazione raggiunge lo steady-state nel plasma in 14 giorni; comunque il farmaco si accumula dopo questo periodo. L'emivita di eliminazione di una singola dose è di 75 ore.

L'aripiprazolo ha un'ampia distribuzione extra-vascolare e più del 99% dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo è vincolato alle proteine plasmatiche. L'escrezione del farmaco è principalmente epatica; il sistema enzimatico citocromo P450 (CYP) 3A4 e CYP2D6 trasforma l'aripipra-

Corrispondenza:
Marianna Mazza, Istituto di Psichiatria e Psicologia, UCSC-Roma, via Ugo De Carolis 48, 00136 Roma, Italia • Tel. 0039 06 35348285 • Fax 0039 06 35501909 • E-mail: mariannamazza@hotmail.com • marianna.mazza@rm.unicatt.it

zolo in deidro-aripiprazolo. L'aggiustamento della posologia è necessario quando esso è cosomministrato con inibitori di CYP3A4 e CYP2D6 (da cui la concentrazione di aripiprazolo è aumentata) e con induttori di CYP3A4 (da cui la concentrazione dell'aripiprazolo è ridotta) [2].

L'aripiprazolo è efficace su tutte le dimensioni della schizofrenia: sintomi positivi e negativi oltre a sintomatologia ansiosa e depressiva. A seguito della sua somministrazione, sono state osservate riduzioni significative del punteggio totale della *Positive And Negative Syndrome Scale* per quanto riguarda i sintomi positivi e negativi delle varie forme psicotiche in cui l'impiego del farmaco è indicato [3].

Tra i vari studi effettuati, cinque di essi, a breve termine, condotti su 1648 pazienti con schizofrenia o recidiva di disordini schizoaffettivi, dimostrano la maggiore efficacia dell'aripiprazolo rispetto al placebo e agli altri antipsicotici [4]. Una riduzione del punteggio totale è stata riscontrata anche per la *Clinical Global Impression Severity of Illness* nei pazienti trattati con dosaggi compresi tra 10 e 30 mg/die [5].

L'aripiprazolo risulta efficace sin dalla prima-seconda settimana di trattamento. Gli effetti collaterali più frequenti includono insonnia, ansia, mal di testa e agitazione o acatisia. Il farmaco non sembra incidere sull'aumento del peso corporeo né si sono osservate influenze sui livelli medi di prolattina. Non favorisce ipercolesterolemia né prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG e sicuramente ha un profilo glucidico e lipidico più favorevole rispetto agli altri neurolettici [3].

Il profilo della tolleranza è caratterizzato da una ridotta incidenza di effetti extrapiramidali e di sonnolenza. La modalità e la dose iniziale di somministrazione sono un criterio fondamentale per il successo del progetto terapeutico. L'originalità clinica e farmacologia dell'aripiprazolo ne giustifica la definizione di "antipsicotico di terza generazione".

L'utilizzo dell'aripiprazolo nel disturbo bipolare

L'aripiprazolo viene utilizzato negli Stati Uniti per la depressione bipolare in fase maniacale dal 2004. L'impiego dell'aripiprazolo è stato approvato anche in Europa sia per il trattamento della mania acuta che per prevenire gli episodi maniacali nel disturbo bipolare e anche come terapia di mantenimento. È stato dimostrata la sua efficacia sia come monoterapia che come farmaco aggiuntivo in una terapia già impostata [6].

Nel trattamento dell'episodio maniacale l'aripiprazolo può iniziare ad essere somministrato al dosaggio di 15 mg/die, poi la posologia può essere aggiustata a seconda della risposta clinica (abbassando la dose a 5-10 mg o aumentando fino a 30 mg). Quando in una terapia già impostata si vuol passare all'aripiprazolo, è consigliabile una titolazione a partire da 5 mg per poi passare, se necessario, a 10 o 15 mg/die e adattare la posologia entro un range terapeutico compreso tra 10 e 30 mg/die in funzione della risposta e della tollerabilità. Una volta raggiunto il dosaggio efficace il precedente farmaco assunto può essere gradualmente dismesso. Qualora si presentino effetti collaterali, essi di sovente si risolvono spontaneamente [7].

È importante sottolineare che non ha effetto sedativo e non interferisce sull'asse metabolico, quindi generalmente non provoca alterazioni del profilo glucidico e lipidico [8 9].

Questi vantaggi sono di fondamentale importanza nelle terapie a lungo termine e conseguentemente sull'impatto che il farmaco ha sulla qualità di vita e sulle facoltà cognitive dei pazienti. L'esperienza clinica indica che per evitare fenomeni come attivazione, gravi peggioramenti e acatisia è importante cominciare la terapia con dosaggi bassi che poi possono essere aumentati gradualmente, soprattutto nei pazienti che assumono già altri farmaci. Inoltre è consigliabile non interrompere bruscamente l'assunzione del farmaco, a meno che non sussista un'emergenza, e in tal caso bisogna prescrivere una benzodiazepina, e mantenere il dosaggio che si è dimostrato efficace sia nel trattamento a breve termine che nella terapia di mantenimento [6].

In differenti studi è stato riportato che l'impiego di aripiprazolo nei pazienti affetti da disturbo bipolare I: in fase maniacale o durante episodi misti, riduce il punteggio totale alla *Young Mania Rating Scale* (YMRS), alla *Clinical Global Impression* (nella versione per i Bipolari), alla *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) [10] o alla *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) [11], sia per i sintomi maniacali che depressivi. Dunque l'aripiprazolo risulta efficace e con un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità [12 13].

Caso clinico

P. è un uomo di 43 anni, celibe, che vive con la madre e il padre, attualmente pensionati. Ha il diploma di scuola media superiore. Fino all'età di 25 anni P. è un ragazzo come tutti gli altri che lavora insieme col padre in una ditta che aggiusta telefoni. Le amicizie, gli interessi e le relazioni sentimentali sono del tutto adeguate all'età. Si descrive come un ragazzo aperto, gioviale, allegro e cordiale che vive tranquillamente la sua vita. Risale a 25 anni il primo episodio maniacale che segna l'esordio del suo disturbo. In tale periodo inizia a ridere e scherzare in modo inadeguato, parlare velocemente e profusamente a seguito di una irrefrenabile accelerazione ideica (fuga di idee). Comincia inoltre a distrarsi facilmente, perdere giorni lavorativi, spendere molto più di quello che lo stipendio gli consentirebbe, uscire spesso e far tardi la sera, abusare di sovente di alcool, compiere gesti impulsivi. Racconta anche di un aumento sproporzionato dell'autostima e della sua fino ad allora sconosciuta irascibilità, specie nei confronti dei genitori. A quanto riferito durante la raccolta anamnestica, tale episodio maniacale sarà seguito da un solo altro episodio di questo genere. Questi due episodi sono stati intervallati e a loro volta seguiti da episodi di polarità opposta che si sono manifestati con tristezza, grave anedonia, astenia di intensità variabile, incapacità nel mantenere a lungo un lavoro a causa dei giorni di malattia frequentemente richiesti, ritiro sociale, perdita di autostima, scarsa inclinazione al dialogo, ipersonnia. P. non ha mai subito ricoveri presso strutture specifiche ed è stato visitato da alcuni psichiatri privatamente. Questi ultimi gli hanno prescritto terapie farmacologiche differenti che però non hanno sortito l'effetto sperato.

Quando giunge alla nostra osservazione P. è accompagnato dai genitori e appare sonnolento, trasandato, ripiegato su se stesso con lo sguardo rivolto verso il basso. Si apprezzano rallentamento psicomotorio e inibizione ideo-verbale, confusione e difficoltà di concentrazione, ansia libera e somatizzata. Riferisce di essere in questo stato da circa due anni e lamenta grave anedonia, apatia, abulia, astenia, ritiro sociale con isolamento oltre ad ipersonnia e iperfagia; tutti sintomi resistenti ad ogni forma di precedente trattamento farmacologico. Il paziente ci racconta di non riuscire più a lavorare da un anno e mezzo, di passare tutto il suo tempo allettato e di aver perso tutte le amicizie oltre a qualsiasi interesse per la sfera sessuale. Ha già assunto vari farmaci tra cui acido valproico, litio, amitriptilina, sertralina, numerose benzodiazepine, aloperidolo e risperidone. Nessuno di questi farmaci, tuttavia, è riuscito a migliorare la situazione ma anzi sembrano averne favorito l'aumento ponderale e la sedazione. La terapia che assume al momento della presa in carico è: valproato di sodio (Depakin Chrono 500 mg cp, 2 cp/die), quetiapina (Seroquel 100 mg cp, 1 cp/die) e duloxetina (Xeristar 60 mg cp, 1 cp/die).

Dopo il primo colloquio, il paziente è stato sottoposto ai seguenti test psicometrici:

- HARS *(Hamilton Anxiety Rating Scale)*: 28 (ansia patologica);
- HDRS *(Hamilton Rating Scale for Depression)*: 26 (depressione grave);
- MRS *(Mania Rating Scale)*: 0 (assenza attuale di sintomi maniacali);
- VGF *(Valutazione Globale del Funzionamento)*: 38 (alterazione nel test di realtà o nella comunicazione – eloquio a tratti illogico, oscuro o non pertinente – e menomazione grave in alcune aree, quali lavoro o scuola, relazioni familiari, capacità di giudizio, pensiero o umore);
- SCID-I: diagnosi di disturbo bipolare I, episodio più recente di tipo depressivo, grave senza manifestazioni psicotiche.

A questo punto, previo un prelievo ematochimico (comprendente emocromo, test di funzionalità epatica e renale, elettroliti, ormoni tiroidei e valproatemia) che risulta nella norma per sesso, età e costituzione (robusta) del paziente, si inizia uno scalaggio di quetiapina e duloxetina e si propone al paziente un nuovo trattamento farmacologico con aripiprazolo, spiegandogli che eventuali effetti collaterali potranno presentarsi soprattutto nei primi giorni di somministrazione. Si prevedono follow-up sempre a distanza di 15 giorni.

Viene quindi impostato trattamento con somministrazione di aripiprazolo al dosaggio iniziale di 5 mg/die (in unica somministrazione) per titolarlo nell'arco di quattro mesi fino al dosaggio di 15 mg/die in tre somministrazioni giornaliere (5 mg a colazione, 5 mg a pranzo e 5 mg a cena) in aggiunta all'acido valproico (Depakin Chrono) 500 mg cp (1 e ½ cp/die).

Sin dall'inizio P. trova sollievo dall'assunzione dell'aripiprazolo, senza alcun effetto collaterale. I primi miglioramenti necessitano tuttavia di una

decina di giorni ed essi sono rappresentati soprattutto dalla riduzione dei sintomi ansiosi e da una maggiore lucidità e vigilanza rispetto alle settimane precedenti.
A ciò segue, a distanza di un mese circa, una maggiore propensione ad alzarsi occasionalmente dal letto, comunicare con i genitori e a concentrarsi di più quando gli viene richiesto di impegnarsi in piccoli gesti quotidiani come per esempio ricordarsi da solo di assumere i farmaci o alzarsi dal letto per i pasti. Riferisce ancora alterazione del ritmo sonno-veglia e severa astenia. Il paziente continua a farsi accompagnare dai genitori ai colloqui di controllo.
Risultati test psicometrici, a un mese di trattamento:

- HARS *(Hamilton Anxiety Rating Scale)*: 18 (ansia ai limiti della norma);
- HDRS *(Hamilton Rating Scale for Depression)*: 18 (depressione moderata);
- MRS *(Mania Rating Scale):* 0 (assenza attuale di sintomi maniacali);
- VGF *(Valutazione Globale del Funzionamento)*: 45 (alterazione nel funzionamento sociale e lavorativo).

A distanza di un altro mese (secondo mese), il paziente riferisce miglioramento dell'umore, riduzione dell'apatia, dell'abulia e dell'anedonia, ripresa degli stimoli, non appare più rallentato né trascurato nell'abbigliamento. Il modo di relazionarsi allo psichiatra e ai genitori inizia a normalizzarsi e anche la postura e lo sguardo ne risentono in modo positivo. Il paziente continua a farsi accompagnare dai genitori ai colloqui di controllo e permane, seppure ridotta, la sedazione diurna in special modo mattutina.
Risultati test psicometrici, a due mesi di trattamento:

- HARS *(Hamilton Anxiety Rating Scale)*: 12 (ansia non patologica);
- HDRS *(Hamilton Rating Scale for Depression)*: 10 (depressione lieve);
- MRS *(Mania Rating Scale):* 0 (assenza attuale di sintomi maniacali);
- VGF *(Valutazione Globale del Funzionamento)*: 60 (sintomi moderati: affettività appiattita e occasionali attacchi di panico, moderate difficoltà nel funzionamento sociale e lavorativo).

Dopo tre mesi dall'inizio del trattamento il paziente appare adeguato al contesto e congruo rispetto alle tematiche espresse. Si osservano una progressiva stabilizzazione dell'umore e una buona ripresa della progettualità sia a livello lavorativo che sociale: il paziente riferisce infatti di essere intenzionato a cercarsi un lavoro e a riprendere i contatti sociali che aveva perso. P. ha anche cominciato a frequentare una palestra e a seguire una dieta che l'ha portato a dimagrire e a sentirsi più leggero e attivo. Si sveglia la mattina alle 6:30 senza problemi e non avverte più né sedazione né sonnolenza. Si ripropone anche di cominciare a venire ai colloqui di controllo da solo. Gli viene consigliato di cominciare un trattamento psicoterapeutico e si dichiara pronto a intraprenderlo.
Risultati test psicometrici, a tre mesi di trattamento:

- HARS *(Hamilton Anxiety Rating Scale)*: 10;
- HDRS *(Hamilton Rating Scale for Depression)*: 8;
- MRS *(Mania Rating Scale)*: 0;
- VGF *(Valutazione Globale del Funzionamento)*: 72 (se sono presenti sintomi, essi rappresentano reazioni transitorie e prevedibili a stimoli psicosociali stressanti; lievissima alterazione del funzionamento sociale e lavorativo).

A distanza di quattro mesi di trattamento il paziente riferisce umore in asse, ripresa dei normali contatti sociali e ha trovato un lavoro presso un call-center. Arriva curato nell'abbigliamento e non accompagnato dai genitori al colloquio. Gli esami ematochimici ripetuti anche alla fine del trattamento con aripiprazolo risultano tutti nella norma.
Risultati test psicometrici, a quattro mesi di trattamento:

- HARS *(Hamilton Anxiety Rating Scale)*: 8;
- HDRS *(Hamilton Rating Scale for Depression)*: 8;
- MRS *(Mania Rating Scale):* 0:
- VGF *(Valutazione Globale del Funzionamento)*: 82 (sintomi assenti o minimi, soddisfacente funzionamento in tutte le aree).

I punteggi ai test psicometrici, ripetuti a intervallo mensile, evidenziano un significativo miglioramento della sintomatologia globale.
È evidente quindi come l'aripiprazolo abbia consentito un efficace controllo dei sintomi ansiosi e dell'umore oltre ad aver inciso in maniera determinante sulla progettualità e sull'inibizione psicomotoria osservata inizialmente. L'aripiprazolo ha inoltre permesso una migliore tollerabilità della terapia per l'assenza di effetti collaterali.

Conclusioni

Nella descrizione di questo caso clinico appare evidente l'efficacia terapeutica dell'aripiprazolo in aggiunta ad acido valproico per il trattamento di un disturbo bipolare tipo I in fase depressiva. L'uso di questo farmaco per trattare i sintomi depressivi dei pazienti bipolari è attualmente da considerarsi ancora off-label, anche se in letteratura sono presenti già da tempo evidenze sull'efficacia di aripiprazolo non solo su sintomi maniacali, ma anche su sintomi depressivi nei pazienti affetti da disturbo bipolare [14-17].

Nel caso descritto la terapia farmacologia ha consentito di ottenere un sensibile miglioramento della situazione clinica e psicopatologica del paziente. L'uso dell'aripiprazolo ha inoltre migliorato il funzionamento sociale e lavorativo del paziente e, garantendo un'ottima tollerabilità ed efficacia, ha permesso un'eccellente compliance alla terapia.

Bibliografia

1. Keck PE Jr, McElroy SL. *Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic*. Expert Opin Investig Drugs 2003;12:655-62.
2. Swainston Harrison T, Perry CM. *Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder*. Drugs 2004;64:1715-36.
3. Bowles TM, Levin GM. *Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug*. Ann Pharmacother 2003;37:687-94.
4. Limosin F, Azorin JM, Krebs MO, Millet B, Glikman J, Camus V, et al. *Present data and treatment schedule of aripiprazole in the treatment of schizophrenia*. Encephale 2008;34:82-92.
5. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR. *Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone* vs. *placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:681-90.
6. Fountoulakis KN, Vieta E. *Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives*. Int J Neuropsychopharmacol 2008;11:999-1029.
7. Fagiolini A. *Practical guidance for prescribing with aripiprazole in bipolar disorder*. Curr Med Res Opin 2008;24:2691-702.
8. Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker W, et al. *Metabolic side effects of antipsychotic medication*. Int J Clin Pract 2007;61:1356-70.
9. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Konarski JZ. *Aripiprazole: pharmacology and evidence in bipolar disorder*. Expert Opin Pharmacother 2007;8:1001-9.
10. Sachs GS, Gaulin BD, Gutierrez-Esteinou R, McQuade RD, Pikalov A3rd. *Antimanic response to aripiprazole in bipolar I disorder patients is independent of the agitation level at baseline*. J Clin Psychiatry 2007;68:1377-83.
11. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A 3rd, Carlson B. *Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder*. J Affect Disord 2008;107:145-54.
12. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. *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.
13. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Yasgur BS, Soczynska JK, Miranda A, Konarski JZ. *Maintenance treatment in bipolar disorder: a focus on aripiprazole*. Expert Rev Neurother 2007;7:919-25.
14. Kemp DE, Dago PL, Straus JL, Fleck J, Karaffa M, Gilmer WS. *Aripiprazole augmentation for treatment-resistant bipolar depression: sustained remission after 36 months*. J Clin Psychopharmacol 2007;27:304-5.
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;110:70-4.
16. Mazza M, Squillacioti MR, Pecora RD, Janiri L, Bria P. *Beneficial acute antidepressant effects of aripiprazole as an adjunctive treatment or monotherapy in bipolar patients unresponsive to mood stabilizers: results from a 16-week open-label trial*. Expert Opin Pharmacother 2008;9:3145-9.
17. Mazza M, Squillacioti MR, Pecora RD, Janiri L, Bria P. *Effect of aripiprazole on self-reported anhedonia in bipolar depressed patients*. Psychiatry Res 2009;165:193-6.