

Aripiprazol ODT: kolejny lek psychotropowy w postaci tabletek rozpuszczalnych w ustach

Aripiprazole ODT: another psychotropic medicine in form of orally-disintegrating tablets

Maja Polikowska^{1,2}, Bartosz Łoza^{1,2}, Krystyna Anna Wiśniewska², Małgorzata Reszczyńska³

¹ Klinika Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

² Instytut Amici

³ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Aripiprazol, częściowy agonista dopaminy, jest lekiem o działaniu przeciwpsychotycznym, stabilizującym nastrój i uzupełniającym leczenie przeciwdepresyjne. Aripiprazol został zatwierdzony do leczenia schizofrenii, zaburzenia dwubiegunowego oraz zaburzeń depresyjnych, jako środek dodawany do leku przeciwdepresyjnego, jeśli ten nie jest wystarczająco skuteczny. Aripiprazol stosuje się również w leczeniu wahań nastroju, agresji oraz drażliwości związanych z autyzmem i zespołem Tourette'a u dzieci od 6. r.ż. Aripiprazol wykorzystuje inny mechanizm działania niż pozostałe leki zarejestrowane w wymienionych wskazaniach – większość leków przeciwpsychotycznych blokuje receptory dopaminowe D2, natomiast aripiprazol równoważy aktywność tych receptorów. Od niedawna dostępny w Polsce aripiprazol ODT, lek w formie tabletek rozpuszczalnych w ustach, zapewnia pacjentom dodatkowe korzyści. ODT wpływa na specyficzną biodostępność (szybkie wchłanianie) dzięki przedżołądkowej absorpcji. Lek w tej formie jest łatwy do połknięcia i wygodniej się go stosuje, zarówno u młodszych, jak i u starszych pacjentów. Taka forma jest również wskazana u pacjentów nie w pełni współpracujących.

Słowa kluczowe: aripiprazol, ODT, współpraca z pacjentem

NAJWAŻNIEJSZE

Aripiprazol, lek przeciwpsychotyczny mający unikalną charakterystykę częściowego agonisty receptorów D2, jest obecnie dostępny w postaci tabletek rozpuszczających się w ustach (ODT).

HIGHLIGHTS

Aripiprazole, an antipsychotic drug with an unique D2 receptor partial-agonist characteristics, is now available as orally disintegrating tablets (ODT).



Maja Polikowska
Specjalista psychiatra,
psychoterapeuta,
specjalista psychiatrii
środowiskowej.
Hobby: badania
nad motywacją
patologicznych kłamców.

Aripiprazol ODT: kolejny lek psychotropowy w postaci tabletek rozpuszczalnych w ustach
M. Polikowska, B. Łoza, K.A. Wiśniewska, M. Reszczyńska

ABSTRACT

Aripiprazole, a partial dopamine agonist, is an antipsychotic drug with additional mood-stabilizing and antidepressant properties. Aripiprazole has been approved for the treatment of schizophrenia, bipolar disorder, and depression as an add-on treatment when the main antidepressant is not sufficiently effective. Aripiprazole is also used to treat symptoms of mood swings, aggression, and irritability associated with autistic disorders and Tourette's syndrome in pediatric patients aged 6 or more. Aripiprazole uses a different mechanism than other drugs that have been approved for the same symptoms: while the majority of antipsychotics inhibit dopamine D2 receptors, aripiprazole balances the activity of these receptors. The ODT form of the drug recently made available in Poland provides additional advantages for the patients. ODT influences specific bioavailability (rapid absorption) due to pregastric absorption. The drug in this form is easy to swallow and as such it is convenient for young and elderly patients as well as not fully compliant patients.

Key words: aripiprazole, ODT, therapeutic compliance

ARIPIPRAZOL: ZASTOSOWANIA KLINICZNE

Podstawową właściwością farmakologiczną aripiprazolu jest jego zdolność do **częściowego agonizmu** – utrzymania stałej, **20-procentowej aktywności receptorów dopaminowych (D2)**. Dzięki temu lek zachowuje się stabilnie w 2 skrajnie odmiennych sytuacjach. Po pierwsze, samodzielnie podnosi aktywność tych receptorów do poziomu 20%. Jeśli jednak mamy do czynienia z nadaktywnością czy niestabilnością dopaminową, np. w przebiegu psychozy czy manii, lek prowadzi do redukcji aktywności receptorów D2, także do 20%. Inaczej mówiąc, aripiprazol zapewnia zawsze zrównoważoną aktywność układu dopaminergicznego [1].

Drugą kluczową cechą aripiprazolu jest jego **bezpieczeństwo metaboliczne** [1]. W porównaniu z praktycznie wszystkimi neuroleptykami klasycznymi i atypowymi powoduje jedynie minimalny wzrost masy ciała i odpowiednio niewielkie zmiany parametrów metabolicznych (cukrów, lipidów). Aripiprazol jest właściwie pozbawiony efektu sedatywnego, co jednak może być przyczyną trudności w jego stosowaniu. Dość powszechnie aripiprazol podaje się w skojarzeniu z innymi lekami psychotropowymi – od leków przeciwdepresyjnych, przez stabilizatory nastroju, do innych neuroleptyków włącznie (np. w celu ograniczenia wzrostu masy ciała) [2].

Zarejestrowano wiele wskazań do stosowania aripiprazolu. Food and Drug Administration (FDA) wymienia następujące wskazania:

1. Schizofrenia – dorośli.
2. Schizofrenia – nastolatki (13.–17. r.ż.).
3. Choroba afektywna dwubiegunowa, monoterapia – dorośli.

4. Choroba afektywna dwubiegunowa, politerapia z litem lub kwasem walproinowym – dorośli.
5. Choroba afektywna dwubiegunowa, monoterapia lub politerapia – nastolatki (10.–17. r.ż.).
6. Choroba afektywna jednobiegunowa, politerapia z antydepresantem.
7. Autyzm (drażliwość) – 6.–17. r.ż.
8. Zespół Tourette'a – 6.–18. r.ż.

LEKI W TECHNOLOGII ODT

Technologia ODT (*orally disintegrating tablets* – tabletki rozpuszczające się w ustach) po raz pierwszy została zarejestrowana przez FDA w 1996 r. (loratadyna – Claritin). Według Farmakopei Europejskiej leki typu ODT powinny rozpuszczać się w ustach w czasie krótszym niż 3 min. Według FDA zaś czas rozpadu powinien wynosić poniżej 30 s. Metoda oparta na zjawisku rozpadu w jamie ustnej ma wiele nazw i – co ważniejsze – oparta jest na wielu technologiach:

- *orally disintegrating tablets* (ODT)
- *orodispersible tablets* (ODT)
- *mouth dissolving tablets* (MDT)
- *fast disintegrating tablets* (FDT)
- *rapidly disintegrating tablets* (RDT)
- *quick dissolving tablets* (QDT).

Poziom subiektywnej akceptacji leków przez pacjentów i lekarzy już dawno przestał być czynnikiem marginalizowanym w farmakologii klinicznej. W przypadku chorych subiektywna akceptacja wpływa przede wszystkim na długość stosowania danego środka, natomiast w przypadku lekarzy – determinuje m.in. wybór, zamianę lub zaniechanie danej metody terapii. Generalnie rozpuszczające się w ustach, o przyjemnym smaku, łatwe do przyjęcia w każdych warunkach (dyskretnie, bez popicia)

leki w postaci ODT są preferowane przez większość pacjentów [3]; 70% chorych, jeśli ma wybór, prosi o przepisywanie leków w postaci ODT, 70% wybiera taką formę w aptekach, a w sytuacjach bezpośredniego porównania 80% pacjentów woli ODT niż standardowe tabletki czy leki w płynie. Generalnie leki ODT są najbardziej popularne w neuropsychiatrii i gastrologii. Jednak faktycznie są stosowane we wszystkich specjalnościach.

Oryginalny aripiprazol ODT (Abilify Discmelt) został zarejestrowany przez FDA w 2006 r. Ta postać aripiprazolu nie była dotychczas dostępna w Polsce. Obecnie została zarejestrowana pierwsza w Polsce generyczna wersja aripiprazolu ODT – Apra firmy Adamed (tabl. 10 mg, 15 mg, 30 mg). Firma Adamed ma duże doświadczenie we wprowadzaniu produktów wykorzystujących technologię ODT (kwetiapina, escitalopram, memantyna). Najnowszy produkt (Apra) zawiera tę samą substancję rozpuszczającą co lek oryginalny – kroskarmelozę. Pozwala to przyjąć, że charakterystyka leku oryginalnego i generycznego będzie faktycznie taka sama.

JAKIE KORZYŚCI DAJE STOSOWANIE ARIPIPRAZOLEM ODT?

Prawie 20-letnia historia i doświadczenia z wykorzystaniem leków ODT przekonują do ich stosowania u pacjentów psychiatrycznych [4]. Biorąc pod uwagę te doświadczenia, jak również badania własne nad aripiprazolem ODT, można wskazać na szczególne obszary potencjalnych zastosowań dla tego leku ze względu na:

1. Trudności w połykaniu.
 - 1.1. U pacjentów z dysfagią (występuje u 16–22% populacji [5], u osób starszych – do 60% [6]).
 - 1.2. U pacjentów z fobią przed połykaniem (występuje w przebiegu 15–41% zaburzeń z nasilonym lękiem) [7].
2. Korzyści z farmakokinetyki ODT.
 - 2.1. U osób z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego [8].
 - 2.2. U osób z politerapią [9].
3. Ograniczoną współpracę z pacjentem:
 - 3.1. Jako alternatywa dla iniekcji [10].
 - 3.2. U osób w podeszłym wieku [11].
 - 3.3. U pacjentów opiekuńczych [6].
4. Poprawę jakości życia pacjentów [12].
 - 4.1. Pacjenci przedkładają ODT nad tabletki standardowe.
 - 4.2. Większy komfort przyjmowania.
 - 4.3. Walory smakowe.
 - 4.4. Dyskrecja (lek ODT przyjmowany jest bez popijania).

W tym miejscu warto przypomnieć, że szczególnie dobrze zbadano korzyści ze stosowania olanzapiny ODT [4]. Pozwala to oczekiwać na podobny sukces w przypadku aripiprazolu ODT. Spośród wyników różnych badań dotyczących ODT wymienia się:

- **Potwierdzone korzystne efekty metaboliczne** – mniejszy wzrost masy ciała [13]. W badaniu pacjentów z pierwszym epizodem psychozy, dotychczas nigdy nieleczonych, 6-tygodniowe zastosowanie olanzapiny ODT skutkowało mniejszym ($p = 0,009$) wzrostem masy ciała niż zażywanie standardowych tabletek olanzapiny [13]. W grupie ODT ($n = 19$) wzrost masy ciała wyniósł 3,3 kg (wzrost BMI: 1,1 kg/m²), gdy tymczasem w grupie kontrolnej ($n = 19$) masa ciała zwiększyła się o 6,3 kg (wzrost BMI: 2,1 kg/m²; także ta różnica była istotna statystycznie – $p = 0,036$).
- **Preferencje pacjentów** dla formy ODT. W badaniu chorych z ostrymi zaburzeniami psychotycznymi ($n = 85$) [14], którzy zostali wyłonieni na podstawie kryterium braku właściwej dotychczasowej współpracy (odmowy czynne i bierne, wypluwanie leków, symulowanie niezdolności do połknięcia, podawanie nieprawdy odnośnie do przyjęcia środka), pacjenci formułowali szybko (w pierwszym tygodniu) i w sposób trwały (oceny utrzymywały się w szóstym tygodniu) pozytywny stosunek do olanzapiny ODT.
- **Preferencje psychiatrów** dla stosowania leków z technologią ODT u pacjentów wymagających szybkiej interwencji [10].

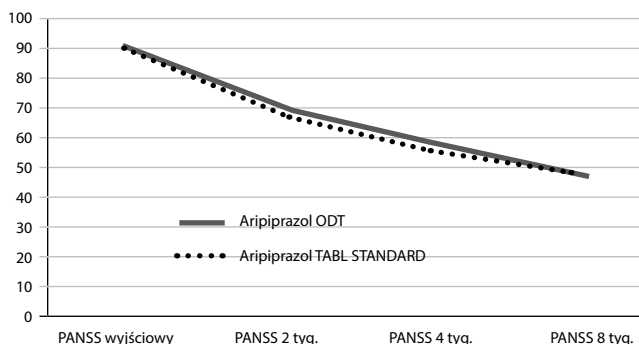
BADANIA NAD ARIPIPRAZOLEM ODT

1. W randomizowanym badaniu nad aripiprazolem w formie standardowych tabletek oraz tabletek ODT porównano bezpieczeństwo oraz skuteczność leczenia schizofrenii [15]. W badaniu uczestniczyło 120 chorych, losowo przydzielonych do 2 równych grup (ODT vs forma standardowa). Badanie trwało 8 tygodni. Oceny dokonywano za pomocą skali PANSS w 2., 4. i 8. tygodniu, a ponadto, równoległe, przy użyciu skali TESS oceniono objawy uboczne. W żadnym z 2 zakresów pomiarowych nie stwierdzono istotnych różnic między 2 formami aripiprazolu (rycina 1).

Dodatkowo zbadano spadek nasilenia zaburzeń w 3 zespołach objawów schizofrenii paranoidalnej: objawach wytwórczych, ubytkowych i ogólnych na podstawie skali PANSS (rycina 2).

Aripiprazol ODT: kolejny lek psychotropowy w postaci tabletek rozpuszczalnych w ustach
M. Polikowska, B. Łoza, K.A. Wiśniewska, M. Reszczyńska

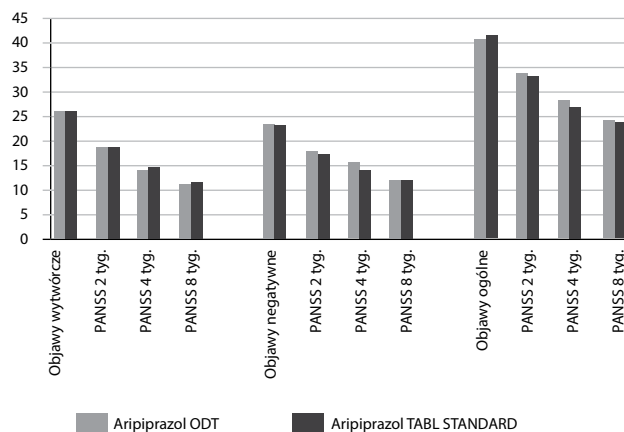
Rycina 1. Redukcja zaburzeń psychicznych u chorych na schizofrenię podczas leczenia aripiprazolem w formie standardowych tabletek (TABL STANDARD) lub tabletek rozpuszczalnych w ustach (ODT) u osób chorych na schizofrenię.



W ocenie jakościowej obie formy tabletek aripiprazolu okazały się skuteczne (redukcja punktacji PANSS > 25%) u podobnej liczby pacjentów – ODT: wskaźnik popraw 68,3%, tabletki standardowe 70%. Nie stwierdzono różnic międzygrupowych w profilu objawów niepożądanych. Objawy niepożądane, głównie łagodne, występowały przede wszystkim na początku leczenia.

2. O ile powyższe badanie koncentrowało się na ocenie klinicznej, o tyle kolejna praca miała charakter farmakokinetyczny [16]. Biorąc pod uwagę 2 parametry – Cmax i Tmax, czyli stężenie maksymalne i czas, w którym stężenie to jest osiągnięte – zaobserwowano, że:
 1. Po przyjęciu aripiprazolu ODT maksymalne stężenie leku u mężczyzn było wyższe i osiągnięte szybciej niż u kobiet. Z punktu widzenia klinicznego zapowiada to szybszy efekt terapeutyczny, który może zostać wykorzystany w ramach leczenia interwencyjnego (stosowanie aripiprazolu ODT zamiast iniekcji). Dowodzi to też możliwości łatwiejszego „obejścia” ewentualnych trudności z wchłanianiem, np. u starszych pacjentów.
 2. Po przyjęciu aripiprazolu ODT maksymalne stężenie leku u kobiet było względnie najniższe i osiągnięte najpóźniej. Odpowiednie parametry Cmax i Tmax w przypadku tabletek standardowych u mężczyzn i kobiet znalazły się między wynikami ODT dla mężczyzn (największa intensywność wzrostu) a wynikami ODT dla kobiet (najmniejsza intensywność wzrostu). W wypadku pacjentek

Rycina 2. Leczenie schizofrenii aripiprazolem w postaci ODT lub tabletek standardowych (TABL STANDARD) w 3 zespołach objawów wg PANSS.



przyjmujących aripiprazol ODT mogłoby to zapowiadać bardziej stabilne wchłanianie, z minimalizacją działań niepożądanych, a tym samym z mniejszą potrzebą przyjmowania leków korygujących.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego nie ma różnic w farmakokinetyce aripiprazolu u mężczyzn i u kobiet, równocześnie jednak podkreśla się, że dystonie występują częściej u mężczyzn [17]. Przytoczone badanie mogłoby w jakiejś mierze wyjaśniać większe predyspozycje mężczyzn do objawów pozapiramidowych [16].

WNIOSKI

Aripiprazol rozpuszczalny w ustach (ODT) oferuje szereg korzyści w praktyce klinicznej:

1. Postać ODT może być stosowana u pacjentów niewspółpracujących, niezależnie od przyczyny:
 - z powodu problemów z przyjęciem i/lub absorpcją leku u pacjenta:
 - z trudnościami w połykaniu (zwłaszcza młodszy pacjenci)
 - z trudnościami z wchłanianiem (zwłaszcza starsi pacjenci)
 - z powodu ciężkiego stanu zdrowia, niezależnie od przyczyn:
 - ODT wykorzystywane w celach interwencyjnych (jak iniekcje)
 - u pacjentów opiekuńczych, niewydolnych psychicznie i somatycznie.

2. Nowe doniesienia [16] sugerują zróżnicowaną farmakokinetykę aripiprazolu ODT u mężczyzn i u kobiet:
 - bardziej intensywne przyswajanie go u mężczyzn – możliwe zastosowania interwencyjne
 - mniej intensywne przyswajanie u kobiet – mniejsze nasilenie objawów niepożądanych, lepsza tolerancja terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Green B. Focus on aripiprazole. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 207-213.
2. Henderson DC, Fan X, Copeland PM et al. Aripiprazole added to Overweight and Obese Olanzapine-treated Schizophrenia Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(2): 165-169.
3. San L, Casillas M, Ciudad A, Gilaberte I. Olanzapine orally disintegrating tablet: a review of efficacy and compliance. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2008; 14: 208-214.
4. Łoza B. Olanzapina w formie tabletek rozpuszczających się w jamie ustnej: nowe możliwości terapeutyczne. *Medycyna Faktów* 2011; 4(1): 50-55.
5. Eslick GD, Talley NJ. Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 2(10): 971-979.
6. Thakur RR, Kashi M. An unlimited scope for novel formulations as orally disintegrating systems: Present and future prospects. *J Appl Pharm Sci* 2011; 1(1): 13-19.
7. De Lucas-Taracena MT, Mntanes-Rada F. Fobia a tragar: clinica, diagnostic y tratamiento. *Actas Esp Psiquiatr* 2006; 34(5): 309-316.
8. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharm* 2003; 57(1): 6-14.
9. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci* 2013; 18(7): 601-610.
10. Czekała J, Wagner T, Schacht A et al. Effectiveness and medication acceptance of olanzapine disintegrating tablets compared to standard olanzapine tablets in acutely treated psychiatric patients. *Patient Preferences and Adherence* 2007; 1: 19-27.
11. Reeves RR, Torres RA. Orally disintegrating olanzapine for the treatment of psychotic and behavioral disturbances associated with dementia. *Souther Medical Journal* 2003; 96(7): 699-701.
12. Bitter I, Treuer T, Dilbaz N et al. Patients' preference for olanzapine orodispersible tablet compared with conventional oral tablet in a multinational, randomized, crossover study. *World J Biol Psych* 2010; 11: 894-903.
13. Arranz B, San L, Duenas RM et al. Lower weight gain with the orally disintegrating olanzapine than with standard tablets in first-episode never treated psychotic patients. *Human Psychopharmacology* 2007; 22: 11-15.
14. Kinon BJ, Hill AL, Liu H, Kollack-Walker S. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill, non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 97-102.
15. Yi W, Tong L, Guoshuang Z, Hao L. A controlled study for aripiprazole orally disintegrating tablets and aripiprazole tablets in the treatment of schizophrenia. *Tianjin Pharmacy* 2008; 3: 47-49.
16. Román M, Ochoa D, Rivas A et al. Comparative bioavailability of aripiprazole tablets and orally disintegrating tablets in young healthy volunteers. *Clinical Therapeutics* 2015; 37(8): e143.
17. EMA, European Medicines Agency. EU/1/04/276/001-005. Data ostatniej rewizji: 04/2015.

Adres do korespondencji:

Maja Polikowska
00-870 Warszawa, ul. Wronia 45/U1
e-mail: maja.polikowska@wp.pl