



Aripiprazole

Bela Nurfitri Erida^{1*}, Suzanna Octiva²

¹Mahasiswa Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh
Aceh Utara, 24355, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa, RSUD dr Zainoel Abidin,
Banda Aceh, 24415, Indonesia

*Corresponding Author : bela.180610068@mhs.unimal.ac.id

Abstrak

Aripiprazole adalah obat antipsikotik generasi kedua yang biasa digunakan untuk mengobati skizofrenia. Aripiprazole dikenal sebagai "penstabil sistem dopamin" dengan mekanisme aksi yang memberikan agonisme parsial dengan afinitas tinggi pada dopamin D2 dan serotonin-5-HT1A reseptor serta antagonisme pada serotonin-5-HT2A reseptor dan menunjukkan bukti kemanjuran klinis yang baik dengan profil keamanan dan tolerabilitas yang menguntungkan pada pasien dengan skizofrenia. Mekanisme kerja dari aripiprazole dianggap memungkinkan obat tersebut untuk memblokir jalur akibat kelebihan dopamin yang dapat menyebabkan psikosis, sementara pada saat yang sama aripiprazole dapat merangsang daerah otak untuk melakukan pengurangan terhadap dopamin sehingga dapat mengurangi efek samping. Karena insiden efek samping yang lebih rendah, aripiprazole sering dipilih sebagai pengobatan lini pertama untuk episode pertama psikosis.

Kata Kunci : Aripiprazole, anti psikotik, skizofrenia

Abstract

Aripiprazole is a second-generation antipsychotic drug commonly used to treat schizophrenia. Aripiprazole is known as a "dopamine system stabilizer" with a mechanism of action that provides partial agonism with high affinity at dopamine D2 and serotonin-5-HT1A receptors as well as antagonism at serotonin-5-HT2A receptors and shows evidence of good clinical efficacy with a favorable safety and tolerability profile in patients with schizophrenia. The mechanism of action of aripiprazole is thought to allow the drug to block the pathway due to excess dopamine that can cause psychosis, while at the same time aripiprazole can stimulate brain regions to reduce dopamine, thereby reducing side effects. Due to the lower incidence of side effects, aripiprazole is often chosen as a first-line treatment for first episodes of psychosis.

Keywords : Aripiprazole, anti-psychotic, schizophrenia

PENDAHULUAN

Aripiprazole adalah obat antipsikotik generasi kedua yang biasa digunakan untuk mengobati skizofrenia (1). Aripiprazole memiliki mekanisme aksi yang berbeda dari antipsikotik atipikal lainnya karena bertindak sebagai agonis parsial pada sub jenis dopamin D2 reseptor. Aripiprazole dikenal sebagai "penstabil sistem dopamin" dengan mekanisme aksi yang memberikan agonisme parsial dengan afinitas tinggi pada dopamin D2 dan serotonin-5-HT1A reseptor serta antagonisme pada serotonin-5-HT2A reseptor dan menunjukkan bukti kemanjuran klinis yang baik dengan profil keamanan dan tolerabilitas yang menguntungkan pada pasien dengan skizofrenia (2).



Aripiprazole dapat digunakan untuk mengelola perilaku agresif atau lekas marah yang terkait dengan gangguan spektrum autisme pada anak-anak, vokal dan motorik tics yang terkait dengan sindrom Tourette pada anak-anak, gejala perilaku dan psikologis yang terkait dengan demensia pada orang dewasa dan gangguan depresi mayor pada orang dewasa sebagai pengobatan tambahan (semua indikasi yang tidak disetujui). Selain itu, Aripiprazole juga dapat digunakan dalam kombinasi dengan obat antipsikotik lainnya, misalnya clozapine, untuk mengimbangi kenaikan berat badan dan mengurangi risiko kardiovaskular, atau untuk membalikkan hiperprolaktinemia yang disebabkan oleh obat antipsikotik lainnya, misalnya risperidone (3).

Sebagai antipsikotik agonis parsial, penggunaan klinis aripiprazole berbeda dari antipsikotik lain yang ada. Dalam pengobatan skizofrenia, dosis awal dan target yang direkomendasikan untuk aripiprazole adalah 10 atau 15 mg / hari, dan dosis maksimum adalah 30 mg/hari. Peningkatan dosis umumnya tidak boleh dilakukan sebelum 2 minggu. Studi klinis menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi dari 10 atau 15 mg/hari tidak lebih efektif daripada 10 atau 15 mg / hari. Namun, aripiprazole kadang-kadang diberikan pada dosis yang lebih (2). Sebuah penelitian membandingkan efek samping dari aripiprazole, yaitu penambahan berat badan, sindrom ekstrapiramidal, peningkatan prolaktin, perpanjangan QTc, dan sedasi dari beberapa obat antipsikotik dan melaporkan bahwa aripiprazole berada di peringkat sepertiga teratas dari semua obat antipsikotik dengan efek samping minimal (4).

PEMBAHASAN

A. Definisi

Aripiprazole adalah obat golongan antipsikotik atipikal yang telah disetujui FDA digunakan untuk manajemen gejala psikosis pada pasien dengan skizofrenia dan terapi tambahan untuk pasien dengan episode manik akut terkait dengan gangguan bipolar. Aripiprazole dikenal sebagai "penstabil sistem dopamin" yang tersedia dalam bentuk oral dan long-acting injection (LAI), dengan mekanisme aksi yang terdiri dari D₂ parsial, serotonin 5-HT_{1A} agonisme dan antagonisme pada serotonin 5-HT_{2A} Reseptor (2).

B. Rantai Kimiawi

Aripiprazole disubstitusi oleh gugus 4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)oxy]butyl pada posisi 1 dan oleh gugus 2,3-diklorofenil di posisi 4. Aripiprazole

merupakan obat antipsikotik yang digunakan untuk pengobatan Skizofrenia, dan gangguan mood lainnya. Aripiprazole memiliki peran sebagai antagonis reseptor H1, agonis serotonergik, antipsikotik generasi kedua dan metabolit obat yang termasuk dalam obat ini adalah kuinolon, N-arilpiperazin, N-alkilpiperazin, diklorobenzena, eter aromatik dan delta-laktam (5).

C. Mekanisme Kerja

Aripiprazole akan bertindak sebagai antagonis fungsional pada daerah dengan dopamin yang tinggi, seperti jalur mesolimbic. Sementara itu, pada daerah dengan dopamin normal, seperti jalur nigrostriatal dan tuberoinfundibular aripiprazole umumnya tidak bekerja. Agonisme parsial aripiprazole pada reseptor D2 akan bertanggung jawab untuk manajemen yang efektif dari gejala skizofrenia positif, negatif, dan kognitif. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa aripiprazole memiliki efek yang lebih selektif pada jalur dopaminergik mesolimbic daripada haloperidol dan olanzapine. Karena sifat agonis parsialnya, penggunaan aripiprazole dengan antipsikotik lain secara bersamaan (antagonis D2 lain) dapat menyebabkan eksaserbasi gejala positif (6).

D. Penyerapan dan Distribusi

Waktu paruh eliminasi rata-rata aripiprazole adalah sekitar 75 jam setelah pemberian oral dan mencapai 94 jam untuk dehydroaripiprazole, dalam mencapai proses metabolit aktifnya. Konsentrasi *steady-state* dicapai dalam waktu 14 hari setelah pemberian dosis. Setelah pemberian tablet, konsentrasi plasma puncak tercapai dalam 3-5 jam. Bioavailabilitas tablet adalah 87%. Pada konsentrasi terapeutik, baik aripiprazole dan dehydroaripiprazole 99% terikat pada protein serum, terutama albumin. Farmakokinetik aripiprazole tidak dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, atau berat badan (7).

Aripiprazole juga tersedia sebagai injeksi intramuskular yang berfungsi sebagai penenang cepat. Aripiprazole telah disetujui di Amerika Serikat dan di Eropa dalam formulasi injeksi *long-acting* (LAI) dengan dosis bulanan yang direkomendasikan 400 mg. Setelah injeksi, konsentrasi plasma meningkat secara bertahap untuk mencapai konsentrasi plasma maksimum setelah 5-7 hari. Waktu paruh rata-rata adalah sekitar 30 hari untuk formulasi 300 mg dan 46 hari untuk formulasi 400 mg (7).

E. Proses Metabolisme dan Eliminasi

Aripiprazole dimetabolisme oleh sitokrom manusia P450 (CYP) isozim CYP3A4 dan CYP2D6 untuk dehydroaripiprazole dan beberapa metabolit lainnya. Secara umum, dehydroaripiprazole hanya dimetabolisme oleh CYP3A4 dan CYP2D6 menjadi beberapa komponen, dan metabolit yang diturunkan diekskresikan dalam bentuk urin atau feses. Karena fitur metabolik ini, pemberian bersama aripiprazole dengan inhibitor CYP3A4 atau CYP2D6 berpotensi mempengaruhi farmakokinetik senyawa lainnya (7).

F. Indikasi

Aripiprazole adalah antipsikotik atipikal yang telah disetujui FDA dan digunakan untuk manajemen simptomatik psikosis pada pasien dengan skizofrenia atau terapi tambahan untuk episode manik akut yang terkait dengan gangguan bipolar. Tablet oral aripiprazole telah disetujui oleh FDA untuk mengobati gangguan terkait Spektrum Autistik (ASD). Studi menunjukkan bahwa penggunaan jangka pendek aripiprazole pada pasien dengan ASD dapat menurunkan iritabilitas, hiperaktif, dan lebih sedikit tindakan berulang tanpa tujuan (perilaku stereotip). Aripiprazole juga dapat berfungsi sebagai pengobatan tambahan untuk gangguan depresi mayor dan sindrom Tourette (8).

Long-acting aripiprazole, digunakan untuk terapi pemeliharaan pada skizofrenia kronis serta terapi akut dan pemeliharaan pada gangguan bipolar I atau pada pasien yang mungkin tidak memiliki toleransi oral dan kepatuhan pengobatan yang rendah (9). Aripiprazole dapat digunakan pada pengobatan tambahan untuk pasien dengan gangguan psikotik komorbiditas dan gangguan penggunaan zat. Hal ini juga memungkinkan aripiprazole untuk berperan dalam mengobati psikosis dan agitasi terkait dengan demensia. Aripiprazole dapat meningkatkan risiko stroke serebrovaskular dan penurunan kognitif pada populasi pasien lansia. Aripiprazole juga dapat digunakan untuk mengobati delirium dan apraksia pembukaan kelopak mata dengan blepharospasm pada penyakit Parkinson (10).

Aripiprazole semakin sering digunakan untuk menggantikan antipsikotik generasi pertama karena profil efek sampingnya yang rendah. Regulasi neurotransmisi dopamin pada aripiprazole mengakibatkan penurunan efek samping motorik dan metabolik dibandingkan dengan obat antipsikotik khas dan atipikal lainnya, sehingga membuat aripiprazole menjadi alternatif yang aman untuk pasien yang mencari pengobatan dengan efek samping rendah. Aripiprazole telah terbukti menurunkan tingkat rawat inap

psikiatri, mengurangi gejala tardive dyskinesia, meningkatkan fungsi kognitif, dan mengurangi faktor risiko kardiovaskular, konsentrasi plasma lipid, dan prolaktin. Aripiprazole juga membantu memperbaiki disfungsi seksual dan mengurangi keinginan alkohol pada pasien dengan ketergantungan (11).

G. Efek Samping

Sesuai dengan indikasi aripiprazole, pada berbagai sumber yang dilakukan uji coba dengan beragam usia yang mengalami gejala psikosis, diantaranya meliputi skizofrenia, gangguan depresi mayor, gangguan bipolar dan lainnya dengan tujuan untuk mengetahui ADE atau efek samping yang ditimbulkan selama pengobatan menggunakan aripiprazole atau membandingkan dengan obat golongan antipsikotik lainnya .

Secara umum, akathisia merupakan efek samping yang paling sering terjadi pada saat pengobatan menggunakan aripiprazole. Efek samping dari penggunaan aripiprazole dapat dikelompokkan sebagai berikut :

- **Gangguan Sistem Saraf Pusat**

Efek samping aripiprazole terkait gangguan sistem saraf pusat merupakan kejadian yang paling sering ditemukan, diantaranya adalah akathisia, tremor, sakit kepala, mengantuk, pusing, gelisah, kelelahan, asthenia, agitasi, kecemasan, bradikinesia, gangguan gaya berjalan (disertai gangguan otot) dan dyskinesia, efek sedasi dan depresi (20).

- **Gangguan Gastrointestinal**

Aripiprazole adalah obat antipsikotik yang digunakan untuk pengobatan skizofrenia dan gangguan bipolar. Efek samping yang umum terjadi pada sistem pencernaan namun mekanisme tidak sepenuhnya dipahami. efek aripiprazol melibatkan neurotransmisi kolinergik pada otot polos lambung (21).

- **Gangguan Metabolisme**

Kenaikan berat badan dan kejadian adipositas adalah salah satu efek samping utama terkait pengobatan farmakologis skizofrenia. Aripiprazole adalah antipsikotik atipikal dengan profil metabolik yang relatif baik, ada beberapa kasus yang dipublikasikan tentang kenaikan berat badan yang diinduksi aripiprazole. Mekanisme yang mendasari kenaikan berat badan yang diinduksi aripiprazole

mungkin terkait dengan pengikatannya yang kuat terhadap reseptor serotonin 5-HT_{2C} (22).

- **Gangguan Tidur**

Kejadian gangguan tidur tidak diinginkan berupa insomnia banyak terjadi pada penggunaan aripiprazole. Kejadian insomnia berkaitan dengan aktivasi reseptor 5-HT₂ dan peningkatan neurotransmisi noradrenergik dan dopaminergik (23,24).

- **Gangguan Pergerakan Otot**

Efek samping penggunaan aripiprazole meliputi gangguan pergerakan otot, diantaranya distonia, kaku dan kesulitan berjalan berhubungan dengan sistem saraf. Risiko gangguan pergerakan akibat aripiprazole sampai saat ini dianggap tidak signifikan karena tidak ada publikasi yang melaporkan (25).

KESIMPULAN

Aripiprazole adalah obat golongan antipsikotik atipikal yang telah disetujui FDA digunakan untuk manajemen gejala psikosis pada pasien dengan skizofrenia dan monoterapi atau terapi tambahan untuk pasien dengan episode manik akut terkait dengan gangguan bipolar. Aripiprazole dikenal sebagai "penstabil sistem dopamin" yang tersedia dalam bentuk oral dan *long-acting injection* (LAI). Mekanisme kerja dari aripiprazole dianggap memungkinkan obat tersebut untuk memblokir jalur akibat kelebihan dopamin yang dapat menyebabkan psikosis, sementara pada saat yang sama aripiprazole dapat merangsang daerah otak untuk melakukan pengurangan terhadap dopamin sehingga dapat mengurangi efek samping. Karena insiden efek samping yang lebih rendah, aripiprazole sering dipilih sebagai pengobatan lini pertama untuk episode pertama psikosis, dan telah menunjukkan kemanjuran yang dapat diterima pertanyaan-pertanyaan penelitian; (2) menunjukkan bagaimana temuan-temuan itu diperoleh; (3) menginterpretasi/menafsirkan temuan-temuan; (4) mengaitkan hasil temuan penelitian dengan struktur pengetahuan yang telah mapan; dan (5) memunculkan teori-teori baru atau modifikasiteori yang telah ada. Dalam menjawab rumusan masalah dan pertanyaan-pertanyaan penelitian, hasil penelitian harus disimpulkan secara eksplisit. Penafsiran terhadap temuan dilakukan dengan menggunakan logika dan teori- teori yang ada. Temuan berupa kenyataan di lapangan diintegrasikan/ dikaitkan dengan hasil-hasil penelitian sebelumnya atau dengan teori yang sudah ada. Untuk keperluan ini harus ada rujukan. Dalam memunculkan teori-teori baru, teori- teori lama bisa dikonfirmasi atau ditolak, sebagian mungkin perlu memodifikasi teori dari teori lama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Preda A, Shapiro BB. A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2020 Dec 1;19(12):1529-38. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1832990>
2. Qian L, Xuemei L, Jitao L, Yun' Ai S, Tianmei S. Dose-Dependent Efficacy of Aripiprazole in Treating Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 12, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2021.
3. Casey AB, Canal CE. Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2017 Jun 21;8(6):1135-46. Available from: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.7b00087>.
4. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939-51.
5. National Center for Biotechnology Information. Aripiprazole. PubChem Compound Summary for CID 60795. 2023;
6. Pondé MP, Freire ACC. Increased Anxiety, Akathisia, and Suicidal Thoughts in Patients with Mood Disorder on Aripiprazole and Lamotrigine. *Case Rep Psychiatry*. 2015;2015:1-4.
7. De Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs*. 2015 Sep 7;29(9):773-99.
8. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
9. Arpit Aggarwal LSJL. Aripiprazole Long-Acting Injectable for Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder in Adults. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2018;
10. Panel B the 2019 AGSBCUE. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2019 Apr 1;67(4):674-94. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
11. M Brunetti. Aripiprazole, alcohol and substance abuse: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;10:1346-54.
12. Jakobsen KD, Bruhn CH, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Nielsen J. Neurological, Metabolic, and Psychiatric Adverse Events in Children and Adolescents Treated With Aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2016;36(5). Available from: https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2016/10000/neurological,_metabolic,_and_psychiatric_adverse.16.aspx
13. Stefanova I, Prissadova N, Topolov M, Getova D, Badakov H, Kristev A. Effects of Aripiprazol On Cholinergic Neurotransmission in Gastric SmoothMuscles. *European Psychiatry* [Internet]. 2015;30:831. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933815306490>

Aripiprazole

(Bela Nurfitri Erida, Suzanna Octiva)

GALENICAL Volume 4 Nomor 1. Bulan Februari, Tahun 2025. Hal : 29-36

14. Kozłowska E, Wysokiński A. Severe weight gain after 4-year treatment with aripiprazole in a young man with schizophrenia. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* [Internet]. 2017;19(1):13–5. Available from: <https://doi.org/10.12740/APP/68727>
15. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. Vol. 19, *Current Psychiatry Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
16. Monti JM, Torterolo P, Pandi Perumal SR. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2017;33:51–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079216300144>
17. Kim S, Lee SY, Kim MS, Lee KU. Tardive dystonia related with aripiprazole. *Psychiatry Investig*. 2017;14(3):380–2.