

Aripiprazol: od wyjątkowego mechanizmu działania do szerokich zastosowań

Aripiprazole: from unique mechanism of action to widespread clinical applications

Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Oddział Psychogeriatry, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Tomasz Sobów, prof. nadzw. Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Oddział Psychogeriatry, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl

Streszczenie

Efektywne, nastawione na możliwie kompletną poprawę objawową i funkcjonalną leczenie schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej pozostaje w dzisiejszym stanie wiedzy zadaniem trudnym. Uważa się, że kluczowe jest kompleksowe podejście do problemów pacjenta, a zastosowanie odpowiedniego leku przeciwpsychotycznego ma ten proces skutecznie wspomagać. Powszechnie obecnie stosowane nowoczesne leki przeciwpsychotyczne są podobnie skuteczne w zwalczaniu pozytywnych objawów psychozy schizofrenicznej oraz manii, natomiast znacznie różnią się w zakresie wpływu na pozostałe objawy, jak również pod względem tolerancji, akceptacji leczenia i szeroko rozumianej współpracy lekarz – pacjent. Aripiprazol wyróżnia się unikalnym mechanizmem działania – inaczej niż pozostałe leki przeciwpsychotyczne, jest częściowym antagonistą D_2/D_3 (oraz niektórych receptorów serotoninowych). Taki profil farmakologiczny pozwala na uzyskanie nie tylko znacznej, porównywalnej do innych leków przeciwpsychotycznych II generacji, skuteczności w leczeniu ostrej psychozy, ale także korzystnego wpływu na objawy afektywne, poznawcze i negatywne schizofrenii. Dodatkowymi korzyściami wynikającymi z profilu farmakologicznego leku są niskie ryzyko wywołania parkinsonizmu, korzystny profil w zakresie wpływu na stan metaboliczny (praktycznie brak wpływu na masę ciała) oraz niewywołanie hiperprolaktynemii. Te korzystne cechy farmakologiczne powodują, że aripiprazol może być stosowany nie tylko w preferowanej monoterapii, ale także jako leczenie dodane, w tym w celu poprawy tolerancji innych leków. Nowsze badania wskazują na możliwości poszerzenia panelu wskazań, między innymi o depresję oporną na standardową farmakoterapię oraz zaburzenia zachowania u chorych z otępieniem.

Słowa kluczowe: aripiprazol, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, częściowy antagonist, receptory D_2/D_3

Abstract

Effective treatment of schizophrenia and bipolar disorder, the aim of which is complete symptomatic and functional improvement, still remains a challenge. Comprehensive approach to patient's problems is thought to be crucial, and the usage of an adequate antipsychotic drug is believed to support this process effectively. Currently common modern antipsychotics exhibit similar efficacy in treating positive symptoms of schizophrenic psychosis and mania. However, they vary considerably in terms of their influence on other symptoms as well as tolerance, treatment acceptance and broadly understood doctor–patient cooperation. Aripiprazole is unique due to its mechanism of action. By contrast with other antipsychotics, it is a partial antagonist of D_2/D_3 (and certain serotonin receptors). Such a pharmacological profile not only grants it considerable efficacy in psychosis treatment, comparable to other second-generation antipsychotics, but also makes it beneficial in treating affective, cognitive and negative symptoms of schizophrenia. Other benefits granted by the pharmacological profile of this drug include: low risk of parkinsonism, beneficial profile in terms of its influence on metabolism (practically no influence on body weight) and the fact that it does not induce hyperprolactinaemia. Due to these positive pharmacological features, aripiprazole can be used not only in preferred monotherapy, but also in combined treatment, including for improved tolerance of other drugs. More recent studies suggest the extension of its indications to, among others, depression refractory to standard pharmacotherapy and behavioural disorders in patients with dementia.

Key words: aripiprazole, schizophrenia, bipolar disorder, partial antagonist, D_2/D_3 receptors

Hipoteza dysregulacji dopaminowej jako podstawowa neurochemiczna teoria wyjaśniająca patogenezę objawów schizofrenii pozostaje aktualna od ponad 40 lat, pomimo dowodów na znaczenie innych układów neuroprzebieżnikowych, zwłaszcza glutaminianergicznego i serotonergicznego (de Bartolomeis *et al.*, 2013). W swojej najprostszej, redukcjonistycznej formie hipoteza ta mówi, że w schizofrenii obserwujemy nadmiar dopaminy w prążkowie (odpowiedzialny przede wszystkim za objawy pozytywne) oraz jej niedobór w przedczołowej korze grzbietowej (odpowiedzialny głównie za zaburzenia funkcji poznawczych, a także, w pewnym stopniu, za objawy negatywne i afektywne). Choć takie rozumienie patogenezy schizofrenii jest zapewne niezwykle uproszczone (nie bierze pod uwagę nie tylko udziału innych neuroprzebieżników, ale także zaburzeń plastyczności synaps czy nieprawidłowości połączeń neuronalnych – konektomika), okazało się niezwykle pomocne w rozwoju leków przeciwpsychotycznych. Leki te, początkowo odkryte przypadkowo i bez mocnych podstaw teoretycznych, wydaje się łączyć jedna wspólna cecha: hamowanie przekazywania dopaminergicznego poprzez blokowanie receptorów D_2/D_3 , zwłaszcza w prążkowie i innych obszarach podkorowych. Klasyczne neuroleptyki silnie blokowały D_2/D_3 i działały we wszystkich obszarach mózgu z podobną siłą. Efektem była skuteczność antypsychotyczna (w rozumieniu usuwania omamów czy urojeń) oraz redukcja pobudzenia, ale jednocześnie niekorzystny wpływ w zakresie objawów negatywnych, poznawczych i afektywnych schizofrenii, jak również wywoływanie zespołów parkinsonowskich (i innych objawów pozapiramidowych). Zasadniczą zmianą mechanizmu działania, która dotyczyła przeciwpsychotycznych leków atypowych (II generacji), takich jak risperidon, olanzapina czy kwetiapina, było słabsze powinowactwo do receptorów D_2/D_3 , działanie antagonistyczne (lub odwrócone działanie agonistyczne) na niektóre receptory serotoninowe (w rezultacie mniejsze ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych i postulowany wpływ na objawy negatywne) oraz szybkie (zwłaszcza w przypadku takich leków, jak kłozapina, amisulpryd czy kwetiapina) dysocjowanie z połączenia z receptorami D_2/D_3 . Miało to mieć znaczenie (poprzez działanie endogennej dopaminy, zwłaszcza w korze przedczołowej) dla lepszego profilu klinicznego tych leków w zakresie objawów afektywnych, negatywnych i poznawczych schizofrenii (Howes i Kapur, 2009). Wprowadzenie do leczenia aripiprazolu stanowiło istotną zmianę w mechanistycznym rozumieniu patogenezy schizofrenii i leczenia jej objawów. Lek ten, inaczej niż wszystkie wcześniej stosowane neuroleptyki, pomimo silnego wiązania się z receptorami D_2/D_3 nie dawał klinicznych objawów pełnej blokady tych receptorów. Działo się tak dzięki nowemu mechanizmowi działania i wewnętrznej aktywności dopaminergicznej (tzw. częściowy antagonizm). Zjawisko to polega na blokowaniu receptora (ze znaczną siłą, co uniemożliwia działanie endogennej dopaminy, tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych), a zarazem

sam lek po połączeniu się z receptorem (w tym przypadku D_2/D_3) wykazuje efekt dopaminopodobny. Na poziomie klinicznym ma to się przekładać na niezbędną blokadę receptorów w obszarach mózgu będących w stanie nadmiernego pobudzenia dopaminowego oraz na efekt dopaminergiczny w obszarach hipodopaminergii. Rezultatem jest skuteczność wobec objawów pozytywnych oraz brak negatywnych konsekwencji w zakresie objawów negatywnych czy afektywnych. Ten unikalny mechanizm działania aripiprazolu dotyczy nie tylko receptorów D_2/D_3 , ale także niektórych receptorów serotoninowych ($5HT_{1A}$ i $5HT_{2C}$), co skutkuje niewielkim ryzykiem wywoływania objawów pozapiramidowych (podobnie do innych leków atypowych) oraz zmniejszonym ryzykiem wywoływania powikłań metabolicznych (w wyraźnym kontraście do większości leków atypowych). Jednocześnie aripiprazol wykazuje minimalne (200–1000 razy słabsze w porównaniu z działaniem na receptory D_2/D_3) działanie na receptory D_1 – uważa się, iż cecha ta współdecyduje o niskim ryzyku wywoływania hiperprolaktynemii (de Bartolomeis *et al.*, 2013; Davies *et al.*, 2004; Shapiro *et al.*, 2003).

W JAKI SPOSÓB SPECYFICZNA FARMAKOLOGIA ARIPIPRAZOLU PRZEKŁADA SIĘ NA SKUTECZNOŚĆ KLINICZNĄ I BEZPIECZEŃSTWO TERAPII?

Jak już wspomniano, aripiprazol silnie łączy się z receptorami D_2/D_3 już w najniższej dawce 10 mg, zajmując ponad 80% tych receptorów (ponad 90% przy dawce 30 mg). Mimo to, inaczej niż w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, powinowactwo to nie skutkuje wywoływaniem zespołów pozapiramidowych (Mamo *et al.*, 2007) i ma wiązać się z podstawowym receptorowym mechanizmem działania leku, czyli częściowym antagonizmem (Kegeles *et al.*, 2008; Shapiro *et al.*, 2003) oraz kliniczną efektywnością w zakresie objawów pozytywnych schizofrenii, a także objawów zespołu maniakalnego. Uważa się, iż częściowy antagonizm wobec D_2/D_3 odpowiada również za korzyści w zakresie funkcji poznawczych, co niektórzy badacze konceptualizują jako funkcjonalną (zależną od aktywności endogennego przekazywacza w poszczególnych obszarach mózgu) selektywność leku (Mailman i Murthy, 2010). Podobnie do innych leków przeciwpsychotycznych II generacji (atypowych) aripiprazol blokuje (także częściowo) niektóre receptory serotoninowe, nie ma jednak typowej dla risperidonu czy olanzapiny funkcjonalnej przewagi blokowania $5HT_{2A}$ w porównaniu z D_2/D_3 . Przeciwnie, odsetek zajętych receptorów dopaminowych jest w dawkach terapeutycznych wyższy (80–94%) niż receptorów $5HT_{2A}$ (nieco ponad 50%), choć aripiprazol, podobnie jak kwetiapina, kłozapina, ziprazidon, lurazidon czy asenapina, działa częściowo agonistycznie wobec receptorów $5HT_{1A}$ (Kuroki *et al.*, 1999; Newman-Tancredi, 2010). Taki profil oddziaływania na receptory dopaminowe i serotoninowe (oraz praktycznie brak działania na receptory

muskarynowe) ma w efekcie decydować o przewadze leku w zakresie wpływu na objawy poznawcze, afektywne i negatywne schizofrenii.

Profil receptorowy leku ma ponadto znaczenie w zakresie ryzyka wywoływania niektórych objawów niepożądanych. Aripiprazol jest znany z niskiego ryzyka powikłań metabolicznych (zwłaszcza w porównaniu z takimi lekami, jak olanzapina czy kłozapina) oraz sedacji. Uważa się, że jest to wynikiem pomijalnego oddziaływania na receptory histaminowe H₁, a także częściowego antagonizmu wobec 5HT_{2C} (Kroeze *et al.*, 2003). Wreszcie stosowanie aripiprazolu może być korzystne z punktu widzenia wpływu leku na wybrane czynniki neurotroficzne – podobnego do obserwowanego przy stosowaniu niektórych innych leków atypowych, takich jak olanzapina. Opisano, dla przykładu, korzystny wpływ aripiprazolu na ekspresję BDNF (Luoni *et al.*, 2014).

ARIPIPRAZOL W LECZENIU SCHIZOFRENII

Aripiprazol był oceniany w dziewięciu randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych – jako krótkoterminowe zaplanowano sześć z nich (do 12 tygodni), trzy trwały 6 miesięcy, a jedno rok (systematyczny przegląd w El-Sayeh *et al.*, 2006). Z badań tych wynika, że lek jest istotnie skuteczniejszy od placebo i podobnie skuteczny do klasycznych neuroleptyków oraz starszych leków atypowych, przy lepszym profilu bezpieczeństwa w zakresie objawów pozapiramidowych (w zestawieniu z lekami klasycznymi) i metabolicznych (w zestawieniu z lekami atypowymi). W nowszej metaanalizie, uwzględniającej wyniki 12 badań klinicznych, porównywano aripiprazol tylko do wybranych leków atypowych (kłozapiny, kwetiapiny, olanzapiny, risperidonu i ziprazidonu). W żadnym zestawieniu nie wykazano różnicy w ogólnej skuteczności przeciwpsychotycznej wobec porównywanego leku. Aripiprazol wypadł lepiej od kłozapiny i kwetiapiny w zakresie jakości życia, a od risperidonu w zakresie ryzyka objawów pozapiramidowych. Porównanie z olanzapiną sugeruje nieco mniejszą skuteczność aripiprazolu (mierzoną odsetkiem chorych opuszczających badania z dowolnego powodu) oraz znacznie lepszą tolerancję metaboliczną, zwłaszcza w zakresie przyrostu masy ciała (Khanna *et al.*, 2014). Aripiprazol był również badany w leczeniu psychoz schizofrenicznych w specjalnych populacjach, młodzieży oraz osób w wieku podeszłym.

W leczeniu psychoz u młodzieży skuteczność leku i innych leków atypowych była porównywalna, przy czym aripiprazol wyróżniał się korzystniejszym profilem metabolicznym oraz możliwością podobnej skuteczności dawek niskich (10 mg/dobę) i standardowych (Datta *et al.*, 2014). Z nielicznych badań i opisów stosowania aripiprazolu u starszych chorych ze schizofrenią wyłania się obraz rekomendacji dla stosowania dawek mniejszych od standardowych (zwykle 15 mg/dobę) oraz lepszej, w porównaniu z olanzapiną, tolerancji metabolicznej (Rado i Janicak, 2010). Skuteczność przeciwpsychotyczna (krótko- i długoterminowa)

aripiprazolu wraz z niskim ryzykiem wywoływania powikłań metabolicznych (w tym przyrostu masy ciała, zespołu metabolicznego oraz hiperprolaktynemii), objawów pozapiramidowych (z możliwym wyjątkiem dla akatyzi u adolescentów i osób po 65. roku życia) oraz wydłużenia QTc czyni lek atrakcyjnym kandydatem nie tylko do leczenia ostrych epizodów psychotycznych, ale także jako lek zapobiegający nawrotom (Park *et al.*, 2011). Tę charakterystykę aripiprazolu w leczeniu schizofrenii udokumentowano w najnowszej metaanalizie, w której oceniano 15 leków przeciwpsychotycznych na podstawie 212 badań klinicznych (Leucht *et al.*, 2013). W zakresie skuteczności aripiprazol nie różnił się istotnie od innych neuroleptyków, z wyjątkiem najskuteczniejszej kłozapiny. Charakteryzowały go brak ryzyka wywoływania hiperprolaktynemii i wydłużenia odcinka QTc oraz bardzo niskie ryzyko powikłań metabolicznych (przyrostu masy ciała) i objawów pozapiramidowych. Jeżeli uwzględnimy kliniczny wskaźnik skuteczności (odstawienie leku z dowolnego powodu), to aripiprazol należał do najskuteczniejszych leków w terapii schizofrenii (obok amisulprydu, olanzapiny, kłozapiny, paliperidonu i risperidonu) i wypadł lepiej w porównaniu z takimi substancjami, jak ziprazidon, sertindol czy, zwłaszcza, najślabszy w tym rankingu haloperidol (Leucht *et al.*, 2013). Wyniki tej metaanalizy zadają zatem kłam przekonaniu niektórych lekarzy o niewystarczającej efektywności przeciwpsychotycznej aripiprazolu. Potwierdzają jednocześnie pogląd o jego dobrej tolerancji, zwłaszcza metabolicznej i kardiologicznej. Warto wreszcie zauważyć, że aripiprazol nie tylko sam jest bezpieczny metabolicznie, ale może korygować zaburzenia indukowane innymi lekami przeciwpsychotycznymi w sytuacjach, kiedy ich odstawienie okazuje się niemożliwe. Dobrym przykładem jest możliwość redukcji hiperprolaktynemii, co udokumentowano w pięciu randomizowanych badaniach. Ustalono, że dodanie aripiprazolu normalizuje poziomy prolaktyny u blisko 80% chorych oraz że przy dawkach do 15 mg/dobę (a skuteczne mogą być nawet dawki rzędu 5 mg/dobę) takie działanie nie skutkuje większą liczbą innych objawów niepożądanych (Li *et al.*, 2013).

Od niedawna w Polsce dostępna jest – nierefundowana – postać leku o przedłużonym działaniu, przeznaczona do długoterminowego stosowania (Kahn i Giannopoulou, 2015).

ARIPIPRAZOL W LECZENIU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

W leczeniu ostrej manii aripiprazol był badany w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo lub haloperidolem/litem. We wszystkich tych próbach wykazano skuteczność oraz szybkość efektu (zwykle po 4 dniach stosowania) (Meduri *et al.*, 2016). Lek oceniano również w badaniach długoterminowych u pacjentów dobrze reagujących na leczenie ostrej fazy (manii lub epizodu mieszanego) w porównaniu z placebo albo w połączeniu z litem/walproinianami w porównaniu z litem/walproinianami.

Również w obu tych projektach udokumentowano przewagę stosowania aripiprazolu nad leczeniem porównawczym (Muneer, 2016). We wszystkich analizowanych badaniach lek był dobrze tolerowany, a profil objawów niepożądanych nie odbiegał od obserwowanego w leczeniu schizofrenii. Można zatem przyjąć, że aripiprazol jest dobrą opcją terapeutyczną dla chorych z chorobą dwubiegunową w fazie ostrej manii/epizodem mieszanym oraz w zapobieganiu nawrotom u tych spośród nich, którzy dobrze odpowiedzieli na leczenie ostrej fazy. Dodatkową korzystną cechą aripiprazolu w leczeniu ostrej manii jest dostępność postaci w iniekcjach. Postać tę stosowano z powodzeniem nie tylko w ostrej manii, ale też w leczeniu pobudzenia u chorych ze schizofrenią (De Filippis *et al.*, 2013; Zimbroff *et al.*, 2007). Jako mniej zachęcające należy ocenić wyniki stosowania aripiprazolu w leczeniu dwubiegunowej depresji. W dwóch identycznych randomizowanych i kontrolowanych badaniach nie stwierdzono przewagi leku nad placebo (Thase *et al.*, 2008) ani jako terapii dodanej do citalopramu (w porównaniu z placebo) (Quante *et al.*, 2010), choć w analizie *post hoc* tych badań opisano przewagę leku u cięższych chorych (Thase *et al.*, 2012).

INNE ZASTOSOWANIA ARIPIPRAZOLU: POSZERZAJĄCY SIĘ ZAKRES POZAREJESTRACYJNY

Aripiprazol należy do nowoczesnych leków przeciwpsychotycznych bardzo intensywnie badanych poza oficjalnie zarejestrowanymi wskazaniami. Nie jest to nic szczególnego w tej grupie, najdobitniejszy jest niewątpliwie przykład kwetiapiny, która z leku zalecanego w leczeniu schizofrenii wyewoluowała w lek o bardzo dużym i poszerzającym się katalogu wskazań. Pisząc o pozarejestrowanym stosowaniu aripiprazolu, warto odnieść się do obowiązujących w Polsce zaleceń, spójnych z europejskimi rekomendacjami Europejskiej Agencji Leków – lek jest rekomendowany do leczenia schizofrenii od 15. roku życia oraz manii, jak również zapobiegania nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej od 13. roku życia. W Stanach Zjednoczonych, zgodnie z rejestracjami Agencji Żywności i Leków, aripiprazol można stosować ponadto jako potencjalizację w dużej depresji, w drażliwości u chorych z autyzmem oraz w zespole Tourette'a. Wskazania te, w Polsce pozarejestrowane, można zatem traktować jako dość dobrze udokumentowane. W leczeniu depresji niewystarczająco odpowiadającej na lek przeciwdepresyjny aripiprazol był oceniany w trzech randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo. We wszystkich wykazano skuteczność, choć profil objawów niepożądanych był nieco gorszy niż obserwowany w leczeniu chorych ze schizofrenią (trend w kierunku przyrostu masy ciała, częściej akatyzja) (Pae *et al.*, 2011). W niedawno opublikowanej metaanalizie kontrolowanych badań dotyczącej stosowania leków przeciwpsychotycznych jako leczenia dodanego w depresji wykazano podobną skuteczność i ogólną tolerancję aripiprazolu, kwetiapiny, olanzapiny

i risperidonu, bez względu na obecność lub nie objawów psychotycznych (Wen *et al.*, 2014). Spośród wszystkich wskazań pozarejestrowanych potencjalizacja depresji wydaje się wskazaniem najlepiej przebadanym.

Innym ciekawym wskazaniem pozarejestrowanym jest leczenie pobudzenia i psychozy w przebiegu otępienia. W Polsce do tego celu zarejestrowane są niskie dawki kwetiapiny. Niedawno opublikowana metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych placebo wskazuje na kontrowersyjność tego wyboru, opartego zapewne na profilu bezpieczeństwa. W omawianej metaanalizie wskazano na aripiprazol i olanzapinę jako najskuteczniejsze wybory w leczeniu pobudzenia oraz na risperidon i aripiprazol jako najlepsze w psychozie w przebiegu demencji (Wang *et al.*, 2015). Leki przeciwpsychotyczne w tej metaanalizie były istotnie gorzej tolerowane od placebo (zgodnie z wcześniejszymi badaniami), co znacząco ogranicza możliwość rekomendowania ich rutynowego stosowania.

PODSUMOWANIE I IMPLIKACJE PRAKTYCZNE

Unikalny profil farmakologiczny aripiprazolu, odmienny od pozostałych leków przeciwpsychotycznych II generacji, nie wpływa na ogólne wskaźniki skuteczności leku w jego podstawowych wskazaniach. Badania kliniczne jednoznacznie wskazują na podobną skuteczność aripiprazolu i innych nowoczesnych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii (ostrej psychozy i w zapobieganiu nawrotom) i choroby dwubiegunowej (ostrej manii i w zapobieganiu nawrotom). W porównaniu z praktycznie wszystkimi pozostałymi dostępnymi w Polsce lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (olanzapiną, risperidonem, kwetiapiną, ziprazidonem, sertindolem i asenapiną) lek cechuje się wyraźnie lepszym profilem bezpieczeństwa. Do największych zalet trzeba zaliczyć niewątpliwie niewielki potencjał negatywnego wpływu na przyrost masy ciała i związane z nim powikłania metaboliczne oraz brak ryzyka wywołania hiperprolaktynemii czy wydłużenia QTc. Cechy te mają kluczowe znaczenie w wyborach terapeutycznych u chorych z pierwszym epizodem psychozy (można oczekiwać niewielkiego odsetka chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych) oraz, zwłaszcza w leczeniu długoterminowym, nie tylko w kontekście współpracy, ale też jakości życia chorych. Dodatkową wartością jest obecność postaci leku w iniekcjach do stosowania w ostrym pobudzeniu oraz postaci o przedłużonym działaniu, choć w tych przypadkach dostępność dla polskiego pacjenta jest praktycznie w zaporowy sposób ograniczona ceną. Aripiprazol stanowi cenną opcję terapeutyczną nie tylko w leczeniu schizofrenii czy manii, ale też w innych wskazaniach, w Polsce traktowanych przez regulatora rynku jako pozarejestrowane. Wydaje się, że zwłaszcza możliwość zastosowania leku w depresjach opornych (jako terapia dodana) oraz w leczeniu pobudzenia u chorych otępiących można traktować jako potencjalnie istotne wskazania.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji.

Piśmiennictwo

- de Bartolomeis A, Buonaguro EF, Iasevoli F: Serotonin–glutamate and serotonin–dopamine reciprocal interactions as putative molecular targets for novel antipsychotic treatments: from receptor heterodimers to postsynaptic scaffolding and effector proteins. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225: 1–19.
- Datta SS, Kumar A, Wright SD *et al.*: Evidence base for using atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Schizophr Bull* 2014; 40: 252–254.
- Davies MA, Sheffler DJ, Roth BL: Aripiprazole: a novel atypical antipsychotic drug with a uniquely robust pharmacology. *CNS Drug Rev* 2004; 10: 317–336.
- De Filippis S, Cuomo I, Lionetto L *et al.*: Intramuscular aripiprazole in the acute management of psychomotor agitation. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 603–614.
- El-Sayeh HG, Morganti C, Adams CE: Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 102–108.
- Howes OD, Kapur S: The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35: 549–562.
- Kahn RS, Giannopoulou A: The safety, efficacy and tolerability of Abilify Maintena for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 969–981.
- Kegeles LS, Slifstein M, Frankle WG *et al.*: Dose-occupancy study of striatal and extrastriatal dopamine D₂ receptors by aripiprazole in schizophrenia with PET and [¹⁸F]fallypride. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 3111–3125.
- Khanna P, Suo T, Komossa K *et al.*: Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1): CD006569.
- Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA *et al.*: H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 519–526.
- Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J: Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 774–781.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L *et al.*: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–962.
- Li X, Tang Y, Wang C: Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e70179.
- Luoni A, Fumagalli F, Racagni G *et al.*: Repeated aripiprazole treatment regulates *Bdnf*, *Arc* and *Npas4* expression under basal condition as well as after an acute swim stress in the rat brain. *Pharmacol Res* 2014; 80: 1–8.
- Mailman RB, Murthy V: Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des* 2010; 16: 488–501.
- Mamo D, Graff A, Mizrahi R *et al.*: Differential effects of aripiprazole on D₂, 5-HT₂, and 5-HT_{1A} receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1411–1417.
- Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V *et al.*: A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. *J Affect Disord* 2016; 191: 187–208.
- Muneer A: The treatment of adult bipolar disorder with aripiprazole: a systematic review. *Cureus* 2016; 8: e562.
- Newman-Tancredi A: The importance of 5-HT_{1A} receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 802–812.
- Pae CU, Forbes A, Patkar AA: Aripiprazole as adjunctive therapy for patients with major depressive disorder: overview and implications of clinical trial data. *CNS Drugs* 2011; 25: 109–127.
- Park MH, Han C, Pae CU *et al.*: Aripiprazole treatment for patients with schizophrenia: from acute treatment to maintenance treatment. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 1541–1552.
- Quante A, Zeugmann S, Luborzewski A *et al.*: Aripiprazole as adjunct to a mood stabilizer and citalopram in bipolar depression: a randomized placebo-controlled pilot study. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 126–132.
- Rado J, Janicak PG: Aripiprazole for late-life schizophrenia. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 253–258.
- Shapiro DA, Renock S, Arrington E *et al.*: Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1400–1411.
- Thase ME, Jonas A, Khan A *et al.*: Aripiprazole monotherapy in non-psychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 13–20.
- Thase ME, Bowden CL, Nashat M *et al.*: Aripiprazole in bipolar depression: a pooled, post-hoc analysis by severity of core depressive symptoms. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16: 121–131.
- Wang J, Yu JT, Wang HF *et al.*: Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 101–109.
- Wen XJ, Wang LM, Liu ZL *et al.*: Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47: 605–616.
- Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G *et al.*: Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 171–176.