

Aleksandra Gorostowicz¹, Marcin Siwek²

Rola aripiprazolu w leczeniu schizofrenii oraz zaburzeń nastroju

The role of aripiprazole in the treatment of schizophrenia and mood disorders

¹ Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

² Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Lek. Aleksandra Gorostowicz, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 21a, 31-501 Kraków,
e-mail: aleksandra.gorostowicz@doctoral.uj.edu.pl

Streszczenie

Aripiprazol jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym tzw. trzeciej generacji, o odmiennym mechanizmie działania od większości dostępnych leków przeciwpsychotycznych. Jego profil działania receptorowego przyczynia się do względnie dobrej tolerancji oraz niskiego ryzyka powikłań metabolicznych. Opisano wysokie bezpieczeństwo stosowania aripiprazolu w wielu grupach chorych – u osób starszych, u pacjentów z cukrzycą, chorobami nerek, wątroby, serca, ponadto coraz więcej badań wskazuje, iż lek stosowany w populacji kobiet w ciąży nie wiązał się z istotnym klinicznie wzrostem ryzyka powstawania dużych wad wrodzonych u płodów. Obecnie aripiprazol jest stosowany głównie w leczeniu schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej oraz lekoopornej depresji nawracającej i zajmuje znaczącą pozycję w rekomendacjach dotyczących schematów leczenia tych schorzeń. U osób z chorobami psychicznymi często współwystępują choroby somatyczne (w tym zespół metaboliczny oraz cukrzyca) i uwzględnienie aripiprazolu w terapii może wiązać się z dodatkową poprawą parametrów metabolicznych. Z danych literaturowych wynika, że politerapia z użyciem aripiprazolu (szczególnie w połączeniu z takimi lekami atypowymi, jak olanzapina, klozapina czy risperidon) może nieść wymierne korzyści dla pacjentów ze schizofrenią. Jego przydatność kliniczna jest znacząca w kontekście napotykanym trudności w terapii schizofrenii i choroby dwubiegunowej – braku współpracy pacjentów w zakresie zażywania leków oraz współwystępowania licznych schorzeń somatycznych w obu tych chorobach.

Słowa kluczowe: aripiprazol, schizofrenia, depresja, choroba dwubiegunowa, leczenie

Abstract

Aripiprazole belongs to atypical antipsychotic medication of the so-called third generation, with a mechanism of action different from most antipsychotic drugs available. Its receptor action profile contributes to relatively good tolerance and low risk of metabolic complications. The high level of safety of aripiprazole was described in multiple groups of patients – the elderly and patients suffering from diabetes as well as kidney, liver and heart diseases. Furthermore, an increasing number of studies show that the drug used in the population of pregnant women was not linked to a clinically significant risk of major birth defects. At present, aripiprazole is mainly used in the treatment of schizophrenia, bipolar disorder and recurrent treatment-resistant depression and occupies a significant position in the recommendations for the treatment regimens for these diseases. In persons with mental illness, somatic diseases frequently coexist (among them, the metabolic syndrome and diabetes) and the inclusion of aripiprazole therapy may result in an additional improvement in metabolic parameters. The literature data suggest that polytherapy with the use of aripiprazole (especially in combination with such atypical drugs as olanzapine, clozapine or risperidone) can bring tangible benefits for patients with schizophrenia. Its clinical utility is significant in the context of the difficulties encountered in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder – the lack of cooperation on the part of the patients with respect to drug consumption and the coexistence of numerous somatic ailments in both diseases.

Keywords: aripiprazole, schizophrenia, depression, bipolar disorder, treatment

WSTĘP

Aripiprazol należy do grupy leków przeciwpsycho-
tycznych (LPP) tzw. trzeciej generacji, z uwagi na
odmienny mechanizm działania od wcześniej stosowanych LPP (Di Sciascio i Riva, 2015). Został zaakceptowany do użytku klinicznego przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) (Greenaway i Elbe, 2009) oraz Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency, EMA) ponad 10 lat temu. Aktualnie w Polsce zarejestrowany jest do leczenia schizofrenii (SZ) u dorosłych i młodzieży po 15. roku życia, epizodów maniакаlnych (u dorosłych i młodzieży po 13. roku życia), a także w zapobieganiu epizodom maniакаlnym u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie aripiprazolem w ostrej fazie choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) typu I. Lek dostępny jest w formie doustnej (w tym orodispersyjnej) i domięśniowej (także o przedłużonym uwalnianiu). Przydatność kliniczną aripiprazolu można rozumieć w kontekście napotykaných trudności w leczeniu SZ i ChAD oraz współwystępowania licznych schorzeń somatycznych, stanowiącego raczej regułę niż wyjątek w obu tych chorobach.

Pacjenci z SZ żyją o około 15–20 lat krócej niż osoby z populacji ogólnej, co wynika nie tylko z podwyższonego ryzyka samobójczego, ale także z obciążeń somatycznych (Reininghaus *et al.*, 2015). U osób z SZ częściej występują cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, nowotwory (Morden *et al.*, 2012). Zwiększona śmiertelność przypisywana jest następującym czynnikom ryzyka: częstszemu paleniu papierosów, niekorzystnym czynnikom socjoekonomicznym, obniżeniu ogólnego poziomu aktywności fizycznej, stosowaniu atypowych LPP przyczyniających się do wystąpienia powikłań metabolicznych (Morden *et al.*, 2012).

Podobna sytuacja zachodzi w przypadku pacjentów z ChAD, żyjących o około 10–20 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną (Miller i Bauer, 2014). Znaczące ryzyko samobójcze [z badań populacji europejskiej wynika, że 21–54% pacjentów z ChAD w czasie całego życia podejmuje próbę samobójczą (Fajutrao *et al.*, 2009)] oraz częstsze współwystępowanie schorzeń psychiatrycznych (uzależnień od alkoholu lub innych substancji, zaburzeń lękowych i innych) i somatycznych (m.in. chorób układu krążenia, cukrzyca, otyłość) wpływają na wysoką śmiertelność osób z ChAD (Forty *et al.*, 2014; Miller i Bauer, 2014).

AKTUALNE TRUDNOŚCI W LECZENIU SCHIZOFRENII I CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

W obu chorobach niezbędne jest leczenie podtrzymujące (po leczeniu zaostrzenia), aby zmniejszyć ryzyko nawrotu (Gitlin i Frye, 2012; Patel *et al.*, 2014). W przypadku SZ ryzyko ponownego pojawienia się psychozy po odstawieniu leczenia wynosi nawet 80% – kilkakrotnie więcej niż przy terapii

podtrzymującej (Patel *et al.*, 2014). Stosowanie się do zaleceń lekarskich należy do ważniejszych predyktorów osiągnięcia u pacjenta remisji objawowej (Lambert *et al.*, 2010). Na współpracę w leczeniu wpływa kilka czynników związanych z pacjentem (m.in. działania niepożądane leków – *adverse drug reactions*, ADR), wsparciem społecznym, zaburzeniami funkcji poznawczych oraz systemem ochrony zdrowia (García *et al.*, 2016). W badaniu CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) 74% obserwowanych pacjentów z SZ odstawiło leczenie w ciągu 18 miesięcy od jego rozpoczęcia z powodu nieskuteczności, ADR bądź innych przyczyn (Lieberman *et al.*, 2005). W badaniach prospektywnych nawet 50% pacjentów podawało ADR jako przyczynę braku współpracy w leczeniu (Higashi *et al.*, 2013). Szczególnie problematyczne z perspektywy pacjentów ADR związane z LPP to m.in. objawy pozapiramidowe, sedacja, hiperprolaktynemia, powikłania metaboliczne (Dibonaventura *et al.*, 2012). Niestosowanie się do zaleceń lekarskich nie tylko zwiększa ryzyko nawrotu objawów, ale także wiąże się z częstszymi i dłuższymi hospitalizacjami oraz większymi kosztami z perspektywy systemu opieki zdrowotnej (Dibonaventura *et al.*, 2012; Sun *et al.*, 2007). Co istotne, trudno jednoznacznie stwierdzić, czy istnieje różnica w skuteczności leczenia SZ między atypowymi (*second-generation antipsychotics*, SGA) a typowymi (*first-generation antipsychotics*, FGA) LPP. W jednym z największych dotychczas opublikowanych badań na ten temat, badaniu CATIE, nie stwierdzono znaczących różnic między perfenazyną (FGA) a SGA (pod uwagę wzięto klozapinę, risperidon, kwetiapinę, ziprazidon, olanzapinę) – wyjątek stanowiła klozapina, która wykazała się najlepszą skutecznością w grupie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (Lieberman, 2007). Wobec braku udokumentowania w badaniach zdecydowanej różnicy w skuteczności dostępnych LPP przy doborze leku klinicyści powinni kierować się (poza dopasowaniem do obrazu klinicznego choroby) głównie tolerancją i profilem ADR, aby zmniejszyć ryzyko braku współpracy pacjenta (Carpenter i Buchanan, 2008).

W przypadku ChAD mniej więcej połowa pacjentów doświadcza nawrotu choroby w ciągu dwóch lat od poprzedniego epizodu (Geddes i Miklowitz, 2013). Jednym z najważniejszych czynników przyczyniających się do nieskuteczności leczenia ChAD jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich (Hassan i Lage, 2009; Lew *et al.*, 2006). Szacuje się, że problem ten dotyczy 20–50% chorych (niektóre badania mówią nawet o 70%) (Chakrabarti, 2016). Pacjenci współpracujący w leczeniu mieli mniej poważnych objawów choroby, niższe ryzyko samobójcze (García *et al.*, 2016), rzadziej obserwowano u nich dysfunkcje poznawcze (Martinez-Aran *et al.*, 2009). Stwierdzono, że lęk pacjentów z ChAD przed potencjalnymi ADR negatywnie wpływał na ich stosowanie się do zaleceń (Chakrabarti, 2016). Wśród ADR do niestosowania się pacjentów do leczenia w największym stopniu przyczyniają się wzrost masy ciała, możliwe dysfunkcje poznawcze, drżenia oraz sedacja (Mago *et al.*, 2014).

Wydaje się, że przynajmniej niektóre SGA wiążą się z większą współpracą pacjentów w leczeniu w porównaniu z FGA, choć dane z piśmiennictwa nie są jednoznaczne (García *et al.*, 2016). Stosowanie SGA rzadziej powoduje objawy pozapiramidowe, ale częściej niż w przypadku leków pierwszej generacji może wywoływać powikłania metaboliczne: wzrost masy ciała, otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej, nietolerancję glukozy, cukrzycę (Briles *et al.*, 2012). ADR, które szczególnie często wpływa na brak współpracy osób z SZ i ChAD z lekarzem, jest przyrost masy ciała (Velligan *et al.*, 2009). Wykazano korelację między wyższym wskaźnikiem masy ciała (*body mass index*, BMI) a niższą częstością stosowania się pacjentów do zaleceń (Weiden *et al.*, 2004). Lekami o największym potencjale do wywoływania znaczącego wzrostu masy ciała są przede wszystkim olanzapina i klozapina. Mniejsze ryzyko w tym zakresie stwierdzono w przypadku aripiprazolu oraz ziprazidonu (Bak *et al.*, 2014).

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE ARIPIPAZOLU

Aripiprazol należy do tzw. LPP trzeciej generacji. W odróżnieniu od wcześniej stosowanych LPP będących antagonistami receptorów dopaminowych aripiprazol jest częściowym agonistą receptorów D_2 . Lek cechują wysoka zdolność wiązania z receptorami D_2 oraz niska aktywność wewnętrzna (Mailman i Murthy, 2010). Aripiprazol bywa określany jako „stabilizator dopaminowy”. W sytuacji nadmiaru aktywności dopaminergicznej w synapsie kompetycyjnie zajmuje miejsca wiązania dopaminy, funkcjonalnie działając częściowo antagonistycznie, a gdy poziom neuroprzekaznika w synapsie jest niski, działa częściowo agonistycznie, zwiększając aktywność receptorów dopaminowych (należy podkreślić, że jest to uproszczony model działania aripiprazolu) (Mailman i Murthy, 2010). Właściwości farmakodynamiczne tego LPP są znacznie szersze. Jest on także częściowym agonistą receptorów serotoninowych $5-HT_{1A}$, antagonistą receptora $5-HT_{2A}$, wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów D_2 i D_3 , umiarkowane do receptorów D_4 , $5-HT_{2C}$, $5-HT_7$, histaminowych H_1 oraz alfa-1-adrenergicznych (Kahn i Giannopoulou, 2015; McIntyre *et al.*, 2007).

Umiarkowane działanie antagonistyczne aripiprazolu w stosunku do receptorów H_1 (w przeciwieństwie do wielu innych leków z grupy SGA) sprawia, że lek ten rzadko wywołuje nadmierną sedację i wzrost masy ciała (Di Sciacio i Riva, 2015). Ogólnie tolerancja aripiprazolu w grupie pacjentów z SZ i ChAD jest dobra (więcej informacji na ten temat zawarto w osobnych podrozdziałach – patrz niżej). Najczęściej wymieniane ADR to: niepokój, bezsenność, akatyzja, senność, uspokojenie, drżenia, zaburzenia pozapiramidowe, nieostre widzenie, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia), zwiększone wydzielanie śliny, zawroty głowy (Pae, 2009).

Aripiprazol dostępny jest w kilku postaciach – tabletek, tabletek rozpuszczalnych w jamie ustnej, iniekcji domięśniowych oraz w formie depot o przedłużonym uwalnianiu.

Aripiprazol	5 mg	7 mg	10 mg	15 mg	30 mg
Olanzapina	3,5 mg	5 mg	7,5 mg	10 mg	Ok. 20 mg
Risperidon	1 mg	1,5 mg	2 mg	4 mg	10 mg
Haloperidol	1 mg	2,5 mg (1–5 mg)	4–5 mg	6–7,5 mg	20 mg

Tab. 1. Ekwiwalenty dawek dla aripiprazolu i wybranych LPP (na podstawie: Bazire, 2018; Kane *et al.*, 2003; Leucht *et al.*, 2016, 2015, 2014)

Farmakokinetyka tabletek jest liniowa w zakresie dawek 5–30 mg/dobę (McIntyre *et al.*, 2007). Biodostępność aripiprazolu zażywanego doustnie to około 87% (Swainston Harrison i Perry, 2004). Czas do wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi 3–5 godzin i może ulec wydłużeniu, gdy lek zażywany jest z posiłkiem (McIntyre *et al.*, 2007). Dla formy podawanej domięśniowo C_{max} jest krótszy – około 1–3 godzin, a biodostępność wynosi niemalże 100% (McIntyre *et al.*, 2007). Przy doborze adekwatnej w aspekcie działania przeciwpsychotycznego dawki aripiprazolu można kierować się dostępnymi przelicznikami dawek dla LPP – w tab. 1 podano przykładowo ekwiwalentne dawki dla aripiprazolu, olanzapiny, risperidonu oraz haloperidolu. Czas półtrwania aripiprazolu jest długi w porównaniu z innymi SGA i wynosi do 75 godzin (McIntyre *et al.*, 2007). Lek ma czynny metabolit – dehydroaripiprazol, z okresem półtrwania w surowicy wynoszącym 94 godziny. Wydaje się, że metabolit ten ma podobne powinowactwo do receptora D_2 jak lek macierzysty, podtrzymując jego działanie farmakologiczne. Stabilne stężenie we krwi osiągane jest w ciągu 14 dni zażywania aripiprazolu. Zarówno lek, jak i jego metabolit są silnie związane z białkami surowicy (w ponad 99%), głównie albuminami (McIntyre *et al.*, 2007). Aripiprazol metabolizowany jest w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P450 – CYP3A4 oraz CYP2D6, w mechanizmie dehydrogenacji, hydroksylacji oraz *N*-dealkilacji (McIntyre *et al.*, 2007). U osób o zmniejszonej aktywności izoenzymu CYP2D6 (tzw. wolnych metabolizerów) czas półtrwania aripiprazolu może ulec wydłużeniu nawet do około 146 godzin. Mniej więcej 60% leku wydalane jest z kałem, a 27% z moczem. Aripiprazol nie wpływa istotnie na aktywność metabolizujących go izoenzymów wątrobowych (McIntyre *et al.*, 2007).

INTERAKCJE LEKOWE

Jak wspomniano powyżej, aripiprazol jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6. Interakcje farmakokinetyczne należy zatem rozpatrywać w kontekście podanych izoenzymów (stąd np. palenie papierosów, które indukuje izoenzym CYP1A2, prawdopodobnie nie wpływa w sposób istotny na stężenie aripiprazolu we krwi) (Pae, 2009). W tab. 2 umieszczono ważne potencjalne interakcje farmakokinetyczne aripiprazolu z innymi lekami lub substancjami. Około 7% osób z populacji kaukaskiej należy do grupy tzw. wolnych metabolizerów, co oznacza, że aktywność izoenzymu CYP2D6 jest u nich zmniejszona (Conley i Kelly, 2007). U tych pacjentów należy adekwatnie dobrać dawkę aripiprazolu, gdyż z powodu

Mechanizm interakcji	Leki i substancje biorące udział w interakcjach z aripiprazolem	Wpływ interakcji na stężenie aripiprazolu w osoczu
Indukcja CYP3A4	Karbamazepina Ryfampicyna	Spadek
Inhibicja CYP3A4	Ketokonazol Sok grejpfrutowy Fluoksetyna	Wzrost
Inhibicja CYP2D6	Chinidyna Paroksetyna	Wzrost

Tab. 2. Istotne przykładowe interakcje farmakokinetyczne aripiprazolu (Bazire, 2018; Conley i Kelly, 2007; Pae, 2009)

wolniejszego metabolizmu leku jego stężenie w surowicy może przekroczyć górną granicę okna terapeutycznego, zwiększając tym samym ryzyko pojawienia się ADR. Z drugiej strony około 1–7% osób z populacji kaukaskiej to ultraszybcy metabolizery CYP2D6, u których standardowo stosowana dawka aripiprazolu może okazać się nieskuteczna (Conley i Kelly, 2007). Dotychczas nie stwierdzono istotnych interakcji z następującymi często stosowanymi lekami: dekstrometorfanem, lamotryginą, litem, walproinianem, omeprazolem, warfaryną (Bazire, 2018).

W zakresie interakcji farmakodynamicznych aripiprazolu warto pamiętać, że z powodu swojego wysokiego powinowactwa do receptorów D₂ „wypiera” on prawie wszystkie pozostałe LPP będące antagonistami receptorów D₂ z ich połączeń z tym receptorem (Bazire, 2018). Z dostępnej literatury wynika, że połączenie z olanzapiną, kwetiapiną lub klozapiną [które cechują się multimodalnym mechanizmem działania i stosunkowo niskim – w porównaniu np. z haloperidolem – powinowactwem do receptorów D₂ (Mauri *et al.*, 2014)] jest bezpieczne i dobrze tolerowane, a ponadto dodanie aripiprazolu może zmniejszyć niekorzystne następstwa metaboliczne występujące w trakcie terapii ww. lekami oraz wiązać się z potencjalizacją efektu przeciwpsychotycznego – wpływ aripiprazolu na wyżej wymienione aspekty szczegółowo opisano w dalszych częściach artykułu dotyczących roli tego leku w terapii SZ i ChAD (Chang *et al.*, 2008; Fleischhacker *et al.*, 2010; Henderson *et al.*, 2009; Kane *et al.*, 2009; Mizuno *et al.*, 2014; Srisurapanont *et al.*, 2015).

ARIPIPRAZOL W SZCZEGÓLNYCH POPULACJACH KLINICZNYCH

Bezpieczeństwo stosowania aripiprazolu zależy od towarzyszących schorzeń somatycznych lub stanów klinicznych pacjentów:

1. W grupie osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego lek związany jest z umiarkowanym ryzykiem (Bazire, 2018). Aripiprazol był jedynym SGA, który istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wydłużenia odcinka QTc (QT skorygowanego) (Chung i Chua, 2011).
2. W grupie osób z cukrzycą aripiprazol wydaje się bezpieczny – nie wykazano dodatkowego ryzyka pojawienia się cukrzycy związanego z zażywaniem leku (Bazire, 2018; Kessing *et al.*, 2010).

3. Aripiprazol może być stosunkowo bezpiecznie stosowany u osób z padaczką (Bazire, 2018). Z badania populacyjnego wynikało, że lek wiązał się z najniższym spośród LPP ryzykiem wystąpienia drgawek (Wu *et al.*, 2016).
4. W populacji osób z jaskrą o wąskim kącie przesączania aripiprazol, z uwagi na niewielkie działanie antycholinergiczne, niesie niskie ryzyko powikłań (Bazire, 2018).
5. U chorych z uszkodzeniem wątroby lub nerek nie ma konieczności zmiany dawki (Mallikaarjun *et al.*, 2008). Stosowanie aripiprazolu wiąże się z niewielkim ryzykiem powikłań w tych grupach chorych oraz niskim ryzykiem hepatotoksyczności (Bazire, 2018).
6. We wstępnych badaniach aripiprazol był dobrze tolerowany w grupie osób starszych z ChAD (Sajatovic *et al.*, 2008) i SZ (Rado i Janicak, 2010). Nie ma potrzeby redukcji dawki u osób starszych (Bazire, 2018).
7. Z powodów etycznych, podobnie jak w przypadku innych LPP, nie przeprowadzono prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań na temat stosowania aripiprazolu w ciąży – praktycznie wszystkie dane na ten temat pochodzą z badań nierandomizowanych i opisów przypadków. Z wielośrodkowego, kohortowego badania opublikowanego w 2015 roku wynikało, że ekspozycja na aripiprazol w pierwszym trymestrze ciąży nie zwiększała ryzyka dużych wad wrodzonych u płodu, poronienia czy cukrzycy ciężarnych (w porównaniu z brakiem ekspozycji na lek) (Bellet *et al.*, 2015). Wykazano natomiast możliwe zwiększone ryzyko wcześniactwa i hipotrofii u dziecka (Bellet *et al.*, 2015). Autorzy przeglądu systematycznego z 2018 roku wykazali, że dostępne w literaturze dane wskazują na względne bezpieczeństwo stosowania aripiprazolu w czasie ciąży lub karmienia piersią (niemniej nie można potwierdzić tych informacji definitywnie) (Cuomo *et al.*, 2018). Z przeglądu z 2018 roku dotyczącego bezpieczeństwa stosowania SGA u kobiet w ciąży wynika, że w świetle dostępnych danych ekspozycja *in utero* na aripiprazol, olanzapinę lub kwetiapinę nie wiązała się z istotnym klinicznie wzrostem ryzyka dużych wad wrodzonych w porównaniu z brakiem ekspozycji na neuroleptyk (Damkier i Videbech, 2018). Decyzja o zastosowaniu aripiprazolu u kobiety w ciąży bądź karmiącej piersią powinna być poprzedzona analizą spodziewanych korzyści i potencjalnego ryzyka, opartą na indywidualnej historii przebiegu choroby, aktualnych objawach (Cuomo *et al.*, 2018).

ARIPIPRAZOL W LECZENIU SCHIZOFRENII

Autorzy przeglądu systematycznego z 2015 roku na temat augmentacji aripiprazolem terapii klozapiną zwrócili uwagę na fakt, iż dołączenie aripiprazolu zmniejszało ryzyko kardjologiczne i metaboliczne, zwiększało skuteczność leczenia objawów psychotycznych, choć jednocześnie wiązało się z nasileniem agitacji (Srisurapanont *et al.*, 2015). Efektywność aripiprazolu w leczeniu zaostrzeń SZ wykazano w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (Janicak *et al.*, 2009;

Źródło wytycznych	Zastosowanie aripiprazolu
Polskie standardy leczenia (Jarema, 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowany do leczenia pierwszego epizodu SZ jako jeden z leków pierwszego wyboru • Lek pierwszego wyboru w przypadku wystąpienia u pacjenta spowolnienia, apatii, braku aktywności • Lek pierwszego wyboru, gdy u pacjenta występuje ryzyko objawów metabolicznych • Lek drugiego wyboru przy podwyższonym ryzyku objawów pozapiramidowych • Lek drugiego wyboru przy dominacji u pacjenta objawów negatywnych • Lek drugiego wyboru przy wątpliwej współpracy chorego (po próbie zastosowania tabletek orodyspersyjnych)

Tab. 3. Zastosowanie aripiprazolu w leczeniu schizofrenii wg polskich wytycznych (Jarema, 2015)

Marder *et al.*, 2007; McEvoy *et al.*, 2007). W 2017 roku w prestiżowym „World Psychiatry” opublikowano wyniki jednej z najnowszych metaanaliz i przeglądu systematycznego badań na temat augmentacji leczenia drugim LPP w porównaniu z placebo lub monoterapią w grupie pacjentów z SZ lub zaburzeniem schizofrennym (Galling *et al.*, 2017). Wykazano, że powszechna praktyka augmentacji leczenia drugim LPP nie ma uzasadnienia w świetle dostępnych podwójnie zaślepionych badań wysokiej jakości, z wyjątkiem jednej sytuacji klinicznej – potwierdzono istotną statystycznie skuteczność w redukowaniu nasilenia objawów negatywnych dla augmentacji aripiprazolem terapii antagonistą receptorów D₂ (Galling *et al.*, 2017). W aktualnych polskich wytycznych leczenia SZ aripiprazol jest zalecany w kilku sytuacjach klinicznych – zob. tab. 3.

Jak wspomniano we wstępie, wśród pacjentów z SZ ADR należą do głównych przyczyn niestosowania się do zaleceń lekarskich. W przeglądzie Cochrane z 2009 roku stwierdzono, iż aripiprazol był lepiej tolerowany niż olanzapina (pod względem powikłań metabolicznych i sedacji) lub risperidon (w aspekcie ryzyka wywołania dystonii, hiperprolaktynemii i wydłużenia odcinka QTc) (Komossa *et al.*, 2009). Metaanaliza badań na temat tolerancji augmentacji leczenia SZ LPP wykazała, że dodanie częściowego agonisty receptorów D₂ (aripiprazolu) skutkowało zmniejszeniem: zaburzeń w badaniu elektrokardiograficznym, częstości pojawiania się zapać, stężenia prolaktyny, stężenia cholesterolu LDL i całkowitego, nadmiernego ślinienia (Galling *et al.*, 2016). Autorzy wnioskowali, iż koterapia częściowym agonistą D₂ może być zatem korzystna w zmniejszaniu nasilenia niektórych ADR po LPP.

Dostępnych jest coraz więcej badań potwierdzających korzystny, w porównaniu z innymi SGA, wpływ aripiprazolu na parametry metaboliczne. W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z 2015 roku wykazano, iż zamiana LPP z olanzapiny na aripiprazol wiązała się ze znaczącą poprawą w zakresie: obwodu talii, ciśnienia tętniczego krwi, stężenia trójglicerydów, glukozy na czczo, cholesterolu HDL (Wani *et al.*, 2015). W badaniu tym nie zaobserwowano negatywnego wpływu zmiany leczenia na stan psychiczny pacjentów. Z innego randomizowanego badania efektów metabolicznych zamiany kwetiapiny, olanzapiny

lub risperidonu na aripiprazol wynikało, że taka modyfikacja wiązała się ze spadkiem 10-letniego ryzyka choroby wieńcowej serca (Stroup *et al.*, 2013). Autorzy przeglądu systematycznego z 2012 roku na temat politerapii LPP podkreślali, że dodanie aripiprazolu (m.in. do klozapiny i olanzapiny) wiązało się z redukcją masy ciała i poprawą parametrów lipidowych (Gallego *et al.*, 2012). Wyniki wspomnianego uprzednio przeglądu systematycznego na temat augmentacji aripiprazolem terapii klozapiną również wskazywały, że takie postępowanie powodowało spadek masy ciała oraz stężenia cholesterolu LDL (Srisurapanont *et al.*, 2015). W ciągu ostatnich kilku lat pojawiło się kilka metaanaliz dotyczących wpływu aripiprazolu na parametry metaboliczne. W jednej z nich dokonano analizy wyników dziewięciu badań (o różnym czasie trwania, średnio 26 tygodni) na temat zamiany LPP (olanzapiny, risperidonu, sulpirydu, klozapiny, kwetiapiny lub jednego z FGA) na aripiprazol u pacjentów z SZ lub zaburzeniem schizofrennym i wykazano, że taka strategia wiązała się z istotną statystycznie redukcją masy ciała (Barak i Aizenberg, 2011). W metaanalizie podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań na temat efektywności różnych interwencji farmakologicznych w zmniejszaniu zaburzeń metabolicznych wywołanych LPP u chorych na SZ zaobserwowano, że w porównaniu z placebo aripiprazol wywoływał istotny statystycznie spadek masy ciała (o średnio 2,13 kg – po różnym czasie obserwacji: 8, 10 i 16 tygodniach) (Mizuno *et al.*, 2014).

Wpływ aripiprazolu na stężenie prolaktyny jest również szeroko opisywany w literaturze. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z 2015 roku wykazano, że dodanie tego leku do risperidonu (znanego z częstego wywoływania hiperprolaktynemii) powodowało znaczne obniżenie poziomu prolaktyny już w drugim tygodniu stosowania, a także częstszą, w porównaniu z placebo, normalizację stężenia tego hormonu (Chen *et al.*, 2015). Takie postępowanie było bezpieczne i nie powodowało dodatkowych ADR ani pogorszenia stanu psychicznego. W innym badaniu klinicznym potwierdzono skuteczność aripiprazolu w zmniejszaniu hiperprolaktynemii po risperidonie już w dawce 5 mg, ale nie zaobserwowano jego wpływu na poziom testosteronu i estradiolu (Jiang *et al.*, 2018).

Warto zaznaczyć, że hiperprolaktynemia wiąże się z zaburzeniami funkcji seksualnych, zaburzeniami cyklu miesiączkowego, zaburzeniami erekcji, zmniejszeniem gęstości kości oraz zwiększonym ryzykiem raka piersi (Kirino, 2017). W konsensusach ekspertów zwracano uwagę, że dysfunkcje seksualne są ważnym ADR po LPP i przekładają się na gorszą współpracę pacjenta w leczeniu (Kirino, 2017). Leczenie aripiprazolem może mieć przewagę nad innymi LPP nie tylko w aspekcie tolerancji leczenia, ale także jego bezpieczeństwa. W dużym szwedzkim badaniu kohortowym przeprowadzonym w latach 2006–2013 na populacji pacjentów z SZ wykazano, że spośród wielu uwzględnionych w badaniu atypowych i typowych neuroleptyków najniższą śmiertelność należy przypisać leczeniu

doustnym aripiprazolem oraz paliperidonem lub risperidonem o przedłużonym działaniu (*long-acting injectable*, LAI) (Taipale *et al.*, 2017).

Warto zwrócić uwagę na fakt, że w części przytoczonych badań na temat korzystnego metabolicznie wpływu aripiprazolu stosowano ten lek w większych dawkach, tj. ≥ 15 mg/dobę (Barak i Aizenberg, 2011; Chen *et al.*, 2015; Stroup *et al.*, 2013; Wani *et al.*, 2015). W jednym z badań zaobserwowano największy spadek poziomu prolaktyny przy stosowaniu wyższej dawki leku (20 mg vs 10 lub 5 mg/dobę) (Chen *et al.*, 2015) (tab. 4).

ARIPIPRAZOL W LECZENIU ZABURZEŃ NASTROJU

W tab. 5 zamieszczono fragmenty różnych aktualnie obowiązujących zaleceń farmakologicznych dotyczące aripiprazolu. Z metaanalizy i przeglądu systematycznego badań na temat aripiprazolu w ChAD z 2017 roku wynika, że lek ten jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu epizodów maniakalnych (Li *et al.*, 2017). Kolejna metaanaliza, z 2018 roku, potwierdziła skuteczność monoterapii aripiprazolem w leczeniu manii w dawkach powyżej 15 mg/dobę

Autorzy, rok	Rodzaj badania, populacja	Wynik
Srisurapanont <i>et al.</i> , 2015	Metaanaliza, przegląd systematyczny czterech kontrolowanych placebo badań; $N = 347$. Pacjenci z SZ leczeni klozapiną, u których zastosowano augmentację aripiprazolem (w dawkach 11,1–15,5 mg/dobę)	Brak wpływu na stężenie glukozy na czczo, trójglicerydów oraz HDL. Spadek masy ciała oraz stężenia cholesterolu LDL w grupie stosującej aripiprazol średnio o 1,36 kg oraz 11,06 mg/dl
Galling <i>et al.</i> , 2016	Metaanaliza i przegląd systematyczny 67 badań randomizowanych; $N = 4861$. Pacjenci z SZ: stosujący monoterapię vs stosujący augmentację drugim LPP	W grupie pacjentów stosujących aripiprazol jako augmentację: niższe stężenie prolaktyny, cholesterolu całkowitego oraz LDL
Wani <i>et al.</i> , 2015	Podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie <i>open-label</i> . Pacjenci z SZ leczeni olanzapiną, u których rozpoznano zespół metaboliczny; $N = 62$. Zamiana na aripiprazol vs kontynuacja leczenia olanzapiną (stosowano eskalację dawki aripiprazolu do 10–30 mg/dobę po 4 tygodniach obserwacji)	Po 24 tygodniach w grupie leczonych aripiprazolem: • spadek obwodu talii średnio o 8,35 cm • wzrost stężenia HDL średnio o 5,87 mg/dl
Stroup <i>et al.</i> , 2013	Randomizowane badanie kliniczne. Pacjenci z SZ bądź zaburzeniem schizoafektywnym, u których uzyskano stabilizację w wyniku stosowania olanzapiny, kwetiapiny bądź risperidonu i którzy mieli zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych; $N = 187$. Zamiana na aripiprazol vs kontynuacja dotychczasowego leczenia (stopniowo zwiększano dawkę aripiprazolu do 5–30 mg/dobę po 4 tygodniach)	Po 24 tygodniach w grupie stosującej aripiprazol obserwowano: • większy spadek wyniku we Framingham Risk Score (większy o 0,008) • większy spadek masy ciała (o 2,9 kg) • spadek stężenia trójglicerydów średnio o 32,7 mg/dl • większy spadek obwodu talii (średnio o 0,9 cala) Brak wpływu na: stężenie cholesterolu HDL, LDL, glukozy na czczo, ciśnienie tętnicze krwi skurczowe i rozkurczowe
Chen <i>et al.</i> , 2015	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie interwencyjne. Pacjenci z SZ oraz hiperprolaktyniemią podczas leczenia risperidonem; $N = 119$. Interwencja: dodanie aripiprazolu w dawce 5 mg, 10 mg lub 20 mg	Po 8 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo zanotowano spadek stężenia prolaktyny średnio o dodatkowe: • 36,49 ng/ml dla dawki 5 mg aripiprazolu • 61,24 ng/ml dla dawki 10 mg • 63,14 ng/ml dla dawki 20 mg
Jiang <i>et al.</i> , 2018	Prospektywne randomizowane badanie w grupie pacjentek z SZ; $N = 30$. Dodanie aripiprazolu vs monoterapia risperidonem	W grupie pacjentek z dodanym aripiprazolem po 6 tygodniach spadek średniego stężenia prolaktyny do poziomu o 899,027 mIU/l niższego niż w grupie stosującej risperidon w monoterapii
Barak i Aizenberg, 2011	Metaanaliza siedmiu badań. Pacjenci z SZ lub zaburzeniem schizoafektywnym; $N = 784$. Zamiana wcześniej stosowanego LPP na aripiprazol (w dawkach 15–30 mg/dobę)	Zamiana LPP na aripiprazol wiązała się ze spadkiem masy ciała średnio o 2,55 kg. Największa redukcja masy ciała dotyczyła grupy pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli olanzapiną
Mizuno <i>et al.</i> , 2014	Przegląd systematyczny i metaanaliza 40 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, randomizowanych badań klinicznych. Pacjenci z SZ, u których na skutek leczenia LPP rozwinęły się powikłania metaboliczne. W metaanalizie ujęto 19 różnych zastosowanych interwencji farmakologicznych (w dwóch badaniach dotyczących aripiprazolu stosowano dawkę 15 mg/dobę, w jednym – 5–15 mg/dobę)	Dodanie aripiprazolu do leczenia było jedną z kilku interwencji o istotnej skuteczności i wiązało się z większą utratą masy ciała (średnio o 2,13 kg w porównaniu z placebo)

N – łączna liczba osób uwzględnionych w badaniu.

Tab. 4. Podsumowanie wyników wspomnianych w tekście badań na temat wpływu aripiprazolu na parametry metaboliczne oraz stężenie prolaktyny u pacjentów z SZ

Źródło wytycznych	Zastosowanie aripiprazolu
Polskie standardy leczenia farmakologicznego ChAD (Jarema, 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku efektu początkowego leczenia epizodu maniakalnego o umiarkowanym nasileniu: klasyczny lek normotymiczny + np. aripiprazol • W przypadku zespołu maniakalnego o znacznym nasileniu: aripiprazol (iniekcje) w monoterapii bądź lit/walproinian + np. aripiprazol • W stanie mieszanym depresyjnym: dodanie aripiprazolu przy dwukrotnym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia
Wytyczne brytyjskie (British Association for Psychopharmacology, BAP) (Goodwin <i>et al.</i> , 2016)	W leczeniu podtrzymującym w przypadku występowania głównie manii w przebiegu choroby
Wytyczne kanadyjskie (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT) (Yatham <i>et al.</i> , 2018)	W monoterapii manii oraz leczeniu podtrzymującym ChAD typu I W terapii złożonej manii oraz leczeniu podtrzymującym ChAD typu I – z solami litu lub walproinianem

Tab. 5. Zastosowanie aripiprazolu w leczeniu ChAD wg różnych dostępnych wytycznych

(nie wykazano wzrostu częstości uzyskiwania remisji dla niższych dawek tego leku) (Romeo *et al.*, 2018). Z drugiej strony monoterapia aripiprazolem nie wydawała się skuteczna w leczeniu depresji w przebiegu ChAD (Romeo *et al.*, 2018). Wykazano skuteczność terapii podtrzymującej aripiprazolem (w połączeniu z litem lub walproinianem) w zapobieganiu nawrotom objawów maniakalnych (Lindström *et al.*, 2017). Według kanadyjskiego przeglądu na temat aripiprazolu w leczeniu ChAD profil bezpieczeństwa leku był porównywalny do innych leków stosowanych w leczeniu manii (uwzględniano haloperidol, kwas walproinowy oraz lit), z wyjątkiem zwiększonego ryzyka pojawiania się objawów nadmiernej aktywacji (przejawiającej się m.in. w trudnościach z kontrolowaniem impulsów) w ostrej fazie leczenia (Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal, 2016). Terapia aripiprazolem wiązała się z obniżeniem całkowitych kosztów medycznych (w porównaniu z olanzapiną, kwetiapiną, risperidonem, ziprazidonem) i niższymi kosztami leczenia ADR w porównaniu z olanzapiną (Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal, 2016). Zamiana wcześniej stosowanego SGA na aripiprazol u pacjentów z ChAD powodowała poprawę parametrów metabolicznych (zmniejszenie ryzyka otyłości, hipercholesterolemii) oraz redukcję rezydualnych objawów zaburzeń nastroju u pacjentów z niepełną remisją (definiowaną jako obecność objawów depresyjnych lub maniakalnych niespełniających kryteriów Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM) (Woo *et al.*, 2016).

Wydaje się, że aripiprazol jest skuteczny także w leczeniu obsesji i kompulsji u maniakalnych pacjentów z ChAD, co udowodniono w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (Sahraian *et al.*, 2018).

W ostatnim czasie wzrosła liczba danych potwierdzających bezpieczeństwo i dobrą tolerancję augmentacji aripiprazolem leczenia przeciwdepresyjnego w chorobie afektywnej jednobiegunowej (depresji nawracającej) (Han *et al.*, 2015). Według metaanalizy z 2018 roku małe (≤ 5 mg/dobę) i duże (> 5 mg/dobę) dawki aripiprazolu były równie skuteczne w leczeniu epizodów depresji [w skojarzeniu z antydepresantem – w analizowanych artykułach brano pod uwagę głównie leki z grupy selektywnych inhibitorów

zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRIs) odpornej na wcześniej stosowane leczenie (Romeo *et al.*, 2018). W przypadku stosowania aripiprazolu w tym wskazaniu NNT (*number needed to treat* – liczba pacjentów, których należy poddać interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden korzystny punkt końcowy) dla uzyskania odpowiedzi i remisji wynosiły odpowiednio 7 i 8 (Han *et al.*, 2015).

ARIPIPRAZOL W FORMIE INIEKCJI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU

Jak wspomniano we wstępie, ważnym czynnikiem wpływającym na przebieg SZ jest współpraca pacjentów w zakresie zaleceń farmakologicznych. Z literatury wynika, iż u chorych otrzymujących LPP w formie o przedłużonym uwalnianiu – depot (tzw. LAI) ryzyko zaniechania leczenia farmakologicznego może być mniejsze niż u pacjentów stosujących LPP doustnie (Potkin i Preda, 2016). Aripiprazol w formie LAI w dawce 400 mg podawanej raz w miesiącu został zarejestrowany przez FDA do użytku klinicznego w leczeniu schizofrenii w 2013 roku i jest pierwszym lekiem z grupy częściowych agonistów receptora D_2 dostępnym w tej formie (Potkin i Preda, 2016). Według dostępnych badań aripiprazol w formie LAI jest skuteczny w leczeniu zaostrzenia SZ oraz w terapii podtrzymującej (Potkin i Preda, 2016) i nie mniej skuteczny w zapobieganiu nawrotom w porównaniu z formą doustną tej substancji (Fleischhacker *et al.*, 2014). Ponadto jego stosowanie może wiązać się z dodatkową poprawą w zakresie nasilenia objawów i poziomu funkcjonowania (Peters-Strickland *et al.*, 2016). Profil ADR aripiprazolu LAI był podobny do formy doustnej, a pojawiające się ewentualne skutki uboczne miały akceptowalne, maksymalnie umiarkowane nasilenie (Potkin i Preda, 2016). Przegląd systematyczny kontrolowanych placebo, randomizowanych badań z 2017 roku wskazywał na korzyści kliniczne ze stosowania aripiprazolu LAI w porównaniu z formą LAI palmitynianu paliperidonu w zakresie redukcji nasilenia objawów w Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Pae *et al.*, 2017).

PODSUMOWANIE

Jedną z głównych trudności w procesie leczenia SZ i ChAD jest brak współpracy pacjentów i ich rezygnacja z zażywania leków, do czego w dużym stopniu przyczyniają się ADR LPP. Dodatkowo polekowe zaburzenia metaboliczne prowadzą do zwiększonej współchorobowości i śmiertelności chorych. Na tle większości SGA aripiprazol wyróżnia się względnym bezpieczeństwem stosowania, dobrą tolerancją oraz korzystnym profilem działania metabolicznego, co w konsekwencji daje nadzieję na zwiększenie współpracy pacjentów w leczeniu. Coraz większa liczba dostępnych badań (w tym metaanaliz i przeglądów systematycznych) potwierdza skuteczność aripiprazolu w leczeniu SZ, epizodów maniакаlnych w przebiegu ChAD oraz lekoopornej depresji nawracającej, czego efektem było umieszczenie leku w rekomendacjach różnych towarzystw naukowych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Bak M, Fransen A, Janssen J et al.: Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e94112.
- Barak Y, Aizenberg D: Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction: a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J Obes* 2011; 2011. pii: 898013.
- Bazire S: *Psychotropic Drug Directory* 2018. Lloyd-Reinhold Publications, London 2018.
- Bellet F, Beyens MN, Bernard N et al.: Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 368–380.
- Briles JJ, Rosenberg DR, Brooks BA et al.: Review of the safety of second-generation antipsychotics: are they really “atypically” safe for youth and adults? *Prim Care Companion CNS Disord* 2012; 14. pii: PCC.11r01298.
- Carpenter WT, Buchanan RW: Lessons to take home from CATIE. *Psychiatr Serv* 2008; 59: 523–525.
- Chakrabarti S: Treatment-adherence in bipolar disorder: a patient-centred approach. *World J Psychiatry* 2016; 6: 399–409.
- Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al.: Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 720–731.
- Chen JX, Su YA, Bian QT et al.: Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 58: 130–140.
- Chung AK, Chua SE: Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 646–666.
- Conley RR, Kelly DL: Drug-drug interactions associated with second-generation antipsychotics: considerations for clinicians and patients. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 77–97.
- Cuomo A, Goracci A, Fagiolini A: Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice. *J Affect Disord* 2018; 228: 229–237.
- Damkier P, Videbech P: The safety of second-generation antipsychotics during pregnancy: a clinically focused review. *CNS Drugs* 2018; 32: 351–366.
- Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L et al.: A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 20.
- Di Sciascio G, Riva MA: Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 2635–2647.
- Fajutrao L, Locklear J, Prialux J et al.: A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009; 5: 3.
- Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP et al.: Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1115–1125.
- Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP et al.: Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 135–144.
- Forty L, Ulanova A, Jones L et al.: Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 465–472.
- Gallego JA, Nielsen J, De Hert M et al.: Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 527–542.
- Galling B, Roldán A, Hagi K et al.: Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017; 16: 77–89.
- Galling B, Roldán A, Rietschel L et al.: Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 591–612.

- García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S et al.: Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 355–371.
- Geddes JR, Miklowitz DJ: Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381: 1672–1682.
- Gitlin M, Frye MA: Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2012; 14 Suppl 2: 51–65.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN et al.: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 495–553.
- Greenaway M, Elbe D: Focus on aripiprazole: a review of its use in child and adolescent psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 250–260.
- Han C, Wang SM, Lee SJ et al.: Optimizing the use of aripiprazole augmentation in the treatment of major depressive disorder: from clinical trials to clinical practice. *Chonnam Med J* 2015; 51: 66–80.
- Hassan M, Lage MJ: Risk of rehospitalization among bipolar disorder patients who are nonadherent to antipsychotic therapy after hospital discharge. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 358–365.
- Henderson DC, Fan X, Copeland PM et al.: Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 165–169.
- Higashi K, Medic G, Littlewood KJ et al.: Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3: 200–218.
- Janicak PG, Glick ID, Marder SR et al.: The acute efficacy of aripiprazole across the symptom spectrum of schizophrenia: a pooled post hoc analysis from 5 short-term studies. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 25–35.
- Jarema M (ed.): *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. 2nd ed., Via Medica, Gdańsk 2015.
- Jiang XJ, Wu FX, Zhang JP et al.: Effects of risperidone and aripiprazole on serum levels of prolactin, testosterone and estradiol in female patients with schizophrenia. *Drug Res (Stuttg)* 2018. DOI: 10.1055/s-0044-102093.
- Kahn RS, Giannopoulou A: The safety, efficacy and tolerability of Abilify Maintenance for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 969–981.
- Kane JM, Correll CU, Goff DC et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1348–1357.
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D et al.: Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders: The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 12: 5–19.
- Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB et al.: Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 266–271.
- Kirino E: Serum prolactin levels and sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: comparison between aripiprazole and other atypical antipsychotics. *Ann Gen Psychiatry* 2017; 16: 43.
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F et al.: Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD006569.
- Lambert M, Karow A, Leucht S et al.: Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 393–407.
- Leucht S, Samara M, Heres S et al.: Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method. *Schizophr Bull* 2016; 42 Suppl 1: S90–S94.
- Leucht S, Samara M, Heres S et al.: Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method. *Schizophr Bull* 2015; 41: 1397–1402.
- Leucht S, Samara M, Heres S et al.: Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Bull* 2014; 40: 314–326.
- Lew KH, Chang EY, Rajagopalan K et al.: The effect of medication adherence on health care utilization in bipolar disorder. *Manag Care Interface* 2006; 19: 41–46.
- Li DJ, Tseng PT, Stubbs B et al.: Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 79: 289–301.
- Lieberman JA: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: e04.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
- Lindström L, Lindström E, Nilsson M et al.: Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder – a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017; 213: 138–150.
- Mago R, Borra D, Mahajan R: Role of adverse effects in medication nonadherence in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014; 22: 363–366.
- Mailman RB, Murthy V: Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des* 2010; 16: 488–501.
- Mallikaarjun S, Shoaf SE, Boulton DW et al.: Effects of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 533–542.
- Marder SR, West B, Lau GS et al.: Aripiprazole effects in patients with acute schizophrenia experiencing higher or lower agitation: a post hoc analysis of 4 randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 662–668.
- Martinez-Aran A, Scott J, Colom F et al.: Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1017–1023.
- Mauri MC, Paletta S, Maffini M et al.: Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J* 2014; 13: 1163–1191.
- McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH Jr et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 895–905.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO et al.: Aripiprazole: pharmacology and evidence in bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1001–1009.
- Miller C, Bauer MS: Excess mortality in bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16: 499.
- Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A et al.: Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014; 40: 1385–1403.
- Morden NE, Lai Z, Goodrich DE et al.: Eight-year trends of cardiometabolic morbidity and mortality in patients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34: 368–379.
- Pae CU: A review of the safety and tolerability of aripiprazole. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 373–386.
- Pae CU, Wang SM, Han C et al.: Comparison between long-acting injectable aripiprazole versus paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia: systematic review and indirect treatment comparison. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 235–248.
- Patel KR, Cherian J, Gohil K et al.: Schizophrenia: overview and treatment options. *P T* 2014; 39: 638–645.
- Peters-Strickland T, Zhao C, Perry PP et al.: Effects of aripiprazole once-monthly on symptoms of schizophrenia in patients switched from oral antipsychotics. *CNS Spectr* 2016; 21: 460–465.
- Potkin SG, Preda A: Aripiprazole once-monthly long-acting injectable for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 395–407.
- Rado J, Janicak PG: Aripiprazole for late-life schizophrenia. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 253–258.

- Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal: Aripiprazole for Patients with Bipolar Disorder: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON); 2016 May 25.
- Reininghaus U, Dutta R, Dazzan P et al.: Mortality in schizophrenia and other psychoses: a 10-year follow-up of the ÆSOP first-episode cohort. *Schizophr Bull* 2015; 41: 664–673.
- Romeo B, Blecha L, Locatelli K et al.: Meta-analysis and review of dopamine agonists in acute episodes of mood disorder: efficacy and safety. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 385–396.
- Sahraian A, Ehsaei Z, Mowla A: Aripiprazole as an adjuvant treatment for obsessive and compulsive symptoms in manic phase of bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 84: 267–271.
- Sajatovic M, Coconcea N, Ignacio RV et al.: Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder: a 12-week, open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 41–46.
- Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N et al.: Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015; 62: 38–47.
- Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA et al.: Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2013; 146: 190–195.
- Sun SX, Liu GG, Christensen DB et al.: Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2305–2312.
- Swainston Harrison T, Perry CM: Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64: 1715–1736.
- Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K et al.: Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2017. pii: S0920-9964(17)30762-4.
- Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M et al.; Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness: The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 Suppl 4: 1–46; quiz 47–48.
- Wani RA, Dar MA, Chandel RK et al.: Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizophrenia and metabolic syndrome: a double-blind, randomized, open-label study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 685–693.
- Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD: Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004; 66: 51–57.
- Woo YS, Bahk WM, Park YM et al.: Effects of switching to aripiprazole from current atypical antipsychotics on subsyndromal symptoms and tolerability in patients with bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31: 275–286.
- Wu CS, Wang SC, Yeh IJ et al.: Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: e573–e579.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018; 20: 97–170.