

Arypiprazol – od wyników badań do zastosowania w praktyce klinicznej

Aripiprazole – from research results to clinical practice

Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Antosik-Wójcińska, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: aantosik@ipin.edu.pl

Streszczenie

W niniejszym artykule teoretyczno-praktycznym omówiono wyniki badań dotyczące skuteczności aripiprazolu – przeciwmaniakalnej i przeciwpsychotycznej, a także w zakresie zapobiegania nawrotom i ponownym hospitalizacjom psychiatrycznym – oraz odniesiono się do wpływu leku na funkcje poznawcze. Wyniki badań wskazują, że aripiprazol jest nie tylko wartościową składową skojarzeń lekowych, ale również, a może przede wszystkim, lekiem skutecznym w monoterapii. Stosowanie aripiprazolu w zbyt niskich dawkach nie pozwala na ujawnienie się pełni działania klinicznego. Wysokie dawki leku, przekraczające 20 mg/dobę, przekładają się natomiast na wysoki stopień zajęcia receptorów dopaminergicznych. Gdy występuje nadmiar dopaminy, aripiprazol współzawodniczy z dopaminą o wiązanie z receptorem, działając jako antagonist receptorów D₂. Stosowanie zbyt niskich dawek leku wywiera więc często wpływ przeciwny do zamierzonego: aripiprazol działa wówczas jako agonista receptorów dopaminergicznych, więc zamiast działania przeciwmaniakalnego i przeciwpsychotycznego uzyskuje się dodatkową aktywizację. Kluczem do efektywnego leczenia aripiprazolem jest zatem zrozumienie mechanizmu działania leku. W tekście przedstawiono i omówiono dane z badań naukowych oraz wyjaśniono, dlaczego i w jakich sytuacjach dawka 30 mg/dobę ma przewagę nad dawką 15 mg/dobę. Artykuł zawiera odpowiedzi na najczęstsze pytania i wątpliwości wyrażane przez lekarzy, wraz z uzasadnieniem naukowym i odniesieniem do piśmiennictwa. Prezentując wyniki badań, autorka przedstawia też implikacje kliniczne oraz powołuje się na doświadczenia ze stosowaniem aripiprazolu w warunkach oddziału szpitalnego i w praktyce ambulatoryjnej

Słowa kluczowe: aripiprazol, choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, wysokie dawki, zapobieganie nawrotom

Abstract

This theoretical and practical article discusses the results of studies on aripiprazole in terms of its anti-maniac, antipsychotic effectiveness, its efficacy in relapse and re-hospitalisation prevention, and its effects on cognition. Study results indicate that aripiprazole may not only be a valuable component of combination therapy, but also, and perhaps above all, is an effective drug when used in monotherapy. The use of aripiprazole in too low doses does not allow for its full clinical effect. The use of high doses of the drug, exceeding 20 mg/day, translates into a high degree of dopaminergic receptor involvement. When excess dopamine is present, aripiprazole competes with dopamine for receptor binding, thereby acting as a D₂ receptor antagonist. Therefore, the use of too low doses of the drug often has the opposite effect to the intended one, with aripiprazole acting as a dopaminergic receptor agonist, which results in additional activation instead of anti-maniac and antipsychotic effects. Understanding the mechanism of action of this drug is therefore the key to successful treatment with aripiprazole. Data from scientific studies are presented and discussed below, explaining why and in which situations the 30 mg/day dose has an advantage over the 15 mg/day dose. The article answers the most common questions and explains doubts expressed by doctors, along with scientific background and a reference to the literature. Presenting data from the literature, the author also presents their clinical implications and refers to practical experience with the use of aripiprazole both in the hospital and in outpatient practice.

Keywords: aripiprazole, bipolar disorder, schizophrenia, high doses, relapse prevention

WPROWADZENIE

Arypiprazol jest dostępny w Polsce od kilkunastu lat. Wydawałoby się, że po takim czasie o leku niewiele już można powiedzieć nowego, a doświadczenie i obycie klinicystów z terapią są już na tyle duże, iż nie ma potrzeby przedstawiania kompendium wiedzy na temat arypirazolu. Wciąż jednak wielu lekarzy wyraża wątpliwości dotyczące skuteczności leku – i nie jest to wynik własnych negatywnych doświadczeń, lecz wyraz obaw, niepopartych zasadami medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine*, EBM), przed zastosowaniem arypirazolu w wyższej dawce lub zmianą leczenia na monoterapię. Postawa ta skutkuje często stosowaniem arypirazolu jako leku dodanego – a nie jako leczenia podstawowego – lub w zbyt niskiej dawce dobowej, która nie pozwala na uzyskanie pełnego działania przeciwpsychotycznego i przeciwmaniakalnego. Mimo że od wielu już lat polskie standardy leczenia zaburzeń psychicznych i rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego potwierdzają istotne miejsce arypirazolu w terapii schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), zasadne wciąż wydaje się omówienie kilku aspektów stosowania arypirazolu, o które pytają przy okazji wykładów czy warsztatów lekarze praktycy. Niniejszy artykuł nie ma być jedynie prezentacją własnych opinii czy doświadczeń autorki, lecz ugruntowaniem dostępnej wiedzy na temat skuteczności terapii arypirazolem, dlatego w odpowiedzi na pytania zadane przez klinicystów przygotowano podsumowanie najistotniejszych wyników badań.

DAWKA ARYPIPRAZOLU A EFEKT KLINICZNY

Pytania klinicystów: Jak to możliwe, że niska dawka arypirazolu działa inaczej niż dawka wysoka? Czy dawka 30 mg/dobę jest skuteczniejsza niż 15 mg/dobę? Jeśli tak, to w jakich sytuacjach?

Arypiprazol to neuroleptyk atypowy o specyficznym profilu farmakologicznym, częściowy agonista receptorów D_2 i D_3 , częściowy agonista receptora serotoniny $5-HT_{1A}$ oraz antagonistą receptora $5-HT_{2A}$ (Di Sciascio i Riva, 2015; Sobów, 2016). W sytuacji nadmiaru dopaminy arypirazol współzawodniczy z dopaminą o wiązanie z receptorem D_2 i powoduje słabszy efekt, działa więc jako antagonistą receptorów dopaminergicznych. Uzyskane zmniejszenie nadaktywności receptorów dopaminergicznych przekłada się na działanie przeciwpsychotyczne i przeciwmaniakalne. Przy małych stężeniach dopaminy arypirazol działa zaś jako agonista, stabilizując układ dopaminergiczny, a zwiększenie aktywności dopaminergicznej w obszarze kory przedczołowej przekłada się na redukcję objawów negatywnych schizofrenii (także zaburzeń funkcji poznawczych) oraz spadek częstości występowania objawów pozapiramidowych i hiperprolaktynemii. Dzięki unikalnemu profilowi farmakologicznemu arypirazol w niskiej dawce może

wykazywać działanie aktywizujące i przeciwdepresyjne, a w dawkach przekraczających 20 mg/dobę – działanie przeciwpsychotyczne i przeciwmaniakalne. Chociaż według Leuchta i wsp. (2020) u większości chorych ze schizofrenią skuteczność kliniczną można zaobserwować już przy dawce 11,5 mg/dobę [w przywołanym badaniu ED 95 (*effective dose 95%*, dawka skuteczna u 95% pacjentów) dla doustnej olanzapiny ustalono jako 15,2 mg/dobę, dla kwetiapiny – 482 mg/dobę, a dla doustnego risperidonu – 6,3 mg/dobę], to u części osób dopiero 30 mg arypirazolu na dobę jest adekwatną dawką kliniczną, umożliwiającą uzyskanie poprawy stanu psychicznego (Mierzejewski, 2017). Na przewagę dawki 30 mg/dobę nad dawką 15 mg/dobę w przypadku ostrej dekomensacji psychotycznej wskazują Di Sciascio i Riva (2015). Zarówno wymienieni autorzy, jak i Sparshatt i wsp. (2010) podkreślają także, że pojedyncza dawka 30 mg/dobę może mieć istotną przewagę nad podawaniem 30 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych, co tłumaczą różnicą w stężeniach w osoczu i stopniem zajęcia receptorów.

Działanie arypirazolu w praktyce najlepiej zademonstrował Park (2014), przedstawiając przypadek pacjenta, u którego przy małej dawce leku zaobserwowano znaczną aktywizację, a w końcu zmianę fazy na maniakalną, natomiast przy dawce dużej (22 mg/dobę) – działanie przeciwmaniakalne. Benyamina i Samalin (2012) dokonali przeglądu publikacji na temat zmiany fazy z depresyjnej na maniakalną podczas leczenia różnymi lekami przeciwpsychotycznymi i znaleźli cztery takie doniesienia dotyczące arypirazolu.

Jak wskazują wyniki badań i doświadczenia kliniczne, niskie dawki arypirazolu, przykładowo 10 mg/dobę u dorosłych i 2,5–5 mg/dobę u dzieci w wieku ≥ 15 lat, mogą okazać się przydatne w odniesieniu do niektórych objawów: apatii, utraty energii czy męczliwości; zastosowanie to wymaga dalszych badań klinicznych (Antosik-Wójcińska, 2017).

Implikacje kliniczne

Wyniki przedstawionych badań znajdują potwierdzenie w codziennych obserwacjach klinicznych. Dawki poniżej 15 mg/dobę mają głównie działanie aktywizujące, dopiero dawki powyżej 15 mg/dobę działają silniej przeciwpsychotycznie. Stosując arypirazol u pacjentów agresywnych, pobudzonych, należy wybierać wyższe dawki, przekraczające 15 mg/dobę. Zarówno wśród ekspertów, jak i wśród praktyków przeważa opinia, że w leczeniu manii, szczególnie manii psychotycznej, należy stosować dawki powyżej 20 mg/dobę, a dawką wykazującą największą skuteczność jest 30 mg/dobę.

ARYPIPRAZOL A SKUTECZNOŚĆ PRZECIWMANIAKALNA

Pytanie klinicystów: Czy arypirazol jest lekiem skutecznym w leczeniu ostrej manii i zapobieganiu epizodom manii?

Międzynarodowe wytyczne leczenia chorób psychicznych oraz dane z piśmiennictwa nie pozostawiają wątpliwości, jeśli chodzi o skuteczność przeciwmaniakalną aripiprazolu (Dhillon, 2012; Fountoulakis *et al.*, 2017; Schatzberg i Nemeroff, 2009). Li i wsp. (2017), którzy analizowali wyniki 20 badań z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, doszli do wniosku, że w porównaniu z placebo aripiprazol jest istotnie skuteczniejszy w leczeniu ostrej manii (także manii psychotycznej) oraz w zapobieganiu nawrotom manii – przy czym dotyczyło to jedynie dawek powyżej 20 mg/dobę. Potwierdza to wcześniejsze wyniki badań, wskazujące, że aripiprazol równie skutecznie jak haloperidol zmniejsza nasilenie objawów manii (Young *et al.*, 2009) lub wręcz jest skuteczniejszy – przy dużo lepszym profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia (Vieta *et al.*, 2005).

Z metaanalizy Li i wsp. (2017) wynika, że zarówno dawki poniżej, jak i powyżej 20 mg/dobę można uznać za relatywnie bezpieczne i dobrze tolerowane. Warto też zauważyć, że terapia aripiprazolem, niezależnie od dawki, wiązała się z istotnie niższym odsetkiem przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z placebo, chociaż odsetek rezygnacji z powodu działań niepożądanych był istotnie wyższy w grupie aripiprazolu niż w grupie placebo (Li *et al.*, 2017). Jeśli chodzi o zapobieganie nawrotom epizodów maniakalnych, wyniki powyższej pracy były zgodne z wnioskami wyciągniętymi przez Yathama (2011) na podstawie długoterminowej oceny pacjentów leczonych aripiprazolem (po 26 i 100 tygodniach leczenia potwierdzono skuteczność leku w zakresie zapobiegania epizodom manii). W zapobieganiu manii aripiprazol był tak samo skuteczny jak lit, a dołączenie aripiprazolu do litu albo kwasu walproinowego było skuteczniejsze niż dołączenie placebo.

Implikacje kliniczne

Potwierdzona wynikami badań i praktyką kliniczną skuteczność aripiprazolu w leczeniu manii, zarówno w odniesieniu do ostrych epizodów maniakalnych, jak i w leczeniu długoterminowym, wydaje się niepodważalna. Tłumaczy to miejsce aripiprazolu w polskich i międzynarodowych standardach leczenia manii.

ARYPIPRAZOL A SKUTECZNOŚĆ PRZECIWPASYCHOTYCZNA

Pytanie klinicystów: Jak można ocenić skuteczność przeciwpasychotyczną aripiprazolu w porównaniu z innymi neuroleptykami?

Wyniki dużej metaanalizy opublikowanej przez Khanne i wsp. (2014), obejmującej randomizowane badania kliniczne aripiprazolu w porównaniu z amisulprydem, klopazapiną, olanzapiną, kwetiapiną, risperidonem, sertindolem i ziprazidonem, wykazały, że aripiprazol zazwyczaj

jest porównywalny pod względem skuteczności antypasychotycznej z risperidonem, kwetiapiną, klopazapiną i olanzapiną, lecz wywołuje mniej działań niepożądanych, takich jak przyrost masy ciała, drżenia, senność, problemy z układem krążenia, wzrost stężenia prolaktyny czy cholesterolu. Warto zaznaczyć, że analizą objęto 17 000 pacjentów i 174 badania kliniczne. Mimo że w grupie osób przyjmujących aripiprazol częściej występowały niepokój motoryczny i akatyzyja, równocześnie obserwowano mniejszą liczbę przypadków przerwania leczenia i lepszą współpracę niż wśród osób przyjmujących inne leki przeciwpasychotyczne (Khanna *et al.*, 2014). Polskie rekomendacje, bazujące na zagranicznych wytycznych, wskazują na porównywalną lub większą skuteczność aripiprazolu względem leków I generacji oraz porównywalną skuteczność względem leków II generacji (Szulc *et al.*, 2019).

Implikacje kliniczne

Skuteczność aripiprazolu potwierdzono zarówno w odniesieniu do ostrych epizodów psychotycznych, jak i do leczenia podtrzymującego. W zakresie redukcji objawów pozytywnych skuteczność omawianego leku jest porównywalna ze skutecznością innych neuroleptyków: risperidonu czy haloperidolu. Dowiedzono też skuteczności aripiprazolu w odniesieniu do objawów negatywnych – dotyczy to w szczególności poprawy funkcji poznawczych, lepszego funkcjonowania społecznego, zmniejszania wycofania i zblednięcia emocjonalnego.

ARYPIPRAZOL A ZAPOBIEGANIE NAWROTOM W CHAD

Pytania klinicystów: Czy w populacji pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową aripiprazol jest równie skuteczny jak pozostałe atypowe leki przeciwpasychotyczne oraz inne leki normotymiczne? Czy terapia aripiprazolem wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji psychiatrycznej?

Zarówno dane z badań klinicznych, jak i doświadczenia praktyczne wskazują, że aripiprazol sprawdza się jako lek zapobiegający nawrotom manii w przebiegu ChAD typu I. Kim i wsp. (2011) porównali aripiprazol z innymi lekami przeciwpasychotycznymi II generacji w zakresie ryzyka hospitalizacji psychiatrycznej u chorych z ChAD (retrospektywna analiza danych z rocznej obserwacji). Analizie poddano dane 7169 osób. Dokonano bezpośrednich porównań skuteczności aripiprazolu ze skutecznością: ziprazidonu ($n = 461$ badanych w każdej grupie), olanzapiny ($n = 737$), kwetiapiny ($n = 770$) i risperidonu ($n = 771$). W populacji osób dorosłych z ChAD leczenie aripiprazolem istotnie zmniejszało ryzyko hospitalizacji psychiatrycznej w porównaniu z przyjmowaniem ziprazidonu, olanzapiny lub kwetiapiny, nie stwierdzono natomiast

przewagi nad risperidonem. W podgrupie badanych, którzy w przeszłości byli już hospitalizowani psychiatrycznie, znamienne większe ryzyko hospitalizacji psychiatrycznej stwierdzono w grupach otrzymujących ziprazidon, olanzapinę, kwetiapinę i risperidon (Kim *et al.*, 2011).

Warto tu odnieść się również do wyników nowszych badań. W badaniu Nestsiarovich i wsp. (2018) aripiprazol i kwas walproinowy w monoterapii osiągnęły lepsze wyniki niż lit, jeśli chodzi o ryzyko ponownej hospitalizacji u pacjentów z ChAD.

Implikacje kliniczne

W populacji chorych z ChAD typu I terapia aripiprazolem może istotnie zmniejszyć ryzyko nawrotu i rehospitalizacji psychiatrycznej.

ARYPIPRAZOL A FUNKCJE POZNAWCZE

Pytanie klinicystów: Czy prawdą jest, że aripiprazol może mieć korzystny wpływ na neurogenezę i zapobiegać pogorszeniu funkcji poznawczych w przebiegu zaburzeń psychotycznych? Jeśli tak, w jakim mechanizmie się to dzieje?

Jak podkreślił Mierzejewski (2017), leki, które mają powinowactwo do receptora 5HT_{1A} (aripiprazol, klozapina, olanzapina, risperidon), mogą się przyczyniać do poprawy funkcji poznawczych, m.in. dzięki korzystnemu wpływowi na neurogenezę w zakrębie zębatym hipokampa i zwiększeniu wydzielania dopaminy w korze czołowej (Schreiber i Newman-Tancredi, 2014). Mogą więc zapobiegać towarzyszącemu schizofrenii pogorszeniu funkcji poznawczych bądź to pogorszenie spowalniać.

U osób, którym zmieniono lek przeciwpsychotyczny na aripiprazol lub dla których aripiprazol był pierwszym i jedynym stosowanym neuroleptykiem, wykazano poprawę w zakresie werbalnych funkcji poznawczych (Bervoets *et al.*, 2012). Poprawa dotyczyła zarówno pamięci operacyjnej, jak i poznania społecznego oraz pamięci emocjonalnej (Maat *et al.*, 2014; Schlagenhaut *et al.*, 2010).

Implikacje kliniczne

Korzystne działanie aripiprazolu w zakresie funkcji poznawczych ma ogromne znaczenie kliniczne; szczególnie istotne jest w odniesieniu do młodych pacjentów i osób z pierwszym epizodem psychotycznym, u których zachowanie funkcji poznawczych powinno być jednym z priorytetów (Mierzejewski, 2017). Dodatkowo warto zaznaczyć, że pacjenci zwykle dobrze oceniają terapię aripiprazolem – z uwagi na relatywnie niski odsetek występowania działań niepożądanych, co przekłada się na lepszą *compliance* i realizację zaleceń lekarskich.

PODSUMOWANIE

W artykule przedstawiono podstawę merytoryczną, która tłumaczy zasadność szerszego stosowania aripiprazolu w populacjach pacjentów z ChAD typu I oraz ze schizofrenią. Skuteczność i bezpieczeństwo aripiprazolu były wielokrotnie badane na przestrzeni ostatnich kilku lat. Arypiprazol jest lekiem relatywnie dobrze tolerowanym w porównaniu z pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi – rzadziej niż niektóre inne atypowe leki przeciwpsychotyczne (II generacji) powoduje występowanie objawowej hiperprolaktynemii, wydłużenie odstępu QT, upośledzenie tolerancji glukozy czy istotny przyrost masy ciała. Wykazano również korzystny wpływ leku na gospodarkę lipidową, w tym na stężenie cholesterolu, co czyni aripiprazol wyjątkowym na tle innych neuroleptyków. Korzystny profil bezpieczeństwa, skuteczność przeciwpsychotyczna i przeciwmaniakalna oraz unikalny profil farmakologiczny sprawiają, że dla znacznego odsetka pacjentów ze schizofrenią, a także z ChAD typu I rozpoczęcie terapii aripiprazolem lub zmiana dawki na wyższą może się okazać dobrym wyborem.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza 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

- Antosik-Wójcińska A: Zastosowanie niskich dawek aripiprazolu w świetle wyników badań i doświadczeń klinicznych. *Psychiatria* 2017; (4): 42–44.
- Benyamina A, Samalin L: Atypical antipsychotic-induced mania/hypomania: a review of recent case reports and clinical studies. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16: 2–7.
- Bervoets C, Morrens M, Vansteelandt K *et al.*: Effect of aripiprazole on verbal memory and fluency in schizophrenic patients: results from the ESCAPE study. *CNS Drugs* 2012; 26: 975–982.
- Dhillon S: Aripiprazole: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *Drugs* 2012; 72: 133–162.
- Di Sciascio G, Riva MA: Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 2635–2647.
- Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E *et al.*: The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: the clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20: 180–195.
- Khanna P, Suo T, Komossa K *et al.*: Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1): CD006569.
- Kim E, You M, Pikalov A *et al.*: One-year risk of psychiatric hospitalization and associated treatment costs in bipolar disorder treated with atypical antipsychotics: a retrospective claims database analysis. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 6.
- Leucht S, Crippa A, Sifakis S *et al.*: Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 342–353.
- 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.

- Maat A, Cahn W, Gijsman HJ et al.: Open, randomized trial of the effects of aripiprazole versus risperidone on social cognition in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 575–584.
- Mierzejewski P: Unikatowy wpływ aripiprazolu na funkcje poznawcze – miejsce w leczeniu młodzieży i pacjentów w wieku podeszłym. *Psychiatria* 2017; 14: 78–84.
- Nestsiarovich A, Mazurie AJ, Hurwitz NG et al.: Comprehensive comparison of monotherapies for psychiatric hospitalization risk in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2018; 20: 761–771.
- Park YM: Low-dose manic switch and high-dose antimanic effect and extrapyramidal symptoms by aripiprazole in a single bipolar patient. *Am J Ther* 2014; 21: e218–e220.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds.): *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. 4th ed., American Psychiatric Publishing, Washington, D.C. 2009.
- Schlagenhauf F, Dinges M, Beck A et al.: Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation. *Schizophr Res* 2010; 118: 189–200.
- Schreiber R, Newman-Tancredi A: Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT_{1A} receptor activation. *Neurobiol Learn Mem* 2014; 110: 72–80.
- Sobów T: Aripiprazol: od wyjątkowego mechanizmu działania do szerokich zastosowań. *Psychiatr Psychol Klin* 2016; 16: 160–164.
- Sparshatt A, Taylor D, Patel MX et al.: A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1447–1456.
- Szulc A, Dudek D, Samochowiec J et al.: Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2. *Psychiatr Pol* 2019; 53: 525–540.
- Vieta E, Bourin M, Sanchez R et al.; Aripiprazole Study Group: Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 235–242.
- Yatham LN: A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 128 Suppl 1: S21–S28.
- Young AH, Oren DA, Lowy A et al.: Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 40–48.