

Karina Nowakowska¹, Jakub Kaźmierski²

Arypiprazol – skuteczność i bezpieczeństwo terapii w codziennej praktyce

Aripiprazole – therapeutic efficacy and safety in everyday practice

¹ Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska² Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Katedra Gerontologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Jakub Kaźmierski, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Katedra Gerontologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: +48 42 675 73 72, faks: +48 42 675 77 29

Streszczenie

Arypiprazol wyróżnia się wśród leków przeciwpsychotycznych unikatowym mechanizmem działania: jako częściowy agonista receptorów D₂ i 5-HT_{1A} i agonista receptorów 5-HT_{2A}, wykazuje zdolność do „stabilizacji dopaminowej”. Umożliwia kontrolę zarówno pozytywnych, jak i negatywnych oraz poznawczych objawów schizofrenii. Wskazania zawarte w charakterystyce produktu leczniczego obejmują również epizody maniakalne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I u dorosłych i młodzieży od 13. roku życia w leczeniu trwającym do 12 tygodni oraz zapobieganie nowym epizodom maniakalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiedzieli na leczenie aripiprazolem. Jak wskazują badania kliniczne, jest to lek dobrze tolerowany w porównaniu z innymi neuroleptykami. Stosowanie aripiprazolu wiąże się z relatywnie niskim ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych i nie zwiększa ryzyka pojawienia się zespołu metabolicznego. W piśmiennictwie można znaleźć opisy przypadków, w których dodanie aripiprazolu do innego neuroleptyku wpłynęło na redukcję sedacji, hipersomnii, ślinotoku, wzrostu masy ciała, dyslipidemii i dysfunkcji seksualnych. Dzięki dostępności różnych form preparatów aripiprazol może być stosowany także u pacjentów w stanach pobudzenia i katatonii, z problemami z przełykaniem czy przy uporczywym braku współpracy.

Słowa kluczowe: aripiprazol, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, przypadki kliniczne

Abstract

Aripiprazole differs from other antipsychotics in its unique mechanism of action: as a partial D₂ and 5-HT_{1A} agonist and a 5-HT_{2A} antagonist, it acts as a dopamine system stabiliser. The drug allows controlling positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia. The indications in the summary of product characteristics also include treatment of up to 12 weeks of mild-to-severe manic episodes in type 1 bipolar affective disorder in adults and adolescents aged ≥13 years as well as prevention of new manic episodes in adults who experienced predominantly manic episodes and responded to aripiprazole treatment. Clinical trials have shown that the drug is well-tolerated compared to other neuroleptics. Aripiprazole therapy involves a relatively low risk of extrapyramidal symptoms and does not increase the risk of metabolic syndrome. Case reports where combining aripiprazole with another neuroleptic reduced sedation, hypersomnia, drooling, weight gain, dyslipidaemia and sexual dysfunction may be found in literature. Since the drug is available in different forms, it may be also used in agitated, catatonic or persistently uncooperative patients as well as in patients with swallowing problems.

Keywords: aripiprazole, schizophrenia, bipolar affective disorder, clinical cases

W listopadzie 2002 roku aripiprazol został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w leczeniu schizofrenii. Już niecałe 2 lata później, w roku 2004, Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) pozwoliła na rozszerzenie zakresu wskazań rejestracyjnych o epizody maniackalne w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), a Komisja Europejska dopuściła lek do obrotu.

Aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D₂ i D₃, serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów: dopaminowego D₄, serotoninowych 5-HT_{2C} i 5-HT₇, adrenergicznego α₁ i histaminowego H₁ (tab. 1). Wśród leków przeciwpsychotycznych (LPP) wyróżnia się częściowo agonistycznym mechanizmem działania wobec receptorów D₂ i 5-HT_{1A} oraz antagonistycznym w stosunku do receptora 5-HT_{2A} (Burriss *et al.*, 2002; Jordan *et al.*, 2002; Lawler *et al.*, 1999; Shapiro *et al.*, 2003).

Wprowadzenie nowych LPP miało na celu wzrost całkowitej skuteczności leczenia (czyli skuteczności ocenianej na podstawie redukcji objawów chorobowych i częstości przerywania terapii) oraz zmniejszenie częstości objawów niepożądanych, przede wszystkim objawów pozapiramidowych. Nowsze LPP, takie jak breksipirazol, kariprazyna i aripiprazol, wykazują częściowo agonistyczne działanie względem receptorów D₂ i łączą się z receptorami 5-HT. Poszczególne leki różnią się powinowactwem wobec receptorów dopaminowych i serotoninowych oraz profilem skuteczności i działań

niepożądanych (Frankel i Schwartz, 2017). Kariprazyna charakteryzuje się silniejszym powinowactwem do D₂ i 5-HT_{1A} w porównaniu z aripiprazolem i breksipirazolem (Citrome, 2016). Niemniej jednak w badaniach pacjentów chorujących na schizofrenię zaobserwowano większą redukcję punktacji w skali oceny objawów pozytywnych i negatywnych (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) w trakcie terapii aripiprazolem w porównaniu z kariprazyną i breksipirazolem (Citrome, 2015). Ponadto w przypadku stosowania aripiprazolu rzadziej obserwowano objawy pozapiramidowe niż podczas leczenia kariprazyną czy breksipirazolem (Frankel i Schwartz, 2017).

Jak już wspomniano, aripiprazol ma wysokie powinowactwo do receptorów D₂. W dawkach terapeutycznych zajmuje nawet ponad 90% receptorów (Natesan *et al.*, 2006). Większość innych LPP łączy się z 65% receptorów D₂, a przy zajęciu 80% receptorów wywołuje objawy pozapiramidowe (Kapur *et al.*, 1995; Natesan *et al.*, 2006).

Mimo zajmowania większej liczby receptorów D₂ aripiprazol wykazuje mały wpływ na układ pozapiramidowy (*extrapyramidal symptoms*, EPS) (Natesan *et al.*, 2006). Wynika to z wyjątkowego mechanizmu działania – jako częściowy agonista aripiprazol ma wysokie powinowactwo do receptorów D₂ i wykazuje wewnętrzną aktywność dopaminergiczną, mniejszą jednak niż naturalny ligand dopaminy.

Z unikatowego mechanizmu działania wynika zdolność leku do „stabilizacji dopaminowej”. Gdy dochodzi do nadaktywności dopaminergicznej, aripiprazol działa jak częściowy antagonist, kompetycyjnie zajmując miejsca wiązania dopaminy (Hirose i Kikuchi, 2005; Mailman i Murthy, 2010). Pozwala to na uzyskanie poprawy w zakresie objawów wytwórczych schizofrenii, za które odpowiada nadmierna aktywność neuronów dopaminergicznych – głównie w obszarze mezolimbicznym mózgu. Natomiast w obszarach ośrodkowego układu nerwowego, gdzie dochodzi do obniżenia aktywności dopaminowej, lek, wiążąc się z receptorami D₂, działa częściowo agonistycznie dzięki swej aktywności wewnętrznej (Galling *et al.*, 2016). Dotyczy to przykładowo objawów negatywnych schizofrenii, związanych z dysfunkcją neurotransmisji dopaminergicznej w korze przedczołowej. W ten wyjątkowy sposób aripiprazol daje możliwość kontroli objawów negatywnych i poznawczych w schizofrenii oraz łagodzenia objawów niepożądanych występujących po innych LPP (Galling *et al.*, 2016). Nowe badania nad lekiem pokazują, że efekt terapeutyczny w psychozach może wynikać również z hamowania aktywacji mikrogleju i z działania przeciwzapalnego (Kato *et al.*, 2008; Sato-Kasai *et al.*, 2016; Sobiś *et al.*, 2015).

Aripiprazol jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 cytochromu P450. Średni okres półtrwania leku w fazie eliminacji wynosi około 75 godzin u osób o podwyższonej aktywności CYP2D6 i około 146 godzin u osób o obniżonej aktywności CYP2D6 (Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify, Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., 2019). Należy pamiętać, że wiele leków antydepresyjnych (paroksetyna, fluoksetyna, fluoksamina i inne) jest inhibitorami CYP2D6 i/lub CYP3A4.

Receptor	Ki, nM
Powinowactwo (Ki, nM) (Ki max, gdy = 1)	
Serotoninowy 5-HT _{2B}	0,4
Dopaminowy D ₂	0,95
Dopaminowy D ₃	5,4
Serotoninowy 5-HT _{1A}	5,6
Serotoninowy 5-HT _{2A}	8,7
Serotoninowy 5-HT ₇	10
Serotoninowy 5-HT _{2C/INI}	22
Adrenergiczny α _{1a}	25
Histaminowy H ₁	29
Adrenergiczny α _{1b}	34
Adrenergiczny α _{2c}	38
Serotoninowy 5-HT _{1D}	63
Adrenergiczny α _{2a}	74
Adrenergiczny α _{2b}	102
Adrenergiczny β ₁	141
Adrenergiczny β ₂	163
Niskie powinowactwo (Ki > 300 nM)	
Transportery dopaminowe D ₁ , D ₄ , D ₅ , serotoninowe 5-HT _{1B} , 5-HT _{1E} , 5-HT ₃ , 5-HT _{5A} , 5-HT ₆ , muskarynowe M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄ , M ₅ , nikotynowe α ₇ , α ₃ , α ₅ , β ₂ , α ₂ , β ₃ , α ₃ , β ₂ , histaminowe H ₂ , H ₄ , transporter norepinefryny – wszystkie certyfikowane Psychoactive Drug Screening Program. δ-opioid*, β-opioid*, κ-opioid*.	
Wartości Ki zaczerpnięte z NIMH Psychoactive Drug Screening Program. Powinowactwo zostało ustalone na podstawie przemieszczenia radioligandu ze sklonowanych ludzkich receptorów.	
* Shapiro <i>et al.</i> , 2003.	

Tab. 1. Aripiprazol – profil powinowactwa receptorowego

W przypadku polipragmazji, która często dotyczy pacjentów psychiatrycznych, stężenie leku we krwi może znacząco wzrastać, przez co rośnie ryzyko działań niepożądanych.

PREPARATY ARYPIPRAZOLU

W różnych produktach leczniczych zarejestrowanych w Polsce aripiprazol występuje w formie tabletek, tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, roztworu doustnego, iniekcji domięśniowej oraz iniekcji o przedłużonym uwalnianiu.

Przy podawaniu leku raz dziennie doustnie stabilne stężenie w surowicy krwi jest osiągnięte po 14 dniach, a maksymalne stężenie w osoczu – w ciągu 3–5 godzin po podaniu [FDA: Inventor drug approval package, Abilify (aripiprazole) tablets; Mallikaarjun *et al.*, 2004]. Preparaty w postaci doustnej są dostępne w szerokim zakresie dawek (5–30 mg), roztwór doustny występuje w stężeniu 1 mg/ml. Dawki terapeutyczne u dorosłych, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, mieszczą się w przedziale 15–30 mg/dobę w przypadku leczenia epizodów maniakalnych w ChAD typu I i zapobiegania ich nawrotom oraz w zakresie 10–30 mg/dobę w schizofrenii. Zdecydowanie korzystna jest możliwość podawania leku w pełnej dawce 30 mg raz dziennie, co poprawia współpracę z pacjentem.

Niewiele atypowych leków przeciwpsychotycznych jest dostępnych w formie iniekcji domięśniowych – choć są one nieocenione w szybkim opanowywaniu niepokoju i zaburzeń zachowania, z którymi mamy często do czynienia u chorych z epizodami maniakalnymi w przebiegu ChAD typu I lub ze schizofrenią, gdy leczenie doustne nie jest odpowiednie. Zalecana dawka początkowa aripiprazolu w formie iniekcji wynosi 9,75 mg (1 ampułka) w pojedynczym wstrzyknięciu, druga iniekcja może zostać podana po 2 godzinach.

Można wykonywać do trzech wstrzyknięć na dobę. Maksymalna dawka dobową aripiprazolu (włączając wszystkie stosowane postaci leku) wynosi 30 mg. Po podaniu domięśniowym aripiprazol osiąga stężenie maksymalne w osoczu krwi po 1–3 godzinach. Biodostępność przy tej formie podania wynosi blisko 100%. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (*area under the curve*, AUC) aripiprazolu w pierwszych 2 godzinach po wstrzyknięciu domięśniowym okazało się 90% większe niż AUC po jednakowej dawce w postaci tabletki (Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify, Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., 2019). Leczenie aripiprazolem w formie roztworu do wstrzyknięć należy odstawić tak szybko, jak jest to klinicznie uzasadnione. Następnie trzeba rozpocząć leczenie doustne. W przypadku podania trzech ampulek na dobę należy kontynuować terapię aripiprazolem, przechodząc na postać tabletek w dawce dobowej 30 mg.

Wyjątkową sytuacją kliniczną jest ostra katatonii, która stanowi zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. Stan ten wymaga pilnej interwencji medycznej, a niekiedy umieszczenia chorego na oddziale intensywnej opieki. Zgodnie z polskimi standardami leczenia farmakologicznego w ostrej katatonii (nazywanej katatonią śmiertelną) hierarchia metod leczenia wygląda następująco (Jarema, 2015): **elektroterapia** → **LPP w iniekcjach domięśniowych** → **lorazepam w iniekcjach domięśniowych**.

W innych postaciach katatonii jest to: **LPP w iniekcjach** → **lorazepam w iniekcjach** → **elektroterapia**. U pacjentów z katatonią istnieje większe ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego (ZZN), o czym należy pamiętać także przy wyborze LPP w iniekcjach domięśniowych. Większość LPP dostępnych w formie iniekcji domięśniowych to neuroleptyki I generacji, które niosą ze sobą większe ryzyko działań niepożądanych w postaci objawów pozapiramidowych, w tym ZZN. Obecnie spośród LPP II generacji w postaci iniekcji domięśniowych dostępne na polskim rynku są aripiprazol i olanzapina. W odniesieniu do olanzapiny podawanej domięśniowo w formie iniekcji krótkodziałających istnieje ograniczenie do stosowania ampulek maksymalnie przez 3 kolejne dni. Dla aripiprazolu podobne ograniczenie nie istnieje.

Ukazał się opis trzech przypadków skutecznego leczenia katatonii w przebiegu m.in. schizofrenii za pomocą aripiprazolu w wysokich dawkach w postaci iniekcji krótkodziałających (Voros *et al.*, 2009). Autorzy opisują przypadki katatonii, kiedy podawanie leków doustnie było znacznie utrudnione lub niemożliwe. Administrowano wówczas trzy iniekcje domięśniowe aripiprazolu na dobę, w ciągu 2–3 dni uzyskiwano poprawę w zakresie objawów katatonicznych, następnie kontynuowano terapię aripiprazolem w formie doustnej do 30 mg/dobę w połączeniu z innymi lekami (benzodiazepinami, innymi neuroleptykami, lekami przeciwdepresyjnymi, stabilizatorami nastroju podawanymi doustnie).

U dorosłych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, u których uzyskano stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, można zastosować preparat o przedłużonym uwalnianiu – w razie nawrotu objawów psychotycznych wskutek udokumentowanego uporczywego braku współpracy chorego. Preparat depot podawany jest raz w miesiącu, w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego, w dawce 400 mg. Po iniekcji formy depot stężenie leku w surowicy stopniowo rośnie, by osiągnąć maksimum w 5.–7. dobie (Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify Maintena, Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., 2019). Dlatego po pierwszej iniekcji należy przez 14 dni kontynuować leczenie doustnym aripiprazolem w dawce 10–20 mg/dobę, aby utrzymać stężenie terapeutyczne.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Aripiprazol wykazuje bardzo korzystny profil działań niepożądanych w porównaniu z LPP I i II generacji, które często powodują objawy pozapiramidowe lub zespół metaboliczny (Marder *et al.*, 2003). Stosowanie aripiprazolu wiąże się z relatywnie niskim ryzykiem występowania objawów pozapiramidowych oraz hiperprolaktynemii (Gründer *et al.*, 2008; Kapur i Remington, 2001; Yokoi *et al.*, 2002). U niektórych pacjentów aripiprazol może nawet obniżyć stężenie prolaktyny, najprawdopodobniej dzięki częściowemu agonistycznemu działaniu wobec receptorów D₂, co pokazała metaanaliza porównująca skuteczność i tolerancję 15 LPP w schizofrenii (Leucht *et al.*, 2013). Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi są akatyzyja i nudności. Występują one u 1–10% pacjentów i nie wydają się zależeć od dawki (Marder *et al.*, 2003).

Warto podkreślić relatywnie niewielkie ryzyko EPS u osób przyjmujących aripiprazol. W długookresowym (26-tygodniowym) badaniu z kontrolą placebo częstość występowania EPS wynosiła 19% dla pacjentów ze schizofrenią leczonych aripiprazolem i 13,1% dla pacjentów otrzymujących placebo. W innym długookresowym (52-tygodniowym) kontrolowanym badaniu EPS występowały u 25,8% chorych w grupie aripiprazolu i 57,3% chorych w grupie haloperidolu (Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify, Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., 2019). W randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym w latach 2004–2005 u 83 pacjentów z populacji chińskiej, porównującym aripiprazol z risperidonem, wykazano podobną skuteczność obu leków oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa aripiprazolu, po którego zastosowaniu obserwowano mniej objawów pozapiramidowych (Chan *et al.*, 2007). W przypadku podawania aripiprazolu dzieciom i młodzieży objawy pozapiramidowe są opisywane częściej niż po placebo (Bernagie *et al.*, 2016). Ponadto według dostępnych badań stosowanie dawek leku 20 mg i 30 mg/dobę wiąże się z minimalnym wzrostem masy ciała (około 1 kg w ciągu 4–6 tygodni) (Marder *et al.*, 2003). Średnie zmiany masy ciała u młodzieży >13. roku życia z ChAD typu I po 12. oraz 30. tygodniu leczenia wynosiły odpowiednio 2,4 kg i 5,8 kg dla aripiprazolu oraz 0,2 kg i 2,3 kg dla placebo (Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify, Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., 2019). W przeciwieństwie do innych LPP II generacji aripiprazol nie zwiększa ryzyka zespołu metabolicznego (Marder *et al.*, 2003).

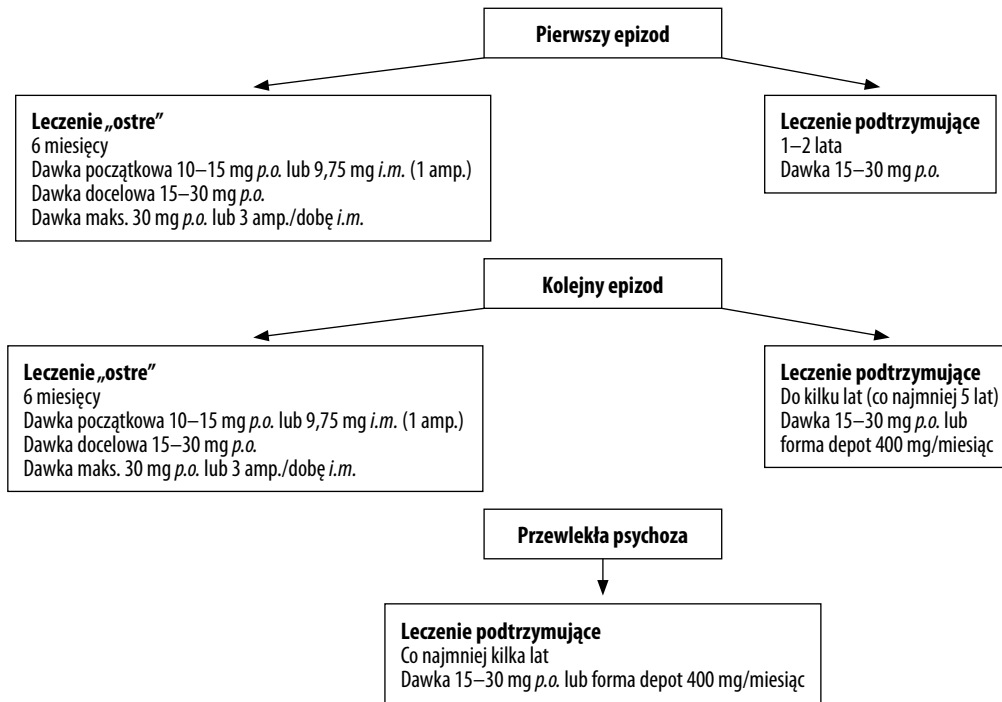
ARYPIPRAZOL W LECZENIU SCHIZOFRENII

W pierwszym epizodzie schizofrenii lekiem pierwszego wyboru powinien być LPP II generacji (Zhang *et al.*, 2013). Jest to podyktowane profilem działania neuroleptyków atypowych, które są skuteczne w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych i poznawczych schizofrenii, wykazują korzystniejszy profil działań niepożądanych niż klasyczne neuroleptyki i powodują mniej objawów pozapiramidowych (Correll i Schenk, 2008). Nie pogarszają funkcji poznawczych, a wręcz uważa się, że działają neuroprotekcynie (Keefe *et al.*, 1999). W polskich standardach farmakologicznego leczenia schizofrenii aripiprazol pojawia się jako jeden z leków pierwszego wyboru rekomendowanych do leczenia pierwszego epizodu (Jarema, 2015). W szczególnych sytuacjach klinicznych aripiprazol jest wskazywany jako najlepszy wybór, zwłaszcza jeśli u pacjenta występują apatia, spowolnienie psychoruchowe, brak aktywności i wysokie ryzyko zaburzeń metabolicznych (Jarema, 2015). Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP) zaleca, aby przy wyborze LPP kierować się głównie tolerancją leku, aripiprazol zaś należy do neuroleptyków dobrze tolerowanych (Marder *et al.*, 2003). W leczeniu przewlekłym, zapobiegającym nawrotom choroby, nie ma jednoznacznych wytycznych, czy stosować LPP I czy

II generacji, natomiast przy doborze leku należy wziąć pod uwagę, że LPP II generacji w większym stopniu zapobiegają przerwaniu leczenia wskutek złej tolerancji (Carpenter i Buchanan, 2008). Przegląd randomizowanych badań porównujący skuteczność i tolerancję aripiprazolu z innymi LPP II generacji, obejmujący 1404 pacjentów, wykazał, że aripiprazol był mniej skuteczny, ale lepiej tolerowany od olanzapiny z uwagi na sedację i zespół metaboliczny, a także równie skuteczny jak risperidon, ale zdecydowanie lepiej tolerowany – ze względu na dystonię, wzrost stężenia prolaktyny i cholesterolu oraz wydłużenie QTc (Komossa *et al.*, 2009; update 2013). Zarówno w pierwszym, jak i w kolejnym epizodzie schizofrenii preferowana jest monoterapia, zwiększająca tolerancję i redukująca ryzyko interakcji (Jarema, 2015). Z kolei w schizofrenii lekoopornej leczonej klozapiną augmentacja terapii aripiprazolem może przynieść znaczące korzyści. Przeprowadzona w 2015 roku metaanaliza oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo aripiprazolu w augmentacji leczenia klozapiną wykazała, że dodanie aripiprazolu wpłynęło pozytywnie na profil objawów niepożądanych oraz na kontrolę objawów pozytywnych i negatywnych (Srisurapanont *et al.*, 2015). Dodanie aripiprazolu przyniosło też pozytywny efekt w zakresie masy ciała i stężenia frakcji cholesterolu LDL. Aripiprazol dołączony do klozapiny minimalizował ryzyko kardiometaaboliczne i był skuteczny wobec atenuowanych objawów psychotycznych. W literaturze pojawiają się opisy przypadków, w których dodanie aripiprazolu do innego neuroleptyku wpływało na redukcję sedacji, hipersomnii, ślinotoku, wzrostu masy ciała, dyslipidemii (wzrost wartości HDL, spadek całkowitego cholesterolu, spadek triglicerydów) oraz dysfunkcji seksualnych (zaburzenia erekcji i ejakulacji czy cyklu menstruacyjnego) (Gallego *et al.*, 2012). Wskazania do stosowania aripiprazolu zawarte w charakterystyce produktu leczniczego obejmują schizofrenię u dorosłych i młodzieży od 15. roku życia; zakres dawek to 10–30 mg/dobę (ryc. 1). Lek w dawce 30 mg/dobę okazał się skuteczny również w terapii schizofrenii lekoopornej, w odniesieniu do objawów pozytywnych i negatywnych, czego dowiodło wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie (Kane *et al.*, 2007).

ARYPIPRAZOL W LECZENIU ChAD

Wskazania do stosowania aripiprazolu zawarte w charakterystyce produktu leczniczego obejmują epizody maniakalne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu ChAD typu I u dorosłych (dawki 15–30 mg/dobę) i młodzieży od 13. roku życia (dawki 10–30 mg/dobę) w leczeniu trwającym do 12 tygodni oraz zapobieganie nowym epizodom maniakalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem (kontynuacja leczenia ustaloną dawką) (Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify, Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., 2019). Zgodnie z polskimi standardami leczenia farmakologicznego zespołów maniakalnych algorytm rozróżnia stany maniakalne o umiarkowanym nasileniu i o znacznym nasileniu,



Ryc. 1. Arypiprazol w leczeniu schizofrenii

przebiegające z silnym pobudzeniem i/lub z objawami psychotycznymi (Jarema, 2015). W zespole maniakalnym o umiarkowanym nasileniu terapię można rozpocząć od klasycznego leku normotymicznego (LNT), takiego jak lit, karbamazepina czy walproinian, lub LPP II generacji (olanzapina albo kwetiapina). Przy braku poprawy należy zastosować terapię skojarzoną LNT z LPP II generacji (arypiprazol/risperidon/olanzapina/kwetiapina) (ryc. 2). W zespole maniakalnym o znacznym nasileniu przy odmowie przyjmowania leku doustnie algorytm przewiduje zastosowanie LPP w iniekcji domięśniowej (arypiprazol/olanzapina/zuklopiksol/haloperidol). Po uzyskaniu możliwości podawania leku doustnie trzeba jak najszybciej przejść na terapię skojarzoną klasycznym LNT (lit/walproinian) z LPP stosowanym wcześniej w iniekcjach. Leczenie epizodu maniakalnego zgodnie z algorytmem powinno trwać 8–12 tygodni. Leczenie długoterminowe, profilaktyczne, powinno być prowadzone jednym albo dwoma LNT lub LNT z dodatkiem LPP II generacji.

Arypiprazol jest uwzględniany także w innych wytycznych dotyczących leczenia ChAD typu I. Pojawia się w leczeniu podtrzymującym w wytycznych brytyjskich (British Association for Psychopharmacology) czy w wytycznych kanadyjskich (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT) – w pierwszej linii leczenia (zarówno w monoterapii, jak i w terapii złożonej z walproinianem albo litem), w leczeniu zespołu maniakalnego oraz w leczeniu profilaktycznym (Goodwin *et al.*, 2016; Yatham *et al.*, 2018). Siła dowodów na skuteczność arypiprazolu w postaci iniekcji sprawia, że w zaleceniach CANMAT lek traktowany jest jako terapia pierwszej linii u pacjentów w stanie pobudzenia w manii, przy odmowie przyjmowania leków doustnie (De Filippis *et al.*, 2013; Yatham *et al.*, 2018; Zimbroff *et al.*, 2007). Aktualne wytyczne

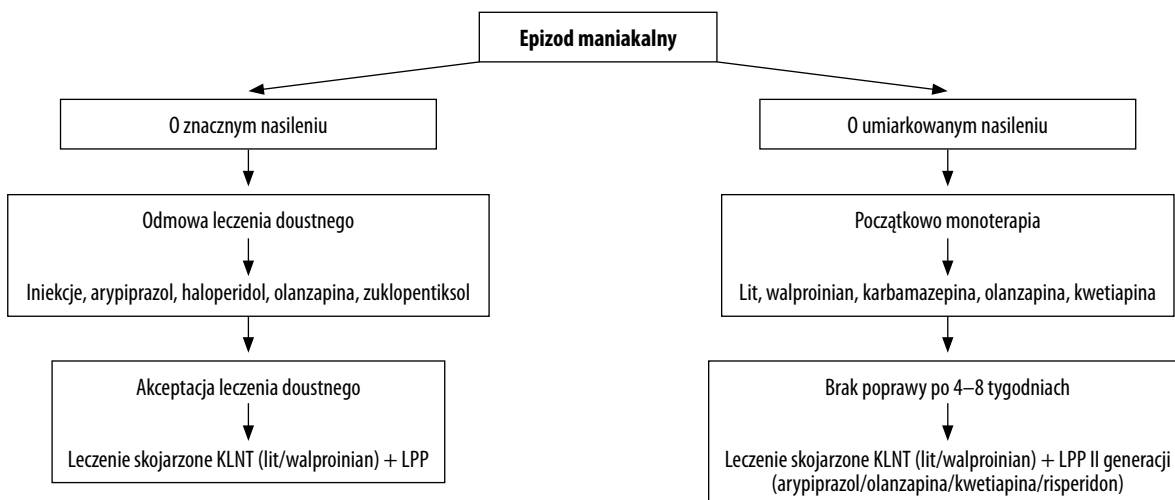
Międzynarodowego Stowarzyszenia Neuropsychofarmakologii (International College of Neuro-Psychopharmacology, CINP) z 2017 roku sytuują arypiprazol w monoterapii, w pierwszej linii leczenia epizodu maniakalnego i w leczeniu podtrzymującym (Fountoulakis *et al.*, 2017). Autorzy wytycznych szczególnie zalecają arypiprazol w epizodach maniakalnych z objawami psychotycznymi i w przypadku przebiegu z szybką zmianą faz.

W przeglądzie systematycznym na temat leczenia podtrzymującego w ChAD – opracowanym na podstawie sześciu randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo (łącznie 876 pacjentów), trwających od 6 do 24 miesięcy – stwierdzono, że istnieją umiarkowane dowody na skuteczność walproinianu, i wskazano, iż przy wyborze leczenia długoterminowego znaczenie mają tolerancja leku i profil działań niepożądanych (Cipriani *et al.*, 2013). Przy zastosowaniu walproinianu w leczeniu epizodu maniakalnego efekt terapeutyczny jest widoczny po 5–15 dniach, a za pomocą arypiprazolu efekt terapeutyczny osiąga się już po 2–4 dniach (Fountoulakis *et al.*, 2017). W przypadku walproinianu stosowanego w manii liczba pacjentów, których trzeba poddać interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (*number needed to treat*, NNT), wynosi około 10, natomiast dla arypiprazolu jest to 5–10 (Fountoulakis *et al.*, 2017).

PRZYPADKI KLINICZNE

Przypadek 1

Pacjent lat 64, leczony psychiatrycznie od 2007 roku, początkowo z rozpoznaniem depresji, a następnie ChAD. Dotychczas wielokrotnie hospitalizowany (w wywiadzie 11 hospitalizacji), ostatni raz w 2011 roku, po próbie samobójczej. Ma wykształcenie



KLNT – klasyczny lek normotymiczny; LPP – lek przeciwpsychotyczny.

Ryc. 2. Postępowanie farmakologiczne w epizodzie maniakalnym ze szczególnym uwzględnieniem aripiprazolu

średnie (ukończył technikum), pracował jako elektronik w firmie produkującej torby foliowe i na platformach wiertniczych we Francji, obecnie przebywa na dwumiesięcznym urlopie. Przez 17 lat był w związku małżeńskim, który zakończył się rozwodem. Chory ma dwójkę dzieci. Od 15 lat nadużywa alkoholu; deklaruje, że najdłuższy okres abstynencji trwał 7 lat (2012–2019).

Aktualnie (wrzesień 2019 roku) pacjent jest hospitalizowany z rozpoznaniem epizodu maniakalnego bez objawów psychotycznych w przebiegu ChAD typu I. Na miesiąc przed przyjęciem do szpitala zaczął spożywać alkohol i samowolnie odstawił leki. Przyjmował dotąd kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę. W okresie poprzedzającym hospitalizację pobrał swoje oszczędności w wysokości 20 tysięcy złotych i wyjechał nad morze. Przeprowadził remont w domu matki, na co wydał 12 tysięcy złotych.

W trakcie pobytu w szpitalu początkowo był wesołkowaty, wulgarny, manipulujący, zdeorganizowany w zachowaniu; skracał dystans, miał przyspieszony tok myślenia, wzmożony nastrój i napęd. Nie stosował się do regulaminu oddziału, przejawiał niestosowne zachowania wobec pacjentek, wynikające ze wzmożonej energii seksualnej, kradł rzeczy innych chorych. Z powodu zachowań agresywnych zaistniała konieczność zastosowania przymusu bezpośredniego w formie unieruchomienia. Pacjent był całkowicie bezkrytyczny wobec prezentowanych objawów chorobowych.

Ponownie włączono kwetiapinę, w dawce zwiększonej do 500 mg/dobę. Do leczenia dodano diazepam w dawce do 30 mg/dobę, a następnie walproinian w dawce stopniowo zwiększanej do 1000 mg/dobę – uzyskano stężenie w surowicy wynoszące 56,8 µg/ml. Chory był senny, natomiast objawy zespołu maniakalnego nadal się utrzymywały. Podjęto decyzję o zamianie kwetiapiny na aripiprazol. W trzecim tygodniu hospitalizacji przez trzy kolejne dni wykonywano iniekcje domięśniowe. Pacjent codziennie otrzymywał jedną ampułkę aripiprazolu krótkodziałającego (9,75 mg), potem zmieniono formę leku na doustną. Pierwszego dnia po zakończeniu iniekcji mężczyzna otrzymał 15 mg doustnie, a kolejnego dnia – 30 mg. Stopniowo odstawiono kwetiapinę, utrzymano leczenie aripiprazolem

30 mg/dobę i walproinianem 1000 mg/dobę. Po modyfikacji terapii udało się zredukować dawkę diazepam do 4 mg/dobę. Zaobserwowano stabilizację stanu psychicznego, wyrównanie nastroju i napędu oraz poprawę koncentracji uwagi. Pacjent stał się krytyczny wobec przejawianych wcześniej zachowań. Dobrze toleruje stosowane leczenie. W najbliższym czasie zaplanowano wypis ze szpitala.

Przypadek 2

Pacjentka lat 34, dotychczas nieleczona psychiatrycznie. Powodem zgłoszenia do izby przyjęć była nagła zmiana stanu psychicznego, związana czasowo z awansem zawodowym. Wcześniej kobieta pracowała na stanowisku zastępcy dyrektora i odczuwała satysfakcję z pracy. Ma wyższe wykształcenie, ukończyła polonistykę ze specjalizacją edytorską i teatrologiczną. Jest mężatką, wspólnie z mężem wychowuje dwuletnią córkę, swój związek ocenia jako szczęśliwy. Tydzień przed przyjęciem do szpitala otrzymała wiadomość, że dotychczasowy dyrektor zrezygnował z pracy i to ona ma objąć stanowisko. Relacjonowała, iż była to sytuacja bardzo stresująca.

Na kilka dni przed zgłoszeniem się do szpitala pacjentka przyjmowała alprazolam w dawce 0,5 mg trzy razy dziennie, a następnie 0,25 mg trzy razy dziennie.

Przy przyjęciu była wesołkowata, wielomówna, zdeorganizowana; często prosiła o powtarzanie zadawanych pytań, a niektóre wypowiedzi stawały się niezrozumiałe z powodu przyspieszenia toku myślenia. Potwierdzała występowanie pseudohalucynacji słuchowych o charakterze głosów, słyszała w uszach głos byłego dyrektora. Sen nocny był skrócony. W wywiadzie okazjonalne używanie THC i ekstazy w okresie liceum i studiów, alkohol pacjentka piła okazjonalnie. Wykonano badanie panelowe na obecność substancji psychoaktywnych w moczu, wynik był dodatni dla benzodiazepin. Kobieta negowała występowanie epizodów depresyjnych w przeszłości, co potwierdzał jej ojciec. Wywiad rodzinny ujawnił, że babcia pacjentki chorowała psychicznie,

na depresję lub schizofrenię. Początkowo kobieta nie wyrażała zgody na hospitalizację i była całkowicie bezkrytyczna wobec prezentowanych objawów chorobowych, po namowach ojca zdecydowała się wyrazić zgodę na pozostanie w szpitalu. Została przyjęta na oddział otwarty z rozpoznaniem epizodu maniakalnego z objawami psychotycznymi. Po jednym dniu trafiła na oddział zamknięty – z powodu dezorganizacji zachowania utrudniała funkcjonowanie oddziału.

Na początku pobytu w szpitalu pacjentka otrzymywała dwie ampułki aripiprazolu krótkodziałającego dziennie i lorazepam w dawce 4,5 mg/dobę. Po trzech dniach zamieniono iniekcje na tabletki: najpierw 15 mg, a potem 30 mg aripiprazolu doustnie. Po iniekcjach pojawiły się nudności i wymioty, które ustąpiły po przejściu na postać doustną leku. Nie obserwowano innych działań niepożądanych.

Bardzo szybko uzyskano poprawę stanu psychicznego i koncentracji uwagi, stabilizację nastroju i napędu, wycofanie się objawów wytwórczych i normalizację snu. Po 10 dniach odstawiono lorazepam, a po około dwóch tygodniach pacjentka została przeniesiona na oddział otwarty. Od momentu ustąpienia wymiotów i nudności dobrze toleruje stosowane leczenie.

Przypadek 3

Pacjentka lat 70, z wykształceniem podstawowym, obecnie na emeryturze, mieszkająca z mężem i jedną z córek. Urodziła siedmioro dzieci, ma siedemnaścioro wnucząt. Jest leczona psychiatrycznie od 2005 roku, najpierw z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych, następnie z rozpoznaniem ChAD typu I. Dotychczas była dwukrotnie hospitalizowana psychiatrycznie, obecnie hospitalizowana po raz trzeci ze wstępnym rozpoznaniem epizodu mieszanego w przebiegu ChAD.

Przy przyjęciu do szpitala rodzina relacjonowała, że pacjentka około 1,5 miesiąca wcześniej stała się kłótniwa, konfliktowa. Dużo mówiła, nie dawała sobie przerwać, zaczęła malować paznokcie (czego nigdy wcześniej nie robiła), dowiadywała się w banku o możliwość wzięcia kredytu na malowanie mieszkania. Regularnie odwiedzała sąsiadów z powodu zwiększonej potrzeby mówienia, nie spała w nocy, spacerowała po mieszkaniu. W trakcie badania była wielomówna, wielowątkowa, wesółkowata, a zarazem momentami płacziwa; wypowiadała się dygresyjnie i rozwlekle, nastrój miała labilny, napęd – wzmożony. Przeczyła objawom wytwórczym i nie przejawiała ich w zachowaniu. Zdecydowanie negowała myśli i tendencje suicydalne; w przeszłości przygotowywała się do prób samobójczych, a pół roku temu podjęła próbę „S” w trakcie epizodu depresyjnego. Przy przyjęciu nie prezentowała zachowań agresywnych ani autoagresywnych. Czas snu nocnego skrócił się do 4 godzin. Chora była całkowicie bezkrytyczna wobec swoich objawów.

Ambulatoryjnie przyjmowała kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 150 mg/dobę i walproinian w dawce 300 mg/dobę. Przy większych dawkach walproinianu występowały drżenie rąk i wypadanie włosów. Chora deklarowała regularne przyjmowanie leków. W wywiadzie miała liczne obciążenia somatyczne: cukrzycę typu 2 leczoną insuliną, nadciśnienie tętnicze, pooperacyjną niedoczynność tarczycy,

stłuszczenie wątroby. Przed przyjęciem do szpitala psychiatrycznego miała być operowana ginekologicznie, jednak w związku z niestabilizowaną niedoczynnością tarczycy termin operacji został przełożony. Kontrolne pomiary glikemii wskazywały na rozchwianą cukrzycę. Okazało się, że pacjentka przestała przyjmować leki, m.in. insulinę i lewotyrosynę. Nie przestrzegała też diety cukrzycowej; relacjonowała, że kiedy skończyła się depresja, to wszystkie zmysły, również smak, istotnie się wyostriżyły. Podjęto próbę zwiększenia dawki kwetiapiny, ale przy 400 mg/dobę chora skarżyła się na zawroty głowy i sedację przy braku skuteczności w zakresie objawów afektywnych. Zredukowano dawkę kwetiapiny do 300 mg/dobę, po czym stopniowo odstawiono lek. Włączono olanzapinę, lecz przy dawce 5 mg/dobę zaobserwowano wzrost wartości enzymów wątrobowych. Postanowiono odstawić olanzapinę i włączyć aripiprazol. Przez pierwsze trzy dni pacjentka otrzymywała aripiprazol w formie iniekcji, po 1 ampułce (9,75 mg) dziennie. Dobrze tolerowała iniekcje, jedynie w trzeciej dobie odnotowano nudności i wymioty, które ustąpiły po zmianie na postać doustną leku. Przez pierwszy tydzień chora przyjmowała 15 mg/dobę *p.o.*, potem zwiększono dawkę dobową do 22,5 mg, a ostatecznie, po kolejnym tygodniu, do 30 mg. Podjęto decyzję o odstawieniu walproinianu i włączeniu karbamazepiny w dawce do 600 mg/dobę. Stosując aripiprazol i karbamazepinę, uzyskano poprawę stanu psychicznego. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzano stopniową normalizację wartości enzymów wątrobowych, ale również postępujący spadek wartości sodu do 130 mmol/l (mimo doustnej suplementacji NaCl). Po odstawieniu karbamazepiny uzyskano normalizację wartości sodu, lecz równocześnie obserwowano narastanie objawów maniakalnych. Pacjentka ubierała się niestosownie, wyzywająco, nosiła dużą ilość biżuterii, zachowywała się w sposób coraz bardziej dezorganizowany, nawiązywała kontakt z wieloma chorymi, w nocy spała 3–4 godziny i czuła się wypoczęta, pełna energii.

Dołączono lorazepam w dawce do 3 mg/dobę, a następnie klopazepinę w dawce stopniowo zwiększanej do 75 mg/dobę. Po kilku dniach chora zaczęła lepiej spać, stała się spokojniejsza i mniej rozmowna, nastrój i napęd się poprawiały. Po licznych modyfikacjach leczenia uzyskano stabilizację stanu psychicznego przy stosowaniu aripiprazolu w dawce 30 mg/dobę, klopazepiny 75 mg/dobę i sukcesywnie zredukowanego lorazepamu.

PODSUMOWANIE

Jak pokazują badania kliniczne i praktyka lekarska, aripiprazol należy rozważyć w terapii każdego pacjenta z rozpoznaniem schizofrenii albo epizodu maniakalnego w przebiegu ChAD typu I. Na co dzień obserwujemy skuteczność i szybkość działania omawianego leku, nawet w przypadkach skrajnego pobudzenia lub katatonii. Jednocześnie aripiprazol jest dobrze tolerowany – również przez starszych pacjentów – i stanowi dobrą opcję terapeutyczną dla chorych z licznymi obciążeniami somatycznymi. Dzięki wyjątkowemu mechanizmowi działania aripiprazolu można uzyskać wysoką skuteczność przy dobrej tolerancji, a w efekcie lepszą współpracę z pacjentem w procesie terapeutycznym i niewielkie ryzyko nieuzgodnionego odstawienia leku.

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

- Bernagie C, Danckaerts M, Wampers M et al.: Aripiprazole and acute extrapyramidal symptoms in children and adolescents: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2016; 30: 807–818.
- Burris KD, Molski TF, Xu C et al.: Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 381–389.
- Carpenter WT, Buchanan RW: Lessons to take home from CATIE. *Psychiatr Serv* 2008; 59: 523–525.
- Chan HY, Lin WW, Lin SK et al.: Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control: a randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 29–36.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify, Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., 2019.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify Maintena, Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., 2019.
- Cipriani A, Reid K, Young AH et al.: Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10): CD003196.
- Citrome L: The ABC's of dopamine receptor partial agonists – aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 1211–1220.
- Citrome L: Which role for brexpiprazole, a new dopamine D₂ partial agonist, in the treatment of schizophrenia? *Evid Based Ment Health* 2016; 19: e6.
- Correll CU, Schenk EM: Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 151–156.
- De Filippis S, Cuomo I, Lionetto L et al.: Intramuscular aripiprazole in the acute management of psychomotor agitation. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 603–614.
- FDA: Inventor drug approval package, Abilify (aripiprazole) tablets.
- Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H et al.: The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 2: review, grading of the evidence, and a precise algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20: 121–179.
- Frankel JS, Schwartz TL: Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017; 7: 29–41.
- 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, 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.
- 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.
- Gründer G, Fellows C, Janouschek H et al.: Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [¹⁸F] fallypride PET study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 988–995.
- Hirose T, Kikuchi T: Aripiprazole, a novel antipsychotic agent: dopamine D₂ receptor partial agonist. *J Med Invest* 2005; 52 Suppl: 284–290.
- Jarema M: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica*, Gdańsk 2015.
- Jordan S, Koprivica V, Chen R et al.: The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor. *Eur J Pharmacol* 2002; 441: 137–140.
- Kane JM, Meltzer HY, Carson WH Jr et al.: Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 213–223.
- Kapur S, Remington G: Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* 2001; 52: 503–517.
- Kapur S, Remington G, Zipursky RB et al.: The D₂ dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci* 1995; 57: PL103–PL107.
- Kato T, Mizoguchi Y, Monji A et al.: Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-γ-induced microglial activation via intracellular Ca²⁺ regulation *in vitro*. *J Neurochem* 2008; 106: 815–825.
- Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO et al.: The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25: 201–222.
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F et al.: Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD006569. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD006569.
- Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM et al.: Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 612–627.
- 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.
- Mailman RB, Murthy V: Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des* 2010; 16: 488–501.
- Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL: Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 179–187.
- Marder SR, McQuade RD, Stock E et al.: Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003; 61: 123–136.
- Natesan S, Reckless GE, Nobrega JN et al.: Dissociation between *in vivo* occupancy and functional antagonism of dopamine D₂ receptors: comparing aripiprazole to other antipsychotics in animal models. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1854–1863.
- Sato-Kasai M, Kato TA, Ohgidani M et al.: Aripiprazole inhibits polyI:C-induced microglial activation possibly *via* TRPM7. *Schizophr Res* 2016; 178: 35–43.
- 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.
- Sobiś J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świętochowska E et al.: Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep* 2015; 67: 353–359.
- 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.
- Voros V, Kovacs A, Herold R et al.: Effectiveness of intramuscular aripiprazole injection in patients with catatonia: report on three cases. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 286–287.
- 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.
- Yokoi F, Gründer G, Biziere K et al.: Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 248–259.
- Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG et al.: Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1205–1218.
- Zimbhoff 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.