

Arypiprazol: jakie korzyści w leczeniu?

Aripiprazole: what benefits in therapy?

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Bartosz Łoza,
Kierownik Kliniki
Psychiatrii
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego, prezes
Polskiego Towarzystwa
Neuropsychiatrycznego,
prezes Towarzystwa
Przyjaciół Pacjentów
AMICI.

STRESZCZENIE

Arypiprazol oferuje unikalną kombinację działań receptorowych, w tym w szczególności częściowo agonistyczny wpływ na receptory dopaminowe i serotoninowe. W zakresie pozostałych grup receptorów oddziaływania są praktycznie nieistotne. W rezultacie lek pozwala na skuteczną i bezpieczną terapię zaburzeń psychotycznych i afektywnych. Leczenie długoterminowe za pomocą aripiprazolu dystansuje swoją skutecznością i bezpieczeństwem większość dostępnych dzisiaj leków przeciwpsychotycznych. Arypiprazol wpływa też na poprawę funkcji poznawczych i społecznych.

Praktyczny wniosek z porejestacyjnych badań klinicznych stanowi wskazanie do stosowania możliwie najwyższych dawek aripiprazolu (30 mg/24 h) w ostrym okresie zaburzeń klinicznych. Lek jest bardzo dobrze tolerowany w porównaniu ze standardową terapią innymi neuroleptykami i nie ma typowych działań niepożądanych: nie wywołuje sedacji, zagrożeń kardiologicznych ani nie niesie ryzyka przypadkowych lub intencjonalnych zatruc. Arypiprazol wyznacza wspólnie standardy bezpieczeństwa psychofarmakoterapii. Ogranicza ryzyko metaboliczne, hiperprolaktynemię, osteoporozę. Jest powszechnie stosowany w celu augmentacji innych leków psychiatrycznych (klozapiny, leków przeciwdepresyjnych, leków normotymicznych), a także w celu korekty ich działań niepożądanych (olanzapina, leki przeciwdepresyjne).

Słowa kluczowe: aripiprazol, wskazania, korzyści, dawkowanie, terapia skojarzona

NAJWAŻNIEJSZE

Arypiprazol wyznacza standardy skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej psychofarmakoterapii.

HIGHLIGHTS

Aripiprazole sets the standards for the effectiveness and safety of long-term psychopharmacotherapy.

ABSTRACT

Aripiprazole offers a unique combination of receptor actions, including in particular a partial agonist effect on dopamine and serotonin receptors. In terms of the remaining groups of receptors, the interactions are practically negligible. As a result, the drug allows for effective and safe treatments for psychotic and affective disorders. Long-term therapies with aripiprazole outstrip the effectiveness and safety of most of the antipsychotic drugs available today. Aripiprazole has also a positive effect on the improvement of cognitive and social functions.

A practical conclusion from post-authorization clinical trials is that the highest possible doses of aripiprazole (30 mg per day) should be used in the acute period of clinical disorders. The drug is very well tolerated in comparison with standard therapies with other neuroleptics and it has not typical side effects: it does not cause sedation, cardiological hazards, or the risk of accidental or intentional poisoning.

Aripiprazole sets the standards for the safety of psychopharmacotherapy today. It reduces the metabolic risk, hyperprolactinemia and osteoporosis. It is commonly used to augment other psychiatric drugs (clozapine, antidepressants, normothymic drugs) and to correct their side effects (olanzapine, antidepressants).

Key words: aripiprazole, indications, benefits, dosage, co-therapy

WSTĘP

Arypiprazol jest unikalnym lekiem przeciwpsychotycznym, który modyfikuje przebieg dopaminowy, nie blokując go [1]. W rezultacie fizjologiczny poziom transmisji dopaminowej jest stale utrzymany. Oznacza to, że w przeciwieństwie do większości neuroleptyków aripiprazol ma „wbudowany” mechanizm poprawy funkcjonowania poznawczego i aktywności społecznej. Z tego powodu proponuje się koncepcję neuroleptyków III generacji (m.in.: aripiprazol, kariprazyna, asenapina), która zakłada, iż w terapii nie chodzi o „blokowanie”, lecz o regulację ośrodkowego układu nerwowego i ochronę fizycznego poziomu aktywności dopaminowej. W badaniach eksperymentalnych dopaminergiczny efekt aripiprazolu osiągał nawet 90% dopaminergicznej aktywności bromokryptyny [2]. Dodatkowo aripiprazol jest częściowym agonistą nie tylko receptora D_2 , lecz także $5-HT_{1A}$, z którym wiąże się m.in. działanie przeciwłękowe i przeciwdepresyjne.

Arypiprazol jest zarejestrowany w leczeniu schizofrenii i zaburzenia dwubiegunowego typu I. Istnieją też liczne zastosowania pozarejestrycyjne. Lek jest dobrze tolerowany, z niewielkim ryzykiem objawów pozapiramidowych i praktycznym brakiem ryzyka przyrostu masy ciała (częściowy agonizm wobec receptora $5-HT_{2C}$) oraz innych zaburzeń metabolicznych. Nie niesie ryzyka hiperprolaktynemii oraz zaburzeń czynności serca spowodowanych wydłużeniem odstępu QTc. W krótko- i długoterminowym leczeniu pozostaje równie skuteczny i dobrze tolerowany. Oferuje pacjentom właściwości sprzyjające poprawie jakości życia, ze wzrostem sprawności poznawczej i aktywności społecznej, co zwiększa komfort ich życia.

Zarejestrowane zastosowania kliniczne aripiprazolu obejmują:

1. schizofrenię (u młodzieży od 15. r.ż. i u dorosłych)
2. zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I u dorosłych (epizody maniakalne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i zapobieganie nowym epizodom maniakalnym u osób, u których występują głównie epizody maniakalne i które odpowiadają na leczenie aripiprazolem), a także u młodzieży od 13. r.ż. (epizody maniakalne, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w leczeniu trwającym do 12 tygodni).

Arypiprazol jest dostępny w Polsce i innych krajach w wielu postaciach: od klasycznych tabletek, przez tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, roztwór doustny, roztwór do wstrzykiwań o natychmiastowym uwalnianiu, zawieszinę do wstrzykiwania o przedłużonym uwalnianiu miesięcznym, aż do zawiesziny o 2-miesięcznym uwalnianiu. Był to pierwszy lek (2017 r.), w którym zastosowano elektroniczny system sygnalizujący obecność w przewodzie pokarmowym (do monitorowania przyjmowania leku).

DAWKOWANIE

Dawkowanie u dorosłych w przebiegu schizofrenii to początkowo 10–15 mg/24 h, dawka podtrzymująca – 15 mg/24 h, dawka maksymalna – 30 mg/24 h. U młodzieży po 15. r.ż. rozpoczyna się dawkowanie od 2 mg/24 h przez 2 dni, 5 mg/24 h przez kolejne 2 dni, następnie 10 mg/24 h, a w razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać do 30 mg/24 h. W przypadku dawki 10 mg/24 h osiąga się zajęcie 80% receptorów, w przypadku 30 mg/24 h – 90–94% [3]. Szacuje się, że 1 mg doustnego rysperydonu odpowiada 11 mg/24 h aripipra-

zolu [4], co zachęcałoby do stosowania raczej wyższych dawek arypiprazolu w praktyce.

Jak efektywny jest arypiprazol przy skrajnym dawkowaniu, minimalnym lub maksymalnym? W przypadku dorosłych ze schizofrenią w 6-tygodniowym leczeniu dawka 10 mg/24 h znacząco lepiej poprawia stan psychiczny pacjentów w porównaniu z placebo [5]. Natomiast 5 mg wywołuje jedynie częściową i ostatecznie nietrwałą poprawę. Dawka 2 mg nie daje poprawy w żadnej fazie leczenia u dorosłych [5]. Oznacza to, że podstawowy efekt kliniczny – efekt antypsychotyczny – jest zależny od wzrastającej dawki.

Arypiprazol w monoterapii w dawce 30 mg/24 h jest skuteczniejszy niż 15 mg/24 h w sytuacji ostrych zaburzeń psychotycznych u dorosłych [3]. Ostre stany psychotyczne są wyrazem nadmiernej aktywności dopaminergicznej, w których ograniczone działanie leku przy mniejszych dawkach i częściowy agonizm arypiprazolu nie są pomocne w terapii. Arypiprazol ma proporcjonalną do dawki odpowiedź kliniczną. Jak obliczono, w sytuacji – podkreślimy – zaostrzenia psychotycznego, minimalne dawki leku (10–15 mg/24 h) jedynie nieznacznie korygują transmisję dopaminową w szczelinie synaptycznej (95% vs 89%), tymczasem dawki maksymalne (30 mg/24 h) redukują ją nawet o połowę [3]. Lek zawsze chroni 30-procentowy, fizjologiczny poziom tej transmisji.

Arypiprazol jest lekiem bezpiecznym. Ryzyko dla zdrowia i życia w przypadku nieterapeutycznego przyjęcia wysokich dawek arypiprazolu jest bardzo ograniczone. Występują wówczas jedynie przejściowe, niezagrażające objawy. W badaniu duńskim [6], uwzględniającym wszystkie (n = 239) odnotowane przypadki hospitalizacji z lat 2007–2015 z powodu zatruc wysokimi dawkami arypiprazolu (50–1680 mg, średnio 105 mg), opisano jako najczęstsze działanie niepożądane jedynie płytką sedację u 50% pacjentów – przyjmujących także inne leki oraz u 63% – przyjmujących tylko arypiprazol. Nie odnotowano natomiast niebezpiecznych arytmii ani w ogóle przypadków śmierci po przyjęciu tych niekontrolowanych dawek. Autorzy postulują, że ratunkowa hospitalizacja jest wskazana dopiero w przypadku jednorazowego przyjęcia arypiprazolu w dawce przekraczającej 300 mg.

Rozpoczynanie farmakoterapii arypiprazolem często wiąże się z koniecznością odstawiania poprzedniego leku, którego typowy efekt antycholinergiczny utrudnia w tej sytuacji uzyskanie stabilizacji. Najlepszym rozwiązaniem jest wówczas przestawianie leków na zakładkę, z możliwie dużymi dawkami arypiprazolu.

W przeciwieństwie do podstawowego efektu przeciwpsychotycznego efekty prokognitywne w terapii arypiprazolem są raczej jakościowe i mniej zależne od dawek tego leku [7]. Wyjaśnienia można upatrywać w braku efektu antycholinergicznego arypiprazolu, który nie kumuluje się ze wzrostem dawki, jak dzieje się w przypadku innych neuroleptyków [8].

DŁUGOTRWAŁE KORZYŚCI KLINICZNE

Od dawna ambicją klinicystów leczących nawrotowe choroby psychiczne jest przede wszystkim długoterminowa poprawa. O ile każde zaostrzenie ze swojej istoty przemięja, o tyle kluczowe jest zapewnienie polepszenia w długim czasie, które pozwala na bezpieczny powrót do indywidualnego rozwoju i aktywności społecznej.

Długoterminowe efekty leczenia arypiprazolem zostały zweryfikowane w badaniach rocznych, zarówno w odniesieniu do schizofrenii, jak i zaburzenia dwubiegunowego. Długotrwałość stosowania arypiprazolu nie wpływała na redukcję jego skuteczności ani pogorszenie tolerancji [9, 10]. Przeciwnie – w długiej perspektywie jakość życia była lepsza [11]. Składnikami tej poprawy były wszystkie domeny jakości życia: aktywność psychiczna, fizyczna i społeczna oraz funkcjonowanie emocjonalne i poznawcze.

Poprawa funkcjonowania społecznego jest najbardziej wartościową częścią całkowitej poprawy klinicznej. Efekt ten może wynikać z zasadniczego, skutecznego leczenia podstawowej choroby, a także z bardziej specyficznych efektów leku, w tym z poprawy komunikacji słownej i relacji z osobami z najbliższego otoczenia oraz ogółu funkcji poznawczych. Efekty te są możliwe do uzyskania zarówno przy rozpoczęciu leczenia arypiprazolem, jak i przy przestawieniu terapii z innego leku na arypiprazol [12].

Arypiprazol jest lekiem preferowanym przez samych pacjentów ze względu na ogólną poprawę jakości życia. Wykazały to zwłaszcza badania zamiany leków [11]. Zarówno w krótszych, jak i dłużej trwających badaniach stwierdzono, że arypiprazol daje więcej korzyści od poprzedniego leku. Chociaż praktycznie wszystkie aspekty jakości życia mają tendencję do poprawy w czasie stosowania arypiprazolu [12], domenami zmieniającymi się w największym stopniu są: poczucie sprawności fizycznej, poczucie wewnętrznego dobrostanu, ogólna satysfakcja z życia, podjęcie aktywności sprawiających przyjemność oraz poprawa relacji z innymi osobami [13]. Ważne również, że beneficjentami poprawy jakości życia w trakcie leczenia są nie tylko sami pacjenci, lecz także ich najbliżsi, opiekunowie. W trakcie 12-tygodniowego leczenia arypiprazolem zmianę

w porównaniu z poprzednim lekiem pozytywnie oceniało 71% samych pacjentów, ale też 67% ich opiekunów.

Jedną z najważniejszych właściwości farmakologicznych arypiprazolu jest zdolność do aktywizacji, a równocześnie brak sedacji lub wywoływania zbliżonych efektów (nadmierne uspokojenie, dzienna senność, spowolnienie itd.). Uniknięcie sedacji jest istotne, ponieważ zjawisko to imituje i nasila objawy negatywne schizofrenii, w tym zaburzenia poznawcze i trudności w funkcjonowaniu społecznym. Brak sedacji podczas stosowania arypiprazolu to jedna z podstawowych różnic w działaniu w porównaniu z innymi lekami, np. olanzapiną [8]. Wynika to z praktycznego braku działania antyhistaminowego (H_1), antyadrenergicznego (α_1) i antycholinergicznego (M_1) w połączeniu ze specyficznym, częściowym agonizmem w układach dopaminowym i serotoninowym.

Stosując arypiprazol, uzyskuje się poprawę takich funkcji poznawczych, jak: pamięć słowna, czas reakcji, spójność reagowania, zdolność do skupienia uwagi oraz poprawę summarycznych indeksów sprawności poznawczej [14]. Normalizują się także potencjały wywołane, w tym kluczowa dla genezy objawów schizofrenii fala niezgodności (MMN, *mismatch negativity*), co koreluje z poprawą kliniczną [15]. Arypiprazol w przeciwieństwie do wielu innych terapii jest w stanie istotnie zwiększyć objętość hipokampu w ciągu rocznego leczenia [16].

POŁĄCZENIA Z INNYMI LEKAMI

Bezpieczeństwo farmakologiczne i odrębności biochemiczne czynią z arypiprazolu kluczowy składnik wielu terapii skojarzonych.

Zaburzenia psychotyczne

Istnieją dwa podstawowe cele skojarzonego leczenia z arypiprazolem: poprawa skuteczności i polepszenie tolerancji. W pierwszym przypadku najbardziej znane są augmentacje klozapiny arypiprazolem [17, 18]. Wskazaniem są tzw. superlekooporności, a więc oporności na leczenie klozapiną w warunkach monoterapii.

W drugim przypadku arypiprazol, ze względu na swoje unikalne właściwości, jest wykorzystywany w celu korekty niektórych działań niepożądanych, np. zaburzeń lipidowych podczas leczenia olanzapiną lub hiperprolaktynemii w trakcie terapii rysperydonem bądź amisulprydem [19]. Mówi się wręcz o możliwości powstania *polypill* złożonej z arypiprazolu i olanzapiny.

Zaburzenia afektywne

Arypiprazol jest wykorzystywany zarówno w zaburzeniach jednobiegunowych, jak i dwubiegunowych.

Dość często jest dodawany do terapii lekami przeciwdepresyjnymi (selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny [SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*], inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny [SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*]), w celu przełamania lekooporności zaburzeń depresyjnych [20], a także osiągnięcia innego, szczególnego celu, np. poprawy sprawności seksualnej u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne [21]. Jak dowodzą porównawcze badania u pacjentów z niepełną odpowiedzią na leczenie, dodanie arypiprazolu do leku przeciwdepresyjnego jest znacznie efektywniejsze niż wymiana leku przeciwdepresyjnego na inny [22]. Korzyści z zastosowania arypiprazolu można zaobserwować po 2 tygodniach, ze znaczącym wzrostem liczby osób zarówno z poprawą, jak i remisją.

Kombinacja arypiprazolu i stabilizatorów nastroju stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną formę leczenia fazy maniakalnej oraz opcję terapii podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I [23]. Połączenie to niesie za sobą mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań metabolicznych w porównaniu z innymi terapiami skojarzonymi. Połączenie arypiprazolu z walproinianem może być szczególnie użyteczne w leczeniu pacjentów z dolegliwościami współistniejącymi z zaburzeniem dwubiegunowym, takimi jak: lęk, uzależnienia biochemiczne, zespoły obsesyjno-kompulsyjne, a także w przypadku przewagi w obrazie klinicznym faz mieszanych [24].

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA

Nie opisano do tej pory żadnego przypadku zaburzeń rytmu serca u osób leczonych arypiprazolem spowodowanego wydłużeniem odstępu QTc w EKG. Co więcej, w ogóle nie opisano dotychczas istotnego wydłużenia QTc podczas terapii arypiprazolem [25]. Tymczasem stosowanie większości leków psychotropowych ma mierzalny wpływ na zwolnienie repolaryzacji serca i wydłużenie odstępu QTc. Wydłużenie to może prowadzić do niebezpiecznego dla życia powikłania w postaci wielokształtnego częstoskurczu komór (*torsade de pointes*).

Arypiprazol jest lekiem o najmniejszym ryzyku zwiększenia masy ciała (w grupie neuroleptyków), a w istocie u większości pacjentów nie obserwuje się żadnego efektu anabolicznego. Powoduje to, że jednym z najważniejszych wskazań do stosowania arypiprazolu jest zastępowanie innych neuroleptyków, wywołujących niekorzystne efekty

metaboliczne (np. olanzapiny, amisulprydu) [26, 27]. Tym samym arypiprazol pozostaje lekiem z wyboru w przypadku nadwagi, otyłości lub innego ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego.

W dużych, 10-letnich badaniach epidemiologicznych [28] obejmujących łącznie populację 345 937 pacjentów ustalono, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 było o połowę wyższe w przypadku stosowania neuroleptyków I generacji (ryzyko 1,53). W grupie neuroleptyków atypowych najwyższe ryzyko (praktycznie podwojenie, 1,94) dotyczyło zyprazydonu i sertindolu. Ryzyko dla kłozapiny, amisulprydu, olanzapiny i rysperydonu było pośrednie (odpowiednio: 1,45, 1,42, 1,29, 1,23) oraz nieistotne statystycznie dla arypiprazolu (1,16) i kwetiapiny (1,15). Arypiprazol zwiększa przyswajanie glukozy przez komórki krwi nawet dwukrotnie, natomiast olanzapina zmniejsza je o ok. 40%.

Brak działania antycholinergicznego [8] i bezpieczeństwo kardiologiczne powodują fundamentalną ochronę przed próbami samobójczymi. Co więcej, w ogóle najniższe ryzyko zachowań samobójczych (łącznie prób samobójczych i samobójstw) występuje podczas terapii arypiprazolem – 20,69 przypadków na 1000 rocznie – i rysperydonem – 19,69. W przypadku pozostałych neuroleptyków atypowych ryzyko jest większe: dla olanzapiny wynosi 23,99, w przypadku politerapii – 31,24, przy stosowaniu kwetiapiny – 32,33 i zyprazydonu – związanego z najwyższym w ogóle ryzykiem – 48,52 [29]. W badaniu tym liczba osób stosujących kłozapinę była zbyt mała, by ją miarodajnie ocenić.

ARYPIPRAZOL JAKO ŚRODEK KORYGUJĄCY DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE INNYCH LEKÓW

Najczęściej arypiprazol jest wykorzystywany jako środek korygujący zaburzenia metaboliczne, w szczególności w celu opanowania przyrostu masy ciała. Wprowadzenie arypiprazolu do terapii może w bardzo krótkim czasie, praktycznie w ciągu kilku dni, znormalizować metabolizm wątrobowy, doprowadzając lipidogram do wartości prawidłowych (wzrost stężenia HDL, spadek stężenia triglicerydów) [27]. Arypiprazol bywa stosowany w tym zakresie w sposób dwojaki: albo zastępuje poprzedni, hiperlipemizujący neuroleptyk, albo jest do niego dołączany. Arypiprazol ma duży potencjał normalizujący i nawet dołączony do terapii olanzapiną, stosowaną w dawkach przekraczających 20 mg/24 h, jest w stanie istotnie poprawić lipidogram [19]. W badaniach populacyjnych ocenia się, że zastosowanie arypiprazolu pozwala zmniejszyć liczbę nowych przypadków zespołu metabolicznego o 184 osoby w grupie 1000 chorych [30].

Ponieważ arypiprazol jest częściowym agonistą receptorów dopaminowych, nie powoduje – jak wiele innych neuroleptyków – zwiększenia wydzielania prolaktyny z przysadki [31]. Z tego powodu lek ten stosuje się w monoterapii lub w politerapii, kiedy koryguje działanie innych neuroleptyków. W rezultacie ograniczeniu ulegają takie działania niepożądane hiperprolaktynemii, jak: zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia erekcji, obniżone libido, mlekotok, ginekomastia, zmniejszenie owłosienia płciowego, zmniejszenie objętości ejakulatu, oligospermia, zasadniczo – hipogonadyzm i niepłodność, a ponadto wzrost masy ciała z równoczesnym zmniejszeniem masy mięśniowej, a wreszcie – odwapnienie kości.

W zakresie funkcji seksualnych duże znaczenie ma częściowy agonizm dopaminowy arypiprazolu, który w szczególności odblokowuje układ nagrody i przeżywanie pobudzenia seksualnego. Potencjał arypiprazolu jest wykorzystywany m.in. wtedy, gdy korygujemy za jego pomocą niekorzystne dla funkcjonowania seksualnego oddziaływanie leków przeciwdepresyjnych. Większość z nich (SSRI, SNRI) obniża aktywność seksualną, utrudniając osiągnięcie podniecenia i sam orgazm. Arypiprazol poprawia funkcjonowanie seksualne niezależnie od osiągnięcia podstawowego efektu przeciwdepresyjnego, zwłaszcza u kobiet [21]. W badaniach do niedawna przykładano niewielką wagę do kwestii osteoporozy u osób z zaburzeniami psychicznymi. Tymczasem przyczynowe powiązanie jej z hiperprolaktynemią ułatwiło racjonalne podejście do terapii. Jak zaleca się obecnie [32], jeżeli występuje hiperprolaktynemia, a przy tym ryzyko nawrotu psychotycznego jest wysokie, należy w pierwszej kolejności dołączyć arypiprazol do dotychczasowego leczenia, a następnie rozważyć generalną zmianę terapii.

PODSUMOWANIE

Arypiprazol oferuje unikalną kombinację działań receptorowych: selektywnego, częściowo agonistycznego wpływu na receptory dopaminowe D_2 i D_3 , a także na receptory serotoninowe $5-HT_{1A}$ i $5-HT_{2A}$ [2]. W zakresie pozostałych grup receptorów oddziaływania są praktycznie nieistotne (cholinergiczne, adrenergiczne, histaminowe). W rezultacie lek pozwala na skuteczną i bezpieczną terapię zaburzeń psychotycznych i afektywnych. Leczenie długoterminowe za pomocą arypiprazolu dystansuje swoją skutecznością i bezpieczeństwem większość dostępnych dzisiaj leków przeciwpsychotycznych. Arypiprazol umożliwia poprawę w zakresie podstawowych objawów psychotycznych, ale też w sferze kluczowej w długoterminowej prognozie – funkcji poznawczych i społecznych.

Praktyczny wniosek z porejestacyjnych badań klinicznych stanowi wskazanie do stosowania możliwie najwyższych dawek aripiprazolu w ostrym okresie zaburzeń klinicznych. Lek jest bardzo dobrze tolerowany w porównaniu ze standardową terapią innymi neuroleptykami i nie ma typowych działań niepożądanych: nie wywołuje sedacji, zagrożeń kardiologicznych ani nie niesie ryzyka przypadkowych lub intencjonalnych zatruc.

Arypiprazol wyznacza współcześnie standardy bezpieczeństwa psychofarmakoterapii. Jest powszechnie stosowany zarówno w celu augmentacji innych leków psychia-

trycznych (klozapiny, leków przeciwdepresyjnych, leków normotymicznych), jak i w celu korekty ich działań niepożądanych (olanzapina, leki przeciwdepresyjne).

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-495 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18

PIŚMIENICTWO

1. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des.* 2010; 16(5): 488-501.
2. Shapiro DA, Renock S, Arrington E et al. Aripiprazole, A Novel Atypical Antipsychotic Drug with a Unique and Robust Pharmacology. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28: 1400-11.
3. Di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11: 2635-47.
4. Leucht S, Crippa A, Sifakis S et al. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2019; 177(4): 342-53. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>.
5. Cutler AJ, Marcus RN, Hardy SA et al. The Efficacy and Safety of Lower Doses of Aripiprazole for the Treatment of Patients with Acute Exacerbation of Schizophrenia. *CNS Spectr.* 2006; 11(9): 691-702.
6. Christensen AP, Boegevig S, Christensen MB et al. Overdoses with Aripiprazole: Signs, Symptoms and Outcome in 239 Exposures Reported to the Danish Poison Information Centre. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018; 122(2): 293-8.
7. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A et al. The cognitive profile of aripiprazole differs from that of other atypical antipsychotics in schizophrenia patients. *J Psych Res.* 2012; 46: 757-61.
8. Rehse M, Bartolovic M, Baum K et al. Influence of Antipsychotic and Anticholinergic Loads on Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia. *Schizophr Res Treatment.* 2016: 8213165. <https://doi.org/10.1155/2016/8213165>.
9. Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology.* 2006; 189: 259-66.
10. McIntyre RS, McElroy SL, Eudicone JM et al. A 52-Week, Double-Blind Evaluation of the Metabolic Effects of Aripiprazole and Lithium in Bipolar I Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011; 13(6): PCC.11m01182.
11. Khanna P, Suo T, Komossa K et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1: CD006569. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006569.pub5>.
12. 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: 975-82.
13. Peuskens J, Bervoets C, Kok F et al. A prospective, multicentre, open-label study to evaluate the effectiveness of aripiprazole in the treatment of a broad range of patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2012; 27: 506-12.
14. Riedel M, Spellmann J, Schennach-Wolff R et al. Effect of Aripiprazole on Cognition in the Treatment of Patients with Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 2010; 43: 50-7.
15. Zhou Z, Zhu H, Chen L. Effect of Aripiprazole on Mismatch Negativity (MMN) in Schizophrenia. *PLOS ONE.* 2013; 8(1): e52186.
16. Bodnar M, Malla AK, Makowski C et al. The effect of second-generation antipsychotics on hippocampal volume in first episode of psychosis: longitudinal study. *BJ Psych Open.* 2016; 2: 139-46.
17. Benedetti A, Di Paolo A, Lastella M et al. Augmentation of Clozapine with Aripiprazole in Severe Psychotic Bipolar and Schizoaffective Disorders: A Pilot Study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2010; 6: 30-5.
18. Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole Augmentation of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. A Clinical Observation. *Clin Drug Invest.* 2006; 26(3): 117-24.
19. Henderson DC, Fan X, Copeland PM et al. Aripiprazole added to Overweight and Obese Olanzapine-treated Schizophrenia Patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29(2): 165-9.
20. Casey DE, Laubmeier KK, Marler SV et al. Efficacy of Adjunctive Aripiprazole in Major Depressive Disorder: A Pooled Response Quartile Analysis and the Predictive Value of Week 2 Early Response. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012; 14(3): PCC.11m01251.
21. Fava M, Dording CM, Baker RA et al. Effects of Adjunctive Aripiprazole on Sexual Functioning in Patients With Major Depressive Disorder and an Inadequate Response to Standard Antidepressant Monotherapy: A Post Hoc Analysis of 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011; 13(1): PCC.10m00994.
22. Han C, Wang SM, Kwak KP et al. Aripiprazole augmentation versus antidepressant switching for patients with major depressive disorder: A 6-week, randomized, rater-blinded, prospective study. *J Psych Res.* 2015; 66-67: 84-94.
23. De Bartolomeis A, Perugi G. Combination of aripiprazole with mood stabilizers for the treatment of bipolar disorder: from acute mania to long-term maintenance. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(14): 2027-36. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.719876>.
24. Brown R, Taylor MJ, Geddes J. Aripiprazole alone or in combination for acute mania (review). *Cochrane Library.* 2013; 12: CD005000.
25. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108(41): 687-93.
26. Barak Y, Aizenberg D. Switching to Aripiprazole as a Strategy for Weight Reduction: A Meta-Analysis in Patients Suffering from Schizophrenia. *J Obesity.* 2011: 898013. <https://doi.org/10.1155/2011/898013>.
27. Newcomer JW, Meyer JM, Baker RA et al. Changes in Non-high-density Lipoprotein Cholesterol Levels and Triglyceride/High-density Lipoprotein Cholesterol Ratios among Patients Randomized to Aripiprazole versus Olanzapine. *Schizophr Res.* 2008; 106(0): 300-7.
28. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB et al. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry.* 2010; 197: 266-71.
29. Yood MU, DeLorenze M, Quesenberry Jr CP et al. Epidemiologic study of aripiprazole use and the incidence of suicide events. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19: 1124-30.
30. Colombo GL, Caruggi M, Di Matteo S et al. An economic evaluation of aripiprazole vs olanzapine adapted to the Italian setting using outcomes of metabolic syndrome and risk for diabetes in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008; 4(5): 967-76.
31. Zhao J, Song X, Ai X et al. Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-Induced Hyperprolactinemia: An 8-Week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial. *PLOS ONE.* 2015; 10(10): e0139717.
32. Gomez L, Stubbs B, Shirazi A et al. Lower Bone Mineral Density at the Hip and Lumbar Spine in People with Psychosis Versus Controls: a Comprehensive Review and Skeletal Site-Specific Meta-analysis. *Curr Osteoporos Rep.* 2016; 14: 249-59.