



**Bartosz Łoza**

Kierownik Kliniki  
Psychiatrii Oddziału  
Fizjoterapii II Wydziału  
Lekarskiego  
Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego. Kierownik  
Klinicznego Centrum  
Zdrowia Psychicznego  
Warszawa-Ochota.  
Prezes Towarzystwa  
Neuropsychiatrycznego.  
Zainteresowania:  
nowe, obiecujące  
przedsięwzięcia.

# Połączenie olanzapiny i aripiprazolu

## Olanzapine and aripiprazole combination

**Bartosz Łoza**

Klinika Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kliniczne Centrum Zdrowia Psychicznego Warszawa-Ochota

### STRESZCZENIE

Tempo wprowadzania innowacji w klasie leków psychotropowych w ostatnich latach spadło. W poszukiwaniu nowych możliwości leczenia sięga się coraz częściej po politerapię. W artykule przedstawiono korzyści ze stosowania połączenia olanzapiny i aripiprazolu. Tego typu terapia zapewnia większą tolerancję metaboliczną i prawdopodobnie większą skuteczność kliniczną.

**Słowa kluczowe:** olanzapina, aripiprazol, politerapia

### ABSTRACT

The pace of innovation in a class of psychotropic drugs has slowed down over past years. Looking for some new therapeutic options the polytherapy is more and more popular. The article outlines benefits of the olanzapine and aripiprazole combination. This combination offers the better metabolic tolerance and potentially higher clinical effectiveness.

**Key words:** olanzapine, aripiprazole, combination

**NAJWAŻNIEJSZE**

**Połączenie olanzapiny i aripiprazolu zapewnia większe bezpieczeństwo metaboliczne i wyższą skuteczność terapii.**

**HIGHLIGHTS**

**Olanzapine and aripiprazole combination offers better metabolic tolerance and effectiveness of therapy.**

## WSTĘP

Poprawa efektywności leczenia farmakologicznego zaburzeń psychicznych odbywa się praktycznie w dwojaki sposób:

1. poprzez wprowadzanie leków o większej skuteczności i/lub
2. poprzez wprowadzanie leków lepiej tolerowanych, o mniejszym nasileniu działań niepożądanych.

W praktyce klinicznej obie metody są równoważne i się uzupełniają.

Jednocześnie poszukiwanie nowych substancji o większej efektywności jest trudne badawczo, kosztowne, długotrwałe i obarczone w większości prób niepowodzeniem. Z drugiej strony, szereg leków dysponuje uznanym, ale zróżnicowanym potencjałem skuteczności i/lub bezpieczeństwa. To otwiera możliwości do poszukiwania synergii, prowadzenia racjonalnej politerapii neuroleptykami. Jest to klasyczna sytuacja kojarzenia środków z tej samej klasy, których mechanizm działania jest zróżnicowany na tyle, żeby uzyskać istotne korzyści kliniczne.

Droga do politerapii wiedzie przede wszystkim przez utrwaloną praktykę kliniczną. Wraz z częstszym stosowaniem pewnych zestawień leków stawia się hipotezy badawcze odnośnie do zasadności takich kombinacji. W następnej kolejności podejmowane są próby stworzenia jednolitych postaci farmaceutycznych (*polypill*). W historii psychofarmakoterapii taką ewolucję przebieżyło przede wszystkim szereg połączeń leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych (np. olanzapina + fluoksetyna).

## MOŻLIWOŚCI POLITERAPII NEUROLEPTYKAMI

Istnieje ogromna dysproporcja pomiędzy liczbą prac badawczych na temat monoterapii i politerapii neuroleptykami. Wszystkie monoterapie przeszły przynajmniej oryginalne badania rejestracyjne, podczas gdy prac dotyczących politerapii jest stosunkowo niewiele i z reguły są one naturalistyczne lub statystyczne [1]. Do maja 2015 r. niemal nie publikowano prac randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, porównujących monoterapię i politerapię neuroleptykami w zakresie działań niepożądanych [1]. Nie znaczy to jednak, że brak w ogóle dużych, oryginalnych prac na temat politerapii. Znaczna część z tych badań i publikacji wskazuje jednoznacznie na korzyści z kojarzenia neuroleptyków.

Baandrup i wsp. [2] wykazali w dużej grupie pacjentów ze schizofrenią (N = 27 633), że stosowanie dwóch neuroleptyków w większym stopniu redukuje ryzyko śmierci u pacjentów niż inne formy terapii (ryzyko w przypadku monoterapii 1,0; ryzyko w przypadku braku terapii 1,48; ryzyko w przypadku 2 neuroleptyków 0,91; ryzyko w przypadku 3 lub więcej neuroleptyków 1,16). Można więc mówić o U-kształtnym przebiegu tego ryzyka, z preferencją stosowania 2 neuroleptyków.

Podobnie Tiihonen i wsp. [3] wykazali (N = 3 272), że zastosowanie dwóch lub więcej neuroleptyków znacznie zmniejsza ryzyko śmierci w porównaniu do monoterapii (ryzyko 0,86; 0,51–1,44). Jeszcze korzystniejszym zestawieniem są augmentacje neuroleptyk + antydepresant (ryzyko 0,57), a istotnie gorszym neuroleptyk + benzodiazepina (ryzyko 1,91).

Niestety, dyskusja na temat politerapii w psychiatrii, w tym politerapii neuroleptykami, przebiega w cieniu ideologicznego sporu, co jej samej nie pomaga. W standardach leczenia z reguły zachęca się do monoterapii, z wyjątkiem przypadków zaburzeń lekoopornych. Wbrew jednak temu, politerapia we współczesnej praktyce stosowania neuroleptyków jest powszechna, z tendencją do dalszego wzrostu jej popularności.

Zwolennicy politerapii zwracają uwagę na pozorny charakter obaw przed politerapią. Faktycznie większość neuroleptyków ma bardzo duże spektrum oddziaływań receptorowych, co oznacza, że stosując takie leki jak olanzapina czy kwetiapina, działamy praktycznie tak, jakbyśmy realizowali politerapię, a nie monoterapię (np. koncepcja neuroleptyków MARTA – *Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics*). Jednak tego typu spory są i tak drugorzędne, a decyduje ostatecznie skuteczność i bezpieczeństwo specyficznej kombinacji dwóch środków.

Należy podkreślić, że są także wyjątkowo dobrze zbadane wskazania kliniczne dla stosowania kombinacji neuroleptyków, jak leczenie schizofrenii „superlekoopornej”, czyli odpornej na leczenie klozapiną. W wyniku tego wskazania powstało wiele badań dotyczących połączeń klozapiny z takimi neuroleptykami jak risperidon, amisulpryd i ostatnio – aripirazol [4].

## ARIPIRAZOL W KOMBINACJACH

Współcześnie do najczęściej rekomendowanych kombinacji, spośród wszystkich możliwych zestawień neuroleptyków, należą te, w których wykorzystywany jest ari-

piprazol [4]. Wynika to z takich właściwości aripiprazolu jak:

- bezpieczeństwo metaboliczne [5, 34]
- częściowy agonizm w stosunku do receptora D2 [4]
- częściowy agonizm w stosunku do receptora 5HT<sub>2C</sub> [35]
- niższe ryzyko śmierci w porównaniu z monoterapią [6]
- redukcja hiperprolaktynemii [1, 7]
- redukcja zaburzeń seksualnych [7]
- mniejsze ryzyko zaburzeń rytmu serca [1]
- redukcja objawów zespołu obsesyjno-kompulsyjnego [8]
- skuteczne leczenie szpitalne [6]
- niższy wskaźnik rezygnacji z leczenia w politerapii w porównaniu z innymi neuroleptykami II generacji [6]
- wyższa skuteczność w porównaniu z lekami pojedynczymi [7, 9, 10]
- wyższa skuteczność w zakresie objawów negatywnych [11]
- leczenie w połączeniu z olanzapiną w przypadkach lekoopornych schizofrenii [12]
- leczenie w połączeniu z klozapiną w przypadkach lekoopornych schizofrenii [4].

Podkreśla się, że główną przesłanką do połączeń z udziałem aripiprazolu jest **korzystny wpływ metaboliczny** tego leku [4]. W badaniach ryzyka zachorowania na cukrzycę wykazano, że aripiprazol stosowany z innymi neuroleptykami ma zdolność redukcji tego ryzyka [34]. To unikalna właściwość, gdyż większość neuroleptyków włączanych kolejno do terapii z reguły nasila podwyższone ryzyko zachorowania na cukrzycę lub co najwyżej go nie zmienia.

Psychiatry generalnie zdają sobie sprawę z korzyści stosowania aripiprazolu w kombinacjach, dlatego aż 75% jego początkowych zastosowań ma miejsce w ramach politerapii z innymi neuroleptykami [13]. Udział aripiprazolu w połączeniu z innymi lekami jest nieporównanie większy od poziomu wykorzystania innych neuroleptyków w politerapii. Wskaźnik ten przez kilkadziesiąt ostatnich lat utrzymuje się na podobnym poziomie ok. 1/5 (19,6%) ogółu terapii neuroleptykami, przy czym w przypadku cięższych zaburzeń i leczenia szpitalnego jest wyższy [14]. Metodologia kalkulacji politerapii wykorzystujących neuroleptyki nie jest jednoznaczna [6], np. nie ustalono, czy chodzi o systematyczne leczenie, czy także epizodyczne zestawienia leków. W związku z tym bez trudu można znaleźć opracowania wskazujące, że praktyką jest politerapia neuroleptykami na poziomie znacznie wyższym – ok. 50% ogółu leczących się, z dal-

szą tendencją do wzrostu [15], a nawet na jeszcze wyższym poziomie – 79,3% [16].

Udział olanzapiny w kombinacjach neuroleptyków, w przeciwieństwie do aripiprazolu, należy do najmniejszych [5]. Wynika to przede wszystkim z wysokiej skuteczności terapeutycznej tego leku.

## KORZYŚCI Z POŁĄCZENIA OLANZAPINY Z ARIPIPRAZOLEM

Podstawowy sens połączenia olanzapina–aripiprazol (OA) można streścić stwierdzeniem, iż jest to kombinacja najwyższej skuteczności olanzapiny [17, 18] i najwyższego bezpieczeństwa aripiprazolu [4]. Co oczywiste, można rozpatrywać również inne aspekty połączenia obu środków. Olanzapina to lek niemal pozbawiony działań pozapiramidowych, a aripiprazol wykazuje „inteligentne” oddziaływanie na objawy negatywne poprzez częściowy agonizm wobec układu dopaminergicznego.

W eksperymentach na zwierzętach udowodniono, że połączenie olanzapiny z aripiprazolem jest w sposób istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ) zredukować ilość spożywanego pokarmu [19]. Uczestniczące w tych próbach zwierzęta (szczury) wykazywały hiperfagię po samej olanzapinie, a nie zmieniały swoich zachowań pokarmowych po aripiprazolu.

W innym eksperymencie, dzięki restrykcyjnej diecie, powstrzymano wzrost masy ciała szczurów po olanzapinie [20]. Jednak nieprawidłowości w cyklu powstawania lipidów mimo wszystko się rozwinęły (dyslipidemia, hipertriglicydemia, wzrost aktywności genów wątroby i tkanki tłuszczowej). Oznacza to istnienie bardziej złożonego, niż tylko „kalorycznego”, mechanizmu zaburzeń metabolicznych po olanzapinie. Równocześnie, w tym samym eksperymencie, aripiprazol nie wywołał dyslipidemii i podobnej aktywizacji genów odpowiedzialnych za metabolizm tłuszczów.

Inne różnice metaboliczne, związane z gospodarką cukrową, ujawniane są w porównaniach pomiędzy tymi lekami w surowicy [21]:

- glikemia – wzrost po olanzapinie, brak zmiany po aripiprazolu
- glikokortykosteroidy w surowicy – wzrost po olanzapinie, brak zmiany po aripiprazolu.

Wysuwano różne koncepcje tłumaczące opisane korzystne efekty metaboliczne po stosowaniu aripiprazolu w porównaniu do olanzapiny. Poszukiwania te nie za-

kończyły się jednoznacznymi ustaleniami. Wskazywano raczej, że neuroleptyki prezentują ogromną różnorodność oddziaływań receptorowych, których trudna do przewidzenia wypadkowa daje ostateczny efekt metaboliczny [22, 35]. Zastosowanie w leczeniu kolejnych neuroleptyków może dawać różnorodne efekty, zasadniczo coraz mniej korzystne metabolicznie [34]. Pozytywny efekt równoczesnego zastosowania olanzapiny i aripiprazolu to fakt unikalny metabolicznie, ale także unikalny klinicznie. Przypadek ziprasidonu, neuroleptyku także „neutralnego” metabolicznie [19], który jednak nie zyskał szerszego uznania w praktyce klinicznej, pokazuje, że samo bezpieczeństwo nie może zrekomensować pozostałych parametrów leku: jego skuteczności, tolerancji, a nawet subiektywnej akceptacji przez pacjentów.

Połączenie w jednej postaci olanzapiny i aripiprazolu powinno być także rozpatrywane w kontekście zachowania chorych na schizofrenię, często „uzupełniających” leczenie przeciwpsychotyczne o środki psychoaktywne, jak amfetamina. Podobnie jak ukryty sens ma palenie tytoniu przez chorych na schizofrenię, należy racjonalnie wyjaśnić i to zjawisko. Prawdopodobnie jest to forma autoterapii, dążenia pacjentów do pobudzenia i zrównoważenia aktywności układu dopaminowego poprzez biochemiczne wzmożenie transmisji dopaminowej, pierwotnie ograniczonej przez chorobę i standardowe leczenie. Osoby o obniżonej sprawności układu dopaminowego są bardziej podatne na uzależnienie od amfetaminy [23]. W tej sytuacji, aripiprazol, częściowy agonista układu dopaminowego, pozwala na bardziej fizjologiczne leczenie, chroniąc przed błędnym kołem potrzeby „wzmocnień”, jak podczas przyjmowania amfetaminy [24]. Poprawa w zakresie objawów negatywnych schizofrenii zachodzi na poziomie 15 mg aripiprazolu dziennie, a nie na poziomie dawki 30 mg [18].

Korzyści ze stosowania połączenia aripiprazolu z olanzapiną mogą być dedukowane ze względnie dużej liczby prac dotyczących politerapii aripiprazolu z innym neuroleptykiem dibenzodiazepinowym – klozapiną. Dodanie aripiprazolu do klozapiny umożliwia:

- lepsze wykorzystanie glukozy, obniżenie stężenia LDL, spadek masy ciała poza tkanką tłuszczową (*lean mass*) [25]
- spadek masy ciała, obniżenie BMI, redukcję obwodu pasa, spadek całkowitego stężenia cholesterolu, spadek stężenia LDL z wykładnikami większej poprawy klinicznej [15]
- spadek stężenia prolaktyny, spadek stężenia triglicerydów, z poprawą w zakresie objawów negatywnych [11].

Jeszcze inną korzyść z zastosowania połączenia OA może dotyczyć korekty, za pomocą aripiprazolu, zjawisk obsesyjno-kompulsyjnych w trakcie leczenia olanzapiną [8]. Aripiprazol jest w stanie zredukować persewerycyjną nadaktywność w reagowaniu na bodźce [36].

## BADANIA KLINICZNE POŁĄCZENIA OLANZAPINY Z ARIPIPRAZOLEM

W badaniu Hendersona i wsp. [26], randomizowanym, z kontrolowanym placebo, podwójnie ślełą próbą i krzyżowaniem grup (N = 14), u chorych na schizofrenię lub na zaburzenie schizoafektywne, podczas 4-tygodniowego leczenia za pomocą połączenia olanzapiny z aripiprazolem udało się:

- obniżyć istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) stężenie:
  - triglicerydów
  - VLDL-całkowitego
  - VLDL-1
  - VLDL-2
- prawie istotnie statystycznie obniżyć:
  - stężenie VLDL-3 ( $p < 0,062$ )
  - stężenie białka c-reaktywnego ( $p < 0,087$ )
  - obwód pasa ( $p < 0,063$ )
- obniżyć istotnie statystycznie poziom:
  - masy ciała o 1 kg ( $p < 0,003$ )
  - BMI ( $p < 0,004$ ).

Nie doszło do istotnych zmian w zakresie całkowitego stężenia cholesterolu, HDL, HDL-2, HDL-3 i LDL.

Przesunięcia w zakresie profilu działań niepożądanych były nieistotne. Nie zmienił się również znacząco obraz kliniczny. Należy podkreślić, że w badaniu Hendersona i wsp. okres oddziaływania połączenia OA na pacjentów był stosunkowo krótki (4 tygodnie), a dawki dobowe olanzapiny (śr. 22 mg) i aripiprazolu (15 mg) stosunkowo wysokie lub umiarkowane, co powoduje, że wyniki należy uznać za znaczące, a równocześnie obiecujące w dłuższej perspektywie farmakoterapii. Tym bardziej, że nie regulowano diety i wydatku energetycznego.

Należy podkreślić, że efekty metaboliczne połączenia OA są unikalne w porównaniu z innymi, wydawałoby się bardzo podobnymi biochemicznymi kombinacjami [14], takimi jak:

- połączenie ziprasidonu z olanzapiną nie powoduje redukcji masy ciała i BMI, nie zmienia wartości glikemii oraz stężenia cholesterolu
- połączenie aripiprazolu z kwetiapiną i risperidonem nie wpływa na wartość glikemii, cholesterolonii, LDL i HDL oraz triglicydemii.

Mayabhate i wsp. w zaawansowanej metodologicznie pracy (randomizowanej, kontrolowanej placebo, z podwójnie ślepą próbą) zbadali 90 pacjentów ze schizofrenią lekooporną lub z częściową odpowiedzią na olanzapinę, którym dodano do leczenia aripiprazol lub paliperidon, lub placebo [9]. Połączenie olanzapiny i aripiprazolu spowodowało istotną poprawę większości parametrów poznawczych i psychomotorycznych, takich jak: uwaga, percepcja, pamięć słowna, procesy myślowe oraz tempo pracy. Połączenie z paliperidone poprawiało mniejszą liczbę funkcji. Ważnym wnioskiem z pracy było to, by nie zwiększać w przypadkach lekoopornych blokady D2 (tak działa paliperidon), lecz właśnie by zmniejszyć tę blokadę poprzez zastosowanie częściowego agonisty (aripiprazolu). Połączenie OA było stosowane w proporcji 10 : 10 mg. Połączenie olanzapiny z paliperidone w proporcji 10 : 3 mg. Wyniki w skali PANSS nie były rozbieżne pomiędzy grupami z aripiprazolem i paliperidone, jednak różniły się istotnie (poprawa) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Były też istotnie lepsze po 6 tygodniach leczenia w obu aktywnych ramionach badawczych. Dwie prace prospektywne poświęcone kombinacji OA pochodzą z Chin [27, 28]. Obie mają charakter otwarty i weryfikowały skuteczność leczenia szpitalnego z zastosowaniem połączenia OA. Ich wyniki weszły do metaanalizy przeprowadzonej przez Galling i wsp. [1]. Są interesujące ze względu na przyjęte proporcje w postaci OA:

- N90, OLA : ARI → 5–20 : 10 mg; leczeniem objęte były pierwszorazowe przypadki schizofrenii u kobiet [27]
- N60, OLA : ARI → 2,5–5 : 15–30 mg; leczenie było ukierunkowane na ocenę niskich dawek olanzapiny w połączeniu OA [28].

W retrospektywnej pracy z Niemiec [12] opisano serię przypadków (N = 18) terapii chorych na lekooporną schizofrenię, u których skutecznie i z dobrą tolerancją przeprowadzano interwencję za pomocą połączenia olanzapiny z aripiprazolem. Inne podobne doniesienia potwierdzają korzystne rezultaty połączenia OA, bez nasilenia lub z redukcją objawów ubocznych [29–31]. Publikowano także opisy przypadków łagodzenia za pomocą połączenia OA objawów zespołu obsesyjno-kompulsyjnego, który wykształcił się w trakcie leczenia olanzapiną u pacjentów ze schizofrenią [8].

Kombinacja OA normalizuje dwa parametry wysoce skorelowane z ryzykiem śmierci sercowo-naczyniowej: redukuje masę ciała oraz dyslipidemię [14]. Co więcej, dzieje się tak nawet przy pozostawieniu dawek olanzapiny na stosunkowo wysokim poziomie [26]. To istotne, ponieważ planowa redukcja dawek olanzapiny, czy nawet jej

odstawienie, jest długotrwała, skomplikowana technicznie i ryzykowna ze względu na silny efekt cholinolityczny olanzapiny [14]. Stąd łatwiejsza do przeprowadzenia wydaje się politerapia.

## FARMAKODYNAMIKA I FARMKOKINETYKA OLANZAPINY I ARIPIPRAZOLU

Zachęcające do połączenia obu substancji w jedną postać są różnice w ich podstawowych szlakach metabolicznych [32]:

- olanzapina – metabolizowana przez cytochrom 1A2 oraz bezpośrednią glukuronidację
- aripiprazol – metabolizowany przez cytochrom 2D6 oraz 3A4.

Opisano wiele różnic w oddziaływaniu obu środków na terenie OUN, zarówno wczesnych, jak i późnych [33]. Wczesne są związane z dobrze znanymi różnicami w działaniach receptorowych obu leków w okolicy przedczołowej i prążkowi (olanzapina wskutek blokady podwyższa stężenie pozakomórkowej dopaminy, aripiprazol nie), natomiast późne, po kilku tygodniach, mogą być związane z inną odpowiedzią genetyczną oraz z nadal wysokim poziomem pozakomórkowej dopaminy (olanzapina) lub stabilizacją układu dopaminowego (aripiprazol) [33].

## ZASTOSOWANIA KLINICZNE POŁĄCZENIA OLANZAPINY I ARIPIPRAZOLU

Praktyczne i potencjalne zastosowania połączenia olanzapiny i aripiprazolu można podzielić na dwie grupy:

1. Zastosowania powtarzające wskazania kliniczne każdego leku z osobna (schizofrenia, inne psychozy, zaburzenie dwubiegunowe, zaburzenie jednobiegunowe), ale wykorzystujące większą skuteczność i większe bezpieczeństwo tej kombinacji. Zastosowania w stanach lekoopornych i złej tolerancji są w tej sytuacji oczywiste.
2. Nowe wskazania. Dziś jest to bardziej opcja indywidualna czy badawcza, ale można założyć, że popularność kombinacji będzie szybko zwiększała tzw. zastosowania pozarejestryjne (*off-label*). Przypuszczalnie kombinacja będzie wykorzystywana w leczeniu różnorodnych zaburzeń emocji, w uzależnieniach, stanach dezorganizacji, zaburzeniach osobowości (np. leczeniu osobowości pogranicznej) i innych zaburzeniach bez ustalonego (zarejestrowanego) leczenia farmakologicznego.



## WNIOSKI

1. Połączenie olanzapiny i aripiprazolu jest jedną z najbardziej popieranych w piśmiennictwie kombinacji neuroleptyków.
2. Liczba badań klinicznych obu leków jest ograniczona, potwierdzają one jednak konsekwentnie korzyści z takiego połączenia.
3. Potwierdzone są zwłaszcza korzyści metaboliczne z połączenia olanzapiny i aripiprazolu.
4. Uprawdopodobniona jest wyższa skuteczność kliniczna tej kombinacji. Należy mówić co najmniej o nie niższej (*non-inferiority*) skuteczności tej kombinacji w porównaniu z oboma pojedynczymi lekami.
5. Nie odnotowano odmiennego lub bardziej nasilonego profilu działań niepożądanych podczas stosowania połączenia olanzapiny i aripiprazolu w porównaniu z pojedynczymi substancjami.

## PIŚMIENICTWO

1. 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 on Drug Saf* 2016; 15(5): 591-612.
2. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(2): 103-108.
3. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM et al. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(5): 476-483.
4. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17(7): 1083-1093.
5. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007; 89(1-3): 91-100.
6. Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophr Res* 2014; 152(1): 246-254.
7. Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ et al. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol* 2008; 22(3): 244-253.
8. Schönfelder S, Schirmbeck F, Waltereit R et al. Aripiprazole improves olanzapine-associated obsessive compulsive symptoms in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34(6): 256-257.
9. Mayabhate MM, Badar VA, Waradkar P, Somani A. Cognitive and psychomotor effects of adjunctive aripiprazole or paliperidone in patients of schizophrenia receiving olanzapine: a double blind placebo controlled clinical study. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 2014; 3(1): 130-138.
10. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13(8): 1115-1125.
11. Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5): 720-731.
12. Wigand ME, Hertle C, Bechter K. Kombinationstherapie Aripiprazol plus Olanzapin – eine Option bei therapieresistenten Symptomen schizophrener Psychosen? (Combination therapy olanzapine plus aripiprazole – an option for the treatment of therapy-resistant symptoms of schizophrenia?) *Psychopharmakotherapie* 2015; 22: 136-147.
13. Andersen SE, Johansson M, Manniche C. The prescribing pattern of a new antipsychotic: a descriptive study of aripiprazole for psychiatric in-patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103(1): 75-81.
14. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 2012; 138(1): 18-28.
15. Choi HJ, Jung SH, Kang MH et al. Antipsychotics prescribing patterns of patients with schizophrenia admitted to Korean General Hospital Psychiatric Unit: 2001 to 2008. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2011; 9(1): 17-22.
16. Gaviria AM, Franco JG, Aguado V et al. A non-interventional naturalistic study of the prescription patterns of antipsychotics in patients with schizophrenia from the Spanish Province of Tarragona. *PLoS One* 2015; 10(10): e0139403 [doi: 10.1371/journal.pone.0139403. eCollection 2015].
17. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3 [doi: 10.1002/14651858].
18. Citrome L. A review of aripiprazole in the treatment of patients with schizophrenia or bipolar I disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2(4): 427-443.
19. Snigdha S, Thumbi C, Reynolds GP, Neill JC. Ziprasidone and aripiprazole attenuate olanzapine-induced hyperphagia in rats. *J Psychopharmacol* 2008; 22(5): 567-571.
20. Skrede S, Fernø J, Vázquez MJ et al. Olanzapine, but not aripiprazole, weight-independently elevates serum triglycerides and activates lipogenic gene expression in female rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15(2): 163-179.
21. Assié MB, Carilla-Durand E, Bardin L et al. The antipsychotics clozapine and olanzapine increase plasma glucose and corti-

- costerone levels in rats: comparison with aripiprazole, ziprasidone, bifeprunox and F15063. *Eur J Pharmacol* 2008; 592(1-3): 160-166.
22. Panariello F, De Luca V, de Bartolomeis A. Weight gain, schizophrenia and antipsychotics: new findings from Aanimal model and pharmacogenomic studies. *Schizophrenia Research and Treatment* 2011, ID 459284 [doi: 10.1155/2011/459284].
23. Tournier BB, Steimer T, Millet P et al. Innately low D2 receptor availability is associated with high novelty-seeking and enhanced behavioural sensitization to amphetamine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16(8): 1819-1834.
24. Bäckström P, Etelälahti TJ, Hyttiä P. Attenuation of reinforcing and psychomotor stimulant effects of amphetamine by aripiprazole. *Addict Biol* 2011; 16(1): 55-63.
25. Fan X, Borba CP, Copeland PM et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127(3): 217-226.
26. Henderson DC, Fan X, Copeland PM et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(2): 165-169.
27. Chen JH, Wu YF, Liao XZ. The treatment efficacy of olanzapine combined with aripiprazole in female first-episode schizophrenia (in Chinese). *Guide China Med.* 2012; 10: 145-146.
28. Li WJ, Liu HX. A control study of aripiprazole combined with low dose olanzapine in the treatment of schizophrenia (in Chinese). *J Clin Psychiatry* 2013; 23(1): 72.
29. Duggal HS. Aripiprazole-olanzapine combination for treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2004; 49(2): 151.
30. Cobo Gómez JV, Fuste G, Coronas R et al. Combination of aripiprazole and other psychopharmacological treatments in resistant and multi-resistant patients. *Curr Drug Saf* 2008; 3(3): 210-215.
31. Ginsberg DL. Add-on aripiprazole to treat olanzapine-induced metabolic syndrome. *Primary Psychiatry* 2007 [online: <http://primarypsychiatry.com/psychopharmacology-reviews-november-2007/>].
32. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100(1): 4-22.
33. de Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the mechanism of action of aripiprazole: translational insights into antipsychotic strategies beyond dopamine receptor antagonism. *CNS Drugs* 2015; 29: 773-799.
34. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010; 197(4): 266-271.
35. Nguyen CT, Rosen JA, Bota RG. Aripiprazole partial agonism at 5-HT2C: a comparison of weight gain associated with aripiprazole adjunctive to antidepressants with high versus low serotonergic activities. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012; 14(5) [doi: 10.4088/PCC.12m01386. Epub 2012 Oct 18].
36. Carli M, Calcagno E, Mainolfi P et al. Effects of aripiprazole, olanzapine, and haloperidol in a model of cognitive deficit of schizophrenia in rats: relationship with glutamate release in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214(3): 639-652.

**Adres do korespondencji:**

Bartosz Łoza  
Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
02-353 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18