

Piotr Gałecki

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Aripiprazol w dawce 15 mg na dobę — aktywizacja i mniej działań niepożądanych. Przypadki kliniczne

Aripiprazole 15 mg/day — activation and less side effects. Clinical cases

Abstract

Aripiprazole is one of the commercially available formulas that ensure therapeutic efficacy in the treatment of schizophrenia with a relatively small number of unwanted symptoms. Owing to the relief of positive and negative symptoms of schizophrenia, and a reduced risk of causing extrapyramidal symptoms, it is applied as the first-line drug in the treatment of episodes of this particular disease. Aripiprazole is also effective in the case of pharmacotherapy changes, in the long-lasting treatment of schizophrenic psychoses and other groups of mental disorders. This work presents clinical cases of patients treated using aripiprazole, with emphasis placed on the indications for application of this formula and a description of the mechanisms of its action.

Psychiatry 2017; 14, 4: 197–203

Key words: aripiprazole, treatment, schizophrenia

Wstęp

Schizofrenia jest chorobą przewlekłą, zwykle przebiegającą rzutami, heterogenną pod względem przyczyn oraz obrazu klinicznego. Dotyka również ludzi młodych. Pierwsze objawy pojawiają się najczęściej pomiędzy 20. a 30. rokiem życia. Rozpowszechnienie schizofrenii szacuje się na 1% w populacji ogólnej [1]. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia choroba ta dotyka około 24 milionów ludzi na świecie, w równym stopniu kobiet i mężczyzn [2]. Ze względu na zachorowalność, rozpowszechnienie i towarzyszącą stygmatyzację społeczną, schizofrenia uniemożliwia wielu osobom dokończenie rozpoczętego procesu edukacji czy podjęcie pracy zawodowej, wymaga długotrwałego i kosztownego leczenia zarówno z perspektywy pacjentów, ich rodzin, jak i całego społeczeństwa [3]. Dlatego tak ważne jest jak najwcześniejsze wprowadzenie efektywnej farmakoterapii.

Jednym z dostępnych obecnie na rynku preparatów zapewniających skuteczność terapeutyczną, przy względnie

nielicznych działaniach niepożądanych, jest aripiprazol. Z uwagi na łagodzenie pozytywnych oraz negatywnych objawów schizofrenii oraz mniejsze ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych stosuje się go jako lek pierwszego rzutu w leczeniu epizodów tej choroby [4, 5]. Aripiprazol jest lekiem dobrze tolerowanym, jego stosowanie nie wiąże się z objawową hiperprolaktynemią, wydłużeniem odstępu QT, upośledzeniem tolerancji glukozy lub znacznym przyrostem masy ciała [6].

Zastosowanie aripiprazolu

Aripiprazol jest zaliczany do tak zwanych atypowych leków przeciwpsychotycznych o profilu receptorowym odróżniającym go od innych neuroleptyków z tej grupy. Lek znajduje zastosowanie przede wszystkim w terapii objawów schizofrenii u osób dorosłych oraz młodzieży powyżej 15. roku życia. Ze względu na swój profil receptorowy, warunkujący dobrą tolerancję leczenia oraz niewielkie ryzyko działań niepożądanych, coraz częściej jest on stosowany w farmakoterapii innych niż schizofrenia zaburzeń psychicznych (tab. 1) [7, 8].

Mechanizm działania

Objawy schizofrenii są uznawane za wynik zaburzeń w aktywności przede wszystkim układu dopaminero-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Gałecki,
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM
ul. Aleksandrowska 159, 91–229 Łódź
tel.: 42 71 55 985, faks: 42 640 50 58
e-mail: galeckipiotr@wp.pl

Tabela 1. Zastosowanie aripiprazolu w zaburzeniach psychicznych innych niż schizofrenia [7]**Table 1.** The use of aripiprazole in psychiatric disorders other than schizophrenia [7]

Ostry epizod maniakalny oraz epizod mieszany w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu pierwszego
Zapobieganie nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej
Depresja w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej oraz dwubiegunowej
Potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego u chorych z depresją lekooporną
Objawy związane z zaburzeniem osobowości typu <i>borderline</i>
Zaburzenia psychotyczne w przebiegu zespołów otępiennych
Zespół majaczeniowy
Zaburzenia schizoafektywne

gicznego. Nadaktywność dopaminergiczna w układzie mezolimbicznym wiąże się z występowaniem objawów psychotycznych (tzw. pozytywnych), natomiast zmniejszenie aktywności dopaminergicznej w szlaku mezokortykalnym wiąże się z objawami negatywnymi (tzw. ubytkowymi) [8, 9].

Aripiprazol działa jako częściowy agonista receptorów dopaminergicznych D_2 i serotoninergetycznych $5HT_{1A}$. Jest również antagonistą receptora serotoninergetycznego $5HT_{2A}$ oraz receptora dopaminergicznego D_3 [10]. *In vitro* aripiprazol wykazuje duże powinowactwo do receptorów dopaminowych D_2 i D_3 , serotoninowych $5HT_{1A}$ i $5HT_{2A}$ oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów D_4 , $5HT_{2C}$ i $5HT_7$, a także α_1 -adrenergicznych i histaminowych H_1 . Aripiprazol wykazuje również umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, natomiast nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych [11, 12].

Jako częściowy agonista aripiprazol charakteryzuje się dużym powinowactwem i stosunkowo małą aktywnością fizjologiczną wobec receptorów D_2 . W sytuacji nadmiaru dopaminy aripiprazol działa jako antagonist, natomiast przy jej małych stężeniach eksponuje właściwości agonistyczne. Redukcja nadaktywności receptorów dopaminergicznych zapewnia działanie przeciwpyschotyczne i antymaniakalne, podczas gdy zwiększenie aktywności dopaminergicznej w korze przedczołowej prowadzi do poprawy w zakresie objawów negatywnych schizofrenii (chłód emocjonalny, zaburzenia funkcji poznawczych, apatia), a także redukuje objawy pozapiramidowe i zmniejsza istotnie ryzyko wystąpienia hiperprolaktynemii oraz objawów zespołu metabolicznego (częściowy agonizm wobec receptorów D_2 eliminuje defekt neurotransmisji dopaminergicznej). Antagonizm wobec receptorów $5HT_{2A}$ powoduje wzrost aktywności presynaptycznego układu dopaminergicznego i moduluje przekazywanie dopaminergiczne w korze i strukturach podkorowych, co również wpływa korzystnie na objawy

negatywne i afektywne. Aripiprazol działa przeciwdepresyjnie i przeciwłękowo również jako częściowy agonista receptorów $5HT_{1A}$, łagodząc dodatkowo objawy negatywne i zaburzenia poznawcze [13]. Profil działania aripiprazolu przedstawiono w tabeli 2.

Ze względu na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny α_1 , aripiprazol może nasilać działanie niektórych leków przeciwnadciśnieniowych. Ostrożność należy zachować przy jego stosowaniu z lekami, które powodują wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe. Podczas jednoczesnego stosowania aripiprazolu i silnych inhibitorów CYP_{2D6} (np. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) lub silnych inhibitorów CYP_{3A4} (np. ketokonazol, itrakonazol, inhibitory proteazy HIV), dawkę aripiprazolu należy zmniejszyć o około połowę. Dawkę leku należy natomiast podwoić, gdy jednocześnie podaje się go z silnymi induktorami CYP_{3A4} (np. karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, prymidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca). Aripiprazol nie jest metabolizowany przez enzymy z grupy CYP_{1A} , dlatego nie trzeba stosować specjalnych dawek u palaczy tytoniu [15, 16].

Poniżej przedstawiono opisy przypadków klinicznych obrazujących skuteczność działania terapeutycznego aripiprazolu w dawce 15 mg/dobę w różnych grupach pacjentów.

Przypadek 1

Pacjent lat 28, architekt, kawaler. Leczony psychiatrycznie od 3 lat z powodu schizofrenii paranoidalnej. Hospitalizowany psychiatrycznie jeden raz, podczas pierwszego ostrego epizodu psychotycznego. W obrazie psychopatologicznym dominowały urojenia ksbne, odślonienia myśli, wyraźne cechy dwuwartościowości oraz zubożenie emocjonalne, wycofanie z kontaktów, osłabienie pamięci. Pacjent nie miał wglądu w proces chorobowy. W trakcie hospitalizacji włączono risperidon w dawce do 4 mg/dobę. W ciągu

Tabela 2. Niektóre cechy działania farmakologicznego leków przeciwpsychotycznych II generacji i haloperidolu [14]
Table 2. Some features of the pharmacological effects of second generation of antipsychotics and haloperidol [14]

Układ receptorowy	Amisulpryd	Aripiprazol	Klozapina	Kwetiapina	Olanzapina	Risperidon	Sertindol	Ziprasidon	Haloperidol
D ₁	0	+	++	+	++	+	+	+	++
D ₂	+++	+++	+	+	++	+++	+++	+++	+++
D ₃	+++	+++	+	+	++	+++	++	+++	+++
D ₄	0	++	++	++	++	+++	++	++	+++
5HT ₁	0	+++	+	+	0	+	+	+++	0
5HT _{2a}	0	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++
5HT _{2c}	0	++	++	++	++	++	++	+++	0
α ₁	0	++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++
α ₂	0	0	+	0	+	++	0	0	0
H ₁	0	0	+++	++	+++	++	+	++	++
M ₁	0	0	+++	+	+++	0	0	0	0
Średni okres półtrwania (h)	12	75	12	6	30	24	70	7	21
Aktywny metabolit	0	0	+	+	0	+	+	+	+

Siła powinowactwa: +++ silne, ++ średnie, + słabe, 0 bez powinowactwa; aktywny metabolit: + obecny, 0 nieobecny (lub nieaktywny)

3 tygodni zaobserwowano remisję objawów wytwórczych. Pacjent uzyskał wgląd chorobowy, był zmotywowany do terapii. Pomimo systematycznej farmakoterapii nie uzyskano zadowalającej poprawy w zakresie objawów negatywnych choroby podstawowej, pacjent nadal zgłaszał osłabienie pamięci, koncentracji uwagi, chłód emocjonalny. Pojawiły się kłopoty z libido oraz zaburzenia erekcji. W trakcie leczenia pacjent był cały czas czynny zawodowo. Zdecydowano o dołączeniu do risperidonu aripiprazolu w dawce 15 mg/dobę. Po 2 tygodniach stosowania leku uzyskano poprawę stanu psychicznego pacjenta w zakresie pamięci i koncentracji uwagi. Dodatkowo stał się on bardziej aktywny, nastąpiła wyraźna redukcja objawów negatywnych choroby podstawowej. Ustąpiły również zaburzenia funkcji seksualnych.

Komentarz

W przedstawionym przypadku zastosowanie aripiprazolu w średnich dawkach spowodowało ustąpienie objawów negatywnych. Uzyskano taki efekt dzięki profilowi aktywności receptorowej tej substancji w szlaku mezo-kortykalnym oraz guzkowo-lejkowym (patrz tab. 3).

Przypadek 2

Pacjentka lat 33, menedżer w dużej firmie telekomunikacyjnej, lecząca się psychiatrycznie od 2 lat z powodu schizofrenii paranoidalnej. Na początku choroby zastosowano olanzapinę 10 mg/dobę, uzyskując pełną remisję objawów wytwórczych. W ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii masa ciała pacjentki zwiększyła się o 7 kilogramów. Pacjentka podsypiająca w ciągu dnia, spowolniona psychoruchowo, zgłaszała również kłopoty z koncentracją uwagi. Do olanzapiny dołączono aripiprazol w dawce 15 mg/dobę. Po tygodniu stan pacjentki uległ znacznej poprawie. Pacjentka była wyraźnie aktywniejsza, nie obserwowano zaburzeń rytmów dobowych, nie zgłaszała kłopotów z koncentracją uwagi.

Komentarz

W powyższym przypadku wykorzystano wpływ aktywizujący aripiprazolu w mniejszych dawkach — do 15 mg/dobę.

Przypadek 3

Pacjent lat 22, student medycyny, przywieziony przez zespół ratownictwa medycznego do izby przyjęć szpitala psychiatrycznego z powodu pobudzenia psychoruchowego, wypowiedzania treści urojeniowych (prześladowczych i ksbnych), potwierdzający obecność pseudo-halucynacji słuchowych o charakterze komentującym

oraz imperatywnych. Po przyjęciu do szpitala w ciągu tygodnia włączono risperidon do 5 mg/dobę. W ciągu kolejnych 2 tygodni uzyskano pełną remisję w zakresie objawów wytwórczych, jednak pojawiły się obniżony nastrój, apatia, zmniejszenie napędu psychoruchowego. Po kolejnych 2 tygodniach leczenia dołączono 15 mg/dobę aripiprazolu i po 7 dniach uzyskano pełną remisję objawów chorobowych zarówno w zakresie objawów pozytywnych, jak i negatywnych. Po 6 tygodniach hospitalizacji wypisano pacjenta ze szpitala. Od roku jest w pełnej remisji, bez objawów niepożądanych leczenia, kontynuuje studia.

Komentarz

Zrównoważony profil działania w szlakach dopaminergicznych ośrodkowego układu nerwowego powoduje, że aripiprazol jest substancją zalecaną jako lek działający aktywizująco i przeciwdepresyjnie w dawce 15 mg/dobę.

Przypadek 4

Pacjent lat 40, nauczyciel akademicki, od 10 lat leczony z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej. W wywiadzie 2 epizody hipomaniakalne oraz 4 epizody ciężkiej depresji. Przyjmował następujące leki: olanzapinę, kwas walproinowy, lamotryginę, escitalopram, kwetiapinę. Terapię zmieniano z powodu zgłaszanej przez pacjenta ospałości, kłopotów z pamięcią. Podczas ostatniego epizodu depresji (3 lata wcześniej) włączono aripiprazol w monoterapii do dawki 15 mg/dobę. Pacjent od tego czasu nie miał epizodów afektywnych, działania niepożądane nie występowały.

Komentarz

Aripiprazol w terapii pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu drugiego jest wskazany w przypadku przewagi epizodów depresyjnych. Jego profil działania receptorowego wykazuje efekt przeciwdepresyjny, szczególnie dzięki aktywności w szlaku mezo-kortykalnym.

Podsumowanie

Aripiprazol jako neuroleptyk o unikatowych mechanizmach działania receptorowego, wobec bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności klinicznej, jest lekiem bezpiecznym do włączenia w ramach zmiany psychofarmakoterapii. To także lek skuteczny w pierwszych epizodach schizofrenii i w leczeniu długoterminowym psychoz schizofrenicznych, a także innych grup zaburzeń psychicznych. Może być szczególnie przydatny u tych pacjentów, u których inne leki powodują takie działania niepożądane, jak zaburzenia pozapiramidowe, endokrynne lub metaboliczne, oraz u chorych zagrożonych schorzeniami układu krążenia.

Tabela 3. Charakterystyka działania aripiprazolu [16]

Table 3. Characterization of pharmacological action of aripiprazole [16]

Częściowy agonizm 5HT_{1A} /antagonizm 5HT_{2A} w korze przedczołowej i częściowy agonizm D₂ w szlaku mezolimbicznym W schizofrenii obserwuje się nadmierną aktywność dopaminergiczną w szlaku mezolimbicznym, odpowiedzialną za objawy wytwórcze Częściowy agonizm receptora serotonergicznego 5HT_{1A} („wciśnięcie hamulca glutaminianu”) oraz antagonizm 5HT_{2A} neuronów glutaminergicznych w korze przedczołowej („zablokowanie akceleratora glutaminianu”) powoduje: — zmniejszenie „iskrzenia” pobudzających neuronów glutaminergicznych — zmniejszenie „iskrzenia” neuronów dopaminergicznych — zmniejszenie uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym (działanie przeciwpsychotyczne i przeciwmianikalne) Częściowy agonizm D₂ jest drugim mechanizmem działania przeciwpsychotycznego i przeciwmianikalnego. Częściowa blokada receptorów dopaminergicznych wystarcza do zapewnienia przeciwpsychotycznego. Częściowa blokada D₂ w jądrze półleżącym nie powoduje jednak zahamowania układu nagrody, dlatego neuroleptyki działające w ten sposób nie powodują wtórnych, polekowych objawów negatywnych
Częściowy agonizm 5HT_{1A} w pniu mózgu oraz antagonizm 5HT_{2A} i częściowy agonizm D₂ w szlaku mezokortykalnym W schizofrenii obserwuje się obniżenie uwalniania dopaminy w korze przedczołowej, które powoduje pierwotne objawy negatywne Częściowy agonizm autoreceptorów serotonergicznych 5HT_{1A} („wciśnięcie hamulca serotoniny”) zmniejsza „iskrzenie” neuronów serotonergicznych (które w normalnym warunkach hamują neurony dopaminergiczne) oraz antagonizm receptorów serotonergicznych 5HT_{2A} neuronów dopaminergicznych w szlaku mezokortykalnym w obrębie pnia mózgu i w korze przedczołowej („zablokowanie hamulców dopaminy”), powodują odhamowanie neuronu dopaminergicznego i wynikające z niego nasilenie uwalniania dopaminy w korze przedczołowej Z uwagi na małe stężenie receptorów D₂ w korze przedczołowej, bezpośredni wpływ (częściowy agonizm) na receptory w tym obszarze mózgu nie ma istotnego znaczenia dla profilu działania leku Skutkiem nasilenia uwalniania dopaminy w korze przedczołowej może być wyrównanie stężenia dopaminy w tym obszarze mózgu i korzystny wpływ na objawy negatywne, pozytywne i afektywne procesu chorobowego
Częściowy agonizm 5HT_{1A} w pniu mózgu oraz antagonizm 5HT_{2A} i częściowy agonizm D₂ w szlaku nigrostriatalnym Proces schizofreniczny nie jest związany z istotnymi zmianami przekąźnictwa dopaminergicznego w prążkowie Częściowy agonizm autoreceptorów serotonergicznych 5HT_{1A} („wciśnięcie hamulca serotoniny”) zmniejsza „iskrzenie” neuronów serotonergicznych (które w normalnym warunkach hamują neurony dopaminergiczne) oraz dodatkowo antagonizm receptorów serotonergicznych 5HT_{2A} neuronów dopaminergicznych w szlaku nigrostriatalnym w obrębie pnia mózgu i w korze przedczołowej („zablokowanie hamulców dopaminy”), powodują odhamowanie neuronu dopaminergicznego i wynikające z niego nasilenie uwalniania dopaminy w prążkowie Częściowa blokada receptorów D₂ w prążkowie w połączeniu ze wzmożonym wyrzutem dopaminy i możliwością jej konkurencji z lekiem o receptory D₂ powoduje znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych Ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych po aripiprazolu jest oceniane jako nieznaczne
Częściowy agonizm 5HT_{1A}, antagonizm 5HT_{2A} i częściowy agonizm D₂ w szlaku guzkowo-lejkowym Regulacja uwalniania prolaktyny (PRL) w przysadce: — dopamina działająca przez receptory D₂ hamuje uwalnianie PRL — serotonina, działając przez receptory 5HT_{2A}, nasila uwalnianie PRL Proces schizofreniczny nie jest związany z istotnymi zmianami przekąźnictwa dopaminergicznego w szlaku guzkowo-lejkowym Częściowe zablokowanie receptorów D₂ w zakończeniu szlaku guzkowo-lejkowego w podwzgórzu może spowodować nasilenie uwalniania PRL z komórek laktotropowych (hiperprolaktynemia) Antagonizm 5HT_{2A} oraz częściowy agonizm 5HT_{1A} mają natomiast działanie przeciwstawne do antagonizmu D₂ (powodują osłabienie wydzielania PRL), dlatego w przypadku aripiprazolu ryzyko hiperprolaktynemii oceniane jest jako minimalne

Częściowy agonista receptora dopaminergicznego D₂

Aryiprazol charakteryzuje się częściowym agonizmem (częściowym antagonizmem) wobec receptora dopaminergicznego D₂.

Taki sposób działania na receptor powoduje zmianę sygnału pośrednią między pełnym agonistą receptora (np. dopaminą) a antagonistą (neuroleptyk klasyczny, DPA, SPA)

Częściowy agonizm receptorów dopaminergicznych jest wystarczający do uzyskania działania przeciwpsychotycznego, ale wiąże się z mniejszym niż w przypadku neuroleptyków klasycznych ryzykiem:

- objawów pozapiramidowych
- wtórnych objawów negatywnych/niekorzystnego działania na objawy negatywne, afektywne i poznawcze psychozy
- hiperprolaktynemii

DPA (dopamine partial agonist) — częściowy agonista dopaminy; SPA (serotonin 1A partial agonist) — częściowy agonista serotoniny

Przy stosowaniu większych dawek (30 mg/d.) aripirazolu obserwuje się silniejszą komponentę antypsychotyczną preparatu ze względu na większe wysycenie receptora D₂. W dawce mniejszej (15 mg/d.) aripirazol działa przede wszystkim aktywizująco, łagodząc objawy

negatywne, zmniejszając objawy pozapiramidowe, redukując sedację i zaburzenia funkcjonowania seksualnego, zmniejszając ryzyko zaburzeń metabolicznych i przyrostu masy ciała oraz poprawiając efektywność poznawczą chorych.

Streszczenie

Jednym z dostępnych obecnie na rynku preparatów zapewniających skuteczność terapeutyczną w leczeniu schizofrenii, przy względnie niewielkich działaniach niepożądanych, jest aripirazol. Z uwagi na łagodzenie objawów pozytywnych oraz negatywnych schizofrenii oraz mniejsze ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych stosuje się go jako lek pierwszego rzutu w leczeniu epizodów tej choroby. Jest on także lekiem skutecznym przy zmianach farmakoterapii, w leczeniu długoterminowym psychoz schizofrenicznych, a także innych grup zaburzeń psychicznych. W prezentowanej pracy przedstawiono opisy przypadków klinicznych pacjentów leczonych aripirazolem z podkreśleniem wskazań do stosowania tego preparatu oraz wyjaśnieniem mechanizmów jego działania.

Psychiatria 2017; 14, 4: 197–203

Słowa kluczowe: aripirazol, farmakoterapia, schizofrenia

Piśmiennictwo

1. Misiak B, Stramecki F, Gawęda Ł, et al. Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *Mol Neurobiol.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s12035-017-0708-y](https://doi.org/10.1007/s12035-017-0708-y), indexed in Pubmed: [28822116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822116/).
2. Melnik T, Soares BG, Puga ME, et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J.* 2010; 128(3): 141–166, indexed in Pubmed: [20963366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20963366/).
3. Zaprutko T, Nowakowska E, Kus K, et al. Koszty w leczeniu schizofrenii. *Nowiny Lekarskie.* 2013; 82(5): 388–393.
4. Motesafi H, Stip E. Comparing tolerability profile of quetiapine, risperidone, aripiprazole and ziprasidone in schizophrenia and affective disorders: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11(5): 713–732, doi: [10.1517/14740338.2012.712682](https://doi.org/10.1517/14740338.2012.712682), indexed in Pubmed: [22913713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22913713/).
5. Thomas JE, Caballero J, Harrington CA. The incidence of akathisia in the treatment of schizophrenia with aripiprazole, asenapine and lurasidone: a meta-analysis. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13(5): 681–691, indexed in Pubmed: [26467415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467415/).
6. Citrome L, Kalsekar I, Baker RA, et al. A review of real-world data on the effects of aripiprazole on weight and metabolic outcomes in adults. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(8): 1629–1641, doi: [10.1185/03007995.2014.908280](https://doi.org/10.1185/03007995.2014.908280), indexed in Pubmed: [24666104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24666104/).
7. Holka-Pokorska J. Aripirazol w leczeniu chorób i zaburzeń psychicznych innych niż schizofrenia. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii.* 2008; 1: 43–52.
8. Kasteng F, Eriksson J, Sennfalt K, et al. Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2011; 124(3): 214–225, doi: [10.1111/j.1600-0447.2011.01716.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01716.x), indexed in Pubmed: [21609324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21609324/).
9. Naber D, Baker RA, Eramo A, et al. Long-term effectiveness of aripiprazole once-monthly for schizophrenia is maintained in the QUALIFY extension study. *Schizophr Res.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.schres.2017.04.013](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.013), indexed in Pubmed: [28433498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433498/).
10. Casey AB, Canal CE. Classics in chemical neuroscience: aripiprazole. *ACS Chem Neurosci.* 2017; 8(6): 1135–1146, doi: [10.1021/acschemneuro.7b00087](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00087), indexed in Pubmed: [28368577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368577/).
11. Nasrallah HA, Aquila R, Stanford AD, et al. Metabolic and endocrine profiles during 1-year treatment of outpatients with schizophrenia with aripiprazole lauroxil. *Psychopharmacol Bull.* 2017; 47(3): 35–43, indexed in Pubmed: [28839338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28839338/).
12. Risinger R, Hard M, Weiden PJ. A phase-1 study comparing pharmacokinetic and safety profiles of three different dose intervals of aripiprazole lauroxil. *Psychopharmacol Bull.* 2017; 47(3): 26–34, indexed in Pubmed: [28839337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28839337/).

13. Di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 2635–2647, doi: [10.2147/NDT.S88117](https://doi.org/10.2147/NDT.S88117), indexed in Pubmed: [26508859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508859/).
14. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 757–777, doi: [10.2147/TCRM.S117321](https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321), indexed in Pubmed: [28721057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721057/).
15. Potkin SG, Loze JY, Forray C, et al. Multidimensional assessment of functional outcomes in schizophrenia: results from QUALIFY, a head-to-head trial of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017; 20(1): 40–49, doi: [10.1093/ijnp/pyw093](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw093), indexed in Pubmed: [27927736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927736/).
16. Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, et al. Oral aripiprazole as maintenance treatment in adolescent schizophrenia: results from a 52-week, randomized, placebo-controlled withdrawal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 56(9): 784–792, doi: [10.1016/j.jaac.2017.06.013](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.06.013), indexed in Pubmed: [28838583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838583/).