

Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Arypiprazol — monoterapia?

## Aripiprazole: monotherapy?

### Abstract

Polypharmacy, meaning combining two or more antipsychotic agents, is frequently used not only in Poland, but across the world. It is estimated, that even 2/3 of patients receive polypharmacy. It may be justified in the acute phase of illness and/or in the treatment resistant patients, or during the switching period from one drug to another. However, it should not be treated as a routine practice because of the increased risk of the adverse events.

The analysis of the long-term adverse events of polypharmacy is essential, since those events may increase over the time. Amongst them the weight increase, glucose intolerance, hyperlipidemia, extrapyramidal symptoms, hyperprolactinemia, QTc prolongation and sedation are observed.

Aripiprazole is one of the atypical or II generation antipsychotics known for several years. Many clinical trials and everyday practice confirm its clinical efficacy in schizophrenia and bipolar disorder. It is frequently used in the combination with the other antipsychotics. This paper reviews data about aripiprazole application in monotherapy, which should become a routine practice in the mental diseases treatment.

*Psychiatry 2020; 17, 1: 29–35*

**Key words:** aripiprazole, monotherapy, schizophrenia, bipolar disorder

### Wstęp

Mechanizm terapeutyczny aripiprazolu bazuje na zajęciu receptorów D2, jednak nie na zasadzie klasycznego antagonizmu, a częściowego agonizmu oraz selektywności funkcjonalnej. Arypiprazol jest częściowym agonistą receptorów D2, czyli zmniejsza uwalnianie dopaminy, gdy jej stężenia są zbyt wysokie, natomiast zwiększa jej wyrzut w sytuacji nadmiernego zahamowania przekazywania dopaminergicznego. Z uwagi na takie właśnie działanie, aripiprazol bywa nazywany lekiem przeciwpsychotycznym III generacji (LPP III) — stabilizatorem układu dopaminergicznego. Wykazuje on również działanie częściowo agonistyczne wobec receptorów serotoninowych 5HT1a oraz, tak jak pozostałe neuroleptyki atypowe, jest antagonistą receptorów 5HT2a. Selektywność funkcjonalna aripiprazolu dotyczy między innymi interakcji z białkami G, z którymi połączone są receptory dopaminowe typu D2 (D2, D3, D4) [1, 2]. Wyniki badań *in vitro* potwierdzają częściowy agonizm aripiprazolu wobec receptorów 5HT1a. Inhibicja sero-

ninowej aktywności neuronalnej jest mediowana przez jego agonizm wobec somatodendrycznych autoreceptorów 5HT1a zlokalizowanych na serotoninergetycznych neuronach w jądrze grzbietowym szwu [3]. Neurony te mają aferentne projekcje w korze czołowej. Agonistyczne oddziaływanie na somatodendryczne receptory 5HT1a zmniejsza wydzielanie serotoniny w korze, co z kolei powoduje zwiększenie wydzielania dopaminy w tym obszarze. Może to korzystnie wpływać na objawy negatywne i zaburzenia poznawcze w schizofrenii [1, 2]. Przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie z randomizacją, zarówno krótko- (4–8-tygodniowe), jak i długoterminowe (26–52-tygodniowe) pokazują, że stosowanie aripiprazolu skutkuje poprawą stanu psychicznego w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych, afektywnych oraz deficytów poznawczych w schizofrenii.

Arypiprazol jest dostępny w formie tabletek doustnych, tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, szybko działających iniekcji domięśniowych oraz iniekcji o przedłużonym działaniu [1].

W Polsce Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) wymienia następujące wskazania: leczenie schizofrenii u dorosłych i młodzieży w wieku  $\geq 15$  lat, leczenie

### Adres do korespondencji:

Agata Szulc  
Klinika Psychiatryczna  
WNoZ WUM, MSCZ Pruszków  
e-mail: aszulc@wum.edu.pl

epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) typu I u dorosłych i młodzieży w wieku  $\geq 13$  lat (w monoterapii lub skojarzeniu z litem/walproinianem), u których dominują one w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego, zapobieganie epizodom maniakalnym u dorosłych, u których dominują one w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego [4].

Zalecane dawkowanie aripiprazolu przedstawiono w tabeli 1.

Małe dawki aripiprazolu zwiększają zewnątrzkomórkowe stężenie dopaminy w korze, z kolei duże — redukują stężenie neuroprzebieżnika. Ten dualizm działania zależy od efektów mediowanych przez agonizm aripiprazolu wobec receptorów 5HT<sub>1A</sub> w małych dawkach i inhibicję mezo-kortykalnych neuronów dopaminergicznych w dawkach wysokich [3].

W związku z tym wyniki badań wykazały, że aripiprazol (szczególnie w dawce 15 mg/d.) redukuje objawy negatywne i jest silniej wyrażony niż w przypadku większości leków przeciwpsychotycznych zarówno I, jak i II generacji [2, 5].

Istnieją wskazania, w których maksymalizacja wpływu na hiperaktywność układu dopaminergicznego stanowi priorytet. W takich sytuacjach, jak zaostrenie psychozy czy wystąpienie narastających objawów maniakalnych, można rozważyć od początku leczenia zastosowanie dawki 30 mg/d. [6]. Im większa dawka aripiprazolu, tym skuteczniej receptory D<sub>2</sub> są przez niego blokowane, a co za tym idzie — spada aktywność endogennej dopaminy. Przy wyższych dawkach częściowego agonisty (aripiprazolu) aktywność endogennej agonisty

(dopaminy) jest istotnie zredukowana. Jednak w przeciwieństwie do pełnego antagonisty receptorów D<sub>2</sub> (np. haloperidolu), przy zastosowaniu aripiprazolu, nawet w dużych dawkach, nie dojdzie do całkowitej blokady systemu dopaminergicznego. Aripiprazol niezależnie od dawki zapewnia stałe, progowe działanie agonistyczne wobec receptorów D<sub>2</sub>, co zapobiega niedoborowi dopaminergicznemu [6]. Model ten prowadzi do wniosku, że w ostrych stanach psychotycznych i maniakalnych, aripiprazol w pojedynczej dawce 30 mg/d. jest lepszą opcją terapeutyczną niż inne formy dawkowania leku, ponieważ zapewnia maksymalną redukcję nadaktywności dopaminergicznej i, co się z tym wiąże, maksymalny efekt przeciwpsychotyczny, bez towarzyszących objawów hipodopaminergii [1].

### Aripiprazol w schizofrenii

Jak dotąd opublikowano kilkanaście badań długo- i krótkoterminowych potwierdzających skuteczność aripiprazolu w ostrych i przewlekłych objawach schizofrenii [1]. Ostatnie 2–3 lata przyniosły kilka metaanaliz badań podsumowujących dane na temat skuteczności leku.

Najnowsza metaanaliza opublikowana w Lancecie (2019) [7] przedstawia podsumowanie 402 badań oceniających 32 różne leki przeciwpsychotyczne, obejmujących 53 463 uczestników. Oceniano nie tylko poprawę objawową, ale między innymi jakość życia, funkcjonowanie społeczne, nowe aspekty objawów niepożądanych, objawy depresyjne itp. Wszystkie (oprócz 6) neuroleptyki okazały się skuteczniejsze niż placebo. Aripiprazol plasował się w „środkowych” rejonach, jeśli chodzi o objawy, a wysoko — jeśli chodzi o jakość

**Tabela 1.** Dawkowanie aripiprazolu w poszczególnych wskazaniach klinicznych [1]

**Table 1.** Aripiprazole dosing in different clinical indications [1]

|                                                                             | Zalecana dawka początkowa                           | Optymalna dawka terapeutyczna                       | Dawka maksymalna                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schizofrenia u dorosłych                                                    | 10–15 mg/d.                                         | 10–30 mg/d.                                         | 30 mg/d.                                                                                     |
| Schizofrenia u adolescentów ( $\geq 15$ rż.)                                | 2 mg przez 2 dni,<br>5 mg przez 2 dni               | 10 mg/d.                                            | 30 mg/d.                                                                                     |
| Epizody maniakalne w ChAD I u dorosłych                                     | 15 mg/d.                                            | 15–30 mg/d.                                         | 30 mg/d.                                                                                     |
| Epizody maniakalne w ChAD I u dzieci ( $\geq 13$ rż.)                       | 2 mg przez 2 dni,<br>5 mg przez 2 dni               | 10 mg/d. — czas leczenia: do 12 tygodni             | Dawki > 10 mg/d. — zwykle nie są bardziej skuteczne, a powodują więcej działań niepożądanych |
| Zapobieganie epizodom maniakalnym w ChAD (kontynuacja leczenia fazy ostrej) | Dawka ustalana na podstawie oceny stanu klinicznego | Dawka ustalana na podstawie oceny stanu klinicznego | 30 mg/d.                                                                                     |

życia pacjentów. Różnice w skuteczności poszczególnych leków mają raczej charakter ciągły, natomiast wyraźnie zaznaczone są odmienności w zakresie bezpieczeństwa. Jedna z poprzednich metaanaliz (2013) obejmowała 212 badań klinicznych leków przeciwpsychotycznych, z udziałem ponad 43 000 pacjentów [8]. Celem pracy było ustalenie, które z LPP są najskuteczniejsze. Oceniono poza tym takie zmienne, jak odstawienie z jakiegokolwiek powodu, przyrost masy ciała, objawy pozapiramidowe, wzrost stężenia prolaktyny, wydłużenie odstępu QT oraz sedację. Wszystkie z 15 badanych leków przeciwpsychotycznych były skuteczniejsze niż placebo. Kłozapina okazała się istotnie skuteczniejsza niż wszystkie inne leki, podobnie amisulpryd, olanzapina i risperidon. Pomiędzy pozostałymi lekami nie było istotnych różnic w odniesieniu do skuteczności — w tej grupie znalazł się arypiprazol. W odniesieniu do przerywania leczenia z jakiegokolwiek powodu arypiprazol był istotnie lepszy niż haloperidol, natomiast nie znalazł się w gronie leków istotnie rzadziej odstawianych, do którego należały: amisulpryd, olanzapina, kłozapina, risperidon.

Jedno z ostatnich podsumowań skuteczności arypiprazolu opublikowano w 2018 roku [9]. Zanalizowano 14 badań, według autorów arypiprazol wykazał się skutecznością podobną do innych leków przeciwpsychotycznych, zarówno typowych, jak i atypowych (oprócz olanzapiny i amisulprydu). Arypiprazol wykazywał się zdecydowanie lepszym profilem bezpieczeństwa — powodował mniej objawów pozapiramidowych, w tym aktyzji, w porównaniu z lekami klasycznymi i risperidonom. Według autorów arypiprazol potwierdził skuteczność porównywalną z innymi lekami przeciwpsychotycznymi i lepszy profil bezpieczeństwa [9].

### **Arypiprazol w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym**

Normotymiczne właściwości leków przeciwpsychotycznych II generacji są dobrze udokumentowane. Z czasem również wskazania zastosowania arypiprazolu zostały poszerzone o chorobę afektywną dwubiegunową. Przeprowadzone w 2003 i 2006 roku badania kluczowe będące podstawą do rozszerzenia wskazań do stosowania leków jednoznacznie wykazały wyższość arypiprazolu nad placebo u chorych w manii [10, 11].

W analizie danych z dwóch badań z randomizacją z 2008 roku zebrano dane dotyczące 516 pacjentów leczonych arypiprazolem. Wzięto pod uwagę takie zmienne, jak typ epizodów i ich częstota, obecność zaburzeń psychotycznych, wiek, płeć oraz objawy depresyjne. Arypiprazol był skuteczny we wszystkich populacjach, także u pacjentów uważanych za lekoopornych [12]. Wśród przeprowadzonych badań

klinicznych z randomizacją pojawiły się również takie, które nie wykazały jego skuteczności.

W metaanalizie porównującej skuteczność arypiprazolu we wskazaniu leczenia ostrych stanów maniakałnych zebrano 10 badań obejmujących 3340 chorych. Arypiprazol był skuteczniejszy niż placebo w 3. i 4., jednak nie w 6. tygodniu leczenia. Wśród badań z aktywnym komparatorem, dwa porównywały arypiprazol z haloperidolem, a jedno z litem. Nie wykazano istotnej różnicy skuteczności pomiędzy tymi lekami. Autorzy przeglądu konstatują, że arypiprazol jest skutecznym lekiem zmniejszającym nasilenie objawów maniakałnych zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Zwracają jednak uwagę na niewielką, szczególnie w porównaniu ze schizofrenią liczbę przeprowadzonych dotychczas badań [13].

Wydaje się, że skuteczność arypiprazolu wobec aktywnych komparatorów jest równoważna. Wyniki badań wykazują jednak, że w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi, istotnie większy odsetek pacjentów kontynuuje leczenie arypiprazolem, z uwagi na znacznie lepszą tolerancję leku [14].

Jedna z metaanaliz podsumowujących skuteczność arypiprazolu w ChAD objęła 20 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, które spełniły kryteria jakościowe. Wśród nich 2 porównywały arypiprazol z haloperidolem, 3 z litem, a reszta z placebo. W porównaniu z placebo arypiprazol wykazywał zdecydowaną skuteczność w leczeniu stanów maniakałnych, objawów psychotycznych w przebiegu stanów maniakałnych, nie wywierał jednak efektu leczniczego na objawy depresyjne w przebiegu epizodów depresyjnych. Augmentacja arypiprazolem stabilizatora nastroju skutkowała lepszą prewencją nawrotów niż stabilizator w połączeniu z placebo. Co więcej, w porównaniu z placebo i aktywnymi komparatorami, leczenie arypiprazolem korespondowało z wyższymi stężeniami cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) i niższymi odsetkami pacjentów przerywających terapię [15]. Jeśli chodzi o leczenie zapobiegające nawrotom manii, wyniki dotychczasowych badań jednoznacznie wskazały, że arypiprazol kontynuowany w monoterapii u osób uprzednio ustabilizowanych tym lekiem w zaostrzeniu był skuteczniejszy niż placebo. Autorzy uznali go również za dobrze tolerowany i bezpieczny [16].

Powyższe dane dają solidne podstawy do uznania arypiprazolu za lek przeciwmaniakałny pierwszego rzutu. Może on być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym ze standardowym stabilizatorem nastroju w celu indukcji remisji. Wyniki badania wskazują, że arypiprazol jest szczególnie skuteczny w leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy pierwotnie doświadczyli epizodów maniakałnych. Nie jest on

jednak skuteczny w prewencji epizodów depresyjnych. Szczególnie warto rozważyć leczenie aripiprazolem u pacjentów aktywnych, młodych, u których działania niepożądane, takie jak sedacja czy przyrost masy ciała, związane najczęściej z leczeniem innymi normotymicznymi neuroleptykami, mogą się przyczyniać do braku współpracy czy zaprzestania terapii [1].

### Trankwilizacja

Aripiprazol w postaci roztworu do wstrzykiwań domięśniowych, zarówno w charakterystykach *Food and Drug Administration* (FDA), jak i w polskiej dokumentacji rejestracyjnej, jest zalecany do stosowania w celu szybkiego opanowania niepokoju i zaburzeń zachowania u pacjentów ze schizofrenią lub epizodami maniakalnymi w przebiegu ChAD typu I, kiedy leczenie doustne nie jest możliwe. Podkreśla się konieczność jak najszybszego odstawienia iniekcji i włączenia leku w formie doustnej, jeśli kontynuacja farmakoterapii jest uzasadniona. Pojedyncza dawka wynosi 9,75 mg (7,5 mg/ml) i taka też jest zalecana jako początkowa, do podania w jednym wstrzyknięciu. W razie stwierdzenia na podstawie oceny stanu psychicznego pacjenta konieczności zwiększenia dawki — kolejna iniekcja może zostać podana najwcześniej po upływie 2 godzin od pierwszej, nie należy podawać więcej niż 3 ampułki leku w ciągu 24 godzin. Należy też pamiętać, że maksymalna dawka dobową 30 mg (u pacjentów z niestwierdzonymi zaburzeniami metabolizmu leku) obejmuje wszystkie podane postaci aripiprazolu — domięśniowo i doustnie [1, 2].

Aripiprazol nie powoduje sedacji, a usuwa niepokój i działa hamująco na zaburzenia zachowania związane z psychozą. Ze względu na korzystny profil działań niepożądanych może być używany u osób młodych, z pierwszym epizodem psychozy, ponieważ rzadziej niż inne LPP powoduje objawy parkinsonowskie czy dystonię (choć może powodować akatyzię) [17].

Nie należy również zapominać, że w przypadkach niektórych pacjentów, kiedy nie jest konieczne szybkie uspokojenie za pomocą iniekcji, aripiprazol w dawce 30 mg może być stosowany również doustnie w celu opanowania średniego natężenia objawów maniakalnych czy innych objawów psychozy. W takich sytuacjach można dość szybko podwyższyć dawkę leku, ewentualnie stosując leki typu benzodiazepin doraźnie.

### Bezpieczeństwo

Najczęstsze działania niepożądane, które mogą się pojawić podczas terapii to akatyzią, nudności, bezsenność, agitacja [2]. Symptomy te mogą wymagać dodatkowych leków wspomagających. Akatyzią, czyli poczucie niepokoju wewnętrznego i przymus poruszania się, jest

szczególnie przykrym objawem dla pacjentów. Można jej przeciwdziałać, stosując propranolol (w dawkach nawet do 160 mg/d. przy kontroli ciśnienia tętniczego i akcji serca), amantadynę, leki antycholinergiczne biperyden i pridinol (szczególnie przy współwystępowaniu objawów parkinsonizmu) czy poprzez doraźne dołączenie benzodiazepin [18]. Akatyzią jest skutkiem zaburzenia równowagi pomiędzy układem dopaminergicznym i serotonergicznym i, jak wiadomo, działanie antagonistyczne wobec receptora 5HT<sub>2A</sub> zmniejsza jej nasilenie. Poyurowski i wsp. [19] proponują stosowanie silnych antagonistów tego receptora, na przykład mirtazapiny w małej dawce 15 mg/d. Citrome i wsp. [20] wyróżnili cztery obszary o szczególnym znaczeniu podczas długotrwałego leczenia przeciwpsychotycznego: powikłania sercowo-naczyniowe i metaboliczne, wzrost stężenia prolaktyny (PRL) i jego konsekwencje (mlekotok, zaburzenia seksualne, zaburzenia miesiączkowania, osteoporoza), nadmierna sedacja oraz objawy pozapiramidowe i akatyzią [20]. Spośród wszystkich badanych LPP II aripiprazol miał najmniej działań niepożądanych i korzystny profil bezpieczeństwa w 3 pierwszych wymienionych obszarach.

Z uwagi na częściowy agonizm i brak zjawiska up-regulacji receptorów dopaminowych, nieczęsto ujawniają się dyskinezy [21]. Obserwuje się również korzyści z dołączenia aripiprazolu do innych LPP, w połączeniu z haloperidolem stwierdzano obniżenie stężenia PRL [21]. Rekomendowane jest również łączenie kłozapiny z aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią lekooporną, co pozwala uzyskać poprawę w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych i działań niepożądanych kłozapiny, takich jak wpływ na masę ciała i parametry metaboliczne [22]. Dane odnośnie do bezpieczeństwa stosowania aripiprazolu zostały potwierdzone w metaanalizie porównującej 15 różnych LPP [8]. Można więc stwierdzić, że aripiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym i przeciwmaniakalnym, którego stosowanie wiąże się z relatywnie mniejszym ryzykiem wystąpienia powszechnych dla innych LPP działań niepożądanych.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) jest częstym powikłaniem leczenia neuroleptykami. W wypadku aripiprazolu ZZN zdarza się rzadziej niż podczas przyjmowania innych atypowych leków przeciwpsychotycznych. Obraz kliniczny jest „atypowy”, rzadko występuje wysoka gorączka i nadmierne pocenie się. Opisywane przypadki ZZN podczas stosowania aripiprazolu występowały u młodszych pacjentów, którzy dość szybko trafiali na oddział intensywnej terapii, co z kolei najprawdopodobniej wiązało się z niską śmiertelnością [23].

Wzrost masy ciała po LPP, szczególnie drugiej generacji, jest częstym zjawiskiem, prowadzącym do

wielu powikłań somatycznych — zaburzeń krążenia, cukrzycy, ogólnie — otyłości ze wszystkimi możliwymi powikłaniami. Jedno z nowszych badań dotyczących tego problemu podaje, że średni wzrost masy ciała po aripiprazolu w badaniach krótkoterminowych wynosił średnio 0,6 kg, a w badaniach długoterminowych (roczna obserwacja) — 3,0 kg. Te wyniki potwierdzają korzystny profil aripiprazolu pod względem tak zwanego ryzyka metabolicznego (porównanie z innymi lekami, np. klozapiną — w 6-tygodniowej obserwacji wzrost masy ciała średnio o 4,27 kg, a w 38-tygodniowej obserwacji — średnio 7,34 kg) [24].

## Poli- czy monoterapia? Zmiana leczenia

### Polifarmakoterapia

Praktyka łączenia dwóch, lub nawet więcej, leków przeciwpsychotycznych, jest bardzo częsta, nie tylko w Polsce, ale i na świecie. Stosuje się ją nawet u 2/3 pacjentów [25]. Często podkreśla się, że takie działanie może mieć niekiedy uzasadnienie w ostrej fazie leczenia i/lub u pacjentów lekoopornych, nie powinno jednak być rutynową praktyką. Politerapia może również wystąpić wtedy, kiedy pacjent ma więcej niż jedną diagnozę, a także w trakcie zmiany jednego leku na drugi (*switching*) lub wtedy, kiedy osiągnięcie odpowiedniej dawki jednego leku jest niemożliwe ze względu na działania niepożądane.

Ważna jest w takiej sytuacji ocena długoterminowych działań niepożądanych łączenia dwóch lub więcej leków, ponieważ takie działania w większości przypadków mogą się nasilać. Do obserwowanych w sytuacji polifarmakoterapii należą między innymi przyrost masy ciała, nietolerancja glukozy, hiperlipidemia, objawy pozapiramidowe, wzrost stężenia prolaktyny, wydłużenie odcinka QTc i nadmierna sedacja [26].

Dołączenie aripiprazolu do leków, których działanie jest związane z dużym ryzykiem przyrostu masy ciała (klozapina, olanzapina), może być jednak związane jej redukcją. W każdym przypadku warto rozważyć stosowanie monoterapii danym lekiem, planując od początku leczenie w taki sposób, aby na przykład uniknąć niektórych działań niepożądanych, a politerapię stosować tylko wtedy, gdy jest to nieuniknione — czyli u osób z lekooporną schizofrenią lub w celu redukcji objawów niepożądanych (np. ryzyka metabolicznego) [27].

W literaturze można znaleźć następujące zalecenia dotyczące częstości stosowania polifarmakoterapii w codziennej praktyce w leczeniu schizofrenii: 30% kombinacja dwóch leków przeciwpsychotycznych, 15% — dołączenie stabilizatora nastroju, 10% — dołączenie leku przeciwdepresyjnego, 30% — dołączenie leku anksjolitycznego, 10% — dołączenie leku nasennego [28].

Jeden z momentów w terapii, kiedy politerapia jest praktycznie nieunikniona, to zmiana jednego leku na drugi. Zalecane strategie dawkowania i zmiany leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii [26]:

1. Lek przeciwpsychotyczny o wysokiej skuteczności i korzystnym profilu objawów niepożądanych powinien być lekiem pierwszego wyboru. Szczególną uwagę u młodych, pierwszorazowych pacjentów należy zwracać na objawy pozapiramidowe, wzrost masy ciała, hiperprolaktynemię, wydłużenie odcinka QT i nadmierną sedację.
2. W sytuacji braku skuteczności wstępna dawka leku powinna być stopniowo podniesiona do maksymalnej dopuszczalnej granicy.
3. Zmiana leku powinna być rozważana na podstawie wstępnej odpowiedzi po 2 tygodniach leczenia.
4. Metaanaliza z 2018 roku wskazuje, że praktycznie nie ma różnic między strategią jednoczesnego zmniejszanie jednego leku i wprowadzanie nowego a podobną strategią — utrzymywanie stałej dawki poprzedniego leku i wprowadzanie nowego (a zmniejszanie dawki starego leku zaczynałoby się po pewnym czasie stałej dawki).
5. Przejściowa polifarmakoterapia w takiej sytuacji jest nieunikniona, niekiedy obserwuje się nawet zjawisko pogorszenia stanu psychicznego w momencie zakończenia zmiany leku, wtedy powrót do polifarmakoterapii może być korzystny, jednak po ustabilizowaniu pacjenta należy podjąć próbę ponownej monoterapii. Dane z literatury pokazują, że większość pacjentów otrzymujących więcej niż jeden lek przeciwpsychotyczny może przejść bezpiecznie na monoterapię, a tylko mniejszość odczuwa korzyści z polifarmakoterapii.

### Podsumowanie

Z badań wynika, że aripiprazol jest jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych w krótko- oraz długoterminowej terapii schizofrenii oraz epizodów manii w ChAD typu I. Objawy negatywne w schizofrenii są poważnym problemem, dlatego ważna jest skuteczność aripiprazolu w tych właśnie objawach [29].

Należy jednak zauważyć, że o ile przekonanie lekarzy o efektywności aripiprazolu w leczeniu objawów negatywnych i w politerapii jest dość ugruntowane, o tyle do danych potwierdzających skuteczność aripiprazolu wobec objawów wytwórczych oraz w monoterapii, część psychiatrów podchodzi nieufnie. Efektywność działania leku przestaje budzić wątpliwości, jeśli pamięta się o zależności pomiędzy dawką a odpowiedzią kliniczną. Zalecenia dotyczące dawkowania aripiprazolu obejmują wachlarz dawek od 5 do 30 mg [1].



Są jednak wskazania, w których maksymalizacja wpływu na hiperaktywność układu dopaminergicznego jest priorytetem. W takich sytuacjach, jak zaostrzenie psychozy czy wystąpienie narastających objawów maniakałnych, należy szybciej eskalować stosowaną dawkę do 30 mg/d. Jak wspomniano, aripiprazol ma duże powinowactwo wobec receptorów D<sub>2</sub>, powoduje bowiem ich wysycenie w 80% przy dawce 10 mg/d. oraz 90–94% przy dawce 30 mg/d. Z uwagi na mechanizm częściowego agonizmu, zajęcie receptorów nie jest proporcjonalne do nasilenia objawów pozapiramidowych, które zwykle nawet przy stosowaniu 30 mg/d. aripiprazolu są nieznacznie wyrażone [21]. Kasper i wsp. [30] wykazali większą sku-

teczność leczenia zaostrzenia schizofrenii aripiprazolem w dawce 30 mg/d. niż 10 mg/d. haloperidolu (52% v. 44% remisji rozumianej jako poprawa wyniku w *Positive and Negative Syndrome Scale* [PANSS] o 30%). Nie tylko dane z badań naukowych, ale także doświadczenia z praktyki klinicznej wskazują, że zastosowanie aripiprazolu w jednorazowej dawce 30 mg/d. nawet w ostrych stanach psychotycznych i maniakałnych pozwala na szybkie uzyskanie remisji u znacznego odsetka pacjentów. Badania długoterminowe i, podobnie, praktyka kliniczna, wskazują, że również w dłuższej obserwacji aripiprazol może być skuteczny i dobrze tolerowany, co jest szczególnie istotne w planowaniu terapii u osób młodych.

### Streszczenie

*Praktyka łączenia dwóch, lub nawet więcej, leków przeciwpsychotycznych, jest bardzo częsta, nie tylko w Polsce, ale i na świecie. Stosuje się ją nawet u 2/3 pacjentów. Często podkreśla się, że takie działanie może mieć niekiedy uzasadnienie w ostrej fazie leczenia i/lub u pacjentów lekoopornych, nie powinno jednak być rutynową praktyką. Politerapia może również wystąpić wtedy, kiedy pacjent ma więcej niż jedną diagnozę, a także w trakcie zmiany jednego leku na drugi (switching) lub gdy osiągnięcie odpowiedniej dawki jednego leku jest niemożliwe ze względu na możliwe działania niepożądane.*

*Ważna jest w takiej sytuacji ocena długoterminowych działań niepożądanych łączenia dwóch lub więcej leków, ponieważ takie działania w większości przypadków mogą się nasilać. Do obserwowanych w sytuacji polifarmakoterapii należą między innymi przyrost masy ciała, nietolerancja glukozy, hiperlipidemia, objawy pozapiramidowe, wzrost stężenia prolaktyny, wydłużenie odcinka QTc i nadmierna sedacja.*

*Aripiprazol jest jednym z leków przeciwpsychotycznych II generacji, inaczej — atypowych, znanym od kilkunastu lat. Wiele badań naukowych, prób klinicznych, potwierdza jego skuteczność w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej. Jest też lekiem często stosowanym w politerapii. Niniejszy artykuł dostarcza przeglądu informacji na temat zastosowania aripiprazolu w monoterapii, która powinna się stać rutynową praktyką w leczeniu zaburzeń psychicznych.*

**Psychiatria 2020; 17, 1: 29–35**

**Słowa kluczowe:** aripiprazol, monoterapia, schizofrenia, zaburzenie afektywne dwubiegunowe

### Piśmiennictwo

1. Szulc A, Wiedlocha M, Marciniowicz P. Aripiprazol. Via Medica, Gdańsk 2018.
2. Szulc A, Wiedlocha M. Aripiprazol – częściowy agonizm, pełna skuteczność. Psychiatria. 2017; 14(1): 1–6.
3. 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(9): 773–799, doi: [10.1007/s40263-015-0278-3](https://doi.org/10.1007/s40263-015-0278-3), indexed in Pubmed: [26346901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346901/).
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp 03.03.2020)
5. Szulc A, Samochowiec J, Galecki P, et al. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 1. Psychiatria Polska. 2019; 53(3): 497–524, doi: [10.12740/pp/onlinefirst/100698](https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/100698).
6. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, et al. A systematic review of aripiprazole—dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. J Clin Psychiatry. 2010; 71(11): 1447–1456, doi: [10.4088/JCP.09r05060gre](https://doi.org/10.4088/JCP.09r05060gre), indexed in Pubmed: [20584524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584524/).
7. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019; 394(10202): 939–951, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3), indexed in Pubmed: [31303314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303314/).
8. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013; 382(9896): 951–962, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3), indexed in Pubmed: [23810019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810019/).
9. Ribeiro EL, de Mendonça Lima T, Vieira ME, et al. Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews. Eur J Clin Pharmacol. 2018; 74(10): 1215–1233, doi: [10.1007/s00228-018-2498-1](https://doi.org/10.1007/s00228-018-2498-1), indexed in Pubmed: [29905899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905899/).
10. Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S, et al. Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. Am J Psychiatry. 2003; 160(9): 1651–1658, doi: [10.1176/appi.ajp.160.9.1651](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1651), indexed in Pubmed: [12944341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944341/).
11. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, et al. Aripiprazole Study Group. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed epi-

- sodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol.* 2006; 20(4): 536–546, doi: [10.1177/0269881106059693](https://doi.org/10.1177/0269881106059693), indexed in Pubmed: [16401666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16401666/).
12. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, et al. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2008; 107(1-3): 145–154, doi: [10.1016/j.jad.2007.08.015](https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.08.015), indexed in Pubmed: [17904226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17904226/).
13. Brown R, Taylor MJ, Geddes J. Aripiprazole alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(12): CD005000, doi: [10.1002/14651858.CD005000.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005000.pub2), indexed in Pubmed: [24346956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346956/).
14. Muneer A. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. *Cureus.* 2016; 8(4): e562, doi: [10.7759/cureus.562](https://doi.org/10.7759/cureus.562), indexed in Pubmed: [27190727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27190727/).
15. Li DJ, Tseng PT, Stubbs B, et al. Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017; 79(Pt B): 289–301, doi: [10.1016/j.pnpbp.2017.06.023](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.023), indexed in Pubmed: [28651936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651936/).
16. Takeshima M. Treating mixed mania/hypomania: a review and synthesis of the evidence. *CNS Spectr.* 2017; 22(2): 177–185, doi: [10.1017/S1092852916000845](https://doi.org/10.1017/S1092852916000845), indexed in Pubmed: [28004626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28004626/).
17. Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G. Treatment options for acute agitation in psychiatric patients: theoretical and empirical evidence. *Cureus.* 2019; 11(11): e6152, doi: [10.7759/cureus.6152](https://doi.org/10.7759/cureus.6152), indexed in Pubmed: [31890361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890361/).
18. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Wydanie 2. Wyd. Via Medica, Gdańsk. : 2015.
19. Poyurovsky M, Bergman J, Pashinian A, et al. Beneficial effect of low-dose mirtazapine in acute aripiprazole-induced akathisia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014; 29(5): 296–298, doi: [10.1097/YIC.0000000000000035](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000035), indexed in Pubmed: [24667488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667488/).
20. Citrome L, Eramo A, Francois C, et al. Lack of tolerable treatment options for patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11: 3095–3104, doi: [10.2147/NDT.S91917](https://doi.org/10.2147/NDT.S91917), indexed in Pubmed: [26719694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719694/).
21. 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/).
22. Englisch S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32(6): 1386–1392, doi: [10.1016/j.pnpbp.2008.02.010](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.02.010), indexed in Pubmed: [18407391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18407391/).
23. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs R D.* 2015; 15(1): 45–62, doi: [10.1007/s40268-014-0078-0](https://doi.org/10.1007/s40268-014-0078-0), indexed in Pubmed: [25578944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25578944/).
24. Weiss C, Weiller E, Baker RA, et al. The effects of brexpiprazole and aripiprazole on body weight as monotherapy in patients with schizophrenia and as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder: an analysis of short-term and long-term studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2018; 33(5): 255–260, doi: [10.1097/YIC.0000000000000226](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000226), indexed in Pubmed: [29878915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878915/).
25. 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(5): 591–612, doi: [10.1517/14740338.2016.1165668](https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1165668), indexed in Pubmed: [26967126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26967126/).
26. Hatta K, Sugiyama N, Ito H. Switching and augmentation strategies for antipsychotic medications in acute-phase schizophrenia: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018; 8(6): 173–183, doi: [10.1177/2045125318754472](https://doi.org/10.1177/2045125318754472), indexed in Pubmed: [29854396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854396/).
27. Ijaz S, Bolea B, Davies S, et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry.* 2018; 18(1): 275, doi: [10.1186/s12888-018-1848-y](https://doi.org/10.1186/s12888-018-1848-y), indexed in Pubmed: [30176844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176844/).
28. Lin SK. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/ijnp/pyz068](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068), indexed in Pubmed: [31867671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867671/).
29. Wróbel K, Szulc A. Schizofrenia z przeważającymi objawami negatywnymi 2019 – badanie epidemiologiczno-społeczne. *Psychiatria.* 2019; 16(3): 107–113.
30. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003; 6(4): 325–337, doi: [10.1017/S1461145703003651](https://doi.org/10.1017/S1461145703003651), indexed in Pubmed: [14609439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14609439/).