

Paweł Mierzejewski

Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Aripiprazol w dawce maksymalnej 30 mg i w połączeniu z olanzapiną

Aripiprazole at maximum dose 30 mg and in combination with olanzapine

Abstract

Aripiprazole is an antipsychotic drug with unique pharmacological properties showing ago-antagonistic effects against the D2 receptor and is classified as a III generation antipsychotic. Clinical and preclinical studies indicate efficacy and safety of high doses of aripiprazole in selected patients, supporting the decision to use the drug at a maximum dose of 30 mg/day. This paper presents the mechanism of action of high doses of aripiprazole and discusses clinical situations when it is appropriate to use the drug at the maximum dose. The second part of the study presents arguments for beneficial effects of the combination of aripiprazole with olanzapine and other antipsychotic drugs of II generation.

Psychiatry 2020; 17, 2, 71–75

Key words: aripiprazole, maximum dose, schizophrenia

Wstęp

Aripiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym zaliczanym do II generacji, a nawet, ze względu na szczególne właściwości farmakologiczne, do III generacji [1]. Aripiprazol jest pierwszym zarejestrowanym lekiem przeciwpsychotycznym i przeciwmaniakalnym będącym częściowym agonistą receptora D2 dla dopaminy. Unikatowy mechanizm działania powoduje, że lek ma właściwości stabilizujące układ dopaminergiczny [2]. Aripiprazol wykazuje także działanie antagonistyczne w stosunku do receptora 5HT2a i właściwości częściowego agonisty w stosunku do receptora 5HT1a [3]. Wyniki badań wskazują, że aripiprazol w zależności od sytuacji klinicznej i wybranego regionu w mózgu wykazuje działanie częściowego agonisty lub czystego antagonisty [1]. Wyniki metaanaliz wskazują, że aripiprazol stanowi jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych zarówno w krótko-, jak i długoterminowym leczeniu schizofrenii i zaburzeń dwubiegunowych [4, 5]. Praktyka kliniczna zweryfikowała wiele nieuzasadnionych przekonań, co

do skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu. Jest to obecnie jeden z najlepszych leków na rynku. Aripiprazol wykazuje korzystne działanie w schizofrenii, zarówno jeżeli chodzi o objawy pozytywne, jak i negatywne. Może, a nawet powinien być w wielu sytuacjach rozważany jako lek pierwszego rzutu, a nie jedynie jako lek korygujący czy lek kolejnego rzutu.

Wiele błędnych przekonań mogło wynikać z niewłaściwego dawkowania tego leku. Ze względu na unikatowy profil działania aripiprazolu oraz korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, zasadne jest, w sytuacjach ostrej psychozy czy manii, szybsze osiągnięcie największej zarejestrowanej dawki leku, tj. 30 mg/dobę [4]. Aripiprazol w mniejszych dawkach (≤ 15 mg/d.) wykazuje działanie aktywizujące i korzystny wpływ na objawy negatywne [6]. Przy zastosowaniu dawki 30 mg/dobę obserwuje się pełne spektrum działań aripiprazolu, w tym silny efekt na objawy pozytywne. W stanach ostrych psychotycznych i maniakalnych zalecana dawka początkowa to 9,75 mg (1,3 ml) podana jako pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe. Drugie wstrzyknięcie może być podane 2 godziny po pierwszym na podstawie oceny indywidualnego stanu klinicznego pacjenta. Mniejsze dawki mogą powodować wrażenie nieskuteczności

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Paweł Mierzejewski
Zakład Farmakologii
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
e-mail: mierzeje@ipin.edu.pl

leku, co też mogło przyczynić się do błędnej obiegowej opinii w środowisku psychiatrów o słabszym działaniu przeciwpyschotycznym aripiprazolu [7].

Mechanizm działania aripiprazolu wiąże się z jego wpływem na układ dopaminergiczny. W przypadku schizofrenii postuluje się, że nadmiar dopaminy w układzie mezolimbicznym odpowiada za objawy pozytywne. Aripiprazol współzawodniczy z dopaminą o wiązanie z receptorem D2, ze względu na właściwości częściowego agonisty powoduje działanie receptorowe na poziomie 25–30% działania dopaminy. Przy związaniu z pulą co najmniej 80–85% receptorów występuje efekt przeciwpyschotyczny. Odwrotny efekt działania aripiprazolu jest spodziewany w układzie mezkortykalnym, gdzie teoretycznie jest deficyt transmisji dopaminergicznej, co ma odpowiadać za objawy negatywne i deficyty poznawcze w schizofrenii. W tych obszarach aripiprazol może wykazywać działanie agonistyczne, w wyniku czego obserwuje się korzystny efekt poznawczy, pozytywny wpływ na objawy negatywne i kontrolę zachowania. Do wyrażenia pełnego działania aripiprazolu w obu obszarach potrzebne są duże dawki leku (> 90% okupacja receptorów D2).

Podobne mechanizmy związane są działaniem aripiprazolu w manii [8]. Epizody maniakalne są prawdopodobnie związane z wieloma układami neurotransmisyjnymi; nadaktywność układu dopaminergicznego jest uważana za kluczowy czynnik rozwoju manii [9]. Działanie przeciwmaniakalne aripiprazolu wiąże się ze zmniejszeniem pobudliwości receptorów D2 w kluczowych regionach mózgu. Funkcja stabilizująca układ dopaminergiczny stanowi przewagę nad innymi lekami, pozwala stosować aripiprazol w wysokich dawkach.

Aripiprazol wykazuje duże powinowactwo do receptorów D2. Już w dawce 10 mg/dobę powoduje zajęcie ponad 80% receptorów, po podaniu dawki 30 mg/dobę odsetek zajętych receptorów osiąga wartości 90–94 [10]. U większości osób wysokie zajęcie receptorów D2 nie powoduje występowania objawów pozapiramidowych. Aripiprazol, będąc częściowym agonistą, powoduje znacznie niższy poziom funkcjonalnego antagonizmu, niż ma to miejsce w przypadku pełnych antagonistów. Bardzo istotnym wynikiem takiego działania jest brak sensytyzacji receptorów długotrwale ekspozowanych na aripiprazol. Po odstawieniu leku nie obserwuje się wyraźnego efektu z odbicia, łatwiej też przestawić pacjenta leczonego wcześniej aripiprazolem na inny lek, szczególnie o mniejszym powinowactwie do receptora D2. W przypadku leków przeciwpyschotycznych o wysokim powinowactwie do receptora D2, na przykład olanzapiny czy haloperydolu, przestawienie pacjenta na lek o mniejszym powinowactwie, na przykład kłozapinę

czy kwetiapinę jest trudniejsze i może się wiązać z przejściowym pogorszeniem stanu pacjenta. Ma to szczególne znaczenie, kiedy terapię prowadzi się za pomocą dużych dawek leków. W przypadku aripiprazolu stosowanie dawki maksymalnej 30 mg/dobę, nawet przez długi czas, nie powinno prowadzić do rozwoju syntetyzacji receptorów D2 i zwiększonego ryzyka wystąpienia jatrogennych objawów psychotycznych w przypadku redukcji dawki leku czy zamiany na inny lek.

Wyniki badań przeprowadzonych na gryzoniach wskazują, że zajęcie receptora nie przekłada się jednoznacznie na efekt funkcjonalny, co wyraźnie odróżnia aripiprazol od innych leków przeciwpyschotycznych. Podczas gdy haloperydol i rysperydon wywołują katepsję (uważaną za substytut działań pozapiramidowych) w dawkach powodujących zajęcie 80% receptorów D2, aripiprazol, pomimo znacznie wyższego zajęcia receptorów D2 (> 90%), nie wywołuje katepsji. W przypadku aripiprazolu konieczne jest jednak wyższe obłożenie receptora D2 do osiągnięcia odpowiedniej skuteczności [11]. Przesłanki farmakologiczne wskazują, że pomimo wysokiego powinowactwa aripiprazolu do receptorów D2, w celu uzyskania optymalnego działania uzasadnione jest podawanie dużych dawek leku powodujących ponad 90-procentowe obłożenie receptora D2. Podając dawkę 30 mg/dobę, należy spodziewać się pełnego/optimalnego działania leku, któremu może towarzyszyć ograniczony wzrost ryzyka działań niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego.

W przypadku zaostrzenia objawów psychotycznych aripiprazol powinien być stosowany w dużych dawkach, co pozwala na uzyskanie szybkiej i efektywnej blokady receptorów D2. Z powodu wewnętrznej aktywności leku (działania agonistycznego) ryzyko działań niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego jest relatywnie niewielkie. Praktyka kliniczna pokazuje, że zastosowanie od razu aripiprazolu w dawce 30 mg/dobę powoduje szybszą remisję objawów niż w przypadku zastosowania leku w mniejszych dawkach dobowych.

U pacjentów w ostrej psychozie czy manii występuje stan hiperdopaminergiczny. Stężenie dopaminy w układzie mezolimbicznym może wielokrotnie przekraczać stężenie prawidłowe, dlatego znacznie większa jest konkurencja o receptory D2 pomiędzy lekiem a endogenną dopaminą, której jest po prostu dużo więcej niż zwykle. W stanie hiperdopaminemii lek jest w większym stopniu wypierany przez dopaminę, z czego wynika konieczność i zasadność stosowania dużych dawek dobowych. Wyniki badań wskazują, że zwiększenie dawki aripiprazolu z 15 do 30 mg/dobę w stanie hiperdopaminemii powoduje wyraźne przesunięcie ze stanu nadmiernego pobudzenia do stanu równowagi zbliżonego do fizjologicznego [4].

Stosowanie dużych dawek aripiprazolu jest uzasadnione w wielu sytuacjach klinicznych. Poza ostrą psychozą i manią, duże dawki aripiprazolu stosuje się w połączeniu z karbamazepiną. Połączenie takie jest jedną z opcji stabilizowania nastroju w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Karbamazepina znacząco nasila metabolizm aripiprazolu, który w dużym stopniu jest zależny od CYP3A4 indukowanego przez karbamazepinę. W przypadku dołączenia karbamazepiny dawkę aripiprazolu należy podwoić, żeby utrzymać wyjściowy profil farmakokinetyczny leku, natomiast w przypadku odstawienia karbamazepiny może zająć konieczność zmniejszenia stosowanej dawki dobowej aripiprazolu [12].

Warto też rozważyć zastosowanie maksymalnej dawki aripiprazolu u pacjentów, tak zwanych szybkich metabolizerów (CYP2D6), u których biodostępność leku jest o około 50% niższa niż w przypadku normalnych metabolizerów [13].

Profil tolerancji dla aripiprazolu stosowanego w dużych dawkach jest zbliżony do obserwowanego w trakcie leczenia dawką 10–15 mg/dobę. W badaniu przeprowadzonym u 200 pacjentów, którym podawano lek w dawkach 10 mg/dobę lub 30 mg/dobę, w przypadku większej dawki dobowej obserwowano jedynie więcej akatyzi, senności i zaburzeń pozapiramidowych w porównaniu z mniejszą dawką. Nie było natomiast istotnych różnic w przypadku liczby obserwowanych działań niepożądanych z przewodu pokarmowego (nudności/wymioty), bólów głowy, drżenia i bezsenności [14]. Aryiprazol powoduje mniej działań niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego, rzadziej wymaga terapii wspomagającej lekami przeciwparkinsonowskimi niż w przypadku leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji czy rysperydonu [5]. Aryiprazol wbrew powszechnym przekonaniom nie powoduje częściej niż inne leki takich objawów niepożądanych, jak pobudzenie czy akatyza. Aryiprazol rzadziej wywołuje akatyzę niż leki klasyczne czy rysperydon, rzadziej też niż w przypadku terapii rysperydonem występują objawy dystonii [5].

Leki przeciwpsychotyczne, mimo że zasadniczo wszystkie mają podobny mechanizm działania (blokada D2), są często łączone. Kombinacje stosuje się w przypadkach lekooporności lub optymalizowania profilu leku zarówno pod kątem skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Teoretycznie takie połączenia mogą wydawać się często nieuzasadnione, bo po co łączyć ze sobą dwa podobne leki? W praktyce klinicznej często takie połączenia okazują się skuteczniejsze niż monoterapia. Trudno podać jednoznaczne wyjaśnienie mechanizmu korzystnego działania takich kombinacji. Najprostsze to po prostu nasilenie blokady receptora D2. Lek w monoterapii, w dopuszczalnej dawce maksymalnej jest nieskuteczny,

zamiast więc zwiększać dawkę lub zmieniać lek, być może na silniejszy, można dołączyć kolejny dopaminolityk. Takie połączenia często mają charakter empiryczny. Aryiprazol, ze względu na unikatowy mechanizm działania częściowego agonisty, pozwala na uzyskanie szczególnych korzyści wynikających z takiego połączenia. Aryiprazol jako jedyny lek przeciwpsychotyczny może zmniejszać stężenie prolaktyny. Wykazano również, że nie wpływa w sposób istotny klinicznie na profil i lipidowy ani masę ciała u dorosłych. Na przykład przestawienie pacjenta leczonego olanzapiną na aripiprazol w dawce 30 mg/dobę powoduje znaczące zmniejszenie stężenia prolaktyny w czasie 8 tygodni [15]. Podobnie przestawienie z olanzapiny na aripiprazol powoduje znaczące zmniejszenie masy ciała i poprawę profilu lipidowego [16].

Kombinacja aripiprazol + kłozapina ma większą skuteczność działania i to zarówno jeżeli chodzi o objawy pozytywne, jak i negatywne w porównaniu z monoterapią kłozapiną. Zasadniczo obserwuje się też mniej działań niepożądanych [17], ale trzeba pamiętać o możliwości częstszego występowaniu objawów pozapiramidowych i nasileniu się sedacji.

Podobnie zastosowanie kombinacji aripiprazolu i olanzapiny może dać wiele korzyści terapeutycznych. Takie połączenie jest zasadne u pacjentów, u których po samej olanzapinie dochodzi do wzrostu masy ciała, pogorszenia profilu lipidowego czy hiperprolaktynemii. Aryiprazol poprzez unikatowy mechanizm częściowego agonizmu może istotnie ograniczyć działania niepożądane olanzapiny. Olanzapina ma szeroki profil receptorowy, wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów D2, 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, H1, M1, alfa1 [18]. W odróżnieniu od aripiprazolu nie wykazuje powinowactwa do receptora 5-HT_{1a}. Ze względu na silne powinowactwo do receptorów 5-HT_{2c} i H1 powoduje wiele niepożądanych objawów metabolicznych. Silne powinowactwo do D2 stanowi istotny czynnik ryzyka występowania hiperprolaktynemii. Połączenie z aripiprazolem może z jednej strony ograniczyć niekorzystne działania metaboliczne, a z drugiej zmniejszyć ryzyko rozwoju hiperprolaktynemii. Oba leki wykazują stosunkowo wysokie powinowactwo w stosunku do receptora D2, działanie przeciwpsychotyczne obu leków powinny się wzmacniać (stabilizacja stanu hiperdopaminergicznego). Może to jednak skutkować większym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych i sedacji, przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych metabolicznych i hormonalnych. Należy również w takim przypadku pacjenta monitorować pod ką-

tem takich potencjalnych działań niepożądanych, jak wydłużenie odstępu QTc czy epizodów tachykardii. W literaturze można znaleźć opisy przypadków korzystnego działania łącznego olanzapiny i aripiprazolu [19]. Wyniki metaanalizy wskazują na przewagę aripiprazolu nad innymi lekami w połączeniu z olanzapiną, jeżeli chodzi o redukcję masy ciała i zmniejszenie dyslipidemii, przy jednoczesnym korzystnym współdziałaniu terapeutycznym [20].

Warto podać pod rozważenie także strategię dołączania do aripiprazolu olanzapiny, jako leku wspomagającego terapię. W przypadku pacjentów wymagających dodatkowo leku o działaniu sedatywnym, często takie działania są pożądane w początkowym okresie terapii, można rozważyć kombinacje aripiprazolu z olanzapiną czy z kветiapiną. W przypadku pacjentów jedynie częściowo reagujących na dawkę maksymalną aripiprazolu 30 mg/dobę można spróbować dołączyć olanzapinę w celu augmentacji. W przypadku pozytywnej odpowiedzi na dalszych etapach leczenia należy dostosować dawki obu leków tak, żeby zoptymalizować ich profil działania.

Podsumowanie

U dorosłych aripiprazol jest zarejestrowany w rozpiętości dawek 10–30 mg/dobę. Mimo że część wyników badań klinicznych potwierdziła skuteczność dawki 10–15 mg/dobę, to w niektórych sytuacjach klinicznych zasadne jest zastosowanie dawki maksymalnej 30 mg/dobę. Dawka 30 mg powoduje okupację receptorów D2 na poziomie 90–94%, co pozwala na uzyskanie praktycznie maksymalnego efektu przeciwpsychotycznego, w tym silnego działania na objawy poznawcze, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku. W przypadku ostrych epizodów psychotycznych i maniakalnych skrócenie czasu do osiągnięcia dawki 30 mg/dobę pozwala na szybszą i skuteczniejszą kontrolę objawów. W razie niewielkiej lub umiarkowanej skuteczności mniejszych dawek aripiprazolu powinno się zwiększyć dawkę leku do dawki maksymalnej. W przypadku dalszego braku skuteczności można rozważyć dołączenie olanzapiny. Połączenie aripiprazolu i olanzapiny ma wiele zalet — pozwala znacznie ograniczyć przyrost masy ciała czy wzrost stężenia prolaktyny po monoterapii olanzapiną, a także uzyskać jednocześnie bardzo silne działanie przeciwpsychotyczne.

Streszczenie

Aripiprazol to lek przeciwpsychotyczny posiadający unikatowe właściwości farmakologiczne wykazujące działanie agonistyczno-antagonistyczne w stosunku do receptora D2. Jest klasyfikowany jako lek III generacji. Wyniki badań klinicznych i przedklinicznych wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo dużych dawek aripiprazolu u wybranych pacjentów, wspierając decyzję o zastosowaniu leku w dawce maksymalnej 30 mg/dobę. W pracy przedstawiono mechanizm działania aripiprazolu w dużych dawkach, omówiono sytuacje kliniczne, kiedy zasadne jest stosowanie leku w dawce maksymalnej. W drugiej części podano argumenty za korzystnym działaniem połączenia aripiprazolu z olanzapiną i innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Psychiatria 2020; 17, 2, 71–75

Słowa kluczowe: aripiprazol, dawka maksymalna, schizofrenia

Piśmiennictwo:

- Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des.* 2010; 16(5): 488–501, doi: [10.2174/138161210790361461](https://doi.org/10.2174/138161210790361461), indexed in Pubmed: [19909227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19909227/).
- Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs.* 2004; 18(4): 251–267, doi: [10.2165/00023210-200418040-00005](https://doi.org/10.2165/00023210-200418040-00005), indexed in Pubmed: [15015905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15015905/).
- Nagai T, Murai R, Matsui K, et al. Aripiprazole ameliorates phencyclidine-induced impairment of recognition memory through dopamine D1 and serotonin 5-HT1A receptors. *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 202(1-3): 315–328, doi: [10.1007/s00213-008-1240-6](https://doi.org/10.1007/s00213-008-1240-6), indexed in Pubmed: [18679658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18679658/).
- 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/).
- 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/).
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382(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/).
- 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/).
- 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/).
- Gerner RH, Post RM, Bunney WE. A dopaminergic mechanism in mania. *Am J Psychiatry.* 1976; 133(10): 1177–1180, doi: [10.1176/ajp.133.10.1177](https://doi.org/10.1176/ajp.133.10.1177), indexed in Pubmed: [970489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/970489/).

10. Mamo D, Graff A, Mizrahi R, et al. Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(9): 1411–1417, doi: [10.1176/appi.ajp.2007.06091479](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06091479), indexed in Pubmed: [17728427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17728427/).
11. Natesan S, Reckless GE, Nobrega JN, et al. Dissociation between in vivo occupancy and functional antagonism of dopamine D2 receptors: comparing aripiprazole to other antipsychotics in animal models. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(9): 1854–1863, doi: [10.1038/sj.npp.1300983](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300983), indexed in Pubmed: [16319908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16319908/).
12. Citrome L, Macher JP, Salazar DE, et al. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27(3): 279–283, doi: [10.1097/jcp.0b013e318056f309](https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318056f309), indexed in Pubmed: [17502775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502775/).
13. Belmonte C, Ochoa D, Román M, et al. Influence of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 Polymorphisms on Pharmacokinetics and Safety of Aripiprazole in Healthy Volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018; 122(6): 596–605, doi: [10.1111/bcpt.12960](https://doi.org/10.1111/bcpt.12960), indexed in Pubmed: [29325225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325225/).
14. Findling RL, Robb A, Nyilas M, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(11): 1432–1441, doi: [10.1176/appi.ajp.2008.07061035](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07061035), indexed in Pubmed: [18765484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18765484/).
15. Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, et al. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res*. 2009; 107(2-3): 218–222, doi: [10.1016/j.schres.2008.09.019](https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.09.019), indexed in Pubmed: [19038534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19038534/).
16. Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(7): 1046–1056, doi: [10.4088/jcp.v69n0702](https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0702), indexed in Pubmed: [18605811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18605811/).
17. 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/).
18. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, et al. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37(3): 177–193, doi: [10.2165/00003088-199937030-00001](https://doi.org/10.2165/00003088-199937030-00001), indexed in Pubmed: [10511917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10511917/).
19. Duggal HS. Aripiprazole-olanzapine combination for treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2004; 49(2): 151, doi: [10.1177/070674370404900213](https://doi.org/10.1177/070674370404900213), indexed in Pubmed: [15065751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15065751/).
20. Choi YJ. Efficacy of adjunctive treatments added to olanzapine or clozapine for weight control in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*. 2015; 2015: 970730, doi: [10.1155/2015/970730](https://doi.org/10.1155/2015/970730), indexed in Pubmed: [25664341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25664341/).