

Long-acting aripiprazole in the treatment of schizophrenia; practical aspects

Miejsce aripiprazolu o przedłużonym działaniu w leczeniu schizofrenii; aspekty praktyczne

Marek Jarema, Adam Wichniak

ABSTRACT

Treatment compliance is one of the most important factors in the course of antipsychotic therapy. Providing the fact that noncompliance or partial compliance with antipsychotic treatment is significant and may be found in even more than one half of patients, the use of long-acting injections of antipsychotics (LAI) becomes a more frequent form of treatment. The aim of the paper

is to present the overview of studies indicating how the introduction of long-acting aripiprazole creates the new perspectives in antipsychotic treatment and how to initiate the treatment with this drug.

Aripiprazole is currently the only available antipsychotic drug showing partial agonism toward the D2 receptors. In clinical practice, this drug is characterised by lower propensity for extrapyramidal side-effects, sedation, weight gain, orthostatic hypotension, and cholinolytic symptoms in comparison to other antipsychotics. Aripiprazole LAI is indicated for maintenance treatment in adult patients with schizophrenia, who have been stabilised with oral aripiprazole treatment. The therapy with aripiprazole LAI should be initiated by injection of 400 mg and this dose should be repeated every month; this dose is considered the therapeutic one. After the first injection the oral supplementation with aripiprazole 10–20 mg/day for 14 days is needed.



Received 20.10.2016

Accepted 16.11.2016

AFFILIATION / AFILIACJA

Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, III Klinika Psychiatryczna

KEYWORDS

- Schizophrenia
- Pharmacotherapy
- Aripiprazole
- Long-acting injections

SŁOWA KLUCZOWE

- schizofrenia
- leczenie farmakologiczne
- aripiprazol
- iniekcje o przedłużonym uwalnianiu

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek Jarema

Institut Psychiatrii i Neurologii, III Klinika Psychiatryczna
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, Poland

phone: +48 22 842 40 87, email: jarema@ipin.edu.pl

STRESZCZENIE

Jednym z ważniejszych warunków skuteczności farmakoterapii zaburzeń psychotycznych jest zapewnienie dobrej współpracy chorego w leczeniu. W związku z tym, że rozmiar braku lub niepełnej współpracy jest znaczący i może dotyczyć ponad połowy chorych, coraz częściej stosowaną formą leczenia w schizofrenii jest leczenie z użyciem leków w formie iniekcji o przedłużonym uwalnianiu (LAI). Celem artykułu jest podsumowanie badań wskazujących, w jaki sposób aripiprazol w formie LAI (ALAI) stwarza nowe perspektywy terapii psychoz oraz jak inicjować leczenie tym lekiem.

Aripiprazol jest jedynym obecnie dostępnym lekiem przeciwpsychotycznym, którego mechanizm działania oparty jest na działaniu częściowo agonistycznym wobec receptora dopaminowego D2. W praktyce klinicznej lek ten cechuje niższe niż w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych, nadmiernej sedacji, przyrostu masy ciała, hipotonii ortostatycznej oraz objawów związanych z działaniem

cholinolitycznym. Wskazaniem do stosowania ALAI jest leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których osiągnięto stabilizację obrazu klinicznego choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu. Leczenie ALAI należy rozpocząć od dawki 400 mg/miesiąc, która jest zarazem zalecaną dawką podtrzymującą. Po podaniu pierwszego wstrzyknięcia przez 14 dni należy kontynuować podawanie doustnej postaci aripiprazolu w dawce 10–20 mg/dobę.

Wstęp

Leczenie zaburzeń psychotycznych, a przede wszystkim schizofrenii, to proces złożony. Optymalną strategią leczenia jest jednocześnie stosowanie farmakoterapii, prowadzenie odpowiednich oddziaływań psychoterapeutycznych, edukacyjnych wobec pacjenta i osób mu bliskich oraz rehabilitacja. Tylko tak szeroko zaplanowane oddziaływania terapeutyczne mogą zapewnić optymalne warunki powrotu chorego do aktywności zbliżonej to przedchorobowej i jednocześnie mogą zapobiec wypadnięciu chorego z jego ról społecznych.

Większość klinicystów jest zgodna w stwierdzeniu, że największym wyzwaniem, jakie stoi przed zespołem terapeutycznym jest – oprócz eliminacji uciążliwych objawów psychotycznych – zapobieżenie wypadnięciu pacjenta z ról społecznych, z których proces psychotyczny wytrąca go dość skutecznie. Dlatego terapeutyczne oddziaływania muszą uwzględniać wiele aspektów psychozy, a nie tylko koncentrować się na leczeniu objawów, chociaż te objawy są głównym powodem, dla którego pacjent i jego otoczenie szuka pomocy.

Aby móc osiągnąć taki ambitny cel, jakim jest – obok eliminacji objawów psychotycznych – także utrzymanie dobrego funkcjonowania pacjenta, należy wzmocnić wysiłki zmierzające do optymalizacji postępowania w każdym aspekcie działań terapeutycznych (Linke i Jarema 2014). W odniesieniu do farmakoterapii oznacza to:

- indywidualny dobór leków, dawek i okresu leczenia,
- zapewnienie nie tylko skuteczności terapii, ale także dbanie o jej bezpieczeństwo i tolerancję,
- zapewnienie dobrej współpracy chorego w leczeniu,
- nawiązanie kontaktu terapeutycznego z pacjentem, nakierowanego na optymalizację efektów leczenia.

Inicjując farmakoterapię zaburzeń psychotycznych, większość klinicystów skupia się głównie na wyborze leku, który jest skuteczny i może zapewnić optymalny stosunek korzyści wynikających z leczenia do ewentualnych niedogodności tego procesu. Tymczasem należy pamiętać, że odpowiedni dobór leku przeciwpsychotycznego, to decyzja oparta na wielu czynnikach. Pośród tych wymienionych wyżej, należy także uwzględnić pewne standardy postępowania terapeutycznego, które

determinują może nie tyle wybór leku, ale na pewno określają dawkę leku i okres leczenia. W opracowanych przez polskich ekspertów standardach leczenia farmakologicznego zaburzeń psychotycznych, mowa jest wyraźnie o okresach leczenia i sposobach radzenia sobie w przypadku ewentualnych niepowodzeń. Nie trzeba przypominać, że okres leczenia epizodów psychotycznych jest z reguły długi, dlatego też farmakoterapia stosowana w tym czasie musi być zoptymalizowana (Jarema i wsp. 2015).

Ostatnio, w miarę jak debata nad znaczeniem stosowania leków przeciwpsychotycznych w formie iniekcji o przedłużonym działaniu (LAI, *long acting injections*) w terapii zaburzeń psychotycznych (głównie schizofrenii) zmierza w kierunku rozszerzenia zaleceń do podawania LAI, zwraca się uwagę także na odległe korzyści wynikające ze stosowania tej formy leczenia. Liu i wsp. (2015) donoszą, że zastosowanie LAI u chorych na schizofrenię, hospitalizowanych z powodu ostrego epizodu psychotycznego, którzy wcześniej nie współpracowali w leczeniu, spowodowało, iż w ciągu 3 lat odsetek ponownych hospitalizacji był zbliżony do tego obserwowanego u chorych regularnie przyjmujących leki doustne. Oznacza to, że długotrwałe korzyści ze stosowania LAI u chorych źle współpracujących w leczeniu mogą być istotne.

Jak wspomniano, jednym z ważniejszych warunków skuteczności farmakoterapii zaburzeń psychotycznych jest zapewnienie dobrej współpracy chorego z lekarzem. Jakkolwiek ocena zjawiska braku współpracy jest trudna i wysoce subiektywna (Jarema 2015) to badania dowiodły, że rozmiar braku współpracy (albo przynajmniej niepełnej współpracy) jest znaczący. Według lekarzy 48% chorych na schizofrenię przyjmuje leki regularnie – czyli 52% niedostatecznie lub źle współpracuje przy leczeniu (Chądzyńska i wsp. 2008). Dlatego, niezależnie od tego, jak bardzo lekarz przekonany jest o dobrej współpracy pacjenta w leczeniu farmakologicznym, terapię należy prowadzić tak, aby tę współpracę rzeczywiście promować. Do takich działań należy m.in. dobry kontakt terapeutyczny z pacjentem, dokładne wyjaśnienie zasad leczenia, odpowiedni dobór dawki leku przeciwpsychotycznego oraz monitorowanie współpracy w leczeniu.

Spośród tych czynników, jedną ze skuteczniejszych metod zapewnienia współpracy w leczeniu, jest stosowanie różnych form leku przeciwpsychotycznego: tabletek, roztworów, tabletek szybko rozpuszczalnych, iniekcji domięśniowych. Coraz bardziej powszechną formą leczenia farmakologicznego psychoz jest stosowanie leku przeciwpsychotycznego w formie LAI. Taka forma podawania leku znana była już od lat, kiedy to dostępne były leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (klasyczne), np. haloperidol, flufenazyna, flupentyksol, perfenazyna, zuklopentyksol. Natomiast wprowadzenie do leczenia leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (LPIIG), a następnie ich form o przedłużonym działaniu, zdecydowanie rozszerzyło możliwości terapeutyczne psychoz.

Wskazaniami do zastosowania LAI są (Jarema i wsp. 2015):

- konieczność leczenia przeciwpsychotycznego,
- przewidywany długi okres leczenia,
- konieczność poprawy współpracy chorego w leczeniu.

Obecnie coraz częściej słyszy się głosy optujące za rozszerzeniem zaleceń do stosowania LAI, także na pacjentów dobrze współpracujących oraz na chorych we wczesnych stadiach choroby. Za taką strategią przemawia to, że leczenie LAI zapewnia optymalny stabilny poziom leku przeciwpsychotycznego, jest co najmniej równie skuteczne jak stosowanie leków przeciwpsychotycznych w formie tradycyjnej (codziennie) i jest lepiej tolerowane (Graffino i wsp. 2014; Stevens i wsp. 2016). Spotyka się też sugestie, że LIIG w formie LAI mogą być bardziej skuteczne niż leki w podawane w formie tradycyjnej, w odniesieniu do objawów negatywnych schizofrenii oraz do poprawy funkcjonowania psychospołecznego chorych (Heres i wsp. 2014). Czynniki, które natomiast stoją na przeszkodzie szerokiemu stosowaniu LAI w leczeniu różnych stadiów schizofrenii, to głównie niechęć tej formie leczenia postawy pacjentów i niektórych lekarzy (Parellada i Bioque 2016). W polskim systemie opieki zdrowotnej także obwarowania administracyjne dotyczące refundacji drugiej generacji LAI istotnie utrudniają ich szersze stosowanie (Jarema i wsp. 2015).

Obecnie (jesień 2016) w Polsce refundowane są następujące LPIIG w formie LAI (w kolejności, w jakiej pojawiały się na rynku): risperidon, olanzapina, aripiprazol. Dwa pierwsze są już dostępne od dłuższego czasu i ich zalety są dobrze znane klinicytom i pacjentom. Od niedawna objęte refundacją jest także leczenie aripiprazolem LAI (ALAI), któremu swego czasu poświęcono sporo miejsca (Krysiak i wsp. 2007). Ta zmiana, sprawiająca, że leczenie tym lekiem staje się wreszcie dostępne dla pacjentów, jest ważnym powodem, aby podsumować praktyczne aspekty jego stosowania. Celem artykułu jest wskazanie czytelnikowi, w jakich przypadkach aripiprazol w formie LAI stwarza nowe perspektywy terapii psychoz i jak inicjować leczenie tym lekiem.

Aripiprazol o przedłużonym działaniu: skuteczność i tolerancja

Aripiprazol jest jedynym obecnie dostępnym lekiem przeciwpsychotycznym, którego mechanizm działania oparty jest na działaniu częściowo agonistycznym wobec receptora dopaminowego D2. Dodatkowo ALAI wykazuje również działanie częściowo agonistyczne wobec receptora serotoninowego 5-HT_{1A} i działanie antagonistyczne wobec receptora serotoninowego 5-HT_{2A}.

Długotrwała skuteczność ALAI w leczeniu podtrzymującym schizofrenii została potwierdzona w dwóch długoterminowych badaniach klinicznych (Fleischhacker i wsp. 2014; Kane i wsp. 2012). Oba badania zostały wykonane metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną. W pierwszym z nich u pacjentów chorych na schizofrenię po ustabilizowaniu ich stanu klinicznego za pomocą doustnej dawki aripiprazolu leczenie ALAI w dawce 400 lub 300 mg/miesiąc porównano z leczeniem aripiprazolem w dawce 10–30 mg/dobę. Grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący subterapeutyczną dawkę ALAI wynoszącą 50 lub 25 mg/miesiąc. Przed wdrożeniem leczenia ALAI u wszystkich pacjentów, którzy nie byli leczeni aripiprazolem w formie doustnej w pierwszej fazie badania trwającej 4–6 tygodni, zmieniono terapię innymi lekami przeciwpsychotycznymi na aripiprazol w dawce 10–15 mg/dobę. Faza druga, mająca na celu osiągnięcie stabilnego stanu psychicznego u pacjenta w trakcie leczenia aripiprazolem w formie doustnej w dawce 10–30 mg/dobę, trwała 8–28 tygodni. Po jej zakończeniu następowała faza trzecia, randomizacja do jednego z porównywanych sposobów leczenia i obserwacja stanu klinicznego pacjenta przez okres do 38 tygodni. W analizie pierwszoplanowego celu badania, czyli skuteczności po 26 tygodniach leczenia, stwierdzony odsetek nawrotów w grupie pacjentów leczonych ALAI w dawce 400/300 mg/miesiąc wyniósł 7,12%, w grupie leczonych formą doustną aripiprazolu – 7,76%, podczas gdy w grupie pacjentów otrzymujących subterapeutyczną dawkę ALAI 50/25 mg odsetek nawrotów wyniósł 21,80% (Fleischhacker i wsp. 2014).

W drugim badaniu, po trzech okresach leczenia polegających na przejściu w ciągu 4–6 tygodni z innego leku przeciwpsychotycznego na aripiprazol w formie doustnej w dawce 5–10 mg/dobę (faza konwersji „na zakładkę”), trwającej 4–12 tygodni fazy stabilizacji za pomocą monoterapii aripiprazolem w formie doustnej w dawce 10–30 mg/dobę oraz trwającej 12–36 tygodni fazy stabilizacji za pomocą ALAI w dawce 400 mg/miesiąc, u 1/3 losowo wybranych pacjentów leczenie zostało zmienione na placebo, a pozostali pacjenci kontynuowali leczenie ALAI w dawce 300/400 mg/miesiąc. W ciągu dalszej obserwacji, trwającej do 52 tygodni pogorszenie stanu klinicznego zagrażające nawrotem choroby, obserwowano u 39,6% pacjentów otrzymujących placebo i 10% pacjentów leczonych ALAI (Kane i wsp. 2012).

W analizie danych z badań długoterminowych (> 24 tygodni) oceniających skuteczności LAI w leczeniu podtrzymującym schizofrenii stwierdzono, że w porównaniu z risperidonem LAI, paliperidonem LAI, olanzapiną i haloperidolem depot, ALAI cechuje zbliżona skuteczność oceniana jako odsetek pacjentów, u których nie nastąpił nawrót choroby. Jednocześnie lek ten wykazuje pewną przewagę w stosunku do innych LAI w zakresie tolerancji leczenia. Wyraża się ona m.in. niższym odsetkiem pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych (Majer i wsp. 2015).

Przewagę ALAI nad paliperidonem LAI w zakresie tolerancji leczenia wykazano również w bezpośrednim porównaniu w randomizowanym badaniu oceniającym wpływ obu metod leczenia na jakość życia pacjentów. W grupie pacjentów leczonych ALAI stwierdzono istotnie lepszą poprawę jakości życia ocenianą skalą Heinrichsa-Carpentera niż w grupie pacjentów leczonych paliperidonem LAI (Naber i wsp. 2015).

Obok częściowo agonistycznego działania wobec receptora dopaminowego D2, dobra tolerancja leczenia ALAI wynika z niskiego powinowactwa tego leku do innych receptorów często blokowanych przez leki przeciwpsychotyczne, np. receptorów alfa-1-adrenergicznych, histaminowych i muskarynowych. W praktyce klinicznej taki profil działania receptorowego ALAI oznacza niższe niż w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych, nadmiernej sedacji, przyrostu masy ciała, hipotonii ortostatycznej, objawów związanych z działaniem cholinolitycznym: zaburzeń ostrości wzroku, suchości w ustach, trudności w oddawaniu moczu i zapor oraz zaburzeń przewodzenia w sercu. Dodatkowo aripiprazol nie tylko nie powoduje hiperprolaktynemii, ale dodany do innych leków przeciwpsychotycznych skutecznie normalizuje jej stężenie w surowicy krwi (Yoon i wsp. 2016). Wśród objawów niepożądanych w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania ALAI najczęściej wskazywano zwiększenie masy ciała (9,0% pacjentów), akatyzię (7,9%), bezsenność (5,8%), ból w miejscu podania leku (5,1%).

W związku z tym, że ALAI jest pozbawiony działania sedatywnego lub wykazuje je tylko w nieznacznym stopniu ma ograniczoną przydatność w leczeniu stanów pobudzenia i silnego niepokoju związanych z ostrymi z objawami psychotycznymi. U takich pacjentów w sytuacjach, gdy niezbędne jest natychmiastowe złagodzenie objawów pobudzenia, konieczne jest skojarzenie leczenia ALAI z krótkotrwałym podaniem innych leków, np. z grupy pochodnych benzodiazepiny. ALAI nie jest również wskazany w leczeniu pacjentów z objawami psychotycznymi lub zaburzeniami zachowania w przebiegu otępienia. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, w grupie chorych na otępienie leczonych aripiprazolem obserwowano większe ryzyko zgonu niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Mimo opisywanej skuteczności

aripiprazolu i innych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu objawów psychotycznych i zaburzeń zachowania w tej populacji pacjentów, leczenie farmakologiczne powinno być stosowane dopiero po wyczerpaniu innych możliwych metod leczenia (De Deyn i wsp. 2013). ALAI nie należy również stosować w okresie ciąży, jeśli spodziewane korzyści wyraźnie nie przewyższają potencjalnego ryzyka dla płodu. Jego przyjmowanie jest również przeciwwskazaniem u kobiet karmiących piersią.

W trakcie leczenia aripiprazolem zgłaszano rzadkie przypadki choroby zakrzepowo-zatorowej żył, wydłużenia odstępu QT, późnych dyskinez, złośliwego zespołu neuroleptycznego, napadów drgawkowych, hiperglikemii i uzależnienia od hazardu. W związku z tym przed jego użyciem należy ocenić czynniki ryzyka tych zaburzeń, a w przypadku ich stwierdzenia wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze. Po iniekcjach ALAI nie obserwowano zespołów poiniekcyjnych, nie ma zatem obowiązku obserwowania chorego po podaniu leku. Należy jednak zachować ostrożność, aby uniknąć wstrzyknięcia leku do naczynia krwionośnego. W razie pojawienia się krwi podczas aspiracji należy zmienić miejsce wkłucia lub kierunku podania leku. W przypadku braku wykonania tej czynności i podania całej dawki leku bezpośrednio do krwi stężenie leku w surowicy krwi może osiągnąć około dwięciokrotną wartość górnego zakresu terapeutycznego. Po 3 dniach od takiego nieumyślnego, nieprawidłowego podania leku jego stężenie spada do górnych wartości przedziału terapeutycznego, a po 7 dniach od podania maleje do stężeń, które występują po podaniu domięśniowym. Zalecany postępowaniem w takim przypadku jest monitorowanie stanu pacjenta. Brak jest danych wskazujących na użyteczność prób zwiększenia eliminacji leku np. przez hemodializę. Opisane przypadki przypadkowego lub zamierzonego przedawkowania aripiprazolu w tabletkach do dawki 1260 mg (41-krotność maksymalnej dawki dobowej) wskazują, że w takich sytuacjach może dochodzić do letargu, wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, senności, tachykardii, nudności, wymiotów i biegunek. Nie obserwowano zdarzeń śmiertelnych (Charakterystyka Produktu Leczniczego 2016). ALAI należy przechowywać w temperaturze pokojowej. Po przygotowaniu zawiesiny do wstrzyknięcia zalecane jest jej niezwłoczne podanie. Jeśli nie jest to możliwe można ją przechowywać w fiolce w temperaturze poniżej 25 °C przez maksymalnie 4 godziny. Brak specjalnych wymogów co do obserwowania pacjenta po iniekcji oraz przechowywania leku sprawia, że domięśniowe podanie ALAI jest znacznie prostsze do zorganizowania w poradniach niespecjalistycznych.

Pozycja aripiprazolu o przedłużonym działaniu w leczeniu schizofrenii – aspekty praktyczne

Wskazaniem do stosowania ALAI jest leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których

osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu. W przypadku pacjentów, którzy nie przyjmują aripiprazolu, przed podaniem ALAI należy powoli i stopniowo zmienić leczenie lekiem dotychczas stosowanym na leczenie aripiprazolem w formie doustnej. Oznacza to, że po rozpoczęciu podawania aripiprazolu leczenie dotychczasowym lekiem przeciwpsychotycznym należy kontynuować jeszcze przez 2–6 tygodni (Raoufnia i wsp. 2015) (Tabela 1).

Dłuższy 4–6-tygodniowy okres zmiany leczenia wskazany jest w przypadku przejścia na aripiprazol z leku o działaniu cholinolitycznym lub sedatywnym, np. z olanzapiny lub kwetiapiny. W przypadku zmiany leczenia z leków pozbawionych takiego działania, np. sulpirydu i amisulprydu, wystarczający może być krótszy 2–4-tygodniowy okres zmiany leczenia. Należy jednak pamiętać o tym, że aripiprazol ma wyższe powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 niż większość innych leków przeciwpsychotycznych. Oznacza to, że inne leki są silnie wypierane z tych receptorów przez aripiprazol, co może skutkować szybką utratą ich skuteczności. Szybka zmiana leczenia innymi lekami na aripiprazol nie jest zatem zalecana w przypadku pacjentów z wyraźnymi objawami pozytywnymi schizofrenii. Dłuższy okres zmiany z innych leków przeciwpsychotycznych na aripiprazol gwarantuje wyższą skuteczność i tolerancję leczenia i w związku z tym jest postępowaniem zalecanym (Raoufnia i wsp. 2015).

Po osiągnięciu stabilizacji stanu klinicznego pacjenta w trakcie leczenia doustną formą aripiprazolu, leczenie ALAI należy rozpocząć od dawki 400 mg/miesiąc, która jest zarazem zalecaną dawką podtrzymującą. Lek należy podawać jako pojedyncze wstrzyknięcie raz w miesiącu, nie wcześniej niż po 26 dniach od ostatniej iniekcji. Po podaniu pierwszego wstrzyknięcia przez 14 dni należy kontynuować podawanie doustnej postaci aripiprazolu

w dawce 10–20 mg/dobę (ChPL 2016). Redukcja dawki ALAI do 300 mg/miesiąc zalecana jest jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, np. akatyzi. W badaniach klinicznych aż 90% pacjentów kontynuowało leczenie w podstawowej dawce 400 mg/miesiąc (Raoufnia i wsp. 2015).

Dostosowanie dawki ALAI może być konieczne również w przypadku łącznego stosowania go z lekami wpływającymi na jego metabolizm, poprzez hamowanie izoenzymów cytochromu P450: 2D6 i/lub 3A4 (Tabela 2). W trakcie leczenia ALAI nie zaleca się stosowania leków indukujących CYP3A4, np. karbamazepiny, ze względu na możliwe znaczne obniżenie stężenia aripiprazolu, a co za tym idzie, zmniejszenie skuteczności leczenia. W trakcie łącznego stosowania ALAI i karbamazepiny stężenie maksymalne (C_{max}) ALAI w surowicy krwi maleje nawet o 68% (ChPL 2016).

W przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni aripiprazolem, ale nie przyjmują go obecnie, możliwe jest zastosowanie ALAI bez wcześniejszej zmiany leczenia z innego leku przeciwpsychotycznego na aripiprazol w formie doustnej. Zgodnie z warunkami refundacji ALAI w Polsce, na lekarzu spoczywa jednak obowiązek starannego udokumentowania, że leczenie aripiprazolem obecnie lub w przeszłości doprowadziło do stabilizacji stanu klinicznego pacjenta oraz że u pacjenta odnotowano uporczywy brak współpracy. Dostępne dane wskazują, że skuteczność i tolerancja ALAI są podobne jak u pacjentów otrzymujących ALAI po okresie przyjmowania aripiprazolu w formie doustnej, również u tych chorych, którzy ALAI otrzymali w trakcie leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi (z wyjątkiem klozapiny), pod warunkiem że leczenie innym lekiem przeciwpsychotycznym jest kontynuowane przez 14 dni po podaniu pierwszej dawki ALAI. Dane te nie pochodzą jednak z dużych randomizowanych badań klinicznych,

Tabela 1 Schemat zmiany leczenia z innych leków przeciwpsychotycznych na aripiprazol w formie doustnej

Tydzień leczenia	1	2	3	4	5	6
Aripiprazol mg/dobę	5–10*	10*	10–15	10–15	10–30	10–30
Poprzedni lek przeciwpsychotyczny	Dawka bez zmian	Dawka bez zmian	Ewentualne zmniejszenie	Ewentualne zmniejszenie	Ewentualne odstawienie	Ewentualne odstawienie

* Zalecana niska dawka ze względu na możliwe wystąpienie nudności oraz ryzyko silnego wypierania przez aripiprazol poprzednio stosowanego leku przeciwpsychotycznego z miejsc wiązania się na receptorach dopaminowych D2. Może to skutkować szybką utratą skuteczności poprzednio przyjmowanego leku.

Tabela 2 Zasady dostosowywania dawki aripiprazolu LAI u pacjentów leczonych jednocześnie lekami hamującymi lub indukującymi CYP2D6 i/lub CYP3A4

	Zalecana dostosowana dawka zamiast dawki 400 mg/miesiąc	Zalecana dostosowana dawka zamiast dawki 300 mg/miesiąc
Silne inhibitory CYP2D6 (np. fluoksetyna, paroksetyna)	300 mg/miesiąc	200 mg/miesiąc
Silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol)	300 mg/miesiąc	200 mg/miesiąc
Łączone leczenie silnymi inhibitorami CYP2D6 i CYP3A4	200 mg/miesiąc	160 mg/miesiąc

a wynikają raczej z obserwacji klinicznych (Raoufinia i wsp. 2015). Postępowanie takie powinno być zatem traktowane jako niestandardowe, możliwe do zastosowania np. gdy brak jest możliwości powolnej zmiany leczenia. W przypadku wyboru takiego sposobu postępowania, skuteczność i dobra tolerancja (brak nadwrażliwości na lek) leczenia aripiprazolem muszą zostać udokumentowane na podstawie wcześniej dokumentacji medycznej pacjenta. W żadnym wypadku nie wolno podać ALAI choremu, który nigdy nie przyjmował aripiprazolu.

Brak jest również zweryfikowanych badaniami naukowymi schematów przechodzenia na ALAI z leczenia innymi lekami w iniekcjach o przedłużonym uwalnianiu, zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji. U pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej aripiprazolu, zasadne wydaje się rozpoczęcie leczenia formą doustną leku w dniu kolejnej iniekcji. Po 4–6 tygodniach leczenia i upewnieniu się, że aripiprazol jest skuteczny i dobrze tolerowany, należy podać pierwszą iniekcję ALAI i kontynuować leczenie aripiprazolem w tabletkach w dawce 10–20 mg/dobę przez kolejne 14 dni. W przypadku chorych, którzy przyjmowali w przeszłości aripiprazol i nie ma wątpliwości, że lek ten stabilizował przebieg ich choroby i był dobrze tolerowany, możliwe wydaje się podanie ALAI w dniu kolejnej iniekcji poprzednio przyjmowanego leku. Dodatkowo przez pierwsze 14 dni należy włączyć leczenie doustną formą aripiprazolu w dawce 10–20 mg/dobę.

W przypadku niezgłoszenia się pacjenta na kolejną iniekcję ALAI, jeśli ma to miejsce po pierwszym podaniu leku, a okres od pierwszej dawki wynosi powyżej 5 tygodni, iniekcję leku należy ponownie połączyć z 14-dniowym okresem przyjmowania aripiprazolu w formie doustnej w dawce 10–20 mg/dobę. Jeśli pacjent nie zgłosił się na podanie ALAI po osiągnięciu stanu stacjonarnego, czyli po podaniu co najmniej czterech dawek leku, 14-dniowa substytucja ALAI aripiprazolem w formie doustnej 10–20 mg/dobę jest konieczna, jeśli czas od ostatniej iniekcji przekroczył 6 tygodni.

Zalecenia odnośnie do częstotliwości podawania ALAI oraz konieczności podania w pierwszych 14 dniach leczenia aripiprazolu w formie doustnej wynikają z właściwości farmakokinetycznych tego leku. Średni okres półtrwania wchłaniania ALAI wynosi około 28 dni, natomiast średni okres półtrwania aripiprazolu w końcowej fazie eliminacji po wielokrotnym podaniu dawek 400 mg i 300 mg wynosi odpowiednio 46,5 i 29,9 dnia. Stężenie maksymalne w surowicy krwi lek osiąga po

7 dniach od podania w mięsień pośladkowy, po 4 dniach od podania w mięsień naramienny. Sam zakres wchłaniania leku niezależny jest natomiast od miejsca podania. Stan stacjonarny stężenia ALAI w surowicy krwi osiągany jest po podaniu czwartej iniekcji leku. Dopiero wówczas można w pełni ocenić skuteczność i tolerancję tej metody leczenia.

Podsumowanie

Leczenie farmakologiczne lekiem przeciwpsychotycznym jest podstawową metodą leczenia ostrych epizodów psychotycznych oraz zapobiegania ich nawrotom. Przerwanie przyjmowania leków jest najczęstszą przyczyną braku skuteczności leczenia. Wśród przyczyn, które najczęściej stoją za decyzją pacjenta o przerwaniu leczenia, najistotniejsze to:

- brak poczucia choroby i związany z tym brak zgody na przyjmowanie leków,
- niedostateczna skuteczność leków,
- zła tolerancja leków, szczególnie w zakresie zaburzeń pozapiramidowych, zaburzeń hormonalnych i zaburzeń funkcji seksualnych, przyrostu masy ciała oraz sedacji.

Część pacjentów źle współpracuje w przyjmowaniu leków również z powodu nasilonych zaburzeń poznawczych, które powodują, że pacjentowi trudno jest regularnie stosować się do zaleceń lekarza (zapominanie o przyjęciu leku, przyjęcie innej niż zalecana dawka, omyłkowe powtórne przyjęcie leku już zażytego), szczególnie w sytuacji, gdy konieczne jest przyjmowanie kilku leków.

Leczenie przeciwpsychotyczne w formie iniekcji o przedłużonym uwalnianiu (LAI) pozwala na zmniejszenie wielu z tych trudności. Stałe stężenie leku w surowicy krwi zwiększa skuteczność i tolerancję leczenia. Terapia w takiej formie jest też najlepszą formą pomocy pacjentom, którzy chcą się leczyć, ale nie mogą sobie poradzić z samodzielnym pilnowaniem reżimu przyjmowania leków.

Aripiprazol LAI jest skutecznym lekiem zalecanym w leczeniu schizofrenii. W związku z profilem działania receptorowego tego leku ma najniższe – spośród wszystkich leków LAI – ryzyko powodowania hiperprolaktynemii, sedacji, przyrostu masy ciała i zaburzeń funkcji seksualnych. Z tych powodów leczenie ALAI jest istotnym rozszerzeniem możliwości leczenia tej choroby w Polsce. ■

Introduction

The treatment of psychotic disorders, in particular schizophrenia, is a complex process. An optimal treatment strategy consists of the combination of pharmacotherapy and appropriate psychotherapy as well as education

offered to the patient and the patient's close ones, supported by rehabilitation. Only such a wide perspective of the planned therapeutic process may ensure optimal conditions for the patient to return to the premorbid-like lifestyle and, at the same time, may prevent the patient's exclusion from their social roles.

The majority of clinicians agree with the statement that preventing the patient's exclusion from the social roles, which happens due to the psychotic process, constitutes – apart from the elimination of strenuous psychotic symptoms – the greatest challenge for a therapeutic team. Therefore, therapeutic response must take into consideration a range of psychotic aspects and not only concentrate on the treatment of symptoms, although they are the main reason for which the patient and their close ones search for help. In order to obtain such an ambitious aim, which is – apart from elimination of psychotic symptoms – maintaining good functioning of the patient, every effort must be made to optimise the procedure in each aspect of the therapeutic activity (Linke and Jarema 2014). In relation to pharmacotherapy, this includes the following aspects:

- Individual choice of medicines, doses and therapy period;
- Ensuring not only efficacy of the therapy, but also taking care of its safety and tolerance;
- Ensuring good treatment compliance;
- Initiating therapeutic contact with the patient, which is aimed at optimising the therapy effects.

When initiating the pharmacotherapy of the psychotic treatment, the majority of clinicians concentrate mainly on choosing a medication which is effective and may ensure optimal balance between the benefits of the treatment and possible inconveniences of this process. However, it should be remembered that an appropriate choice of antipsychotic medication is a decision based on a range of factors. Among those listed above, some standards of therapeutic activities should also be taken into account, since they determine not only the choice of a drug, but also they certainly define the dose and period of therapy. The standards of pharmacological treatment of psychotic disorders developed by the Polish experts clearly define the periods of treatment and the ways of coping with possible failures. It is needless to remind that as a rule, the treatment period of psychotic episodes is long; therefore, the applied pharmacotherapy must be optimised throughout this period (Jarema *et al.* 2015).

Recently, as the debate on the place of application of the antipsychotics in the form of long-acting injections (LAI) in the psychotic disorders therapy (mainly schizophrenia) tends towards the extension of recommendations for LAI, also the long-term benefits resulting from this form of therapy are pointed out. Liu *et al.* (2015) describe that the application of LAI in schizophrenia patients hospitalised due to an acute psychotic episode, who earlier did not comply with the treatment, led to a situation where in the period of 3 years the percentage of re-hospitalisations was close to the one observed in patients regularly taking the medications orally. This means that long-term benefits of LAI in patients, who do not comply with the treatment well, may be significant.

As it was mentioned before, one of the most important conditions of efficacy of psychotic disorders pharmacotherapy is ensuring good treatment compliance. Although any attempts to assess the non-compliance are difficult and highly subjective (Jarema 2015), studies show that the extent of non-compliance (or at least partial compliance) is significant. According to medical doctors, 48% of schizophrenia patients take medications regularly, i.e. 52% insufficiently or badly comply in the treatment (Chądzyńska *et al.* 2008). Therefore, regardless of the degree the doctor is convinced of good compliance of the patient in the course of pharmacotherapy, the treatment should be carried out in a way that *de facto* promotes this compliance. Such promoting activities include e.g. a good therapeutic contact with the patient, clear explanation of treatment rules, appropriate choice of dosages of antipsychotics as well as monitoring the treatment compliance.

Among these factors, one of the most effective methods of ensuring treatment compliance is the use of various forms of an antipsychotic medication: tablets, solutions, fast-dissolving tablets, intramuscular injections. A form of the pharmaceutical treatment of psychoses, which is becoming more and more popular, is the application of antipsychotics in the form of LAI. This application manner has been known for years, since when the 1st generation antipsychotics (classic) were available, e.g. haloperidol, fluphenazine, flupentixol, perphenazine, zuclopentixol. On the other hand, the introduction of the 2nd generation antipsychotics (SGAs), and then their long-lasting forms significantly broadened the therapeutic possibilities in psychoses.

The recommendations for LAI include the following (Jarema *et al.* 2015):

- Necessity to introduce antipsychotic treatment;
- Anticipated long-term treatment;
- The need to improve treatment compliance in the patient.

Currently, there are more and more opinions to broaden the scope of recommendations for LAI also to the patients who comply with the treatment and are at the initial phase of the disorder. The arguments for this strategy include the fact that LAI treatment ensures the optimal and stable level of antipsychotic medication, which is at least as effective as the application of the antipsychotics in the traditional way (daily) and is better tolerated (Graffino *et al.* 2014; Stevens *et al.* 2016). There are also suggestions that SGAs in the LAI form may be more effective than the medications applied in the traditional way regarding the negative symptoms of schizophrenia and the improvement of psychosocial functioning of patients (Heres *et al.* 2014). However, the factors, which prevent a wide use of LAI in the treatment of various schizophrenia stages, include mainly reluctant attitudes of patients and some doctors (Parelleda and Bioque 2016). In our medical healthcare system, the administrative restrictions regarding the refund of LAI

of SGAs also significantly hinder a wider application of these medications (Jarema *et al.* 2015).

As of autumn 2016, the following SGAs in the LAI form are refunded in Poland (in order of appearance on the market): risperidone, olanzapine, aripiprazole. The first two have been available for a long time and the clinicians and patients are well-aware of their advantages. The treatment with aripiprazole LAI (ALAI), which was in the centre of our attention some time ago, has also been refunded recently (Krysiak *et al.* 2007). This change of its availability to patients constitutes therefore a significant reason to sum up the practical aspects of its application. The aim of this paper is to show when the aripiprazole LAI creates new perspectives in the therapy of psychoses and how to initiate treatment with this medication.

Long-acting aripiprazole: efficacy and tolerance

Aripiprazole is currently the only available antipsychotic medication showing partial agonism towards the D2 receptors. Additionally, ALAI also shows partial agonism towards the 5-HT_{1A} receptor and an antagonistic activity towards the 5-HT_{2A} receptor.

A long-lasting efficacy of ALAI in the maintenance treatment of schizophrenia was confirmed in two long-term clinical trials (Kane *et al.* 2012; Fleischhacker *et al.* 2014). Both trials were carried out via the double-blind method with a control group. In the first one, in schizophrenia patients – after stabilising their clinical condition with the orally-administered dose of aripiprazole – the ALAI treatment in the dose of 400 or 300 mg/monthly was compared with the treatment with aripiprazole in the dose of 10–30 mg/day. The control group consisted of patients who were administered with the sub-therapeutic dose of ALAI of 50 or 25 mg/month. Prior to the implementation of ALAI in all patients, those patients who had been taking orally other antipsychotic medications in the first stage of the test – lasting from 4 to 6 weeks – had been changed to aripiprazole in the dose of 10–15 mg/day. The second stage, which was aimed at stabilising mental condition of patients in the course of aripiprazole treatment in the oral form in the dose of 10–30 mg/day, lasted from 8 to 28 weeks. Once it was finished, the third stage commenced – randomising to one of the comparable manners of treatments and observation of its clinical condition for 38 weeks. The analysis of the main aim of the study, i.e. the efficacy after 26 weeks of treatment, showed that the percentage of relapses in the group of patients treated with 400/300 mg/month of ALAI was 7.12%; in the group of orally-administered aripiprazole – 7.76%, while in the group receiving the sub-therapeutic dose of 50/25 mg ALAI the percentage of relapses was 21.80% (Fleischhacker *et al.* 2014).

In the second test – after three periods of treatment consisting in switching from a different antipsychotic to

orally-administered aripiprazole in the dose of 5–10 mg/day in the period of 4–6 weeks (the overlapping conversion phase); the stabilisation stage with the orally-administered aripiprazole monotherapy in the dose of 10–30 mg/day lasting from 4 to 12 weeks and the stabilisation stage with ALAI in the dose of 400 mg/month lasting from 12 to 36 weeks – 1/3 randomly selected patients were converted to placebo, and the remaining patients continued the ALAI therapy in the dose of 300/400 mg/month. In the course of the observation lasting up to 52 weeks, deterioration of clinical condition which could result in relapse was observed in 39.6% of placebo patients and 10% of ALAI patients (Kane *et al.* 2012).

The analysis of long-term test data (> 25 weeks), assessing the efficacy of LAI in the maintenance treatment of schizophrenia, showed that as compared with risperidone LAI, paliperidone LAI, olanzapine and haloperidol depot, ALAI is characterised by a similar efficacy determined by the proportion of patients who did not experience a relapse. At the same time, the medication reveals certain advantages over other LAIs in the scope of treatment tolerance. It is expressed by, for example, a lower proportion of patients who discontinue the treatment due to side-effects (Majer *et al.* 2015).

The advantage of ALAI over paliperidone LAI in the scope of treatment tolerance was also observed in a direct comparison in a randomised test evaluating the effect of both treatment methods on the quality of patients' lives. In the group of patients treated with ALAI, a significantly higher improvement of life quality was observed – assessed with the Heinrichs-Carpenter's scale – than in the group of patients treated with paliperidone LAI (Naber *et al.* 2015).

Apart from partially agonising activity towards the dopamine receptor D₂, good tolerance of ALAI treatment results from the low affinity of this medication to other receptors frequently blocked by antipsychotics, e.g. alpha-1 adrenergic, histamine and muscarinic receptors. In clinical practice such a receptor activity profile of ALAI is characterised by a lower propensity for extrapyramidal side-effects, sedation, weight gain, orthostatic hypotension, and cholinolytic symptoms: visual acuity disturbances, xerostomia, difficulty urinating, constipations and heart conduction disturbances, in comparison to other antipsychotics. Additionally, aripiprazole does not cause hyperprolactinaemia, and when added to other antipsychotics efficiently normalises its concentration in blood serum (Yoon *et al.* 2016). The most frequent side effects observed in clinical trials which evaluated the safety of the application of ALAI included weight gain (9.0% of patients), akathisia (7.9%), sleeplessness (5.8%), pain in the injection zone (5.1%).

Due to the fact that ALAI does not reveal, or reveals only a slight sedative activity, this drug is of a limited usefulness in the states of excitation and strong anxiety, which are connected with acute psychotic conditions. In

situations where it is necessary to immediately alleviate the symptoms of excitement in patients, it is recommended to combine the ALAI therapy with a short-term application of other medications, e.g. of the benzodiazepine derivatives group. ALAI is also not recommended in the treatment of patients presenting psychotic symptoms or behaviour disorders in the course of dementia. Similarly to other second generation antipsychotics, a higher risk of death was observed in the group of dementia patients treated with aripiprazole than in the placebo group. Despite the described efficacy of aripiprazole and other antipsychotics in the treatment of psychotic symptoms and behaviour disorders, the pharmacological therapy in this population of patients should be applied only after exhausting other possible treatment methods (De Deyn *et al.* 2013). Furthermore, ALAI should not be applied during pregnancy if the expected benefits clearly do not outweigh potential foetal risk. It is also not recommended for breast-feeding mothers.

In the course of aripiprazole therapy, rare cases of the following side effects were reported: venous thromboembolism, QT prolongation, tardive dyskinesia, neuroleptic malignant syndrome, convulsive attacks, hyperglycaemia and addiction to gambling. Therefore, prior to the ALAI application, the risk factors of these disturbances should be assessed and if they are confirmed, appropriate preventive measures should be implemented. Upon the ALAI injections no post-injection syndromes were observed, so it is not necessary to conduct patients' observation after the administration. However, special care should be taken not to inject the medication to a blood vessel. Should blood appear during aspiration, the injection site or the direction of administration must be changed. Unless the above-mentioned activities are undertaken and the whole dose is administered directly to the blood, the blood serum concentration of the medication may reach approximately 9-times the value of the top therapeutic range. After 3 days upon such an unintentional, inappropriate administration of the medication, its concentration drops to the top values of the therapeutic range, and after 7 days upon administration, it comes back to concentrations which are observed upon intramuscular injection. In such a situation, it is recommended to monitor the condition of the patient.

There is no data showing the usefulness of attempts to eliminate the medication, e.g. through haemodialysis. Described cases of unintentional or intentional

overdose of aripiprazole in tablets up to the dose of 1260 mg (41-times higher than the maximum dose) led to lethargy, high arterial blood pressure, sleepiness, tachycardia, nausea, vomiting and diarrhoea. No death cases were reported (Summary of Product Characteristics 2016). ALAI should be stored at room temperature. Once the injection suspension is ready, it should be administered immediately. If this is not possible, the suspension can be stored in a vial at a temperature below 25 °C for a maximum of 4 hours. Lack of special requirements regarding the post-injection observation of the patient and medication storage make the procedure of intramuscular ALAI much easier to organise in non-specialist outpatient clinics.

The position of long-acting aripiprazole in schizophrenia treatment – practical aspects

The maintenance treatment of schizophrenia in adult patients, who are stabilised with oral aripiprazole, constitutes the recommendation for ALAI. Patients who do not take aripiprazole should be slowly and gradually converted from the previous medication to oral aripiprazole prior to ALAI administration. This implies that after commencing the administration of aripiprazole, the treatment with the previous antipsychotic should be continued for the following 2–6 weeks (Raoufina *et al.* 2015) – Table 1.

A longer, 4–6-week period of treatment change is recommended in the case of conversion to aripiprazole from a cholinolytic or sedative medication, e.g. olanzapine or quetiapine. For the conversion from medications which are not characterised by this type of activity, e.g. sulpiride and amisulpride, it is enough to maintain a 2–4 weeks' conversion period. However, it should be remembered that aripiprazole reveals a higher affinity to the dopamine receptors D2 than the majority of other antipsychotics. This implies that other medications are strongly expelled from these receptors by aripiprazole, which may result in a rapid loss of their efficacy. A fast conversion from other medications to aripiprazole is not recommended for patients with clear positive symptoms of schizophrenia. A longer period of conversion from other antipsychotics to aripiprazole guarantees a higher efficacy and treatment tolerance and is therefore recommended (Raoufina *et al.* 2015).

Table 1 Conversion from other antipsychotics to oral aripiprazole

Week of therapy	1	2	3	4	5	6
Aripiprazole mg/d	5–10*	10*	10–15	10–15	10–30	10–30
Previous antipsychotic medication	Dose not changed	Dose not changed	Possible reduction	Possible reduction	Possible discontinuation	Possible discontinuation

* Recommended low dose due to possible nausea and the risk of strong expulsion by aripiprazole of the previously used antipsychotic from the sites of binding on the dopamine receptors D2. This may result in a rapid loss of efficacy of the previous medication.

Having stabilised the clinical picture of the patient in the course of oral aripiprazole therapy, the ALAI treatment should be commenced with a dose of 400 mg/month, which is also the recommended maintenance dose. The medication should be administered in the form of a single injection once a month, not earlier than after 26 days upon a previous injection. After the first injection, the oral aripiprazole should be continued for the following 14 days in the dose of 10–20 mg/day (ChPL 2016). Reduction in ALAI to 300 mg/month is recommended only if side effects occur, e.g. akathisia. In the clinical tests 90% of patients continued the therapy with the base dose of 400 mg/month (Raoufina *et al.* 2015).

Adjusting the ALAI dose may also be necessary in the case of its combined application with medications affecting its metabolism by inhibiting the isoenzymes of cytochrome P450: 2D6 and/or 3A4 (Table 2). In the course of ALAI therapy, it is not recommended to apply medications inducing CYP3A4 (e.g. carbamazepine) due to a potential significant drop of aripiprazole concentration and, as a consequence, a reduction in treatment efficiency. In the course of a combined application of ALAI and carbamazepine, the ALAI maximum concentration (C_{max}) in blood serum decreases even by 68% (ChPL 2016).

For patients who were previously treated with aripiprazole but do not use it at present, it is possible to administer ALAI without a prior treatment conversion from a different antipsychotic to oral aripiprazole. However, according to the provisions of refund of ALAI costs in Poland, a medical doctor is responsible for a diligent documenting the fact that aripiprazole therapy now or in the past resulted in stabilisation of clinical state of the patient and that the patient is recorded for persistent treatment non-compliance. Available data show that the efficacy and tolerance of ALAI are present – similarly to patients administered with ALAI after the period of taking oral aripiprazole – also in patients who received ALAI in the course of antipsychotic therapy (except for clozapine), provided that the treatment with other antipsychotic medication is continued for 14 days upon administering the first dose of ALAI. However, this data do not come from a large randomised clinical test, but rather result from clinical observations (Raoufina

et al. 2015). Such a procedure should then be treated as non-standard, possible to apply, e.g. when it is not possible to gradually change the therapy. If this manner of conduct is chosen, efficacy and good treatment tolerance of aripiprazole (no hypersensitivity to the medication) must be documented on the basis of the previous medical history of the patient. Under no circumstances it is allowed to administer ALAI to the patient who has never used aripiprazole.

Furthermore, there are no scientifically-verified patterns of converting to ALAI from a treatment with other medications in long-acting injections both of the first and second generation. In patients who have not received aripiprazole before, it seems reasonable to commence the therapy with the oral form of the medication on the day of the following injection. After 4–6 weeks of treatment and ensuring that aripiprazole is effective and well-tolerated, the first ALAI should be performed and the treatment with aripiprazole in tablets in the doses of 10–20 mg/day should be continued for the following 14 days. For patients who have taken aripiprazole before and there are records confirming that the medication stabilised the course of their disease and was well-tolerated, it seems plausible to administer ALAI on the day of the following injection of the previously received medication. Additionally, in the first 14 days, the therapy should be supplemented with orally-administered aripiprazole in the dose of 10–20 mg/day.

Unless the patient reports for the next ALAI – if this happens after the first administration of the medication and the period from the first dose is more than 5 weeks – the injection should again be combined with a 14-day period of taking oral aripiprazole in the dose of 10–20 mg/day. If the patient does not report for ALAI after reaching the steady state, i.e. after being administered with at least four doses of the medication, the 14-day substitution of ALAI with oral aripiprazole in the dose of 10–20 mg/day is necessary if the interval from the previous injection was more than 6 weeks.

Recommendations regarding the frequency of ALAI administration as well as the necessity to administer oral aripiprazole in the first 14 days of the treatment result from the pharmacokinetic properties of this medication. The mean half-life of ALAI absorption is approximately

Table 2 The rules of adjusting the dose of aripiprazole LAI in patients treated simultaneously with medications inhibiting or inducing CYP2D6 and/or CYP3A4

	Recommended adjusted dose instead of 400 mg/month	Recommended adjusted dose instead of 300 mg/month
Strong inhibitors of CYP2D6 (e.g. fluoxetine, paroxetine)	300 mg/month	200 mg/month
Strong inhibitors of CYP3A4 (e.g. ketoconazole, itraconazole)	300 mg/month	200 mg/month
Combined therapy with strong inhibitors of CYP2D6 and CYP3A4	200 mg/month	160 mg/month

28 days, while the mean half-life of aripiprazole at the final stage of elimination after multiple administrations of doses of 400 mg and 300 mg is 46.5 and 29.9 days, respectively. The maximum concentration of the medication in blood serum is reached after 7 days upon administration to the gluteal muscle and after 4 days from administration to the deltoid muscle. However, the range of absorption of the medicine is independent of the site of injection. The steady state of ALAI concentration in blood serum is reached after administering the fourth injection. Only then it is possible to fully assess the efficacy and tolerance of this treatment method.

Conclusions

The pharmacological treatment with the antipsychotic medication is a basic treatment method of acute psychotic episodes and preventing their relapses. Discontinuation of the therapy is the most frequent reason for the lack of efficacy of this treatment. The reasons which are usually behind the patient's decision to discontinue the therapy include the following:

- Lack of the sense of the disease and related lack of consent to take medications;
- Insufficient efficacy of the medications;

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: MJ – designed the study, managed literature search, critically elaborated information on long-acting antipsychotic drugs / opracowanie koncepcji pracy, zebranie piśmiennictwa, krytyczne opracowanie informacji dotyczących zastosowania leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu; AW – managed literature search, critically elaborated information on the efficacy and tolerance of aripiprazole in schizophrenia patients / zebranie piśmiennictwa, krytyczne opracowanie informacji na temat właściwości aripiprazolu oraz oceny jego skuteczności i tolerancji u chorych na schizofrenię

Piśmiennictwo / References

1. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) – AbilifyMa-intena. 2016; www.emea.europa.eu.

- Bad tolerance to medications, in particular in the scope of the extrapyramidal, hormonal and sexual disturbances, weight gain and sedation.

Some patients do not comply with the treatment also due to intensified cognitive disturbances as result of which patients find it difficult to comply with the doctor's recommendations on a regular basis (they forget to take the medication, take a different dose than the recommended one, take again the medication they have already taken by mistake), in particular when they need to take more than one medication.

The antipsychotic therapy in the form of a long-acting injection (LAI) enables the reduction in a number of these difficulties. A constant medication concentration in serum increases the treatment efficacy and tolerance. This form of therapy is also the best way to help patients who want to be treated but cannot cope with the self-dependent maintenance of the medication-taking discipline.

LAI aripiprazole is an effective medication recommended in the treatment of schizophrenia. Due to the receptor-activity profile of this medication, there is the lowest risk – among all LAI medications – of hyperprolactinemia, sedation, weight gain and sexual functions disturbances. Due to the above reasons, the ALAI therapy significantly broadens the treatment options of this disease in Poland. ■

2. Chądzyńska M, Meder J, Tyszkowska M. Współpraca w leczeniu schizofrenii – wyniki projektu ADHES (pogłębiona analiza). *Psychiatr Pol* 2008; 32: 561–570.
3. De Deyn PPI, Drenth AF, Kremer BP, Oude Voshaar RC, Van Dam D. Aripiprazole in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(4): 459–474.
4. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, Baker RA, Eramo A, McQuade RD, Carson WH, Walling D, Kane JM. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomized, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 135–144.
5. Graffino M, Montemegni C, Mingrone C, Rocca P. Long acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a review of literature. *Riv Psychiatr* 2014; 49: 115–123.
6. Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episodes in patients with schizophrenia: the role of long-acting antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2014; 29, suppl. 2: 1409–1413.
7. Jarema M. *Psychiatria*. W: Gaciong Z, Kardas P (red.). Nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Od przyczyn do praktycznych rozwiązań. Naukowa Fundacja Polpharmy, Warszawa 2015, 167–176.
8. Jarema M, Wichniak A, Dudek A, Samochowiec J, Bienkowski P, Rybakowski J. Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu. *Psychiatr Pol* 2015; 49: 225–242.
9. Jarema M (red.) *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Via Medica, Gdańsk 2015.
10. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA, McQuade RD, Carson WH, Fleischhacker WW. Aripiprazole

- intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 617–624.
11. Krysiak K, Holka-Pokorska J, Jarema M. Aripiprazol – nowy lek przeciwpsychotyczny. Skuteczność w leczeniu psychoz z grupy schizofrenii. *Wiad Psychiatr* 2007; 10: 91–102.
 12. Majer IM, Gaughran F, Sapin C, Beillat M, Treur M. Efficacy, tolerability, and safety of aripiprazole once-monthly versus other long-acting injectable antipsychotic therapies in the maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison of double-blind randomized clinical trials. *J Mark Access Health Policy* 2015; 10: 3.
 13. Linke M, Jarema M. Rehabilitacja poznawcza osób chorych na schizofrenię, najnowsze interwencje. *Psychiatr Pol* 2014; 48(6): 1179–1188.
 14. Liu CC, Shan JC, Chiang CL, Hsieh MH, Liu CM, Chien YL *et al.* Initiating long-acting injectable antipsychotics during acute admission for patients with schizophrenia – a 3-year follow-up. *J Formos Med Assoc* 2015, 114: 539–545.
 15. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, Sapin C, Beillat M *et al.* Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 168: 498–504.
 16. Parellada E, Bioque M. Barriers to the use of long-acting injectable antipsychotics in the management of schizophrenia. *CND Drugs* 2016, 30: 689–701.
 17. Raoufina A, Baker RA, Eramo A, Nylander AG, Landsberg W, Kostic D, Larsen F. Initiation of aripiprazole once-monthly in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(3): 583–592.
 18. Stevens GL, Dawson G, Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2016, 10: 365–377.
 19. Yoon HW¹, Lee JS, Park SJ, Lee SK, Choi WJ, Kim TY *et al.* Comparing the Effectiveness and Safety of the Addition of and Switching to Aripiprazole for Resolving Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Multicenter, Open-Label, Prospective Study. *Clin Neuropharmacol.* 2016 Jul 19 [Epub ahead of print].