

Praca pogładowa*Review*

JUSTYNA HOLKA-POKORSKA

Aripiprazol w leczeniu chorób i zaburzeń psychicznych innych niż schizofrenia*Aripiprazole in the management of patients with nonschizophrenic mental disorders*

III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Analiza wyników badań ostatnich lat wskazuje, że aripiprazol bywa coraz częściej stosowany nie tylko w leczeniu schizofrenii, ale także w innych chorobach i zaburzeniach psychicznych. Tematem obecnego opracowania jest omówienie aspektów psychofarmakologicznych oraz klinicznych zastosowania aripiprazolu w leczeniu: ostrego epizodu maniakalnego oraz epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu pierwszego, zapobieganiu nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej, depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej oraz dwubiegunowej, potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego u chorych z depresją lekooporną, objawów związanych z zaburzeniem osobowości typu borderline, zaburzeń psychotycznych w przebiegu zespołów otępiennych i zespołu majaczeniowego.

U chorych na chorobę afektywną dwubiegunową wykazano działanie normotymiczne aripiprazolu w leczeniu oraz profilaktyce stanów maniakalnych. W badaniach klinicznych nie udało się natomiast wykazać działania przeciwdepresyjnego aripiprazolu stosowanego w monoterapii w leczeniu epizodu depresyjnego, ani działania zapobiegającego nawrotom depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Udowodniono natomiast, że w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej, aripiprazol w leczeniu skojarzonym z lekiem przeciwdepresyjnym wpływa korzystnie na objawy depresyjne u chorych opornych na leczenie.

Udowodniono, że w grupie chorych z zaburzeniami osobowości borderline aripiprazol okazał się skuteczny w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów lękowo-depresyjnych, gotowości do reagowania agresją oraz paranoidalnych cech myślenia. Szczególną zaletą aripiprazolu jest jego dobre bezpieczeństwo i tolerancja, które sprawia, że może on być z powodzeniem stosowany w leczeniu objawów psychotycznych w przebiegu zespołów otępiennych lub przedłużających się zaburzeń świadomości o różnej etiologii, u chorych z licznymi obciążeniami somatycznymi. Dwa ostatnie zastosowania aripiprazolu wymagają jednak potwierdzenia w badaniach obejmujących duże populacje chorych.

SUMMARY

An overview of recent research findings shows that Aripiprazole is more and more often used in the treatment of not only schizophrenia, but also other psychiatric disorders. In the paper psychopharmacological and clinical aspects of Aripiprazole use are discussed regarding the management of acute manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder; the prevention of relapse into depression in stabilized patients with bipolar or unipolar affective disorder; potentialization of antidepressant treatment efficacy in patients with drug-resistant major depressive disorder; the treatment of core symptoms of borderline personality disorder, as well as psychotic symptoms in the course of Alzheimer's disease or acute confusional states (delirium).

Aripiprazole turned out to be an effective normothymic agent in manic episodes treatment and relapse prevention in bipolar disorder. However, in clinical trials no beneficial effect of Aripiprazole monotherapy was found as regards either the reduction of depression severity or prevention of relapse into depression in bipolar disorder. On the other hand, combined Aripiprazole and antidepressant treatment turned out to ameliorate depressive symptoms in non-responding patients with unipolar affective disorder.

In the treatment of patients with borderline personality disorder Aripiprazole was reported to reduce depressive and anxiety symptoms, readiness to respond with aggression, and paranoid thinking. Since Aripiprazole is safe and well toler-

ated, it can be used to treat psychotic symptoms in the course of dementing syndromes or persistent confusional states of various etiologies in different somatic diseases. However, further research involving large-size patient populations is needed to verify Aripiprazole efficacy in the treatment of the latter two conditions.

Słowa kluczowe: aripiprazol, farmakoterapia chorób i zaburzeń psychicznych innych niż schizofrenia

Key words: aripiprazole, pharmacotherapy of non-schizophrenic disorders

WSTĘP

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji wykazują dobrą, porównywalną do neuroleptyków pierwszej generacji, skuteczność wobec pozytywnych objawów psychoz, są bardziej efektywne wobec objawów negatywnych psychoz, a wywoływane przez nie w niektórych przypadkach objawy uboczne są mniej nasilone niż w trakcie leczenia neuroleptykami pierwszej generacji. Zaliczany do atypowych neuroleptyków aripiprazol, uważany jest za prototyp III generacji leków przeciwpsychotycznych, z racji swojego odmiennego mechanizmu działania, warunkującego dużą skuteczność wobec objawów pozytywnych i negatywnych psychozy, przy zapewnieniu dobrej tolerancji leczenia. Nazywany bywa stabilizatorem systemu serotoninowo-dopaminowego ze względu na działanie stabilizujące system serotoninowo-dopaminowy poprzez częściowy agonizm o wysokim powinowactwie wobec receptorów dopaminowych D2 oraz serotoninowych 5-HT1A, przy jednoczesnym działaniu antagonistycznym wobec receptorów 5HT2A (Burriss i in., 2002).

Od 2004 roku aripiprazol jest rekomendowany przez kolejne grona ekspertów jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pierwszego epizodu lub nawrotów schizofrenii obok innych neuroleptyków atypowych. U chorych na schizofrenię i zaburzenie schizoafektywne, aripiprazol okazał się skuteczny wobec zarówno pozytywnych jak i negatywnych objawów psychozy. Wykazano jego korzystne działanie i dobrą tolerancję w badaniach kontrolowanych zarówno w ostrej jak i przewlekłej fazie choroby. Wpływ na przyrost masy ciała, sedację, wydłużenie odstępu QT-c, objawy pozapiramidowe był minimalny. Lek nie wywierał też wpływu na tolerancję glukozy lub zmiany w profilu lipidowego (Kane i in., 2002; Kasper S i in., 2003; Pigott i in., 2003). Charakterystykę farmakologiczną leku oraz omówienie skuteczności aripiprazolu w leczeniu psychoz z grupy schizofrenii zawarto w publikacji z 2007 roku (Krysiak i in., 2007). W obecnym opracowaniu chciałabym skupić się na nieporuszonych w pierwszej części artykułu aspektach zastosowania aripiprazolu w innych niż schizofrenia chorobach i zaburzeniach psychicznych.

Ze względu na swój profil receptorowy, warunkujący dobrą tolerancję leczenia oraz stosunkowo nie-

wielkie ryzyko działań ubocznych, aripiprazol bywa coraz częściej stosowany w schorzeniach, w których zastosowanie tradycyjnie znajdują leki przeciwpsychotyczne.

Badania wykazały skuteczność aripiprazolu w leczeniu następujących zaburzeń spoza grupy schizofrenii:

1. Ostrego epizodu maniakalnego oraz epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu pierwszego,

2. Zapobieganiu nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej,

3. Depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz dwubiegunowej,

4. Potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego u chorych z depresją lekooporną,

5. Objawów związanych z zaburzeniem osobowości typu borderline,

6. Zaburzeń psychotycznych w przebiegu zespołów otępiennych,

7. Zespołu majaczeniowego.

Choroba afektywna dwubiegunowa

Przewlekły i nawracający przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej wywiera negatywny wpływ na status zawodowy, materialny oraz związki rodzinne i społeczne chorych (Calabrese i in., 2003). Dlatego postępowanie w trakcie leczenia ostrego epizodu choroby powinno jednocześnie być wstępem do skutecznego leczenia podtrzymującego, nie powodującego istotnych objawów ubocznych. Spośród neuroleptyków atypowych, dotychczas jedynie olanzapina i aripiprazol zostały zaaprobowane przez Food and Drug Administration (FDA) jako lek zapobiegający nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Aripiprazol poza podstawowym wskazaniem w leczeniu schizofrenii, został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych przez FDA jako wskazany w leczeniu ostrych epizodów maniakalnych oraz epizodów mieszanych zaburzeń afektywnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I. Zalecany jest także jako lek zapobiegający nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej u chorych w stabilnym stanie psychicznym. Prawdopodobnym mechanizmem odpowiedzialnym za jego działanie przeciw-

maniakalne jest częściowy agonizm wobec receptorów dopaminowych D2 (Fleischhacker, 2005; Keck i Marcus, 2003).

Dotychczas przeprowadzono trzy krótkoterminowe, randomizowane badania, oceniające skuteczność aripiprazolu w leczeniu ostrego epizodu maniakalnego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej: dwa z nich kontrolowane placebo oraz jedno długoterminowe badanie porównawcze z haloperidolem. Opublikowano także wyniki jednego długoterminowego badania mającego na celu ocenę skuteczności aripiprazolu w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (Vieta i Bourin, 2005). W wielośrodkowym porównawczym 12-tygodniowym badaniu randomizowanym w ostrych zespołach maniakalnych aripiprazol okazał się bardziej skuteczny i lepiej tolerowany od haloperidolu. Do badania włączono 372 chorych wymagających leczenia neuroleptykiem w przebiegu ostrego zespołu maniakalnego lub epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, którzy osiągnęli 20 lub więcej punktów w ocenie manii skalą Younga. Aripiprazol stosowano w dawce maksymalnej 30 mg/dz ($n=175$), a haloperidol w dawce maksymalnej 15 mg/dz ($n=172$). Skuteczność mierzona skalą YMRS oraz CGI była podobna w obu grupach. Jednak w 12. tygodniu leczenia, znacząco więcej pacjentów otrzymujących aripiprazol odpowiedziało pozytywnie na leczenie (miarą odpowiedzi była co najmniej 50% poprawa w zakresie całkowitej punktacji w skali YMRS) w porównaniu z pacjentami leczonymi haloperidolem (49,7% w porównaniu do 28,4%, $p<0.001$). Znacząco różnił się też odsetek badanych kontynuujących leczenie aż do 12 tygodnia badania, który dla leczonych aripiprazolem wynosił 50,9%, a dla leczonych haloperidolem 29,1%. Objawy pozapiramidowe częściej występowały u leczonych haloperidolem niż aripiprazolem (62,7% w porównaniu do 24,0%).

Efektywność oraz bezpieczeństwo stosowania aripiprazolu były oceniane u chorych z rozpoznaniem ostrego epizodu maniakalnego lub mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej w dwóch, krótkoterminowych, 3-tygodniowych, podwójnie ślepych badaniach, kontrolowanych placebo (Keck i Marcus, 2003; Sachs i Sanchez, 2006). W obu próbach udowodniono, że aripiprazol był bardziej skuteczny niż placebo w leczeniu objawów ostrego zespołu maniakalnego lub epizodu mieszanego.

W pierwszym z badań krótkoterminowych (Keck i Marcus, 2003), odsetek pacjentów wykazujących poprawę w grupie chorych, u których stosowano aripiprazol był większy niż w grupie placebo (40% w porównaniu do 19%), istotnie różniący się już od 4 dnia

leczenia. Badanie ukończyło znacząco więcej pacjentów leczonych aripiprazolem niż otrzymujących placebo (42% w porównaniu do 21%).

W drugim z badań krótkoterminowych, kontrolowanych placebo (Sachs i in., 2006) również wykazano większą efektywność aripiprazolu (30-15 mg/dobę) niż placebo w zakresie kontroli objawów maniakalnych (poprawę definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 50% ogólnej punktacji ocenianej skalą manii Younga). Początkową dawkę 30 mg aripiprazolu utrzymano u 85% leczonych chorych. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie był podobny w obu badanych grupach (8,8% w grupie otrzymującej aripiprazol, w porównaniu do 7,5% w grupie otrzymującej placebo).

W wielośrodkowym, trwającym 26 tygodni, długoterminowym badaniu, w układzie podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, aripiprazol stosowano w monoterapii u 567 chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej typu I, hospitalizowanych z powodu ostrego epizodu maniakalnego lub mieszanego (Keck i in., 2006). Badanie miało na celu ocenę skuteczności monoterapii aripiprazolem w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej. Po 6-18 tygodniowej otwartej fazie stabilizacyjnej, w trakcie której stosowano aripiprazol w monoterapii w dawce 15-30 mg/dz, chorzy, którzy spełnili kryteria stabilizacji (wynik 10 punktów lub poniżej w ocenie skalą manii Younga oraz 13 punktów lub poniżej w ocenie skalą depresji Montgomery-Asberg), zostali zrandomizowani do podwójnie ślepej fazy badania do grupy otrzymującej aripiprazol lub placebo. Aripiprazol okazał się bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej. U chorych leczonych aripiprazolem obserwowano znacząco mniej nawrotów (25%) niż w grupie otrzymującej placebo (43%; $p=0.013$). Aripiprazol był skuteczniejszy niż placebo w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych ($p=0.01$), natomiast nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zapobiegania nawrotom epizodów depresyjnych ($p=0.68$) (Keck i in., 2006).

Badanie to zostało zaprojektowane z myślą o kontynuacji, pod postacią prospektywnego 74-tygodniowego badania kontrolowanego placebo, jako przedłużenie fazy pierwszej 26-tygodniowej. Niedawno opublikowano wyniki drugiej fazy badania (Keck i in., 2007). Wzięło w nim udział 161 chorych, którzy wcześniej ukończyli 26-tygodniową fazę badania i kontynuowali leczenie przez dalsze 74 tygodnie w warunkach podwójnie ślepej próby. W perspektywie 100 tygodni, czas do kolejnego nawrotu był dłuższy w grupie otrzymują-

cej aripirpazol niż placebo. Skuteczność była jednak zauważalna głównie w opóźnianiu nawrotów manii, a nie depresji, wobec której czas w odniesieniu do kolejnego nawrotu był porównywalny z placebo. Nawroty choroby afektywnej dwubiegunowej zaobserwowano u 52% chorych przyjmujących placebo oraz u 33% chorych otrzymujących aripirpazol. Częstość nawrotów była zatem podobna do tej obserwowanej w badaniu, w którym porównywano skuteczność olanzapiny oraz węglanu litu w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej w trakcie 52-tygodniowej obserwacji (olanzapina 30,0%, węglan litu 38, 8%) (Tohen i in., 2005). Częstość nawrotów była jednak niższa niż w badaniu z zastosowaniem olanzapiny, w którym porównywano skuteczność olanzapiny wobec placebo w zapobieganiu nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej w 52-tygodniowej obser-

wacji u chorych, u których wcześniej uzyskano stabilny stan psychiczny przy użyciu olanzapiny (olanzapina 47%, placebo 80%) (Tohen i in., 2006). Objawy niepożądane odnotowano w grupie aripirpazolu w 5% przypadków, a w grupie placebo w 10% przypadków. Były to: drżenie, akatyżja, wysychanie śluzówek ust, nadciśnienie, przyrost masy ciała oraz objawy rzekomogrypowe. Zmiana masy ciała od pierwszego dnia badania do końca 100-go tygodnia kształtowała się $+ 0,4 \pm 0,8$ kg dla aripirpazolu oraz $-1,9 \pm 0,8$ kg dla placebo.

Opisywane badanie jest pierwszym długoterminowym (obserwacja 100-tygodniowa) badaniem, w którym udowodniono, że aripirpazol jest lekiem zapobiegającym nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej na równi z węglanem litu oraz olanzapiną. Jego profil działań niepożądanych jest zachęcający ze

Tabela 1. Zestawienie badań, w których stosowano aripirpazol w leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej lub zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej

Rozpoznanie	Autor, rok	Rodzaj badania	Czas, liczba	Kryteria poprawy	Wyniki	Uwagi
Ostry z. maniakalny w przebiegu CHAD	Vieta E, Bourin M (2005)	Podwójnie ślepe, randomizowane, wielośrodkowe porównawcze z haloperidolem	12 tyg. n=372	YMRS CGI-BP MADRAS	Aripirpazol bardziej efektywny i lepiej tolerowany niż haloperidol	Badanie sponsorowane przez Bristol-Myers Squibb Company i Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd
Ostry epizod maniakalny lub mieszany w przebiegu CHAD	Keck PE Jr, Marcus R (2003)	Podwójnie ślepe, wielośrodkowe, kontrolowane placebo, oceniające skuteczność oraz tolerancję aripirpazolu u chorych z ostrym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu CHAD	3 tyg. n=262	YMRS CGI-BP	Aripirpazol bardziej efektywny niż placebo w manii	j.w.
Ostry epizod maniakalny lub mieszany w przebiegu CHAD, chorzy hospitalizowani	Sachs G, Sanchez R. (2006)	Podwójnie ślepe, wielośrodkowe, z placebo oceniające skuteczność oraz tolerancję aripirpazolu u chorych z ostrym epizodem maniakalnym lub mieszanym w przebiegu CHAD	3 tyg. N=272	YMRS CGI-BP MADRAS PANSS	Aripirpazol bardziej efektywny niż placebo w manii już od 4 dnia stosowania	
CHAD I, chorzy hospitalizowani z powodu ostrego epizodu maniakalnego lub mieszanego	Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD i in. (2006)	Podwójnie ślepe, randomizowane, z placebo wielośrodkowe oceniające skuteczność monoterapii aripirpazolem w zapobieganiu nawrotom CHAD typu I	26 tyg. N=567	YMRS MADRAS CGI-BP PANSS	Aripirpazol bardziej efektywny niż placebo w zapobieganiu nawrotom manii lecz nie depresji	Pierwsza 26-tygodniowa faza badania, planowana kontynuacja do 100 tygodni obserwacji
CHAD I, chorzy hospitalizowani z powodu ostrego epizodu maniakalnego lub mieszanego	Keck PE, Calabrese JR, McIntyre RS i in. (2007)	Podwójnie ślepe, randomizowane, z placebo wielośrodkowe oceniające skuteczność monoterapii aripirpazolem w zapobieganiu nawrotom CHAD typu I	74 tyg. N=161	YMRS MADRAS	Aripirpazol bardziej efektywny niż placebo w zapobieganiu nawrotom manii lecz nie depresji	Kontynuacja badania Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD i in. (2006)

względu na utrzymywanie dobrego poziomu tolerancji i bezpieczeństwa w trakcie leczenia.

Depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Na podstawie mechanizmu działania aripiprazolu można wnioskować o efekcie przeciwdepresyjnym tego leku oraz rozważać jego ewentualne zastosowanie w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wynika to z kilku mechanizmów działania, które mogą być odpowiedzialne za efekt przeciwdepresyjny:

1. W depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej prawdopodobnie występuje deficyt dopaminy. Aripiprazol jako częściowy agonista receptora D2 zwiększa aktywność dopaminergiczną w warunkach hypodopaminergii (Willner, 1995; Yatham i in., 2005). W ostatnim okresie wykazano, że chorzy na depresję w przebiegu CHAD dobrze reagowali na leczenie pełnym agonistą receptora D2/D3- pramipeksolem (Goldberg, 2004), co może w sposób pośredni potwierdzać również użyteczność aripiprazolu w tym wskazaniu.

2. Antagonizm wobec receptora 5HT_{2A} jest hipotetycznym mechanizmem odpowiedzialnym za działanie przeciwdepresyjne olanzapiny oraz kwetiapiny w depresji w przebiegu CHAD (Calabrese i in., 2005a; Calabrese i in., 2005b). Aripiprazol wykazuje powinowactwo wobec receptorów serotoniny: 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₆, 5HT₇ oraz wobec transportera serotoniny (Keck i McElroy, 2003; Fleischacker, 2005). Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji aripiprazol jest antagonistą receptorów serotoniny 5HT_{2A}. Podobnie jak ziprazidon natomiast jest częściowym agonistą receptora 5HT_{1A} oraz inhibitorem transportera serotoniny (Keck i McElroy, 2003).

Chociaż, jak dotychczas nie oceniano skuteczności aripiprazolu w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz jednobiegunowej w badaniach kontrolowanych, to odnotowano jego efekt przeciwdepresyjny u chorych dzieci i dorosłych z chorobą afektywną dwubiegunową w badaniach otwartych (Barzman i in., 2004; Ketter i in. 2006). W badaniu otwartym, pilotażowym, przeprowadzonym na grupie 31 chorych na depresję w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i typu II, aripiprazol stosowano przez 8 tygodni w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z lekiem normotymicznym (McElroy i in., 2007). Badanie ukończyło jedynie 45% chorych, a najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było pogorszenie stanu psychicznego lub brak poprawy, albo działania niepożądane leku, takie

jak: akatyzya, bóle głowy, zamazane widzenie, osłabienie siły mięśni, spadek łaknienia. Jedynie 42% chorych spełniło kryteria poprawy w trakcie terapii aripiprazolem, z czego 35% uzyskało remisję objawów depresji.

W opisywanym już badaniu (Keck i in., 2007) w trakcie 100-tygodniowej obserwacji wykazano, że aripiprazol zapobiega nawrotom manii, ale nie depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Zatem, mimo teoretycznych podstaw przemawiających za potencjalną skutecznością aripiprazolu jako leku przeciwdepresyjnego oraz zapobiegającego nawrotom depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, nie udało się dotychczas potwierdzić tych założeń w badaniach klinicznych. Nie przeprowadzono jeszcze badań kontrolowanych, oceniających skuteczność przeciwdepresyjną w depresji w CHAD. Natomiast w kontrolowanym, długoterminowym badaniu, oceniającym możliwość stosowania aripiprazolu jako leku normotymicznego, odnotowano jego skuteczność jedynie w zapobieganiu nawrotom manii, ale nie depresji w CHAD.

Depresja lekooporna

Pomimo postępu farmakoterapii depresji w ostatnich dwóch dekadach, nawet u 60% pacjentów chorych na depresję nie udaje się uzyskać remisji po zastosowaniu jednej pełnej kuracji przeciwdepresyjnej w odpowiedniej dawce stosowanej przez odpowiedni okres (Fava, 2003). U znacznej grupy chorych obserwuje się jedynie częściową remisję, rozumianą jako redukcję o 25-46% symptomów choroby lub utrzymywanie się objawów rezydualnych, niepodatnych na leczenie farmakologiczne (Fava, 2006). Niekiedy klinicyści używają leków przeciwpsychotycznych w kombinacji z lekami przeciwdepresyjnymi w leczeniu depresji z cechami psychotycznymi lub pobudzeniem (Thase, 2002). Poszukiwania skutecznych strategii potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego obejmują skojarzenie kuracji lekiem przeciwdepresyjnym z lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji, które cechuje antagonizm wobec receptorów 5HT₂. Jak dotychczas, rezultaty klinicznych randomizowanych, kontrolowanych placebo prób takiej metody potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego są niejednoznaczne dla olanzapiny (Thase i in., 2007), risperidonu (Rappaport i in., 2004) i ziprazidonu (Papakostas i in., 2004). Trzeba w tym miejscu zaznaczyć, że mimo zarejestrowania olanzapiny przez FDA jako jedyne dotychczas neuroleptyku w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym (fluoksetyną), jako preparatu skojarzonego do stosowania w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, to

przeprowadzone dotychczas badania randomizowane na dużych grupach pacjentów, dotyczące zastosowania olanzapiny w depresji lekoopornej w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej nie porównują leczenia skojarzonego fluoksetyny z olanzapiną do fluoksetyny w monoterapii, a jedynie do olanzapiny w monoterapii (Rothschild i in., 2004). Wykazano dotychczas, że połączenie fluoksetyny z olanzapiną jest skuteczniejsze od olanzapiny w monoterapii jedynie w pierwszym z dwóch równoległych badań opublikowanych w doniesieniu Rothschilda. Nie wiadomo też, czy korzystny efekt kliniczny wiąże się z zastosowaniem leczenia skojarzonego, czy po prostu z monoterapią fluoksetyną. W badaniu skonstruowanym z uwzględnieniem trzech grup chorych stosujących fluoksetynę w monoterapii, olanzapinę w monoterapii oraz olanzapinę w skojarzeniu z fluoksetyną, rezultaty badania okazały się niejednoznaczne (Thase i in., 2007).

Ze względu na farmakologiczny profil działania aripiprazolu, uzasadnione jest zastosowanie go jako substancji potencjalizującej wcześniejszą nieskuteczną kurację przeciwdepresyjną. Aripiprazol jako częściowy agonista receptorów D2 i D3, częściowy agonista receptora serotoninowego 5-HT1A oraz antagonist receptoru 5-HT2 powinien wywierać kliniczny efekt przeciwdepresyjny (Shapiro i in., 2003; Hirose i in., 2004). Podobnie działające buspiron (częściowy agonista receptora 5-HT1A) oraz pramipexol (agonista receptora D3) wywierają efekt przeciwdepresyjny jako substancje potencjalizujące kuracje przeciwdepresyjne u chorych z depresją lekooporną (Fava M., 2001).

Aripiprazol okazał się skuteczny w leczeniu objawów depresyjnych u chorych na schizofrenię (Kasper i in., 2003), a w ostatnich badaniach otwartych ujawniono jego skuteczność wobec objawów depresyjnych u chorych z niezadowolającą odpowiedzią na leczenie przeciwdepresyjne oraz chorych z depresją lekooporną.

Przeprowadzono dotychczas trzy wstępne badania otwarte na małych grupach, które sugerują skuteczność aripiprazolu jako leku potencjalizującego kurację przeciwdepresyjną u chorych, u których dotychczas przeprowadzono co najmniej jedną nieskuteczną kurację lekami przeciwdepresyjnymi (Pathar i in., 2006), (Papakostas i in., 2005), (Simon i Nemeroff, 2005).

Niedawno opublikowano wyniki wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania, w którym aripiprazol w dawce od 2-20 mg był stosowany w celu potencjalizacji nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej u chorych z epizodem depresyjnym, którzy niezadowolająco odpowiedzieli na

8-tygodniową kurację lekiem przeciwdepresyjnym, a wcześniej mieli za sobą jedną lub dwie nieskuteczne kuracje lekami przeciwdepresyjnymi (Berman i in., 2007). W fazie prospektywnej badania, chorzy przyjmowali przez co najmniej 8 tygodni: escitalopram, fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę lub wenlafaksynę. Do grupy otrzymującej placebo zrandomizowano 178 chorych, natomiast do grupy otrzymującej aripiprazol 184 chorych. Nasilenie objawów depresyjnych, mierzonych skalą MADRS, znacząco zmniejszyło się w grupie pacjentów otrzymujących aripiprazol. Działania niepożądane, które pojawiły się u 10% chorych z obu grup, sprowadzały się głównie do akatyzi (4,5% grupa placebo wobec 23,1% grupa otrzymujących aripiprazol), bólów głowy (10,8% grupa placebo wobec 6,0% z grupy otrzymujących aripiprazol), niepokoju (3,4% z grupy placebo, wobec 14,3% z grupy otrzymujących aripiprazol). Przerwanie leczenia z powodu złej tolerancji było rzadkie i dotyczyło 1,7% chorych z grupy placebo oraz 2,2% chorych z grupy aripiprazolu.

Wyniki badania wskazują zatem, że u jednego spośród czterech pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 wcześniejsze kuracje przeciwdepresyjne, obserwowano ustąpienie objawów depresji po potencjalizacji aripiprazolem kuracji dotychczasowym lekiem przeciwdepresyjnym. Około połowa pacjentów, którzy odpowiedzieli na potencjalizację przy użyciu aripiprazolu i jednocześnie ukończyli badanie, otrzymywało aripiprazol w dawce 10 mg lub mniejszej. Średnia dawka leku stosowanego przy zakończeniu podwójnie ślepej próby wynosiła 11,8 mg/dobę, co może sugerować, że efektywna dawka aripiprazolu stosowanego w celu potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego jest mniejsza niż rekomendowana dla leczenia schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej.

Strategia potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego depresji lekoopornej za pomocą neuroleptyków atypowych nie zyskała jeszcze ugruntowanej pozycji wśród strategii dotychczasowych sposobów stosowanych wobec braku odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne. Aripiprazol wykazywał natomiast działanie przeciwdepresyjne w przypadku dość dużego odsetka chorych z lekooporną postacią depresji w ramach potencjalizacji dotychczasowej, nieskutecznej kuracji przeciwdepresyjnej u chorych z depresją lekooporną (Berman i in., 2007).

Dotychczas nie wykazano jednak działania przeciwdepresyjnego aripiprazolu w monoterapii u chorych na depresję w przebiegu CHAD, ani działania zapobiegającego nawrotom depresji w przebiegu CHAD.

Tabela 2. Zestawienie badań, w których stosowano aripiprazol w leczeniu depresji lekoopornej oraz zaburzeń osobowości typu borderline

Rozpoznanie	Autor, rok	Rodzaj badania	Czas, liczba	Kryteria poprawy	Wyniki	Uwagi
Depresja lekooporna	Papakostas GI, Petersen TJ i in. (2005)	Wstępne, otwarte, ocena skuteczności potencjalizacji aripiprazolem w depresji lekoopornej, leczonych SSRI	8 tyg, n=12	HAM-D CGI	Aripiprazol skuteczny u ponad połowy chorych	
Depresja lekooporna	Simon JS., Nemeroff CB. (2005)	Badanie wstępne oceniające potencjalizację aripiprazolem z depresją lekooporną	4 tyg, n=15	HAM-D CGI	Aripiprazol efektywny w potencjalizacji standardowej kuracji przeciwdepresyjnej	
Depresja lekooporna	Berman RM, Marcus NR i in. (2007)	Badanie randomizowane, kontrolowane placebo, wielośrodkowe	14 tyg, n=362	MADRAS, CGI-S IDS-SR CGI-I	Aripiprazol skuteczny i dobrze tolerowany jako lek skojarzonej terapii przeciwdepresyjnej	
Osobowość typu borderline	Nickel MK, Muehlbacher M i in. (2006)	Podwójnie ślepe, kontrolowane placebo. Ocena skuteczności aripiprazolu (15 mg)	8 tyg, n=57	SC-90-r HAM-D HAM-A State- Trait Anger Expression Inventory	Aripiprazol bardziej skuteczny niż placebo w leczeniu lęku, depresji i agresji	

Zaburzenia osobowości typu borderline

Zaburzenie osobowości typu borderline to zaburzenie psychiczne, charakteryzujące się przetrwałym wzorcem niestabilności w zakresie regulacji afektu, kontroli impulsów oraz nawiązywania i utrzymywania związków interpersonalnych. W leczeniu zaburzeń osobowości typu borderline stosuje się psychoterapię długoterminową, zwłaszcza dialektyczno-behawioralną oraz psychodynamiczną. Według zaleceń American Psychiatric Association leczenie farmakologiczne zaburzeń osobowości borderline powinno być objawowe, uzupełniające wobec pierwszoplanowej psychoterapii (APA practice guidelines for the treatment of patients with borderline personality disorder, 2001). Leki przeciwpsychotyczne zaleca się u chorych z dominującymi objawami, przypominającymi objawy psychotyczne. Pojawia się jednak coraz więcej doniesień, że objawy z kręgu afektywnych, impulsywno-agresywnych lub autoagresywnych, mogą odpowiadać na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi. Dotychczas najwięcej doniesień, dotyczących takiego zastosowania neuroleptyków, dotyczy olanzapiny oraz risperidonu, a rezultaty badań są zachęcające.

W jedynym, jak dotychczas badaniu kontrolowanym placebo oceniano skuteczność oraz tolerancję aripiprazolu w stałej dawce 15 mg/dobę w 57-osobowej grupie chorych z rozpoznaniem zaburzeń osobowości typu borderline (Nickel i in., 2006). W grupie, w której stosowano aripiprazol, odnotowano zna-

czącą poprawę mierzoną Kwestionariuszem Symptomów Psychopatologicznych SCL-90-R, wyrażoną najbardziej w odniesieniu do skal objawów obsesyjno-kompulsyjnych, depresji, lęku, wrogości/agresji, lęku fobicznego, myślenia paranoidalnego oraz braku bezpieczeństwa w kontaktach społecznych. Podobnie znaczącą poprawę odnotowano oceniając objawy w Skali Depresji oraz Skali Lęku Hamiltona.

Aripiprazol wywierał również korzystny wpływ na zmniejszenie intensywności subiektywnie odczuwanej agresji (jako stanu) oraz gotowości do reagowania agresją (jako cechy), a także ogólnie poprawiał kontrolę agresji.

Pozostałe doniesienia, dotyczące korzystnego zastosowania aripiprazolu w leczeniu objawów zaburzeń osobowości borderline, opierają się na analizie przypadków. Analiza przypadków (Mobascher i in., 2006) pokazuje, że efekt leczenia może być zróżnicowany: począwszy od przedwczesnego przerwania leczenia uniemożliwiającego ocenę jego efektywności, poprzez częściową odpowiedź na leczenie, a skończywszy na poprawie wszystkich obszarów psychopatologii.

Uważa się, że powstawanie objawów zaburzeń osobowości borderline zależy głównie od zaburzeń aktywności dopaminergicznego oraz serotonergicznego układu neuroprzebieżnikowego (Silk, 2000). Aripiprazol, podobnie jak olanzapina, działający na oba wymienione układy, powinien być efektywny nie tylko wobec objawów psychotycznych lub przypomi-

nających psychotyczne, ale także objawów z kręgu afektywnych oraz impulsywności i agresji. Zachęcające wyniki badania kontrolowanego placebo (Nickel i in., 2006), pozwalają przypuszczać, że aripiprazol, ze względu na swój dobry profil tolerancji leczenia, może znaleźć zastosowanie w leczeniu uzupełniającym w grupie pacjentów z zaburzeniami osobowości borderline.

Zaburzenia psychotyczne w przebiegu choroby Alzheimerera

W leczeniu chorych z zespołem otępiennym w przebiegu choroby Alzheimerera, obok leków prokognitywnych, stosuje się objawowo leki przeciwpsychotyczne. Postępowanie takie znajduje uzasadnienie wobec objawów psychotycznych, zaburzeń zachowania oraz agresji, pojawiających się epizodycznie u chorych z chorobą Alzheimerera. Chorzy z zespołami otępiennymi z racji wieku i związanych z nim obciążeń somatycznych, a także częstych w obrazie otępienia objawów pozapiramidowych, w sytuacji gdy wymagają leczenia neuroleptykiem, powinni przyjmować lek możliwie najlepiej tolerowany.

W wieloośrodkowym, 10-tygodniowym, randomizowanym badaniu porównywano efektywność, bezpieczeństwo i tolerancję aripiprazolu wobec placebo u chorych z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby Alzheimerera (De Deyn i in., 2005). W badaniu uczestniczyło 208 chorych w wieku średnim – 81,5 roku, a ukończyło je 172 chorych. Początkowa dawka aripiprazolu wynosiła 2 mg/dobę i była podwyższana do 5, 10 lub 15 mg w zależności od efektu klinicznego. Ostatecznie średnia dawka stosowanego leku wynosiła 10 mg/dobę. U chorych leczonych aripiprazolem obserwowano znaczące zmniejszenie objawów psychotycznych, ocenianych skalą BPRS. W tak specyficznej grupie chorych, a mianowicie chorych w wieku podeszłym, ważna była ocena tolerancji leczenia. Działania niepożądane leku były słabo lub umiarkowanie wyrażone i polegały na: infekcjach dróg moczowych (8% w grupie aripiprazolu oraz 12% w grupie placebo), sedacji (8% aripiprazol, a 1% placebo), przypadkowych upadkach lub zranieniach (8% aripiprazol, a 5% placebo), oraz zapaleniu oskrzeli (6% aripiprazol, a 3% placebo). Co ważne, w tej grupie pacjentów, sedacja nie była związana ze zwiększeniem częstości upadków lub przypadkowych uszkodzeń ciała, nie było też znaczących różnic w porównaniu z placebo w nasileniu objawów pozapiramidowych lub znaczących klinicznie odchyień w badaniu EKG.

Zastosowanie aripiprazolu można zatem rozważać w leczeniu objawowym psychoz w przebiegu zespołów

otępiennych typu Alzheimerera, chociaż rezultaty opisywanego badania wymagają jeszcze potwierdzenia w badaniach długoterminowych oraz porównawczych z innymi neuroleptykami.

Majaczenie

Lekami z wyboru w leczeniu objawów psychotycznych oraz pobudzenia w zespołach majaczeniowych o różnej etiologii są klasyczne neuroleptyki. Wciąż brak jest zgody co do bezpieczeństwa oraz efektywności stosowania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w leczeniu delirium. Aripiprazol, jako lek nie wykazujący powinowactwa wobec receptorów muskarynowych, nie powinien wykazywać działania cholinolitycznego, co wydaje się być szczególnie ważne u pacjentów z majaczeniem. Natomiast jego profil działania, opierający się na częściowym agonizmie wobec receptorów D2, powinien przyczynić się do poprawy funkcji uwagi i koncentracji oraz regulacji rytmu sensuwanie, często odwróconego w przebiegu zaburzeń świadomości lub zespołów majaczeniowych.

Przeprowadzono dotychczas jedno badanie oparte na analizie przypadków, dotyczące zastosowania aripiprazolu u chorych z majaczeniem rozpoznawanym wg kryteriów DSM-IV-R, w którym uczestniczyło 14 badanych w wieku od 18 do 85 lat (Straker i in., 2006). Zespół majaczeniowy był konsekwencją zabiegów operacyjnych, przewlekłych infekcji, urazów lub guzów mózgu, albo występował w przebiegu zespołu otępiennego. Zastosowana dawka aripiprazolu wynosiła mniej niż 10 mg na dobę (średnio 8,9 mg/dz). Najlepszą odpowiedź kliniczną obserwowano średnio w 6 dobie leczenia. U 85% chorych polegała ona na ponad 50% redukcji objawów majaczenia, ocenianych przy użyciu skali ogólnej oceny klinicznej (CGI) oraz skali oceny majaczenia (Delirium Rating Skale). W trakcie obserwacji chorych z majaczeniem nie odnotowano nowych incydentów mózgowo-naczyniowych ani arytmii komorowych. Obserwowano natomiast skrócenie odstępu QTc w badaniu EKG, który przed leczeniem wynosił średnio 451 milisekundy, a po zakończeniu leczenia zmniejszył się do 434 milisekund. W jednym przypadku obserwowano wydłużenie odstępu QTc do 486 milisekund, co nie spowodowało przerwania leczenia.

Chociaż leczenie majaczenia, przy pomocy leków przeciwpsychotycznych, zazwyczaj jest krótkotrwałe, to rzeczywistość kliniczna często wymusza długoterminową kontynuację leczenia z powodu zaburzeń zachowania lub świadomości, u których podłoża leży nieodwracalne uszkodzenie mózgu. W sytuacjach, kiedy konieczne jest długotrwałe podawanie neuroleptyku u chorych z przedłużającymi się zaburzeniami

świadomości w przebiegu chorób ogólnoustrojowych lub nieodwracalnego uszkodzenia mózgu, stosowanie aripiprazolu jest warte uwagi ze względu na jego dobry profil tolerancji oraz bezpieczeństwo kuracji.

PODSUMOWANIE

Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne wskazują, że aripiprazol znalazł swoje miejsce w leczeniu psychoz z grupy schizofrenii. Wyniki badań skuteczności aripiprazolu, zarówno w ostrym epizodzie schizofrenii, jak i w leczeniu stabilnej fazy schizofrenii przewlekłej są zachęcające. Udowodniono, że aripiprazol działa na szerokie spektrum objawów psychotycznych, przy zachowaniu bezpieczeństwa i dobrej tolerancji w trakcie kuracji tym lekiem. Zagadnienie to zostało omówione szerzej w naszej publikacji z 2007 roku (Krysiak, 2007).

Analiza wyników badań ostatnich lat wskazuje, że aripiprazol bywa coraz częściej stosowany nie tylko w leczeniu schizofrenii, ale także w innych chorobach i zaburzeniach psychicznych.

U chorych na chorobę afektywną dwubiegunową wykazano jego działanie normotymiczne w leczeniu oraz profilaktyce stanów maniakalnych. Spośród neuroleptyków atypowych jedynie aripiprazol i olanzapina zostały zaaprobowane przez FDA jako leki zapobiegające nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Dotychczas, w badaniach klinicznych nie udało się wykazać działania przeciwdepresyjnego aripiprazolu, stosowanego w monoterapii w leczeniu epizodu depresyjnego, ani działania zapobiegającego nawrotom depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Udowodniono natomiast, że w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej, aripiprazol w leczeniu skojarzonym z lekiem przeciwdepresyjnym, który nie był skuteczny w monoterapii, wpływa korzystnie na objawy depresyjne u chorych opornych na leczenie.

U chorych z zaburzeniami osobowości borderline efekt leczenia przy pomocy aripiprazolu był zróżnicowany: począwszy od przedwczesnego przerwania leczenia uniemożliwiającego ocenę jego efektywności, poprzez częściową odpowiedź na leczenie, a skończywszy na poprawie wszystkich obszarów psychopatologii. W tej grupie chorych aripiprazol może być stosowany jako lek uzupełniający psychoterapię w celu zmniejszenia nasilenia objawów lękowo-depresyjnych, gotowości do reagowania agresją oraz paranooidalnych cech myślenia.

Szczególną zaletą aripiprazolu jest jego dobre bezpieczeństwo i tolerancja. Brak, lub nieznaczny wpływ

na układ pozapiramidowy, gospodarkę węglowodanowo-lipidową oraz wydłużenie odstępu QTc sprawia, że może on być z powodzeniem stosowany w leczeniu objawów psychotycznych w przebiegu zespołów otępiennych, czy w przebiegu przedłużających się zaburzeń świadomości o różnej etiologii, u chorych z licznymi obciążeniami somatycznymi. Dwa ostatnie zastosowania aripiprazolu wymagają jednak potwierdzenia w badaniach obejmujących duże populacje chorych.

PIŚMIENNICTWO

- 1 APA practice guidelines for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1-52.
- 2 Barzman DH, DelBello M, Kowatch RA, Gemert B, Fleck DE, Pathak S i wsp. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders; a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14: 593-600.
- 3 Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corney-Lisle PK i wsp. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomised, double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 843-853.
- 4 Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T i wsp. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 381-389.
- 5 Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE i wsp. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 425-432.
- 6 Calabrese JR, Elhaj O, Gajwani P, Gao K. Clinical highlights in bipolar depression: focus on atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005a; 66 (suppl 5): 26-33.
- 7 Calabrese JR, Keck PE JR, MacFadden W, Minkwitz M., Ketter TA, Weisler RH i wsp. 2005 b. A randomised double-blind, placebo controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression. *Am J Psychiatry* 2005b; 162: 1351-1360.
- 8 DeDeyn P, Jeste DV, Swanink R, Kostic D, Breder C, Carson WH i wsp. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomised, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 463-467.
- 9 Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 18): 4-11.
- 10 Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 649-659.
- 11 Fava M. Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms. *J Psychopharmacol* 2006; 20 (suppl 3): 29-34.
- 12 Fleischhacker W. Aripiprazole. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6: 2091-2101.
- 13 Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomised, double-blind, placebo controlled trial pramipexole added to mood stabilisers for treatment-resistant depression, *Am J Psychiatry* 2004; 161: 564-566.
- 14 Hirose T, Uwahodo Y, Yamada S, Miwa T, Kikuchi T, Kitagawa H i wsp. Mechanism of action of aripiprazole predicts clinical efficacy and favorable side-effect profile. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 375-383.
- 15 Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL i wsp. Efficacy and safety of aripiprazole and

- haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 763-771.
- 16 Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M i wsp. Efficacy and safety of aripiprazole versus haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 325-337.
 - 17 Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carson BX, Rollin LM i wsp. A randomised, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 626-637.
 - 18 Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM i wsp. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1480-1491.
 - 19 Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A i wsp. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1651-1658.
 - 20 Keck PE Jr, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1426-1435.
 - 21 Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Culver JL, Alarcon AM. Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18: 169-172.
 - 22 Krysiak K, Holka-Pokorska J, Jarema M. Aripiprazol – nowy lek przeciwpsychotyczny. Skuteczność w leczeniu psychoz z grupy schizofrenii. *Wiadomości Psychiatryczne* 2007; 10 (2): 91-101.
 - 23 McElroy SL, Suppes T, Frye MA, Altshuler LL, Stanford K, Martens B i wsp. Open-label aripiprazole in the treatment of acute bipolar depression: a prospective pilot trial. *J Affect Disord* 2007; 101: 275-281.
 - 24 McQuade RD, Burris KD, Jordan S i wsp. Aripiprazole: a dopamine-serotonin system stabilizer. *Int J Neuropsychopharmacology* 2002; 5 (suppl 1):176.
 - 25 Mobascher A, Mobascher J, Schlemper V, Winterer G, Malevani J. Aripiprazole pharmacotherapy of borderline personality disorder. A series of three consecutive case reports. *Pharmacopsychiatri* 2006; 39: 111-112.
 - 26 Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Gil F, Bachler E i wsp. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo controlled study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 833-838.
 - 27 Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE i wsp. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1326-1330.
 - 28 Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF i wsp. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSR-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 217-221.
 - 29 Patkar AA, Peindl K, Mago R, Mannelli P, Masand PS. An open-label, rater-blinded, augmentation study of aripiprazole in treatment-resistant depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8: 82-87.
 - 30 Pigott TA., Carson WH., Saha AR., Torbeyns A, Stock E, Ingenito G. Aripiprazole for prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1048-1056.
 - 31 Rapaport MH, Canuso CM. Results from the augmentation with risperidone in resistant depression trial. 157th APA Meeting, New York, May 1-6 2004.
 - 32 Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, Sanger TM, Tollefson GD. A double-blind, randomised study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 365-373.
 - 33 Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W i wsp. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 536-546.
 - 34 Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR i wsp. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1400-1411.
 - 35 Silk KR. Borderline personality disorder: overview of biological factors. *Psychiatric Clin North Am* 2000; 23: 61-76.
 - 36 Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazol augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1216-1220.
 - 37 Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR. Aripiprazole in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2006; 385-391.
 - 38 Thase ME. What role do atypical antipsychotic drugs have in the treatment-resistant depression? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 95-103.
 - 39 Thase ME, Corya S.A., Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM i wsp. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 224-236.
 - 40 Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R i wsp. Randomised, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 247-256.
 - 41 Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM i wsp. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomised, double blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281-1290.
 - 42 Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R i wsp. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania. Double-blind, randomized, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 235-242.
 - 43 Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. W: *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress.* Bloom FE, Kupfer DJ (red), Raven Press, New York, 1995: 921-931.
 - 44 Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Borden CL, Grunze H, Post RM i wsp. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (suppl 5): 40-48.

Adres korespondencyjny:

Justyna Holka-Pokorska

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel. + 48 22 45 82 747

email: pokorska@ipin.edu.pl
