

## **Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych**

### **The position statement of the Working Group of the Polish Psychiatric Association on the use of D2/D3 dopamine receptor partial agonists in the treatment of mental disorders**

Adam Wichniak<sup>1</sup>, Jerzy Samochowiec<sup>2</sup>, Agata Szulc<sup>3</sup>, Dominika Dudek<sup>4</sup>,  
Janusz Heitzman<sup>5</sup>, Małgorzata Janas-Kozik<sup>6</sup>, Tomasz Wolańczyk<sup>7</sup>,  
Joanna Rymaszewska<sup>8</sup>, Marcin Siwek<sup>9</sup>, Przemysław Bieńkowski<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, III Klinika Psychiatryczna

<sup>2</sup> Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

<sup>3</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu, Klinika Psychiatryczna

<sup>4</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii,  
Klinika Psychiatrii Dorosłych

<sup>5</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Klinika Psychiatrii Sądowej

<sup>6</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,  
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieków Rozwojowego

<sup>7</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Wieków Rozwojowego

<sup>8</sup> Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Klinika Psychiatrii

<sup>9</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii,  
Zakład Zaburzeń Afektywnych

<sup>10</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatryczna

#### **Summary**

Aripiprazole, cariprazine and brexpiprazole are antipsychotic drugs (APD) whose action is associated with partial agonism at the dopamine D2/D3 receptors. They are increasingly more widely used in clinical practice, also off-label. The aim of this article is to present the current state of knowledge on the use of these drugs in the treatment of mental disorders.

The position statement was developed by the panel of experts appointed by the Executive Board of the Polish Psychiatric Association, consisting of individuals with many years of

experience in treating patients with mental disorders. The evaluation included the analysis of literature databases (Medline, Embase, Cochrane) and information obtained from meta-analyses and summaries of product characteristics.

A key property of D2/D3 partial agonists is that they display diverse effects on dopamine pathways: (a) blockade of mesolimbic signalling that is overactive in the acute phase of schizophrenia and mania, (b) stimulation of mesocortical pathways with an improvement (or at least with no deterioration) of cognitive functions and negative symptoms, (c) no blockade of the tuberoinfundibular pathway and, consequently, low risk of increased prolactin secretion, (d) no blockade of nigrostriatal pathway and, consequently, low risk of extrapyramidal symptoms. Selective profile of action and intrinsic activity at dopamine D2 (aripiprazole > brexpiprazole) and D3 (cariprazine) receptors in combination with the lack of antihistamine and anticholinergic properties make aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine different from other APD in terms of their safety and tolerability. This is the reason for the increasing use of these drugs in the treatment of schizophrenia and mood disorders, and in the case of aripiprazole also in obsessive-compulsive, autism-spectrum and tic disorders.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwpsychotyczne, zaburzenia psychiczne, częściowi agonści receptorów dopaminowych D2/D3

**Key words:** antipsychotic drugs, mental disorders, D2/D3 dopamine receptor partial agonists

## Wstęp

Rozwój leków przeciwpsychotycznych (LPP), a następnie wprowadzenie do leczenia psychiatrycznego klozapiny i LPP II generacji (LPPIIG) zrewolucjonizowały farmakoterapię schizofrenii i wielu innych zaburzeń psychicznych. Klozapina i LPPIIG odwróciły piramidę efektów farmakologicznych typowych dla haloperydolu i innych LPP I generacji – z silnym, dominującym nawet dla małych dawek działaniem przeciwdopaminowym (dopaminolitycznym) [1, 2]. Relatywnie słabsze działanie dopaminolityczne klozapiny czy olanzapiny i wiele dodatkowych efektów farmakologicznych górujących nad blokowaniem receptorów dopaminowych D2/D3 sprawia, że LPPIIG cechuje mniejsze ryzyko objawów pozapiramidowych oraz zwykle lepsza tolerancja subiektywna [1, 3].

Poza oczywistymi korzyściami klinicznymi dodatkowe efekty receptorowe nawet małych dawek LPPIIG, w tym działania przeciwserotoninowe, cholinolityczne i przeciwhistaminowe, sprawiają sporo problemów praktycznych charakterystycznych dla LPPIIG o szerokim profilu receptorowym (wzrost apetytu, tycie, zaburzenia metaboliczne, nadmierna sedacja, pogorszenie funkcji poznawczych) [1, 4]. Nie ulega wątpliwości, że istnieje wciąż teoretyczna i praktyczna potrzeba poszukiwania mechanizmów działania, które mogłyby modyfikować podstawowy dla neuroleptyku efekt dopaminolityczny w kierunku lepszej tolerancji subiektywnej i mniejszego ryzyka objawów pozapiramidowych, bez kosztów w postaci zespołu metabolicznego czy nadmiernej sedacji [3]. Do takich mechanizmów należy m.in. częściowy agonizm wobec receptorów dopaminowych D2/D3, a do LPP działających w tym mechanizmie zaliczamy aripiprazol, brexpiprazol i karpiprazynę. Jest to grupa leków, która obok skuteczności cechuje się również korzystnym profilem działań niepożądanych i jest

w związku z tym coraz częściej stosowana w leczeniu zaburzeń psychicznych również poza zarejestrowanymi wskazaniami.

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych.

### **Właściwości farmakologiczne częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3**

Arypiprazol należy do częściowych agonistów receptorów D2 z niewielką aktywnością wewnętrzną („dopaminopodobną”), czyli z przewagą efektów antagonistycznych. Szerokie wykorzystanie kliniczne arypiprazolu, w tym poza leczeniem psychoz z kręgu schizofrenii, zachęciło środowisko naukowe do poszukiwania kolejnych częściowych agonistów. Mimo że wciąż nie jest jasne, czy leki takie jak kariprazyna i brekspiprazol przewyższają arypiprazol pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa (tab. 1), można już mówić o podgrupie częściowych agonistów receptorów D2/D3 w obrębie szerszej kategorii LPPIIG [1, 2].

**Tabela 1. Wybrane cechy profilu farmakologicznego częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2 /D3 na tle innych leków przeciwpsychotycznych II generacji**

Właściwości	Arypiprazol	Brekspiprazol	Kariprazyna	Konsekwencje praktyczne przy porównaniu częściowych agonistów z innymi LPPIIG
Częściowy agonizm wobec receptorów dopaminowych D2/D3	++++	+++ mniejsza aktywność wewnętrzną, prawdopodobnie mniejsze ryzyko akatyzji	+++*	mniejsze ryzyko parkinsonizmu polekowego, sedacji, hiperprolaktynemii; możliwe już przy stosowaniu mniejszych dawek wystąpienie akatyzji, nudności; ryzyko pobudzenia przy zmianie leczenia z silnych neuroleptyków, antagonistów receptorów D2, np. haloperydolu i rysperydonu
Wpływ na receptory serotoninowe 5-HT1A, 5-HT2, 5-HT7	++	++	++	możliwe dodatkowe działanie przeciwdepresyjne, przeciwlękowe, korzystny wpływ na objawy negatywne schizofrenii

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Działanie przeciwhistaminowe, czyli blokowanie receptorów H1	+	++ większe na tle arypiprazolu i karyprazyny, prawdopodobnie większe ryzyko sedacji	+	możliwe działanie uspokajające, zwłaszcza przy stosowaniu większych dawek
Działanie cholinolityczne, czyli blokowanie receptorów muskarynowych dla acetylocholin	praktycznie brak	praktycznie brak	praktycznie brak	mniejsze ryzyko sedacji, upośledzenia funkcji poznawczych i tzw. działań atropinopodobnych (m.in. pogorszenie ostrości wzroku, zaparcia, zatrzymanie moczu) niż dla innych LPPIIG
Dawkowanie p.o.	2**–30 mg/d dostępne iniekcje szybko działające i długodziałające (LAI)	1–4 mg/d	1,5–6,0 mg/d	najczęściej zalecana mała dawka początkowa i powolne zwiększanie dawki (patrz wiersz poniżej)
T <sub>1/2</sub>	75–146 h, długi na tle innych LPPIIG	ok. 90 h, długi na tle innych LPPIIG	24–72 h, długi na tle innych LPPIIG; aktywne metabolity o dłuższym T <sub>1/2</sub> (2–3 tyg.)	długi czas potrzebny do ustabilizowania stężenia we krwi, zwłaszcza dla karyprazyny (tygodnie); długi czas potrzebny do eliminacji leku z organizmu
Metabolizm wątrobowy	tak, izoenzymy 3A4 i 2D6 cytochromu P-450	tak, izoenzymy 3A4 i 2D6	tak, izoenzym 3A4, niewielki udział izoenzymu 2D6	ryzyko interakcji z inhibitorami izoenzymów 2D6 i/lub 3A4 (np. fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna, ketokonazol i inne chemioterapeutyki)

Opracowano na podstawie [1, 2, 4].

\* preferencyjne wiązanie z receptorem D3, \*\* dawka początkowa zalecana u młodzieży

Z teoretycznego i praktycznego punktu widzenia częściowy agonizm typowy dla arypiprazolu i nowszych częściowych agonistów D2/D3 przekłada się przede wszystkim na: (a) samoograniczający się antagonistyczny wpływ na aktywność szlaków dopaminowych, tzn. blokowanie receptorów D2/D3, ale nie tak silne, jak w wypadku LPP I i II generacji, (b) ograniczenie potrzeby „dokładania” do profilu leku dodatkowych efektów receptorowych, w tym działań cholinolitycznych i przeciwserotoninowych, których zadaniem w wypadku wielu LPPIIG jest ograniczenie ryzyka objawów pozapiramidowych [1, 4].

Inną korzystną cechą częściowych agonistów jest możliwość zróżnicowanego funkcjonalnie działania na aktywność różnych szlaków dopaminowych. Leki te pozwalają, czasem u tego samego pacjenta: (a) blokować czynność szlaków mezo-limbicznych nadaktywnych w ostrej fazie schizofrenii czy w manii, (b) pobudzać receptory dopaminowe tam, gdzie aktywność dopaminergiczna jest mała, np. w obrębie szlaków mezkortykalnych z poprawą (a przynajmniej brakiem pogorszenia) funkcji poznawczych i objawów negatywnych lub w szlaku guzowo-lejkowym z hamowaniem (a przynajmniej brakiem nasilenia) sekrecji prolaktyny [3, 5].

Patrząc z szerszej perspektywy (tab. 1), podstawowe cechy profilu farmakologicznego częściowych agonistów receptorów D2/D3 to – poza samym częściowym agonizmem: (a) względnie selektywny wpływ niższych dawek leków na układ dopaminowy, z brakiem wyraźnych działań przeciwhistaminowych i cholinolitycznych, (b) mniej selektywne działanie wyższych dawek, z zaakcentowaniem efektów przeciwhistaminowych i  $\alpha$ -adrenolitycznych, a w konsekwencji dodatkowego działania uspokajającego, ale także ryzyka hipotonii ortostatycznej [3, 5].

Warto podkreślić, że długi okres biologicznego półtrwania ( $T_{1/2}$ ) jest kolejną cechą odróżniającą częściowych agonistów od większości LPPIIG. Długi  $T_{1/2}$  oznacza, że po rozpoczęciu terapii stężenie leku wzrasta powoli, a dawka arypiprazolu, brekspiprazolu czy kariprazyny powinna być u większości pacjentów zwiększana stopniowo [1, 2].

### Schizofrenia i inne pierwotne zaburzenia psychiatryczne

Skuteczność arypiprazolu w leczeniu ostrych i przewlekłych objawów schizofrenii potwierdzono w kilkunastu badaniach długo- i krótkoterminowych. Ponadto lek ten ma korzystny wpływ na objawy negatywne, silniej wyrażony niż w wypadku większości LPP zarówno I, jak i II generacji [6]. Ostatnie lata przyniosły także kilka metaanaliz badań na temat skuteczności leku. Jedną z najnowszych metaanaliz to praca, która przedstawia podsumowanie 402 badań oceniających 32 różne LPP, obejmujących 53 463 uczestników [7]. Oceniano nie tylko poprawę objawową, ale też m.in. jakość życia, funkcjonowanie społeczne, objawy niepożądane, objawy depresyjne. Arypiprazol plasował się w środkowych rejonach, jeśli chodzi o redukcję objawów, a wysoko, jeśli chodzi o jakość życia pacjentów. Poszczególne LPP, z wyjątkiem klozapiny, nie różniły się znacznie od siebie pod względem skuteczności, natomiast wyraźnie zaznaczone są między nimi różnice w zakresie tolerancji leczenia. Pod tym względem arypiprazol należy do najbezpieczniejszych wyborów terapeutycznych.

Jedno z ostatnich podsumowań skuteczności arypiprazolu opublikowano w 2018 roku na podstawie analizy 14 badań [8]. Arypiprazol wykazał się skutecznością podobną do innych LPP, zarówno I, jak i II generacji (oprócz olanzapiny i amisulprydu), oraz zdecydowanie lepszym profilem bezpieczeństwa. Powodował mniej objawów pozapiramidowych, w tym akatyzi, w porównaniu z LPP I generacji i rysperydonem. W 2020 roku opublikowano metaanalizę skuteczności arypiprazolu i brekspiprazolu w schizofrenii, obejmującą 14 badań – 13 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, i jedno otwarte. Oba leki okazały się skuteczne i dobrze tolerowane, nie stwierdzono istotnych różnic między nimi [9].

W piśmiennictwie można znaleźć także dane na temat korzystnego wpływu aripiprazolu na funkcje poznawcze w schizofrenii zarówno w badaniach długo-, jak i krótkoterminowych. W jednym z tych badań aripiprazol (30 mg/d) wykazał istotnie lepszy efekt w zakresie uczenia się słownego w porównaniu z olanzapiną (15 mg/d). Efekt ten był stabilny i utrzymywał się po rocznym leczeniu [10].

Istotna jest również możliwość stosowania aripiprazolu w postaci roztworu do wstrzykiwań domięśniowych w celu szybkiego opanowania niepokoju i zaburzeń zachowania u pacjentów ze schizofrenią. Aripiprazol jest także pierwszym, a w Polsce jedynym częściowym agonistą receptorów D2 dostępnym w formie iniekcji długodziałających (*Long-acting Injection* – LAI). W Europie aripiprazol LAI jest zarejestrowany wyłącznie w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów dorosłych, u których choroba jest ustabilizowana za pomocą postaci doustnej [6].

Najczęstsze działania niepożądane aripiprazolu to akatyzyja, nudności, bezsenność i agitacja [11]. Aripiprazol ma niskie ryzyko powodowania sedacji. Ze względu na korzystny profil działań niepożądanych może być stosowany u osób młodych, z pierwszym epizodem psychiatrycznym, ponieważ praktycznie nie powoduje objawów parkinsonowskich czy dystonii. Może jednak powodować akatyzyję [12].

Citrome i wsp. [13] wyróżnili cztery obszary o szczególnym znaczeniu podczas długotrwałego leczenia przeciwpsychotycznego, takie jak: (1) powikłania sercowo-naczyniowe i metaboliczne, (2) wzrost poziomu prolaktyny i jego konsekwencje (mlekozacja, zaburzenia seksualne, miesiączkowanie, osteoporoza), (3) nadmierna sedacja oraz (4) objawy pozapiramidowe i akatyzyja. Spośród wszystkich badanych LPPiIG aripiprazol miał najmniej działań niepożądanych i korzystny profil bezpieczeństwa w trzech pierwszych wymienionych obszarach. Aripiprazol nie powodował znaczącego klinicznie wzrostu masy ciała, zaburzeń metabolicznych, rozwoju cukrzycy, ortostatycznych spadków ciśnienia, wydłużenia odstępu QT w EKG. Nie wywoływał sedacji i obniżał stężenie prolaktyny [13].

Ze względu na częściowy agonizm i brak zjawiska up-regulacji receptorów dopaminowych w trakcie leczenia aripiprazolem rzadko występują dyskinezy [5]. Obserwuje się również korzyści z dołączenia aripiprazolu do innych LPP – w połączeniu z amisulprydem, haloperydolem, rysperydonem stwierdzano obniżenie poziomu prolaktyny [5]. Rekomendowane jest ponadto łączenie klozapiny z aripiprazolem u pacjentów ze schizofrenią lekooporną. Pozwala to uzyskać poprawę w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych i działań niepożądanych klozapiny, takich jak wpływ na masę ciała i parametry metaboliczne [14].

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) jest groźnym powikłaniem leczenia neuroleptykami. W wypadku aripiprazolu ZZN zdarza się rzadziej niż podczas przyjmowania innych LPP. Obraz kliniczny ZZN w trakcie leczenia aripiprazolem jest „atypowy”, rzadko występują wysoka gorączka i nadmierne pocenie się. Opisywane przypadki ZZN podczas stosowania aripiprazolu występowały u młodszych pacjentów, którzy dość szybko trafiali na oddział intensywnej terapii, co z kolei najprawdopodobniej wiązało się z niską śmiertelnością [15].

Wzrost masy ciała po LPP, szczególnie II generacji, jest częstym zjawiskiem prowadzącym do wielu powikłań somatycznych: zaburzeń krążenia, cukrzycy, ogólnie – otyłości

ze wszystkimi możliwymi powikłaniami [16]. Jedno z nowszych badań dotyczących tego problemu podaje, że średni wzrost masy ciała po zastosowaniu aripiprazolu w badaniach krótkoterminowych wynosił 0,6 kg, a w badaniach długoterminowych (roczna obserwacja) 3,0 kg. Te badania potwierdzają korzystny profil aripiprazolu pod względem tzw. ryzyka metabolicznego w porównaniu z innymi LPP (np. klozapina – w 6-tygodniowej obserwacji wzrost masy ciała średnio o 4,27 kg, a w 38-tygodniowej obserwacji – średnio o 7,34 kg) [17]. Bezpieczeństwo aripiprazolu w zakresie wskaźników metabolicznych potwierdziła najbardziej aktualna metaanaliza [18], w której porównano 18 różnych leków przeciwpsychotycznych. Aripiprazol znalazł się w pierwszej trójce najbezpieczniejszych leków pod względem wskaźników metabolicznych (razem z haloperydolem i zyprazydonem). Dostępna jest także aktualna analiza tolerancji trzech częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 stosowanych w schizofrenii (tab. 2). Stwierdzono w niej, że to leki bezpieczne, szczególnie niskie jest ryzyko sedacji, objawów pozapiramidowych, a także hiperprolaktynemii. Ryzyko późnych dyskinez i cukrzycy jest aktualnie trudne do oceny, ale jest prawdopodobnie niewielkie. Stosowanie leków z tej grupy niesie ze sobą ryzyko wystąpienia akatyzy. Natomiast jeśli chodzi o przyrost masy ciała, niskie ryzyko występuje w wypadku aripiprazolu i kariprazyny, a umiarkowane – brekspiprazolu [19].

Tabela 2. NNT i NNH dla aripiprazolu, kariprazyny i brekspiprazolu w porównaniu z placebo w leczeniu schizofrenii

Aripiprazol, dawka 10–30 mg/d		
NNT	Odpowiedź ( $\geq 30\%$ redukcja w stosunku do wartości wyjściowej ogólnego wyniku w skali PANSS)	8
NNH	Akatyzja	25
	Sedacja	20
	Wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ od wartości wyjściowej	21
Brekspiprazol, dawka 2–4 mg/d		
NNT	Odpowiedź ( $\geq 30\%$ redukcja w stosunku do wartości wyjściowej ogólnego wyniku w skali PANSS)	7
NNH	Akatyzja	112 (n.s.)
	Sedacja	50
	Wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ od wartości wyjściowej	17
Kariprazyna, dawka 1,5–6 mg/d		
NNT	Odpowiedź ( $\geq 30\%$ redukcja w stosunku do wartości wyjściowej ogólnego wyniku w skali PANSS)	10
NNH	Akatyzja	15
	Senność i sedacja	100 (n.s.)
	Wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ od wartości wyjściowej	34

Opracowano na podstawie [20].

NNT (*Number Needed to Treat*) – liczba osób, które należy leczyć, aby wystąpił pożądany efekt u jednej osoby; NNH (*Number Needed to Harm*) – liczba chorych, których należy leczyć, aby wystąpiło jedno działanie niepożądane; PANSS – *Skala oceny objawów pozytywnych i negatywnych*; n.s. = wartość nieistotna klinicznie

Breksipirazol jest lekiem zarejestrowanym w Europie do leczenia doraźnego i podtrzymującego w schizofrenii oraz przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) jako lek wspomagający terapię w epizodzie depresji. Breksipirazol wykazuje niższą wewnętrzną aktywność wobec receptorów dopaminowych D2 niż aripiprazol [21], w związku z tym jego stosowanie wiąże się z występowaniem mniejszej liczby efektów ubocznych, takich jak akatyzja, bezsenność, niepokój czy nudności [22]. W terapii breksipirazolem zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki, zaczynając od 1 mg/d. Typowy schemat zwiększania dawki w wypadku schizofrenii to 2 mg/d w 5.–7. dobie leczenia do 4 mg/d w 8. dobie; w MDD zaleca się zwiększanie dawki w odstępach tygodniowych, a zazwyczaj zalecana dawka docelowa to 2 mg/d. W dwóch niezależnych badaniach [23, 24] wykazano skuteczność podawania breksipirazolu w leczeniu ostrej postaci schizofrenii. Jednakże w związku z tym, że w obu badaniach obserwowano niespójne efekty działania niższych dawek leku (2 mg/d), w praktyce klinicznej może być konieczne stosowanie breksipirazolu w górnej granicy zalecanego zakresu dawkowania (4 mg/d). Ponadto podawanie wyższych dawek breksipirazolu wiązało się ze znaczną poprawą w punktacji w podskali PANSS dla oceny objawów negatywnych, dezorganizacji myślenia oraz objawów niekontrolowanej wrogości/podniecenia (PANSS-EC). Co więcej, leczenie podtrzymujące breksipirazolem było związane ze znacznie dłuższym okresem remisji w porównaniu z placebo w 52-tygodniowym okresie obserwacji [25]. W tym samym badaniu wykazano znaczące korzyści stosowania breksipirazolu w zakresie pomiarów funkcjonowania psychospołecznego, zawodowego i poznawczego chorych (szczególnie w zakresie uwagi i uczenia się wzrokowego). W przeciwieństwie do aripiprazolu [26] podawanie breksipirazolu wiązało się także z istotną poprawą w zakresie zaburzeń poznawczych związanych ze schizofrenią w badaniach na modelach zwierzęcych [26–28]. Może to wskazywać na przewagę breksipirazolu nad aripiprazolem w terapii deficytów poznawczych [29]. W badaniach krótkoterminowych nie odnotowano jednak żadnych efektów stosowania breksipirazolu w zakresie funkcji poznawczych ani też nie dokonano bezpośredniego porównania jego działania z aripiprazolem. Wykazano natomiast dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji breksipirazolu. Jedynym częstym działaniem niepożądanym był przyrost masy ciała. W badaniach krótkoterminowych odnotowano średni jej wzrost o ~1 kg w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo. W perspektywie długoterminowej przyrost masy ciała zmniejszył się zarówno u tych pacjentów, którym podawano breksipirazol, jak i u tych przyjmujących placebo. W porównaniu z placebo nie wykazano także istotnego związku stosowania breksipirazolu z występowaniem akatyzji. Większe dawki leku powodowały ją jednak częściej niż dawki małe. W większości przypadków objawy niepożądane miały jednak łagodne lub umiarkowane nasilenie, a ich wystąpienie nie skutkowało przerwaniem leczenia. Nasilenie innych objawów niepożądanych, takich jak bóle głowy, bezsenność, sedacja, pobudzenie, biegunka, nudności i niestrawność, również było porównywalne z nasileniem objawów wywołanych działaniem placebo. Odnotowano niewielki wpływ podawania leku na poziom glukozy i lipidów, a także minimalny wpływ na stężenie prolaktyny. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu breksipirazolu na długość odstępu QTc [30].

Rejestracja kariprazyny obejmuje leczenie schizofrenii, natomiast tylko przez FDA również terapię ostrych epizodów maniakałnych lub mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I. Kariprazyna należy do grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2 i D3, przy czym wykazuje ona dziesięciokrotnie większe powinowactwo do receptora D3 niż D2, co oznacza, że już bardzo niewielkie jej dawki prowadzą do maksymalnego wysycenia receptora D3 [31]. Blokada receptora D3 może powodować działanie prokognitywne i przeciwdepresyjne, a także wykazywać potencjalny wpływ na redukcję negatywnych objawów schizofrenii [32]. Ta wyjątkowa właściwość (redukcja objawów negatywnych) kariprazyny w porównaniu z innymi LPPHIG wiąże się z jej obserwowanym w badaniach z zastosowaniem techniki PET preferencyjnym działaniem na receptor D3 [33].

Właściwości farmakologiczne metabolitów kariprazyny – desmetylokariprazyny i didesmetylokariprazyny – są zbliżone do leku macierzystego, przy czym didesmetylokariprazyna charakteryzuje się znacznie dłuższym okresem półtrwania (1–3 tygodnie vs. 2–4 doby). Ogólnoustrojowa ekspozycja na didesmetylokariprazynę kilkakrotnie przewyższa zatem dostępność biologiczną kariprazyny. Długi okres półtrwania didesmetylokariprazyny może przełożyć się w przyszłości na opracowanie jej doustnego preparatu do podawania raz w tygodniu, co umożliwi istotną poprawę w zakresie współpracy z pacjentem i przestrzegania zaleceń lekarskich. Ponadto w porównaniu z preparatem o krótszym okresie półtrwania w wypadku pominięcia dawki istnieje mniejsze ryzyko suboptymalnego wiązania receptora. Z drugiej jednak strony, dłuższy okres półtrwania może także oznaczać dłuższe utrzymywanie się objawów niepożądanych już po przerwaniu leczenia [34].

Skuteczność stosowania kariprazyny w leczeniu ostrego epizodu schizofrenii została poddana ocenie w czterech badaniach [35–38]. Podstawowym atutem kariprazyny jest jej korzystny profil działania na objawy negatywne. Po analizie *post-hoc* sugerującej taki właśnie efekt terapeutyczny [39] zaprojektowano kontrolowane rysperydonem, sześciomiesięczne badanie z podwójnie ślełą próbą, które miało na celu dokładną ocenę wpływu kariprazyny na poprawę symptomatologii negatywnej. W badaniu tym potwierdzono wyższą niż w wypadku terapii rysperydonem skuteczność preparatu w leczeniu przeważających i przetrwałych negatywnych objawów schizofrenii [40]. Odmienne efekty stosowania obu leków wystąpił po 14 tygodniach obserwacji, czyli znacznie później niż u pacjentów z ostrymi objawami pozytywnymi, sugerując tym samym udział innych mechanizmów działania. Poprawa wyników ogólnych PANSS oraz w podskali objawów pozytywnych była podobna w wypadku kariprazyny i rysperydonu.

Przewagę kariprazyny, tym razem nad placebo i aripiprazolem, w poprawie wskaźnika PANSS dla objawów negatywnych (PANSS-FSNS) wykazano także w analizach *post-hoc* danych zebranych z dwóch kontrolowanych placebo, randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonych wśród pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii, umiarkowanymi/ciężkimi objawami negatywnymi, bez przewagi objawów pozytywnych. Co istotne, korzyści ze stosowania kariprazyny w odniesieniu do objawów negatywnych okazały się przynajmniej częściowo niezależne od poprawy odnotowanej w zakresie objawów pozytywnych i pozapiramidowych [41]. Wyniki

metaanalizy przeprowadzonej przez Corponiego i wsp. [42] zdają się potwierdzać ten specyficzny dla kariprazyny obszar skuteczności, sugerując przy tym, że największe korzyści ze stosowania leku mogą odnieść młodzi pacjenci ze stosunkowo krótką historią choroby. Jednakże ograniczeniem tej metaanalizy jest fakt, że obejmowała ona badania krótkoterminowe.

Poziom wrogości to kolejna domena objawów, na którą, jak stwierdzono w analizach *post-hoc*, wpływa podawanie pacjentom kariprazyny [43]. Warto zauważyć, że korzystny efekt jej stosowania w tym zakresie okazał się częściowo niezależny od zmniejszenia nasilania objawów pozytywnych oraz odnotowanego poziomu sedacji. Z drugiej strony, wpływ kariprazyny na ostre objawy pozytywne w porównaniu z ry-sperydonom jest podobny [42], przy wyższej skuteczności wobec przeważających i przetrwałych objawów negatywnych [40].

Jak wykazano w trwającym od 26 do 72 tygodni badaniu, w którym ocenie podano czas do pierwszego nawrotu schizofrenii, kariprazyna stanowi również korzystną opcję leczenia długoterminowego [44].

Wyniki badań sugerują bezpieczeństwo stosowania i dobrą tolerancję kariprazyny. Analizy *post-hoc* [45] wskazują, że częstymi zdarzeniami niepożądanymi w terapii kariprazyną są objawy pozapiramidowe i akatyzja, w których zakresie obserwowano także zależność odpowiedzi na leczenie od dawki. W grupie pacjentów, którym podawano kariprazynę, odnotowano też niewielki wzrost masy ciała (~1–2 kg) w porównaniu z grupą placebo. Z drugiej strony, kariprazyna nie wywołuje zmian parametrów metabolicznych, poziomu prolaktyny, ani nie wydłuża odstępu QT w EKG. Innym godnym uwagi aspektem bezpieczeństwa stosowania leku jest niska tendencja do wywoływania sedacji i senności. Dane dotyczące tolerancji w dłuższych okresach podawania kariprazyny są podobne do tych obserwowanych w badaniach 6-tygodniowych [35–37, 40, 44, 46].

### Zaburzenia nastroju

Dostępne są dane, wedle których dopamina (DA) może odgrywać istotną rolę w patofizjologii zaburzeń afektywnych [47]. Hipoteza dopaminowa zakłada, że w okresach manii dochodzi do wzmożonej transmisji DA w strukturach mezolimbicznych, co skutkuje aktywacją mechanizmów regulacyjnych, tj. zmniejszenia gęstości pre- i postsynaptycznych receptorów dopaminowych D2. Z kolei w depresji dochodzi do zmniejszenia przeżywalności dopaminowego, a mechanizmy regulacyjne powodują zwiększenie gęstości receptorów D2 [48]. Niewystarczająca skuteczność „klasycznego” leczenia pacjentów z zaburzeniami afektywnymi i wysoki odsetek lekooporności depresji skłaniają ku poszukiwaniu leczenia opartego na innych mechanizmach działania, wykraczających poza blokowanie wychwytu zwrotnego monoamin.

Wskazania do stosowania aripiprazolu obejmują epizody maniakalne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) typu I u dorosłych (dawki 15–30 mg/d) i młodzieży od 13. roku życia (dawki 10–30 mg/d) w leczeniu trwającym do 12 tygodni oraz zapobieganie nowym epizodom maniakalnym u dorosłych, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy

odpowiadają na leczenie aripiprazolem (kontynuacja leczenia ustaloną dawką). FDA uwzględnia jeszcze inne wskazania, w tym potencjalizację leczenia przeciwdepresyjnego.

W wypadku ostrych epizodów maniakalnych dowiedziono skuteczności aripiprazolu w wysokich dawkach ( $> 15$  mg/d). Uśredniony iloraz szans (OR) uzyskania poprawy w epizodzie maniakalnym w wypadku małych dawek ( $< 15$  mg/d) aripiprazolu w monoterapii wynosił 1,58 (95% CI: 0,8–3,13). W wypadku dużych dawek iloraz szans klinicznej poprawy w manii wynosił 3,00 (95% CI: 1,01–8,88) [49]. Inna metaanaliza, z 2017 roku, również wykazała skuteczność wysokich dawek aripiprazolu w leczeniu stanów maniakalnych, jak i w podtrzymywaniu remisji [50].

Zgodnie z polskimi standardami leczenia farmakologicznego zespołów maniakalnych algorytm rozróżnia stany maniakalne o umiarkowanym nasileniu i o znacznym nasileniu, przebiegające z silnym pobudzeniem i/lub z objawami psychotycznymi [51]. W zespole maniakalnym o umiarkowanym nasileniu rekomendowane jest zastosowanie LPPIIG (arypiprazol/olanzapina/kwetiapina) w połączeniu z klasycznym lekiem normotymicznym (LN) (lit/walproinian) jako postępowanie II rzutu. Natomiast w zespole maniakalnym o znacznym nasileniu (z silnym pobudzeniem i/lub objawami psychotycznymi) leczenie skojarzone stosuje się już w I rzucie, a przy odmowie przyjmowania doustnej formy leku należy zastosować iniekcję (arypiprazol, olanzapina, haloperydol, zuklopentyksol). Po uzyskaniu możliwości leczenia doustnego należy jak najszybciej przejść na leczenie skojarzone LN + LPPIIG.

Wytyczne kanadyjskie (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments – CANMAT) wskazują aripiprazol jako lek z pierwszej linii wyboru (zarówno w monoterapii, jak i w terapii złożonej z walproinianem albo litem) w leczeniu zespołu maniakalnego oraz w leczeniu profilaktycznym [52]. Wytyczne Międzynarodowego Stowarzyszenia Neuropsychofarmakologii (International College of Neuro-Psychopharmacology – CINP) z 2017 roku sytuują aripiprazol w monoterapii jako leczenie I rzutu epizodu maniakalnego i w leczeniu podtrzymującym. Aripiprazol jest szczególnie rekomendowany w epizodach maniakalnych z objawami psychotycznymi i w wypadku przebiegu z szybką zmianą faz [53].

Zgodnie z wynikami metaanalizy z 2018 roku w leczeniu depresji w przebiegu ChAD aripiprazol nie wykazywał większej skuteczności niż placebo (OR 0,98; 95% CI: 0,7–1,37). Natomiast u chorych z dużą depresją (MDD) zarówno małe, jak i duże dawki aripiprazolu były skuteczne w leczeniu skojarzonym z lekiem przeciwdepresyjnym (LPD). W wypadku małych dawek iloraz szans remisji wynosił 1,68 (95% CI: 1,13–2,5), a odpowiedzi klinicznej 1,8 (95% CI: 1,06–3,04). W dużych dawkach iloraz szans remisji wynosił 1,96 (95% CI: 1,56–2,47), a odpowiedzi klinicznej 1,93 (95% CI: 1,56–2,39). Metaanaliza ta skupiała się również na ocenie bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Nie znaleziono znaczących różnic w tolerancji i efektach ubocznych w zależności od dawki aripiprazolu [49]. Małe dawki aripiprazolu są stosowane w potencjalizacji lekoopornej depresji, co zostało dopuszczone przez FDA [54]. W Polsce, pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu, konsultant krajowy w dziedzinie psychiatrii zaleca dawki w zakresie od 2 mg do 20 mg/d [55]. Aripiprazol wykazuje nie tylko największą skuteczność z LPP w połączeniu z SSRI

i SNRI, ale również bezpieczeństwo i dobrą tolerancję w połączeniu z zabiegami elektrowstrząsowymi (EW) [56].

Breksipirazol został zarejestrowany przez FDA w 2015 roku. We wskazaniach poza schizofrenią znalazła się terapia epizodów MDD – z wykorzystaniem breksipirazolu jako leku uzupełniającego. Zaburzenia afektywne nie zostały uwzględnione w rejestracji Europejskiej Agencji Leków (EMA), chociaż istnieje szereg danych wskazujących na skuteczność breksipirazolu w depresji z cechami lekooporności [57]. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych (RCT) oceniających stosowanie breksipirazolu w dawkach 1–3 mg/d w połączeniu z LPD u pacjentów z MDD wykazujących cechy lekooporności wskazuje na przewagę korzyści ze stosowania breksipirazolu w porównaniu z placebo (PBO) w zakresie nasilenia zaburzeń nastroju oraz odsetków pacjentów osiągających odpowiedź terapeutyczną i remisję (OR odpowiednio: 1,57 i 1,96) [58]. W metaanalizie Romeo i wsp. [49] z 2018 roku również wykazano przewagę dołączenia do leczenia przeciwdepresyjnego breksipirazolu w porównaniu z PBO w zakresie uzyskania remisji objawowej (OR 1,52) i odpowiedzi klinicznej (OR 1,73) [49]. W innym przeglądzie systematycznym i metaanalizie, z 2019 roku [59], wykazano, że dodanie breksipirazolu jest skuteczne w leczeniu dużej depresji, przy niepowodzeniu terapii LPD. W szóstym tygodniu dawka  $\leq 2$  mg/d miała lepszy stosunek ryzyko/korzyści niż dawka  $> 2$  mg/d.

Istnieje zaledwie jedno badanie otwarte, przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentów ( $n = 21$ ), oceniające skuteczność breksipirazolu w leczeniu epizodów depresyjnych w przebiegu ChAD. Lek podawano przez 8 tygodni w dawce 2–4 mg/d. Obserwowano istotną redukcję nasilenia objawów depresyjnych. Po 4 i 8 tygodniach kryteria odpowiedzi na leczenie spełniło odpowiednio 68,4% i 73,6% badanych. Odnotowano również poprawę jakości życia pacjentów [60].

EMA dopuściła kariprazynę do stosowania u dorosłych chorych ze schizofrenią, natomiast przez FDA lek został dodatkowo zarejestrowany do terapii epizodów maniakalnych, mieszanych i depresyjnych w przebiegu ChAD. Dostępne są prace sugerujące przydatność kariprazyny jako leczenia dodatkowego w terapii osób z dużą depresją otrzymujących leki przeciwdepresyjne [61].

Skuteczność kariprazyny w leczeniu ostrych objawów epizodu maniakalnego lub mieszane go oceniono w trzech 3-tygodniowych RCT. Kariprazyna stosowana była w dawkach 3–12 mg/d i okazała się istotnie skuteczniejsza w porównaniu z placebo w zakresie redukcji objawów i odsetka pacjentów uzyskujących poprawę kliniczną [38, 62, 63]. Metaanaliza Romeo i wsp. [49] ujawniła, że podczas monoterapii kariprazyną iloraz szans uzyskania remisji wynosił 2,08 (95% CI: 1,57–2,75), a odpowiedzi klinicznej 2,25 (95% CI: 1,71–2,95), co wskazuje na istotną skuteczność kariprazyny w leczeniu epizodów maniakalnych.

Kariprazyna znalazła również zastosowanie w leczeniu epizodów depresji w przebiegu ChAD I. Wykazano istotną przewagę dawki 1,5 mg/d, natomiast kariprazyna w dawkach 0,75 mg/d i 3 mg/d nie była skuteczniejsza od placebo [64, 65]. W innym badaniu 8-tygodniowe stosowanie kariprazyny przyniosło pozytywny efekt kliniczny zarówno w wypadku dawki 1,5 mg, jak i 3 mg/d [66]. W ostatnio opublikowanej analizie stwierdzono, że kariprazyna w dawce 1,5–3 mg/d poprawia

nasilenie objawów depresyjnych u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD, niezależnie od wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej badanych grup [67]. Dalszym kierunkiem badań powinna być weryfikacja skuteczności kariprazyny w leczeniu długoterminowym chorych z ChAD.

Podjęto też próbę stosowania kariprazyny jako terapii uzupełniającej u chorych z epizodem dużej depresji, którzy nie uzyskali odpowiedzi terapeutycznej na monoterapię LPD. W RCT oceniających skuteczność takiej strategii leczenia obserwowano zróżnicowane wyniki, również negatywne [68], co powoduje, że aktualnie nie można jednoznacznie stwierdzić, jaka jest efektywność potencjalizacji za pomocą kariprazyny i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań [61].

### **Zaburzenia lękowe i związane z lękiem, pourazowe i związane ze stresem**

Zaburzenia lękowe są heterogenną grupą zaburzeń, w których leczeniu ważną rolę odgrywa psychoterapia. W wypadku znacznego nasilenia objawów, współwystępowania innych zaburzeń psychicznych, szczególnie depresji, oraz braku dostępności do psychoterapii często w ich leczeniu jest jednak stosowana farmakoterapia. Do leków pierwszego wyboru zaliczane są LPD z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Użycie leków z innych grup jest możliwe w razie złej tolerancji LPD lub konieczności potencjalizacji ich działania [69]. Ze względu na nasilenie objawów i ryzyko braku pełnej remisji poszukiwanie różnych możliwości farmakoterapii może być konieczne przede wszystkim w zaburzeniu stresowym pourazowym (PTSD) i zaburzeniu lękowym uogólnionym.

W terapii PTSD za leki I rzutu są uważane SSRI jako skuteczne na całe spektrum objawów oraz poprawiające jakość życia i funkcje behawioralne [69]. Mimo stosunkowo dobrej skuteczności SSRI 20–40% pacjentów z PTSD nie reaguje na leczenie i często wymaga włączenia dodatkowego leczenia. Coraz więcej dowodów wskazuje na skuteczność LPPiIG w terapii uzupełniającej w PTSD. Badania dowodzą, że wyniki leczenia (badane za pomocą skal nasilenia objawów PTSD) są lepsze po zastosowaniu olanzapiny, rysperydonu i kwetiapiny. Wiąże się to z tym, że 36–46% pacjentów z PTSD ujawnia również objawy psychotyczne. Zastosowanie arypiprazolu w leczeniu PTSD w średniej dawce  $9,6 \pm 4,3$  mg/d potwierdziło, że także ten lek jest dobrze tolerowany i skuteczny w leczeniu zaburzeń snu, takich jak koszmary senne, oraz w ograniczeniu niepokoju w ciągu dnia. Pacjenci z PTSD w zakresie odpowiedzi na arypiprazol poprawiali się nie tylko w obszarze głównych objawów PTSD, ale też objawów depresyjnych, lękowych, przystosowania społecznego i jakości życia [70].

Lekami o udowodnionej skuteczności w zaburzeniu lękowym uogólnionym (GAD) są leki przeciwdepresyjne (SSRI, SNRI, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – TLPD) – pregabalina i kwetiapina. Doraźnie mogą być stosowane benzodiazepiny. Skuteczność arypiprazolu w leczeniu GAD opisano w dwóch otwartych, nierandomizowanych badaniach z udziałem niewielkiej ( $n = 9$  i  $n = 13$ ) grupy pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji w wyniku stosowania zalecanego leczenia lekami z grup SSRI i SNRI. Arypiprazol stosowany w małych początkowych dawkach 2,5–10 mg/d powodował

obniżenie nasilenia lęku i poprawę ogólnego stanu klinicznego ocenianych skalami lęku Hamiltona – HAMA i ogólnego wrażenia klinicznego – CGI. Potencjalizacja LPD arypiprazolem była dobrze tolerowana. Leczenie z powodu działań niepożądanych musiało zostać przerwane u 11% i 13% pacjentów [71, 72].

W pozostałych zaburzeniach lękowych, fobiach specyficznych i lęku społecznym zdecydowanie preferowana i intensyfikowana w razie niepełnej remisji powinna być psychoterapia. W zaburzeniu lękowym z napadami lęku, podobnie jak w wypadku GAD, w otwartym, nierandomizowanym badaniu z udziałem 10 chorych wskazywano na możliwość potencjalizacji leków z grup SSRI i SNRI arypiprazolem w dawce początkowej 2,5 mg [72].

### **Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne oraz zaburzenia z nimi związane**

LPP nie są zarejestrowane do leczenia zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego (OCD). W praktyce klinicznej użycie tych leków, szczególnie rysperydonu, paliperidonu i arypiprazolu, a w dalszej kolejności haloperydolu, jest jednak powszechnym sposobem potencjalizowania leczenia w sytuacji, gdy co najmniej dwie próby terapii lekami zarejestrowanymi do leczenia OCD (są nimi LPD z grupy SSRI oraz klomipramina) nie dały wystarczającej poprawy. Przed rozpoczęciem potencjalizacji leczenia OCD lekiem przeciwpsychotycznym należy się jednak upewnić, że LPD były stosowane wystarczająco długo, tzn. przez co najmniej 12 tygodni, w tym co najmniej 6 tygodni w maksymalnej tolerowanej przez pacjenta dawce [69].

Arypiprazol jest często stosowanym lekiem do potencjalizacji leczenia OCD ze względu na korzystny profil działań niepożądanych tego leku w porównaniu z innymi LPP. Ryzyko wstąpienia istotnej klinicznie akatyzi, która może dotyczyć do 10% chorych leczonych arypiprazolem, jest także niższe niż w wypadku innych LPP silnie blokujących receptory dopaminowe D2 [73]. Skuteczność i tolerancja arypiprazolu w potencjalizacji leczenia OCD została potwierdzona w licznych opisach przypadków, badaniach otwartych, ale także w dwóch badaniach randomizowanych [74, 75]. Dawki arypiprazolu stosowane w tych badaniach wynosiły 10 mg/d i 15 mg/d, okres leczenia wynosił 12 i 16 tygodni. Z działań niepożądanych najczęstszą przyczyną przerywania leczenia była nadmierna sedacja. Z badań otwartych i opisów przypadków większość danych dotyczy potencjalizacji arypiprazolem leczenia OCD za pomocą LPD, pojedyncze przypadki odnoszą się do leczenia OCD arypiprazolem w monoterapii, w tym leczenia objawów OCD indukowanych terapią klozapiną i olanzapiną u chorych na schizofrenię. Pojedyncze opisy przypadków wskazywały także na możliwość wystąpienia objawów OCD w trakcie terapii arypiprazolem schizofrenii lub ChAD [73]. Dla kariprazyny dostępne są dane z opisu przypadku pacjenta chorego na schizofrenię, u którego obserwowano szybkie ustąpienie objawów OCD po dołączeniu kariprazyny do leczenia paliperidonem w iniekcjach długodziałających [76]. Próby stosowania brekspirazolu w leczeniu OCD nie były dotychczas publikowane.

### Zaburzenia związane z używaniem substancji lub nałogowymi zachowaniami

Na podstawie skuteczności przedklinicznej zakłada się, że częściowi agoniści i antagoniści receptorów dopaminowych D2 i D3 mają potencjał zapobiegania nawrotom uzależnienia u ludzi. Z tego powodu leki te były nadzieją na zwiększenie farmakologicznego potencjału leczniczego w addyktologii, mimo braku rejestracji tych leków do stosowania w tych wskazaniach. Martinotti i wsp. [77] dowiedli, że arypiprazol hamował głód alkoholu (*craving*) u uzależnionych od alkoholu pacjentów ze schizofrenią. Vergne i Anton [78] powiązali spadek *cravingu* i zmniejszenie wydawania pieniędzy u uzależnionych z ChAD i chorobą schizoafektywną z terapią arypiprazolem. Beresford i wsp. [79] wskazywali na spadek głodu kokainy u pacjentów chorych na schizofrenię leczonych arypiprazolem. Voronin i wsp. [80] przedstawiali znamienne spadek konsumpcji alkoholu po zastosowaniu arypiprazolu w porównaniu z placebo. W tej samym badaniu stwierdzono spadek impulsywności mierzonej skalą Barratta (BIS) u osób przyjmujących arypiprazol w porównaniu z placebo. Kranzler i wsp. [81] w podsumowaniu badań nad arypiprazolem podali, że jego efekt działania był średnio nasilony i zależny od dawki. Natomiast znamienne zwiększał sedacyjne działanie alkoholu, powodując zniesienie jego euforyzującego działania [82].

Anton i wsp. [83] stwierdzili, że tygodniowe leczenie arypiprazolem (15 mg/d) w porównaniu z placebo zmniejszyło ilość spożywanego alkoholu. Osoby uzależnione od alkoholu niestawiające się o leczenie odwykowe stratyfikowano według punktacji impulsywności na podstawie skali BIS. W każdej kategorii BIS (wysoki:  $\geq 68$ ; niski:  $\leq 67$ ) uczestnicy byli dalej stratyfikowani według płci i współwystępowania uzależnienia od nikotyny. Osoby leczone arypiprazolem miały wyższe wyjściowe poziomy picia niż grupa placebo, co zostało uwzględnione w analizach jako zmienna towarzysząca. Stwierdzono, że osoby z niską samokontrolą i wysoką impulsywnością wykazywały odpowiednio korzystniejszą odpowiedź na arypiprazol pod względem ilości spożywanego alkoholu i latencji do wypicia.

### Zaburzenia osobowości i zaburzenia kontroli impulsów

W wypadku wykorzystywania LPP w leczeniu zaburzeń osobowości należy pamiętać, że są to pozarejestrowane zastosowania leku, które można rozważyć dopiero w razie braku skuteczności lub braku dostępności zalecanych metod leczenia, do których należy przede wszystkim psychoterapia. Ponadto dane na temat stosowania LPP w leczeniu zaburzeń osobowości pochodzą z niewielkich badań, z istotnymi ograniczeniami metodologicznymi. W związku z tym nie można ich wyników uogólniać w formie wytycznych lub zaleceń. Trzeba przy tym pamiętać, że obowiązkiem lekarza zlecającego lek „poza wskazania” jest wytłumaczenie pacjentowi, co to oznacza, tak aby pacjent mógł w sposób świadomy wyrazić zgodę na takie leczenie.

Dane na temat farmakoterapii dostępne są głównie dla zaburzeń osobowości typu *borderline* (*Borderline Personality Disorder* – BPD). Są one jednak niespójne, ponadto wykonano tylko pojedyncze badania randomizowane, kontrolowane placebo, a także metaanalizy i przeglądy systematyczne na ten temat [84]. Publikacje potwierdzają

efektywność niektórych leków w farmakoterapii najważniejszych cech BPD. Dotyczy to głównie leków przeciwpadaczkowych i LPPIIG, w tym arypiprazolu. Wśród pacjentów z BPD obserwuje się m.in. wyższe poziomy metabolitów dopaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym. Poza tym mogą u osób z tym zaburzeniem osobowości występować przejściowe objawy psychotyczne, a także zaburzenia uwagi, co sugeruje związek systemu dopaminergicznego z tym zaburzeniem. LPPIIG mogą powodować poprawę w zakresie takich podstawowych objawów BPD jak zaburzenia regulacji emocji z częstym występowaniem negatywnych stanów afektywnych, zaburzenia kontroli impulsów, objawy psychotyczne czy dysfunkcje w relacjach interpersonalnych [85]. W dwóch badaniach RCT w grupie pacjentów z BPD arypiprazol okazał się skuteczny i dobrze tolerowany, natomiast w jednym badaniu arypiprazol i olanzapina okazały się porównywalnie skuteczne [84, 86].

W jednym z opublikowanych badań opisano skuteczność arypiprazolu w schizotypowym zaburzeniu osobowości (*Schizotypal Personality Disorder* – SPD). Po dwóch miesiącach leczenia arypiprazolem w dawce 10 mg/d zaobserwowano przynajmniej 70% redukcję objawów. We wnioskach z badania stwierdzono, że arypiprazol jako stabilizator układu dopaminowo-serotonergicznego o łagodnym profilu działań niepożądanych może być stosowany w wypadku dziwacznych i ekscentrycznych zachowań, stereotypowego myślenia, w objawach lęku społecznego i zaburzeniach obsesyjnych [87]. W piśmiennictwie można znaleźć także pojedyncze doniesienia na temat skuteczności arypiprazolu w różnego rodzaju samookaleczeniach, co może być również związane z zaburzeniami osobowości [88].

Jak dotąd nie opublikowano badań na temat zastosowania brekspiprazolu i kariprazyny w terapii zaburzeń osobowości. Tylko w jednym badaniu stwierdzono, że można zauważyć poprawę impulsywnych cech osobowości po zastosowaniu brekspiprazolu, bardziej niż po arypiprazolu, posługując się oceną przeprowadzoną za pomocą skali impulsywności BIS-11. Spostrzeżenie to można uznać za istotne, ponieważ utrzymywanie się impulsywności wiąże się z gorszymi wynikami leczenia u pacjentów ze schizofrenią, a behawioralne przejawy impulsywności obejmują pobudzenie, agresję, wrogość, nadużywanie substancji i ryzykowne zachowania [89, 90]. Do tych rekomendacji należy jednak podchodzić z ostrożnością, pamiętając, że brekspiprazol w zaburzeniach osobowości należy traktować jedynie jako lek pomocniczy i stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi.

### **Zaburzenia neurorozwojowe i zaburzenia tikowe**

Według aktualnej wiedzy medycznej nie posiadamy skutecznej strategii leczenia farmakologicznego osiowych objawów autyzmu. Jednakże zgodnie z wytycznymi American Academy of Children and Adolescent Psychiatry (AACAP) leczenie farmakologiczne może być wdrożone u osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (*Autism Spectrum Disorder* – ASD; dalej także: autyzm) w celu redukcji poważnych zaburzeń zachowania lub zaburzeń współwystępujących, które mogą zaburzać ich zdolność do funkcjonowania w środowisku rówieśniczym oraz ograniczać dostęp do edukacji i oddziaływań terapeutycznych. Farmakoterapię w tym zakresie stosuje się

przede wszystkim na współwystępujące w tej grupie pacjentów zaburzenia psychiczne (zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych dla konkretnych diagnoz i grup wiekowych) lub zachowania agresywne, autoagresywne czy też trudności ze snem nocnym [91]. Aripiprazol posiada aktualnie rejestrację FDA w leczeniu drażliwości związanej z ASD u dzieci od 6. roku życia. W Polsce nie ma on rejestracji w tym wskazaniu, jednakże wykorzystywany jest w ramach tzw. wskazań pozarejestacyjnych. Razem z rysperydonem jest to lek rekomendowany w zaleceniach AACAP u pacjentów z ASD prezentujących ciężkie napady złości i epizody agresji fizycznej. Wskazuje się także na istotnie wyższą skuteczność łączonych oddziaływań terapeutycznych i farmakologicznych zarówno w zakresie zaburzeń zachowania, jak i funkcjonowania pacjenta. W przeglądzie Bartram i wsp. [92] z 2019 roku obejmującym 5 badań RCT stwierdzono, że aripiprazol wykazuje istotną względem placebo i zbliżoną do rysperydonu skuteczność w redukcji objawów drażliwości w tej grupie pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w trakcie leczenia były przemęczenie, drżenie, zmiana apetytu i wymioty.

LPP są stosowane w leczeniu zaburzeń tikowych od lat 50. XX wieku i pozostają najbardziej skuteczną opcją terapeutyczną, w sposób istotny redukując nasilenie tików u nawet 70% pacjentów. Jednocześnie ich zastosowanie ma szereg ograniczeń związanych z obecnością działań niepożądanych, w tym nieodwracalnych (późne dyskinezy). Szczególnie istotne jest to w grupie dzieci i młodzieży, wśród których zaburzenia tikowe, w tym zespół Gillesa de la Tourette'a (GTS), są schorzeniami o samoograniczającym się przebiegu i pozytywnym rokowaniu dotyczącym większości chorych. Inaczej wygląda leczenie osób dorosłych, u których nie doszło do samoistnej remisji tego rozpoczynającego się zwykle w dzieciństwie schorzenia. Stąd odmienności rekomendacji terapeutycznych w różnych grupach pacjentów: u dzieci metodą z wyboru jest leczenie psychoterapeutyczne, a farmakoterapię stosuje się dopiero w razie braku powodzenia, niemożności zastosowania psychoterapii oraz w wypadku krańcowo nasilonych, zaburzających funkcjonowanie objawów. Podobne różnice dotyczą wyboru farmakoterapii. Część rekomendacji zaleca rozpoczynanie leczenia od leków alfa-mimetycznych. Skuteczność aripiprazolu u dzieci i młodzieży z GTS wykazano w dwóch badaniach RCT [93, 94]. Również badania otwarte wykazały znaczącą skuteczność aripiprazolu w redukcji częstości tików. Zwraca uwagę znaczny zakres średnich dawek używanych w badaniach otwartych, od 2,8 mg/d do 11,7 mg/d, a więc zdecydowanie mniejszych niż stosowane w schizofrenii. Przegląd danych na temat bezpieczeństwa podawania aripiprazolu w zaburzeniach tikowych podsumowano w przeglądzie systematycznym [95]. Analiza bezpieczeństwa objęła 50 badań, w których uczestniczyło 2604 pacjentów. Najczęściej występujące w badaniach kontrolowanych działania niepożądane to: senność (17,2%), wzrost łaknienia (13,5%), nadmierne uspokojenie (13,2%), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (9,7%). Podsumowując, aripiprazol wydaje się skutecznym i bezpiecznym lekiem w leczeniu zaburzeń tikowych u pacjentów spełniających ogólne wskazania do rozpoczęcia u nich farmakoterapii. Od 2016 roku jest zarejestrowany przez FDA w tym wskazaniu.

Kariprazyna i brekspiprazol nie posiadają aktualnie rejestracji do leczenia pacjentów z ASD, poza leczeniem objawów ze spektrum autyzmu w przebiegu chorób

współwystępujących (schizofrenii u osób dorosłych). Brak jest też dostępnych badań nad zastosowaniem tych leków w populacji pacjentów z ASD.

### Podsumowanie

LPP z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 (arypiprazol, brekspiprazol, kariprazyna) ze względu na selektywny profil działania oraz wykazywaną aktywność wewnętrzną wobec receptorów dopaminowych D2 (arypiprazol > brekspiprazol) i dopaminowych D3 (kariprazyna) są lekami o innej koncepcji „atypowości” niż pozostałe LPPIIG. Wynikają z tego istotne klinicznie różnice jakościowe tych leków w porównaniu z innymi LPPIIG przede wszystkim w zakresie bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Leczenie częściowymi agonistami receptorów dopaminowych D2/D3 jest związane z niższym niż w wypadku większości innych LPP I i II generacji ryzykiem wystąpienia: przyrostu masy ciała i zaburzeń metabolicznych, objawów pozapiramidowych, nadmiernej sedacji, hiperprolaktynemii i wydłużenia odstępu QT w EKG. Ten korzystny profil tolerancji leków z tej grupy nie oznacza ich niższej skuteczności w leczeniu schizofrenii i ChAD. Przeciwnie, leki z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 wykazują zbliżoną do innych LPP skuteczność wobec objawów pozytywnych schizofrenii (z wyjątkiem klozapiny), a wydają się skuteczniejsze w leczeniu objawów negatywnych tej choroby (szczególnie kariprazyna). Są też ważną opcją terapeutyczną w leczeniu ChAD i depresji, choć nie są zarejestrowane w tym wskazaniu w Europie (tab. 3).

Korzystny profil tolerancji LPP z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 powoduje, że są one również stosowane poza wskazaniami w leczeniu innych niż schizofrenia i ChAD zaburzeń psychicznych, kiedy konieczna jest potencjalizacja zalecanych metod leczenia (tab. 3), a także w populacjach szczególnych, w których ważne jest bezpieczeństwo terapii, np. u pacjentów obciążonych somatycznie, w psychogeriatric, w psychiatrii dzieci i młodzieży [96].

Tabela 3. Siła dowodów z badań naukowych uzasadniająca stosowanie leków przeciwpsychotycznych z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych

Wskazanie	Organizacje zalecające	Klasa zaleceń i poziom wiarygodności danych EBM	Dawka początkowa; zalecane dawkowanie [mg/d]
Arypiprazol – wskazania rejestracyjne w Europie			
Leczenie schizofrenii u dorosłych	EMA, FDA	I, A	10–15; 10–30
Leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku 15 lat i starszej	EMA, FDA	I, A	2; 10–30
Leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu ChAD typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u dorosłych	EMA, FDA	I, A	15; 15–30

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu ChAD typu I u młodzieży w wieku 13 lat i starszej, w leczeniu trwającym do 12 tygodni	EMA, FDA	I, A	2; 10
Arypiprazol – wskazania pozarejestryjne w Europie			
Potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego w dużej depresji (MDD)	FDA	I, A	2–5; 5–15
Drażliwość w zaburzeniach ze spektrum autyzmu	FDA	I, A	2, 5–15
Zaburzenia tikowe, w tym zespół Gillesa de la Tourette'a	FDA	I, B	2; 5–20
Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych w zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym	zalecenia towarzystw naukowych	IIa, A	2–5; 5–30
Uzależnienie od alkoholu i środków stymulujących	brak	IIb, C	2–5; 5–30
Zaburzenie stresowe pourazowe, zaburzenie lękowe uogólnione	brak	IIb, C	2–5; 5–30
Zaburzenia osobowości z pogranicza, zaburzenia schizotypowe	brak	IIb, C	2–5; 5–30
Arypiprazol w iniekcjach o szybkim działaniu			
Szybkie opanowanie niepokoju i zaburzeń zachowania u pacjentów ze schizofrenią lub epizodami maniakalnymi w przebiegu ChAD typu I, kiedy leczenie doustne nie jest właściwe	EMA, FDA	I, A	9,75; 9,75–30
Arypiprazol w iniekcjach o długim działaniu (LAI)			
Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu	EMA	I, A	400; 300–400
Leczenie schizofrenii u dorosłych	FDA	I, A	400; 300–400
Leczenie profilaktyczne ChAD typu I, także w monoterapii	FDA	I, A	400; 300–400
Breksipirazol – wskazania rejestryjne w Europie			
Leczenie schizofrenii u dorosłych	EMA, FDA	I, A	1; 2–4
Breksipirazol – wskazania pozarejestryjne w Europie			
Potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego w dużej depresji (MDD)	FDA	I, A	0,5–1; 2–3
Kariprazyna – wskazania rejestryjne w Europie			
Leczenie schizofrenii u dorosłych	EMA, FDA	I, A	1,5; 1,5–6
Kariprazyna – wskazania pozarejestryjne w Europie			

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Leczenie ostrych epizodów maniakałnych i mieszanych w przebiegu ChAD typu I u dorosłych	FDA	I, A	1,5; 3–6
Leczenie epizodów depresyjnych w przebiegu ChAD typu I u dorosłych, także w monoterapii	FDA	I, A	1,5; 1,5–3

EBM – medycyna oparta na dowodach naukowych (Evidence-based Medicine). Klasy zaleceń: I – istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dany sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny, II – dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności określonego sposobu leczenia, IIa – większość dowodów/opinii potwierdza skuteczność/przydatność leczenia, IIb – przydatność/skuteczność nie została wystarczająco potwierdzona w badaniach lub opiniach, III – istnieją dowody naukowe lub panuje powszechne przekonanie, że dany sposób leczenia nie jest przydatny/skuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy. Poziom wiarygodności danych EBM: A – dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz, B – dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji, C – zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych, rejestrów. EMA – Europejska Agencja Leków; FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Rozpoczynając terapię LPP z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3, należy początkowo stosować małą dawkę ze względu na to, że działanie agonistyczne wobec receptorów dopaminowych D2 może powodować wystąpienie nudności, niepokoju i bezsenności. Jest to szczególnie ważne w wypadku podawania aripiprazolu oraz zmiany leczenia z LPP silnie blokujących receptory dopaminowe D2, np. haloperydolu, rysperydonu, paliperidonu lub amisulprydu. Następnie dawka powinna być stopniowo zwiększana z uwzględnieniem długiego okresu biologicznego półtrwania ( $T_{1/2}$ ) leków z tej grupy. Powoduje to, że po rozpoczęciu terapii stężenie leku w surowicy krwi wzrasta powoli, a w razie wystąpienia działań niepożądanych mogą się one utrzymywać dłużej niż w wypadku innych leków przeciwpsychotycznych. Obok wystąpienia nudności, niepokoju i bezsenności objawem niepożądanym, który może powodować trudności, jest akatyzja. Przy stosowaniu tych leków, szczególnie w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych, powinna być ona uwzględniana wśród przyczyn występowania niepokoju i drażliwości u pacjenta.

### Piśmiennictwo

1. Bienkowski P. *Kariprazyna – lek przeciwpsychotyczny o profilu częściowego agonisty receptorów dopaminowych*. *Psychiatria* 2018; 15(77): 81.
2. Schatzberg A, Nemeroff C. *Textbook of psychopharmacology*, 5<sup>th</sup> ed. Arlington: The American Psychiatric Association Publishing; 2017.
3. Misiak B, Bienkowski P, Samochowiec J. *Cariprazine – A novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia*. *Psychiatr. Pol.* 2018; 52(6): 971–981.
4. Frankel JS, Schwartz TL. *Brexipiprazole and cariprazine: Distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole*. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2017; 7(1): 29–41.

5. Di Sciascio G, Riva MA. *Aripiprazole: From pharmacological profile to clinical use*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015; 11: 2635–2647.
6. Szulc A, Więdołcha M, Marcinowicz P. *Arypiprazol*. Gdańsk: Via Medica; 2018.
7. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet 2019; 394(10202): 939–951.
8. Ribeiro ELA, Mendonça Lima de T, Vieira MEB, Storpirtis S, Aguiar PM. *Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: An overview of systematic reviews*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018; 74(10): 1215–1233.
9. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Iwata N. *Aripiprazole vs. brexpiprazole for acute schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Psychopharmacology (Berl) 2020; 237(5): 1459–1470.
10. Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, Owen JR, McQuade RD, Carson WH i wsp. *The neurocognitive effects of aripiprazole: An open-label comparison with olanzapine*. Psychopharmacology (Berl) 2006; 187(3): 312–320.
11. Więdołcha M, Szulc A. *Częściowy agonizm, pełna skuteczność – profil farmakologiczny i zastosowanie kliniczne aripiprazolu*. Psychiatria 2017; 14(1): 1–6.
12. Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G. *Treatment options for acute agitation in psychiatric patients: Theoretical and empirical evidence*. Cureus 2019; 11(11): e6152.
13. Citrome L, Eramo A, Francois C, Duffy R, Legacy SN, Offord SJ i wsp. *Lack of tolerable treatment options for patients with schizophrenia*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015; 11: 3095–3104.
14. Englisch S, Zink M. *Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole*. Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry 2008; 32(6): 1386–1392.
15. Murri MB, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G i wsp. *Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: Systematic review and case report analysis*. Drugs R. D. 2015; 15(1): 45–62.
16. Wichniak A, Dudek D, Heitzman J, Kapłon-Cieślicka A, Mamcarz A, Samochowiec J i wsp. *Metabolic risk reduction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: Recommendations of the Polish Psychiatric Association*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(6): 1191–1218.
17. Weiss C, Weiller E, Baker RA, Duffy RA, Gwin KK, Zhang P i wsp. *The effects of brexpiprazole and aripiprazole on body weight as monotherapy in patients with schizophrenia and as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder: An analysis of short-term and long-term studies*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2018; 33(5): 255–260.
18. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G i wsp. *Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet Psychiatry 2020; 7(1): 64–77.
19. Keks N, Hope J, Schwartz D, McLennan H, Copolov D, Meadows G. *Comparative tolerability of dopamine D2/3 receptor partial agonists for schizophrenia*. CNS Drugs 2020; 34(5): 473–507.
20. Citrome L. *The ABC's of dopamine receptor partial agonists – Aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: The 15-min challenge to sort these agents out*. Int. J. Clin. Pract. 2015; 69(11): 1211–1220.
21. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T i wsp. *Brexipiprazole I: In vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014; 350(3): 589–604.

22. Fleischhacker WW. *Aripiprazole*. Expert Opin. Pharmacother. 2005; 6(12): 2091–2101.
23. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD i wsp. *Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Am. J. Psychiatry 2015; 172(9): 870–880.
24. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD i wsp. *A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia*. Schizophr. Res. 2015; 164(1–3): 127–135.
25. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD i wsp. *Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2017; 20(1): 11–21.
26. Maeda K, Lerdrup L, Sugino H, Akazawa H, Amada N, McQuade RD i wsp. *Brexpiprazole II: Antipsychotic-like and procognitive effects of a novel serotonin-dopamine activity modulator*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014; 350(3): 605–614.
27. Yoshimi N, Futamura T, Hashimoto K. *Improvement of dizocilpine-induced social recognition deficits in mice by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2015; 25(3): 356–364.
28. Yoshimi N, Fujita Y, Ohgi Y, Futamura T, Kikuchi T, Hashimoto K. *Effects of brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator, on phencyclidine-induced cognitive deficits in mice: A role for serotonin 5-HT1A receptors*. Pharmacol. Biochem. Behav. 2014; 124: 245–249.
29. Citrome L. *Unmet needs in the treatment of schizophrenia: New targets to help different symptom domains*. J. Clin. Psychiatry 2014; 75(Suppl 1): 21–26.
30. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, Montgomery S, Vieta E, Kasper S i wsp. *Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2019; 29(9): 971–985.
31. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, Schmidt É, Laszlovszky I, Bugovics G i wsp. *Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-preferring, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: In vitro and neurochemical profile*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010; 333(1): 328–340.
32. Gross G, Wicke K, Drescher KU. *Dopamine D3 receptor antagonism – Still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia*. Naunyn. Schmiedeberg. Arch. Pharmacol. 2013; 386(2): 155–166.
33. Girgis RR, Xu X, Gil RB, Hackett E, Ojeil N, Lieberman JA i wsp. *Antipsychotic binding to the dopamine-3 receptor in humans: A PET study with [<sup>11</sup>C]-(+)-PHNO*. Schizophr. Res. 2015; 168(1–2): 373–376.
34. Citrome L. *Cariprazine: Chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability*. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2013; 9(2): 193–206.
35. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K i wsp. *Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Results from an international, phase III clinical trial*. J. Clin. Psychopharmacol. 2015; 35(4): 367–373.
36. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G i wsp. *An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A phase II, randomized clinical trial*. Schizophr. Res. 2014; 152(2–3): 450–457.
37. Durgam S, Litman RE, Papadakis K, Li D, Németh G, Laszlovszky I. *Cariprazine in the treatment of schizophrenia: A proof-of-concept trial*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2016; 31(2): 61–68.

38. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G i wsp. *The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: A phase II trial*. Bipolar Disord. 2015; 17(1): 63–75.
39. DeBelle M, Faradz-zade S, Szatmari B, Nagy K, Nemeth G, Durgam S i wsp. *Cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post-hoc analyses of a fixed-dose phase Iii, randomized, double-blind, placebo – and active-controlled trial*. Eur. Psychiatry 2015; 30(S1): 242.
40. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J i wsp. *Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial*. Lancet 2017; 389(10074): 1103–1113.
41. Earley W, Guo H, Daniel D, Nasrallah H, Durgam S, Zhong Y i wsp. *Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data*. Schizophr. Res. 2019; 204: 282–288.
42. Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. *Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: A meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2017; 32(6): 309–318.
43. Citrome L, Durgam S, Lu K, Ferguson P, Laszlovszky I. *The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: Post hoc analyses from 3 randomized controlled trials*. J. Clin. Psychiatry 2016; 77(1): 109–115.
44. Durgam S, Earley W, Li R, Li D, Lu K, Laszlovszky I i wsp. *Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Schizophr. Res. 2016; 176(2–3): 264–271.
45. Earley W, Durgam S, Lu K, Laszlovszky I, DeBelle M, Kane JM. *Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2017; 32(6): 319–328.
46. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I i wsp. *Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo – and active-controlled trial*. J. Clin. Psychiatry 2015; 76(12): e1574–1582.
47. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH i wsp. *The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment*. Mol. Psychiatry 2017; 22(5): 666–679.
48. Wasik A, Siwek M. *Kierunki poszukiwania nowych leków przeciwpsychotycznych*. W: Siwek M red. *Nowe leki przeciwpsychotyczne*. Warszawa: Medical Education; 2020. S. 45–46.
49. Romeo B, Blecha L, Locatelli K, Benyamina A, Martelli C. *Meta-analysis and review of dopamine agonists in acute episodes of mood disorder: Efficacy and safety*. J. Psychopharmacol. 2018; 32(4): 385–396.
50. Li DJ, Tseng PT, Stubbs B, Chu CS, Chang HY, Vieta E i wsp. *Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2017; 79(Pt B): 289–301.
51. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. *Choroby afektywne*. W: Jarema M red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk: Via Medica; 2015. S. 92–103.
52. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN i wsp. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2018; 20(2): 97–170.

53. Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H, Vieta E, Young A, Blier P i wsp. *The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, grading of the evidence, and a precise algorithm.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2017; 20(2): 121–179.
54. Nelson JC, Papakostas GI. *Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials.* Am. J. Psychiatry 2009; 166(9): 980–991.
55. Gałecki P, Bliźniewska-Kowalska K. *Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii.* Psychiatr. Pol. 2019; ONLINE FIRST Nr 158: 1–15.
56. Merk W, Kucia K. *Łączne stosowanie zabiegów EW i leków psychotropowych.* Psychiatr. Pol. 2015; 49(6): 1241–1253.
57. Krupa A, Siwek M. *Skuteczność kliniczna brexpirazolu.* W: Siwek M red. *Nowe leki przeciwpsychotyczne.* Warszawa: Medical Education; 2020. S. 87–102.
58. Yoon S, Jeon SW, Ko YH, Patkar AA, Masand PS, Pae CU i wsp. *Adjunctive brexpirazole as a novel effective strategy for treating major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis.* J. Clin. Psychopharmacol. 2017; 37(1): 46–53.
59. Kishi T, Sakuma K, Nomura I, Matsuda Y, Mishima K, Iwata N. *Brexpirazole as adjunctive treatment for major depressive disorder following treatment failure with at least one antidepressant in the current episode: A systematic review and meta-analysis.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2019; 22(11): 698–709.
60. Brown ES, Khaleghi N, Van Enkevort E, Ivleva E, Nakamura A, Holmes T i wsp. *A pilot study of brexpirazole for bipolar depression.* J. Affect. Disord. 2019; 249: 315–318.
61. Siwek M, Krupa A. *Skuteczność kliniczna kariprazyny.* W: Siwek M red. *Nowe leki przeciwpsychotyczne.* Warszawa: Medical Education; 2020. S. 211–224.
62. Calabrese JR, Keck PE, Starace A, Lu K, Ruth A, Laszlovszky I i wsp. *Efficacy and safety of low- and high-dose Cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled study.* J. Clin. Psychiatry 2015; 76(3): 284–292.
63. Sachs GS, Greenberg WM, Starace A, Lu K, Ruth A, Laszlovszky I i wsp. *Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled, Phase III trial.* J. Affect. Disord. 2015; 174: 296–302.
64. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, Guo H, Laszlovszky I, Németh G i wsp. *An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression.* Am. J. Psychiatry 2016; 173(3): 271–281.
65. Earley WR, Burgess MV, Khan B, Rekedá L, Suppes T, Tohen M i wsp. *Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study.* Bipolar Disord. 2020; 22(4): 372–384.
66. Earley W, Burgess MV, Rekedá L, Dickinson R, Szatmári B, Németh G i wsp. *Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study.* Am. J. Psychiatry 2019; 176(6): 439–448.
67. Patel M, Jain R, Tohen M, Maletic V, Earley WR, Yatham LN. *Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: A post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies.* Int. Clin. Psychopharmacol. 2021; 36(2): 76–83.
68. Earley WR, Guo H, Németh G, Harsányi J, Thase ME. *Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Psychopharmacol. Bull. 2018; 48(4): 62–80.

69. Landowski J, Cubała W. *Zaburzenia lękowe, obsesyjno-kompulsyjne i stresu pourazowego*. W: Jarema M red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*, wyd. 2. Gdańsk: Via Medica; 2015. S. 158–223.
70. Mello MF, Costa MCP, Schoedl AF, Fiks JP. *Aripiprazole in the treatment of posttraumatic stress disorder. An open-label trial*. Rev. Bras. Psiquiatr. 2008; 30(4): 358–361.
71. Menza MA, Dobkin RD, Marin H. *An open-label trial of aripiprazole augmentation for treatment-resistant generalized anxiety disorder*. J. Clin. Psychopharmacol. 2007; 22(2): 207–210.
72. Hoge EA, Worthington JJ, Kaufman RE, Delong HR, Pollack MH, Simon NM. *Aripiprazole as augmentation treatment of refractory generalized anxiety disorder and panic disorder*. CNS Spectr. 2008; 13(6): 522–527.
73. Brakoulias V, Stockings E. *A systematic review of the use of risperidone, paliperidone and aripiprazole as augmenting agents for obsessive-compulsive disorder*. Expert Opin. Pharmacother. 2019; 20(1): 47–53.
74. Sayyah M, Sayyah M, Boostani H, Ghaffari SM, Hoseini A. *Effects of aripiprazole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (A double blind clinical trial)*. Depress. Anxiety 2012; 29(10): 850–854.
75. Muscatello MRA, Bruno A, Pandolfo G, Micò U, Scimeca G, Romeo VM i wsp. *Effect of aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors or clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31(2): 174–179.
76. De Berardis D, Vellante F, Fornaro M, Orsolini L, Valchera A, Baroni G i wsp. *Rapid improvement of obsessive-compulsive disorder associated with schizophrenia with cariprazine add-on in a subject under paliperidone long-acting injection: A case report*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2020; 35(2): 113–118.
77. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. *Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: A double-blind, comparison trial vs. Naltrexone*. J. Psychopharmacol. 2009; 23(2): 123–129.
78. Vergne D, Anton R. *Aripiprazole: A drug with a novel mechanism of action and possible efficacy for alcohol dependence*. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2010; 9(1): 50–54.
79. Beresford TP, Clapp L, Martin B, Wiberg JL, Alfors J, Beresford HF. *Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: A pilot study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2005; 25(4): 363–366.
80. Voronin K, Randall P, Myrick H, Anton R. *Aripiprazole effects on alcohol consumption and subjective reports in a clinical laboratory paradigm – Possible influence of self-control*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2008; 32(11): 1954–1961.
81. Kranzler HR, Covault J, Pierucci-Lagha A, Chan G, Douglas K, Arias AJ i wsp. *Effects of aripiprazole on subjective and physiological responses to alcohol*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2008; 32(4): 573–579.
82. Anton RF, Kranzler H, Breder C, Marcus RN, Carson WH, Han J. *A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence*. J. Clin. Psychopharmacol. 2008; 28(1): 5–12.
83. Anton RF, Schacht JP, Voronin KE, Randall PK. *Aripiprazole suppression of drinking in a clinical laboratory paradigm: Influence of impulsivity and self-control*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2017; 41(7): 1370–1380.
84. Ripoll LH. *Clinical psychopharmacology of borderline personality disorder: An update on the available evidence in light of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5*. Curr. Opin. Psychiatry 2012; 25(1): 52–58.

85. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Aripiprazole for borderline personality disorder: A review of the clinical effectiveness*. Ca; 2017. <https://www.cadth.ca/aripiprazole-borderline-personality-disorder-review-clinical-effectiveness> (dostęp: 1.09.2021).
86. Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG i wsp.; AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Off-label use of atypical antipsychotics: An update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Report No.: 11-EHC087-EF. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22132426/> (dostęp: 1.09.2021).
87. Kumar A, Pinjarkar R, Anand N, Manjula M, Math SB. *Aripiprazole in schizotypal personality disorder: A case report*. Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry 2008; 10(6): 481–482.
88. Turner BJ, Austin SB, Chapman AL. *Treating nonsuicidal self-injury: A systematic review of psychological and pharmacological interventions*. Can. J. Psychiatry 2014; 59(11): 576–585.
89. Citrome L. *The psychopharmacology of violence with emphasis on schizophrenia, part 1: Acute treatment*. J. Clin. Psychiatry 2007; 68(1): 163–164.
90. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. *The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: Results from a randomized, exploratory study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2016; 31(4): 192–201.
91. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2014; 53(2): 237–257.
92. Bartram LA, Lozano J, Coury DL. *Aripiprazole for treating irritability associated with autism spectrum disorders*. Expert Opin. Pharmacother. 2019; 20(12): 1421–1427.
93. Sallee F, Kohegyi E, Zhao J, McQuade R, Cox K, Sanchez R i wsp. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrates the efficacy and safety of oral aripiprazole for the treatment of Tourette's disorder in children and adolescents*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2017; 27(9): 771–781.
94. Yoo HK, Joung YS, Lee JS, Song DH, Lee YS, Kim JW i wsp. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder*. J. Clin. Psychiatry 2013; 74(8): e772–780.
95. Yang C, Yi Q, Zhang L, Cui H, Mao J. *Safety of aripiprazole for tics in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore) 2019; 98(22): e15816.
96. Wichniak A, Siwek M, Rymaszewska J, Janas-Kozik M, Wolańczyk T, Bieńkowski P i wsp. *Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w populacjach szczególnych*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(5): 967–987.

Adres: Adam Wichniak  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
III Klinika Psychiatryczna  
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9  
e-mail: [wichniak@ipin.edu.pl](mailto:wichniak@ipin.edu.pl)

Otrzymano: 27.02.2021  
Zrecenzowano: 29.03.2021  
Otrzymano po poprawie: 24.04.2021  
Przyjęto do druku: 24.05.2021