

**Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa
Psychiatrycznego na temat stosowania częściowych
agonistów receptorów dopaminowych D2/D3
w populacjach szczególnych**

**The position statement of the Working Group of the Polish
Psychiatric Association on the use of D2/D3 dopamine receptor
partial agonists in special populations**

Adam Wichniak¹, Marcin Siwek², Joanna Rymaszewska³,
Małgorzata Janas-Kozik⁴, Tomasz Wolańczyk⁵,
Przemysław Bieńkowski⁶, Dominika Dudek⁷, Janusz Heitzman⁸,
Agata Szulc⁹, Jerzy Samochowiec¹⁰

¹ Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, III Klinika Psychiatryczna

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii,
Zakład Zaburzeń Afektywnych

³ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Klinika Psychiatrii

⁴ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wzrostu i Rozwoju,
Centrum Pediatrii w Sosnowcu

⁵ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Wzrostu i Rozwoju

⁶ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatryczna

⁷ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii,
Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁸ Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Klinika Psychiatrii Sądowej

⁹ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu, Klinika Psychiatryczna

¹⁰ Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

Summary

D2/D3 dopamine receptor partial agonists (aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine) are increasingly often used in the treatment of mental disorders due to a more favourable tolerability profile as compared to other antipsychotics. The article presents the position statement on the use of these drugs in the treatment of special populations: people with comorbid somatic

diseases, people over 65 years of age, including those with dementia, children and adolescents, pregnant and breastfeeding women.

The position statement was developed by the panel of experts appointed by the Executive Board of the Polish Psychiatric Association consisting of people experienced in the treatment of patients with mental disorders. The evaluation included the analysis of literature databases and information obtained from summaries of product characteristics, as well as reports and registers on the safety of the three evaluated drugs.

D2/D3 dopamine receptor partial agonists can be used in the treatment of people who must be provided with the highest safety standards of the therapy. It results from their low risk of producing side effects, such as weight gain, metabolic disorders, akathisia, extrapyramidal symptoms, increased prolactin levels, prolongation of QT interval in ECG, sedation and anticholinergic effects. Since dopamine receptor partial agonists are available for a relatively short time, there is less information on their use in pregnant women than for other antipsychotics.

Słowa kluczowe: leki przeciwpsychotyczne, populacje szczególne, częściowi agoniści receptorów dopaminowych D2/D3

Key words: antipsychotic drugs, special populations, D2/D3 dopamine receptor partial agonists

Wstęp

Od czasu ich wprowadzenia leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPPIIG) są coraz częściej stosowaną grupą leków w leczeniu zaburzeń psychicznych, nie tylko w zarejestrowanych wskazaniach, ale także poza nimi [1]. Aby zapewnić bezpieczeństwo terapii z użyciem LPPIIG, konieczne jest stałe monitorowanie ich działań niepożądanych, szczególnie tych związanych z przyrostem masy ciała, zaburzeniami metabolicznymi i bezpieczeństwem kardiologicznym [2]. Pod względem profilu działania klinicznego i tolerancji szczególną grupą leków przeciwpsychotycznych (LPP) są częściowi agoniści receptorów dopaminowych D2 i D3: aripiprazol (ARI), breksipiprazol (Brex) i karipirazyna (KARI). Są to leki istotnie różniące się od innych LPPIIG i stanowią inne podejście do koncepcji atypowości [3].

Celem artykułu jest przedstawienie stanowiska grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania ARI, Brex i KARI w populacjach szczególnych wymagających wysokiego bezpieczeństwa stosowanej terapii. Zaliczamy do nich przede wszystkim osoby ze współistniejącymi chorobami somatycznymi, osoby w wieku powyżej 65 lat, w tym osoby chore na zespoły otępienne, dzieci i młodzież oraz kobiety w okresie ciąży i karmienia piersią.

Metoda

Stanowisko zostało przygotowane przez zespół ekspertów powołanych przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. W skład zespołu weszły osoby z wieloletnim doświadczeniem klinicznym w leczeniu osób z zaburzeniami psychicznymi. Eksperti na podstawie przeglądu piśmiennictwa, informacji zawartych w charakterystyce produktów leczniczych oraz raportów i rejestrów na temat bezpieczeństwa trzech ocenianych leków przygotowali stanowisko w formie opracowań

oraz prezentacji. Materiały te zostały poddane dyskusji podczas spotkania roboczego w formie telekonferencji, a następnie przedstawione Zarządowi Głównemu Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Po uwzględnieniu zgłoszonych uwag stanowisko zostało przyjęte jako opinia Towarzystwa na temat stosowania tych leków w omówionych grupach pacjentów.

Bezpieczeństwo aripiprazolu, brekspiprazolu i kariprazyny w wybranych chorobach i stanach somatycznych

Osoby z chorobami psychicznymi znacznie częściej niż te z populacji ogólnej cierpią z powodu współistniejących schorzeń somatycznych. Przyczynia się to do obniżenia poziomu ich funkcjonowania i jakości życia, pogorszenia rokowania oraz spadku skuteczności leczenia zarówno zaburzeń psychicznych, jak i somatycznych, a także do wzrostu śmiertelności. Obecność choroby somatycznej może się również przyczynić do zawężenia możliwości wyboru farmakoterapii ze względu na przeciwwskazania do zastosowania wybranych LPP [4]. Konieczne jest zatem, aby już w momencie rozpoczęcia leczenia lub planowanej zmiany LPP uwzględniać potencjalne ryzyko związane z jego stosowaniem w wypadku towarzyszących schorzeń somatycznych. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa ARI, BREX i KARI w wybranych chorobach somatycznych zawarto w tabeli 1.

Tabela 1. Ryzyko powikłań lub pogorszenia przebiegu choroby somatycznej w trakcie leczenia aripiprazolem (ARI), brekspiprazolem (BREX) i kariprazyną (KARI)

Lek	Choroba/stan somatyczny wymagający uwagi										
	Cukrzyca	Dyslipidemie	Otyłość	Wydłużenie QT	Leukopenia/ neutropenia	Padaczka	Choroba Parkinsona	Jaskra	Uszkodzenie wątroby	Hiperprolaktynemia	Niewydolność wątroby lub nerek
ARI	N	N	N	N	N/U	N	U	N	N	N#	N*
BREX	(N)	N	N/U	N	(N)	(N)	?	(N)	(N)	N#	N**
KARI	(N)	N	N	N	(N)	(N)	?	(N)	(N)	N	N***

Ryzyko powikłań lub pogorszenia przebiegu choroby somatycznej: N – niskie; (N) – prawdopodobnie niskie, wymaga dalszej weryfikacji; U – umiarkowane; ? – nieznanne, trudne do oszacowania; * – brak konieczności modyfikacji, konieczność zachowania ostrożności w niewydolności ciężkiej; ** – w niewydolności umiarkowanej lub zaawansowanej konieczność redukcji dawki do 1,25 mg w leczeniu depresji i 3 mg w leczeniu schizofrenii; *** – brak konieczności modyfikacji w niewydolności łagodnej lub umiarkowanej, przeciwwskazana w niewydolności ciężkiej; # – potencjalna możliwość normalizacji poziomu prolaktyny u pacjenta z hiperprolaktyniemią indukowaną innymi LPP

Cukrzyca i zaburzenia metaboliczne

W przeglądzie prac dotyczących chorych z rozpoznaniem cukrzycy leczonych LPPIIG opisano łącznie 83 przypadki (głównie pacjentów z diagnozą schizofrenii lub innych zaburzeń psychiatrycznych), w których doszło do kwasicy ketonowej; jedynie 6 z nich związanych było z ARI, największa liczba pacjentów z tym powikłaniem otrzymywała olanzapinę (32) lub klozapinę (19) [5]. Dotychczas opisano jeden przypadek stanu hiperglikemiczno-hiperosmolarnego i następczej śpiączki u pacjenta chorego na schizofrenię i uzależnienie od alkoholu, bez rozpoznania cukrzycy, leczonego ARI, przyjmującego także benzatropinę, kwas walproinowy, klonazepam oraz difenhydraminę [6]. Większość dostępnych randomizowanych badań klinicznych (*Randomized Controlled Trial* – RCT), ich metaanaliz czy analiz *post hoc* (dotyczących przede wszystkim pacjentów leczonych z powodu schizofrenii) wskazuje, że ryzyko niekorzystnych zmian metabolicznych – takich jak wzrost poziomu glikemii na czczo (FG), całkowitego cholesterolu CHL, lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) czy trójglicerydów (TG) – w przebiegu terapii z zastosowaniem ARI jest porównywalne z placebo, mniejsze niż w przebiegu stosowania olanzapiny (OLA), kwetiapiny (KWE) czy klozapiny (KLO), oraz że leczenie ARI w porównaniu z leczeniem KWE, OLA czy rysperydonem (RIS) wiąże się z mniejszym ryzykiem rozwoju cukrzycy lub chorób układu krążenia [7–9]. Stosowanie ARI nie wiąże się ponadto z istotnym klinicznie wzrostem masy ciała w porównaniu z przyjmowaniem placebo oraz wzrost masy ciała w toku terapii ARI jest istotnie mniejszy niż w wypadku leczenia m.in. OLA, RIS, KWE, KLO, sertindolem czy iloperidonem [9–11]. Dostępne są też badania wskazujące, że dołączenie u chorych z diagnozą schizofrenii ARI do terapii OLA, RIS, KLO, KWE pozwala uzyskać redukcję masy ciała [12] oraz że u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii lub zaburzenia schizoafektywnego zamiana OLA, RIS lub KWE na ARI stwarza możliwość poprawy składowych parametrów zespołu metabolicznego (w tym redukcję masy ciała) i zmniejszenie szacowanego 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn krążeniowych [13, 14].

Dotychczas nie donoszono o pogorszeniu przebiegu cukrzycy u pacjentów leczonych BREX. Wyniki krótkoterminowych RCT, jak i obserwacji długoterminowej wskazują, że odsetki pacjentów chorych na schizofrenię lub depresję nawracającą (MDD) doświadczających niekorzystnego wpływu leku na poziom glikemii były porównywalne wśród otrzymujących BREX i placebo oraz że u większego odsetka chorych z MDD leczonych BREX występuje obniżenie poziomu glikemii niż jego wzrost [15]. Nie odnotowano, aby terapia BREX wiązała się z istotnie odmiennymi od przyjmowania placebo zmianami poziomu CHL, LDL, HDL czy trójglicerydów (w długoterminowej obserwacji zanotowano niewielki ich wzrost – o 15 mg/dl) [15]. Dane dotyczące wpływu BREX na masę ciała są niejednoznaczne – w metaanalizie Huhna i wsp. [10] nie stwierdzono znamiennej różnicy w zmianach masy ciała między otrzymującymi BREX i placebo oraz odnotowano brak różnic w tym zakresie między ARI, KARI i BREX. Z drugiej strony w metaanalizie włączającej 3 krótkoterminowe RCT prowadzone wśród chorych na schizofrenię przyjmowanie BREX wiązało się z około 3-krotnie większym niż w wypadku placebo ryzykiem wzrostu masy ciała

o $\geq 7\%$ wartości wyjściowej [16]. Podobnie metaanaliza Pillingera i wsp. [9] wykazała, że BREX znalazł się w grupie LPP, których stosowanie wiąże się z większym w porównaniu z placebo wzrostem masy ciała. W opracowanym przez autorów na podstawie analiz statystycznych rankingu szeregującym LPP pod kątem ryzyka tego działania niepożądanego BREX znalazł się w środku stawki [9]. W metaanalizie Barton i wsp. [11] oszacowano, że wskaźnik NNH (*Number Needed to Harm*) istotnego klinicznie wzrostu masy ciała w trakcie leczenia BREX w porównaniu ze stosowaniem placebo wyniósł 20.

Jak dotąd nie publikowano doniesień weryfikujących bezpieczeństwo KARI u osób z rozpoznaniem cukrzycy. Jak wynika z większości dotychczasowych badań krótkoterminowych obejmujących pacjentów chorych na schizofrenię lub manię, terapia KARI nie wiąże się z większym od stosowania placebo lub ARI odsetkiem przypadków wzrostu poziomu glikemii [9, 17]. Mniej liczne dane wskazują na istotny statystycznie, ale nieistotny klinicznie wzrost poziomu glikemii w porównaniu z otrzymywaniem placebo [18]. W badaniach II i III fazy, poprzedzających rejestrację KARI w terapii schizofrenii przez Europejską Agencję Leków, rozpoznanie cukrzycy *de novo* odnotowano u $< 1\%$ uczestników. Dostępne dane sugerują, że leczenie KARI lub placebo skutkuje porównywalnymi zmianami poziomu CHL, LDL, HDL czy trójglicerydów [9] i podobnym niskim ryzykiem wzrostu masy ciała [9, 10], a wskaźnik NNH dla istotnego klinicznie wzrostu masy ciała w przebiegu terapii KARI względem placebo wynosił aż 50 [11].

Reasumując powyższe dane, można stwierdzić, że zarówno ARI, KARI, jak i BREX można zaliczyć do leków pierwszego wyboru w wypadku konieczności stosowania LPP u pacjenta z diagnozą cukrzycy lub zespołu metabolicznego czy jego składowych. Pewnej uwagi wymaga natomiast kwestia ryzyka wzrostu masy ciała w przebiegu leczenia z zastosowaniem BREX.

Zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym

Wyniki metaanaliz włączających dane wielu tysięcy pacjentów leczonych ARI wskazują, że terapia ARI nie wiąże się z większym niż przyjmowanie placebo ryzykiem wydłużenia odstępu QT. Od wprowadzenia ARI do obrotu odnotowano 15 przypadków wydłużenia odstępu QT i 21 zaburzeń rytmu serca *torsade de pointes* wśród pacjentów stosujących ARI w połączeniu z innymi lekami [10, 19]. W metaanalizie Huhna i wsp. [10] oceniającej dane z 402 RCT nie obserwowano, aby otrzymywanie BREX wiązało się z większym wydłużeniem odstępu QT niż w wypadku placebo. Od dopuszczenia BREX do obrotu nie donoszono, aby u pacjentów leczonych BREX (także w połączeniu z innymi lekami) dochodziło do wydłużenia odstępu QT lub rozwoju *torsade de pointes* [10, 19]. Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że również terapia KARI nie wiąże się z większym od stosowania placebo wydłużeniem QT [10]. Podsumowując, zarówno ARI, BREX, jak i KARI odznaczają się wyjątkowo niskim ryzykiem powodowania zaburzeń przewodnictwa i rytmu serca, w związku z tym należy je zatem zaliczyć do leków pierwszego wyboru w wypadku konieczności stosowania LPP u pacjenta z ryzykiem wydłużenia lub obecnym wydłużeniem odstępu QT.

Hiperprolaktynemia

Na podstawie dotychczasowych RCT można stwierdzić, że leczenie ARI wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia hiperprolaktynemii niż w wypadku przyjmowania placebo [10]. Opisywano ponadto, że wśród pacjentów leczonych uprzednio typowymi LPP (haloperydol, tiorydazyna), OLA lub RIS zmiana LPP na ARI wiązała się z obniżeniem poziomu prolaktyny [20]. Obserwowano też, że dołączenie ARI do leczenia OLA, RIS, amisulprydem lub sulpirydem skutkowało obniżeniem wartości prolaktyny w surowicy [21]. W niewielkiej grupie osób (< 5% leczonych ARI) obciążonych kombinacją rzadkich polimorfizmów genów kodujących białka enzymów CYP2D6, CYP3A, receptorów D3 oraz glikoproteiny P w trakcie terapii ARI obserwowano wzrost prolaktyny [22]. Metaanaliza Huhna i wsp. [10] nie wskazała, aby terapia BREX, w porównaniu z otrzymywaniem placebo, wiązała się z istotnym wzrostem poziomu prolaktyny. Według wyników analizy trzech krótkoterminowych RCT u uczestników z wyjściową hiperprolaktynemią w trakcie leczenia BREX dochodziło do normalizacji poziomu prolaktyny. W dotychczasowych badaniach odsetki osób, u których w przebiegu terapii BREX doszło do wystąpienia hiperprolaktynemii trzykrotnie przekraczającej normę, wyniosły $\leq 1\%$ w badaniach krótkoterminowych i $\leq 3\%$ w badaniach długoterminowych [23]. Także w metaanalizie dotychczasowych badań nie obserwowano, aby terapia KARI, w porównaniu z przyjmowaniem placebo, skutkowała wzrostem poziomu prolaktyny [10]. Powyższe dane wskazują, że zarówno ARI, KARI, jak i BREX można zaliczyć do leków pierwszego wyboru w wypadku konieczności stosowania LPP u pacjenta z hiperprolaktynemią (bez względu na jej przyczynę) lub wywiadem hiperprolaktynemii indukowanej przez wcześniej stosowane LPP.

Choroby wątroby i nerek

Dostępne dane pozwalają sądzić, że w terapii chorych z niewydolnością wątroby lub nerek nie jest konieczne modyfikowanie dawki ARI [24]. Obecnie nie ma doniesień, które wskazywałyby na zaburzenia funkcji wątroby lub nerek w następstwie przyjmowania ARI. W badaniu kliniczno-kontrolnym obejmującym chorych z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek (PChN) i osoby zdrowe odnotowano, że terapia wszystkimi badanymi LPP (KWE, KLO, OLA, RIS), z wyjątkiem ARI, wiązała się ze wzrostem ryzyka nasilenia PChN [25]. W dotychczasowych RCT obejmujących pacjentów chorych na schizofrenię zaledwie u jednej osoby otrzymującej BREX odnotowano wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej w surowicy [26], a u jednego pacjenta rozpoznano niealkoholowe stłuszczenie wątroby. W długoterminowej obserwacji u dwóch chorych stwierdzono znamienne wzrost enzymów wątrobowych w surowicy [27]. Nie opisywano zaburzeń funkcji nerek w toku terapii BREX. Należy pamiętać, że u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub wątroby konieczna jest modyfikacja dawkowania BREX; w leczeniu pacjentów chorych na schizofrenię maksymalna dzienna dawka leku wynosi 3 mg, w terapii osób z MDD – 1,25 mg. Leczenie pacjentów z łagodną/umiarkowaną niewydolnością wątroby lub nerek nie

wymaga modyfikacji dawek KARI. Ze względu na brak badań nie zaleca się terapii KARI w wypadku osób z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

Zaburzenia hematologiczne

Dostępnych jest kilkanaście opisów przypadków chorych, u których rozpoczęcie terapii ARI lub dołączenie ARI do innego leku wiązało się z następczą neutropenią i/lub leukopenią bądź trombopenią. We wszystkich przypadkach odstawienie ARI wiązało się z normalizacją obrazu morfologii krwi (jednej osobie podano ponadto czynnik wzrostu granulocytów) [28, 29]. Obecnie nie ma badań, które oceniałyby wpływ BREX lub KARI na funkcje szpiku kostnego, ale też nie ma opisów przypadków nieprawidłowości obrazu morfologii krwi w następstwie ich stosowania.

Padaczka

W pracy oceniającej ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego w toku terapii LPP na podstawie danych pacjentów z Tajwanu chorych na schizofrenię, ChAD lub MDD, w przeciwieństwie do innych LPP, ARI był jedynym lekiem, który cechował się mniejszym, w porównaniu z RIS, ryzykiem rozwoju napadu padaczkowego lub postawienia diagnozy padaczki [30]. Dotychczas nie opublikowano doniesień oceniających bezpieczeństwo stosowania ARI, BREX lub KARI wśród chorych z rozpoznaniem padaczki. Odnotowywano pojedyncze przypadki napadów padaczkowych wśród pacjentów otrzymujących BREX, a w badaniach oceniających skuteczność KARI napady padaczkowe dotyczyły mniej niż 1 na 1000 chorych. Na podstawie dostępnych danych można uznać ARI za jeden z najmniej drgawkorodnych leków przeciwpsychotycznych; KARI i BREX wydają się również w tym aspekcie lekami bezpiecznymi, co wymaga jednak dalszej weryfikacji, a ich zastosowanie w padaczce wymaga zachowania ostrożności.

Choroba Parkinsona

Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne nie zaleca stosowania ARI u pacjentów z chorobą Parkinsona (PD) ze względu na istotne ryzyko nasilenia zaburzeń funkcji motorycznych [31], wykazywane w opisach przypadków oraz dwóch badaniach otwartych, przeprowadzonych na niewielkich grupach pacjentów [32]. Może mieć ono związek z wysokim powinowactwem ARI do receptorów D2 oraz przewagą efektów antagonistycznych nad agonistycznymi w działaniu na te receptory [3]. Nie opisano badań ani przypadków oceniających bezpieczeństwo KARI wśród pacjentów z PD. Opisano natomiast tylko jeden przypadek 82-letniej pacjentki z psychozą w przebiegu PD skutecznie leczonej i dobrze tolerującej BREX [33]. W związku z tym leczenie z zastosowaniem ARI, KARI lub BREX u pacjenta z diagnozą choroby Parkinsona powinno zostać wdrożone dopiero w razie nieskuteczności lub przeciwwskazań do wprowadzenia LPP odznaczającego się lepszym lub lepiej udokumentowanym profilem bezpieczeństwa i wymaga ono zachowania szczególnej ostrożności.

Jaskra

Opisano jeden przypadek wzrostu ciśnienia śródgałkowego u osoby z rozpoznaniem jaskry zamkniętego kąta w toku leczenia ARI, u której doszło do normalizacji ciśnienia wewnątrzgałkowego po odstawieniu leku [34]. Obecnie brakuje analiz oceniających bezpieczeństwo leczenia ARI, BREX czy KARI u chorych z jaskrą, wydaje się jednak, że ze względu na bardzo niskie powinowactwo do receptorów muskarynowych zastosowanie wymienionych LPP wiąże się z niskim ryzykiem powikłań w jaskrze.

Arypiprazol, kariprazyna i breksipirazol w psychogeriatrici oraz w otępieniach

Leczenie osób w wieku powyżej 65 lat wymaga uwzględnienia współchorobowości, stosowanych leków i możliwych interakcji. Wraz ze starzeniem spada wydajność narządów odpowiedzialnych za metabolizm leków, w związku z czym wzrasta ryzyko narażenia na skutki uboczne leków. Upośledzone są wchłanianie, dystrybucja, a także eliminacja i biotransformacja leków w wątrobie. Dodatkowo częste w tej grupie odwodnienie, niewydolność serca i spadek funkcji nerek zmieniają farmakokinetykę leków. Ocenia się, że ryzyko działań niepożądanych leków psychotropowych w tej grupie pacjentów, które wymagają hospitalizacji, wzrasta około 3,5 raza. W wypadku LPP jest to związane głównie z działaniem antycholinergicznym, parkinsonizmem, późnymi dyskinezami, niedociśnieniem ortostatycznym, zaburzeniami przewodnictwa serca, sedacją i zaburzeniami funkcji poznawczych [35].

Szczególnym problemem jest leczenie objawów neuropsychiatrycznych, jakimi są tzw. objawy behawioralne i psychologiczne w otępieniu (*Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia – BPSD*), które występują u do 90% pacjentów ze zdiagnozowanym otępieniem [36]. BPSD obejmują apatię, depresję, lęk, zaburzenia psychotyczne, pobudzenie, agresję, zaburzenia snu czy nieodpowiednie zachowania seksualne [37], co z kolei powoduje znaczące trudności w relacjach interpersonalnych, funkcjonowaniu społecznym czy w czynnościach dnia codziennego [38]. Lekami zatwierdzonymi do krótkotrwałego leczenia agresji w AD są haloperydol, rysperydon i tiapryd. Pozostałe leki przeciwpsychotyczne, takie jak olanzapina i kwetiapina, także są często stosowane, jednak poza wskazaniami [39], a także mimo ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku incydentów mózgowo-naczyniowych oraz zgonu starszych pacjentów z diagnozą otępienia, którzy przyjmowali LPP. W razie niepowodzenia leczenia proponuje się stosowanie karbamazepiny, citalopramu, gabapentyny, chociaż wykazują one ograniczoną skuteczność w porównaniu z LPPIIG [40].

W ostatnich badaniach zwraca się coraz większą uwagę na zastosowanie częściowych agonistów receptorów dopaminowych w leczeniu zaburzeń psychicznych u pacjentów psychogeriatricznych. Zasadniczą cechą leków z tej grupy jest to, że w obecności agonistów o wyższej aktywności wewnętrznej blokują receptory dopaminowe D2/D3, jednak samodzielnie działają jako agoniści [41]. Co istotne, receptory D3 znajdują się w większości w prądkowiu brzuszny, więc ich aktywacja nie wpływa na pozapiramidowe działania uboczne, związane głównie z funkcjonowaniem prąż-

kowia grzbietowego [42]. Wyjaśnia to efekt poprawy objawów psychotycznych oraz małe ryzyko skutków ubocznych.

ARI wykazuje się niskim ryzykiem wywoływania objawów pozapiramidowych, niewielkim przyrostem masy ciała i brakiem znacznego podwyższenia poziomu prolaktyny [43]. Istnieją dowody na istotne korzyści płynące ze stosowania tego leku u starszych pacjentów. Jest to lek skuteczny w leczeniu zarówno pozytywnych, jak i negatywnych objawów schizofrenii. Wykazano także, że wspomagające dołączenie ARI do leków przeciwdepresyjnych jest znacznie skuteczniejsze w łagodzeniu objawów depresji niż same leki przeciwdepresyjne u osób starszych [44]. W badaniach osób w wieku 50–67 lat, u których obserwowano niewystarczającą odpowiedź na leki przeciwdepresyjne, skojarzenie ich z ARI skutecznie łagodziło objawy depresji. ARI był dobrze tolerowany, a częstość akatyzi była mniejsza u starszych pacjentów w porównaniu z młodszymi [45].

Wyniki randomizowanych badań sugerują statystycznie istotny korzystny wpływ ARI na pobudzenie u pacjentów z chorobą Alzheimera, u których występowały objawy psychotyczne [46]. Metaanaliza różnych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że ARI jest istotnie skuteczniejszy w leczeniu pobudzenia psychoruchowego w porównaniu z placebo [47]. Podobne wyniki stwierdzono w innej metaanalizie na podstawie danych 5373 pacjentów z otępieniem. W porównaniu z placebo ARI był związany z poprawą wyników w *Wywiadzie neuropsychiatrycznym (Neuropsychiatric Interview – NPI)* oraz w *Krótkiej skali objawów psychiatrycznych (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS)*. Badania sugerują, że ARI może być najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym LPPIIG w grupie osób starszych [48].

KARI, wpływając na receptory D3, powoduje działanie prokognitywne oraz poprawę w zakresie objawów negatywnych [49, 50] oraz może prowadzić do poprawy w zakresie objawów depresyjnych [51]. Agonistyczne działanie wobec receptorów 5-HT1A może prowadzić do poprawy objawów negatywnych i depresyjnych, natomiast antagonistyczne wobec receptorów 5-HT2A zmniejsza ryzyko motorycznych skutków ubocznych. Ponadto antagonizm wobec receptorów 5-HT2C i 5-HT7 może odpowiadać za działanie przeciwdepresyjne i prokognitywne [52]. Natomiast skutki uboczne, takie jak sedacja, wzrost wagi i spadki ciśnienia, są związane z częściowym antagonizmem wobec receptora histaminowego H1, muskarynowych receptorów M1 i receptorów α_1 , jednak z powodu niskiego powinowactwa leku do tych receptorów są one mało nasilone [53]. Liczba badań nad zastosowaniem tego leku u pacjentów psychogeriatrycznych jest jeszcze ograniczona. W trwającym 48 tygodni badaniu klinicznym wykazano istotną skuteczność leku w zakresie dawek 1,5–9 mg na dobę, przy stosunkowo niewielkim ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych. Wykazano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi KARI u pacjentów w wieku powyżej 65 lat były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, bezsenność, nadciśnienie i zwiększenie masy ciała. Poziom glukozy wzrósł w grupie leczonej KARI ze średniej wartości wyjściowej 104,9 mg/dl o 20,8 mg/dl do końca badania, natomiast poziom prolaktyny zmniejszył się z 19,325 ng/ml do 5,429 ng/ml. Ponadto u osób przyjmujących ten lek zaobserwowano wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi i zmniejszenie masy ciała. Co istotne, leczenie KARI wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia parkinsonizmu

(17,6%) w porównaniu z przyjmowaniem rysperydonu (40%). Należy jednak dodać, że badanie to zostało przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentów (17 pacjentów w wieku od 65 do 74 lat), stąd profil bezpieczeństwa i zastosowania KARI wymaga jeszcze dalszych badań [35].

BREX nie został jeszcze wystarczająco zbadany w grupie osób starszych, jednak dostępne są już pierwsze doniesienia o jego korzystnym działaniu u pacjentów z otępieniem. W 2019 roku w badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło łącznie prawie 700 dorosłych uczestników z AD, porównano dwa schematy dawkowania BREX. W pierwszym badaniu oceniano dwie stałe dawki BREX (2 mg i 1 mg na dobę), podczas gdy w drugim badaniu oceniano elastyczne dawkowanie (0,5–2 mg na dobę). W pierwszym badaniu pacjenci przyjmujący BREX w dawce 2 mg na dobę wykazali statystycznie istotnie większą poprawę stanu psychicznego od wizyty początkowej do tygodnia 12. niż placebo. W drugim badaniu analizy *post hoc* wykazały, że tylko pacjenci, którzy otrzymali lek w dawce 2 mg na dobę w tygodniu 4., odczuwali większą poprawę, oraz wskazywały na jedynie łagodne objawy niepożądane (ból głowy, zawroty głowy i senność). Dane te sugerują, że BREX w dawce 2 mg na dobę może być skutecznym, bezpiecznym i dobrze tolerowanym sposobem leczenia pobudzenia u pacjentów z AD. Schemat powolnego zwiększania dawki BREX (4 tygodnie) może wykazywać zarówno wyższą skuteczność kliniczną przeciw pobudzeniu, jak i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z obecnie dostępnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji [54].

Arypiprazol, kariprazyna i brekspiprazol w psychiatrii dzieci i młodzieży

Arypiprazol

ARI jest lekiem zarejestrowanym w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku 15 lat i starszej, choroby afektywnej dwubiegunowej u młodzieży w wieku 13 lat i starszej oraz drażliwości związanej z zaburzeniami autystycznymi oraz tikami związanymi z zespołem Tourette'a. Od pierwszych publikacji na temat jego użycia ARI był bardzo szeroko stosowany w psychiatrii dzieci i młodzieży. W 2017 roku w samych Stanach Zjednoczonych był przepisany ponad 6 milionów razy. Według badań Kalverdijska i wsp. [55] częstość użycia ARI w grupie dzieci i młodzieży istotnie wzrosła między 2005 a 2012 rokiem we wszystkich analizowanych krajach, przy czym w wypadku Niemiec, Holandii i Wielkiej Brytanii w tym okresie wszedł do grupy 5 najczęściej przepisywanych LPP w tej populacji pacjentów. W dostępnej literaturze ARI wykazuje skuteczność w wymienionych powyżej wskazaniach przy zadowalającym stosunku ryzyka do korzyści i profilu działań niepożądanych [56].

Metaanalizę badań nad skutecznością 8 różnych LPP w grupie pacjentów w wieku rozwojowym z rozpoznaniem schizofrenii przeprowadzili Pagsberg i wsp. [57] w 2017 roku, uwzględniając dwanaście badań obejmujących łącznie 2158 pacjentów w wieku 8–19 lat. W badaniu tym skuteczność ARI była istotnie lepsza niż placebo i porównywalna z innymi lekami przeciwpsychotycznymi zarówno w zakresie objawów pozytywnych, jak i negatywnych. W zakresie działań niepożądanych ARI w porów-

naniu z placebo wiązał się z ryzykiem przyrostu masy ciała, akatyzy, objawów pozapiramidowych i sedacji. W zestawieniu z innymi LPP wykazywał jednakże mniejsze ryzyko przyrostu masy ciała oraz poziomu prolaktyny przy zbliżonym ryzyku innych objawów niepożądanych. Efektywność ARI wydaje się więc zbliżona do innych LPP przy potencjalnie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. W rekomendacjach National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z 2013 roku [58] w pierwszym epizodzie psychozy u dzieci i młodzieży zaleca się zastosowanie doustnego leku przeciwpsychotycznego bez jednoznacznej rekomendacji w zakresie wyboru preparatu. W rozdziale dotyczącym kolejnych epizodów NICE zaleca zastosowanie ARI u pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającego efektu za pomocą rysperydonu. Wytyczne American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) z 2013 roku [59] także nie precyzują rekomendacji w zakresie wyboru leku, wskazują jednakże na silne podstawy w dostępnej literaturze dla wykorzystania ARI lub rysperydonu. Podobne stanowisko obecne jest w przeglądzie przeprowadzonym przez Kumara i wsp. [60] w 2013 roku dla Cochrane Library, przy czym autorzy wskazują, że w badaniach małe dawki ARI (~10 mg) miały podobną skuteczność jak wysokie (~30 mg).

W zakresie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w populacji dzieci i młodzieży w 2016 roku Meduri i wsp. [61] przeprowadzili metaanalizę skuteczności i bezpieczeństwa ARI w tej grupie pacjentów, opierając się na 16 randomizowanych badaniach klinicznych i 6 nierandomizowanych, w sumie obejmujących 2505 pacjentów w trakcie epizodu manii i 2932 w remisji. W grupie pacjentów objawowych ARI wykazywał istotnie wyższą skuteczność niż placebo oraz zbliżoną do innych leków normotymicznych. Szczególnie korzystne wyniki zaobserwowano w ramach leczenia podtrzymującego, gdzie był on znacznie skuteczniejszy niż placebo, zwłaszcza w grupie pediatrycznej. W zakresie profilu działań niepożądanych w porównaniu z innymi lekami ARI wiązał się z niższym ryzykiem hiperprolaktynemii przy zbliżonej częstości innych działań niepożądanych. W rekomendacjach NICE z 2014 roku odnośnie do leczenia i diagnostyki choroby afektywnej dwubiegunowej i w rekomendacjach z 2013 roku dotyczących wykorzystania ARI w leczeniu ciężkich i umiarkowanych epizodów maniakałnych u dzieci i młodzieży zaleca się rozważenie wykorzystania ARI jako leczenia pierwszego rzutu w epizodach hipomanii i manii. W wypadku epizodów depresyjnych aktualne rekomendacje NICE obejmują zastosowanie połączenia olanzapiny z fluoksetyną lub kwetiapiny w monoterapii [58]. Według zaleceń AACAP z 2007 roku ARI, jak również walproinian (należy też pamiętać o stanowisku Komitetu Europejskiego Agencji Leków ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii na temat ograniczeń stosowania walproinianów w populacji dziewcząt i kobiet w okresie rozrodczym) – olanzapina, rysperydon, kwetiapina i zyprazydon – są wskazane jako leki w ostrych epizodach manii. W leczeniu podtrzymującym sugeruje się lamotryginę lub olanzapinę, natomiast w epizodach depresji połączenie olanzapiny z fluoksetyną [62]. Także w przeglądzie Brown i wsp. [63] z 2013 roku przeprowadzonego dla Cochrane Library autorzy wskazali ARI jako skuteczną opcję terapeutyczną w epizodach manii w przebiegu ChAD, jednakże z zastrzeżeniem, że brak danych uniemożliwia porównanie jego skuteczności z innymi lekami. To zaś nie pozwala na jednoznaczne określenie miejsca ARI w leczeniu manii w populacji dzieci i młodzieży.

W wypadku zaburzeń tikowych podsumowanie badań nad skutecznością i bezpieczeństwem różnych LPP przeprowadzono w ramach metaanalizy Yanga i wsp. [64] z 2019 roku. Przegląd ten obejmował 60 badań klinicznych z wykorzystaniem placebo, które wykazały istotną skuteczność haloperydolu, rysperydonu, ARI, kwetiapiny, olanzapiny i zyprazydonu w leczeniu tików. W podsumowaniu autorzy wskazali, że najsilniejsze oparcie w opublikowanych danych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa ma leczenie z zastosowaniem ARI i rysperydonu. W wytycznych AACAP z 2013 roku [65] w rekomendacji nr 8 wskazuje się na zalecenie włączenia farmakoterapii u pacjentów z nasilonymi tikami, które istotnie pogarszają jakość życia i funkcjonowanie, jednakże brak jest jednoznacznego wskazania preferowanej strategii leczenia. ARI był wymieniany jako bezpieczna opcja terapeutyczna obok rysperydonu, haloperydolu, klonidyny, guanfacyny i pimozydu, przy czym guanfacyna jest sugerowana zwłaszcza u pacjentów ze współwystępującym ADHD, natomiast ARI i rysperydon przy zaburzeniach eksternalizacyjnych. Również w polskich rekomendacjach ARI został uznany za LPP pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń tikowych bez zaburzeń współwystępujących [66].

W zakresie zaburzeń ze spektrum autyzmu według obecnej wiedzy medycznej nie istnieją metody leczenia farmakologicznego skuteczne w zwalczaniu objawów osiowych autyzmu. Zgodnie z wytycznymi AACAP leczenie farmakologiczne może zostać wdrożone przy zaburzeniach współwystępujących lub w wypadku nasilonych zmian w zachowaniu obejmujących np. agresję fizyczną lub autoagresję. W leczeniu drażliwości w przebiegu zaburzeń ze spektrum autyzmu aktualnie zarejestrowane są rysperydon (od 5. roku życia) i ARI (od 6. roku życia), i są to także leki rekomendowane przez AACAP w tym wskazaniu. Z dostępnych doniesień zarówno w przeglądzie opracowanym przez Cochrane Library w 2016 roku [67], jak i w przeglądzie Bartram i wsp. [68] z 2019 roku ARI wykazywał istotnie wyższą skuteczność od placebo przy porównywalnej skuteczności do rysperydonu oraz zbliżony profil działań niepożądanych. Z tego względu obecnie nie można jednoznacznie określić, który z tych preparatów jest preferowany w tej grupie pacjentów.

Interesującą kwestią może być też poruszana w literaturze inicjatywa potencjalizacji leczenia zaburzeń odżywiania za pomocą np. ARI. Należy jednakże podkreślić, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi krajowych i ponadnarodowych towarzystw naukowych brak jest dowodów na skuteczność jakiegokolwiek formy farmakoterapii w leczeniu objawów osiowych jadłowstrętu psychicznego [69, 70]. Mimo to niektórzy autorzy wskazują na potencjalne korzyści z wykorzystania LPPIIG u pacjentów z zaburzeniami odżywiania wynikające m.in. z częstego quasi-urojeniowego przeżycia np. jedzenia w tej grupie pacjentów [71]. Zasadniczo w tym zastosowaniu w piśmiennictwie wskazuje się przede wszystkim na olanzapinę, a w dalszej kolejności na chlorpromazynę i ARI [72]. W 2011 roku Trunko i wsp. [73] opublikowali opis 8 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń odżywiania – jadłowstrętu psychicznego (n = 5) i bulimii (n = 3), u których zastosowano leczenie ARI w dawce 5–10 mg na dobę. U wszystkich pacjentów zaobserwowano zmniejszenie lęku związanego z jedzeniem, mniej myśli natrętnych z nim związanych, poprawę obrazu własnego ciała oraz stały, satysfakcjonujący przyrost masy ciała. W kolejnym badaniu, au-

torstwa Franka i wsp. [74], z 2017 roku, analizowano leczenie 106 adolescentów z rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego, z czego u 22 wprowadzono do leczenia ARI w dawkach około 1–5 mg na dobę, uzyskując istotnie większy przyrost BMI niż w grupie bez farmakoterapii. W najnowszej publikacji, z 2020 roku, Tahilloğlu i wsp. [75] opublikowali serię 11 przypadków dziewcząt z diagnozą jadłowstrętu psychicznego, u których wdrożono leczenie ARI w średniej dawce 6,86 mg/d (w zakresie 2,5–15 mg/d), uzyskując istotną poprawę w zakresie psychopatologii oraz zadowalający wzrost masy ciała. Ponownie należy jednak podkreślić brak rejestracji ARI w zaburzeniach odżywiania, a przez to eksperymentalny charakter ewentualnego leczenia oraz brak ogólnie uznanych rekomendacji towarzystw naukowych zalecających jego użycie w tej grupie pacjentów.

Kariprazyna

KARI aktualnie nie posiada wskazań rejestracyjnych do wykorzystania w populacji dzieci i młodzieży. W marcu 2020 roku opublikowano analizę Szatmáriegó i wsp. [35], w której podsumowano badanie kliniczne I fazy nad wykorzystaniem KARI w grupie dzieci i młodzieży > 13. roku życia ($n = 49$) w schizofrenii. Lek ten był ogólnie dobrze tolerowany i nie wykazał zagrażających działań niepożądanych w okresie 4-tygodniowego badania. Obserwowane objawy uboczne obejmowały akatyzię, senność i zmęczenie. Nie zaobserwowano istotnych odchyłek w zakresie badań laboratoryjnych i EKG. Kolejne badanie, Poweleita i wsp. [76] z 2020 roku, analizowało profil bezpieczeństwa i skuteczność KARI w grupie 16 pacjentów z zaburzeniami nastroju w wieku od 6 do 20 lat przyjmujących lek w dawce 1,5–6 mg na dobę. Jedynie 3 pacjentów (19%) przyjmowało KARI w monoterapii, u pozostałych zaś stosowano także inny LPP i/ lub lit. Najczęstszym działaniem niepożądanym był wzrost masy ciała ($n = 3$; 19%), jednakże w porównaniu ze średnim BMI na początku leczenia i w punkcie końcowym nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany zarówno wartości bezwzględnej, jak i w odniesieniu do siatki percentylowej. Zadowalającą odpowiedź kliniczną na KARI zaobserwowano u 44% pacjentów ($n = 7$), przy czym istotnie lepszy efekt uzyskiwano przy wyższych dawkach ($p = 0,005$; 6 mg/dobę vs. 3 mg/dobę). Aktualnie od stycznia 2019 roku prowadzone jest także badanie kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem zastosowania KARI w populacji dzieci i młodzieży w przebiegu schizofrenii [77]. Badanie to ma objąć leczeniem 330 dzieci w wieku 13–17 lat, a orientacyjna data jego zakończenia wyznaczona jest na grudzień 2022 roku.

Brekspiprazol

BREX nie posiada aktualnie rejestracji w leczeniu dzieci i młodzieży i jak dotychczas brak jest w literaturze badań na temat jego zastosowania w tej populacji. Jedynym doniesieniem dostępnym w bazie PubMed jest opis przypadku 16-letniego chłopca dowiedzionego na oddział ratunkowy po przyjęciu 30 mg BREX prawdopodobnie w celach suicydalnych [78]. Początkowo obserwowano senność oraz ataksję, jednakże po 24 godzinach od przedawkowania u pacjenta wystąpiły drżenie, mioklonie oraz

pobudzenie psychoruchowe, które kontrolowano z wykorzystaniem lorazepamu. Po około 72 godzinach objawy ustąpiły i pacjent został wypisany do domu.

Arypiprazol, kariprazyna i breksiprazol w leczeniu zaburzeń psychicznych w okresie ciąży i karmienia piersią

Na podstawie zapisów w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) można stwierdzić, że LPP, w tym ARI, KARI i BREX, nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży (tab. 2). Doświadczenie kliniczne wskazuje jednak, że w wypadku przerwania farmakoterapii, szczególnie zaś w razie nagłego odstawienia leków ryzyko nawrotu choroby i jego negatywny wpływ na przebieg ciąży i zdrowie dziecka mogą znacznie przewyższać zagrożenia związane z przyjmowaniem leków. W odniesieniu do ARI systematyczne przeglądy dostępnych publikacji oraz rejestrów bezpieczeństwa LPP w okresie ciąży wskazują, że w wielu przypadkach kobiet w ciąży chorych na schizofrenię lub ChAD przewaga korzyści z przyjmowania leku nad ryzykiem z tym związanym jest zachowana [79]. Także polskie zalecenia na temat stosowania leków w leczeniu MDD i ChAD wyraźnie zwracają uwagę, że właściwie prowadzona w okresie ciąży farmakoterapia chorób psychicznych o ciężkim przebiegu ma istotne korzyści dla matki i dziecka [80, 81]. Z tych powodów decyzja o utrzymaniu lub rozpoczęciu farmakoterapii w okresie ciąży musi zostać starannie rozważona w każdym przypadku indywidualnie z uwzględnieniem wcześniejszego przebiegu choroby i odpowiedzi na leczenie, etapu ciąży, ryzyka nawrotu, ryzyka związanego z rodzajem i dawkowaniem przyjmowanych leków, a przede wszystkim preferencji pacjentki po przedyskutowaniu z nią potencjalnych korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem farmakoterapii.

Tabela 2. Zalecenia na temat stosowania arypiprazolu, kariprazyny i breksiprazolu w leczeniu zaburzeń psychicznych w okresie ciąży i karmienia piersią na podstawie zapisów w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

Wyszczególnienie	Arypiprazol	Breksiprazol	Kariprazyna
Kategoria bezpieczeństwa w ciąży	C	C	Nie przyznano
Zalecenia odnośnie do stosowania w ciąży	Nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko.	Brak publikacji na temat stosowania u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej.	Brak publikacji na temat stosowania u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Zalecenia odnośnie do stosowania w okresie karmienia piersią	Przenika do mleka ludzkiego. Kobiety przyjmujące aripiprazol nie powinny karmić piersią, dotyczy to szczególnie dzieci urodzonych przedwcześnie i noworodków.	Brak danych na temat przenikania do mleka ludzkiego. Stwierdzono je w ocenie mleka szczurów. W wypadku decyzji o podaniu należy zaprzestać karmienia piersią.	Brak danych na temat przenikania do mleka ludzkiego. Stwierdzono je w ocenie mleka szczurów. W wypadku decyzji o podaniu należy zaprzestać karmienia piersią.
--	---	---	---

ARI przenika do mleka ludzkiego. Ekspozycja dziecka na ARI może wynosić nawet 8,3% dawki leku przyjmowanej przez matkę, z uwzględnieniem korekty stężenia leku dla masy ciała dziecka wynoszącej 5 kg [82]. Dla LPPIIG uważanych za najbezpieczniejsze w okresie karmienia piersią szacunkowa ekspozycja dziecka na lek wynosi: 1–4% dla olanzapiny i 3–4% dla rysperydonu.

Podsumowanie

Leczenie osób z populacji szczególnych wymaga od lekarza zwiększonej uwagi, ponieważ u pacjentów z tych grup mogą występować istotne klinicznie zmiany w zakresie wchłaniania, dystrybucji, eliminacji i biotransformacji leków. Dodatkowo w wypadku przyjmowania innych leków istotnie wyższe może być ryzyko groźnych interakcji między lekami.

Leki przeciwpsychotyczne z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 są coraz częściej stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych u osób chorujących somatycznie, u pacjentów w wieku podeszłym, w tym chorujących na zespoły otępienne, oraz w leczeniu u dzieci i młodzieży. Wynika to z niskiego ryzyka powodowania przez te leki typowych dla LPP działań niepożądanych: przyrostu masy ciała i zaburzeń metabolicznych, akatyzy i objawów pozapiramidowych, wzrostu poziomu prolaktyny, wydłużenia odstępu QT w EKG, sedacji oraz objawów związanych z działaniem cholinolitycznym leku [10].

W sytuacji konieczności stosowania leczenia przeciwpsychotycznego zwiększone ryzyko niekorzystnego działania ARI opisywano przede wszystkim u pacjentów z diagnozą choroby Parkinsona. Natomiast ARI wydaje się jedną z najbezpieczniejszych opcji terapeutycznych u chorych z ryzykiem napadów drgawkowych. Zarówno w wypadku choroby Parkinsona, jak i diagnozy padaczki, ze względu na małą ilość danych, trudno rzetelnie oszacować bezpieczeństwo stosowania KARI i BREX. Wszystkie trzy leki ostrożnie należy stosować u osób z historią leukopenii czy agranulocytozy. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i/lub wątroby należy uwzględnić ewentualną – zależną od poziomu niewydolności narządu – korektę dawkowania leków.

ARI jest skutecznym u osób starszych LPPIIG o bezpiecznym profilu w zakresie objawów niepożądanych. Pierwsze badania wskazują także na skuteczność KARI i BREX w tej grupie przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Wszystkie trzy leki mogą mieć korzystne działanie na objawy depresyjne, a także kognitywne oraz zaburzenia zachowania w przebiegu otępienia.

W psychiatrii wieku rozwojowego szczególną uwagę należy zwrócić na fakt, że w Polsce jedynie ARI jest lekiem zarejestrowanym w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku 15 lat i starszej, choroby afektywnej dwubiegunowej u młodzieży w wieku 13 lat i starszej oraz w leczeniu drażliwości związanej z zaburzeniami autystycznymi i tikami związanymi z zespołem Tourette’a. Co więcej, na podstawie przeprowadzonych do chwili obecnej analiz można stwierdzić, że ARI jest lekiem bezpiecznym w tej grupie pacjentów. KARI i BREX nie mają rejestracji w Polsce w tej grupie wiekowej. Do chwili obecnej opublikowano jedynie dwa badania (jedno w leczeniu schizofrenii, a drugie w zaburzeniach nastroju) z zastosowaniem KARI, w których stwierdzono, że lek ten był ogólnie dobrze tolerowany i nie wykazał zagrażających działań niepożądanych. Odnośnie do BREX dotychczas brak jest w literaturze badań na temat jego zastosowania w populacji rozwojowej.

Jako stosunkowo krótko dostępna do leczenia grupa leków, częściowi agoniści receptorów dopaminowych nie posiadają tak licznych danych na temat stosowania w okresie ciąży jak inne leki przeciwpsychotyczne. Opublikowane dane wskazują jednak, że ARI należy do LPP, których podawanie w okresie ciąży nie jest związane z wysokim ryzykiem negatywnego wpływu na przebieg ciąży, poród, okres poporodowy i zdrowie dziecka.

Piśmiennictwo

1. McKean A, Monasterio E. *Off-label use of atypical antipsychotics: Cause for concern?* CNS Drugs 2012; 26(5): 383–390.
2. 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.
3. Wichniak A, Samochowiec J, Szulc A, Dudek D, Heitzman J, Janas-Kozik M i wsp. *Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych.* Psychiatr. Pol. 2021; 55(5): 941–966.
4. Gorostowicz A, Wasik A, Siwek M. *Wyzwania współczesnej farmakoterapii schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Nowe leki przeciwpsychotyczne.* Warszawa: Medical Education; 2020. S. 9–20.
5. Vuk A, Kuzman MR, Baretic M, Osvatic MM. *Diabetic ketoacidosis associated with antipsychotic drugs: Case reports and a review of literature.* Psychiatr. Danub. 2017; 29(2): 121–135.
6. Campanella LM, Lartey R, Shih R. *Severe hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma in a nondiabetic patient receiving aripiprazole.* Ann. Emerg. Med. 2009; 53(2): 264–266.
7. Blonde L, Kan HJ, Gutterman EM, L’Italien GJ, Kim MS, Hanssens L i wsp. *Predicted risk of diabetes and coronary heart disease in patients with schizophrenia: Aripiprazole versus standard of care.* J. Clin. Psychiatry 2008; 69(5): 741–748.
8. Citrome L, Kalsekar I, Baker RA, Hebden T. *A review of real-world data on the effects of aripiprazole on weight and metabolic outcomes in adults.* Curr. Med. Res. Opin. 2014; 30(8): 1629–1641.

9. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham 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.
10. 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.
11. Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. *Update on weight-gain caused by antipsychotics: A systematic review and meta-analysis*. *Expert Opin. Drug Saf.* 2020; 19(3): 295–314.
12. Zheng W, Zheng YJ, Li X Bin, Tang YL, Wang CY, Xiang YQ i wsp. *Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in schizophrenia: Meta-analysis of randomized controlled trials*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2016; 36(6): 628–636.
13. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA, Ray N, Khan AY, Lambertini JS i wsp. *Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: Results from a randomized controlled trial*. *Schizophr. Res.* 2013; 146(1–3): 190–195.
14. Wani RA, Dar MA, Chandel RK, Rather YH, Haq I, Hussain A i wsp. *Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizophrenia and metabolic syndrome: A double-blind, randomized, open-label study*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015; 11: 685–693.
15. Newcomer JW, Eriksson H, Zhang P, Meehan SR, Weiss C. *Changes in metabolic parameters and body weight in patients with major depressive disorder treated with adjunctive brexpiprazole: Pooled analysis of phase 3 clinical studies*. *J. Clin. Psychiatry* 2019; 80(6): 18m12680.
16. Newcomer JW, Eriksson H, Zhang P, Weiller E, Weiss C. *Changes in metabolic parameters and body weight in brexpiprazole-treated patients with acute schizophrenia: Pooled analyses of phase 3 clinical studies*. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018; 34(12): 2197–2205.
17. 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.
18. Earley W, Durgam S, Lu K, Debelle M, Laszlovszky I, Vieta E i wsp. *Tolerability of cariprazine in the treatment of acute bipolar I mania: A pooled post hoc analysis of 3 phase II/III studies*. *J. Affect. Disord.* 2017; 215: 205–212.
19. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA i wsp. *QT prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications: A 5-year update*. *Psychosomatics* 2018; 59(2): 105–122.
20. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D i wsp. *Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: A multicenter randomized study*. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 166(4): 391–399.
21. Zheng W, Cai D Bin, Yang XH, Ungvari GS, Ng CH, Shi ZM i wsp. *Adjunctive aripiprazole for antipsychotic-related hyperprolactinaemia in patients with first-episode schizophrenia: A meta-analysis*. *Gen. Psychiatry* 2019; 32(5): e100091.
22. Koller D, Abad-Santos F. *The pharmacogenetics of aripiprazole-induced hyperprolactinemia: What do we know?* *Pharmacogenomics* 2020; 21(9): 571–574.

23. Ivkovic J, Lindsten A, George V, Eriksson H, Hobart M. *Effect of brexpiprazole on prolactin: An analysis of short-and long-term studies in schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2019; 39(1): 13–19.
24. Mallikaarjun S, Shoaf SE, Boulton DW, Bramer SL. *Effects of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole*. Clin. Pharmacokinet. 2008; 47(8): 533–542.
25. Højlund M, Lund LC, Herping JLE, Hastrup MB, Damkier P, Henriksen DP. *Second-generation antipsychotics and the risk of chronic kidney disease: A population-based case-control study*. BMJ Open 2020; 10(8): e038247.
26. 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.
27. 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.
28. Kumar PNS, Azeez LA, Gopalakrishnan A, Uvais NA. *Aripiprazole induced leucopenia and neutropenia – Case series*. Psychiatry Res. 2020; 293: 113408.
29. Mendhekar D, Duggal H, Andrade C. *Leukopenia and thrombocytopenia on adding aripiprazole to phenytoin*. World J. Biol. Psychiatry 2009; 10(4 Part 3): 1043–1044.
30. Wu CS, Wang SC, Yeh IJ, Liu SK. *Comparative risk of seizure with use of first – and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders*. J. Clin. Psychiatry 2016; 77(5): e573–579.
31. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. *American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*. J. Am. Geriatr. Soc. 2019; 67(4): 674–694.
32. Zahodne LB, Fernandez HH. *Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: A review*. Drugs Aging 2008; 25(8): 665–682.
33. Sanagawa A, Shiraiishi N, Sekiguchi F, Akechi T, Kimura K. *Successful use of brexpiprazole for Parkinson's Disease psychosis without adverse effects: A case report*. J. Clin. Psychopharmacol 2019; 39(6): 685–687.
34. Shen E, Farukhi S, Schmutz M, Mosaed S. *Acute angle-closure glaucoma associated with aripiprazole in the setting of plateau iris configuration*. J. Glaucoma 2018; 27(2): e40–43.
35. Szatmári B, Barabássy Á, Harsányi J, Laszlovszky I, Sebe B, Gál M i wsp. *Cariprazine safety in adolescents and the elderly: Analyses of clinical study data*. Front. Psychiatry 2020; 11: 61.
36. Bucks RS, Byrne L, Haworth J, Wilcock G, Hyde J, Emmerson C i wsp. *The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2002; 17(5): 403–408.
37. Bessey LJ, Walaszek A. *Management of behavioral and psychological symptoms of dementia*. Curr. Psychiatry Rep. 2019; 21(8): 66.
38. Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, Sano M, Banerjee S, Devanand DP i wsp. *Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition*. Int. Psychogeriatrics 2015; 27(1): 7–17.
39. Corbett A, Smith J, Creese B, Ballard C. *Treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease*. Curr. Treat. Options Neurol. 2012; 14(2): 113–125.
40. Creese B, Da Silva MV, Johar I, Ballard C. *The modern role of antipsychotics for the treatment of agitation and psychosis in Alzheimer's disease*. Expert Rev. Neurother. 2018; 18(6): 461–467.

41. Bolonna AA, Kerwin RW. *Partial agonism and schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 2005; 186(1): 7–10.
42. Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P. *Possible implications of the dopamine D3 receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions*. Brain Res Brain Res Rev. 2000; 31(2–3): 277–287.
43. 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(9): 763–771.
44. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD i wsp. *Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: A double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants*. CNS Spectr. 2009; 14(4): 197–206.
45. Steffens DC, Nelson JC, Eudicone JM, Andersson C, Yang H, Tran QV i wsp. *Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder in older patients: A pooled subpopulation analysis*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2011; 26(6): 564–572.
46. Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, Swanink R, Marcus RN, McQuade RD i wsp. *Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2007; 15(11): 918–931.
47. Davies SJC, Burhan AM, Kim D, Gerretsen P, Graff-Guerrero A, Woo VL i wsp. *Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia*. J. Psychopharmacol. 2018; 32(5): 509–523.
48. Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. *Assessment of reported comparative effectiveness and safety of atypical antipsychotics in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: A network meta-analysis*. JAMA Netw. Open. 2019; 2(3): e190828.
49. Laszy J, Laszlovszky I, Gyertyán I. *Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats*. Psychopharmacology (Berl) 2005; 179(3): 567–575.
50. Zimnisky R, Chang G, Gyertyán I, Kiss B, Adham N, Schmauss C. *Cariprazine, a dopamine D3-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse*. Psychopharmacology (Berl) 2013; 226(1): 91–100.
51. Duric V, Banasr M, Franklin T, Lepack A, Adham N, Kiss B i wsp. *Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2017; 20(10): 788–796.
52. Stahl SM. *Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): Enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors)*. CNS Spectr. 2015; 20(2): 93–97.
53. Misiak B, Bieńkowski P, Samochowicz J. *Cariprazine – A novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia*. Psychiatr. Pol. 2018; 52(6): 971–981.
54. Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, Josiassen MK, Meulien D, Hobart M i wsp. *Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: Two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2020; 28(4): 383–400.
55. Kalverdijk LJ, Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M, Glaeske G, Hoffmann F i wsp. *A multinational comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005–2012*. Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health 2017; 11: Article 55.

56. Coustals N, Ménard M-L, Cohen D. *Aripiprazole in children and adolescents*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2021; 31(1): 4–32
57. Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, Stenstrøm AD, Fink-Jensen A, Correll CU i wsp. *Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2017; 57(3): 191–202.
58. NICE. *Aripiprazole for treating moderate to severe manic episodes in adolescents with bipolar I disorder*; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta292> (dostęp: 1.09.2021).
59. McClellan J, Stock S. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2013; 52(9): 976–990.
60. Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. *Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents*. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (10): CD009582.
61. Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V, Balestrieri M, Isola M, Brambilla P. *A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies*. J. Affect. Disord. 2016; 191: 187–208.
62. McClellan J, Kowatch R, Findling R. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2007; 46(1): 107–125.
63. Brown R, Taylor MJ, Geddes J. *Aripiprazole alone or in combination for acute mania*. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (12): CD005000.
64. 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.
65. Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2013; 52(12): 1341–1359.
66. Janik P, Wolańczyk T, Bryńska A, Żarowski M, Szamburska-Lewandowska K, Szejko N. *Postępowanie w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a – rekomendacje grupy ekspertów*. Varia Medica 2018; 2(6): 527–545.
67. Hirsch LE, Pringsheim T. *Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD)*. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 2016(6): CD009043.
68. Bartram LA, Lozano J, Coury DL. *Aripiprazole for treating irritability associated with autism spectrum disorders*. Expert Opin. Pharmacother. 2019; 20(12): 1421–1427.
69. Miniati M, Marazziti D. *Psychopharmacological options for adult patients with anorexia nervosa: The patients' and carers' perspectives integrated by the spectrum model*. CNS Spectr. 2019; 24(2): 225–226.
70. Resmark G, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Zeeck A. *Treatment of anorexia nervosa – New evidence-based guidelines*. J. Clin. Med. 2019; 8(2): 153.
71. Marzola E, Desedime N, Giovannone C, Amianto F, Fassino S, Abbate-Daga G. *Atypical antipsychotics as augmentation therapy in anorexia nervosa*. PLoS One 2015; 10(4): e0125569.
72. Brewerton TD. *Antipsychotic agents in the treatment of anorexia nervosa: Neuropsychopharmacologic rationale and evidence from controlled trials*. Curr. Psychiatry Rep. 2012; 14(4): 398–405.
73. Trunko ME, Schwartz TA, Duvvuri V, Kaye WH. *Aripiprazole in anorexia nervosa and low-weight bulimia nervosa: Case reports*. Int. J. Eat. Disord. 2011; 44(3): 269–275.

74. Frank GKW, Shott ME, Hagman JO, Schiel MA, DeGuzman MC, Rossi B. *The partial dopamine D2 receptor agonist aripiprazole is associated with weight gain in adolescent anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disord. 2017; 50(4): 447–450.
75. Tahilloğlu A, Özcan T, Yüksel G, Majroh N, Köse S, Özbaran B. *Is aripiprazole a key to unlock anorexia nervosa?: A case series*. Clin. Case Reports 2020; 8(12): 2827–2834.
76. Poweleit EA, Colestock M, Kantemneni EC, Strawn JR, Patino LR, Delbello MP i wsp. *Cariprazine in youth with bipolar and psychotic disorders: A retrospective chart review*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2020; 30(4): 267–272.
77. Allergan. *Efficacy and Safety of Cariprazine in the Treatment of Adolescent Participants (13 to 17 Years of Age) With Schizophrenia*. Clinicaltrials.gov. 2019; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03817502> (dostęp: 11.11.2020).
78. Rodriguez SA, Moss MJ. *Pediatric brexpiprazole toxicity*. Clin. Toxicol. (Phila) 2020; 58(12): 1354–1355.
79. Cuomo A, Goracci A, Fagiolini A. *Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice*. J. Affect. Disord. 2018; 228: 229–237.
80. Samochowiec J, Rybakowski J, Gałecki P, Szulc A, Rymaszewska J, Cubała WJ i wsp. *Recommendations of the Polish psychiatric association for treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part I: Treatment of depression*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(2): 245–262.
81. Rybakowski J, Cubała WJ, Gałecki P, Rymaszewska J, Samochowiec J, Szulc A i wsp. *Recommendations of the Polish Psychiatric Association regarding the treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part II: Bipolar disorder*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(2): 263–276.
82. Nordeng H, Gjerdalen G, Brede WR, Michelsen LS, Spigset O. *Transfer of aripiprazole to breast milk: A case report*. J. Clin. Psychopharmacol. 2014; 34(2): 272–275.

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

Otrzymano: 21.03.2021
Zrecenzowano: 23.06.2021
Otrzymano po poprawie: 11.07.2021
Przyjęto do druku: 17.07.2021