

# Aripiprazol ve formě dlouhodobě působících intramuskulárních injekcí v klinické praxi

**prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.**

Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Neurologická LF UK a FN Hradec Králové

Aripiprazol ve formě dlouhodobě působících intramuskulárních injekcí (ALAI) je určen pro udržovací léčbu schizofrenie v dospělém věku u nemocných stabilizovaných na perorálním aripiprazolu. Doporučená a udržovací dávka je 400 mg aplikovaná jednou měsíčně. Jedná se o první dlouhodobě působící antipsychotikum s parciálně agonistickým působením na  $D_2$  receptory. Ve dvou velkých registračních studiích byla potvrzena účinnost ALAI v udržovací léčbě schizofrenie. ALAI byl účinnější než placebo a potvrdil non-inferioritu ve srovnání s perorální formou aripiprazolu v oddálení exacerbace psychózy nebo hrozícího relapsu a redukci počtu relapsů. ALAI je dobře tolerován a profil nežádoucích účinků odpovídá tabletové formě. V nepřímém srovnání s dalšími dlouhodobě působícími injekčními antipsychotiky druhé generace má ALAI nižší riziko nárůstu hmotnosti, metabolických příznaků, hyperprolaktinémie a sedace. Použití ALAI je jednoduché, pro převádění z jiných antipsychotik jsou k dispozici praktické návody.

**Klíčová slova:** aripiprazol, dlouhodobě působící injekce, snášenlivost.

## Aripiprazole in the form of long-acting intramuscular injections in the clinical practice

Aripiprazole in the form of long-acting intramuscular injections (ALAI) is intended for maintenance treatment of schizophrenia in adult patients stabilized on oral aripiprazole. The recommended maintenance dose is 400 mg administered once a month. It is the first long-acting antipsychotic drug with partial agonistic action on  $D_2$  receptors. Two large registration trials have confirmed the efficacy of ALAI in maintenance treatment of schizophrenia. ALAI was more effective than placebo and displayed non inferiority to oral aripiprazole in delaying psychosis exacerbation or impending relapse and in reducing relapse rates. ALAI is well tolerated, with its adverse effect profile corresponding to that of the tablet formulation. In an indirect comparison with other second-generation long-acting injectable antipsychotics, the use of ALAI poses a lower risk of weight gain, metabolic symptoms, hyperprolactinaemia, and sedation. ALAI is easy to use, with practical guidance on how to switch from other antipsychotics being available.

**Key words:** aripiprazole, long-acting injection, tolerance.

## Úvod

Aripiprazol ve formě dlouhodobě působících intramuskulárních injekcí (ALAI – aripiprazole long-acting injection) je určen pro udržovací léčbu schizofrenie u dospělých pacientů, kteří jsou stabilizováni na perorální formě aripiprazolu. Jedná se o prvního parciálního agonistu  $D_2$  receptorů s dlouhodobým účinkem. Před jeho uvedením na trh byla dostupná dlouhodobě působící injekční

antipsychotika druhé generace ze skupiny SDA (antagonisté serotoninu a dopaminu), risperidon mikrosféry a paliperidon palmitát, a ze skupiny MARTA (multireceptorová antagonisté) olanzapin pamoát. Jedná se o heterogenní skupinu dopaminových antagonistů. Podávání těchto látek může být v závislosti na preparátu spojeno s nárůstem hmotnosti, metabolickými příznaky, anticholinergními účinky, extrapyramidovými příznaky či sedací (1).

## Farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti

Aripiprazol patří mezi antipsychoticky působící látky schopné ovlivnit  $D_2$ , 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2A</sub> receptory. Zejména je parciálním agonistou  $D_2$  receptorů. Účinek závisí na endogenní aktivitě dopaminu. V případě nízké aktivity působí aripiprazol jako parciální agonista, při vysoké pak jako antagonist  $D_2$  receptorů (obrázek 1). Aripiprazol

tak má schopnost stabilizovat aktivitu dopaminu v různých oblastech mozku. Modulace nadbytku dopaminu v mezolimbickém systému může redukovat pozitivní symptomy schizofrenie. Kompenzace snížené aktivity dopaminu v mezikortikálních oblastech ovlivní přítomnost negativních symptomů a působí také pozitivně na kognitivní funkce. Dále receptorový profil aripiprazolu snižuje riziko vzniku extrapyramidových příznaků, hyperprolaktinémie, sedace a metabolických příznaků (podrobně viz tabulka 1) (2, 3). Nově máme k dispozici dalšího parciálního dopaminového agonistu kariprazin a očekáváme příchod brexpiprazolu.

Aripiprazol ve formě dlouhodobě působících injekcí je lyofilizovaný prášek nemodifikovaného aripiprazolu, který musí být před intramuskulární aplikací rozpuštěn ve sterilní vodě. Vzhledem k malé rozpustnosti částic aripiprazolu je po intramuskulárním podání léčivo velmi pomalu absorbováno do systémové cirkulace s průměrným resorčním poločasem 28 dní. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za 5–7 dní (medián  $t_{max}$ ). Rovnovážného stavu aripiprazolu v plazmě je dosaženo po 4. aplikaci ALAI. Obrázek 2 ukazuje plazmatické koncentrace po podání ALAI v dávkách 200, 300 nebo 400 mg i.m. Prvních 14 dní po první aplikaci nemocní i nadále užívali 10 mg perorálního aripiprazolu denně. Terapeutická plazmatická koncentrace aripiprazolu je v rozmezí 150–500 ng/ml (1, 4).

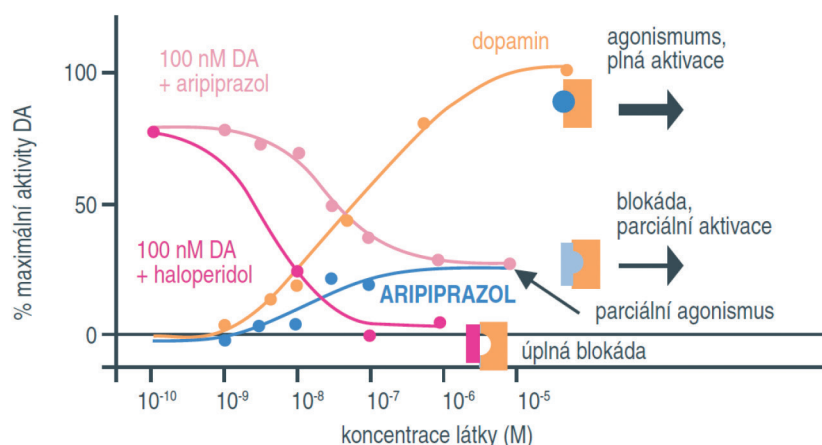
## Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost ALAI v udržovací léčbě schizofrenie byla původně testována ve dvou dvojité slepých studiích fáze III a několika otevřených studiích. První byla placebem kontrolovaná studie porovnávající efektivitu injekcí 300 a 400 mg ALAI jednou měsíčně s měsíčními injekcemi placebo v udržovací léčbě pacientů se schizofrenií, kteří byli nejméně 12 týdnů stabilizováni na otevřené léčbě ALAI ( $n = 403$ ). Doba do exacerbace i relaps byly signifikantně oddáleny u pacientů léčených ALAI oproti pacientům na placebo ( $p \leq 0,0001$ ). V sekundárním kritériu, počtu relapsů, byl rovněž v obou analýzách ALAI účinnější než placebo. V konečném hodnocení byl počet relapsů ve skupině léčené aripiprazolem 10,0 % (27/269), ve skupině na placebo 39,6 % (53/134) (7) (obrázek 3). Druhá studie prokázala non-inferioritu depotních injekcí aripiprazolu vůči perorálnímu aripiprazolu (8).

**Tab. 1.** Vazebná konstanta aripiprazolu k receptorům (< 10 velká, 10–100 střední, 100–1000 mírná, > 10 000 nevýznamná) (5).

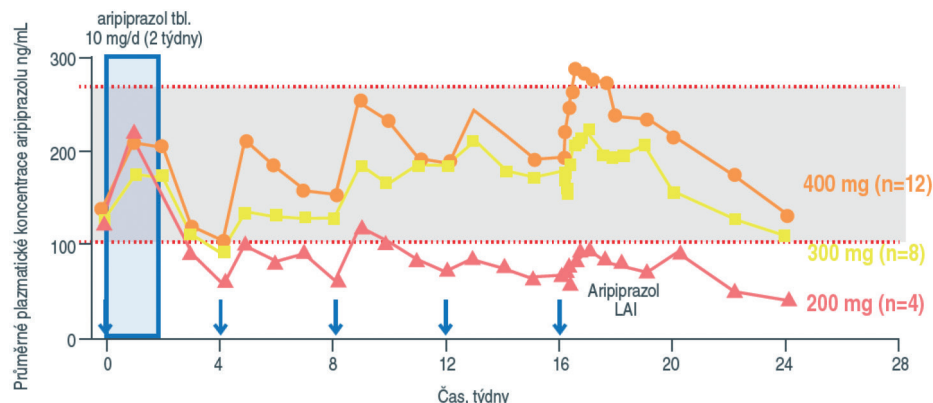
Receptory	$\alpha 1$	$\alpha 2$	D1	D2	H1	M1	5-HT1A	5-HT2A	5-HT2C
<b>aripiprazol vazebná konstanta</b>	26	74	387	0,95	30	6,8	5,5	8,7	22

**Obr. 1.** Ovlivnění aktivity dopaminového systému v souvislosti s podanou látkou (6)



DA – dopamin

**Obr. 2.** Plazmatické koncentrace při podávání 3 různých dávek dlouhodobě působícího injekčního aripiprazolu – 400 mg, 300 mg a 200 mg ve 4týdenních intervalech (1, 4)



**Tab. 2.** Výskyt nežádoucích účinků ( $\geq 5$  %) v placebem kontrolované studii (7)

nežádoucí účinek	aripiprazol depot 400 mg (n = 269)	placebo (n = 134)
celkem – n (%)	170 (63,2)	83 (61,9)
nespavost	27 (10,0)*	12 (9,0)
nárůst hmotnosti	26 (9,7)	13 (9,7)
úzkost	16 (5,9)	10 (7,5)
bolest hlavy	16 (5,9)*	7 (5,2)
třes	16 (5,9)*	2 (1,5)
akatizie	15 (5,6)	8 (6,0)
bolest v místě vpichu	8 (3,0)	5 (3,7)

\*statistická významnost oproti placebu

Bližší reálné praxi byla 28týdenní randomizovaná, otevřená studie QUALIFY, která porovnávala ALAI (dávka 400 mg i.m. měsíčně) a paliperidon palmitát (PP; dávka 50–150 mg i.m. měsíčně). Primárním cílem bylo stanovení změny ve škále QLS (Heinrichs-Carpenter Quality-of-Life Scale)

hodnotící kvalitu života nemocných schizofrenií. ALAI byl v tomto měřítku významně účinnější než PP ( $p = 0,036$ ). Ještě výraznější byl rozdíl ve skupině mladších pacientů ( $\leq 35$  let). Sekundárním cílem bylo sledování změny psychopatologie pomocí škály CGI-S (Clinical Global Impression – Severity).

Při léčbě ALAI bylo významné zlepšení oproti léčbě PP ( $p = 0,004$ ). Vedle lepší celkové efektivity léčby byl ALAI lépe snášen než PP (9). Cíle léčby schizofrenie se v čase mění. Více je kladen důraz na kvalitu života, funkční schopnosti, bezpečnost a snášenlivost léčby, její subjektivní prožívání pacientem. V uvedené studii byl ALAI významně účinnější než paliperidon palmitát.

## Bezpečnost a snášenlivost

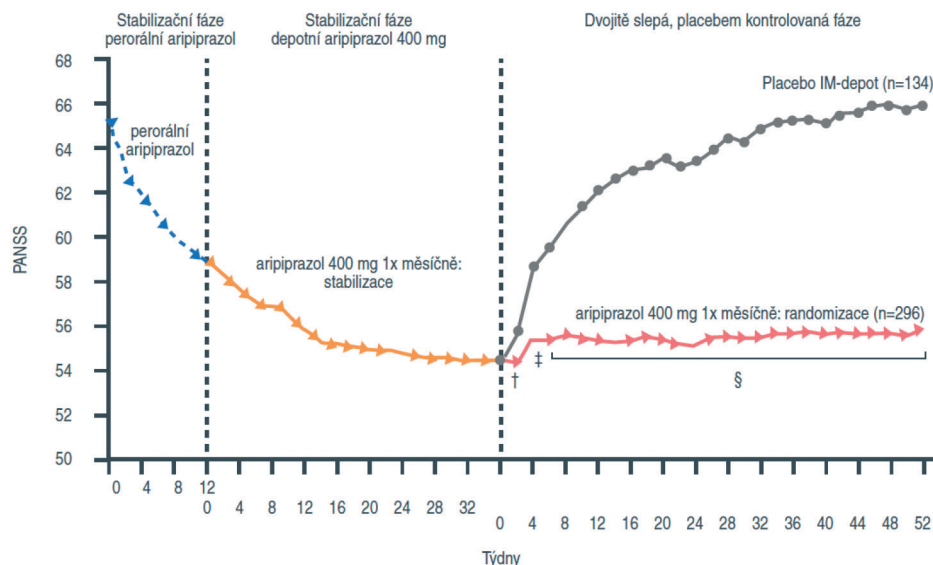
Oproti placebo byla u pacientů léčených aripiprazolem zaznamenána častěji akatizie (15 % vs. 3 %), zácpa (13 % vs. 6 %), sedace (8 % vs. 3 %), tremor (7 % vs. 3 %), neklid (6 % vs. 3 %) a extrapyramidové příznaky (5 % vs. 2 %). Ve studiích docházelo pouze k mírnému nárůstu hmotnosti, zejména u pacientů s nízkým výchozím BMI (Body Mass Index) ( $< 23$ ). Naopak u pacientů s BMI  $> 27$  došlo ke snížení hmotnosti. Aripiprazol se významně nelišil od placebo ve změnách glykemie, celkového cholesterolu, HDL, LDL, triglyceridů a prolaktinémie.

Bezpečnostní profil dlouhodobě působících injekcí aripiprazolu se jeví jako příznivý a podobný jeho tabletové formě (viz tabulka 2). Postup při zvládání nežádoucích účinků shrnuje tabulka 3.

## Dávkování a způsob podávání

Před nasazením ALAI má být pacient stabilizován perorálním aripiprazolem. Doporučená počáteční i udržovací dávka je 400 mg podávaná 1x měsíčně. Během 14 dní po první aplikaci injekce se pro udržení stabilních plazmatických hladin podává souběžně orální aripiprazol (10–20 mg/d). V případě vedlejších účinků při dávce 400 mg se doporučuje zvážit snížení dávky na 300 mg/měsíc. Dávky se podávají v měsíčních intervalech (ne dříve než 26 dní mezi dávkami) a střídavě se aplikují do obou gluteálních nebo deltových svalů. Pokud dojde k přerušení podávání ALAI (2. či 3. dávka za více než 5 týdnů či 5. a další dávka za více jak 6 týdnů), měla by se další dávka ALAI podávat znovu současně 14 dní s perorálním aripiprazolem. Je-li pacient pomalým metabolizátorem CYP2D6, nebo při současném dlouhodobém ( $> 14$  dní) podávání silných inhibitorů CYP3A4 či CYP2D6, je doporučena úvodní a udržovací dávka 300 mg/měsíc. Dlouhodobému ( $> 14$  dní) podávání induktorů CYP3A4 je vhodné se vyhnout. Současná léčba CYP2D6/ CYP3A4 inhibitory či induktory kratší než 14 dní nevyžaduje úpravy dávky díky sta-

**Obr. 3.** Vývoj celkového skóru PANSS v dvojité slepé studii porovnávající depotní aripiprazol a placebo (1, 7)



Perorální aripiprazol (10–20 mg/d) byl podáván ještě v prvních dvou týdnech po aplikaci depotního aripiprazolu

<sup>†</sup> $P < 0,05$  vs. placebo. <sup>‡</sup> $P < 0,001$  vs. placebo. <sup>§</sup> $P < 0,0001$  vs. placebo

IM = intramuskulární, PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale

**Tab. 3.** Postup při výskytu nežádoucích účinků (10, 11)

Nežádoucí účinek	Doporučený postup
<b>Akatizie</b>	Redukce dávky Benzodiazepiny Anticholinergika Beta-blokátory
<b>Nauzea/zvracení</b>	Při krátkém trvání (1–2 dny) nevyžaduje intervenci Možná redukce dávky na 2–3 dny Antihistaminika nebo antiemetika
<b>Neklid, agitovanost</b>	Benzodiazepiny Antihistaminika (např. promethazin)
<b>Insomnie</b>	Podání aripiprazolu ráno nebo nejpozději v polední dávce Benzodiazepiny nebo zolpidem
<b>Somnolence</b>	Přesunutí dávky aripiprazolu na večer Redukce dávky nebo změna antipsychotika

**Tab. 4.** Doporučená úprava dávky aripiprazolu při kombinaci s některými léky (11)

Úprava	Aripiprazol v kombinaci
<b>Není doporučena úprava dávkování</b>	Lithium, valproát, warfarin, omeprazol, dextrometorfan aj.
<b>Zvýšení dávky aripiprazolu*</b>	Silné induktory CYP3A4 Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin, primidon, nevirapin, efavirenz, třezalka aj.
<b>Snížení dávky aripiprazolu*</b>	Silné inhibitory CYP3A4 Fluvoxamin, cimetidin, makrolidová antibiotika, ketokonazol, itraconazol, inhibitory HIV proteázy aj. Silné inhibitory CYP2D6 Paroxetin, fluoxetin, chinidin aj.

\*doporučeno je upravit dávku o polovinu

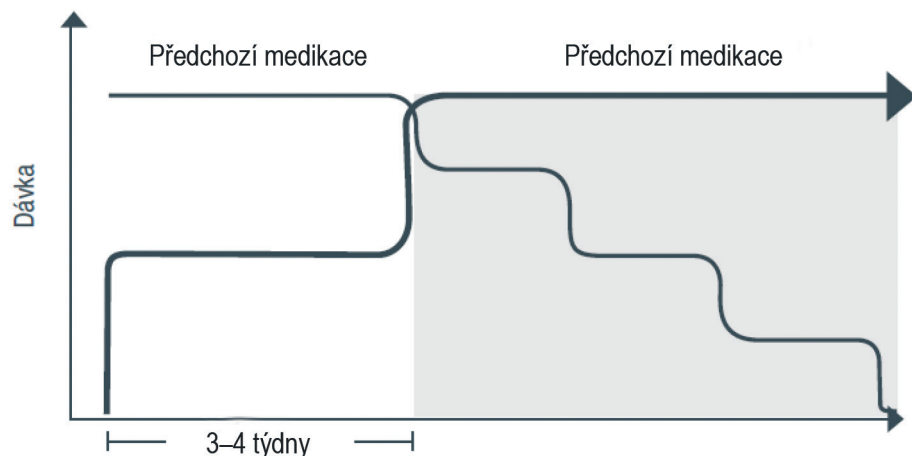
bilním hladinám ALAI (tabulka 4). Stejně není potřebná změna dávky zohledňující pohlaví, rasu, kouření, renální postižení, mírné či střední jaterní postižení nebo současné podávání kyseliny valproové a lithia. Užívání ALAI v období těhotenství je možné, pouze pokud výhody převáží potenciální rizika pro plod. Kojící matky by se měly po zhodnocení přínosu a rizik rozhodnout

přerušit užívání aripiprazolu nebo kojení, protože aripiprazol je vylučován mateřským mlékem (1).

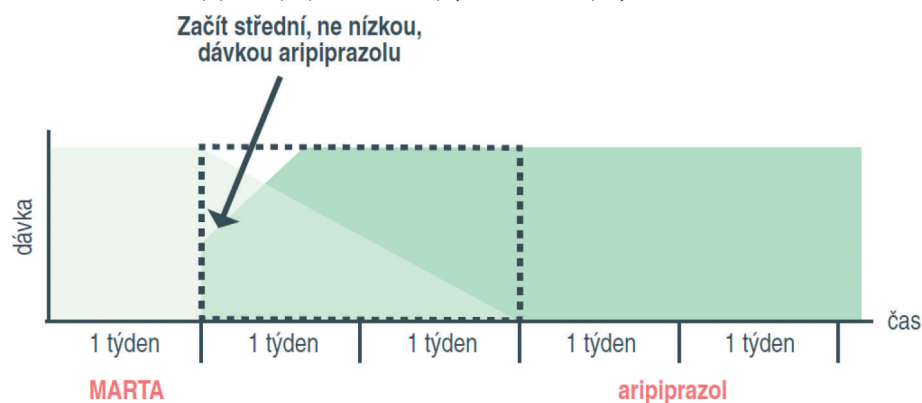
## Převod na aripiprazol z jiného antipsychotika

Důvodem ke změně medikace je zpravidla nedostatečná účinnost, nesnášenlivost stávajících farmak nebo kombinace obou důvodů.

**Obr. 4.** Změna antipsychotika na aripiprazol – pomalá zkřížená titrace s postupným navýšením dávky aripiprazolu (10, 11)

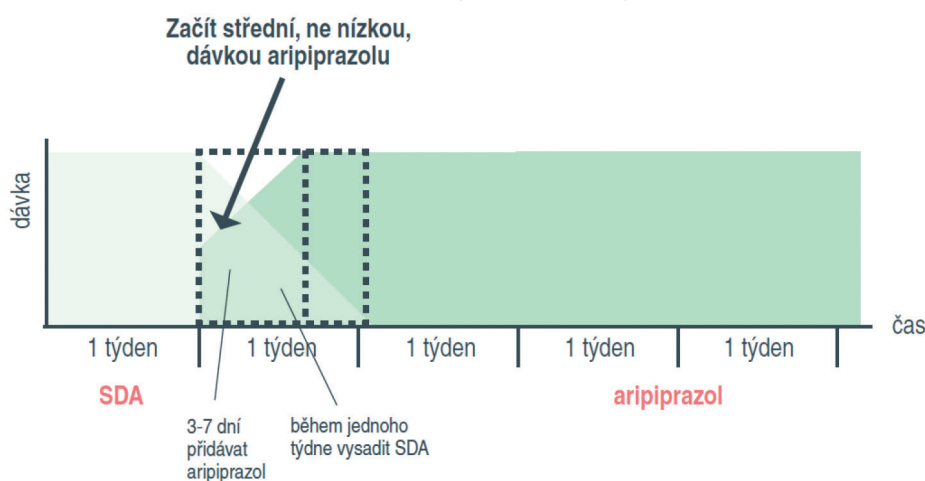


**Obr. 5.** Převod na aripiprazol při podávání antipsychotika ze skupiny MARTA (3)



MARTA – Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics; multireceptorová antagonisté

**Obr. 6.** Převod na aripiprazol při podávání antipsychotika ze skupiny SDA (3)



SDA – antagonisté serotoninu a dopaminu

Pozn. U některých pacientů může být převod uskutečněný v průběhu týdne příliš rychlý

Odhadnout efekt je obtížné, ale na základě receptorového profilu jednotlivých antipsychotik můžeme predikovat ovlivnění nežádoucích účinků po převedení na nový preparát.

Pro převod mezi antipsychotiky druhé generace je nutné znát mj. jejich přibližné ekvivalentní dávky (tabulka 5). Klopazepin zde není

uveden, protože má odlišné titrační schéma, zčásti vzhledem k bezpečnosti a snášenlivosti jeho podávání. Také má zřejmě jiný mechanismus účinku než většina ostatních antipsychotik.

Současná klinická doporučení se přiklánějí k pomalé zkřížené titraci. Aripiprazol lze nasadit p.o. v poloviční než cílové dávce za ponechání

**Tab. 5.** Přibližné ekvivalentní dávky antipsychotik druhé generace (12)

Antipsychotikum	Přibližná ekvivalentní dávka (mg)
Amisulprid	400
Aripiprazol	15
Asenapin	10
Brexpiprazol	2
Iloperidon	12
Kariprazin	3
Lurasidon	80
Olanzapin	10
Quetiapin	300
Risperidon	3
Ziprasidon	80

předchozí antipsychotické medikace v plné dávce. Počáteční dávka aripiprazolu je např. 5 mg/den u stabilizovaného pacienta, kde důvodem převodu je nárůst hmotnosti, sedace, dyslipidemie nebo hyperprolaktinémie a např. 10–15 mg/den, pokud je důvodem převodu neúčinnost nebo částečná účinnost předchozí medikace. Po 3–4 týdnech je nutné vyhodnotit účinnost a snášenlivost aripiprazolu a zvýšit na cílovou dávku se zahájením postupného vysazování stávající medikace (obrázek 5). Celková doba převodu je velmi individuální a měla by trvat 2–6 týdnů (11, 13).

Při změně medikace na aripiprazol je nutné vzít do úvahy i receptorový profil předchozího antipsychotika. Při rychlém převodu z antipsychotika se silnou bloádou dopaminových D2, histaminových H1 nebo muskarinových M1 receptorů se může objevit rebound (nové vzplanutí) psychotických, respektive histaminových nebo cholinergních symptomů. Tyto lze zvládnout adjuvantním podáváním antihistaminik, jež mají většinou rovněž i anticholinergní účinky. Z tohoto důvodu je možné provádět změnu na aripiprazol teoreticky o něco rychleji při předchozím užívání antipsychotik ze skupiny SDA na rozdíl od MARTA, kde musíme být opatrnější (3, 11, 14, 15, 16).

## Rizika převodu na aripiprazol

Vysazení nebo změna udržovací medikace vždy představují riziko destabilizace duševního onemocnění, zejména relapsů. V případě antipsychotik se toto riziko zvyšuje, pokud dochází k změně antipsychotik s odlišným farmakodynamickým profilem, což se v klinické praxi týká i převodu na aripiprazol. Při převodu z jiných antipsychotik na aripiprazol se mohou vyskytnout tzv. rebound fenomény, tzn. znovuvzplanutí potlačených příznaků (13, 16) (tabulka 6).



## Převod na aripiprazol ve formě dlouhodobě působící injekce

Po stabilizaci stavu aripiprazolem v perorální formě se podává dávka 400 mg ALAI intramuskulárně jednou měsíčně. Po dobu dvou týdnů po aplikaci první injekce ALAI podáváme souběžně aripiprazol v perorálně v dávce 10–20 mg p.d., dokud není dosaženo terapeutické plazmatické koncentrace léku. Při léčbě jiným perorálním antipsychotikem je třeba provést převod na aripiprazol v perorální formě (pomalá zkřížená titrace s postupným vysazováním předchozího AP). Po aplikaci ALAI pokračovat v podávání perorálního aripiprazolu 10–20 mg po dobu dvou týdnů a poté jej vysadit. Při převodu z jiného LAI (dlouhodobě působící injekční antipsychotikum) (kromě risperidonu mikrosféry) je doporučeno podat perorální aripiprazol následující den po poslední injekci, po dvou týdnech aplikovat ALAI a po dalších dvou týdnech vysadit perorální aripiprazol. V případě převodu z risperidonu mikrosfér začneme podávat perorální aripiprazol 4–6 týdnů po poslední injekci a dále je postup stejný (12, 15) (tabulka 7). Obrázek 8 znázorňuje ekvivalenty plazmatických koncentrací perorální a LAI formy aripiprazolu v závislosti na dávce.

Odlišnou strategii přímého převodu z jiného LAI na ALAI (viz obrázek 9) volíme podle konsenzu italských psychiatrů (17) v případech, kdy je potřeba okamžité vysazení původního léku a není vysoké riziko změny při relativně stabilizovaném psychickém stavu (na rozdíl od situací s hrozícím rizikem relapsu, nemožností překryvu s perorálními antipsychotiky nebo s rizikem vzniku rebound příznaků).

## Závěr

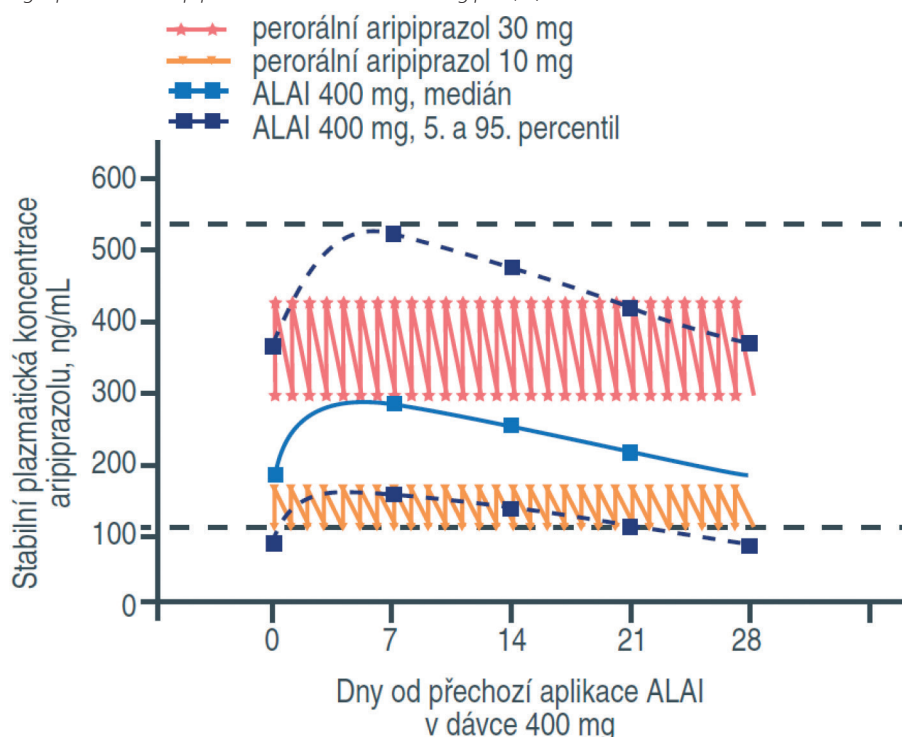
Aripiprazol ve formě dlouhodobě působících intramuskulárních injekcí je určen pro udržovací léčbu schizofrenie v dospělém věku u nemocných stabilizovaných na perorálním aripiprazolu. Doporučená dávka je 400 mg aplikovaná jednou měsíčně. Jedná se o první dlouhodobě působící antipsychotikum s parciálně agonistickým působením na D2 receptory. Ve dvou velkých registračních studiích byla potvrzena účinnost ALAI v udržovací léčbě schizofrenie. ALAI byl účinnější než placebo a potvrdil non-inferioritu ve srovnání s perorální formou aripiprazolu v oddálení exacerbace psychózy nebo hrozícího relapsu a redukcí počtu relapsů. ALAI je dobře tolerován

Tab. 6. Možné rebound fenomény při převodu na aripiprazol (10, 16)

Typ reboundu	Mechanismus vzniku	Příznaky	Riziková předchozí AP	Farmakologická léčba
<b>Dopaminový</b>	↑ senzitivita mezolimbických D2R ↑ senzitivita nigrostriálních D2R	Psychóza, manie, agrese EPS, akatizie, dyskineza, tremor	Haloperidol, risperidon, amisulprid, zotepin	Promethazin Při akatizii propranolol
<b>α-adrenergí</b>	↑ senzitivita α1 a α2 receptorů	Tachykardie, hypertenze (α1), hypotenze (α2)	Risperidon, sertindol, ziprasidon, klozapin, quetiapin	
<b>Histaminový</b>	↑ senzitivita H1R	Úzkost, neklid, insomnie, akatizie	Klozapin, olanzapin, quetiapin, zotepin	Promethazin, benzodiazepiny
<b>Cholinergní</b>	↑ senzitivita centrálních M1 a periferních M2-4R	Agitovanost, anxieta, insomnie, akatizie, slinění, KV poruchy, synkopa	Klozapin, olanzapin, zotepin	Anticholinergika, benzodiazepiny
<b>Serotoninový</b>	↑ senzitivita 5HT2A a 5-HT2CR	Akatizie, psychóza (5HT2A), ↓ apetit (5HT2C)	Risperidon, sertindol, ziprasidon, olanzapin, klozapin	BZD, cyproheptadin (5-HT2C)

AP – antipsychotikum; BZD – benzodiazepiny; 5-HT – 5-hydroxytryptamin (serotonin); GIT – gastrointestinální trakt, KV – kardiovaskulární

Obr. 7. Farmakokinetická simulace mediánů stabilních plazmatických koncentrací ALAI v dávce 400 mg a perorálního aripiprazolu v dávkách 10 a 30 mg p.d. (18)



Tab. 7. Převod z jiných antipsychotik na ALAI (12, 15)

Původní antipsychotikum	Doporučení pro převod na ALAI
<b>Perorální antipsychotika</b>	Převod na aripiprazol v perorální formě (pomalá zkřížená titrace s postupným vysazováním předchozího AP). Po aplikaci ALAI pokračovat v podávání perorálního aripiprazolu 10–20 mg po dobu dvou týdnů, poté vysadit.
<b>LAI (kromě risperidonu)</b>	Podat perorální aripiprazol následující den po poslední injekci, po dvou týdnech aplikovat ALAI a po dalších dvou týdnech vysadit perorální aripiprazol.
<b>Risperidon mikrosféry</b>	Podat perorální aripiprazol 4–6 týdnů po poslední injekci, po dvou týdnech aplikovat ALAI a po dalších dvou týdnech vysadit perorální aripiprazol.

ALAI – aripiprazol ve formě dlouhodobě působící injekce

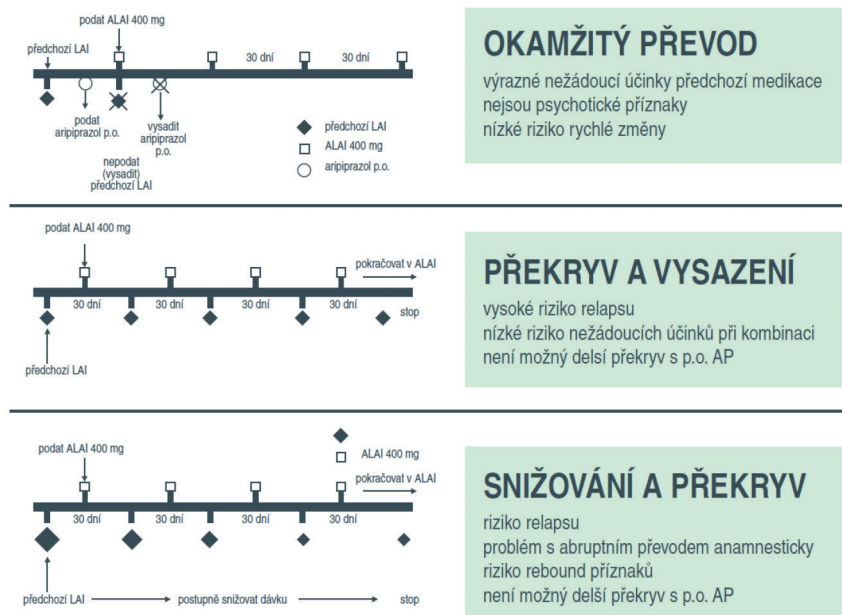
LAI – dlouhodobě působící injekční antipsychotikum

a profil nežádoucích účinků odpovídá tabletové formě. V nepřímém srovnání s dalšími dlouhodobě působícími injekčními antipsychotiky druhé generace má ALAI nižší riziko nárůstu hmotnosti, metabolických příznaků, hyperprolaktinémie a sedace. Cílovou skupinou uživatelů ALAI budou zejména pacienti s citlivostí k sedaci, zvýšení hmotnosti a jiným metabolickým nežádoucím příznakům, hyperprolaktinémii či anticholinergním nežádoucím účinkům, kteří byli stabilizováni a tolerovali perorální aripiprazol. ALAI rozšiřuje naše terapeutické možnosti v udržovací léčbě schizofrenie a vzhledem k mechanismu účinku a profilu nežádoucích účinků není zaměnitelný s ostatními dostupnými preparáty. ALAI je možné použít nejen u nespolupracujících a relabujících pacientů, ale také u motivovaných pacientů s náhledem, kteří preferují injekční terapii a jsou náchylní k nežádoucím účinkům ostatních dlouhodobě působících injekčních antipsychotik.

## LITERATURA

1. Aitchison KJ, Bienroth M, Cookson J, Gray R, Haddad PM, Moore B, Ratna L, Sullivan G, Taylor D, Taylor M, Goodwin GM. A UK consensus on the administration of aripiprazole for the treatment of mania. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 231–240.
2. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 381–389.
3. Fagioli A. Practical guidance for prescribing with aripiprazole in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2691–2702.
4. Fagioli A, Brugnoti R, Di Sciascio G, De Filippis S, Maina G. Switching antipsychotic medication to aripiprazole: position paper by a panel of Italian psychiatrists. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 727–737.
5. Fagioli A, Alfonsi E, Amodeo G, Cenci M, Di Lella M, Fari-nella F, Ferraiuolo F, Fraguas D, Loparco N, Gutierrez-Rojas L, Mignone ML, Pataracchia G, Pillai G, Russo F, Sanchez-Gistau V, Spinogatti F, Toscano M, Villari V, De Filippis S. Switching long acting antipsychotic medications to aripiprazole long acting once-a-month: expert consensus by a panel of Italian and Spanish psychiatrists. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 449–455.
6. Fleischhacker WW, Sanchez R, Johnson B, Jin N, Forbes RA, McQuade R, Baker RA, Carson W, Kane JM. Long-term safety

**Obr. 8.** Různé strategie převodu z dlouhodobě působících intramuskulárních antipsychotik na ALAI (podle Fagiolini et al., 2016) (15, 17)



ALAI – aripiprazol ve formě dlouhodobě působící injekce, AP – antipsychotikum, LAI – dlouhodobě působící injekční antipsychotikum

- and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 171–176.
7. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Baker RA, Forbes RA, McQuade RD, Carson WH, Fleischhacker WW. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 617–624.
  8. Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, et al. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophr Res* 2013; 150: 281–288.
  9. Masopust J, Mohr P, Anders M, Kopeček M. Aripiprazol ve formě dlouhodobě působících intramuskulárních injekcí. *Psychiatrie* 2014; 18: 90–97.
  10. Masopust J. Aripiprazol v léčbě schizofrenie a bipolární poruchy. Praha: Mladá fronta – Medical services 2019; 135.
  11. Mohr P, Kopeček M, Brunovský M, Páleníček T. Klinická psychofarmakologie. Praha: Maxdorf 2018; 568.
  12. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, Sapin C, Beillat M, Peters-Strickland T, Nylander AG, Hertel P, Andersen HS, Eramo A, Loze JY, Potkin SG. Qualify: a randomized head-to-

- head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 168: 498–504.
13. Raoufina A, Baker RA, Eramo A, Nylander AG, Landsberg W, Kostic D, Larsen F. Initiation of aripiprazole once-monthly in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 583–592.
  14. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
  15. Švestka J. Aripiprazol – antipsychotikum nové generace s jen parciální agonizací dopaminových D2/D3 a serotoninových 5-HT1A receptorů. *Psychiatrie* 2003; 7: 279–289.
  16. Švestka J, Höschl C, Anders M, Janů L, Masopust J, Mohr P, Příkryl R. Možnosti použití aripiprazolu v léčbě bipolární afektivní poruchy. Konsensus expertů v České republice. *Psychiatrie* 2010; 14: 218–224.
  17. Švestka J, Látalová K, Masopust J, Příkryl R, Mohr P. Aktuální poznatky o léčbě bipolární poruchy aripiprazolem: konsensus expertů 2012. *Psychiatrie* 2012; 16: 111–119.
  18. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 13th ed. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons 2018; 854.