

High dose aripiprazole – clinical use

Aripiprazol w wysokich dawkach – zastosowanie kliniczne

Andrzej Juryk, Dominika Dudek

ABSTRACT

Aripiprazole is a second-generation antipsychotic medication, with a dual mechanism of antagonist and agonist on the receptors D2. Despite the fact that it has been present on the Polish market for over a dozen years, and for several years in the form of the long-acting injections, for many doctors, it is not the drug of the first choice in

the first episode of psychosis or mania, especially with accompanying psychomotor agitation. It also has an unjust opinion that it can exacerbate psychotic symptoms or increase agitation and the risk of aggression. However, it is more often used as a second-line drug in the presence of metabolic disorders or hyperprolactinaemia, as well as in the case of persistent negative symptoms. Multiple studies and meta-analyses suggest no benefit from aripiprazole doses above 20 mg/day, but registered dosages are as high as 30 mg/day. This article aims to provide an overview of the available data and clinical cases with higher doses, i.e. above 15 aripiprazole per day, which may be useful in the treatment of manic episodes and some cases of schizophrenia, among others.



Received: 3.08.2020
Accepted: 10.09.2020

AFFILIATION / AFILIACJA

Jagiellonian University Medical College, Department of Psychiatry

KEYWORDS

- bipolar disorder
- schizophrenia
- pharmacotherapy
- aripiprazole

SŁOWA KLUCZOWE

- choroba afektywna dwubiegunowa
- schizofrenia
- farmakoterapia
- aripiprazol

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Andrzej Juryk
Department of Psychiatry
Jagiellonian University Medical College
ul. Kopernika 21a, 31-034 Kraków
email: andrzej.juryk@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Aripiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji, który ma podwójne działanie na receptory D2 – antagonistyczne i agonistyczne. Mimo że obecny jest na polskim rynku od kilkunastu lat, a od kilku w postaci iniekcji o przedłużonym uwalnianiu, dla wielu lekarzy nie jest on lekiem pierwszego wyboru w wypadku pierwszego epizodu psychozy lub manii, zwłaszcza z towarzyszącym pobudzeniem psychomotorycznym. Bywa też niesłusznie uważany za lek, który może zaostrzać objawy psychotyczne lub zwiększać pobudzenie i ryzyko agresji. Jest za to częściej stosowany jako lek drugiego rzutu w przypadku wystąpienia zaburzeń metabolicznych lub hiperprolaktynemii, jak również w przypadku

utrzymujących się objawów negatywnych. Wiele badań i metaanaliz sugeruje brak korzyści płynących ze stosowania dawek aripiprazolu powyżej 20 mg na dobę, jednak jego zarejestrowane dawkowanie sięga do 30 mg na dobę. Artykuł ma na celu przedstawić przegląd dostępnych

danych i przypadków klinicznych dotyczących stosowania wyższych dawek, to znaczy powyżej 15 mg na dobę, które mogą być użyteczne między innymi w przypadku leczenia epizodów maniakałnych i niektórych przypadków schizofrenii.

Introduction

Aripiprazole is a second-generation antipsychotic drug; however, due to its receptor profile, it is sometimes called the third-generation antipsychotic drug (Mailman and Murthy, 2010). Depending on the level of endogenous dopamine and receptor status, it may act as a full antagonist or partial agonist of dopamine receptor D2. In addition, it blocks 5HT_{2a} and 5HT_{2b} serotonin receptors. It shows little affinity for alpha-1 adrenergic and histamine H₁ receptors, but does not affect muscarinic receptors (de Bartolomeis *et al.*, 2015). Although it has been present on the Polish market for a dozen years or so, and for several years it has been available in the form of long-acting injection, for many doctors it is not the first-choice drug in the first episode of psychosis or mania, especially with accompanying psychomotor agitation. Some people also wrongly consider aripiprazole as a drug that can exacerbate psychotic symptoms, without any support from scientific research. According to the characteristics of the medicinal product, it may increase psychomotor agitation and agitation, especially at lower doses in oral form, while in the intramuscular form, it is recommended for the treatment of states of agitation. Aripiprazole is used as a second-line medication in case of metabolic disorders or hyperprolactinemia as well as in case of persistent adverse symptoms. The most common side effects include akathisia, nausea, insomnia, agitation (Summary of product characteristics, Abilify). This article aims to present the dose-dependent effect of aripiprazole and to broaden the possibilities of its clinical application.

Relationship between dose and mechanism of action of aripiprazole

In the summary of product characteristics, the manufacturer recommends 10–15 mg of aripiprazole as the initial dose and 15 mg as the dose for maintenance therapy (Summary of Product Characteristics, Abilify). The maximum dose is set at 30 mg. Meta-analysis of 2016 (Crippa and Orsini, 2016), which includes 5 clinical trials on dose-dependent changes in PANNS scores in patients with schizoaffective disorder, showed the highest efficiency with a dose of 19.32 mg per day. No benefit from doses higher than 20 mg per day has been demonstrated (Crippa and Orsini, 2016). A similar conclusion,

concerning both schizophrenia and schizoaffective disorder, is drawn from the 2009 meta-analysis (Mace and Taylor, 2009), which included 5 clinical trials. It shows that the optimal dose of aripiprazole is 10 mg per day and doses above 20 mg do not bring additional benefits. Also a broad meta-analysis of 2020 (Leucht *et al.*, 2020), aimed at determining the effective doses of various antipsychotic drugs, set the effective dose of aripiprazole at 11.5 mg per day. So why and in what clinical situations do high doses of aripiprazole make sense?

The dual nature of aripiprazole, agonist and antagonist, plays a key role here. In the case of acute psychosis, we are dealing with a higher than the physiological level of dopamine – an endogenous D₂ receptor agonist. Low doses of aripiprazole reduce the effect of dopamine (in its high concentration) on D₂ receptors from 95% to 89%. The reaction to the endogenous agonist (dopamine) is significantly reduced (<50%) only in the case of higher concentrations of partial agonist (aripiprazole). Therefore, higher doses of aripiprazole in psychotic crises can be more effective and better tolerated by patients because dopamine receptors are not blocked in 100% (di Sciascio and Riva, 2015). See Figure 1 and Figure 2.

Aripiprazole in the treatment of bipolar affective disorder – effect of dose on efficacy

The efficacy of high doses of aripiprazole is best proven in the case of bipolar affective disorder. First, let's focus on a broad meta-analysis of 2018 (Romeo *et al.*, 2018), investigating the efficacy and safety of dopamine agonists (aripiprazole in high and low doses and cariprazine) in the treatment of acute affective episodes. In the manic episode, a dose of ≤15 mg is considered to be low and >15 mg is considered to be high. The average odds ratio for improvement in the manic episode in the case of low doses of aripiprazole in monotherapy was 1.58 (95% CI: 0.8–3.13). For high doses, the quotient of chances of clinical improvement in mania was 3.00 (95% CI: 1.01–8.88). As for high doses of aripiprazole in depression in the course of bipolar affective disorder, it was not more effective than placebo (odds ratio 0.98 [95% CI 0.7–1.37]). Interestingly, in the case of major depressive disorder (MDD), both small and large doses of aripiprazole proved to be effective. For small doses, the odds ratio for remission was 1.68 (95% CI: 1.13–2.5) and

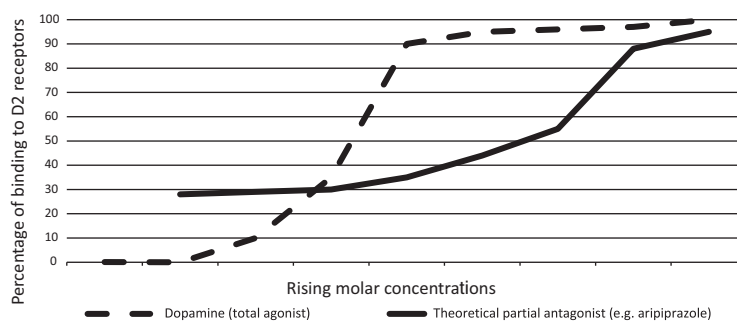


Figure 1. Theoretical model of a dose-related occupancy of dopamine receptor in presence of partial agonist, according to di Sciascio and Riva, 2015

Figure 1 – Description. Increasing the agonist concentration (dotted line) outside the physiological range leads to excessive activation of the dopaminergic system. This effect will be attenuated by increasing the concentrations (doses) of the partial dopamine receptor agonist. The y-axis shows the theoretical percentage of binding to D2 receptors. It shows that higher doses of the drug may be required to overcome the agonist-induced activation of the dopaminergic system.

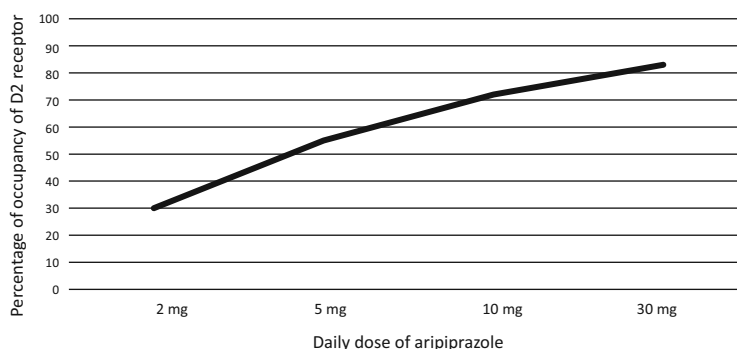


Figure 2. Mean dopamine D2 receptor occupancy depending on the dose of aripiprazole

Figure 2 – Description. Mean dopamine D2 receptor occupancy depending on the dose of aripiprazole, based on Kim *et al.*, 2012.

for the clinical response, it was 1.8 (95% CI: 1.06–3.04). For high doses, the odds ratio for remission was 1.96 (95% CI: 1.56–2.47) and for the clinical response, it was 1.93 (95% CI: 1.56–2.39). This meta-analysis also focused on assessing the safety and tolerance of treatment. No significant differences in tolerance and side effects were found depending on the dose of aripiprazole. Another meta-analysis – Li *et al.*, 2017 – also showed the efficacy of high doses of aripiprazole both in the treatment of manic states and in sustaining remission. Moreover, it indicated a lower risk of discontinuation of treatment.

On the other hand, the use of low doses of aripiprazole has been proven in augmentation of treatment-resistant depression. Aripiprazole was the first antipsychotic drug to be approved by the American Food and Drug Administration (FDA) for use in augmentation of the treatment of treatment-resistant depression (Nelson and Papakostas, 2009). The National Consultant for Psychiatry recommends doses ranging from 2 mg to 20 mg per day (Gałecki and Bliźniewska-Kowalska, 2019).

Not only does aripiprazole exhibit the highest efficacy among antipsychotics in combination with SSRI and SNRI (Gałecki and Bliźniewska-Kowalska, 2019), but it is also safe and well-tolerated in combination with ECT treatments (Merk and Kucia, 2015).

High doses of aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorders

Available studies and meta-analyses suggest that the efficacy of aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorders does not increase after doses above 20 mg. However, clinical experience and case reports show that higher doses of aripiprazole may be beneficial in certain clinical situations.

An example is the case of a 57-year-old man who has been treated for 30 years for schizophrenia (Chavez and Poveda, 2006). For the last 4 years, he had been treated with olanzapine at a dose of 20 mg per day, but due to

the weight gain (highest weight: 102.7 kg), it was decided to change the drug to aripiprazole. The patient required very high doses of aripiprazole – 60 mg per day. This dose was well-tolerated by the patient and allowed effective control of symptoms of schizophrenia. Moreover, within 7 months, the patient's weight dropped to 85.9 kg.

Another case report of a patient taking very high doses of aripiprazole concerns a 21-year-old patient with more than two years of history of paranoid schizophrenia with signs of therapy-resistance (Duggal and Mendhekar, 2006). Initially, the patient was treated with trifluoperazine and later on with haloperidol. Both preparations did not bring an effective reduction of psychotic symptoms in therapeutic doses (the patient had mainly auditory hallucinations). Therefore, monotherapy with aripiprazole was applied, which after two weeks of use reduced the intensity of auditory hallucinations by about 30% in a dose of 30 mg per day. Gradually, every 3 weeks, the dose was increased by 15 mg to finally reach 75 mg per day. The patient's psychotic symptoms were in complete remission and her functioning improved. The only deviation from the norm, which appeared only at the maximum dose used, was sinus tachycardia with a heart rate of 100–110 per minute. Apart from that, no other side effects were observed.

Based on the aforementioned case, other clinicians used a dose of 60 mg per day in a patient with a diagnosis of schizophrenia with signs of therapy-resistance. They used such a dose in a 31-year-old patient suffering from schizophrenia for 14 years (Thone, 2007). He was admitted to the ward due to psychotic deterioration with symptoms of psychomotor agitation, distraction, insomnia and paranoid delusions. Previously, this patient used 20 mg of aripiprazole a day as a maintenance treatment. Gradually the dose of aripiprazole was increased to 60 mg per day. However, instead of getting better, the patient's condition deteriorated and the psychomotor agitation intensified. Researchers blamed the agonistic effect of aripiprazole on dopamine receptors. The patient improvement was achieved by reducing the dose of aripiprazole to 15 mg per day and adding olanzapine at 15 mg per day.

Aripiprazole in high doses is also used in combination with clozapine. This combination has recently been associated with the lowest risk of hospital readmission of patients with schizophrenia (Tiihonen *et al.*, 2019). Already in 2006, cases of clozapine with aripiprazole at the maximum registered dose were described. In patients who received such treatment, in addition to achieving symptomatic remission, a reduction in negative symptoms was achieved (Clarke *et al.*, 2006).

The literature describes an interesting case of using a very high dose of aripiprazole in the form of a long-acting injection (LAI) (Bartova *et al.*, 2016). It concerns a 72-year-old patient with chronic schizophrenia for many years. The patient has taken many antipsychotics

in the past and has also often been hospitalised due to deterioration of health and endangering behaviour. Prior to the introduction of aripiprazole, the patient's mental state remained stable for 18 months thanks to the use of olanzapine in the form of LAI. However, the patient developed the post-injection syndrome, which required hospitalisation in the intensive care unit, of which the patient was in a coma for 3 days. After the general condition stabilised, the patient started to show symptoms of psychosis. Initially, aripiprazole was used orally at a dose of 15 mg per day, followed by LAI at a dose of 300 mg. The mental state was initially stabilised, but after a few days, it deteriorated. The dose of LAI was gradually increased, reaching the maximum dose of 600 mg every two weeks. A significant decrease in the severity of psychotic symptoms was observed (PANSS score – 75) with no noticeable side effects. The maintenance treatment of the patient consisted of 400 mg injection of aripiprazole LAI in each gluteal muscle simultaneously, every 3 weeks. Although this case may be unusual, it shows that such high doses of aripiprazole can be well-tolerated in elderly patients with a long history of the disease.

Polish sources do not provide descriptions of uses of such high doses of aripiprazole; however, doses above 20 mg per day are used in clinical practice. Two Polish articles provide case reports of patients who required high doses of aripiprazole (Szafranski, 2019; Reszczyński, 2017). In some of the described patients, full symptomatic remission was not achieved at the dose of 15 mg per day and only the increase of aripiprazole dose to 30 mg per day induced clinical response. This dose is also used in the maintenance treatment of patients with a history of several exacerbations of schizophrenia.

The use of a high dose of aripiprazole may also be appropriate when switching from an antipsychotic drug in connection with metabolic syndrome. It can help to avoid mental deterioration often described when switching from other antipsychotic drugs to aripiprazole (Antosik-Wójcicka, 2020; Chaumette, 2018). Further research is needed on the efficacy and safety of high doses of aripiprazole in the treatment of schizophrenia.

Additional advice may come from a report prepared by Danish researchers (Christensen *et al.*, 2018). Based on 239 reports of suicidal overdose of aripiprazole, they did not describe significant adverse reactions to the abuse of aripiprazole alone beyond sedation. None of the fatalities has been linked to the direct effects of aripiprazole.

Conclusions

Aripiprazole is an effective and well-tolerated antipsychotic drug. It is most commonly used at a dose of 15 mg per day, but higher doses may be clinically useful. This is particularly proven in the case of manic episodes where the immediate inclusion of a maximum dose of

aripiprazole can have a rapid therapeutic effect and good tolerance to the treatment. The use of high doses of aripiprazole may also be beneficial in patients with schizophrenia, especially in the absence of full improvement in the case of lower doses or switching from another antipsychotic drug. Moreover, aripiprazole is well accepted by patients due to its good tolerance, low risk of weight gain and hormonal imbalance. In the case of non-cooperating patients, it is also possible to use the drug in the form of long-acting injection.

Although the therapeutic concentration of aripiprazole has been established at 150–210 ng/ml (Sparshatt and Taylor, 2010), there are no indications for measuring its level in the serum in clinical practice (Urban and Cubała, 2017). Dose selection should be more based on clinical response and treatment tolerance. Tolerance

of the drug does not change when increasing the dose. According to the 2012 Recommendations of the National Consultant for Psychiatry, gradual dose increase is not required for the inclusion of aripiprazole (Recommendations of the National Consultant for Psychiatry, 2012). Therefore, it is worthwhile, especially in the case of acute psychoses and manic episodes, starting the treatment with a dose of 30 mg per day. Due to its agonist and antagonist profile, the tolerance of the drug may be good from the beginning, which could lead to better cooperation of the patient in the treatment. Based on the presented cases, it seems that higher doses (>30 mg per day) can be successfully used in patients with poor response to the drug but with good tolerance, and the increase in dose may be associated with clinical improvement. ■

Wprowadzenie

Aripiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji, bywa też, ze względu na swój profil receptorowy, nazywany lekiem przeciwpsychotycznym trzeciej generacji (Mailman i Murthy, 2010). W zależności od poziomu endogennej dopaminy i statusu receptorowego może być pełnym antagonistą lub częściowym agonistą receptorów dopaminowych D2. Ponadto blokuje receptory serotoninowe 5HT_{2a} i 5HT_{2b}. Wykazuje niewielkie powinowactwo do receptorów adrenergicznych alfa-1 oraz histaminowych H₁, nie ma natomiast wpływu na receptory muskarynowe (de Bartolomeis i wsp., 2015). Mimo że jest obecny na polskim rynku od kilkunastu lat, a od kilku w postaci iniekcji o przedłużonym uwalnianiu, dla wielu lekarzy nie jest on lekiem pierwszego wyboru w pierwszym epizodzie psychozy lub manii, zwłaszcza z towarzyszącym pobudzeniem psychomotorycznym. Niektórzy też niesłusznie i bez oparcia w badaniach naukowych uważają aripiprazol za lek, który może zaostrzać objawy psychotyczne. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego może zwiększać pobudzenie psychomotoryczne i agitację, zwłaszcza przy niższych dawkach w postaci doustnej, natomiast w postaci domięśniowej jest wskazany w leczeniu stanów pobudzenia. Aripiprazol jest stosowany jako lek drugiego rzutu w przypadku wystąpienia zaburzeń metabolicznych lub hiperprolaktynemii, jak również w przypadku utrzymujących się objawów negatywnych. Do najczęstszych objawów niepożądanych należą akatyzja, nudności, bezsenność, agitacja (Charakterystyka Produktu Leczniczego, Abilify). Artykuł ten ma za zadanie przedstawić zależny od dawki efekt działania aripiprazolu i poszerzyć możliwości jego klinicznych zastosowań.

Związek pomiędzy dawką a mechanizmem działania aripiprazolu

W charakterystyce produktu leczniczego producent zaleca 10–15 mg aripiprazolu jako dawkę początkową, a 15 mg jako dawkę w leczeniu podtrzymującym (Charakterystyka Produktu Leczniczego, Abilify). Dawkę maksymalną ustalono na poziomie 30 mg. W metaanalizie z 2016 roku (Crippa i Orsini, 2016), która obejmuje 5 badań klinicznych nad zależnościami od dawki aripiprazolu zmianami wyników w skali PANNS u pacjentów z zaburzeniami schizoafektywnymi, wykazano największą skuteczność dawki 19,32 mg na dobę. Nie wykazano korzyści płynących z dawek wyższych niż 20 mg na dobę (Crippa i Orsini, 2016). Podobny wniosek, dotyczący zarówno schizofrenii, jak i zaburzeń schizoafektywnych, przynosi metaanaliza z 2009 roku (Mace i Taylor, 2009), obejmująca 5 badań klinicznych. Wykazano w niej, że optymalną dawką aripiprazolu jest 10 mg na dobę, a dawki powyżej 20 mg nie przynoszą dodatkowych korzyści. Również duża metaanaliza z 2020 roku (Leucht i wsp., 2020), mająca na celu określenie skutecznych dawek różnych leków przeciwpsychotycznych, ustaliła skuteczną dawkę aripiprazolu na poziomie 11,5 mg na dobę. Dlaczego zatem i w jakich sytuacjach klinicznych stosowanie wysokich dawek aripiprazolu ma sens?

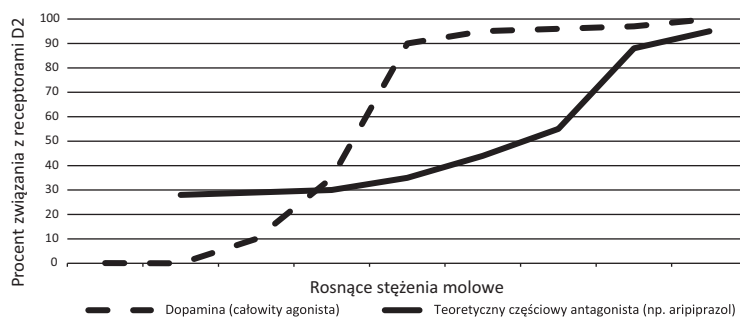
Kluczową rolę odgrywa tutaj podwójna natura aripiprazolu – ago- i antagonisty. W przypadku ostrej psychozy mamy do czynienia z wyższym niż fizjologiczny poziomem endogennej agonisty receptorów D₂ – dopaminy. Niskie dawki aripiprazolu zmniejszają wpływ dopaminy – przy wysokim jej stężeniu – na receptory D₂ z 95% do 89%. Tylko w wypadku występowania wyższych stężeń częściowego agonisty (aripiprazolu) reakcja na endogennej agonistę (dopaminę) ulega znacznemu

zmniejszeniu (<50%). Dlatego też wyższe dawki aripiprazolu w kryzysach psychiatrycznych mogą być skuteczniejsze i lepiej tolerowane przez pacjentów – w związku z tym, że blokowanie receptorów dopaminergicznych nie jest stuprocentowe (di Sciascio i Riva, 2015). Zobacz rycinę 1 i rycinę 2.

Aripirazol w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej – wpływ dawki na skuteczność

Skuteczność wysokich dawek aripiprazolu jest najlepiej dowiedziona w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej. Na początku skupmy się na dużej metaanalizie z 2018 roku (Romeo i wsp., 2018) badającej skuteczność i bezpieczeństwo agonistów dopaminowych (aripiprazolu w dużych i małych dawkach i kariprazyny) w leczeniu ostrych epizodów afektywnych. W epizodzie maniakałnym za małe dawki przyjęto uznawać ≤ 15 mg, a za duże >15 mg. Uśredniony iloraz szans uzyskania poprawy w epizodzie maniakałnym w przypadku małych

dawek aripiprazolu w monoterapii wynosił 1,58 (95% CI: 0,8–3,13). W przypadku dużych dawek iloraz szans klinicznej poprawy w manii wynosił 3,00 (95% CI: 1,01–8,88). Jeśli chodzi o wysokie dawki aripiprazolu w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, nie wykazywał on większej skuteczności niż placebo (iloraz szans 0,98 [95% CI 0,7–1,37]). Co ciekawe, w przypadku dużej depresji (MDD) zarówno małe, jak i duże dawki aripiprazolu wykazywały skuteczność. W przypadku 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 wypadku dużych dawek 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. Inna metaanaliza – Li i wsp., 2017 – również wykazała skuteczność wysokich dawek aripiprazolu zarówno w leczeniu stanów maniakałnych, jak i w podtrzymywaniu remisji. Ponadto wskazywała na mniejsze ryzyko zaprzestania leczenia.



Rycina 1. Teoretyczny model zależności od dawki wysycenia receptorów dopaminowych w obecności częściowego agonisty, wg di Sciascio i Riva, 2015

Rycina 1 – opis. Zwiększenie stężenia agonisty (linia przerywana) poza fizjologicznym zakresem doprowadza do nadmiernej maksymalnej aktywacji układu dopaminergicznego. Efekt taki będzie osłabiony przez zwiększenie stężeń (dawek) częściowego agonisty receptora dopaminowego. Na osi y przedstawiono teoretyczny procent związania z receptorami D2. Pokazuje on, że wyższe dawki leku mogą być wymagane w celu przezwyciężenia indukowanej przez agonistę aktywacji układu dopaminergicznego.



Rycina 2. Średnie zajęcie receptora dopaminowego D2 w zależności od dawki aripiprazolu

Rycina 2 – opis. Średnie zajęcie receptora dopaminowego D2 w zależności od dawki aripiprazolu, na podstawie Kim i wsp., 2012.

Niskie dawki aripiprazolu mają natomiast dowiedzione zastosowanie w augmentacji lekoopornej depresji. Aripiprazol został, jako pierwszy z leków przeciwpsychotycznych, dopuszczony przez Amerykańską Agencję ds. Leków (FDA) do stosowania w augmentacji leczenia lekoopornej depresji (Nelson i Papakostas, 2009). Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii zaleca dawki w zakresie od 2 mg do 20 mg na dobę (Gałecki i Bliźniewska-Kowalska, 2019). Aripiprazol wykazuje nie tylko największą skuteczność wśród leków przeciwpsychotycznych w połączeniu z SSRI i SNRI (Gałecki i Bliźniewska-Kowalska, 2019), ale również cechuje ten lek bezpieczeństwo i dobra tolerancja w połączeniu z zabiegami EW (Merk i Kucia, 2015).

Wysokie dawki aripiprazolu w schizofrenii i zaburzeniach schizofrenicznych

Dostępne badania i metaanalizy sugerują, że skuteczność aripiprazolu w schizofrenii i w zaburzeniach schizofrenicznych nie wzrasta po zastosowaniu dawek powyżej 20 mg. Jednak doświadczenie kliniczne i opisy przypadków pokazują sytuacje, w których stosowanie wyższych dawek aripiprazolu może być korzystne w pewnych sytuacjach klinicznych.

Jako przykład może posłużyć przypadek dotyczący 57-letniego mężczyzny, który przez 30 lat był leczony w związku z rozpoznaniem schizofrenii (Chavez i Poveda, 2006). Przez ostatnie 4 lata był leczony olanzapiną w dawce 20 mg na dobę, jednak ze względu na przyrost masy ciała (najwyższa waga: 102,7 kg) zdecydowano się na zmianę leku na aripiprazol. U pacjenta konieczne było zastosowanie bardzo wysokich dawek aripiprazolu – 60 mg na dobę. Dawka ta była dobrze tolerowana przez pacjenta i pozwalała na skuteczną kontrolę objawów schizofrenii. Ponadto w ciągu 7 miesięcy waga pacjenta spadła do 85,9 kg.

Inny opis przypadku pacjenta przyjmującego bardzo duże dawki aripiprazolu dotyczy 21-letniej pacjentki z ponad dwuletnią historią diagnozy schizofrenii paranoidalnej z cechami lekooporności (Duggal i Mendhekar, 2006). Początkowo stosowano u niej trifluoperazynę, a następnie haloperidol. Oba preparaty w dawkach terapeutycznych nie przynosiły skutecznej redukcji objawów psychotycznych (u pacjentki występowały głównie halucynacje słuchowe). Zastosowano zatem monoterapię aripiprazolem, który w dawce 30 mg na dobę po dwóch tygodniach stosowania spowodował redukcję nasilenia omamów słuchowych o ok. 30 proc. Stopniowo, co 3 tygodnie, dawka była zwiększana o 15 mg, by ostatecznie osiągnąć poziom 75 mg na dobę. Uzyskano wówczas zarówno całkowitą remisję objawów psychotycznych, jak i poprawę w zakresie funkcjonowania pacjentki. Jedynym odchyleniem od normy, które pojawiło się dopiero przy maksymalnej stosowanej dawce, był częstoskurcz zatokowy z AS 100–110 na min. Poza tym nie obserwowano innych działań niepożądanych.

Opierając się na wcześniej wspomnianym przypadku, inni klinicyści zastosowali dawkę 60 mg na dobę u pacjenta z diagnozą schizofrenii z cechami lekooporności. Zastosowali oni taką dawkę u 31-letniego pacjenta od 14 lat chorującego na schizofrenię (Thone, 2007). Został on przyjęty do oddziału w pogorszeniu psychotycznym z objawami pobudzenia psychomotorycznego, rozkojarzenia, bezsenności i urojeń paranoidalnych. Wcześniej jako leczenie podtrzymujące u tego pacjenta stosowano aripiprazol w dawce 20 mg na dobę. Stopniowo zwiększono dawkę aripiprazolu do 60 mg na dobę. Jednak zamiast uzyskać poprawę, osiągnięto pogorszenie się stanu pacjenta, a pobudzenie psychoruchowe nasiliło się. Badacze za ten stan obwiniali agonistyczne działanie aripiprazolu na receptory dopaminowe. Poprawę u tego pacjenta udało się uzyskać, redukując dawkę aripiprazolu do 15 mg na dobę i dołączając olanzapinę w dawce 15 mg na dobę.

Aripiprazol w wysokich dawkach bywa również stosowany w leczeniu skojarzonym z klozapiną. Połączenie takie zostało ostatnio powiązane z najmniejszym ryzykiem rehospitalizacji pacjentów ze schizofrenią (Tiihonen i wsp., 2019). Już w 2006 roku opisywano przypadki stosowania klozapiny z aripiprazolem w maksymalnej zarejestrowanej dawce. U pacjentów, u których stosowano takie leczenie, oprócz uzyskania remisji objawowej, udało się uzyskać redukcję objawów negatywnych (Clarke i wsp., 2006).

W literaturze znajduje się ciekawy opis przypadku zastosowania bardzo wysokiej dawki aripiprazolu w postaci zastrzyku o przedłużonym uwalnianiu (LAI), (Bartova i wsp., 2016). Dotyczy on 72-letniej pacjentki chorującej od wielu lat na przewlekłą schizofrenię. Pacjentka przyjmowała w przeszłości wiele leków przeciwpsychotycznych, była również często hospitalizowana z powodu pogorszenia stanu zdrowia i zachowań zagrażających. Przed wprowadzeniem aripiprazolu u pacjentki utrzymywała się 18-miesięczna stabilizacja stanu psychicznego dzięki zastosowaniu olanzapiny w postaci LAI. Jednak u pacjentki rozwinął się zespół poiniekcyjny, który wymagał hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii, z czego 3 dni pozostawała ona w śpiączce. Po ustabilizowaniu się stanu ogólnego pacjentka zaczęła przejawiać objawy psychotyczne. Początkowo zastosowano aripiprazol doustnie w dawce 15 mg na dobę, a następnie w postaci LAI w dawce 300 mg. Uzyskano wstępną stabilizację stanu psychicznego, jednak po kilku dniach jej stan uległ pogorszeniu. Stopniowo zwiększano dawkę LAI, maksymalnie osiągając dawkowanie 600 mg co dwa tygodnie. Zaobserwowano znaczący spadek nasilenia objawów psychotycznych (wynik w skali PANSS – 75), przy braku jakichkolwiek zauważalnych objawów ubocznych. Leczenie podtrzymujące u tej pacjentki miało postać iniekcji aripiprazolu LAI, po 400 mg w oba mięśnie pośladkowe jednocześnie, co 3 tygodnie. Jakkolwiek ten przypadek może mieć bardziej

znaczenie kazuistyczne, pokazuje, że tak wysokie dawki aripiprazolu mogą być dobrze tolerowane u pacjentów w wieku podeszłym, z długą historią chorowania.

Polskie źródła nie dostarczają opisów stosowania aż tak wysokich dawek aripiprazolu, jednak dawki powyżej 20 mg na dobę są w praktyce klinicznej stosowane. Dwa polskie artykuły przynoszą opisy przypadków pacjentów, którzy wymagali stosowania wysokich dawek aripiprazolu (Szafranski, 2019; Reszczyński, 2017). U części opisywanych pacjentów nie uzyskano pełnej remisji objawowej przy dawce 15 mg na dobę i dopiero zwiększenie dawki aripiprazolu do 30 mg na dobę przyniosło odpowiedź kliniczną. Dawka ta bywa również stosowana w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z historią kilku zaostrzeń schizofrenii.

Stosowanie wysokiej dawki aripiprazolu może być też zasadne przy zamianie leku przeciwpsychotycznego w związku z zespołem metabolicznym. Może pomóc uniknąć pogorszenia stanu psychicznego często opisywanego przy zamianie innych leków przeciwpsychotycznych na aripiprazol (Antosik-Wójcińska, 2020; Chaumette, 2018). Konieczne są dalsze badania nad skutecznością i bezpieczeństwem płynącym ze stosowania wysokich dawek aripiprazolu w leczeniu schizofrenii.

Dodatkowe wskazówki mogą płynąć z raportu opracowanego przez duńskich badaczy (Christensen i wsp., 2018). Na podstawie 239 raportów przedawkowania aripiprazolu w celach samobójczych, nie opisali znaczących reakcji niepożądanych przy nadużyciu samego aripiprazolu poza sedacją. Żaden z przypadków śmiertelnych nie został powiązany z działaniem bezpośrednim aripiprazolu.

Wnioski

Aripiprazol jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem przeciwpsychotycznym. Najczęściej stosowany

jest w dawce 15 mg na dobę, jednak dawki wyższe mogą być użyteczne klinicznie. Szczególnie jest to udowodnione w przypadku epizodów maniakałnych, w których natychmiastowe włączenie maksymalnej dawki aripiprazolu może przynieść szybki efekt terapeutyczny i dobrą tolerancję leczenia. Stosowanie wysokich dawek aripiprazolu może być również korzystne u pacjentów ze schizofrenią – zwłaszcza przy braku pełnej poprawy w wypadku mniejszych dawek lub przy zmianie z innego leku przeciwpsychotycznego. Ponadto aripiprazol ze względu na dobrą tolerancję, niskie ryzyko wzrostu masy ciała i zaburzeń hormonalnych jest lekiem dobrze akceptowanym przez pacjentów. W przypadku pacjentów niewspółpracujących istnieje również możliwość zastosowania leku w postaci długodziałającej iniekcji.

Pomimo że stężenie terapeutyczne aripiprazolu ustalono na poziomie 150–210 ng/ml (Sparshatt i Taylor, 2010), nie ma przesłanek sugerujących zastosowanie badania jego poziomu w surowicy w praktyce klinicznej (Urban i Cubała, 2017). Dobieranie jego dawki powinno bardziej opierać się na odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia. Tolerancja leku nie zmienia się również przy zwiększaniu dawki. Zgodnie z zaleceniami Konsultanta Krajowego ds. psychiatrii z 2012 roku przy włączaniu aripiprazolu nie jest wymagane stopniowe zwiększanie dawki (Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii, 2012). Dlatego też warto, zwłaszcza w przypadku ostrych psychoz i epizodów maniakałnych, rozpocząć leczenie od dawki 30 mg na dobę. Ze względu na swój profil ago-, antagonisty tolerancja leku od początku może być dobra, co w perspektywie będzie się wiązać z lepszą współpracą pacjenta w leczeniu. Na podstawie przedstawionych przypadków wydaje się, że wyższe dawki (>30 mg na dobę) mogą być z powodzeniem stosowane u pacjentów ze słabą odpowiedzią na lek, ale z dobrą tolerancją, a zwiększenie dawki może wiązać się z poprawą kliniczną. ■

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

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

Authors' contributions / Wkład autorów: AJ – basic conceptual work, data collection and interpretation, literature search / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, zebranie piśmiennictwa; DD – basic conceptual work, critical reviewing, literature search, acceptance

of the final article version / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji artykułu.

References / Piśmiennictwo

1. Antosik-Wójcińska A. Aripiprazol – od wyników badań do zastosowania w praktyce klinicznej. *Psychiatr Psychol Klin* 2020; 20(1): 66–70. DOI: 10.15557/PiPK.2020.0008.
2. Bartova L, Dold M, Praschak-Rieder N, Naderi-Heiden A, Kasper S. Intramuscular maintenance treatment with ultra-high-dose long-acting injectable aripiprazole in an elderly patient suffering from chronic refractory schizophrenia: A case report. *European Psychiatry* 2016; 33(S1), S573–S573. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.2120.

3. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Abilify.
4. Chaumette B, Masson M, Barde M, Gay O, Gaillard R. Relais d'un antipsychotique par l'aripiprazole et risque d'agitation [Switching from antipsychotics to aripiprazole and risk of agitation]. *Encephale* 2018; 44(1): 88-90. DOI: 10.1016/j.encep.2017.02.007.
5. Chavez B, Poveda RA. Efficacy with high-dose aripiprazole after olanzapine-related metabolic disturbances. *Ann Pharmacother* 2006; 40(12): 2265-2268. DOI: 10.1345/aph.1H240.
6. Christensen AP, Boegevig S, Christensen MB, Petersen KM, Dalhoff KP, Petersen TS. Overdoses with Aripiprazole: Signs, Symptoms and Outcome in 239 Exposures Reported to the Danish Poison Information Centre. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 122(2): 293-298. DOI: 10.1111/bcpt.12902.
7. Clarke L, Lindenmayer JP, Kaushik S. Clozapine augmentation with aripiprazole for negative symptoms, *J Clin Psychiatry* 2006; April 67: 4.
8. Crippa A, Orsini N. Dose-response meta-analysis of differences in means. *BMC Medical Research Methodology* 2016, 16, 91. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0189-0>.
9. de Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs* 2015, 29(9), 773-799. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0278-3>
10. di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015, 11, 2635-2647. <https://doi.org/10.2147/NDT.S88117>.
11. Duggal HS, Mendhekar DN. High-dose aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67(4): 674-675. DOI: 10.4088/jcp.v67n0420c.
12. Gałecki P, Bliźniewska-Kowalska K. Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii, *Psychiatr. Pol.* ONLINE FIRST Nr 158: 1-15, Published ahead of print 30 December 2019, DOI: doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/115208.
13. Kim E, Howes OD, Kim BH, Jeong JM, Lee JS, Jang IJ, Shin SG, Turkheimer FE, Kapur S, Kwon JS. Predicting brain occupancy from plasma levels using PET: superiority of combining pharmacokinetics with pharmacodynamics while modeling the relationship. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2012; 32(4), 759-768. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.180>.
14. Leucht S, Crippa A, Sifias S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia [published correction appears in *Am J Psychiatry* 2020 Mar 1; 177(3): 272]. *Am J Psychiatry* 2020; 177(4): 342-353. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19010034.
15. Li DJ, Tseng PT, Stubbs B, *et al.* 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. DOI: 10.1016/j.pnpb.2017.06.023.
16. Mace S, Taylor D. Aripiprazole: dose-response relationship in schizophrenia and schizoaffective disorder. *CNS Drugs* 2009, 23(9), 773-780. <https://doi.org/10.2165/11310820-000000000-00000>.
17. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity?. *Current Pharmaceutical Design* 2010, 16(5), 488-501. <https://doi.org/10.2174/138161210790361461>.
18. Merk W, Kucia K. Łączne stosowanie zabiegów EW i leków psychotropowych, *Psychiatr. Pol.* 2015; 49(6): 1241-1253.
19. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American Journal of Psychiatry* 2009, 166(9), 980-991. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030312>.
20. Reszczyński R. Wyższe dawki aripiprazolu – silniejszy efekt antypsychotyczny. Doświadczenia własne w leczeniu aripiprazolem pacjentów chorujących na schizofrenię paranoidalną. *Psychiatria* 2017; 14, 4: 204-208.
21. 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. DOI:10.1177/0269881118760661.
22. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy and response: Implications for therapeutic drug monitoring. *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71(11): 1447-1456.
23. Szafranski T. 30 miligramów aripiprazolu. Tylko czy aż. *Psychiatria. Pismo dla Praktyków*; 2019, z. 4 (27): 60-62.
24. Thone J. Worsened agitation and confusion in schizophrenia subsequent to high-dose aripiprazole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19(4): 481-482. DOI: 10.1176/jnp.2007.19.4.481.
25. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2019; 76(5): 499-507. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4320.
26. Urban AE, Cubała WJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics, *Psychiatr. Pol.* 2017; 51(6): 1059-1077.
27. Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania leków przeciwpyschotycznych II generacji. Wersja poprawiona: 31.01.2012. *Psychiatr. Pol.* 2012; 46(2): 313-322.

