

Učinkovitost in varnost aripiprazola v zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije

***Efficacy and safety of aripiprazole
in patients with schizophrenia and bipolar mania***

Asist. Jure Koprivšek, dr. med.

Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Marina Vrzel, mag.farm.

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

Breda Barbič-Žagar, dr. med.

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

IZVLEČEK

Shizofrenija in bipolarna motnja spadata med hude duševne motnje, ki poslabšajo vsakodnevno funkcioniranje posameznika. Namen neintervencijskega spremljanja bolnikov s shizofrenijo ali bipolarno manijo je bil potrditi klinično učinkovitost in varnost zdravljenja z aripiprazolom (Aryzalera®) v klinični praksi ter preveriti zadovoljstvo bolnikov z zdravljenjem. Vključenih je bilo 321 bolnikov, starih $41,8 \pm 13,3$ leta. Po osmih tednih smo s kliničnim globalnim kazalnikom resnosti bolezni (Clinical Global Impression - Improvement scale, CGI-I), ki vrednoti spremembe bolnikovega stanja med zdravljenjem, potrdili statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšanje kliničnega stanja bolnikov. Med spremljanjem se je klinično stanje zaradi učinkovitega zdravljenja izboljšalo (izrazito, srednje ali neznatno izboljšanje po CGI-I) pri 80,7 % bolnikov. Zdravniki so izrazito izboljšanje ocenili pri tretjini bolnikov (33,0 %). Klinično stanje se je statistično značilno izboljšalo tudi pri bolnikih, ki so se že zdravili z novejšimi, atipičnimi antipsihotiki, in pri bolnikih, ki so ob uvedbi aripiprazola že jemali drug antipsihotik in so se z dvema antipsihotikoma zdravili še vsaj dva meseca. Ob koncu raziskave je bilo 69,2 % bolnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih. Zdravljenje so dobro prenašali, saj 78 % bolnikov med spremljanjem ni imelo neželenih učinkov. Na podlagi pridobljenih rezultatov iz neintervencijskega spremljanja lahko potrdimo, da je Aryzalera® učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje shizofrenije in bipolarne manije.

Ključne besede: shizofrenija, bipolarna motnja, zdravljenje, učinkovitost, varnost, aripiprazol

ABSTRACT

Schizophrenia and bipolar disorder are severe mental disorders, which may impair the patient's everyday functioning. Non-interventional study was conducted to demonstrate the safety and efficacy of aripiprazole (Aryzalera®) in clinical practice and to assess patient satisfaction with the treatment. The study included 321 patients aged 41.8 ± 13.3 years. After eight weeks of treatment, a significant clinical improvement was observed ($p < 0.0001$) relative to previous visit, as demonstrated by the Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I) rating scale. At the end of the study, a clinical improvement (very much, much or minimally improved on the CGI-I scale) was observed in 80.7% of the patients. One third of the patients met the criterion of very much improved. Besides, a significant clinical improvement was observed in patients previously treated with newer, atypical antipsychotics as well as in patients whom aripiprazole was prescribed in combination with another antipsychotic and remained on the therapy with both antipsychotics at least two months. At the end of the study, 69.2% of the patients were satisfied or very satisfied with the treatment with aripiprazole. The patients tolerated the treatment with aripiprazole very well, and 78% of them were without adverse events. The results of this non-interventional clinical study have demonstrated that Aryzalera® is an effective and safe medicine for the treatment of schizophrenia and bipolar mania.

Keywords: schizophrenia, bipolar disorder, treatment, efficacy, safety, aripiprazole

Uvod

Shizofrenija in bipolarna motnja spadata med najhujše duševne motnje, saj pomembno in dolgotrajno vplivata na človekovo duševnost ter njegovo spremljanje sebe in okolice, okrnjeno pa je tudi njegovo vsakodnevno funkcioniranje. Bolnikom povzročata pomembno nezmožnost. Na izid zdravljenja pomembno vplivajo soodvisni dejavniki: hitro in natančno prepoznavanje simptomov, pravilna diagnoza in takojšnje zdravljenje. Uspešnost zdravljenja in sodelovanja teh bolnikov pri zdravljenju je prav tako pomembno povezana s prenašanjem zdravila. (1, 2, 3)

Bipolarna motnja spada med razpoloženske motnje. V zadnjem desetletju jim ponovno name-

najo večjo pozornost, zlasti po raziskavah, ki so pokazale, da so pogostejše, kot so ugotavljali pred tem. Bipolarna motnja je dvakrat bolj razširjena kot shizofrenija, a je kljub temu slabo prepoznana in zato pogosto manj učinkovito zdravljena. (4)

Številne raziskave so dokazale učinkovitost antipsihotikov pri zdravljenju shizofrenije in bipolarne motnje tako v fazi bipolarne manije kot bipolarne depresije. Pri zdravljenju shizofrenije imajo prednost atipični antipsihotiki, ki postopoma zamenjujejo starejše, klasične. Atipični antipsihotiki imajo v primerjavi s tipičnimi manjšo afiniteto do dopaminskih D2-receptorjev in večjo afiniteto do serotoninjskih 5-HT_{2A}-receptorjev. Tako poleg zdravljenja pozitivnih

simptomov omogočajo tudi učinkovito zdravljenje negativnih simptomov, izboljšanje kognitivnega funkcioniranja in boljše prenašanje. (5, 6)

Aripiprazol je prvi atipični antipsihotik, ki deluje kot delni agonist dopaminskih D2-receptorjev in serotoninskih 5-HT1A-receptorjev. Kot delni agonist lahko na omenjenih receptorjih deluje kot antagonist ali agonist, odvisno od koncentracije endogenega dopamina. Omenjena sposobnost stabilizacije dopaminskega in serotoninskega sistema je posebnost aripiprazola pri zdravljenju bolnikov z duševnimi motnjami. V kliničnih raziskavah je bila dokazana uporabnost aripiprazola tako v monoterapiji kot v kombinaciji z drugimi antipsihotiki pri zdravljenju bolnikov s shizofrenijo. (6, 7, 8)

V neintervencijskem spremljanju smo spremljali učinkovitost in varnost zdravila Aryzaler[®] (aripiprazol) pri zdravljenju bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo.

Metode

Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti aripiprazola v zdravljenju shizofrenije in bipolarnе manije je potekalo v Sloveniji od oktobra 2015 do septembra 2016.

Namen spremljanja je bil potrditi učinkovitost in varnost zdravljenja shizofrenije in bipolarnе manije z aripiprazolom v klinični praksi ter preveriti zadovoljstvo bolnikov z zdravljenjem. V preiskavo so bili vključeni bolniki obeh spolov s shizofrenijo ali zmerno do hudo manično epizodo pri bipolarni motnji, stari

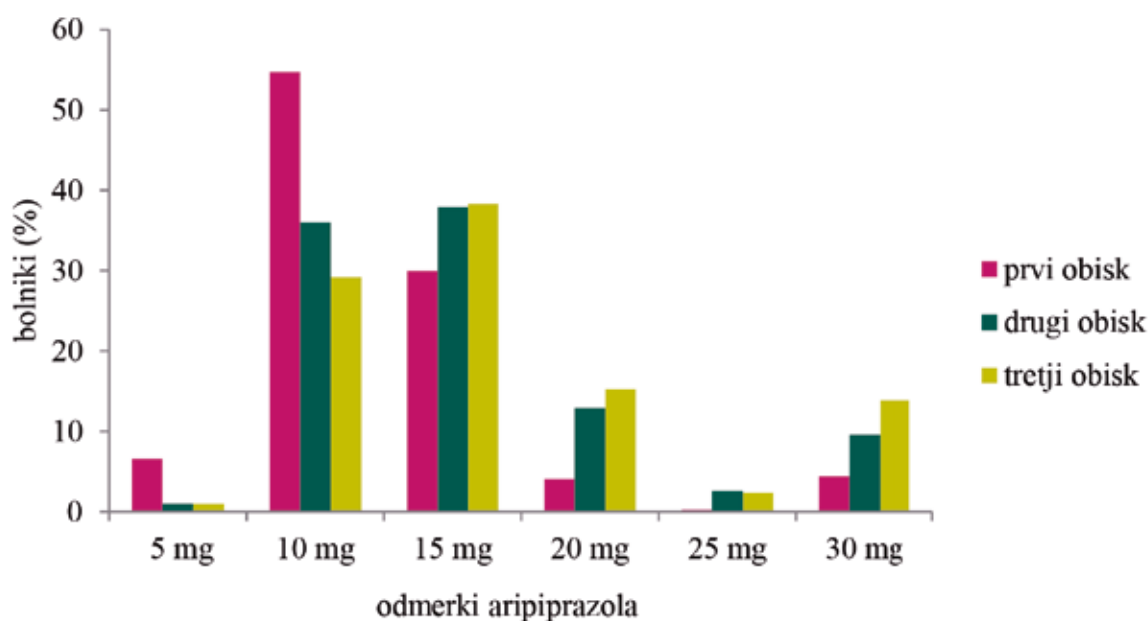
več kot 18 let. Postopek obravnave je bil standarden, kakršnega uporabljajo v vsakdanji klinični praksi. Bolniki so opravili tri obiske: začetni obisk ob uvedbi zdravila (prvi obisk), kontrolni obisk (drugi obisk) po enem mesecu in zaključni obisk (tretji obisk) po dveh mesecih. Vključenih je bilo 321 bolnikov.

Na prvem obisku smo jakost bolezni ocenjevali na podlagi kliničnega globalnega kazalnika resnosti bolezni (Clinical Global Impression - Severity scale, CGI-S), na drugem in tretjem obisku pa klinično stanje bolnika s kazalnikom izboljšanja bolezni (CGI-I). Na tretjem obisku smo beležili tudi zadovoljstvo bolnika z zdravljenjem. Neželene učinke smo beležili na kontrolnem in zaključnem obisku.

Parameter učinkovitosti je bil štet za razmernostno naključno spremenljivko. Zaradi velikega vzorca je bil za ugotavljanje statistično značilne razlike med povprečema dve meritev pri isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, za intervalne ocene povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja (IZ).

Rezultati

V statistično analizo smo vključili vseh 321 bolnikov – 151 (47,5 %) žensk in 167 (52,5 %) moških. Na tretji obisk ni prišlo 10 bolnikov, vendar smo jih zaradi zadostne količine pridobljenih podatkov vključili v analizo rezultatov. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila $41,8 \pm 13,3$ leta. 233 (72,6 %) bolnikov je imelo diagnozo shizofrenija, 79 (24,6 %) bolnikov pa diagnozo bipolarna manija. Za 9 (2,8 %) bolnikov nismo imeli podatka o diagnozi. V spremljanje je bilo



Slika 1. Odstotek bolnikov, ki so se z aripiprazolom zdravili na prvem, drugem in tretjem obisku. 84,7 % bolnikom je bil aripiprazol uveden v odmerku po 10 mg oz. 15 mg.

vključenih 63 (19,6 %) na novo diagnosticiranih bolnikov in 258 (80,4 %) bolnikov, ki so predhodno že bili na antipsihotični terapiji.

Dodatno smo izvedli dve podanalizi, in sicer analizo bolnikov, ki so predhodno (pred prvim obiskom) jemali atipični antipsihotik, ter analizo bolnikov s shizofrenijo, ki so ob uvedbi aripiprazola že jemali drug antipsihotik in so do konca zdravljenja jemali vsaj dva antipsihotika.

V prvo podanalizo je bilo vključenih 239 (74,5 %) bolnikov. Z olanzapinom se jih je zdravilo 37,6 %, z risperidonom 20,9 %, s klozapinom 14,7 % in s kvetiapiinom 13,2 %. Bolniki so se lahko zdravili z več antipsihotiki hkrati.

V drugo podanalizo je bilo vključenih 59 bolnikov s shizofrenijo, ki so jim sočasno najpogosteje predpisovali olanzapin – 19 (32,2 %) bolnikom v povprečnem dnevnem odmerku po 12,5 mg, klozapin – 15 (25,4 %) bolnikom v povprečnem odmerku po 196,4 mg, kvetiapiin – 10 (16,9 %) bolnikom v povprečnem odmerku po 245 mg ter risperidon – 7 (11,9 %) bolnikom v povprečnem odmerku po 5,1 mg. Ostali antipsihotiki so bili predpisani redkeje.

Med vsemi bolniki z bipolarno manijo so 29 (36,7 %) bolnikom aripiprazol predpisali v monoterapiji, 50 (63,3 %) bolnikom pa so ga poleg stabilizatorja razpoloženja uvedli na prvem obisku. Med bolniki z bipolarno manijo, ki so jim aripiprazol uvedli v kombinaciji s stabilizatorjem razpoloženja, je bil lamotrigin predpisan 14 (17,8 %) bolnikom, valprojska kislina 11 (13,8 %) bolnikom in litij 4 (5,1 %) bolnikom.

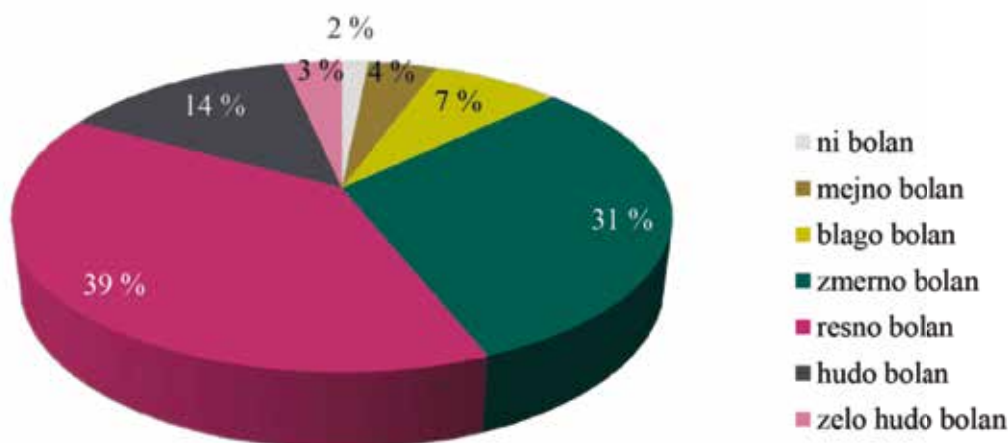
Kot razlog za izbiro aripiprazola so zdravniki navajali učinkovitost pri 208 (64,8 %) bolnikih, varnost pri 154 (48 %) bolnikih, izboljšanje negativnih simptomov

pri 120 (37,4 %) bolnikih, izboljšanje kognicije pri 117 (36,4 %) bolnikih in jemanje enkrat na dan pri 112 (34,9 %) bolnikih. Zdravniki so navajali tudi več razlogov hkrati. Tudi v obeh dodatnih podanalizah so zdravniki kot razlog za izbiro najpogosteje navajali učinkovitost, v prvi podanalizi pri 58,2 % bolnikih, v drugi podanalizi pa pri 50,8 % bolnikih.

S slike 1 je razvidno, kakšne odmerke aripiprazola so bolniki jemali ob posameznem obisku. Več kot polovici bolnikov (54,7 %) so aripiprazol uvedli v odmerku po 10 mg, 30 % bolnikov pa v odmerku po 15 mg. 14 (4,4 %) bolnikom so aripiprazol uvedli v dnevnem odmerku po 30 mg. Povprečni odmerek na prvem obisku je bil 12,5 mg, na drugem obisku 15,45 mg, na tretjem obisku 16,53 mg. Skupni povprečni dnevni odmerek aripiprazola se je med spremljanjem zdravljenja zaradi titracije zdravila pričakovano povečeval.

V podanalizi bolnikov s shizofrenijo, ki so ob uvedbi aripiprazola že jemali drug antipsihotik in so dva antipsihotika jemali vsaj dva meseca, je bil aripiprazol najpogosteje uveden v odmerku po 10 mg, in sicer 31 (52,5 %) bolnikom, 17 (28,8 %) bolnikom pa v odmerku po 15 mg.

Za oceno jakosti bolezni je bila uporabljena lestvica CGI-S, po kateri so zdravniki bolezenske znake pri bolniku ovrednotili z ocenami od 1 (ni bolan) do 7 (zelo hudo bolan). Na prvem obisku so zdravniki resnost bolezni po CGI-S ocenili s povprečno vrednostjo $4,56 \pm 1,14$ (IZ 4,43–4,69). Porazdelitev bolnikov v razrede lestvice CGI-S na prvem obisku prikazuje slika 2. Pri 84 % bolnikov je bila resnost bolezni ocenjena kot resno bolan, hudo bolan ali zelo hudo bolan. Pri 2 % bolnikov so ocenili, da niso bolni, pri 4 % bolnikov, da so mejno bolni. 180 (56,1 %)



Slika 2. Porazdelitev bolnikov v razrede lestvice CGI-S na prvem obisku. 56,1 % bolnikov je bilo zelo hudo, hudo oz. resno bolnih.

bolnikov je bilo zelo hudo, hudo oz. resno bolnih, 99 (30,8 %) bolnikov zmerno bolnih, 24 (7,5 %) bolnikov blago bolnih. 18 (5,6 %) bolnikov je bilo mejno bolnih oz. niso bili bolni, saj so že bili na antipsihotični terapiji. Pri tej skupini bolnikov so kot glavni razlog za zamenjavo terapije navajali slabšo učinkovitost ali prisotnost neželenih učinkov predhodne terapije ter možnost enostavnejšega režima jemanja.

Za ocenjevanje klinične učinkovitosti zdravljenja so zdravniki uporabili lestvico CGI-I in spremembo bolnikovega kliničnega stanja med zdravljenjem vrednotili z ocenami od 1 (izrazito izboljšanje) prek vmesne stopnje za nespremenjeno stanje do 7 (izrazito poslabšanje). Porazdelitev bolnikov v razrede lestvice CGI-I na drugem in tretjem obisku prikazuje slika 3. Do konca raziskave se je klinično stanje izboljšalo (izrazito, srednje in neznatno izboljšanje po CGI-I) pri 78,2 % bolnikih. Med drugim in tretjim obiskom se je zelo povečalo število bolnikov z izrazitim izboljšanjem – s 34 na 101. Vrednost kazalnika CGI-I se je med drugim in tretjim obiskom statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšala (povprečno z 2,6 na 2,19), za absolutno vrednost $0,38 \pm 0,92$ (IZ 0,28–0,48) in za relativno vrednost $10,04 \% \pm 54,17 \%$ (IZ 4,01–16,07 %).

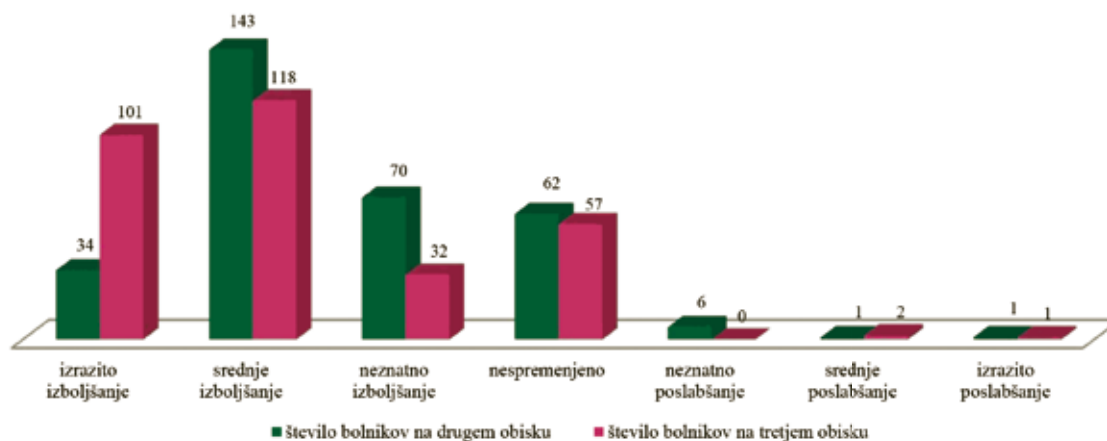
Pri bolnikih, ki so bili predhodno na atipični antipsihotični terapiji, smo podobno kot pri analizi vseh bolnikov po osmih tednih zdravljenja s kazalnikom CGI-I potrdili statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšanje kliničnega stanja. Povprečna vrednost kazalnika CGI-I se je med drugim in tretjim obiskom statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšala (povprečno z 2,73 na 2,35) za absolutno vrednost $0,35 \pm 0,95$ (IZ 0,22–0,47) in za relativno vrednost $7,58 \% \pm 59,82 \%$ (IZ 0,15–15,31 %). Na koncu raziskave se je klinično stanje izboljšalo (izrazito, srednje, neznatno

izboljšanje po CGI-I) pri 174 (72,8 %) bolnikih. Podobno kot pri spremljanju vseh bolnikov se je na tretjem obisku v primerjavi z drugim izdatno povečalo število bolnikov, ki so navajali izrazito izboljšanje po lestvici CGI-I, in sicer z 20 na 66 bolnikov.

Tudi v podanalizi bolnikov s shizofrenijo, ki so ob uvedbi aripirazola že jemali drug antipsihotik in so dva antipsihotika jemali vsaj dva meseca, smo s kazalnikom CGI-I potrdili statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšanje kliničnega stanja bolnikov. Povprečna vrednost kazalnika CGI-I se je med drugim in tretjim obiskom statistično značilno ($p < 0,0001$) izboljšala (povprečno z 2,75 na 2,34) za absolutno vrednost $-0,41 \pm 0,97$ (IZ $-0,66$ – $-0,16$) in relativno vrednost $-9,58 \% \pm 52,76 \%$ (IZ $-23,04$ – $-3,88$ %). Do konca raziskave se je klinično stanje izboljšalo (izrazito, srednje, neznatno izboljšanje po CGI-I) pri 43 bolnikih (72,9 %).

Zadovoljstvo z zdravljenjem so bolniki ocenjevali z ocenami od 1 do 5, pri čemer je vrednost 1 pomenila zelo nezadovoljen, vrednost 5 pa zelo zadovoljen. Porazdelitev bolnikov glede na zadovoljstvo z zdravljenjem prikazuje slika 4. Po dveh mesecih zdravljenja je bilo 222 (76,5 %) bolnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih, od tega je bilo 112 (34,9 %) bolnikov z zdravljenjem zelo zadovoljnih. Za 31 bolnikov nismo imeli podatka o zadovoljstvu.

V podanalizi skupine bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z atipičnimi antipsihotiki, je bilo po dveh mesecih zdravljenja 157 (65,7 %) bolnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih, od tega je bilo kar 75 (31,4 %) bolnikov z zdravljenjem zelo zadovoljnih. Za 23 (9,7 %) bolnikov nismo imeli podatka o zadovoljstvu. Podobno je bilo v skupini bolnikov, ki so ob uvedbi aripirazola že jemali drug antipsihotik in so dva antipsihotika jemali vsaj dva



Slika 3. Porazdelitev bolnikov v razrede lestvice CGI-I, ki ocenjujejo spremembo bolnikove bolezni oz. stanja, na drugem in tretjem obisku. Do konca raziskave se je klinično stanje izboljšalo pri 78,2 % bolnikih.

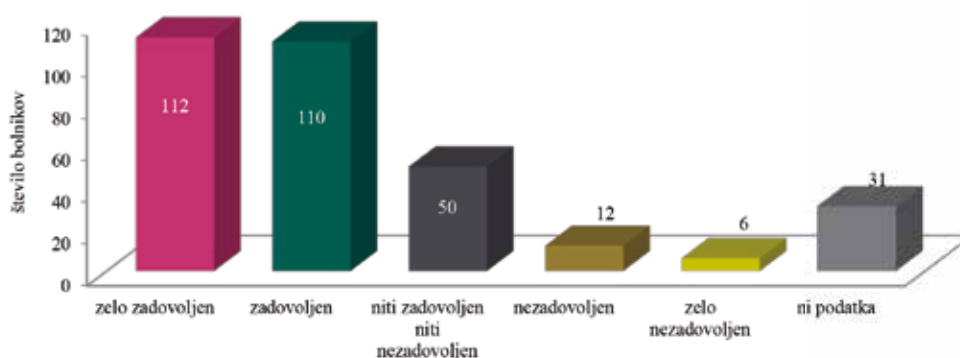
meseca. Na tretjem obisku je kar 32 (55,9 %) bolnikov navajalo, da so z zdravljenjem zelo zadovoljni oz. zadovoljni. 18 (30,5 %) bolnikov iz te podanalize je bilo z zdravljenjem zelo zadovoljnih. Za 4 (6,8 %) bolnike nismo imeli podatka o zadovoljstvu.

Varnost aripiprazola je bila ocenjena na podlagi spremljanja in vrednotenja neželenih učinkov. Zdravljenje z zdravilom Aryzalera® so bolniki dobro prenašali, saj jih 250 (77,9 %) ni imelo neželenih učinkov. Slednji so se pojavili pri 66 bolnikih, kar predstavlja 20,6 % bolnikov. Za 5 bolnikov nismo imeli podatkov o neželenih učinkih. Od teh jih je imelo 62 (19,3 %) vzorčno povezane neželene učinke (povezane z zdravljenjem z aripiprazolom). Najpogosteje so se pri bolnikih z vzročno povezanimi neželenimi učinki pojavili nemir (7,8 %), nespečnost (5,9 %), zaspanost (5,3 %), anksioznost (4,4 %), utrujenost (3,4 %) in akatizija (3,1 %). 10 (3,1 %) bolnikov je zaradi vzročno povezanih neželenih učinkov prekinilo zdravljenje.

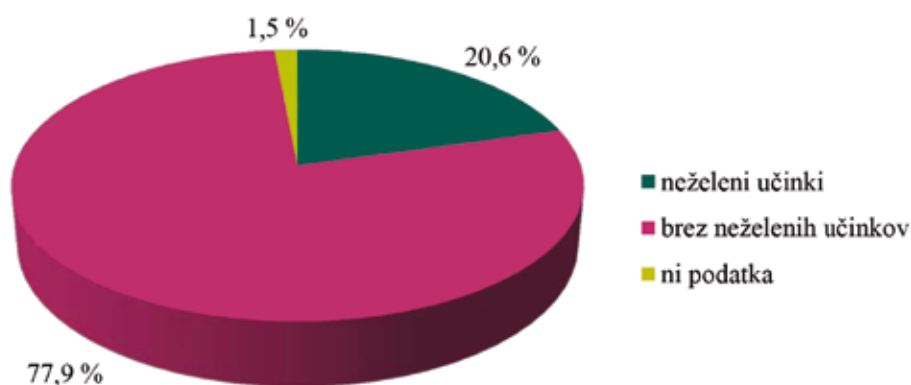
Razprava

Aripiprazol je indiciran za zdravljenje shizofrenije in bipolarnе manije pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let in več. (9) V neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti je bilo vključenih 321 bolnikov, starih 18 let in več. Vključena je bila relativno mlada populacija, stara povprečno $41,8 \pm 13,3$ leta.

V povzetku glavnih značilnosti zdravila je priporočeni začetni odmerek zdravila Aryzalera® 10 mg ali 15 mg na dan, vzdrževalni pa 15 mg na dan. (9) Pri skoraj 85 % bolnikov je bilo zdravilo Aryzalera® uvedeno v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila (to je v odmerkih 10–15 mg na dan), pri ostalih bolnikih pa v večjih odmerkih (tudi po 30 mg na dan). Na tretjem obisku je največ bolnikov še vedno jemalo 15 mg na dan (38,3 %), pričakovano pa so najpogosteje predpisovali 25 mg in 30 mg (s 4,7 % bolnikom na začetnem obisku in na 16,3 % na zaključnem obisku). Delež predpisanih odmerkov kaže, da titracija



Slika 4. Porazdelitev bolnikov v razrede glede na zadovoljstvo z zdravljenjem. Po dveh mesecih zdravljenja je bilo 76,5 % bolnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih.



Slika 5. Prenašanje aripiprazola. Bolniki so zdravljenje z aripiprazolom dobro prenašali, saj jih 78 % ni imelo neželenih učinkov.

aripirazola pri odraslih bolnikih pogosto ni potrebna.

Postopek obravnave bolnikov je bil standarden, kakršnega uporabljajo v vsakdanji klinični praksi. Pri bistveno več vključenih bolnikih (> 70 %) je bila diagnosticirana shizofrenija kot pa bipolarna manija. Zdravilo Aryzalera® je bilo učinkovito pri zdravljenju bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo, tudi pri tistih, ki so se že zdravili z drugim antipsihotikom, in pri bolnikih s shizofrenijo, ki so ob uvedbi aripirazola že jemali drug antipsihotik. Rezultati spremljanja so v skladu z rezultati predhodnih raziskav, kjer se je pokazalo, da aripirazol učinkovito zdravi bolnike s shizofrenijo, shizoafektivno motnjo in bipolarno motnjo. (10, 11)

Čeprav je bilo več kot 80 % bolnikov predhodno na antipsihotični terapiji, so zdravniki na prvem obisku pri 85 % stanje po CGI-S ocenili kot zelo hudo, hudo ali resno. Po podatkih iz literature antipsihotiki učinkovito izboljšujejo psihopatologijo bolezni, zmanjšujejo pogostost ponovitev in izboljšujejo funkcioniranje bolnika, problem pa ostaja sodelovanje bolnikov pri zdravljenju. Ocenjujejo, da do 50 % bolnikov s shizofrenijo in več kot 40 % bolnikov z bipolarno motnjo ne sodeluje pri zdravljenju. Bolniki, ki se zdravijo z atipičnimi antipsihotiki, naj bi zaradi ugodnejšega varnostnega profila bolje sodelovali kot bolniki, ki se zdravijo s klasičnimi antipsihotiki. Aripirazol kot antipsihotik tretje generacije pa omogoča

izboljšanje kliničnega stanja pri bolnikih s shizofrenijo in bipolarno manijo tako v monoterapiji kot v kombinaciji z drugim antipsihotikom oz. s stabilizatorjem razpoloženja. (3, 12, 13)

Učinkovitost in varnost zdravljenja z aripirazolom lahko podkrepimo s podatkom o zadovoljstvu bolnikov z zdravljenjem. Po dveh mesecih spremljanja je bilo več kot 75 % bolnikov zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih. Dokazali smo tudi, da so bili z zdravljenjem zadovoljni tako bolniki, ki so se predhodno zdravili z atipičnim antipsihotikom, kot bolniki, ki so ob uvedbi aripirazola že jemali drug antipsihotik. K njihovem zadovoljstvu je prispevalo tudi dobro prenašanje aripirazola, saj je bilo 78 % bolnikov brez neželenih učinkov, samo 3 % bolnikov pa so zdravljenje prekinili zaradi vzročno povezanih neželenih učinkov.

Zaključek

Na podlagi rezultatov neintervencijskega spremljanja lahko potrdimo klinično učinkovitost zdravila Aryzalera®, ki se kaže v izboljšanju povprečne ocene klinične učinkovitosti zdravljenja (CGI-I). Po osmih tednih zdravljenja se je klinično stanje pri večini bolnikov izboljšalo, prav tako so bili z zdravljenjem zadovoljni. Bolniki so zdravilo Aryzalera® dobro prenašali. Zaključimo lahko, da je zdravilo Aryzalera® učinkovito in varno za zdravljenje shizofrenije in bipolarnе manije.

Literatura

1. Kores Plesničar B. Shizofrenija – patofiziologija, etiologija, epidemiologija. Farmaceutski vestnik 2015; 66: 145–51.
2. Bačar Bole C. Farmakoterapija shizofrenije. Farmaceutski vestnik 2015; 66: 152–63.
3. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP et al. Adherence to Treatment With Antipsychotic Medication and Health Care Costs Among Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (4): 692–9.
4. Terzič D. Bipolarne afektivne motnje danes. *Farm vestn* 2015; 66: 125–29.
5. Bipolar disorder: assessment and management. Guidance and guidelines NICE [Internet]. [Citirano 6. 3. 2017]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>
6. Winans E. Aripiprazole. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60 (23): 2437–45.
7. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: A Comprehensive Review of Its Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability. *Clin ther* 2004; 26 (5): 649–66.
8. Shajahan P, MacRae A, Bashir M. Who responds to aripiprazole in clinical practice? An observational study of combination versus monotherapy. *Journal of Psychopharmacology* 2008; 22 (7): 778–83.
9. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aryzalera® (aripiprazol, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg) Slovenija
10. Tandon R, Marcus RN, Stock EG et al. A prospective, multicenter, randomized, parallel-group, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in general psychiatric practice: Broad Effectiveness Trial With Aripiprazole (BETA). *Schizophr Res* 2006; 84 (1): 77–89.
11. Fagiolini A, Maina G. Aripiprazole: a discussion on its clinical use in mania associated with bipolar I disorder. *Drugs Ther Perspect* 2008; 24 (7).
12. Bui K, Earley W, Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (7): 813–25.
13. Muzina DJ. Treatment and prevention of mania in bipolar I disorder: focus on aripiprazole. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 279–88.