

Yeni Kuşak Antipsikotiklerden Aripiprazol: Bir Gözden Geçirme

E. Serap Monkul¹, Berna Binnur Akdede²

ÖZET:

Yeni kuşak antipsikotiklerden aripiprazol: Bir gözden geçirme

Aripiprazol kullanımda olan tüm antipsikotik ilaçlardan daha farklı bir etki mekanizmasına sahip yeni bir atipik antipsikotiktir. Hem postsinaptik dopamin D2 hem de presinaptik otoresptörler üzerinden etki eden aripiprazol, bir parsiyel dopamin agonisti olarak kabul edilmektedir. Faz III karşılaştırmalı klinik çalışmalarda 15-30 mg/gün dozlarında şizofreninin akut alevlenme tedavisinde haloperidol ya da risperidon kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel belirtileri üzerinde etkili; olduğu, ekstrapiramidal yan etki açısından plasebodan farklı olmadığı gösterilmiştir. Aripiprazol kullanımı ile klinik olarak anlamlı düzeyde prolaktin yüksekliği, hiperkolesterolemi ya da kardiyak toksisite bildirilmemiş, kilo artışına yol açma olasılığı düşük bulunmuştur. Bu yazının amacı parsiyel dopamin agonizması ile ilgili temel bilgi sunmak ve aripiprazolun etkisi, farmakokinetiği ve klinik kullanımı ile ilgili çalışmaları gözden geçirmektir.

Anahtar sözcükler: Aripiprazol; atipik antipsikotikler, parsiyel dopamin agonistleri

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:198-203

ABSTRACT:

Aripiprazole: A new atypical antipsychotic drug

Aripiprazole is a new atypical antipsychotic with a distinct way of action from all currently available antipsychotic drugs. It acts on both postsynaptic dopamine D2 receptors and presynaptic autoreceptors and is considered a partial dopaminergic agonist. In phase III comparative clinical studies, aripiprazole was as effective as haloperidol or risperidone in 15-30 mg/day doses in short term treatment of acute exacerbation of schizophrenia. It is effective against positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia and has an incidence of extrapyramidal symptoms comparable to placebo. It does not seem to cause clinically significant hyperprolactinemia, hypercholesterolemia and cardiotoxicity and has a low propensity for weight gain. The aim of this review is to provide the reader with a basic knowledge of partial dopamine agonism and an update of the studies on the efficacy, pharmacokinetics and clinical use of aripiprazole.

Key words: Aripiprazole, atypical antipsychotics, partial dopamine agonists

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:198-203

GİRİŞ

Aripiprazol şizofreni tedavisinde klinisyenlere farklı bir tedavi seçeneği sağlayan yeni bir atipik antipsikotiktir. Dopamin D2 reseptörleri üzerinde parsiyel agonist etkilidir ve yeni kuşak antipsikotiklerin ilk örneği olarak kabul edilmektedir (1). Bir diğer parsiyel agonist, Eylül 2003'te faz III çalışmaları başlamış bulunan 5HT1A ve D2 reseptörleri üzerinde parsiyel agonist etkisi olan bifeprunokstur (2). Aripiprazol, Kasım 2002'den beri A.B.D.'de, Haziran 2004'ten beri de Avrupa Birliği ülkelerinde kullanılmaktadır (1,2). Bu yazıda, parsiyel agonizma kavramı, aripiprazolun farmakokinetiği, ilaç etkileşimleri ve klinik kullanımı üzerinde durulacaktır.

Etki mekanizması: parsiyel agonizma

Parsiyel agonizma kavramı yeni bir kavram değildir. Bir ilacın reseptörü üzerindeki etkisi iki temel mekanizmayla belirlenir: afinite (reseptörle geri dönüşümlü bir kompleks oluşturma) ve intrinsik aktivite de denen etkinlik (efficacy) (2). Etkinlik ilacın işlevsel bir yanıt oluşturabilme yetisidir. Bir ilaç herhangi bir reseptör üzerinde maksimum yanıt oluşturabilir (tam agonist) ya da hiçbir işlevsel etkisi olmayabilir (tam antagonist). Bir parsiyel agonist ise tam agoniste benzer ama ondan daha zayıf bir etki oluşturur (3). Parsiyel agonistler ortamda bulunan doğal agonist miktarına göre net agonist ya da net antagonist gibi davranabilirler. Ortamda hiç tam

¹Öğr. Gör. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, İzmir-Türkiye; Division of Mood and Anxiety Disorders, Department of Psychiatry, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, U.S.A.

²Doç. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. E. Serap Monkul, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Narlıdere, 35340, İzmir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-421-5606
Faks / Fax: +90-232-259-9723

Elektronik posta adresi / E-mail address: monkul@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 1 Ekim 2005 / October 1, 2005

agonist yoksa parsiyel agonist net agonist gibi davranacak, örneğin iyon kanalını kontrol eden bir nörotransmitter örneği düşünüldüğünde, kanalı istirahat haline göre açacaktır (3). Buna karşılık, ortamda tam agonist bulunduğunda parsiyel agonist net antagonist gibi davranacak, yani kanalı tam agonist durumuna göre kapatacaktır (2,3). Bu durumda bir parsiyel agonist aynı anda hem eksik nörotransmitter aktivitesini arttırabilir hem de aşırı nörotransmitter aktivitesini durdurabilir.

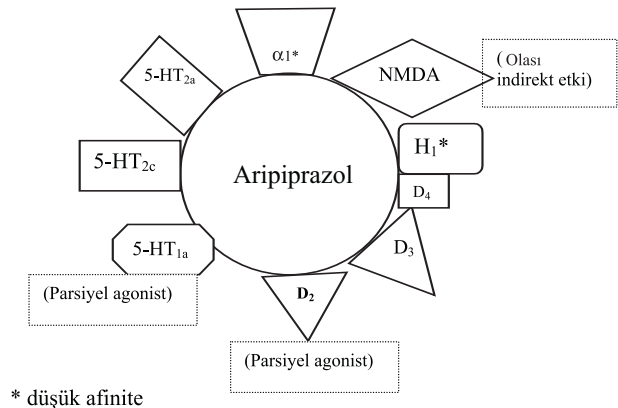
D2 reseptörlerinde intrinsik aktivite, bir bileşiğin dopamin reseptörünü uyarabilme yeteneği anlamında kullanılır. D2 reseptörü üzerinde tam agonist etkili olan dopamin ve antagonist etkili olan haloperidol, vb ilaçların arasında parsiyel reseptör aktivitesine yol açan parsiyel agonist etkili aripiprazol bulunmaktadır. Dopamin antagonistleri (birinci ve ikinci kuşak) için reseptöre bağlanma reseptör blokajı ile eş anlamlıdır ve %80'in üzerinde blokaj ekstrapiramidal yan etki ile ilişkilidir (4). 5-HT_{2a} ve 5-HT_{1a} üzerindeki etkiler ise dopamin salınımını artırır, bu ajanlarda atipiklik doza bağlıdır (5). Parsiyel dopamin agonistinde ise reseptör blokajı = bağlanma - intrinsik aktivite şeklinde bir etki vardır. Parsiyel agonist/antagonist ajanlar fazla dopamin bulunması durumunda antagonist, az dopamin bulunması halinde ise agonist olarak işlev görürler.

Parsiyel agonistlerin şizofreni tedavisindeki önemi ve aripiprazolün reseptör bağlanma özellikleri

Şizofreninin gözden geçirilmiş dopamin kuramında hiperaktif subkortikal mezolimbik dopamin yollarının şizofreninin pozitif belirtilerine yol açtığı, az çalışan mezokortikal dopamin yollarının ise negatif belirtiler ve kognitif yıkımda rol oynadığı düşünülmektedir (6). Parsiyel dopamin agonistleri frontal kortekste dopamin aktivitesini artırarak ve subkortikal bölgelerdeki aşırı aktif dopamin sistemlerini baskılayarak “dopamin dengeleyici” rol oynayabilirler (7). Parsiyel agonistlerin bu dengeleyici rolünde dopamin sentezi ve salınımını azaltan dopamin D2 ve D3 otoresptörleri önemli görünmektedir (8). Dopamin otoresptör antagonistleri olan sülpirid ve amisülpirid de limbik sistemde D2 ve D3 reseptörlerini seçici olarak bloke ederek dopamin sistemini düzenleyici bir rol oynamaktadırlar (2).

Aripiprazol, 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-pipera-

zinyl]butyloxy}-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone, şu anda kullanılmakta olan tipik ve atipik antipsikotiklerden çok farklı bir farmakolojik profile sahip olup, dopamin sistemi dengeleyici ajanların prototipi olan ilk yeni nesil antipsikotik ajandır. Pre ve postsinaptik dopamin D2 reseptörünün parsiyel agonistidir (9), D3 reseptörüne güçlü, D4 reseptörüne ise orta düzeyde afinitesi vardır (10). Parsiyel serotonin 5-HT1A ve 5-HT2C agonisti ve 5-HT2A reseptör antagonistidir (11) (Şekil 1). Parsiyel D2 reseptör agonizmasının şizofrenide mezolimbik ve mezokortikal yollarda dopaminerjik nörotransmisyonu stabilize ettiği düşünülmektedir (12). 5-HT1A reseptör parsiyel agonizması şizofreninin negatif, affektif ve bilişsel belirtilerine etki ile (11), 5-HT2A reseptör antagonizması ise negatif belirtiler üzerinde etkinlik, ajitasyon ve agresyon kontrolü ve daha az ekstrapiramidal yan etki ile ilişkilidir (13). Sonuç olarak, aripirazolun reseptör bağlanma profili hem negatif hem de pozitif belirtiler üzerinde etkinlik ve düşük yan etki riskini öngörmektedir (Şekil 1).



Şekil 1: Aripiprazolun farmakolojik profili (DeLeon 2004)

Aripiprazolun farmakokinetiği ve ilaç etkileşimleri

Aripiprazolün etkin dozu günde bir kez verilen 10-15 mg'dır, bu dozun iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Doz titrasyonu gerekli değildir ve tedavinin ilk birkaç haftası içinde ilaç etki etmeye başlar. Sitokrom P450 (CYP) 3A4 ve CYP2D6 enzim sistemleri tarafından aktif metaboliti dehydro-aripiprazole dönüştürülür, dehydro-aripiprazol D2 reseptörüne bağlanır ve ana bileşiğe benzer etki gösterir (10). Oral yoldan alındığında hızla emilir ve tepe plazma konsantrasyonuna 3 saatte ulaşır.

Oral yoldan biyoyararlanımı %87'dir, %99'u başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır (10). CYP3A4 and CYP2D6 inhibitörleri ya da CYP3A4 indükleyicileri ile verildiğinde doz ayarlanması gereklidir. Karbamazepinin aripiprazol konsantrasyonunu düşürdüğü, ketokonazol ve kinidinin ise arttırdığı bildirilmiştir (10). Fluoksetin ve paroksetinle birlikte verildiğinde bu ilaçlarla kan düzeyleri artabileceğinden aripiprazol dozunun 10 mg/gün olarak ayarlanması önerilmektedir (1). Valproat ve lityumla doz ayarlamasını gerektirecek düzeyde ilaç etkileşimi bildirilmemiştir (14). Hayvan deneylerinde anne sütüne geçtiği gözlemlendiğinden emziren annelerin kullanması tavsiye edilmemektedir.

Aripiprazolun şizofreni ve şizoaffektif bozuklukta kullanımı

Aripiprazolun şizofreninin akut döneminde ve şizoaffektif bozukluğun tedavisinde etkinliği ile ilgili kısa dönemli izlem çalışmaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Akut psikotik hastalardaki pozitif ve negatif belirtiler üzerinde haloperidol ya da risperidon kadar etkili olduğu bildirilmiştir (15). Dört yüz dört hastalık 4 haftalık çift kör bir çalışmada 20 ve 30 mg/gün dozlarında aripiprazol plasebo ve 6 mg/gün risperidon ile karşılaştırılmıştır (16). Etkinlik Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANNS) ve Klinik Değerlendirme Ölçeği (CGI) kullanılarak belirlenmiştir. Bu çalışmada her iki ilaç da bir hafta sonrasında pozitif ve negatif belirtilere etkinlik açısından plasebodan ayrılmışlardır. Risperidonun daha fazla prolaktin artışı yapması dışında ekstrapiramidal semptomlar, kilo artışı ve QTc uzaması açısından iki ilaç birbirinden farklı bulunmamıştır. Şizofreni hastalarıyla yapılmış olan beş tane kısa süreli (6 haftaya kadar) faz II ve faz III çalışmasını inceleyen bir meta-analizde (aripiprazol alan 912 hasta, haloperidol alan 201 ve plasebo alan 412 hasta) aripiprazolun iyi bir etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğu, etkisinin bir hafta içinde başladığı ve ekstrapiramidal yan etki, kilo artışı (17),

Tablo 1: Şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda kısa dönemli izlem çalışmaları (22).

Yazar	Süre (hafta)	n	Tedavi	Etkinlik	Güvenlik
Kane ve ark. 2002	4	414	aripiprazol (15, 30 mg/gün), haloperidol (10 mg/gün), plasebo	plaseboya göre aktif tedavi anlamlı olarak daha etkili	aripiprazol iyi tolere edilmiş, tedavi bırakma plasebo ve haloperidolden daha az
Stock ve ark. 2002 (meta-analiz)	4-6	1648	aripiprazol (çeşitli dozlarda), haloperidol (10 mg/gün), risperidon (6 mg/gün) plasebo	ölçülmemiş	QTc değişikliği aripiprazol ve plaseboda aynı
Carson ve ark. 2002	4-6	1648	aripiprazol (çeşitli dozlarda), haloperidol (10 mg/gün), risperidon (6 mg/gün)	ölçülmemiş	plazma prolaktin düzeyleri haloperidol ve risperidonla artmış, aripiprazolle azalmış
Lieberman ve ark. 2002	4-6	1545	aripiprazol (2-30 mg/gün), haloperidol (10 mg/gün), risperidon (6 mg/gün), plasebo	aripiprazol plaseboya üstün, aktif kontrollere eşdeğer	ölçülmemiş
Potkin ve ark. 2003	4	404	aripiprazol (20, 30 mg/gün), risperidon (6 mg/gün) plasebo	aktif tedaviler plaseboya üstün	aripiprazol iyi tolere edilmiş, en sık yan etkiler baş ağrısı, bulantı, kusma ve somnolans
Casey ve ark. 2003 (meta-analiz)	8	311	aripiprazole geçiş için 3 farklı strateji (30 mg/gün)	her üç grupta aripiprazole geçiş etkinliği arttırmış	aripiprazol her üç grupta da iyi tolere edilmiş
Marder ve ark. 2003 (meta-analiz)	4-6	1549	aripiprazol (2-30 mg/gün), haloperidol (5-20 mg/gün), plasebo	ölçülmemiş	akutiz, somnolans ve EPS haloperidol grubunda aripiprazol ya da plasebo gruplarından fazla

Tablo 2: Şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda uzun dönemli izlem çalışmaları (22)

Yazar	Süre (hafta)	n	Tedavi	Etkinlik	Güvenlik
Kujawa ve ark. 2002	52	1294	aripiprazol (30 mg/gün), haloperidol (10 mg/gün)	aripiprazole yanıt haloperidolden daha iyi	haloperidol aripiprazol kadar iyi tolere edilmemiş (daha yüksek EPS ve hiperprolaktinemi)
Kern ve ark. 2002	26	255	aripiprazol (30 mg/gün), olanzapin (15 mg/gün)	aripiprazolle sekonder sözel bellekte anlamlı iyileşme	aripiprazolle kolesterol düzeylerinde düşme ve olanzapine göre daha az kilo artışı
Jody ve ark. 2002 (meta-analiz)	26-52	1549	aripiprazol (çeşitli dozlarda), haloperidol, olanzapin	ölçülmemiş	aripiprazol haloperidole eşdeğer, olanzapinden daha az kilo artışına neden olmuş
Stock ve ark. 2002 (meta-analiz)	26-52	1549	aripiprazol (çeşitli dozlarda), haloperidol, olanzapin	ölçülmemiş	aripiprazolle QTc uzaması saptanmamış
Pigott ve ark. 2003	26	310	aripiprazol (15 mg/gün), plasebo	Aripiprazol relapsı önlemede daha etkin	plaseboya eşdeğer yan etki
McQuade ve ark. 2004	26	317	aripiprazol, olanzapin	iki ilaç aynı düzeyde etkin	aripiprazolle olanzapine göre daha az kilo artışı ve lipid profili bozulması

prolaktin yükselmesi, QTc uzaması ve sedasyon yapma potansiyelinin düşük olduğu bildirilmiştir (18).

Uzun dönemli (26 ve 52 haftalık) izlem çalışmalarında (Tablo 2), aripiprazolün şizoreninin relapsı önleme, yan etkilerin en aza indirilmesi, yaşam kalitesi ve psikososyal işlevselliğin artırılması gibi boyutları içeren idame tedavisinde plasebo ve haloperidolden üstün olduğu gözlenmiştir (19).

Bir başka antipsikotik alan hastalarda aripiprazole geçişle ilgili bir 8 haftalık açık izlem çalışması yapılmıştır (20). Bu çalışmada geçiş için üç farklı yöntem kullanılmıştır: (1) İlk antipsikotiği ani kesme ve hemen 30 mg/gün aripiprazol başlama (2) 30 mg/gün aripiprazolü hemen başlama ve ilk antipsikotiği iki hafta içinde azaltarak kesme (3) İlk antipsikotiği iki hafta içinde azaltarak keserken yine iki haftalık sürede aripiprazol dozunu kademeli olarak 30 mg/gün'e çıkarma. Çalışma sonucu her üç yöntemin de güvenle kullanılabileceği göstermiştir (20).

Tedaviye dirençli şizofrenide aripiprazolün yeri konusunda ön veriler dışında çalışma bulunmamaktadır (1). Benzer şekilde, 18 yaşından küçük şizofreni hastalarında kullanımına dair veri olmaması nedeniyle mutlaka kullanılacaksa 15 mg/gün ve altı dozlar önerilmektedir (1).

Aripiprazolün duygudurum bozukluklarında kullanımı

Aripiprazolün akut manide etkinliği konusunda yapılmış iki randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. İki yüz altmış iki hastanın dahil edildiği bir faz II-1 çalışmasında (21) aripiprazol (30 mg/gün) plasebo ile karşılaştırılmış olup şiddetli ve tedaviye dirençli manisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Çalışmacılar Young Mani Ölçeği (YMRS) ve Klinik Global İzlenim puanları ile aripiprazolün plaseboya göre anlamlı düzeyde daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. 12 haftalık bir çift kör, aktif kontrol çalışmasında Bourin ve arkadaşları (22) manik (n= 309) ve karma (n= 38) atak hastalarında aripiprazol ve haloperidolu karşılaştırmışlardır. Tedaviye yanıtın YMRS puanlarında %50 ve üzeri düşüş ile belirlendiği bu çalışmada aripiprazol grubunda tedaviye yanıt oranı (%50) haloperidole grubundan (%28) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar aripiprazolün akut manide 20-30 mg/gün dozlarında etkin olduğunu göstermektedir.

Aripiprazolün anksiyete bozukluklarında kullanımı

Sekiz obsesif kompulsif bozukluğu olan hasta ile yapılmış, açık uçlu ve aripiprazolün 10-30 mg/gün doz-

larda monoterapi olarak kullanıldığı bir çalışmada YBOCS puanlarında anlamlı bir düşüş ve özellikle kompulsif davranışlarda anlamlı bir düzelme saptanmıştır (23). Yakın dönemde yapılan retrospektif bir başka çalışmada seçici serotonin geri alım inhibitörlerine yetersiz yanıt veren unipolar depresyon veya anksiyete bozukluğu hastalarında tedaviye 15-30 mg/gün aripiprazol eklenmesinin CGI puanlarında anlamlı düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (24).

Etkinlik ve tolerabilite

Aripiprazole başlanmadan önce rutin laboratuvar tetkikleri (hemogram, biyokimya, vb.) yapılmalıdır, fakat özel bir teste gerek yoktur (1). İyi tolere edilen bir ilaçtır, plaseboya göre %5 ve üzeri insidansla gözlenen en sık bildirilmiş yan etkiler insomni, tremor, akatizi, bulantı ve kusmadır (18,19,25). Bildirilen bu yan etkiler genelde hafif-orta düzeydedir ve tedavinin ilk haftasından sonra kaybolma eğilimindedir. Gastrointestinal yan etkiler için ilacın yemeklerden sonra alınması ya da dozun azaltılması önerilmektedir (1). Aripiprazol, haloperidol ve plaseboyu karşılaştıran 4 haftalık (15) ve 26 haftalık (19) iki ayrı çalışmada EPS insidansı plasebo ile aynı bulunmuştur.

Kardiyak bozukluğu ya da kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda aripiprazolle QTc uzaması gözlenmemiştir (26). Yirmi altı haftalık bir çalışmada plasebo ile karşılaştırılmış ve glukoz ya da lipid düzey-

lerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (19). Olanzapin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinin olanzapinle aripiprazolden anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (17).

Aripiprazolun aşırı dozda alınması ile ilgili literatürde yayınlanmış olgu sunumu yoktur. Firmanın ilaç piyasaya sürülmeden önce yaptığı çalışmalarda 7 adet aşırı doz alım olgusu bildirilmiştir (27). 180 mg ve üzeri aripiprazol alan iki hastada yan etkiler somnolans ve kusma olarak belirtilmiştir, vital bulgular, elektrokardiyografi ya da kan tablosu değişiklikleri bildirilmemiştir (27).

Sonuç

Aripiprazol şizofreni tedavisinde elimizdeki tek parsiyel dopamin agonistidir. Parsiyel dopamin agonizmasının psikiyatrik bozuklukların tedavisinde sağlayacağı avantajlar konusunda henüz net bir fikir yoktur. Aripiprazol, şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel belirtileri üzerindeki etkinliği ve elverişli yan etki profili nedeniyle kullanışlı bir alternatif antipsikotik ilaç olarak görünmektedir. Özellikle kilo artışı, sedasyon ve ekstrapiramidal belirtiler nedeniyle diğer antipsikotikleri uzun dönem tolere edemeyecek hastalarda bir seçenek olarak düşünülmelidir. Aripiprazolle kronik tedavinin etkileri, güvenliği ve etkinliğini belirlemek amacıyla atipik antipsikotiklerle karşılaştırmalı uzun dönem izleme çalışmaları gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Travis MJ, Burns T, Dursun S, Fahy T, Frangou S, Gray R, Haddad PM, Hunter R, Taylor DM, Young AH. Aripiprazole in schizophrenia: consensus guidelines. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 485-495
2. Bolonna AA, Kerwin RW. Partial agonism and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 7-10
3. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology : neuroscientific basis and practical applications*. 2nd Edition. Cambridge University Press 2000, Cambridge UK, pages:77-87
4. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514-520
5. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 286-293
6. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 660-669
7. Tamminga CA. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *J Neural Transm* 2002; 109: 411-420
8. Grunder G, Carlsson A, Wong D. Mechanisms of new antipsychotic medications. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 974-977
9. 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 D₂ dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 381-389
10. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004; 26:649-666
11. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor. *Eur J Pharmacol* 2002; 441: 137-140
12. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics: Part 1. 'Goldilocks' actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 841-842

13. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (suppl 2): 106S-115S
14. Citrome L, Josiassen R, Bark N, Salazar DE, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 89-93
15. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 763-771
16. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 681-690
17. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 18): 47-56
18. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, Saha A, Ali M, Iwamoto T. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003; 61:123-136
19. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1048-1056
20. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;166: 391-399
21. Keck PEJr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G, and the Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1651-1658
22. Bourin M, Auby P, Swanink R et al. Aripiprazole vs haloperidol for maintained treatment effect in acute mania. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 17-22 Mayis, 2003, San Francisco, California
23. Connor KM, Payne VM, Gadde KM, Zhang W, Davidson JR. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:49-51
24. Worthington JJ III, Kinrys G, Wygant LE, Pollack MH. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 9-11
25. Naber D & Lambert M. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic with a different pharmacological mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 1213-1219
26. Stock E, Saha A, Brunell L, et al. Meta-analysis of cardiac safety with aripiprazole. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5 (Suppl): S186
27. Abilify (aripiprazol) [prospektüs]. Princeton. NJ: Bristol-Meyers Squibb, Ağustos 2003