

ARIPIPAZOL – ANTIPSYCHOTIKUM S NOVÝM FARMAKODYNAMICKÝM ÚČINKEM

Daniela Fialová

Geriatrická klinika 1. LF a VFN, Praha

Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

Aripiprazol je antipsychotikum s novými farmakodynamickými vlastnostmi. Účinkuje jako parciální agonista dopaminergních a serotoninergních receptorů, zatímco dosud podávaná antipsychotika plně inhibovala dopaminergní přenos. V klinické praxi je podávání aripiprazolu provázeno nižším výskytem nežádoucích účinků, které bývají časté i při léčbě atypickými antipsychotiky (např. nárůst glykémie, cholesterolemie, prolaktinémie, tělesné hmotnosti, prodloužení QTc intervalu a extrapyramidové reakce). Klinické studie prokazují vyšší účinnost aripiprazolu ve srovnání s placebem a srovnatelnou účinností s atypickými antipsychotiky v terapii pozitivních i negativních příznaků schizofrenie, schizoafektivních poruch, akutní mánie a psychotických projevů u demencí.

Klíčová slova: aripiprazol, antipsychotikum, účinnost, bezpečnost, farmakologie.

ARIPIPAZOL – ANTIPSYCHOTIC WITH A NEW PHARMACODYNAMIC EFFECT

Aripiprazol is an antipsychotic agent with new pharmacodynamic properties. It has a partial agonistic activity to dopaminergic and serotoninergic receptors while until now used antipsychotic agents fully inhibited dopaminergic transmission. In the clinical practice, use of aripiprazol is accompanied with significantly lower incidence of adverse drug reactions frequently observed also during the treatment with atypical neuroleptics (e.g. increase in glycemia, cholesterolemia, prolactinemia, body weight, QTc interval prolongation, extrapyramidal symptoms). Clinical studies document significantly higher efficacy of aripiprazol comparatively to placebo and similar efficacy to atypical neuroleptics in the treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia, schizoaffective disorders, acute mania and of psychotic symptoms in dementia.

Key words: aripiprazol, antipsychotic agent, efficacy, safety, pharmacology.

Atypická antipsychotika v klinické praxi

Atypická antipsychotika s příznivějším profilem nežádoucích účinků v porovnání s klasickými antipsychotiky nabízejí výhodnější alternativu léčby psychotických projevů u pacientů s demencí. Patří k dosud nejčastěji užívaným lékům v terapii psychóz, agresivity a agitovanosti u seniorů pro nižší výskyt sedace, ortostatické hypotenze a pádů, anticholinergních nežádoucích účinků a tardivních dyskinezí (1). Při podávání atypických antipsychotik mohou jiné nežádoucí účinky limitovat jejich klinické užití, např. nárůst tělesné hmotnosti, hyperprolaktinémie, poruchy glukózového a lipidového metabolismu, prodloužení QTc intervalu a výskyt extrapyramidových reakcí (2).

Pozornost FDA byla v poslední době soustředěna také na riziko cerebrovaskulárních příhod popisované při dlouhodobé léčbě atypickými antipsychotiky ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích u starých pacientů s demencí. Zejména u uživatelů risperidonu a olanzapinu bylo popsáno 2–3x vyšší relativní riziko cerebrovaskulárních příhod v porovnání s terapií klasickými antipsychotiky. Novější rozsáhlé retrospektivní studie (1,4 milionů pacientů, 11 400 uživatelů atypických antipsychotik), které byly kontrolovány

na velký počet dosud známých zavádějících faktorů, vyvracejí tyto obavy a upozorňují na možné zkreslení výsledků předchozích studií vyšším zastoupením pacientů s vaskulární demencí a rizikovými faktory cévní mozkové příhody ve skupině léčené atypickými antipsychotiky (3).

Přes stále vysokou incidenci nežádoucích účinků představovala dosud atypická antipsychotika, uvedená na trh v 90. letech, nejbezpečnější alternativu léčby s ohledem na dříve užívané terapeutické postupy – např. elektrokonvulzivní terapii z 30. let 20. století a terapii klasickými antipsychotiky od 50. let 20. století (2). V roce 2002 byl v USA registrován nový přípravek v této lékové skupině – aripiprazol (Abilify®, Bristol-Myers Squibb), antipsychotikum s odlišným farmakodynamickým účinkem, které zatím v klinických studiích vykazuje příznivější bezpečnostní profil ve srovnání s atypickými antipsychotiky (4). Přípravek Abilify je registrován v současné době kromě USA také v Evropské unii, tedy i v České republice a na Slovensku (od 4. června 2004).

Farmakodynamický účinek léčiva

Aripiprazol byl syntetizován v roce 1988 a v preklinickém testování prokázal řadu

příznivých vlastností. Úspěch byl v tomto ohledu přisuzován odlišné farmakodynamické aktivitě. Na rozdíl od ostatních antipsychotik redukuje, ale neblokuje zcela dopaminergní přenos v centrálním nervovém systému. Od dopaminergních agonistů a antagonistů se léčivo liší tím, že pouze parciálně agonizuje dopaminové a serotoninové receptory – bývá proto označován jako „dopaminový a serotoninový stabilizátor“. Při vysoké hladině dopaminu snižuje dopaminový přenos, při nízké hladině ho naopak zesiluje – tj. nachází-li se dopaminový receptor ve stavu hyperstimulace, částečná agonizace léčivem znamená spíše inhibici receptoru, pokud je stimulace receptoru nízká, aripiprazol zvyšuje aktivitu přenosu (obrázek 1) (4, 5).

V preklinických studiích bylo prokázáno, že ani při 90 % obsazenosti receptorů léčivem se neprojeví extrapyramidové nežádoucí účinky. Kromě schopnosti vazby k dopaminovým D2 receptorům ovlivňuje léčivo parciálně agonisticky pravděpodobně i D3 a D4 receptory, serotoninové 5-HT1A receptory a antagonizuje 5-HT2A a 2C receptory. Byl popsán antagonistický vliv také na alfa1 a H1 receptory (6). Tabulka 1 uvádí srovnání farmakodynamické aktivity aripiprazolu s jinými antipsychotiky (4).

**Farmakokinetické vlastnosti
a interakce**

Aripiprazol představuje účinnou látku s vysokou biologickou dostupností (87%), která snadno proniká lipofilními bariérami a snadno se distribuuje do periferních tkání ($V_d = 4,9$ l/kg). Biologická dostupnost není ovlivněna příjmem potravy, může dojít pouze k prodloužení nástupu maximální plazmatické koncentrace (t_{max}), pokud je léčivo podáváno s jídlem. Nalačno bývá t_{max} dosažena po 3–5 hod po perorálním podání. Vazba aripiprazolu na plazmatické bílkoviny je vysoká (99 %) a dlouhý eliminační poločas

($t_{1/2} = 75$ hod) umožňuje podávání přípravku jednou denně. Biotransformace účinné látky probíhá přes izoenzymy cytochromu P450, převážně izoenzymy CYP2D6 a CYP3A4, kde dochází k dehydrogenaci a hydroxylaci léčiva, izoenzym CYP3A4 hraje též roli v N-dealkylaci účinné látky. Metabolit dehydroaripiprazol je biologicky účinný. Eliminace léčiva probíhá jaterní a renální cestou, přičemž v nezměněné formě se z organismu vylučuje pouze 19 % účinné látky. Při jaterním a ledvinovém selhávání nebo při podávání seniorům byla zaznamenána vyšší expozice léčivem (nárůst plochy pod křivkou koncentrací

race o 15–30 %). Dle dosavadních znalostí by však tyto podmínky neměly vyžadovat změnu dávkování.

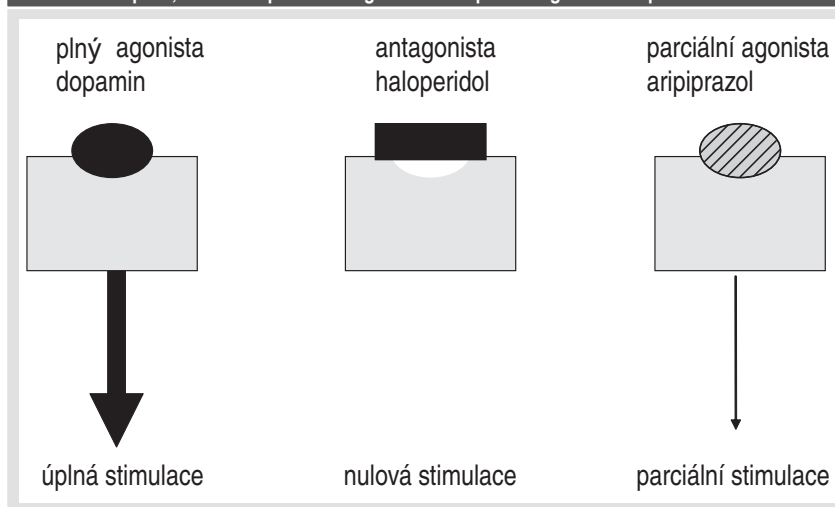
Výrazné prodloužení plazmatického poločasu je popisováno u pomalých metabolizátorů (až na 146 hod.) a při kombinaci léčiva se silnými inhibitory izoenzymu CYP3A4 (ketokonazol, nefazodon, itraconazol, fluoxetin) nebo izoenzymu CYP2D6 (paroxetin, fluoxetin, cimetidin). Látky indukující izoenzym CYP3A4 (např. karbamazepin, extrakty z třezalky tečkované) mohou naopak snižovat plazmatické koncentrace. Vzhledem k afinitě k histaminovým receptorům se předpokládá potenciál léčiva k interakcím se sedativními látkami. Ačkoliv při testování s alkoholem nebyla pozorována významně vyšší sedace, přesto se nedoporučuje kombinovat léčivo s alkoholem a opatrnost je nezbytná při současném podávání sedativních léčiv (7, 8).

Nežádoucí účinky

V krátkodobých studiích nebyl u pacientů léčených haloperidolem, aripiprazolem nebo placebem pozorován významný rozdíl v počtu nemocných, kteří odstoupili ze studie z důvodu nežádoucích účinků (aripiprazol 7 % versus haloperidol 8 % versus 10 % placebo) (tabulka 3). Výskyt nežádoucích účinků – zejména spavosti, žaludeční nevolnosti, nauzey a zvracení – se významně snížil po dvou týdnech léčby a zpravidla nebyl vázán na velikost podané denní dávky s výjimkou psychomotorického útlumu (9). Bylo hlášeno několik ojedinělých případů neuroleptického maligního syndromu při terapii aripiprazolem (10).

A) Metabolické nežádoucí účinky

V analýzách krátkodobých studií nebyl pozorován rozdíl mezi aripiprazolem a placebem ve zvýšení hladin cholesterolu, zatímco u pacientů léčených haloperidolem byl nárůst cholesterolémie statisticky významný (u aripiprazolu o 1 mg/dl, u placeba o 3 mg/dl, u haloperidolu o 8 mg/dl).

Obrázek 1. Úplná, nulová a parciální agonizace dopaminergního receptoru**Tabulka 1. Srovnání farmakodynamické aktivity antipsychotik, vazebnost antipsychotik k receptorovým místům (K_i v nM) (4)**

Receptor	haloperidol	clozapin	risperidon	olanzapin	quetiapin	ziprasidon	aripiprazol
D1	210	85	430	31	455	525	412
D2	0.7	126	4	11	160	5	0.55
D3	2	473	10	49		7	9.2
D4	3	35	9	27		32	259
5-HT1A	1100	875	210	>10 000	2800	3	17.3
5-HT2A	45	16	0.5	4	295	0.4	20.1
5-HT2C	>10 000	16	25	23		1	6.5
α_1	6	7	0.7	19	7	11	57
H1	440	6	20	7	11	50	13.1

Tabulka 2. Farmakokinetické parametry dosavadních atypických neuroleptik a aripiprazolu (upraveno podle 2)

		antagonisté serotoninových a dopaminergních receptorů (SDA)				multireceptorová antipsychotika (MARTA)			parciální agonista dopaminergních a serotoninových receptorů
		risperidon (hlavní metabolit)	ziprasidon	iloperidon	sertindol	clozapin	olanzapin	quetiapin	aripiprazol
čas dosažení c_{max}	t_{max} (h)	1–1,5 (3)	4,7	2–4	10,1	3–4	5–6	1–1,8	3–5
biologický poločas eliminace	$t_{1/2}$ (h)	3,6 (22)	4–10	9–14	55–90	16	30	7	75–146
čas dosažení ustálené plazmatické koncentrace	t (dny)	4–6	1–3	3–4	7–14	4–8	5–7	1–2	14
distribuční objem	V_d (l/kg)	1–1,5	2,3	?	20–40	2–5	10–20	10	4,9
vazba na bílkoviny	%	90 (70)	99	90	99	>90	93	83	99
aktivní metabolit		ano	ne	ano	ano	ano	ano	ano	ano
izoenzym CYP450		2D6 (3A4)	3A4 (2D6)	3A4, 2D6, 1A2	3A4, 2D6	1A2, 2D6, 3A4	1A2, 2D6, 2C19	3A4	3A4, 2D6

Podobně vliv léčiva na zvýšení glykémie (≥ 200 ng/ml) se v krátkodobých studiích nelišil ve skupině pacientů léčených aripiprazolem od placebo a byl významně nižší ve srovnání s haloperidolem (1,4% aripiprazol, 1,3% placebo, 2,7% haloperidol). V 26týdenní studii sledující hodnoty parametrů metabolického syndromu – glykémie nalačno, glykosylovaný hemoglobin, celkový cholesterol, HDL, LDL cholesterol a triacylglyceroly, se v žádném z těchto parametrů nelišila skupina pacientů léčených aripiprazolem od placebové skupiny. Podrobnější logistická regresní analýza těchto dat při zohlednění zavádějících faktorů (věk, glykémie, cholesterolémie, BMI, systolický krevní tlak) potvrdila velmi nízké riziko vzniku DM II. typu po 7,5 letech léčby ($0,3\% \pm 2,5\%$ aripiprazol, $6,4\% \pm 3,2\%$ placebo, $p=0,1$) (4).

B) Vliv na prolaktinémii a tělesnou hmotnost

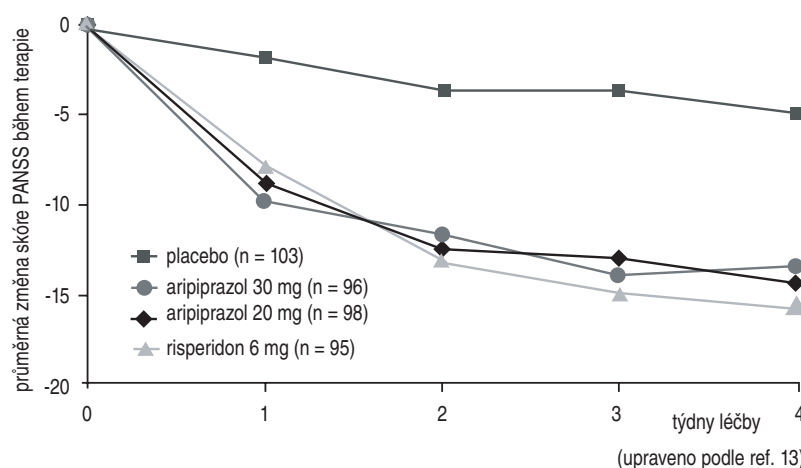
V krátkodobých studiích u schizofreniků a pacientů se schizoafektivní poruchou byl pozorován příznivý vliv aripiprazolu na hladiny prolaktinémie. Při sledování více jak 1300 nemocných po dobu 4–6 týdnů byly patologické hodnoty prolaktinémie (>20 ng/ml u mužů a >27 ng/ml u žen) zaznamenány u 89% pacientů léčených risperidonem, 54% nemocných léčených haloperidolem a 1,8% pacientů užívajících aripiprazol. Aripiprazol spíše snižoval hodnoty prolaktinémie, které se však stále pohybovaly v terapeutickém rozmezí (11, 12). V metaanalýzách krátkodobých studií (>1600 pacientů) byl pozorován při podávání aripiprazolu nárůst tělesné hmotnosti srovnatelný s léčbou haloperidolem a nižší v porovnání s risperidonem (nárůst u aripiprazolu o 0,7 kg, u haloperidolu o 0,6 kg a u risperidonu o 1,3 kg) (14).

C) Kardiovaskulární a centrální nežádoucí účinky

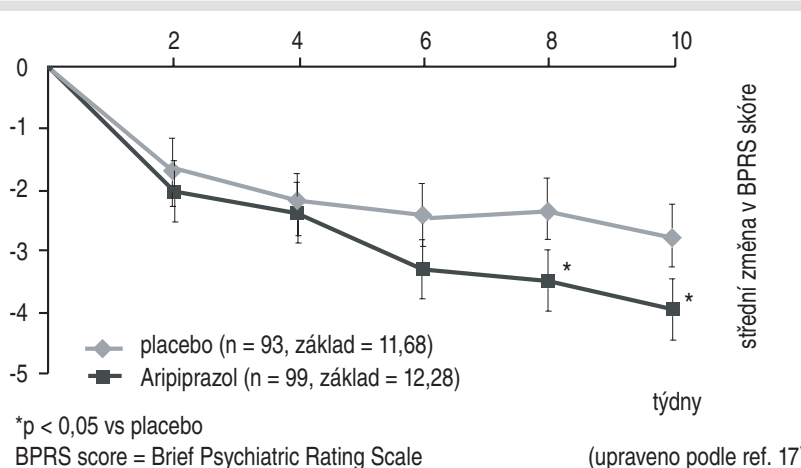
Při terapii aripiprazolem byl zaznamenán nízký výskyt ortostatické hypotenze (2%) (9). Ve studiích hodnotících vliv aripiprazolu na prodloužení QTc intervalu se průměrná hodnota prodloužení QTc intervalu nelišila od výsledků placebové skupiny. Prodloužení QTc intervalu o více jak 30 ms bylo pozorováno méně často než při terapii haloperidolem a risperidonem (4,3% aripiprazol, 5,5% placebo, 7,8% haloperidol, 10,5% risperidon), ale ne častěji než při podávání placebo (4).

Výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků nebyl v krátkodobých studiích častější než u pacientů léčených placebem nebo risperidonem, ale byl nižší v porovnání s haloperidolem (21,1–31,5% aripiprazol, 31% risperidon, 19,4% placebo, 43,5% haloperidol) (4, 15).

Obrázek 2. Aripiprazol a risperidon v terapii schizofrenie



Obrázek 3. Aripiprazol v terapii psychotických příznaků u Alzheimerovy demence



Tabulka 3. Nežádoucí účinky aripiprazolu ve srovnání s haloperidolem a placebem (incidence $> 10\%$) (4)

nežádoucí příznak	výskyt (%)		
	placebo (N = 413)	aripiprazol (N = 926)	haloperidol (N = 200)
cefalgie	24,5	31,7	29
agitovanost	34,6	31	36
anxieta	24	25,1	33
insomnie	18,6	24,1	24
dyspepsie	15,5	14,8	10,5
nauzea	9,7	14	11
vomitus	7	12	11,5
somnolence	8	11	20,5
obstipace	7,7	10,3	10
akatie	6,8	10	18
extrapyramidová syndrom	5,8	6	19,5

D) Teratogenita

Teratogenní působení aripiprazolu, pozorované v preklinických studiích, zatím nebylo prokázáno u člověka. Přípravek je řazen FDA k látkám kategorie C, kde riziko teratogenity u člověka není vyloučeno. Při testování na potkaních byla popsána prostupnost léčiva do mateřského mléka a nedoporučuje se jeho podávání kojícím

a těhotným ženám. Intoxikace aripiprazolem byly pozorovány pouze ve vysokých dávkách (180 mg, terapeutické dávky 2–30 mg) a k hlavním projevům patřily gastrointestinální potíže (nauzea, zvracení), somnolence až sopor. Specifické antidotum není známo a proto se doporučuje gastrická laváž, podání vysokých dávek černého uhlí a monitorování vitálních funkcí (7, 8).

Indikace a dávkování**A) Terapie schizofrenie a schizoaфекtivních poruch**

Aripiprazol byl registrován v USA a v zemích EU pro terapii schizofrenie a schizoaфекtivních poruch. Ve Spojených státech je od září tohoto roku platná indikace aripiprazolu v terapii akutní mánie. Dobrá účinnost a tolerabilita přípravku u bipolární afektivní poruchy a psychotických příznaků u demencí pravděpodobně může vést v budoucnu k rozšíření indikačního spektra přípravku o tyto indikace.

Z metaanalýz čtyř krátkodobých dvojitě slepých randomizovaných studií, kde byl aplikován aripiprazol v denní dávce 15 mg u 1 545 pacientů se schizofrenií a schizoaфекtivní poruchou, bylo léčivo významně účinnější než placebo v ovlivnění pozitivních příznaků schizofrenie (měřeno průměrným skórem škály PANSS) (obrázek 2) (13). S výjimkou jedné studie byla prokázána i účinnost na negativní příznaky schizofrenie. Aripiprazol ve srovnání s placebem a haloperidolem pozitivně ovlivňoval anxieta a depresivní symptomy. K častějším nežádoucím účinkům patřila mírná ospalost (4, 13).

V dlouhodobých studiích byl sledován vliv léčiva na neurokognitivní funkce u pacientů se schizofrenií a schizoaфекtivní poruchou – 30 mg aripiprazolu nebo 15 mg olanzapinu denně po dobu 26 týdnů. Celkové zlepšení neurokognitivních funkcí bylo prokázáno u obou léčených skupin (18).

B) Terapie psychotických projevů u pacientů s demencí, terapie akutní mánie

Účinnost aripiprazolu v terapii psychotických příznaků u pacientů s Alzheimerovou demencí byla testována ve 3 dvojitě slepých randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích (jedna studie u ambulantních, dvě studie u institucionalizovaných seniorů). Aripiprazol byl stupňovitě titrován z dávky 2 mg na dávku 15 mg po dobu 10 týdnů terapie. U 208 ambulantních seniorů byl zaznamenán statisticky významný pokles psychotických projevů po 6 týdnech terapie oproti placebu. V této době většina nemocných užívala dávky 5–10 mg (obrázek 3) (20). U 436 institucionalizovaných seniorů bylo zaznamenáno významné snížení psychotických příznaků v 6. týdnu terapie (škálou Brief Psychiatric Rating Scale–BPRS) a zlepšení agitovanosti a nálady (21).

V dvojité slepé studii u 347 nemocných s manickou nebo smíšenou fází bipolární

afektivní poruchy byla srovnávána terapie aripiprazolem v dávce 15 mg denně a haloperidolem 10 mg/den po dobu 12 týdnů. Ačkoliv po 3 týdnech terapie nebyl zjištěn významný rozdíl v účinnosti mezi oběma terapeutickými postupy, ve 12. týdnu dosáhlo zlepšení signifikantně více pacientů po aripiprazolu než po haloperidolu (50% aripiprazol, 28% haloperidol, $p < 0,001$). Aripiprazol prokazuje zatím v klinických studiích při terapii akutních mánií dobrou účinnost (4, 22).

Závěr

Aripiprazol je antipsychotikum nové generace, které se farmakodynamickými vlastnostmi významně liší od dosavadních atypických antipsychotik, neboť působí jako parciální agonista dopaminových D2 a D3 receptorů i serotoninových receptorů. Jeho klinickou předností je nižší výskyt nežádou-

cích účinků, častých při léčbě atypickými antipsychotiky, např. extrapyramidových reakcí, nárůstu hmotnosti, zvýšení prolaktinémie, glykémie, cholesterolemie a prodloužení QTc intervalu. Aripiprazol vykazuje srovnatelnou účinnost s risperidonem a olanzapinem v ovlivnění pozitivních i negativních příznaků schizofrenie a současně příznivě ovlivňuje kognitivní funkce a afektivní symptomatologii. Podobně jako jiná antipsychotika účinkuje antimanicky a provedené studie poukazují na dobrou účinnost přípravku u akutních mánií. Nadějně se jeví podávání léčiva také u demenčních pacientů s psychotickými projevy. V současné době jsou vyvíjena a testována další léčiva s podobnými farmakodynamickými vlastnostmi a prováděny klinické studie, které mají přinést více průkazů o účinnosti a bezpečnosti léčiva.

Literatura

1. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004; 329(7457): 75.
2. Švestka J. Nová (atypická) antipsychotika 2. generace. *Remedia* 1999; 9 (reprint): 366–386.
3. Hermann N, Mandami M, Lancot K. Atypical Antipsychotics and Risk of Cerebrovascular Accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1113–1115.
4. Švestka J. Aripiprazol – antipsychotikum nové generace s jen parciální agonizací dopaminových D2/D3 a serotoninových 5-HT1A receptorů. *Psychiatrie* 2003; 7 (4): 279–289.
5. Gupta S, Masand P. Aripiprazole: review of its pharmacology and therapeutic use in psychiatric disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2004; 16(3): 155–166.
6. Gründer G, Medori M, Kungel M, McQuade R, Kikuchi T. Aripiprazol: Pharmacology of a new antipsychotic (abstract). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252 (suppl.1):51.
7. McGavin JK, Goa KL. Aripiprazol. *CNS Drugs* 2002; 16: 779–786.
8. Taylor DM. Aripiprazol. A review of its pharmacology and clinical utility. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 49–54.
9. Marder SR, McQuade RD, Stock E, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003; 61: 123–136.
10. Chakraborty N, Johnston T. Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004; 19(6): 351–353.
11. Abou-Gharbia N, Saha AR, Iwamoto T, Lin C, Kujawa MJ. Meta-analysis of prolactin effects with aripiprazole (abstract). *Schizophr Res* 2003; 60 (suppl): 350.
12. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004; 64 (20): 2291–2314.
13. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidon vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 681–690.
14. Jody D, Saha AR, Iwamoto T, Biswas D, Lin C, Marcus R, McQuade RD. Meta-analysis of weight-effects with aripiprazole (abstract). *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12 (suppl. 3): 290.
15. Madhusoodanan S, Brenner R, Gupta S, Reddy H, Bogunovic O. Clinical experience with aripiprazole treatment in ten elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: retrospective case studies. *CNS Spectr*. 2004; 9(11): 862–867.
16. Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*. 2004; 64(15): 1715–1736.
17. De Deyn PP, Auby P, Goyvaerts H, Beder C, Schneider LS, Mintzer JE. Aripiprazole for psychosis of Alzheimer's disease. *APA Annual Meeting, San Francisco, Abstract NR* 2003; 136.
18. Cornblatt BA, Kern RS, Carson WH, Ali MW, Green MF. Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in patients with stable psychosis (abstract). *Biol Psychiatry* 2002; 51 (suppl.1): 165.
19. McQuade RD, Kujawa M, Saha A, Ingenito GG, Ali M, Arcgibald DG, Carson WH. Aripiprazole for long-term maintenance treatment of schizophrenia (abstract). *Biol Psychiatry* 2003; 53 (suppl.1):176.
20. De Deyn PP, Auby P, Goyvaerts H, Beder C, Schneider LS, Mintzer JE. Aripiprazole for psychosis of Alzheimer's disease. *APA Annual Meeting, San Francisco, Abstract NR* 2003; 136.
21. Streim JE, McQuade R, Stock E, Goyvaerts H, Beder C, Iwamoto T, Yamamoto Y. Aripiprazole for the treatment of institutionalized patients with psychosis of Alzheimer's dementia. *AGS 2004 Annual Meeting. Paper Abstracts JAGS* 2004 (suppl 1): A39.
22. Bourin M, Lambert O, Guillon B. Treatment of acute mania-from clinical trials to recommendations for clinical practice. *Hum Psychopharmacol*. 2004 Nov 26 (in press).