

Kariprazín v liečbe schizofrénie

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA, MUDr. Zuzana Vančová, PhD.

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF, Košice

Schizofrénia je porucha charakterizovaná viacerými symptómovými okruhmi vrátane pozitívnych, negatívnych, kognitívnych, afektívnych i agresívnych príznakov. V súčasnosti stojí moderná psychofarmakologická terapia pred významnou výzvou v snahe efektívne liečiť okruh negatívnych symptómov. Záujem o patofyziologické mechanizmy negatívnych príznakov je v ostatnom období podporený rastúcim počtom štúdií týkajúcich sa úlohy D₃ dopamínových receptorov. Kariprazín je parciálny agonista D₂ a D₃ receptorov schválený Európskou liekovou agentúrou na liečbu schizofrénie a má potenciál na špecifické použitie u pacientov s predominantnou negatívnou symptomatikou.

Kľúčové slová: schizofrénia, negatívne príznaky, dopamínové D₃ receptory, parciálne agonisty, kariprazín

Cariprazine in the treatment of schizophrenia

Schizophrenia is a disorder characterized by multiple symptom domains, including positive, negative, cognitive, affective and aggressive symptoms. Effective management of negative symptoms is increasingly being recognized as one of major challenges of modern psychopharmacology. Recently, an interest in underlying pathophysiological mechanism of negative symptoms has encouraged a growing body of studies on the role of dopamine D₃ receptors. Cariprazine, a dopamine D₃ and D₂ receptor partial agonist with preferential binding to D₃ receptors is approved by European Medicines Agency for the treatment of schizophrenia and may be of particular use in patients with predominant negative symptoms.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, dopamine D₃ receptors, partial agonists, cariprazine

Psychiatr. prax, 2019,20(1):16-20

Úvod

Schizofrénia je závažná duševná porucha s chronickým priebehom, ktorá podstatným spôsobom ovplyvňuje sociálne fungovanie a kvalitu života. Pri schizofrénii sú časté relapsy ochorenia, ktoré prispievajú ku klinickému zhoršovaniu v zmysle závažnosti príznakov, či k poklesu kognitívnych funkcií (1). Z tohto hľadiska je prevencia relapsov integrálnou súčasťou komplexnej liečby schizofrénie (2). Negatívne príznaky pri schizofrénii predstavujú neprítomnosť alebo podstatnú redukciu prejavov normálneho prežívania, správania a fungovania. Primárne negatívne príznaky sú jadrovými príznakmi schizofrénie, majú tendenciu pretrvávať aj v čase klinickej stabilizácie poruchy (3). Napriek tomu, že vývoj antipsychotík druhej generácie znamenal pre liečbu schizofrénie významný míľnik, stále existuje v tomto smere z klinického hľadiska tzv. nespĺnená potreba. Tá je vytýčená limitovanou účinnosťou dostupných antipsychotík pri úprave negatívnych príznakov a kognitívnej symptomatiky. Týka sa to predovšetkým primárnych negatívnych príznakov, nie sekundárnych – súvisiacich s depreziou, extrapyramídovými príznakmi alebo sociálnym stiahnutím spôsobeným

napr. paranoiditou. Primárne negatívne príznaky spôsobujú minimálne u štvrtiny pacientov so schizofréniou závažné postihnutie psychosociálneho fungovania (4). Navyše, liečba niektorými druho-generačnými antipsychotikami sa spája so závažnými metabolickými nežiaducimi účinkami, ktoré je možné asociovať so závažnosťou negatívnych príznakov a kognitívneho deficitu (5). Negatívne príznaky pri schizofrénii tak predstavujú jej kľúčovú klinickú dimenziu opisovanú už od začiatku 19. storočia (4). Ich klinický prejav je menej zrejmy, než v prípade pozitívnych príznakov a navyše sa vyskytujú súčasne s afektívnymi a kognitívnymi príznakmi, s ktorými sú často zamieňané (6). Negatívne symptómy predstavujú heterogénnu dimenziu príznakov zahŕňajúcu 5 základných konštruktov: otupený afekt, alógiu, anhedóniu, asocialitu (v zmysle sociálneho utiahnutia) a avolíciu (7). Môžu sa vyskytovať už v premorbídnom období schizofrénnej poruchy a sú prítomné približne u 60 % ambulantných pacientov (8). Napriek heterogenite celého konštruktu, obzvlášť primárnych aj sekundárnych negatívnych príznakov, tvoria pacienti s rozvinutou primárnou negatívnou symptomatikou relatívne homogénnu skupinu v zmysle

podobných klinických prejavov a vyústení ochorenia (9).

Účinná liečba negatívnych príznakov sa čoraz viac stáva výzvou súčasnej psychofarmakológie. Aktuálny výskum poskytuje viacero dôkazov o štruktúrnych a funkčných zmenách spájaných s negatívnymi príznakmi schizofrénie, doteraz je ale narušená dopamínová neurotransmisia považovaná za kľúčový patofyziologický mechanizmus vysvetľujúci negatívne príznaky v kontexte redukovanej mezokortikálnej dopamínovej aktivity (9). Pozornosť najnovších výskumov sa sústreďuje na ústrednú rolu D₃ receptorov a ich zapojenie do procesov pozornosti, pamäti a jazykových zručností (10). Výskum v tejto oblasti viedol k objaveniu kariprazínu, nového parciálneho agonistu D₃ a D₂ receptorov, ktorý je Európskou liekovou agentúrou schválený na liečbu schizofrénie u dospelých pacientov.

Farmakodynamické vlastnosti kariprazínu

Kariprazín je parciálny agonista D₃ a D₂ receptorov s takmer 10-násobne vyššou afinitou k D₃, než k D₂ receptorom (3,11). V porovnaní s aripiprazolom má kariprazín podobnú afinitu k D₂ receptorom ale 3 až 10-násobne vyššiu se-

lektivitu k D_3 v porovnaní s D_2 receptor-mi v závislosti od dávky (11). Špecifickou vlastnosťou parciálnych agonistov je rozličná aktivita na receptoroch v závislosti od dostupnosti endogénneho ligandu – neurotransmitera. V prítomnosti ligandu s vyššou intrinsickou aktivitou blokujú receptory, hoci vykazujú vlastnú agonistickú aktivitu (12). Agonistický účinok nastáva len v situácii, keď je funkčný stav dopamínovej transmisie znížený, preto sa kariprazín, podobne ako aripiprazol, považuje za stabilizátora dopamínového systému (13). Vlastnosťou D_3/D_2 parciálnych agonistov je úprava psychotickej symptomatiky pri súbežne nízkom výskyte nežiaducich účinkov ako sú extrapyramídové nežiaduce účinky viazané na dopamínovú blokádu v dorzálnom striate (EPS) alebo hyperprolaktinémia (5).

D_3 receptory sú primárne lokalizované vo ventrálnom striate, blokáda D_3 receptorov prináša potenciál ovplyvnenia negatívnej symptomatiky (14). V animálnych modeloch interakcia kariprazínu na D_3 receptoroch vykazovala prokognitívne vlastnosti v zmysle zlepšenia pracovnej pamäti, pozornosti, rozpoznávania i učenia (15), napriek pomerne nízkej afinite k sérotonínovým 5HT₇ receptorom. Navyiac, parciálna agonistická aktivita na D_3 receptoroch sprostredkovala zlepšenie depresívnych príznakov, tiež redukciu anhedonického správania navodeného chronickým stresom a úzkosťou (16). Výhodou D_3/D_2 parciálneho agonizmu je aj „antiúžerský“ potenciál prostredníctvom ovplyvňovania mechanizmov odmeny (17).

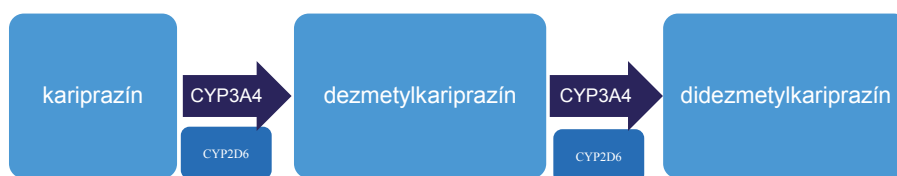
Kariprazín vykazuje biologickú aktivitu interakciou aj so sérotonínovými a ďalšími receptormi s rôznou úrovňou väzbovej afinity (tabuľka 1).

Parciálny agonizmus na 5-HT_{1A} môže navyše upravovať dopamínernú neurotransmisiu v mezokortikálnej dráhe, vedúcou k zlepšeniu negatívnych, depresívnych a kognitívnych príznakov (18). Kariprazín vykazuje relatívne nízku afinitu k histamínovým H₁ receptorom, muskarínovým M₁ receptorom ako aj adrenergickým α_1 receptorom, jeho podávanie je spojené s nízkym rizikom útlmu, metabolických vedľajších nežiaducich účinkov alebo hypotenzie (5).

Tabuľka 1. Prehľad receptorového profilu kariprazínu

receptor	väzbová afinita	aktivita	potenciálny klinický účinok
D ₃	vysoká	parciálny agonizmus	zlepšenie pozitívnych, negatívnych a depresívnych príznakov, prokognitívny účinok
D ₂	vysoká	parciálny agonizmus	zlepšenie pozitívnych príznakov
5-HT _{1A}	vysoká	parciálny agonizmus	zlepšenie negatívnych, depresívnych príznakov a kognitívnych príznakov
5-HT _{2B}	vysoká	antagonizmus	zlepšenie depresívnych príznakov, prokognitívny účinok
5-HT _{2A}	stredná	antagonizmus	menšie riziko EPS
H ₁	stredná	antagonizmus	sedatívny, anxiolytický účinok, nárast hmotnosti
5-HT _{2C}	nízka	antagonizmus	zlepšenie depresívnych príznakov
5-HT ₇	nízka	antagonizmus	zlepšenie depresívnych príznakov, prokognitívny účinok
α_1	nízka	antagonizmus	hypotenzia, reflexná tachykardia, závraty, poruchy erekcie
α_2	nízka	antagonizmus	antagonizácia antihypertenzívneho efektu klonidínu, metyldopy
M ₁	nízka	antagonizmus	suchosť v ústach, poruchy mikcie, zmiernenie EPS

Obrázok.



Farmakokinetika kariprazínu a jeho dávkovanie

Perorálne užívaný kariprazín sa rýchlo vstrebáva a dosahuje vrcholové plazmatické koncentrácie za 3-4 hodiny. Odporúčané dávkovanie v liečbe schizofrénie je od 1,5 do 6 mg denne. Kariprazín má dva hlavné metabolity, ktoré majú podobné farmakologické vlastnosti ako materská látka: dezmetylkariprazín a didezmetylkariprazín (13). Kariprazín a jeho metabolity sú metabolizované prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 a v menšej miere aj CYP2D6 (obrázok). Kariprazín je slabým kompetitívnym inhibítorom oboch izoenzýmov. Súbežné podávanie so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 sa neodporúča (napr. erytromycín, flukonazol, ketokonazol, klaritromycín, verapamil). Dávka kariprazínu sa musí upravovať pri súčasnom užívaní silných inhibítorov CYP3A4 izoenzýmu – má sa znížiť na polovicu pri začatí užívania inhibítora. Pokiaľ pacient už užíva silný inhibítor, je potrebné začať s dávkou 1,5 mg, vynechať dávku na druhý deň a potom sa môže zvýšiť dávka na maximálnych 3mg/deň (13). Rovnako sa neodporúča súbežné užívanie grapefruitovej šťavy. Kariprazín by nemal byť užívaný

súbežne so silnými induktormi CYP3A4 (ako karbamazepín, modafinil, ľubovník bodkovaný). Kariprazín sa silne viaže na bielkoviny krvnej plazmy (91-97 %), jeho biologický polčas eliminácie je 2-4 dni ale aktívny metabolit didezmetylkariprazín má biologický polčas eliminácie 1-3 týždne. Stabilné plazmatické hladiny dosahuje kariprazín a dezmetylkariprazín za 1-2 týždne, didezmetylkariprazín za 4-8 týždňov (11). V prípade prerušenia liečby klesnú priemerné koncentrácie kariprazínu a dezmetylkariprazínu cca o 50 % v priebehu 1 dňa a cca o 90 % v priebehu 1 týždňa, koncentrácie didezmetylkariprazínu poklesnú o 50 % v priebehu 1 týždňa a cca o 90 % v priebehu 4 týždňov (19).

Terapeutická účinnosť kariprazínu v liečbe schizofrénie

V štúdií hodnotiacej základný koncept účinnosti kariprazínu v liečbe akútnej schizofrénie bolo randomizovaných 392 pacientov do skupín užívajúcich placebo a 1,5-4,5 mg alebo 6-12 mg kariprazínu denne. V skupine užívajúcej 1,5-4 mg kariprazínu denne došlo k signifikantne väčšej redukcii celkového skóre na škále PANSS ako aj na subškále negatívnych príznakov (PANNS-FSNS) (20).

Výsledkom krátkodobých dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických sledovaní bola preukázaná účinnosť na príznaky akútne exacerbovanej schizofrénie. Všetky tri štúdie mali rovnaké trvanie (6 týždňov) a podobnú metodologickú časť v súvislosti s primárnymi a sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti. Napriek tomu, že sa v dvoch klinických sledovaniach použila aj iná aktívna liečba na preukázanie citlivosti (ako pozitívna kontrola), žiadna z nich nemala za cieľ priame porovnanie rozdielov medzi kariprazínom a použitým risperidónom alebo aripiprazolom.

V prvom klinickom sledovaní fázy IIB na preukázanie účinnosti v liečbe schizofrénie bolo randomizovaných 732 pacientov do ramien užívajúcich placebo, rôzne dávky kariprazínu (1,5; 3 a 4,5 mg/deň) a risperidón (4,0 mg/deň). Signifikantné zlepšenie na škále pozitívnej a negatívnej symptomatiky (PANSS celkové skóre) ako aj skóre na škále celkového klinického dojmu (CGI) v porovnaní s placebom boli pozorované pri všetkých sledovaných dávkach kariprazínu aj pri risperidóne. V tejto klinickej štúdii bola najčastejším podtypom schizofrénie jej paranoidná forma – 89 % (21).

Ďalšia klinická štúdia realizovaná u 617 pacientov s akútnym relapsom schizofrénie porovnávala kariprazín (3 mg a 6 mg/deň) a placebo s použitím aripiprazolu (10 mg/deň) ako pozitívnej kontroly na hodnotenie citlivosti štúdie. V podskupinách pacientov užívajúcich obe dávky kariprazínu aj aripiprazol došlo k štatisticky významnému zlepšeniu v skóre na škále PANSS aj CGI (22).

V nasledujúcej klinickej štúdii so 446 pacientmi s akútnou exacerbáciou schizofrénie boli použité dve rozpätia dávok kariprazínu (3–6 mg a 6–9 mg/deň) v porovnaní s placebom. Na konci 6-týždňového sledovania došlo k významnému poklesu skóre na škále PANSS a CGI, čo favorizovalo kariprazín v celom rozpätí dávok v porovnaní s placebom (23).

Napriec celým spektrom krátkodobých klinických sledovaní bol kariprazín významne účinnejší než placebo v zlepšení celkového skóre PANSS, v skóre pozitívnych príznakov PANSS, podobne aj v prípade zlepšenia skó-

re negatívnych príznakov PANSS, ako aj hodnotenia negatívnych príznakov NSA-16 v dvoch štúdiách (21,22) a rovnako aj v tretej pri dávkovaní 6–9 mg/deň (23). Vo všetkých krátkodobých štúdiách bola liečba kariprazínom asociovaná so významne väčším zmiernením hostilného správania v porovnaní s placebom (24). Kariprazín preukázal v krátkodobých štúdiách širokú účinnosť na celé spektrum príznakov schizofrénie (19).

Kariprazín a prevencia relapsu schizofrénie

Na hodnotenie dlhodobého účinku v zmysle prevencie relapsu u pacientov so schizofréniou bola realizovaná randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s celkovým trvaním štúdie až 97 týždňov, z toho až 72 týždňov dvojito zaslepenej fázy, do ktorej bolo v úvode zahrnutých 765 pacientov so schizofréniou. Primárnym koncovým sledovaným parametrom bol čas do objavenia sa relapsu. Štúdia zahŕňala 8 týždňov trvajúcu tzv. fázu nábehu v otvorenom režime s podávaním flexibilných dávok kariprazínu 3–9 mg/deň s pokračovaním v tzv. stabilizačnej fáze s podávaním fixných dávok kariprazínu 3,6 resp. 9 mg/deň v trvaní ďalších 12 týždňov. Na konci stabilizačnej fázy boli pacienti náhodne rozdelení do skupín užívajúcich kariprazín v dávke podľa stabilizačnej fázy a placebo (v tejto skupine pacientov bola liečba kariprazínom prerušená po predchádzajúcich 20 týždňoch otvoreného sledovania). Na začiatku otvoreného sledovania malo 93 % pacientov paranoidnú formu schizofrénie a priemerne 12,9 roka trvajúce ochorenie, priemerne 6,4 hospitalizácií. Čas do objavenia sa relapsu bol významne vyšší v skupine pacientov v placebovej vetve, súhrnne sa objavil v 47,5 % prípadov na placebe a 24,8 % pacientov liečených kariprazínom, riziko relapsu pre skupinu liečenú kariprazínom bolo menej než polovičné v porovnaní s placebom (RR 0,45, 95 % CI 0,28–0,73). 25. percentil pre čas do relapsu bol 92 dní v skupine s placebom a 224 dní v skupine pacientov užívajúcich kariprazín. 50. percentil (medián) pre čas do relapsu bol 296 dní pre skupinu s placebom a nedal sa vypočítať pre skupinu s kariprazínom kvôli nízke-

mu počtu relapsov. Percentuálny výskyt relapsov v oboch skupinách bol podobný do 6. týždňa od randomizácie, separácia medzi skupinami prejavujúca sa vyšším počtom relapsu v skupine s placebom bola zaznamenaná od 8. týždňa (11 % kariprazín, vs. 19 % placebo) (2). Nízka miera relapsu v skupine pacientov v placebovej vetve, až do 6. týždňa od prerušenia liečby je vysvetľovaná farmakokinetickými vlastnosťami didezmetylkariprazínu, vzhľadom k dlhému polčasu vylučovania, ktorý prináša pretrvávanie účinnosti aj po prerušení podávania kariprazínu. Kumulatívna miera relapsu v závislosti od dávky preukázala významnejší efekt v prevencii relapsu oproti placebu pri použití dávok kariprazínu 3–6 mg/deň než pri dávke kariprazínu 9 mg/deň (25).

Kariprazín v liečbe predominantných negatívnych príznakov schizofrénie

26-týždňová dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia hodnotila účinnosť monoterapie kariprazínom v porovnaní s risperidónom u pacientov so schizofréniou s perzistentnou a predominantne negatívnou symptomatikou. Do sledovania bolo zahrnutých 461 stabilných pacientov so schizofréniou (stabilný priebeh poruchy aspoň 6 mesiacov) so skóre negatívnych faktorov škály PANSS (7 položiek z celkovo 33) aspoň 24 bodov, pacienti 4 týždne pred randomizáciou užívali nezmenenú dávku predchádzajúceho antipsychotika. Pacienti boli následne randomizovaní do ramien s podávanou dávkou kariprazínu 3; 4,5; 6 mg/deň a risperidónu 3; 4; 6 mg/deň. Cieľová dávka kariprazínu predstavovala 4,5 mg denne a risperidónu 4 mg denne. Pokles skóre negatívnych faktorov PANSS bol štatisticky významnejší v prospech skupiny užívajúcej kariprazín v porovnaní s risperidónom (–8,9 bodov vs. –7,44 bodov, veľkosť efektu 0,31). Veľkosť dosiahnutého efektu pri tomto nameranom rozdiel je v placebom kontrolovaných štúdiách hodnotená ako významná. Rozdiel v zlepšení negatívnych príznakov v skupine pacientov liečených kariprazínom bol nezávislý od zmeny v iných psychopatologických dimenziách – (pozitívne príznaky, depresívna symptomatika), resp. nezávislý od výskytu extrapyramí-

dových nežiaducich účinkov. Štatisticky významné zlepšenie v kariprazínovej skupine v porovnaní s risperidónom sa dosiahlo od 14. týždňa liečby a pretrvalo do konca sledovania. Navyše zmiernenie výskytu perzistentnej a predominantnej klinickej symptomatiky sprevádzalo štatisticky významné zlepšenie hodnotenia funkčnej výkonnosti stanoveného pomocou škály osobnej a sociálnej výkonnosti (PSP) od 10. týždňa liečby, konkrétne v skóre starostlivosti o seba, spoločensky prospešných aktivít a spoločenských vzťahov. Kariprazín v tejto klinickej štúdii preukázal väčšie zlepšenie predominantnej negatívnej symptomatiky v porovnaní s risperidónom (3), vzhľadom k vylúčeniu vplyvu tzv. pseudošpecifických parametrov je dosiahnutý rozdiel možné pripísať účinku kariprazínu na primárne negatívne príznaky schizofrénie.

Bezpečnosť a tolerabilita kariprazínu

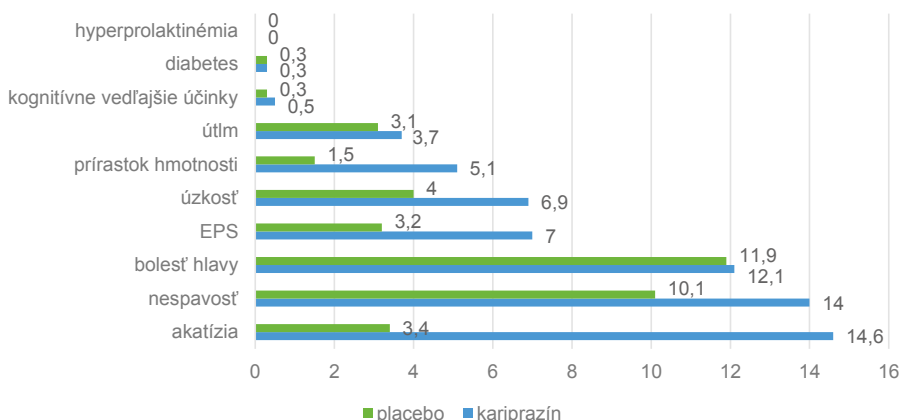
Súhrn bezpečnostných údajov krátkodobých štúdií s kariprazínom (20,21,22,23) hodnotí výskyt nežiaducich účinkov vyžadujúcich si liečbu, ktorý bol porovnateľný pri dávke kariprazínu 1,5 mg denne s placebom a vyšší pri dávkach kariprazínu 4,5-6 mg denne alebo 9-12 mg denne. V prípade výskytu akatízie, EPS a poklesu diastolického tlaku bola preukázaná závislosť od dávky. Výskyt EPS v krátkodobých klinických sledovaniach uvádza súhrnne tabuľka 2. Pri individuálnom hodnotení EPS v jednotlivých krátkodobých štúdiách nebol potvrdený štatisticky významný rozdiel v EPS na škálach BARS (Barnsova stupnica hodnotenia akatízie) a SAS (Simpson-Angusova škála) (19). Priemerné zmeny metabolických parametrov boli porovnateľné v skupinách liečených kariprazínom a placebom. V skupinách pacientov liečených kariprazínom nebol zaznamenaný nárast hladín prolaktínu ani predĺženie QTc intervalu. Z hľadiska predĺžovania QTc intervalu patrí kariprazín medzi najbezpečnejšie antipsychotiká, ani supramaximálne dávky (trojnásobok maximálnej odporúčanej dávky) neboli asociované s klinicky relevantným predĺžením korigovaného QT intervalu (15). V kontexte nárastu hmotnosti bol pozorovaný mierny nárast

Tabuľka 2. Výskyt EPS v krátkodobých klinických sledovaniach (6 týždňov)

nežiaduci účinok	placebo	kariprazín 1,5-3mg	kariprazín 4,5-6 mg
EPS	7 %	13 %	16 %
akatízia	4 %	9 %	13 %

Graf.

Najčastejšie nežiaduce účinky pri liečbe kariprazínom (1,5 - 6mg/deň)



hmotnosti (1-2 kg) pri placebe ako aj pri kariprazíne (20,21,22,23).

V štúdií s pacientmi s predominantne negatívnou symptomatikou sa nežiaduce účinky kariprazínu a risperidónu objavovali v porovnateľnom pomere, k najčastejším (viac ako 5 %) patrili nespavosť (9 % vs 10 %), akatízia (8 % vs 5 %), bolesť hlavy (6 % vs 10 %), úzkosť (6 % vs 5 %), somnolencia (4 % vs 6 %) a závraty (2 % vs 5 %) (3).

V dlhodobej štúdií zameranej na prevenciu relapsu pri schizofrénii bola väčšina nežiaducich účinkov miernej alebo strednej intenzity, nebolo zaznamenané žiadne úmrtie. Výskyt najčastejších nežiaducich účinkov v skupine liečenej kariprazínom (3-9 mg) v porovnaní s placebom bol nasledujúci: akatízia (5 % vs 3 %), insomnie (8 % vs 8 %), bolesť hlavy (7 % vs 7 %), nepokoj (2 % vs 2 %), EPS (6 % vs 3 %), nárast hmotnosti (4 % vs 3 %), úzkosť (4 % vs 3 %), tremor (8 % vs 0 %), hnačka (4 % vs 5 %) a nádcha (8 % vs 5 %) (2).

Súhrnne možno klinickú bezpečnosť hodnotiť na základe integrovanej analýzy bezpečnostných údajov všetkých registračných klinických sledovaní, v prípade selekcie pacientov (celkovo 2048), ktorí boli vystavení dávkam kariprazínu 1,5-6 mg/deň, je výskyt najčastejších nežiaducich účinkov uvedený v grafe (2,3,20,21,22,23,26,27). Akatízia bola naj-

častejšou nežiaducou udalosťou, prevažne miernej až strednej intenzity a miera prerušenia liečby pre EPS bola nízka. Kariprazín je metabolicky neutrálny, dlhodobý prírastok telesnej hmotnosti v dlhodobom sledovaní (48 týždňov) je priemerne 2,46 kg. Miera nespavosti je porovnateľná s placebom, rovnako ako aj miera výskytu útlmu. Aktuálne nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa bezpečnosti kariprazínu na plod u tehotných žien, užívanie antipsychotík v 3. trimestri je spojené s nárastom rizika výskytu EPS a syndrómu z odňatia u novorodencov. Rovnako nebol skúmaný vplyv užívania kariprazínu na dojčenie, v animálnych štúdiách sa potvrdil prienik kariprazínu do materského mlieka (14).

Medzi časté nežiaduce účinky patrí zníženie chuti do jedla (13). Kariprazín je teda všeobecne v skupine pacientov so schizofréniou veľmi dobre tolerovaný, väčšina nežiaducich účinkov v klinických štúdiách bola miernej alebo strednej intenzity.

Miesto kariprazínu v liečbe schizofrénie

Väčšina klinických odporúčaní na liečbu schizofrénie bola publikovaná pred schválením kariprazínu v indikácii liečby schizofrénie, vrátane Štandardných diagnostických a terapeutických postupov Ministerstva zdravotníctva SR. Výsledky

doteraz realizovaných klinických sledovaní jednoznačne preukazujú účinnosť kariprazínu v liečbe schizofrénie, rovnako ako aj jeho bezpečnosť a dobrú tolerabilitu. Navyše kariprazín preukázal vyššiu klinickú účinnosť v liečbe predominantných negatívnych príznakov schizofrénie v porovnaní s risperidónom, pričom pri vylúčení pseudošpecifických parametrov je možné vyššiu účinnosť pripísať zmierneniu primárnych negatívnych príznakov schizofrénie, čo sa klinicky prejavilo aj vyšším efektom pri zlepšení funkčných parametrov. Klinická štúdia posudzujúca účinnosť na predominantné negatívne príznaky schizofrénie bola realizovaná v súlade s odporúčaniami Európskej liekovej agentúry pre vykonávanie štúdií zameraných na liečbu negatívnych príznakov schizofrénie a patrí k prvým veľkým klinickým sledovaniam potvrdzujúcim klinicky významné zlepšenie negatívnych príznakov antipsychotika v monoterapii v priamom porovnaní s iným antipsychotikom. Je predpoklad, že v prípade porovnávania s placebom by bol rozdiel v účinnosti výraznejší, čo je potrebné potvrdiť ďalším výskumom (19). Vďaka špecifickému farmakokinetickému profilu kariprazínu a jeho aktívnym metabolitom s dlhým polčasom vylučovania si toto liečivo vytvára perspektívny priestor aj v udržiavacej terapii pri prevencii relapsov.

Kariprazín – budúce smerovanie

Kariprazín je účinné antipsychotikum, ktoré má potenciál meniť doteraz zaužívané terapeutické prístupy, zvlášť u pacientov s predominantnou negatívnou symptomatikou. Z predklinických štúdií vyplýva aj jeho prokognitívny a antidepresívny potenciál. V Spojených štátoch amerických a v Kanade je schválené jeho používanie aj na akútnu liečbu manických a zmiešaných epizód v rámci bipolárnej poruchy I. typu. V súčasnosti boli ukončené, prípadne stále prebiehajú klinické sledovania na posúdenie účinnosti a bezpečnosti kariprazínu v liečbe schizofrénie, schizoafektívnej poruchy a schizofreniformných porúch u dospelých a adolescentov, v liečbe pacientov s depresiou pri bipolárnej afektívnej poruche, tiež v prídavnej liečbe veľkej depresívnej poruchy.

Záver

Kariprazín ako dopamínový D₃/D₂ parciálny agonista s preferenčnosťou afinitou k D₃ receptorom je antipsychotikum indikované na liečbu schizofrénie u dospelých pacientov. Na Slovensku na základe platných indikačných obmedzení pre liečivá a lieky plne uhrádzané alebo čiastočne uhrádzané na základe verejného zdravotného poistenia je plne hrazená liečba kariprazínom indikovaná u dospelých pacientov so schizofréniou s predominantne negatívnymi symptómami, ktoré pretrvávajú napriek predchádzajúcej antipsychotickej liečbe.

Potenciálny stret záujmov: obaja autori sa zúčastnili vzdelávacieho podujatia podporeného spoločnosťou Gedeon Richter, prvý autor prijal honorár za prednáškovú činnosť od spoločnosti Gedeon Richter.

Literatúra

1. Fleischhacke W, Marder S, Lu K, Li D, Ferguson P, et al. Efficacy of Cariprazine vs. Placebo Across Schizophrenia Symptom Domains: Pooled Analyses from 3 Phase II/III Trials. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(1):351-352.
2. Durgam S, Earley W, Li R, Li D, Lu K, et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophrenia research*. 2016;176(2-3):264-271.
3. Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10074):1103-1113.
4. Kirkpatrick B, Castle D, Murray RM, Carpenter WT. Risk factors for the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2000; 26(1): 233-242.
5. Misiak B, Bienkowski P, Samochowiec J. Cariprazine - a novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia. *Psychiatria Polska*. 2018; 52(6), 971-981.
6. Dragašek J, Vančová Z. Súčasná možnosť a perspektíva liečby negatívnych príznakov schizofrénie. *Psychiatr.prax*. (2018; 19(2): 57-62.
7. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017; 16(1):14-24.
8. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the Clamors study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010; 71(3): 280-286.
9. Dragašek J, Vančová Z. Úloha dopamínových D₃ parciálnych agonistov v modernej liečbe schizofrénie. *Psychiatr. prax*. 2018; 19(4): 143-146.
10. Toth M, Varrone A, Steiger C, Laszlovszky I, et al. Brain uptake and distribution of the dopamine D₃/D₂ receptor partial agonist ({}¹¹C)cariprazine: An in vivo positron emission tomography study in nonhuman primates. *Synapse*. 2013; 67(5): 258-264.
11. Kiss B, Horvath A, Nemethy Z, Schmidt E, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2)

dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010; 333(1): 328-340.

12. Bolonna AA, Kerwin RW. Partial agonism and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2005;186: 7-10.
13. Pečeňák J. Antipsychotiká. In *Psychofarmakológia Bratislava*. Wolters Kluwer. 1. vydanie, 2016: 672.
14. Gross G, Wicke K, Drescher KU. Dopamine D-3 receptor antagonism-still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Of Pharmacology*. 2013;386(2, SI):155-166.
15. Zimnisky R, Chang G, Gyertyan I, Kiss B, et al. Cariprazine, a dopamine D-3-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. *Psychopharmacology*. 2013; 226(1): 91-100.
16. Duric V, Banasr M, Franklin T, Lepack A, et al. Cariprazine Exhibits Anxiolytic and Dopamine D-3 Receptor-Dependent Antidepressant Effects in the Chronic Stress Model. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017; 20(10): 788-796.
17. Roman V, Gyertyan I, Saghy K, Kiss B, et al. Cariprazine (RGH-188), a D-3-preferring dopamine D-3/D-2 receptor partial agonist antipsychotic candidate demonstrates anti-abuse potential in rats. *Psychopharmacology*. 2013; 226(2), 285-293.
18. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Advances in Therapy*. 2013;30(2): 114-126.
19. Garnock-Jones KP. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2017; 31(6): 513-525.
20. Durgam S, Litman RE, Papadakis K, Li D, et al. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial. *International clinical psychopharmacology*. 2016; 31(2): 61-68.
21. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A phase II, randomized clinical trial. *Schizophrenia research*. 2014;152(2-3): 450-457.
22. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, et al. Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: A Fixed-Dose, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Trial. *Journal of clinical psychiatry*. 2015; 76(12): E1574+.
23. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, et al. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia Results From an International, Phase III Clinical Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015; 35(4): 367-373.
24. Citrome L, Durgam S, Lu K, Ferguson P, et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analysis from 3 randomized controlled trials. *Journal of clinical psychiatry*. 2016;77(1): 109-115.
25. Nasrallah, H. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: Analysis of Additional Efficacy Outcomes. *American Psychiatric Association, Annual Meeting*. 2016; P8-095.
26. Durgam S, Greenberg WM, Li D, Lu K, Laszlovszky I, et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology*. 2017; 234(2): 199-209.
27. Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectrums*. 2018; 23(1):39-50.

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jozef.dragasek@upjs.sk

