

Kariprazín v akútnej fáze liečby pacientov so schizofréniou

MUDr. Vanda Valkučáková

Psychiatrická klinika LF UK a UNB Staré Mesto, Bratislava

V bežnej klinickej praxi sa stretávame s úskaliami optimálneho nastavenia liečby pacientov so schizofréniou. V samotnom terapeutickom procese zohráva kľúčovú úlohu niekoľko premenných – či už v podobe dubioznej kompliance pacientov, nedostatočnej účinnosti psychofarmák na celé spektrum symptómov, rozvoja nežiaducich účinkov liečby, neskorého začatia psychiatrickej intervencie alebo málo podporného rodinného a sociálneho zázemia nevynímajúc. Medzi najviac limitujúce konzekvencie pre pacienta patria negatívne symptómy, pričom práve ich terapeutické ovplyvnenie vedie k významným funkčným výhodám a zlepšuje kvalitu života nielen samotných pacientov, ale aj ich blízkych osôb. Prvotným dôvodom začatia psychiatrickej intervencie však častejšie bývajú pozitívne symptómy. Kariprazín, parciálny agonista dopamínových D2/D3 receptorov, preukázal v klinických skúškach účinnosť vo viacerých symptómových doménach schizofrénie. Hoci pri rozhodovaní o začatí liečby kariprazínom vnímame predovšetkým jeho preukázaný efekt na negatívnu symptomatiku u pacientov so schizofréniou, dôkazy klinických štúdií ukazujú jeho plnohodnotný potenciál k terapeutickému zvládnutiu akútnej epizódy schizofrénie či jej relapsu.

Kľúčové slová: schizofrénia, kariprazín, akútna fáza schizofrénie, pozitívne symptómy, D2/D3 agonista

Cariprazine in acute phase treatment of patients with schizophrenia

In routine clinical practice we encounter limitations of the optimal treatment adjustment for patients with schizophrenia. Several variables play a key role in the therapeutic process itself - whether in the form of dubious patient compliance, insufficient pharmacological efficacy of psychiatric medication influencing wider range of symptoms, development of side effects of the treatment, late initiation of psychiatric intervention, including insufficiently supportive family and social background. Undoubtedly, negative symptoms are among the most debilitating aspects of living with schizophrenia and therapeutical changes of these symptoms leads to significant functional benefits and improve the quality of life not only for the patients themselves, but also for their relatives. However, positive symptoms tend to be initial reason for psychiatric intervention more often. Cariprazine, a partial agonist of dopamine D2 / D3 receptors, has been shown to be effective across multiple symptom domains in clinical trials. When deciding on the inclusion of cariprazine in the patient's treatment, we mostly think of its proven effect on the negative symptoms in patients with schizophrenia, the evidence of clinical studies shows its full potential to address acute psychosis or relapse.

Key words: schizophrenia, acute phase of schizophrenia, cariprazine, positive symptoms, D2 / D3 agonist

Psychiatr. prax, 2021;22(1):6-11

Úvod

Schizofrénia je komplexná duševná porucha s viacerými heterogénnymi prejavmi a vysoko variabilným klinickým priebehom, ktorá môže mať devastujúci dopad na život jednotlivca i rodinných príslušníkov. Postihuje približne 1 % bežnej populácie, s odhadovaným počtom 20 miliónov prípadov na celom svete (1). Prístupy k liečbe schizofrénie sa za posledné dekády zásadne zmenili – v súčasnosti máme širšie armamentárium antipsychotík a rehabilitačných stratégií s preukázanou účinnosťou pri liečbe symptómov a zmien v správaní, asociovaných so schizofréniou. Medzery v liečbe však stále existujú – odhaduje sa, že liečbu dostáva iba asi polovica všetkých pacientov so schizofréniou (2), a viac ako polovica pacientov so schi-

zofréniou vykazuje negatívne príznaky, ktoré predstavujú významné výzvy liečby (3). Heterogénny charakter klinických prejavov schizofrénie sťažuje možnosti posúdiť účinnosť špecifickej liečby. Negatívne príznaky schizofrénie sú spojené s horšou odpoveďou na liečbu a nedostatočnou funkčnosťou v porovnaní s jedincami, ktorí nimi netrpia (4).

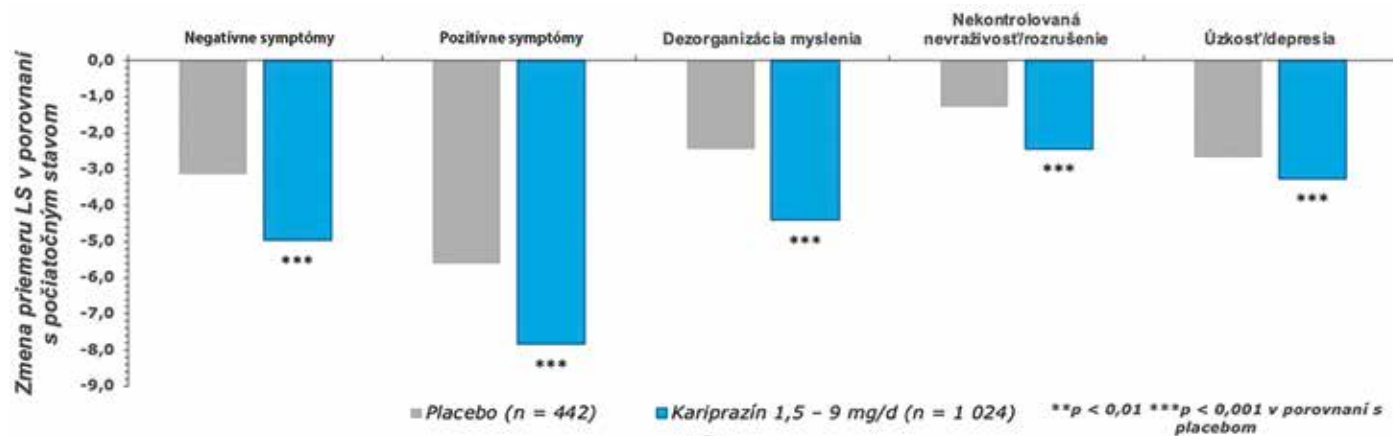
Okrem pozitívnych a negatívnych príznakov u pacientov so schizofréniou evidujeme aj afektívne a kognitívne príznaky. Antipsychotiká sú vo všeobecnosti najúčinnnejšie pri liečbe pozitívnych symptómov schizofrénie, ich efektivita pri liečbe negatívnych symptómov a kognitívnych porúch je nižšia. Zameranie sa na ovplyvnenie negatívnych príznakov (apatia, nedostatok emócií, anhedónia a narušené so-

ciálne fungovanie) môže mať za následok významné funkčné výhody a môže dramaticky zlepšiť kvalitu života pacientov a ich opatrovateľov; samotné ovplyvnenie pozitívnych symptómov nestačí na funkčné zotavenie pacienta (5).

Špecifiká kariprazínu

Kariprazín je čiastočný agonista D2/D3 dopamínových receptorov, ktorý sa líši od ostatných antipsychotík svojou 5 až 30-krát vyššou afinitou k D3 dopamínovému receptorom, ktoré zohrávajú úlohu aj v kognitívnych procesoch a afektívnej modulácii (6,7). Revidovaná dopamínová hypotéza schizofrénie predpokladá úlohu hyperaktívnej dopamínovej transmisie v mezolimbických oblastiach a hypoaktívnej dopamínovej transmisie v prefrontálnej kôre (8). Z tohto dôvodu predsta-

Graf 1. Zmena skóre 5 faktorov na PANSS stupnici od počiatočného stavu do 6. týždňa (Marder et al, 2019) (LS – least squares; metóda najmenších štvorcov – lineárna analýza)



vuje čiastočný agonizmus sľubný prístup k liečbe schizofrénie (9). Pri vysokých hladinách dopamínu kariprazín pôsobí ako antagonist, zatiaľ čo pri jeho nižších hladinách vykonáva svoje agonistické pôsobenie zvyšovaním aktivity dopamínových receptorov (10,11). V obmedzenejšej miere vykazuje kariprazín aj čiastočný agonizmus na 5HT_{1A} receptoroch, teda okrem antipsychotického účinku má aj antidepresívny účinok (12,13).

Kariprazín sa farmakodynamicky a farmakokineticky odlišuje od iných perorálnych antipsychotík tým, že má dva aktívne metabolity, ktoré prispievajú k jeho účinnosti a ovplyvňujú jeho znášanlivosť – pôvodný liek a metabolit desmetylkariprazín (DCAR) zodpovedá za včasnú účinnosť a včasné vedľajšie účinky, zatiaľ čo druhý metabolit didesmetyl- kariprazín (DDCAR) s predĺženým polčasom je primárne zodpovedný za oneskorené reakcie a eventuálne problémy so znášanlivosťou (14). Oba metabolity majú rovnakú aktivitu ako materská látka. Kariprazín dosahuje rovnovážne plazmatické hladiny o 2 až 4 dni, DDCAR o 1 až 3 týždne. Možné interakcie so zmenou aktivity izoenzymu CYP3A4 môžu byť významné a je nutné prispôsobovanie dávkovania lieku (15). Dlhý polčas rozpadu kariprazínu umožňuje jeho rýchlu titráciu s následnou konečnou úpravou dennej dávky, zatiaľ čo hladiny v krvi sa postupne zvyšujú až do rovnovážneho stavu (14).

Kariprazín je v Európe indikovaný na liečbu dospelých pacientov so schizofróniou (USA, Európa), v USA je jeho indikácia rozšírená o manickú alebo zmiešanú fázu bipolárnej afektívnej

poruchy – typ 1. Na Slovensku na základe platných indikačných obmedzení pre liečivá a lieky uhrádzané na základe verejného zdravotného poistenia je plne hrazená liečba kariprazínom indikovaná u dospelých pacientov so schizofróniou s predominantne negatívnymi symptómami, ktoré pretrvávajú napriek predchádzajúcej antipsychotickej liečbe. Od schválenia kariprazínu na trh sa v Európe iniciuje liečba týmto antipsychotikom u cca 50 000 pacientov ročne (16).

Postavenie kariprazínu v akútnej fáze liečby

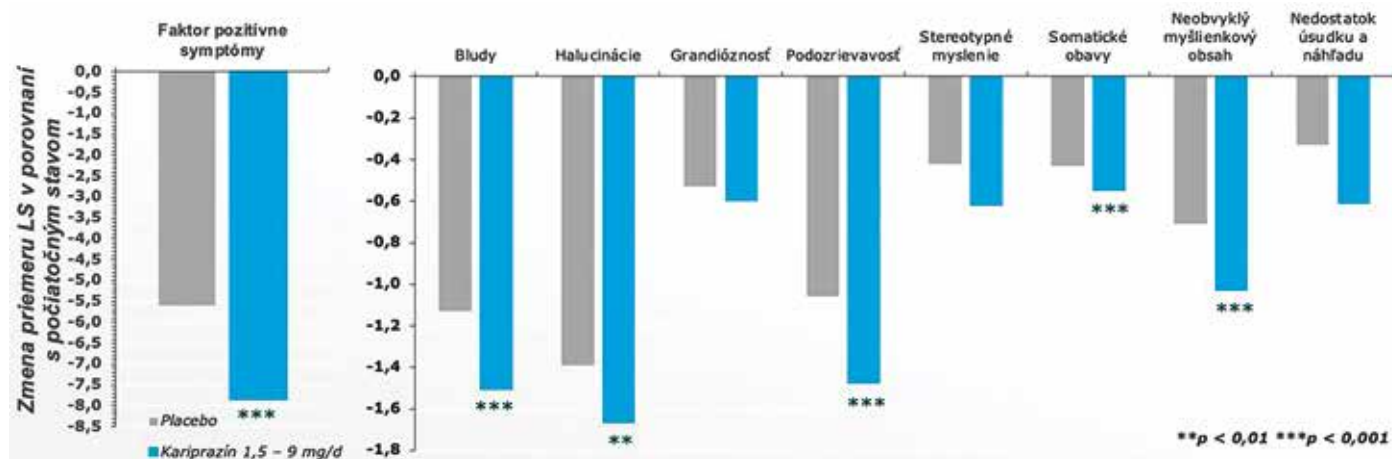
Účinnosť kariprazínu pri akútnej exacerbácii schizofrénie bola preukázaná v 3 randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy II / III (17,18,19). Z uvedených troch 6-týždňových, dvojito zaslepených štúdií boli extrahované dáta na post hoc analýzy definovaných symptómových domén schizofrénie. Do jednotlivých štúdií bolo celkovo zahrnutých 1466 mužov a žien vo vekovom rozpätí 18 – 60 rokov s diagnózou schizofrénie podľa kritérií DSM-IV-TR a celkovým PANSS skóre ≥ 80 and ≤ 120 bodov. Na hodnotenie kariprazínu (1,5 mg – 9 mg/deň) oproti placebo bol využitý PANSS-derivovaný model zahŕňajúci faktory pre pozitívne symptómy, negatívne symptómy, dezorganizáciu myslenia, nekontrolovanú hostilitu/agitovanosť a úzkosť/depresiu (20).

V 6. týždni liečby kariprazín znamenal štatisticky významné rozdiely oproti placebo, bola preukázaná účinnosť a zlepšenie vo všetkých 5 doménach symptómov u pacientov s akútnou exacerbáciou schizofrénie (graf 1). Analýza

odpovede na dávku zo štúdií s fixnou dávkou zistila významné rozdiely pre všetky dávky kariprazínu (1,5; 3,0; 4,5 a 6,0 mg / deň) verzus placebo v celkovom skóre PANSS a v skóre negatívnych symptómov a faktorov dezorganizácie myslenia. Popisované zlepšovanie všetkých 5 faktorov PANSS naznačuje širokospektrálnu účinnosť kariprazínu u pacientov s akútnou fázou schizofrénie (graf 2) (20).

V závislosti od dávky kariprazínu bol pri denných dávkach 4,5 mg a 6 mg pozorovaný vyšší účinok ako pri dávkach nižších. Významné zlepšenie v prospech kariprazínu v porovnaní s placebom na faktor nekontrolovanej hostility/ agitovanosti v súhrnnej analýze naznačuje priaznivý účinok pri liečbe pacientov s hostilným správaním v priebehu akútnej exacerbácie schizofrénie (20). Post hoc analýza vyššie spomínaných 3 štúdií s kariprazínom potvrdila jeho antihostilný účinok v porovnaní s placebom – v 6. týždni mali pacienti s vyššou hostilitou na začiatku liečby numericky výraznejšie zníženie v porovnaní s pacientmi s nižšou počiatočnou hostilitou (21).

Terapeutické ciele a očakávané výsledky liečby schizofrénie sú závislé od fázy ochorenia, v ktorej sa pacient v danom čase nachádza. V akútnej fáze liečby sa zameriavame na zmiernenie psychotických symptómov, kým vo fáze stabilizácie stavu sa zameriavame na prevenciu relapsov a postupnú rehabilitáciu funkčnosti pacienta. Pacienti v akútnej fáze psychózy môžu byť podráždení, rozrušení, podozrievaví voči svojmu okoliu v dôsledku patologických motívov a vy-

Graf 2. Zmena vo faktore pozitívne symptómy na stupnici PANSS od počiatočného stavu do 6. týždňa (Marder et al., 2019)**Tabuľka 1.** Včasné a prodromálne symptómy psychózy (podľa Keks et al., 2006)

Zníženie koncentrácie a pozornosti	Úzkosť
Zlyhávajúce v plnení úloh, funkčnosti	Sociálne stiahnutie
Podráždenosť	Poruchy spánku
Vzťahovosť	Depresívna nálada
Zníženie motivácie, oslabenie vôľovej zložky, anergia	

kazovať známky hostilného správania (22). Zhoršený náhľad a neuvedomovanie si choroby sú pomerne časté a ich dôsledkom je nezriedka odmietanie lekárskeho vyšetrenia. Pre agresívne správanie býva pomerne častá intervencia policajných zložiek pri prevoze pacienta na psychiatrické vyšetrenie, resp. hospitalizáciu, a liečba formou hospitalizácie na psychiatrickom oddelení pre nutnosť okamžitej intervencie a zvýšeného monitoringu.

Pacienti s prvým nástupom psychózy a pacienti v subakútnom stave môžu mať neúplne vyjadrené pozitívne symptómy. Detekcia a včasná liečba psychózy býva kľúčová, pretože oneskorenie liečby zhoršuje celkovú prognózu – je potrebné pátrať po prodromálnych príznakoch (tabuľka 1) (22).

U nespokupujúcich pacientov v akútnej fáze je možnosť perorálnej liečby často limitovaná – do čiastočnej stabilizácie stavu, ktorá umožní kooperáciu, sa u nich pristupuje k parenterálnej liečbe intramuskulárnymi injekciami s následným prechodom na perorálnu formu farmák. Keďže je kariprazín dostupný vo forme perorálnych kapsúl, s nástupom účinku na pozitívne symptómy v priebehu niekoľkých dní, v tejto populácii pacientov by mohol predstavovať liečbu druhej línie, prípadne súbežnú liečbu s inými psychofarmakami určenými na zvládanie psychomotorického nepokoja.

Stabilné plazmatické hladiny sa dosiahnu za 1-2 týždne v prípade kariprazínu a jeho metabolitu desmetyl-kariprazínu, v prípade druhého metabolitu didesmetyl-kariprazínu za 4 týždne /14/. Za zmienku stojí možná rýchla titrácia dávok kariprazínu v rámci akútnej exacerbácie – a to smerom nahor v prírastkoch o 1,5 mg denne (do celkových 6 mg na 4. deň), s popisovanou dobrou znášanlivosťou u pacientov (17). Pacienti, ktorí sú agitovaní, pri liečbe kariprazínom veľmi často vyžadujú doplnkovú liečbu benzodiazepínmi alebo iným sedatívom. V týchto prípadoch je zvyčajne potrebný kariprazín v dávkach 4,5 – 6 mg (23).

Mnohí pacienti sú však prístupní už v úvode k perorálnej liečbe pre menej invazívnu cestu podania, prípadne majú zachovaný aspoň parciálny náhľad k svojmu zdravotnému stavu a s liečbou súhlasia. Zvlášť v skupine pacientov so subakútnym zhoršením stavu, prípadne opakovaným relapsom schizofrénie, je vhodná iniciácia liečby kariprazínom aj so zreteľom na jeho účinok na negatívnu symptomatiku. Jedným zo spôsobov zavedenia kariprazínu do liečby je jeho postupná iniciácia pri pomalom znižovaní dávky iných antipsychotík, ktoré pacienti užívajú (23). Dĺžka nastavovania kariprazínu závisí od vlastností lieku, ktorý je pacientovi už podávaný. Účinná koncentrácia nastavovaného lieku by sa mala dosiahnuť pred vysadením, resp.

znížením dávky druhého antipsychotika. Prechod z parciálneho agonistu aripiprazolu je možné uskutočniť už za 1 týždeň alebo aj menej, avšak pri prechode z antipsychotík, ako je risperidón alebo haloperidol, je potrebný dlhší prekrývajúci čas. Pri titracii liekov s výraznými antihistaminergickými / antimuskarínovými účinkami, ako je olanzapín, kvetiapín alebo klopazín, je nutné opatrné znižovanie dávok – odporúča sa najmenej 3 – 4 týždne, aj pre riziko dopamínového rebound fenoménu (23).

V prospech kariprazínu pri výbere antipsychotickej liečby svedčí aj údaj o udržateľnosti remisie – v porovnaní s placebom spájaný s dosiahnutím vyššej miery remisie a zvýšenou pravdepodobnosťou udržania remisie po dobu ≥ 6 po sebe nasledujúcich mesiacov (24). Skúsenosti z klinickej praxe dokumentujú zlepšenie symptómov pri dávke 3,0 mg, najmä v zmysle priaznivých dlhodobých účinkov na negatívne príznaky, bez nutnosti zvyšovania dávky (bližšie tabuľka 2) (23).

Ďalšie faktory výberu pacientov na liečbu kariprazínom

Kariprazín je účinné antipsychotikum, ktoré má potenciál meniť doteraz zaužívané terapeutické prístupy (25). Pacienti odporúčaní na liečbu kariprazínom sú pacienti s prvými epizódami psychózy, s prevažujúcimi negatívnymi príznakmi (udržiavacia / akútna fáza) a významnými vedľajšími účinkami (metabolické vedľajšie účinky, hyperprolaktinémia, sedácia) iných antipsychotík (23). Existujú dôkazy o potenciáli kari-

Tabuľka 2. Liečba schizofrénie kariprazínom – skúsenosti z praxe a odporúčania (podľa Fagiolini, 2020)

Rýchla liečba/ Akútna fáza	Pomalá liečba/ Udržiavacia fáza
V akútnych podmienkach navyšovanie dávky na 4.5 mg až 6.0 mg počas 1 týždňa – zvyšovanie 1.5 mg nahor denne do 6 mg, ak nie sú prítomné nežiaduce účinky	Navyšovanie dávky by malo byť pomalé, nakoľko rýchla titrácia nie je nutná počas udržiavacej liečby
Rýchla titrácia dávky vhodná pre nemocničnú liečbu z hľadiska skrátenia pobytu v nemocnici	Prerušenie liečby na 1 týždeň v prípade rozvoja nežiaducich účinkov a náhrada iným antipsychotikom, redukcia dávky v prípade rozvoja metabolických problémov
V monoterapii u hyperakútnych prípadov je rýchla titrácia dávky nevyhnutná	Ak je telesná váha viac ako 120 kg, začína sa 3 mg dávkou
Nežiaduce účinky môžu predlžovať titráciu dávky, avšak cieľom je najrýchlejšie možné dosiahnutie efektívnej dávky	„Čím pomalšie, tým lepšie“ – ak sa dostávajú nežiaduce účinky ako akatízia
Navyšovanie 1,5 mg každé 3 dni je prijateľné a zvyčajne je menšia pravdepodobnosť rozvoja akatízie	Vulnerabilní pacienti vyžadujú pomalšiu titráciu

prazínu znižovať nepríjemné vedľajšie účinky, ktoré často vedú k prerušeniu liečby niektorými z iných skupín antipsychotík, ako sú účinky anticholinergné (sucho v ústach, zápcha, retencia moču, exacerbácia glaukómu s uzavretým uhlom), sedatívne (ortostatická hypotenzia) a metabolické (obezita, poruchy metabolizmu tukov, hypercholesterolémie). Pacienti so schizofréniou s metabolickými problémami zomierajú približne o 15 rokov skôr, preto liek ako kariprazín, ktorý má nízke riziko indukcie metabolických problémov a navyše má potenciál zvrátiť metabolický syndróm, predstavuje významný pokrok v manažmente tejto skupiny pacientov (26). Dôležitou informáciou je aj znížené riziko výskytu arytmií počas liečby kariprazínom v porovnaní s inými antipsychotikami (27, 28).

Značná časť pacientov so schizofréniou má komorbídnu diagnózu závislosti od psychoaktívnych látok. Kariprazín ako čiastočný agonista na dopamínových D2 / D3 receptoroch môže hrať úlohu pri znižovaní cravingu u pacientov so schizofréniou s poruchou užívania návykových látok (29).

Kariprazín má miesto aj v kombinovanej liečbe, ktorá sa využíva pri liečbe rezistentnej schizofrénie, vrátane pacientov užívajúcich klopazín alebo dlhodobo pôsobiace antipsychotiká (LAI) (30, 31). Kombinovaná antipsychotická liečba naznačuje svoje výhody, ale na druhej strane je potrebné pri jej indikácii zohľadňovať aj možné riziká, ktoré vyplývajú z farmakodynamických a farmakokinetických profilov jednotlivých kombinovaných antipsychotík (32).

V publikovaných kazuistikách kombinácia kariprazínu s klopazínom ovplyvňovala nepriaznivé metabolické účinky klopazínu, t.j. viedla k zníženiu hmotnosti a BMI. Vysvetliť je to možné jednak prokognitívnym pôsobením kariprazínu, pretože pacienti začali vykonávať viac fyzických aktivít a tiež redukcii negatívnych symptómov pôsobením na receptory D3 (33).

Záver

Liečba pacientov so schizofréniou býva často determinovaná zvládnutím akútnych pozitívnych symptómov, nakoľko predstavujú tú „nápadnejšiu“ a na riešenie viac naliehavú zložku klinického obrazu. Ovplyvnenie negatívnych príznakov, prípadne vedľajších účinkov antipsychotickej liečby (vrátane sedácie), obzvlášť u pacientov s prejavmi hostilného správania či agitovanosti, sa zvyčajne presúva až do ďalších fáz liečby. Táto skutočnosť však z dlhodobého hľadiska kompromituje celkovú funkčnosť, prispieva k nonkompliancii v liečebnom procese a nežiaduce účinky liečby so svojimi sekundárnymi dôsledkami ovplyvňujú celkové zdravie pacienta. Farmakokinetický a farmakodynamický profil kariprazínu môže poskytnúť výhody pri zvládaní symptómov v akútnej fáze liečby – ako liek voľby je vhodný pre skupinu pacientov s prvými epizódami psychotickej poruchy, s prevažujúcimi negatívnymi príznakmi a významnými vedľajšími účinkami pri terapii inými antipsychotikami (metabolické vedľajšie účinky, hyperprolaktinémia, sedácia). V prípade akútnych psychotických stavov

s výraznejšími pozitívnymi symptómami a poruchami správania, často vyžadujúci úvodnú parenterálnu aplikáciu antipsychotika, by mohol predstavovať liečbu druhej línie po zlepšení kooperácie pacienta, prípadne za prechodnej komedikácie benzodiazepínmi alebo antipsychotikami so sedatívnym účinkom. V prospech kariprazínu pri výbere vhodného antipsychotika hrá úlohu možnosť rýchlej titrácie dávky, ako aj faktor udržateľnosti remisie v rámci dlhodobého plánovania liečby pacienta. Dôležité je však zdôrazniť, že na Slovensku je liečba kariprazínom indikovaná u dospelých pacientov so schizofréniou s predominantne negatívnymi symptómami, ktoré pretrvávajú napriek predchádzajúcej antipsychotickej liečbe.

Potenciálny konflikt záujmov: Autorka sa zúčastnila vzdelávacieho podujatia podporeného spoločnosťou Gedeon Richter.

Literatúra

- Kahn R, Sommer I, Murray R, et al. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15067.
- Lora A, Kohn R, Levav I, McBain R, et al. Service availability and utilization and treatment gap for schizophrenic disorders: a survey in 50 low- and middle-income countries. Bull World Health Organ. 2012;90(1):47–54.
- Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. Lancet Psychiatry. 2018;5(8):664–77.
- Bucci P, Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms. Curr Opin Psychiatry. 2017;30(3):201–8.
- Remington G, Foussias G, Fervaha G, et al. Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update. Curr Treat Options Psychiatry. 2016;3:133–50.
- Corponi F, Fabbri C, Bitter I, Montgomery S, Vieta E, Kasper S, et al. Novel antipsychotics specificity profile: a clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. Eur Neuropsychopharmacol 2019;29:971–985.
- Kiss B, Horváth A, Némethy Z, 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. J Pharmacol Exp Ther. 2010;333(1):328–40.
- Brisch R, Saniotis A, Wolf R, et al. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary old fashioned, but still in vogue. Front Psychiatry. 2014;5:47.
- Seeman P. Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. Expert Opin Ther Targets. 2006;10(4):515.
- Raggett RM, McIntyre RS. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review. Expert Rev Neurother. 2019;19:317–323.
- Laszlovszky I, Kiss B, Barabassy A, Kapas M, Nemeth G. [Cariprazine, a new type - dopamine D₃ receptor preferring - partial agonist atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia and the primary negative symptoms]. Neuropsychopharmacol Hung. 2019;21:103–118.
- Tóth M, Varrone A, Steiger C, Horváth A, Laszlovszky I, Kiss B, et al. Brain uptake and distribution of the dopamine D3/D2 receptor partial agonist cariprazine: an in vivo posit-

- ron emission tomography study in nonhuman primates. *Synapse* 2013;67:258-264.
13. De Berardis D, Vellante F, Fornaro M, Orsolini L, Valchera A, Baroni G, et al. Rapid improvement of obsessive-compulsive disorder associated with schizophrenia with cariprazine add-on in a subject under paliperidone long-acting injection: a case report. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020 Mar;35(2):113-118.
 14. Nakamura T, Kubota T, Iwakaji A, et al. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment). *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:327-38.
 15. Pečeňák J. Antipsychotiká. In: Pečeňák J, Kořínková V, editors. *Psychofarmakológia*. 1. vydanie. Bratislava: Wolters Kluwer; 2016. 672 s.
 16. European Medicines Agency Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28 November 2019, EMA/PRAC/107813/2020.
 17. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Nemeth G, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res*. 2014;152:450-457.
 18. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76:e1574-e1582.
 19. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:367-373.
 20. Marder S, Fleischhacker WW, Earley W, et al. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Jan;29(1):127-136.
 21. 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.
 22. Keks N, Blashki G. The acutely psychotic patient- assessment and initial management. *Aust Fam Physician*. 2006 Mar;35(3):90-4. PMID: 16548106.
 23. Fagiolini A, Alcalá JÁ, Aubel T, et al. Treating schizophrenia with cariprazine: from clinical research to clinical practice. Real world experiences and recommendations from an International Panel. *Ann Gen Psychiatry*. 2020; 19, 55.
 24. Correll, C., Potkin, S., Zhong, Y., Harsányi, J., Szatmári, B., & Earley, W.. Long-Term Remission With Cariprazine Treatment in Patients With Schizophrenia: A Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Relapse Prevention Trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 2019; 80: 2.
 25. Dragašek J, Vančová Z. Kariprazín v liečbe schizofrénie. *Psychiatria pre prax*. 2019; 20 (1): 16-20.
 26. Halaris A, Wuest J. Metabolic syndrome reversal with cariprazine. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(4):413.
 27. Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ, et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):305.
 28. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64-77.
 29. Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. *Eur J Neurosci*. 2017;45:2-19.
 30. Guinart D, Correll CU. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: why not? *J Clin Psych*. 2020;81(3):19ac13118.
 31. Roerig JL. Clozapine augmentation strategies. *Ment Health Clin*. 2019; 9(6):336-48.
 32. Izáková L, Borovská M, Baloghová B. Použitie aripiprazolu v kombinovanej liečbe antipsychotikami. *Čes a slov Psychiat*. 2011; 107 (6): 354-358
 33. De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, et al. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: a report on two cases. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021 Feb 28;19(1):174-178.

MUDr. Vanda Valkučáková
 Psychiatrická klinika LF UK a UNB
 Staré Mesto, Bratislava
 vanda.valkucakova@gmail.com

