

Srovnání nových antipsychotik (lurasidonu, kariprazinu a brexpiprazolu) z klinického úhlu pohledu

doc. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.^{1,2}

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Tři nová antipsychotika – kariprazin, lurasidon a brexpiprazol – byla v uplynulých dvou letech postupně uvedena na český trh. Tento přehledový článek si klade za cíl je vzájemně porovnat z klinického úhlu pohledu. Zaměřuje se na jejich základní charakteristiky včetně receptorového profilu, na indikace a účinnost, dávkování včetně vztahu dávky a response a v neposlední řadě na jejich snášenlivost a nežádoucí účinky.

Klíčová slova: brexpiprazol, kariprazin, lurasidon, účinnost, nežádoucí účinky, schizofrenie.

Comparison of new antipsychotics (lurasidone, cariprazine and brexpiprazole) from the clinical point of view

Three new antipsychotics – cariprazine, lurasidone and brexpiprazole – have been introduced to the Czech market in the past two years. This review article aims to compare them from a clinical point of view. It focuses on their basic characteristics including receptors profile, indications and efficacy, dosage including dose-response relationship and, last but not least, on their tolerability and side effects.

Key words: brexpiprazole, cariprazine, lurasidone, efficacy, side effects, schizophrenia.

Úvod

Tři různá nová antipsychotika se stala dostupnými v České republice v posledních dvou letech. To je nebývalá situace, alespoň z perspektivy uplynulé dekády. Na trh se postupně dostaly kariprazin, lurasidon a brexpiprazol. Všem třem jmenovaným antipsychotikům byly věnovány samostatné přehledové články, o kariprazinu vyšla dokonce monografie, kariprazin a brexpiprazol byly společně s aripiprazolem jako dostupní představitelé parciálních agonistů dopaminových receptorů (DRPA) porovnání v recentní publikaci (1–6). Zatím ale v české odborné literatuře chybí klinicky orientované srovnání nových DRPA s lurasidonom. O to se pokouší předkládaný článek.

Základní údaje, farmakodynamika a farmakokinetika srovnávaných antipsychotik

Lurasidon je ze srovnávané trojice jediným zástupcem antipsychotik II. generace řazených mezi antagonisty serotoninových a dopaminových receptorů (SDA). Z hlediska 2. revidované verze nové Nomenklatury založené na neurověděch (NbN-2R) se řadí do dopaminové a serotoninové domény, z hlediska módu akce mezi antagonisty receptorů (D_2 , 5-HT₂) (7). Je velmi potentním antagonistou serotoninových 5-HT₇ receptorů. Tento antagonismus, ve spojitosti se středně silným parciálním agonismem serotoninových 5-HT_{1A} receptorů, bývá spojován s prokognitivním a antidepresivním

účinkem lurasidonu (8, 9). Pro antidepresivní efekt zprostředkovaný 5-HT₇ receptory svědčí experiment s animálními modely – využity byly 5-HT₇ knockoutované myši, u nichž se antidepresivní efekt lurasidonu neprojevil (10, 9). Lurasidon je rovněž potentním antagonistou 5-HT_{2A} a D_2 receptorů. Antagonismus D_2 receptorů je spojen s antipsychotickým působením, ale také s rizikem extrapyramidových nežádoucích účinků. Nižší afinitu má lurasidon naopak k α_1 receptorům (zde je nižší až střední), serotoninovým 5-HT_{2C} (rovněž nižší až střední afinita), minimální k muskarinovým M_1 , histaminovým H_1 , což je spojeno s nízkým rizikem hypotenze, anticholinergních nežádoucích účinků, somnolence či přírůstku hmotnosti (8, 9). Farmakokinetika lurasidonu je v doporuče-

Tab. 1. Farmakokinetika lurasidonu, kariprazinu a brexpiprazolu (upraveno dle 1, 2, 4, 5)

Antipsychotikum	Dosažení C_{max}	Dosažení rovnovážné koncentrace	Vazba na bílkoviny	Metabolizace	Eliminace	Eliminační poločas	Doporučené terapeutické rozmezí	Poznámka
Lurasidon	za cca 1–3 hodiny	do 7 dnů	99,8%	CYP3A4 na dva neaktivní metabolity a dva aktivní metabolity (za farmakologickou aktivitu zodpovědná především mateřská látka)	80% stolicí, 9% močí	18 až 37,4 hodin (dle dávky)	15–40 ng/ml	Důležitý efekt stravy, při užití se stravou o min. 350 kCal jsou maxim. hladiny trojnásobné
Kariprazin	za cca 3 až 6 hodin	kariprazinu a DCAR za 1 až 2 týdny, DDCAr za 4 týdny	91–97%	CYP3A4 a v menším rozsahu CYP2D6 na DCAR a poté na DDCAr	Metabolizován játry, v moči zjištěno 20,8% dávky	32 až 68 hodin u kariprazinu, 30 až 38 hodin u DCAR a 314 až 446 hodin u DDCAr; poločas účinnosti 1 týden	10–20 ng/ml	
Brexpiprazol	za cca 4 hodiny	10. až 12. den	více než 99%	CYP3A4 a CYP2D6	46% ve stolicí, 25% v moči	91 hodin	40–140 ng/ml	

DCAR – desmethyl-kariprazin, DDCAr – didesmethyl-kariprazin

ných dávkách lineární, vrcholové sérové koncentrace bývá dosaženo cca za 1 až 3 hodiny, jeho eliminační poločas je zhruba 18 až 37,4 hodin po podání, rovnovážného stavu bývá dosaženo cca za 7 dní (tabulka 1). Důležitý je efekt stravy – doporučuje se podávat po jídle o energetické hodnotě minimálně 350 kilokalorií (jinak je absorpce lurasidonu snížena až třikrát). Metabolizuje se v játrech izoenzymem CYP450 3A4. Jeho terapeutické referenční rozmezí je 15 až 40 ng/ml, toxická plazmatická koncentrace je 120 ng/ml a více (11).

Kariprazin patří mezi antipsychotika II. generace, konkrétně do podskupiny DRPA, jak již bylo zmíněno. Z hlediska NbN-2R se řadí podobně jako lurasidon do dopaminové a serotoninové domény, ovšem z hlediska módu akce je parciálním agonistou a antagonistou receptorů (7). Konkrétně je parciálním agonistou dopaminových D_3 a D_2 receptorů, s výrazně vyšší afinitou k prvním jmenovaným. Lze říci, že jeho receptorový profil je podobný aripiprazolu, právě s rozdílem silné afinity k D_3 receptorům, která je v případě kariprazinu asi desetkrát vyšší než k D_2 receptorům. Tato afinita je tak vysoká, že už extrémně nízké dávky kariprazinu jsou dostatečné k zajištění maximální okupance D_3 receptorů (12, 9). Takto silná vazba na D_3 receptory je u kariprazinu unikátní, jiná antipsychotika II. generace ji mají nízkou nebo zcela zanedbatelnou (13, 9). Právě ona by mohla působit prokognitivně a antidepresivně a také pomoci zmírňovat negativní příznaky schizofrenie (14, 9). Kariprazin má dále silnou afinitu k serotoninovým 5-HT_{2B} receptorům, na kterých působí jako antagonist, slabší k 5-HT_{1A} receptorům, na nichž účinkuje jako parciální agonista, a k 5-HT_{2A} receptorům, kde působí opět jako antagonist; afinitu má i k 5-HT₇ receptorům, i když o něco nižší než lurasidon (7, 9). Kariprazin je podobně jako lurasidon metabolizován v játrech především izoenzymem CYP450 3A4 (tabulka 1). Důležité je, že se metabolizuje na dva aktivní metabolity – desmethyl-kariprazin a didesmethyl-kariprazin, které mají obdobné vlastnosti jako mateřská látka, avšak didesmethyl-kariprazin má výrazně delší poločas (zhruba 1 až 3 týdny ve srovnání se 2 až 3 dny). To teoreticky může znamenat nižší riziko změny receptorové vazby při vynechané dávce, ale také prodloužené trvání případných nežádoucích účinků i po snížení dávky/vysazení (9). Terapeutické referenční rozmezí kariprazinu je 10 až 20 ng/ml, toxická plazmatická koncentrace 40 ng/ml a více (11).

Brexpiprazol náleží stejně jako kariprazin do podskupiny DRPA antipsychotik II. generace. Dle NbN-2R se řadí podobně jako kariprazin i lurasidon do dopaminové a serotoninové domény, z hlediska módu akce je stejně jako kariprazin (a na rozdíl od lurasidonu) parciálním agonistou a antagonistou receptorů (7). Konkrétně působí jako parciální agonista na 5-HT_{1A} receptorech a D_2 receptorech a jako antagonist na 5-HT_{2A} receptorech a adrenergických α_{1B} a α_{2C} receptorech; rovněž má slabší afinitu k D_3 receptorům, na nichž působí jako parciální agonista, a k D_7 receptorům, kde působí jako antagonist (9). Na rozdíl od aripiprazolu má nižší vnitřní aktivitu na D_2 receptorech (9, 15), což by mohlo být spojeno

s lepším efektem na pozitivní příznaky schizofrenie, ale také přináší ve srovnání se zbývajícími zástupci podskupiny DRPA relativně nižší riziko nežádoucích účinků, které bývají spojovány s parciálním agonismem na D_2 receptorech, jako je akatie, insomnie, neklid a nauzea (16, 9). Brexpiprazol se metabolizuje v játrech izoenzymem CYP450 3A4 a 2D6 (tabulka 1). Jeho biologický poločas je cca 91 hodin (9, 11). Jeho terapeutické referenční rozmezí se pohybuje od 40 až do 140 ng/ml, toxická koncentrace je 280 ng/ml a více (11).

Indikace a účinnost

Schizofrenie

Všechna tři srovnávaná antipsychotika jsou v EU (a tudíž i v ČR) schválena k akutní i udržovací léčbě schizofrenie dospělých, lurasidon je v této indikaci schválen i u dětí a mladistvých od třinácti let věku. Všechna prokázala v této indikaci účinnost hned v několika studiích (9). Ačkoli nebyla tato antipsychotika srovnávána přímo, lze porovnat jejich účinnost alespoň nepřímou s využitím number needed to treat (NNT) (9, 17) a také dle výsledků v metaanalýze publikované Huhnem v roce 2019 (18). Nejvyšší účinnosti (což vyjadřuje nejmenší NNT, protože čím nižší je hodnota NNT, tím vyšší je účinnost) v dosažení response (definované jako alespoň 30% redukce skóre škály PANSS) dosahuje lurasidon, a to v dávce 160 mg/d (v Evropě je ekvivalentní dávka 148 mg/d). Konkrétně jeho NNT je v této dávce 4 (3–5), v nižších dávkách se pohybuje mezi 6 až 7 (5–12) (9). Pro brexpiprazol je NNT k dosa-

žení response 7 (5–12), pro kariprazin 10 (7–19) (9, 17). Ve zmíněné síťové metaanalýze Huhna a kolektivu (18) bylo srovnáno dle účinnosti a tolerability 32 antipsychotik v akutní léčbě pacientů s opakovanými epizodami schizofrenie. V celkové změně psychopatologie byl dle této metaanalýzy nejúspěšnější lurasidon, následovaný kariprazinem a brexpiprazolem. Rozdíly však nebyly velké a všechna tři jmenovaná antipsychotika se pohybovala ve druhé polovině všech zkoumaných antipsychotik seřazených dle účinnosti. Jak ale zdůrazňují i samotní autoři metaanalýzy, rozdíly v účinnosti nejsou nejzásadnější, jako důležitější pro individuální výběr antipsychotika pro konkrétního pacienta se jeví nežádoucí účinky, které byly rovněž posuzovány (18). V ovlivnění pozitivních příznaků pak bylo pořadí stejné jako v ovlivnění celkové psychopatologie, v ovlivnění negativních příznaků si kariprazin vyměnil pořadí s lurasidonom, třetí zůstal brexpiprazol (18).

Zajímavé a pro praktické využití velmi cenné je i specifické ovlivnění jednotlivých symptomů či jejich skupin novými antipsychotiky. Lurasidon se jeví jako antipsychotikum s potenciálem ke zmírnění kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií – lurasidon ovlivnil kognitivní funkce signifikantně výrazněji než quetiapin. Účinnější byl ve všech zkoumaných kognitivních doménách (rychlosti zpracování, vizuálním učení, pracovní paměti, řešení problémů a sociální kognici) (19). Kromě toho se jeví jako specificky účinný v léčbě depresivních příznaků u schizofrenie (hodnoty NNT se pohybovaly mezi 11 až 14 pro responsi a remisi hodnocené pomocí Montgomeryho a Asbergové stupnice pro posuzování deprese – MADRS) (9, 20). Kariprazin se pro změnu jeví jako antipsychotikum s potenciálem k efektivnímu zmírnění negativních symptomů schizofrenie, což prokázala studie publikovaná v roce 2017, v níž byl kariprazin srovnáván s risperidonem v ovlivnění predominantních negativních příznaků. Užití kariprazinu vedlo po 26 týdnech léčby k signifikantně výraznější redukci negativních příznaků než užití risperidonu (míra účinku byla 0,31). Definované response dosáhlo 69% pacientů užívajících kariprazin oproti 58% užívajících risperidon (21). Superiorita kariprazinu nad placebem a aripiprazolem v ovlivnění faktorů

PANSS pro negativní příznaky (PANSS-FSNS) se ukázala i v post-hoc analýze dvou randomizovaných, dvojitě-slepých studií u pacientů s akutní fází schizofrenie se středně závažnými až závažnými negativními symptomy a bez predominance pozitivních příznaků (22). Další specifickou doménou, kterou kariprazin dle post-hoc analýzy tří studií specificky ovlivnil, byla hostilita (9, 23). Brexpiprazol by mohl pozitivně ovlivňovat kognici (alespoň ve srovnání s aripiprazolem), čemuž nasvědčují preklinická data, avšak přímý důkaz z klinického hodnocení zatím chybí (9).

Další indikace

Lurasidon je americkou FDA rovněž schválen k léčbě depresivní epizody bipolární poruchy I. typu, a to v monoterapii či v kombinaci s lithiem nebo valproátem. NNT pro dosažení remise (definované jako alespoň 50% redukce skóre ve škále MADRS) bylo pro lurasidon v monoterapii v průměru 5 (3–8, resp. 4–11), v přídatné terapii pak 7 (4–24) (9). V akutní fázi profitovali z léčby lurasidonom i pacienti, kteří na počátku vykazovali subsyndromální hypománii. Potvrdilo se rovněž, že v šestiměsíční otevřené studii, která následovala po krátkodobé studii, došlo k udržení antidepresivní odpovědi. Podobně jako v případě léčby schizofrenie jeví odpověď na léčbu depresivní epizody bipolární poruchy lineární závislost na dávce, a to v případě použití v monoterapii i jako přídatné léčby (9, 24). Další potenciální specifickou indikací, byť dosud neschválenou ani FDA, je velká depresivní porucha se smíšenými rysy. Tato varianta deprese reprezentuje těžkou formu depresivní poruchy s přítomností alespoň čtyř (hypo)manických příznaků, jak bylo definováno v poslední revizi Diagnosticko-statistického manuálu (DSM-V) (9). Dosud bylo pro tento subtyp depresivní poruchy testováno jen málo léčebných postupů. Jednou ze vzácných výjimek je lurasidon v nižších dávkách, který navíc prokázal svoji účinnost na depresivní i (hypo)manické příznaky – NNT pro responsi bylo 3, pro remisi 4 (9, 25).

Kariprazin byl FDA schválen k léčbě dospělých pacientů s akutní manickou či smíšenou epizodou spjatou s bipolární poruchou I. typu. To dokazují tři klinické studie, v nichž kariprazin dosáhl signifikantně vyšší míry response i remise ve srovnání s placebem.

NNT k dosažení response (definovanou jako minimálně 50% redukce skóre Youngovy škály pro hodnocení mánie – YMRS) bylo v průměru 5 (pohybovalo se mezi 4 a 8) (9).

Brexpiprazol byl FDA schválen k augmentaci antidepresivní léčby u pacientů s velkou depresivní poruchou, u kterých selhal alespoň jeden předchozí adekvátní antidepresivní pokus. Ve dvou klinických studiích bylo dosaženo poolovaného NNT k dosažení response 12 (mezi 8 a 26) a k dosažení remise 21 (mezi 12 a 138). Zvláště se ukázal efektivní u pacientů se zvýšenou iritabilitou a anxiózním distresem a také u pacientů s narušeným spánkem (9, 26).

Způsoby převodu na nová antipsychotika a jejich titrace, vztah dávky a response

Na lurasidon je poměrně jednoduchý převod z jiného antipsychotika z podskupiny SDA (risperidonu či paliperidonu) – zkřížená titrace může být poměrně krátká (cca v délce jednoho týdne). Obdobně je poměrně krátký a jednoduchý převod z DRPA (např. aripiprazolu; v případě kariprazinu je třeba počítat s dlouhým poločasem jeho metabolitu, viz výše) – je možné přerušit podávání původního antipsychotika a zahájit podávání lurasidonu. V případě převodu z podskupiny multireceptorových antagonistů (např. olanzapinu či quetiapinu) je vhodnější pomalá zkřížená titrace v délce nejméně několika týdnů, lépe jednoho či dvou měsíců (nejprve je vhodné postupně navýšit dávku lurasidonu do cílové dávky, až poté je žádoucí začít pomalu snižovat dávku multireceptorového antagonisty; dávku lurasidonu lze navyšovat cca po 3 dnech). V případě převodu na kariprazin či brexpiprazol z některého antipsychotika ze skupiny multireceptorových antagonistů je vhodnější podobně jako v případě převodu na aripiprazol postupovat pomaleji s vysazováním původního antipsychotika v řádu nejméně tří týdnů, lépe jednoho či dvou měsíců. Při převodu z SDA lze postupovat rychleji (tabulka 2) (5, 27).

Pro lurasidon je v indikaci schizofrenie doporučeno dávkování v rozmezí 37 mg až 148 mg/d, přičemž startovací dávka 37 mg/d je považována za minimální účinnou, i když (jak bude uvedeno dále) vyšší dávky jsou účin-

Tab. 2. Převod na nová antipsychotika (upraveno dle 5, 27)

	Převod z SDA	Převod z MARTA	Převod z DRPA
Převod na lurasidon	Zkříženou titrací, lze během jednoho týdne, např. po 3 dnech navyšovat dávku lurasidonu a snižovat dávku původního AP	Lze nasadit lurasidon, postupně jej navýšit do cílové dávky a pak velmi pomalu vysazovat původní AP, optim. v průběhu jednoho až dvou měsíců	Lze ukončit podávání původního AP a nasadit lurasidon, který bude standardně navýšen do cílové dávky např. vždy po 3 dnech
Převod na kariprazin	Zkříženou titrací, nasadit kariprazin v nižší dávce, poté postupně navyšovat a dávku původního AP postupně snižovat	Lze poměrně rychle nasadit kariprazin a navýšit jej do cílové dávky, poté pomalu během jednoho až dvou měsíců vysadit původní AP	Lze poměrně rychle ukončit podávání původního AP a nasadit kariprazin, který je možné relativně rychle navýšit do cílové dávky
Převod na brexpiprazol	Zkříženou titrací, nasadit brexpiprazol v iniciační dávce, poté postupně navyšovat a dávku původního AP postupně snižovat	Lze poměrně rychle nasadit brexpiprazol a navýšit jej do cílové dávky, poté pomalu během jednoho až dvou měsíců vysadit původní AP	Lze poměrně rychle ukončit podávání původního AP (zvl. v případě kariprazinu) a nasadit brexpiprazol, který je možné standardně navýšit do cílové dávky (první 4 dny 1 mg, 5.–7. den 2 mg, poté až 4 mg)

DRPA – parciální agonisté dopaminových receptorů, MARTA – multireceptoroví antagonisté, SDA – antagonisté dopaminových a serotoninových receptorů

nější. Dávku lze postupně navyšovat cca po 3 dnech. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a ledvin je doporučena počáteční dávka 18,5 mg/d a maximální dávka 74 mg/d, případně jen 37 mg/d (při těžké poruše jater). Dávky kariprazinu v indikaci schizofrenie se pohybují v rozmezí 1,5 až 6 mg/d, přičemž 1,5 mg je dávka startovací i minimální účinná, dávky lze navyšovat cca po 3 dnech. Nedoporučuje se podávání kariprazinu při těžké poruše funkce jater nebo ledvin, při lehké až středně těžké poruše funkce jater nebo ledvin není třeba úprava dávkování. Dávky brexpiprazolu v indikaci schizofrenie jsou doporučeny v rozmezí 2 až 4 mg/d, startovací dávka je 1 mg/d, (1. až 4. den), 5. až 7. den 2 mg, v případě potřeby od 8. dne lze podávat dávku až 4 mg. Při středně těžké až těžké poruše funkce jater nebo ledvin je maximální dávka brexpiprazolu snížena na 3 mg/d (9, 28).

Na vztah dávky a response antipsychotik v terapii akutní schizofrenie se zaměřila recentní metaanalýza. Její autoři vytvořili křivku vztahu dávky-response a určili rovněž efektivní dávku, při níž je dosaženo 95% maximálního efektu jednotlivých antipsychotik (ED95). V případě lurasidonu bylo do metaanalýzy zařazeno šest studií zkoumajících dávky v rozmezí 20 až 160 mg. ED95 bylo dosaženo při 147 mg/d. Výsledky byly signifikantně heterogenní a křivka vztahu dávky-response naznačuje, že vyšší dávky než dosud zkoušené (tj. nad 160 mg/d, respektive nad 148 mg/d, jak je uváděno v EU) by mohly být efektivnější. V případě kariprazinu byly zařazeny čtyři homogenní studie s dávkami mezi 1,5 mg a 12 mg/d, ED95 byla stanovena na 7,6 mg/d a křivka vztahu dávky-response dosáhla plateau (čili na rozdíl od lurasidonu

není pravděpodobné, že vyšší dávky by přinesly vyšší účinnost). Velmi podobně tomu bylo u brexpiprazolu. I v jeho případě byly do metaanalýzy zahrnuty čtyři homogenní studie, ED95 byla dosažena na 3,4 mg/d a křivka vztahu dávky-response dosáhla plateau (29).

Snášenlivost a nežádoucí účinky

Lze souhrnně říci, že všechna tři srovnávaná antipsychotika jsou bezpečná a dobře tolerovaná, což patří k jejich výhodám. Pro všechna platí number needed to harm (NNH) pro přírůstek hmotnosti, somnolenci a akatizii vyšší než 10 s výjimkou indikace afektivních poruch, kde byla akatizie častější (9). Nejnížší riziko akatizie přináší brexpiprazol, který má ale relativně vyšší riziko hmotnostního přírůstku i dalších metabolických abnormalit ve srovnání se zbývajících dvěma antipsychotiky (9, 30, 31). Zmíněná Huhnova metaanalýza se kromě účinnosti zabývala i nejčastějšími nežádoucími účinky. Dle této metaanalýzy způsobuje nejnížší riziko hmotnostního přírůstku lurasidon, zhruba srovnatelné je pak pro brexpiprazol a kariprazin (18), dle další metaanalýzy zaměřené specificky na metabolické nežádoucí účinky antipsychotik je riziko hmotnostního přírůstku v tomto pořadí: lurasidon < kariprazin < brexpiprazol (31). Co se týče extrapyramidových nežádoucích účinků, respektive nutnosti užít antiparkinsonskou medikaci, je riziko relativně nejnížší pro brexpiprazol, následuje lurasidon a kariprazin; pro zmíněnou akatizii je pořadí stejné – brexpiprazol, lurasidon (u toho je s výhodou podávání navečer, pak je riziko nižší) a kariprazin. Elevaci prolaktinu způsobuje nejmeně kariprazin (ten jej dokonce ve srovnání s placebem snižuje), následuje brexpiprazol a lurasidon (i pro něj je však toto riziko relativ-

ně nízké, zvláště ve srovnání s risperidonem nebo amisulpridem). Všechna tři antipsychotika minimálně prodlužují QTc interval (lurasidon nejméně ze všech antipsychotik, která byla v metaanalýze srovnávána). Sedaci nejméně působil kariprazin, následovaný brexpiprazolem a lurasidonom, které dosáhly takřka totožného výsledku. Všechna tři antipsychotika ani nevykazovala anticholinergní nežádoucí účinky (18). Z hlediska metabolických nežádoucích účinků (přírůstek hmotnosti, body mass indexu, glykemie, celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu a triglyceridů) se jako nejmeně rizikový umístil lurasidon, následovaný v těsném závěsu kariprazinem a poté brexpiprazolem (32).

Dle Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry je lurasidon vhodný zejména u pacientů, u kterých byla na předchozí medikaci zaznamenána dyslipidemie, narušená glukózová tolerance, hyperprolaktinémie, posturální hypotenze, prolongace QT intervalu, sexuální dysfunkce či hmotnostní přírůstek. Jako alternativa může lurasidon sloužit u pacientů, u nichž se objevil akutní extrapyramidový syndrom (dystonie, parkinsonismus, bradykineze). Kariprazin je dle zmíněných doporučení vhodný zejména u pacientů s hyperprolaktinemií, prolongací QT intervalu či nadměrné sedovanosti; jako alternativa pak u pacientů s akutním extrapyramidovým syndromem, dyslipidemií, narušenou glukózovou tolerancí, posturální hypotenzí, sexuální dysfunkcí či hmotnostním přírůstkem. Obdobně brexpiprazol je doporučen především u pacientů s hyperprolaktinemií, prolongací QT intervalu či nadměrnou sedací; jako alternativa pak u pacientů s akutním extrapyramidovým syndromem, dyslipidemií, narušenou glukózo-

vou tolerancí, posturální hypotenzí, sexuální dysfunkcí či váhovým přírůstkem (33).

Závěr

Lurasidon, kariprazin a brexpiprazol obohacují naše možnosti v léčbě schizofrenie – a to v akutní fázi i v léčbě udržovací. I když mají některé společné rysy, jedná se o různá antipsychotika s odlišnými receptorovými profily, z nichž lze odvodit jejich vlastnosti a také subpopulace pacientů, u nichž lze dosáhnout nejlepších terapeutických výsledků. Přidaná

hodnota lurasidonu je v jeho antidepresivním a prokognitivním působení, u kariprazinu je to v jeho účinnosti na negativní symptomy. Obě antipsychotika jsou velmi dobře tolerovaná, mají minimální metabolické nežádoucí účinky, pouze se u nich relativně častěji může objevovat akatizie (vznikne-li po lurasidonu podávaném v ranní dávce, je vhodné odsunout ji na večer). Brexpiprazol má potenciálně rovněž prokognitivní působení, relativně méně způsobuje akatizii, má však ve srovnání s lurasidonem a kariprazinem o něco horší

profil metabolických nežádoucích účinků. Studie rovněž ukazují, že lurasidon má významné antidepresivní působení u pacientů s bipolární afektivní poruchou, kariprazin působí antimanicky a brexpiprazol lze využít v augmentaci antidepresivní léčby.

Tato práce byla finančně podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno). FN Brno žádným způsobem nezasa- hovala do obsahu článku.

LITERATURA

- Masopust J, Mohr P, Anders M. Kariprazin: profil nového antipsychotika. *Psychiatrie* 2019; 23: 38–46.
- Mohr P, Masopust J. Lurasidon: profil antipsychotika druhé generace. *Psychiatrie* 2019; 23(4): 197–204.
- Češková E. Postavení lurasidonu v léčbě schizofrenie. *Farmakoterapie* 2020; 16(3): 850–853.
- Kopeček M, Mohr P, Masopust J. Brexpiprazol: profil nového antipsychotika ze skupiny parciálních agonistů dopaminu. *Psychiatrie* 2020; 24: 93–102.
- Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Kariprazin: antipsychotikum (nejen) pro léčbu negativních příznaků schizofrenie. *Praha: Galén* 2021; 159.
- Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Parciální dopaminoví agonisté: stejní, nebo odlišní? *Psychiatrie* 2021; 25(1): 38–49.
- Zohar J, Blier P, Stahl S et al. Neuroscience based nomenclature. Second edition – revised 2019. Belgium: ECNP 2019; 287.
- Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT₇) and 5-HT_{1A} receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334: 171–181.
- Corponi F, Fabbri C, Bitter I et al. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29(9): 971–985.
- Cates LN, Roberts AJ, Huitron-Resendiz S, Hedlund PB. Effects of lurasidone in behavioral models of depression. *Neuropharmacology* 2013; 70: 211–217.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1–02): 9–62.
- Kiss B, Horvath A, Nemethy 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: 328–340.
- Girgis RR, Xu X, Gil RB et al. Antipsychotic binding to the dopamine-3 receptor in humans: A PET study with [(11)C]-(+)-

- PHNO. *Schizophr Res* 2015; 168(1–2): 373–376.
- Gross G, Wicke K, Drescher KU. Dopamine D₃ receptor antagonism—still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2013; 386(2): 155–166.
- Maeda K, Sugino H, Akazawa H et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350(3): 589–604.
- Fleischhacker WW. Aripiprazole. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2091–2101.
- Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists – aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: the 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract* 2015; 69(11): 1211–1220.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939–951.
- Harvey PD, Siu CO, Ogasa M, Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study. *Schizophr Res* 2015; 166(1–3): 334–338.
- Nasrallah HA, Cucchiari JB, Mao Y et al. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies. *CNS Spectr* 2015; 20(2): 140–147.
- Németh G, Laszlovsky I, Czobor P et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1103–1113.
- Earley W, Guo H, Daniel D et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res* 2019; 204: 282–288.
- Citrome L, Durgam S, Lu K et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc ana-

- lyses from 3 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(1): 109–115.
- Chapel S, Chiu YY, Hsu J et al. Lurasidone Dose Response in Bipolar Depression: A Population Dose-response Analysis. *Clin Ther* 2016; 38(1): 4–15.
- Suppes T, Silva R, Cucchiari J et al. Lurasidone for the Treatment of Major Depressive Disorder With Mixed Features: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2016; 173(4): 400–407.
- Citrome L. Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2015; 69(9): 978–997.
- Stahl SM. *Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology*. London: Cambridge University Press 2017; 890.
- Mohr P, Kopeček M, Brunovský M, Páleníček T. *Klinická psychofarmakologie*. Praha: Maxdorf Jessenius 2017; 568.
- Leucht S, Crippa A, Sifakis S et al. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020; 177(4): 342–353.
- Keks N, Hope J, Schwartz D et al. Comparative Tolerability of Dopamine D2/3 Receptor Partial Agonists for Schizophrenia. *CNS Drugs* 2020; 34(5): 473–507.
- Barton BB, Segger F, Fischer K et al. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19(3): 295–314.
- 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.
- Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 13th ed. London: Wiley-Blackwell, 2018; 854.