

Léčba reziduálních symptomů schizofrenie kariprazinem

MUDr. Pavel Knytl^{1,2}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Navzdory pokračujícímu výzkumu na poli schizofrenie se stále v klinické praxi setkáváme s limitujícími faktory léčby tohoto onemocnění. Navozená remise je často nekvalitní vzhledem k přetrvávajícím nežádoucím účinkům medikace, negativním příznakům a kognitivní deterioraci. V posledních letech došlo k uvedení několika nových antipsychotik slibujících posun ve výše zmíněných oblastech. Jedním z těchto preparátů je parciální agonista dopaminových receptorů kariprazin. O jeho výhodách bylo v české literatuře napsáno již několik článků. Následující kazuistiku předkládáme jako příklad praktického využití této medikace.

Klíčová slova: kariprazin, parciální agonisté, schizofrenie, negativní příznaky.

Treatment of residual symptoms of schizophrenia with cariprazine

Despite continuous research in the field of schizophrenia, there are still limiting factors in treatment of this illness. Remission is often of poor-quality because of adverse effects of medication, negative symptoms and cognitive deterioration. Recently new antipsychotic promising advance in limitations mentioned above were introduced. One of those is cariprazine, partial agonist of dopamine receptors. Several articles regarding its advantages have been already published in Czech literature. We present this following case study as an example of practical use of this medication.

Key words: cariprazine, partial agonists, schizophrenia, negative symptoms.

Úvod

Schizofrenie je jednou z nejzávažnějších duševních poruch postihující celosvětově 0,33–0,75 % populace (1). Ačkoli dokážeme vcelku dobře ovlivnit pozitivní příznaky onemocnění, jako jsou bludy, halucinace a dezorganizované chování, máme stále omezené možnosti pro zvládání příznaků negativních a kognitivních. Mezi negativní příznaky se řadí omezené prožívání emocí včetně radosti, sociální stažení, abulie a alogie. Tyto symptomy jsou jedním z hlavních faktorů limitujících návrat pacientů k běžnému životu po záléčení akutní fáze onemocnění. Antipsychotika ovlivňují tyto příznaky pouze omezeně (2). V posledních letech byla na trh v České republice uvedena antipsychotika, která

svým profilem lépe atakují limity současné léčby schizofrenie.

Jedním z těchto léků je kariprazin, jehož vývoj započal již na přelomu tisíciletí. V roce 2015 byl registrován americkou lékovou agenturou (FDA), evropským kontrolním lékovým ústavem (EMA) v roce 2017 a na český trh přišel v dubnu 2019. Kariprazin je zástupcem skupiny parciálních agonistů dopaminových receptorů D2 a D3 s převažující afinitou k receptoru D3. Tato afinita je dokonce silnější než u samotného dopaminu. Dále je parciálním agonistou 5HT1A a antagonistou serotoninových receptorů 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C, 5HT7 a histaminových H1 receptorů (3). Jeho účinnost byla prokázána v klinických studiích jak v léčbě exacerbace schizofrenie, tak v léčbě

udržovací při prevenci relapsu. Jedním z nejzávažnějších nálezu je superiorita kariprazinu proti risperidonu v léčbě negativních symptomů (4).

První kontakt

Prezentovanou pacientkou je žena narozená v roce 1991, vysokoškolačka, svobodná, bezdětná, která byla do roku 2019 bez psychických potíží. Od časného dětství je sledována pro dědičné onemocnění jater a ledvin doprovázené snížením funkcí obou orgánových soustav.

Pacientka byla vyšetřena v ambulanci v červnu 2019 po propuštění z akutní psychiatrické hospitalizace s reziduální symptomatikou psychotického onemocnění. U pacientky trvala paranoidní percepcí v zátěžových situacích. Pacientka



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Pavel Knytl, pavel.knytl@nudz.cz
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748, 250 67 Klecany

Psychiatr. praxi 2021; 22(3): 167–171
Článek přijat redakcí: 26. 7. 2021
Článek přijat k publikaci: 26. 8. 2021

referovala snížené prožívání radosti a emocí celkově. Byla stažená, čas většinou trávila sama bez smysluplných činností. K účasti na individuálních i skupinových aktivitách bylo nutné pacientku přemlouvat, i tak se často nezapojovala, případně pouze pasivně. Dále se u pacientky objevovaly nežádoucí účinky spojené s medikací olanzapinem 5 mg a aripiprazolem 15 mg. Jednalo se o zvýšení jaterních enzymů a akatizii, která narušovala pacientčino fungování.

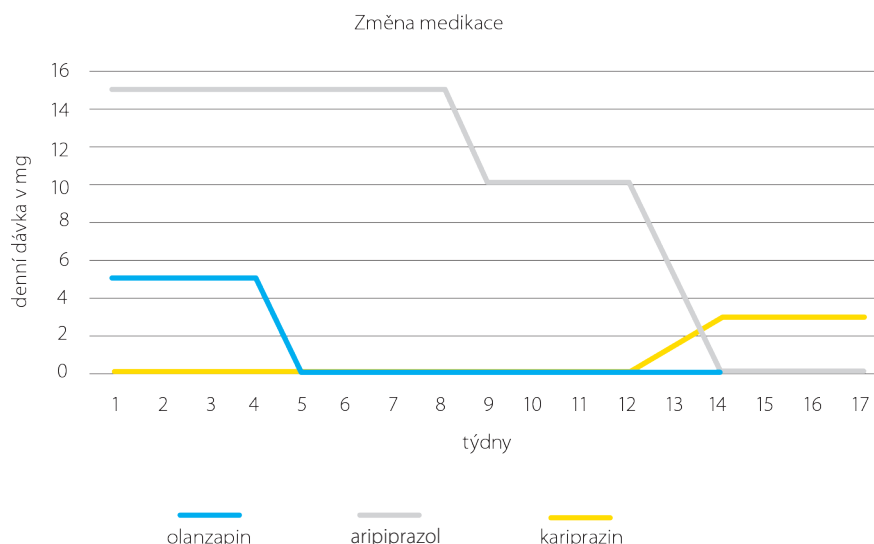
Pacientka byla bez hrubé neurologické lateralizace, bez známek svalové rigidity a bez tremoru. Objektivně byla pozorována akatizie způsobená antipsychotickou medikací. Stran psychického stavu byla lucidní, orientovaná, spolupracující, psychomotoricky zpomalená, řeč byla jasná, odpovídala však s latencemi, příliš je nerozvíjela, nálada byla indiferentní, emotivita oploštělá, snížená hedonie a bulie, poruchy vnímání nebyly přítomny, bez intrapsychických halucinací, v myšlení paranoidní obsahy při zátěži, jinak bez formovaných bludů, bez fobií či obsesí, formálně bylo myšlení dobře strukturované, abstrakce zachována, prosexie oslabena, bez agresivity, bez suicidálních ideací či tendencí.

Anamnéza

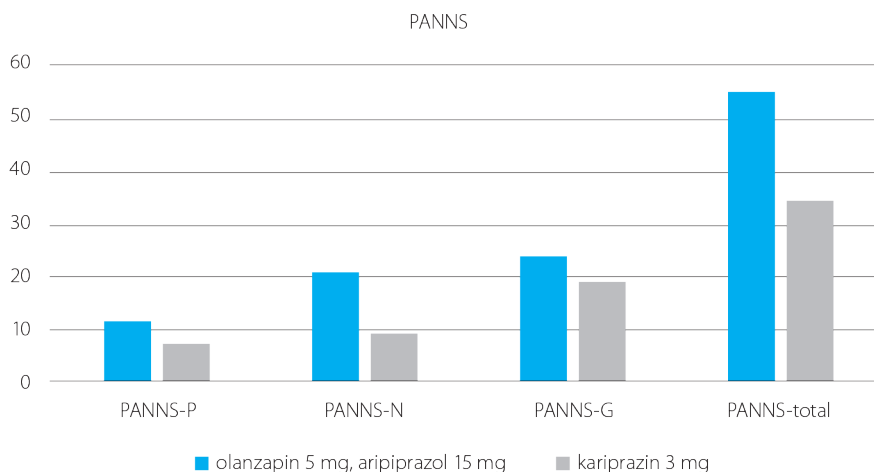
Na jaře roku 2019 se u pacientky rozvinul psychotický syndrom v návaznosti na několik měsíců trvající prodromální symptomy zpětně identifikované v afektivitě, poruchách spánku a změnách apetitu. Nejdominantnějším prodromálním symptomem byly epizody zvýšené iritability, které nebyly u pacientky dříve běžné. Akutní epizoda byla charakterizována převahou pozitivních příznaků včetně paranoidně perzekuční a religiózní bludné produkce, intrapsychických halucinací a navazujících poruch chování. Myšlení bylo dále narušeno paralogiemi. Pacientka byla kvůli svému stavu nedobrovolně hospitalizována během května a června 2019 na psychiatrickém oddělení. Jednalo se o prvokontakt s psychiatrickou péčí. Diferenciálně diagnostický proces vyloučil organické a toxické etiologie psychotického stavu. Psychologické vyšetření podporovalo klinický obraz procesuálního onemocnění.

Nejprve byla pacientka zaléčena olanzapinem 20 mg s dobrým efektem na psychotickou produkci. Olanzapin však u pacientky způsobil zvýšení jaterních enzymů, které pouze minimálně reagovalo na hepatoprotektiva. Po ustoupení nejakutnější symptomatiky došlo k pozvolnému

Graf 1. Změna medikace v průběhu ambulantní léčby



Graf 2. Subškály PANSS: PANSS-P (pozitivní symptomy), PANSS-N (negativní symptomy), PANSS-G (obecné příznaky), PANSS-total (celkové skóre)



přechodu z olanzapinu na aripiprazol. Do ambulanace pak pacientka přišla s kombinací olanzapin 5 mg a aripiprazol 15 mg. Po čtyřech týdnech byl olanzapin vysazen úplně. Na aripiprazolu trvala akatizie, proto dále došlo k jeho snížení na 10 mg. Stav pacientky však nebyl zcela kompenzovaný a v minimální zátěži docházelo u pacientky k rozvoji paranoidního zpracování reality.

Abúzus návykových látek byl u pacientky nevýznamný. Pacientka doznávala pouze příležitostnou konzumaci 2 dcl vína. Pacientka je nekuřačka, bez dalších zkušeností s jinými návykovými látkami. Při přijetí na hospitalizaci byl proveden toxikologický screening s negativním výsledkem. Informace byly verifikovány u rodiny pacientky.

Osobní anamnéza: Pacientka je sledována od dětství pro progresivní familiární intrahepatální cholestázu spojenou s portální hypertenzí toho času bez známek venostáze a s makrono-

dulární jaterní přestavbou a trombocytopenií. Dále je sledována pro chronické selhání ledvin stadia CKD 2. Další somatické komplikace nebyly přítomny, pacientka byla bez afekcí centrální nervové soustavy.

Rodinná anamnéza: Psychiatrická onemocnění se v rodině pacientky nevyskytují. Zátěž je přítomna pouze v podobě dědičných jaterních a ledvinových potíží.

Sociální a pracovní anamnéza: Pacientka je absolventkou pedagogické fakulty, do rozvoje psychotické ataky pracovala jako pedagoga ve škole. Dále si přivydělávala doučováním a hlídáním dětí. Žila ve spolubydlení s přáteli. Po dimisi přechodně u rodiny.

Ambulantní léčba a její výsledek

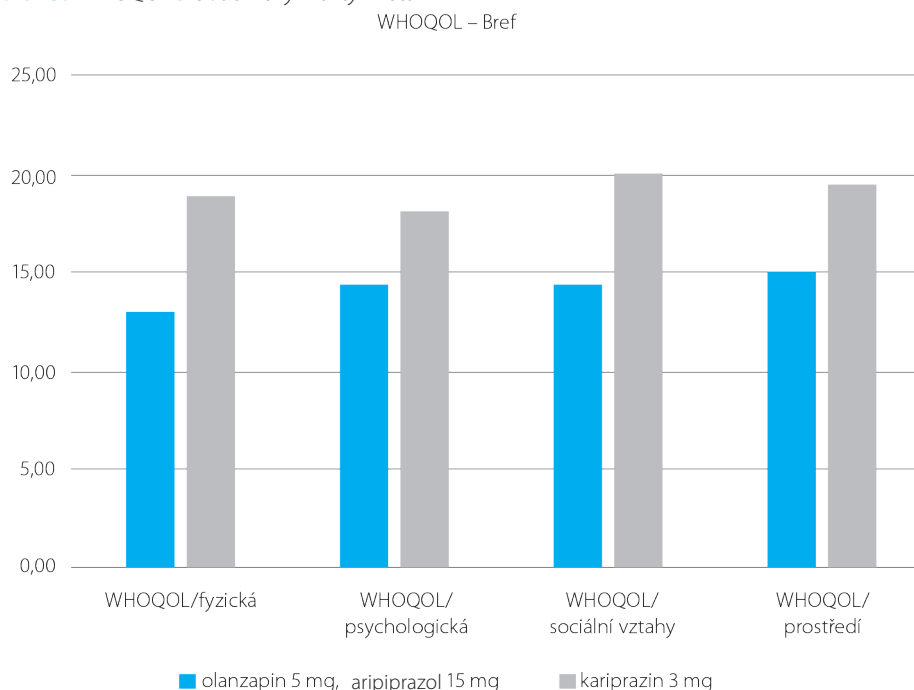
Po snížení aripiprazolu na 10 mg kvůli nežádoucím účinkům byla u pacientky patrna vyšší

INZERCE

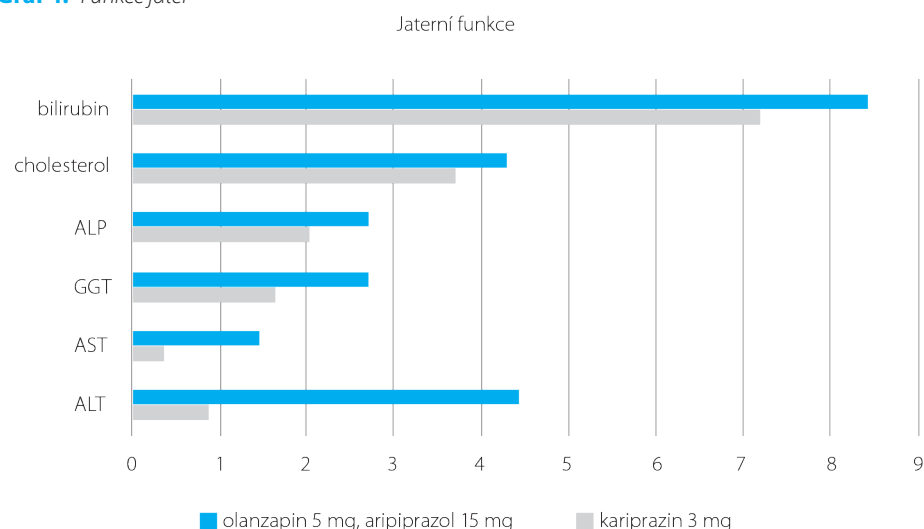
citlivost k vnějším podnětům a častější rozvoj paranoidního zpracovávání reality. Vzhledem k dobrému efektu při vyšších dávkách parciálního agonisty jsme se rozhodli pro switch na kariprazin. Ten byl nasazen v dávce 1,5 mg denně. Současně došlo ke snížení aripiprazolu na 5 mg. Po týdnu byl aripiprazol zcela vysazen a kariprazin byl navýšen na 3 mg denně (graf 1). Vzhledem k předchozím somatickým komplikacím pacientky jsme se rozhodli zůstat na nižší dávce kariprazinu. Jiná farmakologická nebo nefarmakologická intervence u pacientky neproběhla.

Pacientka je nyní 21 měsíců na monoterapii kariprazinem 3 mg. Během dvou měsíců následujících po změně medikace došlo k ústupu paranoidního prožívání během zátěžových situací a postupnému ústupu negativních symptomů pacientky. Pacientka se začala zajímat o aktivity v rodině. Vrátila se do původního spolubydlení s přáteli. Během podzimu začala opět projevovat zájem o navazování vztahů. Při kontrolách v ambulanci bylo patrné výrazné oživení emočního prožívání, které pozorovala subjektivně i pacientka. Došlo dále k ústupu nežádoucích účinků medikace, ať už stran akatizie nebo zvýšení jaterních testů. Od ledna 2021 pacientka nastoupila jako asistentka učitele na částečný úvazek zpět do zaměstnání. Nástup do zaměstnání proběhl bez kolísání stavu. Navíc od nového školního roku dostala nabídku na práci učitelky na plný úvazek. Pacientka je zcela bez pozitivní psychotické produkce, negativní symptomatika odezněla, somatický stav je stabilní, nežádoucí účinky se neobjevují. Změnu stavu dokumentujeme v příložených grafech. Pacientce byla administrována Škála pozitivních a negativních symptomů schizofrenie (PANSS) (graf 2) k posouzení aktuální psychopatologie (5), dále WHO Quality of Life zkrácená verze (WHOQOL-Bref) (graf 3) k posouzení subjektivní kvality života (6). Zlepšení jaterních funkcí dokumentujeme příloženými kontrolními odběry (graf 4). Grafy demonstrují změnu stavu před podáváním kariprazinu a šest měsíců po jeho nasazení. Zlepšení na škálách PANSS a WHOQOL-Bref je v kongruenci s nálezem Németha a spolupracovníků při porovnání kariprazinu proti risperidonu v kvalitě života pacientů prostřednictvím parametru let získaného života o plné kvalitě / plném zdraví (quality-adjusted life year – QALY) (7).

Graf 3. WHOQOL-Bref: domény kvality života



Graf 4. Funkce jater



Diskuze a závěr

Kromě toho, že kariprazin splňuje základní požadavek antipsychotika na léčbu pozitivních symptomů schizofrenie v akutní i udržovací léčbě, jeho nespornou předností je efektivita v ovlivnění primárních negativních příznaků tohoto onemocnění. Metabolity desmethylkariprazinu a didesmethylkariprazinu jsou farmakologicky ekvivalentní mateřské látce. S biologickým poločasem 1–3 týdny u posledního jmenovaného metabolitu se kariprazin stává nejdéle udržovaným perorálním antipsychotikem v séru. Po jeho vysazení tedy jeho efekt přetrvává týdny.

Přímé srovnání parciálních agonistů schází a porovnání preparátů této skupiny je pou-

ze nepřímé (8). Ukazuje se však, že jednotlivé molekuly nejsou zaměnitelné, a pokud je dosaženo parciálního efektu v terapii při podávání jednoho, je možné v klinické praxi uvážít lék ze stejné skupiny s ohledem na jeho odlišnou afinitu k jednotlivým receptorům, potažmo profil nežádoucích účinků. Nelze vyloučit, že část pasivity a stažení pacientky byly také způsobeny nežádoucími účinky medikace a nejednalo se tedy pouze o takzvané primární negativní symptomy způsobené samotnou nemocí. Olanzapin jako zástupce multireceptorových antagonistů je známý svými sedativními účinky. Stran parciálních agonistů se na rozdíl od aripiprazolu v sedaci kariprazin neliší od placeba (9).

U pacientky z popsané kazuistiky jsme se rozhodli zůstat u skupiny parciálních agonistů také vzhledem k dobrému metabolickému profilu této skupiny. Podávání kariprazinu vede k mírnému snížení celkového cholesterolu (10).

Kariprazin je rovněž, podobně jako aripiprazol, šetrný k hladině prolaktinu, kterou nezvyšuje a může ji dokonce i snižovat.

Díky popsané změně terapie bylo u pacientky dosaženo velmi kvalitní remise onemocnění.

Vzhledem k doporučení, která udávají délku farmakoterapie po první atace na jeden až dva roky, se nyní pacientka po konzultaci rozhodla k postupnému vysazení medikace, které bude následovat v dalších týdnech.

LITERATURA

1. Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2018(12); 13(4).
2. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019; (5)15: 1525-1535.
3. Masopust J, Mohr P, Anders M. Kariprazin: profil nového antipsychotika. *Psychiatrie*. 2019; 23(1): 38–46.
4. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, Barabássy Á, Debelle M, Durgam S, Bitter I, Marder S, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10074): 1103–1113.
5. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13(2), 261–276.
6. Cambridge University Press. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. 1998. 28; 3: 551-558.
7. Németh B, Molnár A, Akehurst R, Horváth M, Kóczyán K, Németh G, Götze Á, Vokó Z. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone. *J Comp Eff Res*. 2017; 6(8): 639–648.
8. Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: Not all the same. *Current Psychiatry* 2018; 17: 24–33,43.
9. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, 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(10202): 939–951.
10. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, 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.