

Kariprazin – cesta k funkční remisi

MUDr. Jozef Višňovský

Klinika psychiatrie, FN Olomouc

Na základě přednášek prof. MUDr. Pavla Mohra, Ph.D., MUDr. Jana Čermáka a MUDr. Miloslava Kopečka, Ph.D.

Na XIV. sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP v Mikulově se uskutečnilo sympozium, které shrnulo problematiku negativních symptomů schizofrenie (SCH), přehled jednotlivých fází tohoto onemocnění a možnosti léčby s názvem „Kariprazin – cesta k funkční remisi.“ Úvodního slova se ujal profesor P. Mohr, který se ve svém příspěvku věnoval negativním příznakům, jejich významu v klinické praxi, ale také možnostem jejich pozorování a hodnocení.

Profesor Mohr definoval negativní příznaky jako projevy onemocnění charakterizované deficitem emočních prožitků a projevů, vůle a motivace, zájmů, sociálních interakcí a verbálního projevu. Typicky mají chronický průběh a významně narušují funkční uplatnění a kvalitu života pacienta.

Výskyt negativních příznaků není omezen na psychotické onemocnění ani na psychiatrické diagnózy. Popisujeme je u schizofrenie, schizofreniformní poruchy, schizofreniformní poruchy, ale i u neurokognitivních poruch (např. demence). Negativní příznaky souvisí s délkou neléčeného onemocnění a jsou detekovatelné již v pre-morbidních a prodromálních fázích. Jsou spolu s kognitivním deficitem stabilní v čase, anebo se prohlubují, což je rozdíl oproti pozitivním příznakům, kde je průběh fluktuující.

Negativní příznaky jsou tedy fenoménem, který provází onemocnění od počátku a je významně spojen s funkčním deficitem. Výskyt v prodromální fázi je rizikový faktor pro rozvoj onemocnění. Zhruba u 73 % pacientů se negativní příznaky objevily ještě před nástupem příznaků pozitivních. Až 90 % pacientů s první epizodou má alespoň jeden negativní příznak. Až 60 % pacientů se schizofrenií má charakteristické nebo převládající negativní příznaky, které jsou klinicky významné a vyžadují léčbu. U trvale léčených pacientů přetrvávají negativní příznaky v 35–70 % a 61 % stabilizovaných pacientů

v ambulanci mělo minimálně jeden negativní příznak střední závažnosti nebo těžší.

Profesor Mohr následně prezentoval dvě studie. První, norská studie, popisuje 50% prevalenci negativních příznaků u kohorty pacientů s první epizodou schizofrenie, u kterých byla po roce prevalence 40% a po 10 letech byla prevalence negativních příznaků 30%. Jiná studie s pacienty s chronickou schizofrenií prokázala, že vstupní negativní symptomatika a její změna jsou nejsilnějšími prediktory celkového fungování.

Negativní příznaky můžeme dělit na primární (součást psychopatologie onemocnění) a sekundární (důsledek jiné příčiny např. deprese, úzkost, nežádoucí účinky medikace, sociální deprivace, abusus apod.). Další dělení negativních příznaků je na přechodné (méně než 6 měsíců bez přerušení) a na perzistentní (více než 6 měsíců bez přerušení) a již dříve zmíněné dělení na prožitkové a expresivní.

Evropská psychiatrická asociace pro hodnocení negativních příznaků schizofrenie doporučuje algoritmus vycházející ze sumarizace publikovaných dat. V prvním kroku diferenciální diagnostiky by měla být vyloučena deprese, negativní příznaky v důsledku pozitivních příznaků, nebo nežádoucí účinky medikace (např. extrapyramidové příznaky). K hodnocení máme k dispozici tradiční škály derivované buď z BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) nebo z PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) nebo specifickou

škálu na negativní příznaky – SANS (The Scale for Assessment of Negative Symptoms). Ukazuje se však, že tyto škály již v dnešní době nejsou plně dostačující, protože nepostihují spektrum negativních příznaků, jak je dnes chápeme. K dispozici jsou i novější škály tzv. druhá generace, kam patří BNSS (The Brief Negative Symptom Scale), CAINS (The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) a vedle toho i sebehodnotící škály jako SNS (Self Evaluation of Negative Symptoms) nebo MAP-SR (Motivation and Pleasure Scale – Self Report).

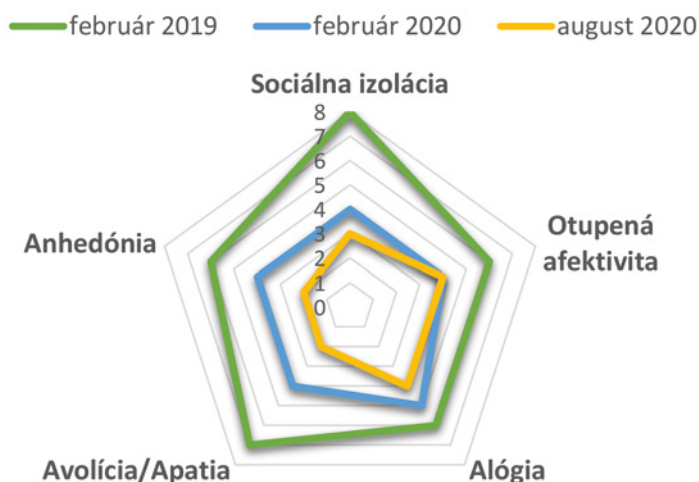
Kupříkladu škála SNS má 20 položek, které vyplňuje sám pacient. Zahrnuje domény negativních příznaků jako sociální stažení, oploštělá emotivita, alogie, abulie a anhedonie. Pacient se sám zamýšlí, do jaké míry je pro něj daná otázka relevantní a zda s daným tvrzením souhlasí zcela, trochu nebo zcela nesouhlasí. Výsledkem SNS je pavučinový graf (obr. č. 1), který po vynesení součtu jednotlivých položek znázorňuje, ve které oblasti má pacient největší deficit, což je možno použít ke kontinuálnímu sledování.

Doporučení do praxe

Profesor Mohr závěrem sděluje doporučení do praxe, jak rozpoznávat a hodnotit negativní příznaky. Důležité je se na negativní příznaky zaměřit po zvládnutí akutních příznaků. Věnovat pozornost bychom měli úrovni pacientových interakcí, zájmů, angažovanosti, posuzovat řeč těla,

Graf 2. 1,5-ročné hodnotenie negatívnych príznakov pomocou SNS u 49-ročnej ženy

	február 2019	február 2020	august 2020
Sociálna izolácia	8	4	3
Otupená afektivita	6	4	4
Alógia	6	5	4
Avolícia/Apatia	7	4	2
Anhedónia	6	4	2
	33	21	15



Dragašek a Vančová, 2021

výraz tváre, gesta a oční kontakt. Vhodné je se doptávat na denní aktivity, interakce, sociální aktivity v rodině i mimo ni, dále na aktivity příjemné, koníčky, aktivity pracovní či školní. Informace je vhodné získávat nejen od pacienta, ale i objektivně z okolí. Vhodné je využití škál, kde se pro praktické použití jako nejrychlejší a neefektivnější jeví škály sebesposuzovací. Při hodnocení je důležité vyhodnotit afekt a chování svědčící pro negativní příznaky, komorbidity a vedlejší účinky medikace, které se mohou projevit negativní symptomatikou, anebo ji zhoršovat, a nakonec odhadnout míru postižení porovnáním s očekáváním pro jedince srovnatelného věku a pohlaví.

Kariprazin v postakutní fázi

V druhém příspěvku se MUDr. Kopeček věnoval využití kariprazinu v postakutní fázi léčby schizofrenie. Kariprazin je parciální agonista dopaminových D3 a D2 receptorů. Jeho unikátnost spočívá v silnější vazbě k D3 receptorům a také v jeho vnitřní aktivitě na D3 receptorech. A tím se odlišuje od ostatních antipsychotik i od jiných parciálních agonistů (brexpiprazol, aripiprazol).

Při představě modelu psychózy jako hyperdopaminergního stavu je pochopitelné, že v akutní fázi volíme preparát, který rychle a intenzivně sníží množství dopaminu. Je potřeba potentního antipsychotika, kupříkladu halo-

peridolu, ale po zklidnění a odeznění akutní symptomatiky pacienti potřebují prožívat radost a fungovat. Zde je unikátní možnost využití parciálních agonistů D2 receptorů, které množství dopaminu snižují, ale zároveň díky vnitřní aktivitě neomezují aktivitu dopaminu tolik jako klasická antipsychotika.

Vnitřní aktivita na D2 receptorech se mezi parciálními agonisty liší. Nejvyšší je u aripiprazolu (65 %), dále u brexpiprazolu (45 %) a nejnižší vnitřní aktivita je u kariprazinu (30 %). Pro fungování však nejsou důležité jen D2 receptory, ale i D3 receptory. Vnitřní aktivita na D3 receptorech je nejvyšší u kariprazinu (71 %), výrazně nižší je u aripiprazolu (28 %) a nejnižší u brexpiprazolu (15 %). Je důležité si tyto rozdíly mezi parciálními agonisty uvědomit, protože jestliže pacient neodpoví na léčbu jedním parciálním agonistou, neznamená to, že se nemůže zlepšit podáváním jiného parciálního agonisty.

Také je důležité si uvědomit, že s poměrně silnou vnitřní aktivitou kariprazinu musíme být opatrní v titrování, abychom omezili nástup případných vedlejších účinků (akathízie, nespavost, agitovanost a vnitřní neklid). Výhodou je užití kariprazinu v postakutních fázích psychózy, po zklidnění akutní symptomatiky, kdy není potřeba již mohutná blokáda dopaminových receptorů a parciální agonismus na dopaminových recep-

toch nenarušuje sociální interakce a běžné fungování.

Většina autorů dělí léčbu schizofrenie na akutní, udržovací a profylaktickou. MUDr. Kopeček prezentoval model, který pracovníce nazývá schodišťový model péče, ukazující jednotlivé stupně k úzdruvě (zklidnění, redukce pozitivních příznaků, symptomatická remise, funkční remise a úzdruva/zotavení). V praxi se pacienti nachází na různých stupních a musíme k nim dle toho přistupovat.

Pacienti jsou na počátku onemocnění často neklidní, psychotičtí, a proto je nutné prvním krokem provést zklidnění, aby se pacient vyspal, zklidnil a navázal léčebnou spolupráci. Kariprazin ve třech studiích akutní fáze ukázal, že je efektivnější než placebo v redukci neklidu. Jedná se o statisticky signifikantní změnu. Ovšem porovnání snížení PANSS-EC (nástroj na měření intenzity neklidu) v akutní fázi u různých antipsychotik ukazuje, že neefektivnější jsou v redukci neklidu olanzapin, risperidon a haloperidol v kombinaci s promethazinem. Ve fázi zklidnění tedy na kariprazin primárně nepomýšlíme, je lepší ponechat ho na pozdější stádia léčby.

V léčbě pozitivních příznaků je kariprazin efektivnější než placebo. Nepřímé porovnání ukazuje, že velikost efektu amisulpridu, risperidonu, olanzapinu, paliperidonu a haloperidolu na redukci pozitivních příznaků je vyšší než po kariprazinu.

Další stádium je stádium symptomatické remise. Symptomatická remise se dá definovat jako celkové zlepšení na škále PANSS. Definice remise schizofrenie dle Nancy Andreasen s využitím škály PANSS hovoří o remisi v případě současného poklesu na ≤ 3 u 8 položek PANSS (bludy, konceptuální dezorganizace, halucinace, neobvyklý myšlenkový obsah, manýrování, oploštělý afekt, sociální stažení a chudá spontaneita). Na škále PANSS je ale hodnota 3 brána jako mírná nebo střední intenzita příznaků a znamená to, že na dosažení symptomatické remise není potřeba úplné vymizení příznaků, které mohou nadále výrazně ovlivňovat život nemocného. Náš cíl v terapii není dosáhnout pouze remise symptomatické, ale remise funkční.

V cestě za funkční remisí je někdy nutné střídání antipsychotika s prokázaným efektem v daném stupni léčby. Jsou pacienti, kteří projdou celým procesem s jedním antipsychotikem, ale u mnoha pacientů se to bohužel nepodaří

a ustrneme na určitém stupínku schodiště. V postakutní fázi, kterou MUDr. Kopeček řadí někde mezi symptomatickou a funkční remisi, je tedy potřeba přemýšlet nad využitím některých parciálních agonistů, například kariprazinu. Kariprazin je nejen kardiometabolicky šetrný, ale má i výhodný profil nežádoucích účinků, z nichž je potřeba dát si pozor snad jen na akathizii.

Data z metaanalýzy pro funkční remisi (Huhn et al.) ukazují, že pacienti dobře fungují na osvědčených léčích jako jsou olanzapin, paliperidon, ale objevují se zde i léky s nižší úrovní blokády D2 receptorů jako je quetiapin, lurasidon či brexpiprazol. Data z maďarské studie (Németh et al.) ukazují na skupině pacientů s perzistujícími negativními příznaky, že kariprazin byl významně lepší než risperidon. Pacienti se zlepšili nejen v sociálním fungování (měřeno PSP), ale kariprazin také výrazně zlepšoval negativní symptomatiku, zejména primární negativní symptomy, ve srovnání s risperidonom.

Kazuistika z klinické praxe

MUDr. Kopeček následně prezentoval ukázkou z praxe. Pacientka, 41letá učitelka hudby, byla hospitalizovaná s akutní psychózou, auditivními halucinacemi, paranoidně perzekuční bludnou produkcí a v 5/2020 chtěla ukončit život. Hospitalizována byla v 7/2020 s diagnózou psychotické deprese. Iniciálně byl do terapie nasazen risperidon 2 mg s výrazným efektem na pozitivní příznaky. Objevující se negativní příznaky byly vyhodnoceny jako deprese a pacientka dostávala escitalopram 10 mg, který byl bez vlivu na negativní symptomatiku. Následně byla léčena ambulantně, kde byl v 9/2020 pro emoční neprožívání a oploštění navýšen escitalopram na 15 mg pro die, risperidon ponechán. V 12/2020 byla pacientka vyšetřena psychologem se závěrem: bez psychotické produkce, převaha negativních příznaků – sociální stažení, hypobolie, anhedonie, ochuzená emotivita, zpomalené tempo i myšlení. Na začátku tedy vedly 2 mg risperidonu k symptomatické, ale nikoliv funkční remisi.

Pacientka téměř po roce v 5/2021 přichází do NUDZ na stejné medikaci. Sděljuje, že od 8/2020 se žádné divné věci nedějí, ale má pocit, že se změnila, neprožívá věci kolem, tak jak je dříve prožívala. Nic jí nebaví a netěší. Do ničeho se jí nechce, nemá žádné plány, ztratila chuť k životu. Anamnesticky udává příznaky 1. řádu, které

trvaly minimálně 3 měsíce a zcela odezněly při terapii risperidonom. Aktuálně nebyly přítomny a pacientka na ně měla náhled. Zredukovala počet studentů, učí 1–2 odpoledne v týdnu. Od 7/2020 nemá menses a je bez libida a sexuální aktivity. V laboratoři byl nález hypercholesterolemie (5,6 mmol/l) a hyperprolaktinémie (2586,6 mIU/l).

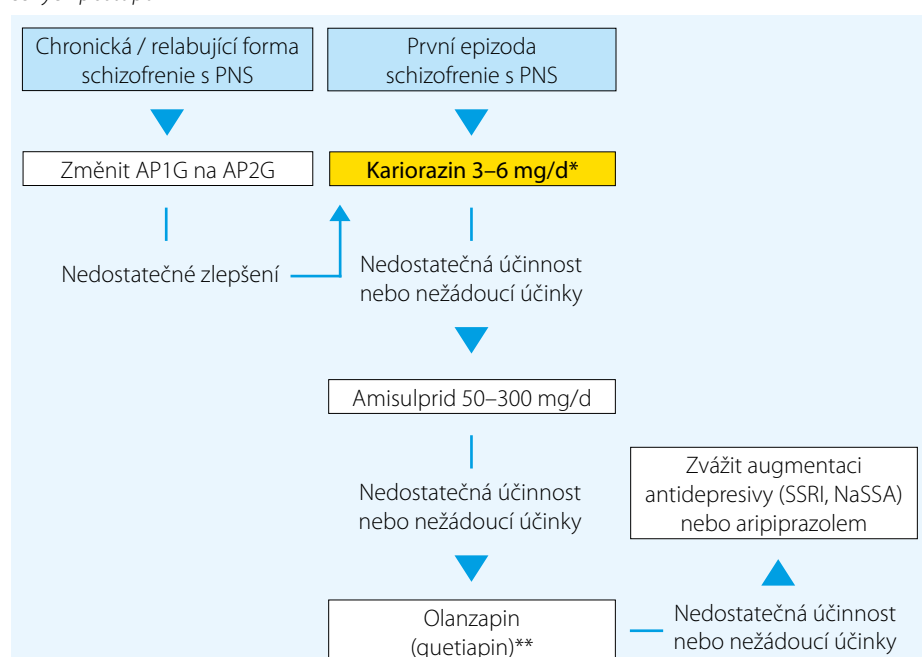
Lze tedy demonstrovat, že risperidon výborně fungoval na pozitivní příznaky v akutní fázi schizofrenie, ale pacientka ustrnula na modelu schodiště na úrovni symptomatické remise. Risperidon s escitalopramem byly vysazeny. Byl nasazen kariprazin s relativně rychlou titrací (19. 5. – 1,5 mg, 25. 5. – 3 mg, 28. 5. – 4,5 mg, 3. 6. – 6 mg). Po 2 týdnech pacientka udává subjektivní zlepšení o 15 %, dle manžela je stav stále stejný, došlo však ke změně hladin prolaktinu (579 mIU/l) a cholesterolu (4,4 mmol/l). Ve 3. týdnu dochází k subjektivnímu zlepšení o 30 %, dle manžela pořád 0 %, dimise do ambulance. 5. týden od nasazení subjektivní zlepšení o 50 %, zlepšení sebevědomí, dle manžela zlepšení o 50 %, pacientka se o sebe více stará, chodí nakupovat sama a mnoho dalších malých detailů. V 9. týdnu pacientka popisuje zlepšení o 85 %, cítí se jako dříve, možná trochu méně hovorná, měla 2 cykly menses. Sexuální aktivita se vrátila do normálních kolejí. Manžel popisuje zlepšení o 70–75 %, užívají si dovolenou a jezdí na výlety.

Po rekapitulaci můžeme říct, že risperidon vedl k redukci symptomů, pacientka odpověděla na léčbu a dosáhla symptomatické remise. Risperidon zabránil relapsu a zhoršení pozitivní symptomatiky, ale nijak nezlepšil fungování, které zlepšil až kariprazin. Nabízí se spekulace, zda kdyby byla po úspěšné léčbě risperidonom zahájena léčba kariprazinem stejným tempem jako o rok později, zda by nebyla pacientka v tom samém stavu funkční remise již v 9/2020.

Závěrem MUDr. Kopeček zdůrazňuje schodišťový model a volbu rozličných antipsychotik v jednotlivých fázích onemocnění. Přes data prokazující účinnost kariprazinu na redukci pozitivních příznaků je jeho maximální efekt u fází směřujících k funkční remisi. Není potřeba obávat se relapsu, NNT pro relaps není u kariprazinu a jiných parciálních agonistů horší než u olanzapinu, paliperidonu či lurasidonu.

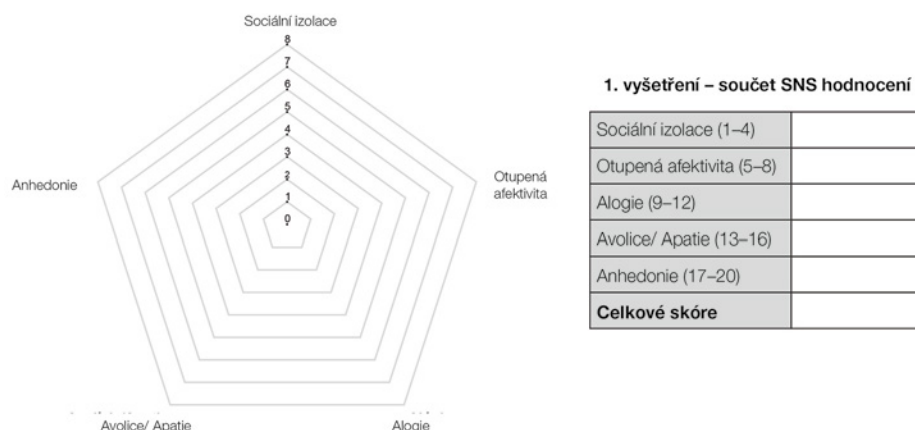
Ve třetím a posledním příspěvku se MUDr. Čermák věnoval léčbě kariprazinem v ambulantní praxi. Co se týče kariprazinu, má nejlepší prokázanou účinnost na léčbu primárních negativních příznaků schizofrenie (obr. č. 2). Je tedy nutné odlišit primární negativní příznaky od sekundárních negativních příznaků, depresivních příznaků, organických poruch, ale i závislostí – a to speciálně na THC. Donedávna byl nejúčinnějším lékem na negativní příznaky amisulpirid, avšak kariprazin ho svým přicho-

Obr. 2. Kariprazin = 1. volba pro léčbu Primárně Negativních Symptomů schizofrenie dle doporučených postupů



Masopust, Kopeček, Protopopová. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Obr. 3.



dem v této pozici vystřídal. MUDr. Čermák zdůraznil postavení primárních negativních příznaků, jakožto příznaků vyskytujících se ještě před zahájením léčby. Často se jedná o příznaky, na které si stěžuje rodina, když se relativně čerstvě nemocný dostává do psychiatrické péče.

MUDr. Čermák následně mluvil o sebehodnotící škále SNS (obr. č. 3), kterou využívá v praxi poměrně hodně. Je to škála sebeposuzovací, administrována zdravotní sestrou, která pacientům nezabere příliš času. Škála může samozřejmě poskytovat falešné výsledky a nenahrazuje plně klinický pohovor a komplexní pohled na pacienta. Může nám však pomoci jako prvotní nástřel, u kterého pacienta by se mohlo jednat o negativní příznaky.

MUDr. Čermák dále prezentoval soubor svých pacientů v počtu zhruba 35, kterým byla administrována škála SNS. MUDr. Čermák si určil cut off hodnotu 10 bodů. Pacienti se skóre dle SNS méně než 10 bodů hypoteticky kariprazin, co se týče negativních příznaků, „nepotřebují“, i když kariprazin se může použít i z jiné indikace, než jsou negativní příznaky, např. metabolický syndrom, hyperprolaktinémie nebo prostá sedace.

Pacienti, kteří naskórovali víc než 10 bodů, byli posléze individuálně zhodnoceni. Je potřeba odlišit depresi, závislost zejména na THC, organicitu, chronicitu, EPS a zvažovat také adherenci, protože kariprazin prozatím není k dispozici v depotní formě.

Někteří pacienti vyšli jako nevhodní pro nasazení kariprazinu. Po vyloučení těchto pacientů zbyli ti, u kterých bychom mohli o léčbě kariprazinem uvažovat.

Samotný převod na kariprazin se však nemusí podařit u všech pacientů. Kupříkladu u pana Jindřicha (olanzapin 20 mg → olanzapin 10 mg + kariprazin 3 mg) se převod povedl, pacient zredukoval skóre SNS ze 24 na 16 bodů a klinicky „rozkvetl“.

Naopak u pana Jiřího (olanzapin LAI 405 mg → olanzapin LAI 210 mg + kariprazin 4,5 mg) se vyskytly disociativní fugy a lék byl vysazen. U pana Martina (palip. LAI 525 mg → palip. LAI 525 mg + kariprazin 4,5 mg) se vyskytl EPS po kombinaci paliperidonu v maximální dávce a kariprazinu.

U ostatních pacientů byl převod úspěšnější. Kupříkladu pana Tomáše se podařilo z LAI olanzapinu převést na kariprazin (olanzapin LAI 210 mg → kariprazin 3 mg) a zredukoval skóre SNS ze 17 na 8. Pan Tomáš byl LAI olanzapinem léčený mnoho let a dosáhl slušného náhledu a spolupráce. Podobných příkladů úspěšného převodu je mnohem více.

Převod je nejrizikovější fáze léčby parciálními dopaminovými agonisty. Při převodu z jednoho parciálního agonisty na druhý může být převod relativně rychlý. Převod z jiných antipsychotik by měl být naopak co nejdelší. Někdy je i vhodné vytitrovat plnou dávku kariprazinu do plné dávky předchozího antipsychotika, obzvláště u léků, které samy příliš nevyvolávají EPS (například klozapin, olanzapin nebo quetiapin). Naopak u léku jako například paliperidon nebo amisulpirid můžeme způsobit komplikace, vzhledem k většímu potenciálu těchto léků k EPS.

Kazuistiky z klinické praxe

MUDr. Čermák dále prezentoval krátké kazuistiky věnované lékovým převodům.

1. Pan Ondřej byl převáděn z paliperidonu LAI 100 mg 4x + 400 mg quetiapinu. Quetiapin byl vysazen. Postupně se začal titrovat kariprazin do maximální dávky 6 mg po dobu 9 měsíců. Paliperidon byl první 4 měsíce užíván v dávce 4x100mg LAI, další 2 měsíce 2x75mg LAI a poslední měsíc před vysazením 1x50 mg. Ve fázi překryvu při relativně vysokých dávkách kariprazinu a paliperidonu hrozí riziko výskytu EPS, které se předtím u pacienta nevyskytovaly ani při vyšších dávkách paliperidonu.
2. Pan Zdeněk byl asi 3 měsíce hospitalizován, léčen klozapinem a risperidonem. Tato léčba byla ponechána, poměrně rychlou titrací se vystoupalo na 6 mg kariprazinu a z plné dávky kariprazinu byl postupně snižován klozapin. V kombinaci s klozapinem tedy můžeme dát plnou dávku kariprazinu pro menší riziko EPS.
3. Pan Jiří byl převáděn na kariprazin z olanzapinu. Kariprazin byl postupně titrován do dávky 6 mg po dobu 4 měsíců. Olanzapin během stejné doby zredukován z 405 mg LAI na 210 mg LAI a výhledově se směřuje k monoterapii.

Kariprazin má 2 metabolity, a to dismetyl-kariprazin a didesmetyl-kariprazin. Didesmetyl-kariprazin se vylučuje z organismu opravdu dlouho. Někdy se kariprazinu proto také říká perorální depot. Je to metabolit, který v krvi pacienta koluje i 3 týdny, což znamená, že lék není tolik citlivý na nepravidelnost užívání a pacient ustojí i občasné opomenutí užití tablety. Na druhou stranu v případě nežádoucích účinků trvá dlouho, než se jich pacient zbaví. Výhodou to může být také při přechodu z kariprazinu na jiný lék, kariprazin je možné díky této skutečnosti prakticky ze dne na den vysadit.

Závěrem MUDr. Čermák zdůraznil vhodnost kariprazinu spíše pro krátkodobě nemocné, kde je větší pravděpodobnost docílení funkční remise než u chronických pacientů. U pacientů déle nemocných je pozice kariprazinu spíše v kombinaci. Dobré je odlišit primární negativní příznaky od sekundárních, deprese nebo organicity. Na negativní příznaky je vhodná dávka 3–4,5 mg, na pozitivní 6 mg kariprazinu. Důležitá je dobrá adherence. Kariprazin lze s výhodou využít nejen u negativních příznaků, ale i u metabolického syndromu, hyperprolaktinémie či sedace.