

Otázky a odpovědi v léčbě schizofrenie

MUDr. Jozef Višňovský

Klinika psychiatrie, FN Olomouc

(Na základě přednášek prof. MUDr. Pavla Mohra, Ph.D., MUDr. Miloslava Kopečka, Ph.D., a prof. MUDr. Jiřího Masopusta, Ph.D.)

V rámci 65. konference ČNPS v Mariánských Lázních se uskutečnilo sympozium věnované otázkám a odpovědím v léčbě schizofrenie se zaměřením na moderní antipsychotikum kariprazin.

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D., vedoucí lékář z Národního ústavu duševního zdraví (NÚDZ) v Klecanech, se zabýval využitím kariprazinu v klinické praxi. Kariprazin řadíme mezi parciální agonisty dopaminových D2 a D3 receptorů. Kariprazin se od ostatních antipsychotik liší svou nejvyšší, a zároveň preferenční afinitou k D3 receptorům, díky čemuž je účinný nejen v léčbě pozitivních symptomů schizofrenie, ale navíc i v léčbě primárně negativní symptomatologie.

Cílem léčby schizofrenie, jakožto hyperdopaminergního stavu, je snížení aktivity dopaminu, což různé preparáty dělají v různé intenzitě. Kupříkladu aripiprazol blokuje vnitřní aktivitu na D2 receptorech z 35 %, brexpiprazol z 55 %, kariprazin ze 70 % a haloperidol způsobuje 100 % blokádu. Haloperidol je proto velmi účinný v akutních stádiích, kdy jsou pacienti agitovaní a potřebují zklidnit, nicméně v reálném životě pak může působit jako „chemická svěrací kazajka“ omezující běžné fungování. Zde lze s výhodou využít parciální agonisty, kteří umožňují na jedné straně relativně blokovat nadbytek dopaminu a na straně druhé svojí vnitřní aktivitou jistou dopaminergní aktivitu zachovat. **Kariprazin má ze skupiny parciálních agonistů nejvyšší vnitřní aktivitu na D3 receptorech a to až 71 %, následován aripiprazolem (28 %) a brexpiprazolem (15 %) (1).**

MUDr. Kopeček následně přirovnal proces léčby schizofrenie ke schodům, po kterých v léčbě postupujeme, a v návaznosti na stupeň, na kterém se nacházíme, se zároveň mění i naše terapeutické cíle. Jednotlivé schody zahrnují zklidnění, redukci pozitivních příznaků, symptomatickou remisi, funkční remisi a úzdravu/zotavení. Na začátku, když je pacient neklidný, dezorganizovaný, hostilný, suicidální a ohrožuje okolí, je naším cílem zvládnout neklid. V těchto případech volíme silné antagonisty D2 receptorů a často preparáty dostupné v intramuskulárních formách podání. Po zklidnění pacienta se dalším cílem stává redukce pozitivních příznaků. Pozitivní příznaky mohou odeznít na stejném léku, který působil v akutní fázi, ale často přecházíme na jiný, bezpečnější a lépe tolerovatelný preparát. V případě zvládnutí pozitivních příznaků se můžeme zaměřit na další symptomy, jako jsou nespavost nebo úzkost, které se však často redukuje spolu s intenzitou pozitivních příznaků. V této fázi pacient obvykle přechází do ambulantní péče, často se stejnými léky nasazenými v akutní fázi. Otázkou je, zda je pacient v tomto stavu plně funkční, zda se může zapojit zpět do společnosti, jít zpátky do zaměstnání, případně je-li schopen návratu ke studiu. Ne vždy tomu tak je, pacienti jsou často původní medikací tlumení a nejsou schopni plnohodnotného návratu do běžného života. V takovém případě je vhodné zvážit změnu léku, protože

pacienti mohou na nežádoucí účinky reagovat vysazením medikace, což obvykle vede ke zhoršení stavu a relapsům.

Tato pomyslná cesta po schodech nahoru při léčbě schizofrenie by měla vést k funkční remisi. Může být dlážděna různými psychofarmakologickými intervencemi i psychoterapií. Na cestě k remisi však stojí překážky jako ku příkladu kognitivní poruchy, snížené sociální fungování, negativní příznaky či zhoršená kvalita života vlivem nežádoucích účinků medikace. Tyto překážky často vedou k nespokojenosti pacienta i přes dosaženou odpověď v pozitivní symptomatice, pacient nedosahuje funkční remise, léky vysazuje a na pomyslném schodišti se sesouvá zpět dolů směrem k dekompenzací a pobytu na akutním oddělení.

MUDr. Kopeček naznačuje, že chyba může být i v tom, že existují zbytečné obavy z nasazení parciálních agonistů v léčbě, pro pocit, že by nemusely být dostatečně efektivní v udržovací fázi. Data však jednoznačně ukazují, že parciální agonisté nevykazují signifikantní rozdíly v parametru NNT (number needed to treat) ve srovnání kupříkladu s quetiapinem, olanzapinem či paliperidonem (2). Proto dosáhneme-li redukce pozitivní symptomatiky na preparátech jako jsou paliperidon či olanzapin a vyskytnou se nežádoucí účinky, můžeme zvolit preparát ze skupiny parciálních agonistů, kupříkladu kari-

prazin, u kterého riziko relapsu zůstane přibližně stejné jako na původním léku a navíc získáme benefit v léčbě primárně negativních symptomů, dobrého metabolického profilu a minima nežádoucích účinků.

Dále přednášející porovnal kariprazin a jiná antipsychotika na základě dat z krátkodobých 6týdenních studií (3).

První bylo srovnání s olanzapinem. Co se týče hmotnostního přírůstku, pacienti na olanzapinu přibrali v průměru 2,7 kg, zatímco na kariprazinu 0,7 kg. Riziko sedace bylo u olanzapinu 2,17x větší než u kariprazinu, což nevádí při akutní hospitalizaci, ale stává se problémem při návratu do aktivního života. V rámci srovnání metabolického profilu došlo při léčbě olanzapinem průměrně ke zvýšení hladin cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů. U kariprazinu došlo k poklesu hladin cholesterolu a LDL cholesterolu a k minimálnímu nárůstu triglyceridů. QTc interval se na olanzapinu prodloužil, na kariprazinu zkrátil. Olanzapin zvyšuje hladinu prolaktinu, kdežto kariprazin ji snižuje.

Následovalo srovnání kariprazinu s dalšími často používanými preparáty akutní fáze – risperidon a paliperidon. Terapie risperidonom/paliperidonom vedla k nárůstu hladin prolaktinu. Risperidon a paliperidon nezvyšují hmotnost tolik jako olanzapin, ale vedou k většímu váhovému přírůstku než kariprazin. Risperidon/

paliperidon vedli k vzestupu cholesterolu, LDL – cholesterolu a triacylglycerolů a k prodloužení QTc intervalu, zatímco kariprazin je kardiometabolicky šetrný.

MUDr. Kopeček dále poukazuje na velmi příznivý profil nežádoucích účinků kariprazinu, kde si je třeba dát pozor pouze na akathizii. Když se akathizie vyskytne, je třeba zvážit vhodnost kombinace léků. Ve stručné kazuistice MUDr. Kopeček ukázal příklad pacienta, kterému byl pro negativní symptomy schizofrenie nasazen kariprazin, ale nebyl mu vysazen již dříve užívaný haloperidol, který sám o sobě výrazně zvyšuje riziko akathizie. Po vysazení haloperidolu došlo k odeznění akathizie. Je tedy důležité vždy zvážit vhodnost kombinace léčiv a případně vysadit rizikové léky. Vhodnou prevencí vzniku akathize je pomalá titrace kariprazinu, kdy začínáme dávkou 1,5 mg 1x denně a denní dávku zvyšujeme postupně, třeba i v řádu několika týdnů (Obr. 1).

V další části přednášky se MUDr. Kopeček věnoval negativním příznakům, kam patří abulie, anhedonie, alogie, sociální stažení a oploštělá emotivita. Tato pětice příznaků je poměrně častá a ztěžuje sociální zařazení a fungování pacienta. U některých pacientů bez pozitivních příznaků může negativní symptomatika dokonce dominovat. Výhodné a časově nenáročné je využití subjektivních samohodnotících škál na

negativní symptomy, které může pacient vyplnit kupříkladu po dobu čekání v čekárně. I přesto, že tyto informace nejsou plně objektivní, mají důležitou informační hodnotu. Jedná se tedy o jednoduchou cestu, jak detekovat pacienty s primárně negativními symptomy. Pacient odpoví na jednoduché otázky volbou ze tří jednoduchých možností (úplně souhlasím, trochu souhlasím a úplně nesouhlasím). Následně je každé odpovědi přiřazena bodová hodnota. Výsledek přenesený do pavučinového grafu pak znázorňuje, které příznaky dominují. V případě opakovaných návštěv pacienta je také možno hodnotit efektivitu léčby.

MUDr. Kopeček zdůraznil, že ideální moment pro nasazení kariprazinu je zejména v postakutní fázi schizofrenie, a to v oblasti symptomatické remise, a především funkční remise, kde jsou negativní příznaky největším problémem (Obr. 2). Svoje tvrzení podložil studií (4), která zahrnovala pacienty s převahou negativních příznaků, porovnávala léčbu kariprazinem a risperidonom a hodnotila jak škálu negativních příznaků, tak i škálu sociálního fungování. Effect size na negativní symptomatiku kariprazinu vůči risperidonu byl 0,31, což je podobná hodnota jako efekt antidepresiv vůči placebo při depresi. Co se týče sociálního fungování, tam byl efekt kariprazinu vůči risperidonu ještě vyšší (ES 0,48).

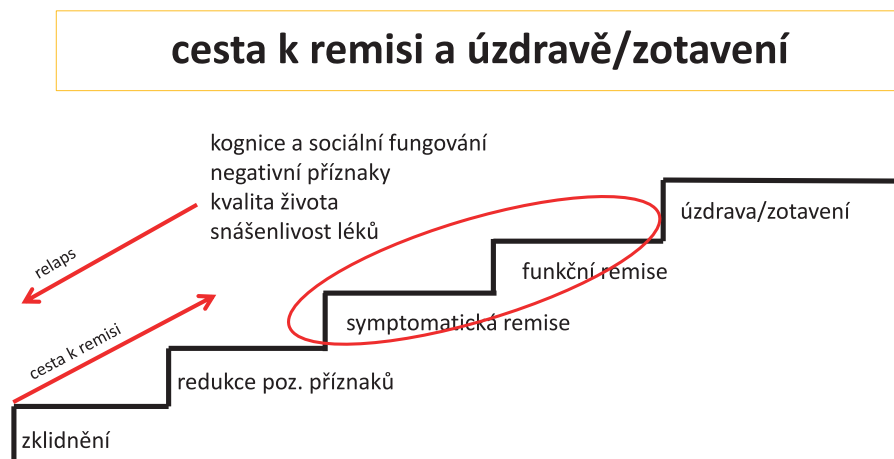
V další části přednášky byly prezentovány novinky v oblasti klinických zkušeností s kariprazinem, který lze využít jak v monoterapii, tak i v kombinaci. Byla popsána kazuistická série pacientů užívajících klozapin, kteří byli augmentováni kariprazinem (5). Kariprazin byl přidán do terapie pacientům, kterým klozapin částečně pomohl, nicméně nebyl úplně efektivní na negativní příznaky. Po přidání kariprazinu došlo ke snížení negativních, pozitivních i celkových příznaků. Vzpomínaná série kazuistik zahrnovala 10 pacientů s rozpětím dávkování klozapinu od 200 do 650 mg a kariprazinu od 1,5 do 6 mg. Není proto nutné používat pouze monoterapii, ani vysazovat klozapin u pacientů na něm stabilizovaných, s výhodou lze ale přidat kariprazin a případně mírně a s opatrností redukovat klozapin.

MUDr. Kopeček zdůraznil, že v léčbě schizofrenie máme různá stadia, u kterých se mění naše terapeutické cíle. V případě zástavy progresu pacienta směrem k funkční remisi se musíme zamyslet, zda není čas na změnu

Obr. 1. Pomalá titrace kariprazinu

Pomalá titrace	1. týden	2. týden	3. týden	4. týden	5. týden
	 1,5 mg/den	 3 mg/den	 4,5 mg/den	 6 mg/den	 6 mg/den

Obr. 2. Symptomatická a funkční remise – ideální moment pro nasazení kariprazinu



GedeonR

psychofarmaka, případně doplnění nefarmakologických či sociálních intervencí. Je také dobré myslet víc dopředu a uvědomit si, že mnoho pacientů dlouhodobě neprosperuje na léčbě, která jim sice pomohla v akutní fázi, ale není úplně nejlepší na fázi chronickou a udržovací. Kariprazin je dobré nasadit v postakutní fázi, a to ve fázi symptomatické nebo funkční remise.

Závěrem MUDr. Kopeček shrnul, že kariprazin funguje jak na pozitivní, tak i negativní příznaky a udržuje již dosaženou remisi. Jedinečný je jeho účinek na primárně negativní příznaky. Velmi dobrý je také jeho bezpečnostní profil, takže z dlouhodobého hlediska kariprazin nepřináší klasické nežádoucí účinky, pro které pacienti jiná antipsychotika často vysazují. Ideální místo kariprazinu v terapii schizofrenie je v postakutní léčbě, a to v monoterapii nebo i v kombinacích s antipsychotiky MARTA nebo SDA. Optimální dávka na negativní příznaky je 3–4,5 mg a na pozitivní příznaky 6 mg.

Prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D., primář NÚDZ, zavzpomínal na předešlé psychofarmakologické konference, kde byla cílem psychofarmakologie monoterapie, která by pacienta doprovodila všemi fázemi léčby. To, co se změnilo, jsou nároky a cíle, které na léčbu kladou nejen lékaři, ale i pacienti a jejich rodiny s cílem návratu funkční schopnosti jedince. Proto také nové Doporučené postupy ustupují od paradigmatu monoterapie.

Prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D., přednosta ve FN HK, měl prezentaci s názvem „Změna antipsychotika nebo augmentace?“.

V doporučených postupech psychiatrické péče léčby akutní schizofrenie z roku 2018 je uvedeno: „změna antipsychotika by měla nastat po 4–6týdenním terapeutickém pokusu s dostatečnými dávkami při ověřené adherenci. Při nepřítomnosti změny klinického stavu po 14 dnech léčby lze v případě klinické potřeby provést změnu dříve“.

Při neúspěchu léčby je třeba vyloučit i pseudorezistenci na léčbu: pacient může léčbu záměrně vysazovat, zapomínat brát léky; v důsledku polymorfismu P-glykoproteinů může docházet ke snížené absorpci léčiva; ke snížení účinnosti některých léčiv může přispívat i kouření nebo polymorfismus CYP450. Sníženou akumulaci v CNS může způsobovat špatná permeabilita hematoencefalické bariéry, což lze ověřit měřením hladin léčiva v plazmě a v likvoru.

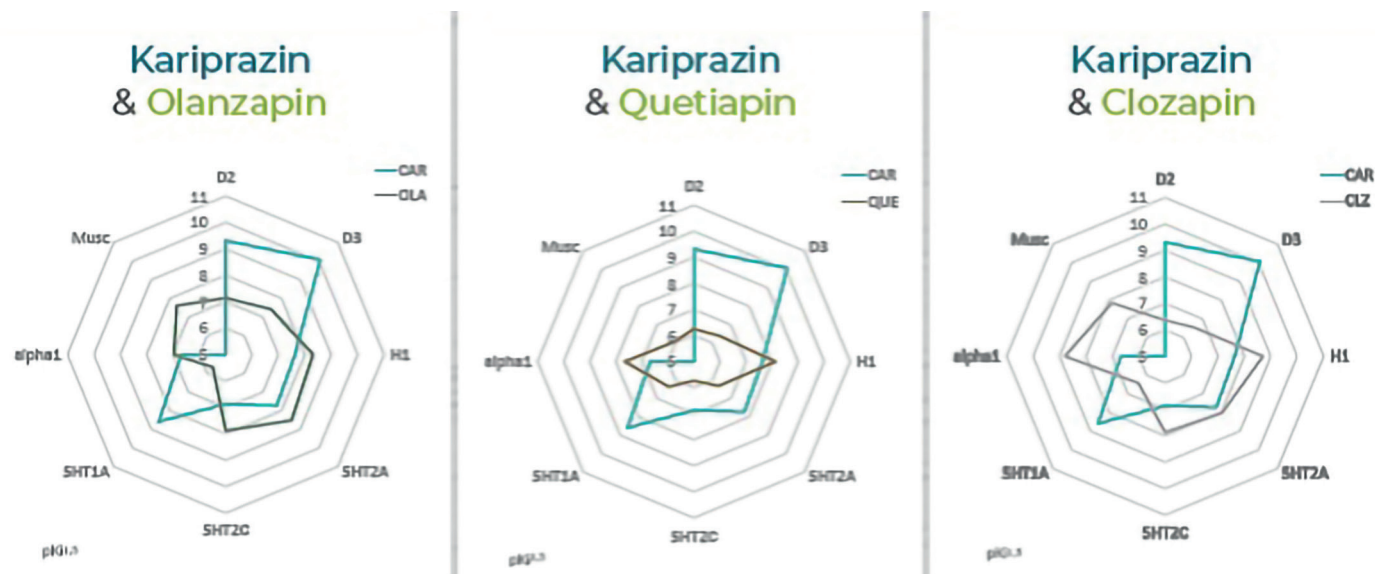
Jakmile je ověřena adherence a vyloučena pseudorezistence, můžeme postoupit k augmentaci léčby. Přestože se augmentace nebo kombinace antipsychotik používají často, neexistuje pro ně kvalitní evidence. Důvody vedoucí ke zkoušení kombinací jsou zejména snaha o zvýšení účinnosti a snížení nežádoucích účinků (možné snížení dávky původního antipsychotika). Pomocí jiného antipsychotika se také snažíme cílit na jiné receptory nebo na jinou symptomovou doménu, na kterou prvotní antipsychotikum nepůsobí (např. negativní, kognitivní a depresivní příznaky).

Doporučené postupy stabilizační a udržovací terapie schizofrenie říkají, že pokra-

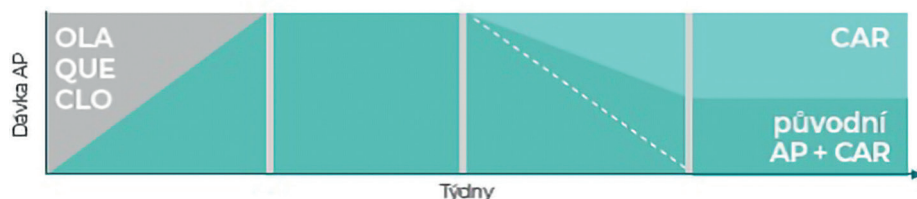
čování v léčbě jedním antipsychotikem, které bylo účinné v akutní fázi onemocnění, je neaktuální. Naopak naší hlavní snahou má být dosažení funkční remise, zmírnění nežádoucích účinků a působení na dosud neodpovídající symptomy přidáním jiného antipsychotika – parciálního agonisty dopaminových receptorů nebo lurasidonu, s dobrým bezpečnostním profilem a snášenlivostí.

Prof. Masopust dále popsal rozdíly v receptorových profilech antipsychotik a vysvětlil principy jejich kombinace na základě klinické a farmakologické kompatibility. **Vysokou vhodnost pro kombinaci s kariprazinem mají olanzapin, quetiapin a klozapin (obr. 3); střední vhodnost risperidon a haloperidol. Základem je volit farmaka s rozdílnými receptorovými profily a nepotencovat stejný účinek, protože to častěji vede k nežádoucím účinkům.** Kombinací kariprazinu s olanzapinem získáme receptorový profil antipsychotika ze skupiny MARTA a současně parciálního agonisty dopaminu. Pomocí této kombinace můžeme zlepšit celkový výsledek léčby zejména působením na příznaky negativní, kognitivní i afektivní. Umožňuje to snížení dávky olanzapinu, čímž se významně redukuje výskyt nežádoucích účinků. Redukce původního antipsychotika po augmentaci kariprazinem musí být velmi pozvolná. Historicky se to ukázalo u aripiprazolu, kde rychlý převod často vedl k rebound fenoménům a jiným nepříjemným událostem.

Obr. 3. Antipsychotika s vysokou vhodností pro kombinaci s kariprazinem



Doporučený postup augmentace či převodu pro antipsychotika typu MARTA



Přednášející dále pokračoval prezentací kazuistiky 24letého pacienta, vysokoškoláka, který byl hospitalizován pro první epizodu psychózy s výraznou afektivní složkou. Byl léčen olanzapinem v dávce 25 mg/den v kombinaci s risperidonem v dávce 1 mg/den. Při kontrolách v psychiatrické ambulanci při terapii olanzapinem 20 mg/den byla u pacienta patrná sedace, nárůst hmotnosti, oploštěná emotivita a hypobulie. Stěžoval si, že se nemůže soustředit na učení, že není schopen procházet zkouškami a normálně žít. Terapie byla upravena následovně: k olanzapinu se nasadil do kombinace kariprazin v dávce 1,5 mg denně. Postupně se vytyrovala dávka na 4,5 mg, olanzapin se velmi pozvolna snižoval o 5 mg. Stav se s pacientem pravidelně kontroloval a konzultoval. Titrace kariprazinu, která vedla až k vysazení olanzapinu trvala celkem 5 měsíců. Pomalý a kontrolovaný převod v řádu týdnů až měsíců zajišťuje větší pravděpodobnost úspěchu a zároveň snižuje pravděpodobnost relapsu psychózy. V současné době má pacient kariprazin v dávce 4,5 mg, dostudoval medicínu, pracuje jako lékař, je ve funkční remisi více než 2 roky a nemá žádné nežádoucí účinky.

Mezi suboptimální kombinace patří kombinace kariprazinu s risperidonem nebo haloperidolem. Kombinací dokážeme zlepšit negativní příznaky a snížit některé nežádoucí účinky. Protože se receptorové profily překrývají, je potřebné si dát pozor na indukci akathisie. Pevod by měl být pomalý, nemusí být ale tak opatrný jako při antipsychotikách ze skupiny

MARTA. Při výskytu akathisie není potřebné lék okamžitě vysadit, nemusí to totiž znamenat jeho nesnášenlivost. V této situaci máme 4 možnosti řešení – změnu antipsychotika; vysazení kome-dikace přispívající k akathizii (např. SSRI); snížení dávky anebo, pokud to pacientovi nenarušuje spánek, přesunout dávkování medikace na noc; přidání medikace redukující akathizii (betablokátory – propranolol 40–80 mg/den; antagonisté 5-HT – mirtazapin 15 mg/den, mianserin 15 mg/den, cyproheptadin 8–16 mg/den; anticholinergika – biperiden 2–6 mg/den, benztropin 1,5–8 mg/den; benzodiazepiny – lorazepam 1–2 mg/den, klonazepam 0,5–1 mg/den).

Kariprazin má dva metabolity – DCAR (desmetylkariprazin) a DDCAR (didesmetylkariprazin). DDCAR má velmi dlouhý biologický poločas, 1–3 týdny. Výhodou je, že vzhledem k dlouhému poločasu, ve srovnání s jinými antipsychotiky 2. generace, dochází při vysazení k relapsům výrazně později.

Následovala kazuistika 28leté ženy, která vystudovala SŠ, VŠ nedokončila a byla v invalidním důchodu pro schizofrenii, se kterou se léčí od 17 let. V minulosti užívala risperidon, poté aripiprazol, nějaký čas i v kombinaci s vortioxetinem. V ambulantní péči užívala aripiprazol v dávce 5 mg/obden. Pacientka měla výrazné negativní, afektivní i kognitivní příznaky (podle psychologického vyšetření: oslabení pozornosti ve všech složkách, snížená verbální fluence, snížená rychlost zpracování informací). Taktéž byly výrazně snížené funkční schopnosti a sebeobsluha pacientky. Na

kontroly ji museli přivádět rodiče, aby dodržela termíny. Namísto aripiprazolu se nasadil kariprazin, denní dávka se postupně vytyrovala na 6 mg. Následovalo video, ve kterém pacientka hodnotila svůj stav, negovala nežádoucí účinky medikace, sdělila, že nebývá unavená a cítí se lépe než kdy dříve. Také objektivně došlo k výraznému zlepšení pacientky. Při nasazení kariprazinu byla pacientka zprvu úzkostná a přestala v noci spát. Chtěla lék vysadit, ale po přechodném přidání klonazepam a setrvání v užívání kariprazinu se dočkala požadovaného efektu. Pacientka nyní pracuje na půl úvazku, je zcela samostatná a žije relativně normální život. Podle sebeposuzovací škály SNS došlo k výraznému zlepšení.

Negativní příznaky, které byly u pacientky extrémně vyjádřené, se v čase rozvíjejí postupně a mají tendenci přetrvávat a prohlubovat se. Na základě nových poznatků byl stanoven postup léčby predominantních negativních příznaků u schizofrenie, kde má ze všech antipsychotik nejvíce důkazů kariprazin, až poté amisulprid v nižších dávkách, následně olanzapin a quetiapin, případně augmentace antidepresivy nebo aripiprazolem.

Na závěr prof. Masopust zdůraznil, že cíle léčby schizofrenie se změnily. Snažíme se o dosažení funkční remise, dobré snášenlivosti a ovlivnění symptomů, které jsme dosud nebyli schopni ovlivnit. Benefit pacienta u racionální polyfarmakoterapie může být větší než při monoterapii. Kariprazin je účinné a dobře snášené antipsychotikum s efektem na pozitivní i predominantně negativní příznaky schizofrenie, vhodné pro kombinovanou léčbu. V léčbě bychom neměli být rigidní, nemusíme zůstat pouze u jednoho léku, se kterým jsme začínali, ale léčbu můžeme přizpůsobit fázi, ve které se nacházíme, a to s cílem co největšího benefitu pro pacienta.

LITERATURA

1. Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine Receptor Partial Agonists: Do They Differ in Their Clinical Efficacy? Front Psychiatry. 2022;12:781946. doi: 10.3389/fpsy.2021.781946. PMID: 35145438; PMCID: PMC8821167.
2. Citrome L. Emerging pharmacological therapies in schizophrenia: what's new, what's different, what's next? CNS Spectr. 2016;21(S1):1-12. doi: 10.1017/S1092852916000729. PMID: 28044942.
3. 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. Focus (Am Psychiatr Publ). 2020;184:443-455. doi: 10.1176/appi.focus.18306. Epub 2020. PMID: 33343258; PMCID: PMC7725155.
4. Németh G, Laszlovsky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia:

- a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2017; 389(10074):1103-1113. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0. Epub 2017. Erratum in: Lancet. 2017; 389(10074):1102. PMID: 28185672.
5. Pappa S, Kalninas A, Sharma H. Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: a pilot study. Ther Adv Psychopharmacol. 2022;12:20451253221132087. doi: 10.1177/20451253221132087. PMID: 36439679; PMCID: PMC9685211.