

Rozdíly mezi brexpiprazolem a aripiprazolem v klinické praxi: kazuistická série

prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.¹, MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.^{2,3}, doc. MUDr. Lucie Kališová, Ph.D.⁴, MUDr. Martin Hýža, Ph.D.⁵, MUDr. Michal Risler⁶, MUDr. Tereza Škrábalová⁷, MUDr. Olga Daňková⁸, MUDr. Markéta Čechová⁹, MUDr. Jiří Bartoš¹⁰

¹Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Národní ústav duševního zdraví, Klecany

³Psychiatrická a psychologická klinika 3. LF UK, Praha

⁴Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

⁵Oddělení psychiatrie FN a Katedra klinických neurověd LF Ostravská univerzita, Ostrava

⁶Denní psychoterapeutické sanatorium „Ondřejov“, s. r. o., Praha

⁷Psychiatrická ambulance Centrum Psychiatrie, Praha

⁸Psychiatrická ambulance, EUC klinika, Plzeň

⁹Clinline, s. r. o. – psychiatrická ambulance, Hořovice

¹⁰Psychiatrická a psychoterapeutická ordinace, Karlovy Vary

Brexpiprazol je nové atypické antipsychotikum, působící jako modulátor serotoninu a dopaminu. V jeho mechanismu účinku se uplatňuje parciální agonismus na serotoninových receptorech 5-HT_{1A}, antagonismus na serotoninových receptorech 5-HT_{2A}, parciální agonismus na dopaminových D₂ receptorech a antagonismus na noradrenergických receptorech typu α_{1B} a typu α_{2C}. Podle zmíněného účinku na dopaminové D₂ receptory se řadí do skupiny parciálních dopaminových agonistů (DRPA). Do klinické praxe léčby schizofrenie byl uveden nedávno. Jeho profil je spojen s dostatečnou antipsychotickou účinností a velmi dobrou snášenlivostí. Nízký výskyt nežádoucích účinků je spojen s dobrou spoluprací v léčbě, s nižším rizikem vzniku relapsu onemocnění a s dobrým fungováním nemocných v běžném životě. Článek prezentuje soubor deseti kazuistik z klinické praxe, kdy byl brexpiprazol spojen s lepším léčebným výsledkem než aripiprazol. Ze sdělení vyplývá, že jednotlivá antipsychotika ze skupiny DRPA nejsou stejná a dokládá nezaměnitelnost brexpiprazolu v některých klinických situacích.

Klíčová slova: brexpiprazol, aripiprazol, schizofrenie, nežádoucí účinky.

Differences between brexpiprazole and aripiprazole in clinical practice. Case series

Brexpiprazole is a new atypical antipsychotic acting as serotonin and dopamine modulator. Its mechanism of action is based on partial agonism on serotonin 5-HT_{1A} receptors, antagonism at serotonin 5-HT_{2A} receptors, partial agonism at dopamine D₂ receptors and antagonism at two noradrenergic receptors, type α_{1B} and type α_{2C}. Due to its effect on dopamine D₂ receptors brexpiprazole belongs to dopamine receptor partial agonists (DRPA). It has been introduced to clinical practice in treatment recently. Its profile is characterized by good antipsychotic efficacy and outstanding tolerability. Low incidence of side-effects is associated with treatment compliance, minimalization of relapse risk and a good functioning in life. This article presents a set of ten case reports from clinical practice, in which brexpiprazole in comparison with aripiprazole was linked to better treatment results. This presentation shows that antipsychotics from a DRPA group are not identical and brings the evidence that brexpiprazole is unique in some clinical situations.

Key words: brexpiprazole, aripiprazole, schizophrenia, side effects.

Úvod

Schizofrenie je onemocnění s dlouhodobým průběhem, které často významnou měrou narušuje fungování nemocných v jejich běžném životě. Dlouhodobá péče o nemocné schizofrenií vyžaduje komplexní přístup, který podporuje nemocného v jeho silných stránkách a pomáhá mu zapojit se do běžného života. Vzhledem k tomu, že psychofarmakologická léčba schizofrenie je dlouhodobá a mnohdy celoživotní, snažíme se vybrat antipsychotikum, které je účinné a dobře snášené (1).

Farmakologické klinické studie prokazují efektivitu a snášenlivost léku ve srovnání s placebem na selektované populaci pacientů, ale nemají v hledáčku některé specifické situace, které mohou v léčbě nastat. V léčbě schizofrenie je spíše ojedinělé, aby byl pacient léčen od začátku onemocnění několik následujících let jedním antipsychotikem. Moderní léčba se snaží přizpůsobit převládající symptomatice onemocnění (neklid, pozitivní příznaky, negativní příznaky), ale také potřebám pacienta a snášenlivosti, protože nespokojený pacient léky vysazuje (1, 2). Moderní léčba schizofrenie představuje spíše sekvenci, kterou charakterizuje schodovitý model péče (3), kdy antipsychotikum nemusíme měnit, pokud se pacient zlepšuje a léky toleruje, ale pokud se jeho zlepšování zastaví a pacient léky netoleruje, musíme udělat rozhodnutí o změně léčby. V takové situaci hrozí, že pacient přestane užívat léky a dostane se zpět do akutního stadia. V posledních letech se na vrchol schodovitého modelu dostávají nová antipsychotika jako je aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin či lurasidon a nezasvěceným se může jevit, že jsou tyto léky vzájemně zastupitelné, zvláště když první tři jsou z hlediska jednoho z jejich mechanismů účinku (parciální agonismus na D2 receptorech) zařazeny do skupiny parciálních dopaminových agonistů (DRPA). Tato skupina je však z hlediska dalších mechanismů účinku, a tedy také z hlediska účinnosti a snášenlivosti, skupinou heterogenní. Klinici mají zkušenost, kterou neodráží farmakologické studie, jež nejsou zaměřené na sekvenci léčbu. Častým klinickým problémem aripiprazolu je např. vznik akatizie. Z výsledků preklinických i klinických studií se ukazuje, že brexpiprazol způsobuje významně méně akatizii než aripiprazol, ale dosud nebyla uspořádána studie, která by zjišťovala snášenlivost brexpiprazolu v případě nesnášenlivosti aripiprazolu.

Oslovili jsme skupinu psychiatrů, zda mají zkušenost s klinickou situací, kdy byl brexpiprazol dobře snášen, přestože nebyl snášen aripiprazol, případně zda byl rozdíl v účinnosti. Na tuto výzvu zareagovalo 9 psychiatrů, jejichž 10 kazuistických pozorování shrnuje tabulka 1 a podrobně jsou popsány níže.

Kazuistiky

Kazuistika 1: Akatizie při kombinované léčbě aripiprazolem, lurasidonem a sertralinem zvládnuta převedením na brexpiprazol

21letý pacient s diagnózou F20.0 (Paranoidní schizofrenie) a komorbidní F42.2 (obsedantně kompulzivní porucha; OCD) byl doporučen do denního stacionáře (DS) v říjnu 2022 pro posílení pravidelného režimu a resocializaci. Pro základní diagnózu se léčil od října 2021. V akutním stavu se u něj nemoc projevovala pocity ovlivňování, sluchovými verbálními halucinacemi a symbolickým myšlením. Anamnesticky byl léčen za hospitalizace olanzapinem do 15 mg p. d., ale pro elevaci jaterních testů a absenci zlepšení byl převeden na risperidon do 5 mg p. d. Při jeho podávání se objevily extrapyramidové nežádoucí účinky, proto byl převeden na lurasidon v dávce 148 mg p. d. Po zaléčení akutních psychotických příznaků se vynořila OCD symptomatika, která byla přítomna již premorbidně a projevovala se kontrolami (vodovod, plyn, konvice) a rovnáním do symetrie. Na OCD příznaky byl nasazen sertralin do supramaximálních dávek 300 mg p. d. Pacient nastoupil do denního stacionáře na doporučení svého ambulantního psychiatra (AP) s medikací lurasidon 148 mg, sertralin 300 mg p. d. a klonazepam 0,5 mg ad hoc max. 3x denně. Při přijetí se jevil nevyvážený, epizodicky popisoval intrapsychické halucinace, byly přítomny četné rituály a kompulze. Jako augmentace léčby základního onemocnění i OCD symptomatiky byl k užívané medikaci přidán aripiprazol v dávce 10 mg p. d. Po týdnu od nasazení se však rozvinula akatizie, která neustoupila ani při snížení aripiprazolu na 5 mg p. d. či snížení lurasidonu na 74 mg p. d. Aripiprazol byl vysazen a akatizie vymizela. Místo aripiprazolu byl titrován brexpiprazol do dávky 2 mg p. d., který byl přidán k lurasidonu 74 mg a sertralinu 300 mg p. d. a po 3 týdnech léčby byl pozorován ústup psychotické produkce i snížení obsedantních myšlenek, akatizie se již neobjevila.

Kazuistika popisuje výskyt akatizie na kombinaci aripiprazolu, lurasidonu a sertralinu a její zvládnutí převedením z aripiprazolu na brexpiprazol. Poukazuje na nejčastější nežádoucí účinek aripiprazolu v klinické praxi, kterým je právě akatizie. K vymizení akatizie byla nejdříve snížena dávka aripiprazolu a později i lurasidonu bez patrného efektu. Dávka sertralinu nebyla upravena pro předpokládanou ztrátu efektu na OCD příznaky a přidání dalšího léku na akatizii bylo zamítnuto pro polypragmazií (šlo by o čtvrtý pravidelně užívaný lék). Převedením na brexpiprazol byl dosažen terapeutický efekt, který byl očekáván od aripiprazolu, ale pro jeho nežádoucí účinky se nedostavil. Tato zkušenost ukazuje, že brexpiprazol je parciální agonista dopaminových receptorů, který může být použit v případě akatizie při podávání aripiprazolu a že dva léky z jedné heterogenní farmakoterapeutické skupiny nejsou jednoduše zaměnitelné. Akatizie je častým a nepříjemným nežádoucím účinkem, který způsobuje non-adherenci u řady antipsychotik. Pokud se objeví u skupiny pacientů léčených aripiprazolem (nebo kariprazinem), převedení na brexpiprazol většinou akatizii vyřeší, což významně přispívá k adherenci pacientů.

Kazuistika 2: Volba udržovací léčby při intoleranci antipsychotik: výzva pro parciální agonisty

27letý muž, vyučený kominík žijící s rodiči je psychiatricky léčen od roku 2018, kdy byl poprvé hospitalizován v psychiatrické nemocnici pro bohatou floridní psychotickou produkci. Před přijetím byl přítomen abúzus amfetaminů. V úvodu byla přítomna bohatá floridní psychotická produkce. Stanovena byla diagnóza F23.1 Akutní psychotická porucha se symptomy schizofrenie. Hospitalizace trvala 81 dnů, v průběhu byla popsána intolerance haloperidolu (akatizie) a sulpiridu (hyperprolaktinémie – 1 310 mU/L). Pacient byl propuštěn na kombinaci olanzapinu v dávce 25 mg p. d. a chlorprothixenu 100 mg večer. Nějakou dobu léky užíval, pak je ale vysadil. Důvodem vysazení byla subjektivně vnímaná vnitřní podrážděnost a nespavost. Následoval relaps psychózy (2021) s dominujícími sluchovými halucinacemi včetně imperací ublížit lidem. Drogy v tu dobu nebral, ale od hlasů si ulevoval pitím alkoholu. Druhá hospitalizace trvala 30 dnů. Diagnosticky byl stav tentokrát uzavřen jako F 20.0 Paranoidní schizofrenie. Propuštěn byl předčasně po výskytu infekce covidu-19

Tab. 1. Sekvenční léčba antipsychotiky v léčbě psychóz s úspěšným převedením na brexpiprazol

Pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
pohlaví	muž	muž	žena	muž	muž	žena	žena	muž	žena	muž
Věk	21	27	45	22	25	29	46	59	18	40
Diagnóza	F20,0 F42,2	F20,0 F15,2 in anam.	F20,0	F20,0 F19,2 (THC, pervitin)	F20,0 F12,2	F20,3	F20,0	F20,0	F20,3	F 20,0
1. léčba	OLA	HAL, SUL	RIS	RIS	RIS KLO	RIS	RIS	OLA	ARI	QUE
Klin. problém	absence zlepšení a ↑ JT	akatie, ↑ prolaktin	plán. LAI 1x/měs.	akutní dystonie	psychóza	mastod., cefalea	psychóza	nespolupráce	akatie	psychóza, sedace
2. léčba	RIS	OLA CHLPX	PAL	OLA	ARI OLA	OLA	OLA	RIS	QUE	ARI
Klin. problém	EPS	akatie nеспavost	↑ prolaktin amenor.	sedace, ↑ hmot.	psychóza, ↑ sex	↑ hmot.	sedace	nespolupráce	sedace	akatie, EPS
3. léčba	LUR SER	OLA HAL+ LAI	ARI	OLA ARI	BREX OLA	PAL VEN VAL	ARI	OLA PAM HAL	AMI	BREX
Klin. problém	psychóza, OCD	akatie	akatie	akatie		↑ prolaktin sedace	akatie, třes	rezistence	galaktorhea	
4. léčba	LUR SER ARI	ARI	BREX	BREX		ARI VEN	BREX	KLO LAM ESC ARI	ZIP	
Klin. problém	akatie	úzkost, diskomfort				akatie		dyskineze	relaps psychózy	
5. léčba	BREX LUR SER	BREX				BREX VEN		KLO LAM ESC KAR	BREX	
Klin. problém								akatie		
6. léčba								KLO LAM ESC BREX		

Vysvětlivky: ↑ – zvýšení, amenor. – amenorea, AMI – amisulprid, anam. – anamnéze, ARI – aripiprazol, BREX – brexpiprazol, depot – dlouhodobě působící injekční antipsychotikum, EPS – extrapyramidové příznaky, ESC – escitalopram, HAL – haloperidol, hmot. – hmotnost, CHLPX – chlorprothixen, JT – jaterní testy, KAR – kariprazin, klin. – klinický problém, KLO – klozapin, LAM – lamotrigin, LUR – lurasidon, mastod. – mastodynie, měs. – měsíčně, OCD – obsedantně kompulzivní porucha, OLA – olanzapin, PAL – paliperidon, plán. – plánován, QUE – quetiapin, RIS – risperidon, SER – sertralín, sex – sexualita, SUL – sulpirid, VAL – valproát, VEN – venlafaxin, ZIP – ziprasidon

na oddělení. Terapie při dimisi byla: olanzapin 30 mg p. d., klonazepam 4 mg p. d., haloperidol 3 mg p. d. v perorální formě a haloperidol dekanoát 50 mg i. m. v intervalu dvou týdnů. Asi ½ roku po skončení hospitalizace ho jeho matka dovedla do naší ambulance, tehdy už asi měsíc nebral vůbec léky. Vysadil je pro vnitřní neklid, akatie, opět nemohl v noci spát. Po jejich vysazení se cítil lépe. Akatie přetrvávala i po vysazení haloperidolu, kdy byl několik měsíců na monoterapii olanzapinem. Při vstupním ambulantním vyšetření byl klidný, apsychoický, v klinické remisi a souhlasil s nasazením léčby, kterou by lépe snášel. V první fázi jsme zvolili aripiprazol 10 mg p. d. Při kontrole po 2 měsících uváděl lepší subjektivní prožívání oproti předchozí léčbě, přesto trvaly úzkosti a pocit diskomfortu, mj. komplikující resocializaci. Místo

aripiprazolu byl tedy nasazen brexpiprazol v dávce 2 mg p. d. Po měsíci si pacient pochvaloval, že úzkosti vymizely, necítil se utlumený, subjektivně mu lék vyhovoval. Brexpiprazol v této dávce užívá dosud, tj. necelé dva roky. Je nadále v dobré remisi, nežádoucí účinky nepozoruje, postupně se vrací do práce, udělal si řidičský průkaz, chystá se podnikat, stýká se s vrstevníky a našel si přítelkyni.

Kazuistika popisuje v praxi častou klinickou situaci, kdy pacient v akutní epizodě vykazuje určitou míru farmakorezistence, ale zároveň intolanci antipsychotik. Zde byla nejvíce obtěžující akatie, vyskytující se netypicky po olanzapinu, která také vedla k časnému vysazení medikace. Vhodnou volbou se v tu chvíli zdál aripiprazol; přes významně lepší subjektivní hodnocení léčby však přetrvávala anxieta prohlubující sociální

izolaci. Brexpiprazol v nízké dávce 2 mg p. d. přinesl benefit v podobě vymizení tohoto nežádoucího účinku, přičemž prokázal dlouhodobě dostatečný profylaktický efekt. Podkladem tohoto rozdílu je nižší vnitřní aktivita brexpiprazolu na D2 receptorech ve srovnání s aripiprazolem. Také ve studii byl brexpiprazol v indikaci depresivní poruchy zvláště účinný v podskupině pacientů se zvýšenou iritabilitou a anxiózním distresem (4).

Kazuistika 3: Vymizení hyperprolaktinémie a akatie s udržení remise po převodu na brexpiprazol

45letá žena, svobodná, bezdětná středoškoláčka. Po nástupu do práce opakovaně zaměstnání měnila, protože měla konflikty s nadřízenými i spolupracovníky. Do psychiatrické péče se dostala až ve 32 letech, kdy byla

Inzerce

poprvé hospitalizována pro akutní psychózu, ale je pravděpodobné, že se onemocnění rozvíjelo již v předchozích letech. Příznaky při přijetí do nemocnice zahrnovaly nesouvislé myšlení, paranoidně persekuci bludnou produkci a dezorganizované chování. Z provedeného podrobného psychiatrického a psychologického vyšetření vyplynula diagnóza F 20.0 Paranoidní schizofrenie. Pacientka byla v průběhu hospitalizace medikována risperidonem s dobrým efektem na pozitivní příznaky a propuštěna na 9 mg paliperidonu v perorální formě s výhledem případného podání depotní medikace. Na hospitalizaci navazoval tříměsíční program denního stacionáře, kam docházela spolehlivě, ale účastnila se pasivně. V ambulantní péči spolupracovala, depotní medikaci odmítla, vyjádřila spokojenost s perorální léčbou. V dalším roce ambulantní péče nebyla akutní psychotická symptomatika přítomna, nicméně byly zjevné kognitivní a negativní příznaky a pacientka měla tendenci k úzkostnému prožívání. Pacientka se obtížně aktivizovala, žila sociálně izolovaný život s matkou, většinu času trávila na odlehle chalupě. Stále mluvila o tom, že by si ráda našla práci, pročítala inzeráty, nikdy však žádný krok směrem k zaměstnání nebyla schopná podniknout, pomoc odmítala. Byl jí přiznán invalidní důchod. Se svým životem byla nicméně spokojená a stejně tak s léčbou. Dávka paliperidonu byla postupně snížena na 6 mg. Pacientka neudávala nežádoucí účinky léčby mimo nepravidelnost menstruačního cyklu. Pro tento problém navštívila gynekologa, který zjistil výraznou myomatózu a navrhnul hysterektomii. Pacientce jsme vyšetřili hladinu prolaktinu v séru, která byla zvýšená. Vzhledem k negativním dlouhodobým důsledkům hyperprolaktinémie (vnitřní nepohoda, riziko ischemické choroby srdeční, rozvoj osteoporózy, relativní riziko karcinomu prsu atd.) byla pacientka se svým svolením postupně převedena na aripiprazol v dávce 20 mg p. d. Po několika týdnech užívání si stěžovala na pocit vnitřního neklidu a pnutí a odmítala aripiprazol dále užívat. Přála si vrátit se k původní léčbě paliperidonem i přes hormonální nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že brexpiprazol má vyváženou vnitřní aktivitu, a tudíž menší tendenci k rozvoji akatie, ve srovnání s aripiprazolem a zároveň nezpůsobuje hyperprolaktinémii, domluvili jsme se na nasazení brexpiprazolu v dávce 3 mg p. d. Pocit neklidu vymizel a pacientka se cítila komfortně,

zároveň nedošlo k relapsu akutních psychotických příznaků. Kontrolní hladina prolaktinu byla v normě. Pacientka nyní užívá brexpiprazol déle než rok a je s ním spokojená, nežádoucí účinky nepozoruje. Zdá se také méně úzkostná, což přičítáme výraznému anxiolytickému působení brexpiprazolu. Pacientka svolila k tomu, že by se pokusila o spolupráci s komunitním centrem.

Kazuistika ukazuje, že ač si pacienti vysloveně nemusí stěžovat na nežádoucí účinky léků, je důležité je aktivně sledovat. Hyperprolaktinémie může mít mnohé negativní důsledky. Vzhledem ke sníženému hormonálnímu stavu po hysterektomii by navíc narůstalo riziko rozvoje osteoporózy, zejména u této pacientky, která má nedostatek pohybové aktivity. S minimalizací úzkostného prožívání očekáváme její větší schopnost zapojit se do nabízených aktivit psychosociální rehabilitace. V neposlední řadě je důležité zmínit, že antipsychotický efekt brexpiprazolu byl dostatečný a nedošlo k relapsu onemocnění. Jak ukazuje praxe, brexpiprazol je cenným antipsychotikem u skupiny pacientů citlivých k nežádoucím účinkům antipsychotik, neboť vedle příznivé snášenlivosti, a tedy dobré adherence, zajistí i dostatečný léčebný efekt.

Kazuistika 4: Léčba pacienta citlivého k extrapyramidovému a metabolickým nežádoucím účinkům antipsychotik

22letý muž měl před propuknutím první epizody schizofrenie anamnézu užívání psychoaktivních látek. Od svých 17 let kouřil denně marihuanu a nejméně jednou za měsíc pervitin. Nedokončil středoškolské vzdělání, protože v posledním ročníku učiliště začal selhávat ve škole, uzavírat se před okolním světem a měnit svůj životní styl alternativním směrem. Postupně se formovala paranoidní bludná produkce vůči rodičům a k akutní exacerbaci psychózy došlo v jeho 19 letech, kdy byl přivezen k hospitalizaci za asistence policie. Při přijetí byl neklidný, byly přítomny poruchy vnímání i myšlení. Při přijetí byl zároveň intoxikován kanabinoidy. Druhý den po nasazení a titraci risperidonu se náhle rozvinula subjektivně nepříjemná akutní dystonie. Risperidon byl proto zaměněn za olanzapin. Tento snášel dobře, postupně odezněly akutní příznaky psychózy a pacient naléhal na brzké propuštění domů. Byla stanovena diagnóza F 20.0 Paranoidní schizofrenie. Odešel domů na negativní reverz. Měl doporučeno užívat olanzapin v dávce 20 mg p. d. V ambulantní péči

pokračoval poměrně spolehlivě, akutní příznaky nemoci pro něj byly nepříjemné a opakovaně referoval traumatické prožitky z hospitalizace, kterou už by nechtěl zažít. Po několika týdnech užívání olanzapinu došlo k poměrně výraznému váhovému přírůstku a pacient si také stěžoval na velký útlum během dne. Sám sděloval, že ho při dané léčbě „nakopne“ cigareta (tabák nebo marihuana, se kterou proti doporučením lékaře neskončil). Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky užívání olanzapinu narušovaly běžné fungování, a protože kouření balených cigaret navíc snižovalo prostřednictvím CYP1A2 plazmatickou koncentraci a tím efekt olanzapinu, rozhodli jsme se pro změnu léčby. Pacient souhlasil s postupným převodem na aripiprazol. Ambulantní psychiatr také doufal v možnost budoucího podávání aripiprazolu v dlouhodobě působících injekcích. Při dávce 15 mg aripiprazolu a 10 mg olanzapinu se objevila u pacienta akatie. Pacient si stěžoval na úporný vnitřní neklid, udával, že musí pořád chodit, u ničeho nevydrží, i v noci ho to budí, musí vstát a projít se. Aripiprazol byl vysazen a po několika dalších týdnech monoterapie olanzapinem souhlasil pacient s postupným přidáním brexpiprazolu. Při této léčebné kombinaci k rozvoji akatie nedošlo. Pacientovi byl v průběhu následujících 2 měsíců vysazen olanzapin a ponechán brexpiprazol v dávce 4 mg p. d. Po vysazení olanzapinu došlo k váhovému úbytku 5 kg a ke snížení útlumu. Nedošlo ke zhoršení psychotické symptomatiky ani ke zhoršení spánku, čehož se pacient hodně obával. V plánu je v rámci udržovací léčby snížit brexpiprazol na dávku 3 mg p. d. Pacient při stabilizaci stavu minimalizoval užívání marihuany. Můžeme spekulovat, zda není snížené nutkání k užívání kanabinoidů důsledkem dostatečného anxiolytického efektu brexpiprazolu.

Brexpiprazol se zdá být pro daného pacienta ideální volbou pro dlouhodobou udržující léčbu. Jde o nemocného s výrazným potenciálem k extrapyramidovým nežádoucím účinkům, s takovými pacienty se v klinické praxi setkáváme poměrně často. Aripiprazol byl spojen s výskytem akatie, při podávání brexpiprazolu k tomuto nežádoucímu účinku nedošlo. Jde o mladého člověka, který má život před sebou, plánuje dokončit středoškolské vzdělávání a začít pracovat. Z toho důvodu je nezbytné, aby nebyl přes den utlumený a nedocházelo k rozvoji sekundárních negativních a kognitiv-

ních nežádoucích účinků. Příznivý metabolický efekt brexpiprazolu je spojený s menším rizikem obezity a dalších s ní spojených rizik. Po převodu z olanzapinu na brexpiprazol došlo u pacienta k váhovému úbytku.

Kazuistika 5: Antipsychotický a anxiolytický efekt brexpiprazolu a jeho dobrá snášenlivost

U 25letého muže byla zahájena ambulantní psychiatrická péče v březnu 2021 pro psychotické prožívání (sluchové komentující a vyhrožující halucinace), výrazné úzkosti se somatizací a poruchu spánku. Pacient s negativní rodinnou anamnézou, student bakalářského oboru vysoké školy, dosud nebyl psychiatricky léčen. Anamnesticky byla přítomna několik let závislost na kanabinoidech, od července 2020 abstinovat. V minulosti také užil experimentálně extázi, kokain, LSD, lysohlávky, ketamin, amfetamin, ale v posledním roce před přijetím do ambulantní péče tyto psychoaktivní látky neužíval. Pacient pravidelně kouřil 20 nikotinových cigaret za den. V antipsychotické léčbě byl titrován risperidon do dávky 3 mg p. d. Léčba však neměla dostatečný efekt na poruchy vnímání a hyposomnii. Z toho důvodu byl po několika měsících přidán klopazin 50 mg p. d., což mělo částečný účinek. Ke konci roku 2021 byly stále přítomny pocity ovlivňování a sluchové halucinace. V únoru 2022 byl vysazen klopazin a k risperidonu přikombinován aripiprazol v dávce 10 mg p. d. Pacient podstoupil psychologické vyšetření, které potvrdilo přetrvávající floridní psychotické příznaky a také výraznou úzkost, která podněcovala psychotické prožívání. Risperidon byl vysazen z důvodu nedostatečného malého anxiolytického efektu. Aripiprazol byl navýšen do dávky 15 mg p. d. a dále byl přidán olanzapin 5 mg na noc. Sluchové halucinace však trvaly, pacient si musel pouštět doma muziku, aby je neslyšel a také byl paranoidní vůči sousedům. Začal si navíc stěžovat na nutkavou hypersexualitu a aktivizaci, přestože byl bez partnerky. V dubnu 2023 byl aripiprazol zaměněn za brexpiprazol v dávce 2 mg p. d. Ponechána byla minimální dávka olanzapinu na noc (2,5 mg). Pacient se po měsíci užívání cítil výrazně lépe, sluchové halucinace téměř vymizely, zlepšila se nálada i paranoidní nastavení vůči sousedům. Po dalším měsíci užívání začal lépe fungovat doma i mimo domov, cítil se spokojený.

Kazuistika ukazuje, že u pacientů s psychotickými příznaky a výraznou anxiétou je lékem volby brexpiprazol, působící odlišně než další zástupci DRPA. Brexpiprazol v terapeutické dávce má dostatečnou antipsychotickou účinnost, a navíc proti aripiprazolu méně aktivizuje a více zmírňuje anxiétu.

Kazuistika 6: Hledání účinného a dobře snášeného antipsychotika

29letá žena je psychiatricky léčená od května 2013, kdy byla poprvé hospitalizována v psychiatrické nemocnici. Celkem byla hospitalizována třikrát, naposledy v únoru 2017. Stanovena byla diagnóza F20.3 Nediferencovaná schizofrenie. Psychologické vyšetření zachytilo počínající kognitivní deficit.

Pacientka je svobodná, bezdětná a žije s přítelem v bytě. Po dokončení bakalářského oboru sociální práce v roce 2018, nastoupila jako asistentka pedagoga. Tato práce pro ni byla náročná, a tak na této pozici vydržela jen krátce. Zpětně jí příznali invalidní důchod 2. stupně a následně nastoupila na poloviční úvazek jako vychovatelka ve školní družině. I přes zkrácený úvazek se cítí z práce vyčerpaná a občas ale pociťuje napjaté vztahy v kolektivu.

V roce 2013 byla při přijetí k první hospitalizaci přítomna akutní psychotická symptomatika, dominovaly auditivní halucinace, difuzní paranoidita, pocity, že je v reality show, pacientka nepoznává své blízké a měla skleslou náladu. Jako první antipsychotikum byl zvolen risperidon, jehož dávka byla titrována do 5 mg p. d. Psychotické příznaky postupně odeznívaly. Pacientka však referovala výrazné nežádoucí účinky risperidonu, zejména bolesti v prsou a bolest hlavy. Dávka risperidonu byla tedy snížena a přikombinoval se olanzapin, který byl navyšován postupně na dávku 15 mg p. d. Risperidon byl vysazen. Stav se stabilizoval a pacientka byla v červenci 2013 propuštěna do ambulantní péče.

Postupně došlo během dvou let k výraznému nárůstu hmotnosti o 23 kg. Při snaze o redukci dávky olanzapinu se vracela paranoidita. Pacientka byla s nárůstem hmotnosti nespokojena, sdělila, že si připadá neatraktivní, jako „kobliha“. Z toho důvodu byl olanzapin zkříženou titrací zaměněn za paliperidon v dávce 6 mg p. d. Nedošlo k relapsu psychózy, nicméně pacientka popisovala propad nálady, snížení sebevědomí a ztrátu zájmů. S efektem byl přikombinován venlafaxin 150 mg. Stav byl stabilizovaný až do

května 2016, kdy došlo v souvislosti se zátěží ve zkušebním období k relapsu onemocnění s nutností hospitalizace. Zpětně pacientka přiznala svévolnou redukcii medikace ve snaze zbystřit si myšlení. Při přijetí k druhé hospitalizaci byla v popředí paranoidní produkce – obavy, že její rodina byla vyvražděna, a to také čeká ji, pacientka autoakuzovala. Paliperidon byl navýšen na 9 mg p. d., venlafaxin na 225 mg p. d. a pro výrazné výkyvy nálady ve smyslu jejího propadu přidán valproát sodný v denní dávce 1 000 mg. Stav se po úpravě medikace relativně rychle stabilizoval a pacientka byla koncem června 2016 propuštěna do ambulantní péče. Po náhlém úmrtí otce byla přijata ke své dosud poslední hospitalizaci. Opět byla zvýrazněna paranoidita a depresivní symptomatika. V medikaci byl navýšen paliperidon na 12 mg p. d. a venlafaxin na 300 mg p. d. a plazmatická koncentrace valproátu byla v terapeutickém rozmezí při původní dávce 1 000 mg p. d. Pacientka byla po dvouměsíční stabilizační hospitalizaci propuštěna domů. V ambulanci si krátce po propuštění stěžovala na útlum, ospalost po ránu, přestože spala 10 hodin, usínala na přednáškách. Proto byl vysazen valproát. V lednu 2018, kdy byla pacientka pod vyšším tlakem na výkon, protože psala bakalářskou práci, si stěžovala opět na útlum a závratě po ránu, dále nepříjemné pnutí v prsou, vše zřejmě v souvislosti s užíváním paliperidonu a to i po snížení na dávku 6 mg p. d. Z toho důvodu byla provedena postupná změna medikace převodem na aripiprazol v dávce 20 mg p. d. Pacientka absolvovala kurz asistenta pedagoga a přijala zaměstnání na základní škole v blízkosti domova. Při užívání aripiprazolu v dávce 20 mg p. d. a venlafaxinu v dávce 150 mg p. d. neměla obtíže až do září 2021. V tuto dobu došlo ke změně poměrů v zaměstnání, byla přijata nová kolegyně a u pacientky došlo opět k zintenzivnění paranoidity, popisovala opět obavy, že se vrací do reality show a že se jí chtějí tím, že přijali novou kolegyni, postupně zbavit. Aripiprazol byl tedy navýšen v průběhu podzimu na dávku 30 mg p. d. s dobrým efektem na paranoiditu. V prosinci 2021 si pacientka stěžovala na stupňující se nepříjemné pocity v nohou, pocity vnitřního neklidu, nevydržela sedět, musela se neustále pohybovat. Tyto projevy akatie byly částečně redukovány nižší dávkou klonazepamu. V lednu 2022 byl aripiprazol postupně nahrazen brexpiprazolem v dávce 4 mg p. d.

Akatizie odezněla a pacientka popisovala subjektivně bystřejší myšlení. Venlafaxin byl ponechán v dávce 150 mg p. d. Klonazepam mohl být po dokončení převodu postupně vysazen.

U pacientky s diagnózou schizofrenního onemocnění a výraznou citlivostí k nežádoucím účinkům medikace se podařilo psychický stav stabilizovat po nasazení brexpiprazolu. Pacientka léčbu dobře toleruje, je spokojena, že nedochází ani k nepříjemným pocitům pnutí v prsou, které znala z dob předchozího užívání medikace (paliperidon, risperidon) ani k vnitřnímu neklidu při užívání aripiprazolu. Jako velmi pozitivní vnímá též absenci sexuálních nežádoucích účinků (zejména útlum libida), které zažila opakovaně v průběhu léčby četnými antipsychotiky. Dobře funguje v zaměstnání.

Kazuistika 7: Vymizení třesu a napětí při léčbě brexpiprazolem

49letá žena je od 36 let léčena pro diagnózu F 20.0 Paranoidní schizofrenie. Je rozvedená, bezdětná, dlouhodobě v harmonickém vztahu, středoškolačka, pracuje jako účetní. Celkem prodělala dvě psychotické ataky. První v roce 2010. V průběhu několika dní se u ní z plného zdraví rozvinula paranoidně perzekuční bludná produkce a sluchové halucinace. Během hospitalizace při medikaci risperidonem v dávce 2 mg p. d. příznaky po několika dnech zcela odezněly. Po dvou měsících se vrátila k práci na plný úvazek. Po roce ambulantní péče byla dávka risperidonu snížena na 1 mg p. d. a po sedmi letech funkční remise byla medikace vysazena. V roce 2018, osm měsíců po vysazení medikace, došlo k rozvoji další psychotické ataky. Během jednoho týdne se objevila paranoidně perzekuční bludná produkce, halucinace sluchové, tělové a čichové, doprovázené masivní úzkostí. Při následující hospitalizaci dostávala olanzapin a levomepromazin, přechodně pro nespolečenskou spolupráci byla nutná intramuskulární aplikace. Po 6 týdnech hospitalizace byla předána do ambulantní péče na medikaci olanzapinem v dávce 15 mg p. d. Pacientka byla zcela bez psychotických příznaků, ale s výraznou sedací a narušenou koncentrací pozornosti. Proto byla metodou zkřížené titrace převedena na aripiprazol v dávce 15 mg p. d. Po změně antipsychotika sedace odezněla, zlepšila se koncentrace pozornosti a pacientka byla nadále bez psychotických příznaků. Vrátila se k práci na plný úvazek. V roce 2019 se u ní rozvinul jemný třes prstů na

obou horních končetinách. Neurolog vyloučil jinou příčinu uvedených potíží a třes uzavíral jako polékový. Proto byla pacientka převedena na brexpiprazol v dávce 3 mg p. d. Třes zcela odezněl. Odplynul také pocit trvalého vnitřního napětí, na které si dosud nestěžovala, protože jej považovala za součást nemoci.

Kazuistika popisuje situaci, kdy byl olanzapin účinný v akutní fázi onemocnění, ale v další léčbě způsobil sedaci a zhoršení koncentrace pozornosti. Po převodu na aripiprazol se objevil třes a pocity napětí. Ideálním se také zde ukázalo podání brexpiprazolu, na kterém všechny uvedené nežádoucí účinky vymizely.

Kazuistika 8: Významný rozdíl v účinnosti a snášenlivosti mezi parciálními dopaminovými agonisty

59letý pacient je léčen pro paranoidní schizofrenii od roku 2013. Prodělal celkem 5 epizod onemocnění. Většinou se projevovaly paranoidně persekutivními bludy, dezorganizovaným myšlením, auditivně verbálními halucinacemi (hlasy komentující jeho chování) a depresí. V rámci onemocnění se pozvolna rozvinul kognitivní deficit (oslabení mnestických funkcí, narušení vizuoprostorových schopností, exekutivní dysfunkce) a negativní příznaky. Postupně byl léčen olanzapinem v max. dávce 20 mg p. d., risperidonem 3 mg p. d., olanzapin pamoátem 405 mg i. m. v intervalu 4 týdnů, také v kombinaci s haloperidolem 3 mg p. d. Vzhledem k opakovaným relapsům a přetrvávajícím sluchovým halucinacím byl pacientovi nasazen v roce 2015 klopazin, který užíval v dávce 250 mg p. d. při plazmatické koncentraci v terapeutickém rozmezí. Pro augmentaci klopazinu byl nasazen lamotrigin v dávce 300 mg p. d. a pro depresivní příznaky escitalopram 10 mg p. d. Při této medikaci došlo ke zmírnění pozitivní symptomatiky, hlasy ale ještě přetrvávaly, stejně jako negativní a depresivní příznaky. Proto byl ke klopazinu přikombinován aripiprazol v dávce 15 mg p. d. Tento postup neměl výrazný efekt a rozvinuly se mírné extrapyramidové projevy ve formě dyskinezií v oblasti úst, trupu a končetin. Aripiprazol byl zaměněn za kariprazin v dávce 3 mg p. d. Objevila se akatizie a nepřiměřená aktivace, proto byl kariprazin vysazen.

Při neměnném klinickém obraze (tzn. přetrvávaly hlasy, negativní a depresivní příznaky) byl v dubnu 2021 přidán brexpiprazol s postupnou titrací do dávky 3 mg p. d. V průběhu několika

týdnů došlo ke zmírnění sluchových halucinací, které již významně neovlivňovaly jednání nemocného. Odplynula deprese, proto byl vysazen escitalopram. Výrazné zlepšení jsme zaznamenali také v oblasti negativní symptomatiky, zejména anhedonie, hypobolie a sociálního stažení. Nemocný je nyní tedy v relativně stabilizovaném stavu při kombinované léčbě klopazinem, lamotriginem a brexpiprazolem.

Případ ukazuje, že DRPA je heterogenní skupinou. Jednotlivé preparáty se liší účinností a snášenlivostí a nejsou vzájemně zaměnitelné. Podávání aripiprazolu a kariprazinu nevedlo k efektu na příznaky onemocnění a rozvinuly se výrazné nežádoucí účinky (tardivní dyskineze, akatizie, aktivační syndrom), které s brexpiprazolem odezněly. Brexpiprazol se také jeví jako vhodná adjuvantní léčba u skupin pacientů při nedostatečném efektu klopazinu na všechny symptomové domény schizofrenie.

Kazuistika 9: Nesnadná cesta k dosažení funkční remise

18letá slečna, studentka osmiletého gymnázia, byla poprvé ambulantně psychiatricky vyšetřena na podzim 2022 pro několika měsíční zhoršování psychického stavu. Přepadaly ji bezdůvodné záchvaty pláče, pocity bezvýchodnosti, dále byl přítomný apaticko-abulický syndrom a autoakuzace. Ventilovala na cílený dotaz také obavy, že ji ostatní ve třídě za zády pomlouvají. Byl nasazen sertralin 50 mg p. d. Zpočátku se objevily poměrně výrazné nežádoucí účinky a došlo k prohloubení nespavosti. Postupně se její stav zlepšil a léčbu tolerovala dobře. Ustoupila úzkostná i depresivní symptomatika, zlepšilo se soustředění ve škole, přesto měla proti dřívějšímu výrazně horší prospěch. Stav kolísal, opakovaly se mírné depresivní propady s únavou a abulií. V dubnu 2022 byla navýšena dávka sertralinu na 75 mg p. d. Při další kontrole pacientka sdělila obavu, „že se asi zbláznila“. Verbalizovala vizuální i sluchové halucinace a naznačeny byly intrapsychické halucinace. Na chorobnost stavu měla částečný náhled. Matka pacientky si stěžovala na pacientčinu výraznou emoční labilitu vedoucí až k afektivním raptům, někdy i se sebepoškozováním, na které měla pacientka následně amnézii. Podle pacientky byly psychotické příznaky přítomny již dříve a po navýšení dávky sertralinu se pouze zvýraznily. Dávka sertralinu byla tedy snížena na původních 50 mg p. d. Přidán byl aripiprazol v dávce 10 mg p. d. Subjektivně již před nasaze-

ním antipsychotika pocítovala útlum a únavu a měla obavy z možných nežádoucích účinků. Proto bylo zvoleno šetrné antipsychotikum ze skupiny parciálních dopaminových agonistů. Aripiprazol měl velmi dobrý efekt na pozitivní psychotickou symptomatiku. Objevila se ale výrazná akatizie, která pacientce bránila v soustředění se na výuku. Ve škole měla problém vydržet sedět. Nepomohlo snížení dávky na 5 mg p. d. ani její přesunutí na odpoledne. Z toho důvodu byl namísto aripiprazolu nasazen quetiapin. I při minimální dávce, která nedostatečně působila na psychotické symptomy, si pacientka stěžovala na sedaci a psychomotorický útlum. Ve škole nebyla schopná vůbec fungovat. Antipsychotikum bylo změněno, namísto quetiapinu byl nasazen amisulprid v dávce 200 mg p. d. s efektem na pozitivní symptomatiku, abulii, náladu i soustředění. Velmi záhy se ovšem objevila galaktorea. Snížení dávky na 100 mg a poté na 50 mg p. d. vedlo opět k návratu pozitivních psychotických symptomů. Proto byl amisulprid změněn na ziprasidon v dávce 40 mg večer. Měl dobrý efekt na halucinace a paranoiditu, hladina prolaktinu postupně klesala, ale po nějaké době se začala prohlubovat deprese, objevila se hypobolie i poruchy soustředění. Pacientka se opět zhoršila ve škole, postupně začala být znovu paranoidní. Vzhledem k tomu, že všechna dosud vyzkoušená antipsychotika vedla k výrazným nežádoucím účinkům a/nebo nebyla dostatečně účinná na pozitivní symptomy, byl nasazen brexpiprazol v dávce 2 mg p. d. Již 3 týdny po nasazení udávala pacientka ústup paranoidity a halucinací, došlo ke zlepšení soustředění i nálady. Lépe zvládala výuku ve škole i mimoškolní aktivity, zlepšila se v prospěchu. Brexpiprazol snášela velmi dobře.

Kazuistika zrcadlí obtížné hledání dostatečně účinného a zároveň dobře tolerovaného antipsychotika u mladé slečny s prvním záchytem psychózy. Pacientka netolerovala ani aripiprazol. Jím vyvolaná akatizie jí znemožňovala soustředit se ve škole a zvládat výuku. S takovými pacienty se v praxi setkáváme. Po antipsychotických ze skupiny serotonin-dopaminových antagonistů (SDA) se objevila výrazná galaktorea. Preparáty ze skupiny mnohočetných receptorových antagonistů (MARTA) vedly k nežádoucímu útlumu a sedaci i při nižších dávkách. Brexpiprazol se tak ukázal jako vhodná volba. Jako jediný byl dostatečně účinný a zároveň bez projevů nežádoucích účinků. Tento krok výrazně přispěl

k lepšímu fungování pacientky i ke zlepšení jejího školního prospěchu.

Kazuistika 10: Přílišná sedace nebo aktivace vyřešena převodem na brexpiprazol při udržení remise

40letý muž, léčen pro diagnózu F 20.0 Paranoidní schizofrenie. Psychické zvláštnosti se u něj projevily již od dětství a několikrát proto navštívil dětskou psychiatrickou ambulanci. V dospělosti mu byla po psychologickém vyšetření stanovena diagnóza F 60.1 Schizoidní porucha osobnosti. Byl psychiatricky vyšetřen, ale neléčil se. Vystudoval gymnázium a potom pokračoval na vysoké škole, kterou ukončil s titulem Ing. Nějakou dobu působil jako asistent na vysoké škole, poté se rozhodl vrátit do rodného města a začal pracovat v rodinné firmě své matky. S adaptací na změnu práce i bydliště měl problémy a jeho psychický stav se v době změn přechodně zhoršil. Postupně se jeho fungování i bez psychiatrické pomoci zlepšilo. Postupně se adaptoval, následně se oženil a měl dvě děti, které jsou nyní dospívající. První psychotická epizoda se rozvinula v jeho 26 letech. Ztratil kontakt s realitou, mluvil inkoherentně. Byl v napětí a nespál. Stav trval 3 týdny. Užíval quetiapin v nízkých dávkách. Po odeznění obtíží pacient již nechtěl v medikaci pokračovat. Psychický stav se vrátil do plného zdraví. Stav byl uzavřen jako F 23.1 Akutní psychotická porucha s příznaky schizofrenie. Na podzim 2022 se jeho psychický stav opět zhoršil. Ztratil chuť do činností, nevládal běžné povinnosti, nerozuměl si s manželkou. Neustále o něčem mluvil, ale nebylo to srozumitelné. Zhoršil se mu spánek. Nebyl schopen pracovat a ani fungovat v domácnosti. Byl v napětí. Při psychiatrickém vyšetření dominovala inkoherence, přiznal i nepříjemné sluchové halucinace, které ho ponížovaly. Byl mu nasazen quetiapin XR v dávce 300 mg na noc. Ani po čtrnácti dnech užívání medikace neměla dostatečný antipsychotický efekt. Byl utlumený, ale psychotické floridní příznaky přetrvávaly. Postupně byla medikace změněna na aripiprazol a dávka titrována na 25 mg p. d. Pacient ocenil, že není utlumený, ale úleva od floridních příznaků byla malá, a to i po třech týdnech podávání medikace. Navíc došlo k nárůstu svalové rigidity a objevila se akatizie. Proto mu byl postupně aripiprazol nahrazován brexpiprazolem v dávce 3 mg p. d. v průběhu 3 týdnů. Ve třetím měsíci léčby došlo u pacienta

k podstatné úlevě. Vrátila se mu chuť do činností, chodí do práce. Přetrvává u něj pomalejší psychomotorické tempo.

V tomto případě při nedostatečném účinku a přílišné sedaci při léčbě quetiapinem byl nasazen aripiprazol, který netlumil, ale měl nedostatečný efekt na psychotické prožitky a vyvolal extrapyramidové nežádoucí účinky a akatizii. Při nasazení brexpiprazolu dosáhl pacient remise a vymizely popsané nežádoucí účinky předchozí léčby, jak se s tím v praxi u některých skupin pacientů setkáváme.

Diskuze

Brexpiprazol, aripiprazol a kariprazin jsou z hlediska jednoho z jejich mechanismů účinku (parciální agonismus na D2 receptorech) řazeny do skupiny parciálních agonistů dopaminových receptorů (DRPA). Všechna antipsychotika z této skupiny mají dostatečný antipsychotický efekt, který odráží silnou afinitu k D2 receptorům. Vzhledem k receptorovému profilu se DRPA vyznačují dobrou snášenlivostí v porovnání s antipsychotiky z jiných skupin. Jejich podávání je spojeno s nízkou mírou sedace, nezvyšují hladinu prolaktinu a způsobují pouze mírný až střední nárůst hmotnosti s nízkým kardiometabolickým rizikem (5, 6), přičemž i v těchto parametrech mezi těmito třemi látkami existují klinicky významné rozdíly.

Antipsychotika ze skupiny DRPA se podávají rozdílným skupinám pacientů, protože nejsou stejná a odlišují se zejména v míře výskytu nežádoucích účinků. Snášenlivost užívaného antipsychotika je v obecné rovině velmi důležitým aspektem, který ovlivňuje spolupráci nemocných v léčbě. Pravidelné užívání antipsychotik vede k nižšímu riziku relapsu onemocnění a k lepšímu fungování nemocných v životě. Při srovnání tří DRPA na základě všech publikovaných studií s různými indikacemi byla z důvodu nežádoucích účinků nejméně často ukončována léčba brexpiprazolem (5,7 %). Při léčbě aripiprazolem se jednalo o 8,8 % a kariprazinem 10,1 % pacientů. U všech tří antipsychotik byla nejčastějším důvodem vysazení akatizie (7).

Brexpiprazol má ve srovnání s aripiprazolem nižší vnitřní aktivitu na D2 receptorech a ve srovnání s kariprazinem na D3 receptorech, proto má nižší aktivační potenciál, a tedy i nižší výskyt akatizie a insomnie jakož i nauzey, zvracení či dyspepsie. Brexpiprazol má asi 10x vyšší afinitu

k 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptorům ve srovnání s aripiprazolem či kariprazinem a poměr 5-HT_{1A}/D₂ či D₃ je opačný než u aripiprazolu i kariprazinu, což vede ke snížení výskytu EPS a tím ke zlepšení snášenlivosti brexpiprazolu, ale i k posílení jeho anxiolytického a antidepresivního efektu (6). Tím se brexpiprazol liší od dalších zástupců DRPA, což nyní potvrzuje i klinická praxe.

Aripiprazol je spojen s vyšším rizikem vzniku akatie než brexpiprazol. Pouze klopazin, olanzapin a quetiapin je stran akatie šetrnější než brexpiprazol. Tato antipsychotika ze skupiny MARTA jsou však ve srovnání s brexpiprazolem spojena s nesrovnatelně vyšším výskytem metabolických nežádoucích účinků a sedace. Pro skupinu pacientů, kteří trpí akatií po antipsychoticech a u nichž není z nějakého důvodu žádoucí nebo možná léčba antipsychotiky ze skupiny MARTA, je brexpiprazol lékem volby. Hypersexualita uváděná v kazuistice č. 5 či patologické hraní indukované aripiprazolem, může být dalším takovým stavem, ale z různých důvodů není jejich četnost tak dobře zmapována jako v případě akatie.

Podle práce Citrome (5) je pořadí rizika vzniku sedace/somnolence mezi DRPA následující: aripiprazol > brexpiprazol > kariprazin (NNH: 20, 50, 100) (Tab. 2).

Další výhodou brexpiprazolu je antagonizace presynaptických alfa 2C adrenergických receptorů, která je spojena s klinicky významným antidepresivním a prosexuálním působením (8).

Uvedené kazuistiky dokládají zlepšení snášenlivosti (akatie, parkinsonské přízna-

ky, tardivní dyskineze) a také efektu na různé symptomové domény schizofrenie po změně aripiprazolu za brexpiprazol. Oproti předchozí antipsychotické léčbě byla patrná výborná snášenlivost brexpiprazolu při zachování remise. U některých nemocných došlo ke zlepšení funkčních schopností, což odpovídá post-hoc analýze krátkodobých i dlouhodobých studií (9).

Je škoda, že se někteří pacienti z uvedených kazuistik propracovali k brexpiprazolu až v pozdějších fázích onemocnění. Dřívější převod na brexpiprazol je mohl ušetřit expozici nežádoucím účinkům a umožnit jim dřívější dosažení funkční remise.

Závěr

Je vhodné provádět klinická pozorování, která se týkají specifických klinických situací, i po schválení léku k užívání v rámci své indikace. Výše uvedená klinická pozorování poukazují, že brexpiprazol je dobrou volbou léčby v případě nesnášenlivosti aripiprazolu a je tedy cenným lékem v dostupném armamentáriu antipsychotik. Pozorování z klinické praxe poukazuje na to, že existují skupiny pacientů, pro které není aripiprazol rovnocennou náhradou za brexpiprazol. Takovou skupinou jsou pacienti s akatií, případně s úzkostí a depresivní symptomatikou. Tyto příznaky dominovaly v popsáných kazuis-

tikách. V klinické praxi se setkáváme poměrně často se skupinou pacientů, kteří kvůli akatii cítí diskomfort a uvažují o vysazení léčby, a také se skupinou pacientů, u kterých přetrvává úzkost a depresivní ladění, což vede ke snížení kvality života. Teoretickým podkladem akatie navozené aripiprazolem a v jednom případě kariprazinem je vyšší aktivita na D₂ či D₃ receptorech než je tomu u brexpiprazolu. Brexpiprazol má také nejvyšší aktivitu blokády na 5HT₂ receptorech, která zajišťuje nízký výskyt parkinsonských příznaků.

DRPA je heterogenní skupina. Jednotlivé preparáty se liší účinností a snášenlivostí a nejsou vzájemně zaměnitelné. Při chybění přímých srovnávacích studií lze jednotlivá farmaka ze skupiny DRPA porovnat nepřímo, pokud jsou k dispozici relevantní klinické studie pro jednotlivé účinné látky. Mezi zástupci DRPA existují rozdíly v indikacích, farmakodynamice, farmakokinetice, interakcích, klinické účinnosti, snášenlivosti, poměru účinnosti a snášenlivosti, dostupných lékových formách a dávkování. Rozdíly mezi nimi potvrzuje i klinická praxe. Jak se ukazuje, aripiprazol a brexpiprazol (a také kariprazin) se v řadě parametrů liší a nejedná se o antipsychotika mezi sebou zaměnitelná.

Práce byla podpořena výzkumnými projekty MZ ČR –FNHK 00179906 a UK Cooperatio.

Tab. 2. Vybrané nežádoucí účinky (nárůst hmotnosti, somnolence, akatie) vyjádřené parametrem NNH (počet potřebný k neprospěchu/újmě) (5, 6)

	nárůst hmotnosti	somnolence	akatie
aripiprazol	21	20	25
brexpiprazol	17	50	112
kariprazin	34	100	15

LITERATURA

- Kopeček M, Švancer P, Masopust J. Novinky v léčbě schizofrenie. *Psychiatrie*. 2022;26:87-93.
- Masopust J, Kopeček M, Protopenková D. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Doporučené postupy psychiatrické péče 2018 (aktualizovaná verze 2022). Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/speciální-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizační-udržovací-lečba-schizofrenie>.
- Kopeček M, Masopust J, Hubeňák J, et al. Brexpiprazol v klinické praxi aneb umění léčby směřující k funkční remisi schizofrenie. *Čes a slov Psychiatr* 2021;117(6):283-289.

- Ustohal L. Srovnání nových antipsychotik (lurasidonu, kariprazinu a brexpiprazolu) z klinického úhlu pohledu. *Psychiatr praxi*. 2021;22(2):84-88.
- Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: not all the same. *Current Psychiatry*. 2018;17(4):24-34.
- Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Parciální dopaminomimní agonisté: stejní nebo odlišní? *Psychiatrie*. 2021;25:39-50.
- Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(1):29-41.

- 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;350:589-604.
- Correll CU, He Y, Therrien F, et al. Effects of Brexpiprazole on Functioning in Patients With Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Short- and Long-Term Studies. *J Clin Psychiatry*. 2022; 83(2):20m13793.