



Kariprazin v léčbě schizofrenie

Eva Češková

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

KPN LF Univerzity Ostrava

Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Kariprazin je vedle aripiprazolu druhý parciální dopaminový agonista, který je v ČR registrován pro léčbu schizofrenie. Parciální dopaminoví agonisté jsou považováni za hlavní prototyp antipsychotik třetí generace. Jedinečný farmakologický profil kariprazinu může vysvětlit jeho účinnost na pozitivní a negativní symptomy schizofrenie. Podle nedávno publikovaných doporučených postupů by měl být kariprazin lékem první volby u nemocných s dominujícími negativními příznaky. Kariprazin vykazuje nízké metabolické riziko a malý přírůstek hmotnosti. Mezi nejčastěji uváděné nežádoucí účinky patří extrapyramidový syndrom a akatizie, které jsou však mírné a ve většině případů nevedou k vysazení léčby.

Klíčová slova: antipsychotika třetí generace, kariprazin, schizofrenie, účinnost, snášenlivost.

Cariprazine in the treatment of schizophrenia

Cariprazine is besides aripiprazole the second partial dopamine agonist antipsychotic registered in Czech Republic for the treatment of schizophrenia. Partial dopamine receptor agonists represent the third-generation antipsychotic prototype. Cariprazine peculiar pharmacological profile may explain its efficacy on positive and negative symptoms of schizophrenia. According to the recently published algorithm cariprazine should be used as first-line treatment for patients with predominant negative symptoms. Cariprazine displays a low metabolic risk and weight gain. Among the most reported adverse events are included extrapyramidal symptoms and akathisia; however, they are usually mild, not leading in most cases to treatment interruption.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice

Převzato z: Psychiatr. praxi 2021; 22(2): 94–98

Článek přijat redakcí: 14. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2021



Key words: third-generation antipsychotic, cariprazine, schizophrenia, efficacy, tolerability.

Úvod

V současné době považujeme schizofrenii za dědičnou neurovývojovou poruchu, která vzniká interakcí faktorů genetických a environmentálních a projevuje se různorodou psychopatologií (pozitivní, negativní, afektivní a kognitivní příznaky). Definice schizofrenie dle platné klasifikace založené na příznacích postrádá biologickou validitu, což nepochybně přispívá k tomu, že dostupná léčba není u řady nemocných dostatečně účinná.

Základem léčby schizofrenní poruchy jsou antipsychotika, která ovlivňují hlavně pozitivní příznaky. V současné době jsou preferována antipsychotika druhé generace (AP2G), která také mohou lépe ovlivňovat negativní příznaky a kognitivní deficit než antipsychotika první generace (AP1G). I když jsou AP2G lépe snášena a bezpečnější než AP1G, mají nežádoucí účinky, hlavně metabolické, které mohou snižovat adherenci a představovat tak riziko relapsu a rehospitalizace. AP2G dělíme dle farmakologického profilu na 4 skupiny: 1. specifické antagonisty dopaminových receptorů typu D2 a D3, 2. antagonisty serotoninu a dopaminu, 3. multireceptorové antagonisty a 4. parciální agonisty dopaminových receptorů.

První parciální dopaminový agonista, aripiprazol, byl uveden do klinické praxe v r. 2002. Je považován za prototyp antipsychotika 3. generace (AP3G). Je také označován jako stabilizátor dopaminového systému („dopamine system stabilizer“, DSS) a modulátor serotonin-dopaminové aktivity („serotonin-dopamine activity modulator“, SDAM) (1). Postupně došlo k vývoji dalších parciálních dopaminových agonistů s farmakologickým profilem podobným aripiprazolu, konkrétně brexpiprazolu a kariprazinu. Obě látky byly u nás nedávno schváleny pro léčbu schizofrenie.

Souhrnné informace o kariprazinu byly již v českém a slovenském odborném tisku publikovány (2, 3, 4).

Charakteristika kariprazinu

Farmakologie

Kariprazin vykazuje výraznou afinitu k dopaminovým receptorům D2 a D3 a serotoninovým receptorům 5-HT1A, na kterých působí jako parciální agonista. Současně vykazuje vysokou afinitu k receptorům 5-HT2A a 5-HT2B, na kterých funguje jako antagonist. Ve skupině parciálních dopaminových agonistů je pro kariprazin charakteristická vyšší afinita a selektivita k D3 než k D2 receptorům (5).

Mechanismus účinku

Základní účinnost kariprazinu je zprostředkována kombinací parciální agonistické aktivity na dopaminových D2 a serotoninových 5-HT1A a antagonistické aktivity na 5-HT2A receptorech. Parciální agonisté mají nižší vlastní aktivitu než plní agonisté, což jim umožňuje působit funkčně agonisticky nebo antagonisticky, v závislosti na dostupnosti přirozeného neurotransmiteru. V mezolimbickém systému redukuje excesivní dopaminovou aktivitu zodpovědnou za pozitivní příznaky a agonistickou aktivitou v mezokortikální oblasti vytváří podmínky pro úpravu afektivní, kognitivní a negativní symptomatiky. Z hlediska snášenlivosti vysvětluje specifický farmakologický profil kariprazinu nízký výskyt extrapyramidové symptomatologie (EPS), sedace, metabolických a kardiovaskulárních nežádoucích účinků (6).



Farmakokinetika

Perorálně užívaný kariprazin se rychle vstřebává a dosahuje maximální plazmatické koncentrace za 3–4 hodiny. Silně se váže na krevní bílkoviny (91–97 %). Kariprazin má dva hlavní metabolity s podobnými farmakologickými vlastnostmi jako mateřská látka, desmetylkariprazin a didesmetylkariprazin. Kariprazin a jeho metabolity jsou metabolizované prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 a v menší míře i CYP2D6. Nedoporučuje se současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, verapamil). Kariprazin by také neměl být podáván souběžně se silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka, modafinil), které mohou snižovat jeho plazmatické hladiny. Vylučovací poločas kariprazinu je 2–4 dny, aktivních metabolitů desmetylkariprazinu a didesmetylkariprazinu 1–3 týdny respektive 2–3 týdny (7, 8).

Indikace

EMA (European Medicines Agency) schválila kariprazin jako monoterapii u schizofrenie dospělých, korespondující americká agentura FDA (Food and Drug Administration) také u bipolární poruchy typu I u akutních manických, smíšených a depresivních epizod.

Účinnost u schizofrenie

Akutní léčba

U nemocných s akutní exacerbací schizofrenie byly realizovány 3 dvojité slepé placebem kontrolované studie podstatné pro registraci. Všechny tři trvaly 6 týdnů a měly podobnou metodologii. Napříč celým

spektrém těchto krátkodobých klinických studií byl kariprazin signifikantně účinnější než placebo ve zlepšení celkového skóre škály PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), skóre pozitivní a negativní subškály PANSS (2).

Dlouhodobá léčba

Ve dvojité slepé studii, do které byli zařazeni nemocní, kteří dosáhli remise a byli sledováni minimálně půl roku, byl kariprazin signifikantně úspěšnější než placebo (tj. remisi udrželo dvakrát více léčených kariprazinem než placebem) (9).

Účinnost kariprazinu vůči ostatním perorálním AP2G byla sledována ve studiích zaměřených na výskyt relapsu na daném léku. Srovnání bylo nepřímé a ukázalo, že vysazení kariprazinu bylo spojeno s opožděným výskytem relapsu ve srovnání s ostatními AP2G, což může být dáno delším vylučovacím poločasem kariprazinu a aktivního metabolitu (10).

Ovlivnění specifických příznaků

Nejvíce pozornosti bylo věnováno ovlivnění negativních příznaků kariprazinem. Negativní příznaky zahrnují oploštělou afektivitu, alogii, snížení volní složky, anhedonii a sociální stažení. Dělíme je na primární (vlastní součást schizofrenie) a sekundární, podmíněné jinými faktory (pozitivní symptomatologií, extrapramidovými nežádoucími účinky, depresí, abúzem, hospitalizací, chronifikací).

Obecně je doporučována v léčbě negativních příznaků monoterapie některými AP2G nebo augmentační postupy. Kariprazin byl úspěšně zkoušen v léčbě negativních příznaků ve velké, 26týdenní, dvojité slepé studii, ve které byl srovnáván s risperidonem u pacientů s perzistující



a dominující negativní symptomatikou. Kariprazin byl signifikantně lepší než risperidon a jeho efekt byl nezávislý na zlepšení jiných příznaků (pozitivních, depresivních) a na výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků (11). Jeho úspěšnost v této indikaci byla potvrzena post hoc analýzou dat 2 randomizovaných, dvojitě slepých studií zahrnujících kariprazin, aripiprazol, risperidon a placebo u pacientů s akutní schizofrenií a dominujícími negativními příznaky, kdy byl kariprazin signifikantně lepší než placebo a aripiprazol (12).

V aktualizovaných doporučených postupech diagnostiky a léčby schizofrenie České psychiatrické společnosti je v léčbě převažujících negativních příznaků na prvním kroku uveden kariprazin (13), což je v soulase s nejnovějšími doporučenými postupy léčby negativních příznaků schizofrenie italských autorů. Při selhání léčby je uváděn amisulprid. Další možnosti zahrnují olanzapin nebo quetiapin s nižší úrovní evidence, kombinaci s aripiprazolem nebo augmentaci antidepresivy (13, 14).

Snášenlivost

Kariprazin obecně vykazuje příznivý bezpečnostní profil. Ve srovnání s nejvíce užívanými AP2G je kariprazin spojen s nízkým metabolickým rizikem. Při podávání nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny v metabolických parametrech, prodloužení QTc nebo zvýšení prolaktinu, a váhový přírůstek byl malý. Průměrné změny metabolických parametrů byly porovnatelné ve skupině léčených kariprazinem a placebem. V porovnání s placebem byl u kariprazinu prokázán signifikantní výskyt nežádoucích účinků pouze v případě EPS a akatizie. Tyto příznaky však byly většinou mírné až střední intenzity, obvykle

samy vymizely do 2 týdnů od zahájení léčby a k vysazení kariprazinu vedly zřídka. Dlouhodobé studie potvrdily, že průměrné změny oproti výchozím hodnotám v laboratorních parametrech a kardiovaskulárních parametrech byly malé, klinicky irelevantní a bezpečnostní profil byl podobný jako v krátkodobých kontrolovaných studiích (15).

Praktické aspekty podávání kariprazinu

Dávkování

Doporučená zahajovací denní dávka kariprazinu činí 1,5 mg 1x denně. Poté může být v případě potřeby zvyšována po malých přírůstcích (1,5 mg/den) do maximální denní dávky 6 mg/den. Podle klinického posouzení ošetřujícího lékaře má být udržována co nejnižší účinná dávka.

Přechod na kariprazin

Nejčastějším důvodem přechodu na kariprazin jsou přetrvávající negativní příznaky a nežádoucí účinky dosavadní léčby. Preferována je metoda zkřížené titrace. Nejdůležitější je v této situaci zabránit relapsu, proto se panel expertů shoduje v tom, že je žádoucí dosáhnout účinné dávky kariprazinu před redukcí dosavadní léčby i za cenu zvýšeného rizika nežádoucích účinků. Vzhledem k dlouhému vylučovacímu poločasu kariprazinu lze titrovat rychle, zatímco stabilizované celkové hladiny kariprazinu (kariprazinu a jeho hlavního aktivního metabolitu) lze dosáhnout do 3 týdnů. Změnu z aripiprazolu lze provést během několik dnů, pomaleji se doporučuje postupovat například při změně z risperidonu nebo haloperidolu. Opatrně je vhodné postupovat při snižování dosavadní léčby látkami, které mají výraznější antihistaminerg-



ní a anticholinergní efekt, například olanzapinem, quetiapinem nebo klopazinem. Snižování by mělo být pomalé, trvající 3–4 týdny kvůli riziku antihistaminergního/muskarinového a dopaminergního rebound fenoménu (16). Při přechodu z kariprazinu na jiné antipsychotikum není nutná zkřížená titrace, je možné začít nové antipsychotikum s nejnižší dávkou a kariprazin vysadit (16, 17).

Léčba kariprazinem u specifických populací

Pro klinickou praxi jsou důležité údaje o možnosti podávat kariprazin u specifických populací nemocných se schizofrenní poruchou. U nemocných s mírným postižením ledvin (kreatininová clearance ≥ 30 ml/min a < 89 ml/min) není nutné přizpůsobit dávky. U nemocných se závažným postižením ledvin (kreatininová clearance < 30 ml/min) nebyla účinnost a bezpečnost kariprazinu zkoumána a jeho použití není doporučeno. Podobně u nemocných s mírným postižením jater (Child-Pugh skóre 5–9) není nutné upravovat dávku, u nemocných se závažným postižením jater (Child-Pugh skóre 10–15) nebyl kariprazin testován a není doporučen (17).

Nedávná studie se zaměřila na zkoumání bezpečnostního profilu a dávkování u adolescentů (13–18 roků) a jedinců starších 65 let léčených kariprazinem. Autoři analyzovali data ze dvou dřívějších klinických studií, která zahrnovala 49 adolescentů a 17 starších jedinců léčených kariprazinem. Kariprazin byl bezpečný a dobře tolerovaný. Laboratorní výsledky a nežádoucí účinky u obou marginálních věkových skupin byly srovnatelné s dospělou populací s výjimkou nižšího výskytu insomnie u mladých a nulového výskytu akatie u starších jedinců. Autoři uzavírají, že kariprazin může být při dávkování v rozmezí 1,5–6 mg denně

bezpečnou léčebnou alternativou u adolescentů a starších jedinců se schizofrenní poruchou, další studie jsou však nutné k ověření těchto předběžných zjištění (18).

Kariprazin je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u dospělých pacientů trpících schizofrenií s převažujícími negativními symptomy v další linii léčby při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma AP2G a/nebo u pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou (BMI ≥ 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulinové rezistence, diabetu či dyslipidemie.

Porovnání kariprazinu s ostatními parciálními agonisty dopaminu

V současnosti dostupní parciální agonisté dopaminu, tj. aripiprazol, kariprazin a brexpiprazol mají podobný mechanismus účinku spočívající v parciálním agonismu centrálních D2 a 5-HT1A receptorů a antagonismu 5-HT2A receptorů, liší se však v řadě aspektů důležitých pro běžnou klinickou praxi. Nejdéle na trhu je aripiprazol a na rozdíl od zbývajících má více lékových forem. Všechny 3 látky jsou indikovány pro léčbu schizofrenie, v některých zemích je aripiprazol a brexpiprazol schválen jako přídatná léčba u depresivní poruchy a aripiprazol a kariprazin pro léčbu manických a smíšených fází bipolární poruchy typu I. Ve srovnání s aripiprazolem má brexpiprazol nižší vlastní aktivitu na D2 receptorech (a z toho vyplývající nižší výskyt akatie) a přibližně 10krát vyšší afinitu k serotoninovým 5-HT1A a 5-HT2A receptorům s potenciálním anxiolytickým efektem. Kariprazin ve srovnání s aripiprazolem má 3–10krát vyšší afinitu k D3 než k D2 receptorům, což naznačuje možnost prokognitivního efektu. Všechny 3 látky mají malou afinitu



k histaminovým receptorům a minimální afinitu k muskarinovým receptorům (19).

Aripiprazol a brexpiprazol mají podobně dlouhý vylučovací poločas (75–94 hod.), kariprazin 2–4 dny a jeho aktivní metabolit až 3 týdny. Aripiprazol a brexpiprazol jsou metabolizovány enzymatickými systémy CYP2D6 a CYP3A4. Současná aplikace jejich inhibitorů, resp. induktorů může vyžadovat úpravu dávky (snížení o polovinu nebo dávku zdvojnásobit). Kariprazin je metabolizován primárně pomocí CYP3A4. Při současném podávání CYP 3A4 inhibitorů přichází v úvahu snížení dávky na polovinu, podávání kariprazinu s induktory CYP3A4 se nedoporučuje. Při nepřímém srovnání nežádoucích účinků je kariprazin nejméně náchylný ke zvýšení hmotnosti a somnolenci a relativně nejčastěji způsobuje akatizii. Žádný z uvedených parciálních agonistů neprodlužuje QT interval (19).

LITERATURA

1. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des* 2010; 16: 488–501.
2. Masopust J, Mohr P. Nenaplněné potřeby v léčbě schizofrenie: místo pro kariprazin? *Čes a slov Psychiat* 2019; 115: 179–188.
3. Dragášek J, Vančurová Z. Kariprazin v léčbě schizofrenie. *Psychiatria pre prax* 2019; 20: 16–20.
4. Dragášek J, Vančurová Z. Aripiprazol a kariprazin: podobnosti a odlišnosti. *Psychiatria pre prax* 2019; 20: 51–54.
5. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-preferring, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 328–340.
6. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1329–1347.
7. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: an update. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 1493–1528.
8. Kiss B, Némethy Z, Fazekas K, et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokine-

Závěr

Parciální agonisté dopaminu tvoří zajímavou skupinu AP2G. Její zástupci, aripiprazol, kariprazin a brexpiprazol, sdílí stejný mechanismus účinku, liší se však v řadě parametrů, které mohou být důležité pro klinickou praxi. Kariprazin ovlivňuje relativně nejlépe negativní příznaky schizofrenie a jeho farmakologický profil naznačuje možnost prokognitivního efektu. Z hlediska snášenlivosti patří k výhodám kariprazinu, že je metabolicky neutrální, nezpůsobuje hyperprolaktinemii a sexuální dysfunkci. K nevýhodám lze řadit výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků, hlavně akatizie, které jsou však mírné bez většího dopadu na adherenci.

tic characterization of the major metabolites of cariprazine. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 3229–3248.

9. Correll CU, Potkin SG, Zhong Y, Harsányi J, Szatmári B, Earley W. Long-term remission with cariprazine treatment in patients with schizophrenia: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, relapse prevention trial. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: 18m12495.

10. Correll CU, Jain R, Meyer JM, et al. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019; 15: 2537–2550.

11. Németh G, Laszlovszky 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 18; 389: 1103–1113.

12. Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res* 2019; 204: 282–288.



13. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>.
14. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 1525–1535.
15. Orsolini L, De Berardis D, Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19: 981–998.
16. Fagiolini A, Alcalá JÁ, Aubel T, et al. Treating schizophrenia with cariprazine: from clinical

research to clinical practice. Real world experiences and recommendations from an International Panel. *Ann Gen Psychiatry* 2020; 19: 55.

17. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9401/smpc>.

18. Szatmári B, Barabássy Á, Harsányi J, Laszlovszky I, Sebe B, Gál M, Shiragami K, Németh G. Cariprazine Safety in Adolescents and the Elderly: Analyses of Clinical Study Data. *Front Psychiatry* 2020; 11: 61.

19. Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: Not all the same. *Current Psychiatry* 2018; 17: 24–33, 43.