

Nové antipsychotikum kariprazin v léčbě schizofrenie

Úvod

Schizofrenie představuje duševní onemocnění s chronickým progresivním průběhem, s prevalencí v celosvětové populaci 0,4–1 % v závislosti na použití vstupních a diagnostických kritérií. Nejčastější doba nástupu onemocnění se u mužů pohybuje v rozmezí 15–25 let a u žen v rozmezí 25–35 let věku. Poměr výskytu schizofrenie u mužů a žen činí přibližně 50 : 50, přičemž v České republice mírně převažují ženy s 52,5 %. Počet léčených s diagnózou F20–F29 v ČR tak činí kolem 50 tisíc pacientů, z toho nově diagnostikovaných je kolem 5 tisíc. Onemocnění má výrazný dopad na funkční stav pacientů.

Data z finského registru vycházející ze 30letého sledování potvrzují, že mortalita pacientů se schizofrenií je více než 3× vyšší oproti běžné populaci, jejich délka života je tedy průměrně o 22,5 roku kratší. Příčinou jsou většinou kardiovaskulární komplikace, nikoliv suicidální jednání, které se na mortalitě podílí 5 %. Výsledky sledování podporují benefit podávání antipsychotik u pacientů trpících schizofrenií. V současnosti by pacienti neměli jako lék první volby dostávat starší antipsychotika, která jsou spojena s vysokou incidencí nežádoucích účinků, ale měli by být co nejdříve zařazeni k terapii antipsychotiky 2. generace.

Z průzkumu (*Kinter et al., 2009*) vyplynulo, že mezi priority pacientů se schizofrenií v současné době patří především zachování kognitivních funkcí, minimalizace symptomů onemocnění, udržení sociálních a denních aktivit, snížení výskytu relapsů, ale také podporující ošetřující lékař. Samotní pacienti vnímají jako jeden z nejvíce obtěžujících aspektů onemocnění negativní příznaky, mezi něž patří abulie, anhedonie, sociální stažení, oploštělé emoce, alogie. Tyto příznaky mohou být součástí onemocnění (primární), ale také mohou být nežádoucím projevem léčby nebo důsledkem pozitivních příznaků (sekundární). Ovlivnění negativních příznaků je tak dlouhodobě neuspokojenou potřebou a patří v současné psychiatrické péči mezi základní pilíře úspěšné terapie schizofrenie

Dopaminová teorie schizofrenie

V centrálním nervovém systému existují 4 hlavní dopaminergní dráhy (mezolimbická, mezokortikální, nigrostriatální, tuberoinfundibulární). Hyperaktivita v mezolimbické dráze vede k pozitivním příznakům schizofrenie, hypoaktivita v mezokortikální dráze k negativním příznakům, abulii a kognitivnímu deficitu. Při hypodopaminergní aktivitě v nigrostriatální dráze, například při terapii antipsychotiky 1. generace, dochází k rozvoji vedlejších účinků terapie v podobě parkinsonského syndromu. Obdobně je tomu i v oblasti tuberoinfundibulární dráhy, kdy při snížené aktivitě dopaminu dochází ke zvýšené sekreci prolaktinu (hyperprolaktinémii) a komplikacím v podobě galaktorey a sexuální dysfunkce.

V mozku se tak z hlediska dopaminu dějí protichůdné procesy. V prefrontálním kortexu je patrná hypodopaminergní aktivita vedoucí k abulii, emočnímu oploštění, narušení kognitivních funkcí a depresivním příznakům, zatímco v jiných oblastech, zejména v mezolimbické dráze, je patrná hyperdopaminergní aktivita vedoucí k větší atribuci u nevýznamných podnětů. Klinicky se zvýšená dopaminergní aktivita projevuje bludy, halucinacemi a příznaky odvozenými od narušené subjektivní pravděpodobnosti.

Ještě před několika desítkami let byl přítom dopamin považován pouze za předstupeň syntézy noradrenalinu, bez relevantních účinků v centrálním nervovém systému. Úlohu dopaminu jako plnohodnotného biogenního aminu pomohl definovat švédský farmakolog a lékař Arvid Carlsson, který mimo jiné i za tento objev v roce 2000 obdržel Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství. Díky jeho objevu je v současnosti známo, že dopamin ovlivňuje motoriku a kognici, hraje důležitou roli v systémech motivace a odměny. Z hlediska chorobných stavů je důležitým prvkem v patogenezi schizofrenie, deprese, parkinsonismu, závislostí a částečně bipolární afektivní poruchy.

Role dopaminu v chování a jeho poruchách se odvíjí od oblasti mozku, ve které dopamin působí. V prefrontálním kortexu ovlivňuje kognici, exekutivní funkce a působí v patogenezi schizofrenie, deprese a bipolární poruchy. V oblasti ventrálního striata je důležitým prvkem motivace, odměny a závislostí. V dorzálním striatu je naopak nezbytný pro motoriku, z čehož vyplývají poruchy v podobě parkinsonismu, ale také dystonie či Touretteova syndromu.

Historický vývoj antipsychotik

Dopamin má vůči dopaminergním receptorům vysokou afinitu a vnitřní aktivitu. Při vytěsnění dopaminu kompetitivními antagonisty, mezi něž se řadí klasická antipsychotika jako například chlorpromazin nebo haloperidol, dochází k uzamčení receptoru s vysokou afinitou, ale nulovou vnitřní aktivitou. Oproti tomu parciální agonisté vytěsňují dopamin, ale mají částečnou vnitřní aktivitu, v hyperdopaminergním prostředí blokují aktivitu dopaminu a redukují pozitivní příznaky, naopak v hypodopaminergním prostředí částečně stimulují dopaminové receptory.

Při vývoji nových léčiv bylo, mimo jiné, snahou zmírnit nežádoucí účinky terapie. Nová léčiva tak vykazovala také částečnou anticholinergní aktivitu, což vedlo ke zmírnění extrapyramidových příznaků (EPS), ale zároveň k rozvoji anticholinergních příznaků v podobě suchosti v ústech, poruchy akomodace, retence moči a snížení střevní motility.

Zpočátku bylo cílem léčby minimalizovat pozitivní příznaky, snížit agresivitu a sebepoškozování. V 80. letech 20. století patřilo mezi cíle léčby snížení recidiv a relapsů umožňující deinstitutionalizaci psychiatrie a přežití pacientů mimo nemocnici. Mechanismus účinku spočíval v antagonismu dopaminových receptorů D_2 a serotoninových receptorů $5-HT_2$. V 90. letech se léčba soustředila na prodloužení stabilizace klinického stavu a minimalizaci negativních příznaků, k mechanismům účinku tak přibyl parciální agonismus receptorů D_2 a antagonismus receptorů D_3 . V současnosti je kladen důraz na remisi onemocnění, zachování kognitivních funkcí a

důraz na fungování pacientů, farmakoterapie se soustředí na parciální agonismus receptorů D_2 a D_3 , antagonismus receptorů $5-HT_2$ a stimulaci receptorů $5-HT_1$. S cílem zachovat vysokou efektivitu terapie a snížit spektrum nežádoucích účinků léčby došlo k vývoji parciálních agonistů receptorů D_2/D_3 , mezi něž se řadí aripiprazol a nová molekula kariprazin.

Klinický vývoj a použití kariprazinu

V prosinci roku 1999 byl zahájen výzkum s cílem nalézt vhodného parciálního agonistu dopaminových receptorů D_3 . Mezi cílové parametry vývoje účinné látky patřily kromě obligátního efektu proti pozitivním symptomům schizofrenie také zlepšení negativních symptomů nemoci, ochrana kognitivních funkcí a eliminace nežádoucích účinků patrných při užívání současných antipsychotik. V letech 1999–2001 byly v prvotních klinických studiích testovány 3 molekuly, z nichž nejlepší klinický účinek byl pozorován u molekuly RGH-188, která byla v červenci 2003 vybrána pod názvem kariprazin pro další klinický vývoj. Kariprazin je mezi antipsychotiky jedinečný tím, že má vysokou afinitu k receptorům D_3 , dokonce vyšší než samotný dopamin. Kromě toho je také parciálním agonistou receptorů D_2 a antagonistou receptorů $5-HT_2$.

V letech 2004–2015 proběhlo více než 50 klinických studií s kariprazinem, jichž se zúčastnilo přes 11 tisíc pacientů. Světová zdravotnická organizace (WHO) přijala kariprazin v roce 2007 jako relevantní molekulu pod mezinárodním nechráněným názvem (INN). V roce 2012 přinesly pozitivní výsledky kariprazinu v terapii schizofrenie dvě pivotní studie, díky čemuž bylo možné podat žádost o registraci léčiva v USA. Lék byl následně v roce 2015 schválen pro terapii schizofrenie tamním Úřadem pro kontrolu léčiv a potravin (FDA) a v roce 2017 Evropskou lékovou agenturou (EMA). V Evropě byl kariprazin uveden na trh na podzim a v zimě roku 2018, v České republice se tak stalo 29. dubna 2019.

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 antipsychotiky 2. generace a/nebo u pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou ($BMI \geq 30$) a/nebo při průkazu vzniku inzulinové rezistence, diabetu či dyslipidémie.

Doporučená zahajovací denní dávka kariprazinu činí 1,5 mg 1× 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.

Mechanismus účinku kariprazinu

Kariprazin vykazuje výraznou afinitu k dopaminovým receptorům D_2 a D_3 a serotoninovým receptorům $5-HT_{1A}$, na kterých působí jako parciální agonista. Současně vykazuje vysokou afinitu k receptorům $5-HT_{2A}/5-HT_{2B}$, na kterých funguje jako antagonist. Mezi parciální agonisty receptorů D_2/D_3 patří kromě kariprazinu také aripiprazol a bexiprazol (posledně jmenovaný ovšem není v České republice

dostupný). Tyto léky eliminují řadu nevýhod „tvrdých“ antagonistů dopaminových receptorů.

Kariprazin se od aripiprazolu odlišuje především absencí širokého spektra nízkých, ale významných afinit k receptorům α_{1A} , α_{1B} , α_{2A} , α_{2C} a současně vykazuje mnohem větší afinitu k dopaminovým receptorům D_3 . Poměr afinit k receptorům D_2 a D_3 je u kariprazinu opačný než u aripiprazolu, z čehož vyplývá vyšší efekt kariprazinu současně na pozitivní a negativní symptomy schizofrenie. Parciální agonismus receptorů D_3 je tak dominantním efektem kariprazinu napříč všemi antipsychotiky.

Afinita kariprazinu k receptorům D_2 zodpovídá za antipsychotický účinek léku, díky parciálnímu agonismu však nenastávají tak výrazné nežádoucí účinky léčby v podobě EPS, hyperprolaktinémie a zhoršení negativních příznaků, jež jsou patrné u čistých antagonistů. Parciální agonismus na receptorech D_3 vede ke zlepšení kognitivních funkcí, potlačení negativních příznaků a možná také prostřednictvím této vazby působí antidepresivně, antianhedonicky a prosociálně. Parciální agonismus na receptorech 5-HT_{1A} dále přispívá k potlačení negativních příznaků a vykazuje antidepresivní účinky. Antagonismus na receptorech 5-HT_{2A} přispívá ke snížení výskytu EPS. Antagonismus na receptorech 5-HT_{2B} zvyšuje kognitivní výkon a vykazuje antidepresivní účinky.

Účinnost kariprazinu byla prokázána ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených klinických studiích trvajících po dobu 6 týdnů, ve kterých prokázal větší efektivitu v léčbě akutní exacerbace schizofrenie než placebo a srovnatelnou s aripiprazolem a risperidonem. V prospektivní studii zaměřené na negativní příznaky a trvající 26 týdnů prokázal kariprazin (v dávce 4,5 mg/den) významně větší účinnost než risperidon (4 mg/den). V této studii byl současně pozorován efekt kariprazinu na statisticky významné zlepšení psychosociálního fungování pacientů. Ve studii trvající 92 týdnů byla prokázána superiorita kariprazinu vůči placebo při dvojnásobném prodloužení času do relapsu.

Farmakokinetika a bezpečnost kariprazinu

Kariprazin se při perorálním podávání velmi dobře vstřebává, nezměněná látka odebraná ve stolici činila přibližně 4 % z podané dávky. Příjem potravy současně nemá vliv na vstřebávání léku. Kariprazin a jeho aktivní metabolity desmethyl-kariprazin a didesmethyl-kariprazin vykazují extenzivní tkáňovou distribuci. Plazmatická vazba na bílkoviny všech tří látek se pohybuje v rozmezí 92–97 %. Všechny metabolity vykazují podobný profil jako kariprazin, velkou výhodou je delší poločas vylučování didesmethyl-kariprazinu. Po vysazení léku dojde k 50% poklesu plazmatické koncentrace kariprazinu přibližně za 1 den, v případě didesmethyl-kariprazinu se však jedná o 1 týden. Delší poločas vylučování didesmethyl-kariprazinu vede k tomu, že je ho v systému 2–3× více než kariprazinu. Tuto skutečnost lze využít při nižší adherenci k léčbě.

Rasa, pohlaví a tělesná hmotnost jsou nevýznamnými kovariantami farmakokinetiky a nevyžadují úpravu dávky. Vliv věku na farmakokinetiku také není statisticky významný. Úpravu dávky nevyžaduje ani mírné až střední renální či hepatální postižení, v případě těžších poruch se podání kariprazinu nedoporučuje. Kariprazin se v rámci systému cytochromu P450 metabolizuje cestou izoenzymu CYP3A4 a v

menší míře cestou CYP2D6, mezi rychlími a pomalými metabolizátory na CYP2D6 nejsou statisticky významné rozdíly v dosažených hladinách kariprazinu a jeho metabolitů. Důležitá je také skutečnost, že metabolismus kariprazinu není ovlivněn kouřením.

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 u 2 % pacientů při dlouhodobé a u 0,9 % při krátkodobé léčbě. Ostatní nežádoucí účinky typické pro starší typy antipsychotik jsou při terapii kariprazinem vzácné.

Kariprazin obecně vykazuje příznivý bezpečnostní profil, nezpůsobuje hyperprolaktinémii a sexuální dysfunkce, má minimální vliv na změnu hmotnosti (v průměru +1,1 kg za 1 rok léčby), je metabolicky neutrální, sedativní efekt je na úrovni placeba, významněji neprodlužuje interval QTc. Animální modely vykazují prokognitivní efekt kariprazinu.

Závěr

Schizofrenie představuje závažné duševní onemocnění výrazně ovlivňující život nemocných, jehož prevalence se v populaci pohybuje okolo 1 %. Mezi priority pacientů v současné době patří především zachování kognitivních funkcí, minimalizace symptomů, udržení sociálních a denních aktivit a snížení výskytu relapsů. Samotní pacienti vnímají jako jeden z nejvíce obtěžujících aspektů onemocnění negativní příznaky.

Kariprazin je nové antipsychotikum určené k léčbě dospělých pacientů trpících schizofrenií, které je srovnatelně účinné na pozitivní symptomy jako jiná atypická antipsychotika, navíc s prokázanou účinností na převažující negativní symptomy. Výrazný efekt kariprazinu v redukci negativních příznaků je dán především jeho silnou afinitou k dopaminovým receptorům D₃. Kariprazin současně vykazuje příznivý bezpečnostní profil s nízkým rizikem nežádoucích účinků.

- Höschl C. Kariprazin: nová hvězda antipsychotik?
- Anders M. Můžeme ještě zlepšit fungování pacientů se schizofrenií?
- Kótka T. Projekt D₃.

Pro možnost absolvování on-line kurzu je třeba se [přihlásit](#).

