

BREXPIPAZOL V KLINICKÉ PRAXI ANEB UMĚNÍ LÉČBY SMĚŘUJÍCÍ K FUNKČNÍ REMISI SCHIZOFRENIE

kazuistiky

Miloslav Kopeček^{1,2}
Jiří Masopust³
Jan Hubeňák³
Andrea Wolna⁴
Jan Hanka^{1,2}
Sylva Racková⁵
Simona Papežová⁶
Lenka Probst⁷

¹Národní ústav duševního zdraví,
Klecany

²Psychiatrická a psychologická
klinika 3. LF UK v Praze

³Psychiatrická klinika FN a LF UK,
Hradec Králové

⁴Váš psychiatr s.r.o.,
Hořice v Podkrkonoší

⁵Psychiatrická ordinace,
Plzeň

⁶Psychiatrie – MUDr. Simona
Papežová, s.r.o., Poliklinika Prosek,
Praha

⁷Psychiatrická nemocnice
v Dobřanech

Kontaktní adresa:

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748
250 67 Klecany
e-mail: miloslav.kopecek@nudz.cz

SOUHRN

Kopeček M, Masopust J, Hubeňák J, Wolna A, Hanka J, Racková S, Papežová S, Probst L. Brexpiprazol v klinické praxi aneb umění léčby směřující k funkční remisi schizofrenie

Brexpiprazol je nové antipsychotikum ze skupiny parciálních receptorových agonistů dopaminu (DRPA). Prezentujeme sedm případových studií, které jsou příkladem vhodného využití brexpiprazolu v komplexní léčbě schizofrenie. Kromě účinku na pozitivní a negativní příznaky je nejenom lékaři, ale i pacienti oceňován při léčbě brexpiprazolem efekt na redukci hmotnosti, absence sedace, akatizie či neuroleptické dysforie, sociální oživení a návrat ke studijní či pracovní činnosti. Kazuistiky dokládají, že brexpiprazol není zaměnitelný s jinými antipsychotiky a znamená obohacení léčby, kterou lze dosáhnout funkční remise pacientů a podstatného zlepšení kvality života.

Klíčová slova: brexpiprazol, funkční remise, kazuistiky, léčba, schizofrenie.

SUMMARY

Kopeček M, Masopust J, Hubeňák J, Wolna A, Hanka J, Racková S, Papežová S, Probst L. Brexpiprazole in clinical practice or art of schizophrenia treatment oriented toward the functional remission

Brexpiprazole is a new antipsychotic that belongs to dopamine receptor partial agonists (DRPA). We present seven case studies that represent prosperous use of brexpiprazole in complex treatment of schizophrenia. Not only psychiatrists but patients appreciate weight loss, absence of sedation, akathisia, neuroleptic dysphoria and return to society, study or working activities together with improvement of positive and negative symptoms with brexpiprazole treatment. The case studies documented that brexpiprazole is not exchangeable with other antipsychotics. Brexpiprazole means enrichment of treatment, because patients might reach the functional remission of schizophrenia and substantial quality of life improvement.

Key words: brexpiprazole, case studies, functional remission, schizophrenia, treatment.

ÚVOD

Antipsychotika jsou k dispozici téměř 70 let. V průběhu jejich užívání se měnily cíle, které při léčbě schizofrenie sledujeme (obr. 1). Do jisté míry se individuální terapeutické cíle pacientů, jejich blízkých a psychiatrů shodují. Již nestačí jen zklidnění agresivních pacientů, odstranění pozitivních příznaků a dosažení redukce symptomů. Požadována je funkční remise, která znamená, že pacient nemá negativní příznaky, je schopen fungovat ve společnosti a chodit do zaměstnání. Větší pozornost věnujeme také bezpečnosti a snášenlivosti léčby. Uvedenému se přizpůsobuje i vývoj nových léků.¹ Dosud nejnovějším antipsychotikem na našem trhu je brexpiprazol. Ve skupině parciálních agonistů dopaminových D_2 a D_3 receptorů (DRPA) a serotoninových $5-HT_{1A}$ receptorů doplnil aripiprazol a kariprazin. Tato skupina antipsychotik představuje zajímavou alternativu v léčbě psychotických poruch, neboť mimo svoji antipsychotickou účinnost nabízí ve srovnání s klasickými antagonisty dopaminových D_2 receptorů také velmi dobrou snášenlivost, která se projevuje menší mírou nežádoucích extrapyramidových příznaků (EPS), dysforie indukované antipsychotiky, nižším výskytem hyperprolaktinémie, vyšší aktivizací s menší mírou sedace, nižším rizikem vzniku metabolických nežádoucích účinků a kardiovaskulární bezpečností. Zároveň se jedná o skupinu heterogenní s důležitými rozdíly v indikacích, dostupných lékových formách, farmakodynamice, farmakokinetice, interakcích, snášenlivosti a dávkování,^{2–5} určenou pro léčbu odlišných skupin pacientů. V článku uvádíme případové studie, které dokládají zkušenosti psychiatrů s léčbou brexpiprazolem v České republice.

BREXPIPRAZOL

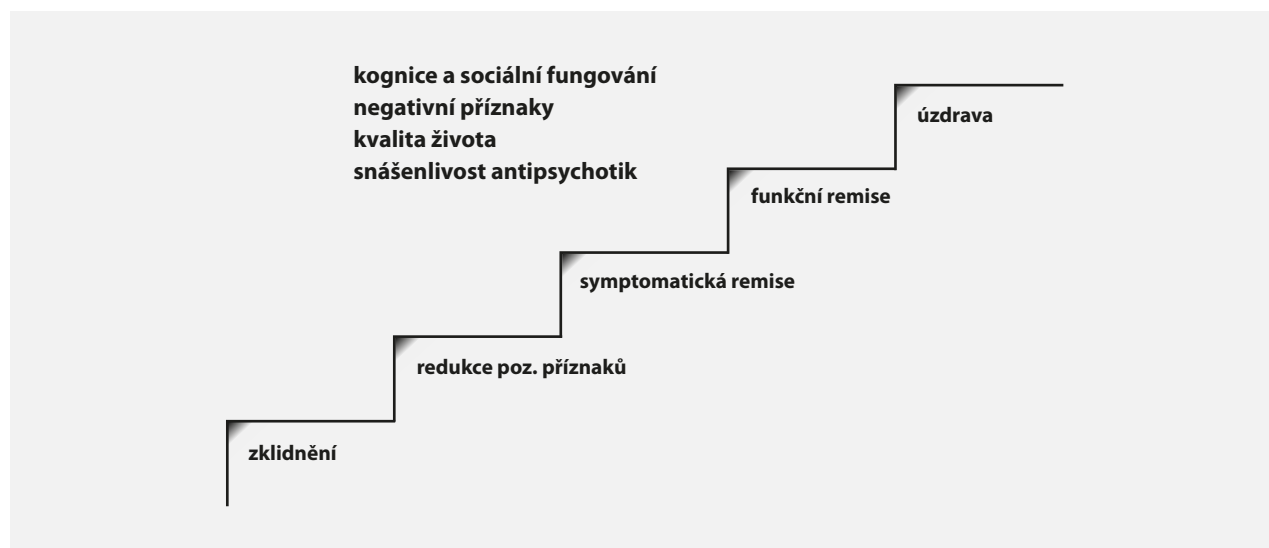
Brexpiprazol je antipsychotikum druhé generace, parciální agonista serotoninových $5-HT_{1A}$, dopaminových D_2 receptorů a antagonistu noradrenergických $\alpha_{1B/2C}$ i serotoninových $5-HT_{2A}$ receptorů. Brexpiprazol prokázal účinnost

v akutní i udržovací léčbě schizofrenie. U pacientů se schizofrenií byl efektivnější než placebo v redukci pozitivních, negativních i depresivních příznaků, jakož i ve zlepšení funkční výkonnosti. Dle Evropské lékové agentury je v EU schválen pro léčbu schizofrenie dospělých, v USA je navíc schválen pro přídatnou léčbu k antidepresivům v léčbě depresivní poruchy. Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným z krátkodobých klinických studií fáze 2 a 3 kontrolovaných placebem je mírné zvýšení hmotnosti a akatizie, která je u pacientů se schizofrenií na úrovni placeba. Výhodou léku je podávání 1× denně, dobrá snášenlivost a absence nežádoucích účinků na prodloužení QTc intervalu i na sexuální funkci. Podrobný lékový profil byl recentně publikován.³ V léčbě schizofrenie je doporučena zahajovací dávka brexpiprazolu první 4 dny 1 mg, titrace pokračuje 5.–7. den na 2 mg a dle klinického stavu lze navýšit na 4 mg od 8. dne léčby. Doporučená cílová dávka je 2–4 mg p. d. U pomalých metabolizérů pro CYP2D6 se doporučuje snížit dávku na polovinu, či až na 1 mg, pokud je v léčbě používán další lék, který inhibuje CYP3A4.^{3,6}

PŘÍPADOVÉ STUDIE

Efekt na pozitivní i negativní příznaky, metabolický efekt a návrat ke studiu

24letá svobodná, bezdětná, studentka vysoké školy byla léčena pro první epizodu schizofrenie od roku 2020. Poprvé byla hospitalizována v 11/2020 a bylo jí podáváno 10 mg olanzapinu pro die (p. d.). První a následně i druhou hospitalizaci ukončila předčasně a olanzapin vždy sama vysadila. Ke třetí hospitalizaci byla přijata po suicidálním pokusu léky. Byly přítomny již trvalé sluchové verbální halucinace komentující a také bludy paranoidně-perzekuční i extrapotenční. Léčebně jí bylo opět podáváno 20 mg olanzapinu denně. Během prvních 14 dnů hospitalizace ustoupily halucinace, avšak bludy ani emoční oploštění zcela neodezněly. Od počátku pobytu byla u nemocné opakovaně zjištěna hyperglykémie na lačno v rozsahu



Obr. 1. Terapeutické cíle v léčbě schizofrenie a překážky na cestě k funkční remisi a úzdavě

8,9–5,7 mmol/l. Ve srovnání s přijetím k její první hospitalizaci došlo k nárůstu hmotnosti o 3 kg na celkových 70 kg (tj. BMI 25,4). Na hyperglykémii i zvýšení tělesné hmotnosti se s největší pravděpodobností podílel olanzapin. Od 14. dne třetí hospitalizace byla proto prováděna zkřížená záměna olanzapinu za brexpiprazol. Dávkování olanzapinu bylo následující: 1.–5. den 20 mg, 6.–7. den 15 mg a od 8. dne 10 mg denně. Dávkování brexpiprazolu bylo: 1.–5. den 1 mg, 6.–13. den 2 mg a od 14. dne 3 mg denně. Po dvou týdnech od nasazení brexpiprazolu došlo k plnému ústupu bludů a k úpravě emoční reaktivity. Markantní bylo zlepšení volní aktivity a pozornosti již od dávky 2 mg brexpiprazolu denně. Glykémie se navrátila zpět do normy na 5,2 mmol/l. Hmotnost byla redukována na 68,2 kg (BMI 24,7). Nemocná byla propuštěna domů plně kompenzována s medikací brexpiprazol 3 mg a olanzapin 10 mg denně. V následujících dvou měsících byl v ambulantní péči zcela vysazen olanzapin a brexpiprazol bylo možno redukovat na dávku 2 mg denně. Nemocná je posledních 10 měsíců v remisi paranoidní schizofrenie a pokračuje ve vysokoškolském studiu.

Kazuistika ukazuje, že antipsychotikum musí být nejenom efektivní, ale i dobře tolerované. Olanzapin byl efektivní u pacientky na pozitivní příznaky, ale pro sedaci a nárůst hmotnosti ho pacientka stejně tak, jak to dělají mnozí pacienti v naší praxi, odmítla dlouhodobě užívat. Brexpiprazol je nesedativní a metabolicky šetrné antipsychotikum s efektem na pozitivní i negativní příznaky. Pacientka z brexpiprazolu profitovala, a to nejen po stránce symptomatické remise, ale snížila se její hmotnost, znormalizovala se hyperglykémie a pacientka mohla pokračovat dále ve studiu na vysoké škole. Můžeme tak mluvit o dosažení funkční remise schizofrenie.

Brexpiprazol z pohledu pacienta nejlépe tolerovaný z pěti antipsychotik

36letý ženatý muž, se dvěma dětmi (10 a 6 let), magistr farmacie, byl léčen pro paranoidní schizofrenii s výraznou afektivní složkou. V psychiatrické péči je od 7/2020. První hospitalizace proběhla pro manickou fázi s psychotickými příznaky v Anglii, kde žil s rodinou a pracoval jako vedoucí lékárný a konzultant. Byl léčen olanzapinem 20 mg denně. Po propuštění do domácí péče snížil z důvodu velkého útlumu dávku na 10 mg denně. Postupně během tří týdnů přešel do stavu hluboké deprese s paranoidně-perzekučním bludem a suicidálními ideacemi, pro které byl akutně hospitalizován na klinickém pracovišti. Léčba byla změněna na risperidon mikrosféry. S touto medikací byl propuštěn do domácí péče. Zdravotní stav se nezměnil, a proto byl přijat do Národního ústavu duševního zdraví (NÚDZ), kde byl pro abulii lék vysazen. Nově byl podán lurasidon 74 mg p. d. v kombinaci s lithiem 600 mg denně. Nízká dávka olanzapinu 5 mg byla ponechána pro dobrou odpověď na kvalitu spánku. Pacient byl propuštěn ve stabilizovaném stavu. Po 6 měsících si snížil dávky a později léky vysadil, protože se cítil dobře. Během měsíce došlo ke zhoršení v podobě apaticko-abulického syndromu v kombinaci s perzekučním bludem a suicidálními tendencemi. Znovu byl přijat na klinické pracoviště, kde byl léčen nejdříve kariprazinem a pro minimální odpověď

později převeden na amisulprid 600 mg a brexpiprazol 4 mg p. d. Po třech měsících byl propuštěn domů. Přetrvávala bludná symptomatika, apaticko-abulický syndrom bez sebevražedných tendencí. Pro nežádoucí účinky si pacient vysadil amisulprid a na tranzitorní úzkosti užíval ad hoc klonazepam 0,5 mg až 1 mg denně. Brexpiprazol 4 mg p. d. dále užíval. Po dvou měsících se jeho stav stabilizoval. Trvá abulie a apatie, ale již bez suicidálních ideací a bez bludné produkce. Zlepšuje se aktivita.

Kazuistika poukazuje na to, že léky pacienti vysazují někdy proto, že se cítí dobře a mají pocit, že to bez léků zvládnou lépe, a jindy pro nadměrnou sedaci a útlum (olanzapin, amisulprid). Brexpiprazol je pacientem dobře tolerován i v dávce, která je efektivní na pozitivní příznaky, ale ještě trvají negativní příznaky, na které 4 mg nemusejí být již optimální, a redukce na 2 mg by mohla být z dlouhodobého hlediska efektivnější. Kazuistika dále ukazuje, že brexpiprazol může být efektivní i tam, kde jiný parciální agonista (kariprazin) nebyl efektivní.

Vymizení akatizie, redukce hmotnosti a absence sedace při léčbě brexpiprazolem

34letá svobodná, bezdětná žena, pracující na částečný úvazek v neziskové organizaci, je léčena pro paranoidní schizofrenii od roku 2015. Celkem prodělala tři psychotické epizody. Psychotické epizody začaly náhle z plného zdraví a během dvou týdnů se objevily asociční přeskoky v myšlení, pocity manipulace s myšlenkami a podvědomím, emoční labilita, pseudofilosofování a paranoidně-perzekuční bludy. Risperidon nesnášela pro hypotenzi a silnou sedaci, olanzapin pro sedaci, a navíc byl u pacientky bez dostatečného antipsychotického efektu. Teprve amisulprid v denní dávce 600 mg vedl k dosažení remise psychózy. Pro galaktoreu jí byl přidán aripiprazol 5 mg denně. Již po měsíci od propuštění z nemocnice si pacientka vysadila veškerou medikaci, protože předpokládala, že její potíže se nemohou vrátit. Po 3 měsících byla pro rozvoj neklidu a paranoidních představ přijata do denního stacionáře v PN Bohnice, kde jí byl nasazen aripiprazol ve formě dlouhodobě působící injekce. Dávka aripiprazolu byla snižována ze 400 mg na 200 mg za měsíc pro akatizii. Později byl aripiprazol plánovaně vysazen po uplynutí 2 let plné remise psychózy. Po 9 měsících bez medikace, kdy pracovala na poloviční úvazek jako produkční, se u ní začaly opět objevovat paranoidní bludy, sluchové halucinace, slovní agrese, neklid a pocity viny. Pro relaps schizofrenie byla přijata k další hospitalizaci do NÚDZ. Z další hospitalizace byla propuštěna s 20 mg olanzapinu denně a pokračovala v léčbě v rámci 8týdenního programu v denním stacionáři NÚDZ. Při odchodu z denního stacionáře byla léčena olanzapinem v denní dávce 10 mg a kariprazinem v denní dávce 3 mg. Na této léčbě pacientka popisovala útlum a akatizii. Nejvíce ji však dlouhodobě trápila nadváha, která souvisela s užíváním olanzapinu, když za rok 2020 přibrala celkem 12 kg. V ambulantní léčbě byl postupně zcela vysazen olanzapin a ponechán kariprazin 3 mg denně. Nedařilo se jí však zhubnout a dále trpěla akatizii. Z tohoto důvodu byla převedena na brexpiprazol v monoterapii. Převod probíhal následovně: po vysazení kariprazinu byla 5 dní bez

medikace. Následně byl nasazen brexpiprazol 1 mg a po 2 dnech navýšena dávka na cílové 2 mg denně. První měsíc při nové léčbě zhubla 2 kg, další 3 měsíce snižovala hmotnost rychlostí 1 kg za měsíc. Celkem se jí podařilo snížit hmotnost o 5 kg, což považuje za velký úspěch. Nejvíce si pochvaluje menší potřebu spánku, více elánu přes den a po mnoha letech léčby vymizení akatizie. Po 5 měsících v dobré remisi byla snížena dávka brexpiprazolu na 1 mg denně bez zakolísání stavu, na této dávce je nyní 4 měsíce. Kromě práce navázala opět kontakt se svými přáteli a má po mnoha letech harmonický partnerský vztah.

V této kazuistice se opakuje situace, kdy olanzapin je efektivní na léčbu psychózy, ale pro nárůst hmotnosti a sedaci není pacientkou tolerován. Kariiprazin způsoboval akatizii a nevedl k redukci hmotnosti. Aripiprazol byl efektivní, ale pro akatizii ho pacientka odmítala užívat. Ideálním řešením byl tedy brexpiprazol, který byl jako jediný z parciálních agonistů dopaminu preferován pacientkou. Tato kazuistika rovněž ukazuje, že jsou kliniky významné rozdíly mezi jednotlivými léky ze skupiny DRPA a že tyto léky nejsou terapeuticky zaměnitelné ani pro kliniky, ani pro pacienty.⁴

Brexpiprazol v léčbě neuroleptické dysforie

47letý svobodný a bezdětný muž, pracující jako elektromontér, je léčen pro paranoidní schizofrenii od roku 2008. Celkem byl čtyřikrát psychiatricky hospitalizován. Užíval dlouhodobě olanzapin 15 mg p. d. v monoterapii i v kombinaci s haloperidolem. Z důvodu sedace byl převeden na amisulprid v dávce 600 mg denně. Jeho poslední hospitalizace proběhla z důvodu dekompenzace stavu při svévolném vysazení medikace pacientem (amisulprid). Byl přítomen paranoidně-perzekuční blud, pacient byl emočně nepřiléhavý a anosognostický. Po nasazení amisulpridu v dávce 600 mg p. d. došlo k rychlé úpravě psychického stavu a pacient byl propuštěn. Při kontrolách v ambulanci si stěžoval, že v důsledku nežádoucích účinků medikace nemůže normálně fungovat, zejména v zaměstnání. Popisoval nadměrnou sedaci v průběhu dne, nedostatečný spánek a subjektivní prožitky odpovídající projevům tzv. neuroleptické dysforie. Patrné byly extrapyramidové nežádoucí účinky. Navíc se znovu objevilo bludné prožívání, cítil se ohrožen některými lidmi v okolí. Domluvili jsme se na změně medikace za brexpiprazol metodou pomalé zkřížené titrace. Brexpiprazol byl postupně navyšován do celkové dávky 3 mg za současného snižování dávky amisulpridu v průběhu několika týdnů. Pacient změnu provedl rychleji podle svého uvážení. Již po dvou týdnech podávání brexpiprazolu odplynulo bludné ladění bez sedace a extrapyramidových nežádoucích účinků. Subjektivní prožívání antipsychotické léčby bylo výrazně lepší než při podávání amisulpridu nebo olanzapinu. Došlo ke zlepšení funkčních schopností. Pacient se odstěhoval z domu matky, přechodně bydlel na ubytovně a poté si pronajal byt. Vzhledem k opakovaným selháním v zaměstnání mu byl přidělen invalidní důchod a pracuje v chráněné dílně. Brexpiprazol v monoterapii nyní užívá 10 měsíců, kdy je v plné remisi bez nežádoucích účinků a s podstatně zlepšenou kvalitou života.

V tomto případě měl brexpiprazol efekt na přetrvávající pozitivní příznaky a také došlo ke zlepšení funkčních schopností. Odezněly subjektivně nepříjemně vnímané nežádoucí účinky vyvolané blokátory dopaminových receptorů. Neuroleptická dysforie zhoršuje kvalitu života a je jedním z faktorů, proč pacienti nechtějí užívat antipsychotika, která pak vysazují, a jsou pak ohroženi relapsem schizofrenie.

Ústup psychotické produkce, depresivních i negativních příznaků a redukce hmotnosti

48letá vdaná žena, matka 2 dospělých dětí, v ID II. stupně z psychiatrické indikace pracuje na částečný úvazek ve výzkumu. Je léčena pro paranoidní schizofrenii od roku 1998. Do ambulantní péče byla převzata po akutní psychiatrické hospitalizaci, která byla indikována pro paranoidní bludnou produkci a tělové halucinace. Při intenzivní farmakoterapii a podpůrné psychoterapii tehdy symptomatika rychle ustoupila. Zpočátku při léčbě spolupracovala, ale na začátku roku 2003 vysadila medikaci z důvodu malého náhledu na onemocnění. Následovala opět hospitalizace v psychiatrické nemocnici pro masivní psychotickou produkci (extrapotenční bludy, intrapsychické halucinace) a stav vyvrcholil agresivním raptem, proto první dny strávila na neklidovém oddělení PN. Pacientka byla propuštěna předčasně na reverz. V ambulanci byla nespolupracující a hospitalizaci odmítala. V důsledku psychotického prožívání přišla o zaměstnání. Poslední psychiatrická hospitalizace v 6–7/2003 byla proti vůli pacientky, protože před přijetím byla opět neklidná s nutností převozu k hospitalizaci za asistence policie. Po nasazení haloperidolu výrazně ustoupila psychotická produkce. Po propuštění byly přítomny výrazné nežádoucí účinky haloperidolu: extrapyramidové symptomy a rozvoj depresivní fáze. Léčba byla změněna na olanzapin 20 mg p. d., fluoxetin 20 mg p. d. a valproát 1000 mg denně. Na této trojkombinaci se stav relativně stabilizoval. Pacientka dosáhla náhledu a dále dobře spolupracovala v léčbě v psychiatrické ambulanci. Valproát byl později vysazen a pacientka byla více než 10 let léčena olanzapinem a fluoxetinem. Pacientka se obává jakékoliv změny medikace a zdůvodňuje to následujícími argumenty: „Nechci zažít zhoršení, málem jsem přišla o rodinu i práci...“.

V letošním roce došlo ke zhoršení stavu po prodělání onemocnění COVID-19 se středně těžkým průběhem. Objevily se pozitivní, depresivní i negativní příznaky. V průběhu let došlo k postupnému přírůstku hmotnosti (BMI 35), proto bylo započato se zkříženou výměnou olanzapinu za brexpiprazol. Aktuálně pacientka užívá olanzapin 10 mg a brexpiprazol 3 mg denně. Je dobře stabilizována, bez floridní psychotické produkce. Podpůrný vliv na stabilizaci stavu měla i lázeňská léčba. Během převodu došlo k úbytku hmotnosti o 5 kg. Pacientka, která zvažovala, že opustí zaměstnání a bude doma v invalidním důchodu, se opět s chutí zapojila do práce, pomáhá své dceři a užívá si vnučku.

Kazuistika dokládá, že přidání brexpiprazolu k olanzapinu může mít účinek na redukci hmotnosti, negativní

a depresivní příznaky při zachování efektu na pozitivní příznaky. O brexpiprazolu lze uvažovat také jako o možné kombinaci s jiným antipsychotikem. Původní antipsychotikum lze postupně snížit a později třeba i postupně zcela nahradit.

Dosažení funkční remise

47letý muž je psychiatricky léčen od počátku roku 2019, kdy došlo k rozvoji paranoidní bludné produkce. V témže roce byl dvakrát hospitalizován na psychiatrii, vždy se jednalo o krátké pobyty do 2 týdnů trvání. Z první hospitalizace byl propuštěn s diagnózou poruchy příčinnosti, ze druhé s diagnózou manická fáze s psychotickými příznaky. Po první hospitalizaci mu byl v ambulanci pro paranoidní symptomatiku nasazen olanzapin v dávce 15 mg p. d., ale bez výraznějšího účinku. Při druhé hospitalizaci byl léčen quetiapinem. Pacient však hospitalizaci předčasně ukončil a quetiapin, který užíval v dávce 200 mg p. d., vysadil. Jako důvod vysazení uváděl útlum a točení hlavy. Třetí hospitalizace proběhla na počátku roku 2020 a trvala dva měsíce. Pacient byl propuštěn ve stabilizovaném stavu s diagnózou schizoaftivní porucha s medikací: risperidon 6 mg p. d. a valproát 1000 mg denně. V mezidobí mezi hospitalizacemi byl pacient v péči psychiatrické ambulance, ve které je až doposud. Podle dokumentace byl pacient veden s diagnózou depresivní porucha, manická fáze, bipolární porucha, psychotická porucha, schizoaftivní porucha a nakonec podle průběhu, klinického obrazu onemocnění a výsledku psychologického vyšetření byl stav uzavřen jako paranoidní schizofrenie. Při léčbě valproátem 1000 mg a risperidonom 6 mg denně se pacient cítil utlumený, unavený a apatický. Většinu dne proležel a spal, o nic neměl zájem. Během několika měsíců byla snížena léčba na 2 mg risperidonu. Pro depresivní náladu byl nasazen escitalopram 10 mg s částečným efektem na náladu. Snížil se útlum a ospalost, ale přetrvávala výrazná negativní symptomatika a postpsychotický defekt. Pro negativní symptomatiku byla léčba v lednu 2021 změněna na brexpiprazol. Zkřížený převod trval 6 týdnů, kdy byl postupně snižován risperidon a postupně byl navyšován brexpiprazol na dávku 2 mg denně. Převod proběhl bez komplikací a zakolísání stavu. Zlepšení se projevilo za 2 měsíce po změně medikace. Jako první se snížila ospalost, pacient postupně začal doma pracovat, zvýšil se jeho zájem o rodinu a děti a vrátil se ke sportu. Na jaře 2021 absolvoval lázeňský pobyt. Vzhledem k dlouhodobé pracovní neschopnosti bylo požádáno o invalidní důchod. Po ukončení pracovní neschopnosti se pacient sám rozhodl pro návrat do zaměstnání, kde před léčbou pracoval, zpočátku na zkrácený úvazek. Nyní již 3 měsíce pracuje v původní pozici jako mistr ve slévárně a práci zvládá bez potíží. Pacient je v plné remisi a užívá brexpiprazol 2 mg, escitalopram 10 mg a valproát 1000 mg denně.

V této kazuistice je prezentován rozdíl mezi symptomatickou a funkční remisí. Jedná se o případy, kdy jsou potlačeny pozitivní příznaky, ale pacient není schopen pro negativní příznaky fungovat ve společnosti a pracovat. Kazuistika dále ukazuje, že se není třeba obávat kombinace brexpiprazolu s escitalopramem či valproátem.

Brexpiprazol nezpůsobil aktivizační nežádoucí účinky jako aripiprazol

39letý muž, bez neuropsychiatrické zátěže v rodině. Je rozvedený, má šestnáctiletou dceru, ale nestýkají se. Z psychiatrické indikace je plně invalidizován. Tělesně je zdravý. V anamnéze je abúzus marihuany a pervitinu. Psychiatricky je pacient léčen od roku 2009. Nejdříve byl veden s diagnózou psychotické poruchy vyvolané užíváním psychoaktivních látek. V rámci první hospitalizace byl již potvrzen rozvoj procesuálního onemocnění (paranoidní schizofrenie). Hospitalizován byl celkem třikrát. Relapsy nastávaly opakovaně po svévolném vysazení medikace, abúzu návykových látek a nedodržování pravidelných kontrol v ambulanci. V počátku onemocnění dobře reagoval na podávání risperidonu, při druhé hospitalizaci ani při dávce 6 mg nedošlo ke korekci psychotických příznaků. Navíc byl pro rozvoj EPS (ztuhlost, akatizie) převeden na léčbu olanzapinem 20 mg denně. Doma jej vysadil a následoval další relaps s doposud poslední hospitalizací, během které byl převeden na olanzapin pamoát s aplikací injekce jednou měsíčně. Efekt byl pouze parciální. Přetrvávaly sluchové halucinace, kolísání nálad a úzkost. Do kombinace k olanzapin pamoátu byl přidán aripiprazol v dávce 15 mg denně. Na této kombinaci se objevila výrazná akatizie, agitovanost, napětí a nespavost. Podaný chlorprothixen neměl efekt na korekci výše uvedených příznaků. K olanzapin pamoátu byl přikombinován brexpiprazol v počáteční dávce 1 mg, která byla postupně navýšena na 4 mg denně. Již při dávce 2 mg p. d. došlo ke zklidnění, zmírnění tenze. Při plné dávce postupně odezněly auditivní halucinace i všechny výše uvedené symptomy. Přibližně za 6–8 týdnů po nasazení brexpiprazolu bylo dosaženo plné remise paranoidní schizofrenie i doprovodných úzkostně-depresivních příznaků. Po propuštění byl nemocný předán do ambulantní péče, kde již 6 měsíců dobře funguje a trvá plná remise.

Popsaný případ podporuje smysluplnost převodu z aripiprazolu na brexpiprazol. Významně vyšší vnitřní aktivita aripiprazolu v porovnání s brexpiprazolem na dopaminových D₂ receptorech může vést k nežádoucí akatizii, neklidu, tenzi, nespavosti, případně nevolnosti a zvracení. Riziko těchto nežádoucích účinků je při podávání brexpiprazolu minimální. Tato kazuistika dokresluje, že přestože aripiprazol i brexpiprazol patří do stejné lékové skupiny, nejedná se o vzájemně zaměnitelné léky z pohledu pacienta ani klinika.

DISKUSE

Uvedené případové studie ukazují, že brexpiprazol je v léčbě schizofrenie možné použít v monoterapii i v kombinaci v rozmezí dávek 1–4 mg denně v závislosti na tom, zda je cílem léčby redukce pozitivní symptomatiky či negativních příznaků. Některé kazuistiky podrobně popisují provedení převodu na brexpiprazol a mohou být lékařům určitým vodítkem, jak v praxi převod uskutečnit. Doporučena je pomalá zkřížená („plateau-cross“) titrace podobně jako u ostatních DRPA. Brexpiprazol je výborně tolerován, což je předpokladem pro dobrou léčebnou spolupráci

Tab. 1. Odpověď na léčbu, výskyt vybraných nežádoucích účinků a vztah mezi účinností a snášenlivostí parciálních dopaminových agonistů ve studiích se schizofrenií⁵

	NNT odpověď na léčbu	NNH nárůst hmotnosti	LHH odpověď vs. nárůst hmotnosti	NNH somniale	LHH odpověď vs. somniale	NNH akatie	LHH odpověď vs. akatie
aripiprazol	8	21	2,6	20	2,5	25	3,1
brexpiprazol	7	17	2,4	50	7,1	112	16
kariprazin	10	34	3,4	100	10	15	1,5

Pozn.: LHH (likelihood to be helped or harmed = pravděpodobnost zlepšení nebo poškození), NNH (number needed-to-harm = počet potřebný k poškození), NNT (number needed-to-treat = počet potřebný k léčbě).

a dlouhodobou udržovací léčbu. Většina pacientů oceňovala redukci hmotnosti, absenci sedace, oživení emocí či vymizení akatie. Schizofrenie bývala dříve chronickým zneschopňujícím onemocněním, ale výše uvedené kazuistiky představují kvalitativní posun v léčbě, kdy se většina pacientů vrací do pracovního procesu či ke studiu a zlepšuje se i jejich kvalita života.

Důležitým předpokladem pro funkční remisi je nejenom efekt na pozitivní symptomatiku, ale rovněž zlepšení sociálního fungování. V hodnocení sociálního fungování byl brexpiprazol (n = 918) efektivnější ve srovnání s placebem -0,25 (-0,38 až -0,12) v nedávné metaanalýze,⁷ což ho odlišovalo od aripiprazolu, sertindolu, amisulpridu, ziprasidonu, flupentixolu a risperidonu, které se od placeba významně neodlišovaly.

Na základě tří studií (n = 1727) akutní léčby schizofrenie brexpiprazolem v rozmezí denních dávek 0,25 mg až 4 mg⁸⁻¹⁰ byl modelován vztah mezi dávkou brexpiprazolu a odpovědí na léčbu pro negativní a pozitivní příznaky.¹¹ Efektivní denní dávka brexpiprazolu, při které je dosaženo 95 % maximálního efektu na negativní příznaky (ED95%), je 2,1 mg.¹¹ Závislost denní dávky na odpovědi dosahuje na 2,1 mg fázi plató, což naznačuje, že vyšší dávky nepřinášely další benefit v léčbě negativních příznaků. Pro léčbu pozitivních příznaků je ED95% dosaženo při dávce 4 mg denně.¹¹ Tvar křivky zobrazující závislost denní dávky na odpovědi je vzestupný i na dávce 4 mg, což naznačuje, že i vyšší dávky mohou být pro léčbu pozitivních příznaků více efektivní.¹¹ Dle SPC je však doporučená maximální dávka 4 mg denně.⁶

Důležité je postavení brexpiprazolu mezi DRPA. K nepřímému srovnání účinnosti lze použít porovnání klinického efektu měřeného pomocí počtu potřebného k léčbě (NNT), který značí, kolik pacientů je potřeba léčit novým lékem, abychom zaznamenali jedno zlepšení navíc. Pro akutní účinnost u schizofrenie byly mezi DRPA tyto rozdíly: NNT v léčbě schizofrenie je pro brexpiprazol 7, pro aripiprazol 8 a pro kariprazin 10.⁵

Mezi DRPA jsou rozdíly ve snášenlivosti. Pro rozvoj akatie, anxiety, nespavosti a nauzey je nejméně rizikový brexpiprazol.¹³ Vysvětlením je výrazně nižší vnitřní aktivita brexpiprazolu na D₂ receptorech ve srovnání s aripiprazolem a na D₃ receptorech ve srovnání s kariprazinem. Z pohledu nežádoucích účinků lze antipsychotika (AP) dělit na aktivizující a sedativní. Aktivizujícími AP jsou lurasidon a kariprazin. Přibližně stejný poměr mezi sedativní a aktivizační složkou mají risperidon a aripiprazol.¹³ Brexpiprazol má sedativní potenciál díky antagonismu adrenergických α₁ receptorů a částečně i v důsledku parciální

blokády dopaminových D₂ receptorů. Má však i aktivační potenciál zprostředkovaný parciálním agonismem dopaminových D₂ a serotoninových 5HT_{1A} receptorů a blokádu 5HT_{2A} receptorů. Obsahuje tedy sedativní i aktivizující složku. Klinickým projevem obou složek brexpiprazolu je jejich vzájemná rovnováha, která v konečném výsledku nemá u pacientů se schizofrenií ani aktivizující, ani sedativní efekt obdobně jako paliperidon.^{3,13} 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 byla četnost ukončení léčby z důvodů nežádoucích účinků 8,8 % a u kariprazinu 10,1 %.¹⁴

Pro nepřímé porovnání aripiprazolu, brexpiprazolu a kariprazinu lze k vyjádření vzájemného vztahu účinnosti a snášenlivosti použít parametr LHH (likelihood to be helped or harmed; pravděpodobnost zlepšení nebo poškození).¹² LHH se vztahuje ke konkrétnímu nežádoucímu účinku a hodnota LHH > 1,0 znamená, že benefit (odpověď) nastane pravděpodobněji než poškození (posuzovaný nežádoucí účinek). LHH ≥ 10 pro danou látku a posuzovaný nežádoucí účinek vyjadřuje, že odpověď na léčbu je pro danou látku přinejmenším 10× pravděpodobnější než výskyt posuzovaného nežádoucího účinku. Hodnoty LHH ≥ 10 v léčbě schizofrenie byly nalezeny pro brexpiprazol u akatie (LHH = 16 vs. 3,1 pro aripiprazol a 1,5 pro kariprazin) a pro kariprazin u somnolence (LHH = 10 vs. 7,1 pro brexpiprazol a 2,5 pro aripiprazol) (tab. 1).³⁻⁵

ZÁVĚR

Brepiprazol prokázal účinnost v akutní i udržovací léčbě schizofrenie. U pacientů se schizofrenií byl efektivnější než placebo v redukci pozitivních, negativních i depresivních příznaků a také ve zlepšení funkční výkonnosti. Brepiprazol je velmi dobře snášen s nízkým výskytem sedativních i aktivačních nežádoucích účinků. Minimálně ovlivňuje metabolické parametry, hladinu prolaktinu, sexuální funkce a QTc interval na EKG. Výhodou je dávkování jednou denně. Brepiprazol lze využít jak v monoterapii, tak v kombinacích s jinými antipsychotiky či psychofarmaky, a to jako terapeuticky nezaměnitelné léčivo, které pacientům přináší zlepšenou kvalitu života, jak dokládají prezentované kazuistiky. Brepiprazol nabízí komplexní léčbu schizofrenie s jedinečným profilem nežádoucích účinků směřovanou k dosažení funkční remise.

LITERATURA

1. Corponi F, Fabbri C, Bitter I et al. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29 (9): 971–985.
2. Kopeček M. Brexpiprazol. *Prakt Lékáren* 2019; 15e: e3–e14.
3. Kopeček M, Mohr P, Masopust J. Brexpiprazol: profil nového antipsychotika ze skupiny parciálních agonistů dopaminu. *Psychiatrie* 2020; 24 (2): 93–102.
4. Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Parciální dopaminoví agonisté: stejní, nebo odlišní? *Psychiatrie* 2021; 25 (1): 38–49.
5. Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: Not all the same. Understanding the key differences among these agents can help inform treatment decisions. *Current Psychiatry* 2018; 17 (4): 24–33.
6. Souhrn údajů o přípravku, datum aktualizace 26. července 2018. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>. (accessed 10-November-2021).
7. 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. *Lancet* 2019; 394 (10202): 939–951.
8. Correll CU, Skuban A, Ouyang J et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: a 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2015; 172 (9): 870–880.
9. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 72 (9): 692–700.
10. Kane JM, Skuban A, Ouyang J et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2015; 164 (1–3): 127–135.
11. Sabe M, Zhao N, Crippa A, Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. *NPJ Schizophr* 2021; 7 (1): 43.
12. Keks N, Hope J, Schwartz D et al. Comparative Tolerability of Dopamine D2/3 Receptor Partial Agonists for Schizophrenia. *CNS Drugs* 2020; 34 (5): 473–507.
13. Citrome L. Activating and Sedating Adverse Effects of Second Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder. Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37 (2): 138–147.
14. 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.



245 Kč, Maxdorf, 2021, 120 str., vázané

Stanislav Hájek

NENÍ VRAH JAKO VRAH

Příběhy, které jsou volně převyprávěny na základě vzpomínek PhDr. Stanislava Hájka, forenzního psychologa, vycházejí z jeho osobní zkušenosti a jsou doplněny jeho odborným komentářem a výkladem. Knižka se tak stává materiálem, který může být užitečný pro odborníky, ale i čtením pro laickou veřejnost, čtením, ze kterého jde místy mráz po zádech. Nejsou to příběhy z podsvětí, ze světa zločinu. Jsou to příběhy vyvěrající z životů obyčejných bezúhonných lidí.

Objednávky: Galén, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5, tel.: 602 139 914, e-mail: objednavky@galen.cz
Přímý prodej: Zdravotnická literatura, Lípová 6, 120 00 Praha 2, tel.: 224 923 115