

Brexpiprazol jako vhodná alternativa LAI?

MUDr. Jan Čermák

Psychiatrie Říčany, s. r. o.

Noví parciální agonisté dopaminu slibují v terapii schizofrenie vyváženost mezi dobrou účinností a příznivým spektrem nežádoucích účinků. Jsou vhodnými léky k řešení metabolického syndromu způsobeného jinými druhy antipsychotik. Převedli jsme úspěšně pacienta z terapie 210 mg depotního olanzapinu na 4 mg brexpiprazolu. Brexpiprazol vykazuje velmi nízké hodnoty přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků, a je proto možnou alternativou v takových případech, kdy si nemůžeme vybrat mezi ostatními antipsychotiky, která máme k dispozici v injekcích.

Klíčová slova: olanzapin, metabolický syndrom, brexpiprazol.

Brexpiprazole as a suitable alternative to LAI

New partial dopamine agonists promise a balance between good efficacy and a favorable spectrum of side effects in the treatment of schizophrenia. They are suitable drugs to solve the metabolic syndrome caused by other types of antipsychotics. We successfully transferred a patient from 210 mg depot olanzapine to 4 mg brexpiprazole. Brexpiprazole has very low discontinuation rates due to side effects and is therefore a possible alternative in cases where we cannot choose from other antipsychotics available for injection.

Key words: olanzapine, metabolic syndrome, brexpiprazole.

Úvod

Paranoidní schizofrenie je závažné duševní onemocnění provázející nemocného celý život. Terapeutická zakázka se s postupem doby posouvá. Dnes již nejde pouze o potlačení pozitivních příznaků choroby, velkou pozornost věnujeme i příznakům negativním a kognitivním, stejně jako je kladen důraz na co nejlepší profil nežádoucích účinků léčby. Ideální léčba neexistuje, téměř vždy se jedná o kompromis. V různých obdobích onemocnění se také mění terapeutická zakázka. Po úspěšné stabilizaci onemocnění se nastavuje účinná udržovací léčba, která umožní rozvoj další spolupráce s pacientem, optimálně postupného dosažení náhledu na chorobu, psychoedukace, sociální adjustace apod. Terapie, která je výhodná v akutní fázi, nemusí být stejně výhodná ve fázi udržovací. Následující text popisuje případ, kdy jsme se

rozhodli po šesti letech stability přerušit léčbu depotním olanzapinem a nahradit jej brexpiprazolem. Medikace depotním olanzapinem měla v počátečních letech onemocnění své nesporné výhody. Stabilita onemocnění dovolila pacientovi navázat velmi těsnou spolupráci, dosáhnout vysokého stupně náhledu na chorobu a slušné úrovně edukace. Zároveň ale přinesla velmi nepříjemný metabolický nežádoucí účinek a tlak na změnu terapie se každým rokem stupňoval. Proč jsme jako následný zvolili právě brexpiprazol, jak celý převod probíhal a jaký je profit pacienta právě z této změny?

Vlastní případ

Základní informace o pacientovi

Pacient je 34letý muž nemocný paranoidní formou schizofrenie. Pochází z harmonické

rodiny, kde se nikdo jiný na psychiatrii neléčí. Během života byl vždy zdravý. Jen v 16 letech prodělal infekční mononukleózu, bez následků. Nikdy nebral žádné návykové látky, nekouří, alkohol pije jen zřídka a střídě. Vystudoval gymnázium, pak stavební fakultu ČVUT. Krátce pracoval jako stavbyvedoucí, pak se ale přidal k rodinné firmě. Firma slušně vydělává, pacient je v invalidním důchodu I. stupně a pracuje jen tolik, na kolik se cítí. Má na to dobrý odhad. V roce 2021 se stal hrdým otcem malého synka. S přítelkyní mají klidný a fungující vztah. Miluje cestování, zvláště na motorce, rád fotografuje.

První příznaky onemocnění

Pacient onemocněl v roce 2008 na zahraničním studijním pobytu. Musel být v zahraničí hospitalizován na psychiatrii, potom se řešilo přeložení do ČR. První ataka onemoc-

nění vznikla relativně rychle, v řádu asi dvou týdnů. Pacient prožíval pocit předurčenosti. Měl silný pocit, že je vybrán pro nějaký hodně důležitý úkol. Zároveň byl ale obklopen lidmi, kteří se jej snažili kontrolovat a ve splnění poslání mu zabránit, a to i za cenu jeho fyzické likvidace. Jak se nakonec ocitl v psychiatrické nemocnici, si dnes již přesně nepamatuje.

Historie léčby

Pacient byl během první hospitalizace léčen risperidonem – 6 mg. Poměrně záhy mu ale byla léčba změněna na olanzapin 20 mg, a to ještě v zahraniční nemocnici před překladem na psychiatrické oddělení ÚVN. Důvodem byl rozvoj extrapyramidových příznaků – svalová rigidita a tremor. Po první hospitalizaci a léčbě olanzapinem dosáhl velmi slušné remise, vrátil se do práce, léky ale vydržel užívat asi rok. K druhé hospitalizaci musel být pacient doprovázen hlídkou Policie ČR. Během druhé hospitalizace v PN Dobruška byl léčen rovnou olanzapinem, stejně tak po překladech do Střešovic. Hospitalizace trvala dva měsíce. Po propuštění vydržel pacient užívat léky půl roku. Asi 14 dní po posledním vysazení začal zase vnímat pocity pronásledování. Tentokrát stačila krátká hospitalizace a znovunasazení olanzapinu. Nedlouho po poslední hospitalizaci navštívil poprvé naši ordinaci. Hodnotili jsme spolu velmi dobrou léčebnou odpověď na olanzapin a potíže s pravidelným užíváním tabletek. Rozhodli jsme se pro aplikaci olanzapinu v dlouho působící intramuskulární injekci.

Pacient zahájil léčbu depotním olanzapinem v dubnu 2015. Zahájili jsme léčbu dávkou 405 mg 1× měsíčně a postupně snížili dávku na 300 mg a nakonec 210 miligramů. Snaha o hledání nejnižší účinné dávky léku v udržovací fázi léčby je obecným pravidlem nejen pro psychiatrii. V tomto případě k tomu byl ale ještě jiný závažný důvod, a to metabolický syndrom. Pacient vážil před první atakou choroby při výšce 182 cm 90 kg. Po třetí hospitalizaci to bylo rovných 100 kg. V listopadu 2020, 6 let od propuštění z poslední hospitalizace, vážil pacient 125 kilogramů.

Nárůst hmotnosti jsme sledovali po celou dobu léčby s obavami. Na jaře v roce 2018 jsme se rozhodli pro změnu terapie. V té době jsme zvolili zkříženou titraci za

aripiprazol 30 mg. Důvodem pro změnu byl příznivý kardiometabolický profil aripiprazolu a možnost později použít dlouhodobě působící injekce aripiprazolu. Zkřížená titrace trvala 4 týdny, za dalších 6 týdnů po vysazení olanzapinu ale pacient zrelaboval. Na hudebním festivalu kolem sebe začal pozorovat zvláštní náhody v chování ostatních lidí. Dvě noci téměř nespál a nakonec epizodu ukončil znovunasazením účinné dávky olanzapinu. K hospitalizaci nedošlo, na nějakou dobu jsme ale pokusů o změnu terapie zanechali.

V listopadu 2020 jsme se po vzájemné dohodě rozhodli pro další pokus o změnu terapie. Pacient vážil 125 kg. Aplikovali jsme poloviční dávku depotního olanzapinu 210 mg a začali jsme titrovat brexpiprazol. Zvolili jsme počáteční dávku 2 mg denně a přidávali jsme 1 mg vždy po týdnu léčby. Za dva týdny tedy pacient užíval plnou dávku 4 mg brexpiprazolu denně. Ve vysazování olanzapinu jsme se spolehli na postupné vstřebávání depotu a následnou postupnou metabolizaci olanzapinu. Pacient na příští kontrole popisoval citelný ústup sedace, zkrácení potřeby spánku, zároveň ale nepozoroval nějakou nepříjemnou aktivaci, tenzi nebo akatizii. Nepozoroval ani žádné jiné časné varovné příznaky. Snášitelnost léku popisoval jako velmi dobrou a nepozoroval prakticky žádné nežádoucí účinky. Na kontrole 9. 4. 2021 jsme navážili 117 kg.

Diskuze

Nutnost změny antipsychotické léčby z důvodu metabolického syndromu byla v tomto případě jasná. I přesto jsme změnu terapie dlouho odkládali. Důvodem byl v zásadě stabilizovaný stav pacienta z pohledu psychopatologie a jisté riziko zhoršení nemocí spojené se změnou terapie. Sám pacient navíc terapii aktivně nereklamoval. Dalším významně odrazujícím faktorem bylo úspěšné podávání léku v depotní formě, které přerušilo opakované relapsy onemocnění z důvodu lékové nonadherence.

Primárním cílem změny je zmírnění kardiometabolického zatížení. Můžeme tedy rovnou vyloučit léky, které svým profilem nejsou pro tento cíl vhodné, jako je clozapin, sertindol nebo quetiapin (1).

Léková anamnéza pacienta nám dále napovídá, že pacient reagoval na léčbu risperidonem extrapyramidovým syndromem, který vedl ke změně terapie. Druhým důležitým cílem tedy bylo vyhnout se možným extrapyramidovým nežádoucími účinkům. Můžeme proto vyloučit risperidon a paliperidon, ale také léky, které by jinak z metabolického hlediska mohly být výhodné, jako je haloperidol, ziprasidon, lurasidon, hraničně pak amisulprid nebo flupentixol (2).

Zbývá nám skupina parciálních dopaminových agonistů aripiprazol, kariprazin a brexpiprazol. Pokud se převod z olanzapinu na lék z této skupiny podaří, můžeme očekávat znatelné zlepšení metabolických nežádoucích účinků, ale i sedace, a příznivé ovlivnění negativních symptomů (3). Pacient v roce 2018 při převodu na aripiprazol zrelaboval, což nabádalo ke zvýšené opatrnosti a spíše delší zkřížené titraci. Rozdíly v účinnosti všech tří léků v léčbě schizofrenie nejsou statisticky významné (3). Naopak spektrum nežádoucích účinků je přeci jen trochu jiné. Nejčastější nežádoucí účinky aripiprazolu jsou bolest hlavy (27 %), agitace (19 %), úzkost (17 %), nespavost (16 %). V těchto parametrech také převyšuje brexpiprazol i kariprazin. Nejčastější nežádoucí účinky kariprazinu jsou EPS kromě akatizie (21 %), akatizie (14 %), nespavost (8 %), zácpa (8 %). V potenci k EPS pak kariprazin své dva kolegy převyšuje. Nejčastější nežádoucí účinky brexpiprazolu jsou bolest hlavy (9 %), akatizie (8 %), nespavost (8 %), EPS kromě akatizie (6 %), sedace (5 %), nárůst váhy (5 %). Brexpiprazol častěji než kariprazin a aripiprazol způsobuje nárůst váhy, samozřejmě ale mnohem méně než olanzapin. Vychází také ze všech tří léků nejlépe v parametru vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků (4). Snášitelnost těchto tří léků je tedy zjevně rozdílná a měla by být vodítkem pro volbu toho nejvhodnějšího. Pacient je citlivý k extrapyramidovým nežádoucími účinkům a nevhodná je i přílišná aktivace, která vedla ke krachu léčby aripiprazolem v roce 2018. Ve srovnání s aripiprazolem má brexpiprazol nižší vlastní aktivitu na D2 receptorech (a z toho vyplývající nižší výskyt akatizie) a přibližně 10× vyšší afinitu k serotoninovým 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptorům s teoreticky anxiolytickým efektem (7). Cílem syntézy molekuly brexpiprazolu bylo

INZERCE

zachovat výhody aripiprazolu (dopaminový agonismus), ale snížit výskyt jeho aktivačních nežádoucích účinků. Kariprazin má v porovnání s aripiprazolem srovnatelnou afinitu k D2 receptorům, ale významně vyšší afinitu k D3 receptorům, stejně jako 3–10× vyšší D3 vs. D2 selektivitu (7). Tato aktivita kariprazinu může být teoreticky spojena s jeho pro-kognitivními účinky, pro našeho pacienta ale také znamená, že riziko rozvoje akatizie při terapii kariprazinem je ještě vyšší než u aripiprazolu.

Farmakodynamika brexpiprazolu nás přesvědčila právě k volbě tohoto léku. Možná nás

obavy z relapsu dohnaly k tomu, že jsme nejnížší terapeutickou dávkou olanzapinu nahradili nejvyšší dávkou brexpiprazolu. Ke snížení dávky brexpiprazolu nás ale v současné situaci nic nenutí. Do budoucna je opatrná redukce dávky možná.

Závěr

Ukončení podávání depotního antipsychotika pro plíživé nežádoucí účinky je vždy mrzuté. Pokud si ale nemůžeme vybrat mezi ostatními antipsychotiky, která máme k dispozici v injekcích, pak by měla být argumentem

velmi dobrá snášenlivost léku, která nebude pacienta od pravidelného užívání odrazovat. Brexpiprazol patří mezi nejlépe snášená antipsychotika a nízký výskyt vysazení z důvodu nežádoucích účinků potvrdil jak v krátkodobých, tak i dlouhodobých studiích (6). Slibuje tak nejen řešení důvodu pro změnu – metabolického syndromu, ale také dlouhodobou udržitelnost terapie. Trochu optimismu přináší i fakt, že je pacient již mnoho let v remisi onemocnění a podařilo se mu dosáhnout vysokého stupně náhledu i edukace o nemoci. Za to vděčíme dlouhé periodě na depotním antipsychotiku.

LITERATURA

1. Pillinger T, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 64–77.
2. Leucht S, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2013 Sep 14; 382(9896): 940.

3. Citrome L. Activating and sedating adverse effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37: 138–147.
4. 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.

5. Maeda K, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350(3): 589–604.
6. Correll CU, et al. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophrenia Research* 174(2016): 82–92.
7. Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: Not all the same. *Current Psychiatry* 2018; 17: 24–33, 43.