

Skuteczność i tolerancja brekspiprazolu – nowego leku przeciwpsychotycznego z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D₂

Efficacy and tolerability of brexpiprazole – a new antipsychotic drug from the group of dopamine D₂ receptor partial agonists

Przemysław Bieńkowski¹, Adam Wichniak²

¹ Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Summary

Brexpiprazole is a new antipsychotic drug from the group of dopamine D₂/D₃ receptor partial agonists. It represents a development of the second-generation antipsychotics and is an important addition to the pharmacological treatment options for schizophrenia.

The purpose of this article is to present, illustrated by the case of brexpiprazole, how advances in the pharmacological properties of new antipsychotics translate into improved results in the treatment of schizophrenia, not only in terms of symptom reduction, but also in terms of functional improvement.

The ratio of activation to blocking of the D₂/D₃ receptor is lower for brexpiprazole than for aripiprazole and cariprazine, which may translate into a lower risk of akathisia. Brexpiprazole has also stronger antihistaminic activity, which is likely to be associated with a stronger sedative effect, a lower risk of akathisia, excessive agitation and insomnia.

Brexpiprazole meets the traditional requirements for an antipsychotic drug's efficacy, i.e., compared to placebo, it brings a greater reduction in schizophrenia symptoms in short-term studies and prevents schizophrenia relapses in long-term follow-up. The highest antipsychotic efficacy was found with the highest registered dose (4 mg/day). In addition to reducing positive symptoms, brexpiprazole treatment also leads to a reduction in negative and depressive symptoms, as well as anxiety. It has also a positive effect on patients' social and personal functioning and quality of life. This action of the drug is in line with the expectations of patients and their families regarding effective treatment. It should not only reduce symptoms, but also enable a return to health, i.e., a state that, in addition to optimal health and a sense of psychological well-being, also makes it possible to maintain proper social relations.

Słowa klucze: schizofrenia, farmakoterapia, brekspiprazol

Key words: schizophrenia, pharmacotherapy, brexpiprazole

Wstęp

Postęp w leczeniu farmakologicznym schizofrenii umożliwia obecnie skuteczną redukcję objawów tej choroby oraz prowadzenie leczenia w taki sposób, aby zapewniało ono poprawę funkcjonowania i jakości życia, a nawet powrót do pełnego zdrowia, czyli stanu, który obok optymalnej kondycji zdrowotnej i poczucia komfortu psychicznego umożliwia także utrzymywanie prawidłowych relacji społecznych [1].

Podstawową zasadą leczenia schizofrenii jest wdrożenie leczenia farmakologicznego, które umożliwia redukcję objawów i osiągnięcie remisji. Kolejnym celem jest zapobieganie nawrotom choroby przez dalsze stosowanie leków przeciwpsychotycznych (tzw. leczenie podtrzymujące). W tym okresie istotną rolę odgrywa zarówno skuteczność stosowanego leku, jak i jego tolerancja [2]. Złe tolerowanie leczenia, o czym świadczą najczęściej obecność objawów pozapiramidowych, przyrost masy ciała i występowanie zaburzeń metabolicznych, sedacji lub zaburzeń hormonalnych powodujących zaburzenia funkcji seksualnych i cyklu miesięcznego u kobiet, jest częstą przyczyną przerwania lub zmiany leczenia przez osoby chore na schizofrenię. Należy też pamiętać, że w perspektywie długoterminowej na motywację pacjenta do regularnego przyjmowania leku silniej niż usuwanie objawów choroby wpływa to, czy dzięki przyjmowaniu leku pacjent zauważa, że wraca do zdrowia, np. łatwiej jest mu funkcjonować społecznie [3]. Z tych powodów w aktualnych metaanalizach badań klinicznych nad lekami przeciwpsychotycznymi leki porównuje się nie tylko pod kątem ich skuteczności, ale także tolerancji [4]. Dodatkowo skuteczność leków ocenia się w różnych aspektach. Dla przykładu, choć w badaniach krótkoterminowych leki o działaniu wieloreceptorowym (np. kłozapina, olanzapina) lub silnym dopaminolitycznym (np. rysperydon, amisulpryd i haloperydol) cechują się wyższą skutecznością w redukcji objawów pozytywnych w ocenie skalą PANSS niż leki z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D₂ (arypiprazol, brekspiprazol, karpiprazyna), to w ocenie wpływu leczenia na funkcjonowanie społeczne pacjentów już takiej przewagi nie wykazują, a nawet w wypadku leków o silnym działaniu dopaminolitycznym ich działanie może być mniej korzystne [4]. Innymi obszarami, w których działanie leków bez silnego efektu dopaminolitycznego i bez działania sedatywnego może być korzystniejsze, jest leczenie pacjentów z objawami negatywnymi i zaburzeniami funkcji poznawczych. Jest to ważne, ponieważ to właśnie objawy negatywne i zaburzenia poznawcze w perspektywie wieloletniej są silniej powiązane ze złym funkcjonowaniem pacjenta niż objawy pozytywne schizofrenii [5]. Należy też pamiętać, że najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia schizofrenii jest przerwanie przyjmowania leków przez pacjentów. Łączy się ono z mniej więcej 5-krotnym wzrostem ryzyka nawrotu choroby [6]. Dane te wskazują, jak istotne jest zapewnienie pacjentowi optymalnie dobranej do jego potrzeb farmakoterapii.

Celem artykułu jest przedstawienie na przykładzie brekspiprazolu – nowego leku przeciwpsychotycznego z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D₂, jak postęp we właściwościach farmakologicznych nowych leków przeciwpsychotycznych przekłada się na poprawę wyników leczenia schizofrenii, jeśli chodzi o redukcję objawów choroby oraz polepszenie funkcjonowania pacjentów.

Profil receptorowy brekspiprazolu

Brekspiprazol stanowi ciekawe rozwinięcie i uzupełnienie grupy leków przeciwpsychotycznych II generacji, ze szczególnym uwzględnieniem wprowadzonych wcześniej częściowych agonistów receptorów dopaminowych D_2/D_3 (arypiprazol, kariprazyna). Z tego punktu widzenia profil receptorowy i kliniczny leku należy rozpatrywać przede wszystkim na tle arypiprazolu i kariprazyny [7, 8].

Brekspiprazol jest częściowym agonistą receptorów dopaminowych D_2/D_3 , co oznacza, że po związaniu z receptorami dla dopaminy nie blokuje ich całkowicie, ale pozostawia pewien poziom pobudzenia. Co ważne, stosunek pobudzenia do blokowania receptorów D_2/D_3 jest dla brekspiprazolu mniejszy niż dla arypiprazolu oraz kariprazyny. Taki profil może przekładać się na obserwowane w metaanalizach badań klinicznych mniejsze ryzyko akatyzy niż dla arypiprazolu i kariprazyny [8, 9].

Brekspiprazol wykazuje duże powinowactwo do receptorów dopaminowych. Jest to cecha wszystkich częściowych agonistów receptorów dopaminowych D_2/D_3 i oznacza w praktyce wypieranie z połączenia z receptorem oraz szybkie zmniejszenie działania pełnych antagonistów (np. haloperydolu, rysperydonu, olanzapiny) [10]. Neuroleptyczne działanie rysperydonu po dodaniu arypiprazolu czy brekspiprazolu może się zmniejszyć. Szczególną uwagę należy zwrócić na włączanie brekspiprazolu (i innych częściowych agonistów) u pacjentów otrzymujących wcześniej duże dawki neuroleptyków, u których mogło dojść do regulacji receptorów D_2/D_3 „w górę” [11, 12]. Sensytyzacja receptorów dopaminowych poprzez regulację „w górę” (zwiększenie liczby) najprawdopodobniej sprzyja pobudzeniu i akatyzy po podaniu częściowych agonistów [12, 13]. Wszystko to wskazuje, że u pacjentów przestawianych z dużych dawek neuroleptyków na częściowego agonistę lub u pacjentów, u których brekspiprazol (arypiprazol, kariprazyna) jest dołączany jako drugi lek przeciwpsychotyczny, częściowego agonistę należy włączać powoli od najmniejszej dostępnej dawki [11].

Niezależnie od opisanych wyżej różnic w aktywności wobec receptorów dopaminowych D_2/D_3 brekspiprazol jest preparatem różniącym się od arypiprazolu i kariprazyny pod względem powinowactwa do innych układów receptorowych. Brekspiprazol posiada większe powinowactwo do receptorów histaminowych H_1 . Silniejsze efekty przeciwhistaminowe brekspiprazolu są prawdopodobnie powiązane z silniejszym efektem uspokajającym oraz mniejszym ryzykiem nadmiernego pobudzenia, akatyzy i bezsenności niż w wypadku dwóch pozostałych częściowych agonistów [4, 14, 15]. Podobne konsekwencje praktyczne może mieć silniejszy blokujący wpływ brekspiprazolu na receptory α_1 dla noradrenaliny (działanie α_1 -adrenolityczne) [8, 9].

Brak wpływu częściowych agonistów receptorów D_2/D_3 na receptory muskarynowe dla acetylocholino w połączeniu ze słabo nasilonymi efektami przeciwhistaminowymi oznacza w praktyce małe ryzyko przyrostu masy ciała i małe ryzyko wystąpienia innych składowych zespołu metabolicznego w porównaniu z mniej selektywnymi lekami II generacji [16].

Podsumowując, w zestawieniu z kariprazyną i arypiprazolem brekspiprazol może być częściowym agonistą receptorów D_2/D_3 o silniejszych właściwościach uspokajających i ze słabiej wyrażonym ryzykiem akatyzy, co wydają się potwierdzać metaanalizy

badania klinicznych. Częściowi agoniści D_2/D_3 układają się w tych metaanalizach „wymiarowo” – od najbardziej aktywizującej karyprazyny do najbardziej uspokajającego brekspiprazolu [4].

Podstawowe różnice w profilach receptorowych częściowych agonistów D_2/D_3 przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie profilu farmakologicznego (receptorowego i farmakokinetyki) brekspiprazolu, arypiprazolu i karyprazyny [4, 10, 15, 32]

Wpływ na receptory*	Częściowi agoniści D_2/D_3			Implikacje praktyczne
	brekspiprazol	arypiprazol	karyprazyna	
Częściowy agonizm wobec receptorów dopaminowych D_2/D_3	+++ mniejsza aktywność wewnętrzna niż dla arypiprazolu i karyprazyny, mniejsze ryzyko pobudzenia, akatyzi	++++	++++**	zalety: mniejsze ryzyko parkinsonizmu polekowego, sedacji, hiperprolaktynemii wady: możliwe już przy stosowaniu mniejszych dawek wystąpienie nudności, akatyzi, bezsenności; ryzyko pobudzenia, zwłaszcza przy dodaniu do leczenia/zmianie leczenia z silnych antagonistów receptorów D_2 , np. haloperydolu i rysperydonu
Wpływ na receptory serotoninowe 5-HT _{1A} , 5-HT ₂ , 5-HT ₇	+++	++	++	działanie przeciwdepresyjne, przeciwłękowe, korzystny wpływ na objawy negatywne
Działanie przeciwhistaminowe (blokowanie receptorów H_1)	++ słabe, ale silniejsze na tle arypiprazolu i karyprazyny	+ słabe	+ słabe	możliwe działanie uspokajające dla wyższych dawek, małe ryzyko przyrostu masy ciała i powikłań metabolicznych; dla brekspiprazolu, zwłaszcza przy stosowaniu większych dawek, silniejsze działanie uspokajające w obrębie grupy częściowych agonistów
Działanie adrenergiczne				
Blokowanie receptorów α_1 -adrenergicznych	++ silniejsze na tle arypiprazolu i karyprazyny	+	+	hipotonia ortostatyczna, bóle głowy, nasilenie działania leków przeciwnadciśnieniowych, działanie uspokajające

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Blokowanie receptorów α_2 -adrenergicznych	++ silniejsze na tle aripiprazolu i kariprazyny	+	+	działanie przeciwdepresyjne, ograniczenie dysfunkcji seksualnych
Działanie cholinolityczne (przeciwskarynowe, „atropinopodobne”)	praktycznie brak	praktycznie brak	praktycznie brak	małe ryzyko przyrostu masy ciała i powikłań metabolicznych, mniejsze ryzyko sedacji, upośledzenia funkcji poznawczych i obwodowych działań „atropinowych” (pogorszenie ostrości wzroku, zaparcia, zatrzymanie moczu)
Dawkowanie przy podaniu doustnym	1–4 mg/dobę	2***–30 mg/dobę	1,5–6,0 mg/dobę	najczęściej zalecana mała dawka początkowa i powolne zwiększanie dawki
Okres biologicznego półtrwania ($T_{1/2}$)	ok. 90 h	75–146 h	molekuła macierzysta 24–72 h, aktywne metabolity nawet 2–3 tyg.	długie $T_{1/2}$ w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, dawkowanie raz na dobę, długi czas (tygodnie) potrzebny do ustabilizowania stężenia leku we krwi po wprowadzeniu leku lub zmianie dawki, długi czas potrzebny do wypłukania leku z organizmu (tygodnie)
Metabolizm wątrobowy	tak, izoenzymy 3A4 i 2D6 cytochromu P-450	tak, izoenzymy 3A4 i 2D6 cytochromu P-450	tak, głównie izoenzym 3A4, mniejszy udział izoenzymu 2D6 cytochromu P-450	ryzyko interakcji metabolicznych z induktorami enzymatycznymi (np. karbamazepina) oraz inhibitorami izoenzymów 2D6 i/lub 3A4 (np. fluoksetyna, paroksetyna, duloksetyna, bupropion, chinidyna, ketokonazol, klaritromycyna, werapamil, diltiazem)

* profile receptorowe leków przedstawiono na podstawie dostępnych badań podstawowych i klinicznych, nie jest możliwe proste przełożenie profilu receptorowego na ostateczny efekt kliniczny; ** kariprazyna wiąże się preferencyjnie z receptorami dopaminowymi D_3 ; *** mała dawka początkowa zalecana u młodzieży

Farmakokinetyka brekspiprazolu

Częściowi agoniści D_2/D_3 to leki dobrze wchłaniające się po podaniu doustnym i relatywnie łatwo penetrujące barierę krew–mózg. W porównaniu z innymi lekami

przeciwpyschotycznymi II generacji okresy biologicznego półtrwania ($T_{1/2}$) częściowych agonistów D_2/D_3 są wyjątkowo długie [9, 10, 17]. Dla brekspiprazolu $T_{1/2}$ sięga 90 h, co przekłada się na długi czas potrzebny do ustabilizowania stężenia leku we krwi wokół wartości maksymalnych dla danej dawki ($4 \times T_{1/2}$) [17]. Z praktycznego punktu widzenia warto więc – zwłaszcza w warunkach pozaszpitalnych – stosować zasadę włączania małej dawki początkowej i stopniowego zwiększania dawki, np. co 2 tygodnie lub nawet rzadziej w wypadku pacjentów, u których mogło wcześniej dojść do uwrażliwienia (regulacji „w górę”) receptorów dopaminowych w wyniku przewlekłego stosowania silnych neuroleptyków [11, 12].

Brekspiprazol, podobnie jak kariprazyna i aripiprazol, jest intensywnie metabolizowany w wątrobie z udziałem „popularnych” ścieżek metabolicznych, tj. izoenzymów 3A4 i 2D6 cytochromu P-450. Interakcje brekspiprazolu z innymi lekami są zbliżone do tych opisanych dla aripiprazolu i przynajmniej częściowo podobne do interakcji kariprazyny. Dawkę brekspiprazolu należy zmniejszyć o połowę u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory izoenzymów 2D6 lub 3A4 oraz u pacjentów ze znanym wolnym tempem metabolizmu wątrobowego przy udziale izoenzymu 2D6 (np. osoby słabo metabolizujące rysperydon) [9, 18]. U osób stosujących jednocześnie inhibitory 2D6 i 3A4 lub u osób ze zmniejszoną aktywnością 2D6 stosujących inhibitory 3A4 dawkę brekspiprazolu należy zmniejszyć aż do $\frac{1}{4}$ dawki zalecanej [18, 19].

Brekspiprazol jest eliminowany przez wątrobę i nerki. W umiarkowanej i ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby nie należy przyjmować dawki leku wyższej niż 3 mg/dobę [19].

Podstawowe właściwości farmakologiczne brekspiprazolu, kariprazyny i aripiprazolu porównano w tabeli 1.

Skuteczność kliniczna brekspiprazolu

Skuteczność kliniczna brekspiprazolu w leczeniu schizofrenii została potwierdzona w czterech 6-tygodniowych randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (RCT). W dwóch z tych badań grupa kontrolna przyjmowała placebo [20, 21]. W dwóch kolejnych badaniach obok grupy kontrolnej przyjmującej placebo dodatkowo oceniono również aktywną grupę kontrolną leczoną aripiprazolem [22] lub kwetiapiną [23]. Skuteczność brekspiprazolu w zapobieganiu nawrotom schizofrenii potwierdzono natomiast w jednym 52-tygodniowym RCT z grupą kontrolną przyjmującą placebo [24] (tab. 2).

Tabela 2. Randomizowane badania kliniczne wykonane metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną (RCT) potwierdzające skuteczność brekspiprazolu w leczeniu i w zapobieganiu nawrotom schizofrenii

Badanie	Badana grupa	Czas trwania	Metody oceny	Wyniki
NCT00905307, STEP 203 [22]	459 pacjentów w wieku 18–65 lat, randomizacja do grup: placebo, BREX 0,25 mg, BREX 1 mg, BREX 2,5 mg, BREX 5 mg, ARI 15 mg	6 tygodni	PANSS, CGI-S, CGI-I, PSP	Brak istotnych różnic między grupami w skali PANSS, CGI-S, CGI-I, istotna poprawa PSP w grupie BREX 5 mg
NCT01396421, VECTOR [21]	636 pacjentów w wieku 18–65 lat, randomizacja do grup placebo, BREX 0,25 mg, BREX 2 mg, BREX 4 mg	6 tygodni	PANSS, CGI-S, CGI-I, PSP	Istotnie większa poprawa w skalach PANSS, CGI-S, CGI-I w grupie BREX 2 mg i BREX 4 mg niż w grupie placebo, w grupie BREX 2 mg dodatkowo istotnie większa poprawa w skali PSP niż w grupie placebo
NCT01393613, BEACON [20]	674 pacjentów w wieku 18–65 lat, randomizacja do grup placebo lub BREX 1 mg, BREX 2 mg lub BREX 4 mg	6 tygodni	PANSS, CGI-S, CGI-I, PSP	Istotnie większa poprawa w skalach PANSS oraz CGI-S, CGI-I i PSP w grupie BREX 4 mg niż w grupie placebo
NCT01810380 LIGHTHOUSE [23, 30]	468 pacjentów w wieku 18–65 lat randomizowanych do grup BREX w dawce 2–4 mg (dawka średnia 3,5 mg), KWE XR w dawce 400–800 mg (dawka średnia 674 mg) lub placebo	6 tygodni	PANSS, CGI-S, CGI-I, PSP, S-QoL	Istotnie większa poprawa w skalach CGI-S, CGI-I, PSP i S-QoL w grupie BREX 2–4 mg niż w grupie placebo, różnica w skali PANSS nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,0560$) w pierwotnej analizie [23]), wykazano ją w analizie post-hoc ($p = 0,0260$) [30]
NCT01668797 EQUATOR [24]	202 pacjentów wieku 18–65 lat randomizowanych do grupy BREX 1–4 mg (średnia dawka 3,6 mg) lub placebo	52 tygodnie po okresie 12–36-tygodniowej stabilizacji stanu psychicznego w trakcie leczenia BREX w dawce 1–4 mg	PANSS, CGI-S, C-SSRS	Istotna różnica między grupą BREX 1–4 mg a grupą placebo w odsetku pacjentów z zagrażającym nawrotem (13,5% vs. 38,5%)

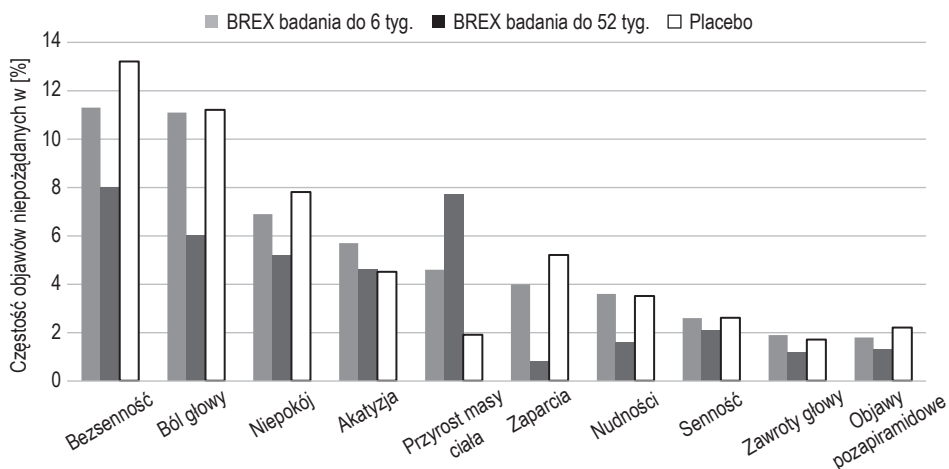
BREX – brekspiprazol; ARI – arypiprazol; KWE – kwetiapina; PANSS – Skala zespołu pozytywnego i negatywnego; CGI-S i CGI-I – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – ciężkość i poprawa; PSP – Personal and Social Performance Scale; S-QoL – Schizophrenia Quality of Life

Wymienione powyżej badania, które stały się podstawą do zarejestrowania brekspiprazolu we wskazaniu „leczenie schizofrenii”, obszernie podsumowano także w trzech artykułach przeglądowych [22, 23, 25] oraz w CHPL brekspiprazolu [19]. Brekspiprazol spełnia tradycyjne wymagania odnośnie do skuteczności leku przeciwpsychotycznego,

tn. w porównaniu z placebo w większym stopniu prowadzi do zmniejszenia objawów schizofrenii w ocenie skalą PANSS w badaniach krótkoterminowych oraz skuteczniej niż placebo zapobiega nawrotom schizofrenii w obserwacji długoterminowej. Najwyższą skuteczność przeciwpsychotyczną stwierdzono w wypadku stosowania największej zarejestrowanej dawki breksypirazolu, czyli 4 mg/d. Średnia dawka tego leku stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 3,4–3,6 mg/d. Natomiast najmniejszą dawką, dla której obserwowano istotnie większą redukcję wyniku w skali PANSS niż dla placebo, była dawka 2 mg/d. Obok zmniejszenia objawów pozytywnych leczenie breksypirazolem prowadzi także do redukcji objawów negatywnych, depresyjnych oraz lęku. W kontekście celów leczenia schizofrenii istotne są również obserwacje, że leczenie breksypirazolem ma pozytywny wpływ na funkcjonowanie społeczne i osobiste pacjentów oceniane skalą PSP (*Personal and Social Performance Scale*) oraz na jakość życia [22, 23].

Tolerancja leczenia breksypirazolem

W badaniach krótkoterminowych podawania breksypirazolu w dawce do 4 mg nie stwierdzono działań niepożądanych, które występowałyby z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż w wypadku placebo (rys.).



W badaniach krótkoterminowych dane dotyczą dawki breksypirazolu w przedziale 2–4 mg, w badaniach długoterminowych 1–6 mg. Dane dla placebo pochodzą z badań krótkoterminowych.

Rysunek. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia breksypirazolem w badaniach krótko – i długoterminowych w porównaniu z placebo [25]

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi w trakcie leczenia breksypirazolem były bezsensność i ból głowy (odpowiednio 11,3% i 11,1% w porównaniu z 13,2% i 11,2% w grupie otrzymującej placebo). Spośród działań niepożądanych typowych dla neuroleptyków pacjenci najczęściej zgłaszali występowanie akatyzji (5,8% w porówna-

niu z 4,5% u pacjentów przyjmujących placebo). Po przekroczeniu dawki breksipirazolu 4 mg częstość występowania akatyzi wzrastała do nawet 15%. Było to głównym powodem zrezygnowania w 3 fazie badań klinicznych z oceny dawek leku powyżej 4 mg [25]. Nadmierną sedację zgłaszało 2,3% pacjentów (dla dawek breksipirazolu w przedziale 2–4 mg w porównaniu z 0,6% w wypadku przyjmowania placebo). Nadmierną senność zgłaszało 2,6% pacjentów leczonych breksipirazolem w dawce 2–4 mg i 2,6% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia zmiana masy ciała w trakcie leczenia breksipirazolem w badaniach krótkoterminowych wynosiła 1,1 kg i 0,2 kg u pacjentów z grupy placebo. W badaniach długoterminowych średni wzrost masy ciała w trakcie leczenia breksipirazolem wynosił 1,1 kg, a u pacjentów przyjmujących breksipirazol przez pełne 52 tygodnie 2,2 kg. Odsetek pacjentów z przyrostem masy ciała $\geq 7\%$ wynosił 18,2%. Zmiany parametrów metabolicznych były nieznaczne. Nowo zdiagnozowane zaburzenia metaboliczne stwierdzono u 1,2% pacjentów przyjmujących breksipirazol i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach długoterminowych zaburzenia metaboliczne stwierdzono u 3,1% pacjentów. W trakcie leczenia breksipirazolem nie obserwowano wzrostu stężenia prolaktyny w surowicy krwi.

Dyskusja

Breksipirazol jest nowym lekiem przeciwpsychotycznym z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D_2/D_3 . Leki z tej grupy cechuje wysokie bezpieczeństwo ich stosowania (brak działania cholinolitycznego, brak wydłużania odstępu QTc w EKG, niskie ryzyko hipotonii i późnych dyskinez) oraz dobra tolerancja (niskie ryzyko przyrostu masy ciała, objawów pozapiramidowych, hiperprolaktynemii i zaburzeń funkcji seksualnych oraz nadmiernej senności i sedacji).

Choć w badaniach krótkoterminowych leki z tej grupy ustępują licznym innym lekom przeciwpsychotycznym w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów w skali PANSS [4], a w badaniach długoterminowych w zakresie skuteczności, z jaką zapobiegają one nawrotom choroby [26], bez wątplenia agonści receptorów dopaminowych D_2/D_3 , w tym breksipirazol, są cennym uzupełnieniem możliwości leczenia farmakologicznego schizofrenii. Główną przeszkodą w prowadzeniu takiego leczenia, z wyjątkiem pacjentów lekoopornych, nie jest bowiem niedostateczna skuteczność leków przeciwpsychotycznych, tylko to, że przyjmowanie leków jest przez pacjentów przerywane. Dane z dużych badań epidemiologicznych opartych na rejestrach ubezpieczeniowych i danych z realizacji recept wskazyują, że w ponad 30% przypadków osób chorych na schizofrenię do przerwania lub zmiany leczenia przeciwpsychotycznego dochodzi w ciągu pierwszych 30 dni od zastosowania nowego leku przeciwpsychotycznego II generacji. W ciągu 180 dni obserwacji dotyczy to ponad 70% pacjentów [27]. Główne powody, obok braku wglądu w chorobę, takiego zachowania pacjentów to zła tolerancja leczenia oraz niedostatecznie korzystny wpływ leków przeciwpsychotycznych na codzienne funkcjonowanie z perspektywy pacjenta. Breksipirazol jako lek bez działania cholinolitycznego oraz o niskim ryzyku działania sedatywnego jest korzystną formą leczenia pacjentów skarżących się na trudności w codziennym funkcjonowaniu z powodu deficytów poznawczych. W kontekście przywracania pa-

pacjentów do prawidłowego funkcjonowania społecznego ważne są także obserwacje wskazujące, że leczenie brekspiprazolem prowadzi do istotnej poprawy w tym zakresie w ocenie skalą PSP i GAF (*Global Assessment of Functioning*) zarówno w badaniach krótko-, jak i długoterminowych [28]. Ten korzystny profil działania brekspiprazolu wydaje się tłumaczyć, dlaczego ryzyko przerwania leczenia brekspiprazolem przez pacjentów jest niższe niż w wypadku innych leków przeciwpsychotycznych [29]. To z kolei przekłada się na skuteczność brekspiprazolu w zapobieganiu nawrotom schizofrenii. Dane z badania 52-tygodniowego wskazały, że różnica między grupą przyjmującą brekspiprazol i placebo dla ryzyka nawrotu choroby po jej wcześniejszym ustabilizowaniu wynosi 25 punktów procentowych (13,5% vs. 38,5%) [24]. Oznacza to, że wskaźnik NNT (*Number Needed to Treat*) dla brekspiprazolu w zapobieganiu nawrotom schizofrenii wynosi 4, jest to zatem leczenie bardzo skuteczne.

Oceniając skuteczność brekspiprazolu, należy zwrócić uwagę na stosowane dawki leku. W badaniach klinicznych ze zmiennym schematem dawkowania były one w górnym przedziale zarejestrowanych dawek i wynosiły 3,5–3,6 mg/d [23, 24, 30]. W badaniach klinicznych ze stałą dawką skuteczność stwierdzano dla najwyższej zarejestrowanej dawki 4 mg/d, podczas gdy dla dawki 2 mg/d uzyskiwano zmienne wyniki [20, 21]. Dane te świadczą o tym, że w wypadku brekspiprazolu lekarze powinni kierować się raczej zasadą stosowania maksymalnej dobrze tolerowanej dawki niż zasadą aplikowania dawki najniższej skutecznej (co jest konieczne w wypadku licznych neuroleptyków, których profil tolerancji i bezpieczeństwa jest znacznie mniej korzystny niż brekspiprazolu). Rezygnacja z najwyższych zarejestrowanych dawek brekspiprazolu powinna być rozważana tylko w razie występowania działań niepożądanych (np. akatyzi) lub przyjmowania przez pacjenta innych leków, które silnie hamują izoenzymy 2D6 lub 3A4 CYP-450. Należy też pamiętać o tym, że w celu poprawy rokowania i funkcjonowania pacjentów leczenie farmakologiczne powinno być prowadzone łącznie z leczeniem nefarmakologicznym [31].

Piśmiennictwo

1. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M, Beezhold J, Sartorius N. *Toward a new definition of mental health*. *World Psychiatry* 2015; 14(2): 231–233.
2. Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Stauffer V, Kinon BJ, Faries DE, Phillips GA i wsp. *Reasons for discontinuation and continuation of antipsychotics in the treatment of schizophrenia from patient and clinician perspectives*. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26(10): 2403–2410.
3. Bridges JFP, Beusterien K, Heres S, Such P, Sánchez-Covisa J, Nylander AG i wsp. *The treatment goals of people recently diagnosed with schizophrenia using best–worst scaling*. *Patient Prefer. Adherence* 2018; 12: 63–70.
4. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N i wsp. *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.
5. Harvey PD, Howanitz E, Parrella M, White L, Davidson M, Mohs RC i wsp. *Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: A comparison across treatment sites*. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155(8): 1080–1086.

6. Winton-Brown TT, Elanjithara T, Power P, Coentre R, Blanco-Polaina P, McGuire P. *Five-fold increased risk of relapse following breaks in antipsychotic treatment of first episode psychosis*. Schizophr. Res. 2017; 179: 50–56.
7. Diefenderfer LA, Iuppa C. *Brexpiprazole: A review of a new treatment option for schizophrenia and major depressive disorder*. Ment. Health Clin. 2017; 7(5): 207–212.
8. Kikuchi T, Maeda K, Suzuki M, Hirose T, Futamura T, McQuade RD. *Discovery research and development history of the dopamine D2 receptor partial agonists, aripiprazole and brexpiprazole*. Neuropsychopharmacol. Rep. 2021; 41(2): 134–143.
9. Watanabe Y, Yamada S, Otsubo T, Kikuchi T. *Brexpiprazole for the treatment of schizophrenia in adults: An overview of its clinical efficacy and safety and a psychiatrist's perspective*. Drug Des. Devel. Ther. 2020; 14: 5559–5574.
10. Hart XM, Schmitz CN, Gründer G. *Molecular imaging of dopamine partial agonists in humans: Implications for clinical practice*. Front. Psychiatry 2022; 13: 832209.
11. Letmaier M, Painold A, Holl AK, Grohmann R, Vergin H. *Severe psychotic exacerbation during combined treatment with aripiprazole/haloperidol after prior treatment with risperidone*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2012; 16(2): 153–156.
12. Seeman P. *All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2High receptors*. CNS Neurosci. Ther. 2011; 17(2): 118–132.
13. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Iwata N. *Aripiprazole vs. brexpiprazole for acute schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Psychopharmacology (Berl). 2020; 237(5): 1459–1470.
14. Ward K, Citrome L. *Brexpiprazole for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: An evidence-based review and place in therapy*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2019; 15: 247–257.
15. Wichniak A, Samochowiec J, Szulc A, Dudek D, Heitzman J, Janas-Kozik M i wsp. *The position statement of the Working Group of the Polish Psychiatric Association on the use of D2/D3 dopamine receptor partial agonists in the treatment of mental disorders*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(5): 941–966.
16. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G i wsp. *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(1): 64–77.
17. Andrade C. *Psychotropic drugs with long half-lives: Implications for drug discontinuation, occasional missed doses, dosing interval, and pregnancy planning*. J. Clin. Psychiatry 2022; 83(4): 22f14593.
18. Ganesh SV, Beunk L, Nikolik B, Weide van der J, Bet PM. *Therapeutic drug monitoring of psychotropics as a diagnostic tool for CYP2D6 poor metabolizer phenotype*. Ther. Drug Monit. 2021; 43(5): 672–680.
19. ChPL produktu leczniczego brekspiprazol (Rxulti) n.d. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180726141633/anx_141633_pl.pdf.
20. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD i wsp. *A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia*. Schizophr. Res. 2015; 164(1–3): 127–135.
21. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD i wsp. *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.

22. Correll CU, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C i wsp. *Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies*. Schizophr. Res. 2016; 174(1–3): 82–92.
23. Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK, Zhang P, Ouyang J, Weiller E i wsp. *Brexpiprazole in patients with schizophrenia: Overview of short-and long-Term phase 3 controlled studies*. Acta Neuropsychiatr. 2017; 29(5): 278–290.
24. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD i wsp. *Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2017; 20(1): 11–21.
25. Kane JM, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C i wsp. *Overview of short – and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia*. Schizophr Res. 2016; 174(1–3): 93–98.
26. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet 2022; 399(10327): 824–836.
27. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Lieberman JA, Bobo WV, Crystal S. *Comparative effectiveness of second-generation antipsychotic medications in early-onset schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2012; 38(4): 845–853.
28. Correll CU, He Y, Therrien F, MacKenzie E, Meehan SR, Weiss C i wsp. *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.
29. Hishimoto A, Yasui-Furukori N, Sekine D, Matsukawa M, Yamada S. *Treatment discontinuation among patients with schizophrenia treated with brexpiprazole and other oral atypical antipsychotics in Japan: A retrospective observational study*. Adv. Ther. 2022; 39(9): 4299–4314.
30. Marder SR, Eriksson H, Zhao Y, Hobart M. *Post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, active-reference 6-week study of brexpiprazole in acute schizophrenia*. Acta Neuropsychiatr. 2020; 32(3): 1–6.
31. Samochowiec J, Szulc A, Bienkowski P, Dudek D, Gałeczki P, Heitzman J i wsp. *Polish Psychiatric Association working group consensus statement on non-pharmacological methods in the treatment of negative symptoms of schizophrenia*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(4): 719–742.
32. Keks N, Hope J, Schwartz D, McLennan H, Copolov D, Meadows G. *Comparative tolerability of dopamine D2/3 receptor partial agonists for schizophrenia*. CNS Drugs 2020; 34(5): 473–507.

Adres: Adam Wichniak
III Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: wichniak@ipin.edu.pl

Otrzymano: 25.01.2023
Zrecenzowano: 6.05.2023
Otrzymano po poprawie: 12.06.2023
Przyjęto do druku: 15.07.2023