

Jiří Masopust

Pavel Mohr

Miloslav Kopeček

# Kariprazin

ANTIPSYCHOTIKUM (NEJEN) PRO LÉČBU  
NEGATIVNÍCH PŘÍZNAKŮ SCHIZOFRENIE



Galén

# **Kariprazin**

Antipsychotikum (nejen) pro léčbu negativních příznaků

Za podporu publikace děkujeme společnosti



GEDEON RICHTER

Health is our mission

Jiří Masopust

Pavel Mohr

Miloslav Kopeček

# Kariprazin

Antipsychotikum (nejen) pro léčbu  
negativních příznaků

Galén

## **Autoři**

prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.

*Psychiatrická klinika LF UK a FN, Neurologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové*

prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

*Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha*

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.

*Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha*

**Jiří Masopust, Pavel Mohr, Miloslav Kopeček**

## **KARIPRAZIN**

**Antipsychotikum (nejen) pro léčbu negativních příznaků**

Vydalo nakladatelství Galén, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5

ve spolupráci se společností Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o., Na Strži 65, 140 00 Praha 4

Editor nakladatelství Lubomír Houdek

Odpovědná redaktorka Helena Kuthanová

Dokumentace z archivu autorů

Typografie a sazba Petra Veverková

Tisk Tiskárna Glos, Nádražní 66, 513 01 Semily

Určeno odborné veřejnosti

G 401069

[www.galen.cz](http://www.galen.cz)

Podpořeno MZ ČR - RVO (FNHK, 00179906), Progres Q35 a Q40/15.

Všechna práva vyhrazena.

Tato publikace ani žádná její část nesmějí být reprodukovány, uchovávány v rešeršním systému nebo přenášeny jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu nakladatelství.

Pořadatelé, autoři a nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla. Nakladatel za ně nenese odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o doporučeném dávkování a kontraindikacích uvedených výrobcí v příbalovém letáku příslušného léčivého přípravku. Týká se to především přípravků vzácněji používaných nebo nově uváděných na trh.

V textu jsou používány ochranné obchodní známky léků a dalších produktů. Absence symbolů ochranných známek (\*, TM ap.) neznamená, že jde o nechráněné názvy a značky.

© Galén, 2021

**ISBN 978-80-7492-512-2**

## OBSAH

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Autoři .....                                                                              | 9  |
| <b>1 Úvod</b> .....                                                                       | 11 |
| <b>2 Antipsychotika a léčba schizofrenie</b> .....                                        | 13 |
| 2.1. Antipsychotika první generace .....                                                  | 15 |
| 2.2. Antipsychotika druhé generace .....                                                  | 17 |
| 2.3. Lékové formy antipsychotik .....                                                     | 20 |
| 2.4. Nežádoucí účinky antipsychotik .....                                                 | 23 |
| 2.5. Sledování tělesného zdraví .....                                                     | 24 |
| 2.6. Léčba schizofrenie .....                                                             | 28 |
| <b>3 Nenaplněné potřeby v léčbě schizofrenie</b> .....                                    | 33 |
| <b>4 Lékový profil kariprazinu</b> .....                                                  | 39 |
| 4.1. Charakteristika .....                                                                | 39 |
| 4.2. Farmakodynamika .....                                                                | 39 |
| 4.2.1. $D_3$ receptory .....                                                              | 43 |
| 4.2.2. $D_2$ receptory .....                                                              | 44 |
| 4.2.3. $5-HT_{2B}$ receptor .....                                                         | 44 |
| 4.2.4. $5-HT_{1A}$ receptor .....                                                         | 45 |
| 4.3. Farmakokinetika .....                                                                | 45 |
| 4.4. Interakce .....                                                                      | 47 |
| 4.5. Klinická účinnost kariprazinu .....                                                  | 47 |
| 4.5.1. Schizofrenie .....                                                                 | 47 |
| 4.5.2. Bipolární porucha .....                                                            | 59 |
| 4.5.3. Přídavná léčba depresivní poruchy .....                                            | 67 |
| 4.5.4. Post hoc analýzy účinnosti v dalších doménách<br>a ve specifických skupinách ..... | 69 |
| 4.6. Bezpečnost a snášenlivost .....                                                      | 71 |
| 4.7. Dávkování, způsob podávání a řešení nežádoucích účinků kariprazinu .....             | 73 |
| 4.8. Převod na kariprazin z jiného antipsychotika .....                                   | 75 |

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| <b>5 Negativní příznaky schizofrenie</b>                 | 82  |
| 5.1. Historie                                            | 82  |
| 5.2. Klinické vyšetření a hodnocení negativních příznaků | 87  |
| 5.3. Hodnoticí škály                                     | 90  |
| 5.4. Typologie negativních příznaků                      | 97  |
| 5.5. Patofyziologie negativních příznaků                 | 99  |
| <b>6 Léčba negativních příznaků schizofrenie</b>         | 102 |
| 6.1. Monoterapie antipsychotiky                          | 105 |
| 6.2. Augmentace dopaminergními farmaky                   | 107 |
| 6.2.1. Antagonisté a parciální agonisté dopaminu         | 107 |
| 6.2.2. Agonisté dopaminu                                 | 108 |
| 6.3. Augmentace serotoninergními farmaky                 | 108 |
| 6.4. Augmentace noradrenergními farmaky                  | 109 |
| 6.4.1. Antagonisté alfa-2 receptorů                      | 109 |
| 6.4.2. Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu     | 109 |
| 6.5. Terapie glutamátergními farmaky                     | 110 |
| 6.5.1. Antagonisté glutamátu                             | 110 |
| 6.5.2. Agonisté glutamátu                                | 111 |
| 6.6. Augmentace cholinergními látkami                    | 112 |
| 6.6.1. Inhibitory cholinesterázy                         | 112 |
| 6.6.2. Agonisté muskarinových a nikotinových receptorů   | 112 |
| 6.7. Augmentace protizánětlivými farmaky                 | 113 |
| 6.7.1. Nesteroidní antiflogistika                        | 113 |
| 6.7.2. N-acetylcystein                                   | 113 |
| 6.7.3. Minocyklin                                        | 113 |
| 6.8. Augmentace antioxidanty                             | 113 |
| 6.8.1. Nenasycené mastné kyseliny                        | 114 |
| 6.8.2. Ginkgo biloba                                     | 114 |
| 6.9. Augmentace hormony                                  | 114 |
| 6.9.1. Pohlavní hormony                                  | 114 |
| 6.9.2. Oxytocin                                          | 115 |

|                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6.10. Nefarmakologické intervence .....                                  | 115        |
| 6.10.1. Tělesná aktivita.....                                            | 115        |
| 6.10.2. Psychoterapeutické techniky a postupy .....                      | 116        |
| 6.10.3. Neinvazivní stimulační metody mozku.....                         | 117        |
| 6.11. Současný směr vývoje léků s účinností na negativní příznaky .....  | 119        |
| 6.12. Doporučený postup pro léčbu negativních příznaků schizofrenie..... | 119        |
| <b>7 Kariprazin v kontextu parciálních dopaminových agonistů.....</b>    | <b>125</b> |
| <b>8 Případová studie nemocných léčených kariprazinem .....</b>          | <b>131</b> |
| <b>9 Závěr .....</b>                                                     | <b>139</b> |
| Seznam kazuistik .....                                                   | 140        |
| Literatura .....                                                         | 141        |
| Seznam zkratk .....                                                      | 154        |



## AUTOŘI



prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.

*Psychiatrická klinika LF UK a FN, Neurologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové*



prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

*Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha*



MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.

*Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha*

## Spoluautoři

prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

*Psychiatrická klinika LF UK a FN,  
Hradec Králové*

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

*Psychiatrická klinika, 1. LF UK  
a VFN, Praha*

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, Ph.D.

*1. psychiatrická klinika UPJŠ LF  
a UNLP, Košice*

doc. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.

*Psychiatrická klinika LF MU  
a FN, Brno*



Obr. z kazuistiky na str. 37

## 1

## Úvod

Schizofrenie je heterogenní skupina onemocnění projevujících se pozitivními a negativními příznaky, emoční dysregulací a kognitivními poruchami. Dlouhodobé epidemiologické studie ukazují, že zatímco pozitivní příznaky mají tendenci se v čase zmírňovat, negativní symptomy zůstávají stabilní nebo se zvyšují. Cíle léčby schizofrenie se v průběhu času mění. Se zvyšováním nároků na výsledky léčby duševních nemocí se také stávají viditelnějšími nedostatky, problémy a chybějící služby v systému péče o duševně nemocné i limity dostupných intervencí. Rozdíl mezi očekáváním a realitou lze nazvat nenaplněnými potřebami („unmet needs“). V rámci farmakologické léčby se jedná především o problematickou adherenci, nežádoucí účinky (snášenlivost), nízkou účinnost antipsychotik na konkrétní symptomy, zejména negativní, kognitivní a depresivní příznaky. Pokud je naším cílem v léčbě schizofrenie dosažení úzdravy v podobě kvality života, sociálního a nezávislého fungování na úrovni obecné populace, pak jsou nedostatečné možnosti zlepšení negativních příznaků učebnicovým příkladem nenaplněné potřeby. Účinnost antipsychotik na negativní příznaky je obecně nízká. Nadějně se v této oblasti jeví kariprazin, parciální agonista  $D_2/D_3$  receptorů s preferenční vazbou k  $D_3$  receptorům, nedávno uvedený do klinické praxe. Vzhledem k tomu, že se jedná o moderní antipsychotikum s dobrou účinností a snášenlivostí a potenciálem pomoci zlepšit některé nenaplněné potřeby v léčbě schizofrenie, rozhodli jsme se kariprazinu věnovat tento text.

Na začátku monografie stručně shrneme současné možnosti antipsychotické terapie včetně rozdělení antipsychotik a zhodnocení jejich účinnosti a snášenlivosti. V další kapitole definujeme nenaplněné potřeby v léčbě schizofrenie. Ve farmakologickém profilu kariprazinu je uvedeno vše důležité – farmakologické vlastnosti, data o účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti a také praktická doporučení týkající se dávkování, způsobu použití a převodů z jiných antipsychotik.

Další kapitola se věnuje definici, patofyziologii, typologii a možnostem měření negativních symptomů schizofrenie. Na ni navazuje podrobný výčet možností léčby negativních příznaků včetně nového vodítka pro léčbu predominantních negativních symptomů. Do monografie jsme zařadili i stručný přehled parciálních dopaminových agonistů (aripiprazolu, brexpiprazolu a kariprazinu), jelikož se nejedná o zaměnitelné látky, ale o léky, které se liší v celé řadě charakteristik. Na závěr uvádíme kazuistickou sérii pacientů léčených kariprazinem, u nichž byla hodnocena psychopatologie, funkční schopnosti a prováděno sledování tělesného stavu. Jelikož v medicíně hrají důležitou roli klinické příběhy, text jsme obohatili případovými studiemi pacientů, kteří užívali kariprazin.

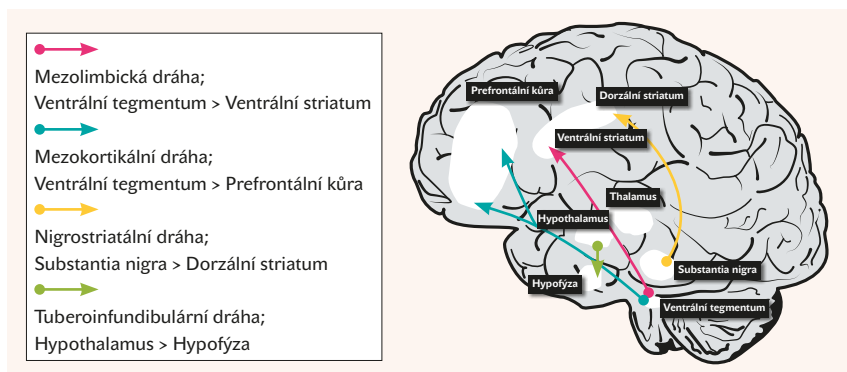
Věříme, že vám monografie pomůže v lepší orientaci, jak nejlépe pomoci nemocným schizofrenií.

## 2

# Antipsychotika a léčba schizofrenie

## ÚVOD

Antipsychotika (AP) jsou primárně určena pro léčbu psychóz. Charakterizuje je antipsychotické, antiagresivní a zklidňující působení. Antipsychotika jsou užívána také v léčbě bipolární poruchy, přídatné léčbě depresivních a úzkostných poruch, tlumení neklidu různé etiologie, s opatrností také v léčbě poruch chování u demencí. Podstatou jejich působení je blokáda postsynaptických dopaminových  $D_2$ / $D_3$  receptorů v mezolimbické (vede k redukci pozitivních příznaků), mezokortikální (může vést ke zhoršení negativních a kognitivních příznaků), nigrostriatální (extrapyramidové projevy) a tuberoinfundibulární (hyperprolaktinémie) oblasti se současnou blokadou presynaptických  $D_2$ / $D_3$  zakončení a po zhruba 12 týdnech depolarizační blokáda dopaminového systému (obr. 2.1.). Časně zahájení terapie antipsychotikem snižuje pravděpodobnost přechodu do chronicity, perzistence psychopatologie a rozvoje kognitivního postižení. Ovlivnění různých receptorů antipsychotiky a jejich klinické důsledky obsahuje přehledně tabulka 2.1.



Obr. 2.1. Dopaminergní nervové dráhy

Tab. 2.1. **Blokáda receptorů antipsychotiky a předpokládané klinické důsledky** (pokračování na další straně)

| Blokáda receptorů                    | Klinický projev                                                                                                        |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>D<sub>2</sub></b>                 |                                                                                                                        |
| • mezolimbicky a mezokortikálně      | • antipsychotický efekt                                                                                                |
| • nigrostriálně                      | • EPS                                                                                                                  |
| • tuberoinfundibulárně               | • zvýšení hladiny prolaktinu, blokáda sekrece FSH a LH                                                                 |
| <b>D<sub>2</sub> – autoreceptory</b> |                                                                                                                        |
| • zvýšení dopaminu prefrontálně      | • zlepšení negativních, kognitivních a depresivních příznaků                                                           |
| • zvýšení dopaminu striálně          | • pozitivní vliv na EPS                                                                                                |
| <b>5-HT<sub>2</sub></b>              |                                                                                                                        |
| • zvýšení dopaminu prefrontálně      | • zlepšení negativních, kognitivních a depresivních příznaků                                                           |
| • zvýšení dopaminu striálně          | • pozitivní vliv na EPS                                                                                                |
| <b>5-HT<sub>1A</sub></b>             |                                                                                                                        |
| • zvýšení dopaminu prefrontálně      | • anxiolytický efekt                                                                                                   |
|                                      | • zlepšení negativních, kognitivních a depresivních příznaků                                                           |
| <b>α<sub>1</sub></b>                 | • kardiovaskulární účinky (posturální hypotenze, synkopy, reflexní tachykardie, ovlivnění atrioventrikulárního vedení) |
|                                      | • sexuální účinky (snížení libida, poruchy erekce)                                                                     |
|                                      | • apatie, hypobulie                                                                                                    |
| <b>α<sub>2</sub></b>                 | • snížení až vymizení antihypertenzního účinku klonidinu a alfa-methyldopy                                             |
| <b>H<sub>1</sub></b>                 | • sedace                                                                                                               |
|                                      | • nárůst hmotnosti                                                                                                     |
|                                      | • hypotenze                                                                                                            |
| <b>H<sub>2</sub></b>                 | • snížení žaludeční sekrece                                                                                            |
| <b>M<sub>1</sub></b>                 | • nižší výskyt EPS                                                                                                     |
|                                      | • xerostomie                                                                                                           |
|                                      | • ztížená akomodace                                                                                                    |
|                                      | • zácpa, retence moči, paralytický ileus                                                                               |
|                                      | • sinusová tachykardie                                                                                                 |
|                                      | • negativní vliv na kognici                                                                                            |

(Pokračování tab. 2.1.)

| Blokáda receptorů | Klinický projev                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------|
| SRI               | • potenciálně antidepresivní a anxiolytický efekt |
|                   | • gastrointestinální potíže                       |
|                   | • sexuální dysfunkce                              |
|                   | • EPS                                             |
|                   | • možné zvýšení úzkosti                           |
| NRI               | • potenciálně antidepresivní a anxiolytický efekt |
|                   | • třes                                            |
|                   | • tachykardie                                     |

5-HT<sub>2</sub> – serotoninový 5-HT<sub>2</sub> receptor; 5-HT<sub>1A</sub> – serotoninový 5-HT<sub>1A</sub> receptor; α<sub>1</sub> – alfa-1-adrenergní receptor; α<sub>2</sub> – alfa-2-adrenergní receptor; D<sub>2</sub> – dopaminový D<sub>2</sub> receptor; EPS – extrapyramidové příznaky; H<sub>1</sub> – histaminový receptor podtyp H<sub>1</sub>; H<sub>2</sub> – histaminový receptor podtyp H<sub>2</sub>; M<sub>1</sub> – muskarinový receptor podtyp M<sub>1</sub>; NRI – inhibice noradrenergního transportéru; SRI – inhibice serotoninového transportéru

V současné době tuto skupinu léků dělíme na antipsychotika první generace (AP1G) (klasická) a druhé generace (AP2G) (atypická). Toto dělení je do velké míry umělé. Původní představa, že AP1G mají vyšší výskyt extrapyramidových příznaků (EPS), hyperprolaktinémie a jsou méně účinná ve srovnání s AP2G, platí pouze pro některé preparáty. Ve skutečnosti se jedná o velmi heterogenní skupiny z pohledu účinnosti a výskytu nežádoucích účinků.

## 2.1. Antipsychotika první generace

Bazální AP mají silný sedativní účinek a dávkují se ve stovkách miligramů. Relativně méně blokují D<sub>2</sub> receptory a působení na histaminových, cholinergních a alfa-adrenergních receptorech je příčinou odpovídajících nežádoucích účinků. Incizivní AP dávkujíme v jednotkách miligramů. Silná blokáda D<sub>2</sub> receptorů mj. způsobuje výrazné extrapyramidové projevy (parkinsonské příznaky, dystonie, akatizie). Ostatní receptory blokují minimálně. Dalšími nežádoucími účinky AP1G jsou hyperprolaktinémie, anticholinergní účinky, antihistaminové příznaky, adrenolytické účinky, kardiovaskulární komplikace (ortostatická hypotenze, tachykardie, prodloužení QTc intervalu na EKG), krevní dyskrázie, hepatotoxické projevy či epileptogenní účinek. Přehled antipsychotik první generace je uveden v tabulkách 2.2. a 2.3.

Tab. 2.2. Přehled antipsychotik první generace

| Chemická skupina                                         | Generické označení                                      |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Sedativní (bazální, nízkopotentní) antipsychotika</b> |                                                         |
| fenothiaziny                                             | chlorpromazin, levomepromazin, thioridazin, periciazin  |
| thioxanteny                                              | chlorprothixen, zuclopentixol                           |
| <b>Incizivní (vysokopotentní) antipsychotika</b>         |                                                         |
| fenothiaziny                                             | perfenazin, prochlorperazin, flufenazin, trifluoperazin |
| thioxanteny                                              | flupentixol                                             |
| butyrofenony                                             | haloperidol, melperon                                   |
| difenylbutylpiperidiny                                   | pimozid, fluspirilen, penfluridol                       |
| perathiepy                                               | oxyprotepin                                             |

Tab. 2.3. Antipsychotika první generace používaná v současné době v České republice (pokračování na další straně)

| Preparát         | Léková forma           | Dávkovací rozmezí                 | Charakteristika                                                                                                    |
|------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sedativní</b> |                        |                                   |                                                                                                                    |
| levomepromazin   | tbl., inj.             | 12,5–600 mg/den                   | výrazný sedativní efekt, léčba akutního neklidu                                                                    |
| chlorprothixen   | tbl.                   | 15–600 mg/den                     | sedativní efekt, v nižších dávkách anxiolytické účinky                                                             |
| zuclopentixol    | tbl., inj., depot inj. | 25–100 mg/den<br>50–200 mg/týden* | léčba akutního psychotického neklidu a agresivity, dostupná semidepotní injekční forma (2–3 dny) i depotní injekce |
| <b>Incizivní</b> |                        |                                   |                                                                                                                    |
| flufenazin       | depot inj.             | 1–12,5 mg/týden*                  | užíván v depotní formě pro udržovací léčbu                                                                         |
| flupentixol      | tbl., depot inj.       | 1–3 mg/den<br>10–20 mg/týden*     | nízký sedativní efekt, dostupná depotní forma, mírný antidepresivní efekt                                          |

(Pokračování tab. 2.3.)

| Preparát    | Léková forma                | Dávkovací rozmezí               | Charakteristika                                                                               |
|-------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| haloperidol | tbl., gtt, inj., depot inj. | 1,5–10 mg/den<br>5–25 mg/týden* | vysoká účinnost na pozitivní příznaky, agitovanost a agresivitu, nemá výrazný sedativní efekt |
| melperon    | tbl.                        | 25–200 mg/den                   | vhodný zejména pro léčbu poruch chování u demencí                                             |

\*dávka pro depotní formu

## 2.2. Antipsychotika druhé generace

Antipsychotika druhé generace oproti starším preparátům blokují  $D_2$  a  $D_3$  receptory extrastriatálně selektivně. Obsazenost  $D_2$  receptorů ve striatu nad 60 % znamená antipsychotický účinek. Při obsazenosti nad 80 % se již objevují extrapyramidové příznaky. Celkově jsou AP2G vysoce účinná a ve srovnání s první generací lépe snášena. V současné době jsou to léky první volby v terapii psychóz. Rozdělení AP2G a jejich charakteristiky viz tabulky 2.4. a 2.5.

Tab. 2.4. Rozdělení antipsychotik druhé generace podle mechanismu účinku a jejich receptorový profil (pokračování na další straně)

| Farmakodynamický účinek                                   | Antipsychotika | Blokáda receptorů |                   |            |                |   |
|-----------------------------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|------------|----------------|---|
|                                                           |                | $D_2$             | 5-HT <sub>2</sub> | $\alpha_1$ | H <sub>1</sub> | M |
| selektivní antagonisté dopaminových $D_2/D_3$ receptorů   | amisulprid     | +                 |                   |            |                |   |
|                                                           | sulpirid       | +                 |                   |            |                |   |
|                                                           | lurasidon      | +                 | +                 |            |                |   |
|                                                           | ziprasidon     | +                 | +                 | +          | ±              |   |
| antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů (SDA) | iloperidon     | +                 | +                 | +          |                |   |
|                                                           | sertindol      | +                 | +                 | +          |                |   |
|                                                           | risperidon     | +                 | +                 | +          | ±              |   |
|                                                           | paliperidon    | +                 | +                 | +          | ±              |   |
|                                                           | loxapin        | +                 | +                 | +          | +              |   |

(Pokračování tab. 2.4.)

| Farmakodynamický účinek              | Antipsychotika | Blokáda receptorů |                   |                |                |   |
|--------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|---|
|                                      |                | D <sub>2</sub>    | 5-HT <sub>2</sub> | α <sub>1</sub> | H <sub>1</sub> | M |
| multireceptoroví antagonisté (MARTA) | asenapin       | +                 | +                 | +              | +              | + |
|                                      | quetiapin      | +                 | +                 | +              | +              |   |
|                                      | zotepin        | +                 | +                 | +              | +              |   |
|                                      | olanzapin      | +                 | +                 | +              | +              | + |
|                                      | klozapin       | +                 | +                 | +              | +              | + |
| parciální dopaminoví agonisté        | aripiprazol    | +                 | ±                 |                |                |   |
|                                      | brexpiprazol   | +                 | +                 | +              |                |   |
|                                      | kariprazin     | +                 | +                 |                |                |   |

5-HT<sub>2</sub> – serotoninové S<sub>2</sub>; α<sub>1</sub> – alfa-1-adrenergní; D<sub>2</sub> – dopaminové; H<sub>1</sub> – histaminové; M – muskarinovéTab. 2.5. **Stručná charakteristika a dávkování antipsychotik druhé generace** (pokračování na další straně)

| Preparát     | Léková forma    | Dávkovací rozmezí                | Poznámky                                                                                                                                                                  |
|--------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| amisulprid   | tbl.            | 200–800 mg/den                   | vysoká účinnost na pozitivní symptomy, ale také negativní, depresivní a kognitivní příznaky                                                                               |
| aripiprazol  | tbl., inj., LAI | 15–30 mg/den<br>75–100 mg/týden* | první parciální agonista D <sub>2</sub> receptorů, šetrný z hlediska nárůstu hmotnosti, metabolických příznaků, hladiny prolaktinu a sedace                               |
| brexpiprazol | tbl.            | 2–4 mg/den                       | parciální agonista D <sub>2</sub> receptorů, šetrný z hlediska nárůstu hmotnosti, metabolických příznaků, hladiny prolaktinu a sedace                                     |
| klozapin     | tbl.            | 100–900 mg/den                   | nejúčinnější antipsychotikum, určen zejména pro léčbu farmakorezistentních stavů, účinný v léčbě agresivity, snižuje riziko suicidia, riziko závažných nežádoucích účinků |

(Pokračování tab. 2.5., dokončení na další straně)

| Preparát    | Léková forma    | Dávkovací rozmezí                  | Poznámky                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|-----------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| kariprazin  | tbl.            | 1,5–6 mg/den                       | parciální agonista $D_2/D_3$ receptorů s preferenční vazbou k $D_3$ , má prokázanou účinnost v léčbě převažujících negativních příznaků oproti risperidonu, šetrný z hlediska nárůstu hmotnosti, metabolických příznaků, hladiny prolaktinu a sedace |
| lurasidon   | tbl.            | 40–160 mg/den                      | účinný v léčbě schizofrenie a bipolární deprese, kardiometabolicky šetrný                                                                                                                                                                            |
| olanzapin   | tbl., inj., LAI | 5–20 mg/den<br>75–150 mg/týden*    | patří mezi nejúčinnější antipsychotika, limitací je nárůst hmotnosti, metabolické příznaky a sedace                                                                                                                                                  |
| paliperidon | tbl., LAI       | 3–12 mg/den<br>6,25–37,5 mg/týden* | aktivní metabolit risperidonu, stabilní plazmatická hladina a dávkování jednou denně díky tbl. s postupným uvolňováním, vylučován ledvinami, nízké riziko interakcí                                                                                  |
| quetiapin   | tbl.            | 300–800 mg/den                     | dostupný také ve formě s postupným uvolňováním, více používán v léčbě bipolární poruchy než schizofrenie, šetrný z hlediska EPS, má aktivní metabolit s antidepresivním účinkem                                                                      |
| risperidon  | tbl., sol., LAI | 2–6 mg/den<br>12,5–25 mg/týden*    | určen pro léčbu schizofrenie, mánie, poruch chování u demencí i dětského věku (nad 5 let), dostupný ve formě tablet, roztoku i depotních injekcí                                                                                                     |
| sertindol   | tbl.            | 4–24 mg/den                        | omezením pro větší rozšíření je nutnost kontrol EKG pro riziko prodloužení QTc intervalu                                                                                                                                                             |
| sulpirid    | tbl.            | 50–800 mg/den                      | používán také k léčbě funkčního dyspeptického syndromu                                                                                                                                                                                               |

(Dokončení tab. 2.5.)

| Preparát   | Léková forma | Dávkovací rozmezí | Poznámky                                                                              |
|------------|--------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| ziprasidon | tbl., inj.   | 40–160 mg/den     | metabolicky šetrný preparát, druhá volba pro riziko mírného prodloužení QTc intervalu |
| zotepin    | tbl.         | 75–300 mg/den     | lék na pomezí AP1G a AP2G, není příliš rozšířen                                       |

\*dávka u LAI formy

EPS – extrapyramidové příznaky; LAI – dlouhodobě působící injekční forma

### 2.3. Lékové formy antipsychotik

V prvním kroku využíváme perorální cestu podání antipsychotik ve formě tablet. Zajištění adherence a urychlení nástupu účinku může zajistit roztok (haloperidol, risperidon, tiaprid) nebo tablety rozpustné v ústech (olanzapin, risperidon). Zejména při léčbě akutních stavů a nespolupráci nemocných lze krátkodobě podávat antipsychotika v injekční formě (haloperidol, levomepromazin, aripiprazol, olanzapin). V současné době není u nás dostupný prášek pro inhalaci (loxapin). Tablety s prodlouženým uvolňováním podávané jednou denně (quetiapin XR, paliperidon) jsou vhodné ke zlepšení adherence a komfortu nemocných.

Indikací dlouhodobě působících injekčních antipsychotik (LAI) je udržovací léčba u nemocných s psychotickými poruchami, zejména schizofrenií, u kterých dochází k opakovaným recidivám nemoci spojeným s částečnou nebo úplnou nonadherencí. LAI jsou používána také u nemocných s afektivními poruchami, zejména bipolární poruchou s častým výskytem manických nebo smíšených epizod, k léčbě některých forem sexuálních deviací s nebezpečím agresivního chování a poruch osobnosti. Lékem první volby jsou u nemocných s nízkou adherencí k léčbě perorálními formami antipsychotik ochotných docházet k aplikacím injekčních forem nebo u pacientů, kteří sami preferují tuto formu medikace. Dále u nemocných agresivních v rámci recidivy nemoci, kde nelze předpokládat pravidelné užívání perorálních forem antipsychotik ani kontrolu tohoto užívání. Využíváme je také při malabsorpci z gastrointestinálního traktu nebo odchylkách v metabolismu. V těchto případech pomocí perorální formy

nelze dosáhnout potřebné plazmatické koncentrace antipsychotik nebo jejich aktivních metabolitů. Tabulka 2.6. shrnuje některé výhody LAI oproti antipsychotikům v perorální formě. Tabulka 2.7. obsahuje v současné době u nás dostupná LAI.

Tab. 2.6. **Některé výhody dlouhodobě působící injekční formy (LAI) oproti perorální formě antipsychotik**

- vyšší stabilita plazmatických koncentrací
- více konzistentní biologická dostupnost
- přehled o adherenci
- zlepšení farmakokinetického profilu léku
- vyšší účinnost v prevenci relapsů a rehospitalizací
- nižší incidence nežádoucích účinků

Tab. 2.7. **Základní charakteristiky dlouhodobě působících antipsychotik**

| Preparát               |    | Maximální koncentrace (dny) | Biologický poločas (dny) | Stabilní plazmatická koncentrace (týdny) | Obvyklá jednorázová dávka (mg) | Interval dávkování (týdny) |
|------------------------|----|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| haloperidol-dekanoát   |    | 7                           | 21                       | 14                                       | 25–150                         | 2–4                        |
| zukupentixol-dekanoát  |    | 4–9                         | 14                       | 12                                       | 100–400                        | 2–4                        |
| flupentixol-dekanoát   |    | 3–7                         | 17                       | 9                                        | 20–80                          | 2–4                        |
| flufenazin-dekanoát    |    | 1                           | 7–14                     | 8                                        | 12,5–75                        | 2–5                        |
| risperidon mikrosféry  |    | 28                          | 4–6                      | 8                                        | 25–50                          | 2                          |
| olanzapin-pamoát       |    | 2–4                         | 14–28                    | 12                                       | 150–300                        | 2–4                        |
| aripiprazol monohydrát |    | 5–7                         | 30–46                    | 20                                       | 300–400                        | 4                          |
| paliperidon-palmitát   | 1M | 13–17                       | 25–49                    | 20                                       | 75–150                         | 4                          |
|                        | 3M | 23–34                       | 84–95 (D)<br>118–139 (G) | 52                                       | 175–525                        | 12                         |

1M – jednoměsíční intramuskulární injekce; 3M – tříměsíční intramuskulární injekce; D – aplikace do deltového svalu; G – aplikace do gluteálního svalu

Tab. 2.8. Relativní frekvence nejčastějších nežádoucích účinků antipsychotik

| Lék            | Sedace | Váhový přírůstek | Diabetes | Dyslipidemie | EPS/akatie | Anticholinergní účinky | Hypotenze | QTc interval | Elepace prolaktinu |
|----------------|--------|------------------|----------|--------------|------------|------------------------|-----------|--------------|--------------------|
| amisulprid     | +/-    | +/-              | +        | -            | +          | -                      | -         | ++           | +++                |
| aripiprazol    | -      | -                | -        | -            | +/-        | -                      | +/-       | -            | -                  |
| asenapin       | +      | ++               | +/-      | ++           | +/-        | -                      | +         | +            | +/-                |
| brexpiprazol   | -      | +                | -        | -            | +/-        | -                      | -         | -            | -                  |
| flupenthixol   | +/-    | ++               | +        | ?            | ++         | ++                     | +         | +            | +++                |
| flufenazin     | +      | +                | +        | ?            | +++        | ++                     | +         | +            | +++                |
| haloperidol    | +      | -                | +/-      | -            | +++        | +                      | +         | + i.v.       | +++                |
| chlorpromazin  | +++    | +++              | ++       | +++          | ++         | ++                     | +++       | ++           | +                  |
| kariprazin     | -      | +/-              | -        | -            | +/-        | -                      | -         | -            | -                  |
| klozapin       | +++    | +++              | +++      | +++          | -          | +++                    | +++       | +            | -                  |
| loxapin        | ++     | +                | +        | ?            | +++        | +                      | ++        | -            | +++                |
| lurasidon      | +/-    | +/-              | +/-      | -            | +          | -                      | -         | -            | +                  |
| olanzapin      | ++     | +++              | +++      | +++          | +/-        | +                      | +         | +            | +                  |
| paliperidon    | -      | +                | +        | +            | +          | +                      | ++        | +/-          | +++                |
| quetiapin      | ++     | ++               | ++       | +++          | -          | +                      | ++        | +            | -                  |
| risperidon     | +      | ++               | +        | +            | +          | +                      | ++        | +            | +++                |
| sertindol      | -      | +++              | +/-      | -            | -          | -                      | +         | +++          | +                  |
| sulpirid       | -      | +                | +        | ?            | +          | -                      | -         | -            | +++                |
| ziprasidon     | +      | -                | -        | +            | +          | -                      | +         | ++           | -                  |
| zotepin        | +++    | +++              | +++      | +++          | +          | +                      | +/-       | ++           | -                  |
| zuclopenthixol | +++    | ++               | +        | ?            | ++         | ++                     | +         | ?            | +++                |

+++ vysoká incidence nebo závažnost; ++ střední; + nízká; +/- zřídka; - velmi vzácná; ? málo informací nebo žádné informace; i.v. - intravenózní podání

## 2.4. Nežádoucí účinky antipsychotik

AP jsou heterogenní skupinou nejen z hlediska účinnosti, ale zejména výskytu nežádoucích účinků (tab. 2.8.). Při jejich výskytu často postačí snížit dávku léku nebo užít medikaci korigující nežádoucí projevy (např. biperiden u extrapyramidových příznaků). V některých případech se nevyhneme nutnosti změnit antipsychotikum za jiné, ke konkrétnímu účinku šetrnější (tab. 2.9.). K tomuto kroku lze přistoupit po pečlivém zvážení poměru rizika ponechání současného stavu a změny antipsychotika.

Tab. 2.9. **Doporučení pro změnu antipsychotika z důvodu špatné snášenlivosti** (upraveno dle Taylor et al., 2018) (pokračování na další straně)

| Nežádoucí účinek                                                        | Doporučené antipsychotikum                             | Další možnost                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| akutní extrapyramidové příznaky (dystonie, parkinsonismus, bradykineze) | aripiprazol<br>olanzapin<br>quetiapin                  | brexpiprazol<br>kariprazin<br>klozapin<br>ziprasidon                                        |
| akatie                                                                  | olanzapin<br>quetiapin                                 | klozapin                                                                                    |
| dyslipidemie                                                            | amisulprid<br>aripiprazol<br>ziprasidon                | brexpiprazol<br>kariprazin                                                                  |
| porucha glukózové tolerance                                             | amisulprid<br>aripiprazol<br>ziprasidon                | brexpiprazol<br>haloperidol<br>kariprazin                                                   |
| hyperprolaktinemie                                                      | aripiprazol<br>brexpiprazol<br>kariprazin<br>quetiapin | klozapin<br>olanzapin<br>ziprasidon                                                         |
| posturální hypotenze                                                    | amisulprid<br>aripiprazol                              | brexpiprazol<br>haloperidol<br>kariprazin<br>sulpirid                                       |
| prodloužení QTc intervalu                                               | aripiprazol<br>brexpiprazol<br>kariprazin              | monoterapie antipsychotikem v nízké dávce (pokud není kontraindikováno při prodloužení QTc) |

(Pokračování tab. 2.9.)

| Nežádoucí účinek   | Doporučené antipsychotikum                                                       | Další možnost                          |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| sedace             | amisulprid<br>aripirazol<br>brexpiprazol<br>kariprazin<br>risperidon<br>sulpirid | haloperidol<br>ziprasidon              |
| sexuální dysfunkce | aripirazol<br>quetiapin                                                          | brexpiprazol<br>kariprazin<br>klozapin |
| tardivní dyskineze | klozapin                                                                         | aripirazol<br>olanzapin<br>quetiapin   |
| nárůst hmotnosti   | amisulprid<br>aripirazol<br>haloperidol<br>ziprasidon                            | brexpiprazol<br>kariprazin             |

QTc – korigovaný QT interval na EKG

## 2.5. Sledování tělesného zdraví

Nemocní schizofrenií mají oproti obecné populaci vyšší prevalenci kardiometabolických rizikových faktorů, což významně přispívá k jejich zvýšené mortalitě. Příčinou jsou vrozené dispozice, nezdravý životní styl, projevy onemocnění, snížená dostupnost lékařské péče a podávání antipsychotik. Nutnost monitorování tělesného zdraví včetně sledování kardiometabolických rizikových faktorů je součástí doporučených postupů v léčbě schizofrenie u nás i v zahraničí. Intervence jsou nefarmakologické (zaměřené na zdravý životní styl) i farmakologické. Při výskytu kardiometabolických účinků antipsychotik je jednou z možností změna za méně rizikový preparát.

Tabulka 2.10. shrnuje riziko nárůstu hmotnosti a vzniku metabolických příznaků při podávání jednotlivých antipsychotik. Doporučené postupy psychiatrické péče (nejnovější revize z roku 2020) se tématu sledování tělesného stavu u pacientů se závažnými duševními poruchami (schizofrenie, bipolární porucha, deprese) podrobně věnují. Nejdůležitější zásady obsahuje tabulka 2.11. Tato vyšetření nemusí

Tab. 2.10. Metabolické riziko při léčbě antipsychotiky

| Riziko  | Antipsychotika                                                                                                |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| vysoké  | klozapin<br>olanzapin                                                                                         |
| střední | quetiapin<br>risperidon                                                                                       |
| mírné   | iloperidon<br>sertindol                                                                                       |
| nízké   | amisulprid<br>aripiprazol<br>asenapin<br>brexpiprazol<br>haloperidol<br>kariprazin<br>lurasidon<br>ziprasidon |

Tab. 2.11. Doporučení pro sledování tělesných parametrů u pacientů se závažnými duševními poruchami (pokračování na další straně)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Osobní a rodinná anamnéza<br>KVO onemocnění, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypertenze, náhlá srdeční smrt < 40 let věku v rodině.<br>Informace o užívání předepsaných i nepředepsaných léků, kouření, spotřebě alkoholu a užívání jiných návykových látek, pohybu a stravovacích návyků. | Minimálně 1× ročně aktualizovat anamnestická data.                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Hmotnost, obvod pasu, BMI</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Laboratorní vyšetření</b><br>(na lačno)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>glykemie</li> <li>cholesterol, LDL, HDL, triglyceridy</li> </ul>                                                                                                                                       | Vyšetření provést před započatím antipsychotické léčby a nasazením sedativních antidepresiv, při normálních hodnotách opakovat po 6, 12 týdnech léčby, dále 1× ročně. V případě patologických hodnot a vysokého kardiometabolického rizika další postup konzultovat s příslušným specialistou. |
| <b>Krevní tlak, pulz</b><br>(ev. poslechové vyšetření hrudníku)                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

(Pokračování tab. 2.11., dokončení na další straně)

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C-reaktivní protein (CRP)</b>                                        | Kontrolovat vždy při tělesné teplotě nad 38 °C a léčbě antipsychotiky. Dále před započítím léčby klozapinem a dále 7., 14., 21. a 28. den po nasazení klozapinu. Spolu s tropoinem I se provádí jako screening myokarditidy / závažné pneumonie či jiného zánětu. Při CRP nad 100 mg/l snížit přechodně klozapin na ½ dávky, protože CRP inhibuje metabolismus klozapinu v játrech.                                                                                                                                                                                          |
| <b>D-dimery</b>                                                         | Vždy v případě jednostranného otoku či bolestivosti končetiny při léčbě antipsychotiky.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>EKG</b>                                                              | Před započítím léčby psychofarmaky, dále 1× ročně nebo při klinických potížích. V případě léků zvyšujících riziko prodloužení QTc (např. sertindol) častěji dle SPC.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Funkce štítné žlázy (TSH)</b>                                        | U všech afektivních a kognitivních poruch před zahájením první léčby, při léčbě lithiem před nasazením a po 3 měsících po nasazení a dále 1× ročně.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Jaterní testy (ALT, AST, GMT, AP)</b>                                | Před zahájením léčby psychofarmaky metabolizovanými játry, při známé jaterní poruše, první afektivní, psychotické a kognitivní poruše nebo u jedinců nad 60 let. Kontroly 1× ročně. Při léčbě valproátem, karbamazepinem, agomelatinem častěji dle SPC. Při klinických příznacích hepatopatie častěji dle klinického obrazu.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Kostní denzitometrie</b>                                             | Při přítomnosti rizikových faktorů pro osteoporózu (např. dlouhodobá hyperprolaktinémie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Krevní obraz**</b>                                                   | Před započítím léčby, dále 1× ročně (není-li v SPC uvedeno jinak, např. u karbamazepinu či valproátu) nebo při klinických potížích.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ledvinné funkce (koncentrace kreatininu, urey, minerálů – Na, K)</b> | Zejména při podávání psychofarmak vylučovaných ledvinami (amisulprid, gabapentin, lithium, melperon, memantin, milnacipran, paliperidon, sulpirid, tiaprid), u jedinců se známou ledvinnou poruchou, s kognitivními poruchami či nad 60 let. Před započítím léčby, dále 1× ročně (není-li v SPC uvedeno jinak) nebo při klinických potížích. Před nasazením lithia je mimo stanovení hladiny močoviny a kreatininu v séru nutné provést clearance kreatininu a glomerulární filtraci a stanovení koncentrace kalcia. Clearance kreatininu a kalcemie se kontroluje 1× ročně. |
| <b>Prolaktin*</b>                                                       | V případě klinických projevů hyperprolaktinémie (galaktorhea, gynekomastie, amenorhea, sex. dysfunkce, neschopnost otěhotnět, patologické zlomeniny, osteoporóza) u pacientů léčených AP1G, risperidonem, amisulpridem, sulpiridem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

(Dokončení tab. 2.11.)

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Těhotenský test</b> | Zvážit před nasazením psychofarmak.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Troponin I</b>      | Mimo klidových bolestí na hrudi a klidové dušnosti odebráme před započítím léčby klopazinem a dále 7., 14., 21. a 28. den po nasazení klopazinu. Spolu s CRP se provádí v rámci screeningu myokarditidy / závažné pneumonie při léčbě klopazinem. Při významné elevaci troponinu > 2× horního rozmezí normy zvážit vysazení klopazinu. |

\*Odběr na hladinu prolaktinu provádíme dále před započítím léčby, jestliže je potřeba získat referenční hodnotu (sexuální dysfunkce, abnormality v reprodukčním systému).

\*\*Při léčbě klopazinem monitorovací systém zaměřen na počet leukocytů a neutrofilů: prvních 18 týdnů léčby odběr 1× týdně, dále 1× měsíčně po celou dobu léčby.

BMI – body mass index (BMI = tělesná hmotnost v kg / tělesná výška v metrech na druhou); EKG – elektrokardiogram; HDL – lipoprotein vysoké density; KVO – kardiovaskulární onemocnění; LDL – lipoprotein nízké density; SPC – souhrn údajů o přípravku

provádět psychiatr, ale měl by znát níže uvedené parametry v určených intervalech alespoň z komunikace s praktickým lékařem, internistou či jinými specialisty.

Vzhledem k vysoké morbiditě a mortalitě je nutné identifikovat jedince s vysokým kardiometabolickým rizikem (tab. 2.12.). U těchto pacientů je nutné vyšetření internistou a případné terapeutické intervence.

Tab. 2.12. **Definice vysokého kardiometabolického rizika**

- pacienti s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním
- pacienti s diabetes mellitus
- pacienti s chronickým onemocněním ledvin
- pacienti s familiární hypercholesterolemií
- pacienti s obezitou s BMI  $\geq 35$
- asymptomatictí jedinci, u kterých je vysoké nebo velmi vysoké ( $\geq 5\%$ ) riziko fatální kardiovaskulární příhody v příštích deseti letech (tzv. SCORE\*)
- pacienti se zvýšenými hodnotami izolovaných rizikových faktorů (celkový cholesterol: 8 mmol/l, LDL-cholesterol: 6 mmol/l, krevní tlak: 180/110 mmHg a vyšší)

\*SCORE – metoda ke stanovení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin v příštích 10 letech na základě několika faktorů (věk, pohlaví, kouření, hodnota systolického krevního tlaku, hladina cholesterolu). Tabulka je dostupná v Doporučených postupech psychiatrické péče: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>.

## 2.6. Léčba schizofrenie

Základem léčby je podávání antipsychotika. Všechna antipsychotika mají prokázanou účinnost v **akutní léčbě** schizofrenie. Zatím nemáme k dispozici objektivní markery predikující celkovou efektivitu jednotlivých antipsychotik. AP pro konkrétního pacienta tedy volíme podle jednoduchých charakteristik (klinický obraz, komorbidita, citlivost k nežádoucím účinkům, preference pacienta). Preferujeme AP2G před AP1G. Antipsychotikum titrujeme do minimální účinné dávky a upravujeme ji podle efektu a snášenlivosti. Po 2–3 týdnech komplexně zhodnotíme léčbu. Pokud není dostatečný efekt, navýšíme dávku antipsychotika. Při absenci efektu lze změnit antipsychotikum i po 2 týdnech terapie. Při nesnášenlivosti provedeme změnu antipsychotika (viz tab. 2.9.). Změna antipsychotik z důvodu neúčinnosti by měla nastat po 4–6týdenním pokusu s dostatečně vysokou dávkou léku a nutné je ověřit adherenci. V případě nedostatečné adherence volíme formu dlouhodobě působícího injekčního antipsychotika. V praxi často používané navýšení dávky nad maximální doporučenou nebo kombinace více antipsychotik (kromě kombinace s klozapinem) nemá oporu v důkazech z řádných studií. Při neúčinnosti dvou antipsychotik s různým mechanismem účinku podávaných po sobě v dostatečných dávkách adekvátní dobu je namísto nasazení klozapinu. Klozapin je účinnější než ostatní antipsychotika i v případě farmakorezistentní schizofrenie. V poslední době je diskutováno posunutí klozapinu do 2. linie léčby. K tomu přispěly i výsledky studie OPTiMiSE (Optimization of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe), ukazující, že při nedostatečném efektu amisulpridu při léčbě první epizody nepřinesla významný užitek změna za olanzapin, než pacienti dostali ve třetí fázi klozapin.

Při relapsu onemocnění je nutné pátrat po příčinách (nonadherence, ztráta účinnosti antipsychotika, abúzus návykových látek, psychosociální faktory). Od toho se odvíjí terapeutický postup (úprava dávky, nasazení antipsychotika, volba LAI, změna antipsychotika, detoxifikace + léčba duální diagnózy, krizová intervence). Psychofarmakologickou léčbu je nutné již od počátku doplnit o psychosociální intervence.

**Stabilizační fáze** léčby navazuje na akutní fázi a trvá 3–6 měsíců. Cílem je upevnění terapeutického vztahu, udržení a stabilizace remise, podpora náhledu a spolupráce, redukce nebo odstranění negativních, kognitivních, afektivních

a reziduálních pozitivních příznaků, adaptace nemocného na život v komunitě, zvládání zátěžových situací a sociálních deficitů.

Antipsychotika (AP1G a AP2G) jsou účinná v prevenci relapsu, rehospitalizací a násilného/agresivního chování oproti placebo, NNT (number needed-to-treat) = 3, 5, 11. Některá AP2G mohou být účinnější v prevenci relapsu než AP1G. Dlouhodobě působící injekční antipsychotika jsou účinnější v prevenci relapsu než perorální AP.

Pacienti po první epizodě schizofrenie většinou potřebují nižší udržovací dávku antipsychotika než nemocní s více epizodami. Ve stabilizační fázi je doporučeno pokračovat v dávce, která byla účinná v akutní fázi. V udržovací fázi dávku volíme s přihlédnutím k nežádoucím účinkům tak, aby byla zachována dobrá kontrola relapsu. Některé nežádoucí účinky jsou závislé na dávce. Nejsou data podporující použití nižších než standardních dávek antipsychotik. Velmi nízké dávky AP zvyšují riziko relapsu. Při léčbě schizofrenie je nutné identifikovat a řešit specifické situace (deprese, abúzus, nonadherence, negativní příznaky, kognitivní příznaky, reziduální pozitivní příznaky, nežádoucí účinky léků, těhotenství a laktace).

Psychosociální intervence jsou integrální součástí terapie schizofrenie, většinou jsou používány v kombinaci s farmakoterapií. Zvyšují odolnost vůči zátěži, snižují dopad stresujících událostí, minimalizují symptomy a zvyšují kvalitu života nemocných, jejich komunikaci a schopnost zvládnout obtíže, redukuje rizika a zlepšují adherenci k léčbě. V klinické praxi často kombinujeme dvě a více intervencí ke zvýšení jejich efektivity.

**Udržovací fáze** léčby schizofrenie trvá 1–2 roky. Cílem je zabránění nové epizodě psychózy, udržení nebo zlepšování dosažené úrovně funkčních schopností a kvality života, monitorování nežádoucích účinků léčby, umožnění plné funkční údravy. Psychofarmakologická léčba musí být individualizovaná, cílená na potřeby a preference pacienta a zaměřená na prevenci relapsu, zlepšení subjektivního prožívání léčby a kvality života. Udržovací léčba může probíhat nižšími dávkami antipsychotik než úvodní fáze léčby. Doporučena je kontinuální antipsychotická léčba, která je účinnější než léčba přerušovaná. Zvláštní pozornost je třeba věnovat výskytu tardivních dyskinií a metabolických nežádoucích účinků. Délka trvání léčby je doporučena 1–2 roky po první epizodě,

2–5 let po více epizodách, při multiepizodickém či těžkém průběhu celoživotní léčba. Délka léčby musí být posuzována individuálně se zhodnocením pacientovy motivace a psychosociální situace. Pokračování v antipsychotické léčbě je doporučeno u nemocných s anamnézou závažných suicidálních pokusů, násilného a agresivního jednání a velmi častými relapsy.

Léčba schizofrenie je podrobně popsána v Doporučených postupech psychiatrické péče (dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/>).

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY A PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ OMEZUJÍCÍ STUDIUM VYSOKÉ ŠKOLY

Čtyřicetiletý pacient byl hospitalizován na akutním psychiatrickém oddělení pro první epizodu psychózy s výraznou afektivní složkou. Byly přítomny paranoidní (perzekuční a originární) bludy, suspektní auditivně verbální halucinace, nadnesená nálada, později s přesmykem do depresivně-úzkostného obrazu. Léčen byl olanzapinem v max. dávce 25 mg/d a přechodně risperidone 1 mg/d. Propuštěn byl bez akutní psychotické a afektivní symptomatiky po 6 týdnech pobytu.

Při kontrolách v psychiatrické ambulanci při terapii olanzapinem 20 mg/d byla patrná sedace, nárůst hmotnosti a také oploštělá emotivita a hypobulie. Pacient si stěžoval, že popsané obtíže mu výrazně ztěžují studium vysoké školy a celkové fungování. Přiordinovali jsme kariprazin 1 mg/d s titrací na 3 mg/d po několika dnech. Po jednom měsíci jsme začali postupně snižovat dávku olanzapinu (vždy o 5 mg) a dávku kariprazinu navýšili na 4,5 mg mg/d. Převod na monoterapii kariprazinem byl proveden během 5 měsíců. Již v jeho průběhu odplynula sedace, zastavil se nárůst hmotnosti, nemocný byl celkově živější, sám referoval o schopnosti po delší době naplno prožívat emoce. Bez větších problémů dále studoval.

Proces zkřížené titrace byl v tomto případě velmi pomalý a opatrný. Důvodem bylo provedení v ambulantních podmínkách, závažnost epizody vyžadující hospitalizaci a relativně krátká doba od propuštění (pacient naši ambulanci prvně navštívil tři měsíce po dimisi).

## REZISTENTNÍ SCHIZOFRENIE S NEDOSTATEČNOU ODPOVĚDÍ NA LÉČBU KLOZAPINEM

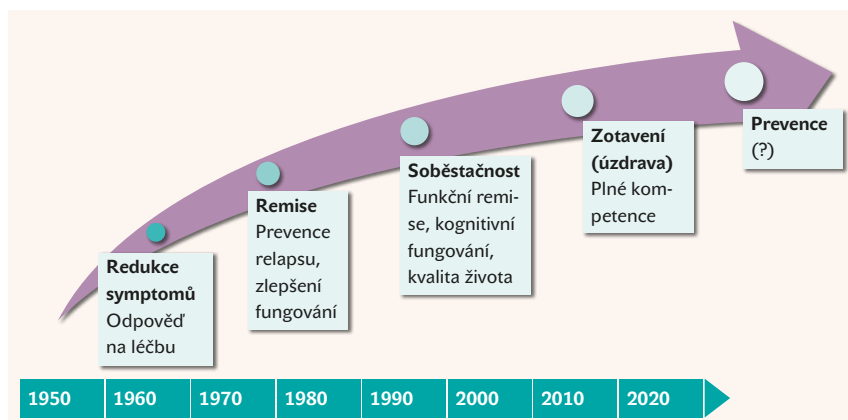
Naším pacientem byl muž ve věku 28 let, který se akutně dostavil v doprovodu rodiny na krizové centrum kliniky pro zhoršení stavu. Zhruba měsíc předtím byl po desetitýdenní hospitalizaci propuštěn z lůžkového oddělení kliniky s diagnózou nediferencované schizofrenie. V úvodu této první hospitalizace u něj dominovaly systemizované bizarní hypochondrické bludy, formální poruchy myšlení a anxiózní tenze. Do medikace jsme mu během této první hospitalizace nasadili olanzapin, který byl titrován až do dávky 25 mg/d za kontrol jeho plazmatické koncentrace (ta byla při této dávce na horní hranici doporučeného rozmezí, tj. 0,08 mg/l). Medikace olanzapinem měla částečný efekt, stále však ještě přetrvávaly hypochondrické bludy, byť s menším vlivem na chování, proto jsme přikombinovali amisulprid, a to až do dávky 1200 mg. To nevedlo k dalšímu zlepšení, proto jsme k olanzapinu místo amisulpridu přikombinovali risperidon v dávce titrované do 4 mg/d (součet plazmatické koncentrace risperidonu a paliperidonu byl 0,038 mg/l čili v doporučeném rozmezí). Na této kombinaci se pacientův stav dále zlepšil, úplné remise však dosaženo nebylo. Dle CGI (Clinical Global Impression) dosáhl pacient na počátku skóre 6 (závažné známky onemocnění) na konci skóre 3 (mírné známky onemocnění). Během čtyř týdnů po propuštění však došlo ke zhoršení pacientova stavu ve smyslu návratu bludů i s vlivem na chování. Vzhledem k rezistenci již na tři antipsychotika s různým mechanismem účinku podávaná i v kombinaci bylo rozhodnuto o jeho převedení na klozapin, dočasně (před vytitrováním účinné dávky) podávaný ještě v kombinaci s haloperidolem. Cílovou dávku klozapinu jsme stanovili na 700 mg/d (při ní byla plazmatická koncentrace 0,7 mg/l čili na horní hranici doporučeného rozmezí či lehce nad ní, avšak pod toxickou plazmatickou koncentrací, navíc při dávce 600 mg byla hladina na samé dolní hranici rozmezí čili 0,370 mg/l a nebyl přítomen dostatečný efekt). Na této medikaci došlo k odeznění bludné symptomatiky, odhalila se však symptomatika negativní, proto jsme pacientovi ke klozapinu přiřadili kariprazin v dávce 3 mg/d, což mělo pozitivní efekt. Ve škále CGI došlo během hospitalizace k poklesu skóre z 5 (vyjádřené známky duševní poruchy) na 2 (hraniční známky duševní poruchy).

## 3

## Nenaplněné potřeby v léčbě schizofrenie

Cíle léčby schizofrenie se v průběhu času mění (obr. 3.1.). Se zvyšováním nároků na výsledky léčby duševních nemocí se také stávají viditelnějšími nedostatky, problémy a chybějící služby v systému péče o duševně nemocné i limity dostupných intervencí. Rozdíl mezi očekáváním a realitou lze nazvat nenaplněnými potřebami („unmet needs“) a velmi dobře jej pociťují nejen pacienti a jejich blízcí, ale i lékaři a ostatní zdravotníci.

Nenaplněné potřeby mohou být definovány obecně anebo konkrétněji, specificky. V případě léčby schizofrenie jsou obecnějšími potřebami například péče o celkový zdravotní stav, léčba somatických onemocnění, problematika abúzu návykových látek (duální diagnózy), jiných komorbidních psychiatrických onemocnění, dostupnost psychosociálních služeb, komunitní péče apod. Nedávný projekt European Brain Council (EBC) nazvaný Cena léčby („The Value of Treatment“) se pokusil zmapovat potřeby pacientů a mezery v léčbě na modelovém případě



Obr. 3.1. Cíle léčby schizofrenie v průběhu času

cesty pacienta se schizofrenií. Cesta pacienta je popis toho, jak pacient prožívá nemoc od prvního uvědomění si příznaků přes všechny fáze onemocnění. Výsledky studie ukázaly na významnou shodu mezi pacienty, jejich rodinnými příslušníky a zdravotnickými profesionály v identifikaci kritických bariér v optimální léčbě schizofrenie. Nenaplněnými potřebami jsou především nedostatky ve včasném zachytu a rozpoznání prvních symptomů, ve včasné terapeutické intervenci (zkrácení délky neléčeného onemocnění), nedostatečné využití a limity současné farmakoterapie, malá dostupnost integrovaných psychosociálních a komunitních služeb.

Nejčastěji citovanými specifickými nenaplněnými potřebami farmakologické léčby schizofrenie je problematická adherence, nežádoucí účinky (snášitelnost), malá účinnost na konkrétní symptomy, zejména na negativní a kognitivní příznaky. Představu o relativní účinnosti antipsychotik na jednotlivé domény příznaků si můžeme udělat na základě metaanalýz randomizovaných kontrolovaných studií. Poslední takovou velkou prací je analýza (systematický přehled, bayesiánská metaanalýza a metaregrese prediktorů účinnosti v jednom) dvojité slepých placebem kontrolovaných studií antipsychotik publikovaných v posledních šedesáti letech Stefana Leuchta a spolupracovníků.

Analyzováno bylo celkem 167 studií s 28 102 převážně chronickými pacienty. Efektivita aktivní léčby vůči placebo byla hodnocena změnou skóru na škálách PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) nebo BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), primárním výsledkem byla celková změna příznaků, sekundárními výsledky byly počty respondérů, počty předčasného vysazení, účinnost na pozitivní, negativní a depresivní symptomy a nežádoucí účinky. Celková účinnost antipsychotik (kombinovaná velikost účinku jako standardizované průměrné rozdíly; SMD) byla 0,47 (95% CI 0,42; 0,51), pacienti na aktivní léčbě měli dvakrát větší pravděpodobnost, že odpoví na léčbu, než na placebo (poměr odpovědi 1,93; 95% CI 1,72; 2,19), počet potřebný k léčbě (NNT) byl 6 (95% CI 5; 8). Alespoň minimální odpověď na antipsychotika mělo 51 % pacientů oproti 30% odpovědi na placebo (NNT = 5), dobrou odpověď prokázalo 23 % aktivně léčených pacientů a 14 % pacientů na placebo (NNT = 8) (tab. 3.1.).

Detailnější analýza jednotlivých skupin symptomů ukázala, že celkové zlepšení je především důsledek zmírnění pozitivních příznaků. Zatímco účinnost antipsychotik na pozitivní příznaky byla obdobná jako na celkové příznaky

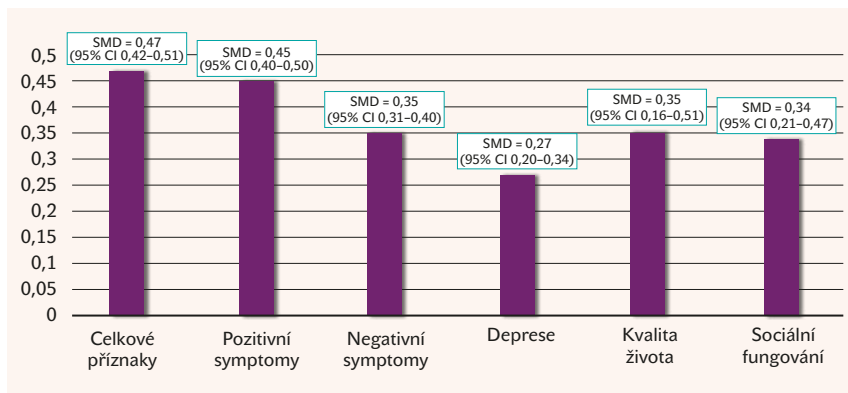
Tab. 3.1. Výsledky metaanalýzy Leuchta et al., 2017

| Parametr                               | Pacienti<br>léčení AP<br>(%) | Pacienti<br>léčení place-<br>bem (%) | Počet<br>studií | Celkový<br>počet<br>pacientů | NNT<br>(kredibilní<br>interval) |
|----------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------------------|---------------------------------|
| minimální odpověď                      | 51                           | 30                                   | 46              | 8918                         | 5 (4–5)                         |
| dobrá odpověď                          | 23                           | 14                                   | 38              | 8403                         | 8 (6–11)                        |
| ukončení léčby<br>z jakékoliv příčiny  | 38                           | 56                                   | 105             | 22 851                       | 11 (9–14)                       |
| ukončení léčby<br>z důvodu neúčinnosti | 13                           | 26                                   | 94              | 23 017                       | 7 (6–9)                         |

AP – antipsychotika; NNT – number needed-to-treat (počet potřebný k léčbě)

(SMD = 0,45; 95% CI 0,40; 0,50), na negativní a depresivní příznaky byla jejich efektivita významně menší (SMD = 0,35; 95% CI 0,31; 0,40 a SMD = 0,27; 95% CI 0,20; 0,34). Obdobně celkový menší efekt měla antipsychotika na zlepšení kvality života (SMD = 0,35) a sociálního fungování (SMD = 0,34) (viz obr. 3.2.). Výsledky tak výmluvně ilustrují limity současné antipsychotické medikace, jelikož celkové fungování pacientů, měřitelné kvalitou života nebo sociálním výkonem, je nejvíce ovlivněno perzistujícími negativními a kognitivními symptomy.

Škodlivé důsledky negativních příznaků na funkční schopnosti, zejména na sociální dovednosti, jsou dokumentovány celou řadou studií a analýz u pacientů s první epizodou onemocnění i chronickým průběhem. Studie z Norska, které sledovaly dvě



Obr. 3.2. Účinnost antipsychotik na jednotlivé typy příznaků

kohorty pacientů s první epizodou schizofrenie, ukázaly vysokou prevalenci negativních příznaků (apatie, měřená odlišnými nástroji) na počátku onemocnění i jejich perzistenci v čase. V jednom případě byla prevalence u 84 pacientů s první epizodou na počátku přibližně 50 % a po jednom roce 40 %; ve druhé studii s 301 pacienty negativní příznaky přetrvávaly po 10letém sledování (opakované hodnocení 186 pacientů) u 30 % pacientů. V obou souborech přítomnost apatie významně ovlivnila funkční schopnosti. Ve studii CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) s 1447 pacienty s chronickou schizofrenií byl faktor negativních příznaků škály PANSS při vstupu do studie a jeho změna v průběhu léčby významně silnějším prediktorem fungování podle škály kvality života než závažnost a změna pozitivních nebo depresivních symptomů. Jestliže si tedy klademe za cíl v léčbě schizofrenie dosáhnout údravy nebo zotavení („recovery“) v podobě dobrého sociálního fungování, pak jsou nedostatečné možnosti zlepšení negativních příznaků učebnicovým příkladem nenaplněné potřeby v léčbě, skutečným „odolným jádrem schizofrenie“.

Patrná je heterogenita odpovědi na antipsychotika u jednotlivých pacientů i symptomových domén schizofrenie. U nemocných s opakovanými atakami se zhoršuje odpověď na léčbu, případně dochází k farmakorezistenci. V současné době již nepostačuje zabránění relapsům onemocnění, ale klademe důraz na kvalitu života v remisi. Proto se snažíme zlepšit funkční schopnosti, subjektivní prožívání léčby, všímáme si potřeb a preferencí pacienta.

Pro další posun v léčbě schizofrenie bude třeba upravit výzkum nových léků a postupně i klinickou praxi. Nová antipsychotika by měla být určena pro podskupiny/subtypy schizofrenního onemocnění, např. podle symptomových domén nebo neurotransmiterových abnormalit. K tomu nám ale zatím schází spolehlivé biomarkery – genetické, zobrazovací, neurochemické a elektrofyziologické. Mechanismus účinku nově vyvíjených farmak by měl být zacílen na specifické příznaky (např. kognitivní dysfunkce nebo primární negativní příznaky). Za stávajících podmínek ke zlepšení výsledků farmakoterapie schizofrenie již nevystačíme jen s antipsychotiky působícími antagonisticky na dopaminové receptory. Nové možnosti skýtají parciální agonisté dopaminových receptorů (kariprazin, aripiprazol, brexpiprazol). Neméně důležité je, jaké subtypy dopaminových receptorů antipsychotika ovlivňují: pouze  $D_2$  (většina antipsychotik druhé generace),  $D_2$  a  $D_1$  (klozapin, olanzapin, asenapin) nebo  $D_3$  a  $D_2$  (kariprazin).

## FUNKČNÍ REMISE S NÁVRATEM DO ZAMĚŠTNÁNÍ A UMĚLECKOU TVORBOU

Třicetiletý svobodný vysokoškolák byl léčen ambulantně risperidonem pro akutní polymorfní psychotickou poruchu s příznaky schizofrenie na jaře 2019. Akutní epizoda odezněla po léčbě risperidonem v dávce 6 mg/d. Po odeznění akutní epizody promínovaly v klinickém obraze depresivní a negativní příznaky. Nepomohlo přidání sertralinu 150 mg/d ani redukce risperidonu na 3 mg/d. Až kombinace aripiprazolu 15 mg/d a sertralinu 150 mg/d zlepšila depresivní i negativní symptomatiku do takové míry, že se pacient vrátil do zaměstnání. Po návratu do zaměstnání došlo k relapsu psychózy, pro který byl pacient hospitalizován v létě 2019. Léčba byla zaměněna za kariprazin, který byl titrován do dávky 6 mg/d. Při této léčbě vymizela pozitivní psychotická produkce a pacient byl propuštěn do ambulantní léčby. Do měsíce od hospitalizace se objevil depresivní propad nálady. Kariprazin byl snížen na 4,5 mg/d a k němu byl přidán sertralin 150 mg/d. Na této medikaci byl pacient 1 rok stabilní, zcela bez psychotické produkce, negativní i depresivní symptomatiky. V době pracovní neschopnosti se pacient začal věnovat systematicky umělecké tvorbě (obr. na stranách 10, 38, 138). Po půlroce od hospitalizace (leden 2020) se pacient vrátil do zaměstnání na plný úvazek. V září 2020 propukla u pacienta středně těžká depresivní epizoda bez známek psychózy, která odezněla po přidání venlafaxinu 225 mg/d ke kariprazinu 4,5 mg/d.



Obr. z kazuistiky na str. 37

## 4

## Lékový profil kariprazinu

## 4.1. Charakteristika

Kariprazin je parciálním agonistou  $D_2/D_3$  receptorů s preferenční vazbou k  $D_3$  receptorům. V roce 2015 byl registrován americkou FDA (Food and Drug Administration) (f. o. Vraylar®) a v roce 2017 EMA (European Medicines Agency) (f. o. Reagila®) pro léčbu schizofrenie u dospělých. V USA je kariprazin schválen i pro léčbu akutní mánie nebo smíšených epizod u bipolární poruchy typu I. V České republice je kariprazin na trhu od roku 2019.

## 4.2. Farmakodynamika

Kariprazin je dopaminový  $D_2/D_3$  parciální agonista s preferenční vazbou k  $D_3$  receptorům. Dále je silným parciálním agonistou  $5-HT_{1A}$  a antagonistou  $5-HT_{2B}$  receptorů. Střední afinitu má k  $5-HT_{2A}$  a histaminovým  $H_1$  receptorům, nízkou afinitu k  $5-HT_{2C}$  a  $\alpha_1$ -adrenergním receptorům. Prakticky neovlivňuje cholinergní muskarinové receptory (tab. 4.1.). Dle druhé revize neurovědní klasifikace z roku 2019 působí kariprazin na dopamin a serotonin, kde účinkuje jako parciální agonista a antagonist. Protože efekt kariprazinu jako parciálního agonisty dopaminových  $D_2/D_3$  receptorů (obr. 4.1.) je závislý na koncentraci dopaminu (při vysoké koncentraci blokuje, při nízké koncentraci působí agonisticky), je také nazýván jako stabilizátor dopaminu.

Vazba kariprazinu i jeho dvou aktivních metabolitů desmethylkariprazinu (DCAR) a didesmethylkariprazinu (DDCAR) k receptorům je stejná jako u mateřské látky (obr. 4.2.). Vazba k  $D_3$  receptorům je 6–10× silnější než k  $D_2$  receptorům i  $5-HT_{2B}$  receptorům, 25× silnější než k  $5-HT_{1A}$ , 220× silnější než k  $5-HT_{2A}$  a 270× silnější než k histaminovým  $H_1$  receptorům. V průměru činí koncentrace kariprazinu, DCAR a DDCAR v mozkomíšním moku 5–10 %, 4–6 % a 3–8 % koncentrací v plazmě (Girgid et al., 2016). Koncentrace všech účinných látek

Tab. 4.1. **Receptorové afinity kariprazinu a jejich předpokládaný efekt** (pokračování na další straně)

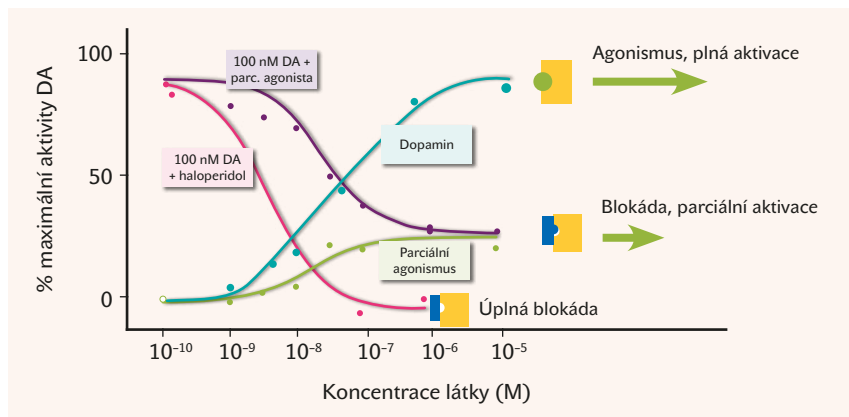
| Receptor           | Ki (nM) | Vnitřní aktivita (%) | Receptorový efekt  | Předpokládaný klinický efekt                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Citace                                                             |
|--------------------|---------|----------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| D <sub>3</sub>     | 0,085   | 71 %                 | parciální agonista | antipsychotický efekt díky blokádě D <sub>3</sub> receptorů a zlepšení negativních příznaků schizofrenie díky parciálnímu agonismu D <sub>3</sub> receptorů                                                                                                                                                                          | Kiss et al., 2010                                                  |
| D <sub>2L</sub>    | 0,49    | 30 %                 | parciální agonista | antipsychotický efekt díky blokádě D <sub>2</sub> receptorů a předpokládané zlepšení subjektivního vnímání léčby (vymizení neuroleptické dysforie) díky parciálnímu agonismu D <sub>2</sub> receptorů                                                                                                                                | Kiss et al., 2010                                                  |
| 5-HT <sub>2B</sub> | 0,58    |                      | antagonista        | 5-HT <sub>2B</sub> antagonismus; presynapticky inhibuje výdej serotoninu po aplikaci MDMA (extáze) a může být potenciálním lékem při abúzu MDMA; 5-HT <sub>2B</sub> antagonismus redukuje depozita kolagenu v srdci a játrech, a tak může inhibovat pravostannou komorovou fibrózu i zlepšovat regeneraci u chronických poruch jater | Ebrahimkhani et al., 2011; Doly et al., 2008; Janssen et al., 2015 |
| D <sub>2S</sub>    | 0,69    | 30 %                 | parciální agonista | antipsychotický efekt díky blokádě D <sub>2</sub> receptorů a předpokládané zlepšení subjektivního vnímání léčby (vymizení neuroleptické dysforie) díky parciálnímu agonismu D <sub>2</sub> receptorů                                                                                                                                | Kiss et al., 2010                                                  |
| 5-HT <sub>1A</sub> | 2,1     | 39 %                 | parciální agonista | předpokládaný pozitivní účinek na negativní, kognitivní a extrapyramidové příznaky                                                                                                                                                                                                                                                   | Kiss et al., 2010                                                  |

(Pokračování tab. 4.1.)

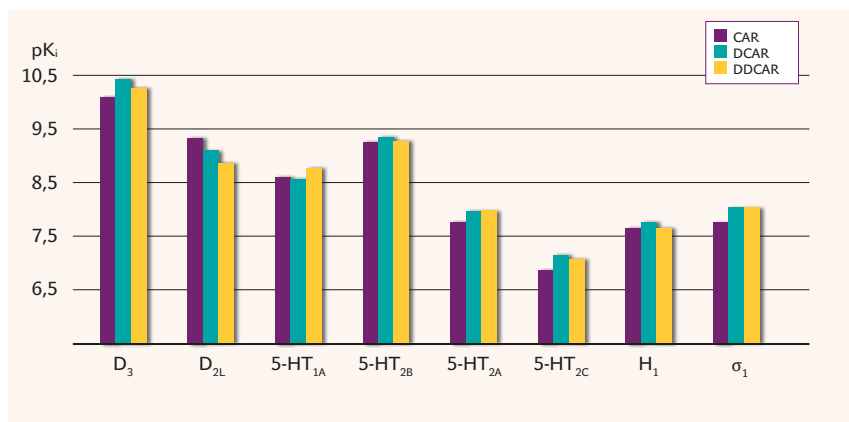
| Receptor           | Ki (nM) | Vnitřní aktivita (%) | Receptorový efekt | Předpokládaný klinický efekt                                                                                                     | Citace            |
|--------------------|---------|----------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 5-HT <sub>2A</sub> | 18,8    |                      | antagonista       | není pravděpodobně klinicky relevantní v CNS v rámci běžných terapeutických koncentrací, může se uplatnit na periférii           | Kiss et al., 2010 |
| H <sub>1</sub>     | 23,2    |                      | antagonista       | není pravděpodobně klinicky relevantní v CNS v rámci běžných terapeutických koncentrací, může se uplatnit na periférii           |                   |
| 5-HT <sub>7</sub>  | 111     |                      | antagonista       | možný prokognitivní a anti-depresivní efekt, u kariprazinu pravděpodobně není klinicky relevantní vzhledem ke koncentracím v CNS |                   |
| 5-HT <sub>2C</sub> | 134     |                      | inverzní agonista | není pravděpodobně klinicky relevantní v CNS v rámci běžných terapeutických koncentrací, může se uplatnit mimo CNS               |                   |
| α1A                | 155     |                      | antagonista       | není pravděpodobně klinicky relevantní v CNS v rámci běžných terapeutických koncentrací, může se uplatnit mimo CNS               |                   |
| mACh               | > 1,000 |                      | antagonista       | při běžných denních dávkách není jistě klinicky relevantní v CNS ani mimo něj                                                    |                   |

kariprazinu v plazmě je při dávce 6 mg 120 nmol/l. Z toho lze odvodit, že při 10% průchodu všech účinných látek kariprazinu do mozkomíšního moku bude jeho koncentrace v moku kolem 12 nmol/l. Klinicky relevantní ovlivnění mozkových 5-HT<sub>2A</sub> a H<sub>1</sub> receptorů (srovnej K<sub>i</sub> v tab. 4.1.) za normálních podmínek nelze očekávat. Může se však uplatňovat systémově mimo hematoencefalickou bariéru. Zejména preferenční vazba k D<sub>3</sub> receptorům odlišuje kariprazin od dalších dvou

parciálních agonistů aripiprazolu a brexpiprazolu (obr. 4.3.). Distribuci  $D_3$  receptorů v mozku ukazují obrázky 4.4. a 4.5. Efekt na klinicky relevantní receptorové systémy je popsán níže.



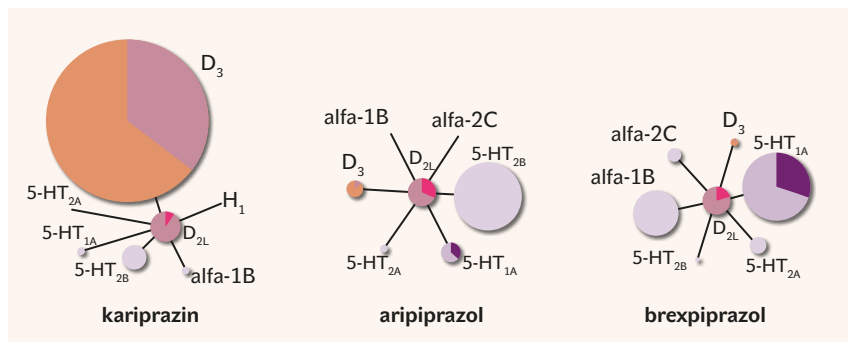
Obr. 4.1. Ovlivnění dopaminergního systému agonistou, parciálním agonistou a antagonistou (upraveno dle Burris et al., 2002)



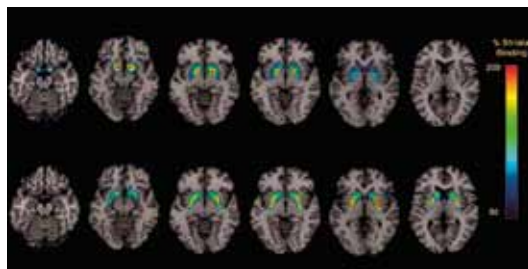
Obr. 4.2. Graf zobrazuje na logaritmické škále ekvivalentní farmakologický profil kariprazinu a jeho metabolitů na receptorech (upraveno dle Kiss et al., 2019)

### 4.2.1. D<sub>3</sub> receptory

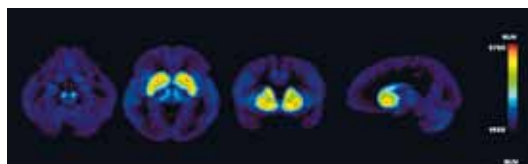
Zobrazovací studie provedená u zdravých dobrovolníků se specifickým D<sub>3</sub> agonistou ukazuje vysokou distribuci dopaminových D<sub>3</sub> receptorů v substantia



Obr. 4.3. **Proporce afinit k receptorům u kariprazinu a dalších parciálních dopaminových agonistů** (upraveno dle Saklad, 2018)



Obr. 4.4. **Rozdílná distribuce D<sub>3</sub> a D<sub>2</sub> receptorů v mozku** značená specifickými PET radioligandy (upraveno se svolením Graff-Guerrero et al., 2008)



Obr. 4.5. **Vizualizace D<sub>3</sub> receptorů pomocí specifického agonisty a PET radioligandu [11C]-(+)-PHNO** (upraveno se svolením Graff-Guerrero et al., 2008). Znázorněna je preferenční distribuce D<sub>3</sub> agonisty v substantia nigra, globus pallidus a ventrálním striatu.

Tab. 4.2. Vztah mezi dávkou a obsazeností dopaminových  $D_2$  receptorů ve striatu

| Dávka kariprazinu (mg) | Obsazenost $D_2$ receptorů ve striatu (%) | Obsazenost $D_3$ receptorů ve striatu (%) |
|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1                      | 45                                        | 76                                        |
| 3                      | 92                                        | 79                                        |
| 12                     | 100                                       | 100                                       |

nigra, globus pallidus a ventrálním striatu (obr. 4.5.). Z experimentálních pozorování vyplývá, že přední striatum je důležitou strukturou v kontrole motivace, emocí a sociálního chování, což jsou relevantní funkční oblasti postižené u pacientů s negativními příznaky schizofrenie. Ventrální striatum zahrnuje i nc. accumbens.

#### 4.2.2. $D_2$ receptory

Kariprazin blokuje obě izoformy dopaminových  $D_2$  receptorů, tedy  $D_{2S}$  (krátkou) i  $D_{2L}$  (dlouhou), téměř rovnocenně. Blokáda dopaminových  $D_2$  receptorů nad 60 % je spojena s efektem na pozitivní příznaky schizofrenie. Tabulka 4.2. zobrazuje míru blokády dopaminových  $D_2$  receptorů v závislosti na dávce. Nadměrná a dlouhodobá blokáda dopaminových  $D_2$  receptorů nad 80 % může indukovat extrapyramidové nežádoucí účinky i tzv. neuroleptickou dysforii, což je stav, který je spojen s nepříjemnými subjektivními změnami v oblasti aktivace, nálady, myšlení a motivace. EPS i neuroleptická dysforie se mohou podílet na vzniku tzv. sekundárních negativních příznaků i zhoršené dlouhodobé spolupráci s léčbou. Protože kariprazin vykazuje 30% vnitřní aktivitu na  $D_2$  receptorech, je výskyt tzv. neuroleptické dysforie méně pravděpodobný než u antipsychotik bez vnitřní (parciální agonistické) dopaminové aktivity. Díky parciálnímu agonismu na  $D_2$  receptorech patří kariprazin mezi prolaktin šetřící antipsychotika.

#### 4.2.3. 5-HT<sub>2B</sub> receptor

Tento typ receptoru není v mozku tak bohatě exprimován jako podtyp 5-HT<sub>2A</sub> či 5-HT<sub>2C</sub>. Animální studie ukazují, že agonismus na 5-HT<sub>2B</sub> receptoru je spojen s hyperfagií, sníženou sebepečí a anxiolytickým efektem v sociálních interakcích, ale ne v jiných modelech úzkosti. V animálních modelech vedl 5-HT<sub>2B</sub>

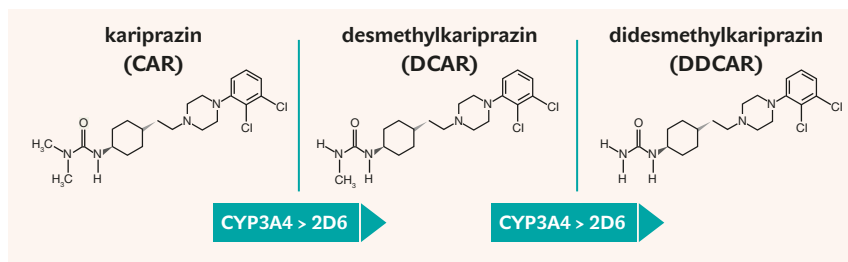
antagonismus k inhibici výdeje serotoninu po aplikaci MDMA (extáze). 5-HT<sub>2B</sub> antagonismus by mohl být potenciální intervencí při abúzu MDMA. 5-HT<sub>2B</sub> antagonismus redukuje depozita kolagenu v srdci a játrech, a tak může inhibovat pravostrannou komorovou fibrózu i zlepšovat regeneraci u chronických poruch jater.

#### 4.2.4. 5-HT<sub>1A</sub> receptor

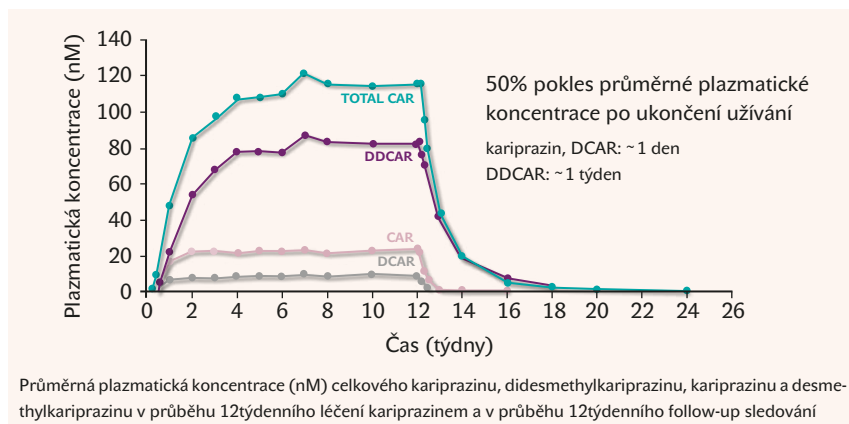
Preklinické studie dávají do souvislosti agonistickou aktivitu na 5-HT<sub>1A</sub> receptorech s pozitivním účinkem na negativní, kognitivní a extrapyramidové příznaky.

### 4.3. Farmakokinetika

Kariprazin dosahuje maximální plazmatické hladiny po 3–6 hodinách po p.o. podání. Dosažení maximální plazmatické koncentrace není ovlivněno tučným jídlem. Jeho biologická dostupnost je 52 %. Kariprazin a jeho metabolity se vážou na bílkoviny z 91–97 %. Distribuční objem kariprazinu je 454 l/kg. Kariprazin se primárně metabolizuje játry prostřednictvím CYP3A4 a v menším rozsahu CYP2D6 ve dvou krocích na desmethykariprazin (DCAR) a dále na didesmethylkariprazin (DDCAR) (obr. 4.6.). Kariprazin je se svými metabolity farmakologicky ekvivalentní. Pomalý metabolismus na CYP2D6 nemá klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku kariprazinu a jeho metabolitů. Kouření, věk, pohlaví ani rasa jeho farmakokinetiku významně neovlivňují. Terapeutická hladina kariprazinu je v rozmezí 10–20 ng/ml. Poločas eliminace kariprazinu, DCAR a DDCAR se pohybuje mezi 32–68 h, 30–38 h a 314–446 h (2–3 týdny). Rovnovážné



Obr. 4.6. Kariprazin a jeho farmakologicky aktivní metabolity (upraveno dle Kiss et al., 2019)



Obr. 4.7. Farmakokinetika po vysazení kariprazinu v dávce 6 mg po 12 týdnech užívání

hladiny dosahuje kariprazin a DCAR za 1–2 týdny, DDCAR pak za 4–8 týdnů. Průměrná koncentrace DCAR je 30 % a DDCAR 400 % koncentrace kariprazinu na konci 12. týdne užívání. Plazmatická koncentrace kariprazinu a DCAR klesá o 50 % za 1 den od vysazení, koncentrace DDCAR po vysazení klesá za 1 týden o 50 % (obr. 4.7.). 90 % snížení koncentrace kariprazinu a DCAR v plazmě nastává po 1 týdnu, v případě DDCAR to je po 4 týdnech. Po jednotlivém podání 1 mg kariprazinu byl DDCAR detekován v plazmě do 8 týdnů po podání. Po podání kariprazinu v dávce 12,5 mg po dobu 27 dní bylo 21 % denní dávky detekováno v moči a nezměněný kariprazin tvořil v moči 1,2 % denní dávky. Ve srovnání se zdravými jedinci měli jedinci s mírným či středním jaterním postižením (Child-Pugh skóre 5–9) přibližně o 25 % vyšší expozici kariprazinu ( $C_{\max}$  a AUC) a o cca 45 % nižší expozici DCAR a DDCAR. Farmakokinetická analýza neukázala významný vliv mezi plazmatickou clearancí a clearancí kreatininu. Kariprazin ani jeho metabolity nejsou metabolitem ani substrátem P-glykoproteinu, organických aniontových transportních polypeptidů OATP1B1, OATP1B3, organického transportéru OCT2, organických aniontových transportérů OAT1, OAT3 či proteinu rezistentního nádoru prsu (BCRP). V průměru činí koncentrace kariprazinu, DCAR a DDCAR v mozkomíšním moku 5–10 %, 4–6 % a 3–8 % koncentrací v plazmě (Girgid et al., 2016). Koncentrace všech účinných látek kariprazinu v plazmě je při dávce 6 mg 120 nmol/l. Z toho lze

odvodit, že při 10% průchodu všech účinných látek kariprazinu do mozkomíšního moku bude jeho koncentrace v moku kolem 12 nmol/l.

#### 4.4. Interakce

Silné inhibitory na CYP3A4 (např. ketokonazol) vedou k až čtyřnásobnému zvýšení kariprazinu a dvojnásobnému zvýšení DDCAR, a proto je jejich současné podávání kontraindikováno. Induktory CYP3A4 (karbamazepin) expozici kariprazinu významně snižují, jejich současné podávání je kontraindikováno. Nepředpokládá se ovlivnění farmakokinetiky inhibitory CYP2D6.

#### 4.5. Klinická účinnost kariprazinu

Klinické účinky kariprazinu byly testovány v několika randomizovaných kontrolovaných studiích u pacientů se schizofrenií, bipolární poruchou (manickou i depresivní fází) a unipolární depresí.

##### 4.5.1. Schizofrenie

Kariprazin je klasifikován jako antipsychotikum, proto také nejvíce údajů o jeho klinické účinnosti a bezpečnosti pochází ze studií se schizofrenií. Účinnost v léčbě schizofrenie byla testována v celkem čtyřech dvojité slepých šestitýdenních studiích fáze II a III u akutní schizofrenie, v jedné studii s negativními symptomy a v jedné dlouhodobé studii prevence relapsu (tab. 4.3.). Na randomizované kontrolované studie navazovala roční otevřená sledování. Výsledky dvojité slepých

Tab. 4.3. Randomizované kontrolované studie kariprazinu v léčbě schizofrenie (pokračování na další straně)

| Studie               | Design      | Terapie (N)                                                           | Primární výsledky: změna (LSMD) v PANSS v MMRM analýze; odpověď* (NNT)                                                        |
|----------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Durgam et al., 2016a | 6 týdnů, DB | KAR 1,5–4,5 mg/d (N = 128)<br>KAR 6–12 mg/d (N = 134)<br>PL (N = 130) | KAR 1,5–4,5: -17,99 [1,9] (vs. PL: p = 0,063; NNT = 9)<br>KAR 6–12: -16,83 [1,9] (vs. PL: n.s.; NNT = 25)<br>PL: -13,00 [1,9] |

(Pokračování tab. 4.3.)

| Studie                | Design                                        | Terapie (N)                                                                                                      | Primární výsledky: změna (LSMD) v PANSS v MMRM analýze; odpověď* (NNT)                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Durgam et al., 2014   | 6 týdnů, DB                                   | KAR 1,5 mg/d (N = 145)<br>KAR 3 mg/d (N = 146)<br>KAR 4,5 mg/d (N = 147)<br>RIS 4 mg/d (N = 140)<br>PL (N = 151) | KAR 1,5: -21,3 [1,6] (vs. PL: $p \leq 0,01$ ; NNT = 8)<br>KAR 3: -21,5 [1,6] (vs. PL: $p \leq 0,01$ ; NNT = 6)<br>KAR 4,5: -23,8 [1,6] (vs. PL: $p \leq 0,001$ ; NNT = 6)<br>RIS: -29,3 [1,6] (vs. PL: $p \leq 0,001$ ; NNT = 5)<br>PL: -13,3 [1,5] |
| Durgam et al., 2015a  | 6 týdnů, DB                                   | KAR 3 mg/d (N = 155)<br>KAR 6 mg/d (N = 157)<br>ARI 10 mg/d (N = 152)<br>PL (N = 153)                            | KAR 3: -20,2 [1,5] (vs. PL: $p \leq 0,01$ ; NNT = 20)<br>KAR 6: -23,0 [1,5] (vs. PL: $p \leq 0,001$ ; NNT = 9)<br>ARI: -21,2 [1,4] (vs. PL: $p \leq 0,001$ ; NNT = 10)<br>PL: -14,3 [1,5]                                                           |
| Kane et al., 2015     | 6 týdnů, DB                                   | KAR 3–6 mg/d (N = 151)<br>KAR 6–9 mg/d (N = 148)<br>PL (N = 147)                                                 | KAR 3–6: -22,8 [1,6] (vs. PL: $p = 0,003$ ; NNT = 27)<br>KAR 6–9: -25,9 [1,7] (vs. PL: $p \leq 0,001$ ; NNT = 11)<br>PL: -16,00 [1,6]                                                                                                               |
| Németh et al., 2017a  | 26 týdnů, DB                                  | KAR 4,5 mg/d (N = 230)<br>RIS 4 mg/d (N = 231)                                                                   | Rozdíl (LSMD) v PANSS-FSNS; odpověď (NNT): -1,46, 95%CI -2,39, -0,53; $p = 0,0022$ ; NNT = 9                                                                                                                                                        |
| Durgam et al., 2016 b | 8 týdnů OL;<br>12 týdnů OL;<br>26–72 týdnů DB | KAR 3, 6, 9 mg/d (N = 101)<br>PL (N = 99)                                                                        | Čas do relapsu: KAR vs. PL $p = 0,001$<br>Počet relapsů: 24,8 % (KAR) vs. 48,5 % (PL); NNT = 5                                                                                                                                                      |

\*odpověď:  $\geq 50\%$  redukce celkového skóru PANSS

ARI – aripiprazol; DB – dvojitě slepá fáze; KAR – kariprazin; LSMD – průměrný rozdíl nejmenších čtverců (least square mean difference); MMRM – model smíšených účinků pro opakovaná měření (mixed-effect model for repeated measures); NNT – počet potřebný k léčbě (number needed-to-treat); n.s. – nesignifikantní; OL – otevřená fáze; PANSS-FSNS – faktorový skóre PANSS pro negativní symptomy; PL – placebo; RIS – risperidon

studií byly verifikovány následnými metaanalýzami (např. Corponi et al., 2017; Zhao et al., 2018) a analýzami sdružených dat (Marder et al., 2019).

## ÚČINNOST V LÉČBĚ AKUTNÍ SCHIZOFRENIE

V první šestitýdenní studii, jež testovala možnosti léčiva (studie proof of concept), byla porovnávána 2 flexibilní dávkovací schémata kariprazinu, nízké 1,5–4,5 mg/d (N = 128) a vysoké 6–12 mg/d (N = 134) vůči placebo (N = 130) (Durgam et al., 2016a). Randomizováno bylo celkem 392 pacientů, z nichž studii dokončilo 54 %. Výsledky primárních kritérií účinnosti, porovnání redukce celkového skóru škály pozitivních a negativních symptomů PANSS mezi třemi skupinami, byly negativní ( $p = 0,1$ ). Signifikantní rozdíl nebyl zaznamenán ani v sekundárním hodnocení účinnosti, ve škále globálního klinického dojmu (CGI). Pouze v párovém srovnání, bez adjustace na mnohočetná porovnání, bylo nižší dávkování (1,5–4,5 mg/d) účinnější než placebo ve zlepšení celkového skóru PANSS ( $p = 0,033$ ) a negativní subškály PANSS ( $p = 0,027$ ). Zlepšení negativních příznaků bylo zaznamenáno již od prvního týdne a přetrvávalo do konce studie. Naopak vyšší dávka (6–12 mg/d) se od placeba neodlišila. Nejčastějšími nežádoucími účinky kariprazinu (s incidencí vyšší než 5 % a dvakrát častější než u placeba) byly akatizie, neklid, tremor, bolesti zad a extrapyramidové příznaky.

Negativní výsledky této studie, zejména ve světle pozdějších úspěšných studií s obdobným designem, vstupními kritérii a charakteristikami pacientů, jsou obtížně interpretovatelné. Jediným rozdílem je skutečnost, že na rozdíl od následujících mezinárodních studií se této zúčastnila pouze centra v USA. Jak se totiž ukazuje, tak v klinických studiích prováděných ve Spojených státech v posledních letech klesá terapeutická odpověď a stoupá odpověď na placebo (Khin et al., 2012). Nicméně při absenci aktivního komparátoru nelze jednoznačně dedukovat, že se jedná o neúspěšnou studii díky vysoké odpovědi na placebo. Ačkoliv výsledky studie nesplnily původní očekávání, účinnost nižšího dávkování byla povzbuzující a stala se impulzem pro další klinické testování účinnosti kariprazinu v léčbě schizofrenie.

Terapeutický potenciál kariprazinu u akutní schizofrenie jednoznačně prokázaly tři následující randomizované, placebem kontrolované, 6týdenní studie fáze IIb a fáze III s celkem 1792 pacienty (obr. 4.8.) (Durgam et al., 2014;

Durgam et al., 2015a; Kane et al., 2015). Všechny tři studie měly obdobný design a vstupní kritéria: věk 18–60 let, diagnóza schizofrenie dle DSM-IV minimálně 1 rok, trvání současné epizody do 2 týdnů, v minulém roce alespoň jedna psychotická epizoda, která vyžadovala hospitalizaci nebo změnu medikace, celkový skóre PANSS 80–120, ve dvou položkách pozitivních příznaků (bludy, halucinace, dezorganizované myšlení, podezřívavost) minimální skóre 4, skóre závažnosti na škále CGI alespoň 4. Po vysazení předchozí medikace následovala maximálně 7denní fáze bez medikace a poté randomizace k 6týdenní léčbě buď fixní, nebo flexibilní dávkou kariprazinu, k placebo anebo k aktivnímu komparátoru, zpravidla s následným sledováním bezpečnosti. Primárním kritériem účinnosti byla vždy změna celkového skóre PANSS od vstupu do konce 6. týdne. Randomizované skupiny se v základních demografických a klinických kritériích mezi sebou signifikantně nelišily. Přehled jednotlivých studií je uveden v tab. 4.3. Výsledky ukázaly, že kariprazin byl ve všech dávkách signifikantně účinnější než placebo, průměrný rozdíl v celkovém skóre PANSS byl v rozmezí od –6,0 do –10,4 (metoda nejmenších čtverců, LSMD). Také ve škále CGI byl kariprazin účinnější než placebo, průměrný rozdíl (LSMD) byl od –0,3 do –0,6. Kariprazin měl rychlý nástup účinku, signifikantní rozdíl v PANSS vůči placebo byl pozorován již po 1 týdnu (na dávkách 3, 4, 4,5, 6 a 6–9 mg/d), po 2 týdnech (1,5 a 3–6 mg/d) a po 3 týdnech (3 mg/d).

V první mezinárodní studii fáze IIb byly testovány tři fixní dávky kariprazinu: 1,5 mg/d, 3 mg/d a 4,5 mg/d (Durgam et al., 2014). Zařazena byla také skupina pacientů léčených risperidonem v dávce 4 mg/d; ten byl použit jako pozitivní kontrola pro vyhodnocení senzitivity studie, nikoliv k přímému porovnání s kariprazinem. Z celkem 732 randomizovaných pacientů studii dokončilo 64 %, pro neúčinnost ukončili předčasně účast častěji pacienti na placebo. Všechny tři aktivní dávky kariprazinu i risperidon byly signifikantně účinnější než placebo v redukci celkového skóre PANSS, skupina s nízkým dávkováním 1,5 mg/d od druhého týdne studie, obě vyšší dávky již od prvního týdne. Vyšší dávky kariprazinu vykazovaly také lepší antipsychotickou účinnost. Antipsychotika předčila placebo rovněž v sekundárních kritériích, subškálách pozitivních a negativních příznaků PANSS, CGI a škále negativních symptomů NSA-16 (Negative Symptom Assessment). Nejčastějšími

nežádoucími účinky, které však nebyly závislé na dávce, byly nespavost, EPS, akatizie, sedace, nauzea, závratě a zácpa.

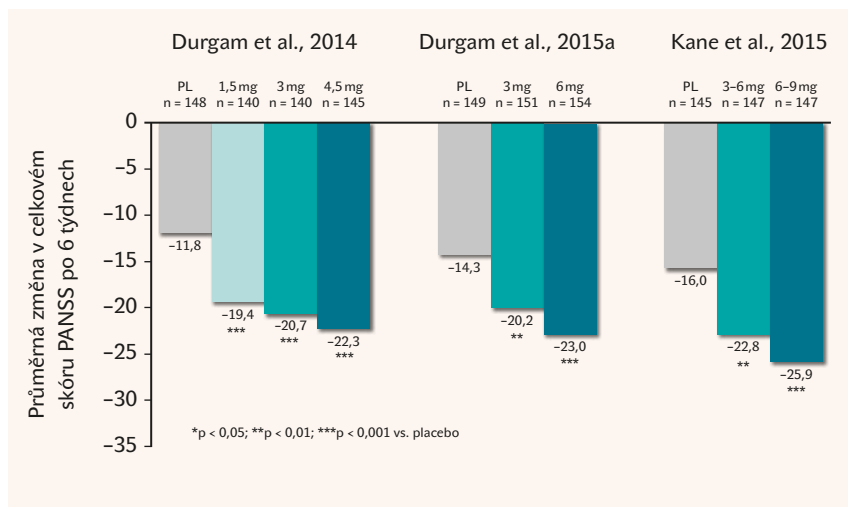
Na tuto studii přímo navazovala její roční extenze, otevřené sledování dlouhodobé bezpečnosti a snášenlivosti kariprazinu u schizofrenie (Durgam et al., 2017). Do ní mohli vstoupit ambulantní pacienti, kteří dokončili dvojité slepou studii (Durgam et al., 2014), na jejímž konci měli skóre CGI-S  $\leq 3$  a dosáhli v předchozí šestitýdenní studii poklesu v celkovém skóru PANSS  $\geq 20$  %. Po nejvýše týdenním screeningu byli po dobu 48 týdnů léčeni kariprazinem (počáteční dávka 1,5 mg/d kariprazinu s možným navýšením na 4,5 mg/d, případně snížením o 1,5 mg/d), po níž následovalo 4týdenní sledování bezpečnosti. Zařazeno bylo 93 pacientů, studii dokončilo 46 z nich. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla akatizie (14 %), nespavost (14 %) a váhový přírůstek (12 %, v průměru 1,9 kg) a 11 % pacientů nedokončilo léčbu pro nežádoucí účinky. Metabolické změny nebyly klinicky relevantní, v dlouhodobé léčbě se nevyskytly ani kardiovaskulární příznaky, elevace prolaktinu či sedace. Hodnocení klinické účinnosti nebylo primárním cílem v této studii, nicméně na škálách PANSS a CGI bylo zaznamenáno další zlepšení symptomů.

Ve druhé mezinárodní dvojité slepé studii, tentokrát fáze III, použili autoři dvě vyšší fixní dávky kariprazinu, 3 mg/d a 6 mg/d, a jako pozitivní kontrolu aripiprazol v dávce 10 mg/d (Durgam et al., 2015a). Celou studii dokončilo z 617 randomizovaných 67 % pacientů, přibližně stejně na kariprazinu a placebo (62–67 %), více na aripiprazolu (75 %). Výsledky ukázaly, že i zde všechny tři skupiny léčené antipsychotiky byly signifikantně lepší než placebo ve všech kritériích klinické účinnosti: redukci celkového skóru PANSS, jednotlivých subškálách PANSS, CGI, NSA-16, kvalitě života, klastru deprese PANSS a v kognitivním hodnocení pozornosti. Obě dávky kariprazinu signifikantně zlepšily oproti placebo kognitivní skóre PANSS a udržení pozornosti podle Cognitive Drug Research (CDR) ( $p < 0,05$ ). Dávka 3 mg/d navíc pozitivně ovlivnila sílu pozornosti v CDR ( $p \leq 0,01$ ), podobný efekt aripiprazolu nebyl pozorován. Vyšší dávka kariprazinu (6 mg/d) naznačovala také lepší antipsychotickou účinnost a rychlejší nástup účinku (od 1. týdne), dávka 3 mg/d se statisticky významně separovala od placeba od 3. týdne. Nejčastějším nežádoucím účinkem ve všech skupinách byla nespavost, u kariprazinu 6 mg/d akatizie a u placeba a kariprazinu 6 mg/d bolest hlavy.

Další studie fáze III testovala dvě vyšší flexibilní dávkovací schémata kariprazinu, 3–6 mg/d a 6–9 mg/d (Kane et al., 2015). Randomizováno bylo celkem 446 pacientů, celou šestitýdenní studii dokončilo 60 % pacientů randomizovaných k placebo, 64 % na dávce 3–6 mg/d a 58 % na dávce 6–9 mg/d kariprazinu. Obě aktivní skupiny byly signifikantně účinnější než placebo v redukci celkového skóru PANSS i v sekundárních kritériích účinnosti (CGI, subškála pozitivních příznaků PANSS). Vyšší dávka, nikoliv však nižší, statisticky významně předčila placebo i v redukci negativních symptomů (subškála pozitivních symptomů PANSS a celkový skóre NSA-16). Dávkovací schéma 6–9 mg/d vykazovalo trend pro vyšší antipsychotickou účinnost a rychlejší nástup účinku vůči placebo již od prvního týdne, dávka 3–6 mg/d se separovala od placebo od druhého týdne. Dávka kariprazinu 3–6 mg/d byla signifikantně lepší než placebo ve skóre kvality života, kariprazin ale nezlepšil významně výsledky v kognitivních testech. Nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky kariprazinu, mírné až střední intenzity, byly akatizie, EPS a tremor.

Pacienti, kteří dokončili jednu z výše uvedených studií fáze III (Durgam et al., 2015a; Kane et al., 2015), mohli vstoupit do otevřeného ročního sledování bezpečnosti a snášenlivosti kariprazinu v léčbě schizofrenie, kam byli zařazeni také noví pacienti, kteří se předchozích studií neúčastnili (Cutler et al., 2018). Po nejdéle týdenním screeningu následovala 48týdenní otevřená léčba kariprazinem ve flexibilní dávce 3–9 mg/d, dle klinické odpovědi a snášenlivosti, zakončená čtyřtýdenním sledováním bezpečnosti. Z původního souboru 752 pacientů zařazených do studie jich léčbu kariprazinem podstoupilo 586 (351 z předchozích studií a 235 nových pacientů), roční sledování dokončilo přibližně 39 % z nich. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla akatizie (16 %), bolest hlavy (13 %), nespavost (13 %) a váhový přírůstek (13 %, průměrný nárůst 1,5 kg), pro nežádoucí účinky studii ukončilo předčasně 12,5 % pacientů. V sekundárních kritériích bylo také zaznamenáno klinické zlepšení v průměrném poklesu celkového skóru PANSS ( $-5,0 \pm 14,0$  v analýze projekce posledního pozorování LOCF a  $-12,0 \pm 13,2$  v analýze případů OC), v subškálách pozitivních ( $-1,6 \pm 4,6$  vs.  $-3,5 \pm 4,0$ ) a negativních příznaků ( $-1,3 \pm 4,0$  vs.  $-2,6 \pm 4,5$ ), CGI-S a škály kvality života schizofrenie (SQLS-R4).

Účinnost kariprazinu v otevřené dlouhodobé léčbě schizofrenie byla také sekundárním kritériem v analýze dlouhodobé účinnosti a snášenlivosti



Obr. 4.8. Kariprazin v akutní léčbě schizofrenie

PL – placebo; PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale

kariprazinu, která sdružovala data ze dvou výše uvedených 48týdenních otevřených extenzí (Durgam et al., 2017; Cutler et al., 2018), na celkovém vzorku 679 pacientů (Nasrallah et al., 2017). Průměrná změna celkového skóru PANSS ve skupině léčené dávkou 1,5–3 mg/d byla  $-4,5 (\pm 12,5)$ , pro 4,5–6 mg/d byla  $-7,1 (\pm 12,9)$ , pro 9–12 mg/d byla  $-2,4 (\pm 16,0)$  a pro celý soubor  $-5,4 (\pm 13,7)$ . Zlepšení bylo v průběhu studie setrvalé, během dlouhodobé léčby kariprazinem nedošlo ke zhoršení příznaků schizofrenie.

## ÚČINNOST NA NEGATIVNÍ SYMPTOMY

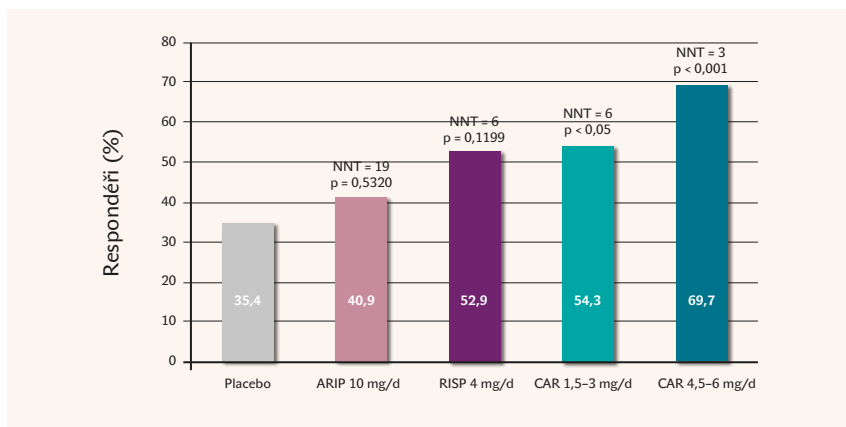
Jak naznačily výsledky sekundárních kritérií účinnosti v akutních studiích, kariprazin byl ve všech dávkovacích schématech statisticky významně účinnější než placebo nejen ve zlepšení pozitivních symptomů, ale i negativní subškály PANSS, s výjimkou pacientů léčených dávkou 3–6 mg/d ve studii Johna Kanea (2015). Zlepšení negativních symptomů v těchto studiích bylo navíc potvrzeno i na specifické 16položkové škále negativních příznaků NSA-16. V celkovém skóru všechny fixní dávky kariprazinu a dávka 6–9 mg/d (nikoliv však 3–6 mg/d) signifikantně předčily placebo. Post hoc analýza akutních studií, která kalkulovala

faktorový skór PANSS pro negativní symptomy (PANSS-FSNS), rovněž potvrdila zmírnění negativních příznaků vůči placebo: pro dávku kariprazinu 1,5–3 mg/d LMSD =  $-2,0$  (95% CI  $-3,6$ ,  $-0,3$ ),  $p = 0,0179$ , velikost účinku (effect size, ES)  $0,41$ ; pro 4,5–6 mg/d LMSD =  $-3,4$  (95% CI  $-5,2$ ,  $-1,7$ ),  $p < 0,0002$ , ES =  $0,71$  (Earley et al., 2019) (obr. 4.9.). Také odpověď ( $\geq 20\%$  redukce skóru PANSS-FSNS) byla signifikantně častější u kariprazinu (1,5–3 mg/d =  $54,3\%$ ,  $p = 0,0194$ ; 4,5–6 mg/d =  $69,7\%$ ,  $p = 0,0001$ ) než u placeba ( $35,4\%$ ). Podle této post hoc analýzy negativní příznaky zlepšil i risperidon (LMSD =  $-2,8$ , 95% CI  $-5,0$ ,  $-0,5$ ,  $p = 0,0149$ , ES =  $0,57$ ), nikoliv však aripiprazol.

Je třeba mít na paměti, že změna negativních příznaků v těchto akutních studiích představovala sekundární kritérium účinnosti, post hoc analýzy studovaly populaci pacientů s převažujícími pozitivními příznaky, nikoliv s prominentní negativní symptomatologií. Je proto nutné pokusit se odpovědět na otázku, zda terapeutický efekt kariprazinu na negativní příznaky je specifický. Za tím účelem byla designována a provedena dvojitě slepá studie fáze IIIb, jejímž primárním cílem bylo testovat specifický efekt kariprazinu na negativní příznaky a porovnat jej se standardní antipsychotickou léčbou (Németh et al., 2017a).

Do studie vstoupilo celkem 461 pacientů ve věku 18–65 let s dominujícími negativními příznaky schizofrenie, kteří měli faktorový skór PANSS-FSNS  $\geq 24$ , po dobu nejméně 6 měsíců skór  $\geq 4$  minimálně ve 2 ze 3 jádrových negativních příznaků (oploštělý afekt, sociální stažení, ztráta spontaneity a plynulosti řeči), s minimem pozitivních příznaků, stabilních v posledním půl roce (bez psychiatrické hospitalizace, akutní exacerbace nebo uvěznění). Zařazení nemohli být nemocní, kteří byli nonrespondéry na risperidon anebo jím byli léčeni v posledních šesti týdnech před screeningem, kteří nebyli stabilizovaní anebo měli faktorový skór PANSS pro pozitivní symptomy (PANSS-FSPS) vyšší než 19, pokud měli ve dvou nebo více položkách pozitivních symptomů (bludy, halucinace, velikašství, podezřívavost, neobvyklý myšlenkový obsah) skór  $\geq 4$ , střední nebo závažné depresivní příznaky v Calgary Depression Rating Scale (CDSS) nebo klinicky závažné parkinsonské příznaky. Pacienti byli poté randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě kariprazinem ( $N = 230$ ) nebo risperidonem ( $N = 231$ ).

Po úvodní otevřené čtyřtýdenní fázi, ve které byla ponechána původní antipsychotická medikace, následovala 26týdenní dvojitě slepá fáze. Během prvních

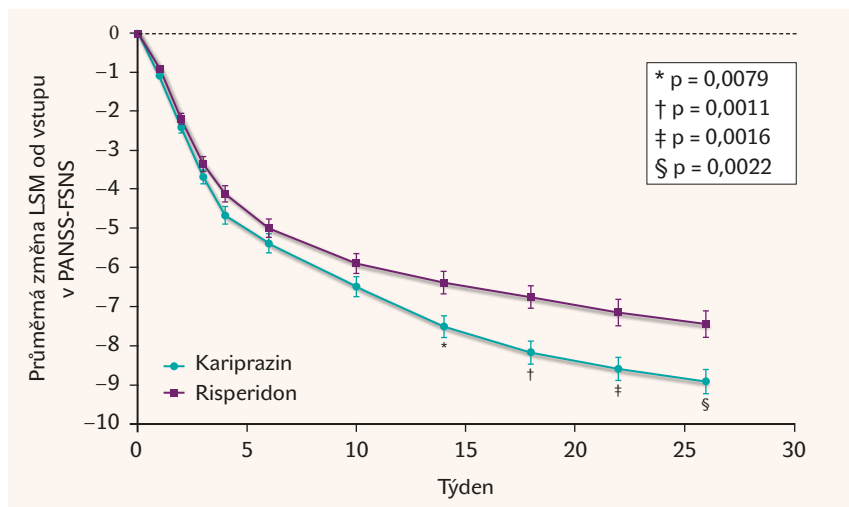


Obr. 4.9. Zlepšení negativních příznaků v akutních stádiích s kariprazinem, procento odpovědi v PANSS-FSNS po 6 týdnech (upraveno dle Earley et al., 2019)

ARIP – aripiprazol; CAR – kariprazin; NNT – počet potřebný k léčbě (number needed-to-treat); PANSS-FSNS – faktorový skóre negativních symptomů škály PANSS; RISP – risperidon

dvou týdnů byla zkříženou titrací vysazena předchozí a nastavena studijní medikace, do cílových dávek 4,5 mg/d kariprazinu nebo 4 mg/d risperidonu. V následujících 24 týdnech mohla být dle snášenlivosti nebo zhoršení stavu dávka upravena, kariprazin v rozmezí 3–6 mg/d, risperidon 3–6 mg/d. Primárním kritériem účinnosti byla změna skóru PANSS-FSNS od randomizace do 26 týdnů nebo předčasného ukončení. PANSS-FSNS se skládá z položek: oploštělý afekt, emoční stažení, chudý kontakt / nezaujatost, sociální stažení, ztráta spontaneity a plynulosti řeči, pohybové zpomalení, aktivní sociální vyhýbavost. Sekundárním kritériem byla Škála osobní a sociální výkonnosti (PSP).

Celou studii dokončilo 77 % pacientů, v obou skupinách 178, medián doby setrvání na léčbě byl 182 dnů. Průměrné dávky medikace byly 4,2 ( $\pm 0,6$ ) mg/d kariprazinu a 3,8 ( $\pm 0,4$ ) mg/d risperidonu. Po 26 týdnech dosáhli pacienti léčení kariprazinem signifikantně většího zlepšení negativních příznaků než na risperidonu; pokles v celkovém skóru PANSS-FSNS:  $-8,90$  vs.  $-7,44$ ; rozdíl mezi oběma farmaky byl v LSMD  $-1,46$ , 95% CI  $-2,39$ ,  $-0,53$ ;  $p = 0,0022$ , velikost účinku (effect size, ES) byla 0,31 (obr. 4.10.). Rozdíl ve prospěch kariprazinu byl konzistentně signifikantní od 14. týdne až do ukončení studie. Významně více pacientů ve skupině s kariprazinem než s risperidonem rovněž splnilo kritéria pro respondéry ( $\geq 20\%$



Obr. 4.10. Kariprazin vs. risperidon v léčbě převažujících negativních příznaků – změna v PANSS-FSNS (upraveno dle Németh et al., 2017)

LSM – průměr nejmenších čtverců (least squares mean); PANSS-FSNS – faktorový skóre negativních symptomů škály PANSS

zlepšení v PANSS-FSNS): 69% vs. 58% (poměr šancí, OR = 2,08;  $p = 0,0022$ ), počet potřebný k léčbě (NNT) = 9. Analýzy pseudospecifického efektu potvrdily, že zlepšení predominantních negativních příznaků kariprazinem bylo nezávislé na zlepšení pozitivních, depresivních a extrapyramidových symptomů.

Kariprazin byl také signifikantně účinnější v sekundárním kritériu účinnosti, v celkovém skóru PSP (zlepšení +14,30 vs. +9,66); rozdíl LSMD = +4,63, 95% CI 2,71–6,56;  $p < 0,01$ , ES = 0,48. Signifikantní rozdíl byl pozorován od 10. týdne do ukončení sledování. Pacienti léčení kariprazinem dosáhli většího zlepšení v doménách péče o sebe sama, sociálních vztahů a společensky prospěšných aktivit, nikoliv v doméně rušivého a agresivního chování. Kariprazin byl lepší než risperidon i ve zlepšení CGI, žádný rozdíl nebyl nalezen ve změně celkového skóru PANSS a v subškálách pozitivních příznaků, respektive všeobecné psychopatologie. Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky byla nespavost, akatie, bolest hlavy, úzkost, ospalost, nauzea, únava, závratě. Nebyly zaznamenány žádné signifikantní rozdíly v laboratorních hodnotách, změně hmotnosti, metabolických nebo kardiovaskulárních parametrech.

Post hoc analýza této studie pak potvrdila pozitivní vliv kariprazinu na široké spektrum dimenzí negativních příznaků, včetně individuálních položek PANSS a dalších faktorových modelů odvozených z PANSS, se signifikantním rozdílem vůči risperidonu ( $p < 0,01$ ) (Fleischhacker et al., 2019). Lepší účinnost kariprazinu byla zaznamenána v 5 položkách negativních symptomů (oploštělý afekt, emoční stažení, chudý kontakt / nezaujatost, sociální stažení, poruchy abstrakce;  $p < 0,05$ ), nikoliv v položkách ztráta kontinuity a plynulosti řeči a stereotypní myšlení. Výsledky PANSS-FSNS byly podpořeny analýzami dalších faktorových modelů: v modelu Liemburgové byl kariprazin účinnější ve faktoru abulie / ztráta sociální motivace ( $-3,60$  vs.  $-2,98$ ;  $p = 0,004$ ) a expresivní deficit ( $-6,75$  vs.  $-5,66$ ;  $p = 0,004$ ), v modelu Khana a Fervahy ve faktoru expresivní deficit ( $-5,36$  vs.  $-4,48$ ;  $p = 0,03$ ), v Pentagonálním strukturálním modelu ve faktorovém skóru negativních příznaků ( $-9,85$  vs.  $-8,25$ ;  $p = 0,003$ ). Malé a obdobné změny pozitivních, depresivních a EPS příznaků potvrdily, že zlepšení negativních symptomů nebylo pseudospecifické.

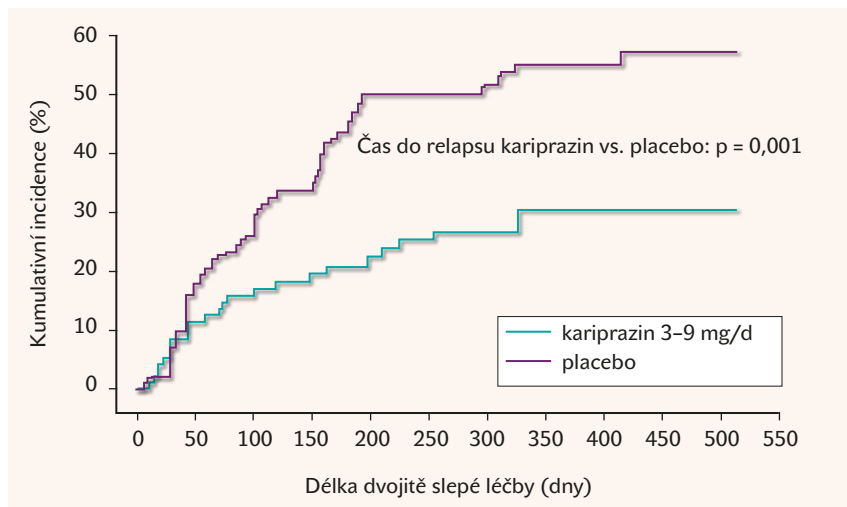
## PREVENCE RELAPSU

Účinnost kariprazinu v dlouhodobé udržovací terapii byla testována v 97týdenní placebem kontrolované multicentrické studii (Durgam et al., 2016b). Celá studie se skládala z pěti etap. V úvodní 20týdenní otevřené fázi byli všichni zařazení pacienti s diagnózou schizofrenie nejprve po dobu 8 týdnů léčeni flexibilní dávkou kariprazinu 3–9 mg/d, v následující 12týdenní otevřené stabilizační fázi zůstali na dosažené fixní dávce kariprazinu (3, 6 nebo 9 mg/d). Podmínkou k pokračování ve studii a zařazení do zaslepené randomizované fáze (26–72 týdnů) bylo, aby pacienti po iniciační fázi prokázali klinické zlepšení. To bylo definováno celkovým skórem PANSS  $\leq 60$ , redukcí  $\geq 20$  % skóru PANSS od vstupu, CGI-S  $\leq 4$  a skórem  $\leq 4$  na těchto položkách PANSS: bludy, dezorganizované myšlení, halucinace, podezřívavost, hostilita, nespolupráce, nedostatečná kontrola impulzů. Následná fáze sledování bezpečnosti trvala 4 týdny.

Primárním kritériem účinnosti byl čas (počet dní) do relapsu. Relaps byl definován buď podle posuzovacích škál ( $\geq 30$  % zhoršení celkového skóru PANSS u pacientů, kteří měli při randomizaci PANSS skóre  $\geq 50$ , anebo zhoršení o  $\geq 10$  bodů v PANSS u pacientů, kteří měli na počátku skóre  $< 50$ ; skóre  $> 4$  na některé

z těchto 7 položek PANSS: bludy, dezorganizované myšlení, halucinace, podezřívavost, hostilita, nespokojenost, nedostatečná kontrola impulzů; zhoršení skóru CGI-S  $\geq 2$ ) anebo podle klinických kritérií dle řešitele (psychiatrická hospitalizace pro zhoršení schizofrenie, úmyslné sebepoškození nebo agresivní chování, klinicky závažné suicidální/homicidální myšlenky). Účinnost se dále hodnotila pomocí škál PANSS, CGI, NSA-16 a PSP.

Do studie vstoupilo celkem 765 pacientů, otevřenou fází dokončilo 264 z nich a následně bylo 101 pacientů randomizováno k zaslepené léčbě kariprazinem na dříve dosažených fixních dávkách (3, 6 nebo 9 mg/d) a 99 pacientů k podávání placeba. Dvojité slepé fáze trvala od 26 do 72 týdnů nebo předčasného ukončení, včetně relapsu. Výsledky prokázaly, že v udržovací léčbě schizofrenie je kariprazin účinnější než placebo v čase do relapsu ( $p = 0,001$ ), medián byl u placeba 296 dnů, u kariprazinu nebyl dosažen (obr. 4.11.). Relaps po 26 týdnech byl zaznamenán u 24,8 % (25/101) pacientů léčených kariprazinem vs. u 47,5 % (47/99) pacientů na placebo; rozdíl v riziku relapsu (hazard ratio) byl 0,45 (95% CI 0,28–0,73), NNT = 5. Nejčastěji naplněným kritériem relapsu bylo zhoršení skóru PANSS (kariprazin 20,8 % vs. placebo 43,4 %), vzestup CGI-S



Obr. 4.11. Kariprazin vs. placebo v udržovací léčbě schizofrenie – čas do relapsu (upraveno dle Durgam et al., 2016b)

(10,9 % vs. 25,3 %), hospitalizace byla příčinou relapsu v 8,9 % případů u kariprazinu a v 9,1 % u placeba. Počet relapsů byl v obou skupinách obdobný do šestého týdne, rozdíl začal být signifikantní od 8. týdne.

Na konci otevřené léčby bylo pozorováno zlepšení ve škálách PANSS, CGI-S, NSA-16 a PSP, jejich zhoršení na konci dvojité slepé fáze bylo větší ve skupině na placebo. Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky, které vyžadovaly pozornost, byly v otevřené fázi akatizie, bolest hlavy a nespavost, ve dvojité slepé fázi tremor a bolest zad.

Post hoc analýza dat této studie sledovala rozdíly v dosažení a udržení remise (Correll et al., 2019). Symptomatická remise byla definovaná skórem  $\leq 3$  v těchto 8 položkách PANSS: bludy, neobvyklý myšlenkový obsah, halucinace, dezorganizované myšlení, manýrování, oploštělý afekt, sociální stažení a ztráta spontaneity. Setrvalá remise vyžadovala, aby toto kritérium bylo splněno po dobu alespoň 6 po sobě jdoucích měsíců. V symptomatické remisi bylo při randomizaci do dvojité slepé fáze 84,5 % pacientů, čas do ztráty setrvalé remise byl signifikantně delší u pacientů léčených kariprazinem ( $p = 0,002$ ; hazard ratio 0,51). Až do poslední kontroly udrželo remisi 60,5 % pacientů léčených kariprazinem vs. 34,9 % pacientů na placebo (OR = 2,85;  $p = 0,012$ ; NNT = 4), kariprazin také udržel větší počet setrvalých remisí po dobu minimálně 6 po sobě následujících měsíců, 41,6 % vs. 27,3 % (OR = 1,9;  $p = 0,0379$ ; NNT = 7). V symptomatické remisi při ukončení studie bylo více pacientů léčených kariprazinem (39,6 %) než na placebo (21,2 %). Téměř dvakrát více pacientů na kariprazinu než na placebo (39,6 % vs. 21,2 %) splnilo kritéria pro symptomatickou remisi při všech vizitách po dobu nejméně šesti měsíců, při finální kontrole nebo bezprostředně před finální kontrolou dvojité slepé fáze (OR = 2,44;  $p = 0,0057$ ; NNT = 6). Kariprazin také častěji udržel remisi po dobu šesti měsíců kdykoliv v průběhu studie (41,6 % vs. 27,3 %, OR = 1,90;  $p = 0,0379$ ; NNT = 7).

#### 4.5.2. Bipolární porucha

Tak jako ostatní antipsychotika i kariprazin se zkouší kromě schizofrenie v dalších indikacích, nejvíce dat zatím pochází z kontrolovaných studií u bipolární afektivní poruchy. Na základě jejich výsledků je kariprazin v USA schválen vedle léčby schizofrenie také k terapii bipolární poruchy, a to jak manické, tak i depresivní fáze.

## MANICKÁ FÁZE

Souhrnné analýzy tří placebem kontrolovaných studií fáze II a III v léčbě akutní mánie (fáze manická nebo smíšená) zahrnuly celkem 1037 pacientů (kariprazin N = 608, placebo N = 429; tab. 4.4.) (Vieta et al., 2015; Earley et al., 2018a; McIntyre et al., 2019). Design studií byl obdobný, po týdenním vysazení předchozí medikace následovala třítýdenní dvojitě slepá fáze s navazujícím dvoutýdenním sledováním bezpečnosti. Ve dvou studiích bylo dávkování flexibilní 3–12 mg/d, ve třetí byly 2 kariprazinové skupiny s dávkovacím rozmezím 3–6 mg/d a 6–12 mg/d. Primárním kritériem účinnosti byla vždy redukce skóru Youngovy škály mánie (Young Mania Rating Scale, YMRS). Publikovány byly také výsledky otevřené studie kariprazinu v terapii dlouhodobé manické/smíšené fáze bipolární poruchy (Ketter et al., 2018).

Analýza krátkodobých studií potvrdila signifikantní účinnost kariprazinu vůči placebo v léčbě akutní mánie ve všech kritériích: odpověď ( $\geq 50\%$  pokles skóru YMRS; CGI-I  $\leq 2$ ): 57 % vs. 36 %, OR = 2,30 (95% CI 1,78–2,98), NNT = 5,  $p < 0,001$ ; remise (celkový skór YMRS  $\leq 12$ ; CGI-S  $\leq 2$ ): 46 % vs. 30 %, NNT = 7,  $p < 0,001$ ; kumulativní remise (pacienti, kteří dosáhli celkový skór YMRS  $\leq 12$  a udrželi jej do konce dvojitě slepé fáze) 45,9 % vs. 29,6 %, OR = 2,08 (95% CI 1,59–2,72),  $p < 0,001$  (Earley et al., 2018a). Také v počtu kompozitních remisí (YMRS  $\leq 12$  a současně MADRS  $\leq 12$ ) byl kariprazin úspěšnější než placebo: 29 % vs. 18 %, OR = 2,15 (95% CI 1,64–2,83),  $p < 0,001$ . V analýze MMRM bylo

Tab. 4.4. **Randomizované kontrolované studie kariprazinu v léčbě bipolární poruchy** (pokračování na další straně)

| Studie                 | Fáze BP             | Design         | Terapie (N)                                                             | Primární výsledky: změna (LSMD) celkového skóru v MMRM analýze; odpověď* (NNT)                                                                 |
|------------------------|---------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Calabrese et al., 2015 | manická/<br>smíšená | 3 týdny,<br>DB | KAR 3–6 mg/d<br>(N = 161)<br>KAR 6–12 mg/d<br>(N = 167)<br>PL (N = 169) | <u>YMRS</u> : KAR 3–6: -18,6 [0,8] (vs. PL: $p < 0,001$ ; NNT = 4)<br>KAR 6–12: -18,5 [0,8] (vs. PL: $p < 0,001$ ; NNT = 5)<br>PL: -12,5 (0,8) |

(Pokračování tab. 4.4.)

| Studie               | Fáze BP             | Design         | Terapie (N)                                                                                    | Primární výsledky: změna (LSMD) celkového skóru v MMRM analýze; odpověď* (NNT)                                                                                     |
|----------------------|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Durgam et al., 2015b | manická/<br>smíšená | 3 týdny,<br>DB | KAR 3–12 mg/d<br>(N = 118)<br>PL (N = 120)                                                     | YMRS: KAR 3–12: -15,5 [1,1] (vs. PL: $p < 0,0001$ ; NNT = 4) PL: -8,5 [1,1]                                                                                        |
| Sachs et al., 2015   | manická/<br>smíšená | 3 týdny,<br>DB | KAR 3–12 mg/d<br>(N = 158)<br>PL (N = 154)                                                     | YMRS: KAR 3–12: -19,6 [0,9] (vs. PL: $p < 0,0004$ ; NNT = 7) PL: -15,3 [0,9]                                                                                       |
| Yatham et al., 2020a | depresivní I a II   | 8 týdnů,<br>DB | KAR 0,25–0,5 mg/d<br>(N = 75)<br>KAR 1,5–3 mg/d<br>(N = 75) PL (N = 77)                        | MADRS: KAR 0,25–0,5: -16,8 [1,3] (vs. PL: n.s.; NNT = 15) KAR 1,5–3: -16,1 [1,6] (vs. PL: n.s.; NNT = 21) PL: -16,6 [1,5]                                          |
| Durgam et al., 2016c | depresivní I        | 8 týdnů,<br>DB | KAR 0,75 mg/d<br>(N = 143)<br>KAR 1,5 mg/d<br>(N = 147)<br>KAR 3 mg/d<br>(146) PL<br>(N = 148) | MADRS: KAR 0,75: -13 [0,9] (vs. PL: n.s.; NNT = 15) KAR 1,5: -15,1 [0,8] (vs. PL: $p = 0,003$ ; NNT = 6) KAR 3: -13,7 [0,9] (vs. PL n.s.; NNT = 8) PL: -11,1 [0,9] |
| Earley et al., 2019  | depresivní I        | 6 týdnů,<br>DB | KAR 1,5 mg/d<br>(N = 157)<br>KAR 3 mg/d<br>(165) PL<br>(N = 158)                               | MADRS: KAR 1,5: -15,1 [0,8] (vs. PL: $p = 0,03$ ; NNT = 12) KAR 3: -15,6 [0,8] (vs. PL: $p = 0,01$ ; NNT = 8) PL: -12,6 [0,8]                                      |
| Earley et al., 2020a | depresivní I        | 6 týdnů,<br>DB | KAR 1,5 mg/d<br>(N = 168)<br>KAR 3 mg/d<br>(158) PL<br>(N = 167)                               | MADRS: KAR 1,5: -14,8 [0,8] (vs. PL: $p = 0,04$ ; NNT = 20) KAR 3: -14,1 [0,8] (vs. PL: n.s.; NNT = 15) PL: -12,4 [0,8]                                            |

\*odpověď:  $\geq 50\%$  redukce celkového skóru primární škály

BP – bipolární porucha; DB – dvojitě slepá fáze; KAR – kariprazin; LSMD – průměrný rozdíl nejmenších čtverců (least square mean difference); MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MMRM – model smíšených účinků pro opakovaná měření (mixed-effect model for repeated measures); NNT – počet potřebný k léčbě (number needed-to-treat); n.s. – nesignifikantní; PL – placebo; YMRS – Young Mania Rating Scale

zaznamenáno zlepšení ve všech položkách škály YMRS ( $p < 0,0001$ ), největší velikost účinku byla v položkách podrážděnosti (0,55) a rušivého a agresivního chování (0,49) (Vieta et al., 2015). Signifikantně více pacientů léčených kariprazinem než na placebo mělo na konci studií mírné nebo žádné příznaky mánie ( $p < 0,0001$ ), včetně čtyř jádrových položek YMRS (podrážděnost, řeč, obsah, rušivé a agresivní chování) ( $p < 0,0001$ ), a kariprazin rovněž významně více zmírnil závažnost příznaků YMRS z hodnocení „střední“ nebo „těžké“ na hodnocení „mírné“ nebo „žádné“. Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky byly u pacientů s mánií akatizie, EPS, tremor, nespavost, ospalost, bolest hlavy, zažívací obtíže, nauzea, zácpa (Earley et al., 2018a).

Separátní analýza hodnotila účinnost kariprazinu ve třech kontrolovaných studiích u pacientů, kteří měli máni se smíšenými příznaky (McIntyre et al., 2019). Kariprazin předčil placebo ve všech kritériích smíšené epizody: přítomnost 3 a více depresivních symptomů ( $N = 141$ ; LSMD =  $-3,79$ ;  $p = 0,0248$ ), přítomnost 2 a více depresivních symptomů ( $N = 269$ ; LSMD =  $-2,91$ ;  $p = 0,020$ ) anebo celkový skór škály Montgomeryho–Asbergové pro depresi (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS)  $\geq 10$  ( $N = 453$ ; LSMD =  $5,49$ ;  $p < 0,0001$ ). Kariprazin byl účinnější než placebo v počtu dosažených odpovědí a remisi u pacientů se 2 a více depresivními symptomy (odpověď: 47 % vs. 34 %;  $p = 0,0483$ ; NNT = 8; remise: 39 % vs. 27 %;  $p = 0,0462$ ; NNT = 9) a u pacientů s MADRS  $\geq 10$  (odpověď: 57 % vs. 31 %;  $p < 0,0001$ ; NNT = 4; remise: 44 % vs. 23 %;  $p < 0,0001$ ; NNT = 5). Kariprazin rovněž signifikantně více zlepšil depresivní příznaky ve skupině s MADRS  $\geq 10$  (LSMD =  $-1,59$ ;  $p = 0,0082$ ).

V krátkodobé studii se dvěma dávkovacími schématy bylo randomizováno 497 pacientů, dokončilo ji 74 % (Calabrese et al., 2015). Obě aktivní skupiny léčené kariprazinem 3–6 mg/d a 6–12 mg/d byly signifikantně účinnější než placebo již od pátého dne do ukončení studie, a to ve všech položkách YMRS. Velikost účinku (ES) byla 0,62 a 0,60. Počet potřebný k léčbě (NNT) byl pro odpověď ( $\geq 50$  % redukce YMRS) v nižší skupině 4 ( $p < 0,001$ ) a ve vyšší 5 ( $p < 0,001$ ), pro remisi (celkový skór YMRS  $\leq 12$ ) byl v obou skupinách shodně 7 ( $p = 0,003$  a  $p = 0,005$ ).

V první studii s jediným flexibilním dávkováním kariprazinu (3–12 mg/d) bylo randomizováno 238 pacientů, dokončilo ji 64 % léčených kariprazinem a 62 % na placebo (Durgam et al., 2015b). Signifikantně vyšší antimanická

účinnost kariprazinu oproti placebo byla zaznamenána v YMRS (ve všech položkách) od sedmého dne, v CGI-S od druhého dne. NNT pro odpověď v YMRS byl 4 ( $p < 0,001$ ) a pro remisi 5 ( $p = 002$ ). Také ve druhé studii s jedním dávkovacím schématem, v níž bylo randomizováno 312 bipolárních pacientů (dokončilo ji 69 % z nich), byl pozorován rychlý nástup antimanického účinku kariprazinu 3–12 mg/d (Sachs et al., 2015). Již od čtvrtého dne (první hodnocení účinnosti) byla aktivní léčba superiorní vůči placebo, tento rozdíl byl zachován až do ukončení sledování. ES v MMRM byla 0,45, v LOCF byla 0,40. NNT pro odpověď dle YMRS byl 7 ( $p = 0,0097$ ) a pro remisi 6 ( $p = 0,0025$ ).

Dlouhodobou bezpečnost a snášenlivost kariprazinu u bipolární poruchy typu I hodnotila otevřená dvacetitýdenní studie (Ketter et al., 2018). Pacienti v manické nebo smíšené fázi byli po týdenním vysazení předchozí medikace léčení po dobu 16 týdnů kariprazinem ve flexibilní dávce 3–12 mg/d, v následujících 3 týdnech byla vyhodnocena bezpečnost. Ze 402 zařazených pacientů celou studii dokončilo 32,8 %, průměrná délka léčby byla 57,7 ( $\pm 43,6$ ) dní, medián 42, průměrná dávka kariprazinu byla 6,2 ( $\pm 2,6$ ) mg/d, medián 5,9. Mánie byla zaznamenána v 2,2 % a deprese v 1,2 % případů. Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky byly akatizie (23,6 %), bolest hlavy (16,7 %), zácpa (10,7 %) a nauzea (10,4 %). Sedaci popisovalo 5,7 % pacientů, somnolenci 3 %; průměrný váhový přírůstek byl méně než 1 kg, u 9,3 % pacientů nad 7 kg. V hodnocení účinnosti došlo k redukci celkového skóru YMRS v LOCF o 15,2 ( $\pm 9,2$ ) bodu, v analýze případů (OC) byla změna  $-20,7$  ( $\pm 6,0$ ), ve škále deprese MADRS byl v LOCF skóre snížen o 1,6 ( $\pm 7,5$ ), v OC analýze  $-4,3$  ( $\pm 7,0$ ). Ve většině případů došlo ke zmírnění manických i depresivních symptomů do 3 týdnů léčby, zlepšení depresivní symptomatiky bylo ve většině případů setrvalé do konce 16týdenní léčby.

## DEPRESIVNÍ FÁZE

Kariprazin byl rovněž testován v léčbě depresivní fáze bipolární poruchy, ve dvou šestitýdenních a ve dvou osmitýdenních placebem kontrolovaných studiích (tab. 4.4.). Do nich bylo zařazeno celkem 1784 pacientů, dávkovací schémata kariprazinu byla v rozmezí od 0,25 do 3 mg/d. I přes vysokou placebo odpověď a absenci aktivní kontroly kariprazin v těchto studiích prokázal antidepresivní účinnost, zejména v nižším dávkování (1,5 mg/d), ve kterém byl

současně i dobře tolerován. Kariprazin se tak řadí po bok dalších antipsycho-  
tik s prokázanou účinností v léčbě bipolární deprese, quetiapinu, olanzapinu  
a lurasidonu.

Post hoc analýzy potvrdily malý, ale signifikantní antidepresivní efekt kari-  
prazinu měřený redukcí skóru škály MADRS pro dávku 1,5 mg/d (SMD = -0,26;  
95% CI -0,49, -0,02;  $p = 0,040$ ) i pro 3 mg/d (SMD = -0,21; 95% CI -0,41,  
-0,01;  $p = 0,045$ ) (Pinto et al., 2020). V jiném hodnocení dávkování byla zazna-  
menána rovněž signifikantní změna vůči placebo ve všech skupinách, kariprazin  
1,5–3 mg/d (LSMD = -2,6), 1,5 mg/d (LSMD = -2,8), 3 mg/d (LSMD = -2,4)  
(Yatham et al., 2020b). Zlepšení v celé skupině a na dávce 3 mg/d bylo pozoro-  
váno již od prvního týdne, u pacientů na dávce 1,5 mg/d od druhého týdne, a to  
do ukončení sledování. Antidepresivní efekt byl prokázán ve všech položkách  
škály MADRS s výjimkou vnitřního napětí ve skupině 1,5–3 mg/d. I přes nízké

Tab. 4.5. Randomizované kontrolované studie přídatné léčby kariprazinem u depresivní  
poruchy

| Studie                   | Design                     | Adjuvantní terapie<br>(N)                                                | Primární výsledek: změna<br>(LSMD) v MADRS v MMRM<br>analýze; odpověď* (NNT):                                                       |
|--------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Durgam et al.,<br>2016d  | 8 týdnů, DB                | KAR 1–2 mg/d<br>(N = 274)<br>KAR 2–4,5 mg/d<br>(N = 276)<br>PL (N = 269) | KAR 1–2: -13,4 [0,5]<br>(vs. PL: n.s.; NNT = 10)<br>KAR 2,5–4,5: -14,6 [0,5] (vs.<br>PL: $p = 0,011$ ; NNT = 9)<br>PL: -12,5 [0,5]) |
| Fava et al., 2018        | 8 týdnů, OL<br>8 týdnů, DB | KAR 0,1–0,3 mg/d<br>(N = 76)<br>KAR 1–2 mg/d<br>(N = 74)<br>PL (N = 81)  | KAR 0,1–0,3: -7,5 [1,1]<br>(vs. PL: n.s.; NNT = 23)<br>KAR 1–2: -9,8 [1,1]<br>(vs. PL: n.s.; NNT = 8)<br>PL: -8 [1,0]               |
| Earley et al.,<br>2018 b | 8 týdnů, OL<br>8 týdnů, DB | KAR 1,5–4,5 mg/d (N<br>= 269)<br>PL (N = 258)                            | KAR 1,5–4,5: -7,7<br>(vs. PL: n.s.; NNT = 167)<br>PL: -7,5                                                                          |

\*odpověď:  $\geq 50\%$  redukce celkového skóru MADRS

DB – dvojité slepé fáze; KAR – kariprazin; LSMD – průměrný rozdíl nejmenších čtverců (least square mean difference); MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MMRM – model smíšených účinků pro opako-  
vaná měření (mixed-effect model for repeated measures); NNT – počet potřebný k léčbě (number needed-to-  
treat); n.s. – nesignifikantní; OL – otevřená fáze; PL – placebo

vstupní skóry byl registrován pokles závažnosti v položce suicidálních myšlenek v celkové skupině a u pacientů léčených kariprazinem 3 mg/d.

Přesmyk do mánie (celkový skóre YMRS  $\geq 16$ ) byl numericky méně častý u kariprazinu (2,8 %) než u placebo (3,2 %) (Earley et al., 2020b). Riziko bylo vyšší u nejnižší dávky < 1,5 mg/d (5,7 %), u 1,5 mg/d to bylo 2,7 % a na dávce 3 mg 1,4 %. Separátní analýza také zkoumala účinnost kariprazinu u pacientů se smíšenými příznaky depresivní fáze, definovanými současnou přítomností manických symptomů měřených skórem YMRS  $\geq 4$  (McIntyre et al., 2020). Ve všech 3 kontrolovaných studiích bylo 58,4 % pacientů s manickými příznaky, u nichž kariprazin signifikantně předčil placebo v redukci depresivních příznaků dle MADRS, u 1,5 mg/d byl rozdíl v LSMD  $-2,5$  ( $p = 0,0033$ ) a u dávky 3 mg/d LSMD =  $-2,9$  ( $p = 0,0010$ ), již od prvního týdne. V analýze skupiny bez manických symptomů (skóre YMRS < 4) byla statisticky účinnější než placebo jen dávka 1,5 mg/d (LSMD =  $-3,3$ ;  $p = 0,0008$ ), nikoliv však dávka 3 mg/d. Počet terapeutických odpovědí a remisí dle MADRS byl u pacientů s manickými (smíšenými) příznaky v obou dávkách významně vyšší než u placebo: odpověď pro 1,5 mg/d NNT = 12, pro 3 mg/d NNT = 9; remise pro 1,5 mg/d NNT = 10, pro 3 mg/d NNT = 10; vše  $p < 0,05$ .

První z randomizovaných studií byla osmitýdenní studie fáze II s flexibilním dávkováním kariprazinu 0,25–0,5 mg/d a 1,5–3 mg/d (Yatham et al., 2020a). Vstupním kritériem byl celkový skóre na Hamiltonově škále deprese (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)  $\geq 20$ , v první položce HAMD (depresivní nálada) skóre  $\geq 2$ , skóre YMRS < 12. Randomizováno bylo 227 dospělých pacientů s depresí v rámci bipolární poruchy typu I nebo II, která trvala mezi 1 a 12 měsíci, bez psychotických symptomů. Sledování dokončilo 78 % pacientů na placebo, 84 % na nízké dávce kariprazinu a 65 % na vysoké dávce. Výsledky studie byly negativní, obě dávkovací schémata kariprazinu samostatně i kombinovaně nebyla účinnější než placebo v primárním kritériu, což byla redukce skóru škály MADRS, i v sekundárním (CGI). Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky byla nespavost, akatizie (v 17 % na vyšší dávce), sucho v ústech, zažívací obtíže, nárůst hmotnosti, neklid, svalová ztuhlost, bolest hlavy. Ukončení účasti pro nežádoucí účinky bylo nejčastější ve skupině s dávkou 1,5–3 mg/d (9,3 %), u dávky 0,25–0,5 mg/d to bylo ve 4,0 % a u placebo ve 2,6 %.

Negativní výsledky této studie se přičítají hlavně vysoké odpovědi na placebo, přispěla k nim také flexibilní dávkovací strategie, kdy bylo možno i v placebo skupině „navyšovat“ dávku pacientům, kteří se nelepšili, a zvýšit tak pravděpodobnost placebo odpovědi. Placebo efekt byl pozorován i v následujících studiích s fixním dávkováním, nicméně stoupal do 4.–6. týdne a poté klesal. Díky malému studijnímu souboru tato studie neměla také dostatečnou statistickou sílu detekovat rozdíl v účinnosti, navíc nízká, neúčinná, dávka 0,25–0,5 mg/d snížila terapeutický efekt a sílu. Narůstající počet pacientů na vyšší dávce aktivní medikace, kteří studii nedokončili, rovněž přispěl k tomu, že počáteční rozdíl vůči placebo se ztratil. Přibližně jedna čtvrtina pacientů měla bipolární poruchu typu II, což zvýšilo variabilitu a snížilo možnost detekovat léčebný účinek. Všechny uvedené zkušenosti z této studie pomohly v designu následujících studií fáze IIb a III s kariprazinem u bipolární deprese. Mimo jiné i pomalejší postupná titrace aktivní medikace přispěla k nižší frekvenci akatizie a menšímu počtu vysazení pro nežádoucí účinky.

V druhé osmítýdenní kontrolované studii bylo 584 pacientů v depresivní fázi bipolární poruchy randomizováno buď k placebo, anebo k léčbě jednou ze tří fixních dávek kariprazinu: 0,75 mg/d, 1,5 mg/d a 3 mg/d (Durgam et al., 2016c). Vstupní kritéria byla podobná jako ve studii Yathama et al. (2020a), zařazení byli ale pouze pacienti s bipolární poruchou typu I. Primárním kritériem účinnosti byla změna po 6 týdnech měřená redukcí skóru MADRS, následně po 8 týdnech zaslepené léčby bylo hodnoceno udržení účinnosti. Ke zlepšení příznaků deprese došlo ve všech skupinách, ale pouze dávka 1,5 mg/d kariprazinu byla signifikantně účinnější než placebo ( $p = 0,003$ ; ES 0,42) již od prvního týdne až do konce sledování po 8 týdnech. Účinnost dávkování 0,75 mg/d se nelišila od placeba, adjustovaný rozdíl dávky 3 mg/d vůči placebo nedosáhl statistické významnosti. Podobné výsledky ukázalo i sekundární kritérium CGI a hodnocení počtu respondérů a remisí. Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky byla akatizie a nespavost.

Další dvě studie fáze III měly identický design, byly šestitýdenní, používaly stejné fixní dávkovací schéma (kariprazin 1,5 mg/d a 3 mg/d versus placebo), zařazení byli pouze pacienti s depresivní fází v rámci bipolární poruchy typu I, podle stejných vstupních kritérií jako ve výše uvedených studiích (Earley et al.,

2019; 2020a). V první z nich bylo randomizováno 480 pacientů, celou ji dokončilo ve všech skupinách srovnatelné procento pacientů, 81–85 % (Earley et al., 2019). V primárním kritériu účinnosti (redukce celkového skóru MADRS) byly obě aktivní dávky kariprazinu signifikantně účinnější než placebo: 1,5 mg/d  $p = 0,033$ , ES = 0,28; 3 mg/d  $p = 0,010$ , ES = 0,34. V sekundárních kritériích (CGI, Hamiltonova škála úzkosti, HAMA) byl zaznamenán statisticky signifikantní efekt pouze u dávky 1,5 mg/d v redukci úzkosti dle HAMA. Aktivní medikace předčila placebo v počtu odpovědí dle MADRS v dávce 3 mg/d ( $p = 0,024$ , NNT = 8), v počtu remisí v obou dávkovacích schématech (1,5 mg/d: 33,1 %,  $p = 0,037$ , NNT = 10; 3 mg/d: 32,3 %,  $p = 0,039$ , NNT = 11; placebo: 23,1 %). Ve druhé studii s totožným uspořádáním bylo randomizováno 493 pacientů s depresivní fází bipolární poruchy I, protokol dokončilo 81 % z nich (Earley et al., 2020a). Statisticky vyšší účinnost vůči placebo v redukci skóru MADRS (LSMD = -2,5;  $p = 0,0417$ ; ES = 0,28) i v sekundárních kritériích (CGI, HAMA) prokázala v této studii dávka kariprazinu 1,5 mg/d, nikoliv však dávka 3 mg/d. Rozdíl v počtu odpovědí a remisí nebyl oproti placebo signifikantní. Nejčastějšími nežádoucími účinky v obou šestitýdenních studiích byly akatizie, neklid, nauzea, závratě, únava a sedace.

#### 4.5.3. Přidatná léčba depresivní poruchy

Potenciální antidepresivní účinky kariprazinu byly rovněž testovány v augmentaci léčby depresivní poruchy s nedostatečnou odpovědí na antidepresiva. Dosud byly publikovány výsledky tří dvojité slepých placebem kontrolovaných studií a jednoho otevřeného sledování (tab. 4.5.). Dosavadní výsledky těchto studií však nepodporují účinnost kariprazinu v augmentaci antidepresivní léčby u pacientů s nedostatečnou klinickou odpovědí.

První osmitýdenní studie s 819 pacienty testovala přídatnou medikaci kariprazinem v dávkách 1–2 mg/d a 2–4,5 mg/d (Durgam et al., 2016d). Do studie byli zařazeni pacienti s unipolární depresí, jejichž současná epizoda trvala mezi 2 a 24 měsíci a kteří se nezlepšili po minimálně šestitýdenní léčbě antidepresivem v dostatečné dávce, s celkovým skórem MADRS  $\geq 22$ . Pacienti pak ke stávající medikaci randomizovaně dostávali kariprazin nebo placebo. Studii dokončilo méně pacientů léčených dávkou kariprazinu 2–4,5 mg/d (77 %) než na placebo

(88%;  $p = 0,001$ ). V aktivní skupině byly nejčastějším důvodem k vyřazení nežádoucí účinky, dále byly popisovány především akatizie, nespavost a nauzea. Statisticky významné zlepšení depresivních příznaků ve škále MADRS bylo vůči placebo pouze ve skupině na dávce 2–4,5 mg/d ( $p = 0,0114$ ), a to od druhého týdne do ukončení studie. Rozdíl mezi dávkou 1–2 mg/d a placebem nebyl signifikantní. Vyšší dávka byla také účinnější v sekundárních kritériích (změna CGI), obě aktivní skupiny měly vyšší počet dosažených odpovědí na léčbu podle MADRS, nikoliv však remisí.

Výsledky následující 19týdenní studie fáze II byly negativní (Fava et al., 2018). Pacienti byli nejprve po dobu 8 týdnů otevřeně léčeni standardní antidepresivní medikací ( $N = 502$ ) a ti, kteří neodpověděli ( $N = 231$ ; buď neprokázali zlepšení  $\text{HMAD} \geq 50\%$ , nebo měli celkový skóre  $\text{HAMD} \geq 14$  nebo  $\text{CGI-I} < 3$ ), byli pak randomizováni k léčbě kariprazinem ve dvou dávkovacích režimech, 0,1–0,3 mg/d a 1–2 mg/d, anebo k podávání placebo po dobu 8 týdnů. Dvojitě slepou fázi studie dokončilo 89 % pacientů. Primární výsledky (redukce celkového skóre MADRS) byly negativní, dávka 0,1–1,3 mg/d nepřinesla žádné zlepšení, redukce symptomů ve skupině 1–2 mg/d byla vůči placebo nesignifikantní. Také v ostatních sekundárních kritériích účinnosti (CGI-I, počty odpovědí a remisí) byly výsledky negativní nebo pouze statisticky nevýznamné. Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky byly u pacientů léčených kariprazinem bolest hlavy, bolest kloubů, únava, zvýšená chuť k jídlu, nespavost, sucho v ústech a zácpa.

Výsledky druhé 19týdenní studie fáze III byly rovněž negativní (Earley et al., 2018b). Design studie byl obdobný jako ve studii Fava et al. (2018), po otevřené léčbě antidepresivy ( $N = 1022$ ) byli nonrespondéři ( $N = 530$ ) randomizováni k 8týdenní léčbě kariprazinem 1,5–4,5 mg/d nebo k podávání placebo. Zaslepenou fázi dokončilo 82,5 % pacientů. Zlepšení depresivních symptomů kariprazinem měřené poklesem skóre MADRS nebylo signifikantně lepší než při podávání placebo, významný rozdíl nebyl ani v počtu odpovědí na léčbu. V sekundárních kritériích byl kariprazin lepší než placebo v CGI-I ( $p = 0,041$ ), nikoliv však v CGI-S nebo HAMD. Nejčastějšími popisovanými nežádoucími účinky byly akatizie a neklid.

Na tuto Earleyho studii přímo navazovalo otevřené sledování bezpečnosti a snášenlivosti flexibilní dávky 1,5–4,5 mg kariprazinu v dlouhodobé adjuvantní

lčbě depresivní poruchy (Vieta et al., 2019). Do 26týdenní studie vstoupila jednak skupina nemocných, kteří dokončili předchozí dvojité slepou studii ( $N = 131$ ), a jednak do ní byli zařazeni noví pacienti ( $N = 131$ ), vstupní kritéria splnilo 345 z nich. Celou studii dokončilo více pacientů pokračujících z předchozího sledování (67 %) než nových účastníků (65 %). Nejčastějším důvodem ukončení účasti byly nežádoucí účinky (ve 14 %), nejčastěji pro akatizii (3 %), neklid (2 %), úzkost (2 %) a únavu (1 %). Klinická účinnost nebyla v této studii primárním kritériem, nicméně v analýze případů bylo v jejím průběhu zaznamenáno zlepšení jak v celkovém skóru MADRS ( $-7,3 \pm 9,5$ ), tak i v CGI ( $-1,0 \pm 1,2$ ). Po 26 týdnech dosáhlo odpovědi 43,3 % pacientů a remise 53,3 %, v analýze LOCF to bylo 37,2 % a 45,8 %.

#### 4.5.4. Post hoc analýzy účinnosti v dalších doménách a ve specifických skupinách

Souhrnná post hoc analýza tří šestitýdenních studií v léčbě akutní schizofrenie ( $N = 1466$ ) studovala efekt kariprazinu na hostilitu (Citrome et al., 2016). nepřátelský postoj pacienta byl posuzován podle položky 6 v PANSS, hostilita, jež hodnotí verbální a nonverbální vyjádření hněvu a odporu, včetně sarkasmu, pasivně-agresivního chování, verbálních útoků a napadání. Škáluje se v rozmezí od 1 (nepřítomno) do 7 (extrémní hostilita, hněv vedoucí k naprosté nespolupráci a znemožňující jakoukoliv interakci, fyzické napadení). Rozdíl mezi kariprazinem a placebem v poklesu skóru položky hostility v PANSS u pacientů, u nichž byl vstupní skór minimálně 2, byl ve studiích s akutní schizofrenií vysoce signifikantní: LSMD =  $-0,28$  (95% CI  $-0,41, -0,15$ ),  $p < 0,0001$ . Tento rozdíl zůstal statisticky významný i po adjustaci na změnu pozitivních symptomů PANSS, sedaci a vstupní hodnotu hostility ( $p < 0,05$ ). Při analýze jednotlivých podskupin dle vstupního skóru hostility ( $\geq 2, \geq 3, \geq 4$ ) byl rozdíl vůči placebo ve skupinách  $\geq 2$  a  $\geq 3$  signifikantní od prvního týdne do ukončení studie, ve skupině s iniciačním skórem  $\geq 4$  od třetího týdne do konce. Vyšší vstupní míra hostility pozitivně korelovala se změnou závažnosti po 6 týdnech, největší efekt kariprazinu byl u pacientů se vstupním skórem  $\geq 4$ . Antiagresivní efekt kariprazinu byl podpořen i signifikantním snížením skóru komponenty excitovanosti v PANSS (PANSS-EC, položky: tenze, nespolupráce, nedostatečná

kontrola impulzů, excitovanost, hostilita) vůči placebo (LSMD = -1,5, 95% CI -2,0, -0,9;  $p < 0,0001$ ).

Zatím je k dispozici jen minimum dat hodnotících ovlivnění funkčních schopností kariprazinem. Kromě zlepšení celkového skóru a jednotlivých domén ve škále PSP máme jen parciální údaje z post hoc analýzy studie s akutní schizofrenií, kde byl jako aktivní komparátor použit také aripiprazol (Durgam et al., 2015a). Výsledky ovlivnění prosociálního faktoru PANSS (položky halucinace, podezřívavost, emoční stažení, sociální stažení, stereotypní myšlení, aktivní sociální vyhýbavost) byly publikovány zatím jen ve formě posterů (Cutler et al., 2016). Obě dávky kariprazinu byly signifikantně účinnější než placebo, 6 mg/d od prvního týdne a 3 mg/d od třetího týdne až do ukončení. Kariprazin 6 mg/d statisticky významně předčil placebo ve 4 ze 6 položek prosociálního faktoru PANSS, kariprazin 3 mg/d ve 3 z 6 položek. V post hoc analýze studie negativních symptomů (Németh et al., 2017a) byl kariprazin také účinnější než risperidon ve faktoru prosociálního fungování PANSS (-4,94 vs. -4,15;  $p = 0,014$ ) (Fleischhacker et al., 2019).

Předběžnou informaci o vlivu kariprazinu na kvalitu života přináší metaanalýza kontrolovaných studií u schizofrenie Corponiho a spolupracovníků (2017). Podle škály kvality života schizofrenie (Schizophrenia Quality of Life Scale, Revision 4) byl kariprazin signifikantně účinnější než placebo, přičemž nebyl rozdíl mezi dávkami: průměrný rozdíl pro vyšší dávky MD = 6,37 (95% CI 2,97, 9,76), pro nižší dávky MD = 6,5 (95% CI 2,66, 9,45). Efekt kariprazinu na kvalitu života u schizofrenie byl také modelován na základě dat ze studie negativních symptomů (Németh et al., 2017b). V Markovově modelu aplikovaném na definici zdravotního stavu, založeném na faktorech PANSS u schizofrenie podle Mohra a závažnosti dle Lenerta, měli pacienti léčení kariprazinem větší pravděpodobnost dosáhnout zlepšení zdravotního stavu než na risperidonu. Odhadovaný zisk kvalitně prožitých roků života (quality-adjusted life year, QALY) byl po roce léčby 0,029 na pacienta. Výsledky byly potvrzeny v deterministických a pravděpodobnostních analýzách a naznačují, že pacienti s prominentními negativními příznaky léčení kariprazinem mají lepší kvalitu života než pacienti užívající risperidon.

Rovněž pro zhodnocení účinků kariprazinu na kognici není zatím dostatek konzistentních klinických dat, která by ověřila údaje z preklinických animálních

studií. Prokognitivní efekt kariprazinu u schizofrenie ve srovnání s placebem, konkrétně v kontinuitě ( $p = 0,0005$ ) a síle ( $p = 0,0036$ ) pozornosti v baterii CDR, naznačily výsledky výše uvedené akutní studie s aktivním komparátorem aripiprazolem (Durgam et al., 2015a). Žádný signifikantní účinek nebyl pozorován v reakčním čase. Post hoc analýza této studie, která použila kognitivní faktor PANSS (položky dezorganizované myšlení, poruchy abstrakce, stereotypní myšlení, dezorientace, porucha pozornosti) ukázala superioritu kariprazinu vůči placebo (Cutler et al., 2016). Statisticky významné zlepšení kognitivního faktoru na dávce 6 mg/d ( $p = 0,0321$ ) bylo zaznamenáno od druhého týdne do konce studie, na dávce 3 mg/d ( $p = 0,0014$ ) od třetího týdne. Naopak v další studii akutní schizofrenie kariprazin kognitivní funkce neovlivnil (Kane et al., 2015). V post hoc analýze studie negativních symptomů (Németh et al., 2017a) byl kariprazin účinnější než risperidon v Meltzerově kognitivní subškále PANSS ( $-3,13$  vs.  $-2,60$ ;  $p = 0,028$ ) (Fleischhacker et al., 2019).

V populaci dospívajících (13–18 let) a starších pacientů (nad 65 let) byla post hoc analyzována primárně bezpečnost kariprazinu, nikoliv jeho účinnost (Szatmári et al., 2020). Údaje pocházejí z malých dosud nepublikovaných souborů, z jedné studie fáze I farmakokinetiky u dětí se schizofrenií ( $N = 49$ ) a z jedné japonské otevřené studie fáze III u schizofrenie ( $N = 17$ ). Podle autorů byl kariprazin bezpečný a dobře tolerován. Nežádoucí účinky byly obdobné jako v dospělé populaci, u adolescentů bylo udáváno méně nespavosti a u starších nebyla popisována akatizie.

#### **4.6. Bezpečnost a snášenlivost**

Obecně je snášenlivost kariprazinu velmi dobrá. Tabulka 4.6. shrnuje nežádoucí účinky zaznamenané v souvislosti s léčbou kariprazinem (s incidencí  $\geq 5\%$  v jakémkoliv dávkovacím rozmezí a/nebo incidencí vyšší než placebo) ve studiích akutní fáze s uvedením NNH oproti placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl výskyt extrapyramidových příznaků a akatizie. Pro rozmezí dávek kariprazinu 4,5–6 mg/d je NNH oproti placebo 9 (95% CI 7–14) pro EPS a 12 (95% CI 9–18) pro akatizii.

Při použití doporučeného rozmezí dávek byla méně často přerušena léčba z důvodu nežádoucích účinků u pacientů léčených kariprazinem než placebem (9% vs. 12%). Kariprazin je šetrný z hlediska rizika nárůstu hmotnosti a výskytu

Tab. 4.6. Nežádoucí účinky kariprazinu při akutní léčbě schizofrenie – souhrn ze 4 studií

| Nežádoucí účinek | Placebo<br>(N = 584) | Rozmezí dávek kariprazinu |                 |                         |
|------------------|----------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
|                  |                      | 1,5–3 mg/d<br>(N = 539)   |                 | 4,5–6 mg/d<br>(N = 575) |
|                  |                      | n<br>(%)                  | NNH<br>(95% CI) | n<br>(%)                |
| EPS              | 45 (7,7)             | 80 (14,8)                 | 14 (10–30)      | 108 (18,8)              |
| cefalea          | 74 (12,7)            | 46 (8,5)                  | NA              | 65 (11,3)               |
| nespavost        | 64 (11,0)            | 65 (12,1)                 | 91 (NS)         | 74 (12,9)               |
| somnolence       | 32 (5,5)             | 28 (5,2)                  | NA              | 46 (8,0)                |
| akatie           | 21 (3,6)             | 49 (9,1)                  | 19 (12–38)      | 72 (12,5)               |
| zácpa            | 29 (5,0)             | 31 (5,8)                  | 128 (NS)        | 39 (6,8)                |
| bolest břicha    | 28 (4,8)             | 17 (3,2)                  | NA              | 25 (4,3)                |
| nauzea           | 29 (5,0)             | 29 (5,4)                  | 242 (NS)        | 38 (6,6)                |
| neklid           | 18 (3,1)             | 21 (3,9)                  | 123 (NS)        | 33 (5,7)                |
| úzkost           | 24 (4,1)             | 31 (5,8)                  | 61 (NS)         | 27 (4,7)                |
| hypertenze       | 6 (1,0)              | 13 (2,4)                  | 73 (NS)         | 15 (2,6)                |
| zvracení         | 20 (3,4)             | 22 (4,1)                  | 153 (NS)        | 29 (5,0)                |
| závratě          | 12 (2,1)             | 17 (3,2)                  | 91 (NS)         | 28 (4,9)                |
| bolest zubů      | 21 (3,6)             | 14 (2,6)                  | NA              | 20 (3,5)                |
| nárůst hmotnosti | 8 (1,4)              | 17 (3,2)                  | 56 (29–3014)    | 14 (2,4)                |

NA – neaplikovatelné z důvodu nižšího výskytu při léčbě než při podávání placeba; NNH – počet potřebný k poškození; NS – statisticky nevýznamný rozdíl

metabolických příznaků. Nezvyšuje hladinu prolaktinu a nevyskytly se významné kardiovaskulární změny ani prodloužení QTc intervalu na EKG. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti.

Z důvodu dlouhého vylučovacího poločasu aktivních metabolitů se nežádoucí účinky kariprazinu mohou projevit až několik týdnů po nasazení. Krátkodobé studie tedy nemusí plně ukazovat celkovou snášenlivost kariprazinu. Nicméně data o snášenlivosti z dlouhodobých studií se významně neliší od dat z akutní fáze.

V předklinických studiích s kariprazinem byla u psů zjištěna opacita čočky / katarakta. Příčinná souvislost mezi změnami na čočce / kataraktami pozorovanými ve studiích u člověka a užíváním kariprazinu nebyla zjištěna.

| Rozmezí dávek kariprazinu |                        |                 |                      |                 |  |
|---------------------------|------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|--|
| 4,5–6 mg/d<br>(N = 575)   | 9–12 mg/d<br>(N = 203) |                 | celkem<br>(N = 1317) |                 |  |
| NNH<br>(95% CI)           | n<br>(%)               | NNH<br>(95% CI) | n<br>(%)             | NNH<br>(95% CI) |  |
| 9 (7–14)                  | 41 (20,2)              | 8 (6–16)        | 229 (17,4)           | 11 (8–15)       |  |
| NA                        | 37 (18,2)              | 18 (NS)         | 148 (11,2)           | NA              |  |
| 53 (NS)                   | 23 (11,3)              | 270 (NS)        | 162 (12,3)           | 75 (NS)         |  |
| 40 (NS)                   | 21 (10,3)              | 21 (11–348)     | 95 (7,2)             | 58 (NS)         |  |
| 12 (9–18)                 | 28 (13,8)              | 10 (7–20)       | 149 (11,3)           | 13 (10–19)      |  |
| 55 (NS)                   | 20 (9,9)               | 21 (11–236)     | 90 (6,8)             | 54 (NS)         |  |
| NA                        | 15 (7,4)               | 39 (NS)         | 57 (4,3)             | NA              |  |
| 61 (NS)                   | 16 (7,9)               | 35 (NS)         | 83 (6,3)             | 75 (NS)         |  |
| 38 (20–340)               | 11 (5,4)               | 43 (NS)         | 65 (4,9)             | 54 (28–3643)    |  |
| 171 (NS)                  | 6 (3,0)                | NA              | 64 (4,9)             | 134 (NS)        |  |
| 64 (33–2325)              | 13 (6,4)               | 19 (12–53)      | 41 (3,1)             | 48 (30–119)     |  |
| 62 (NS)                   | 11 (5,4)               | 51 (NS)         | 62 (4,7)             | 78 (NS)         |  |
| 36 (21–141)               | 11 (5,4)               | 30 (15–2279)    | 56 (4,3)             | 46 (27–164)     |  |
| NA                        | 12 (5,9)               | 44 (NS)         | 46 (3,5)             | NA              |  |
| 94 (NS)                   | 6 (3,0)                | 64 (NS)         | 37 (2,8)             | 70 (37–708)     |  |

Obecně je třeba zmínit skupinové varování týkající se antipsychotik, jejichž podávání je doprovázeno rizikem vzniku neuroleptického maligního syndromu, hypotenze doprovázené synkopami, záchvatů, tardivních dyskínéz nebo žilního tromboembolismu. U nemocných vyššího věku trpících demencí je při léčbě antipsychotiky rizikem vznik cerebrovaskulárních příhod spojených se zvýšenou mortalitou.

#### 4.7. Dávkování, způsob podávání a řešení nežádoucích účinků kariprazinu

Dávkovací rozmezí kariprazinu při léčbě schizofrenie je 1,5–6 mg/d, v závislosti na účinnosti a snášenlivosti. Doporučená počáteční dávka je 1,5 mg/d, kterou

je možné postupně navyšovat o 1,5 mg do maximální dávky 6 mg/d. Podává se perorálně v jedné dávce ve stejnou denní dobu bez ohledu na jídlo. Maximální doporučená dávka je 6 mg. Vyšší dávky nepřinesly významné zvýšení účinnosti v poměru k výskytu nežádoucích účinků. Rychlost titrace dávky kariprazinu se podle konsenzu odborníků může výrazně lišit u pacientů na oddělení v akutní fázi nebo při dlouhodobé udržovací léčbě v ambulanci (tab. 4.7.). Efekt na pozitivní příznaky by se měl projevit během jednoho měsíce, významné ovlivnění negativních příznaků může nastat i za půl roku a později.

Vzhledem k dlouhému vylučovacímu poločasů aktivních metabolitů kariprazinu se nemusí změna dávky léku v průběhu několika týdnů projevit změnou v plazmatické koncentraci. Stejně tak se vysazení kariprazinu neprojeví okamžitě. Terapeutická hladina kariprazinu je v rozmezí 10–20 ng/ml.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a jater není nutné upravovat dávku. Při těžké poruše ledvin nebo jater se podávání kariprazinu nedoporučuje. Věk, pohlaví, rasa nebo kouření tabáku nemá vliv na metabolismus kariprazinu a není doporučována úprava dávkování. Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ketokonazol) vede až k dvojnásobnému navýšení dávky kariprazinu a jeho metabolitů a je kontraindikováno stejně jako podávání silných induktorů CYP3A4 (karbamazepin).

Nejčastějšími nežádoucími účinky kariprazinu jsou akatizie a EPS. Při výskytu akatizie je obecně doporučeno přechodně podávat klonazepam v dávce

Tab. 4.7. **Způsoby titrace kariprazinu**

| Rychlá titrace                                                                                                    |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Akutní fáze                                                                                                       |  |
| titrace do dávky 4,5–6 mg/d v průběhu 1 týdne – navyšování o 1,5 mg každý den, pokud se neobjeví nežádoucí účinky |  |
| rychlá titrace v situaci, kdy je nutné zkrátit dobu hospitalizace a dokončit nastavení léčby před dimisí          |  |
| nežádoucí účinky mohou zpomalit titraci, ale cílem je co nejrychlejší dosažení efektivní dávky                    |  |
| rychlá titrace je třeba zejména při užití kariprazinu v monoterapii                                               |  |
| při titraci o 1,5 mg každý třetí den je lék dobře tolerován a výrazně se snižuje riziko vzniku akatizie           |  |

0,5–2,5 mg/d, případně mirtazapin 15 mg/d. Nižší míru důkazů má podávání vitamínu B<sub>6</sub>, mianserinu, trazodonu, betablokátoru (např. propranolol připravený jako magistraliter) nebo klonidinu. Je třeba zvážit redukci dávky kariprazinu, zpomalení titrace a jako poslední možnost změnu na antipsychotikum s nízkou potencí k akatizii. Při současném výskytu EPS podáváme anticholinergikum (biperiden), redukuje dávku antipsychotika nebo jej změníme za preparát s nízkým potenciálem k indukci EPS (obr. 4.12.).

Při výskytu insomnie nebo agitovanosti můžeme přechodně použít benzo-diazepiny, antihistaminika, mirtazapin, trazodon nebo sedativní antipsychotika v nižších dávkách. Pokud při léčbě kariprazinem přetrvávají pozitivní příznaky i po 2–3 týdnech, je doporučeno navýšit dávku léku a při pouze částečné odpovědi přikombinovat jiné antipsychotikum. Při přetrvávání negativních příznaků lze vedle navýšení dávky kariprazinu přidat antidepresivum.

#### 4.8. Převod na kariprazin z jiného antipsychotika

Důvodem ke změně medikace je zpravidla nedostatečná účinnost, nesnášenlivost stávajících farmak nebo kombinace obou důvodů. Odhadnout efekt je obtížné, ale na základě receptorového profilu jednotlivých antipsychotik můžeme predikovat ovlivnění nežádoucích účinků po převedení na nový preparát. Pro převod mezi antipsychotiky druhé generace je nutné znát mj. jejich přibližné ekvivalentní dávky (tab. 4.8.).

| Pomalá titrace  |                                                                                                                     |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Udržovací léčba |                                                                                                                     |
|                 | titrace probíhá pomaleji, protože v udržovací léčbě není rychlá titrace nutná                                       |
|                 | při výskytu nežádoucích účinků zastavení titrace na dobu 1 týdne při změně předchozího antipsychotika na kariprazin |
|                 | čím pomaleji, tím lépe při výskytu nežádoucích účinků, zejména akatizie                                             |
|                 | při tělesné hmotnosti nad 120 kg lze začít dávkou 3 mg/d                                                            |
|                 | velmi pomalá titrace je vhodná u vulnerabilních jedinců (starší věk, citlivost k nežádoucím účinkům)                |

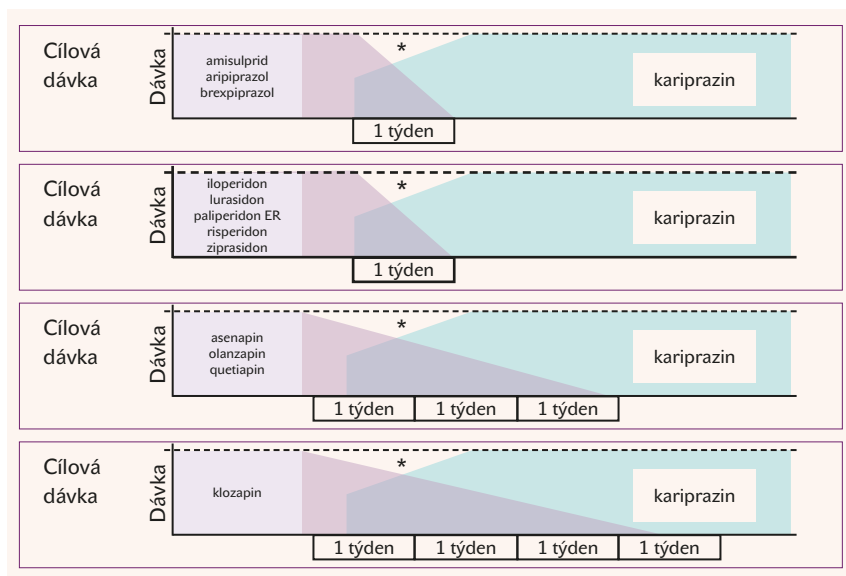


Obr. 4.12. Doporučené postupy při výskytu akatizie

Tab. 4.8. Přibližné ekvivalentní dávky antipsychotik druhé generace

| Antipsychotikum | Přibližná ekvivalentní dávka (mg) |
|-----------------|-----------------------------------|
| amisulprid      | 400                               |
| aripiprazol     | 15                                |
| asenapin        | 10                                |
| brexpiprazol    | 2                                 |
| iloperidon      | 12                                |
| kariprazin      | 3                                 |
| lurasidon       | 80                                |
| olanzapin       | 10                                |
| quetiapin       | 300                               |
| risperidon      | 3                                 |
| ziprasidon      | 80                                |

Pozn.: Klozapin není uveden, jelikož má odlišné titrační schéma a také zčásti vzhledem k bezpečnosti a snášenlivosti jeho podávání. Rovněž má zřejmě jiný mechanismus účinku než většina ostatních antipsychotik.



Obr. 4.13. **Převod na kariprazin z jiného antipsychotika**

\*v průběhu převodu lze adjuvantně použít benzodiazepiny nebo antihistaminika

Klinická doporučení se přiklánějí k pomalé zkřížené titraci. Kariprazin se nasadí v nižší dávce a následuje poměrně rychlá titrace dávky během 3–7 dnů. Dávku původního antipsychotika je nutné snižovat pozvolna z důvodu rizika vzniku dopaminových, cholinergních, alfa-1-adrenergních nebo histaminových rebound příznaků. Z tohoto důvodu je možné provádět změnu na kariprazin teoreticky o něco rychleji při předchozím užívání antipsychotik ze skupiny SDA na rozdíl od MARTA (viz obr. 4.13.). Během převodu je výhodné adjuvantně podávat benzodiazepiny nebo antihistaminika, která mají většinou i anticholinergní účinky.

## PRETRVÁVAJÚCA POZITÍVNA SYMPTOMATIKA PRI LIEČBE ARIPIPAZOLOM

30ročný pacient bez pozitívnej rodinnej záťaže, liečený na bežné detské ochorenia, toxikologická anamnéza nevýznamná, v čase prvej epizódy ukončil strednú školu bez maturity, nastúpil do zamestnania ako 18 ročný, prvá hospitalizácia pred 10 rokmi, na žiadosť rodičov po cca 6–8 týždňoch trvania príznakov, v popredí floridná psychotická symptomatika so sluchovými halucináciami, komentujúcimi a imperatívnymi hlasmi, pocitmi odoberania a zverejňovania myšlienok, s paranoidným prepracovávaním prežitkov. Od prvej epizódy sa u pacienta nepodarilo dosiahnuť úplnu remisiu, napriek kombinovanej antipsychotickej liečbe vrátane využitia elektrokonvulzívnej liečby. Došlo k zmierneniu paranoidného myslenia, v rôznej miere pretrvávali sluchové halucinácie, s komentujúcimi ponížujúcimi obsahmi. Opakovane hospitalizovaný, liečený ECT, len s čiastočným ústupom príznakov na obdobie niekoľkých týždňov. V priebehu času postupne získal náhľad na poruchu, v čase pred zmenou liečby užíva kombináciu aripiprazolu s klopazínom, ktorý bol postupne pomaly z liečby eliminovaný pre nedostatočnú účinnosť popri výraznom objavení sa metabolických nežiaducich účinkov. V klinickom obraze prítomná chronicky sa vyskytujúca halucinatória symptomatika s dobre zachovaným náhľadom a kontaktom s realitou, prítomná negatívna symptomatika so sociálnou izoláciou, anhedóniou, hypobúliou, inaktivitou, zrejším narušením psychosociálneho fungovania.

Liečba aripiprazolom bola prerušená v priebehu 1 týždňa súbežného užívania 1,5 mg kariprazínu, kariprazín v ambulantných podmienkach vzhľadom na dobrú tolerabilitu liečby postupne rýchlo titrovaný do vyšších terapeutických dávok – 4,5 mg v priebehu prvého mesiaca. Po 2–3 mesiacoch liečby pacient referuje hlavne zmiernenie hlasov, začal znova cvičiť, viac sa hýbať vonku, zlepšilo sa jeho fungovanie v sexuálnej oblasti. Liečba po 3 mesiacoch upravená na 6 mg kariprazínu denne, klinicky popisovaný stav ako výrazne zlepšený, s ústupom halucinatórnej symptomatiky, so zmiernením sociálnej izolácie a úpravou vôle, s väčšou emočnou plasticitou a priliehavejším emočným doprovodom. Po 22 mesiacoch užívania kariprazínu ďalšie zlepšenie vôľovej zložky, hedonického prežívania spolu s ďalšou úpravou sociálneho fungovania, čo objektívne potvrdzuje aj partnerka a je to zrejme aj z klinického pozorovania. Pacient v liečbe pokračuje v užívaní kariprazínu v dávke 6 mg

denne, so sporadickým užívaním promethazínu na noc, pri prípadnej nespavosti.

## KARIPRAZÍN V LIEČBE PACIENTKY S DIAGNÓZOU REZIDUÁLNEJ SCHIZOFRÉNIE

49ročná pacientka s pozitívnu rodinnou záťažou, otcova sestra dlhodobo neliečená pre schizofrénnu poruchu, žije s matkou v rodinnom dome, slobodná, bezdetná, invalidizovaná z psychiatrickej indikácie, predtým pracovala ako účtovníčka, sekretárka, má vyššie stredné vzdelanie. Ako 29ročná hospitalizovaná pre akútnu prechodnú psychotickú poruchu s príznakmi schizofrénie, s následnými 2 rehospitalizáciami, v tom čase ako relaps paranoidnej schizofrénie. Dlhodobo na pravidelnej antipsychotickej liečbe ziprasidónom a flupentixolom, s ústupom paranoidného syndrómu, so sporadickými vzťahovými konceptami v obsahu myslenia, postupne sa zvyrazňovala už aj tak prítomná negatívna symptomatika a kognitívny deficit, od r. 2013 už nebola schopná pracovného výkonu na polovičný úväzok. Dochádza tiež k redukcii záujmov (turistika), sociálnych kontaktov (prestala chodiť aj do obchodu a do kostola).

Pred 22 mesiacmi pacientka bez floridnej psychotickej symptomatiky, v klinickom obraze subdepresívna nálada, amotivačný syndróm, hypohedónia, sociálna izolácia s úplnou redukciou záujmov a kontaktov i s najbližšími príbuznými, plochá nereaktívna afektivita, výrazné narušenie pracovných a voľnočasových aktivít. V tom čase užívala aripiprazol 20 mg v kombinácii s kvetiapiénom s predĺženým účinkom 300 mg. Do liečby zaradený kariprazín zámenou za aripiprazol, v kombinovanej liečbe s kvetiapiénom.

Podľa referencie matky pacientka zhruba po 4–5 mesiacoch liečby kariprazínom začala byť viac aktívnejšia, v lete sa najskôr pustila do prác v záhrade, začala sama nakupovať, znovu začala chodiť do kostola, zapojila sa do aktivít cirkevného spoločenstva, s ktorým už absolvovala aj výlety v Tatrách. Podľa vlastného hodnotenia sa pacientka začala lepšie cítiť asi po 3 mesiacoch užívania nového lieku, pri dávke 4,5 mg. Kombinovanú liečbu s kvetiapiénom užívala prvé 4 mesiace, pre pretrvávajúci útlm v ranných hodinách po prebudení bola dávka kvetiapiínu znižovaná a následne liečba úplne prerušená. Klinicky popisované podstatné oživenie sociálnej aktivity, úprava vôle, zlepšenie motivácie, znovu objavenie hedonického prežívania, sporadická anxieta, pacientka zaradená do pravidelného podporného psychoterapeutického programu.

V súčasnosti pokračuje v užívaní kariprazínu v dávke 6 mg denne v monoterapii, liečba bola navýšená pred 3 mesiacmi pre subjektívny pocit nedostatku energie, je dobre tolerovaná, bez nežiaducich účinkov, so zlepšením celkovej dynamiky myslenia, konania a emočnej reaktivity.

## HYPERPROLAKTINEMIE PŘI LÉČBĚ RISPERIDONEM A NEGATIVNÍ PŘÍZNAKY

K hospitalizaci na psychiatrické klinice byla z psychiatrické ambulance odeslána pětadvacetiletá žena s diagnózou nediferencované schizofrenie s dominující negativní symptomatikou a nežádoucími účinky stávající medikace risperidone – hyperprolaktinemií projevující se amenoreou. Pacientka byla poprvé hospitalizována cca deset týdnů předtím pro první epizodu psychotické poruchy s dominující paranoidně-perzekuční bludnou produkcí zaléčenou právě risperidone v dávce 3 mg pro die. V průběhu ambulantní léčby mezi oběma hospitalizacemi začaly dominovat negativní příznaky, pro které lékařka učinila pokus přikombinovat antidepresivum citalopram 10 mg (ambulantně nebylo možné zpočátku jasně odlišit, zda se jedná čistě o negativní symptomy, nebo depresivní). Na oddělení se pak prokázalo, že se u pacientky jedná o negativní symptomatiku, navíc byla potvrzena zmíněná hyperprolaktinemie (plazmatická koncentrace prolaktinu byla 2843 mIU/l, přičemž norma laboratoře je 110–562 mIU/l), proto jsme rozhodli o změně medikace a pacientku postupně během dvou týdnů převedli na kariprazin v dávce 4,5 mg/d a risperidon i citalopram vysadili. Čtrnáct dnů po nasazení kariprazinu došlo k poklesu plazmatické koncentrace prolaktinu na 584 mIU/l (čili na pětinu a téměř do normy). Rovněž došlo ke zlepšení psychopatologie dle škály CGI (Clinical Global Impression) ze 4 (středně závažné příznaky duševní poruchy) na 1 (bez zjevných příznaků duševní poruchy) díky významnému zlepšení negativní symptomatiky.

## ČO UROBÍŤ S AKATÍZIOU?

19ročný pacient, prvý krát hospitalizovaný pre akútnu prechodnú psychotickú poruchu s príznakmi schizofrenie, s prítomnými imperatívnymi a komentujúcimi sluchovými halucináciami, pocitmi zverejňovania myšlienok, s Fregoliho

syndrómom, nadmernou motorickou aktivitou, počas hospitalizácie liečený haloperidolom, neskôr olanzapínom – 20 mg denne, prepustený s odporúčaním pokračovania liečby v dennom psychiatrickom stacionári. Stacionár navštevoval len 1 týždeň, následne prerušil liečbu olanzapínom pre nedostatok náhľadu, nárast hmotnosti a nadmerný útlm. Po mesiaci od prerušenia liečby rehospitalizovaný s identickou klinickou symptomatikou ako pri 1. hospitalizácii, v klinickom obraze navyše prítomné religiózne bludy. Iniciovaná liečba paliperidónom palmitátom, po hospitalizácii pacient pokračoval v liečbe v dennom psychiatrickom stacionári, kde bol málo aktívny, nechotne sa zapájal do jednotlivých činností, vyhýbal sa sociálnym interakciám, v domácom prostredí málo iniciatívny, nesústreďený. Z anamnézy zistená porucha koncentrácie a kognitívneho výkonu v školskom prostredí už od začiatku strednej školy, rovnako postupne sa zvyrazňujúca sociálna izolácia a strata iniciatívy, rodičia to pripisovali problémovej adaptácii na záťaž v škole. Z uvedeného dôvodu do liečby pridaný kariprazín – 2 týždne 1,5 mg s úpravou na 3 mg denne a LAI paliperidón redukovaný na 75 mg mesačne. Po úprave liečby dochádza k ústupu nadmernej dennej spavosti, zlepšeniu pozornosti v priebehu prvého mesiaca kombinovanej liečby, po 3–4 mesiacoch aj k aktivizácii vo voľnočasových aktivitách, vyhľadávaní kontaktov s rovesníkmi, pacient začal iniciovať aj partnerský vzťah.

V septembri nastupuje do posledného ročníka strednej školy, pre pocit nedostatočného kognitívneho výkonu, koncentrácie pozornosti upravená liečba na 4,5 mg kariprazínu denne a 50 mg paliperidónu palmitátu mesačne. Približne po 3 týždňoch od úpravy liečby sa objavuje u pacienta výrazná akatízia s postupne zvyšujúcou sa intenzitou, pozorovaná aj príbuznými pacienta, po 2 týždňoch jej trvania akútne zvládnutá podávaním 2× 20 mg propranololu, s následným odporúčaním úpravy liečby na 3 mg kariprazínu. V priebehu nasledujúceho mesiaca sa pacient začína sťažovať na nespavosť, stratu chuti do jedla, stratu hmotnosti. Do liečby zaradený mirtazapín v dávke 15 mg na noc a postupne prerušená liečba propranololom. V súčasnosti pacient liečený 3 mg kariprazínu denne, 50 mg paliperidónu palmitátu mesačne. Použitý mirtazapín v dávke 15 mg efektívne upravuje spánok aj príjem potravy, pri dostatočnej kontrole akatízie. Pacient referuje adekvátny školský výkon pri dištančnom vzdelávaní, príbuzní popisujú jeho primeranú dennú aktivitu, úpravu školských aj mimoškolských aktivít, vzťahov, zlepšenú komunikáciu porovnateľnú s úrovňou pred nástupom na strednú školu.

## 5

# Negativní příznaky schizofrenie

## 5.1. Historie

V roce 2005 se sešla ve středisku pro neurovědy amerického National Institute of Mental Health (NIMH) v Rockville v Marylandu pracovní skupina MATRICS, která se zabývala výzkumem měření a léčby k vylepšení kognice u onemocnění schizofrenií. Předmětem rokování nebyly kognitivní příznaky u pacientů se schizofrenií, ale skupina tzv. negativních symptomů (NS), která se stále více prosazovala do centra zájmu klinického a psychofarmakologického zkoumání. Účastníci jednání dospěli ke společnému názoru, který byl a nadále je východiskem pro zájem o NS u schizofrenie. Významné výsledky jednání shrnuli následovně:

1. Negativní symptomy jsou zřetelnou indikační oblastí pro zacílenou terapii.
2. Negativní symptomy a kognitivní poruchy představují v podstatě oddělené oblasti psychopatologie. Jejich vzájemné překrývání nebo interakce ještě mohou být definovány v budoucnu.
3. Negativní symptomy jsou zjevně platné („face validity“) projevy onemocnění a znamenají ztrátu nebo pokles běžného uplatnění („functioning“).
4. Setrvalé („persistent“) a klinicky významné negativní symptomy jsou u většiny případů schizofrenní psychózy z hlediska léčby neuspokojenou potřebou.
5. V současném chápání zahrnuje psychopatologická oblast negativních symptomů oploštělou emotivitu („blunted affect“), ochuzení mluvy a nemluvnost („alogia“), sociální stažení („asociality“), anhedonii a ztrátu či nedostatek vůle („avolition“).<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Anglické psychopatologické pojmy jsou uvedeny v závorce, ačkoliv se jejich používání prosazuje proti českým pojmům nebo v Evropě tradičně používaným odborným výrazům. Tak avolition je v české psychopatologii ovšem hypobulie a abulie, asocialita je běžně spojována s antisociálními postoji poruch osobnosti, respektive s psychopatií, ale v anglosaské psychiatrii je chápána jako sociální

**Popis oploštělé emotivity, sociálního stažení a anhedonie (s. 143–144):**

*„... mnohem důležitější (než prodromální úzkost a deprese) je emoční otupení (gemütliche Verblödung), které je jedním ze základních znaků celého průběhu nemoci...“*

*„... nedostatek zájmu o okolí, zvláštní lhostejnost nemocného vůči dřívějším citovým vazbám...“*

*„... vyhasnutí přichylnosti k přátelům a blízkým, ztráta uspokojení z činnosti, odpočinku i potěšení. Nemocní už nepociťují vnitřně žádnou radost nebo smutek...“*

**Líčení abulie:**

*„Pokles volního úsilí vystupuje zřetelně od začátku onemocnění... Nemocní ztratili jakýkoliv popud k jednání a činnosti, posedávají lenošně, zanedbávají příležitost k činnosti, i když jsou jí ještě schopni ... k této neschopnosti samostatné činnosti...“*

Obr. 5.1. Charakteristiky podané E. Kraepelinem v Učebnici pro studenty a lékaře z roku 1899

Negativní symptomy tedy signalizují sníženou potřebu aktivity, pokles sociální interakce a omezenou schopnost sdílet své prožívání s ostatními lidmi. Pokles motivace vyvolává a udržuje u nemocných schizofrenní psychózou dysfunkci – snížení nebo ztrátu funkčního uplatnění. Snižují kvalitu života a neumíme je účinně léčit. Kde se negativní příznaky objevily? Pozornost u pacientů se schizofrenií přitahovaly vždy dramatictější příznaky psychózy, bludy a halucinace, které dodnes diagnózu schizofrenie ukotvují. Emil Kraepelin (1856–1926) ve své Učebnici pro studenty a lékaře z r. 1899 podal mimořádně trefnou charakteristiku pacientů trpících *dementia praecox*. Je v nich zahrnut popis dnešních negativních příznaků (viz obr. 5.1.). Podobně Eugen Bleuler (1857–1939) už při

---

stažení, nežájem o společnost druhých lidí a komunikaci s nimi). Blunted affect jsou česky oploštělé a také otupělé nebo mělké emoce. V české psychiatrii jsou ploché emoce častěji interpretovány jako nedostatek vnitřního emočního prožitku na rozdíl od chybění výrazu emocí, jak mu převážně rozumějí v anglosaské psychiatrii. Anhedonie byla v minulosti spojována s depresivním prožíváním, její dnešní členění na konzumační (chybění potěšení z právě prováděné činnosti) nebo anticipační (chybí pocit těšení se na něco) ji řadí, zejména v její anticipační variantě, mezi poruchy motivace.

popisu „skupiny schizofrenií“ ve svém příspěvku do Aschaffenburgovy Příručky psychiatrie v r. 1911 píše: „U jasných forem schizofrenie je emoční otupení v popředí klinického obrazu.“ Emoční otupení chápe více jako lhostejnost vůči blízkým i vůči povinnostem a nárokům, vůči štěstí i smůle. Nemocní se schizofrenií nemají podle Bleulera žádnou potřebu něco konat, a pokud mají v lehčích případech ještě nějaká přání, nečiní nic k jejich realizaci.

Formulace konceptu negativních příznaků (NP) měla v typologické diagnostice oné doby významnou roli, ale nebyla zahrnuta do jednoho příznakového trsu – negativního syndromu. Negativní příznaky hrály v 2. polovině 19. století v medicíně svou roli jako součást evoluční patofyziologické teorie spojené s neurologickými chorobami a posléze s psychologii a formulací konceptu disociace. Znamenaly něco jiného než dnes.

John Hughlings Jackson (1835–1911), slavný londýnský neurolog, jehož jméno je zachováno v pojmenování jacksonských epileptických záchvatů, formuloval své evolučně-neurologické pojetí negativních a pozitivních příznaků na základě představy o vývoji mozku jako evoluci od jednodušších funkcí ke složitějším. Trauma vyvolávající poškození a poruchu vyšších, především kortikálních funkcí vede k funkčnímu výpadku nebo zániku. Funkční ztráta následně vyvolá přechod od vyšších kortikálních funkcí ke kompenzační aktivitě vývojově „nižších“ mozkových center v procesu, který Jackson nazýval disoluce. Disoluci chápal jako obrácené probíhající a protikladný děj k evoluci. Podkladem pro vznik negativních příznaků – poškození nebo zánik vyšší funkce – bylo trauma či jiná újma zasahující „vyšší“ centra mozku. Poškozené mozkové funkce vedly nejen k negativním příznakům, ale také ke ztrátě regulačního, tlumivého vlivu poškozených vyšších funkcí na funkce evolučně nižší. Jejich „uvolnění“ se projevovalo příznaky, které Jackson pojmenoval jako příznaky pozitivní. Vznikaly kompenzačním uvolněním projevů evolučního vývoje na nižším stupni, v nepostižených nižších centrech činnosti mozku. Takovými příznaky byly pro Jacksona například i bludy nebo iluze (Berrios, 1991).

Dynamika procesů evoluce a disoluce při evolučně podmíněném hierarchickém uspořádání mozkových funkcí měla zřejmě významný vliv na práci francouzského akademika a profesora psychologie na Sorbonně Pierra Janeta (1859–1947). Ten se zabýval asociativními psychologickými ději po traumatickém ochromení

integrace duševních procesů. Chápal ji jako určitou analogii jacksonovské disoluce. Traumatem vyvolané zúžení vědomí způsobí neuvědomované odloučení (disociaci) s traumatem souvisejících komponent z integrovaného celku vědomí. Odloučené prožitky mohou vycházet ze slabých nebo oslabených rysů osobnosti (Janet mluvil o „stigmattech“) nebo nějak souviset s individuálním významem a kontextem traumatu (například disociativní amnézie). Disociace znamená ztrátu nebo oslabení za běžných okolností integrované součásti funkcí vědomé mysli. To se pak projeví jako příznak poruchy. Janet nazýval takto manifestované odloučení funkce negativním příznakem. Patřily k nim například amnézie, somatosenzorické funkční poruchy i ztráta zájmu (Berrios, 1991). Takto pojímaný negativní symptom byl později chápan jako hysterický fenomén. Jeho původ v desagregaci integrované mysli ho ovšem od Jacksonova pojetí negativních příznaků odlišuje.

Ve slovníku soudobé psychiatrie se pojmenování negativních příznaků objevilo nejspíše až s publikací J. S. Strausse a spolupracovníků (Strauss et al., 1974). Autoři série článků ve *Schizophrenia Bulletin* usilovali o hypotetické vystižení mezi sebou navzájem jen nekonzistentně propojených nebo nezávislých změn při onemocnění schizofrenií. Popsali tři odlišné okruhy manifestace tohoto onemocnění, chápané jako různé procesy. Zahrnovaly dva procesy psychopatologické: „pozitivní příznaky“, které autoři považovali z hlediska jejich původu za nespecifické, a „negativní příznaky“, u kterých zmínili prognostický význam a spojení s chronickým průběhem schizofrenie. Za prognosticky a prakticky nejvýznamnější považovali třetí, do jisté míry na psychopatologii nezávislý proces (dnes bychom mluvili o rozměru – dimenzi): narušení sociálních a mezilidských vztahů. Při hledání podkladu pro tyto tři projevy schizofrenního procesu se uplatňovaly tehdy významné psychodynamicky a sociálně psychiatricky inspirované hypotézy. Vlivné propojení negativních příznaků s biologickými charakteristikami schizofrenie přinesly až publikace anglického psychologa Timothyho J. Crowa, který začátkem 80. let 20. století navrhl typologii schizofrenie vycházející z morfologických nálezů v mozku (především rozšíření postranních mozkových komor) a z rozdílu v odpovědi na léčbu klasickými antipsychotiky (Crow, 1985). Popsal schizofrenii typu I a typu II. Typ I byl klinicky spojen s převahou pozitivních příznaků psychózy, především bludů a halucinací, a dobře reagoval

na léčbu antagonisty dopaminergních receptorů. U typu II bylo na rtg i na CT snímcích patrné rozšíření postranních mozkových komor. Klinicky byly u tohoto typu v popředí negativní příznaky onemocnění. Mezi negativní příznaky u typu II patřilo emoční oploštění, ztráta puzení k činnosti a ochuzení řeči. Pacienti se schizofrenií typu II byli na antipsychotickou léčbu rezistentní. Přibližně ve stejné době vedla snaha o prognosticky a terapeuticky užitečné členění schizofrenní psychózy profesorku Nancy Andreasenovou z Iowy k členění schizofrenie na podtypy pozitivní, negativní a smíšený (Andreasen, 1985). K usnadnění a zpřesnění jejich diagnostiky zkonstruovala Andreasenová dodnes používané škály SAPS a SANS na měření pozitivních a negativních příznaků. Negativní příznaky se staly pojmem, který patřil k diagnóze schizofrenie. Jejich význam rostl s tím, jak rostlo povědomí o jejich variantách vycházejících z různého psychopatologického významu, míry zastoupení u konkrétních pacientů, trvalosti a reakce na léčbu. Dnes považujeme důkladnou diagnostiku a cílené ovlivnění negativních příznaků za významný psychiatrický problém, jejich účinná léčba se stala u pacientů se schizofrenií neuspokojenou potřebou. V poslední revizi vlivného amerického diagnostického a statistického manuálu DSM-5 (American Psychiatric Association, 2015) negativní symptomy mezi diagnostické položky pro schizofrenii patří. Nejsou ale na rozdíl od bludů, halucinací a dezorganizace myšlení pro diagnózu nezbytné. Některými psychiatry jsou negativní symptomy chápány jako transdiagnostický fenomén (Strauss a Cohen, 2017). Příznaky, které mohou být podmíněné stejnou nebo podobnou patofyziologií, jsou pod jiným jménem zdrojem funkčního narušení také u neurokognitivních nebo afektivních poruch.<sup>2</sup> Negativní příznaky tak mohou mít blízko k jakémusi funkčnímu jádru psychopatologie, spojenému s poklesem nebo zánikem schopnosti podílet se aktivně na životě. Hlubší porozumění negativním příznakům může vést

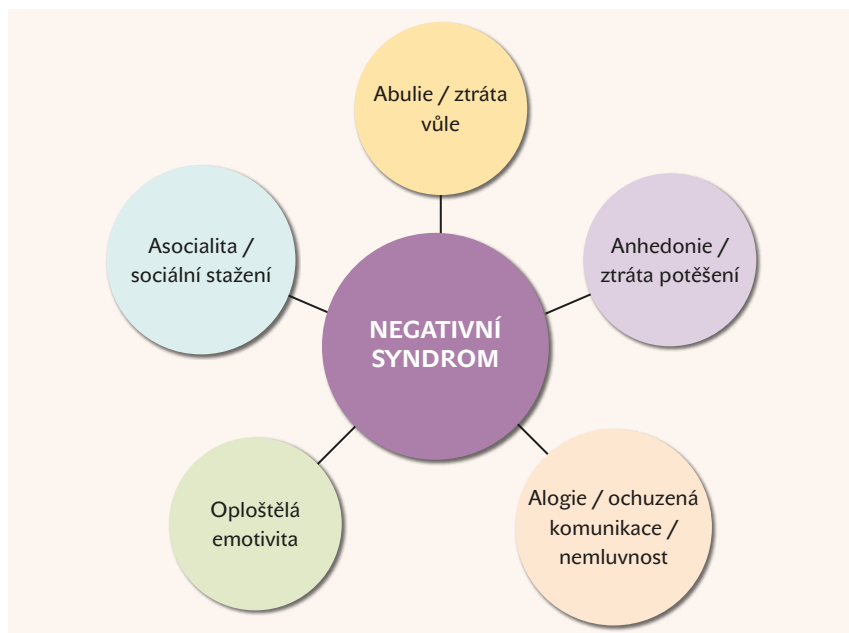
---

2 G. Strauss a spol. například uvádějí tabulku, ve které je abulie součástí diagnózy poruch schizofrenního okruhu, ale i afektivních poruch včetně bipolární poruchy a také PTSD a neurokognitivních poruch. Podobně je tomu u sociálního stažení, které je navíc přítomno u poruch autistického spektra stejně jako oploštělé emoce. Příznak apatie, který se nepočítá mezi NS u schizofrenie, má v anglosaské psychopatologii blízko k sociálnímu stažení a abulii, v evropské zase k ploché, vyhaslé emotivitě, je v diagnostických charakteristikách pro četné neuropsychiatrické organické poruchy od demencí po posttraumatické stavy.

i k hlubšímu pochopení diagnostické kategorie schizofrenie. Význam primárních negativních příznaků ukazuje koncept deficitního syndromu schizofrenie zformulovaný koncem 80. let (Carpenter et al., 1988). U nás o něm podrobně psal Mohr (Mohr, 1998). Deficitní syndrom schizofrenie je považován za rezistentní na všechna antipsychotika, včetně klozapinu (např. Rosenheck et al., 1999). Svými projevy připomíná pojetí simplexní schizofrenie, která se z našeho diagnostického repertoáru ale zvolna vytrácí. Je uvedena jako podtyp schizofrenního onemocnění ještě v Mezinárodní klasifikaci nemocí MKN 10 (F20.6), ale v nové a pro nás brzy platné MKN 11 ji nahradí popis dimenze (dimensional descriptor) Negativní symptomy u primárních psychotických poruch (6A25.1), který patří společně s popisy pozitivních, kognitivních a psychomotorických příznaků ke kódům v nové klasifikační skupině tzv. symptom specifiers – Symptomatické projevy primárních psychotických poruch. Katatonie získala v MKN 11 i DSM-5 postavení samostatné nozologické kategorie, simplexní schizofrenie z klasifikace vymizela kvůli nedostatečné prediktivní, a hlavně terapeutické hodnotě diagnózy podtypu Simplexní schizofrenie. Otázka, zda se u deficitního syndromu nejedná o svébytnou formu onemocnění, která se od běžnějších podob schizofrenie odlišuje rezistencí na farmakoterapii, ale i patogenezí, zůstává však otevřená. Tomu nasvědčuje i vytrvalý výzkumný zájem věnovaný deficitnímu syndromu u schizofrenie.

## 5.2. Klinické vyšetření a hodnocení negativních příznaků

K hodnocení negativních příznaků je ideální kombinovat různé zdroje informací. Hodnocení vychází převážně z rozhovoru s pacientem, ale ke zhodnocení některých příznaků je vhodné mít k dispozici rovněž informace od členů rodiny, zdravotníků či spolehlivých informátorů, kteří tráví s pacientem dostatek času. Začátkem rozhovoru necháme pacienta spontánně mluvit o tom, co se událo v uplynulém týdnu, jak se mu daří. Když pacient není schopen vybavit si události z uplynulého týdne, vyzveme ho, aby nám popsal svoje aktivity během předešlého dne od probuzení k usnutí. Spontánní výpověď pacientů s negativní symptomatikou je obvykle chudá, málo obsažná, často vážne a je nutné přejít k strukturovanému rozhovoru. V něm se zaměřujeme na studijní a pracovní aktivity, nakupování, údržbu domácnosti, sebepéči, volnočasové aktivity individuální



Obr. 5.2. Hlavní negativní příznaky schizofrenie

i společenské, společenské aktivity s rodinou, přáteli/kamarády, partnery. Nevyhýbáme se intimnímu životu ani dalším aktivitám přinášejícím radost a potěšení. Během rozhovoru se zaměřujeme na hodnocení 5 A (obr. 5.2.), což jsou počáteční písmena pěti hlavních negativních příznaků současnosti v angličtině – affective flattening (citové/emoční oploštění), alogia (chudost řeči a myšlení), asociality (sociální stažení), anhedonia (ztráta potěšení), avolition (hypobulie, amotivace) (Marder a Galderisi, 2017).

**Emoční/citové oploštění/otupění (affective flattening/blunting)** se projevuje málo vyjádřenou či nedostatečnou gestikulací a hypomimií, monotónní řečí (nedostatek modulace/prozodie), chybením afektivních odpovědí, chudým očním kontaktem. Chybí též vyjádření negativních emocí i v nepříjemných situacích. Jedná se tedy o nedostatečné vyjádření emocí, které lze pozorovat během rozhovoru. Motorické zpomalení a hypomimie mohou být sekundárním negativním příznakem v rámci deprese či parkinsonského syndromu. Proto je

vhodné vyšetřit orientačně přítomnost extrapyramidových příznaků a zeptat se, zda pacient pociťuje smutek. Pacienti s negativní symptomatikou si na smutek nestěžují.

**Alogia – chudost řeči a myšlení** se týká objemu (formy) i obsahu sděleného. Pro rozhovor jsou typické krátké odpovědi a četné pauzy. Rozhovor neplyne spontánně, převažuje aktivita tazatele, protože by se jinak hovor nerozvíjel. Pozor – termín alogie je v některých literárních zdrojích chápán jako chybení logických souvislostí (a-logie), tedy nelogické, bizarní myšlení, které je pozitivním příznakem. Pomalost řeči/myšlení – bradylalie/bradypsychismus – je součástí také jiných duševních poruch (depresivní porucha, parkinsonský syndrom, senilní demence).

Oba výše uvedené příznaky (emoční oploštění i alogie) jsou důsledkem narušeného výrazu (expresivity), který lze objektivně pozorovat během hovoru, zatímco následující 3 příznaky se řadí do faktoru motivace a potěšení v oblasti společenské a je nutné se na ně cíleně dotazovat pacienta či pečovatele.

**Sociální stažení (asociality)**, únik ze společnosti, preference být sám, mimo společnost, neopouštět domov, malý nebo žádný zájem o to mít přátele, neúčast na společenském životě. Nejedná se tedy o antisociální, proti společnosti zaměřené chování. Sociální stažení se projevuje v chování i prožívání pacienta (cítí se dobře o samotě, netouží po kontaktech, být někomu nablízku, komunikovat s okolím).

**Anhedonie – ztráta potěšení.** U schizofrenie je popisována anticipační anhedonie (těšení se na něco – wanting), nikoliv konzumační anhedonie (užívání – liking) (Marder a Galderisi, 2017). Konzumační anhedonie je chybení **radosti a potěšení** z probíhajících aktivit, zatímco anticipační anhedonie znamená absenci budoucího potěšení, tedy česky **těšení se** (pozitivního vzrušení) z budoucích aktivit (neteteli se blahem při pomýšlení na budoucí výzvy a možnosti). Těšení se je komplexní funkce, která prostřednictvím očekávání pozitivní odměny motivuje jednání a využívá představivost a výbavnost paměti. Klinická pozorování potvrzují, že někteří pacienti se schizofrenií nemají problém s individuálními konzumačními aktivitami, kterým se věnují mnohdy náruživě (kouření, jídlo, pochutiny, návykové látky, hraní počítačových her, sledování televize), ale spíše se společenskými aktivitami, ze kterých nemají potěšení ani v přítomnosti,

ani do budoucna. Pacient spíše preferuje konzumovat pizzu doma o samotě než na ni zajít do restaurace. Je tak důležité rozlišovat sociální anhedonii (potěšení ze společenských aktivit) a fyzickou anhedonii, což všechny hodnotící nástroje dostatečně neodlišují. Recentní metaanalýza nepotvrzuje specifický nepoměr mezi anticipační a konzumační anhedonií u pacientů ze spektra schizofrenních poruch (Visser et al., 2020), což však může být způsobeno široce definovaným spektrálním fenotypem. Deficit konzumační, nikoliv anticipační anhedonie byl detekován u pacientů s OCD, u pacientů s depresivní poruchou jsou deficitní obě složky anhedonie (Li et al., 2019). Jiná studie uvádí, že obě složky anhedonie jsou deficitní u velké depresivní poruchy i schizofrenie, ale že rozdíl je v délce trvání. Zatímco u deprese jde o přechodnou poruchu (ukazatel stavu), u schizofrenie jde o trvalý rys (Li et al., 2015). Anhedonie může být indukována také některými antipsychotiky, která nadměrnou bloádou dopaminu narušují systém odměny.

**Abulie (avolition)** je snížení či chybění volní iniciace k zahájení činnosti. Tento příznak může vést k opomíjení péče o sebe, zanedbávání hygieny i údržby domácnosti. V chování se projeví nedostatkem aktivity a v prožívání pak nedostatkem motivace, úsilí a směřování k něčemu. Odpovídá tomu typická odpověď pacienta: „Nechce se mi nic dělat, nechte mě odpočívat.“ Která je často okolím vyhodnocována jako lenost a zahálka. Dříve se v tomto kontextu používal také termín astenie – chybění či ztráta energie (anergia), fyzická a duševní únava a apatie (nezájem, lhostejnost) k stimulům přicházejícím z okolí.

Časová náročnost vyšetření se pohybuje mezi 20–30 minutami. Mimo klinického vyšetření zaměřeného na negativní symptomatiku lze k exaktnímu měření využít některé hodnotící nástroje.

### 5.3. Hodnotící škály

Většina hodnotících škál používaných v minulosti obsahuje položky či podskóry negativních příznaků. Krátká psychiatrická hodnotící stupnice (BPRS) obsahuje tři negativní příznaky, které jsou hodnoceny v rozsahu 0 – nepřítomno až 6 – extrémně přítomno (Overall a Gorham, 1962). Jedná se o příznaky: oploštělá emotivita, citové stažení a pohybová zpomalenost. Z dnešního pohledu je diskutabilní položka pohybové zpomalenosti, která může být ovlivněna farmakologickým útlumem, extrapyramidovou symptomatikou či depresí. Škála PANSS obsahuje 7 položek

Tab. 5.1. **Negativní příznaky ve škále PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) a Marderův negativní faktor odvozený z PANSS**

| Položky PANSS                              | Podškála PANSS<br>(Kay et al., 1987) | Marderův negativní faktor<br>z PANSS<br>(Marder et al., 1997) |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| N1 Citová oploštělost                      | +                                    | +                                                             |
| N2 Emoční stažení                          | +                                    | +                                                             |
| N3 Chudý kontakt, nezaujatost              | +                                    | +                                                             |
| N4 Pasivní/apatické sociální stažení       | +                                    | +                                                             |
| N5 Obtížné abstraktní myšlení              | +                                    | -                                                             |
| N6 Ztráta spontaneity a plynulé konverzace | +                                    | +                                                             |
| N7 Stereotypní myšlení                     | +                                    | -                                                             |
| G8 Motorické zpomalení                     | -                                    | +                                                             |
| G16 Aktivní únik ze společnosti            | -                                    | +                                                             |

pro hodnocení negativních příznaků (tab. 5.1.), které se pohybují od 1 – nepřítomno po 7 – extrémně přítomno (Kay et al., 1987). Novější studie používají faktorovou analýzu PANSS (Marder et al., 1997), která řadí mezi negativní příznaky pozměněný shluk symptomů z původní škály PANSS. Jak je patrné z tabulky 5.1., došlo k odstranění položek obtížné abstraktní myšlení (N5) a stereotypní myšlení (N7), které se řadí mezi kognitivní položky. Do Marderova negativního faktoru byla zařazena položka motorické zpomalení (G7) a aktivní únik ze společnosti (G16). Ve studii, která ukázala významně větší efekt kariprazinu ve srovnání s risperidonem byl použit tzv. Marderův faktorový skór pro negativní příznaky (Németh et al., 2017a) a ve studii bylo dále zajištěno, aby do ní vstoupili pacienti s převažujícími negativními příznaky. Minimálně 2 ze 3 jádrových negativních příznaků (N1 citová oploštělost, N4 pasivní/apatické sociální stažení, N6 ztráta spontaneity a plynulé konverzace) musely dosahovat skóru 4 a více. Faktorový skór PANSS pro NS (PANSS-FSNS) zároveň musel dosahovat 24 a více bodů.

První široce rozšířenou samostatnou škálou pro hodnocení negativních symptomů byla škála SANS (The Scale for the Assessment of Negative Symptoms, tab. 5.2.) (Andreasen et al., 1984). Tato škála se skládá z 5 domén – citová oploštělost (affective flattening), chudost řeči (alogie), abulie a apatie (avolition, apathy), neschopnost prožitku, nespolečenskost (anhedonia, asociality), zájem

Tab. 5.2. Škála pro hodnocení negativních symptomů (SANS)

|                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Citová oploštělost<br/>nebo otupělost<br/>(affective flattening)</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• neměnný výraz obličeje</li> <li>• snížení spontánní pohybové aktivity</li> <li>• chudost výrazové gestikulace</li> <li>• chudý oční kontakt</li> <li>• nedostatek citového přízvuku</li> <li>• nepřiměřený afektivní doprovod</li> <li>• monotónní hlas</li> <li>• subjektivní prožívání emoční prázdnoty nebo ztráty citů</li> <li>• celkové hodnocení emoční oploštělosti</li> </ul> |
| <b>Chudost řeči<br/>(alogie)</b>                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• málomluvnost</li> <li>• obsahová chudost řeči</li> <li>• zárazy</li> <li>• prodloužení latence odpovědi</li> <li>• subjektivní hodnocení alogie</li> <li>• celkové hodnocení alogie</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Abulie, apatie<br/>(avolition, apathy)</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• úprava a hygiena</li> <li>• nedostatek vytrvalosti v práci nebo učení</li> <li>• tělesná ochablost (anergie)</li> <li>• subjektivní hodnocení abulie a apatie</li> <li>• celkové hodnocení abulie a apatie</li> </ul>                                                                                                                                                                  |
| <b>Neschopnost prožitku,<br/>nespolečenskost<br/>(anhedonia, asociality)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zájem o odpočinkové aktivity</li> <li>• sexuální zájem a aktivita</li> <li>• schopnost prožitku citové blízkosti</li> <li>• přátelské vztahy</li> <li>• subjektivní uvědomění neschopnosti prožitku a nespolečenskosti</li> <li>• celkové hodnocení neschopnosti prožitku a nespolečenskosti</li> </ul>                                                                                |
| <b>Zájem, pozornost<br/>(attention)</b>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• společenská nevšímavost, lhostejnost</li> <li>• nepozornost během vyšetření</li> <li>• subjektivní stížnost na nezáměr</li> <li>• celkové hodnocení zájmu a pozornosti</li> </ul>                                                                                                                                                                                                      |

a nepozornost (attention). Každá doména se skládá z 2–7 položek, které jsou doplněny o subjektivní a celkové hodnocení v rozsahu od 1 – nepřítomný po 5 – těžký. Z dnešního pohledu je nejvíce diskutabilní doména pozornosti, respektive položka nepozornost během vyšetření, která je považována za kognitivní příznak.

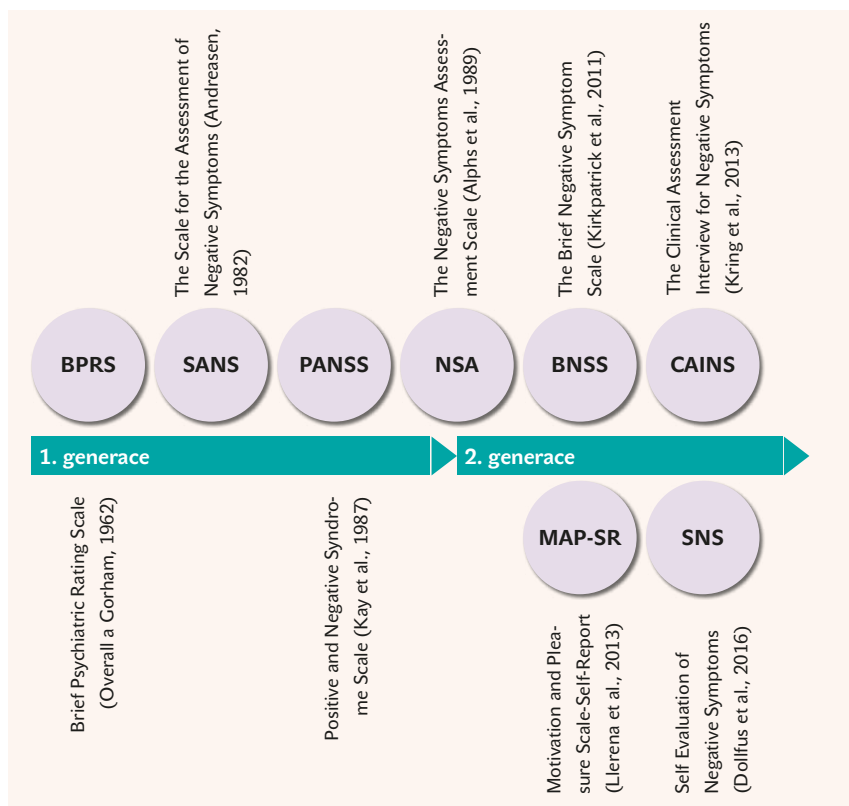
Další hodnoticí stupnicí zaměřenou na hodnocení negativních příznaků, jež vznikla koncem 80. let 20. století, je škála NSA (Negative Symptom Assessment).

Tab. 5.3. **Negative Symptom Assessment-16 (NSA-16)**

|                       |                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Komunikace</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prodloužení času k odpovědi</li> <li>• snížená produkce řeči</li> <li>• chudý obsah řeči</li> <li>• nesrozumitelnost řeči</li> </ul>                        |
| <b>Emoce a afekty</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• emoce: redukce rozsahu</li> <li>• afekt: redukce spontánní intenzity</li> <li>• afekt: neschopnost předvést afektivní stavy na požádání</li> </ul>          |
| <b>Společenská</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• snížení společenského tahu (reduction of social drive)</li> <li>• ochuzení vztahů během hovoru</li> <li>• zájem o emoční a fyzické sblížení</li> </ul>      |
| <b>Motivace</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nedbalý vzhled, sebepéče a hygiena</li> <li>• redukce cíleměrnosti a životních plánů</li> <li>• redukce zájmů</li> <li>• redukce denních aktivit</li> </ul> |
| <b>Retardace</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukce expresivních gest</li> <li>• zpomalení pohybů</li> </ul>                                                                                            |

Tato škála obsahovala původně 25 položek (Alphs et al., 1989), ale později byla zkrácena na 16 položek (každá položka má skóre 0–6) v nástroji nazvaném NSA-16, jehož administrace trvá 15–30 minut (Axelrod et al., 1993) (tab. 5.3.). NSA-16 má 5 faktorů (komunikace, afekty a emoce, společenská, motivace, retardace) a používá se především v rámci psychofarmakologického výzkumu. Existuje také krátká 4položková verze NSA-4, která obsahuje položky: snížená produkce řeči, snížení rozsahu emocí, snížení sociálních aktivit a snížení zájmu (každá v rozsahu 0–6) (Alphs et al., 2011).

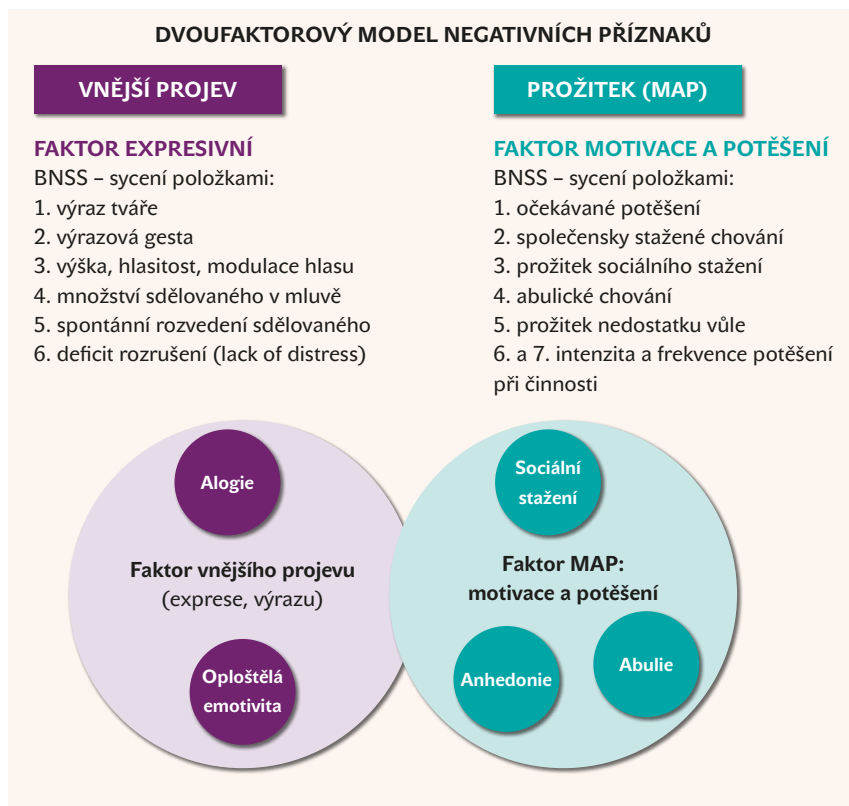
Nová generace nástrojů na měření negativních příznaků vznikla až v novém tisíciletí a reaguje na nepřesnosti u starších hodnoticích stupnic, kde se negativní příznaky prolínaly s kognitivními příznaky a kde převažovalo hodnocení chování nad vnitřním prožíváním (obr. 5.3.). Krátká škála negativních příznaků (BNSS) se skládá ze 13 položek, které používají sedmibodovou stupnici od 0 – normální do 6 – mimořádně závažná (Kirkpatrick et al., 2011). Podkladem pro hodnocení BNSS je semistrukturovaný rozhovor, ve kterém se mimo pozorovaného a popisovaného chování hodnotí rovněž subjektivní prožitky pacienta. Tato stupnice pokrývá 6 podškál (anhedonie, nedostatek rozrušení z negativních událostí, sociální stažení, abulie, oploštělý afekt, chudost řeči) (tab. 5.4.). Při faktorové



Obr. 5.3. První a druhá generace psychometrických nástrojů k hodnocení negativních příznaků schizofrenie

analýze BNSS byla potvrzena dvoufaktorová struktura: 1) motivace a potěšení (motivation and pleasure), 2) výraz (expres), které odráží současné představy o negativních symptomech u schizofrenie (Strauss GP et al., 2012) (obr. 5.4.).

Druhým nástrojem nové generace k hodnocení negativních symptomů u schizofrenie je CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) (Kring et al., 2013). Tento nástroj se skládá ze 13 položek, kde 4 položky pokrývají výraz (expresi) a 9 položek se týká motivace a potěšení v oblasti rodiny a přátel, práce či školy a volnočasových aktivit (tab. 5.5.). Všechny položky jsou hodnoceny na škále 0–4 dle závažnosti. Při hodnocení se bere v úvahu jak chování, tak



Obr. 5.4. Členění negativních symptomů podle dvoufaktorové struktury (upraveno dle Mucci et al., 2019; Kirkpatrick et al., 2011; Liemburg et al., 2013)

informace týkající se prostředí a pacientových popisů duševních stavů. Klinický hodnotící rozhovor ke zjištění negativních symptomů (CAINS) byl přeložen do češtiny a jako jeden z mála psychiatrických hodnoticích stupnic se může opřít o lokální psychometrické vyhodnocení, ověření validity a spolehlivosti (Hosáková, 2016; Hosáková et al., 2017).

Tab. 5.4. Krátká škála negativních příznaků (BNSS)

| Faktor                                      | Podškála         | Položky                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| subjektivní zkušenost – prožitek a motivace | anhedonie        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• intenzita potěšení během aktivit</li> <li>• frekvence potěšujících aktivit</li> <li>• intenzita očekávaného potěšení z budoucích aktivit</li> </ul> |
|                                             | sociální stažení | <ul style="list-style-type: none"> <li>• sociální stažení – chování</li> <li>• sociální stažení – vnitřní prožitek</li> </ul>                                                                |
|                                             | abulie           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• abulie – chování</li> <li>• abulie – vnitřní prožitek</li> </ul>                                                                                    |
| výrazový projev (exprese)                   | oploštělý afekt  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• výraz obličeje</li> <li>• hlasový projev</li> <li>• gesta</li> </ul>                                                                                |
|                                             | chudost řeči     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kvantita řeči</li> <li>• bohatost sdělení, rozvedení vyprávění</li> </ul>                                                                           |
|                                             | chybění distresu | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nedostatek rozrušení z negativních událostí</li> </ul>                                                                                              |

Tab. 5.5. Klinický hodnotící rozhovor ke zjištění negativních symptomů CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) (upraveno dle Hosáková et al., 2017)

| Faktor            | Oblasti                                               | Položky                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sociální motivace | motivace a potěšení týkající se společenského života  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• motivace k udržování blízkých rodinných/manželských/partnerských vztahů</li> <li>• motivace k udržování blízkých přátelských a romantických vztahů</li> <li>• frekvence příjemných společenských aktivit – uplynulý týden</li> <li>• frekvence očekávaných společenských aktivit – příští týden</li> </ul> |
|                   | motivace a potěšení týkající se práce a školy         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• motivace k pracovním a školním aktivitám</li> <li>• četnost očekávaných příjemných pracovních a školních aktivit</li> </ul>                                                                                                                                                                                |
|                   | motivace a potěšení týkající se volnočasových aktivit | <ul style="list-style-type: none"> <li>• motivace k volnočasovým aktivitám</li> <li>• četnost příjemných volnočasových aktivit – uplynulý týden</li> <li>• četnost očekávaných příjemných volnočasových aktivit – příští týden</li> </ul>                                                                                                           |
| výraz (exprese)   | výraz (exprese)                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• výraz obličeje</li> <li>• hlasový projev</li> <li>• gesta</li> <li>• kvantita řeči</li> </ul>                                                                                                                                                                                                              |

## 5.4. Typologie negativních příznaků

Negativní příznaky jsou důležité v klinice pro odhad prognózy a při sestavování terapeutického plánu.

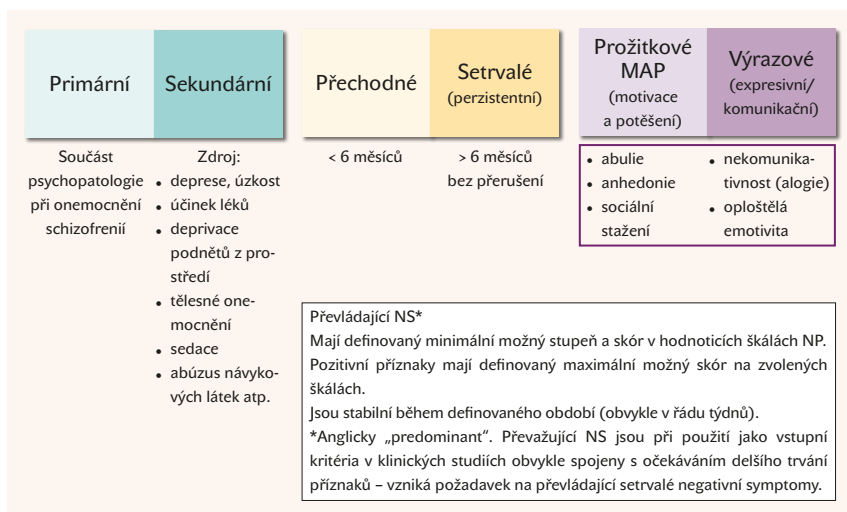
Protože účinná specifická farmakoterapie je stále předmětem usilovného preklinického i klinického výzkumu, potřeba přesného vymezení náplně konceptu negativních příznaků spojených s onemocněním schizofrenií vedla k řadě rozlišovacích kritérií.

Negativní symptomy dělíme jednak podle povahy funkční změny provázející jejich přítomnost. Dělení se opírá jak o kritickou psychopatologickou rozvahu, tak především o extrakci faktorů z nových hodnoticích škál negativních příznaků, jako je BNSS. Významné dělení negativních příznaků vychází z jejich dělení na příznaky primárně spojené s onemocněním schizofrenií a příznaky, které jsou spojené s kontextem onemocnění u konkrétního pacienta a za jejichž zdroje nepovažujeme patogenetické procesy vlastní schizofrennímu onemocnění. Příznaky snížené nebo zaniklé vůle, sociálního stažení, ztráty radosti a potěšení i pokles či absence schopnosti vyjadřovat emoce mimikou a výrazovým gestem mají řadu různých zdrojů. Primární negativní příznaky provázejí schizofrenní proces s kolísavou intenzitou od prodromů po reziduální stav. Sekundární negativní symptomatika je spojená se stavy, které s vlastní nemocí souvisí jen nepřímo nebo jsou důsledkem individuálního kontextu nemoci u konkrétního pacienta. U léčeného pacienta se příznaky antipsychotiky indukované extrapyramidové hypomimie a polékového motivačního útlumu od primárních příznaků neodlišují vždy snadno, jsou ale ovlivnitelné výběrem a úpravou antipsychotické léčby. Poruchy potěšení, motivace i změna vyjádření emočního prožívání provázejí také depresi, která může být reakcí na psychotické onemocnění nebo psychózu provázející souběžný depresivní syndrom. Podobně navozuje sekundární negativní příznaky sociální deprivace při chronickém duševním nebo i tělesném onemocnění. Sociální stažení provází úzkost a úzkostné poruchy, anhedonie provází abstinenční syndrom po vysazení návykových látek. Vedle těchto zdrojů narůstá manifestace některých negativních příznaků a jejich intenzita souběžně s pozitivními psychotickými příznaky, jako jsou halucinace v období akutní psychotické ataky. Rozlišit primární negativní příznaky, které jsou součástí psychopatologie spojené s onemocněním schizofrenií, od příznaků sekundárních

vyžaduje na jejich odlišení myslet a aktivně vyhledávat faktory, které je mohou vyvolávat: antipsychotickou nebo sedativní léčbu, depresivní syndrom, tělesná onemocnění a sociální izolaci provázenou deprivací. Sekundární symptomy lze léčebně ovlivnit sociální rehabilitací, léčbou komorbidit a promyšleným používáním psychofarmak.

Nejen původ negativních symptomů, ale i trvání jejich manifestace v psychopatologickém nálezu je pro jejich členění důležité. Negativní příznaky mohou být přechodné, objevují se pak spolu s pozitivními symptomy při relapsu psychózy. Mohou být spojené i s vnějšími vlivy, které ovlivní chování člověka v psychotickém stavu. Léčba pozitivních psychotických příznaků vede v těchto případech i k odeznění nebo redukci příznaků negativních. Negativní příznaky ovšem neodezní vždy a všechny, protože fenomenologicky stejné nebo podobné negativní příznaky primární i sekundární, přechodné i setrvalé se mohou kombinovat a potencovat závažnost manifestace negativních příznaků. Potřeba cíleně zkoušet antipsychotika účinná na dlouhodobě přítomné příznaky vedla k definici tzv. setrvalých („persistent“) negativních symptomů (Buchanan, 2007). K jejich zjišťování lze použít standardní hodnoticí škály pro negativní symptomy, ale navíc musí být příznak ve středním nebo závažném stupni u pacienta přítomen alespoň šest po sobě jdoucích měsíců. Na rozdíl od deficitního syndromu schizofrenie u setrvalých NP není pro kvalifikaci do této kategorie příznaků vyloučen jejich sekundární původ, mohou souviset s komorbiditou, sociálními nebo iatrogenními vlivy. Nemusí se tedy jednat pouze o primární negativní příznaky. Přesto je při klinickém zkoušení léčiv na negativní příznaky vhodné definovat také nejvyšší prahové hodnoty případných zdrojů sekundární negativní symptomatiky, například maximální skóre deprese nebo extrapyramidových příznaků. Setrvalost negativních příznaků je u studií farmak cílených na negativní symptomy důležitá pro definici vstupních kritérií při zařazování do zkoušení léků. Ve studii EUFEST ukázala cílená analýza výsledků, že setrvalé NS jsou významně více zastoupené mezi pacienty, u kterých byla během roční srovnávací studie pěti antipsychotik předčasně vysazena léčba (Galderisi et al., 2013).

Četné klinické psychofarmakologické studie používají jako vstupní kritérium také pojem převládající („predominant“) negativní příznaky. Znamená to, že pro pacienty je na používané hodnoticí stupnici definováno také nezbytné minimální



Obr. 5.5. Rozdělení negativních symptomů (NS) schizofrenie

vstupní skóre pro zastoupení jednotlivých příznaků, podškály nebo faktoru negativní psychopatologie. Součástí vstupních kritérií pro vstup do farmakologické studie zaměřené na převládající negativní příznaky je také definice maximálního možného skóre pozitivních příznaků. Pro vstup do studie je významné i udržení určeného rozmezí skóre při hodnocení během určitého časového intervalu. Příkladem je třeba podmínka minimálního skóre negativní podškály stupnice PANSS vyšší než 20, hodnocení alespoň jednoho z příznaků této podškály vyšší nebo rovné 4 a nepřítomnost poklesu podškály N1–N7 o více než 10 % během dvou týdnů před zahájením studie. Přesná definice původu, rozsahu a trvání negativních příznaků je pro zobecnitelnou výpověď o jejich prognostickém významu pro odpověď na léčbu důležitá.

Přehled hledisek a kritérií, která umožňují přesněji rozlišit povahu negativních kritérií, je na obrázku 5.5.

### 5.5. Patofyziologie negativních příznaků

Je obtížné studovat subjektivní prožitky motivace, volního úsilí, potěšení nebo sociálního stažení v animálním experimentu. Nález zíschané neurochemickými, neuroobrazovacími a elektrofyziologickými metodami u pacientů s negativními

příznaky zahrnují široké množství specifických i nespecifických odchylek (Gallerisi et al., 2015), které však lze pro rozdíly v metodice a složení zkoumaných vzorků populace jen obtížně sloučit do vzájemně propojeného a dobře interpretovatelného celku. Při zkoumání patogeneze negativních příznaků se hledá metodický rámec pro zkoumání dysfunkčních procesů motivace, sociální komunikace, rozpoznávání a exprese emocí na různých úrovních procesů v neuronálních mozkových systémech regulujících motivaci, volní jednání, sociální interakci, emoce a související komunikaci slovem i gestem. Negativní příznaky souvisejí s procesy očekávání odměny navazující na zvolené chování a jejich narušením. Motivace volního jednání je v tomto kontextu obvykle modelovaná v několika na sebe navazujících dějích. V prvním kroku je ohodnocen očekávaný přínos připravovaného jednání. Hodnoceno je přitom i úsilí nutné k dosažení cíle. Dosažení cíle je chápáno jako „reward“, tedy jednání posilující odměna, která souvisí s prožitkem subjektivního uspokojení a libosti. Model zacíleného motivačního procesu vysvětluje volní chování jako důsledek interakce dvou faktorů (Barch a Dowd, 2010). Ve zjednodušeném podání zahrnuje jednak kognitivní proces ocenění individuální subjektivní hodnoty cíle a ohodnocení úsilí, které je třeba vynaložit k jeho dosažení, a s ním spojená anticipace posilující odměny (reward). Tyto kognitivní procesy jsou spojené s dopaminergní neurotransmisí a sítí propojující kortikální oblasti (orbitofrontální a přední cingulární kortex) s bazálními ganglii a ventrálním striatem (nucleus accumbens). Druhým faktorem je hédonická komponenta motivace, která určuje sílu prožitku odměny – libostního posílení. Významnou roli v ní hraje inhibiční neurotransmise GABA, opioidní stimulace a orbitofrontální kůra mozku. Tyto analytické kognitivně-emoční děje se v dorzolaterální prefrontální kůře mozku transformují do výsledného prováděcího plánu jednání. Poškození nebo dysfunkce těchto systémů je spojována s negativními příznaky především v oblasti volní motivace a potěšení. Systematický rámec pro studium psychopatologie jevů spojených s dysfunkcí adaptivních kognitivních a emočních procesů se snaží poskytnout nové přístupy k diagnostice, vycházející z metodicky definovaných oblastí adaptivních procesů chování a mysli. Takovým systémem je v americkém Národním ústavu duševního zdraví vyvinutý systém kritérií pro výzkumné domény (RDoC, Research Domains Criteria). Namísto diagnóz činí tento systém předmětem výzkumného

zájmu funkčně příbuzné procesy spojené do domén, jako jsou například doména pozitivní valence, sdružující procesy spojené s motivační přitažlivostí (apetenci), nebo doména sociální procesy, sdružující procesy porozumění druhým lidem, sociální komunikace a vytváření vztahů. U každého procesu v jednotlivých doménách jsou připojené analytické úrovně (geny, molekuly, buňky, neuronální struktury, fyziologie, chování, subjektivní popis a paradigmata), u nichž jsou definované metody a poznatky spojené se studovaným procesem. Za procesy, jejichž dysfunkce je spojená s negativními symptomy, lze považovat narušení apetenční motivace (motivující přitažlivosti) v doméně pozitivních valencí a také narušené sociální procesy, zahrnující procesy sociální komunikace a vytváření sociální vazby (attachment/affiliation).

RDoC nabízí mapy pro systematické studium neurobiologického podkladu negativních příznaků. Neposkytuje ale zatím ještě dostatek informací pro teoretický podklad k ovlivnění klinicky významné psychopatologie.

Pro současnou praxi psychiatrie jsou negativní symptomy důležité. Je třeba se je naučit rozpoznat, hodnotit a sledovat, protože mají vliv na uplatnění pacientů se schizofrenií, na jejich vztahy, kvalitu života a kvalitu výsledného stavu při léčbě psychóz schizofrenního okruhu. Spolu s kognitivními příznaky jsou ústřední součástí schizofrenního onemocnění a jejich význam pro prognózu a volbu léčebného postupu je podstatný. Primární a setrvalé negativní symptomy navíc jasně představují z hlediska pacientů neuspokojenou potřebu a z hlediska neurovědů a psychiatrů výzvu k hledání účinných farmakologických i nefarmakologických postupů k jejich léčbě.

## 6

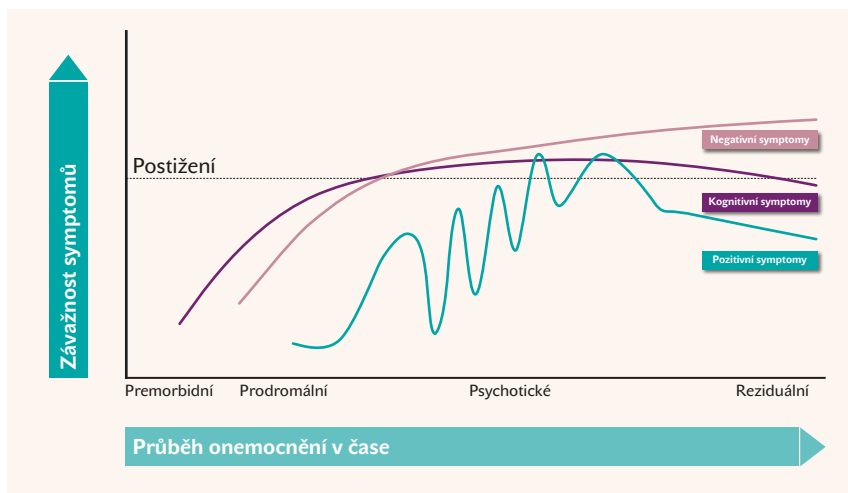
## Léčba negativních příznaků schizofrenie

### ÚVOD

Dlouhodobé epidemiologické studie ukazují, že zatímco pozitivní příznaky mají tendenci se v čase zmírňovat, negativní symptomy zůstávají stabilní nebo se zvyrazňují (obr. 6.1.) (Heilbronner et al., 2016; Kantrowitz, 2017). Podávání antipsychotik je základem léčby schizofrenie. Ke zlepšení příznaků onemocnění dochází při jejich podávání u 81 % pacientů s první epizodou a při dlouhodobé léčbě u 51 % nemocných (Haddad a Correll, 2018). Po odeznění akutní epizody AP redukují riziko relapsu v průběhu 7–12 měsíců (riziko: antipsychotika 27 %, placebo 64 %). Problém je, že antipsychotika mají středně velký účinek na pozitivní příznaky, zatímco negativní symptomy ovlivňují nedostatečně (Leucht et al., 2009a; Leucht et al., 2009b; Leucht et al., 2018). Podle velké metaanalýzy antipsychotika působí na pozitivní příznaky na základě SMD více (0,45) než na negativní příznaky (0,35) a depresi (0,27) (Leucht et al., 2018).

Fusar-Poli se spolupracovníky (2015) analyzovali různé postupy v léčbě negativních symptomů. Účinná nebyla antipsychotika první generace (AP1G) ani aplikované protokoly mozkové stimulace (repetitivní transkraniální magnetická stimulace nebo transkraniální stimulace stejnosměrným proudem). K redukci symptomů vedlo podávání AP2G, kombinace psychofarmak, augmentace antipsychotik antidepresiv, glutamátergní látky a psychologické intervence. Nicméně vzhledem k hodnotám škály CGI autoři tyto rozdíly nepovažují za klinicky významné (Fusar-Poli et al., 2015). Möller a Czobor (2015) naopak pokládají tyto výsledky za důkaz mírné až střední účinnosti AP2G ( $d = 0,54$ ) a také glutamátergních látek a augmentace antidepresiv.

Problémem dostupných dat je metodika studií. Obecně ve většině RCT hodnotících léčbu schizofrenie antipsychotiky nebyly negativní příznaky primárním sledovaným cílem, ale pouze jedním ze sekundárních parametrů. Výsledky proto



Obr. 6.1. Schematické znázornění průběhu negativních příznaků schizofrenie (upraveno dle Correll 2013)

mohou být interpretovány pouze jako efekt léčby na negativní příznaky sekundární k pozitivním příznakům u nemocných s akutní epizodou schizofrenie. Často také nejsou rozlišovány primární a sekundární negativní symptomy. Provedené metaanalýzy byly střední až vysoké kvality, s významnou heterogenitou zařazených studií. Důležitým faktorem pro hodnocení účinnosti na negativní příznaky je i dostatečná délka sledování. Většina provedených studií byla krátkodobých. Studií specificky zaměřených na převažující a přetrvávající negativní příznaky bylo provedeno velmi málo. Tyto studie ukázaly efekt amisulpridu a karpiprazinu.

Dostupné farmakologické způsoby ovlivnění negativních příznaků, včetně experimentálních, jsou shrnuty v tabulce 6.1. Při interpretaci výsledků je nutné přihlídnout k uvedeným metodickým omezením, kdy nelze odlišit efekt na primární od ovlivnění sekundárních negativních příznaků. V dalším textu jsou popsány jednotlivé farmakologické i nefarmakologické možnosti ovlivnění negativních symptomů.

Tab. 6.1. Farmakologické možnosti v léčbě negativních příznaků (pokračování na další straně)

| Farmakologická skupina                                        | Předpokládaný mechanismus účinku                                                                         | Evidence o účinnosti                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DA antagonisté</b>                                         | kombinace blokády $D_2$ a $5-HT_2$ zvyšuje dostupnost DA v PFC; parciální DA agonismus ( $D_2$ , $D_3$ ) | monoterapie: AP2G > AP1G; AP2G > PL (amisulprid, ziprasidon, olanzapin, risperidon, quetiapin); kariprazin > risperidon; augmentace AP: aripiprazol          |
| <b>DA agonisté</b>                                            | blokáda DA transportéru zvyšuje DA v PFC a NAcc; zvýšení glutamátu                                       | zlepšení v MA: modafinil, armodafinil                                                                                                                        |
| <b>5-HT antagonisté a blokátory zpětného vychytávání 5-HT</b> | modulace GABA-A; modulace DA aktivity ( $5-HT_3$ antagonisté)                                            | zlepšení v MA: SSRI (fluvoxamin, citalopram); ondansetron, granisetron                                                                                       |
| <b>NA antagonisté a blokátory zpětného vychytávání NA</b>     | blokáda presynaptických alfa-2 receptorů a blokáda zpětného vychytávání NA zvyšuje DA v PFC              | zlepšení v MA: NaSSA (mirtazapin, mianserin); NRI (reboxetin, mazindol): negativní výsledky                                                                  |
| <b>glutamatergní antagonisté</b>                              | modulace glutamatergního systému, snížení uvolňování glutamátu                                           | zlepšení v MA: topiramát, memantin; negativní výsledky: lamotrigin (MA), amantadin (1 RCT)                                                                   |
| <b>glutamatergní agonisté</b>                                 | modulace glutamatergního systému, snížení uvolňování glutamátu                                           | monoterapie: pomaglumetad – zlepšení v post hoc analýzách; augmentace: zlepšení – D-serin, sarcosin; inhibitory glycinového transportéru: negativní výsledky |
| <b>cholinergní látky</b>                                      | modulace glutamátu, GABA a DA systému                                                                    | IACHÉ: výsledky z MA jsou nejednoznačné; cholinergní agonisté: pozitivní výsledky z malého počtu studií                                                      |
| <b>antiflogistika</b>                                         | redukce prozánětlivých cytokinů, modulace glutamatergního systému (antagonismus NMDA)                    | NSAID: negativní výsledky, možný efekt celecoxibu; NAC: pozitivní efekt (2 RCT); minocyklin: pozitivní efekt (MA)                                            |
| <b>antioxidanty</b>                                           | redukce volných kyslíkových radikálů                                                                     | E-EPA: negativní výsledky ginkgo biloba: nejednoznačné výsledky (MA)                                                                                         |

(Pokračování tab. 6.1.)

| Farmakologická skupina | Předpokládaný mechanismus účinku     | Evidence o účinnosti                                                                                                     |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>hormony</b>         | protektivní efekt pohlavních hormonů | estrogen u žen, testosteron u mužů, raloxifen u postmenopauzálních žen: zlepšení (MA); oxytocin: negativní výsledky (MA) |

5-HT – serotonin; AP1G – antipsychotika 1. generace; AP2G – antipsychotika 2. generace; DA – dopamin; E-EPA – kyselina ethyleikosapentaenová; GABA – kyselina gammaaminomáselná; IACHÉ – inhibitor acetylcholin-esterázy; MA – metaanalýza; NA – noradrenalin; NAcc – nucleus accumbens; NAC – N-acetylcystein; NRI – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu; NMDA – N-methyl-D-aspartát; NSAID – nesteroidní antiflogistika; PFC – prefrontální kortex; PL – placebo; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; SSRI – selektivní inhibitor reuptakeu serotoninu

## 6.1. Monoterapie antipsychotiky

AP1G působí zejména blokádu dopaminových  $D_2$  receptorů a teoreticky mohou nepřímo zlepšovat sekundární negativní příznaky způsobené pozitivními příznaky. Oproti tomu AP2G ovlivňují také serotoninové, glutamatergní, histaminové,  $\alpha$ -adrenergní a muskarinové receptory (s výjimkou amisulpridu, který je „čistým“ antagonistou  $D_2/D_3$  receptorů). Kombinace blokády  $D_2$  receptorů a inhibice serotoninových 5-HT<sub>2</sub> receptorů zvyšuje nabídku dopaminu ve frontálních oblastech, což může vysvětlovat převahu AP2G nad AP1G v ovlivnění primárních negativních příznaků (Silver et al., 2013; Veerman et al., 2017).

Metaanalýza z roku 2009 zahrnující 150 studií ( $n = 21\,533$ ) porovnávala účinnost a snášenlivost AP1G a AP2G v léčbě psychóz (Leucht et al., 2009a). Čtyři AP2G (amisulprid, klozapin, olanzapin, risperidon) byla celkově účinnější. Velikost účinku (effect size, ES) byla mírná až střední, NNT (number needed-to-treat) se pohyboval v rozmezí od 6 pro amisulprid po 15 pro risperidon. Výsledky platily pro efekt na pozitivní i negativní příznaky. Většina z těchto studií trvala 12 týdnů nebo méně a dávkování AP1G a AP2G nebylo ekvivalentní. Jiná metaanalýza 7 studií s pacienty s první epizodou schizofrenie ( $n = 1430$ ) ukázala vyšší účinnost AP2G oproti AP1G ( $p = 0,001$ ) (Zhang et al., 2013). ES byl nízký a po vyloučení studií sponzorovaných farmaceutickým průmyslem nebyl rozdíl statisticky významný.

V další metaanalýze byla AP2G porovnáována s placebem (Leucht et al., 2009b). Analyzováno bylo 38 randomizovaných RCT ( $n = 7323$ ). AP2G byla

celkově účinnější než placebo se střední velikostí účinku ( $ES = -0,51$ ). Celkem 41 % pacientů odpovědělo na léčbu antipsychotikem a 24 % na placebo ( $NNT = 6$ ). Podobně tomu bylo v případě negativních příznaků ( $ES = -0,39$ ), pozitivních příznaků ( $ES = -0,48$ ) a deprese ( $ES = -0,26$ ). Prokázána byla tedy malá velikost účinku u sekundárních negativních symptomů během akutní epizody s převažujícími pozitivními příznaky. Účinnost haloperidolu na negativní a depresivní příznaky byla překvapivě podobná jako u AP2G. To je v rozporu s dřívější studií, podle které olanzapin a risperidon byly účinnější v léčbě negativních příznaků než haloperidol (Leucht et al., 1999).

Přímé porovnání (head-to-head) AP2G přinesla metaanalýza 78 studií ( $n = 13\,558$ ) (Leucht et al., 2009c). Primárním měřítkem byla změna celkového skóru ve škále PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), sekundárními pak pozitivní a negativní subškály. V celkové účinnosti se olanzapin ukázal jako účinnější než aripiprazol, quetiapin, risperidon a ziprasidon. Risperidon měl větší účinnost než quetiapin a ziprasidon. Klozapin byl účinnější než zotepin a v dávkách nad 400 mg denně než risperidon. Rozdíly byly způsobeny spíše efektem na pozitivní než negativní příznaky, ve studiích byli zařazeni primárně pacienti s převažujícími pozitivními symptomy. Jediné rozdíly v ovlivnění negativních příznaků byly zaznamenány ve dvou malých studiích z Číny, kde quetiapin byl účinnější než klozapin.

Přímo na účinnost AP2G v léčbě negativních příznaků byla zaměřena metaanalýza (Darba et al., 2011). V jedné části analýzy porovnávali AP2G s placebem, ve druhé byl komparátorem haloperidol. Antipsychotika byla účinnější než placebo ve změně negativních příznaků ( $p < 0,001$ ). Pro jednotlivé preparáty byla velikost účinku (Cohenovo  $d$ ): amisulprid (0,52), ziprasidon (0,46), olanzapin (0,43), risperidon (0,40), quetiapin (0,36) a haloperidol (0,34). AP2G byla účinnější než haloperidol ( $d = 0,15$ ). Autoři práce výsledky uzavírají tím, že všechna uvedená antipsychotika jsou lepší než placebo a nejvyšší  $ES$  mají amisulprid a ziprasidon.

Amisulprid podávaný v nižších dávkách byl v několika studiích účinnější než AP2G v ovlivnění sekundárních negativních příznaků a než placebo v případě převažujících a přetrvávajících negativních příznaků schizofrenie (Leucht et al., 2002; Krause et al., 2018). Klozapin je nejúčinnějším antipsychotikem a je určen pro léčbu farmakorezistentní schizofrenie (Davis et al., 2003; Leucht et al., 2013).

Dostatečnou evidenci pro efekt na negativní příznaky ale nemá (Wahlbeck et al., 1999). V jedné starší studii byl prokázán efekt olanzapinu a risperidonu ve srovnání s haloperidolem na negativní příznaky při zohlednění jejich sekundárních příčin (Tollefson a Sanger, 1997). Podobně ziprasidon byl lepší než placebo v ovlivnění negativních symptomů u hospitalizovaných pacientů se schizofrenií nezávisle na změně pozitivních příznaků, deprese nebo extrapyramidových symptomů (EPS) (Arato et al., 2002). V extenzi jedné z větví dvojité slepé studie byl asenapin účinnější než olanzapin v léčbě přetrvávajících negativních symptomů (Buchanan et al., 2012). V malé studii ( $n = 35$ ) olanzapin ovlivňoval negativní symptomy více než haloperidol (Lindenmayer et al., 2007).

Nadějně se v léčbě negativních symptomů jeví nové antipsychotikum kariprazin, parciální agonista  $D_2$  a  $D_3$  receptorů (Cerveri et al., 2019). Preferenční aktivitu má na  $D_3$  receptorech, které se vyskytují zejména v limbickém systému. Je také parciálním agonistou serotoninových  $5-HT_{1A}$  receptorů. Kariprazin byl účinný v preklinických modelech anhedonie, což podporuje jeho roli v léčbě negativních symptomů (Papp et al., 2014; Neill et al., 2016). Ve 26týdenní studii u pacientů se stabilizovanou schizofrenií a převažujícími (predominantními) negativními příznaky ( $n = 461$ ) byl porovnáván efekt kariprazinu v dávkách 3–6 mg denně a risperidonu. Kariprazin byl statisticky významně účinnější než risperidon v poklesu Marderova negativního faktoru škály PANSS (FSNS) a skóru subškály negativních příznaků PANSS a ( $p = 0,02$ ;  $d = 0,31$ ). Poklesu o nejméně 20 % FSNS došlo u 69 % pacientů na kariprazinu (58 % na risperidonu). Studie je podrobně popsána v kapitole 4.

## **6.2. Augmentace dopaminergními farmaky**

### **6.2.1. Antagonisté a parciální agonisté dopaminu**

Z farmakologického hlediska je racionální augmentovat antidopaminergními látkami pouze ta antipsychotika, která sama o sobě blokují  $D_2$  dopaminergní receptory minimálně, např. klozapin. Nejvíce studovanými antipsychotiky v kombinaci s klozapinem jsou risperidon a aripiprazol. Zatímco výsledky studií s augmentací risperidonem jsou negativní, kombinace klozapinu s aripiprazolem (3 placebem kontrolované studie v délce 8–24 týdnů) oproti placebu signifikantně

zlepšila negativní příznaky (Srisurapanont et al., 2015). Adjuvantní léčba aripiprazolem navíc podle metaanalýzy 30 randomizovaných kontrolovaných studií ( $n = 2294$ ) signifikantně zmírnila negativní příznaky ( $SMD -0,61$ ; 95% CI  $-0,91, -0,31$ ;  $p < 0,00001$ ) nejen v kombinaci s klozapinem, ale i s neklozapinovými antipsychotiky (Zheng et al., 2016a). Celkově je při augmentaci antipsychotik (antagonistů  $D_2$  receptorů) účinný pouze aripiprazol, a to v ovlivnění negativních příznaků (Galling et al., 2017).

### 6.2.2. Agonisté dopaminu

Psychostimulancia blokují dopaminový transportér, a zvyšují tak dopamin v prefrontálním kortexu a nucleus accumbens, navíc zvyšují glutamát a snižují GABA. Zatímco obavy ze zhoršení pozitivních symptomů schizofrenie po podání dopaminových agonistů se ve studiích nepotvrdily, metaanalýza adjuvantní léčby modafinilem a armodafinilem (6 studií,  $n = 322$ ) ukázala na malé signifikantní zlepšení negativních symptomů ( $SMD -0,26$ ; 95% CI  $-0,48, -0,04$ ) (Andrade et al., 2015). Signifikantní rozdíl se však vytratil, pokud byla z analýzy vyřazena jediná studie s akutními hospitalizovanými pacienty. Zlepšení negativní symptomatiky bylo zaznamenáno také v jediné malé studii ( $n = 16$ ) augmentace amfetaminem (Nolte et al., 2004), nikoliv však u augmentace methylenidátem ( $n = 8$ ) (Carpenter et al., 1992).

### 6.3. Augmentace serotoninergními farmaky

V praxi je jednou z nejpoužívanějších strategií v léčbě negativních příznaků kombinace antidepresiv a antipsychotik. Předpokládaný efekt serotoninergních látek (např. SSRI, SARI, ritanserin) je synergismus s antipsychotiky modulací GABA-A receptoru, v případě selektivních  $5-HT_3$  antagonistů (ondansetron, tropisetron, granisetron) to je modulace mezolimbické a mezokortikální dopaminergní aktivity (Veerman et al., 2017). Efekt serotoninergních antidepresiv, zejména SSRI, ve zmírnění negativních příznaků potvrdilo několik metaanalýz, s nejlepší evidencí pro fluvoxamin a citalopram (Singh et al., 2010a; Fusar-Poli et al., 2015; Helfer et al., 2016).

Metaanalýza pěti placebem kontrolovaných studií léčby s  $5-HT_3$  antagonisty přidanými k risperidonu nebo haloperidolu ( $n = 261$ ) rovněž ukázala na zlepšení

negativní symptomatiky stabilizovaných pacientů oproti placebu (SMD  $-1,10$ , 95% CI  $-1,82, -0,39$ ,  $p = 0,002$ ) (Kishi et al., 2014).

## **6.4. Augmentace noradrenergními farmaky**

### **6.4.1. Antagonisté alfa-2 receptorů**

Kombinace blokády presynaptických alfa-2 receptorů a blokády dopaminových  $D_2$  receptorů může vést ke zvýšenému výdaji dopaminu ve frontálním kortexu. To je možným podkladem účinnosti dvou antidepresiv ze skupiny NaSSA (noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva), mirtazapinu a mianserinu, v redukci negativních příznaků schizofrenie. Významné zlepšení negativní symptomatiky po 4–8 týdnech augmentace mirtazapinem i mianserinem potvrdila metaanalýza publikovaných kontrolovaných studií (Kishi a Iwata, 2014). V celkem 12 studiích s 362 pacienty (mirtazapin: 7 studií,  $n = 221$ ; mianserin: 5 studií,  $n = 141$ ) byla v redukci negativních příznaků augmentace NaSSA efektivnější než placebo (SMD  $-0,88$ , 95% CI  $-1,41, -0,34$ ,  $p = 0,001$ ). NaSSA nezmírnila pozitivní ani depresivní příznaky, zato však dokázala snížit akatizii ( $p < 0,00001$ ) a závažnost extrapyramidových symptomů ( $p = 0,01$ ), kromě toho oproti placebu zvyšovala ospalost a sedaci (RR 3,52,  $p = 0,002$ , NNT = 6,  $p = 0,01$ ). Jako účinnější se ve srovnání s placebem jeví mirtazapin, a to v redukci celkových příznaků (SMD 0,98, 95% CI  $-1,74, -0,22$ ,  $p = 0,01$ ), negativních příznaků (SMD  $-1,25$ , 95% CI  $-1,88, -0,62$ ,  $p = 0,0001$ ) a počtu odpovědí na léčbu (RR 0,70,  $p = 0,04$ , NNT = 4,  $p = 0,0004$ ).

### **6.4.2. Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu**

Cestou inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu do presynaptických zakončení lze posílit dopaminergní neurotransmisi v prefrontálním kortexu a ovlivnit noradrenergní dráhu odměny. Nicméně metaanalýza čtyř studií s augmentací atomoxetinem ( $n = 101$ ), čtyř studií s přídatnou léčbou reboxetinem ( $n = 158$ ) a jedné s mazindolem ( $n = 39$ ) neprokázala zlepšení negativních příznaků schizofrenie inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu (Kishi et al., 2013).

## 6.5. Terapie glutamátergními farmaky

Zmírnění příznaků schizofrenie (negativních, kognitivních) cestou modulace glutamátergního systému se zkouší např. prostřednictvím NMDA antagonistů (memantin, minocyklin, N-acetylcystein aj.), NMDA agonistů (glycin, D-serin, cykloserin), inhibicí glycinového transportéru (sarcosin, bitopertin, AMG 747), modulací AMPA receptorů (AMPA-kiny), agonisty metabotropních receptorů (pomaglumetad), inhibitory D-aminooxidázy (TAK-831).

### 6.5.1. Antagonisté glutamátu

Topiramát potencuje GABAergní neurotransmisi a blokádu postsynaptických kainátových a AMPA receptorů snižuje uvolňování glutamátu z presynaptických zakončení. Augmentace léčby schizofrenie topiramátem byla extenzivně studována, dosud bylo publikováno šest metaanalýz různé kvality (přehled in: Veerman et al., 2017). Významnější zlepšení negativních příznaků (bez rozlišení primárních a sekundárních) bylo prokázáno zejména v augmentaci klozapinu oproti ostatním, neklozapinovým antipsychotikům (Correll et al., 2016; Zheng et al., 2016b).

Augmentace klozapinu lamotriginem u farmakorezistentní schizofrenie se zpočátku jevila jako nadějná terapeutická možnost, včetně zmírnění negativních příznaků (Tiihonen et al., 2009). Nicméně závěry novější analýzy těchto a aktuálnějších studií jsou skeptičtější, v léčbě negativních symptomů ukazují pouze na ne-signifikanční trend ve prospěch lamotriginu oproti placebo (Veerman et al., 2014).

Memantin je nekompetitivní antagonist NMDA receptorů s prokázanými neuroprotektivními vlastnostmi, používaný v léčbě kognitivních poruch. Současně patří mezi nejvíce zkoumané látky v léčbě primárních a sekundárních negativních příznaků schizofrenie. Závěry několika novějších metaanalýz potvrzují účinnost memantinu na negativní příznaky v kombinaci s klozapinem i neklozapinovými antipsychotiky. Podle jedné metaanalýzy byla v sedmi randomizovaných placebem kontrolovaných studiích ( $n = 367$ ) adjuvantní léčba memantinem 20 mg/d po dobu 6–12 týdnů účinnější než placebo (SMD  $-0,96$ , 95% CI  $-1,64$ ,  $-0,27$ ,  $p = 0,006$ ), zejména u mladších pacientů (Kishi et al., 2017). Jiná metaanalýza (Zheng et al., 2018) zkoumala téměř identický soubor studií ( $n = 381$ ), jen jedna íránská studie byla nahrazena studií z Číny. Memantin

v dávce 20 mg/d významně zlepšil negativní příznaky (SMD  $-0,63$  95% CI  $-1,10$ ,  $-0,16$ ,  $p = 0,009$ ), výsledek zůstal vysoce signifikantní i po vyloučení jedné studie ležící mimo běžný rozptyl ( $p = 0,008$ ). V metaanalýzách sice není zařazeno několik nových pozitivních studií, nicméně při interpretaci výsledků je zapotřebí zachovávat opatrnost. Analyzované studie trpí značnou heterogenitou, počínaje vstupními kritérii přes velikost souboru ve studiích (22–64 pacientů) až po skutečnost, že čtyři z osmi pocházejí z jediné země, z Íránu (Andrade, 2017).

Pokus o zmírnění negativních příznaků schizofrenie jiným nekompetitivním NMDA antagonistou amantadinem v dávce 200 mg byl v jediné 6týdenní studii se zkříženým designem ( $n = 23$ ) neúspěšný (Silver et al., 2005). Potenciálně slibné je terapeutické využití dalšího NMDA antagonisty ketaminu, který prokázal účinnost u farmakorezistentní deprese. Aktuálně byla publikována první kazuistická série léčby negativních příznaků schizofrenie esketaminem z Brazílie (Nunes et al., 2018). Šesti pacientům byl po dobu čtyř týdnů otevřeně aplikován jednou týdně subkutánně esketamin, první týden v dávce 0,5 mg/kg, druhý týden 0,75 mg/kg a zbývající dva týdny 1 mg/kg. Negativní příznaky byly hodnoceny škálou BNSS, signifikantní zlepšení bylo zaznamenáno u pěti z šesti pacientů.

### 6.5.2. Agonisté glutamátu

Celá řada studií testovala možnosti augmentace antipsychotik u farmakorezistentní schizofrenie cestou agonistického působení na glutamátergní receptory. V monoterapii se testovala inhibice presynaptického uvolňování glutamátu agonisty metabotropních mGluR 2/3 agonistů. Post hoc analýzy pěti publikovaných studií monoterapie se silným a vysoce selektivním agonistou receptorů mGluR 2/3 pomaglumetad metionilem v dávce 40 mg 2× denně ukázaly na zlepšení sekundárních negativních příznaků ve specifických populacích: u pacientů s onemocněním kratším než 3 roky a u pacientů, kteří byli dříve léčeni  $D_2$  antagonisty, bez blokády 5-HT<sub>2A</sub> receptorů (Kinon et al., 2015).

Potenciálně slibnější je kombinovaná léčba agonisty a antipsychotiky. Metaanalýza (Singh a Singh, 2011) celkem 29 studií ( $n = 1253$ ) ukázala na malý efekt zlepšení po augmentaci agonisty jako skupinou (SMD  $-0,27$ ). Středně velké zmírnění bylo zaznamenáno po augmentaci D-serinem (SMD  $-0,53$ ) a N-acetylcysteinem (NAC), žádné po přídatné léčbě glycinem nebo sarcosinem.

Zatímco augmentace klozapinu neměla na negativní příznaky významný vliv, v kombinaci s neklozapinovými antipsychotiky bylo zaznamenáno zlepšení po D-serinu (SMD  $-0,54$ ), NAC (SMD  $-0,45$ ) a sarcosinu (SMD  $-0,39$ ). Naděje byly vkládány také do inhibitorů glycinového transportéru, výsledky studií s bitopertinem jsou však zklamáním, po první pozitivní studii (Umbricht et al., 2014) a studii z Japonska, kde však chyběla kontrolní skupina (Hirayasu et al., 2016), výsledky 2 velkých 24týdenních placebem kontrolovaných studií fáze III (celkem  $n = 1199$ ) byly negativní (Bugarski-Kirola et al., 2017). V současnosti se klinicky testuje další modulátor glutamatergní neurotransmise, inhibitor D-aminooxidázy TAK-831.

## **6.6. Augmentace cholinergními látkami**

Zmírnění negativních příznaků lze hypoteticky dosáhnout také působením na muskarinové receptory nebo modulací dopaminergního systému prostřednictvím inhibitorů acetylcholinesterázy (IACHe).

### **6.6.1. Inhibitory cholinesterázy**

Analýzy publikovaných studií s přídatnou léčbou IACHe (donepezil, rivastigmin, galamantin) jsou nepřesvědčivé. První metaanalýza (Ribeiz et al., 2010) šesti otevřených a 24 dvojitě slepých studií neprokázala signifikantní zlepšení vůči placebo, v cochranovské analýze dvou studií s donepezilem a rivastigminem (Singh et al., 2012) byl účinek aktivní medikace sice signifikantní, ale celkový soubor byl malý ( $n = 31$ ) a studie byly metodologicky méně kvalitní. Možným vysvětlením nedostatečného účinku IACHe je desenzitizace nikotinových receptorů kouřením cigaret.

### **6.6.2. Agonisté muskarinových a nikotinových receptorů**

Jiným způsobem, jak posílit cholinergní neurotransmisi, je přímá aktivace cholinergních receptorů prostřednictvím parciálních agonistů nebo alosterických modulátorů. V několika malých studiích bylo zaznamenáno zlepšení negativních příznaků po přídatné léčbě agonistou  $M_1/M_4$  xanomelinem, parciálními alfa-7 nikotinovým agonisty DMXB-A, EVP-6124 (enceniclin) a TC-5619 (přehled in: Kantrowitz, 2017).

## 6.7. Augmentace protizánětlivými farmaky

### 6.7.1. Nesteroidní antiflogistika

Na základě imunitní hypotézy se předpokládá pozitivní účinek protizánětlivých látek (např. kyselina acetylsalicylová, celecoxib) na příznaky schizofrenie. Přes původně pozitivní výsledky však adjuvantní aplikace nesteroidních antiflogistik neprokázala signifikantní účinnost ve zmírnění sekundárních negativních příznaků (Nitta et al., 2013). Novější analýzy naznačují možný benefit celecoxibu v počátečních stádiích schizofrenie, v přítomnosti zánětlivých markerů (Zheng et al., 2017).

### 6.7.2. N-acetylcystein

N-acetylcystein (NAC) je protizánětlivá látka, antioxidant, modulátor NMDA receptoru a dárce cysteinu pro syntézu glutationu. Přídavná terapie NAC dokázala významně zmírnit negativní příznaky ve dvou kontrolovaných studiích. V první studii (Berk et al., 2008) na dávce 2000 mg NAC došlo ke zlepšení po 24 týdnech, nikoliv po 8 týdnech, v kombinaci s klopazinem byl však pozitivní účinek zaznamenán jen po 8, nikoliv po 24 týdnech léčby. Ve druhé studii, kombinující 2000 mg NAC s risperidonem, byl pozitivní efekt pozorován již po 8 týdnech (Farokhnia et al., 2013).

### 6.7.3. Minocyklin

Antibiotikum minocyklin je NMDA antagonist, který má neuroprotektivní a protizánětlivé účinky. V metaanalýze čtyř metodicky heterogenních studií (délka 8–52 týdnů;  $n = 330$ ) byla přídavná terapie minocyklinem v redukci negativních příznaků účinnější než placebo, s větším efektem v kombinaci s risperidonem (Oya et al., 2014).

## 6.8. Augmentace antioxidanty

Volné kyslíkové radikály mohou hrát úlohu v patogenezi negativních symptomů, antioxidační látky je mohou tudíž potenciálně zmírňovat (Sirota et al., 2003).

### 6.8.1. Nenasycené mastné kyseliny

Kyselina ethyleikosapentaenová (E-EPA) zvyšuje dostupnost glutationu, moduluje glutamátergní neurotransmisi a podporuje antioxidační obranné mechanismy. Celkem pět kontrolovaných studií s přídatnou terapií E-EPA a jedna studie s monoterapií však pozitivní efekt na negativní příznaky neprokázaly (přehled in: Veerman et al., 2017).

### 6.8.2. Ginkgo biloba

Extrakt ginkgo biloba má antioxidační a vazoaktivní vlastnosti. Jeho účinnost na negativní příznaky u chronické schizofrenie je nejednoznačná, v metaanalýzách kontrolovaných studií byl efekt 120–360 mg v jednom případě střední (Singh et al., 2010), v druhém byl zaznamenán jen nesignifikantní trend (Brondino et al., 2013). Potenciální etnické rozdíly v účinnosti extraktu naznačila metaanalýza osmi čínských kontrolovaných studií v délce 8–16 týdnů, která prokázala střední efekt na primární negativní příznaky u pacientů s chronickou schizofrenií (Chen et al., 2015).

## 6.9. Augmentace hormonů

### 6.9.1. Pohlavní hormony

Protektivní úloha pohlavních hormonů v etiopatogenezi schizofrenie je intenzivně studována. Přehled 24 placebem kontrolovaných studií augmentace léčby schizofrenie estrogeny, selektivními modulátory estrogenových receptorů (SERM), testosteronem, dehydroepiandrosteronem, pregnenolonem a oxytocinem ( $n = 1149$ ) ukázal na zlepšení negativních příznaků po léčbě estrogenem ( $p = 0,001$ ) a u mužů testosteronem ( $p = 0,027$ ) (Heringa et al., 2015). Estrogen byl efektivní u premenopauzálních žen, zatímco SERM raloxifen u žen po menopauze. Aktuální metaanalýza pěti placebem kontrolovaných studií ( $n = 240$ ) augmentace léčby žen po menopauze raloxifenem (60–120 mg/d) potvrdila jeho účinnost ve zmírnění negativních symptomů (SMD  $-0,43$ , 95% CI  $-0,68$ ,  $-0,17$ ,  $p = 0,001$ ) (Zhu et al., 2018). Signifikantní zlepšení negativních příznaků raloxifenem oproti placebo ( $p < 0,001$ ), tentokrát u mužů ( $n = 46$ ), potvrdila i 8týdenní studie z Íránu (Khodaie-Ardakani et al., 2015).

### 6.9.2. Oxytocin

Neuropeptid oxytocin mj. působí i jako neurotransmiter, který moduluje sociální kognici, stres, učení a paměť. Předchozí nekonzistentní závěry jednotlivých studií a metaanalýz byly nedávno korigovány metodicky pečlivě provedenou metaanalýzou osmi kontrolovaných studií ( $n = 238$ ), která nepotvrdila pozitivní efekt intranazálního oxytocinu na primární negativní příznaky (Williams a Bürkner, 2017).

## 6.10. Nefarmakologické intervence

### 6.10.1. Tělesná aktivita

Přestože není znám přesný mechanismus působení, celá řada klinických hodnocení sledovala efekt jógy (Cramer et al., 2013; Broderick et al., 2015; Dauwan et al., 2016; Lutgens et al., 2017) a tělesného cvičení (Pearsall et al., 2014; Dauwan et al., 2016) na zmírnění negativních příznaků schizofrenie. Většina studií byla velmi heterogenních, v původních metaanalýzách nebyla shledána schopnost redukce negativních příznaků u ambulantních ani hospitalizovaných pacientů trpících schizofrenií v porovnání s obvyklou terapií (Cramer et al., 2013), jógou a tělesným cvičením (Cramer et al., 2013) nebo tělesným cvičením a obvyklou terapií (Pearsall et al., 2014). Vysoce kvalitní metaanalýza, hodnotící efekt cca 90minutového tělesného cvičení v průběhu jednoho týdne, zjistila malou až středně významnou redukci negativních příznaků schizofrenie (Firth et al., 2015). Další metaanalýza zahrnovala hodnocení tělesného aerobního cvičení, anaerobního tělesného cvičení a jógy a ukázala, že tyto formy cvičení jsou ve schopnosti redukce negativních příznaků schizofrenie účinnější než obvyklá terapie (Dauwan et al., 2016). Také jedna z posledních metaanalýz ukazuje na účinnost jógy v potlačování negativních příznaků u nemocných trpících schizofreniiformními poruchami (Lutgens et al., 2017).

Také tanec kombinovaný s léčbou antipsychotiky může být efektivní v potlačení negativních příznaků schizofrenie, jak potvrdila recentní studie (Martin et al., 2016). Rovněž 20týdenní na tělo orientovaná psychologická terapie pro dlouhodobě nemocné schizofrenií (Röhrich et al., 2010) může zmírnit negativní příznaky schizofrenie včetně oploštělé emotivity. Hlavní limitací fyzických aktivit (tělesné cvičení, tanec) je nutnost supervize, což omezuje jejich širší uplatnění.

## 6.10.2. Psychoterapeutické techniky a postupy

### KOGNITIVNĚ-BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE

Negativní příznaky schizofrenie jsou spojeny s nízkým sebevědomím a negativními přesvědčeními v oblasti očekávání radosti a úspěchu (Sarin et al., 2014). V současnosti neexistuje přesvědčivá evidence o účinnosti kognitivně-behaviorální terapie (KBT) na primární nebo sekundární příznaky schizofrenie. Dřívější výsledky klinických hodnocení zkoumajících vliv KBT na negativní příznaky nebyly vždy jednotné (Wykes et al., 2008; Lynch et al., 2010; Sarin et al., 2011; Jones et al., 2012; Jauhar et al., 2014) a poslední metaanalýza 30 klinických hodnocení nepotvrdila pozitivní léčebný vliv (Velthorst et al., 2015). V jedné z posledních metaanalýz (Lutgens et al., 2017) byl zaznamenán malý pozitivní efekt KBT na přítomnost negativních příznaků (bez rozlišení na primární a sekundární), nicméně mezi zařazenými studiemi byla značná heterogenita.

### KOGNITIVNÍ REMEDIACE

Kognitivní remediace („auditory focused“) ovlivňuje pracovní paměť, citlivost k odměně a exekutivní funkce (Reddy et al., 2016) a následně i negativní příznaky schizofrenie. Může také vést ke zvýšení sebevědomí rozměňováním negativních přesvědčení o budoucnosti, k potlačení vyhýbavého chování a k obnově motivace. Metaanalýza účinnosti kognitivní remediace u nemocných trpících schizofrenií poruchami ukázala na mírnou redukci negativních příznaků v porovnání s obvyklou terapií (Cella et al., 2016). Tento efekt přetrvával i v dalším období. V již citované metaanalýze (Lutgens et al., 2017) byla zjištěna nižší míra pozitivního efektu neurokognitivní terapie v porovnání s běžnou terapií, ale opět je nutné připomenout, že nebyly rozlišeny primární a sekundární negativní příznaky. Rovněž klinická hodnocení remediace trpí značnou mírou heterogenity.

### JINÉ METODY PSYCHOTERAPIE

U ostatních forem psychoterapie není objasněn možný mechanismus působení a informace vycházejí především z jedné metaanalýzy, která zahrnuje velmi heterogenní skupinu klinických hodnocení, která neodlišují primární a sekundární

negativní příznaky a zahrnují nemocné ze spektra schizofrenních poruch (Fusar-Poli et al., 2015). Metaanalýza porovnávala běžnou terapii a psychologicky zaměřené léčebné programy (kognitivně-behaviorální terapii, kognitivní rehabilitaci a muzikoterapii) a potvrdila významný účinek v oblasti negativních příznaků u nemocných trpících schizofrenií. Rovněž integrovaná psychologická léčba, kombinující neurokognitivní a sociálně kognitivní intervence spojené s nácvikem sociálních dovedností a řešení problémů, byla shledána účinnější ve srovnání s běžnou terapií (Roder et al., 2011).

Pro možnost využití techniky nazývané mindfulness hovoří pozitivní výsledky metaanalýzy (Khoury et al., 2013). Efekt však v tomto případě nepřetržoval. Další metaanalýza srovnávala trénink dovedností, pracovní terapii a adaptační kognitivní terapii s běžnou terapií. Aktivní léčba zaznamenala schopnost redukovat negativní příznaky (Lutgens et al., 2017). Metaanalýza tří klinických hodnocení neshledala účinnou rodinnou terapii (Lutgens et al., 2017). Muzikoterapie zvyšuje schopnost vyjadřovat emoce a aktivuje pro emoce specifické oblasti mozku (Escoffier et al., 2013). Podle cochranské a dalších dvou metaanalýz je muzikoterapie potenciálně slibnou metodou v redukci negativních příznaků schizofrenie (Mössler et al., 2011). Metaanalýza adjuvantní muzikoterapie k běžné terapii ukázala významnou schopnost redukovat negativní příznaky ve srovnání s běžnou léčbou (Tseng et al., 2016), její střední účinnost potvrdila i další menší metaanalýza (Lutgens et al., 2017).

### 6.10.3. Neinvasivní stimulační metody mozku

Mezi nejvíce studované stimulační techniky v této oblasti patří repetitivní transkraniální magnetická stimulace mozku (rTMS) a transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS). Účinek obou metod závisí na jejich umístění a směru stimulace a u obou je předpokládán mechanismus účinku spojen s ovlivněním glutamatergního systému (Clark et al., 2011). Pro ovlivnění negativních příznaků je nejčastějším cílem zvýšení konektivity mezi dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC) a orbitofrontálním kortexem. V posledních metaanalýzách (Aleman et al., 2018; Osoegawa et al., 2018) se potvrzuje, že adjuvantní aplikace obou stimulačních metod je efektivní ve schopnosti zmírnění závažnosti negativních příznaků schizofrenie, s robustnější evidencí pro rTMS.

V ojedinělých klinických hodnoceních je zkoumán také efekt elektrokonvulzivní léčby (Pawelczyk et al., 2014). Její efektivita roste při kratším trvání současné epizody, malý počet dat však zatím neumožňuje činit závěry a doporučení.

## REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE PREFRONTÁLNÍ KŮRY

Informace o účinnosti rTMS pro léčbu negativních příznaků schizofrenie nejsou zcela jednoznačné a vycházejí z pěti metaanalýz porovnávajících aktivní a sham léčbu rTMS. Zpočátku se zdálo, že se aktivní a sham intervence v účinnosti neliší (Freitas et al., 2009), ale v novější metaanalýze byl nalezen středně významný efekt rTMS (Cohenovo  $d = 0,64$ ), který redukoval negativní příznaky (Dlabac-de Lange et al., 2010) a vyvolal zájem o další výzkum (Matheson et al., 2010). Uvedené dvě metaanalýzy nerozlišovaly mezi primárními a sekundárními negativními příznaky, byla však potvrzena schopnost zmírnit primární negativní příznaky (Shi et al., 2014). Poslední dvě metaanalýzy, které zahrnovaly heterogenní populaci a nerozlišovaly primární a sekundární negativní příznaky, nepotvrdily potenciál rTMS pro léčbu negativních příznaků schizofrenie (Fusar-Poli et al., 2015; He et al., 2017).

## TRANSKRANIÁLNÍ STIMULACE STEJNOSMĚRNÝM PROUDEM

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) ovlivňuje spontánní neuronální aktivitu, v kontrastu s přímým aktivačním působením jiných léčebných modalit (rTMS, ECT). Dalším rozdílem od rTMS, která zasahuje 1–3 cm hluboko, je, že tDCS snadno dosáhne do hlubších částí mozku (Priori et al., 2009). Byly provedeny tři malé klinické studie hodnotící aktivační efekt tDCS nad DLPFC (Kurimori et al., 2015; Palm et al., 2016; Gomes et al., 2015). Všechny studie měly podobný design 20minutových aplikací po dobu 10 po sobě jdoucích všedních dnů. Zjištěna byla signifikantní redukce negativních příznaků (až 36 %) na stupnici SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) trvající po dobu 2 týdnů po poslední aplikaci. Zatím nejefektivnější se ukazuje vysokofrekvenční stimulace prováděná 2× denně, která měla ve srovnání proti předstírané tDCS standardizovaný rozdíl průměru:  $-0,31$ , 95% CI  $-0,58$  až  $-0,05$  (Yu et al., 2020).

### 6.11. Současný směr vývoje léků s účinností na negativní příznaky

V současné době se vývoj zaměřuje na látky ovlivňující různé receptorové systémy: NMDA receptory, alfa-7 nikotinové receptory, serotoninové 5-HT<sub>2</sub> receptory a sigma-2 receptory. Roluperidon (MIN-101), antagonist sigma-2 a 5-HT<sub>2</sub> receptorů bez přímé dopaminové afinity, prokázal účinnost v redukci negativních příznaků oproti placebo u stabilizovaných pacientů s diagnózou schizofrenie ve studii fáze IIb. Otázkou je efekt MIN-101 v monoterapii vzhledem k absenci dopaminergního působení u pacientů se schizofrenií. Odpověď a případné potvrzení účinnosti na negativní symptomy přinese studie fáze III.

### 6.12. Doporučený postup pro léčbu negativních příznaků schizofrenie

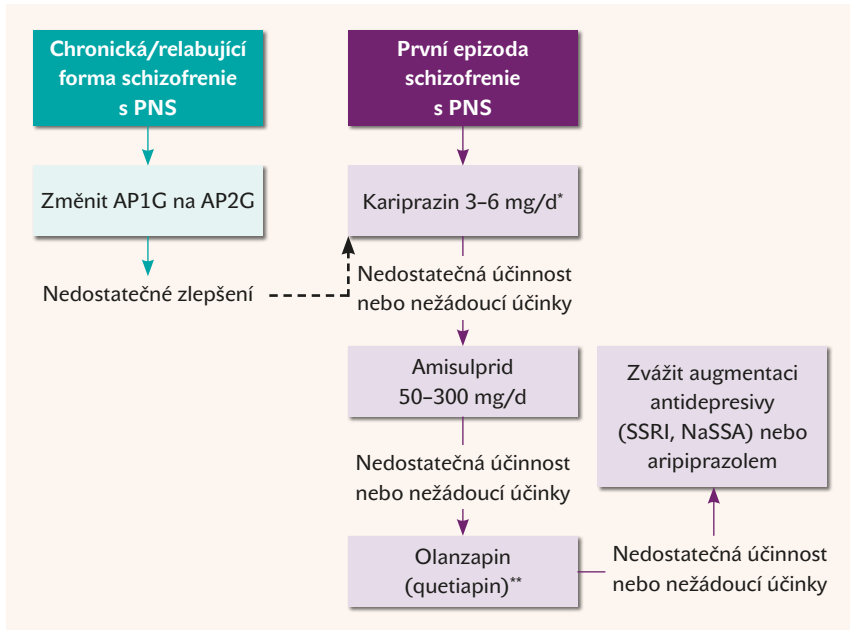
Při nedostatku účinných postupů pro léčbu negativních příznaků je důležitá včasná diagnostika a terapie psychóz. Důležitá je volba antipsychotika s vhodným poměrem účinnosti a snášenlivosti a podávání nejnižší dávky, která je dostatečná pro kontrolu pozitivních symptomů, což je de facto i prevence rozvoje negativních symptomů (Taylor et al., 2018). Prevencí může být i opatrné snižování dávky vysokopotentního AP po zaléčení akutní fáze. Vysoké dávky antipsychotik a nadměrná blokáda D<sub>2</sub> receptorů mohou způsobit iatrogenní negativní symptomy (Veerman et al., 2017). Opakovaně byl prokázán vliv přílišné blokády D<sub>2</sub> receptorů na subjektivní prožívání léčby pacienty (de Haan et al., 2004; Mizrahi et al., 2009). Zapomínat bychom neměli ani na včasnou léčbu sekundárních negativních příznaků. Pokud negativní příznaky přetrvávají i po akutní epizodě psychózy, je třeba pátrat po přítomnosti EPS a deprese a zvážit, zda nehrají roli také některé vnější faktory (např. institucionalizace nebo nedostatek podnětů) (Taylor et al., 2018). Pacienti s nedostatečnou pohybovou aktivitou by měli být instruováni a vedeni k tělesnému cvičení.

Na základě analýzy dat uvedených v této kapitole lze navrhnout algoritmus pro léčbu negativních příznaků schizofrenie. Při výskytu negativních příznaků bychom obecně měli preferovat AP2G před AP1G. U konkrétních preparátů je nutné zvážit míru evidence s přihlédnutím k metodice provedených studií.

Účinnost v léčbě predominantních negativních příznaků byla prokázána u amisulpridu v nižších dávkách 50–300 mg/d oproti placebo, přičemž pacienti v uvedených studiích dostávali nejčastěji 100 mg/d. Amisulprid v nižších

dávkách působením na presynaptické dopaminové receptory prefrontálně může zvyšovat výdej dopaminu, a tím zlepšovat negativní příznaky. Zároveň je antagonistou 5-HT<sub>7</sub> receptorů, což vysvětluje jeho antidepresivní působení. Antidepresivní efekt pak nelze zcela spolehlivě odlišit od účinku na negativní symptomy (Krause et al., 2018). Prvním antipsychotikem s prokázanou účinností na převažující (predominantní) negativní příznaky schizofrenie je parciální dopaminový agonista kariprazin. Ve studii s dostatečným počtem pacientů byl účinnější na predominantní negativní příznaky než risperidon (Németh et al., 2017). Studie byla zaměřena primárně na tyto symptomy, obsahovala fázi potvrzující stabilitu negativních symptomů a nebyl zde potvrzen vliv depresivních ani pozitivních příznaků stejně jako EPS. K mechanismu účinku může přispívat vyšší afinita kariprazinu k D<sub>3</sub> než D<sub>2</sub> receptorům s preferencí v limbické oblasti. Proto je kariprazin v současné době první volbou v léčbě predominantních negativních příznaků. V případě první epizody schizofrenie je třeba přihlédnout k preskripčnímu omezení kariprazinu. Při jeho nedostatečné účinnosti nebo výskytu nežádoucích účinků (akatie, nespavost, úzkost) lze doporučit amisulprid v dávce 50–300 mg/d. Při neúspěchu tohoto postupu je doporučeno podat olanzapin, který má nejvyšší účinnost po kariprazinu a amisulpridu v léčbě negativních symptomů podle recentní metaanalýzy. Doporučení quetiapinu na tomto místě některými vodítky je sporné, protože důkazy máme z jedné malé studie oproti risperidonu (n = 22 v obou skupinách). Dalším krokem je augmentace antipsychotika aripiprazolem a antidepresivy ze skupiny SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) nebo NaSSA (noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva). V případě negativních symptomů rezistentních na klopazipin doporučuje konsenzus expertů augmentaci klopazipinu antidepresivy (Wagner et al., 2020). Statisticky významná redukce negativních příznaků byla dosažena při léčbě řadou dalších látek (např. některá glutamátergní farmaka), ale ES byla nízká s nejistým klinickým dopadem.

Alternativou farmakologické léčby je vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace aplikovaná v oblasti dorzolaterálního prefrontálního kortexu, fyzické cvičení nebo kognitivně-behaviorální terapie. Algoritmus reflektující současné poznatky obsahuje obrázek 6.2.



Obr. 6.2. **Algoritmus pro léčbu predominantních negativních příznaků schizofrenie** (upraveno dle Cerveri et al., 2019; Masopust a Mohr, 2019).

AP1G – antipsychotika první generace; AP2G – antipsychotika druhé generace; NaSSA – noradrenergní a specifická serotoninergní antidepressiva; PNS – predominantní negativní příznaky; SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

\*v případě podání kariprazinu u pacientů s první epizodou schizofrenie je nutné zohlednit preskripční omezení (lék další volby při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti alespoň dvou AP2G nebo obezita a/nebo vznik inzulinové rezistence, diabetu, dyslipidemie při předchozí léčbě)

\*\*pro quetiapin jsou k dispozici pouze omezená data z jedné malé studie

## PRVNÍ EPIZODA NEDIFERENCOVANÉ SCHIZOFRENIE S PŘETRVÁVJÍCÍMI NEGATIVNÍMI PŘÍZNAKY

Pacientka ve věku 18 let byla přijata akutně přes krizové centrum kliniky na lůžkové oddělení. Na KC ji dovezla posádka RZP pro tři dny trvající semimutismus až mutismus a prestuporózní stav s restrikcí stravy (již předtím se však dle objektivní anamnézy objevovaly prodromální, především negativní příznaky). Při přijetí byla omezeně spolupracující, se zpomaleným PM tempem, semimutistická, místy s nepřiléhavou emotivitou (nepřiléhavými úsměvy), bludy ani halucinace se zjistit nepodařilo. Interní i neurologický náález byl v normě (vyjma mírné hypoglykemie), akutní CT mozku neodhalilo žádnou patologii, rovněž její toxikologické vyšetření bylo negativní. Do medikace jsme nejprve nasadili olanzapin (společně s klonazepamem), olanzapin však pacientka netolerovala z důvodu obstipace. Byla proto převedena na risperidon v dávce 4 mg pro die. Během pobytu na oddělení u ní dominovalo intermitentně bizarní chování (lehala si na zem, skákala okolo lůžka), mimo to však zůstávala celkově pasivní, se zpomaleným PM tempem, oploštělou emotivitou, obsahově chudým myšlením; bludy ani halucinace nebyly ani nadále zjištěny, stravu přijímala bez omezení. Při léčbě risperidonom došlo postupně k odeznění inadekvátností v chování, zlepšila se komunikace, nadále však přetrvávala negativní symptomatika, zejména oploštělá emotivita a sociální stažení. Rovněž byla přítomna mírná extrapyramidová symptomatika. Rozhodli jsme proto o změně medikace a pacientku postupně během dvou týdnů převedli na kariprazin v dávce 4,5 mg. Na této medikaci došlo v průběhu hospitalizace ke zmírnění negativních příznaků, a pacientka tak mohla být propuštěna do ambulantní péče. Diagnosticky jsme její stav uzavřeli jako nediferencovanou schizofrenii pro přítomnost katatonní a hebefrenní symptomatiky. Na začátku hospitalizace jsme hodnotili závažnost její symptomatiky dle skóre CGI (Clinical Global Impression) hodnotou 5 (vyjádřené známky duševní poruchy), na konci hospitalizace pak 2 (hraniční známky duševní poruchy).

## MLADÝ PACIENT S DIAGNÓZOU SIMPLEXNEJ SCHIZOFRÉNIE

Aktuálne 24-ročný pacient, v psychiatrickej starostlivosti od 21 rokov – v tom čase prvá hospitalizácia, diagnostikovaná simplexná schizofrénia. Prvé zmeny psychického stavu u pacienta pozorované od ukončenia základnej školy pri prechode na gymnázium, so zhoršením školského prospechu, postupnou sociálnou izoláciou, redukciou kontaktov s rovesníkmi v rámci voľnočasových aktivít, stratou záujmov. Po ukončení stredoškolského vzdelania, na nátlak rodičov opakovaný pokus o štúdium na vysokej škole technického zamerania, štúdium ukončuje v prvom semestri, nebol schopný pravidelného študijného režimu, mal problémy s koncentráciou pozornosti, nedostatkom motivácie do akejkoľvek činnosti, na internáte nedodržiaval základné hygienické návyky, počas víkendov doma sa „uzatváral do svojho vlastného sveta“, s príbuznými prakticky nekomunikoval, matka pacienta sa sťažovala, že na rozdiel od staršej sestry syn neprejavuje žiadne emócie. Hospitalizáciu iniciovali rodičia, pacient bol v tom čase asi 2 mesiace doma po ukončení štúdia, zle zvládal stres, všimli si jeho bizarné prejavy v správaní, nerozhodnosť. Pacient prijatý pre dysforickú náladu, suicidálne ideácie, poruchu spánku, s klinickým obrazom apatie, amotivačným syndrómom, sociálnou izoláciou, anhedóniou, redukovanou emočným sprievodom, celkovým ochudobnením myslenia.

Počas hospitalizácie iniciovaná liečba olanzapínom, po ktorom došlo k úprave spánku a dysforických rozlád, do liečby pridaný aj aripiprazol a postupne redukovaná dávka olanzapínu pre ním spôsobený nadmerný útlm. Pre nedostatočný náhľad a problematickú spoluprácu iniciovaná liečba LAI aripiprazolom, napriek niekoľko mesačnej liečbe nedochádza k zlepšeniu základných symptómov, výraznejšie sa upravila len nálada, zmiernil sa psychofarmakologický útlm a zlepšila sa celková spolupráca v liečbe, potvrdená aj pravidelným užívaním hypnotík. Pacient po pol roku terapie prevedený na liečbu kariprazínom, v čase plánovaného podania LAI po 4 týždňoch od poslednej dávky iniciovaná liečba 1,5 mg kariprazínu denne, s následným zvýšením dávky na 3 mg po týždni od zámeny terapie, v ktorej pacient pokračoval ďalšie 3 mesiace. V uvedenom čase si príbuzní všímajú väčší záujem o bežné aktivity v domácnosti zo strany pacienta, zlepšenie spontaneity, pacient udáva pociťovanie radosti z kontaktu s inými ľuďmi, „prejasnenie“ myslenia. Vzhľadom na dobrú tolerabilitu, upravená denná dávka kariprazínu na 4,5 mg denne v monoterapii, pacient nevyžaduje predchádzajúcu liečbu hypnotikami, po pol roku od zámeny liečby sám

navrhuje nové aktivity, úpravy okolo rodinného domu, na ktorých sa aktívne podieľa, hľadá si brigádnicu prácu, chodí na výpomoc na 4 hodiny do úradu, kde spracováva údaje do elektronickej formy. V súčasnosti na liečbe kariprazínom 15 mesiacov, primerane aktívny, spontánny, dochádza na kontroly sám, upravila sa emočná reaktivita, zvažuje znovu štúdium na vysokej škole.

## 7

## Kariprazin v kontextu parciálních dopaminových agonistů

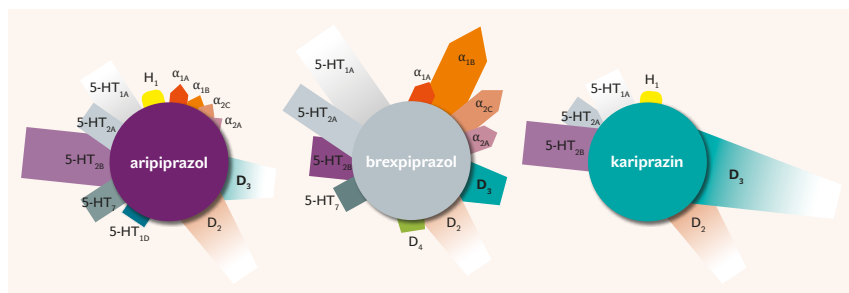
Aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin jsou parciálními agonisty dopaminových  $D_2$  a  $D_3$  receptorů (DRPA) a serotoninových  $5-HT_{1A}$  receptorů a také antagonisty jiných serotoninových a histaminových receptorů bez významné anticholinergní aktivity.

Vzhledem k receptorovému profilu se DRPA vyznačují dobrou snášenlivostí. Jejich podávání je spojeno s nízkou mírou sedace, nezvyšují hladinu prolaktinu a způsobují pouze mírný až střední nárůst hmotnosti s nízkým kardiometabolickým rizikem. Problémem naopak může být akatizie, nauzea a insomnie, zejména na počátku léčby.

DRPA jsou heterogenní skupinou s důležitými rozdíly v indikacích, dostupných lékových formách, farmakodynamice, farmakokinetice, interakcích, snášenlivosti a dávkování.

Z hlediska **indikací** jsou u nás všechny tři DRPA registrovány pro léčbu schizofrenie a aripiprazol také pro akutní léčbu manických a smíšených epizod a udržovací léčbu bipolární poruchy. FDA navíc schválila aripiprazol jako přídatnou léčbu depresivní poruchy dospělých, monoterapii mánie i přídatnou léčbu k lithiu či valproátu u dětí, přídatnou léčbu Tourettova syndromu dětí a iritability dětí spojené s poruchou autistického spektra; brexpiprazol jako přídatnou léčbu depresivní poruchy; kariprazin v akutní léčbě manických a smíšených epizod bipolární poruchy. Aripiprazol je vedle perorální tabletové formy k dispozici i ve formě intramuskulárních injekcí k léčbě neklidu a agitovanosti a také ve formě dlouhodobě působících intramuskulárních injekcí.

Odlišná **farmakodynamika** (obr. 7.1. a také obr. 4.3. v kapitole 4.; tab. 7.1.) souvisí s rozdíly mezi DRPA v účincích a ve výskytu nežádoucích účinků. Brexpiprazol má ve srovnání s aripiprazolem nižší vnitřní aktivitu na  $D_2$  receptorech, proto má nižší aktivační potenciál (nižší výskyt akatizie a insomnie) a má asi 10×



Obr. 7.1. Afinita k receptorům u jednotlivých parciálních dopaminových agonistů

vyšší afinitu k  $5\text{-HT}_{1A}$  a  $5\text{-HT}_{2A}$  receptorům, což zlepšuje snášenlivost a anxiolytický efekt. Kariprazin má ve srovnání s aripiprazolem podobnou parciálně agonistickou afinitu na  $D_2$  receptorech a vyšší na  $D_3$  receptorech, s 3–10× vyšší selektivitou pro  $D_3$  receptory. Ovlivnění  $D_3$  receptorů může být vedle antipsychotického účinku a zmírnění negativních příznaků spojeno s prokognitivním efektem.

**Dávkování** je u všech tří DRPA doporučeno jednou denně. Pouze u aripiprazolu lze zahájit léčbu stejnou dávkou, jako je dávka udržovací. Startovací dávka kariprazinu 1,5 mg/d může být i dávkou terapeutickou, ve většině případů je ale potřeba dávka vyšší. Brexpiprazol je doporučeno titrovat od dávky 1 mg/d. Není jednoznačně určena ani preferována denní doba podání. Pokud se objeví přechodná akatizie v souvislosti s dosažením maximální sérové koncentrace, může být výhodné podat lék v takovou denní dobu, aby maximální koncentrace byla dosažena v období spánku (pokud to však nebude naopak významně narušovat spánek).

**Vylučovací poločas** aripiprazolu a brexpiprazolu je podobný: přibližně 75 a 94 hodin u aripiprazolu a jeho aktivního metabolitu dehydroaripiprazolu, 91 a 86 hodin u brexpiprazolu a jeho hlavního (neaktivního) metabolitu DM-3411. Kariprazin má vylučovací poločas 2–4 dny a 1–3 týdny pro jeho aktivní metabolit didesmethylkariprazin (tab. 7.2.).

Rozdíly jsou i z pohledu možných **interakcí**. Aripiprazol a brexpiprazol jsou metabolizovány cestou CYP2D6 a CYP3A4. Při současném podání s inhibitory CYP2D6 nebo inhibitory/induktory CYP3A4 musí být upravena dávka

Tab. 7.1. Farmakodynamika parciálních dopaminových agonistů – afinita k receptorům a možné nežádoucí účinky

| Receptor                        | Typ aktivity       | Afinita $K_i$ (nM) in vitro |              |            | Možná souvislost s účinky léčby                                                                                                  |
|---------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                    | aripiprazol                 | brexpiprazol | kariprazin |                                                                                                                                  |
| dopaminový $D_2$                | parciální agonista | 0,34                        | 0,30         | 0,49       | akatie, nauzea, insomnie, EPS, nízká nebo žádná hyperprolaktinémie, zhoršené subjektivní prožívání léčby, nižší nárůst hmotnosti |
| dopaminový $D_3$                | parciální agonista | 0,8                         | 1,1          | 0,008      | EPS, prokognitivní efekt                                                                                                         |
| serotoninový $5\text{-HT}_{1A}$ | parciální agonista | 1,7                         | 0,12         | 2,6        | prokognitivní efekt, EPS, efekt na depresivní příznaky                                                                           |
| serotoninový $5\text{-HT}_{2A}$ | antagonista        | 3,4                         | 0,47         | 18,8       | variabilní, ale nižší indukce EPS a nárůstu hmotnosti                                                                            |
| serotoninový $5\text{-HT}_{2B}$ | antagonista        | 0,36                        | 1,9          | 0,58       | může snižovat EPS                                                                                                                |
| serotoninový $5\text{-HT}_{2C}$ |                    | 15                          | 34           | 134        | nízké riziko nárůstu hmotnosti                                                                                                   |
| histaminový $H_1$               | antagonista        | 61                          | 19           | 23,2       | nízké riziko sedace a nárůstu hmotnosti                                                                                          |
| adrenergní $\alpha_{1A}$        | antagonista        | 57                          | 3,8          | 155        | variabilní, ale nižší riziko posturální hypotenze a sedace                                                                       |
| muskarinový $M_1$               | antagonista        | > 1000                      | > 1000       | > 1000     | nezpůsobuje suchost v ústech, poruchy akomodace, zácpu, obtíže s močením, tachykardii, poruchy paměti, delirium                  |

EPS – extrapyramidové příznaky;  $K_i$  – disociační konstanta

Tab. 7.2. Farmakokinetika parciálních dopaminových agonistů a jejich aktivních metabolitů

| Lék a aktivní metabolity | Absorpce<br>Max. sérová<br>koncentrace<br>(čas) | Eliminace<br>Biologický<br>poločas (h) | Čas do rovnovážného stavu<br>(dny) | Metabolismus   |
|--------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| aripiprazol              | 3–5 h                                           | 75                                     | 14                                 | CYP2D6, CYP3A4 |
| dehydroaripiprazol       |                                                 | 94                                     | 14                                 | CYP2D6, CYP3A4 |
| brexpiprazol             | 4 h                                             | 91                                     | 10–12                              | CYP3A4, CYP2D6 |
| kariprazin               | 3–6 h                                           | 48–96                                  | 7–14                               | CYP3A4, CYP2D6 |
| desmethylkariprazin      |                                                 | 30–38                                  | 7–14                               | CYP3A4, CYP2D6 |
| didesmethylkariprazin    |                                                 | 168–504<br>(1–3 týdny)                 | 28–56<br>(4–8 týdnů)               | CYP3A4         |

Tab. 7.3. Poznámky k farmakokinetice parciálních dopaminových agonistů (a aktivních metabolitů)

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aripiprazol<br>Dehydroaripiprazol                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• poměr aripiprazol : dehydroaripiprazol je 60 : 40</li> <li>• použít poloviční dávku při kombinaci s inhibitory CYP2D6 (např. fluoxetin, paroxetin)</li> <li>• navýšit dávku při kombinaci s induktory CYP2D6 (např. karbamazepin)</li> <li>• u pomalých metabolizérů CYP2D6 se vylučovací poločas může prodloužit na 144 hodin; použít čtvrtinovou dávku</li> </ul>                                                                                                                                   |
| Brexpiprazol                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• použít poloviční dávku při kombinaci s inhibitory CYP2D6</li> <li>• navýšit dávku při kombinaci s induktory CYP2D6</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Kariprazin<br>Desmethylkariprazin<br>Didesmethylkariprazin | <ul style="list-style-type: none"> <li>• metabolity jsou farmakologicky ekvivalentní s kariprazinem a účinky mohou přetrvávat řadu týdnů</li> <li>• metabolismus CYP3A4 je extenzivnější než CYP2D6</li> <li>• kombinace s induktory CYP3A4 není doporučena</li> <li>• snížit dávku na polovinu (nebo zvážit podávání obden) při kombinaci s inhibitory CYP3A4 (např. fluoxetin, fluvoxamin, grapefruitový džus)</li> <li>• není třeba úprava dávky u pomalých metabolizérů CYP2D6 nebo při kombinaci s induktory/inhibitory CYP2D6</li> </ul> |

(konkrétně viz tab. 7.3.). Kariprazin je primárně metabolizován CYP3A4, proto při současném podání inhibitoru tohoto izoenzymu je třeba snížit dávku kariprazinu přibližně na polovinu. Současné podání kariprazinu se silnými induktory a inhibitory CYP3A4 se dle SPC nedoporučuje.

DRPA se vyznačují dobrou **snášenlivostí**. Ve studiích se schizofrenií nebyl počet pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, užívajících aktivní látku (aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin) vyšší než nemocných na placebo. Aripiprazol a kariprazin jsou více prolaktin šetřící, ale častěji vyvolávají akatizii než brexpiprazol, který je spojen s relativně vyšším rizikem nárůstu hmotnosti. U nemocných schizofrenií je pořadí rizika pro nárůst hmotnosti brexpiprazol > aripiprazol > kariprazin, pro somnolenci aripiprazol > brexpiprazol > kariprazin a pro akatizii kariprazin > aripiprazol > brexpiprazol. Relativní četnost nežádoucích účinků DRPA shrnují tabulky 7.4. a 7.5.

Tab. 7.4. **Porovnání relativní četnosti nežádoucích účinků parciálních dopaminových agonistů** (upraveno dle Keck, et al., 2020)

|                      | Aripiprazol | Brexpiprazol | Kariprazin |
|----------------------|-------------|--------------|------------|
| akatizie             | +(+)        | +            | ++         |
| EPS                  | ++          | ++           | ++(+)      |
| úzkost               | ++          | +            | +          |
| sedace               | ++          | ++           | ++         |
| nárůst hmotnosti     | ++          | +++          | ++         |
| metabolický efekt    | ++          | ++           | ++         |
| hyperprolaktinemie   | + až -      | ++           | + až -     |
| nauzea/zvracení      | ++          | +            | ++         |
| nespavost            | ++          | +            | +          |
| kompulzivní chování  | ±           | 0            | 0          |
| prodloužení QTc      | ++          | ++           | ++         |
| posturální hypotenze | ++          | ++           | ++         |

+++ – střední; ++ – nízké; + – velmi nízké; + až - – velmi nízká až snížení prolaktinemie; ± – existující riziko nejasné četnosti; 0 – nejsou popsány žádné případy

Tab. 7.5. **Vybrané nežádoucí účinky ve studiích se schizofrenií vyjádřené parametrem NNH (počet potřebný k neprospěchu/újmě)** (upraveno dle Citrome, 2018)

|                  | Aripiprazol | Brexpiprazol | Kariprazin |
|------------------|-------------|--------------|------------|
| nárůst hmotnosti | 21          | 17           | 34         |
| somnolence       | 20          | 50           | 100        |
| akatizie         | 25          | 112          | 15         |

## PARCIÁLNÍ AGONISTÉ DOPAMINU SE MEZI SEBOU LIŠÍ

Šestatřicetiletá žena se léčí pro schizofrenní onemocnění od roku 2010, dosud prodělala tři ataky. V minulosti byla léčena olanzapinem, paliperidonem, haloperidolem. Z nežádoucích účinků si stěžovala na sedaci, extrapyramidové příznaky a akatizii. Pro depresivní obtíže užívala také mirtazapin a venlafaxin. Občasné dekompenzace stavu byly syceny i dlouhodobými osobními problémy (rozvod, péče o děti, potíže v zaměstnání).

Při poslední hospitalizaci v roce 2018 byla léčena olanzapinem v dávce 20 mg/d, aripiprazolem 10 mg/d a venlafaxinem ER 150 mg/d. Pro přetrvávající depresi, únavu a projevy sedace byl v ambulanci postupně vysazen olanzapin a místo venlafaxinu ER podáván vortioxetin 15 mg/d. V posledním roce byla nemocná nevykonná, nezvládala plnit normy v práci a starat se o děti a domácnost. Emotivita byla oploštělá, přítomna byla hypobulie, sociální stažení, anhedonie. Z důvodu uvedené symptomatiky a přetrvávající sedace jsme aripiprazol zaměnili za kariprazin s postupnou titrací do 4,5 mg/d, vortioxetin jsme ponechali. V průběhu několika týdnů jsme pozorovali oživení emotivity, zmírnění hypobulie a také odplynutí sedace. Pacientka popisuje, že má více energie, prožívá radost z některých věcí a lépe zvládá práci i domácnost.

V tomto případě kariprazin ve srovnání s aripiprazolem nepůsobil sedaci a měl efekt na negativní symptomy onemocnění. Vzhledem k pouze několikátýdennímu trvání léčby kariprazinem je na definitivní hodnocení příliš brzy.



## Případová studie nemocných léčených kariprazinem

V srpnu a září 2019 jsme krátce po jeho uvedení na trh v České republice nasadili kariprazin pěti pacientům s diagnózou schizofrenie v ambulanci NeuropsychiatrieHK. Důvodem pro úpravu léčby byl nedostatečný efekt současného antipsychotika a/nebo jeho nežádoucí účinky. Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 8.1. Kariprazin byl nasazen v dávce 1,5 mg/d a dávka postupně titrována do 3–6 mg/d.

V rámci ambulantní péče jsme před nasazením nového antipsychotika změřili tělesnou hmotnost, provedli laboratorní odběry (lipidogram, glykemie, hladina prolaktinu). Psychopatologii jsme hodnotili pomocí stupnice PANSS (celkové skóre, pozitivní příznaky, negativní příznaky) a CGI-S. Všechna vyšetření jsme zopakovali po 10–12 týdnech podávání kariprazinu. Přítomnost symptomatické remise jsme stanovili na základě kritérií dle Andreasenové (modifikovaně bez časového hlediska trvání minimálně 6 měsíců).

U většiny nemocných došlo ke zlepšení psychopatologie – pozitivních i negativních příznaků, ke snížení hmotnosti, zlepšení metabolických parametrů a snížení hladiny prolaktinu (viz tab. 8.2. a obr. 8.1. a 8.2.). Dva pacienti (4 a 5) byli léčeni kariprazinem v monoterapii, u jedné pacientky (1) byla postupně snižována dávka olanzapinu a v plánu bylo jeho úplné vysazení.

Pro doplnění obrazu jsme stav nemocných posoudili po 1 roce od předchozího hodnocení, tzn. přibližně po 15 měsících užívání kariprazinu (viz tab. 8.3.).

Pacientovi č. 2 byla dávka kariprazinu postupně navýšena na 6 mg/d a dávku klozapinu se podařilo snížit na 200 mg/d, což znamenalo snížení sedace a také rizika kardiometabolických komplikací. V průběhu roku nadále ustupovaly pozitivní příznaky a zmírňovaly se negativní symptomy. Přechodně se při zvyšování dávky kariprazinu objevila aktivace a mírná akatizie, při zpomalení titrace obtíže ustoupily. Pacient č. 3 nadále užívá olanzapin 20 mg/d v kombinaci

Tab. 8.1. Charakteristiky nemocných a medikace (po 10–12 týdnech léčby)

| Pacient                        | 1                                                                                      | 2                                                    | 3                                | 4                                                                         | 5                                         |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Pohlaví/věk (roky)             | Ž/43                                                                                   | M/24                                                 | M/26                             | Ž/65                                                                      | M/48                                      |
| Délka trvání onemocnění (roky) | 15                                                                                     | 3                                                    | 6                                | 20                                                                        | 23                                        |
| Sociální status                | ID                                                                                     | ID                                                   | ID                               | SD                                                                        | ID                                        |
| Původní AP (mg/d)              | olanzapin 20...5                                                                       | klozapin 400                                         | olanzapin 20                     | –                                                                         | olanzapin 20...0                          |
| Kariprazin (mg/d)              | 1,5...6                                                                                | 1,5...4,5                                            | 1,5...3                          | 1,5...6 monoterapie                                                       | 1,5...6 monoterapie                       |
| Komedikace                     | –                                                                                      | escitalopram                                         | –                                | klonazepam přechodně                                                      | –                                         |
| Pozitivní efekt                | pozitivní př. negativní př. hmotnost metabolické účinky subj. prožívání sex. dysfunkce | negativní př. pozitivní př. hmotnost subj. prožívání | negativní př. metabolické účinky | pozitivní př. negativní př. deprese úzkost kognitivní př. subj. prožívání | negativní př. hmotnost metabolické účinky |
| Symptomatická remise           | ano                                                                                    | ano                                                  | ne                               | ano                                                                       | ne                                        |

AP – antipsychotikum; ID – invalidní důchod; SD – starobní důchod; M – muž; Ž – žena

Tab. 8.2. Sledované parametry (pokračování na další straně). U jednotlivých pacientů jsou v levém sloupci hodnoty před nasazením kariprazinu, v pravém při kontrolním měření po 10–12 týdnech.

| Pacient              | 1    |     | 2    |     | 3    |     | 4    |     | 5    |     |
|----------------------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|
| Pohlaví/věk (roky)   | Ž/43 |     | M/24 |     | M/26 |     | Ž/65 |     | M/48 |     |
| Hmotnost (kg)        | 88   | 78  | 115  | 110 | 100  | 102 | 68   | 66  | 98   | 92  |
| Cholesterol (mmol/l) | 6,9  | 5,7 | 6,2  | 5,7 | 7,1  | 6,7 | 7,3  | 4,0 | 5,3  | 4,5 |
| HDL (mmol/l)         | 1,25 | 1,0 | 0,9  | 0,9 | 1,1  | 1,0 | 0,9  | 1,0 | 1,1  | 1,0 |
| LDL (mmol/l)         | 3,3  | 3,1 | 4,5  | 4,1 | 5,9  | 5,3 | 5,0  | 2,3 | 3,8  | 3,3 |
| TAG (mmol/l)         | 2,2  | 1,5 | 2,8  | 3,4 | 1,1  | 1,9 | 3,4  | 2,3 | 2,0  | 1,3 |
| Gly (mmol/l)         | 6,5  | 5,1 | 5,5  | 4,9 | 5,8  | 5,1 | 5,0  | 4,9 | 5,6  | 5,2 |
| PRL (mIU/l)          | 320  | 250 | 280  | 264 | 373  | 349 | 277  | 223 | 311  | 287 |

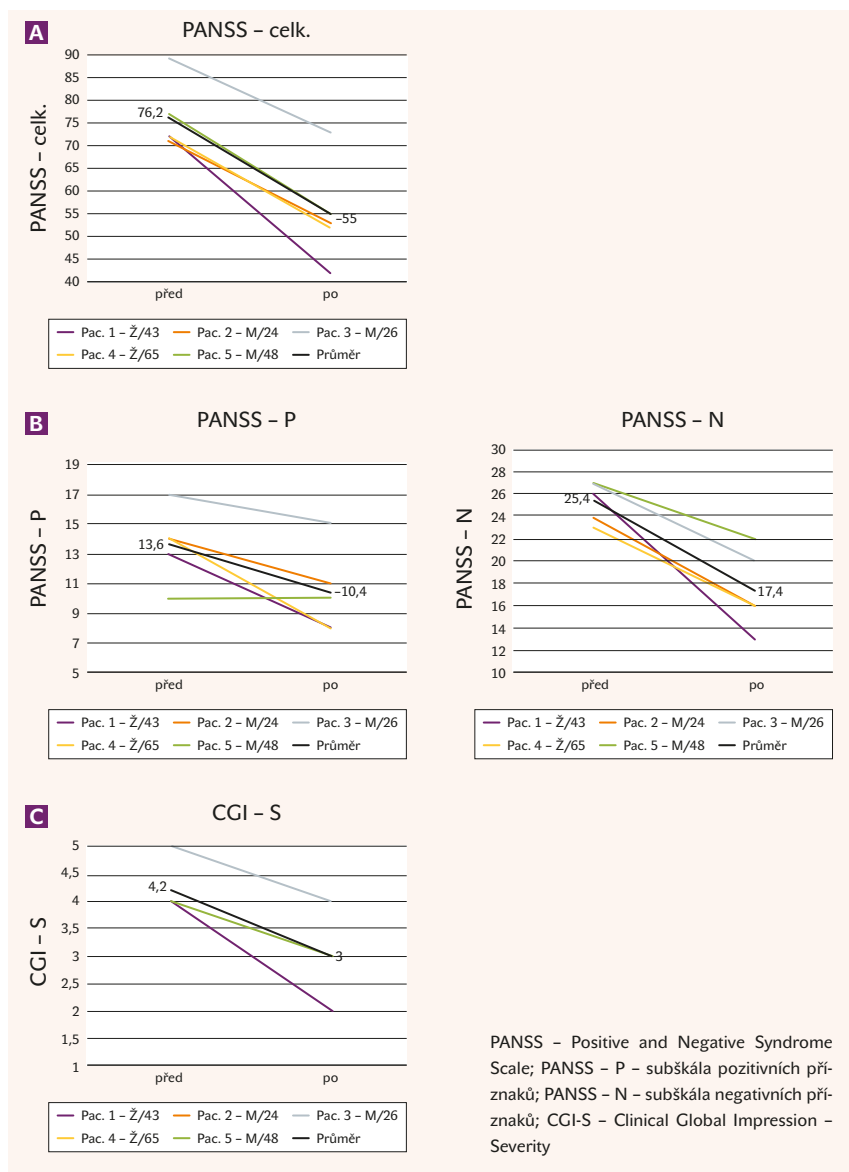
(Pokračování tab. 8.2.)

| Pacient                | 1  |    | 2  |    | 3  |    | 4  |    | 5  |    |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| <b>PANSS – celk.</b>   | 72 | 42 | 71 | 53 | 89 | 73 | 72 | 52 | 77 | 55 |
| <b>PANSS – P</b>       | 13 | 8  | 14 | 11 | 17 | 15 | 14 | 8  | 10 | 10 |
| <b>PANSS – N</b>       | 26 | 13 | 24 | 16 | 27 | 20 | 23 | 16 | 27 | 22 |
| <b>CGI-S</b>           | 4  | 2  | 4  | 3  | 5  | 4  | 4  | 3  | 4  | 3  |
| <b>Remise symptomů</b> | -  | +  | -  | +  | -  | -  | -  | +  | -  | -  |

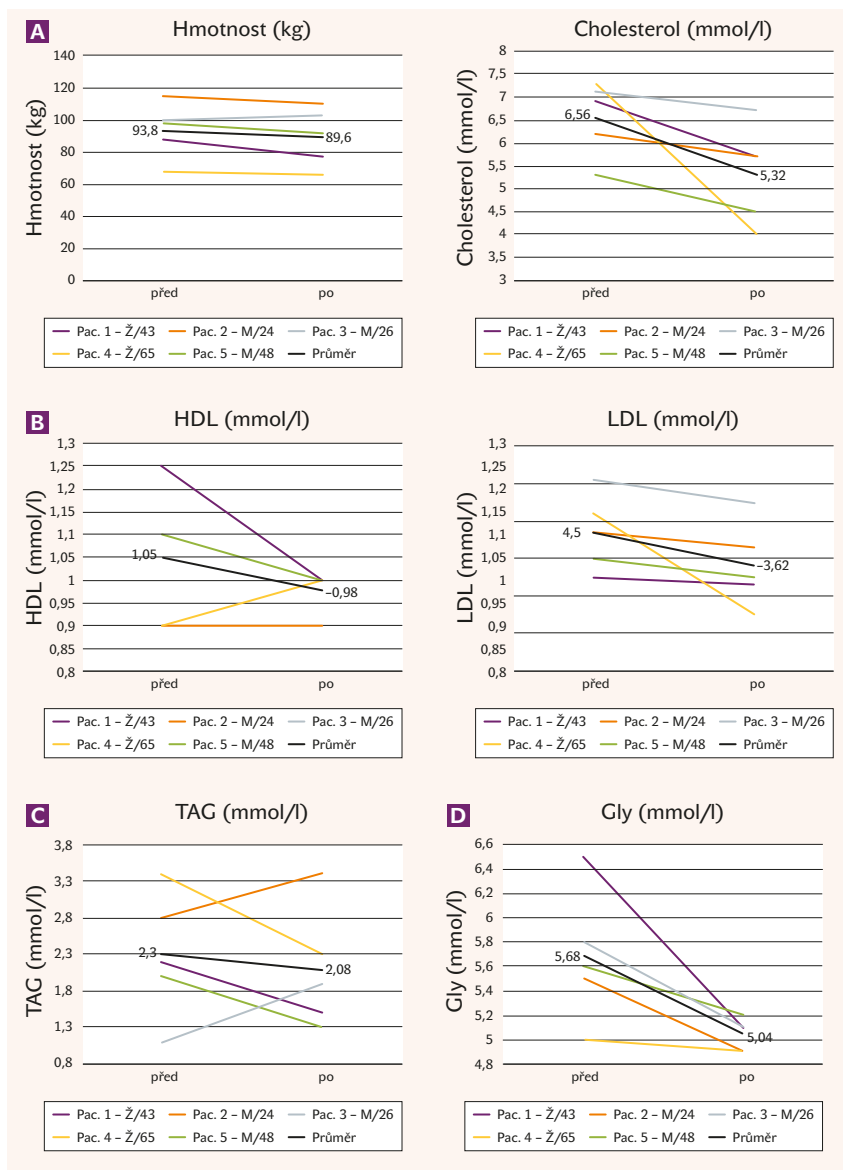
CGI-S – Clinical Global Impression – Severity; Gly – glykemie; HDL – lipoprotein vysoké density; LDL – lipoprotein nízké density; PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS – N – subškála negativních příznaků PANSS; PANSS – P – subškála pozitivních příznaků PANSS; PRL – prolaktin; TAG – triglyceridy

s kariprazinem 6 mg/d. Také pozvolna ustupují pozitivní příznaky (paranoidita) a zlepšuje se sociální stažení, hypobulie a anhedonie. V tomto případě je nutná trpělivost i vzhledem k předchozí dříve neléčené psychóze po dobu cca 6 let. Pacientka č. 4 užívá kariprazin 6 mg/d v monoterapii, setrvává ve stabilizovaném stavu a lék snáší velmi dobře (v minulosti měla velké problémy se snášenlivostí mnoha antipsychotik). Díky tomu jej spolehlivě užívá. Neobjevují se depresivní a úzkostné stavy jako v minulosti a zlepšila se kognitivní dysfunkce. Pacient č. 5 dostává kariprazin v monoterapii a snáší jej velmi dobře. Nedošlo k relapsu onemocnění, negativní symptomy po počátečním zlepšení dále přetrvávají bez výrazných změn. U pacientky č. 1 došlo při pozvolném převodu z olanzapinu na kariprazin k ústupu pozitivní symptomatiky, zlepšení negativních příznaků a subjektivního prožívání léčby. Její hmotnost se během 3 měsíců snížila o 10 kg, zlepšily se metabolické parametry a ustoupila výrazná sexuální dysfunkce. V dalším měsíci se zhoršil spánek a objevily se občasné sluchové pseudohalucinace. Nemocná si v obavách z relapsu kariprazin sama vysadila a začala užívat opět olanzapin. Vzhledem k vysokému kardiometabolickému riziku (obezita, hypertenze, diabetes mellitus 2. typu) byla převedena na léčbu lurasidonem.

Podávaná komedikace mohla být postupně vysazena (benzodiazepiny, anti-depresiva). Dva nemocní dosáhli funkční remise, tzn. splňovali kritéria remise dle Andreasenové a zároveň měli skóre ve stupnici GAF (Global Assessment of Functioning) minimálně 70 bodů. Efekt léčby kariprazinem na negativní příznaky jsme hodnotili pozitivně. Je třeba zdůraznit, že jednotlivé negativní příznaky (viz kap. 5.) se nevyvíjejí rovnoměrně a je potřeba je posuzovat individuálně.

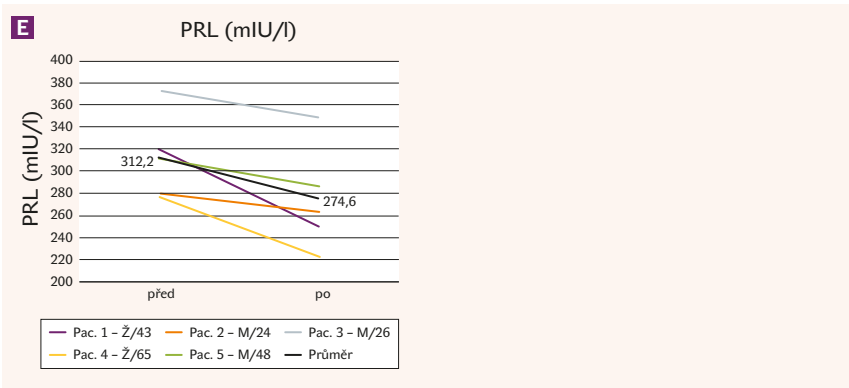


Obr. 8.1. Vývoj psychopatologie u jednotlivých pacientů před nasazením kariprazinu a při kontrolním měření po 10–12 týdnech. Černá příčka označuje průměr. V obrázku CGI-S jsou pacienti 2, 4 a 5 označeni zelenou čarou (oranžová a žlutá jsou skryty, protože všichni tři mají stejný pokles CGI-S).



Obr. 8.2. Vývoj laboratorních parametrů jednotlivých pacientů před nasazením kariprazinu a při kontrolním měření po 10–12 týdnech. Černá přímková označuje průměr. V obrazku B (HDL) splývá světle modrá čára pacienta 3 se zelenou čarou (pacient 5), protože u obou byl pokles HDL stejný.

HDL – lipoprotein vysoké density; LDL – lipoprotein nízké density; PRL – prolaktin; TAG – triglyceridy; Gly – glykémie



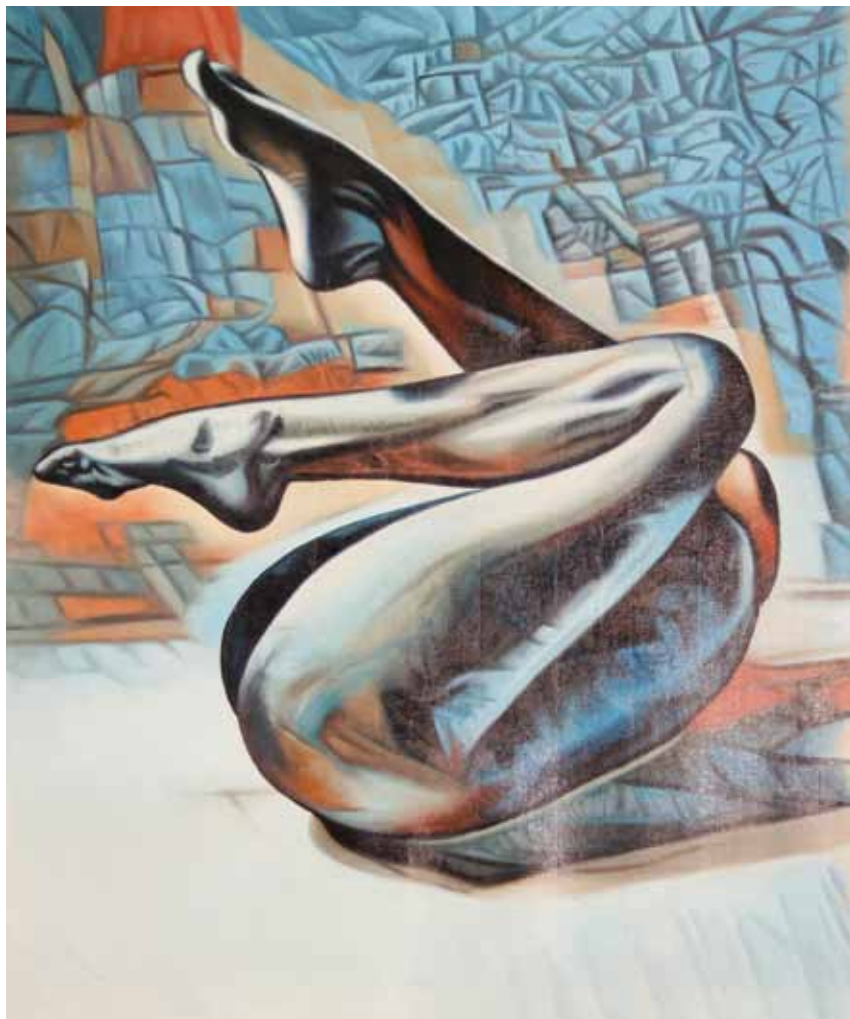
Tab. 8.3. Charakteristiky nemocných po jednom roce od posledního hodnocení

| Pacient                        | 1               | 2                                                             |    |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|----|
| Pohlaví/věk (roky)             | Ž/44            | M/25                                                          |    |
| Délka trvání onemocnění (roky) | 16              | 4                                                             |    |
| Sociální status                | ID beze změn    | ID, nově brigáda                                              |    |
| Původní AP nyní (mg/d)         | olanzapin 0     | klozapin 200                                                  |    |
| Kariprazin (mg/d)              | –               | 6                                                             |    |
| Komedikace                     | –               | –                                                             |    |
| Efekt                          | léčba přerušena | negativní př.<br>pozitivní př.<br>hmotnost<br>subj. prožívání |    |
| Symptomatická remise           | –               | ano                                                           |    |
| Funkční remise                 | –               | ano                                                           |    |
| Změna tělesné hmotnosti* (kg)  | -10             | -5                                                            | -3 |

\*u změny tělesné hmotnosti je v levém sloupci údaj za prvních 10–12 týdnů léčby kariprazinem, v pravém sloupci za celou dobu podávání

AP – antipsychotikum; ID – invalidní důchod; SD – starobní důchod; M – muž; Ž – žena

|  | 3                                   |    | 4                                                                                        |   | 5                                               |    |
|--|-------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------|----|
|  | M/27                                |    | Ž/66                                                                                     |   | M/49                                            |    |
|  | 7                                   |    | 21                                                                                       |   | 24                                              |    |
|  | ID beze změn                        |    | SD beze změn                                                                             |   | ID beze změn                                    |    |
|  | olanzapin 20                        |    | –                                                                                        |   | olanzapin 0                                     |    |
|  | 6                                   |    | 6<br>monoterapie                                                                         |   | 6<br>monoterapie                                |    |
|  | –                                   |    | –                                                                                        |   | –                                               |    |
|  | negativní př.<br>metabolické účinky |    | pozitivní př.<br>negativní př.<br>deprese<br>úzkost<br>kognitivní př.<br>subj. prožívání |   | negativní př.<br>hmotnost<br>metabolické účinky |    |
|  | ne                                  |    | ano                                                                                      |   | ne                                              |    |
|  | ne                                  |    | ano                                                                                      |   | ne                                              |    |
|  | +2                                  | +5 | –2                                                                                       | 0 | –6                                              | –8 |



Obr. z kazuistiky na str. 37

## 9

## Závěr

- Rozdíl mezi očekáváním a realitou v léčbě schizofrenie nazýváme nenaplněnými potřebami („unmet needs“).
- Nenaplněné potřeby v rámci farmakologické léčby představují především problematická adherence, nežádoucí účinky a nízká účinnost antipsychotik na konkrétní symptomy, zejména negativní a kognitivní.
- Mezi negativní symptomy schizofrenie patří emoční oploštění, chudost řeči a myšlení, sociální stažení, ztráta potěšení a hypobulie/amotivace.
- Obecně jsou antipsychotika v ovlivnění negativních příznaků málo účinná; většina dat pochází z krátkodobých studií, kde nebyly negativní příznaky hlavním sledovaným kritériem a nebyly rozlišovány primární a sekundární negativní symptomy.
- Prvním antipsychotikem s prokázanou účinností na převažující (predominantní) negativní příznaky schizofrenie, s větším efektem než risperidon, je kariprazin.
- Při farmakoterapii predominantních negativních příznaků doporučujeme v prvním kroku podání kariprazinu a při selhání léčby jako alternativu amisulprid v nižších dávkách.
- Další možností je léčba olanzapinem (nebo quetiapinem s nižší úrovní evidence) nebo augmentace antipsychotika aripiprazolem či antidepresivem.
- Kariprazin je parciálním agonistou  $D_2/D_3$  receptorů s preferenční vazbou k  $D_3$  receptorům, je účinný v akutní i dlouhodobé udržovací léčbě schizofrenie a má velmi dobrou snášenlivost.
- Parciální dopaminoví agonisté tvoří heterogenní skupinu lišící se v řadě charakteristik.

## SEZNAM KAZUISTIK

|                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Nežádoucí účinky a příznaky onemocnění<br>omezující studium vysoké školy .....             | 31  |
| Rezistentní schizofrenie s nedostatečnou odpovědí<br>na léčbu klopazinem .....             | 32  |
| Funkční remise s návratem do zaměstnání a uměleckou tvorbou.....                           | 37  |
| Pretrvávající pozitivní symptomatika<br>při léčbě aripiprazolem.....                       | 78  |
| Kariprazin v léčbě pacientky s diagnózou reziduální schizofrenie.....                      | 79  |
| Hyperprolaktinémie při léčbě risperidonem a negativní příznaky .....                       | 80  |
| Čo urobiť s akatíziou? .....                                                               | 80  |
| První epizoda nediferencované schizofrenie<br>s přetrvávajícími negativními příznaky ..... | 122 |
| Mladý pacient s diagnózou simplexnej schizofrenie .....                                    | 123 |
| Parciální agonisté dopaminu se mezi sebou liší .....                                       | 130 |

## LITERATURA

- Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegtering H, Dlabac-de Lange JJ. Moderate effects of non-invasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 89: 111–118.
- Alphs L, Morlock R, Coon C, et al. Validation of a 4-item Negative Symptom Assessment (NSA-4): a short, practical clinical tool for the assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011; 20(2): e31–37.
- Alphs LD, Summerfelt A, Lann H, Muller RJ. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(2): 159–163.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: APA Publishing 2013; 991
- Andrade C. Memantine as an augmentation treatment for schizophrenia: Limitations of meta-analysis for evidence-based evaluation of research. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(9): e1307–e1309.
- Andrade C, Kisely S, Monteiro I, Rao S. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 14–21.
- Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa 1984.
- Andreasen NC. Positive vs negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophr Bull* 1985; 11(3): 380–389.
- Arato M, O'Connor R, Meltzer HY; ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 207–215.
- Axelrod BN, Goldman RS, Alphs LD. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment. *J Psychiatr Res* 1993; 27(3): 253–258.
- Barch DDM, Dowd EC. Goal representation and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull* 2010; 36: 919–934.
- Barnes TR, Drake R, Paton C, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2020; 34(1): 3–78.
- Berrios GE. French views on positive and negative symptoms. *Compr Psychiatry* 1991; 32(5): 395–403.
- Berk M, Copolov D, Dean O, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 361–368.
- Bitter I. Managing negative symptoms of schizophrenia. Oxford: Oxford University Press 2020.
- Broderick J, Knowles A, Chadwick J, et al. Yoga versus standard care for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10: CD010554.
- Brondino N, De Silvestri A, Re S, et al. A systematic review and meta-analysis of Ginkgo biloba in neuropsychiatric disorders: from ancient tradition to modern-day medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 915691.

- Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2007; 33(4): 1013–1022.
- Buchanan RW, Panagides J, Zhao J, et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 36–45.
- Bugarski-Kirola D, Blaettler T, Arango C, et al. Bitopertin in negative symptoms of schizophrenia-results from the Phase III FlashLyte and DayLyte studies. *Biol Psychiatry* 2017; 82: 8–16.
- Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302(1): 381–389.
- Calabrese JR, Keck jr PE, Starace A, et al. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2015; 76(3): 284–292.
- Carpenter MD, Winsberg BG, Camus LA. Methylphenidate augmentation therapy in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 273–275.
- Carpenter jr WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145(5): 578–583.
- Cella M, Preti A, Edwards C, et al. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: a network meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2016; 52: 43–51.
- Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 1525–1535.
- Chen X, Hong Y, Zheng P. Efficacy and safety of extract of Ginkgo biloba as an adjunct therapy in chronic schizophrenia: A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Psychiatry Res* 2015; 228: 121–127.
- Citrome L. A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach. *CNS Drugs* 2013; 27(11): 879–911.
- Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: not all the same. *Current Psychiatry* 2018; 17(4): 24–34.
- Citrome L, Durgam S, Lu K, et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 109–115.
- Clark VP, Coffman BA, Trumbo MC, Gasparovic C. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a (1)H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2011; 500(1): 67–71.
- Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 309–318.
- Correll CU, Maayan L, Kane J, et al. Efficacy for psychopathology and body weight and safety of topiramate-antipsychotic cotreatment in patients with schizophrenia spectrum disorders: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: e746–756.
- Correll CU, Potkin SG, Zhong Y, et al. Long-term remission with cariprazine treatment in patients with schizophrenia: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, relapse prevention trial. *J Clin Psychiatry* 2019; 80(2): 18m12495.

- Cramer H, Lauche R, Klose P, et al. Yoga for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 32.
- Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 1985; 11(3): 471–486.
- Cutler AJ, Durgam S, Lu K, et al. Efficacy of cariprazine in negative, cognitive, and social function symptoms in schizophrenia: post hoc analysis of a randomized, controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(2): S551–S552.
- Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectr* 2018; 23(1): 39–50.
- Darbà J, Minoves A, Rojo E, et al. Efficacy of second-generation antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2011; 4: 126–143.
- Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, et al. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: a systematic review and metaanalysis. *Schizophr Bull* 2016; 42: 588–599.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 553–564.
- Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 411–418.
- Dollfus S, Mach C, Morello R. Self-evaluation of negative symptoms: a novel tool to assess negative symptoms. *Schizophr Bull* 2016; 42(3): 571–578.
- Doly S, Valjent E, Setola V, et al. Serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptors are required for 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced hyperlocomotion and 5-HT release in vivo and in vitro. *J Neurosci* 2008; 28(11): 2933–2940.
- Durgam S, Cutler AJ, Lu K, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015a; 76: e1574–1582.
- Durgam S, Earley W, Lipschitz A, et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *Am J Psychiatry* 2016; 173(3): 271–281.
- Durgam S, Earley W, Guo H, et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2016d; 77: 371–378.
- Durgam S, Earley W, Li R, et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2016b; 176: 264–271.
- Durgam S, Greenberg WM, Li D, et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 234(2): 199–209.
- Durgam S, Litman RE, Papadakis K, et al. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2016a; 31: 61–68.

- Durgam S, Starace A, Li D, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res* 2014; 152: 450–457.
- Durgam S, Starace A, Li D, et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial. *Bipolar Disord* 2015b; 17(1): 63–75.
- Ebrahimkhani MR, Oakley F, Murphy LB, et al. Stimulating healthy tissue regeneration by targeting the 5-HT<sub>2B</sub> receptor in chronic liver disease. *Nat Med* 2011; 17(12): 1668–1673.
- Earley WR, Burgess MV, Khan B, et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Bipolar Disord* 2020a; 22(4): 372–384.
- Earley WR, Burgess MV, Rekeda L, et al. A pooled post hoc analysis evaluating the safety and tolerability of cariprazine in bipolar depression. *J Affect Disord* 2020b; 263: 386–395.
- Earley W, Durgam S, Lu K, et al. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2018a; 226: 239–244.
- Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: a post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res* 2019; 204: 282–288.
- Earley WR, Guo H, Németh G, et al. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacol Bull* 2018b; 48: 62–80.
- Fagiolini A, Alcalá JÁ, Aubel T, et al. Treating schizophrenia with cariprazine: from clinical research to clinical practice. Real world experiences and recommendations from an International Panel. *Ann Gen Psychiatry* 2020; 19: 55.
- Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 185–192.
- Fava M, Durgam S, Earley W, et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2018c; 33: 312–321.
- Firth J, Cotter J, Elliott R, et al. A systematic review and metaanalysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med* 2015; 45: 1343–1361.
- Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry* 2019; 58: 1–9.
- 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.
- Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 108: 11–24.
- Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015; 41: 892–899.

- Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265(7): 543–558.
- Galderisi S, Mucci A, Bitter I, et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from EUFEST. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23(3):196–204.
- Galling B, Roldán A, Hagi K, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017; 16: 77–89.
- Garnock-Jones KP. Cariprazine: a review in schizophrenia. *CNS Drugs* 2017; 31(6): 513–525.
- Girgis RR, Slifstein M, D'Souza D, et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11)C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233(19–20): 3503–3512.
- Gomes JS, Shiozawa P, Dias AM, et al. Left dorsolateral prefrontal cortex anodal tDCS effects on negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul* 2015; 8(5): 989–991.
- Graff-Guerrero A, Willeit M, Ginovart N, et al. Brain region binding of the D2/3 agonist [11C]-(+)-PHNO and the D2/3 antagonist [11C]raclopride in healthy humans. *Hum Brain Mapp* 2008; 29(4): 400–410.
- de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M, et al. Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 290–296.
- Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8: 303–318.
- He H, Lu J, Yang L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: a PRISMA compliant meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 716–724.
- Heilbronner U, Samara M, Leucht S, et al. The longitudinal course of schizophrenia across the lifespan: clinical, cognitive, and neurobiological aspects. *Harv Rev Psychiatry* 2016; 24: 118–128.
- Helfer B, Samara MT, Huhn M, et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 876–886.
- Heringa SM, Begemann MJ, Goverde AJ, Sommer IE. Sex hormones and oxytocin augmentation strategies in schizophrenia: a quantitative review. *Schizophr Res* 2015; 168: 603–613.
- Hirayasu Y, Sato S, Takahashi H, et al. A double-blind randomized study assessing safety and efficacy following one-year adjunctive treatment with bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, in Japanese patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 66.
- Hosáková K. Negativní symptomy u schizofrenie a jejich souvislosti s kognitivními funkcemi. Olomouc: Univerzita Palackého, Filozofická fakulta 2016. /Diplomová práce – Ph.D./
- Hosáková K, Viktorová L, Lečbych M. Nové metody k diagnostice negativních symptomů u schizofrenie: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) – ověření základních psychometrických vlastností české verze. *Čs Psychol* 2017; 61(3): 245–256.

- 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: 939–951.
- Janssen W, Schymura Y, Novoyatleva T, et al. 5-HT<sub>2B</sub> receptor antagonists inhibit fibrosis and protect from RV heart failure. *BioMed Research International* 2015; 2015: 438403.
- Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 20–29.
- Jones C, Hacker D, Cormac I, et al. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008712.
- Kane JM, Zukin S, Wang Y, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35: 367–373.
- Kantrowitz JT. Managing negative symptoms of schizophrenia: how far have we come? *CNS Drugs* 2017; 31: 373–388.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–276.
- Keks N, Hope J, Schwartz D, et al. Comparative tolerability of dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor partial agonists. *CNS Drugs* 2020; 34(5): 473–507.
- Ketter TA, Sachs GS, Durgam S, et al. The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: a 16-week open-label study. *J Affect Disord* 2018; 225: 350–356.
- Khin NA, Chen YF, Yang Y, et al. Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(6): 856–864.
- Khodaie-Ardakani MR, Khosravi M, Zarinfard R, et al. A placebo-controlled study of raloxifene added to risperidone in men with chronic schizophrenia. *Acta Med Iran* 2015; 53: 337–345.
- Khoury B, Lecomte T, Gaudiano BA, et al. Mindfulness interventions for psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2013; 150: 176–184.
- Kinon BJ, Millen BA, Zhang L, McKinzie DL. Exploratory analysis for a targeted patient population responsive to the metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist pomaglutam methionil in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2015; 78: 754–762.
- Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH–MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophrenia Bull* 2006; 32: 214–219.
- Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull* 2011; 37: 300–305.
- Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 343–354.
- Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Memantine add-on to antipsychotic treatment for residual negative and cognitive symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychopharmacology* 2017; 234: 2113–2125.
- Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, et al. Efficacy and safety of noradrenalin reuptake inhibitor augmentation therapy for schizophrenia: a meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1557–1563.

- Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Iwata N. Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: meta-analysis and systematic review. *Neuromolecular Med* 2014; 16: 61–69.
- Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-preferring, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 328–340.
- Kiss B, Némethy Z, Fazekas K, et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 3229–3248.
- Kopeček M. Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26: 18–28.
- Kraepelin E. Die Dementia praecox. In: *Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1889: 137–213.
- Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 268(7): 625–639.
- Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, et al. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry* 2013; 170(2): 165–172.
- Kurimori M, Shiozawa P, Bikson M, et al. Targeting negative symptoms in schizophrenia: results from a proof-of-concept trial assessing prefrontal anodic tDCS protocol. *Schizophr Res* 2015; 166(1–3): 362–363.
- Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(1): S15–S20.
- Leucht S, Arbter D, Engel RR, et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 429–447.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–962.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(3): 1–41.
- Leucht S, Chaimani A, Leucht C, et al. 60 years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: Meta-regression of predictors of placebo response. *Schizophr Res* 2018; 2011: 315–323.
- Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 152–163.
- Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 927–942.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35: 51–68.

- Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual “atypical” antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 180–190.
- Li Y, Mou X, Jiang W, et al. A comparative study of anhedonia components between major depression and schizophrenia in Chinese populations. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14: 24.
- Li S, Zhang Y, Fan J, et al. Patients with obsessive-compulsive disorder exhibit deficits in consummatory but not anticipatory pleasure. *Front Psychol* 2019; 10: 1196.
- Libiger J. Negativní symptom: odolné jádro schizofrenie. *Psychiatrie* 2018; 22(1): 39–47.
- Liemburg E, Castelein S, Stewart R, et al. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *J Psychiatr Res* 2013; 47(6): 718–725.
- Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 368–379.
- Llerena K, Park SG, McCarthy JM, et al. The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms. *Compr Psychiatry* 2013; 54(5): 568–574.
- Lutgens D, Garipey G, Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017; 210: 324–332.
- Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A metaanalytical review of well-controlled trials. *Psychol Med* 2010; 40(1): 9–24.
- Marder SR, Daniel DG, Alphas L, et al. Methodological issues in negative symptom trials. *Schizophr Bull* 2011; 37: 250–254.
- Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(12): 538–546.
- Marder S, Fleischhacker WW, Earley W, et al. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: pooled analyses from 3 phase II/III studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29(1): 127–136.
- Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry* 2017; 16: 14–24.
- Martin LA, Koch SC, Hirjak D, Fuchs T. Overcoming disembodiment: the effect of movement therapy on negative symptoms in schizophrenia – a multicenter randomized controlled trial. *Front Psychol* 2016; 7: 483.
- Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami. Doporučené postupy psychiatrické péče 2018 (aktualizovaná verze 2020). Dostupné na: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>.
- Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Doporučené postupy psychiatrické péče 2018 (aktualizovaná verze 2020). Dostupné na: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>.

- Masopust J, Mohr P. Nenaplněné potřeby v léčbě schizofrenie: místo pro kariprazin? *Čes Slov Psychiat* 2019; 115: 179–188.
- Masopust J, Mohr P, Anders M. Kariprazin: profil nového antipsychotika. *Psychiatrie* 2019; 23: 38–46.
- Masopust J, Mohr P, Anders M. Léčba negativních příznaků schizofrenie. *Psychiatrie* 2018; 22: 151–160.
- Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Antipsychotika v léčbě predominantních negativních příznaků: aktualizace doporučených postupů. *Psychiatrie* 2020; 24: 40–43.
- Matheson SL, Green MJ, Loo C, et al. A change in the conclusions of a recent systematic meta-review: repetitive transcranial magnetic stimulation is effective for the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 122: 276–277.
- McIntyre RS, Masand PS, Earley W, Patel M. Cariprazine for the treatment of bipolar mania with mixed features: a post hoc pooled analysis of 3 trials. *J Affect Disord* 2019; 257: 600–606.
- McIntyre RS, Suppes T, Earley W, et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies. *CNS Spectr* 2020; 25(4): 502–510.
- Mizrahi R, Mamo D, Rusjan P, et al. The relationship between subjective well-being and dopamine D2 receptors in patients treated with a dopamine partial agonist and full antagonist antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 715–721.
- Mohr P. Deficitní syndrom ve schizofrenii – přehled. *Psychiatrie* 1998; 2(2): 94–102.
- Mohr P, Kopeček M, Brunovský M, Páleníček T. *Klinická psychofarmakologie*. Praha: Maxdorf 2017; 568.
- Möller HJ, Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 567–578.
- Mössler K, Chen X, Heldal TO, et al. Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD004025.
- Mucci A, Vignapiano A, Bitter I, et al. A large European, multicenter, multinational validation study of the Brief Negative Symptom Scale. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29(8): 947–959.
- Nakamura T, Kubota T, Iwakaji A, et al. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment). *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 327–338.
- Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ, et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17(1): 305.
- Neill JC, Grayson B, Kiss B, et al. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 3–14.
- Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10074): 1103–1113.
- Németh B, Molnár A, Akehurst R, et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone. *J Comp Eff Res* 2017; 6(8): 639–648.

- Nitta M, Kishimoto T, Müller N, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2013; 39: 1230–1241.
- Nolte S, Wong D, Lachford G. Amphetamines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004964.
- Nordstroem AL, Talbot D, Bernasconi C, et al. Burden of illness of people with persistent symptoms of schizophrenia: A multinational cross-sectional study. *Int J Soc Psychiatry* 2017; 63(2): 139–150.
- Nunes MV, Adelino MPM, Ajub E, et al. Efficacy of esketamine in the treatment of negative symptoms in schizophrenia – a case series. *Schizophr Res* 2018; 202: 394–396.
- Osoegawa C, Gomes JS, Grigolon RB, et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2018; 197: 34–44.
- Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962; 10: 799–812.
- Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29(5): 483–491.
- Palm U, Keeser D, Hasan A, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a double-blind, sham-controlled proof-of-concept study. *Schizophr Bull* 2016; 42(5): 1253–1261.
- Papp M, Gruca P, Lasoń-Tyburkiewicz M, et al. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol* 2014; 25: 567–574.
- Pawelczyk T, Kołodziej-Kowalska E, Pawelczyk A, Rabe-Jabłońska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms. *Psychiatry Res* 2014; 220(1–2): 175–180.
- Pearsall R, Smith DJ, Pelosi A, et al. Exercise therapy in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 117.
- Pinto JV, Saraf G, Vigo D, et al. Cariprazine in the treatment of Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2020; 22(4): 360–371.
- Pompili M, Giordano G, Luciano M, et al. Unmet needs in schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017; 16(8): 870–884.
- Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul* 2009; 2(4): 241–245.
- Reddy LF, Horan WP, Green MF. Motivational deficits and negative symptoms in schizophrenia: concepts and assessments. *Curr Topics Behav Neurosci* 2016; 27: 357–373.
- Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JA, et al. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature. *CNS Drugs* 2010; 24: 303–317.
- Roder V, Mueller DR, Schmidt SJ. Effectiveness of integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia patients: a research update. *Schizophr Bull* 2011; 37(Suppl 2): S71–79.
- Röhrich F, Papadopoulos N. A treatment manual: body oriented psychological therapy for chronic schizophrenia. London: Newham Centre for Mental Health 2010.

- Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, et al Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 88–93.
- Sachs GS, Greenberg WM, Starace A, et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *J Affect Disord* 2015; 174: 296–302.
- Saklad SR. Graphic representation of pharmacology: development of an alternative model. *Ment Health Clin* 2018; 7(5): 201–206.
- Sarin F, Wallin L. Cognitive model and cognitive behavior therapy for schizophrenia: an overview. *Nord J Psychiatry* 2014; 68: 145–153.
- Sarin F, Wallin L, Widerlöv B. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: a meta-analytical review of randomized controlled trials. *Nord J Psychiatry* 2011; 65: 162–174.
- Shi C, Yu X, Cheung EF, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014; 215(3): 505–513.
- Silver H, Einoch R, Youdim M, Weinreb O. The role of GABA-A receptor in the synergism between SSRI and antipsychotic in schizophrenia; implications for antipsychotic modes of actions. *Curr Med Chem* 2013; 20: 363–370.
- Silver H, Goodman C, Isakov V, et al. A double-blind, cross-over comparison of the effects of amantadine or placebo on visuomotor and cognitive function in medicated schizophrenia patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 319–326.
- Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD007967.
- Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 2011; 25: 859–885.
- Singh V, Singh SP, Chan K. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 257–271.
- Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 174–179.
- Sirota P, Gavrieli R, Wolach B. Overproduction of neutrophil radical oxygen species correlates with negative symptoms in schizophrenic patients: parallel studies on neutrophil chemotaxis, superoxide production and bactericidal activity. *Psychiatry Res* 2003; 121: 123–132.
- Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015; 62: 38–47.
- Strassnig MT, Raykov T, O’Gorman C, et al. Determinants of different aspects of everyday outcome in schizophrenia: the roles of negative symptoms, cognition, and functional capacity. *Schizophr Res* 2015; 165(1): 76–82.
- Strauss JP, Carpenter WS, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia, part III. *Schizophrenia Bull* 1974; 1: 61–69.
- Strauss GP, Cohen AS. A transdiagnostic review of negative symptom phenomenology and etiology. *Schizophr Bull* 2017; 43(4): 712–729.
- Strauss GP, Hong LE, Gold JM, Buchanan et al. Factor structure of the Brief Negative Symptom Scale. *Schizophr Res* 2012; 142(1–3): 96–98.
- Szatmári B, Barabássy Á, Harsányi J, et al. Cariprazine safety in adolescents and the elderly: analyses of clinical study data. *Front Psychiatry* 2020; 11: 61.

- Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 13th ed. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons 2018; 872.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109: 10–14.
- Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 466–474.
- Tseng PT, Chen YW, Lin PY, et al. Significant treatment effect of adjunct music therapy to standard treatment on the positive, negative, and mood symptoms of schizophrenic patients: a metaanalysis. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 150.
- Umbrecht D, Alberati D, Martin-Facklam M, et al. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 637–646.
- Veerman SR, Schulte PF, Begemann MJ, et al. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 185–194.
- Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for negative symptoms in schizophrenia: A comprehensive review. *Drugs* 2017; 77: 1423–1459.
- Velthorst E, Koeter M, van der Gaag M, et al. Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med* 2015; 45: 453–465.
- Vieta E, Durgam S, Lu K, et al. Effect of cariprazine across the symptoms of mania in bipolar I disorder: analyses of pooled data from phase II/III trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(11): 1882–1891.
- Vieta E, Earley WR, Burgess MV, et al. Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2019; 34: 76–83.
- Visser KE, Chapman HC, Ruiz I, et al. A meta-analysis of self-reported anticipatory and consummatory pleasure in the schizophrenia-spectrum. *J Psychiatr Res* 2020; 121: 68–81.
- Wagner E, Kane JM, Correll CU, Howes O, Siskind D, Honer WG, et al. Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia: recommendations from an international expert survey among the treatment response and resistance in psychosis (TRIP) working group. *Schizophr Bull* 2020; 46(Suppl 1): S309e10.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 990–999.
- Williams DR, Bürkner PC. Effects of intranasal oxytocin on symptoms of schizophrenia: A multivariate Bayesian meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 75: 141–151.
- Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models and methodological rigor. *Schizophr Bull* 2008; 34: 523–537.
- Yu L, Fang X, Chen Y, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation in ameliorating negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2020; 224: 2–10.

- Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1205–1218.
- Zhao MJ, Qin B, Wang JB, et al. Efficacy and acceptability of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38: 55–59.
- Zheng W, Cai DB, Yang XH, et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2017; 92: 139–146.
- Zheng W, Li XH, Yang XH, et al. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Psychol Med* 2018; 48: 72–81.
- Zheng W, Xiang YT, Xiang YQ, et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2016b; 134: 385–398.
- Zheng W, Zheng YJ, Li XB, et al. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2016a; 36: 628–636.
- Zhu XM, Zheng W, Li XH, et al. Adjunctive raloxifene for postmenopausal women with schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2018; 197: 288–293.

## SEZNAM ZKRATEK

|          |                                                                   |
|----------|-------------------------------------------------------------------|
| 5-HT     | 5-hydroxytryptamin                                                |
| $\alpha$ | alfa-adrenergí                                                    |
| ALT      | alaninaminotransferáza                                            |
| AMPA     | $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalon                     |
| AP       | antipsychotika                                                    |
| AP1G     | antipsychotika první generace                                     |
| AP2G     | antipsychotika druhé generace                                     |
| ARI      | aripirazol                                                        |
| AST      | aspartátaminotransferáza                                          |
| AUC      | area under the curve (plocha pod křivkou)                         |
| BP       | bipolární afektivní porucha                                       |
| BMI      | body mass index                                                   |
| BNSS     | Brief Negative Symptom Scale                                      |
| BPRS     | Brief Psychiatric Rating Scale                                    |
| CAINS    | Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms               |
| CAR      | kariprazin                                                        |
| CATIE    | Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness       |
| CDR      | Cognitive Drug Research                                           |
| CGI      | Clinical Global Impression                                        |
| CGI-S    | Clinical Global Impression – Severity                             |
| CI       | confidence interval (konfidenční interval)                        |
| Cmax     | maximální koncentrace                                             |
| CNS      | centrální nervový systém                                          |
| CYP      | cytochrom P                                                       |
| d        | den                                                               |
| D        | dopamin                                                           |
| DA       | dopamin                                                           |
| DB       | double-blind (dvojitě slepá fáze)                                 |
| DCAR     | desmethylkariprazin                                               |
| DDCAR    | didesmethylkariprazin                                             |
| DLPFC    | dorzolaterální prefrontální kortex                                |
| DRPA     | dopamine receptor partial agonist (parciální dopaminový agonista) |
| EBC      | European Brain Council                                            |
| ECT      | electroconvulsive therapy (elektrokonvulzivní terapie)            |
| EMA      | European Medicines Agency                                         |
| E-EPA    | kyselina ethyleikosapentaenová                                    |
| EPS      | extrapyramidal symptoms (extrapyramidové příznaky)                |
| ES       | effect size (velikost účinku)                                     |
| FDA      | The Food and Drug Administration                                  |
| GABA     | gamma-aminobutyric acid (kyselina gammaaminomáselná)              |
| GLY      | glykemie                                                          |
| H        | histaminový                                                       |

|          |                                                                                                                  |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HAMA     | Hamilton Anxiety Scale                                                                                           |
| HAMD     | Hamilton Depression Scale                                                                                        |
| HDL      | high density lipoprotein (lipoprotein s vysokou denzitou)                                                        |
| IACHÉ    | inhibitory acetylcholinesterázy                                                                                  |
| ID       | invalidní důchod                                                                                                 |
| KBT      | kognitivně-behaviorální terapie                                                                                  |
| Ki       | disociační konstanta                                                                                             |
| KV       | kardiovaskulární                                                                                                 |
| KVO      | kardiovaskulární onemocnění                                                                                      |
| LAI      | long-lasting injectable (dlouhodobě působící injekce)                                                            |
| LDL      | low density lipoprotein (lipoprotein s nízkou denzitou)                                                          |
| LOCF     | last-observation-carried-forward (analýza projekce posledního pozorování)                                        |
| LSMD     | least square mean difference (průměrný rozdíl nejmenších čtverců)                                                |
| mACh     | muskarinový anticholinergní                                                                                      |
| MADRS    | Montgomery-Asberg Depression Rating Scale                                                                        |
| MA       | metaanalýza                                                                                                      |
| MAP-SR   | Motivation and Pleasure Scale-Self-Report                                                                        |
| MARTA    | multi-acting receptor-targeted antipsychotics (multireceptorová antagonisté)                                     |
| MD       | mean difference (rozdíl průměrů)                                                                                 |
| mg       | miligram                                                                                                         |
| mmol     | milimol                                                                                                          |
| NA       | noradrenalin                                                                                                     |
| NA       | not applicable (nemožno aplikovat)                                                                               |
| NAcc     | nucleus accumbens                                                                                                |
| NAC      | N-acetylcystein                                                                                                  |
| NaSSA    | noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (noradrenergí a specifická serotoninergní antidepresiva) |
| NMDA     | N-methyl-D-aspartát                                                                                              |
| nmol     | nanomol                                                                                                          |
| NS       | not significant (statisticky nevýznamný)                                                                         |
| NSAID    | non-steroidal anti-inflammatory drugs (nesteroidní antiflogistika)                                               |
| M        | muskarinový                                                                                                      |
| MMRM     | mixed-effect model for repeated measures (model smíšených účinků pro opakovaná měření)                           |
| N        | počet                                                                                                            |
| NNH      | number needed-to-harm (počet potřebný k poškození)                                                               |
| NNT      | number needed-to-treat (počet potřebný k léčbě)                                                                  |
| NRI      | noradrenalin reuptake inhibitors (inhibice noradrenergického transportéru)                                       |
| NSA-16   | Negative Symptom Assessment, zkrácená verze (16 položek)                                                         |
| OL       | open label (otevřená fáze)                                                                                       |
| OPTIMISE | Optimization of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe                                              |
| OR       | odds ratio (poměr šancí)                                                                                         |
| p        | hladina významnosti                                                                                              |
| PANSS    | Positive and Negative Syndrome Scale                                                                             |
| PANSS-EC | PANSS Excited Component (komponenta excitovanosti PANSS)                                                         |

|            |                                                                                                          |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PANSS-FSNS | PANSS Factor Score for Negative Symptoms (faktorový skór PANSS pro negativní symptomy)                   |
| PET        | pozitronová emisní tomografie                                                                            |
| PFC        | prefrontální kortex                                                                                      |
| pKi        | záporný dekadický logaritmus disociační konstanty                                                        |
| PL         | placebo                                                                                                  |
| PRL        | prolaktin                                                                                                |
| PSP        | Personal and Social Performance Scale (škála osobní a sociální výkonnosti)                               |
| QALY       | Quality-Adjusted Life Year                                                                               |
| QTc        | korigovaný QT interval na EKG                                                                            |
| RCT        | randomized controlled trial (randomizovaná kontrolovaná studie)                                          |
| RIS        | risperidon                                                                                               |
| rTMS       | repetitive transcranial magnetic stimulation (repetitivní transkraniální magnetická stimulace)           |
| SANS       | Scale for the Assessment of Negative Symptoms                                                            |
| SARI       | serotonin antagonist and reuptake inhibitor (serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání) |
| SD         | starobní důchod                                                                                          |
| SDA        | serotonin-dopamine antagonist (antagonisté dopaminu a serotoninu)                                        |
| SMD        | standardized mean difference (standardizovaný rozdíl průměrů)                                            |
| SNS        | Self Evaluation of Negative Symptoms                                                                     |
| SPC        | souhrn údajů o přípravku                                                                                 |
| SQLS       | Schizophrenia Quality of Life Scale                                                                      |
| SRI        | serotonin reuptake inhibitor (inhibice serotoninového transportéru)                                      |
| SSRI       | selective serotonin reuptake inhibitors (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)                     |
| SWN        | Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment Scale                                                  |
| TAG        | triacylglyceroly, triglyceridy                                                                           |
| tDCS       | transcranial direct current stimulation (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem)                 |
| TSH        | thyroid stimulating hormone (thyreotropin)                                                               |
| YMRS       | Young Mania Rating Scale                                                                                 |

Na začátku monografie stručně shrnujeme současné možnosti antipsychotické terapie včetně rozdělení antipsychotik a zhodnocení jejich účinnosti a snášenlivosti. V další kapitole definujeme nenaplněné potřeby v léčbě schizofrenie. Ve farmakologickém profilu kariprazinu je uvedeno vše důležité – farmakologické vlastnosti, data o účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti a také praktická doporučení týkající se dávkování, způsobu použití a převodů z jiných antipsychotik. Další kapitola se věnuje definici, patofyziologii, typologii a možnostem měření negativních symptomů schizofrenie. Na ni navazuje podrobný výčet možností léčby negativních příznaků včetně nového vodítka pro léčbu predominantních negativních symptomů. Do monografie jsme zařadili i stručný přehled parciálních dopaminových agonistů (aripiprazolu, brexpiprazolu a kariprazinu), jelikož se nejedná o zaměnitelné látky, ale o léky, které se liší v celé řadě charakteristik. Na závěr uvádíme kazuistickou sérii pacientů léčených kariprazinem, u nichž byla hodnocena psychopatologie, funkční schopnosti a prováděno sledování tělesného stavu. Jelikož v medicíně hrají důležitou roli klinické příběhy, text jsme obohatili případovými studiemi pacientů, kteří užívali kariprazin.

AUTOŘI

[www.galen.cz](http://www.galen.cz)

