

Zdravljenje shizofrenije z brekspiprazolom

Miha Derganc

Korespondenca:

Miha Derganc, dr.med., spec.psih.
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana
e-naslov: miha.derganc@psih-klinika.si

Povzetek

Breksipirazol je nov atipični antipsihotik, ki je bil s strani FDA v ZDA odobren leta 2015 za zdravljenje shizofrenije in kot dodatek antidepresivom pri zdravljenju hude depresije. V Sloveniji je registriran od leta 2020 za zdravljenje shizofrenije pri odraslih. Je modulator delovanja serotoninskega in dopaminskega sistema. Agonistično deluje na serotoninergične receptorje 5-HT_{1A} in na dopaminergične receptorje D₂, antagonistično pa deluje na serotoninergične receptorje 5-HT_{2A}. V primerjavi s placebom je v odmerkih med 2 in 4 mg izkazal statistično in klinično izboljšanje simptomov ter izboljšanje psihosocialnega funkcioniranja pri bolnikih z akutnim poslabšanjem shizofrenije. Kot vzdrževalna terapija pa je v primerjavi s placebom v odmerkih med 1 in 4 mg pomembno podaljšal čas do relapsa pri bolnikih, ki so že dosegli remisijo. Breksipirazol je na splošno dobro prenosljiv, med neželenimi učinki so opazni sorazmerno majhna incidenca aktivirajočih in sedirajočih učinkov, majhne spremembe v intervalu QT in presnovnih parametrih, ki niso bile klinično pomembne, ter zmerno povečanje telesne teže. Kot novo zdravilo, ki ga imamo na voljo pri nas, koristno razširja paleto terapevtskih možnosti v zdravljenju shizofrenije.

Uvod

Kljub zmagoslavnemu pohodu antipsihotičnih zdravil od odkritja klorpromazina v 50. letih prejšnjega stoletja in kasnejšemu odkritju številnih novih antipsihotikov je shizofrenija še vedno eden največjih psihiatričnih in zdravstvenih problemov v naši družbi. Kljub najmodernejšim terapevtskim pristopom smo pri zdravljenju shizofrenije še vedno pogosto neuspešni. Shizofrenija prinaša trpljenje bolnikom in njihovim svojcem, se velikokrat konča z invalidnostjo in povzroča družbi velikanske zdravstvene stroške. Simptome shizofrenije lahko v grobem delimo na pozitivne, negativne in kognitivne. Pozitivni simptomi pomenijo, da je pri bolniku prisotno nekaj več, gre torej za simptome, ki jih pri zdravem posamezniku ni. Pozitivni simptomi se kažejo predvsem v obliki blodenj in halucinacij. Negativni simptomi pa označujejo, da je pri bolniku prisotno nekaj manj kot pri zdravem posamezniku. Kažejo se v pomanjkanju volje in energije, z zastrtim afektom, alogijo in motoričnimi motnjami. Kognitivni simptomi se kažejo z motenim delovnim spominom ter motnjami učenja, pozornosti, zbranosti, načrtovanja in izvršilnih funkcij [1]. Negativni simptomi so pomembnejši pri funk-

cionalni prognozi shizofrenije kot pozitivni in so tudi bistveno slabše dostopni farmakološkemu zdravljenju, saj antipsihotiki kot razred zdravil delujejo predvsem na pozitivne simptome, na negativne simptome pa imajo bistveno manjši vpliv [2]. Zato so antipsihotična zdravila, ki delujejo na celoten spekter simptomov shizofrenije, tako pomembna in tudi v prihodnosti od njih pričakujemo največ. Zelo velik problem pri vzdrževalnem zdravljenju shizofrenije je tudi sodelovanje bolnikov pri zdravljenju, saj večina bolnikov slej ko prej opusti jemanje zdravil, kar kmalu pripelje do poslabšanja bolezni. Med drugim so eden izmed pomembnejših razlogov za opustitev antipsihotične terapije tudi neželeni učinki antipsihotičnih zdravil, ki lahko zmanjšujejo kakovost življenja bolnikov in jih lahko tudi telesno ogrožajo. Breksipirazol bi lahko s svojim delovanjem na pozitivne in negativne simptome shizofrenije ter s svojim ugodnim profilom neželenih učinkov postal pomemben kamen v mozaiku terapevtskih možnosti pri zdravljenju shizofrenije.

Farmakodinamika

Breksipirazol spada med novejšje delne agoniste dopaminskih D₂-receptorjev skupaj z aripiprazolom in kariprazinom [3]. Agonistično deluje na serotoninergične receptorje 5-HT_{1A} in na dopaminergične receptorje D₂, antagonistično pa deluje na serotoninergične receptorje 5-HT_{2A} in noradrenergične receptorje α 1B in α 2C. Ima podobno visoko afiniteto do vseh teh receptorjev [4]. Razlike v profilih vezave na receptorje med breksipirazolom in aripiprazolom napovedujejo, da je lahko breksipirazol ob primerljivi učinkovitosti z aripiprazolom še bolj prenosljiv zaradi potencialno manjše nagnjenost k sprožitvi aktivacijskih neželenih učinkov in EPS [5, 6]. Intrinzična aktivnost breksipirazola na receptorje D₂ je nižja kot pri aripiprazolu. Takšno delovanje breksipirazola na receptorje D₂ lahko pomeni zmanjšan potencial za povzročanje neželenih učinkov, posredovanih z agonizmom na receptorjih D₂ (npr. akatizija, nespečnost, nemirnost in slabost), ter zmanjšan potencial za povzročanje neželenih učinkov antagonistov na receptorjih D₂ (npr. ekstrapiramidni simptomi, hiperprolaktinemija in tardivna diskinezija) v primerjavi z aripiprazolom oziroma polnimi antagonisti D₂ [4, 7]. Zmerna do nizka afiniteta za vezavo na histaminske H₁-receptorje in muskarinske M₁-receptorje naj bi bila v korelaciji z nizko nagnjenostjo k sedaciji, povečanju telesne mase in antiho-

linergičnih stranskih učinkov, kot sta zaprtje ter občutek suhih ust [4, 8].

Farmakokinetika

Brekspiprazol se po zaužitju tablete absorbira v gastrointestinalnem traktu, pri čemer se najvišje koncentracije v plazmi pojavijo v štirih urah po zaužitju. Biološka uporabnost po peroralni uporabi tablete je 95-%. Koncentracije brekspiprazola v dinamičnem ravnovesju so dosežene v 10 do 12 dneh odmerjanja. Na absorpcijo brekspiprazola ne vpliva hrana ali omeprazol, zato se lahko jemlje na tešče ali po obroku. Brekspiprazol se v več kot 99 % veže na beljakovine v plazmi, na vezavo zdravila na beljakovine pa ne vplivata ledvična ali jetrna okvara. Tudi varfarin, diazepam in digitoksin ne vplivajo na vezavo brekspiprazola na beljakovine. Brekspiprazol se v glavnem presnavlja s citokromom P450: CYP2D6 in CYP3A4. Nima učinka na indukcijo ali zaviranje katelega koli od drugih izoencimov CYP450. Ti encimi presnavljajo brekspiprazol v glavni presnovek DM-3411, ki pa je brez terapevtskih učinkov. Razpolovna doba brekspiprazola je 91 ur. Brekspiprazol se izloča z urinom (25 %) in v blatu (46 %), zanemarljiva količina se v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Kajenje ne vpliva na farmakokinetiko brekspiprazola. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro se največji priporočeni odmerek zmanjša na 3 mg enkrat na dan. Prav tako se pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro največji priporočeni odmerek zmanjša na 3 mg enkrat na dan [3].

Učinkovitost

Učinkovitost brekspiprazola pri zdravljenju akutnega poslabšanja shizofrenije je bila potrjena s štirimi velikimi, šest tednov trajajočimi, randomiziranimi, dvojno slepimi, mednarodnimi, multicentričnimi in s placebom primerjanimi kliničnimi študijami III. faze (BEACON, n = 674, VECTOR, n = 636, LIGHTHOUSE, n = 468, in NCT01451164, n = 459) [9–12]. V raziskave vključeni so bili odrasli (stari od 18 do 65 let) s shizofrenijo (diagnosticirano v skladu z DSM-IV-TR), ki so imeli v anamnezi poslabšanje simptomov oziroma relaps, ko niso prejeli antipsihotikov. Ob vključitvi je bilo pri preiskovancih prisotno poslabšanje psihotičnih simptomov z opaznim upadom v funkcioniranju. Bolniki v študijah BEACON, VECTOR in NCT01451164 so prejeli placebo ali fiksne odmerke brekspiprazola

v razponu od 0,25 do 4 mg na dan, tisti v študiji LIGHTHOUSE pa so prejeli placebo ali prilagodljive odmerke brekspiprazola v razponu od 2 do 4 mg na dan ali kvetiapin s podaljšanim sproščanjem od 400 do 800 mg na dan. V teh kratkotrajnih študijah so bili fiksni ali prilagodljivi odmerki brekspiprazola v razponu od 2 do 4 mg na dan učinkoviti pri zdravljenju odraslih bolnikov z akutnim poslabšanjem shizofrenije. Na podlagi združenih podatkov kratkotrajnih dvojno slepih kliničnih preizkušanj je brekspiprazol bistveno izboljšal celokupne simptome shizofrenije (vključno s pozitivnimi in negativnimi simptomi) in psihosocialno funkcioniranje v primerjavi s placebom. Pri bolnikih, ki so prejeli brekspiprazol, je prišlo do klinično pomembne izboljšave bolezenskih simptomov (zmanjšanje za 15–18 točk od izhodišča v skupni oceni PANSS) in psihosocialnem funkcioniranju (povečanje za 7 točk glede na izhodišče na lestvici PSP) [13, 14].

Ocena učinkovitosti brekspiprazola kot vzdrževalne terapije je bila primarni cilj v 52-tedenski, randomizirani, dvojno slepi, mednarodni, s placebom kontrolirani klinični študiji III. faze (EQUATOR) [15]. V študijo EQUATOR je bilo skupaj vključenih 524 bolnikov. V raziskavo vključeni so bili odrasli (stari od 18 do 65 let) s shizofrenijo (diagnosticirano v skladu z DSM-IV-TR), ki je trajala najmanj tri leta. Bolniki so imeli v anamnezi poslabšanje simptomov oziroma relaps, ko niso prejeli antipsihotikov. Prav tako so morali pokazati odziv na zdravljenje z antipsihotiki (razen klopapina) v prejšnjem letu in se ob vstopu v študijo zdraviti s peroralnimi ali dolgodelujočimi antipsihotiki (razen klopapina). Ob vstopu v študijo so bili akutno poslabšani (skupni rezultat PANSS > 80). Od vključenih bolnikov sta bila 202 stabilizirana na brekspiprazolu. Te bolnike so nato randomizirali na brekspiprazol (n = 97) ali placebo (n = 105). Brekspiprazol so prejeli v prilagodljivih odmerkih med 1 in 4 mg na dan. V tej dolgotrajni klinični študiji je brekspiprazol v primerjavi s placebom znatno podaljšal čas do poslabšanja. Kot sekundarni cilj pa je bila učinkovitost brekspiprazola kot vzdrževalne terapije preučevana v odprtih kliničnih študijah, ki so bile nadaljevanje kratkotrajnih. V teh študijah je brekspiprazol še naprej ohranjal remisijo in izboljševal simptome ter funkcioniranje pri vključenih bolnikih [16, 17].

Prenosljivost in varnost

Breksipirazol v odmerkih od 1 do 4 mg na dan bolniki s shizofrenijo na splošno dobro prenašajo. Profil neželenih učinkov breksipirazola, za katerega je značilna nizka incidenca aktivirajočih in sedirajočih neželenih učinkov, je bil podoben v kratkotrajnih in dolgotrajnih kliničnih študijah [13, 15]. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot 2 % bolnikov, so bili nespečnost, povečanje telesne teže, glavobol, agitacija, akatizija in zaspanost [17, 18]. Pojav akatizije je bil na splošno nizek in je bil podoben kot pri placebo. Nakazuje se povezava med višino odmerka in pojavom akatizije. Večinoma se akatizija pojavi v prvih treh tednih zdravljenja in je povezana z dvigom odmerka [19, 20]. Spremembe na lestvicah EPS so bile minimalne in niso bile klinično pomembne [9, 10, 17, 19]. Spremembe ravni prolaktina in presnovnih parametrov (serumski lipidi, plazemska raven glukoze) so bile majhne in niso bile klinično pomembne pri bolnikih, ki so prejeli breksipirazol v odmerkih od 1 do 4 mg na dan v kratkotrajnih in dolgotrajnih kliničnih študijah [13, 16]. Breksipirazol je bil povezan z zmernim povečanjem telesne teže med kratkotrajnim in dolgotrajnim zdravljenjem [21]. Konec šesttedenskega obdobja je bilo povprečno povečanje telesne teže za 1,2 kg pri prejemnikih breksipirazola v primerjavi s povečanjem za 0,2 kg pri prejemnikih placebo. Po 52 tednih pa je povprečno zvišanje telesne teže znašalo od 1,6 do 2,6 kg [12, 15–17]. Primerjava z aripirazolom pa je pokazala, da je vpliv na povečanje telesne teže podoben pri obeh zdravilih [22]. Pri zdravljenju z breksipirazolom niso opazili klinično pomembnih sprememb na EKG (na primer podaljšanje QT-intervalov) [15].

Zaključek

Nedvomno potrebujemo še precej več kliničnih izkušenj z zdravljenjem shizofrenije z breksipirazolom, na podlagi katerih bomo lahko zanesljiveje določili skupine bolnikov, ki bodo imele največ od zdravljenja s tem novim zdravilom. Že na podlagi obstoječih podatkov in izkušenj pa lahko upravičeno upamo, da bomo, zahvaljujoč njegovim posebnim receptor-skim lastnostim, zaradi katerih vpliva na negativne simptome in ima ugoden profil neželenih učinkov, z zdravljenjem z breksipirazolom delu bolnikov s shizofrenijo olajšali trpljenje in jim izboljšali kakovost življenja.

Literatura:

1. Kores-Plesničar, B. »Shizofrenija - patofiziologija, etiologija, epidemiologija.« Farmaceutski vestnik, letnik 66, številka 2 (2015), str. 145–51.
2. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; 16: 519–34.
3. Ward K, Citrome L. Brexpiprazole for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 Jan 15; 15: 247–57.
4. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 350 (3): 589–604.
5. Das S, Barnwal P, Winston A, et al. Brexpiprazole: so far so good. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016; 6 (1): 39–54.
6. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr.* 2016; 21: 1–6.
7. Fleischhacker, W.W., 2005. Aripiprazole. *Expert. Opin. Pharmacother.* 6 (12), 2091–2101.
8. 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.
9. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015; 164 (1–3): 127–35.
10. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2015; 172 (9): 870–80.
11. Marder SR, Hakala MJ, Gislum M, et al. An interventional, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, active reference, flexible dose study of brexpiprazole in adults with acute schizophrenia [abstract no. FC71]. In: 24th European Congress of Psychiatry; 2016.
12. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72 (9): 692–700.
13. Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK, et al. Brexpiprazole in patients with schizophrenia: overview of short- and long-term phase 3 controlled studies. *Acta Neuropsychiatr.* 2017; 29 (5): 278–90.
14. Correll CU, Skuban A, Hobart M, et al. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophr Res.* 2016; 174 (1–3): 82–92.
15. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017; 20 (1): 11–21.
16. Hakala M, Gislum M, Skuban A, et al. Long-term safety and tolerability of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2018; 44 (Suppl 1): S94–5.
17. Forbes A, Hobart M, Ouyang J, et al. A long-term, open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as maintenance treatment in adults with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018; 21 (5): 433–41.
18. Frampton JE. Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia. *Drugs.* 2019 Feb; 79 (2): 189–200.
19. Kane JM, Skuban A, Hobart M, et al. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016; 174: 93–8.
20. Eramo A, Skuban A, Ouyang J, et al. Incidence, onset, duration and severity of akathisia with brexpiprazole (OPC-34712) in acute schizophrenia: a pooled analysis of two pivotal studies [poster no. 78]. In: American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting; 2015
21. Newcomer JW, Eriksson H, Zhang P, et al. Changes in metabolic parameters and body weight in brexpiprazole-treated patients with acute schizophrenia: pooled analyses of phase 3 clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34 (12): 2197–205.

22. Weiss C, Weiller E, Baker RA, et al. The effects of brexpiprazole and aripiprazole on body weight as monotherapy in patients with schizophrenia and as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder: an analysis of short-term and long-term studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2018; 33 (5): 255–60.

Pripravo članka je sponzoriralo podjetje Lundbeck Pharma d.o.o.

Datum priprave: november 2021 / SI -RX -2021-11-32

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
