

Breksipirazol: selektivni modulator dopaminske in serotoninske aktivnosti

Kristijan Sirnik, dr. med., spec. psih., dipl. fil. (UN) in dipl. lit. komp. (UN)
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca:

e-naslov: kristijan.sirnik@psih-klinika.si

POVZETEK

Breksipirazol sodi v skupino zdravil s selektivno aktivacijo dopaminskega in serotoninskega sistema. Farmakodinamski profil učinkovanja z delno agonističnim delovanjem na D2 in 5HT1A receptorje ter antagonističnim delovanjem na 5HT2A receptorje lahko pojasni njegovo učinkovitost pri zdravljenju pozitivnih in negativnih psihotičnih simptomov shizofrenije ob sočasni nizki pojavnosti neželenih učinkov. Na omenjene tri receptorje se veže s podobno visoko afiniteto, kar je unikatna lastnost med obstoječimi antipsihotiki, zaradi česar predstavlja dobro izbiro za zdravljenje shizofrenije z monoterapijo. Je edini delni agonist dopaminskih receptorjev, ki ima nevtralni profil delovanja z ozirom na aktivirajoče in sedirajoče neželene učinke. Za zdravljenje shizofrenije pri odraslih se uporabljajo odmerki od 2 do 4 mg dnevno, pri čemer višji odmerki dejansko dokazano pomembneje omilijo pozitivne in negativne simptome shizofrenije.

Glavne besede: Dopaminska stabilizacija, serotoninska modulacija, antipsihotično delovanje, odmerka odvisna učinkovitost.

ZGODOVINA RAZVOJA ZDRAVIL Z ANTIPSIHOTIČNIM DELOVANJEM

Skupino antipsihotikov tvorijo raznolika zdravila, katerih skupna lastnost je ta, da blagodejno vplivajo na duševno stanje oseb s psihotično motnjo. Obstajajo raznolike razdelitve antipsihotikov, ki so vse do neke mere dogovorne.

Do devetdesetih let prejšnjega stoletja so antipsihotike delili glede na njihovo kemično strukturo (na primer na fenotiazine, butirofenone, tioksantene in druge) oziroma glede na njihovo afiniteto do vezave na dopaminergične D2 receptorje, imenovano tudi potentnost. Potentnost se odraža v tem, kako visoki odmerki zdravila so potrebni, da dosežemo klinično pomemben učinek. Visokopotentni antipsihotiki imajo večjo verjetnost za pojav ekstrapiramidnih stranski učinkov (EPS) in so manj sedativni od nizkopotentnih antipsihotikov, saj imajo slednji močnejše delovanje na histaminske (H1) in muskarinske (M1) receptorje, kar zmanjšuje pojavnost EPS, povečuje sedacijo, konstipacijo ter verjetnost kardiovaskularnih zapletov (1).

Od devetdesetih let prejšnjega stoletja, ko je na tržišče vstopil risperidon (in ko se je v ZDA pričelo uporabljati klopazin), najpogosteje ločujemo med antipsihotiki prve generacije (imenovani tudi klasični antipsihotiki) in antipsihotiki druge generacije (imenovani tudi atipični antipsihotiki) (2). Antipsihotiki druge generacije pomembno delujejo tudi na serotoninske 5HT_{2A} receptorje (3), zato jih nekateri imenujejo izključno po njihovem farmakodinamskem delovanju kar 5HT_{2A} antagonisti/D2 antagonisti z antipsihotičnimi lastnostmi (4). Preko antagonizma 5HT_{2A} receptorjev se razlaga predvsem nižja verjetnost pojava EPS, prav slednje pa je po mnenju nekaterih najpomembnejša ločnica med prvo in drugo generacijo antipsihotikov (5).

Desetletje kasneje je na tržišče prišel prvi delni dopaminski (D2) agonist/antagonist aripiprazol (ki je v ZDA na voljo za zdravljenje shizofrenije od 2002, v Evropi pa od leta 2004), leta 2015 pa sta se mu pridružila še kariprazin in brekspiprazol.

MEHANIZEM DELOVANJA BREKSPIPRAZOLA

Aripiprazol, brekspiprazol in kariprazin delujejo

parcialno agonistično/antagonistično na D₂, D₃ in 5HT_{1A} receptorje, antagonistično pa na 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₇ receptorje ter v manjši meri na M₁, H₁, alfa-1 receptorje. Zaradi farmakodinamsko revolucionarnega delovanja na D₂ receptorje nekateri avtorji zdravila s tovrstnim delovanjem poimenujejo parcialni agonisti dopaminski receptorjev (angl. *dopamine receptor partial agonists* ali DRPAs) (6), antipsihotiki tretje generacije (angl. *third-generation antipsychotics* ali TGA) (7,8) ali pa modulatorji serotoninske in dopaminske aktivnosti (angl. *serotonin-dopamine activity modulators* ali SDAM) (9).

Kljub sorodnemu farmakodinamskemu profilu delovanja, pa so med njimi pomembne razlike. Unikatnost in prednost brekspiprazola je v tem, da se približno enako močno veže (in posledično podobno učinkovito deluje) na glavne receptorje, ki jih trenutno povezujemo z antipsihotičnim delovanjem, torej D₂, 5HT_{2A} in 5HT_{1A} receptorje, v podobni meri pa deluje še na alfa-2 receptorje, ki jih povezujemo z antidepresivnim delovanjem. Iz tega sklepamo, da brekspiprazol tako inhibira kot stimulira dopaminsko aktivnost v večji meri kot aripiprazol ali kariprazin (10), zaradi česar predstavlja zelo dobro izbiro za zdravljenje shizofrenije z monoterapijo; prav monoterapija pa predstavlja zlati standard farmakoterapevtske obravnave bolnikov s shizofrenijo (5).

Brekspiprazol, ki deluje kot delni agonist/antagonist na D₂ receptorjih, lahko tako stimulira kot inhibira sproščanje dopamina, za kar različni avtorji uporabljajo besedne zveze kot dopaminska stabilizacija (angl. *dopamine stabilisation*) ali Goldilocks efekt oziroma princip (11).¹ Ta vmesna ravno pravšnja dopaminergična aktivnost naj bi predstavljala zlato sredino med učinkovitostjo (zmanjšanje pretirane količine dopamina ob psihozi v mezolimbični poti) in stranskimi učinki (manko dopamina v drugih dopaminergičnih poteh). Manko dopamina v *nigrostriatni poti* privede do EPS; manko dopamina v *tuberoinfundibularni poti* vodi v hiperprolaktinemijo; manko dopamina v *mezokortikalni poti* ima za posledico sekundarne negativne psihotične simptome (an-

¹ Goldilocks efekt oziroma princip je poimenovanje, osnovano na zgodbi Zlatolaska in trije medvedi (*Goldilocks and the Three Bears*), kjer deklica Zlatolaska poskusi tri skodelice kaše, najljubša pa ji je tista, ki je ravno prav vroča (torej ne prevroča in ne premrzla).

hedonija, abulija, asocialnost, kognitivne motnje, nerazgibano čustvovanje) (11); manko dopamina v *mezolimbicni poti nagrajevanja* (ncl. *accumbens*) pa lahko privede do iskanja občutka nagrade z zlorabo psihoaktivnih snovi (12). A vsi delni agonisti ne stimulirajo/inhibirajo dopamina v isti meri - brekspiprazol ima v primerjavi z aripiprazolom bolj antagonistično delovanje na D2 receptorje (ima torej manj intrinzične aktivnosti) (13).

Vsi 5HT2A receptorji so *ekscitatorni* in locirani postsinaptično. Antagonistično delovanje na 5HT2A receptorje izboljšuje antipsihotično učinkovitost (zmanjšuje pozitivne in negativne simptome shizofrenije) in zmanjšuje neželene učinke D2 antagonizma (manjša verjetnost pojava EPS, hiperprolaktinemije in sekundarnih negativnih simptomov) (4,14).

5HT2A receptorji na descendntnih glutamatergičnih piramidnih nevronih *neposredno* oživčujejo *mezolimbicne* dopaminergične nevrone, ki projicirajo v emocionalni striatum, kjer hiperdopaminergično stanje vodi v pozitivne simptome psihoze. Medtem kot D2 antagonisti zavirajo sproščanje dopamina v emocionalnem striatumu, pa 5HT2A antagonisti zavirajo sproščanje glutamata iz descendntnih nevronov, kar prav tako vodi v zmanjšanje sproščanja dopamina v emocionalnem striatumu. Posledično naj bi v teoriji zdravila, ki delujejo kot 5HT2A antagonisti, potrebovala manjšo D2 antagonistično delovanje za doseg antipsihotičnega učinka (4), čeprav pri primerjavi učinka na pozitivne simptome ni bilo zaznani pomembnih razlik med antipsihotiki prve in druge generacije (14).

5HT2A receptorji na descendntnih glutamatergičnih piramidnih nevronih *posredno* oživčujejo *nigrostriatne* in *mezokortikalne* dopaminergične nevrone preko GABA internevrone. D2 antagonisti zavirajo sproščanje dopamina v nigrostriatni in mezokortikalni poti, kar privede do hipodopaminergičnega stanja ter pojava EPS in sekundarnih negativnih psihotičnih simptomov. 5HT2A antagonisti pa posredno (preko zaviranja sproščanja glutamata, kar zavre delovanje GABA internevrone) dezinhbirajo sproščanje dopamina in povečajo njegov nivo v motoričnem striatumu in prefrontalnem korteksu, zaradi česar opažamo manjšo pojavnost EPS in manj negativnih psihotičnih simptomov (4,14).

5HT2A receptorji so locirani tudi v *hipofizi*, kjer imajo recipročne lastnosti glede na D2 receptorje; ob aktivaciji D2 receptorjev pride do zaviranja sproščanja prolaktina, medtem ko ob aktivaciji 5HT2A receptorjev pride do sproščanja prolaktina. Če torej blokiramo le D2 receptorje, to vodi v hiperprolaktinemijo, če pa ob tem blokiramo tudi 5HT2A receptorje, pa ima v teoriji to stabilizacijski učinek na nivo prolaktina (4), vendar podatki za risperidon in paliperidon (ki imata močno delovanje na 5HT2A receptorje) tega ne potrjujejo (5).

5HT1A receptorji so *inhibitorni* in locirani tudi na glutamatergičnih piramidnih nevroni (kjer se nahajajo tudi 5HT2A receptorji). Parcialno agonistično delovanje na 5HT1A receptorje, tako kot antagonistično delovanje na 5HT2A receptorje, privede do dezinhbicije sproščanja dopamina v nigrostriatni in mezokortikalni poti, s čimer se dodatno zmanjša pojav EPS ter omili morebitne negativne psihotične simptome ter zelo verjetno omili depresivne simptome. Trenutno ni jasnih dokazov, da bi parcialni agonizem na 5HT1A receptorjih v mezolimbicni poti lahko omilil pozitivne psihotične simptome (4).

Za antidepresivno delovanje brekspiprazola pa so pomembni (poleg delovanja na 5HT2A in 5HT1A receptorje) tudi učinki na 5HT2C, 5HT7 in alfa-2C receptorje (13). Posebej pomembno se zdi njegovo antagonistično delovanje na alfa-2 receptorje, ki ga poznamo tudi pri antidepresivu mirtazapinu (15). Alfa-2 receptorji so lahko locirani na noradrenalinskem nevronu (kot avtoreceptorji) ali na serotoninem nevronu (kot heteroreceptorji), pri čemer naj bi brekspiprazol učinkoval predvsem na slednje (16). Antagonistično delovanje na alfa-2 receptorje privede do povečanega sproščanja serotonina in noradrenalina v prefrontalnem korteksu (4).

URADNE INDIKACIJE IN ODMERJANJE

Brekspiprazol je v Sloveniji (in Evropi) je uradno odobren za zdravljenje shizofrenije pri odraslih. V ZDA je indiciran tudi za zdravljenje shizofrenije pri pediatričnih bolnikih, starih 13 let in več, kot dodatna terapija ob antidepresivu za zdravljenje velike depresivne motnje pri odraslih ter za zdravljenje agitacije, povezane z demenco zaradi Alzheimerjeve bolezni. V primeru, da bi se v Sloveniji

odločili za uporabo brekspiprazola v primeru, ko ne gre za zdravljenje shizofrenije pri odraslih, gre za nenamensko uporabo (angl. *off-label use*).

Pri zdravljenju shizofrenije pri odraslih proizvajalec priporoča, da sledite naslednji titraciji odmerka:

- 1 mg na dan od 1. do 4. dne;
- 2 mg na dan 5. do 7. dan;
- 4 mg na dan 8. dan (če je potrebno)-

Brekspiprazol se lahko jemlje neodvisno od hrane, na njegovo biološko uporabnost ne vpliva niti inhibitor protonske črpalke omeprazol. Koncentracije brekspiprazola v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v od 10 do 12 dneh. Pri daljši uporabi je razpolovna doba 91h, zato posamezni izpuščeni odmerki verjetno ne bi povzročili akutnega poslabšanja (17). Posebno velja poudariti *od odmerka odvisno učinkovitost*, torej da so višji odmerki brekspiprazola bolj učinkoviti pri zdravljenju pozitivnih in negativnih simptomov shizofrenije (18). V študijah se je kot najučinkovitejši izkazal prav najvišji dovoljen odmerek, to je 4 mg dnevno (19). Pri ženskah je izpostavljenost zdravilu (angl. *area under curve*, AUC) večja za 25 % kot pri moških (20), kar bi lahko pomenilo, da bi pri višjih odmerkih lahko zaznali več neželenih učinkov, ob pojavu katerih bi bilo smiselno nekoliko znižati odmerek (na primer iz 4 mg na 3 mg dnevno). Brekspiprazol je učinkovito zdravilo pri preprečevanju relapsov, saj v obdobju enega leta zmanjša verjetnost relapsa za 71 % (19).

PRENOSLJIVOST IN NEŽELENI UČINKI

Brekspiprazol velja za dobro prenosljivo zdravilo z nevtralnimi profilom neželenih učinkov z ozirom na aktivacijo oziroma sedacijo, kar pomeni, da se omenjena učinka pojavljata relativno redko (21). Najpogostejši neželeni učinki so nespečnost, povečanje telesne teže, glavobol, agitacija, akatizija in zaspanost. V kratkoročnih študijah z brekspiprazolom do 4 mg ni bilo neželenih učinkov s pogostostjo $\geq 5\%$ in dvakrat večjo kot pri placebo. Na splošno je bila pogostost akatizije na nizka (5,8 % v primerjavi s 4,5 % pri placebo) in se je povečevala pri odmerkih nad 4 mg (19). O sedativnih neželenih učinkih je poročalo do 2,6 % bolnikov (22). Ekstrapiramidni stranski učinki so se v dolgoročnih študijah pojavili v blagi do

zmerni obliki pri manj kot 10 % bolnikov (22). Blokiranje receptorjev 5HT_{2A} in alfa-1B ali stimuliranje receptorjev 5HT_{1A} je lahko povezano z zmanjšanjem EPS, verjetno zaradi povečanega sproščanja dopamina v motoričnem striatumu, zaradi česar bi brekspiprazol lahko bil najboljše prenosljiv antipsihotik tretje generacije z najmanj ekstrapiramidnimi neželenimi učinki (13).

V primerjavi aripiprazolom in kariprazinom pa brekspiprazol bolj poveča apetit in telesno težo, a je to povečanje še vedno manjše kot pri drugih antipsihotikih, denimo olanzapinu (10,19,23,24). V študijah pri bolnikih s shizofrenijo je v stabilizacijski fazi teža povprečno porasla za 0.8 kg, ob tem je 11.3 % udeležencev izkusilo klinično relevantno povečanje teže (to je $\geq 7\%$ povečanje teže). V vzdrževalni fazi se je teža povprečno znižala za 0.3 kg, klinično relevantno povečanje telesne teže je vztrajalo pri 5.2 % udeležencev (19). Pojavljanje sedacije in povečanja telesne teže pri brekspiprazolu povezujemo predvsem z njegovim delovanjem na M₁, H₁ in alfa-1 receptorje. Delovanje na omenjene receptorje je relativno šibko, zato naj bi posledično bilo tudi neželenih učinkov relativno malo.

Do zdaj ni bilo opisanih primerov pomembnega podaljšanja QT intervala pri bolnikih, zdravljenih z brekspiprazolom (19,25).

ZAKLJUČEK

Brekspiprazol sodi v skupino delnih dopaminskih agonistov/antagonistov s pomembnim vplivom na modulacijo serotoninske aktivnosti. Je učinkovito zdravilo za obvladovanje pozitivnih in negativnih simptomov shizofrenije tako v akutni fazi kot v fazi vzdrževalnega zdravljenja. Ker ima približno enako veliko afiniteto za vezavo na D₂, 5HT_{1A} in 5HT_{2A} receptorje, je dobra izbira za zdravljenje shizofrenije z monoterapijo, kar naj bi glede na obstoječe smernice predstavljajo enega od pomembnih ciljev pri obravnavi te duševne motnje. Ima nevtralen profil delovanja z ozirom na aktivacijo oziroma sedacijo in je dobro prenosljiv z relativno majhnim bremenom neželenih učinkov. Njegova učinkovitost je odvisna od odmerka, kar pomeni, da je najvišji dovoljeni odmerek brekspiprazola, torej 4 mg dnevno, dokazano učinkovitejši pri obvladovanju pozitivnih in negativnih simptomov shizofrenije.

IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtor izjavlja, da je priprava članka finančno podprla družba Lundbeck, ne da bi pri tem kakorkoli posegla v njegovo integriteto, strokovnost in neodvisnost.

VIRI

1. Ayano G. First Generation Antipsychotics: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Therapeutic Effects and Side Effects: A Review. *Res Rev J Chem.* 2016;5:53-63.
2. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry.* 1999;40(6):407-14.
3. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pK_i values. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989 Oct;251(1):238-46.
4. Stahl SM, Grady MM, Muntner N. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications.* Fifth edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press Cambridge, United Kingdom; 2021.
5. Taylor D, Barnes TRE, Young A. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry.* 14th edition. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell Hoboken, NJ; 2021. (Maudsley guidelines series).
6. Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine Receptor Partial Agonists: Do They Differ in Their Clinical Efficacy? *Front Psychiatry [Internet].* 2022 [cited 2023 Dec 29];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.781946>
7. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des.* 2010;16(5):488-501.
8. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? *Front Psychiatry.* 2022 Nov 29;13:1069432.
9. Orsolini L, De Berardis D, Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Aug;19(8):981-98.
10. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2017 Jan;7(1):29-41.
11. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry.* 2001 Nov;62(11):841-2.
12. Moreira FA, Dalley JW. Dopamine receptor partial agonists and addiction. *Eur J Pharmacol.* 2015 Apr 5;752:112-5.
13. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr.* 2016 Feb;21(1):1-6.
14. Romeo B, Willaime L, Rari E, Benyamina A, Martelli C. Efficacy of 5-HT_{2A} antagonists on negative symptoms in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2023 Mar 1;321:115104.
15. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Acute and long-term actions of the antidepressant drug mirtazapine on central 5-HT neurotransmission. These results have been reported in part in two publications (Haddjeri et al., 1996, Haddjeri et al., 1997). 1. *J Affect Disord.* 1998 Dec 1;51(3):255-66.
16. Oosterhof CA, El Mansari M, Blier P. Acute effects of brexpiprazole on serotonin, dopamine, and norepinephrine systems: an in vivo electrophysiologic characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Dec;351(3):585-95.
17. 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.
18. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, 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 May;164(1-3):127-35.
19. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD, 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 Jan 1;20(1):11-21.
20. Rxulti (povzetek glavnih značilnosti zdravila). Lundbeck Pharma d.o.o. 2018.
21. Citrome L. Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder: Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm. *J Clin Psychopharmacol.* 2017 Apr;37(2):138-47.
22. Kane JM, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, et al. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016 Jul 1;174(1):93-8.
23. Greger J, Aladeen T, Lewandowski E, Wojcik R, Westphal E, Rainka M, et al. Comparison of the Metabolic Characteristics of Newer Second Generation Antipsychotics: Brexpiprazole, Lurasidone, Asenapine, Cariprazine, and Iloperidone With Olanzapine as a Comparator. *J Clin Psychopharmacol.* 2021 Feb 1;41(1):5-12.
24. Newcomer JW, Eriksson H, Zhang P, Meehan SR, Weiss C. Changes in Metabolic Parameters and Body Weight in Patients With Major Depressive Disorder Treated With Adjunctive Brexpiprazole: Pooled Analysis of Phase 3 Clinical Studies. *J Clin Psychiatry.* 2019 Oct 1;80(6):2120.
25. Aronow WS, Shamliyan TA. Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Apr;6(8):147.