

## **Częściowi agoniści receptora dopaminowego D2 w leczeniu schizofrenii – przykład brekspiprazolu**

### **Dopamine D2 receptor partial agonists in the treatment of schizophrenia – example of brexpiprazole**

Katarzyna Bliźniewska-Kowalska, Piotr Gałęcki

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

*Finansowanie: środki statutowe Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM: 503/1-062-02/503-11-001*

#### **Summary**

Since the 1950s, there have been rapid developments in psychiatric pharmacotherapy, resulting not only in more effective treatment of patients, but also in improvements in minimizing adverse effects of therapy.

Modern third-generation antipsychotics, in addition to antagonism toward D2 receptors, also exhibit partial agonism toward dopamine receptors. Such a mechanism of action is intended to regulate dopaminergic transmission – inhibit (antagonism) it in pathways where it is excessive (excessive transmission in the mesolimbic pathway in psychotic patients, excessive transmission in the tuberoinfundibular pathway in patients with hyperprolactinemia) and stimulate (agonism) it in pathways where it is too low (mesocortical pathway). This has a beneficial effect on both the reduction of adverse symptoms and the negative, affective and cognitive symptoms of patients suffering from schizophrenia.

The purpose of this review article is to present the most important clinical aspects of the use of dopamine D2 receptor partial agonists in the treatment of schizophrenia, using brexpiprazole as an example, and to define the profile of patients to whom this drug could be dedicated – based on recent studies.

**Słowa kluczowe:** brekspiprazol, schizofrenia, częściowi antagoniści receptora D2

**Key words:** brexpiprazole, schizophrenia, D2 receptor partial agonists

#### **Wprowadzenie**

Historia leków przeciwpsychotycznych ma około 70 lat. Za jej początek przyjmuje się rok 1952, gdy francuski psychiatra Jean Delay po raz pierwszy opisał zastosowanie chlorpromazyny w leczeniu pacjentów z zaburzeniami psychicznymi [1, 2]. Od

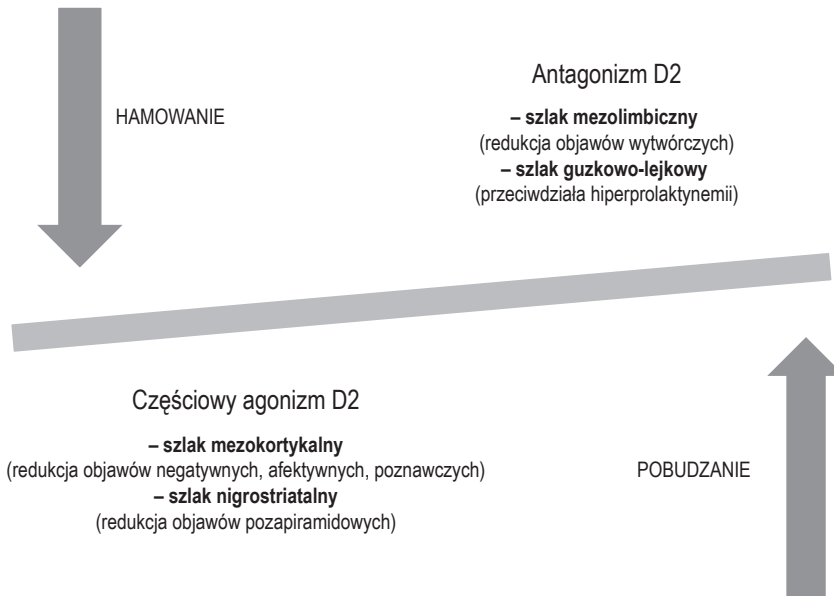
tego czasu nastąpił dynamiczny rozwój farmakoterapii psychiatrycznej, skutkujący nie tylko zwiększeniem efektywności leczenia pacjentów, ale też poprawą w zakresie minimalizacji objawów niepożądanych terapii. Klasyczne leki przeciwpsychotyczne (I generacji) wykazują przede wszystkim nieselektywne działanie antagonistyczne względem receptorów dopaminergicznych, co wiąże się z ich wysoką skutecznością w leczeniu objawów pozytywnych schizofrenii (w wyniku blokady w obrębie szlaku mezolimbicznego), lecz również z ryzykiem objawów niepożądanych – m.in. objawów pozapiramidowych, hiperprolaktynemii, wynikających z hamowania przekazywania dopaminergicznego także w szlakach mezkortykalnym, nigrostriatalnym i guzkowo-lejkowym.

Celem niniejszego artykułu pogładowego jest przedstawienie najważniejszych aspektów klinicznych dotyczących stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2 w leczeniu schizofrenii na przykładzie breksipirazolu.

### **Mechanizm działania**

Nowoczesne leki przeciwpsychotyczne III generacji oprócz antagonizmu w stosunku do receptorów D2 wykazują także częściowy agonizm względem receptorów dopaminergicznych. Taki mechanizm działania w założeniu ma regulować przekazywanie dopaminergiczne – ma hamować je (antagonizm) w szlakach, w których jest nadmierne (nadmierne przekazywanie w szlaku mezolimbicznym u pacjentów psychotycznych, nadmierne przekazywanie w szlaku guzkowo-lejkowym u pacjentów z hiperprolaktynemią) i pobudzać (agonizm) w szlakach, gdzie jest zbyt niskie (szlak mezkortykalny). Wpływa to korzystnie zarówno na redukcję objawów niepożądanych, jak i na objawy negatywne, afektywne i poznawcze pacjentów cierpiących z powodu schizofrenii [2, 3] (rys. 1).

Do częściowych agonistów receptorów dopaminergicznych, czyli tzw. leków przeciwpsychotycznych III generacji, zaliczamy: aripiprazol, breksipirazol oraz karpiprazynę. Podobny mechanizm działania ma także, niedostępny w Polsce, lumateperon, który wykazuje antagonizm wobec receptorów postsynaptycznych D2 (działanie przeciwpsychotyczne) oraz agonizm wobec receptorów presynaptycznych D2 (mniej objawów niepożądanych) [3]. Tabela 1 zawiera porównanie działania farmakodynamicznego tych leków.



Rysunek 1. Schemat mechanizmu działania leków przeciwpsychotycznych III generacji

Tabela 1. Porównanie działania farmakodynamicznego częściowych agonistów dopaminy [3–6]

Receptor	Arypiprazol	Breksziprazol	Kariprazyna	Lumateperon
D1	–	–	–	agonizm (Ki = 52 nmol/L)
D2	częściowy agonizm (Ki = 0,34 nmol/L)	częściowy agonizm (Ki = 0,30 nmol/L)	częściowy agonizm (Ki = 0,49 nmol/L)	antagonizm postsynaptycznie, częściowy agonizm presynaptycznie (Ki = 32 nmol/L)
D3	częściowy agonizm (Ki = 0,8 nmol/L)	częściowy agonizm (Ki = 1,1 nmol/L)	częściowy agonizm (Ki = 0,085 nmol/L)	–
D4	–	antagonizm	–	–
5-HT <sub>2A</sub>	antagonizm (Ki = 3,4 nmol/L)	antagonizm (Ki = 0,47 nmol/L)	antagonizm (Ki = 18,8 nmol/L)	antagonizm (Ki = 0,5 nmol/L)
5-HT <sub>2B</sub>	antagonizm	antagonizm	agonizm	–
5-HT <sub>2C</sub>	częściowy agonizm (Ki = 15 nmol/L)	antagonizm (Ki = 34 nmol/L)	antagonizm (Ki = 134 nmol/L)	antagonizm (Ki = 173 nmol/L)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

5-HT <sub>7</sub>	antagonizm (K <sub>i</sub> = 29 nmol/L)	antagonizm (K <sub>i</sub> = 3,7 nmol/L)	antagonizm (K <sub>i</sub> = 111 nmol/L)	–
Dodatkowo:	antagonizm H1 (K <sub>i</sub> = 61 nmol/L), antagonizm alfa1 (K <sub>i</sub> = 57 nmol/L), antagonizm alfa2 (K <sub>i</sub> = 37,9 nmol/L)	antagonizm H1 (K <sub>i</sub> = 19 nmol/L), antagonizm alfa1 (K <sub>i</sub> = 3,8 nmol/L), antagonizm alfa2 (K <sub>i</sub> = 0,59 nmol/L)	antagonizm H1 (K <sub>i</sub> = 23,2 nmol/L), antagonizm alfa1 (K <sub>i</sub> = 6,88 nmol/L)	hamowanie SERT*, antagonizm alfa1 (K <sub>i</sub> = 73 nmol/L)  * najsilniejszy ze wszystkich LPP wpływ na wychwyt zwrotny serotoniny

K<sub>i</sub> – stała dysocjacji (im niższa wartość, tym wyższe powinowactwo do receptora).

Pierwszym zarejestrowanym lekiem przeciwpsychotycznym wykazującym częściowy agonizm wobec receptorów D2 był aripiprazol. Jego aktywność wewnętrzna bliższa jest wszakże działaniu antagonistycznemu niż agonistycznemu. Właśnie ze względu na stosunkowo wysoką aktywność wewnętrzną aripiprazol może powodować pobudzenie, niepokój lub akatyzyję. Stąd podjęto działania zmierzające do opracowania leku, który zachowałby pozytywne korzystne działanie aripiprazolu, ale prezentowałby jeszcze korzystniejszy profil kliniczny [3, 7].

Brekspiprazol ma budowę zbliżoną do aripiprazolu. W odróżnieniu jednak od niego ma mniejszą wewnętrzną aktywność D2 (43% vs. 61% w wypadku aripiprazolu). Oznacza to, że pomimo większego powinowactwa do tego receptora niż aripiprazol (K<sub>i</sub> = 0,34 nmol/L) brekspiprazol (K<sub>i</sub> = 0,30 nmol/L) osiąga w porównaniu z nim niższą aktywność. Przekłada się to na mniejsze ryzyko objawów pozapiramidowych. Brekspiprazol wykazuje wyższą siłę działania na receptory 5HT<sub>2A</sub>, co również wpływa na mniejsze ryzyko akatyzyji, i 5HT<sub>1A</sub> (K<sub>i</sub> = 0,12 nmol/L dla brekspiprazolu i 1,17 nmol/L dla aripiprazolu), co może skutkować lepszą skutecznością względem objawów afektywnych i poznawczych [6, 7].

Przy czym żaden inny częściowy agonista receptora D2, oprócz aripiprazolu, nie wykazuje częściowego agonizmu względem receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2C</sub>, co wiąże się z korzystnym działaniem normalizującym zaburzenia metaboliczne i zapobiegającym przyrostowi masy ciała [3]

### Farmakokinetyka

Kolejnym bardzo ważnym aspektem porównań częściowych agonistów D2 jest farmakokinetyka ich działania (tab. 2). Zwraca uwagę fakt, że kariprazyna charakteryzuje się najdłuższym okresem półtrwania.

Tabela 2. Porównanie farmakokinetyki częściowych agonistów D2 [3, 8]

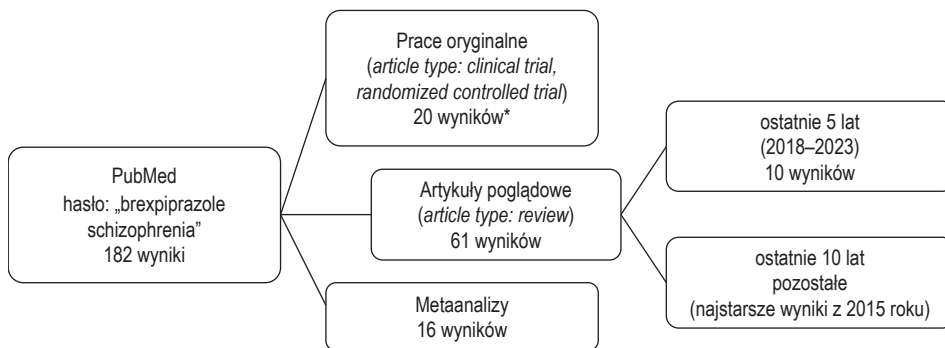
Cecha	Arypirazol	Breksipirazol	Kariprazyna	Lumateperon
Biodostępność	87% po podaniu p.o.	95%	52–63%	4,4%
T <sub>max</sub>	3–5 h po podaniu p.o. 5–7 dni po podaniu LAI	4 h	3–6 h	3–4 h
T <sub>1/2</sub>	48–68 h po podaniu p.o. * według niektórych danych metabolity 94 h 47dni po podaniu LAI (400 mg i.m.)	91 h	2–4 dni, a aktywne metabolity nawet do 3 tygodni	13–21 h
Wiązanie z białkami osocza	99%	99%	91–97%	97,4%
Metabolizm	CYP3A4, CYP2D6	CYP3A4, CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4, UGT
Inne ważne informacje			Długi okres półtrwania aktywnych metabolitów	Posiłek bogaty w tłuszcze zmniejsza maksymalne stężenie o mniej więcej 33%

T<sub>max</sub> – czas stężenia maksymalnego; T<sub>1/2</sub> – okres półtrwania

### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania breksipirazolu w leczeniu schizofrenii

Jako że celem niniejszej pracy było także przedstawienie najważniejszych aspektów klinicznych (tj. skuteczności i bezpieczeństwa) stosowania breksipirazolu w leczeniu schizofrenii, przeprowadzono analizę bazy publikacji medycznych PubMed, wpisując hasło „brexpiprazole schizophrenia” (rys. 2). Uzyskano 182 wyniki, z czego aż 61 pozycji stanowiły artykuły pogładowe. Wybierając jedynie prace oryginalne (*article type: clinical trial, randomized controlled trial*), wyłoniono 20 publikacji (wszystkie pochodziły z ostatnich 10 lat). Zwrócono też uwagę na 16 metaanaliz.

Correll i wsp. [9, 10] opisali wyniki trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań oceniających skuteczność breksipirazolu w leczeniu pacjentów z ostrym epizodem schizofrenii. W pierwszym z nich (badanie II fazy) pacjenci otrzymywali leczenie według jednego z sześciu schematów: breksipirazol w stałej dawce 0,25 mg lub w elastycznych dawkach  $1 \pm 0,5$  mg,  $2,5 \pm 0,5$  mg lub  $5 \pm 1$  mg, placebo lub aripirazol w dawce  $15 \pm 5$  mg przez 6 tygodni. W dwóch



\* Wyłączono: 3 wyniki, ponieważ nie dotyczyły pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, 1 wynik, który był analizą dwóch poprzednich badań klinicznych, 2 badania I fazy

Rysunek 2. Schemat decyzyjny wyszukiwania źródeł

pozostałych badaniach (III fazy) pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej brexpiprazol w stałej dawce 0,25 mg, 1 mg, 2 mg lub 4 mg lub do grupy placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była zmiana całkowitego wyniku w *Skali zespołu pozytywnego i negatywnego (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)* w stosunku do wartości wyjściowej w 6. tygodniu; kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku w *Skali ogólnego wrażenia klinicznego – nasilenia choroby (Clinical Global Impressions Scale – CGI-S)* w 6. tygodniu. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w porównaniu z placebo w grupach brexpiprazolu i aripiprazolu w badaniu fazy II w odniesieniu do pierwszorzędnymi i kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi. Połączone grupy pacjentów otrzymujące brexpiprazol w dawce 2 mg ( $n = 359$ ) i 4 mg ( $n = 359$ ) miały lepsze wyniki od placebo ( $n = 358$ ) pod względem zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS (średnia różnica najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo, odpowiednio:  $-5,46$ ;  $p = 0,0004$  i  $-6,69$ ;  $p < 0,0001$ ) i CGI-S (odpowiednio:  $-0,25$ ;  $p = 0,0035$  i  $-0,38$ ;  $p < 0,0001$ ). Zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w punktach końcowych skuteczności były minimalne w grupie pacjentów otrzymującej brexpiprazol w dawce 0,25 mg, podczas gdy grupa otrzymująca 1 mg wykazywała nieoptymalną poprawę. Nie potwierdzono wpływu żadnych istotnych moderatorów (takich jak: płeć, wiek, rasa czy czas trwania choroby) na odpowiedź na leczenie brexpiprazolem [9]. Na podstawie przywołanych badań można stwierdzić, że brexpiprazol w dawce 2 mg i 4 mg jest skuteczny w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii [9–11]. Ten wniosek potwierdzili także Kane i wsp. [11, 12] oraz Ishigooka i wsp. [13]. Pewnym ograniczeniem badania Kane’a i wsp. z 2015 roku [11] był brak aktywnego komparatora. W badaniu Corrella i wsp. było to aripiprazol [9]. Wszystkie wyżej opisane badania trwały dość krótko (6 tygodni) i skupiały się na ocenie skuteczności w ostrych epizodach schizofrenii.

Jeszcze w tym samym 2018 roku Ishigooka i wsp. opublikowali wyniki 52-tygodniowego badania ze stosowaniem elastycznych dawek (1–4 mg) brexpiprazolu [14]. Zakwalifikowali do niego zarówno pacjentów już przyjmujących brexpiprazol

(98 pacjentów – kontynuacja wcześniejszego 6-tygodniowego badania [13]), jak i pacjentów *de novo*, którzy przeszli z innych leków przeciwpsychotycznych (184 pacjentów). Było to badanie pozbawione kontroli placebo [14]. I tak 53,2% pacjentów (150 osób) ukończyło badanie (52 tyg.). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (*Treatment-emergent Adverse Events* – TEAE) wystąpiły u 83,6% pacjentów. W większości miały one łagodne lub umiarkowane nasilenie. Nie odnotowano zgonów ani istotnych klinicznie średnich zmian wartości laboratoryjnych, parametrów życiowych ani parametrów elektrokardiogramu. U 22,4% pacjentów stwierdzono pogorszenie objawów schizofrenii. Średnie wyniki w PANSS oraz CGI (*Clinical Global Impression-Severity*) pozostały stabilne do 52. tygodnia.

Także badanie Forbesa i wsp. [15] było badaniem długim (52 tygodnie). Skupiało się ono jednak przede wszystkim na bezpieczeństwie stosowania breksypirazolu. Do badania włączono łącznie 1072 pacjentów, z których 47,4% ukończyło badanie, natomiast 14,6% pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, najczęściej przez pogorszenie objawów psychotycznych. Zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, których częstość występowania wynosiła  $\geq 5\%$ , były: schizofrenia (11,6%), bezsenność (8,6%), zwiększenie masy ciała (7,8%), ból głowy (6,4%) i pobudzenie (5,4%). Większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Średni wzrost masy ciała od wartości wyjściowej do 26. tygodnia wynosił 1,3 kg, a do 52. tygodnia – 2,1 kg. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie wyników dotyczących prolaktyny, lipidów i glukozy ani wydłużenia odstępu QT. Średnio objawy i funkcjonowanie pacjentów wykazywały stałą poprawę [15].

Fleischhacker i wsp. [16] przeprowadzili badanie, którego celem była oceny skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leczenia podtrzymującego breksypirazolem u osób dorosłych ze schizofrenią. Pacjenci z zaostrzeniem objawów psychotycznych ( $N = 524$ ) zostali przestawieni na breksypirazol (1–4 mg/d). Pacjenci, którzy spełniali kryteria stabilizacji przez 12 tygodni (202 osoby), byli randomizowani do podwójnie zaślepionego leczenia podtrzymującego breksypirazolem (w dawce stabilizującej) ( $N_1 = 97$ ) lub placebo ( $N_2 = 105$ ) przez okres do 52 tygodni. Odsetek pacjentów spełniających kryteria zbliżającego się nawrotu wynosił 13,5% w wypadku breksypirazolu i 38,5% w wypadku placebo ( $p < 0,0001$ ). Podczas fazy podtrzymującej częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna z placebo [16].

Correll i wsp. [17] również opisali skuteczną zmianę leczenia pacjentów w ostrym epizodzie schizofrenii z innych leków przeciwpsychotycznych na breksypirazol. U większości, bo aż u 72% z 404 pacjentów biorących udział w badaniu, faza konwersji (zmiany leczenia) trwała około miesiąca (22–33 dni). Wskaźniki przerwania leczenia z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych były niskie. Aż 72,3% pacjentów ukończyło 8 tygodni leczenia [17]. Podobnie w badaniu Ishigooki i wsp. [18] przeprowadzono analizę *post hoc* z wykorzystaniem danych uzyskanych w ciągu 8 tygodni od 200 japońskich pacjentów ze schizofrenią, którzy zostali przestawieni na monoterapię breksypirazolem (4-tygodniową fazę zmiany leczenia i 4-tygodniową fazę po zmianie). Przy zmianie leku przeciwpsychotycznego breksypirazol był najpierw podawany w dawce 1 mg/dobę, a następnie dawkę zwiększano do 2 mg/dobę pod koniec 4. tygodnia. Jednocześnie podaż poprzedniego leku przeciwpsychotycznego

była stopniowo zmniejszana od początku 3. tygodnia i lek ten był odstawiany do końca 4. tygodnia. Następnie dawkę breksypirazolu można było zwiększyć do 4 mg/dobę. Po 8 tygodniach (4 tygodnie po zmianie) 50% pacjentów przyjmowało breksypirazol w dawce 4 mg, 25% 3 mg, 23,2% 2 mg i 1,8% 1 mg. Wskaźnik przerwania leczenia po tym czasie wynosił 17% i w większości przypadków (9,5%) jego przyczyną było wycofanie zgody na udział w badaniu. Wskaźnik przerwania leczenia wynosił 4,9% dla pacjentów, którzy zostali przestawieni z aripiprazolu jako podstawowego leku przeciwpsychotycznego, i 25,4% dla osób przestawionych z innych leków przeciwpsychotycznych. Podkreślono, że ze względu na poważne zdarzenia niepożądane (zaostrzenie objawów schizofrenii, ze stuporem włącznie), które doprowadziły do przerwania leczenia, u pacjentów stosujących wcześniej olanzapinę jako podstawowy lek przeciwpsychotyczny konieczna jest ostrożna zmiana tego leku na breksypirazol. Często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli (13,5%), schizofrenia (9,0%), bezsenność (6,5%), ból głowy (5,5%) i akatyzja (5,5%) [18].

Citrome i wsp. [19] porównali skuteczność leczenia aripiprazolem (w dawce 15 mg/d;  $n = 33$ ) i breksypirazolem (w dawce 3 mg/d;  $n = 64$ ) przez okres 6 tygodni. Pacjenci leczeni breksypirazolem lub aripiprazolem wykazywali zmniejszenie objawów schizofrenii ocenianych na podstawie skali PANSS (odpowiednio:  $-22,9$  i  $-19,4$ ). Umiarkowane zmniejszenie impulsywności zaobserwowano po wdrożeniu breksypirazolu, ale nie aripiprazolu (średnia zmiana w 11-punktowej skali impulsywności Barratta: odpowiednio  $-2,7$  i  $0,1$ ). Nie odnotowano żadnych zmian w ocenie funkcji poznawczych (Cogstate) w wypadku obu terapii. Breksypirazol był dobrze tolerowany, a częstość występowania akatyzji była niższa u pacjentów leczonych breksypirazolem (9,4%) niż aripiprazolem (21,2%) [19]. Duża metaanaliza porównująca breksypirazol i aripiprazol nie wykazała różnic w krótkoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania w ostrej schizofrenii między tymi lekami [20].

Ważną obserwacją okazał się pozytywny wpływ breksypirazolu na impulsywność pacjentów leczonych z powodu schizofrenii. Badania *post hoc* potwierdziły, że breksypirazol poprawia wynik PANSS-EC (*Positive and Negative Syndrome Scale – Excited Component*, oceniający agitację) w ciągu 6 tygodni, ze średnimi różnicami najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo wynoszącymi  $-0,69$  (95% granice ufności:  $-1,28$ ,  $-0,11$ ) dla 2 mg/d ( $P = 0,020$ ) i  $-1,11$  (95% granice ufności:  $-1,70$ ,  $-0,53$ ) dla 4 mg/d ( $P = 0,0002$ ). Można zatem wnioskować, że breksypirazol jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem w leczeniu pobudzenia i wrogości u pacjentów ze schizofrenią [21]. Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) oceniające wpływ breksypirazolu na obszary mózgu kontrolujące impulsywne zachowania również potwierdziło te obserwacje kliniczne. Trzydziestu ośmiu pacjentów ambulatoryjnych ze stabilną schizofrenią i objawami impulsywności randomizowano do 6-tygodniowego leczenia breksypirazolem w dawce 2 mg/dobę lub 4 mg/dobę. Wstępnie ustaloną miarą wyniku była aktywacja zależna od poziomu tlenu we krwi (*Blood Oxygen-level Dependent – BOLD*) w prawej brzuszno-bocznej korze przedczołowej (*Ventrolateral Prefrontal Cortex – VLPFC*) podczas wykonywania zadań związanych z hamowaniem/kontrolą impulsywności: zadania *go/no-go* („idź/nie-idź”) i zadania z sygnałem *stop*.



W ciągu 6 tygodni pacjenci otrzymujący breksipirazol nie wykazali statystycznie istotnej zmiany w aktywacji BOLD prawej VLPFC podczas zadania *go/no-go*, ale wykazali znaczący spadek aktywacji BOLD prawej VLPFC podczas zadania *stop*. Stosowanie breksipirazolu wiązało się także ze znaczną poprawą czasu reakcji na sygnał *stop* (*Stop-signal Reaction Time – SSRT*) [22].

Szesnastotygodniowe badanie z zastosowaniem elastycznych dawek (1, 2, 3 lub 4 mg/dobę; dawka docelowa 3 mg/dobę) u pacjentów ambulatoryjnych z wczesną schizofrenią (18–35 lat, ≤5 lat trwania choroby) przeprowadzone przez Mallę i wsp. [23] potwierdziło, że breksipirazol może być skuteczną (obniżenie w skali PANSS) i bezpieczną opcją leczenia w tej grupie chorych. Badania *post hoc* wskazują, że breksipirazol jest skuteczny i bezpieczny zarówno u pacjentów z mało nasilonymi objawami schizofrenii, jak i ciężkim jej przebiegiem [24, 25]. Duża metaanaliza porównująca aż 32 neuroleptyki, opublikowana w 2019 roku na łamach prestiżowego czasopisma „Lancet”, wykazała jednak, że standaryzowana średnia różnica w porównaniu z placebo dla zmniejszenia objawów pozytywnych w wypadku breksipirazolu była dość niska (–0.17 zakres od –0.31 do –0.04) [26].

Tabela 3. Podsumowanie badań klinicznych dotyczących breksipirazolu

BADANIE		WNIOSEK
KRÓTKIE BADANIA (Short-term studies)	Correll i wsp. 2015 [9]	Breksipirazol w dawkach 2 mg/dobę i 4 mg/dobę wykazał statystycznie istotną skuteczność w porównaniu z placebo i dobrą tolerancję u pacjentów z ostrym epizodem schizofrenii.
	Kane i wsp. 2015 [11]	Breksipirazol 4 mg jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii u dorosłych.
	Ishigooka i wsp. 2018 [13]	Breksipirazol był skuteczny i dobrze tolerowany u dorosłych japońskich pacjentów z ostrym epizodem schizofrenii.
	Citrome i wsp. 2016 [19]	Breksipirazol był dobrze tolerowany. Umiarkowane zmniejszenie impulsywności w wypadku stosowania breksipirazolu, ale nie arypirazolu. Częstość występowania akatyzi była niższa u pacjentów leczonych breksipirazolem niż u pacjentów leczonych arypirazolem.
DLUGIE BADANIA (Long-term studies)	Ishigooka i wsp. 2018 [14]	Breksipirazol był ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany oraz utrzymywał efekty terapeutyczne w długotrwałym leczeniu japońskich pacjentów ze schizofrenią.
	Forbes i wsp. 2018 [15]	Leczenie breksipirazolem w dawce 1–4 mg/d było ogólnie dobrze tolerowane przez okres do 52 tygodni u pacjentów ze schizofrenią.
	Fleischhacker i wsp. 2017 [16]	U pacjentów z ostrym epizodem schizofrenii, u których wystąpiła odpowiedź na breksipirazol i którzy spełniali kryteria stabilizacji, breksipirazol był skuteczną opcją jako terapia podtrzymująca w ciągu 1 roku, z częstością występowania zdarzeń niepożądanych porównywalną do placebo i z dobrym profilem bezpieczeństwa.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

BADANIA DOTYCZĄCE ZMIANY LECZENIA (Switching studies)	Correll i wsp. 2019 [17]	U większości pacjentów faza konwersji (zmiany leczenia z innych leków przeciwpsychotycznych – miareczkowania krzyżowego „na zakładkę”) trwała około 1 miesiąca (22–33 dni). Niskie wskaźniki przerwania leczenia z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych.
	Ishigooka i wsp. 2020 [18]	Skuteczna zmiana leczenia z innych leków przeciwpsychotycznych na brekspiprazol. UWAGA: należy zachować ostrożność przy zmianie z olanzapiny na brekspiprazol.
BADANIA NAD WPLYWEM NA IMPULSYWNOŚĆ	Citrome i wsp. 2019 [21]	Brekspiprazol może być skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem w leczeniu pobudzenia i wrogości u pacjentów ze schizofrenią.
	van Erp i wsp. 2020 [22]	Korzystny wpływ brekspiprazolu na aktywację mózgu związaną z hamowaniem.
	Malla i wsp. 2016 [23]	Brekspiprazol jest skuteczny i bezpieczny w grupie młodych chorych z wczesną schizofrenią (w leczeniu ambulatoryjnym).
ANALIZY POST HOC	Meade i wsp. 2020 [24]	Brekspiprazol jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem stosowanym w leczeniu schizofrenii u pacjentów z cięższymi i mniej ciężkimi objawami.
	Correll i wsp. 2022 [25]	Leczenie brekspiprazolem wiąże się z klinicznie istotną poprawą funkcjonowania pacjentów ze schizofrenią, zarówno w krótkim, jak i długim okresie.

### Brekspiprazol u pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi

Grupa robocza Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego w pracy na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych w populacjach szczególnych oceniła, że leki z tej grupy (w tym brekspiprazol) można zaliczyć do leków pierwszego wyboru w wypadku konieczności stosowania leków przeciwpsychotycznych u pacjenta z diagnozą cukrzycy lub zespołu metabolicznego czy jego składowych [27]. Pewnej uwagi wymaga jednak kwestia ryzyka wzrostu masy ciała w przebiegu leczenia brekspiprazolem [27]. Co prawda Huhn i wsp. [28] w swojej metaanalizie wykazali, że nie ma znamiennych różnic, jeśli chodzi o masę ciała, między otrzymującymi brekspiprazol i placebo, lecz w metaanalizie obejmującej 3 krótkoterminowe randomizowane kontrolowane badania kliniczne prowadzone wśród chorych na schizofrenię przyjmowanie brekspiprazolu wiązało się z plus minus 3-krotnie większym niż w wypadku placebo ryzykiem wzrostu masy ciała o  $\geq 7\%$  wartości wyjściowej [29]. Badanie Pillinger i wsp. [30] wykazało, że brekspiprazol znalazł się w grupie leków przeciwpsychotycznych, których stosowanie wiąże się z większym w porównaniu z placebo wzrostem masy ciała. Lek ten plasował się mniej więcej w połowie stawki [30]. Barton i wsp. [31] oszacowali, że wskaźnik NNH (*Number Needed to Harm*) istotnego klinicznie wzrostu masy ciała w trakcie leczenia BREX w porównaniu ze stosowaniem placebo wyniósł 20 [27, 31].

Badania wskazują, że podawanie brekspiprazolu nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QT [28]. Jego przyjmowanie nie wiązało się także

z istotnym ryzykiem hiperprolaktynemii [28]. Wręcz donoszono, że podczas stosowania brekspiprazolu dochodziło do normalizacji poziomu prolaktyny. W dotychczasowych badaniach odsetki osób, u których w przebiegu terapii brekspiprazolem doszło do wystąpienia hiperprolaktynemii trzykrotnie przekraczającej normę, wyniosły  $\leq 1\%$  w badaniach krótkoterminowych i  $\leq 3\%$  w badaniach długoterminowych [27, 32].

Należy pamiętać, że u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub wątroby konieczna jest modyfikacja dawkowania brekspiprazolu – w leczeniu pacjentów chorych na schizofrenię maksymalna dzienna dawka leku wynosi 3 mg [27].

Brekspiprazol wydaje się lekiem bezpiecznym u pacjentów obciążonych somatycznie. Konieczne są jednak dalsze badania i obserwacje kliniczne nad bezpieczeństwem jego stosowania w szczególnych grupach pacjentów.

### Podsumowanie

Odpowiadając na pytanie dotyczące miejsca brekspiprazolu w praktyce klinicznej leczenia pacjentów ze schizofrenią, można stwierdzić, że jest to lek skierowany do: (1) pacjentów z przewagą objawów negatywnych choroby podstawowej, (2) pacjentów, u których przy leczeniu innymi lekami przeciwpsychotycznymi (w tym III generacji) zaobserwowano akatyzję, oraz (3) pacjentów cierpiących na schizofrenię i zmagających się ze wzmożoną impulsywnością.

### Piśmiennictwo

1. Delay J, Denikier P, Harl JM. *Utilisation en therapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action centrale elective*. Ann. Med. Psychol. (Paris) 1952; 110(2 1): 112–117.
2. Rybakowski J. *Rys historyczny farmakologii klinicznej*. W: *Farmakologia kliniczna*, wyd. 1. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2022. S. 3–20.
3. Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K. *Leki przeciwpsychotyczne*. W: *Farmakologia kliniczna*, wyd. 1. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2022. S. 109–175.
4. Frankel JS, Schwartz TL. *Brexipiprazole and cariprazine: Distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2017; 7(1): 29–41.
5. Bogusz K, Wojnar M. *Brexipiprazole in the treatment of schizophrenia: Pharmacology, efficacy, and side effects profile*. Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology/Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii. 2022; 38(2): 107–118. Doi: 10.5114/fpn.2022.124607.
6. Wojtasik-Bakalarz K, Siwek M. *New antipsychotic medication*. Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology/Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii. 2023; 39(1): 19–38. Doi: 10.5114/fpn.2022.124608.
7. Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K, Krupa AJ, Chrobak AA. *Brexipiprazole-pharmacologic properties and use in schizophrenia and mood disorders*. Brain Sci. 2023; 13(3): 397. Doi: 10.3390/brainsci13030397.
8. Stahl, Stephen M. *Podstawy psychofarmakologii Stahla. Poradnik lekarza praktyka*. Gdańsk: Via Medica; 2021.

9. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD i wsp. *Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled Trial*. Am. J. Psychiatry 2015; 172(9): 870–880. Doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101275. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25882325.
10. Correll CU, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C i wsp. *Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies*. Schizophr. Res. 2016; 174(1–3): 82–92. Doi: 10.1016/j.schres.2016.04.012. Epub 2016 May 4. Erratum in: Schizophr. Res. 2017; 190: 191–194. PMID: 27157799.
11. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD i wsp. *A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia*. Schizophr. Res. 2015; 164(1–3): 127–35. Doi: 10.1016/j.schres.2015.01.038. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25682550.
12. Kane JM, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C i wsp. *Overview of short – and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia*. Schizophr. Res. 2016; 174(1–3): 93–98. Doi: 10.1016/j.schres.2016.04.013. Epub 2016 May 14. PMID: 27188270.
13. 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. Doi: 10.1111/pcn.12682.
14. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. *Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: A 52-week, open-label study*. Psychiatry Clin Neurosci. 2018; 72(6): 445–453. Doi: 10.1111/pcn.12654.
15. Forbes A, Hobart M, Ouyang J, Shi L, Pfister S, Hakala M. *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): 433–441. Doi: 10.1093/ijnp/pyy002.
16. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD i wsp. *Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2017; 20(1): 11–21. Doi: 10.1093/ijnp/pyw076.
17. Correll CU, Shi L, Weiss C, Hobart M, Eramo A, Duffy RA i wsp. *Successful switching of patients with acute schizophrenia from another antipsychotic to brexpiprazole: Comparison of clinicians' choice of cross-titration schedules in a post hoc analysis of a randomized, double-blind, maintenance treatment study*. CNS Spectr. 2019; 24(5): 507–517. Doi: 10.1017/S1092852918001086.
18. Ishigooka J, Usami T, Iwashita S, Kojima Y, Matsuo S. *Post-hoc analysis investigating the safety and efficacy of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia who were switched from other antipsychotics in a long-term study (Secondary Publication)*. Neuropsychopharmacol. Rep. 2020; 40(2): 122–129. Doi: 10.1002/npr2.12107.
19. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. *The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: Results from a randomized, exploratory study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2016; 31(4): 192–201. Doi: 10.1097/YIC.000000000000123.
20. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Iwata N. *Aripiprazole vs. brexpiprazole for acute schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Psychopharmacology (Berl). 2020; 237(5): 1459–1470. Doi: 10.1007/s00213-020-05472-5.
21. Citrome L, Ouyang J, Shi L, Meehan SR, Baker RA, Weiss C. *Effect of brexpiprazole on agitation and hostility in patients with schizophrenia: Post hoc analysis of short – and long-term studies*. J. Clin. Psychopharmacol. 2019; 39(6): 597–603. Doi: 10.1097/JCP.0000000000001113.

22. Erp van TG, Baker RA, Cox K, Okame T, Kojima Y, Eramo A i wsp. *Effect of brexpiprazole on control of impulsivity in schizophrenia: A randomized functional magnetic resonance imaging study*. Psychiatry Res. Neuroimaging. 2020; 301: 111085. Doi: 10.1016/j.psychres.2020.111085.
23. Malla A, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. *The effect of brexpiprazole in adult outpatients with early-episode schizophrenia: An exploratory study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2016; 31(6): 307–314. Doi: 10.1097/YIC.0000000000000140.
24. Meade N, Shi L, Meehan SR, Weiss C, Ismail Z. *Efficacy and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia presenting with severe symptoms: Post-hoc analysis of short – and long-term studies*. J. Psychopharmacol. 2020; 34(8): 829–838. Doi: 10.1177/0269881120936485.
25. Correll CU, He Y, Therrien F, MacKenzie E, Meehan SR, Weiss C i wsp. *Effects of brexpiprazole on functioning in patients with schizophrenia: Post hoc analysis of short – and long-term studies*. J. Clin. Psychiatry 2022; 83(2): 20m13793. Doi: 10.4088/JCP.20m13793.
26. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet. 2019; 394(10202): 939–951. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
27. Wichniak A, Siwek M, Rymaszewska J, Janas-Kozik M, Wolańczyk T, Bieńkowski P i wsp. *The position statement of the Working Group of the Polish Psychiatric Association on the use of D2/D3 dopamine receptor partial agonists in special populations*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(5): 967–987. Doi: 10.12740/PP/140287.
28. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet 2019; 394(10202): 939–951.
29. Newcomer JW, Eriksson H, Zhang P, Weiller E, Weiss C. *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): 2197–220.
30. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G i wsp. *Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet Psychiatry 2020; 7(1): 64–77.
31. Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. *Update on weight-gain caused by antipsychotics: A systematic review and meta-analysis*. Expert Opin. Drug Saf. 2020; 19(3): 295–314.
32. Ivkovic J, Lindsten A, George V, Eriksson H, Hobart M. *Effect of brexpiprazole on prolactin: An analysis of short-and long-term studies in schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2019; 39(1): 13–19.

Adres: Katarzyna Bliźniewska-Kowalska  
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159  
e-mail: katarzyna.blizniewska-kowalska@umed.lodz.pl

Otrzymano: 24.08.2023

Zrecenzowano: 23.09.2023

Otrzymano po poprawie: 26.10.2023

Przyjęto do druku: 27.10.2023