

NENAPLNĚNÉ POTŘEBY V LÉČBĚ SCHIZOFRENIE: MÍSTO PRO KARIPRAZIN?

souborný článek

Jiří Masopust^{1,2}
Pavel Mohr^{3,4}

¹Psychiatrická klinika FN a LF UK,
Hradec Králové

²Neurologická klinika FN a LF UK,
Hradec Králové

³Národní ústav duševního zdraví,
Klečany

⁴3. LF UK, Praha

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: masopjir@seznam.cz

Práce byla podpořena
výzkumnými projekty
MZ ČR – FNHK 00179906,
MŠMT NPU4NUDZ:
LO1611, PROGRES Q40 LF
UK Hradec Králové.

SOUHRN

Masopust J, Mohr P. Nenaplněné potřeby v léčbě schizofrenie: místo pro kariprazin?

Rozdíl mezi očekáváním a realitou v léčbě schizofrenie lze nazvat nenaplněnými potřebami („unmet needs“). V rámci farmakologické léčby se jedná 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 sociálního fungování, 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, nový parciální agonista D_2/D_3 receptorů s preferenční vazbou k D_3 receptorům. V Evropě je registrován pro léčbu schizofrenie u dospělých. Účinnost kariprazinu byla prokázána na akutní příznaky schizofrenie i v prevenci relapsu při dlouhodobé léčbě. Navíc v půlroční studii zaměřené na léčbu převládajících (predominantních) negativních příznaků schizofrenie byl kariprazin významně účinnější než risperidon jak v redukci primárních negativních symptomů, tak ve zlepšení psychosociálního fungování pacientů. Krátkodobá i dlouhodobá snášenlivost kariprazinu byla velmi dobrá, většina nežádoucích účinků byla mírné nebo střední intenzity. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily akatázie a EPS,

SUMMARY

Masopust J, Mohr P. Unmet needs in schizophrenia treatment: a job for cariprazine?

The gap between expectations and reality in treatment of schizophrenia can be termed “unmet needs”. Examples of needs in pharmacotherapy are problematic adherence, side effects (tolerability), and poor efficacy of antipsychotics in specific symptom domains, especially negative, cognitive, and depressive symptoms. If our ultimate goal in schizophrenia treatment is recovery, as indexed by social functioning, then insufficient improvement of negative symptoms represents a copybook example of unmet need. Efficacy of antipsychotics in negative symptoms is generally low; promising potential was demonstrated by cariprazine, a new partial agonist of D_2/D_3 receptors with preferential affinity to D_3 receptors. In Europe cariprazine has been registered for treatment of schizophrenia in adults. Cariprazine proved its efficacy in acute schizophrenia and in long-term therapy in relapse prevention. Additionally, in a six-month study with predominant negative symptoms of schizophrenia, cariprazine was significantly more effective than risperidone in reduction of primary negative symptoms and also in improvement of psychosocial patient functioning. Short- and long-term tolerability of cariprazine was very good; most side effects were of mild or moderate severity. The most frequent side effects reported were akathisia and EPS, however in most cases they did

keré ve většině případů nevedly k vysazení medikace. Kariprazin má minimální vliv na změnu hmotnosti, je metabolicky neutrální, nezvyšuje hladinu prolaktinu a nemá sedativní efekt. Jedná se o účinné antipsychotikum s dobrou snášenlivostí, které lze navíc využít pro léčbu převládajících negativních příznaků schizofrenie. Vzhledem k jeho receptorovému působení lze navíc předpokládat i jeho využití u jiných nenaplněných potřeb v léčbě schizofrenie.

Klíčová slova: nenaplněné potřeby, antipsychotika, negativní příznaky, kariprazin.

not lead to discontinuation of the treatment. Cariprazine has minimal effect on weight gain, is metabolically neutral, does not increase prolactin level and has no sedation effect. It proved to be an effective and well-tolerated antipsychotic that can be used in treatment of predominant negative symptoms of schizophrenia. Moreover, given its receptor profile, it can be presumably utilized for other unmet needs in schizophrenia treatment, as well.

Key words: Unmet needs, antipsychotics, negative symptoms, cariprazine.

ÚVOD

Spolu s tím, jak se zvyšují nároky na výsledky terapie duševních nemocí a vzrůstají naše očekávání, tak 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 pocítují 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.¹ 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 cesty pacienta se schizofrenií.² 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 jsou problematická adherence, nežádoucí účinky (snášenlivost), malá účinnost na konkrétní symptomy, zejména na negativní a kognitivní příznaky.³ 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 slepych, placebem kontrolovaných studií antipsychotik, publikovaných v posledních šedesáti letech, Stefana Leuchta a spolupracovníků.⁴

Analýzováno bylo celkem 167 studií s 28 102 převážně chronickými pacienty. Efektivita aktivní léčby vůči placebo byla hodnocena změnou skóru na škálách PANSS nebo BPRS, primárním výsledkem byla celková změna příznaků, sekundárními výsledky byly počty respondérů, 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).

Detailnější analýza jednotlivých skupin symptomů ukázala, že celkové zlepšení je především důsledkem zmírnění pozitivních příznaků. Zatímco účinnost antipsychotik na pozitivní příznaky byla obdobná jako na celkové příznaky (SMD = 0,45; 95%CI 0,40; 0,50), na negativní a depresivní příznaky byla jejich efektivita významně menší, respektive: 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). 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.^{5–7}

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.^{8–11} Studie z Norska, které sledovaly dvě 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 %;^{12,13} ve druhé studii s 301 pacienty negativní příznaky přetrvávaly po 10letém sledování (opakované hodnocení 186 pacientů) u 30 % pacientů.¹⁴ V obou souborech přítomnost apatie významně ovlivnila funkční schopnosti. Ve studii CATIE 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.^{15,16} 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“.¹⁷

Ke zlepšení výsledků farmakoterapie schizofrenie již nevystačíme jen s antipsychotiky působícími antagonisticky na dopaminové receptory. Nové možnosti skýtají parciální agonisté dopaminových receptorů. Neméně důležité je, jaké subtypy dopaminových receptorů antipsychotika ovlivňují: pouze D₂ (většina antipsychotik druhé generace), D₂ a D₁ (klozapin, olanzapin, asenapin) nebo D₃ a D₂ (kariprazin).

V našem přehledu shrnujeme současné možnosti farmakologické léčby negativních příznaků schizofrenie, s detailnějším zaměřením na nové antipsychotikum kariprazin, které má dosud nejpevnější evidenci pro léčbu predominantních (převažujících) negativních příznaků.

SOUČASNÉ MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE NEGATIVNÍCH PŘÍZNAKŮ SCHIZOFRENIE

Metaanalýzy i podrobné přehledy farmakologických možností v léčbě negativních příznaků schizofrenie ukazují, že dosud neexistuje žádná jednoznačně akceptovaná efektivní možnost, jak je klinicky významně redukovat.^{18,19} Nejvíce studovaná jsou antipsychotika a obecně se novější antipsychotika druhé generace (AP2G) považují v léčbě negativních příznaků za účinnější než klasická antipsychotika první generace (APIG).

Tuto účinnost potvrdilo několik metaanalýz, včetně studií s prvními epizodami schizofrenie.^{4,20–25} Oproti některým APIG jsou ve zmírnění negativních příznaků efektivnější především amisulprid, klozapin, olanzapin, risperidon a quetiapin, avšak je třeba upozornit, že klinicky relevantní velikost účinku (effect size; ES) je obecně malá, v rozmezí od 0,13 do 0,47. Skupina AP2G

i jednotlivá farmaka (amisulprid, olanzapin, klozapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon) jsou také v léčbě negativních příznaků účinnější než placebo, jak opakovaně prokázalo několik metaanalýz.^{21–25} Nicméně při vzájemném srovnání účinnosti jednotlivých AP2G (metaanalýza 78 studií s 13 558 pacienty) nebyly mezi jednotlivými farmaky nalezeny významnější rozdíly.²⁶ Problémem dostupných dat je mj. metodika studií. Většinou se jednalo o krátkodobé studie akutní fáze, nebyly rozlišovány primární a sekundární negativní příznaky a jejich hodnocení nebylo hlavním sledovaným cílem. Velmi málo studií bylo zaměřeno na převládající (predominantní) negativní symptomy.

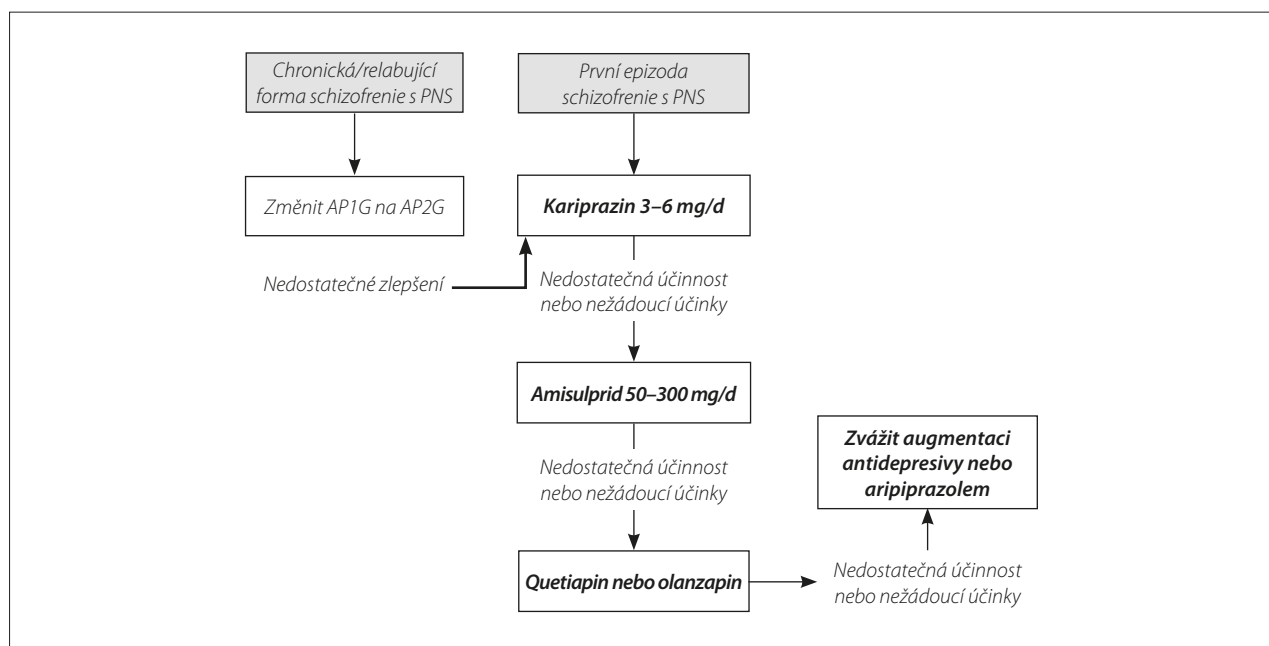
V monoterapii byl opakovaně zaznamenán pozitivní efekt nízkých dávek amisulpridu vůči placebo i ostatním AP2G při redukci převažujících a přetrvávajících negativních příznaků.²⁷ Nejnověji svoji účinnost na převažující negativní příznaky prokázalo nové antipsychotikum kariprazin, parciální agonista D₂ a D₃ receptorů, který ve 26týdenní dvojité slepé studii předčil risperidon.²⁸

Pro kombinaci antipsychotik je k dispozici nejvíce důkazů o účinnosti augmentace klozapinu aripiprazolem.²⁹ Metaanalýza 30 randomizovaných kontrolovaných studií (n = 2294) navíc prokázala, že adjuvantní léčba aripiprazolem dokáže zmírnit negativní symptomy nejen v kombinaci s klozapinem, ale i s neklozapinovými antipsychotiky.³⁰

Limitovaná evidence existuje o efektivitě adjuvantní léčby dopaminovými agonisty, modafinilem, armodafinilem a v jedné malé studii také amfetaminem.^{31,32} V praxi mnohem častěji využívaná je augmentace antipsychotické léčby antidepresivy, především SSRI (fluvoxamin, citalopram), ale také blokátory presynaptických alfa-2 receptorů (mirtazapin, mianserin).^{33–35} Metaanalýza studií s 5-HT₃ antagonisty (ondansetron, tropisetron, granisetron) přidanými k risperidonu nebo haloperidolu rovněž ukázala oproti placebo zlepšení negativní symptomatiky u stabilizovaných pacientů.³⁶

Alternativním způsobem, jak farmakologicky ovlivnit negativní příznaky, je modulace glutamatergního systému. Signifikantní zlepšení primárních i sekundárních negativních příznaků bylo například prokázáno při augmentaci klozapinu topiramátem, antagonistou glutamátu.^{37,38} Naopak, augmentace klozapinu lamotriginem vykazuje v léčbě negativních příznaků oproti placebo pouze nesignifikantní trend.³⁹ Několik novějších metaanalýz potvrzuje účinnost memantinu, nekompetitivního antagonisty NMDA receptorů, na negativní příznaky v kombinaci s klozapinem i s neklozapinovými antipsychotiky.^{40,41} Zlepšení negativních příznaků bylo také opakovaně zaznamenáno po kombinované léčbě antipsychotiky a agonisty glutamátu, D-serinem a N-acetylcysteinem.⁴² Z ostatních, experimentálních intervencí, jsou k dispozici limitované důkazy např. o pozitivním efektu adjuvantní léčby agonisty muskarinových a nikotinových receptorů,⁴³ protizánětlivým N-acetylcysteinem,^{44,45} antibiotikem minocyklinem⁴⁶ nebo pohlavními hormony, estrogenem, raloxifenem a testosteronem.^{47,48}

Na základě dostupných důkazů pro léčbu predominantních negativních příznaků byl navržen algoritmus pro jejich léčbu⁴⁹ (obr. 1).



Obr. 1. Postup v léčbě predominantních negativních příznaků (upraveno podle Cerveri et al., 2019).⁴⁹

Pozn.: AP1G – antipsychotika první generace, AP2G – antipsychotika druhé generace, PNS – převažující (predominantní) negativní příznaky.

KARIPRAZIN

Kariprazin je novým parciálním agonistou D_2/D_3 receptorů s preferenční vazbou k D_3 receptorům. V roce 2015 byl registrován US FDA (Food and Drug Administration) (f. o. Vraylar®) a v roce 2017 EMA (European Medicines Agency) (f. o. Reagila®) pro léčbu schizofrenie u dospělých.^{50,51} V USA je kariprazin schválen i pro léčbu akutní mánie nebo smíšených epizod u bipolární poruchy typu I.^{50,52} Kariprazin se v mnoha ohledech (indikace, farmakodynamika, farmakokinetika, způsob titrace dávky, snášenlivost) liší od dalších parciálních dopaminových agonistů aripiprazolu a brexpiprazolu.^{53–55} V naší literatuře byl recentně publikován podrobný lékový profil kariprazinu.⁵⁶

Farmakodynamika a farmakokinetika kariprazinu

Kariprazin je unikátní parciální agonista D_3 a D_2 receptorů s preferencí pro D_3 receptory.^{50,51,57,58} In vitro byla prokázána vnitřní aktivita na dopaminergních receptorech 71%.⁵⁸ Kariprazin je také parciální agonista $5-HT_{1A}$ receptorů. Působí jako antagonist $5-HT_{2B}$ a $5-HT_{2A}$ receptorů s vysokou a střední mírou vazebné aktivity. Střední míru afinity má k histaminovým $H1$ receptorům. Kariprazin vykazuje pouze nízkou míru afinity k serotoninovým $5-HT_{2C}$ a alfa-adrenergním receptorům, zanedbatelnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům.^{54,58} Receptorový profil kariprazinu shrnuje tab. 1.

Dopaminový D_3 receptor je autoreceptor kontrolující fázickou (nikoli tonickou) aktivitu dopaminergních neuronů a mediuje behaviorální projevy vyvolané bloádou N-methyl-D-aspartátových receptorů. Antagonismus D_3 autoreceptorů může zvyšovat dopaminergní neurotransmisi zejména v prefrontálním kortexu, kde je uvolňování dopaminu kontrolováno právě D_3 receptory.⁵³ Tyto změny v kortikálních okruzích mohou vést ke zlepšení kognice, nálady a negativních příznaků. Při tomto procesu dochází také ke zvýšení nabídky acetylcholinu prefrontálně, což může přispět k prokognitivnímu efektu.^{53,54} Parciálně agonistické působení na $5-HT_{1A}$ receptorech může mít vliv na negativní, depresivní a kognitivní příznaky.⁵⁴

Kariprazin je metabolizován prostřednictvím CYP3A4 a v menším rozsahu CYP2D6 ve dvou krocích na desmethylkariprazin (DCAR) a dále na didesmethylkariprazin (DDCAR).^{50,51,57} Kariprazin je se svými metabolity farmakologicky ekvivalentní. Rovnovážné hladiny dosahuje kariprazin DCAR za 1–2 týdny a DDCAR za 4–8 týdnů. Průměrná plazmatická koncentrace DCAR a DDCAR je přibližně 30% a 40% plazmatické koncentrace kariprazinu na konci 12. týdne podávání. Po vysazení klesne plazmatická koncentrace kariprazinu o 50% za jeden týden a více než 90% snížení koncentrace nastává po 3 týdnech.^{50,51}

Účinnost kariprazinu v léčbě schizofrenie

Účinnost kariprazinu v léčbě schizofrenie byla testována v celkem čtyřech dvojité slepých šestitýdenních studiích u akutní schizofrenie, v jedné studii s negativními sym-

Tab. 1. Vazebná konstanta kariprazinu k receptorům (< 10 velká, 10–100 střední, 100–1000 mírná, > 10 000 nevýznamná) (podle Mohr et al., 2017; Citrome, 2018).^{54,54}

Receptory	$\alpha 1$	D_2	D_3	H1	M1	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}
Vazebná konstanta	155	0,49	0,085	23	> 1000	2,6	18,8	0,58	134

Tab. 2. Farmakokinetické charakteristiky kariprazinu (podle Mohr et al., 2017).⁵⁹

Max. sérová koncentrace (čas)	Biologická dostupnost (%)	Distribuční objem (l/kg)	Vazba na bílkoviny (%)	Biologický poločas	Hlavní cesta eliminace
3–6 h	52	454	91–97	CAR: 32–68 h DCAR: 30–38 h DDCAR: 314–446 h	CYP3A4 CYP2D6

ptomy a v jedné dlouhodobé studii prevence relapsu. Detaily studií jsou uvedeny v tab. 3 a byly podrobně popsány v předchozím přehledovém článku.⁵⁶ Výsledky byly potvrzeny metaanalýzami^{60,61} a analýzami sdružených dat.⁶²

Účinnost kariprazinu v léčbě **akutní exacerbace schizofrenie** byla prokázána třemi randomizovanými, placebem kontrolovanými, studii fáze IIb a III v délce trvání šesti týdnů s celkem 1792 pacienty.^{63–65} V první šestitýdenní studii testování koncepce (proof of concept) byla porovnávána 2 flexibilní dávkovací schémata kariprazinu, 1,5–4,5 mg/d a 6–12 mg/d vůči placebo.⁶⁶

Effekt kariprazinu na **negativní příznaky** byl testován v k tomu účelu designované dvojité slepé studii fáze IIIb.²⁸ Zařazeno bylo 461 pacientů ve věku 18–65 let, s převážujícími negativními příznaky schizofrenie. Nemocní museli mít skóre PANSS-FSNS (Faktorový skóre PANSS pro negativní symptomy) ≥ 24 , dále skóre ≥ 4 minimálně ve 2 ze 3 jádrových negativních příznaků po dobu nejméně 6 měsíců a minimum pozitivních příznaků. Pacienti byli randomizováni k 26týdenní léčbě buď kariprazinem (N = 230), cílová dávka 4,5 mg/d (rozmezí 3–6 mg, průměrně

4,2 mg/d), nebo risperidonem (N = 231) v cílové dávce 4 mg/d (rozmezí 3–6 mg, průměrně 3,8 mg/d).

Po 26 týdnech dosáhli pacienti léčení kariprazinem signifikantně většího zlepšení negativních příznaků než po risperidonu, rozdíl v celkovém skóre PANSS-FSNS mezi oběma farmaky byl $-1,46$, 95%CI $-2,39$ až $-0,53$; $p < 0,01$ (LSMD), velikost účinku byla 0,31. Rozdíl byl konzistentně signifikantní od 14. týdne až do ukončení studie. Kariprazin byl účinnější také v sekundárním kritériu účinnosti, v celkovém skóre Škály osobní a sociální výkonnosti (PSP): rozdíl LSMD = $+4,63$, 95%CI $2,71$ – $6,56$; $p < 0,01$, velikost účinku 0,48. Rozdíl byl zaznamenán od 10. týdne do ukončení sledování. Kritéria pro responsi ($\geq 20\%$ zlepšení v PANSS-FSNS) splnilo významně více pacientů léčených kariprazinem než risperidonem (69 vs. 58%; poměr šancí OR = 2,08; $p = 0,0022$; počet potřebný k léčbě, NNT = 9. Důležitým nálezem je, že zlepšení negativních příznaků bylo nezávislé na zlepšení pozitivních, depresivních a extrapyramidových symptomů, což ukazuje na účinnost kariprazinu v léčbě nejen sekundárních, ale i primárních negativních symptomů schizofrenie. Kariprazin předčil

Tab. 3. Randomizované kontrolované studie kariprazinu v léčbě schizofrenie (podle Masopust et al., 2019).⁵⁶

Studie	Design	Terapie (N)	Primární výsledky
Durgam et al., 2016a	6 týdnů, DB	KAR 1,5–4,5 mg/d (N = 128) KAR 6–12 mg/d (N = 134) PL (N = 130)	Změna (LSMD) v PANSS podle MMRM analýzy; odpověď (NNT): KAR 1,5–4,5: $-17,99$ (vs. PL: $p = 0,063$; NNT = 9) KAR 6–12: $-16,83$ (vs. PL: $p = 0,151$; NNT = 25) PL: $-13,00$
Durgam et al., 2014	6 týdnů, DB	KAR 1,5 mg/d (N = 145) KAR 3 mg/d (N = 146) KAR 4,5 mg/d (N = 147) RIS 4 mg/d (N = 140) PL (N = 151)	Změna (LSMD) v PANSS podle MMRM analýzy; odpověď (NNT): KAR 1,5: $-21,3$ (vs. PL: $p \leq 0,01$; NNT = 8) KAR 3: $-21,5$ (vs. PL: $p \leq 0,01$; NNT = 6) KAR 4,5: $-23,8$ (vs. PL: $p \leq 0,001$; NNT = 6) RIS: $-29,3$ (vs. PL: $p \leq 0,001$; NNT = 5) PL: $-13,3$
Durgam et al., 2015	6 týdnů, DB	KAR 3 mg/d (N = 155) KAR 6 mg/d (N = 157) ARI 10 mg/d (N = 152) PL (N = 153)	Změna (LSMD) v PANSS podle MMRM analýzy; odpověď (NNT): KAR 3: $-20,2$ (vs. PL: $p \leq 0,01$; NNT = 20) KAR 6: $-23,0$ (vs. PL: $p \leq 0,001$; NNT = 9) ARI: $-21,2$ (vs. PL: $p \leq 0,001$; NNT = 10) PL: $-14,3$
Kane et al., 2015	6 týdnů, DB	KAR 3–6 mg/d (N = 151) KAR 6–9 mg/d (N = 148) PL (N = 147)	Změna (LSMD) v PANSS podle MMRM analýzy; odpověď (NNT): KAR 3–6: $-22,8$ (vs. PL: $p = 0,003$; NNT = 27) KAR 6–9: $-25,9$ (vs. PL: $p \leq 0,001$; NNT = 11) PL: $-16,00$
Németh et al., 2017	26 týdnů, DB	KAR 4,5 mg/d (N = 230) RIS 4 mg/d (N = 231)	Rozdíl (LSMD) v PANSS-FSNS; odpověď (NNT): $-1,46$, 95%CI $-2,39$ až $-0,53$; $p < 0,01$; NNT = 9
Durgam et al., 2016b	8 týdnů OL 12 týdnů OL 26–72 týdnů DB	KAR 3, 6, 9 mg/d (N = 101) PL (N = 99)	Čas do relapsu: KAR vs. PL $p = 0,001$ Počet relapsů: 24,8 % (KAR) vs. 48,5 % (PL); NNT = 5

Pozn.: DB = dvojitě slepá fáze, OL = otevřená fáze, KAR = kariprazin, PL = placebo, RIS = risperidon, ARI = aripiprazol, 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), PANSS-FSNS = Faktorový skóre PANSS pro negativní symptomy.

risperidon ve zlepšení CGI (Clinical Global Impressions). Léky se nelišily v celkovém skóru PANSS ani v subškálách pozitivních příznaků a všeobecné psychopatologie. Post-hoc analýza této studie pak potvrdila pozitivní vliv kariprazinu na široké spektrum dimenzí negativních příznaků (individuální položky PANSS i různé faktorové modely odvozené z PANSS) a jeho širokospektré působení na tyto symptomy.⁶⁷ Další post-hoc analýza prokázala, že změny v PANSS-FSNS odpovídaly zlepšení ve škále CGI-I (Clinical Global Impressions – Improvement, celkový klinický dojem – zlepšení) a CGI-S (Clinical Global Impressions – Severity, celkový klinický dojem – závažnost).⁶⁸ Tento náleží je důležitý pro interpretaci výsledků studií zahrnujících pacienty s přetrvávajícími negativními příznaky.

Zlepšení negativních symptomů ve studiích akutní fáze bylo potvrzeno i na 16položkové škále negativních příznaků (Negative Symptom Assessment, NSA-16); v celkovém skóru všechny fixní dávky a flexibilní dávkování 6–9 mg/d (nikoliv však 3–6 mg/d) kariprazinu signifikantně předčily placebo. Post-hoc analýza akutních studií, která kalkulovala Faktorový skóre 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 až –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 až –1,7), p < 0,0002, ES = 0,71. Také odpověď (≥ 20% redukce 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 placebo (35,4 %). Podle této analýzy negativní příznaky zlepšil i risperidon (LMSD = –2,8, 95%CI –5,0 až –0,5, p = 0,0149, ES = 0,57). Aripiprazol negativní příznaky významně neredukoval.⁶⁹

V 97týdenní, placebem kontrolované multicentrické studii⁷⁰ byla testována účinnost kariprazinu v **prevenci relapsu**. Primárním kritériem účinnosti byl čas do relapsu (zhoršení

příznaků, psychiatrická hospitalizace, agresivní chování, riziko sebevraždy). Výsledky prokázaly, že v udržovací léčbě schizofrenie je kariprazin účinnější než placebo v čase do relapsu (p = 0,001), medián byl u placebo 296 dnů, u kariprazinu nebyl dosažen. Relaps po 26 týdnech byl zaznamenán u 24,8 % pacientů léčených kariprazinem vs. 47,5 % pacientů na placebo; rozdíl v riziku relapsu (hazard ratio) byl 0,45 (95%CI 0,28–0,73), NNT = 5. Post-hoc analýza dat této studie ukázala, že kariprazin udržel remisi signifikantně déle než placebo (hazard ratio 0,51, p = 0,0020).⁷¹ Na konci sledování bylo v 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 dlouhodobých remisí po dobu minimálně 6 po sobě následujících měsíců, 41,6 % vs. 27,3 % (OR = 1,9, p = 0,0379, NNT = 7).

Bezpečnost a snášenlivost kariprazinu

V tab. 4 jsou přehledně uvedeny nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s léčbou kariprazinem (s incidencí ≥ 5 % v jakémkoliv dávkovacím rozmezí a nebo incidencí vyšší než placebo) ve studiích akutní fáze s uvedením NNH (number needed to harm; počet potřebný k poškození) oproti placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl výskyt extrapyramidových příznaků (EPS) a akatázie. 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 akatázii.⁵⁴ 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 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.⁵⁴

Tab. 4. Nežádoucí účinky kariprazinu při akutní léčbě schizofrenie – souhrn ze 4 studií (podle; Citrome, 2018; Earley et al., 2017).^{54,72}

Nežádoucí účinek	Placebo (N = 584)	Kariprazin v různém rozmezí dávek							
		1,5–3 mg/d (N = 539)		4,5–6 mg/d (N = 575)		9–12 mg/d (N = 203)		celkem (N = 1 317)	
		n (%)	NNH (95% CI)	n (%)	NNH (95% CI)	n (%)	NNH (95% CI)	n (%)	NNH (95% CI)
EPS	45 (7,7)	80 (14,8)	14 (10–30)	108 (18,8)	9 (7–14)	41 (20,2)	8 (6–16)	229 (17,4)	11 (8–15)
cefalea	74 (12,7)	46 (8,5)	NA	65 (11,3)	NA	37 (18,2)	18 (NS)	148 (11,2)	NA
nespavost	64 (11,0)	65 (12,1)	91 (NS)	74 (12,9)	53 (NS)	23 (11,3)	270 (NS)	162 (12,3)	75 (NS)
somnolence	32 (5,5)	28 (5,2)	NA	46 (8,0)	40 (NS)	21 (10,3)	21 (11–348)	95 (7,2)	58 (NS)
akatázie	21 (3,6)	49 (9,1)	19 (12–38)	72 (12,5)	12 (9–18)	28 (13,8)	10 (7–20)	149 (11,3)	13 (10–19)
zácpa	29 (5,0)	31 (5,8)	128 (NS)	39 (6,8)	55 (NS)	20 (9,9)	21 (11–236)	90 (6,8)	54 (NS)
bolest břicha	28 (4,8)	17 (3,2)	NA	25 (4,3)	NA	15 (7,4)	39 (NS)	57 (4,3)	NA
nausea	29 (5,0)	29 (5,4)	242 (NS)	38 (6,6)	61 (NS)	16 (7,9)	35 (NS)	83 (6,3)	75 (NS)
neklid	18 (3,1)	21 (3,9)	123 (NS)	33 (5,7)	38 (20–340)	11 (5,4)	43 (NS)	65 (4,9)	54 (28–3 643)
úzkost	24 (4,1)	31 (5,8)	61 (NS)	27 (4,7)	171 (NS)	6 (3,0)	NA	64 (4,9)	134 (NS)
hypertenze	6 (1,0)	13 (2,4)	73 (NS)	15 (2,6)	64 (33–2 325)	13 (6,4)	19 (12–53)	41 (3,1)	48 (30–119)
zvracení	20 (3,4)	22 (4,1)	153 (NS)	29 (5,0)	62 (NS)	11 (5,4)	51 (NS)	62 (4,7)	78 (NS)
závratě	12 (2,1)	17 (3,2)	91 (NS)	28 (4,9)	36 (21–141)	11 (5,4)	30 (15–2 279)	56 (4,3)	46 (27–164)
bolest zubů	21 (3,6)	14 (2,6)	NA	20 (3,5)	NA	12 (5,9)	44 (NS)	46 (3,5)	NA
nárůst hmotnosti	8 (1,4)	17 (3,2)	56 (29–3 014)	14 (2,4)	94 (NS)	6 (3,0)	64 (NS)	37 (2,8)	70 (37–708)

Pozn.: NNH = number needed-to-harm, NS = statisticky nevýznamný rozdíl.

Z důvodu dlouhého vylučovacího poločasu aktivních metabolitů se nežádoucí účinky kariprazinu mohou projevit až několik týdnů po nasazení. Krátkodobé studie tedy nemusejí plně ukazovat celkovou snášenlivost kariprazinu. Nicméně data o snášenlivosti ze studie prevence relapsu⁷⁰ a z 48týdenních extenzí krátkodobých studií byla obdobná jako data z akutní fáze.^{73,74}

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 navýšovat 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.^{50,51}

Vzhledem k dlouhému vylučovacímu poločasu 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.^{50,51} 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).^{50,51,54}

Nejčastějšími nežádoucími účinky kariprazinu jsou akatázie a EPS. Při výskytu akatázie je obecně doporučeno přechodně podávat klonazepam v dávce 0,5–2,5 mg/d, případně mirtazapin 15mg/d. Nižší míru důkazů má podávání vitamínu B6, mianserinu, trazodonu či betablokátoru (např. propranolol připravený jako magistraliter). Zvážit je třeba redukci dávky kariprazinu, zpomalení titrace a jako poslední možnost změnu na antipsychotikum s nízkou potencí k akatázii. Při výskytu EPS podáváme anticholinergikum (biperiden), redukuje dávku antipsychotika nebo je vyměníme za preparát s nízkým potenciálem k indukci EPS.⁷⁵

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. 5).

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 adrenergických

Tab. 5. Přibližné ekvivalentní dávky antipsychotik druhé generace (podle Taylor et al., 2018).⁷⁶

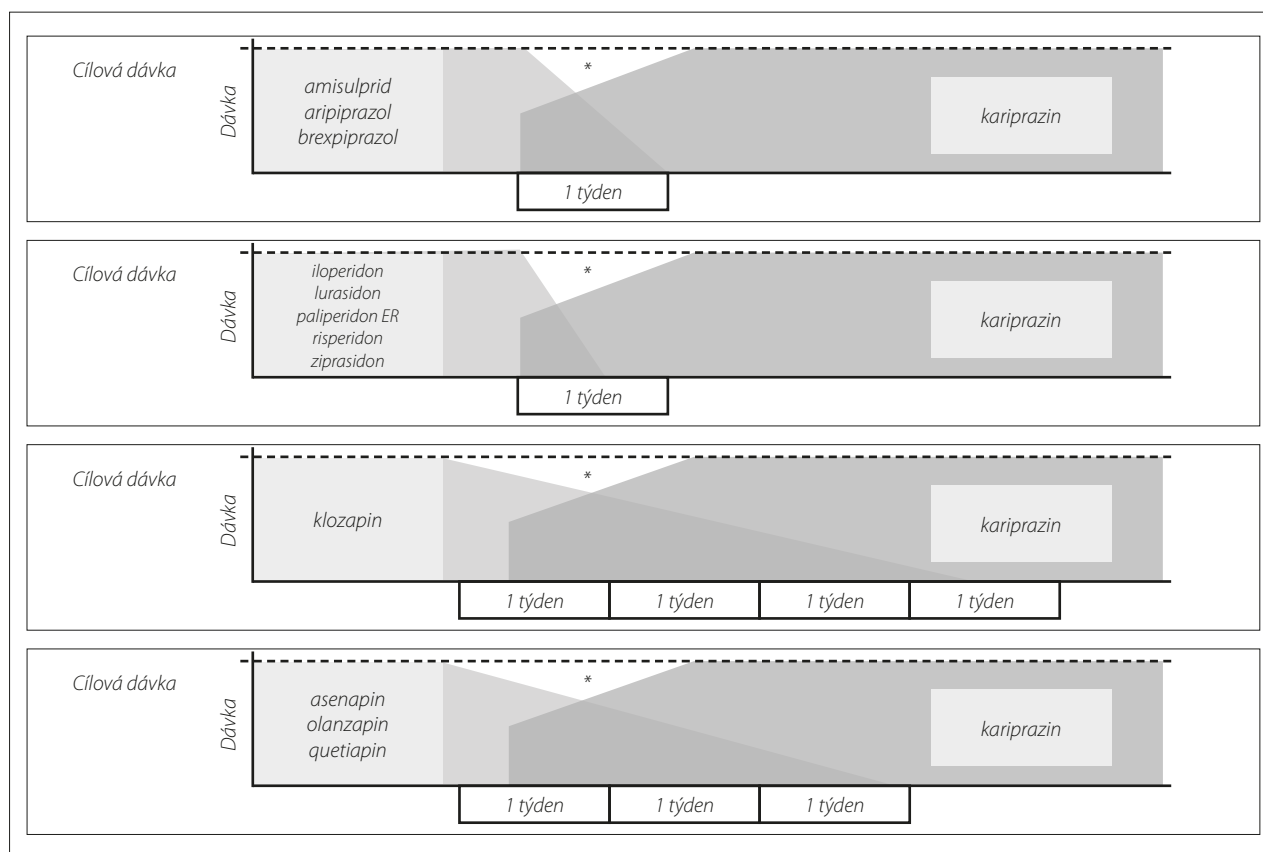
Antipsychotikum	Přibližná ekvivalentní dávka (mg)
amisulprid	400
aripiprazol	15
asenapin	10
brexpiprazol	2
iloperidon	12
kariprazin	3
lurasidon	80
olanzapin	10
quetiapin	300
risperidon	3
ziprasidon	80

Pozn.: Klopazepam zde 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.

nebo histaminových rebound příznaků. Během převodu je výhodné adjuvantně podávat benzodiazepiny nebo antihistaminika, která mají většinou i anticholinergní účinky. Z tohoto důvodu je možné provádět změnu na kariprazin teoreticky o něco rychleji při předchozím užívání antipsychotik ze skupiny SDA na rozdíl od MARTA⁷⁷ (obr. 2).

ZÁVĚR

Ke zlepšení výsledků farmakoterapie schizofrenie v oblasti nenaplněných potřeb již nevystačíme pouze s antipsychotiky působícími antagonisticky na dopaminové receptory. Nové možnosti nabízejí parciální agonisté dopaminových receptorů, přičemž je důležité, jaké subtypy dopaminových receptorů antipsychotika ovlivňují. Kariprazin je novým parciálním agonistou D₂/D₃ receptorů s preferenční vazbou k D₃ receptorům, určeným pro léčbu schizofrenie u dospělých. V krátkodobých studiích byl kariprazin významně účinnější než placebo v redukci symptomů schizofrenie, byl také účinnější než placebo v čase do relapsu v dlouhodobé léčbě. Po půlroční léčbě byl počet relapsů v placebové větvi přibližně dvojnásobný oproti kariprazinové. V půlroční studii zaměřené na léčbu převládajících (predominantních) negativních příznaků schizofrenie byl kariprazin významně efektivnější než risperidon jak v redukci symptomů, tak ve významném zlepšení psychosociálního fungování pacientů. Krátkodobá i dlouhodobá snášenlivost kariprazinu ve studiích byla velmi dobrá, většina nežádoucích účinků byla mírné nebo střední intenzity. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily akatázie a EPS, které byly mírné a přechodné a ve většině případů nevedly k přerušení léčby. Kariprazin má minimální vliv na změnu tělesné hmotnosti, je metabolicky neutrální, nezvyšuje hladinu prolaktinu a nemá sedativní efekt. Vedle léčby negativních příznaků a zlepšení sociálního fungování může kariprazin vzhledem ke svému unikátnímu receptorovému profilu potenciálně ovlivnit i další nenaplněné potřeby v léčbě – kognitivní a depresivní příznaky, problematickou snášenlivost antipsychotik, adherenci k léčbě a subjektivní prožívání antipsychotické terapie.



Obr. 2. Převod na kariprazin z jiného antipsychotika (upraveno podle Stahl, 2017).²⁷

Pozn.: *V průběhu převodu lze adjuvantně použít benzodiazepiny nebo antihistaminika.

LITERATURA

- Torres-González F, Ibanez-Casas I, Saldivia S, et al. Unmet needs in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 97–110.
- Mohr P, Galderisi S, Boyer P, Wasserman D, Arteil P, Ieven A, Karkkainen H, Pereira E, Guldmond N, Winkler P, Gaebel W. Value of schizophrenia treatment I: The patient journey. *Eur Psychiatry* 2018; 53: 107–115.
- Pompili M, Giordano G, Luciano M, Lamis DA, Del Vecchio V, Serafini G, Sampogna G, Erbuto D, Falkai P, Fiorillo A. Unmet needs in schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017; 16 (8): 870–884.
- Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächer S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. 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 (10): 927–942.
- Strassnig MT, Raykov T, O’Gorman C, Bowie CR, Sabbag S, Durand D, Patterson TL, Pinkham A, Penn DL, Harvey PD. 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.
- Haro JM, Altamura C, Corral R, Elkis H, Evans J, Malla A, Krebs MO, Zink M, Bernasconi C, Lalonde J, Nordstrom AL. Understanding the impact of persistent symptoms in schizophrenia: Cross-sectional findings from the Pattern study. *Schizophr Res* 2015; 169 (1–3): 234–240.
- Nordstrom AL, Talbot D, Bernasconi C, Berardo CG, Lalonde J. Burden of illness of people with persistent symptoms of schizophrenia: A multinational cross-sectional study. *Int J Soc Psychiatry* 2017; 63 (2): 139–150.
- Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam’s razor. *Schizophr Bull* 2010; 36 (2): 359–369.
- Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24 (5): 693–709.
- Robertson BR, Prestia D, Twamley EW, Patterson TL, Bowie CR, Harvey PD. Social competence versus negative symptoms as predictors of real world social functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 160 (1–3): 136–141.
- Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Motivational deficits in early schizophrenia: prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome. *Schizophr Res* 2015; 166 (1–3): 9–16.
- Faerden A, Friis S, Agartz I, Barrett EA, Nesvåg R, Finset A, Melle I. Apathy and functioning in first-episode psychosis. *Psychiatr Serv* 2009; 60 (11): 1495–1503.
- Faerden A, Finset A, Friis S, Agartz I, Barrett EA, Nesvåg R, Andreassen OA, Marder SR, Melle I. Apathy in first episode psychosis patients: one year follow up. *Schizophr Res* 2010; 116 (1): 20–26.
- Evensen J, Rössberg JI, Barder H, Haahr U, Hegelstad Wt, Joa I, Johannessen JO, Larsen TK, Melle I, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Sundet K, Vaglum P, Friis S, McGlashan T. Apathy in first episode psychosis patients: a ten year longitudinal follow-up study. *Schizophr Res* 2012; 136 (1–3): 19–24.
- Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG,

- Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res* 2012; 137 (1–3): 147–150.
16. Fervaha G, Fousias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014; 29 (7): 449–455.
 17. Libiger J. Negativní symptomy: odolné jádro schizofrenie. *Psychiatrie* 2018; 22 (1): 39–47.
 18. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, McGuire P. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015; 41 (4): 892–899.
 19. Masopust J, Mohr P, Anders M. Léčba negativních příznaků schizofrenie. *Psychiatrie* 2018; 22 (3): 151–160
 20. Leucht S, Corves C, Arbtter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 3733 1–41.
 21. Leucht S, Arbtter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 429–447.
 22. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–962.
 23. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. 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.
 24. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, Leucht S. 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.
 25. Darbà J, Minoves A, Rojo E, Jimenez F, Rejas J. 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.
 26. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 152–163.
 27. 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.
 28. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, Barabássy Á, DeBelle M, Durgam S, Bitter I, Marder S, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1103–1113.
 29. 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.
 30. Zheng W, Zheng YJ, Li XB, Tang YL, Wang CY, Xiang YQ, de Leon J. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 628–636.
 31. 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.
 32. Nolte S, Wong D, Lachford G. Amphetamines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18; (4): CD004964.
 33. 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.
 34. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, Engel RR, Leucht S. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 876–886.
 35. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 343–354.
 36. 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.
 37. Correll CU, Maayan L, Kane J, Hert MD, Cohen D. 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.
 38. Zheng W, Xiang YT, Xiang YQ, Li XB, Ungvari GS, Chiu HF, Correll CU. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2016b; 134: 385–398.
 39. Veerman SR, Schulte PF, Begemann MJ, Engelsbel F, de Haan L. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 185–194.
 40. 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.
 41. Zheng W, Li XH, Yang XH, Cai DB, Ungvari GS, Ng CH, Wang SB, Wang YY, Ning YP, Xiang YT. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Psychol Med* 2018; 48: 72–81.
 42. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 2011; 25: 859–885.
 43. Kantrowitz JT. Managing Negative Symptoms of Schizophrenia: How Far Have We Come? *CNS Drugs* 2017; 31: 373–388.
 44. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M, Judd F, Katz F, Katz P, O'riding-Jespersen S, Little J, Conus P, Cuenod M, Do KQ, Bush AI. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 361–368.
 45. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, Khodaie-Ardakani MR, Hosseini SM, Yekhehtaz H, Tabrizi M, Rezaei F, Salehi B, Sadeghi SM, Moghadam M, Gharibi F, Mirshafiee O, Akhondzadeh S. 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.
 46. 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.
 47. 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.
48. Zhu XM, Zheng W, Li XH, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Ng CH, Wang XP, Kulkarni J, Grigg J, Ning YP, Xiang YT. Adjunctive raxofenene for postmenopausal women with schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2018; 197: 288–293.
 49. 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.
 50. FDA (Food and Drug Administration). Vraylar. Prescribing Information, 2015. Dostupné na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204370lbl.pdf
 51. EMA (European Medicines Agency). Reagila Assessment Report; 2018. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/reagila-epar-product-information_en.pdf
 52. Garnock-Jones KP. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs* 2017; 31: 513–525.
 53. Stahl SM. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D₃, D₂, and D1 dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr* 2017; 22: 375–384.
 54. Citrome L. Cariprazine for acute and maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 2563–2577.
 55. Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: not all the same. Understanding the key differences among these agents can help inform treatment decisions. *Current Psychiatry* 2018b; 17: 25–34.
 56. Masopust J, Mohr P, Anders M. Kari-prazin: profil nového antipsychotika. *Psychiatrie* 2019; 23: 38–46.
 57. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 193–206.
 58. Kiss B, Horvath A, Nemethy Z, Schmidt E, Laszlovszky I, Bugovics, G, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D (3) receptor-preferring, D (3)/D (2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333 (1): 328–340.
 59. Mohr P, Kopeček M, Brunovský M, Páleníček T. *Klinická psychofarmakologie*. Praha: Mladá Boleslav; 2018; 568.
 60. 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.
 61. Zhao MJ, Qin B, Wang JB, Zhang YP, Zhao JT, Mao YG, Zhang XY, Zhang RL. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38: 55–59.
 62. Marder S, Fleischhacker WW, Earley W, Lu K, Zhong Y, Németh G, Laszlovszky I, Szalai E, Durgam S. 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: 127–136.
 63. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. 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.
 64. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, Németh G, Meltzer HY. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: e1574–1582.
 65. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, Laszlovszky I, Durgam S. 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.
 66. Durgam S, Litman RE, Papadakis K, Li D, Németh G, Laszlovszky I. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2016a; 31: 61–68.
 67. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, Szatmári B, Barabássy Á, Acsai K, Szalai E, Harsányi J, Earley W, Patel M, Németh G. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry* 2019 Feb 7; 58: 1–9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.015.
 68. Leucht S, Barabássy Á, Laszlovszky I, Szatmári B, Acsai K, Szalai E, Harsányi J, Earley W, Németh G. Linking PANSS negative symptom scores with the Clinical Global Impressions Scale: understanding negative symptom scores in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019, doi: 10.1038/s41386-019-0363-2. [Epub ahead of print]
 69. Earley W, Guo H, Daniel D, Nasrallah H, Durgam S, Zhong Y, Patel M, Barabássy Á, Szatmári B, Németh G. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res* 2018a Aug 29. pii: S0920-9964 (18)30512-7.
 70. Durgam S, Earley W, Li R, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Fleischhacker WW, Nasrallah HA. 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.
 71. Correll CU, Potkin SG, Zhong Y, Harsányi J, Szatmári B, Earley W. 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 Jan 8; 80 (2). pii: 18m12495. doi: 10.4088/JCP.18m12495.
 72. Earley W, Durgam S, Lu K, Laszlovszky I, DeBelle M, Kane JM. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 319–328.
 73. Durgam S, Greenberg WM, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Nemeth G, Migliore R, Volk S. 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: 199–209.
 74. Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, Migliore R, Lu K, Laszlovszky I, Németh G. 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: 39–50.
 75. Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Dporučené postupy psychiatrické péče 2018. Dostupné na: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>.
 76. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13th ed. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons 2018; 854.
 77. Stahl SM. *Prescriber's guide*. 6th ed. Cambridge: Cambridge University Press 2017: 890.