

Mogućnosti farmakoterapije negativnih simptoma shizofrenije

Žana Stanković



XV Nedelja bolničke kliničke farmakologije (NBKF), Beograd, 23-24. 12. 2023.god.

Sekcija za kliničku farmakologiju “Dr Srđan-Đani Marković”

Srpsko lekarsko društvo (SLD)

SCHIZOFRENIA (SCH)

- Shizofrenia (SCH) je neurodegenerativni poremećaj koji se javlja kod oko 1% opšte populacije.
- Klinička slika SCH obuhvata **pozitivne simptome (PS)** (halucinacije, deluzije), **kognitivne simptome** i **negativne simptome (NS)** (zaravnjenost afekta, alogia, avolicija, asocijalnost, anhedonija).
- NS su **relativno česti**, prisutni kod oko 58% ambulantnih pacijenata sa dijagnozom SCH.
- Kod **dece i adolescenata** je prisutna visoka prevalenca NS (79% kod onih sa rizikom od razvoja psihoze i 61% u ranim fazama psihoze)(Bobes et al, 2010).

SCHIZOFRENIA (SCH) 2

- NS SCH su fundamentalna dimenzija ovog poremećaja, uprkos ograničenoj ulozi u internacionalnoj dijagnostičkoj klasifikaciji.
- NS su povezani sa **smanjenjem dopaminergičke (DA) aktivnosti** u prefrontalnom korteksu (Apudand and Weinberger 2007).

NS se dele na

1. **Primarne** (PNS)(“simptomi deficita”) i
2. **Sekundarne** negativne simptome (SNS), koji su povezani sa **terapijom antipsihoticima** (AP)(sedacija, ekstrapiramidni sindrom-EPS), **psihijatrijskim faktorima** (PS, anksioznost, depresija), **emocionalnom deprivacijom** i **somatskim komorbiditetom**.

SCHIZOFRENIA (SCH) 3

- "Perzistentni negativni simptomi" (Perz.NS) (alternativni pristup u kontekstu kliničkih studija) obuhvataju PNS, kao i SNS koji su rezistentni na uobičajene tretmane za SNS.
- Pacijenti sa NS imaju **lošiji odgovor na terapiju**, tok i ishod bolesti.

U cilju pravovremene dijagnostike i lečenja, neophodno je **rano prepoznavanje** NS SCH.

ATIPIČNI ANTIPSIHOTICI (AA)

- **Atipični antipsihotici (AA)** su pokazali efikasnost u redukciji PS i **umerenu efikasnost** u tretmanu NS.
- AA se znatno razlikuju prema profilu **neželjenih dejstava**.
- (akatizija, sedacija, povećane telesne težine, hiperprolaktinemija, produženje QTC).
- **Podnošljivost** AA je bolja u odnosu na antipsihotike (AP) prve generacije.
- Malo je kliničkih studija čiji je cilj ispitivanje efikasnosti AP kao **monoterapije** za lečenje NS SCH.
- Rezultati dosadašnjih kliničkih studija su se odnosili na efikasnost lekova u lečenju SCH (koji se koriste i u tretmanu drugih psihijatrijskih poremećaja), kao i **evaluaciju NS** primenom različitih **psihometrijskih skala**.

Antipsihotici—efikasnost u tretmanu negativnih simptoma SCH

- **Amisulprid** (parcijalni agonist D2 i D3 receptora u limbičkom sistemu; niske doze blokiraju presinaptičke D2 i D3 autoreceptore pospešujući dopaminergički prenos, dok veće doze blokiraju postsinaptičke receptore, inhibirajući dopaminergičku hiperaktivnost)
- **Brekspiprazol** (u poređenju sa aripiprazolom ima manju aktivnost na D2 receptorima, jači antagonizam za 5HT2A receptore i afinitet za transporter norepinefrina)
- **Cariprazin** (D2 i D3 parcijalni agonist, kao i parcijalni agonist 5-HT1A receptora)
- **Asenapin** (visok afinitet i specifičnost brojnih dopaminskih, serotoninskih, noradrenalinskih i histaminskih podtipova receptora)
- **Pimavanserin** (5HT2A inverzni agonist/antagonist i manje potentni inverzni agonist/antagonist 5HT2C receptora i sigma 1 receptora)
- **Roluperidon** (antagonist 5HT2A, sigma 2 i alfa 1A receptora).

CARIPRAZIN (CARIPR)

- U duplo slepu kliničku studiju su uključeni pacijenti sa predominantno NS SCH, u stabilnoj fazi bolesti (najmanje 6 meseci bez psihotične egzacerbacije ili psihijatrijske hospitalizacije) i PS SCH, koji su kontrolisani adekvatnom terapijom.
- Pacijenti su 26 nedelja bili tretirani cariprazinom (CARIPR)(3-6 mg. dn.) ili risperidonom (RIS)(3-6 mg. dn.). Pacijenti koji su ranije tretirani RIS su isključeni iz ove studije. Posle 14 nedelja, CARIPR je pokazao prednost u odnosu na RIS u tretmanu NS SCH, kao i poboljšanju socijalnog funkcionisanja pacijenata. Niska incidenca neželjenih efekata (n.e.) uključujući metaboličke n.e. i hiperprolaktinemiju (Zagorski, 2017).
- U randomizovanu duplo slepu kontrolisanu studiju su uključeni pacijenti sa predominantno NS SCH i tretirani CARIPR (prosečna dn. doza 4,2mg.) ili RIS (prosečna dn. doza 3,8mg.) kao monoterapijom. Neželjeni efekti su opservirani u grupi pacijenata na CARIPR (54%) i grupi pacijenata na RIS (57%). CARIPR je pokazao bolju efikasnost u odnosu na RIS (Nemeth et al, 2017).

■

CARIPRAZIN (CARIPR) 2

- CARIPR se pokazao efikasnim i bezbednim lekom (1.5-3 mg. dn.) u pilot-studiji u trajanju od 6 meseci, koja je uključivala 10 pacijenata u ranoj fazi psihoze, prosečne starosti 25,5 godina. CARIPR je pokazao posebnu efikasnost u ublažavanju prominentnih ili predominantnih NS SCH (Pappa et al, 2023).
- U otvorenoj opservacionoj studiji u trajanju od 16 nedelja, ispitivana je efektivnost i bezbednost CARIPR u rutinskoj psihijatrijskoj praksi sa pacijentima sa dijagnozom SCH i dominantnim NS a koji nisu odgovorili na prethodno primenjenu terapiju. Kod 70% pacijenata na terapiji CARIPR je došlo do poboljšanja i značajne redukcije NS (Rancans et al, 2021).

AMISULPRID (AMI)

- Duplo-slepa, placebo (PL) kontrolisana studija u trajanju od 6 nedelja. Amisulprid (AMI) se pokazao efikasnim u tretmanu NS SCH, primenjen u niskim dozama (100-300 mg. dn.) (Boyer et al, 1995).
- Otvorena studija u trajanju od 2 meseca, obuhvatila je 40 hospitalnih pacijenata. Ispitivan je AMI (100-300 mg. dn.) i olanzapin (OL)(10-20mg. dn.). AMI je pokazao prednost u odnosu na OL u tretmanu NS SCH (74% vs. 68%). Bez značajne razlike u incidenci neželjenih efekata, osim povećanja telesne težine (TT) u grupi pacijenata na OL (Kumar i Chaudhury 2014).
- U kliničku studiju je uključen 141 pacijent sa NS SCH. U odnosu na PL, AMI (100mg. dn.) je pokazao efikasnost kod značajno veće proporcije pacijenata (42% vs. 15,5%) posle 6 meseci praćenja (Loo et al, 1997).

AMISULPRID (AMI) 2

- AMI je efikasan u redukciji NS SCH u niskim dozama (50-300mg. dn.). EPS ima nižu incidencu javljanja u odnosu na haloperidol (HAL), a slično RIS ili OL. AMI nije povezan sa dijabetogenim efektom. Terapija ovim lekom može biti praćena hiperprolaktinemijom (Mc Keage et al, 2004).
- Duplo-slepa klinička studija u trajanju od 12 nedelja je uključila 242 pacijenta. AMI je primenjen u jednoj grupi u dozi od 50mg. dn., a u drugoj u dozi od 100mg. dn. AMI je u obe grupe pokazao znatno bolju efikasnost u redukciji NS SCH u odnosu na PL. Opservirana je retka pojava EPS, a između grupa nije bilo značajnih razlika u pogledu bezbednosti (Danton et al, 1999).
- AMI može biti lek izbora kod pacijenata sa dislipidemijom, rizikom za pojavu dijabetesa, sedacije, povećanje TT, kao i pogoršanjem funkcije jetre. Potreban je oprez kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega.

PIMAVANSERIN (PIM)

- U duplo-slepoj , PL. kontrolisanoj studiji 2. faze kliničkih ispitivanja (The ADVANCE study) u trajanju od 26 nedelja, bilo je uključeno 403 stabilna ambulantna pacijenta. Pacijenti su bili na PIM ili PL, kao terapiji koja je dodata AP.
- PIM je pokazao bolju efikasnost u redukciji NS SCH u odnosu na PL. Upotrebljene doze PIM su bile 10mg. dn. i 34mg. dn.
- Stopa neželjenih efekata (n.e.) je slična u obe grupe (PIM-40%, PL-35%).
- Najčešći n.e su bili glavobolja i somnolencija.
- Potrebna su dalja ispitivanja PIM sa optimizacijom doze (Bugarski-Kirola et al, 2023).

ROLUPERIDON (ROL)

- Multinacionalna klinička studija, PL kontrolisana, u trajanju od 12 nedelja, koja je obuhvatila 513 pacijenata sa umerenim ili intenzivnim NS SCH. Upotrebljene doze ROL su bile 32mg. dn. i 64mg. dn. ROL je pokazao potencijal za tretman NS SCH i poboljšanje svakodnevnog funkcionisanja pacijenata (Davidson et al, 2022).
- U otvorenoj studiji ekstenzije efikasnosti monoterapije ROL u dozi od 32mg. dn. i 64mg. dn. 24 nedelje (studija 1) (142 pacijenta) i 40 nedelja (studija 2) (341 pacijent) opservirano je kontinuirano poboljšanje u tretmanu NS, kao i poboljšanje svakodnevnog funkcionisanja pacijenata. Podnošljivost je bila dobra, bez značajnih promena vitalnih znakova, laboratorijskih vrednosti, metaboličkih parametara i ekstrapiramidnog sindroma. (Rabinowitz et al, 2023).

DALJA ISTRAŽIVANJA

- Dok se **randomizovana kontrolisana ispitivanja (RCT)** smatraju **zlatnim standardom** u kliničkim istraživanjima, pružanjem podataka visokog kvaliteta o efikasnosti lekova, postoji značajna potreba za sprovođenjem studija koje ispituju efikasnost i učinak lekova u svakodnevnoj praksi (Malm et al, 2009).
- **Opservacione i naturalističke studije** mogu pružiti važne informacije u vezi sa bezbednošću, efektivnošću i odgovarajućom upotrebom lekova u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Van Vollenhoven i Severens, 2011).

DALJA ISTRAŽIVANJA 2

- Iako se ove vrste studija generalno smatraju slabijim kvalitetom zbog toga što nisu kontrolisane studije, kao i pristrasnosti u izboru, važno je napomenuti da njihov primarni cilj nije da utvrde efikasnost leka, kada je efikasnost leka već utvrđena, već da pruže **dodatne podatke iz svakodnevnne kliničke prakse** (Dreier et al, 2010; Van Vollenhoven and Severens, 2011).
- Potrebno je usavršiti **psihometrijske instrumente** za merenje NS, ispitati efikasnost lekova sa **novim mehanizmom dejstva, optimalno doziranje** i **prediktore odgovora** na terapiju.
- Neophodna je primena **individualizovanog pristupa** tretmanu, kao i **racionalne polifarmakoterapije**.