

Súčasné možnosti a perspektíva liečby negatívnych príznakov schizofrénie

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA, MUDr. Zuzana Vančová, PhD.

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF, Košice

Negatívne príznaky schizofrénie bývajú často perzistujúce, majú tendenciu ku chronifikácii, ich liečba býva náročná a jej účinnosť významne ovplyvňuje rôzne dimenzie fungovania pacienta. Adekvátna kategorizácia a posudzovanie negatívnych symptómov predstavuje v súčasnosti veľkú výzvu pri pátraní po neurobiologických substrátoch a cielenej liečbe tohto okruhu symptómov. Niektoré antipsychotiká druhej generácie sú v súčasnosti považované za liečbu voľby, hlavne pre terapiu negatívnych príznakov v akútnej fáze. V prípade reziduálnych negatívnych symptómov, pre obmedzenú účinnosť a vedľajšie účinky aktuálne dostupných antipsychotík vzrastá potreba vývoja nových antipsychoticky pôsobiacich liečiv. Práve skorá intervencia v liečbe schizofrénie spolu s inovatívnymi terapeutickými možnosťami môžu ponúknuť sľubný prístup v rámci podstatného zlepšenia funkčnej výkonnosti u pacientov so schizofróniou.

Kľúčové slová: schizofrénia, negatívne symptómy, antipsychotiká, antidepresíva, karpiprazín, N-acetylcysteín

Current options and perspectives for the treatment of negative symptoms associated with schizophrenia

Negative symptoms associated with schizophrenia are often persistent, tend to chronicity, they are difficult to treat and significantly affect different dimensions of functional outcome. The accurate categorization and assessment of negative symptoms represent a major challenge for research on neurobiological substrates and treatment strategies. Antipsychotics, especially some second-generation antipsychotics, are the treatment of choice, particularly for negative symptoms in the acute episode. In case of residual negative symptoms, limited efficacy on negative symptoms and adverse effects of current antipsychotics raise the need of developing new antipsychotics. Early intervention coupled with innovative therapeutics may offer a promising approach for substantial improvement of the functional outcome of schizophrenia patients.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, antipsychotics, antidepressants, cariprazine, N-acetylcysteine

Psychiatr. prax, 2018,19(2):57-62

Úvod

Záujem o negatívne symptómy pri schizofrónii, podobne ako aj o funkčné narušenie v psychosociálnej oblasti má v priebehu posledných desaťročí narastajúcu tendenciu. Negatívne symptómy je možné definovať ako absenciu alebo úbytok normálneho myslenia, prežívania alebo správania (1). Bolo vyvinuté veľké úsilie ohľadom pátrania po neurobiologických aspektoch negatívnych príznakov, do ich podrobnejšieho opisu, novej konceptualizácie vrátane ich vplyvu na symptómy iných domén (kognitívne, afektívne), či do nástrojov hodnotiacich negatívne príznaky. Pokračujúci výskum v tejto oblasti je zameraný aj na rozvoj nových farmakologických prístupov, mozgovej stimulácie ako aj iných nefarmakologických metód.

Negatívne príznaky možno vnímať ako výsledok neurovývojových alebo neuroprogresívnych procesov, ktoré sa objavujú v rôznych stupňoch v priebehu života pacientov so schizofróniou, rovnako sa môžu objaviť pred rozvojom

florídnej psychózy alebo až po nej. Môžu byť teda súčasťou prodrómov, prípadne sa zvyrazňujú až v neskoršom priebehu psychotickej poruchy (2).

Klasifikácia negatívnych príznakov pri schizofrónii

Negatívne príznaky pri schizofrónii predstavujú jej kľúčovú klinickú dimenziu opisovanú už od začiatku 19. storočia (3). Ich klinický prejav je menej zrejмый, než v prípade pozitívnych príznakov a navyše sa vyskytujú súčasne s afektívnymi a kognitívnymi príznakmi, s ktorými sú často zamieňané. Negatívne príznaky majú závažný dosah na psychosociálne fungovanie, znižujú kvalitu života a zhoršujú komplianciu s liečbou (4). Primárne negatívne príznaky sú jadrovými prejavmi schizofrénie, kým sekundárne nemajú rovnako trvalý charakter a súvisia s inými faktormi, ako sú neustupujúce pozitívne príznaky, vedľajšie účinky niektorých antipsychotík alebo depresia a z nej plynúca sociálna izolácia pacienta (5). Aj chronický abúzus

drog a alkoholu môže viesť k amotivačnému syndrómu, ktorý je zdrojom sekundárnej negatívnej symptomatiky (6). Primárne negatívne príznaky teda nie sú ovplyvnené zmenou iných symptómov a obvykle nereagujú na liečbu dostupnými psychofarmakami (3). Napriek ich odlišnej etiológii, môže byť klinický prejav primárnych a sekundárnych negatívnych symptómov podobný (4).

O perzistentných negatívnych príznakoch hovoríme vtedy, keď sú prítomné aspoň počas 6 mesiacov, v prípade výskytu viac než 12 mesiacov sa v minulosti zvykol používať termín „deficitný syndróm“ (1, 4). Carpenter definoval deficitnú schizofróniu ako samostatné ochorenie, odlišiteľné od tzv. nondeficitnej schizofrénie (7). Kategória predominantných negatívnych symptómov bola adaptovaná pre potreby klinických sledovaní, predovšetkým podľa požiadaviek regulačných orgánov za účelom hodnotení efektivity liečby negatívnych symptómov. V prípade používania tejto kategórie v klinických sledovaniach je

Tabuľka 1. Súčasné prístupy ku kategorizácii negatívnych príznakov, upravené a doplnené podľa Bucci et Galderisi (3)

	závažnosť negatívnych príznakov	závažnosť iných príznakov	pretrvávanie negatívnych príznakov
Deficitná schizofrénia	aspoň stredne závažná úroveň príznakov a prítomnosť aspoň dvoch symptómov	nešpecifikované, v rámci sekundárnych NS musia byť vylúčené pozitívne, depresívne a úzkostné príznaky	aspoň 12 mesiacov vrátane obdobia klinickej stabilizácie
Prominentné negatívne príznaky	úroveň príznakov dominuje nad ostatnými príznakmi	nešpecifikované, môžu byť prítomné, nemali by dominovať klinickému obrazu, môžu byť zdrojom sekundárnych NS	nešpecifikované
Predominantné negatívne príznaky	aspoň stredne závažná úroveň príznakov a prítomnosť aspoň troch symptómov, alebo závažná úroveň príznakov a prítomnosť aspoň dvoch symptómov, skóre v PANNS subškále negatívnych symptómov je vyššie než v PANNS subškále pozitívnych symptómov aspoň o 6 bodov	pozitívne príznaky môžu byť mierne, depresívne symptómy a EPS by sa mali vyskytovať len na úrovni minimálneho definovaného prahu vo validovaných hodnotiacich škálach	nešpecifikované
Perzistentné negatívne príznaky	aspoň stredne závažná úroveň príznakov a prítomnosť aspoň troch symptómov, alebo závažná úroveň príznakov a prítomnosť aspoň dvoch symptómov	pozitívne, depresívne symptómy a EPS by sa mali vyskytovať len na úrovni minimálneho definovaného prahu vo validovaných hodnotiacich škálach	aspoň 6 mesiacov (odporúča sa opakované hodnotenie v intervale 3 – 6 mesiacov)

osobitne dôležité vylúčiť prítomnosť sekundárnych negatívnych príznakov (3). Veľký konsenzus bol dosiahnutý pri definovaní 5-faktorového modelu negatívnych príznakov zahŕňajúcich otupený afekt (znížený emočný prejav), alógiu, anhedóniu, asocialitu (v zmysle sociálneho stiahnutia, zníženého záujmu o sociálne interakcie) a avolíciu (narušenie – stratu vôle) (8). Rovnako sú negatívne symptómy zadané v DSM-5 (9). V rámci tohto modelu došlo k vylúčeniu stereotypného myslenia a nedostatku abstraktného myslenia, ako aj nepozornosti z okruhu negatívnych symptómov. Tento 5-faktorový model je následne možné rozdeliť do dvojfaktorovej štruktúry, teda uvedené príznaky možno rozdeliť do dvoch základných domén. Doména súvisiaca so zníženou expresiou (expresívny faktor) zahŕňa otupený afekt a alógiu. Doména súvisiaca so znížením prežívania a motivácie (experenciálny faktor) zahŕňa avolíciu, anhedóniu a asocialitu (2, 3). Tieto dve domény sú z priebežného hľadiska definované odlišnými neurobiologickými abnormitami a rôznymi funkčnými dosahmi (8, 10).

Výskyt negatívnych príznakov

Schennach a kol. (11) publikovali výsledky prospektívnej ročnej štúdie, v rámci ktorej sledovali aj výskyt negatívnej symptomatiky pri prijatí a prepustení z nemocničného zariadenia. Z 236 pacientov prepustených v remisii, dosiahlo len 6 % z nich úplnú remisiu, zvyšok mal minimálne 1 reziduálny príznak. Najčastejšími reziduálnymi príznakmi bola otupená afektivita (tabuľka 2). Z uvedeného počtu pacientov bolo 139 z nich sledovaných počas obdobia ďalšieho roka od prepustenia. Najhorojšimi reziduálnymi príznakmi po prepustení po roku boli otupená afektivita (37 %), sociálne stiahnutie (28 %), emočné stiahnutie (27 %) a úzkosť (27 %). Dominantnú zložku reziduálnych príznakov teda tvoria negatívne príznaky. Podobné, ale retrospektívne získané údaje boli publikované v štúdiu s 1 452 pacientmi, u ktorých v 57,6 % prípadov bol pozorovaný minimálne jeden negatívny symptóm (12). Podobný údaj v retrospektívnom sledovaní publikoval aj Sicras-Mainar (13).

Liečebné stratégie pri negatívnej symptomatike

Súčasné stratégie liečby určené na ovplyvňovanie tejto skupiny príznakov

Tabuľka 2. Reziduálne príznaky pacientov so schizofréniou pri prepustení z hospitalizácie podľa Schennacha (11)

príznak	% výskyt u pacientov s neúplnou remisiou
otupená afektivita	49 %
dezorganizácia myslenia	42 %
sociálne stiahnutie v dôsledku pasivity/apatie	40 %
emočné stiahnutie	39 %
nedostatok úsudku a náhľadu	38 %

zahŕňajú použitie širokého spektra atypických antipsychotík, antidepresívnej liečby, ECT, rTMS, alebo KBT prístupov v rámci nefarmakologických metód. Úroveň a kvalita medicínskych dôkazov v rámci jednotlivých prístupov zreteľne varujú, v súčasnosti neexistuje žiaden špecifický terapeutický prístup zameraný prevažne na negatívne príznaky, ktorý by bol jednoznačne odporúčaný konsenzom expertov na úrovni medicíny založenej na dôkazoch. To je výrazne limitujúca skutočnosť predovšetkým pre liečbu skupiny pacientov s prevažujúcimi negatívnymi príznakmi, u ktorých sú pozitívne príznaky len mierne, prípadne úplne absentujú. Z tohto uhla pohľadu predstavuje dobre tolerovaná liečba účinná na okruh negatívnych, prípadne kognitívnych príznakov tzv. nesplnenú potrebu v starostlivosti o pacientov so schizofréniou.

Účinnosť farmakologickej liečby na negatívne príznaky

Antipsychotiká

Z Leuchtových metaanalýz (14, 15, 16) vyplýva, že tak prvogeneračné ako aj druhogeneračné antipsychotiká majú len minimálny účinok na negatívne symptómy v porovnaní s placebom, pričom výsledky týchto metaanalýz čiastočne kopírujú údaje získané z predchádzajúcej metaanalýzy (17), ktoré preukázali, že spomedzi druhogeneračných antipsychotík len olanzapín a risperidón boli v porovnaní s haloperidolom o niečo účinnejšie v zmysle redukcie negatívnych symptómov. Jedným z vysvetlení môže byť aj skutočnosť, že majorita klinických sledovaní zaradených do metaanalýz boli štúdie s pacientmi s akútnymi epizódami a s predominantnými pozitívnymi prí-

znakmi. V metanalýzách z r. 2009 preukázali 4 druhogeneračné antipsychotiká vyššiu účinnosť na negatívne príznaky v porovnaní s haloperidolom, okrem už spomínaného olanzapínu a risperidónu to boli aj klopazín a amisulprid. Kvôli tomu, že zaradené klinické sledovania zahŕňali prevažne pacientov s pozitívnou symptomatikou, Leucht konštatuje, že je efekt týchto 4 antipsychotík na negatívne príznaky nejasný, vysvetliteľný povedzme sekundárnym zlepšením pozitívnych príznakov. Napríklad pacienti v dôsledku pozitívnych príznakov menej často prichádzajú do styku so svojim okolím, čo môže byť hodnotené ako sociálne stiahnutie. V prípade, že sú pozitívne príznaky efektívne ovplyvnené, následne dochádza aj k zlepšeniu sekundárnych negatívnych príznakov. Inou príčinou sekundárnych negatívnych príznakov sú extrapyramídové nežiaduce účinky, ktoré môžu imitovať negatívne symptómy. Tým je možné napr. vysvetliť vyššiu účinnosť olanzapínu a klopazínu na negatívnu symptomatiku oproti prvogeneračným antipsychotikám, prípadne zlepšením depresívnych príznakov, ktoré sú často neodlíšiteľné od negatívnych príznakov (možné vysvetlenie vyššej účinnosti predovšetkým amisulpridu oproti prvogeneračným antipsychotikám alebo placebo).

Na jednoznačné potvrdenie ich prípadnej účinnosti na primárne negatívne príznaky je potrebné pripraviť špecificky vhodné nastavenia klinických sledovaní. Navrhované klinické štúdie by mali vylučovať pacientov so sekundárnou negatívnou symptomatikou a mali by používať buď koncept prominentných alebo predominantných negatívnych príznakov. Prominentné negatívne príznaky z hľadiska kvantity dominujú nad pozitívnymi príznakmi, rovnako predominantné negatívne symptómy dominujú, avšak súčasne je výskyt pozitívnych príznakov len mierny.

V nedávnej metaanalýze Krause so spoluautormi (18) porovnával randomizované dvojito zaslepené klinické štúdie u pacientov s predominantnými alebo prominentnými negatívnymi príznakmi publikovanými do 12. decembra 2017. Do metaanalýzy zahrnuli 21 klinických sledovaní s 3 451 pacientmi. V prípade pacientov s predominantnými

negatívnymi symptómami bol amisulprid v ich liečbe účinnejší než placebo (4 štúdie, 590 pacientov), olanzapín účinnejší než haloperidol (1 štúdia, 35 pacientov) a kariprazín efektívnejší než risperidón (1 štúdia, 456 pacientov). V prípade štúdií s prominentnými negatívnymi príznakmi boli olanzapín a kvetiapín účinnejšie v porovnaní s risperidónom, v rámci vzájomných samostatných porovnaní. Na dôvažok, obidve štúdie s prominentnými negatívnymi príznakmi boli značne ovplyvnené zlepšením sekundárnych negatívnych príznakov.

Pri porovnaní klopazínu a haloperidolu bola realizovaná len 1 klinická štúdia s 21 pacientmi s deficitným syndrómom, v ktorej sa nepreukázal významný rozdiel medzi sledovanými liečivami na negatívne príznaky, klopazín bol ale v tejto štúdiu lepší, oproti haloperidolu, na pozitívne príznaky (1). Efektivita klopazínu na primárne negatívne príznaky nie je založená na dôkazoch. Výhodou klopazínu je jeho účinnosť na refraktérne pozitívne symptómy (18).

V prípade porovnania olanzapínu a risperidónu bola realizovaná 1 štúdia s 235 pacientmi s prominentnými negatívnymi príznakmi. Olanzapín bol v tejto štúdiu efektívnejší pri ovplyvňovaní tak pozitívnych ako aj negatívnych príznakov (19). Z výsledkov štúdie nie je zrejmé, či sa účinnosť neprejavila len na pozitívnych príznakoch s následným zlepšením sekundárnych negatívnych príznakov.

Olanzapín bol v štúdiu Lindenmayera (20) účinnejší na predominantné negatívne symptómy než haloperidol, avšak bez významnejšieho účinku na pozitívne alebo depresívne príznaky. Veľkosť sledovaného súboru bola ale malá, štúdie sa zúčastnilo len 35 pacientov, z tohto dôvodu je interpretácia získaných výsledkov otázná, hoci bola štúdia smerovaná na predominantné príznaky a boli v nej vylúčené sekundárne negatívne symptómy.

V štyroch štúdiách s 590 pacientmi s predominantnými negatívnymi príznakmi liečenými nízkymi dávkami amisulpridu (21, 22, 23, 24) bol tento viac účinnejší než placebo. Rovnako sa ale potvrdila aj významná účinnosť amisulpridu na depresívne príznaky, ako aj zrejmy trend dominance pri zvládaní

pozitívnych príznakov, navyše pacienti netrpeli perzistentnými predominantnými negatívnymi príznakmi (18). V prípade amisulpridu môže byť časť jeho účinku pripísaná jeho výraznému antidepresívnemu pôsobeniu, keďže okrem D2/D3 parciálneho agonizmu pri podávaní nízkych dávok pôsobí aj ako serotonínový 5HT-7 antagonist, čím sa vysvetľuje jeho výrazný antidepresívny účinok (25). Predpokladalo sa, že špecifický účinok na negatívne syndrómy schizofrénie a antidepresívny účinok sú sprostredkované pôsobením na odlišne exprimované podtypy dopamínových receptorov v rôznych častiach CNS (26). Amisulprid je v prípade negatívnych príznakov viac účinný než placebo, ale jeho superiorita v porovnaní s ostatnými antipsychotikami nebola preukázaná. Databáza pacientov zaradená do tohto metaanalytického porovnania bola malá – 84 pacientov pri porovnaní s flufenazínom, 54 pacientov pri porovnaní s haloperidolom a 122 pacientov pri porovnaní so ziprasidónom (18).

V citovanej metaanalýze (18) bol kariprazín efektívnejší v liečbe negatívnych príznakov než risperidón vo veľkej klinickej štúdiu so 456 pacientmi s perzistentnými predominantnými negatívnymi príznakmi. V klinickej štúdiu sa sledoval aj vplyv na pozitívne, negatívne príznaky a EPS s cieľom vylúčiť prípadný vplyv zlepšenia sekundárnych negatívnych príznakov, ktoré by mohli ovplyvniť primárne hodnotený ukazovateľ. Kariprazín v súčasnosti nie je na Slovensku registrovaný na liečbu pacientov so schizofréniou, výsledky uvedeného klinického sledovania sú uvedené na inom mieste tohto článku.

Antidepresíva

V niektorých krajinách (predovšetkým v juhozápadnej Európe) sa na liečbu negatívnych príznakov využívajú vo veľkej miere antidepresíva, v rozsahu 11 – 40 %, hoci dôkazy o ich účinnosti sú limitujúce (27, 28). Väčšina antidepresív ovplyvňuje len sekundárne negatívne príznaky, aj to len s miernym efektom. Výsledky s antidepresívami sú o niečo pozitívnejšie len v prípade mianserínu a mirtazapínu, pravdepodobne vďaka alfa2-adrenergickému antagonizmu.

Pridaním k D2 antagonistom môžu zvyšovať eflux dopamínu vo frontálnom kortexe a týmto mechanizmom zlepšovať negatívne a kognitívne príznaky (29). V minulosti viaceré metaanalýzy nepotvrdili účinok antidepresív na negatívne príznaky (30, 31), ani metaanalýza od Fussar-Polli a kol. (32), ktorá analyzovala 168 randomizovaných kontrolovaných štúdií, nepotvrdila ich efektivitu. Naopak metaanalýza Singha z r. 2010 (33) potvrdila miernu efektivitu antidepresív so signifikantným účinkom pri použití fluoxetínu, trazodónu a ritanserínu. V metaanalýze publikovanej v r. 2016, do ktorej bolo zaradených 82 randomizovaných kontrolovaných štúdií a celkovo 3 608 subjektov, bol v rámci primárneho výstupu potvrdený malý prínosný efekt prídavnej antidepresívnej liečby predovšetkým na depresívne a negatívne príznaky (27). Antidepresívna liečba má v manažmente schizofrénie svoje miesto, keďže pacienti so schizofróniou majú vysoké riziko rozvoja depresívnej symptomatiky, ktorá je úzko prepojená s negatívnou symptomatikou a spoločne predstavujú hlavné dôvody pre narušenie fungovania a redukciu kvality života.

Psychosociálne intervencie v starostlivosti o pacientov s negatívnymi príznakmi

Psychosociálny prístup k liečbe negatívnych príznakov zahŕňa individuálne psychologické, psychoedukačné a familiárne intervencie. Z týchto intervencií sa ako najúčinnnejšou javí tréning sociálnych zručností. Kognitívne behaviorálna terapia sa pôvodne pri schizofrónii používala hlavne v terapii pozitívnych príznakov, avšak dve metaanalýzy poukázali na signifikantný účinok KBT aj na negatívne príznaky. Najnovšie prístupy odporúčajú kombináciu rôznych intervencií, ako je environmentálna podpora, KBT a tréning sociálnych zručností (34).

Nové horizonty v liečbe negatívnych príznakov

Kariprazín

Kariprazín, Európskou liekovou agentúrou registrované antipsychotikum na liečbu schizofrénie, je parciálnym

agonistom D3/D2 receptorov s preferenčnou väzbou na D3 receptory (35). D3 receptory sú vo veľkom počte exprimované v limbickom systéme a v predklinických sledovaniach bolo toto liečivo účinné na anhedóniu (36), čím sa predpokladal jeho účinok na negatívne príznaky. Následné klinické sledovania potvrdili jeho terapeutickú účinnosť u pacientov s predominantnou negatívnou symptomatikou (37), kariprazín bol signifikantne viac účinný v zlepšovaní PANNS faktorového skóre pre negatívne príznaky u pacientov v uvedenej skupine pacientov v porovnaní s risperidónom. Celkovo kariprazín v krátkodobých sledovaniach signifikantne zlepšoval všetky príznaky schizofrénie hodnotené pomocou škály PANSS, zároveň z dlhodobého hľadiska signifikantne predlžoval obdobie do relapsu schizofrénie. Vo všeobecnosti je kariprazín dobre tolerovaný, väčšina nežiaducich účinkov je len miernej alebo strednej závažnosti s najčastejším výskytom extrapyramídových nežiaducich účinkov. Z hľadiska prerušenia liečby kvôli nežiaducim účinkom prerušil liečbu rovnaký pomer subjektov liečených kariprazínom a užívajúcich placebo (38), čo svedčí o dobrej tolerabilite liečiva.

Centrálnu úlohu v účinnosti kariprazínu na príznaky schizofrénie, vrátane negatívnych, afektívnych a kognitívnych, vykazuje parciálna agonistická aktivita na D2 a D3 receptoroch spolu s antagonistickou aktivitou na 5HT_{2B} receptoroch. Agonistický účinok nastáva len v situácii, keď je funkčný stav dopamínovej transmisie znížený, preto sa, podobne ako aripiprazol, považuje kariprazín za stabilizátor dopamínového systému (26). V porovnaní s aripiprazolom, má kariprazín podobnú afinitu k D2 receptorom, ale vyššiu afinitu k D3 receptorom, vykazuje 3- až 10-násobne vyššiu selektivitu k D3, než k D2 receptorom, ako aripiprazol (39). D3 receptory majú významnú rolu v procesoch odmeny a rozvoja závislosti, čo môže súvisieť s negatívnym syndrómom pri schizofrónii (26). Kariprazín pôsobí agonisticky na 5HT_{1A} receptory, čím sa dá zdôrazniť jeho efekt na negatívne príznaky a kognitívnu dysfunkciu (40). Aktívny metabolit kariprazínu má dlhý biologický polčas, čo môže byť využité ako potenciálna vý-

hoda u pacientov s horšou komplianciou. Vynechanie dávky kariprazínu môže byť teoreticky spojené s nižším rizikom relapsu v porovnaní s liečivami s krátkym biologickým polčasom, v tejto oblasti je však nevyhnutný ďalší výskum.

Okrem jeho terapeutickú účinnosti na celkové príznaky schizofrénie a účinnosti v prevencii relapsu sa v ostatnom období dostáva do popredia jeho účinnosť u pacientov s perzistentnými predominantne negatívnymi príznakmi. Do klinického sledovania bolo zaradených 461 pacientov so schizofróniou s predominantne negatívnou symptomatikou definovanou ako Faktorové skóre negatívnych symptómov (FSNS) zo škály PANSS ≥ 24 a skóre ≥ 4 minimálne v dvoch z troch jadrových negatívnych príznakov počas obdobia ≥ 6 mesiacov a zároveň s nízkou úrovňou prítomných pozitívnych príznakov. Pacienti boli náhodne rozdelení do dvoch skupín, podskupiny užívajúcej cieľovú dávku 4,5 mg kariprazínu a podskupiny užívajúcej cieľovú dávku 4 mg risperidónu. Na konci klinického sledovania bola liečba kariprazínom spojená so signifikantne lepším zlepšením v skóre PANSS-FSNS oproti začiatku sledovania v porovnaní s risperidónom (s veľkosťou účinku 0,31) a rozdiel v terapeutickú odpovedi bol konzistentne signifikantný ($p < 0,01$) počas kontrol od 14. do 26. týždňa. Podobne bola liečba kariprazínom v porovnaní s rizperidónom spojená so signifikantne väčším zlepšením v sekundárnom ukazovateli zlepšenia – celkovom skóre na Škále osobnej a sociálnej výkonnosti (PSP) (s veľkosťou účinku 0,48), tento rozdiel bol signifikantný ($p < 0,01$) počas kontrol od 10. do 26. týždňa. Celkové skóre v škále PSP sa v skupine liečenej kariprazínom zlepšilo o 14,3 bodu a v prípade skupiny liečenej risperidónom o 9,66 bodu (37). Práve zlepšenie celkového skóre na škále PSP v strednodobom horizonte o viac ako 10 bodov sa považuje aj za klinicky významné zlepšenie psychosociálneho fungovania (41). Subjekty liečené kariprazínom preukázali oproti subjektom liečeným risperidónom signifikantne zlepšenie v oblasti PSP týkajúcej sa starostlivosti o seba, ďalej v oblasti spoločensky prospešných aktivít, osobných a sociálnych vzťahov, ale nie v oblasti rušivého

a agresívneho správania. Dodatočnou analýzou bol vylúčený pseudošpecifický efekt zlepšenia pozitívnych, depresívnych a extrapyramídových príznakov ako faktorov ovplyvňujúcich zlepšenie negatívnej symptomatiky (37). Vylúčenie tohto pseudošpecifického efektu je dôležité na odlišenie prípadného vplyvu zlepšenia sekundárnych negatívnych príznakov v rámci celkovej úrovne negatívnej symptomatiky a na potvrdenie účinku na primárne negatívne príznaky.

Kariprazín predstavuje účinnú a vo všeobecnosti dobre tolerovanú liečbu schizofrénie, predstavuje liečivo s pridanou hodnotou v zmysle špecifického použitia aj u pacientov s predominantne negatívnymi príznakmi.

Ďalší výskum v oblasti liečby negatívnych príznakov

Novodobý výskum v oblasti liečby negatívnych príznakov sa zameriava aj na odlišné terapeutické prístupy vychádzajúce z inej než dopamínovej teórie schizofrénie. V klinickom sledovaní sú modulatory glycínu, u ktorých sa predpokladá, že budú zvyšovať aktivitu glutamátového NMDA receptora, ďalej agonisty metabotropného 2/3 glutamátového receptora, ktorých cieľom je redukovať presynaptické uvoľňovanie glutamátu. Protizápalové preparáty a glutamátergické antibiotiká sa posudzujú z hľadiska ich potenciálneho účinku pri redukcii zápalových cytokínov, vrátane IL-6, prípadne iných mechanizmov účinku (napr. minocyklín). V prípade nikotínových alfa-7 acetylcholíkových ligandov sa nepodarilo replikovať pozitívne výsledky III. fázy klinického skúmania, ich účinok má byť založený na modulovaní glutamátu, GABA a dopamínergického systému. V klinickom skúšaní boli testované aj niektoré stabilizátory nálady (topiramát), u ktorých sa potvrdila len pseudošpecifita na negatívne symptómy, obdobne boli testované psychostimulancia (modafinil) s limitovanými dôkazmi o ich účinnosti. Vo majorite prípadov napriek sľubným počiatočným výsledkom v rámci malých klinických sledovaní, väčšina rozsiahlejších štúdií III. fázy klinického skúšania nepriniesla pozitívne výsledky. Aj v úspešných štúdiách rozdiel v efek-

tívnej veľkosti účinku bol malý a teda nemusí byť klinicky významný (42).

N-acetylcystein (NAC) je prekursorom aminokyselín cysteínu a glutatiónu a využíva sa prevažne ako mukolytikum a antidotum pri predávkovaní paracetamolom. Klinická prax potvrdzuje jeho možné pozitívne účinky na širšie spektrum psychických porúch, medzi iným aj na negatívne príznaky schizofrénie. Toto využitie vychádza z predpokladu, že pri schizofrénii je zrejma dysfunkcia glutamátového metabolizmu a znížené hladiny glutamátu v prefrontálnom kortexe a pozorovaný klinický fenotyp je výsledkom interakcie viacerých neurotransmitterových systémov a dráh, ktoré ďalej interagujú s oxidačnými a zápalovými systémami. Úroveň oxidatívneho stresu potom koreluje s intenzitou príznakov a diagnostickým podtypom schizofrénie. Predpokladá sa modulujúci účinok NAC pri úprave oxidatívneho stresu, neurogenéze a apoptóze, mitochondriálnej dysfunkcii, neurozápalových procesoch a pri dysregulácii glutamátového a dopamínového systému (43).

V rámci terapeutických postupov, ktoré by mohli do budúcnosti priniesť pozitívne výsledky sa uvažuje o rTMS, suplementácii B12, kyseliny listovej a omega-3 mastných kyselín, ďalej sa uvádza ako potenciálna liečba 5HT-3 antagonistami (2). Boli publikované aj sľubné výsledky Ia a Ib fázy klinického sledovania s liečivom MIN-101 majúcom rovnakú afinitu k sigma 2 a 5HT-2 receptorom bez priameho účinku na dopamínové receptory (44).

Z nefarmakologických metód boli realizované pozitívne iniciačné klinické sledovania s transkraniálnou priamou prúdomovou stimuláciou s cieľom zvýšiť konektivitu medzi dorzolaterálnym prefrontálnym kortexom a fronto-parietálnym kortexom (35).

Záver

V ostatnom období bol dosiahnutý významný posun v oblasti definície a kategorizácie negatívnych príznakov. Ďalší výskum by sa mal zamerať na vylepšenie konceptu a validizáciu alternatívneho prístupu ku klasifikácii negatívnych príznakov, predovšetkým pri spresnení konceptov predominantnej a perzistujúcej negatívnej symptomatiky. Stále platí, že

odlišenie primárnych a sekundárnych negatívnych symptómov je kritickým bodom pri hodnotení negatívnej dimenzie schizofrénnej poruchy. Potvrdzuje sa platnosť konceptu dvojfaktorového modelu negatívnych príznakov, práve v súvislosti s možnosťou ich rozlíšenia na neurobiologickej úrovni. V tejto súvislosti sa ukazuje potreba prípravy nových posudzovacích škál zameraných primárne na hodnotenie negatívnej symptomatiky. Hlubou budúcnosti je nateraz používanie dostatočne citlivých a spoľahlivých nástrojov na odhaľovanie prodromálnych negatívnych príznakov v snahe čo najskôr identifikovať rozvíjajúce sa psychotické ochorenie.

Úspešná liečba negatívnych príznakov je jedným z najdôležitejších nespĺnených potrieb v liečbe schizofrénie. Druhgeneračné antipsychotiká nepriniesli takú účinnosť na negatívne symptómy, ako sa od nich pôvodne očakávalo. Dôležitou súčasťou farmakologickej liečby je aj vyhýbanie sa rozvoju sekundárnej negatívnej symptomatiky, napríklad prostredníctvom redukcie parkinsonských nežiaducich účinkov. Z tohto pohľadu prinášajú druhgeneračné antipsychotiká isté výhody. Klinické sledovania špecificky zamerané na predominantné perzistentné negatívne príznaky sú raritné, i keď čerstvo publikované práce prinášajú náčrt úspešnej liečby negatívnych príznakov. Otázkou blízkej budúcnosti podporenou nedávnym výskumom by mal byť kariprazín, ako účinné liečivo na predominantné negatívne príznaky schizofrénie.

Literatúra

- Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WTJ. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *The American Journal of Psychiatry*. 1998;155(6):751-760. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.6.751>
- Lyne J, O'Donoghue B, Roche E, Renwick L, Cannon M, Clarke M. Negative symptoms of psychosis: A life course approach and implications for prevention and treatment. *Early Intervention in Psychiatry*. 2017. <https://doi.org/10.1111/eip.12501>
- Bucci P, Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms. *Current Opinion in Psychiatry*. 2017;30(3):201-208. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000322>
- Moller HJ. The Relevance of Negative Symptoms in Schizophrenia and How to Treat Them with Psychopharmaceuticals? *Psychiatria Danubina*. 2016;28(4):435-440.
- Moller HJ. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*. 2007;22(6):380-386. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.03.010>

6. Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2017;77(13):1423-1459. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0789-y>
7. Carpenter WTJ, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *The American Journal of Psychiatry*. 1988;145(5):578-583. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.5.578>
8. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015;265(7):543-558. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0590-4>
9. American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edit)*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
10. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2017;16(1):14-24. <https://doi.org/10.1002/wps.20385>
11. Schennach R, Riedel M, Obermeier M, Spellmann J, Musil R, Jager M, Moller HJ. What are residual symptoms in schizophrenia spectrum disorder? Clinical description and 1-year persistence within a naturalistic trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015;265(2):107-116. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0528-2>
12. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rojas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010;71(3):280-286. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04250yl>
13. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study. *BMC Psychiatry*. 2014;14:225. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0225-8>
14. Leucht S, Arbtter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Molecular Psychiatry*. 2009;14(4):429-447. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002136>
15. 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 (London, England)*. 2009;373(9657):31-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
16. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Davis JM. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 2009;166(2):152-163. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030368>
17. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research*. 1999;35(1):51-68.
18. 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. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
19. Alvarez E, Ciudad A, Olivares JM, Bousoño M, Gomez JC. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006;26(3):238-249. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000222513.63767.de>
20. Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, Abad MT, Parker B. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(3):368-379.
21. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1995;166(1):68-72.
22. Danion JM, Rein W, Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *The American Journal of Psychiatry*. 1999;156(4):610-616. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.610>
23. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006;114(5):319-327. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00887.x>
24. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1997;170:18-22.
25. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto, JI, Leucht S. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; (1), CD006624. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006624.pub2>
26. Pečeňák J. Antipsychotiká. In: *Psychofarmakológia*. Bratislava: Wolters Kluwer, 2016.
27. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, Leucht S. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Psychiatry*. 2016;173(9):876-886. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15081035>
28. Moller HJ, Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015;265(7):567-578. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0596-y>
29. Hecht EM, Landy DC. Alpha-2 receptor antagonist add-on therapy in the treatment of schizophrenia; a meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2012;134(2-3):202-206. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.030>
30. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(3), CD005581. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005581.pub2>
31. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(4):604-610.
32. 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. *Schizophrenia Bulletin*. 2015;41(4):892-899. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu170>
33. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2010;197(3):174-179. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.067710>
34. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *The Lancet. Psychiatry*. 2018. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6)
35. Kantrowitz JT. Managing Negative Symptoms of Schizophrenia: How Far Have We Come? *CNS Drugs*. 2017;31(5):373-388. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0428-x>
36. Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyan I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2016;26(1):3-14. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.11.016>
37. Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmari B, Harsanyi J, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10074):1103-1113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
38. Garnock-Jones KP. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2017;31(6):513-525. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0442-z>
39. Kiss B, Horvath A, Nemethy Z, Schmidt E, Laszlovszky I, Bugovics G, Szombathelyi Z. 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. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;333(1):328-340. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
40. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Advances in Therapy*. 2013;30(2):114-126. <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0006-7>
41. Dragašek J, Šutovský S. Psychosociálne fungovanie u pacientov so schizofréniou. *Psychiatria pre prax*. 2012;13(3):98-103.
42. Kumar A, Yadav M, Parle M, Dhingra S, Dhull DK. Potential drug targets and treatment of schizophrenia. *Inflammopharmacology*. 2017;25(3):277-292. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0340-5>
43. Minarini A, Ferrari S, Galletti M, Giambalvo N, Perrone D, Rioli G, Galeazzi GM. N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017;13(3):279-292. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1251580>
44. Davidson M, Saoud J, Staner C, Noel N, Luthringer E, Werner S, Luthringer R. Efficacy and Safety of MIN-101: A 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of a New Drug in Development for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 2017;174(12):1195-1202. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17010122>

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jozef.dragasek@upjs.sk

