

Úloha dopamínových D₃ parciálnych agonistov v modernej liečbe schizofrénie

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

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF, Košice

Schizofrénia je chronická psychotická porucha, zasahuje viaceré symptómové domény vrátane pozitívnych, negatívnych, afektívnych symptómov ako aj kogníciu. Napriek tomu, že presné etiopatogenetické princípy v súvislosti so schizofréniou nie sú podrobne známe, dôležitú úlohu v tomto ohľade zohráva mezolimbická hyperfunkcia dopamínového systému spolu s mezokortikálnou hypofunkciou. Existuje viacero postsynaptických dopamínových receptorov, najlepšie je popísaná funkcia D₂ receptorov, naopak úloha D₃ receptorov je vo veľkej miere neznáma. Pravdepodobne je spojená s reguláciou kognície, nálady, afektivity a systému odmeny, s faktormi úzko spojenými s negatívnymi symptómami schizofrénie. Cieľom liečby na D₃ receptory sa očakáva nárast dopamínového prenosu do prefrontálneho kortexu s následným zmiernením negatívnych a kognitívnych príznakov schizofrénie. Predpokladá sa, že súčasným ovplyvňovaním D₃ a D₂ receptorov vo ventrálnom striate dôjde k ďalšiemu ústupu pozitívnych príznakov. Kariprazín je parciálny D₃/D₂ dopamínový agonista s vyššou afinitou k D₃ receptorom v porovnaní s D₂ receptormi. Keďže má kariprazín zároveň aj vyššiu afinitu k D₃ receptorom než samotný dopamín, vykazuje schopnosť obsadzovať D₃ receptory aj v prítomnosti endogénneho dopamínu a zlepšovať negatívne, kognitívne a afektívne príznaky.

Kľúčové slová: dopamínová teória schizofrénie, D₃ receptory, parciálne agonisty, kariprazín

The role of partial dopamine D₃ agonists in the modern treatment of schizophrenia

Schizophrenia is chronic psychotic disease, affects various symptom domains including positive, negative, affective symptoms and cognition. Despite the etiopathogenesis of schizophrenia is not well known, the mesolimbic hyperfunction in dopamine neurotransmitter system together with mesocortical hypofunction play an important role. There are several postsynaptic dopaminergic receptors; the function of the D₂ receptors are best understood and the role of D₃ receptors is largely unknown, but may be linked to cognition, mood, emotions and reward, all of them strongly related to negative symptoms in schizophrenia. Targeting the D₃ receptor is hypothesized to increase dopaminergic transmission to the prefrontal cortex, alleviating cognitive and negative symptoms. It is proposed that targeting the D₃ and D₂ receptor simultaneously in ventral striatum will continue to alleviate positive symptoms. Cariprazine is a dopamine D₃/D₂ receptor partial agonist with higher affinity to D₃ than to D₂ receptors. And since cariprazine has a higher affinity to D₃ receptors than dopamine itself, it has the ability to actually occupy D₃ receptors in the presence of dopamine and exhibit the improvement of negative symptoms, cognition and mood.

Key words: dopamine theory of schizophrenia, D₃ receptors, partial agonists, cariprazine

Psychiatr. prax, 2018,19(4):143-146

Úvod

Schizofrénia je porucha charakterizovaná viacerými okruhmi symptómov, vrátane pozitívnych (halucinácie, bludy), negatívnych (emočná plochosť, nedostatok motivácie) a kognitívnych príznakov. Negatívne príznaky možno ďalej rozdeliť na primárne (deficitné, jadrové) a sekundárne (súvisiace s pozitívnymi, afektívnymi príznakmi, s vedľajšími účinkami antipsychotickej liečby). Negatívne, kognitívne a afektívne príznaky majú významný vplyv na kvalitu života pacientov, ovplyvňujú ich psychosociálne fungovanie a majú tendenciu pretrvávajúť aj u klinicky stabilizovaných pacientov. Navyše, afektívne príznaky sú spojené s vyšším rizikom suicídia, s komorbiditou abúzu psychoaktívnych látok a so zvýšeným rizikom relapsov. Schizofrénia je porucha charakterizovaná opakovanými relapsa-

mi, má progresívny charakter s meniacim sa klinickým obrazom v priebehu času, v ktorom sa predominantným môže stať hociktorý okruh príznakov (1).

Dopamínová teória schizofrénie

Odhaľovanie detailov dopamínovej neurotransmisie, predovšetkým troch z klinického hľadiska najvýznamnejších receptorov (D₃, D₂, D₁), napomáha porozumieť patofyziológii viacerých psychiatrických a neurologických symptómov, ktoré súvisia s dysreguláciou tohto neurotransmitterového systému.

Dopaminergické neuróny vykazujú dva odlišné typy aktivity, tonickú a fázickú. Tonická aktivita predstavuje spontánne sa vyskytujúcu bazálnu aktivitu, fázická aktivita je výsledkom tvorby akčných potenciálov (2). Pre účinok psychofarmák sú najvýznamnejšie štyri dopaminergické

dráhy – mezolimbická, mezokortikálna, nigrostriatálna a tuberoinfundibulárna.

Napriek tomu, že pôvod symptómov schizofrénie nie je dodnes úplne objasnený, dajú sa jednotlivé skupiny príznakov vysvetliť neurotransmitterovými dysreguláciami rôznych častí CNS. Nadmerná dopamínová transmisia v mezolimbickej oblasti a zvýšená aktivácia D₂ receptorov môžu spôsobovať pozitívne príznaky schizofrénie. Naopak hypoaktívna dopamínová neurotransmisia a teda aj nižšia aktivácia D₁ receptorov v prefrontálnom kortexe môže byť zodpovedná za negatívne príznaky. Aj D₃ receptory majú podiel na výskyte negatívnych príznakov a ich regulácii (3).

Dopaminergické receptory

Jednotlivé podtypy dopaminergických receptorov sú distribuované v rôznej hustote v špecifických častiach mozgu,

takže dopamín môže regulovať funkčnosť neuronálnych okruhov rozdielnym spôsobom v odlišných oblastiach CNS. Celkovo rozoznávame 5 hlavných typov dopamínových receptorov, ktoré sa delia do 2 tried, receptory triedy D₁ (D₁ a D₅) a triedy D₂ (D₂, D₃ a D₄) (4). D₁ receptory sú lokalizované výhradne postsynapticky na cieľových neurónoch vnímavých pre dopamín, zatiaľ čo D₂ a D₃ receptory sú lokalizované aj presynapticky. D₂ presynaptické autoreceptory majú inhibičný efekt na vylučovanie dopamínu mechanizmom spätnej väzby a sú stimulované nižšími dávkami agonistu ako postsynaptické receptory (5). Účinok dopamínu na jednotlivých receptoroch je závislý od triedy, na receptoroch triedy D₁ dopamín stimuluje aktivitu druhých poslov, kým na receptoroch triedy D₂ ju inhibuje (6). Dopamín sa viaže na podtypy D receptorov relatívne selektívne v závislosti od toho, koľko dopamínu je uvoľneného do synaptického priestoru. D₃ receptory vyžadujú na aktiváciu najmenej dopamínu, sú významne viac citlivé voči dopamínu než D₂ receptory. Donedávna bolo náročné odlišiť úlohu D₂ od D₃ receptorov, keďže väčšina antipsychotík pôsobí rovnako na obe podskupiny receptorov, s klinickým účinkom pripisovaným hlavne D₂ receptorom. Navyše oblasti CNS, v ktorých sa exprimujú D₃ receptory, sú zároveň miestom exprimácie D₂ receptorov, čo znova sťažuje interpretáciu účinkov, pripisovaných aktivitě na jednotlivých podtypoch receptorov. Popritom, väčšina antipsychotík má v porovnaní s endogénnym ligandom – dopamínom, nižšiu väzbovú afinitu k D₃ receptorom.

D₃ receptory

D₃ receptory sú dominantne prítomné v oblastiach limbického systému, v hypotalame, ventrálnej tegmentálnej oblasti, v substantia nigra, ktoré sa podieľajú na regulácii kognitívnych procesov, nálady a motivácie (7). Dysregulácia D₃ receptorov môže viesť k významnému počtu psychiatrických symptómov a porúch, hlavne k depresii a schizofrénii (6). D₃ receptory majú dôležitú rolu v procesoch odmeny a rozvoja závislosti, čo môže súvisieť s negatívnym syndrómom pri schizofrénii (5). D₃ receptory by mohli zohrávať aj centrálnu úlohu pri liečbe drogovej závislosti (7). V prefrontálnom kortexe sa vyskytuje len minimum

D₂ a D₃ receptorov, prevažujú hlavne D₁ receptory s dominujúcou hypodopaminergickou neurotransmisiou v tejto časti CNS u pacientov so schizofréniou. Avšak blokáda D₃ autoreceptorov dopamínových dráh vo ventrálnej tegmentálnej oblasti s projekciami do prefrontálneho kortexu umožňuje nárast uvoľňovania dopamínu a obnovenie narušenej kortikálnej regulácie, čo vedie k zlepšeniu negatívnych príznakov a k úprave kognitívnej dysfunkcie. Podobne blokáda D₃ receptorov zvyšuje aj uvoľňovanie acetylcholínu v prefrontálnom kortexe, čo prispieva k prokognitívnemu účinku (8).

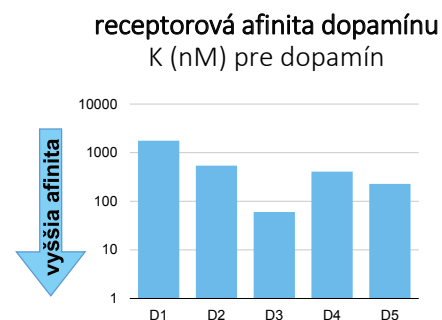
Antipsychotická liečba

Základným a spoločným mechanizmom účinku všetkých antipsychotík je ovplyvnenie dopamínového transmisného systému a to najmä blokádou D₂ podtypu dopamínových receptorov (5). Väčšina dostupných antipsychotík sú široko účinné v liečbe pozitívnych príznakov, väčšina z nich má len limitujúci efekt na negatívne príznaky, časť z nich preukazuje zrejmy účinok na sekundárne negatívne symptómy, ktoré sa upravujú popri zlepšení pozitívnej, depresívnej symptomatiky alebo po zmiernení extrapyramídových príznakov (1). Vlastnosti antipsychotík pre ich primárnu indikáciu určuje predovšetkým afinita k D₂ receptorom, antipsychotická účinnosť si vyžaduje obsadenosť striatálnych receptorov na úrovni 60-80% (5).

Atypické antipsychotiká určené na liečbu psychóz a afektívnych porúch účinkujúce prostredníctvom väzby na D₂ a 5HT_{2A} receptoroch je možné klasifikovať aj na základe toho, či sa zároveň viažu na D₃ alebo D₁ receptor. Nová klasifikácia antipsychotík tak rozlišuje tri kategórie podľa väzby: na liečivá preferenčne viažuce sa na D₂ receptory (väčšina antipsychotík), na liečivá efektívne pôsobiace aj na D₃ receptory (kariprazín, blonanserín) a na liečivá viažuce sa aj na D₁ receptory (azenapín, klozapín, olanzapín ale v menšej miere aj kvetiapín a ziprasidón). Medzi týmito tromi triedami existujú funkčné rozdiely s potenciálnym klinickým dopadom, ako je napr. rozdielny vplyv na úpravu kognície, motivácie, odmeňovacieho systému a ďalších prejavov súvisiacich s hypoaktivitou (9).

Niektoré antipsychotiká sa viažu silnejšie na D₃ receptory než na D₂, preto by mohli mať potenciálne prospešný

Graf. Afinita dopamínu k jednotlivým podtypom D receptorov. Najvyššiu afinitu pre dopamín majú D₃ receptory, najnižšiu vykazujú D₁ receptory (voľne podľa (6)).



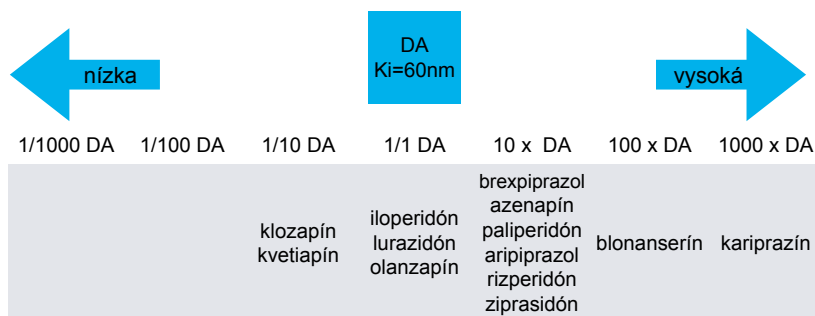
účinok na náladu, kogníciu a celé spektrum negatívnych príznakov. Z klinického hľadiska je relevantná nielen rozdielnosť sily väzby na D₂ a D₃ receptory ale aj to, ako sa dá porovnať väzbový potenciál antipsychotika na konkrétnom receptore v porovnaní so samotným dopamínom (tabuľka) a funkčná aktivita liečiva na receptore (6). Naviazaním liečiva na receptor sa mení jeho aktivita rôznym spôsobom, v prípade antipsychotík je aktivita liečiva na dopamínových receptoroch buď antagonistická, alebo parciálne agonistická. Množstvo alebo podiel obsadených receptorov nemusí znamenať lineárnu závislosť následnej odpovede. Afinita medzi liečivom a receptorom definuje základné vlastnosti lieku a vzťahuje sa vždy ku konkrétnym receptorom (5). Afinita mnohých antipsychotík na D₃ receptore je rovnaká, prípadne aj vyššia než na D₂ receptoroch, ale väčšina z nich má zároveň nižšiu afinitu než endogénny dopamín. Práve vysoká afinita dopamínu k D₃ receptorom spôsobuje len minimálnu alebo žiadnu schopnosť týchto liečiv obsadiť D₃ receptory v oblastiach CNS s vysokou koncentráciou endogénneho dopamínu, a tým pádom sa nedostavuje žiaden klinicky významný efekt (9). Ten je zrejmy len pri najsilnejšej väzbe práve na D₃ receptore a zároveň vyššej afinity antipsychotika k uvedenému podtypu receptorov v porovnaní s dopamínom. Uvedenej charakteristike zodpovedá farmakologický profil kariprazínu a blonanserínu (10,11). Blonanserín je antipsychotikom používaným len v Japonsku.

Amisulprid

Amisulprid má vysokú afinitu a antagonizmus k D₂ ale aj k D₃ receptorom, pričom sa predpokladalo, že jeho

Tabuľka relatívnej afinity antipsychotík k D_3 receptorom v porovnaní s afinitou dopamínu (DA) (voľne podľa 9)

Relatívna afinita antipsychotík k D_3 receptorom v porovnaní s afinitou dopamínu (DA)



špecifický účinok na negatívne syndrómy schizofrénie a antidepresívny účinok sú sprostredkované pôsobením na odlišne exprimované podtypy dopamínových receptorov v rôznych častiach CNS. V mezokortikálnej dráhe projekciu do prefrontálneho kortexu vedie presynaptická blokáda D_2/D_3 receptorov k uvoľneniu dopamínu z presynaptického neurónu, ale postsynapticky exprimované D_1 receptory zabezpečujú prenos signálu do prefrontálnej kôry a zvýšenie tejto signalizácie. To môže mať vzťah k zlepšeniu negatívnych a kognitívnych príznakov schizofrénie (5). V ostatnej metaanalýze sa preukázalo, že amisulprid v porovnaní s placebom síce zlepšuje negatívne príznaky schizofrénie, ale zároveň intenzívne upravuje aj afektívnu symptomatiku, čo je v takomto prípade považované za zlepšenie pseudošpecifického parametra (12). To skresľuje interpretáciu dosiahnutých výsledkov, či okrem ovplyvnenia sekundárnych negatívnych príznakov, kde má amisulprid svoje jednoznačné miesto, zlepšuje aj primárne negatívne symptómy. Na druhej strane sa predpokladá, že antidepresívny účinok amisulpridu môže byť sprostredkovaný jeho vysokou afinitou k sérotonínovým $5HT_7$ receptorom a jeho antagonistickým účinkom na nich, čo by vysvetľovalo jeho účinok na afektívne príznaky a pomohlo rozptýliť pochybnosti v súvislosti s ovplyvnením primárne negatívnych príznakov. V predchádzajúcich štúdiách s amisulpridom neboli sledované okrem pseudošpecifických parametrov ani zlepšenie psychosociálneho fungovania v korelácii so zmenami negatívnych príznakov (13). Limitáciou používania amisulpridu je jeho spektrum nežiaducich účinkov, predovšetkým nárast prolaktínu

a extrapyramínový syndróm. Zvyšovanie prolaktínu sa objavuje už pri používaní nízkych dávok (5).

Parciálne dopamínové agonisty

Zavedenie aripiprazolu do klinickej praxe predstavovalo istým spôsobom prvú podstatnejšiu zmenu v skupine antipsychotík od pochopenia atypickosti klozapínu. Na rozdiel od antagonistického pôsobenia všetkých ostatných antipsychotík na dopaminergické receptory má aripiprazol vlastnú intrinzickú agonistickú aktivitu, ktorá sa odhaduje približne na 20 % endogénneho ligandu dopamínu. Tieto vlastnosti nás vedú k novému koncepčnému uvažovaniu, ale aj prehodnocovaniu poznatkov a ďalšieho výskumu o mechanizme účinku antipsychotík.

Snaha o vývoj podobných liečiv viedla k zaregistrovaniu dvoch nových antipsychotík, kariprazínu a brexpiprazolu (5). Prevažujúci agonizmus alebo antagonizmus závisí od viacerých podmienok, napríklad aj od koncentrácie endogénneho ligandu - dopamínu. V prípade vysokej koncentrácie dopamínu prevažuje antagonistický účinok parciálnych agonistov na dopamínových receptoroch, v prípade nedostatočnej koncentrácie endogénneho dopamínu sa uplatňuje ich agonistická aktivita. Z hľadiska receptorovej afinity vykazuje kariprazín v porovnaní s aripiprazolom až 10 násobne väčšiu selektivitu k D_3 receptorom v porovnaní s D_2 receptormi (1). Podľa výsledkov animálnych štúdií je antagonistický efekt brexpiprazolu na D_2 receptoroch nižší ako u aripiprazolu a oproti aripiprazolu mierne zvyšuje obrat dopamínu a jeho metabolitov v nucleus accumbens, z čoho sa dá usudzovať účinnosť na široké spektrum symptómov, vrátane antidepre-

sívneho a anxiolytického pôsobenia (5). Na rozdiel od brexpiprazolu nemá aripiprazol silnú afinitu k noradrenergickým α_{1A} , histaminergným H_1 ani k muskarinergným M_1 receptorom, z tohto dôvodu aripiprazol a brexpiprazol vykazujú rozdielne spektrum nežiaducich účinkov (14).

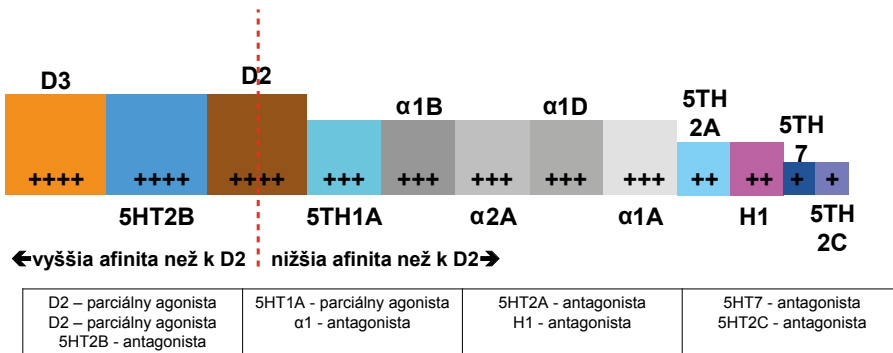
V dynamickom procese ovplyvňovania neurotransmisie je dôležité ukončenie naviazania sa ligandu na receptor, pokiaľ sa antipsychotikum uvoľní, môže sa na receptor naviazať endogénny dopamín (5). Aripiprazol a kariprazín sú zhruba rovnako disociované z D_2 receptora, ale líšia sa uvoľňovaním z D_3 receptora. Kým aripiprazol preukazuje rovnaký typ uvoľňovania z D_3 aj D_2 receptora (pomalá, monofázická disociácia), kariprazín na D_3 receptore preukazuje rýchlu bifázickú disociáciu. Z klinického hľadiska to môže byť výhodné pre rýchlu reakciu kariprazínu na D_3 receptore v závislosti od variability endogénnych hladín dopamínu (3).

Kariprazín a klinické súvislosti v liečbe schizofrénie

Kariprazín je dopamínový D_3/D_2 parciálny agonista s preferenčnou väzbou na D_3 receptory, ktorý signifikantne zlepšuje príznaky schizofrénie a zároveň signifikantne predlžuje čas do relapsu schizofrénie v rámci dlhodobej liečby. Je signifikantne účinnejší v redukcii negatívnych príznakov v porovnaní s riziperidónom u pacientov s predominantne negatívnou symptomatikou. Vo všeobecnosti je veľmi dobre tolerovaný, nežiaduce účinky majú len miernu, prípadne strednú intenzitu, s najčastejším výskytom insomnie a akútnej (1). Kariprazín ma veľmi dobrý metabolický a hormonálny profil, nezvyšuje hladiny prolaktínu, patrí medzi nesedatívne antipsychotiká, nepredlžuje QT interval. Nežiaduce účinky kariprazínu vedú k prerušeniu liečby len raritne (15). Napriek skutočnosti, že sa zdôrazňuje jeho unikátne postavenie v liečbe predominantne negatívnej symptomatiky, je potrebné uviesť, že kariprazín je porovnateľne účinný v liečbe akútne exacerbovanej schizofrénie v rozsahu zodpovedajúcom už používaným antipsychotikám druhej generácie (16), jeho účinok na pozitívne príznaky je porovnateľný s riziperidónom (17).

Z farmakodynamického hľadiska je účinok kariprazínu sprostredkovaný pro-

Obrázok. Farmakologické vlastnosti kariprazínu. Farebné štvorce predstavujú podtypy receptorov a ich veľkosť reprezentuje silu väzbovej afinity kariprazínu k jednotlivým receptorom (voľne podľa 19)



stredníctvom parciálneho agonizmu na $D_{3,2}$ a sérotonínových $5HT_{1A}$ receptoroch a antagonistickou aktivitou na $5HT_{2A,2B}$ receptoroch (18). Vzhľadom k parciálnej agonistickej aktivite, ktorá je závislá od funkčného stavu dopamínovej transmisie sa kariprazín, podobne ako aripiprazol, považuje za stabilizátor dopamínového systému (5). Jeho účinok na predominantne negatívne príznaky a kognitívne príznaky sa vysvetľuje jeho parciálne agonisticou aktivitou na D_3 a $5HT_{1A}$ receptoroch.

Kariprazín má dva hlavné metabolity – desmetylkariprazín a idesmetylkariprazín (15). Z farmakokinetického hľadiska je stabilná plazmatická koncentrácia pri kariprazíne dosiahnutá za 1-2 týždne, pri idesmetylkariprazíne za 4-8 týždňov. Strava neovplyvňuje vstrebávanie kariprazínu, tak kariprazín ako aj jeho hlavné metabolity sa dobre viažu na plazmatické bielkoviny (91-97%) (1). Kariprazín je metabolizovaný na svoje metabolity prostredníctvom CYP3A4 a v menšej miere aj prostredníctvom CYP2D6. Biologický polčas kariprazínu je 31-68 hodín, desmetylkariprazínu 29,7-37,5 hodín a idesmetylkariprazínu 314-446 hodín (20). Práve dlhý biologický polčas aktívneho metabolitu predurčuje liečivo na použitie u pacientov s nedostatočnou komplianciou v liečbe. Kariprazín je účinný a bezpečný v dávkovacom rozpätí 3-12 mg/deň (16).

Záver

Dopamínová signalizácia závisí od celého spektra receptorov, ktoré buď uľahčujú alebo utlmujú aktivitu tohto neurotransmiterového systému prostredníctvom viacerých vzájomne prepojených neuronálnych okruhov. Súčasne dostupná antipsychotická liečba sa primárne sústreďuje na antagonistickú alebo parciálne agonistickú

aktivitu na D_2 receptoroch, pričom medzi jednotlivými antipsychotikami existujú rozdiely tak z hľadiska želaného efektu ako aj nežiaducich účinkov. Sústreďenie sa na D_2 receptory síce pomáha terapeuticky zvládať tzv. hyperaktívnu symptomatiku (pozitívne príznaky, agresivita), avšak antagonizmus D_2 receptorov so sebou prináša aj viaceré motorické (EPS) a endokrinologické vedľajšie účinky (hyperprolaktinémia). Uvedené nežiaduce účinky sú potenciálne dobre zvládnuteľné mechanizmom parciálnej agonizácie na D_2 receptoroch. Znížením dopamínovej aktivity na D_3 receptoroch je možné rozšíriť spektrum terapeuticky ovplyvniteľných symptómov, teda pôsobením na D_3 receptory je možné upraviť tzv. hypoaktívnu symptomatiku vrátane úpravy kognície, motivácie a systému odmeny. Analýza štúdií s predominantne negatívnou symptomatikou preukázala, že len dve liečivá majú potvrdenú klinickú účinnosť na uvedené symptómy a to kariprazín a amisulprid, pričom účinok amisulpridu môže byť nepresne interpretovaný pre jeho antidepressívne pôsobenie, čo sa považuje za zlepšenie pseudošpecifického parametra v rámci sekundárnych negatívnych príznakov. Z tohto pohľadu najlepšia úroveň dôkazov je dostupná pre kariprazín, ktorý aj v priamej porovnávej štúdií prekonal riziperidón, bez rozdielu v ostatných pseudošpecifických parametroch, čo umožňuje interpretovať dosiahnutý výsledok ako účinok aj na primárne predominantne negatívne príznaky.

Stret záujmov: prvý autor sa zúčastnil vzdelávacieho podujatia podporovaného spoločnosťou Gedeon Richter.

Literatúra

1. Garnock-Jones KP. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. CNS Drugs. 2017;31(6):513-525. doi:10.1007/s40263-017-0442-z.

2. Pečeňák J. Základy neurofyziológie centrálneho nervového systému (vo vzťahu k mechanizmu účinku psychofarmák). In: Psychofarmakológia. 1. vydanie. Bratislava: Wolters Kluwer; 2016:672.
3. Frank A, Kiss DJ, Keseru GM, Stark H. Binding kinetics of cariprazine and aripiprazole at the dopamine D3 receptor. Sci Rep. 2018;8(1):12509. doi:10.1038/s41598-018-30794-y.
4. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. Pharmacol Rev. 2011;63(1):182-217. doi:10.1124/pr.110.002642.
5. Pečeňák J. Antipsychotiká. In: Psychofarmakológia. 1. vydanie. Bratislava: Wolters Kluwer; 2016:672.
6. Stahl SM. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes. CNS Spectr. 2017;22(5):375-384. doi:10.1017/S1092852917000608.
7. Drago F. The dopamine D3 receptor: From preclinical studies to the treatment of psychiatric disorders. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(9):1399-1400. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.07.025.
8. Lacroix LP, Ceolin L, Zocchi A, et al. Selective dopamine D3 receptor antagonists enhance cortical acetylcholine levels measured with high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry without anti-cholinesterases. J Neurosci Methods. 2006;157(1):25-31. doi:10.1016/j.jneumeth.2006.03.017.
9. Stahl SM. Dazzled by the dominions of dopamine: clinical roles of D3, D2, and D1 receptors. CNS Spectr. 2017;22(4):305-311. doi:10.1017/S1092852917000426.
10. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. Ther Adv Psychopharmacol. 2017;7(1):29-41. doi:10.1177/2045125316672136.
11. Tenjin T, Miyamoto S, Miyake N, et al. Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia. Hum Psychopharmacol. 2012;27(1):90-100. doi:10.1002/hup.1276.
12. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. January 2018. doi:10.1007/s00406-018-0869-3.
13. Arango C, Garibaldi G, Marder SR. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials. Schizophr Res. 2013;150(2-3):346-352. doi:10.1016/j.schres.2013.07.026.
14. Diefenderfer LA, Iuppa C. Brexpiprazole: A review of a new treatment option for schizophrenia and major depressive disorder. Ment Heal Clin. 2017;7(5):207-212. doi:10.9740/mhc.2017.09.207.
15. Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, et al. 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(1):39-50. doi:10.1017/S1092852917000220.
16. Roberts RJ, Findlay LJ, El-Mallakh PL, El-Mallakh RS. Update on schizophrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:1837-1842. doi:10.2147/NDT.S97616.
17. Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. 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. doi:10.1016/S0140-6736(17)30060-0.
18. Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ, et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. BMC Psychiatry. 2017;17(1):305. doi:10.1186/s12888-017-1459-z.
19. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. CNS Spectr. 2016;21(2):123-127. doi:10.1017/S1092852916000043.
20. Nakamura T, Kubota T, Iwakaji A, Imada M, Kapas M, Morio Y. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment). Drug Des Devel Ther. 2016;10:327-338. doi:10.2147/DDDT.S95100.

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA

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

