

## Brexpiprazole in the treatment of schizophrenia: pharmacology, efficacy, and side effects profile

### *Brexpiprazol w leczeniu schizofrenii: farmakologia, skuteczność kliniczna i profil działań niepożądanych*

Krzysztof Bogusz , Marcin Wojnar 

Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw, Poland;  
Katedra i Klinika Psychiatria, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

#### ABSTRACT

**Objectives.** This paper aims to review clinically relevant aspects of the current knowledge of brexpiprazole in the treatment of schizophrenia, particularly its pharmacological properties, efficacy in the treatment of exacerbations and maintenance of remission, as well as its side effects profile.

**Literature review.** Brexpiprazole is an antipsychotic drug that exhibits its effects mainly through partial agonism of D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> dopamine receptors and 5-HT<sub>1A</sub>

serotonin receptors; it also has antagonistic effects against 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, H<sub>1</sub> and M<sub>1</sub> receptors. It is metabolised mainly by CYP3A4 and CYP2D6 enzymes, excreted via the liver and the kidneys, and has a half-life of 96 hours. At doses of 2–4 mg/d, it is clinically effective in treating acute episodes of schizophrenia as it alleviates psychotic symptoms and improves psychosocial functioning. It also shows efficacy in maintenance treatment at doses of 1 to 4 mg/d, delaying relapse as compared to a placebo. Brexpiprazole is well tolerated by patients in both acute and maintenance treatment. It is characterised by a lack of effect on metabolic profile, prolactin levels, and QTc interval, as well as a small effect on body weight and a low risk of akathisia.

**Conclusions.** Brexpiprazole is an effective medication in the treatment of schizophrenia. Among other drugs, it is distinguished by its favourable side effect profile, especially by a lack of metabolic side effects. With its set of features, it expands the range of therapeutic options in schizophrenia.



Received: 29.11.2022  
Accepted: 9.01.2023

#### KEYWORDS:

- brexpiprazole
- schizophrenia
- pharmacotherapy

#### SŁOWA KLUCZOWE:

- brexpiprazol
- schizofrenia
- farmakoterapia

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Krzysztof Bogusz  
Katedra i Klinika Psychiatria I Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Szpital Nowowiejski  
ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa  
email: [krzysztof.bogusz@wum.edu.pl](mailto:krzysztof.bogusz@wum.edu.pl)

#### STRESZCZENIE

**Cel.** Celem pracy jest przegląd istotnych klinicznie aspektów aktualnej wiedzy na temat brexpiprazolu w leczeniu schizofrenii – szczególnie jego właściwości farmakologicznych, skuteczności w leczeniu zaostrzeń i działania podtrzymującego remisję, a także profilu działań niepożądanych.

**Przegląd piśmiennictwa.** Brekspiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym, który swoje działanie wykazuje głównie poprzez częściowy agonizm receptorów  $D_2$  i  $D_3$  dla dopaminy i  $5-HT_{1A}$  dla serotoniny; ma on również działanie antagonistyczne wobec receptorów  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2B}$ ,  $5-HT_7$ ,  $H_1$  oraz  $M_1$ . Metabolizowany jest głównie przez cytochromy CYP3A4 i CYP2D6, wydalany poprzez wątrobę i nerki, a jego czas półtrwania wynosi 96 godzin. W dawkach 2–4 mg/dobę jest skuteczny klinicznie w leczeniu zaostrzeń schizofrenii, łagodzi objawy psychotyczne i poprawia funkcjonowanie psychospołeczne. Wykazuje również skuteczność w leczeniu podtrzymującym w dawkach

od 1 do 4 mg/dobę, opóźniając nawrót choroby w stosunku do placebo. Brekspiprazol jest dobrze tolerowany przez pacjentów zarówno w leczeniu ostrym, jak i podtrzymującym. Charakteryzuje go brak wpływu na profil metaboliczny, poziom prolaktyny i odstęp QTc oraz niewielki wpływ na masę ciała i niskie ryzyko pojawienia się akatyzji.

**Wnioski.** Brekspiprazol jest skutecznym środkiem farmakologicznym w leczeniu schizofrenii. Spośród innych leków wyróżnia go korzystny profil działań niepożądanych, szczególnie metabolicznych. Dzięki swojemu zestawowi cech poszerza zakres możliwości terapeutycznych w leczeniu schizofrenii.

## Introduction

Schizophrenia is a chronic mental disorder with a diverse genetic and neurobiological origins. This disorder affects brain function in those affected by it. It has a complex set of symptoms, i.e., positive, such as delusions, hallucinations and thought disorders; negative, such as impoverished thinking and activity, autism, social isolation, or emotional shallowness; and cognitive, such as impaired memory, attention, planning, speed of information processing (Kahn *et al.*, 2015). Although its incidence is characterised by high geographic heterogeneity, it is estimated that worldwide the lifetime risk of developing it is approximately 0.5 to 1% (Kahn *et al.*, 2015; Saha *et al.*, 2005). In Poland, there are approximately 180,000 patients treated with this diagnosis, but taking into account those who are undiagnosed and those who refuse treatment, the actual number of people with schizophrenia is higher (Gałązka-Sobotka *et al.*, 2015). People with schizophrenia live nearly 20 years less than the rest of the population and suffer from reduced quality of life due to stigma, increased risk of somatic illness, treatment side effects, low independence, and chronically depressed mood (Kahn *et al.*, 2015).

The goal of schizophrenia treatment is to achieve not only symptomatic remission, in which we expect to see improvements in positive, negative, affective, and cognitive symptoms, but also functional remission, which enables greater patient independence, return to professional activities, and improved social relationships (Jarema and Wichniak, 2016).

The main treatment for schizophrenia has remained the administration of antipsychotic drugs (starting with chlorpromazine) for more than 60 years. However, they differ in their efficacy and their use is associated with the risk of nuisance side effects, such as drowsiness, extrapyramidal symptoms, weight gain, or akathisia (Huhn *et al.*, 2019). Despite appropriate treatment with several lines of neuroleptics, psychotic symptoms persist in about 40%

of patients; half of these patients improve with clozapine, but not all (Nucifora *et al.*, 2019). Therefore, there is still a need to seek new substances with a more favourable side-effect profile and increased efficacy, especially as regards negative symptoms and cognitive impairment.

One of the new psychotropic substances is brexpiprazole, an atypical antipsychotic drug developed by Otsuka Pharmaceuticals and being jointly developed with Lundbeck. Brexpiprazole was approved for the treatment of schizophrenia in adults in the United States in 2015 and in the European Union in 2018; it is also available in other countries around the world, including Japan (Frampton, 2019). Structurally and pharmacologically, it is similar to the previously synthesised aripiprazole and, similarly to it, exhibits its action through partial agonism of dopamine and serotonin receptors (Maeda *et al.*, 2014).

The underlying rationale for developing brexpiprazole was the hope that a change in receptor profile with similar clinical efficacy of the new drug would contribute to its better acceptability, especially in terms of akathisia and extrapyramidal symptoms (Frampton, 2019; Maeda *et al.*, 2014). This paper discusses the pharmacological properties of brexpiprazole, its clinical efficacy, and its side-effect profile. To achieve this purpose, the results of preclinical and clinical studies for brexpiprazole, as well as follow-up studies and systematic reviews, will be used.

## Literature review

### Pharmacodynamics and pharmacokinetics

Brexpiprazole belongs to the same class of partial dopamine agonists as aripiprazole or cariprazine. The drug most likely exhibits antipsychotic effects through partial agonism against dopamine  $D_2$  (Ki 0.3 nmol/L) and serotonin  $5-HT_{1A}$  (Ki 0.12 nmol/L) receptors and antagonism against serotonin  $5-HT_{2A}$  (Ki 0.47 nmol/L) receptors. It also shows antagonistic effect on  $\alpha_{1B/2C}$  noradrenergic receptors in

a similar affinity range ( $K_i$  0.17 and 0.59 nmol/L). In addition, it is a  $D_3$  receptor partial agonist ( $K_i$  1.3 nmol/L) and antagonist of 5-HT<sub>2B</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors ( $K_i$  1.9 and 3.7 nmol/L); it binds more weakly to  $\alpha_1A/1D$  noradrenergic receptors ( $K_i$  3.8 and 2.6 nmol/L). It also binds to histamine  $H_1$  receptors to a medium extent ( $K_i$  19 nmol/L) and to muscarinic M1 receptors to a very low extent (67% binding at 10  $\mu$ mol/L) (Maeda *et al.*, 2014).

Compared to aripiprazole, which has an intrinsic agonist activity for D2 receptors of 61%, brexpiprazole has 43%. This means that despite having a higher affinity for this receptor than aripiprazole, brexpiprazole achieves lower activity towards it. Brexpiprazole also has a stronger inhibitory effect on neurotransmitter systems involved in the regulation of psychomotor activity via  $H_1$  and  $\alpha_1$  receptors (Frankel and Schwartz, 2017; Kikuchi *et al.*, 2021; Maeda *et al.*, 2014). A comparison of the receptor affinity of brexpiprazole with aripiprazole and cariprazine is shown in Table 1.

Brexpiprazole reaches maximum serum concentration four hours after intake; bioavailability after oral administration is 95%. It binds to plasma proteins in more than 99%. Administration with or without a meal has no effect on pharmacokinetics. It reaches a steady state after 10–12 days of administration (Frankel and Schwartz, 2017). It is mainly metabolised by cytochromes CYP3A4 and CYP2D6 and is excreted in 60% in faeces and 26% in urine. Patients taking strong CYP3A4 inhibitors (e.g., erythromycin, itraconazole) or strong CYP2D6 inhibitors (e.g. bupropion, fluoxetine, paroxetine) have higher serum concentrations of brexpiprazole as do patients who have constitutionally reduced CYP2D6 activity. Simultaneous use of strong CYP2D6 inducers (e.g., rifampicin, glucocorticoids) reduces the serum concentration of brexpiprazole (Ishigooka *et al.*, 2018a).

No dose adjustment of brexpiprazole is necessary in patients over 65 years of age. In patients with hepatic disorders (Child-Pugh class B and C) and renal disorders

(creatinine clearance < 60 ml/min.), due to impaired metabolism, appropriate dose adjustment is required. It has a half-life of 96 hours, allowing it to be administered once a day (Mauri *et al.*, 2018).

### Clinical effectiveness in acute episodes

So far, brexpiprazole has been studied in five six-week international randomised clinical trials that evaluated the clinical effect of doses ranging from 0.25 to 5 mg. A total of 2106 patients with schizophrenia who were in the acute phase of their illness and required hospitalisation in a psychiatric unit setting took part in these studies. The primary endpoint was an improvement in symptoms as measured by the PANSS scale compared to baseline. Two of these studies included a comparison to another neuroleptic – aripiprazole or quetiapine, in addition to the comparison to a placebo group. A summary of clinical trials with brexpiprazole is presented in Table 2.

Brexpiprazole was more effective than placebo in reducing psychotic symptoms in a statistically significant manner in three studies, but at different doses in each, i.e., 2 and 4 mg in the VECTOR trial (Correll *et al.*, 2015), 4 mg in the BEACON trial (Kane *et al.*, 2015), and 2 mg in the NCT01451164 trial (Ishigooka *et al.*, 2018b). Other doses of the drug were also administered in these studies, which showed greater efficacy as compared to placebo, but these differences were not statistically significant. The therapeutic response rate (defined as  $\geq 30\%$  reduction in symptoms as measured by the PANSS scale or a score of 1–2 on the CGI-I scale) was significantly higher than the placebo for doses 2 and 4 mg in the VECTOR trial and 1 and 4 mg in the BEACON trial.

Study NCT00905307 (Correll *et al.*, 2016) compared brexpiprazole at different doses (0.25, 1, 2.5 and 5 mg) with placebo and aripiprazole as the active control. A statistically significant difference in symptom

**Table 1.** Comparison of the receptor affinity of brexpiprazole with aripiprazole and cariprazine and the properties of respective receptors K<sub>i</sub> values are given in nmol/L. EPS – extrapyramidal symptoms. Data from Frankel and Schwartz, 2017.

Receptor	Brexpiprazole	Aripiprazole	Cariprazine	Type	Clinical effect	Side effects
D <sub>2</sub>	0.30	0.34	0.49	partial agonism	antipsychotic	EPS, tardive dyskinesias, neuroleptic malignant syndrome, hyperprolactinaemia
D <sub>3</sub>	1.1	0.8	0.085	partial agonism	antipsychotic, mood-stabilising	
5-HT <sub>1A</sub>	0.12	1.7	2.6	partial agonism	antidepressant, anti-anxiety	
5-HT <sub>2A</sub>	0.47	3.4	18.8	antagonism	counteracting EPS	
5-HT <sub>2C</sub>	34	15	134	antagonism	antidepressant	
5-HT <sub>7</sub>	3.7	29	111	antagonism	antidepressant	
H <sub>1</sub>	19	61	23.2	antagonism	anti-anxiety, sleep-inducing	weight gain, sleepiness
M <sub>1</sub>	>1000	>1000	>1000	–	counteracting EPS	xerostomia, constipation, blurred vision, cognitive impairment, balance disorders

**Table 2.** Summary of randomised clinical trials for brexpiprazole in acute episodes of schizophrenia

Study	Group	N	Change on the PANSS scale			Response rate (%) <sup>a)</sup>
			Total	Positive symptoms	Negative symptoms	
<b>Single studies</b>						
VECTOR (Correll <i>et al.</i> , 2015)	BRE 2 mg	180	-20.73*	-6.57*	-4.02*	47.8*
	BRE 4 mg	178	-19.65*	-6.78*	-3.65*	46.1*
	PLB	178	-12.01	-4.35	-2.24	30.3
BEACON (Kane <i>et al.</i> , 2015)	BRE 1 mg	117	-16.90	-5.63	-2.92	43.6*
	BRE 2 mg	179	-16.61	-5.42	-2.91	38.6
	BRE 4 mg	181	-20.00*	-6.65*	-3.36*	49.7*
	PLB	180	-13.35	-4.95	-2.14	31.7
NCT00905307 (Correll <i>et al.</i> , 2016)	BRE 0.25 mg	41	-12.41	-4.11	-3.02	41.5
	BRE 1±0.5 mg	88	-21.98	-7.06	-4.70	58.0
	BRE 2.5±0.5 mg	90	-19.00	-6.20	-4.59	46.7
	BRE 5±0.5 mg	92	-21.73	-6.99	-4.92	52.2
	ARY 15 mg	50	-20.97	-7.58	-4.37	60.0
	PLB	93	-17.28	-5.7	-4.03	50.5
NCT01451164 (Ishigooka <i>et al.</i> , 2018b)	BRE 1 mg	112	-8.26	-2.22	-2.34	16.1
	BRE 2 mg	113	-14.95*	-4.32	-3.48*	25.7
	BRE 4 mg	109	-11.49	-3.15	-3.24	24.8
	PLB	113	-7.63	-3.69	-1.20	20.4
LIGHTHOUSE (Marder <i>et al.</i> , 2020)	BRE 2–4 mg	150	-20.00	-7.0	-3.7	48.7
	QUE 400–800 mg	150	-24.00*	-8.1	-4.5	62.7
	PLB	159	-15.9	-5.4	-3.1	32.1
<b>Combined analyses</b>						
BEACON + VECTOR (Correll <i>et al.</i> , 2016)	BRE 2 mg	361	-18.79*	-6.06*	-3.51*	43.2*
	BRE 4 mg	361	-20.01*	-6.76*	-3.59*	47.9*
	PLB	362	-13.33	-4.74	-2.31	31.0
BEACON + VECTOR + LIGHTHOUSE (Marder <i>et al.</i> , 2017)	BRE 2–4 mg	872	-20.10*	no available data	no available data	44.3*
	PLB	521	-14.3	no available data	no available data	30.0

ARY – aripiprazole, BRE – brexpiprazole, PLB – placebo, QUE – quetiapine, \* – statistically significant difference compared to placebo ( $p < 0.05$ ),

<sup>a)</sup> Defined as  $\geq 30\%$  reduction of symptoms on the PANSS scale relative to baseline or a score of 1–2 on the CGI-I scale.

reduction was not achieved for any of the substances tested, including aripiprazole. In the LIGHTHOUSE study (Marder *et al.*, 2020) comparing brexpiprazole on a flexible dosing regime (2–4 mg) to similarly dosed quetiapine (400–800 mg) and placebo, only quetiapine scored statistically better than placebo. The authors of the study suggest that this was a consequence of the high response to placebo, as well as incomplete blinding of the study in patients taking quetiapine as a result of their experiencing characteristic adverse effects. This resulted in patients taking quetiapine being more strongly convinced of its positive effects on their symptoms than those in the group taking brexpiprazole. In clinical trials of psychotropic drugs, an increased response to a placebo is a common phenomenon, due to the nature of the psychiatric disorders themselves, the expectations of the medication taken and the high level of medical care and psychological support provided to trial participants.

Subsequent pooled analyses of these trials with greater statistical power showed that both the use of either 2 or 4 mg doses (Correll *et al.*, 2016) and flexible dosing of 2–4 mg of brexpiprazole (Marder *et al.*, 2017) resulted in significantly greater improvement in schizophrenia symptoms than placebo.

A 2019 network meta-analysis compared the efficacy of 32 oral antipsychotics on overall symptom improvement, change in positive and negative symptoms and social functioning, among other measures. In terms of overall symptom reduction, brexpiprazole ranked alongside most other neuroleptics, being less effective only as compared to clozapine, amisulpride, olanzapine, and risperidone.

In contrast, a more recent meta-analysis comparing the efficacy of brexpiprazole with aripiprazole in an acute episode of schizophrenia based on 13 studies with a total population of 3740 patients found that both substances had a higher response rate than placebo (RR 0.84), with no significant differences between the two (Kishi *et al.*, 2020).

### Clinical effectiveness in maintenance treatment

The efficacy of brexpiprazole in maintaining remission in schizophrenia has been tested in one randomised study. This was the EQUATOR study, which monitored 97 patients taking brexpiprazole at a flexible dose of 1–4 mg and 105 patients taking a placebo for 52 weeks (Fleischhacker *et al.*, 2016). Brexpiprazole has been shown to significantly delay the time to relapse. By the end of the study, relapse had occurred in 38.5% of patients taking a placebo and in 13.5% of patients taking brexpiprazole.

The results of the open-label extensions of the LIGHTHOUSE (Kane *et al.*, 2016) and NCT01456897 (Ishigooka *et al.*, 2018c) studies and the results of the ZENITH study which is an extension of the BEACON, VECTOR, and EQUATOR studies (Forbes *et al.*, 2018) support the evaluation of brexpiprazole as an effective drug for maintenance therapy. During week 52 of the ZENITH study, the mean PANSS score improved by 12.2 points from baseline. This improvement occurred both in patients previously treated with brexpiprazole or placebo and in previously untreated patients. A statistically significant effect on cognitive improvement (effect size 0.3) measured by the CogState test was also observed among patients from the EQUATOR study.

In a network meta-analysis evaluating the efficacy of 32 oral and extended-release antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia, brexpiprazole ranked 26<sup>th</sup> out of 30 in terms of relapse risk (Schneider-Thoma *et al.*, 2022). In a study evaluating the cost-effectiveness of six months of treatment

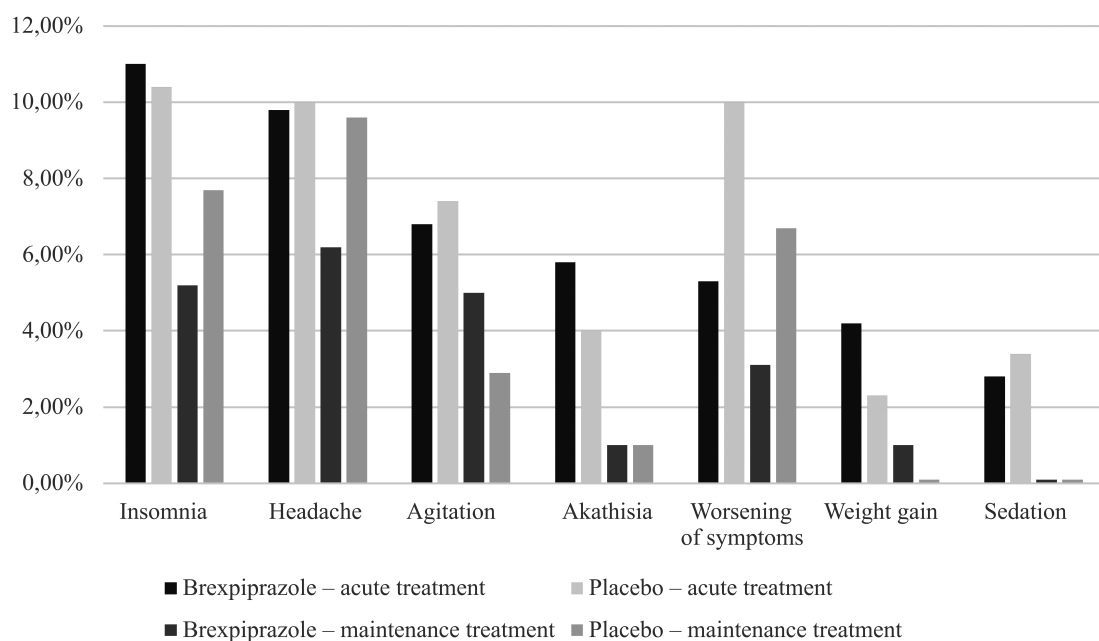
for people with schizophrenia with brexpiprazole, cariprazine, or lurasidone, brexpiprazole was found to be the most clinically effective and least expensive treatment option (Aigbogun *et al.*, 2018).

### Side effects

Brexpiprazole at doses of 1–4 mg daily was generally well tolerated among patients with schizophrenia in both acute episode treatment and maintenance therapy studies (Fleischhacker *et al.*, 2016; Forbes *et al.*, 2018; Ishigooka *et al.*, 2018c; Marder *et al.*, 2017). The most common adverse effects occurring in more than 2% of patients were insomnia, headache, agitation, akathisia, worsening of symptoms of the underlying disease, weight gain, and drowsiness. Most side effects were of mild to moderate severity.

In the BEACON, VECTOR, and LIGHTHOUSE studies, comprising a total of 1411 patients and lasting six weeks (Marder *et al.*, 2017), 7.9% of participants in the brexpiprazole group discontinued treatment due to adverse effects, compared with 12.2% in the placebo group. In the one-year randomised EQUATOR study examining 201 patients (Fleischhacker *et al.*, 2016), discontinuation of therapy occurred in 5.2% and 11.5% of patients, respectively. This indicates good tolerability of brexpiprazole and a low risk of side effects. Details of the frequency of side effects are given in Figure 1.

Akathisia, the most common extrapyramidal side effect, occurred similarly frequently in the brexpiprazole and placebo groups, both in the short-term study (5.8% vs. 4.0%) and in the long-term study (1% each). It occurred



**Figure 1.** Comparison of the most common side effects after brexpiprazole in the acute phase and maintenance treatment. Percentages indicate the proportion of patients experiencing a given side effect. Data from: Fleischhacker *et al.*, 2016 and Marder *et al.*, 2017.

mainly in the first three weeks of treatment and was associated with an increase in dosage, suggesting a quantitative correlation (Frampton, 2019). Importantly, the incidence of akathisia among those taking brexpiprazole was about twice as low as those taking aripiprazole and cariprazine (13 and 14%, respectively); two other antipsychotics with a similar mechanism of action (Frankel and Schwartz, 2017).

Changes in metabolic parameters, such as total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, and glucose were clinically insignificant and occurred to the same extent in patients taking a placebo. Nevertheless, taking brexpiprazole for 6 weeks resulted in an average weight gain of 0.8 kg more than in the placebo group. However, in a long-term study, a decrease in patient weight was observed in both the brexpiprazole and placebo groups (Marder *et al.*, 2017). A meta-analysis comparing the effects of 18 antipsychotics on metabolic function found brexpiprazole to be associated with the lowest burden and to be one of the drugs of choice in patients at increased risk of developing metabolic complications (Pillinger *et al.*, 2020).

Also, in terms of changes in prolactin levels and QT interval length and the occurrence of anticholinergic symptoms, no significant differences were observed as compared to the placebo group and these were not clinically significant (Frampton, 2019; Marder *et al.*, 2017). Among the antipsychotics studied in the network meta-analysis, brexpiprazole ranked second from last out of 14 in terms of QTc interval prolongation (-1.46 ms) and last among all 32 antipsychotics studied in terms of anticholinergic symptoms with an RR of 0.72 compared to placebo (Huhn *et al.*, 2019).

## Conclusions

Analysing the available results together, it can be concluded that brexpiprazole at a dose of 2–4 mg per day is an effective treatment for acute episodes of schizophrenia. In maintenance treatment, where the aim

is to maintain remission, brexpiprazole at a dose of 1 to 4 mg per day has been shown to be more effective than a placebo. A major limitation of the ability to assess the efficacy of brexpiprazole is the small number of studies directly comparing it with other antipsychotics. A meta-analysis comparing its efficacy with that of aripiprazole indicates that the two drugs are similarly effective in terms of treatment response in acute episodes of schizophrenia (Kishi *et al.*, 2020).

Brexpiprazole stands out for its favourable side-effect profile; this is best seen in its lack of effect on the metabolic profile, prolactin levels, and QTc interval. Also, in the case of akathisia, the drug is relatively well tolerated, inducing it twice as rarely as aripiprazole and cariprazine. It is one of the few antipsychotics that does not cause significant akathisia without causing drowsiness (Citrome, 2017). Its good tolerability makes it one of the first choices for patients at risk of metabolic complications, weight gain, and extrapyramidal symptoms (Pillinger *et al.*, 2020; Weiss *et al.*, 2018).

A limitation in understanding brexpiprazole is still the small number of studies, especially comparing it directly with other antipsychotics. Little is yet known about its effect and tolerability in specific populations, such as people over 65 or under 18 years of age, pregnant women, and people with addictions or comorbidities.

Brexpiprazole is an antipsychotic drug with a relatively new mechanism of action, which involves partial agonism of the receptors for dopamine and serotonin. It is effective both in treating acute episodes of schizophrenia and in maintaining remission, where its effect is similar to that of aripiprazole or slightly weaker. It is distinguished from other drugs by its favourable side-effect profile, notably its lack of significant effects on the metabolic profile, prolactin levels and QTc interval; it also has relatively little effect on body weight and is associated with twice the risk of akathisia than aripiprazole or cariprazine. With its set of features, it expands the range of therapeutic options in the treatment of schizophrenia. ■

## Wprowadzenie

Schizofrenia jest przewlekłym zaburzeniem psychicznym o różnorodnym podłożu genetycznym i neurobiologicznym. Zaburzenie to wpływa na funkcjonowanie mózgu u osób nim obciążonych. W przebiegu schizofrenii występuje złożony zespół objawów: pozytywnych, takich jak urojenia, omamy i zaburzenia myślenia; negatywnych, takich jak zubożenie myślenia i aktywności, autyzm, izolacja społeczna czy spłylenie emocjonalne; oraz poznawczych, takich jak zaburzenia pamięci, uwagi, planowania, szybkości przetwarzania informacji (Kahn

*et al.*, 2015). Chociaż jej występowanie charakteryzuje wysoka niejednorodność geograficzna, szacuje się, że na całym świecie ryzyko jej rozwoju w ciągu całego życia wynosi w przybliżeniu od 0,5 do 1% (Kahn *et al.*, 2015; Saha *et al.*, 2005). W Polsce pacjentów leczonych z tym rozpoznaniem jest około 180 tys., jednak biorąc po uwagę osoby niezdiagnozowane oraz odmawiające leczenia, rzeczywista liczba osób ze schizofrenią jest wyższa (Gałązka-Sobotka *et al.*, 2015). Osoby ze schizofrenią żyją blisko 20 lat krócej niż reszta populacji i cierpią z powodu obniżonej jakości życia spowodowanej stygmatyzacją, zwiększonym ryzykiem chorób somatycznych, działaniami

niepożądanymi leczenia, niską samodzielnością oraz przewlekłym obniżeniem nastroju (Kahn *et al.*, 2015).

Celem leczenia schizofrenii jest osiągnięcie nie tylko remisji objawowej, w której oczekujemy uzyskania poprawy w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych, afektywnych i poznawczych, ale też remisji funkcjonalnej, która umożliwi większą autonomię pacjenta, powrót do aktywności zawodowej oraz poprawę relacji społecznych (Jarema i Wichniak, 2016).

Główną metodą leczenia schizofrenii pozostaje od ponad 60 lat podawanie leków przeciwpsychotycznych (począwszy od chloropromazyny). Różnią się one jednak między sobą pod względem efektywności, a ich stosowanie wiąże się z ryzykiem uciążliwych działań niepożądanych, takich jak senność, objawy pozapiramidowe, przyrost masy ciała czy akatyzya (Huhn *et al.*, 2019). Mimo właściwego leczenia kilkoma liniami neuroleptyków u około 40% pacjentów w dalszym ciągu utrzymują się objawy psychotyczne; u połowy z nich poprawę przynosi klozapina, ale nie u wszystkich (Nucifora *et al.*, 2019). Z tych powodów w dalszym ciągu istnieje potrzeba poszukiwania nowych substancji o bardziej korzystnym profilu działań niepożądanych i zwiększonej skuteczności, szczególnie jeśli chodzi o objawy negatywne i zaburzenia poznawcze.

Jedną z nowych substancji psychotropowych jest brekspiprazol, atypowy lek przeciwpsychotyczny opracowany przez Otsuka Pharmaceuticals i rozwijany wspólnie z firmą Lundbeck. Brekspiprazol został dopuszczony w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych w 2015 roku, w Unii Europejskiej w 2018 roku; dostępny jest również w innych krajach na świecie, w tym w Japonii (Frampton, 2019). Strukturalnie i farmakologicznie jest on podobny do wcześniej zsyntetyzowanego aripiprazolu i tak jak on swoje działanie wykazuje poprzez częściowy agonizm receptorów dopaminowych i serotoninowych (Maeda *et al.*, 2014).

Przesłanką do opracowania brekspiprazolu była nadzieja, że zmiana profilu receptorowego przy podobnej skuteczności klinicznej nowego leku przyczyni się do jego lepszej tolerancji, zwłaszcza w zakresie akatyzyi i objawów pozapiramidowych (Frampton, 2019; Maeda *et al.*, 2014). W niniejszej pracy omówione zostaną właściwości farmakologiczne brekspiprazolu, jego kliniczna efektywność oraz profil działań niepożądanych. Wykorzystane w tym celu zostaną wyniki badań przedklinicznych i klinicznych dla brekspiprazolu oraz badań uzupełniających i przeglądów systematycznych.

## Przegląd piśmiennictwa

### Farmakodynamika i farmakokinetyka

Brekspiprazol należy do tej samej klasy częściowych agonistów dopaminy co aripiprazol czy karpiprazyna. Lek działa przeciwpsychotycznie najprawdopodobniej

poprzez częściowy agonizm wobec receptorów dopaminowych  $D_2$  (Ki 0,3 nmol/L) i serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub> (Ki 0,12 nmol/L) oraz antagonizm wobec receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2A</sub> (Ki 0,47 nmol/L). Wykazuje on również aktywność antagonistyczną do receptorów noradrenergicznych  $\alpha_{1B/2C}$  w podobnym zakresie powinowactwa (Ki 0,17 i 0,59 nmol/L). Ponadto jest on częściowym agonistą receptora  $D_3$  (Ki 1,3 nmol/L) i antagonistą receptorów 5-HT<sub>2B</sub> i 5-HT<sub>7</sub> (Ki 1,9 i 3,7 nmol/L); słabiej wiąże się z receptorami noradrenergicznymi  $\alpha_{1A/1D}$  (Ki 3,8 i 2,6 nmol/L). W średnim stopniu wiąże się również z receptorami histaminowymi  $H_1$  (Ki 19 nmol/L), a w bardzo małym z muskarynowymi  $M_1$  (67% wiązania przy 10  $\mu$ mol/L) (Maeda *et al.*, 2014).

W porównaniu z aripiprazolem, którego wewnętrzna aktywność agonistyczna dla receptorów  $D_2$  wynosi 61%, brekspiprazol wykazuje ją na poziomie 43%. Oznacza to, że pomimo większego powinowactwa do tego receptora niż aripiprazol, brekspiprazol osiąga wobec niego niższą aktywność. Brekspiprazol ma również silniejszy hamujący wpływ na układy neuroprzekaznikowe związane z regulacją aktywności psychoruchowej poprzez receptory  $H_1$  i  $\alpha_1$  (Frankel i Schwartz, 2017; Kikuchi *et al.*, 2021; Maeda *et al.*, 2014). Porównanie powinowactwa receptorowego brekspiprazolu z aripiprazolem i karpiprazyną przedstawiono w tabeli 1.

Brekspiprazol osiąga maksymalne stężenie w surowicy po czterech godzinach od przyjęcia; biodostępność po podaniu doustnym wynosi 95%. W ponad 99% wiąże się z białkami osocza. Podanie z posiłkiem lub bez posiłku nie ma wpływu na farmakokinetykę. Stan stacjonarny osiąga po 10–12 dniach podawania (Frankel i Schwartz, 2017). Metabolizowany jest głównie przez cytochromy CYP3A4 i CYP2D6, wydalanany jest natomiast w 60% z kałem i w 26% z moczem. U pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4 (np. erytromycynę, itrakonazol) lub silne inhibitory CYP2D6 (np. bupropion, fluoksetynę, paroksetynę) stężenie brekspiprazolu w surowicy jest wyższe, podobnie jak u pacjentów, którzy mają konstytucjonalnie obniżoną aktywność CYP2D6. Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP2D6 (np. ryfampicyna, glikokortykoidy) obniża stężenie brekspiprazolu w surowicy (Ishigooka *et al.*, 2018a).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki brekspiprazolu u osób powyżej 65. roku życia. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg skali Childa-Pugha) oraz zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik klirensu kreatyniny < 60 ml/min) z uwagi na upośledzenie jego metabolizmu konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawki. Jego czas półtrwania wynosi 96 godzin, co pozwala na podawanie raz dziennie (Mauri *et al.*, 2018).

### Efektywność kliniczna w ostrych epizodach

Jak dotąd brekspiprazol został przebadany w pięciu sześciotygodniowych międzynarodowych badaniach

**Tabela 1.** Porównanie powinowactwa receptorowego brekspiprazolu z aripiprazolem i kariprazyną oraz właściwości poszczególnych receptorów. Wartości K<sub>i</sub> podano w nmol/L. OP – objawy pozapiramidowe. Dane za: Frankel i Schwartz, 2017

Receptor	Brekspiprazol	Aripiprazol	Kariprazyna	Rodzaj	Efekt kliniczny	Działanie uboczne
D <sub>2</sub>	0,30	0,34	0,49	częściowy agonizm	przeciwpowodowy	OP, późne dyskinezy, złośliwy zespół neuroleptyczny, hiperprolaktynemia
D <sub>3</sub>	1,1	0,8	0,085	częściowy agonizm	przeciwpowodowy, stabilizujący nastrój	
5-HT <sub>1A</sub>	0,12	1,7	2,6	częściowy agonizm	przeciwdepresyjny, przeciwlękowy	
5-HT <sub>2A</sub>	0,47	3,4	18,8	antagonizm	przeciwdziałający OP	
5-HT <sub>2C</sub>	34	15	134	antagonizm	przeciwdepresyjny	
5-HT <sub>7</sub>	3,7	29	111	antagonizm	przeciwdepresyjny	
H <sub>1</sub>	19	61	23,2	antagonizm	przeciwlękowy, nasenny	przyrost masy ciała, senność
M <sub>1</sub>	>1000	>1000	>1000	–	przeciwdziałający OP	kserostomia, zaparcia, nieostre widzenie, zaburzenia poznawcze, zaburzenia równowagi

klinicznych z randomizacją, w których oceniano efekt kliniczny dawek od 0,25 do 5 mg. Łącznie w tych badaniach wzięto udział 2106 pacjentów ze schizofrenią będących w fazie ostrej choroby, którzy wymagali hospitalizacji w warunkach oddziału psychiatrycznego. Głównym punktem końcowym była poprawa w zakresie objawów mierzonych skalą PANSS w stosunku do wartości wyjściowej. W dwóch z tych badań oprócz porównania do grupy placebo uwzględniono również porównanie do innego neuroleptyku: aripiprazolu lub kwetiapiny. Podsumowanie badań klinicznych z brekspiprazolem przedstawiono w tabeli 2.

Brekspiprazol okazał się skuteczniejszy od placebo w zmniejszaniu objawów psychotycznych w sposób statystycznie istotny w trzech badaniach, jednak w każdym z nich w różnych dawkach: 2 i 4 mg w badaniu VECTOR (Correll *et al.*, 2015), 4 mg w badaniu BEACON (Kane *et al.*, 2015) i 2 mg w badaniu NCT01451164 (Ishigooka *et al.*, 2018b). W badaniach tych stosowano również inne dawki leku, które wykazywały większą skuteczność w porównaniu z placebo, jednak nie były to różnice istotne statystycznie. Wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej (definiowany jako  $\geq 30\%$  zmniejszenie objawów mierzonych skalą PANSS albo wynik 1–2 w skali CGI-I) był istotnie wyższy od placebo dla dawek 2 i 4 mg w badaniu VECTOR oraz 1 i 4 mg w badaniu BEACON.

W badaniu NCT00905307 (Correll *et al.*, 2016) porównywano brekspiprazol w różnych dawkach (0,25, 1, 2,5 oraz 5 mg) z placebo i aripiprazolem jako aktywną kontrolą. Dla żadnej z badanych substancji nie udało się osiągnąć istotnie statystycznej różnicy w zakresie obniżenia objawów, również w przypadku aripiprazolu. W badaniu LIGHTHOUSE (Marder *et al.*, 2020) porównującym brekspiprazol w elastycznym schemacie dawkowania (2–4 mg) do podobnie dawkowanej kwetiapiny (400–800 mg) i placebo jedynie kwetiapina uzyskała

wynik statystycznie lepszy od placebo. Autorzy badania sugerują, że było to następstwem wysokiej odpowiedzi dla placebo, jak również niepełnego zaślepienia badania u pacjentów przyjmujących kwetiapinę w wyniku doświadczenia przez nich charakterystycznych objawów niepożądanych. Spowodowało to, że pacjenci przyjmujący kwetiapinę byli silniej przekonani o jej pozytywnym wpływie na ich objawy niż badani z grupy przyjmującej brekspiprazol. W badaniach klinicznych leków psychotropowych wzmożona odpowiedź na placebo jest powszechnym zjawiskiem, wynikającym ze specyfiki samych zaburzeń psychicznych, oczekiwań wobec przyjmowanych leków oraz wysokiego poziomu opieki medycznej i wsparcia psychologicznego udzielanych uczestnikom badań.

Późniejsze łączone analizy tych badań o większej mocy statystycznej wykazały, że zarówno stosowanie dawek 2 albo 4 mg (Correll *et al.*, 2016), jak i elastyczne dawkowanie 2–4 mg brekspiprazolu (Marder *et al.*, 2017) przynosi istotnie większą poprawę w zakresie objawów schizofrenii niż placebo.

W metaanalizie sieciowej z 2019 roku porównano skuteczność 32 doustnych leków przeciwpowodowych, między innymi w zakresie ogólnej poprawy objawowej, zmiany w objawach pozytywnych i negatywnych oraz w funkcjonowaniu społecznym. Brekspiprazol uplasował się pod względem ogólnej redukcji objawów razem z większością pozostałych neuroleptyków, będąc mniej skutecznym jedynie od klozapiny, amisulprydu, olanzapiny i risperidonu.

Z kolei w nowszej metaanalizie, porównującej skuteczność brekspiprazolu z aripiprazolem w ostrym epizodzie schizofrenii na podstawie 13 badań z łączną populacją 3740 pacjentów, stwierdzono, że obie substancje charakteryzuje wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie niż placebo (RR 0,84), nie ma natomiast istotnych różnic pomiędzy nimi (Kishi *et al.*, 2020).



**Tabela 2.** Podsumowanie badań klinicznych z randomizacją dla brekspiprazolu w ostrych epizodach schizofrenii

Badanie	Grupa	N	Zmiana w skali PANSS			Wskaźnik odpowiedzi (%) <sup>a)</sup>
			Ogółem	Objawy pozytywne	Objawy negatywne	
<b>Badania pojedyncze</b>						
VECTOR (Correll <i>et al.</i> , 2015)	BRE 2 mg	180	-20,73*	-6,57*	-4,02*	47,8*
	BRE 4 mg	178	-19,65*	-6,78*	-3,65*	46,1*
	PLB	178	-12,01	-4,35	-2,24	30,3
BEACON (Kane <i>et al.</i> , 2015)	BRE 1 mg	117	-16,90	-5,63	-2,92	43,6*
	BRE 2 mg	179	-16,61	-5,42	-2,91	38,6
	BRE 4 mg	181	-20,00*	-6,65*	-3,36*	49,7*
	PLB	180	-13,35	-4,95	-2,14	31,7
NCT00905307 (Correll <i>et al.</i> , 2016)	BRE 0,25 mg	41	-12,41	-4,11	-3,02	41,5
	BRE 1±0,5 mg	88	-21,98	-7,06	-4,70	58,0
	BRE 2,5±0,5 mg	90	-19,00	-6,20	-4,59	46,7
	BRE 5±0,5 mg	92	-21,73	-6,99	-4,92	52,2
	ARY 15 mg	50	-20,97	-7,58	-4,37	60,0
	PLB	93	-17,28	-5,7	-4,03	50,5
NCT01451164 (Ishigooka <i>et al.</i> , 2018b)	BRE 1 mg	112	-8,26	-2,22	-2,34	16,1
	BRE 2 mg	113	-14,95*	-4,32	-3,48*	25,7
	BRE 4 mg	109	-11,49	-3,15	-3,24	24,8
	PLB	113	-7,63	-3,69	-1,20	20,4
LIGHTHOUSE (Marder <i>et al.</i> , 2020)	BRE 2–4 mg	150	-20,00	-7,0	-3,7	48,7
	QUE 400–800 mg	150	-24,00*	-8,1	-4,5	62,7
	PLB	159	-15,9	-5,4	-3,1	32,1
<b>Analizy łączone</b>						
BEACON + VECTOR (Correll <i>et al.</i> , 2016)	BRE 2 mg	361	-18,79*	-6,06*	-3,51*	43,2*
	BRE 4 mg	361	-20,01*	-6,76*	-3,59*	47,9*
	PLB	362	-13,33	-4,74	-2,31	31,0
BEACON + VECTOR + LIGHTHOUSE (Marder <i>et al.</i> , 2017)	BRE 2–4 mg	872	-20,10*	brak danych	brak danych	44,3*
	PLB	521	-14,3	brak danych	brak danych	30,0

ARY – aripiprazol, BRE – brekspiprazol, PLB – placebo, QUE – kwetiapina, \* – różnica statystycznie istotna względem placebo ( $p < 0,05$ ),

<sup>a)</sup> Definiowany jako  $\geq 30\%$  zmniejszenie się objawów w skali PANSS względem wartości wyjściowej albo wynik 1–2 w skali CGI-I

### Efektywność kliniczna w leczeniu podtrzymującym

Skuteczność brekspiprazolu w utrzymaniu remisji w schizofrenii została sprawdzona w jednym badaniu z randomizacją. Było to badanie EQUATOR, w którym przez 52 tygodnie obserwowano 97 pacjentów przyjmujących brekspiprazol w elastycznej dawce 1–4 mg oraz 105 pacjentów przyjmujących placebo (Fleischhacker *et al.*, 2016). Wykazano, że brekspiprazol znacząco opóźnia czas do nawrotu choroby: do czasu zakończenia badania nawrót wystąpił u 38,5% pacjentów przyjmujących placebo i u 13,5% pacjentów przyjmujących brekspiprazol.

Wyniki badań otwartych będących przedłużeniem badań LIGHTHOUSE (Kane *et al.*, 2016) i NCT01456897 (Ishigooka *et al.*, 2018c) oraz wyniki badania ZENITH będącego przedłużeniem badań BEACON, VECTOR i EQUATOR (Forbes *et al.*, 2018) wspierają ocenę brekspiprazolu jako skutecznego leku w terapii podtrzymującej. W 52. tygodniu badania ZENITH średni wynik

w skali PANSS uległ poprawie o 12,2 punktu w stosunku do wartości wyjściowej; poprawa ta nastąpiła zarówno u pacjentów wcześniej leczonych brekspiprazolem lub placebo, jak i u osób wcześniej nieleczonych. Wśród pacjentów z badania EQUATOR zaobserwowano również statystycznie istotny wpływ na poprawę funkcji poznawczych (wielkość efektu 0,3) mierzonych badaniem CogState.

W metaanalizie sieciowej oceniającej skuteczność 32 leków przeciwpsychotycznych w formie doustnej i o przedłużonym uwalnianiu stosowanych w leczeniu podtrzymującym osób dorosłych ze schizofrenią brekspiprazol uplasował się na miejscu 26. z 30 pod względem ryzyka nawrotu choroby (Schneider-Thoma *et al.*, 2022). W badaniu oceniającym efektywność kosztową sześciomiesięcznego leczenia osób ze schizofrenią brekspiprazolem, karpiprazyną lub lurazidonem brekspiprazol okazał się najbardziej efektywną klinicznie i najtańszą opcją terapeutyczną (Aigbogun *et al.*, 2018).

## Działania niepożądane

Brekspiprazol w dawkach 1–4 mg na dobę był ogólnie dobrze tolerowany wśród pacjentów ze schizofrenią, zarówno w badaniach dotyczących leczenia ostrych epizodów, jak i w terapii podtrzymującej (Fleischhacker *et al.*, 2016; Forbes *et al.*, 2018; Ishigooka *et al.*, 2018c; Marder *et al.*, 2017). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u ponad 2% pacjentów były: bezsenność, ból głowy, pobudzenie, akatyzyja, pogorszenie objawów choroby podstawowej, przyrost masy ciała oraz senność. Większość działań niepożądanych miała lekkie lub umiarkowane nasilenie.

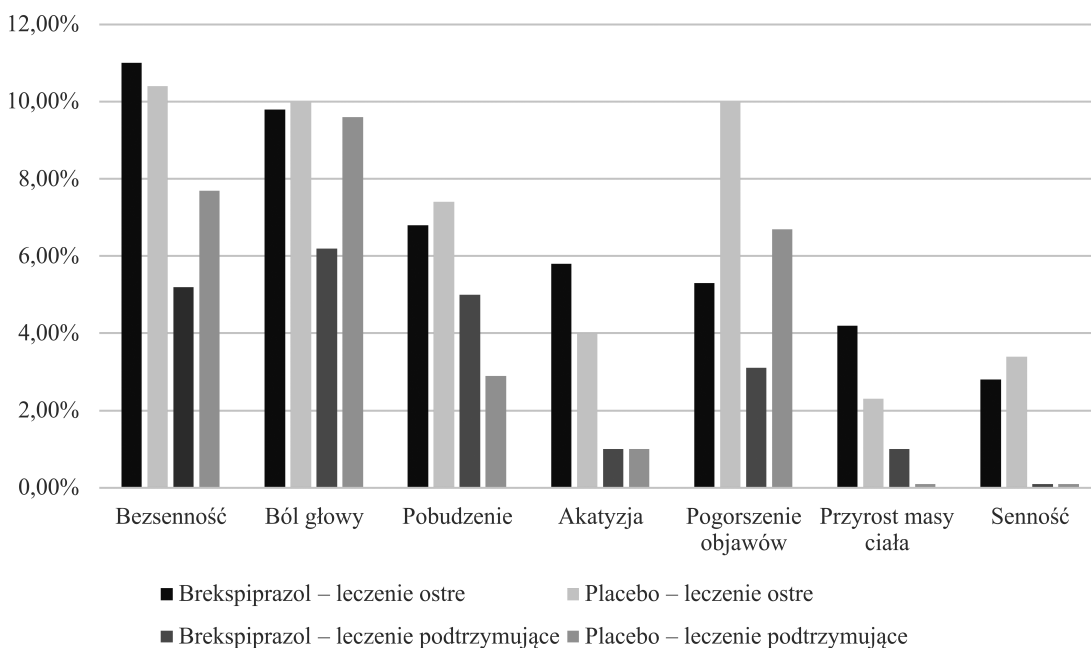
W badaniach BEACON, VECTOR i LIGHTHOUSE, skupiających łącznie 1411 pacjentów i trwających 6 tygodni (Marder *et al.*, 2017), w grupie przyjmującej brekspiprazol z powodu działań niepożądanych leczenia zaprzestało 7,9% uczestników, podczas gdy w grupie przyjmującej placebo leczenie przerwało 12,2% pacjentów. W rocznym randomizowanym badaniu EQUATOR badającym 201 pacjentów (Fleischhacker *et al.*, 2016) do przerwania terapii doszło u odpowiednio 5,2% i 11,5% pacjentów. Wskazuje to na dobrą tolerancję brekspiprazolu i niewielkie ryzyko działań niepożądanych. Szczegółowe dane dotyczące częstości działań niepożądanych podano na rycinie 1.

Akatyzyja, najczęściej występujące pozapiramidowe działanie niepożądane, pojawiała się podobnie często w grupie przyjmującej brekspiprazol i w grupie placebo, zarówno w badaniach krótkoterminowych (5,8% vs. 4,0%), jak i w badaniu długoterminowym (po 1%).

Występowała głównie w trzech pierwszych tygodniach leczenia i związana była ze zwiększeniem dawki, co sugeruje zależność ilościową (Frampton, 2019). Co istotne, częstość akatyzyji wśród osób przyjmujących brekspiprazol była około dwukrotnie niższa niż u przyjmujących aripiprazol i kariprazynę (odpowiednio 13 i 14%), dwa inne leki przeciwpsychotyczne o podobnym mechanizmie działania (Frankel i Schwartz, 2017).

Zmiany w poziomie parametrów metabolicznych, takich jak cholesterol całkowity, HDL, LDL, trójglicerydy i glukoza, były klinicznie nieistotne i występowały w takim samym stopniu u pacjentów przyjmujących placebo. Mimo to przyjmowanie brekspiprazolu przez okres 6 tygodni skutkowało przyrostem masy ciała średnio o 0,8 kg większym niż w grupie placebo. Jednak w badaniu długookresowym zarówno w grupie brekspiprazolu, jak i placebo obserwowano spadek masy ciała pacjentów (Marder *et al.*, 2017). W metaanalizie porównującej wpływ 18 leków przeciwpsychotycznych na funkcje metaboliczne stwierdzono, że brekspiprazol wiąże się z najmniejszym obciążeniem i jest jednym z leków z wyboru u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań metabolicznych (Pillinger *et al.*, 2020).

Również pod względem zmian w stężeniu prolaktyny i długości odstępu QT oraz występowania objawów antycholinergicznym nie zaobserwowano istotnych różnic w porównaniu z grupą placebo i nie były one znaczące klinicznie (Frampton, 2019; Marder *et al.*, 2017). Wśród przebadanych w metaanalizie sieciowej leków przeciwpsychotycznych brekspiprazol zajął 2. od



**Rycina 1.** Porównanie najczęściej występujących objawów niepożądanych po brekspiprazolu w leczeniu ostrej fazy i podtrzymującym. Procenty oznaczają proporcję pacjentów doświadczających danego objawu niepożądanego. Dane za: Fleischhacker *et al.*, 2016 oraz Marder *et al.*, 2017.

końca miejsce na 14 pod względem wydłużenia odstępu QTc (-1,46 ms) i ostatnie miejsce wśród wszystkich 32 przebadanych leków przeciwpsychotycznych pod kątem występowania objawów antycholinergicznyc z RR 0,72 względem placebo (Huhn *et al.*, 2019).

## Wnioski

Analizując dostępne wyniki łącznie, można stwierdzić, że brexpiprazol w dawce 2–4 mg na dobę jest skutecznym lekiem w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii. W leczeniu podtrzymującym, tam, gdzie celem jest utrzymanie remisji, brexpiprazol w dawce od 1 do 4 mg na dobę okazał się skuteczniejszy od placebo. Dużym ograniczeniem możliwości oceny skuteczności brexpiprazolu jest mała ilość badań bezpośrednio porównujących go z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Metaanaliza porównująca jego skuteczność ze skutecznością aripiprazolu wskazuje, że oba te leki są podobnie skuteczne pod względem odpowiedzi na leczenie w ostrych epizodach schizofrenii (Kishi *et al.*, 2020).

Brexpiprazol wyróżnia się korzystnym profilem działań niepożądanych; najlepiej widoczne jest to w braku oddziaływania na profil metaboliczny, poziom prolaktyny i odstęp QTc. Również w przypadku akatyzi lek jest stosunkowo dobrze tolerowany – wywołuje ją dwukrotnie rzadziej w porównaniu z aripiprazolem i kariprazyną.

Jest on jednym z niewielu leków przeciwpsychotycznych, które nie wywołują znaczącej akatyzi, nie powodując jednocześnie senności (Citrome, 2017). Jego dobra tolerancja sprawia, że jest on jednym z pierwszych wyborów dla pacjentów narażonych na powikłania metaboliczne, przyrost masy ciała i objawy pozapiramidowe (Pillinger *et al.*, 2020; Weiss *et al.*, 2018).

Ograniczeniem dla wiedzy o brexpiprazolu jest nadal mała ilość badań, szczególnie zestawiających go bezpośrednio z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Niewiele jeszcze wiadomo o jego działaniu i tolerancji w specyficznych populacjach, takich jak osoby powyżej 65. lub poniżej 18. roku życia, kobiety w ciąży, osoby z uzależnieniami czy też z chorobami współistniejącymi.

Brexpiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym o stosunkowo nowym mechanizmie działania – który polega na częściowym agonizmie receptorów dla dopaminy i serotoniny. Jest on skuteczny zarówno w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii, jak i w podtrzymywaniu remisji, gdzie jego działanie jest podobne do działania aripiprazolu lub nieco słabsze. Spośród innych leków wyróżnia go korzystny profil działań niepożądanych, zwłaszcza brak istotnego wpływu na profil metaboliczny, stężenie prolaktyny i odstęp QTc; ma on też stosunkowo niewielki wpływ na masę ciała i wiąże się z dwukrotnie mniejszym ryzykiem akatyzi niż aripiprazol czy kariprazyna. Dzięki swojemu zestawowi cech poszerza zakres możliwości terapeutycznych w leczeniu schizofrenii. ■

Conflict of interest non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów.

This article was prepared with the support of Lundbeck in the form of a research grant. / Artykuł opracowano przy wsparciu firmy Lundbeck w postaci grantu naukowego.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## References / Piśmiennictwo

1. Aigbogun MS, Liu S, Kamat SA, Sapin C, Duhig AM, Citrome L. Relapse prevention: a cost-effectiveness analysis of brexpiprazole treatment in adult patients with schizophrenia in the USA. *Clin Outcomes Res* 2018; 10: 443–56.
2. Citrome L. Activating and sedating adverse effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: Absolute risk increase and number needed to harm. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37: 138–47.
3. Correll CU, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C. *et al.* Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophr Res* 2016; 174: 82–92.
4. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD *et al.* Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 870–80.
5. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD *et al.* Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 20: 11–21.
6. Forbes A, Hobart M, Ouyang J, Shi L, Pfister S, Hakala M. A Long-term, open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as maintenance treatment in adults with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018; 21: 433–41.
7. Frampton JE. Brexpiprazole: A review in schizophrenia. *Drugs* 2019; 79: 189–200.
8. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017; 7: 29–41.
9. Gałązka-Sobotka M, Gryglewicz J, Gierczyński J, Wrona W, Karczewicz E, Zalewska H. *et al.* Schizofrenia – analiza

- kosztów społecznych i ekonomicznych. *Psychiatria* 2015; 12: 17–46.
10. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* 2019; 394: 939–51.
  11. Ishigooka J, Iwashita S, Higashi K, Liew EL, Tadori Y. Pharmacokinetics and safety of brexpiprazole following multiple-dose administration to Japanese patients with schizophrenia. *J Clin. Pharmacol* 2018; 58: 74–80. (a)
  12. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study: Brexpiprazole for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 72: 692–700. (b)
  13. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: A 52-week, open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 72: 445–53. (c)
  14. Jarema M, Wichniak A. Long-acting aripiprazole in the treatment of schizophrenia; practical aspects. *Pharmacother Psychiatry Neurol* 2016; 32: 145–56.
  15. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD *et al.* Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primer* 2015; 1: 15067.
  16. Kane JM, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C *et al.* Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016; 174: 93–8.
  17. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 164: 127–35.
  18. Kikuchi T, Maeda K, Suzuki M, Hirose T, Futamura T, McQuade RD. Discovery research and development history of the dopamine D2 receptor partial agonists, aripiprazole and brexpiprazole. *Neuropsychopharmacol Rep* 2021; 41: 134–43.
  19. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Iwata N. Aripiprazole vs. brexpiprazole for acute schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl.)* 2020; 237: 1459–70.
  20. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T. *et al.* Brexpiprazole I: In vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350: 589–604.
  21. Marder SR, Eriksson H, Zhao Y, Hobart M. Post hoc analysis of a randomised, placebo-controlled, active-reference 6-week study of brexpiprazole in acute schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr* 2020; 32: 153–58.
  22. Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK, Zhang P, Ouyang J, Weiller E *et al.* Brexpiprazole in patients with schizophrenia: overview of short- and long-term phase 3 controlled studies. *Acta Neuropsychiatr* 2017; 29: 278–90.
  23. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I *et al.* Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: An update. *Clin. Pharmacokinet.* 2018; 57: 1493–528.
  24. Nucifora FC, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis* 2019; 131: 104257.
  25. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G *et al.* Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 64–77.
  26. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2: e141.
  27. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* 2022; 399: 824–36.
  28. Weiss C, Weiller E, Baker RA, Duffy RA, Gwin KK, Zhang P. *et al.* The effects of brexpiprazole and aripiprazole on body weight as monotherapy in patients with schizophrenia and as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder: an analysis of short-term and long-term studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2018; 33: 255–60.