

Obsessive compulsive syndrome in a patient treated by cariprazine in the course of schizophrenia with predominantly negative symptoms

Zespół natręctw u pacjenta leczonego kariprazyną w przebiegu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi

Agnieszka Koźmin-Burzyńska¹, Maciej Matuszczyk² , Marek Krzystanek¹ 

- 1 Department and Clinic of Psychiatric Rehabilitation, Faculty of Medical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice;
Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii Dorosłych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- 2 Centrum Zdrowia Psychicznego Tychy, Medforum Sp. z o.o.

ABSTRACT

Objectives. The negative symptoms of schizophrenia pose a significant problem for both the patients and their surroundings, leading to impaired daily functioning. It is also a diagnostic and therapeutic challenge. A co-occurrence of obsessive-compulsive symptoms in the course of schizophrenia is a challenge in the selection of appropriate pharmacotherapy.

Case report. The following case study presents a gradual metamorphosis of symptoms and a way of functioning in a patient with a predominance of negative symptoms in schizophrenia under the influence of cariprazine, and the disclosure of previously unobserved thoughts and obsessive activities after modification of pharmacotherapy. The presented clinical case indicates that cariprazine is effective in the treatment of negative symptoms of schizophrenia and may cause secondary obsessive-compulsive symptoms.

Conclusions. In the case discussion, the authors point out that the possibility of obsessive-compulsive symptoms may relate to a group of antipsychotic drugs with antiserotonin activity.



Received: 15.12.2021
Accepted: 14.02.2022

KEYWORDS

- cariprazine
- negative symptoms
- obsessive-compulsive symptoms
- schizophrenia

SŁOWA KLUCZOWE

- kariprazyna
- objawy negatywne
- objawy obsesyjno-kompulsyjne
- schizofrenia

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Agnieszka Koźmin-Burzyńska
45/47 Ziołowa Str.
40-635 Katowice, Poland
phone: +48 668 832 334
email: kozminburzynska@gmail.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Objawy negatywne schizofrenii stanowią znaczący problem zarówno dla pacjenta, jak i jego otoczenia, prowadzą do upośledzenia jego codziennego funkcjonowania. Stanowią one także wyzwanie diagnostyczne oraz terapeutyczne. Współwystępowanie objawów obsesyjno-kompulsyjnych w przebiegu schizofrenii stanowi wyzwanie w zakresie doboru właściwej farmakoterapii.
Opis przypadku. W poniższym opisie przypadku przedstawiany stopniową metamorfozę objawów oraz sposobu funkcjonowania u pacjenta z przewagą objawów

negatywnych w schizofrenii, które to przemiany zaszły w efekcie stosowania kariprazyny. Po modyfikacji farmakoterapii ujawniły się wcześniej nieobserwowane myśli i czynności natrętne. Przedstawiony przypadek kliniczny wskazuje na skuteczność kariprazyny w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii oraz na możliwość

wywoływania wtórnych objawów obsesyjno-kompulsyjnych przez kariprazynę.

Komentarz. W dyskusji przypadku autorzy wskazują, że możliwość wystąpienia objawów obsesyjno-kompulsyjnych dotyczyć może grupy leków przeciwpsychotycznych o działaniu przeciwserotoninowym.

Introduction

The negative symptoms of schizophrenia present a major diagnostic problem and a difficult therapeutic challenge. The most common symptoms include the patient's social and emotional withdrawal, which is often disregarded by the family and interpreted as laziness (Szulc and Samachowiec, 2019). Over time, untreated negative symptoms lead to the impaired social functioning of the patient and thus necessitate greater family involvement for support, including in basic daily activities. Patients with predominant and persistent negative symptoms have a worse prognosis for treatment; they are more likely to be resistant to treatment (Bobes *et al.*, 2010).

According to the most recent recommendations of the Board of the Polish Psychiatric Association (Szulc *et al.*, 2019), a standard part of treatment for patients with schizophrenia should be the establishment of an individualised treatment plan to optimise therapy. It is also important to note the two populations of patients – those with negative symptoms and those with prevalent and persistent negative symptoms. For the latter group of patients, cariprazine has been recommended, showing an advantage over other second-generation antipsychotics in reducing negative symptoms (Krause *et al.*, 2018). The advantage of cariprazine in terms of symptomatic improvement is also supported by studies comparing cariprazine with risperidone used in monotherapy (Németh *et al.*, 2017).

Another difficult challenge in the diagnosis and treatment of patients with schizophrenia is their frequent comorbidity with other psychiatric disorders. According to Tezenas du Montcel *et al.* (2019), approximately 30% of people with schizophrenia have obsessive-compulsive symptoms (OCS). According to the researchers, patients with schizoaffective syndrome have significantly more severe depressive symptoms and a greater tendency towards suicide and more severe psychotic symptoms, indirectly leading to poorer social functioning. It has also been shown that the group of patients with schizophrenia with accompanying OCS symptoms have higher levels of anxiety and more depressed mood as compared to the group without OCS. Because of these determinants, failure to diagnose obsessive-compulsive disorder (OCD) in schizophrenia may result in inappropriate

pharmacological management and a lower likelihood of patient improvement (Bener *et al.*, 2018).

This paper sought to present the case of a patient treated with cariprazine for negative symptoms of schizophrenia with coexisting OCD.

Case study

A nineteen-year-old patient, an only child, treated psychiatrically since the age of 5, initially on an outpatient basis, due to autism spectrum symptoms. At the age of 8, he was first hospitalised psychiatrically in the Child Psychiatry Unit due to increased tendencies towards social isolation, apathy, anhedonia, and a tendency to schematically perform basic household tasks, which worried his parents. He was diagnosed with schizophrenia of another kind at the time.

Between 2016 and 2017, he was hospitalised four times (with a diagnosis of schizophrenic disorder) for exacerbation of symptoms with increased erratic behaviour and periodic active and passive aggression towards his parents. The treatment was repeatedly modified during hospitalisation, with the patient taking olanzapine up to 20 mg/d, aripiprazole 15 mg/d, clomipramine 75 mg/d, risperidone 4 mg/d, levomepromazine 50 mg/d, and sertraline up to 200 mg/d. He was eventually discharged with a diagnosis of residual schizophrenia. He was initially maintained on olanzapine 20 mg/d and fluoxetine 20 mg/d as a continuation of treatment in the mental health clinic (MHC), and then treatment was modified over the next 2 years with an extended-release injection of risperidone at 37.5 mg/2 weeks and pregabalin at a daily dose of up to 150 mg. The patient became assessed as severely disabled in 2017, which has been maintained to date. The patient had no history of somatic burden, and the results of the basic examinations were always within normal limits.

For the first visit in September 2019 to the MHC, the patient was accompanied by his parents (the family provided documentation to date – the diagnosis was verified). The reason for the admission was the difficulty in functioning independently. The examination revealed increased deficit symptoms in the form of poverty of speech, difficulty concentrating attention, and psychomotor retardation with declarative sleepiness most of

the day. He did not spontaneously utter delusions and he also denied having hallucinations. During the visit, the patient spontaneously asked his father to help him gather his thoughts and find answers to questions. According to his parents, the patient was socially withdrawn, showed no interest in interacting with peers, was passive, and lacked the motivation to act. Despite receiving one-to-one tuition, he did not participate in lessons. He was receiving olanzapine 20mg/d, pregabalin 150mg/d, and fluoxetine 20 mg/d.

After taking a pharmacological history, pharmacotherapy was modified, i.e. the dose of olanzapine was gradually reduced to 10 mg/d and pregabalin to 75 mg/d, while fluoxetine was maintained at 20 mg/d.

At the follow-up visit (October 2019), the patient continued to report a subjective lack of improvement, but the patient's parents noted less daytime sleepiness. Symptoms of apathy, anhedonia and lack of motivation and spontaneous activity persisted. During the visit, the patient was drowsy, slowed down, and seemed uninterested in contact. He also did not reveal psychotic symptoms. At that time, another modification of pharmacotherapy was decided - fluoxetine was discontinued, the dose of olanzapine was reduced to 5 mg/d, and pregabalin was maintained at 75 mg/d.

At the next visit, one month later, in November 2019, due to a slight improvement in functioning (less sleepiness, better appetite), it was decided to introduce cariprazine at an initial dose of 1.5 mg/d. Pregabalin was also discontinued. Before treatment, the patient was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Table 1).

After 2 weeks, the dose of cariprazine was increased to a target dose of 3 mg/d and olanzapine was discontinued. Weekly follow-up phone calls to the patient were conducted during this period. Over the course of 3 months of using cariprazine at a dose of 3 mg/d, the patient became progressively more active - he resumed one-to-one tuition, reported feeling more active, and the family observed greater motivation to engage in independent activities.

At the follow-up visit to the MHC in February 2020, another assessment with the PANSS scale was performed (Table 1). The patient maintained vivid contact, was periodically overly petulant in his statements, had difficulty controlling his emotions, and also uttered delusions of reference and grandiosity. The history showed that the patient also occasionally experienced visual hallucinations. Parents further noted shortened night-time sleep and high daytime activity, as well as decreased appetite and a weight loss of approximately 9 kg since the last visit. They were also concerned about ritualistic obtrusive activities, mainly related to cleanliness; the patient also forced the family to perform them. The cariprazine dose of 3 mg/d was maintained for another 3 weeks.

Another treatment modification was decided due to the epidemiological situation related to the COVID-19

pandemic and the distress felt by the patient because of it. It led to an increase in the patient's symptoms of anxiety and intrusive thoughts and activities confirmed by the patient's parents in the objective interview. For this reason, olanzapine at a dose of 5 mg/d was reintroduced and a slight improvement in appetite and sleep was achieved after one week.

Subsequently, as the epidemic grew and the problem was widely covered by the media, the patient's anxiety increased, and his intrusive cleaning habits intensified (washing his hands and body up to a dozen times a day). The dose of cariprazine was then reduced to 1.5 mg/d, and olanzapine was maintained at the same dose of 5 mg/d. Contact was still maintained in the form of telephone visits. Already one week after this modification of pharmacotherapy, the patient declared a reduction in OCD symptoms, which was also confirmed by the parents.

At the next follow-up visit (May 2020), the patient was already maintaining good verbal contact - he calmly talked about what he does at home. There was a significant improvement in his OCD symptoms. They occurred infrequently and only occasionally affected his daily functioning. The patient continued to confirm the presence of fear of contamination/infection, and periodically because of this, even difficulties in taking the medication without a prior ritual of hand and body washing. Bringing up the topic of the epidemic continued to cause anxiety and manipulative distress in the patient. In addition, he had a persistent delay in his sleep phase, which led to difficulties in conducting online visits (as he slept through a good part of the day). The patient no longer exhibited any positive symptoms. However, there were spontaneous symptoms of irritability and verbal aggression in situations where limits were placed on him, and responsibilities were imposed by his parents. At the time of the visit, the PANSS survey was carried out (Table 1).

Table 1. Test result using the PANSS scale

| PANSS scale | Survey before inclusion of cariprazine | Survey at 3 months after inclusion of cariprazine | Survey at 6 months after inclusion of cariprazine |
|----------------|--|---|---|
| Subscale P | 7 | 18 | 10 |
| Subscale N | 22 | 11 | 12 |
| Subscale O | 35 | 37 | 25 |
| Subscale S | 3 | 8 | 6 |
| Overall result | 67 | 74 | 53 |

Commentary

The case described herein demonstrates the effectiveness of cariprazine in treating the negative symptoms of schizophrenia. Previous meta-analyses have already

demonstrated that not all second-generation antipsychotics are effective in treating the negative symptoms of schizophrenia (Leucht *et al.*, 2009). Therefore, because of the significant deficits in functioning in patients diagnosed with residual schizophrenia, there remains a need to identify antipsychotic medications with proven efficacy in the treatment of negative symptoms. One such medicine is cariprazine, which potential efficacy in the treatment of negative symptoms and cognitive deficits was first demonstrated in experimental studies and later confirmed in clinical trials, not only in the treatment of positive symptoms but also in the treatment of negative symptoms (Neill *et al.*, 2016; Misiak *et al.*, 2018). One recent meta-analysis on the efficacy of antipsychotics for the treatment of negative symptoms, which analysed the results of 21 clinical trials involving 3,451 patients, found that amisulpride was the most effective medication for the treatment of negative symptoms in schizophrenia (Krause *et al.*, 2018). Single studies have also confirmed the greater efficacy of cariprazine, olanzapine, and quetiapine as compared to risperidone; however, as the authors point out, the cariprazine results are from a producer-sponsored study. The need for further research on the efficacy of cariprazine in schizophrenia with dominant negative symptoms justifies publishing even single cases documenting the drug's effect on negative symptoms.

Although OCD symptoms often co-occur with schizophrenia, there are few reports in the literature of their adequate and effective pharmacotherapy. Kokurcan and Nazlı (2020) believe that neuroleptics with lower antiserotonin effects are better at reducing both psychotic and OCD symptoms in patients with comorbidity of OCD and schizophrenia. In the study, the authors mainly refer to patients who were treated with aripiprazole, amisulpride, paliperidone, or olanzapine. Interestingly, other studies (e.g. Poyurovsky *et al.*, 2004; Schirmbeck and Zink, 2013) indicate that up to 70% of schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics

with antiserotonin effects, such as clozapine, olanzapine, and risperidone, may develop secondary OCD symptoms. Thus, it is possible that second-generation antipsychotics themselves may directly or indirectly induce obsession symptoms in patients (Grillault Laroche & Grillault, 2016; Lykouras *et al.*, 2003; Vázquez-Bourgon *et al.*, 2014).

The patient, whose case is described herein, has never been diagnosed with OCD – there is no description of OCD symptoms/diagnosis of depression in childhood in the medical records provided by the family or in the direct interview with the family. In his early teens, he was only observed to have a tendency to schematically perform basic household tasks, which was diagnosed as an autism spectrum disorder. As his schizophrenic disorder progressed, there was a change in his behaviour until negative symptoms eventually predominated. Improvement in negative symptoms was not achieved until cariprazine was discontinued; however, when administered at 3 mg/d, the patient developed OCD symptoms. Their severity increased with the increase in the dose of cariprazine used in the patient as monotherapy. It is worth noting that the distress associated with the epidemic danger that began in Poland was also significant in terms of the severity of the patient's anxiety and OCD symptoms.

The presented case of the emergence of secondary OCD symptoms is similar to a recently published case report of a 26-year-old male with schizophrenic disorder who achieved a stable one-year remission of symptoms as a result of long-acting injection of paliperidone and who developed OCD symptoms during paliperidone treatment (De Berardis *et al.*, 2020). Interestingly, in this case, they resolved with the addition of cariprazine. It is noteworthy that in both cases stabilisation of OCD symptoms was achieved by adding a second neuroleptic – in the case presented here by adding low-dose olanzapine to cariprazine. The case we present here provides further support for the clinical hypothesis that second-generation antipsychotics can cause secondary OCD symptoms. ■

Wstęp

Objawy negatywne schizofrenii stanowią poważny problem diagnostyczny oraz trudne wyzwanie terapeutyczne. Do najczęstszych symptomów należą wycofanie społeczne i emocjonalne pacjenta, co bywa często bagatelizowane przez rodzinę i interpretowane jako lenistwo (Szulc i Samachowiec, 2019). Z czasem nieleczone objawy negatywne prowadzą do upośledzenia funkcjonowania społecznego chorego, i tym samym powodują konieczność większego zaangażowania rodziny w zakresie wsparcia, także w podstawowych codziennych czynnościach.

U pacjentów z przeważającymi i utrwalonymi objawami negatywnymi gorsze jest rokowanie co do leczenia – częściej charakteryzuje ich oporność na leczenie (Bobes i wsp., 2010).

Według najnowszych rekomendacji Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (Szulc i wsp., 2019) standardowym elementem leczenia pacjentów chorych na schizofrenię powinno być ustalenie indywidualnego planu leczenia, tak aby zoptymalizować terapię. Istotne jest również zwrócenie uwagi na dwie populacje chorych – tych z objawami negatywnymi oraz tych z przeważającymi i przetrwałymi objawami

negatywnymi. Dla tej drugiej grupy pacjentów rekomendację uzyskała kariprazyna, która w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji wykazuje przewagę w zakresie redukcji objawów negatywnych (Krause i wsp., 2018). Przewagę kariprazyny w zakresie poprawy objawowej potwierdzają również badania porównawcze kariprazyny z risperidonem, stosowanymi w monoterapii (Németh i wsp., 2017).

Kolejnym trudnym wyzwaniem w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów ze schizofrenią jest częsta w ich wypadku współchorobowość z innymi zaburzeniami psychicznymi. Jak podają Tezenas du Montcel i wsp. (2019), u ok 30% osób chorujących na schizofrenię występują objawy obsesyjno-kompulsyjne (ang. *obsessive-compulsive symptoms*, OCS). Według badaczy, u pacjentów z zespołem schizoobsesyjnym istotnie bardziej nasilają się objawy depresyjne oraz występuje większa tendencja do samobójstw oraz bardziej nasilone objawy psychotyczne, prowadzące pośrednio do gorszego funkcjonowania społecznego. Wykazano również, że w grupie pacjentów chorujących na schizofrenię z towarzyszącymi objawami OCS wyższy jest poziom lęku, a nastrój bardziej obniżony – w porównaniu z grupą bez OCS. Z powodu tych uwarunkowań nierozpoznanie OCD (ang. *obsessive-compulsive disorder*) w schizofrenii może skutkować niewłaściwym postępowaniem farmakologicznym oraz mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy u pacjenta (Bener i wsp., 2018).

Celem pracy była prezentacja przypadku pacjenta leczonego kariprazyną z powodu objawów negatywnych schizofrenii ze współistniejącymi OCD.

Opis przypadku

Dziewiętnastoletni pacjent, jednak, leczony od ok. 5 r.ż. psychiatrycznie, początkowo w trybie ambulatoryjnym – z powodu objawów ze spektrum autyzmu. W wieku 8 lat był on po raz pierwszy hospitalizowany psychiatrycznie w Oddziale Psychiatrii Dziecięcej w związku z nasileniem tendencji do izolacji społecznej, apatii, anhedonii oraz skłonności do schematycznego wykonywania podstawowych czynności domowych, co zaniepokoiło rodziców. Rozpoznano wówczas u niego schizofrenię innego rodzaju.

W latach 2016–2017 był czterokrotnie hospitalizowany (z rozpoznaniem zaburzeń schizofrenicznych) z powodu zaostrzenia objawów z nasileniem zachowań dziwacznych oraz okresowo agresji czynnej i biernej w stosunku do rodziców. W trakcie hospitalizacji wielokrotnie modyfikowano leczenie – pacjent przyjmował olanzapinę do 20 mg/d, aripiprazol 15 mg/d, klomipraminę 75 mg/d, risperidon 4 mg/d, lewomepromazynę 50 mg/d oraz sertralinę do 200 mg/d. Ostatecznie został wypisany z rozpoznaniem schizofrenii rezydualnej. Jako kontynuację leczenia w poradni zdrowia psychicznego

(PZP) początkowo utrzymano u niego stosowanie olanzapiny 20 mg/d oraz fluoksetyny 20 mg/d, a następnie przez kolejne 2 lata modyfikowano leczenie – stosowano risperidon w iniekcji o przedłużonym uwalnianiu w dawce 37,5 mg/2 tyg. i pregabalinę w dawce dobowej do 150 mg. Pacjent w 2017 r. otrzymał orzeczenie o niepełnosprawności w stopniu znacznym, które utrzymano do dzisiaj. W wywiadzie nie stwierdzono u pacjenta żadnych obciążeń somatycznych, a wyniki badań podstawowych zawsze były w granicach normy.

Na pierwszą wizytę we wrześniu 2019 r. w PZP pacjent zgłosił się w towarzystwie rodziców (rodzina dostarczyła dotychczasową dokumentację – zweryfikowano rozpoznanie). Powodem zgłoszenia były trudności w samodzielnym funkcjonowaniu. W badaniu stwierdzono nasilone objawy deficytowe w postaci zubożenia mowy, trudności w koncentracji uwagi oraz spowolnienie psychoruchowe z deklaratywną sennością przez większą część doby. Urojeń spontanicznie nie wypowiadał, zaprzeczał również omamom. W czasie wizyty pacjent spontanicznie prosił ojca o pomoc w zebraniu myśli i znalezieniu odpowiedzi na pytania. W ocenie rodziców pacjent był wycofany społecznie, nie przejawiał zainteresowania kontaktem z rówieśnikami, był bierny i nie miał motywacji do działania. Pomimo uzyskanego nauczania indywidualnego nie uczestniczył on w lekcjach. Przyjmował olanzapinę 20 mg/d, pregabalinę 150mg/d oraz fluoksetynę 20 mg/d.

Po zebraniu wywiadu farmakologicznego zmodyfikowano farmakoterapię – stopniowo zmniejszono dawkę olanzapiny do 10 mg/d oraz pregabalinę do 75 mg/d, a utrzymano fluoksetynę w dawce 20 mg/d.

Podczas wizyty kontrolnej (październik 2019 r.) pacjent nadal zgłaszał subiektywny brak poprawy, natomiast rodzice pacjenta zwrócili uwagę na mniejszą senność w ciągu dnia. Nadal utrzymywały się objawy apatii, anhedonii oraz brak motywacji i spontanicznej aktywności. Podczas wizyty pacjent był senny, spowolniały, sprawiał wrażenie niezainteresowanego kontaktem. Nie ujawniał również objawów psychotycznych. Zdecydowano wówczas o kolejnej modyfikacji farmakoterapii – odstawiono fluoksetynę, zmniejszono dawkę olanzapiny do 5 mg/d i utrzymano pregabalinę w dawce 75 mg/d.

Podczas kolejnej wizyty, po miesiącu, w listopadzie 2019 r., w związku z niewielką poprawą w zakresie funkcjonowania (mniejsza senność, lepszy apetyt, postanowiono wprowadzić do leczenia kariprazynę w dawce początkowej 1,5 mg/d. Odstawiono również pregabalinę. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta wykonano badanie skalą PANSS (ang. Positive and Negative Syndrome Scale), (tabela 1).

Po 2 tygodniach dawkę kariprazyny zwiększono do dawki docelowej 3 mg/d i odstawiono olanzapinę. W tym okresie prowadzono cotygodniowe kontrolne telewizyty telefoniczne u pacjenta. W czasie 3-miesięcznego stosowania kariprazyny w dawce 3 mg/d pacjent stał się

stopniowo bardziej aktywny – podjął ponownie naukę w trybie indywidualnym, deklarował poczucie większej aktywności, a rodzina obserwowała większą motywację do podejmowania samodzielnych aktywności.

Podczas wizyty kontrolnej w PZP w lutym 2020 r. przeprowadzono kolejne badanie skalą PANSS (tabela 1). Pacjent utrzymywał żywy kontakt, okresowo był zbyt drobiazgowy w wypowiedziach, miał trudności z kontrolowaniem emocji, wypowiadał również urojenia ksobne i wielkościowe. Z wywiadu można było dowiedzieć się, że pacjent sporadycznie doświadczał również omamów wzrokowych. Rodzice zwracali ponadto uwagę na skrócenie snu nocnego i dużą aktywność w ciągu dnia oraz zmniejszenie apetytu i zmniejszenie masy ciała o około 9 kg od ostatniej wizyty. Niepokoiły ich również rytualne czynności natrętne, związane głównie z czystością – pacjent także rodzinę zmuszał do ich wykonywania. Przez kolejne 3 tygodnie utrzymano dawkę kariprazyny 3 mg/d.

O kolejnej modyfikacji leczenia zdecydowano w związku z sytuacją epidemiologiczną związaną z pandemią COVID-19 i odczuwanym z tego powodu przez pacjenta dystresem. Doprowadził on do nasilenia u pacjenta objawów lęku oraz myśli i czynności natrętnych potwierdzonych przez rodziców pacjenta w wywiadzie obiektywnym. Z tego powodu wprowadzono do leczenia ponownie olanzapinę w dawce 5 mg/d i uzyskano po tygodniu niewielką poprawę w zakresie łaknienia oraz snu.

Następnie w związku z narastaniem epidemii i nagłaśnianiem problemu przez media wzrósł u pacjenta niepokój oraz nasiliły się czynności natrętne w zakresie czystości (mycie rąk i ciała do kilkunastu razy dziennie). Zmniejszono wówczas dawkę kariprazyny do 1,5 mg/d, a olanzapinę pozostawiono w tej samej dawce 5 mg/d. Nadal utrzymano kontakt w postaci wizyt telefonicznych. Już po tygodniu od tej modyfikacji farmakoterapii pacjent deklarował zmniejszenie objawów OCD, co potwierdzili również rodzice.

Podczas kolejnej wizyty kontrolnej (maj 2020 r.) pacjent utrzymywał już dobry kontakt słowny – spokojnie opowiadał o tym, czym zajmuje się w domu. Nastąpiła u niego radykalna poprawa w zakresie objawów OCD. Pojawiały się rzadko i tylko sporadycznie wpływały na jego codzienne funkcjonowanie. Pacjent potwierdzał nadal obecność lęku przed zabrudzeniem/zakażeniem, a okresowo z tego powodu nawet trudności z przyjmowaniem leków bez uprzedniego rytuału mycia rąk i ciała. Poruszanie tematu epidemii nadal wywoływało u pacjenta lęk i niepokój manipulacyjny. Ponadto utrzymywało się u niego opóźnienie fazy snu, co prowadziło do trudności w prowadzeniu wizyt online (gdyż przespiał sporą część dnia). Pacjent nie zdradzał już żadnych objawów wytwórczych. Spontanicznie występowały jednak objawy irytacji i agresji słownej w sytuacjach stawiania mu granic i nakładania przez rodziców obowiązków. W czasie wizyty wykonano badanie PANSS (tabela 1).

Tabela 1. Wynik badania skalą PANSS

| Skala PANSS | Badanie przed włączeniem kariprazyny | Badanie po 3 miesiącach od włączenia kariprazyny | Badanie po 6 miesiącach od włączenia kariprazyny |
|-----------------|--------------------------------------|--|--|
| Podskala P | 7 | 18 | 10 |
| Podskala N | 22 | 11 | 12 |
| Podskala O | 35 | 37 | 25 |
| Podskala S | 3 | 8 | 6 |
| Wynik całkowity | 67 | 74 | 53 |

Komentarz

Opisany tu przypadek pokazuje skuteczność kariprazyny w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii. Już wcześniejsze metaanalizy dowiodły, że nie wszystkie leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji są skuteczne w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii (Leucht i wsp., 2009). Dlatego też – z powodu znacznego deficytu funkcjonowania u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii rezydualnej – nadal istnieje potrzeba identyfikacji leków przeciwpsychotycznych o potwierdzonej skuteczności w leczeniu objawów negatywnych. Jednym z takich leków jest kariprazyna, której potencjalna skuteczność w leczeniu objawów negatywnych i deficytów poznawczych została najpierw wykazana w badaniach eksperymentalnych, a potem potwierdzona w badaniach klinicznych, nie tylko w leczeniu objawów wytwórczych, ale również w leczeniu objawów negatywnych (Neill i wsp., 2016; Misiak i wsp., 2018). W jednej z najnowszych metaanaliz dotyczących skuteczności leków przeciwpsychotycznych w leczeniu objawów negatywnych, w której analizowano wyniki 21 badań klinicznych, obejmujących 3451 pacjentów, wykazano, że najskuteczniejszym lekiem w leczeniu objawów negatywnych w schizofrenii jest amisulpryd (Krause i wsp., 2018). W pojedynczych badaniach potwierdzono również większą skuteczność kariprazyny, olanzapiny i kwetiapiny w stosunku do risperidonu, jednak, jak podkreślają autorzy, wyniki badania kariprazyny pochodzą z badania sponsorowanego przez producenta. Potrzeba prowadzenia dalszych badań nad skutecznością kariprazyny w schizofrenii z dominującymi objawami negatywnymi uzasadnia publikowanie nawet pojedynczych przypadków dokumentujących działanie leku na objawy negatywne.

Mimo że objawy OCD często współwystępują ze schizofrenią, w literaturze fachowej niewiele znajdziemy doniesień na temat adekwatnej i skutecznej ich farmakoterapii. Kokurcan i Nazlı (2020) uważają, że u pacjentów ze współchorobowością OCD i schizofrenii lepiej sprawdzają się w zakresie redukcji objawów zarówno psychotycznych, jak i OCD neuroleptyki o mniejszym wpływie

przeciwserotoninowym. W badaniach autorzy odnoszą się głównie do pacjentów, u których stosowano aripiprazol, amisulpryd, paliperidon lub olanzapinę. Co ciekawe, inne badania (np. Poyurovsky i wsp., 2004; Schirmbeck i Zink, 2013), wskazują, że nawet u 70% pacjentów ze schizofrenią leczonych lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji o działaniu przeciwserotoninowym, takimi jak kłozapina, olanzapina i risperidon, mogą rozwinąć się wtórne objawy OCD. Możliwe więc, że same leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji mogą bezpośrednio lub pośrednio indukować objawy obsesyjne u pacjentów (Grillault Laroche i Grillault, 2016; Lykouras *et al.*, 2003; Vázquez-Bourgon *et al.*, 2014).

U pacjenta, którego przypadek tu opisano, nigdy nie rozpoznawano OCD – brak opisu objawów OCD/rozpoznania depresji w dzieciństwie, w dostarczonej przez rodzinę dokumentacji medycznej oraz bezpośrednim wywiadzie z rodziną. We wczesnej młodości obserwowano u niego jedynie skłonności do schematycznego wykonywania podstawowych czynności domowych, które rozpoznawano jako zaburzenia ze spektrum autyzmu. W miarę rozwoju zaburzeń schizofrenicznych nastąpiła u niego zmiana zachowania, aż w końcu przeważyły objawy negatywne. Poprawę w zakresie objawów negatywnych

uzyskano dopiero po wyłączeniu kariprazyny; jednak przy podawaniu jej w dawce 3 mg/d u pacjenta ujawniły się objawy OCD. Ich nasilenie wzrosło wraz ze zwiększeniem dawki kariprazyny, stosowanej u pacjenta w monoterapii. Warto podkreślić, że istotne znaczenie w zakresie nasilenia niepokoju pacjenta i objawów OCD miał również dystres związany z rozpoczynającym się w Polsce stanem zagrożenia epidemicznego.

Prezentowany przypadek pojawienia się wtórnych objawów OCD jest podobny do niedawno opublikowanego opisu przypadku 26-letniego mężczyzny z zaburzeniami schizofrenicznymi, u którego uzyskano stabilną roczną remisję objawów w efekcie stosowania paliperidonu w postaci długodziałającej iniekcji i u którego w czasie kuracji paliperidonem rozwinęły się objawy OCD (De Berardis i wsp., 2020). Co ciekawe, w tym przypadku ustąpiły one po dodaniu kariprazyny. Warto zwrócić uwagę, że w obu przypadkach stabilizację objawów OCD uzyskano przez dodanie drugiego neuroleptyku – w prezentowanym tutaj przypadku przez dodanie do kariprazyny małej dawki olanzapiny. Przedstawiony przez nas przypadek jest kolejnym argumentem za hipotezą kliniczną, która mówi, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji mogą powodować wtórne objawy OCD. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

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

- Bener A, Dafeeah EE, Abou-Saleh MT, Bhugra D, Ventriglio A. Schizophrenia and co-morbid obsessive - compulsive disorder: Clinical characteristics. *Asian J Psychiatr* 2018; 37: 80-84.
- Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J; CLAMORS Study Collaborative Group. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(3): 280-286.
- De Berardis D, Vellante F, Fornaro M, Orsolini L, Valchera A, Baroni G *et al.* Rapid improvement of obsessive-compulsive disorder associated with schizophrenia with cariprazine add-on in a subject under paliperidone long-acting injection: a case report. *Int Clin Psychopharmacol* 2020; 35(2): 113-118.
- Grillault Laroche D, Gaillard A. Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in schizophrenia patients under Atypical 2 Antipsychotics (AAPs): review and hypotheses. *Psychiatry Res.* 2016; 30; 246: 119-128.
- Kokurcan A, Nazlı ŞB. Clinical correlates of obsessive-compulsive disorder comorbidity in patients with schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2020; 62(1): 51-58.
- Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A *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* 2018; 268(7): 625-639.
- Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge Ch, Corves C, Hunger H, Schmid F *et al.* A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009 Feb; 166(2): 152-63.
- Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(3): 333-346.
- Misiak B, Bienkowski P, Samochowiec J. Cariprazine – a novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia. Kariprazyna – nowy lek przeciwpsychotyczny i jego miejsce w leczeniu schizofrenii. *Psychiatr Pol* 2018; 52(6): 971-981.
- Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(1): 3-14.

11. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Har-sányi J *et al.* Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10074): 1103-1113.
12. Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs* 2004; 18: 989-1010.
13. Schirmbeck F, Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors. *Front Pharmacol* 2013; 4: 99.
14. Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, Wojna M, Heitzman J, Gałecki P. Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2. *Psychiatr Pol* 2019; 53(3): 525-540.
15. Szulc A, Samochowiec J. Schizofrenia z objawami negatywnymi. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2019.
16. Tezenas du Montcel C, Pelissolo A, Schürhoff F, Pignon B. Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: an Up-To-Date Review of Literature. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21(8): 64.
17. Vázquez-Bourgon J, Rodríguez-Rodríguez P, Gómez-Ruiz E, Artal J, Crespo-Facorro B. Obsessive-compulsive symptoms induced by long-acting injectable paliperidone in a patient with schizophrenia: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 2014; 26(4): 301-302.