

New antipsychotic medications

Nowe leki przeciwpsychotyczne

Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek

Department of Affective Disorders, Chair of Psychiatry, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland;
Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie, Polska

ABSTRACT

Objectives. The objective of this article was to present information concerning mechanisms of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerance of newly approved antipsychotic medication – lurasidone, brexpiprazole, cariprazine, lumateperone and pimavanserin – and to compare them with previously available ones.

Literature review. We reviewed data from preclinical and clinical trials, literature reviews and meta-analyses

concerning newly approved antipsychotic medication. We summarised information about pharmacodynamic effects, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerance of described medications.

Conclusions. Newly approved antipsychotic medication seem to give hope of improvement of treatment efficacy, especially with regards to negative, cognitive and depressive symptoms of schizophrenia. They also seem to be better tolerated than previously available antipsychotics.

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy było przedstawienie informacji dotyczących mechanizmów działania, farmakokinetyki, skuteczności klinicznej oraz tolerancji nowych leków przeciwpsychotycznych – lurasidonu, brekspiprazolu, kariprazyny, lumateperonu i pimawanseryny – a także porównanie ich z dotychczas dostępnymi preparatami.

Przegląd piśmiennictwa. Dokonano przeglądu badań klinicznych, przedklinicznych, przeglądu literatury oraz metaanaliz dotyczących opisanych leków. Podsumowano informacje dotyczące efektów farmakodynamicznych, farmakokinetyki, skuteczności klinicznej oraz tolerancji opisanych leków.

Wnioski. Opisane w artykule leki wydają się dawać nadzieję na poprawę skuteczności leczenia schizofrenii, szczególnie w zakresie jej objawów negatywnych, poznawczych i depresyjnych. Wydają się również lepiej tolerowane niż dotychczas stosowane preparaty.



Received: 2.12.2022

Accepted: 21.12.2022

KEYWORDS:

- brexpiprazole
- cariprazine
- lumateperone
- lurasidone
- pimavanserin

SŁOWA KLUCZOWE:

- brekspiprazol
- kariprazyna
- lumateperon
- lurasidon
- pimawanseryna

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Krzysztof Wojtasik-Bakalarz
Department of Affective Disorders, Chair of Psychiatry
Jagiellonian University Medical College
21 A M. Kopernika Str., 31-501 Krakow, Poland
email: k.wojtasik-bakalarz@gmail.com

Introduction

Schizophrenia is still one of the most severe and disabling diseases. It is estimated that around 23.6 million people are affected worldwide (Ferrari, Santomauro, 2022). Despite the availability of antipsychotics, the number of which has been constantly increasing for almost 70 years, the results of treatment are still unsatisfactory. Despite new mechanisms of action, successive generations of drugs continue to show unsatisfactory efficacy, particularly in the treatment of the negative, depressive and cognitive symptoms of schizophrenia. There are still side effects, which reduce the quality of life of patients and limit the possibility of effective treatment. There is therefore a need to develop new drugs that could be more effective and better tolerated than existing drugs. This article summarises information on the latest antipsychotic drugs registered worldwide – their mechanisms of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerance. Table 1 summarises general information on the

interaction effects with the different types of receptors that antipsychotics interact with, to facilitate the understanding of the pharmacodynamic effects of the drugs described next.

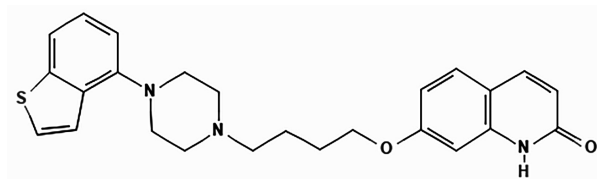
It is worth noting the emerging problems with the classification of medicines. The existing ATC classification takes into account, among other things, the clinical use of the drugs to classify them, and it is there that the term “antipsychotics” appears. They are typically subdivided into different generations according to their mechanisms of action – 1st generation are drugs whose primary mechanism of action is antagonism to the D₂ receptor, 2nd generation are drugs that have antagonism to 5HT_{2a} greater than to D₂, and 3rd generation, which is not always recognised, are dopamine receptor partial agonists. A fundamental limitation of this classification is that it does not take into account other clinical uses, such as the treatment of affective episodes in the course of bipolar affective disorder, the potentiation of antidepressant treatment or the reduction of the severity

Table 1. Effects of interaction with specific receptor types (Siwek, Wojtasik-Bakalarz, 2022)

Receptor	Agonism/Partial agonism	Antagonism/Inverse agonism
D ₂	Partial agonism: reduction of extrapyramidal symptoms and hyperprolactinemia, anticonvulsant effect	Antipsychotic, antimanic effects, reduction of agitation and aggressive behaviour; extrapyramidal symptoms, hyperprolactinaemia, deterioration of cognitive functions, secondary negative symptoms, weight gain?, convulsive effects
D ₃	Reduction of negative symptoms, reduction of extrapyramidal symptoms, pro-cognitive effect, antidepressant effect, reduction of anhedonia	Possible antidepressant, procognitive, antipsychotic effects?
5HT _{1a}	Antidepressant, anti-anxiety, pro-cognitive effects, reduction of extrapyramidal symptoms and sexual dysfunction associated with serotonin reuptake blockade	?
5HT _{2a}	Psychotomimetic effect, potentially antidepressant effect (?) and increase in neuroplasticity, prolactin release, increase in impulsivity, possible generation of insomnia, risk of serotonin syndrome	Potentiation of antipsychotic effects, reduction of PRL release, reduction of extrapyramidal symptoms, potentiation of 5HT reuptake inhibitors, reduction of impulsivity, insulin resistance, anti-anxiety effects, sedation and promotion of slow-wave sleep
5HT _{2b}	Valvular disorders, myocardial hypertrophy, pulmonary hypertension?	Anti-inflammatory?
5HT _{2c}	Anorectic effect, reduction of impulsivity	Increase in body weight, pro-cognitive and antidepressant effects?, increase in impulsivity
5HT ₇		Procognitive and antidepressant effects, shortening of REM sleep, antipsychotic effects and reduction of negative symptoms; with concomitant 5HT _{1a} agonism, potentiation of serotonergic transmission; modulation of glutaminergic transmission
M	Procognitive effects, risk of extrapyramidal symptoms, antipsychotic effects?, convulsive effects Antipsychotic effect? Salivation?	Decreased extrapyramidal symptoms, deterioration of cognitive functions, agitation, increased psychotic symptoms?, peripheral anticholinergic effects Reduction in extrapyramidal symptoms, increase in appetite, body weight, insulin resistance
Alpha-1	Increase in blood pressure	Hypotonia and orthostatic hypotonia, reflex tachycardia, sensation of nasal congestion, ejaculatory dysfunction, sedation, increase in appetite and risk of metabolic disorders, priapism, convulsive effects, urinary incontinence
Alpha-2	Pro-cognitive effects, pain reduction, sedation, hypotonia, anticonvulsive or convulsive effects depending on doses	Antidepressant effect, possible cognitive impairment, nightmares
H1		Sedation, weight gain, convulsive effects

of behavioural disturbances in the course of dementia that these drugs exhibit, which can be confusing for both patients and clinicians, and the division into generations of drugs itself is at times unclear and lacks consensus on the classification of certain substances. The Neuroscience-based Nomenclature is much clearer in this respect – it describes individual substances based on their mechanisms of action rather than their clinical use. This publication uses terms taken from the ATC classification, such as antipsychotics, but also tries to familiarise the reader with the place of the substances described in the NbN2r classification (Podwalski, Samochowiec, 2022).

Brexipiprazole



According to the NbN2r classification, brexpiprazole is a dopamine and serotonin partial agonist (D_2 , $5HT_{1a}$) and a serotonin antagonist ($5HT_{2a}$).

The starting point for the development of brexpiprazole was the structure of aripiprazole and its side effects observed during therapy – akathisia, anxiety, agitation and insomnia. These side effects have been linked to the relatively high intrinsic activity of aripiprazole against D_2 receptors. Given the above, a partial dopaminergic agonist was sought, which, while exhibiting less intrinsic activity, would be less likely to induce the above adverse effects, while retaining the beneficial properties of aripiprazole (Watanabe *et al.*, 2020).

Pharmacodynamics

Brexipiprazole is a partial agonist to $5HT_{1a}$, D_2 and D_3 receptors, and an antagonist to $5HT_{2a}$, $5HT_{2c}$, $5HT_7$, α -1, α -2 and H_1 receptors. It does not, however, show a significant affinity for muscarinic receptors (Maeda *et al.*, 2014). It shows lower intrinsic activity to the D_2 receptor than aripiprazole and similar to that of cariprazine. As a result of its action on D_2 , $5HT_{1a}$ and $5HT_{2a}$ receptors, it relatively rarely causes extrapyramidal symptoms and hyperprolactinaemia. It also shows pro-cognitive, antidepressant effects and efficacy against negative symptoms dependent on the above receptors as well as D_3 , $5HT_{2c}$, $5HT_7$ and α -2. As a result of α -1 and H_1 antagonism, its use may be associated with less agitation and risk of insomnia than with aripiprazole (Wichniak *et al.*, 2021) but with a greater risk of orthostatic hypotonia and weight gain (Citrome *et al.*, 2015; Maeda *et al.*, 2014).

Pharmacokinetics

The drug is easily absorbed after oral administration and has a bioavailability of 95%. A meal has no significant effect on the pharmacokinetics of brexpiprazole. It reaches its maximum concentration approximately four hours after oral administration and the biological half-life of the drug is approximately 91 hours. This long half-life reduces the risk of decreased efficacy when doses are skipped, and also increases the time to relapse when the drug is discontinued (Correll *et al.*, 2019). It is metabolised by the CYP2D6 and CYP3A4 cytochrome enzymes. The metabolites of the drug have no significant clinical effect. It binds to plasma proteins in 99%. It reaches a steady state after approx. 10–12 days. It is mainly excreted in urine and faeces (Mauri *et al.*, 2018).

The therapeutic concentration of the drug is in the range of 40–140 ng/L and the alarm concentration is 280 ng/L. Monitoring drug concentration in plasma is not normally recommended, but may be clinically useful (Schoretsanitis *et al.*, 2020).

No significant differences in pharmacokinetics were found in the population of patients over 65 years of age. Patients with moderate or severe hepatic or renal damage are at risk of increased exposure to the drug, so the dose should be reduced. Poor metabolisers for CYP2D6 have on average approximately 30% lower drug clearance and may be at risk of greater exposure to the drug, similar to those taking CYP2D6 inhibitors. A 50% reduction in dose is recommended in such cases. Patients taking simultaneously CYP3A4 inhibitors are also at risk of higher exposure to brexpiprazole. Concomitant intake of CYP3A4 inducers may be associated with reduced efficacy of the drug. In *in vitro* studies, brexpiprazole is an inhibitor of CYP2B6, 2D6 and 3A4, but the extent of this effect is not clinically relevant (Sasabe *et al.*, 2021). Data on the pharmacokinetics of brexpiprazole are summarised in Table 2.

Table 2. Key pharmacokinetic properties of brexpiprazole

Bioavailability 95%	Metabolism: CYP2D6 and 3A4
Tmax 4 hours	Effects on the metabolism of other drugs: none
T1/2 91 hours	Hepatic or renal failure: dose reduction of 50%
Time to steady state 10–12 days	
Binding to plasma proteins 99%	Therapeutic concentration: 40–140 ng/mL Toxic concentration: 280 ng/mL

Clinical efficacy

Brexipiprazole is registered for the treatment of schizophrenia at doses of 2–4 mg/d. In clinical trials, the drug has been shown to be effective in both reducing the severity of positive (Antoun Reyad *et al.*, 2020), as well as

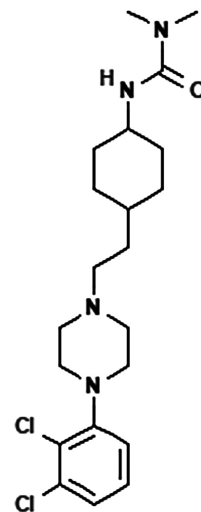
negative (Ishigooka *et al.*, 2018) and cognitive symptoms (Citrome *et al.*, 2016). Functional improvement was also observed, which was greater the lower the patient's baseline functioning (NNT for functional improvement 9, NNT for functional remission 24), as well as a reduction in hostility (Citrome *et al.*, 2019). A study of the dose-response relationship indicates a peak in the drug's efficacy for negative symptoms at a dose of 2 mg/d and for positive symptoms at a dose of 4 mg/d, but the study indicated that higher doses of the drug may be more effective in this range (Sabe *et al.*, 2021).

Brexipiprazole is also registered for the treatment of drug-resistant depression as an augmentation of antidepressant treatment at doses of 1–3 mg/d. The drug has been shown to be effective in reducing the severity of depressive symptoms, but also anxiety, and functional improvement in patients taking the drug (Davis *et al.*, 2016). An improvement in the aforementioned symptoms was observed in clinical trials after only one week of treatment (Thase *et al.*, 2019). Brexipiprazole has also demonstrated clinical efficacy in depression in bipolar affective disorder at a dose of 2–4 mg/d (Brown *et al.*, 2019), in reducing agitation in patients suffering from dementia in the course of Alzheimer's disease at a dose of 2 mg/d (Grossberg *et al.*, 2020). There are case reports of the effectiveness of the drug at 1 mg/d in the treatment of post-traumatic stress disorder (O'Connor, 2020).

Safety and the tolerance

The most common adverse effects for doses of 2–4 mg/d in short-term treatment were insomnia (11.3%), headache (11.1%), psychomotor agitation (5.9%), akathisia (5.7%; however, it is worth noting that this is an adverse effect that occurs significantly less frequently during brexipiprazole treatment than during treatment with cariprazine or lurasidone), and exacerbation of schizophrenia (5%). Weight gain is observed less frequently (4.6%). Doses exceeding 4 mg/d are associated with a very high risk of akathisia (15.7%). Insomnia and headaches were observed less frequently in long-term treatment at doses in the range 1–6 mg/d, while weight gain (7.7%) and hyperprolactinaemia (5% among women and 2% among men) were observed more frequently. The adverse effects observed were generally of low to moderate severity (Ivkovic *et al.*, 2019; Kane *et al.*, 2016). Clinical trials evaluating the safety of switching from existing antipsychotic treatment (risperidone, haloperidol, olanzapine, blonanserin) to brexipiprazole have shown improvements in prolactin levels, lipid profile, glycaemic control and extrapyramidal symptoms, indicating that the drug is highly safe and better tolerated than many existing drugs (Ichinose *et al.*, 2021). Compared to aripiprazole, a slight increase in body weight and prolactin levels was observed (Ishigooka *et al.*, 2021).

Cariprazine



According to the NbN2 classification, brexipiprazole is a dopamine and serotonin partial agonist (D_3 , D_2 , $5HT_{1a}$) and a serotonin antagonist ($5HT_{2b}$).

Pharmacodynamics

The most important properties of cariprazine are the highest affinity for D_3 receptors among all antipsychotics, a feature with which the drug is superior to dopamine, as well as a partially agonistic effect on this receptor and high intrinsic activity. It is also a partial D_2 and $5HT_{1a}$ receptor agonist, $5HT_{2b}$, $5HT_{2a}$, α -1 and H_1 antagonist. Actions against D_2 , $5HT_{1a}$ and $5HT_{2a}$ receptors result in a relatively low risk of extrapyramidal symptoms and hyperprolactinaemia. The drug also shows a pro-cognitive, antidepressant effect and efficacy against negative symptoms influenced by the above receptors together with D_3 . The clinical role of the $5HT_{2b}$ receptor in the drug's mechanism of action is not clear. Interactions with α -1 and H_1 receptors may potentially be associated with a risk of orthostatic hypotonia and weight gain, although both of these adverse effects are rare (Kiss *et al.*, 2010).

Pharmacokinetics

The drug is well absorbed after oral administration; meal consumption has no significant effect on the pharmacokinetics of the drug. Data on the bioavailability of the drug are not precise and are mainly derived from animal studies. After oral administration, the maximum concentration is reached after 3–6 hours. Cariprazine binds strongly to plasma proteins – in 91–97%. It is metabolised mainly by CYP3A4 and only to a minor extent by CYP2D6. It has two active metabolites, desmethyl cariprazine (DCAR) and didesmethyl cariprazine (DDCAR), with similar activity to the parent drug. The biological half-life

of the drug is 2–4 days, DCAR 3–7 days, DDCAR 2–3 weeks. This property reduces the danger of relapse, which can occur if doses of the drug are skipped, and also increases the time to relapse if the drug is discontinued. In clinical trials, discontinuation of the drug resulted in a relapse in only 5% of patients after four weeks, whereas for other antipsychotics these values were, respectively, 8% for brexpiprazole, 13% for quetiapine XR, 15% for olanzapine, 15% for lurasidone and as high as 24% for paliperidone (Correll *et al.*, 2019). This increases the chance of intervention and restarting treatment if it is discontinued. Cariprazine reaches a steady state after 1–2 weeks and DDCAR after 4–8 weeks. The very long half-life of the drug must be taken into account when assessing the efficacy of the dose, as this may result in a delayed therapeutic effect and, in the case of adverse effects, their delayed occurrence or prolonged persistence. When taking potent CYP3A4 inhibitors concomitantly, it is necessary to reduce the dose of cariprazine by half (Citrome, 2013). The therapeutic concentration of the drug is 5–15 ng/mL and the toxic concentration is 40 ng/mL (Schoretsantis *et al.*, 2020). Key information on the pharmacokinetics of cariprazine is summarised in Table 3.

Table 3. Key pharmacokinetic properties of cariprazine

Bioavailability: unclear	Metabolism: CYP3A4
T _{max} 3–6 hours	Effect on metabolism: none
T _{1/2} : 2–4 days, active metabolites: desmethyl cariprazine 3–7 days, didesmethyl cariprazine: 2–3 weeks	Liver failure: no need to modify dosage in mild/moderate liver damage, contraindicated in severe cases
Binding to plasma proteins: 91–97%	Renal failure: no need to modify dosage in mild/moderate renal failure; contraindicated in severe cases
Therapeutic concentration: 5–15 ng/mL	
Toxic concentration: 40 ng/mL	

Clinical efficacy

Cariprazine is registered for the treatment of schizophrenia at doses of 1.5–6 mg/d. It shows efficacy for both positive and negative symptoms, cognitive, affective and disorganisation. The reduction in the severity of negative symptoms is not secondary to a reduction in positive symptoms, is also greater the greater the initial severity, can be observed as early as 1–2 weeks after the start of treatment and shows dose-dependence (Earley *et al.*, 2019; Ivanov *et al.*, 2022). The use of cariprazine is also associated with a reduction in hostility, as well as functional improvement (Laszlovszky *et al.*, 2021).

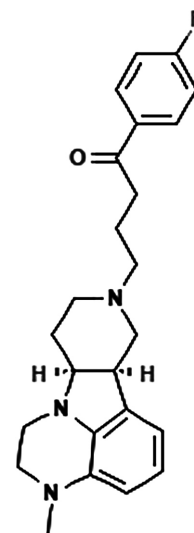
Cariprazine has also shown efficacy in the treatment of manic and mixed episodes in bipolar disorder at doses of 3–6 mg/d (Calabrese *et al.*, 2015; Durgam *et al.*, 2015; Sachs *et al.*, 2015; Saraf *et al.*, 2019). In depression in bipolar affective disorder, doses of 1.5–3 mg/d have been

shown to be effective (Bahji *et al.*, 2020; Durgam *et al.*, 2016; Earley *et al.*, 2018). It has also been shown to be effective in the treatment of drug-resistant depression (Nuñez *et al.*, 2022).

Safety and the tolerance

The most commonly observed adverse effects in the population of patients with schizophrenia are akathisia (14.6%), insomnia (14.0%), headache (12.1%), extrapyramidal symptoms other than akathisia (7%) and weight gain (5.1%). Sedation and drug-induced sleepiness occurred with similar frequency to the placebo group and appear to be significantly less frequent during cariprazine therapy than with lurasidone or brexpiprazole. Glucose metabolism disorders occurred at a similar frequency to placebo, and lipid disorders in 2.1% of patients. No cases of hyperprolactinaemia have been reported. The majority of observed side effects were of mild to moderate severity (Barabácssy *et al.*, 2021). A similar tolerance profile emerges from the analysis of data for the paediatric and geriatric populations, with the difference that akathisia was not reported in the latter. In doing so, it is worth noting that the study population was small (Szatmári *et al.*, 2020). In patient populations treated for bipolar affective disorder, results similar to those for populations with schizophrenia have been observed (Citrome *et al.*, 2021; Ketter *et al.*, 2018).

Lumateperone



According to the NbN2 classification, lumateperone is a multimodal drug – an antagonist (postsynaptic D₂ receptors) and a partial dopaminergic agonist (presynaptic D₂ receptors), a serotonergic antagonist (5HT_{2a}) and a serotonin reuptake inhibitor.

Pharmacodynamics

Lumateperone shows a significant affinity for D₂ receptors. It exhibits full antagonism towards postsynaptic receptors and partial agonism towards presynaptic D₂ autoreceptors, as well as regional selectivity – it preferentially binds to receptors in the mesolimbic and mesocortical pathways, and to a lesser extent the nigrostriatal and tuberoinfundibular pathways. In combination with 5HT_{2a} antagonism, this translates into a very low risk of extrapyramidal symptoms and hyperprolactinemia, but the latter pharmacodynamic effect may also result in a risk of sedation (Snyder *et al.*, 2021). It presumably modulates the activity of AMPA and NMDA receptors in the prefrontal cortex in a D₁ receptor-dependent manner, which translates into potential pro-cognitive effects and efficacy against negative symptoms (Titulaer *et al.*, 2022). It shows an affinity for the serotonin transporter, resulting in the antidepressant effect of lumateperone. It has a relatively low affinity for alpha-1 receptors and is therefore associated with a low risk of sedation and orthostatic hypotonia. It has little effect on 5HT_{2c} and H₁ receptors and therefore has little effect on body weight (Snyder *et al.*, 2021). Table 7 is a summary of the pharmacodynamics of lumateperone.

Pharmacokinetics

Lumateperone is rapidly absorbed after oral administration and has a low bioavailability of 4.4%. Taking the drug with a meal reduces its absorption, but may reduce the risk of adverse gastric effects, so taking the drug with a meal is recommended. It reaches its maximum concentration approximately 3–4 hours after intake. It binds strongly to plasma proteins – 97% is present in bound form. The biological half-life is 13–21 hours. Lumateperone is mainly metabolised by UGT and CYP3A4. It has active metabolites – IC-200161 and IC-200131. The first has a similar profile of action to the parent drug, while the second is primarily a 5HT_{2a} antagonist and SERT inhibitor (Davis, Correll, 2016). The drug should not be administered concomitantly with moderate and potent CYP3A4 and UGT inhibitors. Age, gender and race have no significant effect on pharmacokinetics (Syed, Brašić, 2021). Table 4 summarises key information on the pharmacokinetics of lumateperone.

Table 4. Key pharmacokinetic properties of lumateperone

Bioavailability: 4.4%	Metabolism: CYP3A4, UGT
Tmax 3–4 hours	Effect on metabolism: none
T1/2: 13–21 hours	Liver failure: do not use in patients with moderate or severe liver failure
Binding to plasma proteins: 97.4%	Renal failure: no dose modification necessary in patients with mild or moderate renal failure
A meal rich in fat reduces the maximum concentration by approximately 33%	

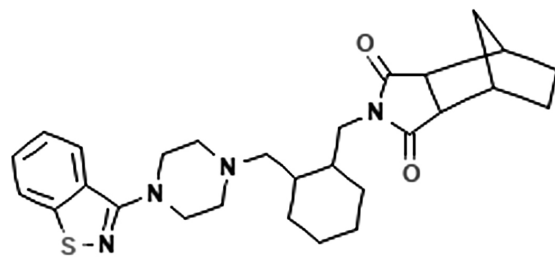
Clinical efficacy

Lumateperone is registered at a dose of 42 mg/d for the treatment of schizophrenia, where it has shown efficacy, particularly in patients with greater severity of depressive and negative symptoms (Syed, Brašić, 2021). It has also shown efficacy in the treatment of depression in bipolar affective disorder both as monotherapy and in combination with mood stabilisers (Calabrese *et al.*, 2021).

Safety and the tolerance

The most commonly reported adverse effects of lumateperone in clinical trials were sleepiness (24.1%), headache (20%), nausea (9.4%) and dry mouth (5.9%). The incidence of extrapyramidal symptoms, weight gain, metabolic disturbances, QTc prolongation and hyperprolactinaemia was similar to placebo (Kane *et al.*, 2021). The normalisation of metabolic parameters – lipid profile, blood glucose level, body weight and prolactin levels – was also observed after switching from previous antipsychotic treatment (risperidone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine) to lumateperone, indicating its superior metabolic safety profile compared with many previous drugs (Correll *et al.*, 2021).

Lurasidone



Cl - H

According to the NbN2 classification, lurasidone is a dopaminergic (D₂) and serotonergic (5HT_{2a}) antagonist.

Pharmacodynamics

Lurasidone has a strong affinity for 5HT_{2a} receptors, which translates into a lower risk of extrapyramidal symptoms and hyperprolactinaemia, as well as a sedative effect. It also shows a very strong affinity, even higher than haloperidol or risperidone, towards D₂ receptors, to which it is an antagonist. Partial agonism to 5HT_{1a}, antagonism to 5HT_{7a} and alpha-2 are likely to influence

the antidepressant and pro-cognitive effects of the drug and its efficacy against negative symptoms. Affinity for alpha-1 receptors may be associated with a low risk of sedation and orthostatic hypotonia (Siwek *et al.*, 2020a).

Pharmacokinetics

Lurasidone is rapidly absorbed after intake, but due to its low bioavailability of 9–19%, it is necessary to take the drug with a meal of at least 350 kcal. It reaches the maximum concentration in the serum after 1.5–3 hours. It binds to plasma proteins in 99.8%. The biological half-life of the drug is approximately 18 hours and the drug reaches a steady state after approximately 7 days. The pharmacokinetics of the drug is linear. Lurasidone is metabolised predominantly by CYP3A4, which results in active metabolites with a similar action profile to the parent drug and a shorter biological half-life (Siwek *et al.*, 2020a). The therapeutic concentration of the drug is 15–40 ng/mL and the toxic concentration is 120 ng/mL (Schoretsanitis *et al.*, 2020). Table 5 summarises key information on the pharmacokinetics of lurasidone.

Table 5. Key pharmacokinetic properties of lurasidone

Bioavailability: 9–19%, needs to be taken with a meal to increase absorption	Metabolism: CYP3A4
T _{max} 1.5–3 hours	Effect on metabolism: none
T _{1/2} : 18 hours	Liver failure: starting dose 18.5 mg/d. Maximum dose 74 mg/d in mild and moderate, 40 mg/d in severe
Binding to plasma proteins: 99.8%	Renal failure: in moderate or severe renal failure, starting dose 18.5 mg/d, maximum dose 74 mg/d
Therapeutic concentration: 15–40 ng/mL	
Toxic concentration: 120 ng/mL	

Clinical efficacy

Lurasidone in Europe is registered at doses of 37–148 mg/d for the treatment of schizophrenia. The drug demonstrates efficacy on positive, negative, disorganisation, hostility, anxiety and depressive symptoms in schizophrenia. The reduction in the severity of depressive symptoms associated with schizophrenia is independent of their baseline severity, and the NNT for this effect is 11–14 (Nasrallah *et al.*, 2015). In addition, the drug has a beneficial effect on cognitive function, and this effect increases with increasing the dose (Harvey *et al.*, 2013). Higher doses appear to be more effective against all domains of schizophrenia (Srisurapanont *et al.*, 2021).

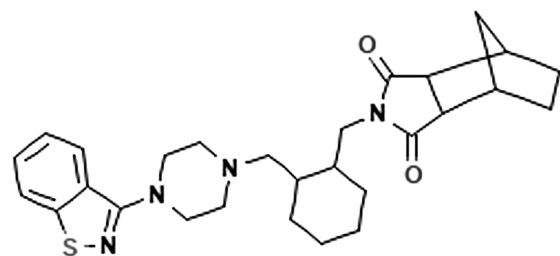
It has also shown efficacy in the treatment of depression and mixed depressive states in bipolar affective disorder (Corponi *et al.*, 2019). The efficacy of the drug has also been studied and confirmed for the population of children over 10 years of age (Arango *et al.*, 2020; Delbello *et al.*, 2021). There are also reports of its efficacy in drug-resistant bipolar affective disorder with ultra-rapid

phase change (Siwek, Gorostowicz, 2021) and the treatment of behavioural disorders in individuals on the autism spectrum (Gupta, Hoover, 2020). It shows beneficial effects on sleep architecture (Krystal and Zammit, 2016) and efficacy in the treatment of stuttering (Charoensook, Maguire, 2017).

Safety and the tolerance

The relatively most common side effects are akathisia (NNH 11), parkinsonism (NNH 14) and dystonias (NNH 33). Sedation (NNH 25), sleepiness (NNH 20), and nausea (NNH 17) are also relatively common (Zheng *et al.*, 2018). Cases of hyperprolactinaemia have been described during treatment with lurasidone, but the risk is significantly lower than for drugs such as risperidone or amisulpride and comparable to olanzapine. The normalisation of prolactin levels was also observed in patients previously treated with risperidone (Mattingly *et al.*, 2020). Lurasidone has little effect on body weight and does not adversely affect lipid or glucose metabolism. In this respect, it appears to be one of the safest antipsychotics (Kearns *et al.*, 2021). It has been shown that switching from the current treatment to lurasidone may be associated with the normalisation of metabolic parameters, especially in patients previously treated with drugs with increased metabolic risk (Stahl *et al.*, 2013). It does not significantly affect the length of the QTC interval. It does not show anticholinergic or antihistamine effects (Orsolini *et al.*, 2020).

Pimavanserin



Cl - H

According to the NbN2r classification, pimavanserin is a serotonergic (5HT_{2a}) antagonist.

Pharmacodynamics

Pimavanserin is the only antipsychotic drug currently in use that has no affinity for D₂ receptors. It is an inverse agonist towards receptors and also a weak sigma-1

antagonist. Due to the lack of dopaminergic antagonism, it does not cause extrapyramidal symptoms (Sahli, Tarazi, 2018).

Pharmacokinetics

After oral administration, the maximum concentration is reached after 4–24 hours. It shows a very high, almost complete bioavailability of 99.7%. Taking the drug with a meal has no clinically relevant effect on its pharmacokinetics. The drug binds in 91–97% to plasma proteins. The biological half-life is 57 hours for the parent drug and 200 hours for the active metabolite – AC 279. The drug is mainly metabolised by the CYP3A4 and CYP3A5 enzymes (Sahli, Tarazi, 2018). Table 6 is a summary of the pharmacokinetics of pimavanserin.

Table 6. Key pharmacokinetic properties of pimavanserin

Bioavailability: 99.7%	Metabolism: CYP3A4, CYP3A5
Tmax 4–24 hours	Effect on metabolism: none
T1/2: 57 hours	Liver failure: no need to modify dosage
200 hours active metabolite AC-279	Renal failure: no need to modify dosage, use with caution in patients with moderate to severe renal failure
Binding to plasma proteins: 91–97%	

Clinical efficacy

The drug is registered at a dose of 34 mg/d for the treatment of psychosis in Parkinson's disease (Sahli, Tarazi, 2018). It has also shown efficacy in the treatment of psychosis in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia and vascular dementia (Tariot *et al.*, 2021). It may be effective in helping with sexual dysfunction caused by antidepressant treatment (Freeman *et al.*, 2020), and in reducing negative symptoms of schizophrenia as an augmentation of standard antipsychotic treatment (Sebe *et al.*, 2020).

Safety and the tolerance

Pimavanserin does not cause extrapyramidal symptoms and does not worsen the course of Parkinson's disease, nor does it cause hyperprolactinaemia. It may cause QTc prolongation, urinary tract infections, nausea, peripheral oedema, gait disturbances and falls, and impaired consciousness (Sahli, Tarazi, 2018).

Comparison of the substances in question

Table 7 summarises information on the efficacy of the described drugs in the treatment of schizophrenia, expressed as NNTs (where available) compared with the

drugs previously used (Citrome, 2016, 2015; Duggan *et al.*, 2009; El-Sayeh *et al.*, 2013).

Table 7. Efficacy of the described drugs in the treatment of schizophrenia, expressed as NNTs (where available) compared with the drugs previously used

	Treatment of an acute episode	Prevention of relapse
Brexpiprazole	7	4
Cariprazine	10	5
Lurasidone	3–13 (dose-dependent)	9
Aripiprazole	8	5
Olanzapine	8	5–9

Table 8 summarises information on the efficacy of the described drugs in the treatment of the bipolar affective disorder, expressed as NNTs (where available) compared with the drugs previously used (Derry, Andrew, 2007; Kadakia *et al.*, 2021; McIntyre *et al.*, 2019).

Table 8. Efficacy of the described drugs in the treatment of the bipolar affective disorder, expressed as NNTs (where available) compared with the drugs previously used

	Depression	Mania
Cariprazine	11	8
Lurasidone	5	-
Aripiprazole	50	4.7
Olanzapine	10	4.3

Table 9 summarises information on the receptor affinity of individual substances.

Summary

The latest antipsychotics are significantly different from most first- or second-generation drugs. They exhibit mechanisms of action not seen in earlier generations of drugs, potentially benefiting their efficacy and tolerability. They are less and less likely to cause extrapyramidal symptoms, hyperprolactinaemia, sedation, weight gain or metabolic disorders. Instead, they are increasingly showing efficacy for negative, cognitive or depressive symptoms in schizophrenia. Unfortunately, the same mechanisms that influence efficacy in negative or cognitive symptoms are often associated with the risk of agitation or akathisia.

Many of the new drugs are also showing efficacy in other disease units, such as bipolar affective disorder and drug-resistant depression.

Table 9. Receptor affinity (K_i, expressed in nM, lower values correspond to higher affinity) compared to aripiprazole (Sahli, Tarazi, 2018; Siwek M *et al.*, 2020b; Syed, Brašić, 2021).

	EPS, excluding akathisia	Akathisia	Hyperprolactinaemia	Pregnancy	Breastfeeding	Weight gain and metabolic risk	QTc prolongation	Anticholinergic effect	Hepatotoxicity	Sedation	Haematological disorders	Convulsions	Hypotonia	Glaucoma
Aripiprazole	+	++/+++	0/-	++	++	0 *	0	0	0	0/+	+	0?	+	+
Brexpiprazole	+	+	0/+*	++	++	+ / ++	0	0	0	+	0?	0?	+	0/+?
Cariprazine	+	++/+++	0?	?	+++	0/+	0	0	0/+	0	0?	0?	+	0/+?
Lumateperone	0	0?	0*	?	?	0*	0	0	0	++	0?	0?	0/+?	0?
Lurasidone	++	+++	++*	+	++	0*	0	0	0/+	+	0/+?	0?	+	0/+?
Pimavanserin	0	0	0	?	?	0?	++	0	0	+	0?	0?	0?	0?

+ – increased risk, 0 – no effect, – – decreased risk, * – normalisation of parameters was noted when switching to a particular drug

Table 10. Summarises information on the safety and adverse effects of the drugs in question (Siwek, Wojtasik-Bakalarz, 2022).

	Aripiprazole	Brexpiprazole	Cariprazine	Lumateperone	Lurasidone	Pimavanserin
D ₁	1960*	>10000	3749*	52 !	?	-
D ₂	0.34 #	0.30 #	0.49 #	32 */#	0.994*	-
D ₃	0.8 #	1.1 #	0.085 #	-	15.7*	-
5HT _{1a}	1.7 #	0.12 #	2.6 #	-	6.38 #	-
5HT _{2a}	3.4*	0,47 *	18,8 *	0,5 #	0.47*	0.4 *
5HT _{2c}	15 #	34 *	134 *	173 #	415*	16 *
5HT ₇	29 #	3.7*	111 *	-	0.495*	-
Alpha-1	57 *	3.8 *	6.88 *	73 #	48*	-
Alpha-2	37.9*	0.59 *	-	-	a40.7/c10.8*	-
H ₁	61 *	19 *	23.2 *	>1000	>1000	-
M	>1000	>1000	>1000	-	>10000	-

! – agonism, # – partial agonism, * – antagonism, */# – postsynaptic antagonism and partial presynaptic agonism

Wstęp

Schizofrenia wciąż należy do najcięższych i powodujących niepełnosprawność chorób. Szacuje się, że na całym świecie choruje około 23,6 miliona osób (Ferrari, Santomauro, 2022). Pomimo dostępności już od niemal 70 lat stale rosnącej liczby leków przeciwpsychotycznych wyniki leczenia wciąż są niezadowolające. Kolejne generacje leków, mimo nowych mechanizmów działania, wciąż wykazują niezadowolającą skuteczność, w szczególności w zakresie leczenia objawów negatywnych, depresyjnych i poznawczych schizofrenii. Wciąż też obserwowane są działania niepożądane, które

obniżają jakość życia pacjentów i ograniczają możliwość skutecznego leczenia. W związku z powyższym istnieje potrzeba opracowania nowych leków, które mogłyby być skuteczniejsze i lepiej tolerowane niż dotychczasowe. Niniejszy artykuł podsumowuje informacje dotyczące najnowszych zarejestrowanych na świecie leków przeciwpsychotycznych – ich mechanizmów działania, farmakokinetyki, skuteczności klinicznej oraz tolerancji. W tabeli 1. zebrano ogólne informacje dotyczące efektów interakcji z poszczególnymi typami receptorów, na które leki przeciwpsychotyczne oddziałują, w celu ułatwienia zrozumienia opisanych dalej farmakodynamicznych efektów leków.

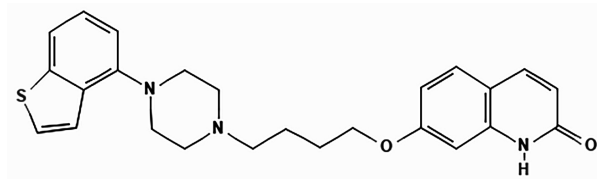
Tabela 1. Efekty interakcji z poszczególnymi typami receptorów (Siwek, Wojtasik-Bakalarz, 2022)

Receptor	Agonizm / częściowy agonizm	Antagonizm / odwrotny agonizm
D2	Częściowy agonizm: redukcja objawów pozapiramidowych i hiperprolaktynemii, działanie przeciwdrgawkowe	Działanie przeciwpsychotyczne, przeciwmaniakalne, zmniejszenie pobudzenia i zachowań agresywnych; objawy pozapiramidowe, hiperprolaktynemia, pogorszenie funkcji poznawczych, wtórne objawy negatywne, wzrost masy ciała?, działanie drgawkorodne
D3	Redukcja objawów negatywnych, zmniejszenie objawów pozapiramidowych, działanie prokognitywne, przeciwdepresyjne, zmniejszenie anhedonii	Możliwe działanie przeciwdepresyjne, prokognitywne, przeciwpsychotyczne?
5HT1a	Działanie przeciwdepresyjne, przeciwłękowe, prokognitywne, redukcja objawów pozapiramidowych i zaburzeń seksualnych związanych z blokadą wychwyty zwrotnego serotoniny	?
5HT2a	Efekt psychomimetyczny, potencjalnie działanie przeciwdepresyjne (?) i wzrost neuroplastyczności, uwalnianie prolaktyny, wzrost impulsywności, możliwość generowania bezsenności, ryzyko zespołu serotoninowego	Nasilenie działania przeciwpsychotycznego, redukcja uwalniania PRL, zmniejszenie objawów pozapiramidowych, potencjalizacja działania inhibitorów wychwyty zwrotnego 5HT, redukcja impulsywności, insulinooporność, efekt przeciwłękowy, sedacja i promocja snu wolnofalowego
5HT2b	Zaburzenia zastawkowe, przerost mięśnia sercowego, nadciśnienie płucne?	Przeciwzapalne?
5HT2c	Działanie anorektyczne, redukcja impulsywności	Wzrost masy ciała, działanie prokognitywne i przeciwdepresyjne?, wzrost impulsywności
5HT7		Działanie prokognitywne i przeciwdepresyjne, skrócenie snu REM, działanie przeciwpsychotyczne i zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych; przy równoczesnym agonizmie 5HT _{1a} nasilenie transmisji serotoninergicznej; modulacja przekazywania glutaminergicznego
M	Działanie prokognitywne, ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, działanie przeciwpsychotyczne?, działanie drgawkorodne Działanie przeciwpsychotyczne? Ślinotok?	Zmniejszenie objawów pozapiramidowych, pogorszenie funkcji poznawczych, pobudzenie, nasilenie objawów psychotycznych?, obwodowe efekty antycholinergiczne Zmniejszenie objawów pozapiramidowych, wzrost apetytu, masy ciała, insulinooporność
Alfa-1	Wzrost ciśnienia tętniczego	Hipotonia i hipotonia ortostatyczna, tachykardia odruchowa, uczucie zatkania nosa, zaburzenia ejakulacji, sedacja, wzrost apetytu i ryzyka zaburzeń metabolicznych, priapizm, działanie drgawkorodne, nietrzymanie moczu
Alfa-2	Działanie prokognitywne, redukcja bólu, sedacja, hipotonia, działanie przeciwdrgawkowe lub drgawkorodne w zależności od dawek	Działanie przeciwdepresyjne, możliwe zaburzenia poznawcze, koszmary senne
H1		Sedacja, wzrost masy ciała, działanie drgawkorodne

Warto zaznaczyć pojawiające się problemy z klasyfikacją leków. W dotychczasowej klasyfikacji ATC zostało uwzględnione m.in. zastosowanie kliniczne leków w celu ich klasyfikacji i to tam występuje określenie „leki przeciwpsychotyczne”. Są one typowo dzielone na poszczególne generacje w zależności od mechanizmów działania – I generacja to leki, których zasadniczym mechanizmem działania jest antagonizm wobec receptora D₂, II generacja to leki, których antagonizm wobec 5HT_{2a} jest większy niż D₂, a niewyróżniana przez wszystkich III generacja to częściowi agoniści receptora dopaminergicznego. Zasadniczym ograniczeniem tej klasyfikacji jest fakt, iż nie uwzględnia ona innych zastosowań klinicznych, jak np. leczenie epizodów afektywnych w przebiegu zaburzeń afektywnych

dwubiegunowych, potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego czy redukcja nasilenia zaburzeń zachowania w przebiegu otępień, jakie wykazują te leki, co może być mylące zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy, a sam podział na generacje leków jest momentami niejasny i brakuje konsensusu co do klasyfikacji niektórych substancji. O wiele bardziej przejrzysta w tym zakresie jest Nomenklatura oparta na Neuroauce (Neuroscience based Nomenclature), która opisuje poszczególne substancje na bazie ich mechanizmów działania, a nie zastosowania klinicznego. Niniejsza publikacja posługuje się pojęciami zaczerpniętymi z klasyfikacji ATC, jak np. lek przeciwpsychotyczny, ale stara się przybliżyć czytelnikowi również miejsce opisywanych substancji w klasyfikacji NbN2r (Podwalski, Samochowiec, 2022).

Breksipirazol



Według klasyfikacji NbN2r jest częściowym agonistą dopaminowym i serotoninowym (D_2 , $5HT_{1a}$), a także antagonistą serotoninowym ($5HT_{2a}$).

Punktem wyjścia dla opracowania breksipirazolu była struktura aripiprazolu oraz obserwowane podczas terapii nim działania niepożądane – akatyzyja, niepokój, pobudzenie i bezsenność. Te działania niepożądane powiązano ze stosunkowo wysoką aktywnością wewnętrzną aripiprazolu wobec receptorów D_2 . Wobec powyższego poszukiwano częściowego agonisty dopaminergicznego, który wykazując mniejszą aktywność wewnętrzną, będzie rzadziej wywoływał powyższe działania niepożądane, zachowując korzystne właściwości aripiprazolu (Watanabe *et al.*, 2020).

Farmakodynamika

Breksipirazol jest częściowym agonistą wobec receptorów $5HT_{1a}$, D_2 oraz D_3 , a także antagonistą $5HT_{2a}$, $5HT_{2c}$, $5HT_7$, alfa-1, alfa-2 oraz H_1 . Nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa dla receptorów muskarynowych (Maeda *et al.*, 2014). Wykazuje niższą aktywność wewnętrzną w stosunku do receptora D_2 niż aripiprazol i podobną do karipirazyny. W wyniku działania na receptory D_2 , $5HT_{1a}$ i $5HT_{2a}$ stosunkowo rzadko powoduje objawy pozapiramidowe i hiperprolaktynemię. Wykazuje również działanie prokognitywne, przeciwdepresyjne i skuteczność wobec objawów negatywnych zależne od powyższych receptorów oraz D_3 , $5HT_{2c}$, $5HT_7$ i alfa-2. W wyniku antagonizmu alfa-1 i H_1 jego stosowanie może się wiązać z mniejszym niż w przypadku aripiprazolu pobudzeniem i ryzykiem bezsenności (Wichniak *et al.*, 2021), ale za to z większym ryzykiem hipotonii ortostatycznej i wzrostu masy ciała (Citrome *et al.*, 2015; Maeda *et al.*, 2014).

Farmakokinetyka

Lek łatwo wchłania się po podaniu doustnym i charakteryzuje się biodostępnością wynoszącą 95%. Posiłek nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę breksipirazolu. Maksymalne stężenie osiąga po ok. czterech godzinach po podaniu doustnym, a czas biologicznego półtrwania leku wynosi ok. 91 godzin. Tak długi okres półtrwania zmniejsza ryzyko spadku skuteczności przy pomijaniu dawek, a także wydłuża czas do nawrotu

w przypadku odstawienia leku (Correll *et al.*, 2019). Metabolizowany jest przez enzymy cytochromowe CYP2D6 i CYP3A4. Metabolity leku nie mają istotnego działania klinicznego. W 99% wiąże się z białkami osocza. Stan stacjonarny osiąga po ok. 10–12 dniach. Wydalany jest głównie z moczem i kałem (Mauri *et al.*, 2018).

Stężenie terapeutyczne leku mieści się w przedziale 40–140 ng/L, a stężenie alarmowe wynosi 280 ng/L. Monitorowanie stężenia osoczkowego leku nie jest standardowo zalecane, ale może być klinicznie przydatne (Schoretsanitis *et al.*, 2020).

Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie farmakokinetyki w populacji pacjentów po 65. r.ż. Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim uszkodzeniem wątroby lub nerek są narażeni na zwiększoną ekspozycję na lek, przez co dawka powinna ulec zmniejszeniu. Wolni metabolizerzy CYP2D6 mają średnio ok. 30% mniejszy klirens leku i mogą być narażeni na większą ekspozycję na lek, podobnie jak osoby przyjmujące inhibitory CYP2D6. Zalecana jest wówczas modyfikacja dawkowania – redukcja dawki o 50%. Osoby przyjmujące równocześnie inhibitory CYP3A4 również są narażone na większą ekspozycję na breksipirazol. Równoczesne przyjmowanie induktorów CYP3A4 może być związane ze zmniejszoną skutecznością leku. W badaniach *in vitro* breksipirazol jest inhibitorem CYP2B6, 2D6 i 3A4, ale wielkość tego efektu nie ma klinicznego znaczenia (Sasabe *et al.*, 2021). W tabeli 2. zebrano dane dotyczące farmakokinetyki breksipirazolu.

Tabela 2. Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne breksipirazolu

Biodostępność 95%	Metabolizm: CYP2D6 i 3A4
T _{max} 4 godziny	Wpływ na metabolizm innych leków: brak
T _{1/2} 91 godzin	Niewydolność wątroby lub nerek: redukcja dawki o 50%
Czas do stanu stacjonarnego 10–12 dni	
Wiązanie z białkami osocza 99%	Stężenie terapeutyczne: 40–140 ng/mL Stężenie toksyczne: 280 ng/mL

Skuteczność kliniczna

Breksipirazol zarejestrowany jest w leczeniu schizofrenii w dawkach 2–4 mg/d. W badaniach klinicznych wykazano, że lek wykazuje skuteczność zarówno w zakresie redukcji nasilenia objawów wytwórczych (Antoun Reyad *et al.*, 2020), jak i negatywnych (Ishigooka *et al.*, 2018) oraz poznawczych (Citrome *et al.*, 2016). Obserwowano również poprawę funkcjonalną, która była tym większa, im niższe było wyjściowe funkcjonowanie pacjenta (NNT dla poprawy funkcjonalnej 9,

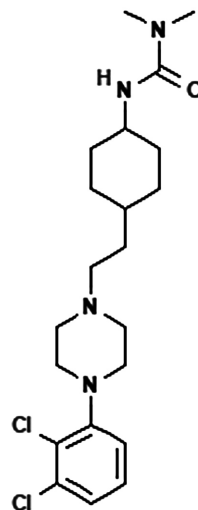
NNT dla remisji funkcjonalnej 24), a także redukcję wrogości (Citrome *et al.*, 2019). Badania zależności dawka–efekt wskazują na szczyt skuteczności leku w zakresie objawów negatywnych dla dawki 2 mg/d, a dla objawów pozytywnych dla dawki 4 mg/d, jednak badanie wskazywało na możliwość większej skuteczności w tym zakresie wyższych dawek leku (Sabe *et al.*, 2021).

Breksipirazol zarejestrowany jest również do leczenia depresji lekoopornej jako augmentacja leczenia przeciwdepresyjnego w dawkach 1–3 mg/d. Wykazano skuteczność leku w zakresie redukcji nasilenia objawów depresji, ale także lęku, oraz poprawę funkcjonalną u pacjentów przyjmujących lek (Davis *et al.*, 2016). Poprawa w zakresie wyżej wymienionych objawów była obserwowana w badaniach klinicznych już po tygodniu leczenia (Thase *et al.*, 2019). Breksipirazol wykazał również skuteczność kliniczną w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej w dawce 2–4 mg/d (Brown *et al.*, 2019), w redukcji pobudzenia u pacjentów cierpiących na otępienie w przebiegu choroby Alzheimera w dawce 2 mg/d (Grossberg *et al.*, 2020). Istnieją opisy przypadków skuteczności leku w dawce 1 mg/d w terapii zespołu stresu pourazowego (O'Connor, 2020).

Bezpieczeństwo i tolerancja

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dla dawek 2–4 mg/d w leczeniu krótkoterminowym były bezsenność (11,3%), ból głowy (11,1%), pobudzenie psychoruchowe (5,9%), akatyzyja (5,7%; warto jednak odnotować, że jest to działanie niepożądane, które istotnie rzadziej występuje podczas leczenia breksipirazolem niż w trakcie leczenia kariprazyną lub lurazydonem), zaostrzenie schizofrenii (5%). Rzadziej obserwowany jest wzrost masy ciała (4,6%). Dawki przekraczające 4 mg/d wiążą się z bardzo dużym ryzykiem akatyzyji (15,7%). W leczeniu długoterminowym w dawkach z zakresu 1–6 mg/d rzadziej obserwowana była bezsenność i bóle głowy, natomiast częściej – wzrost masy ciała (7,7%), a także hyperprolaktynemia (5% wśród kobiet i 2% wśród mężczyzn). Obserwowane działania niepożądane miały z reguły niewielkie lub umiarkowane nasilenie (Ivkovic *et al.*, 2019; Kane *et al.*, 2016). W badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo zamiany dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego (risperidon, haloperidol, olanzapina, blonanseryna) na breksipirazol wykazano poprawę w zakresie poziomu prolaktyny, lipidogramu, kontroli glikemii oraz objawów pozapiramidowych, co wskazuje na duże bezpieczeństwo leku oraz jego lepszą tolerancję w stosunku do wielu dotychczas stosowanych leków (Ichinose *et al.*, 2021). W porównaniu do aripirazolu obserwowano niewielki wzrost masy ciała i poziomu prolaktyny (Ishigooka *et al.*, 2021).

Kariprazyna



Według klasyfikacji NbN2 jest częściowym agonistą dopaminowym i serotoninowym (D_3 , D_2 , $5HT_{1a}$), a także antagonistą serotoninowym ($5HT_{2b}$).

Farmakodynamika

Najważniejszymi właściwościami kariprazyny jest najwyższe spośród wszystkich leków przeciwpsychotycznych powinowactwo wobec receptorów D_3 , którym lek przewyższa dopaminę, a także częściowo agonistyczne działanie na ten receptor i wysoka aktywność wewnętrzna. Jest również częściowym agonistą receptora D_2 i $5HT_{1a}$, antagonistą $5HT_{2b}$, $5HT_{2a}$, α -1 i H_1 . Działania wobec receptorów D_2 , $5HT_{1a}$ oraz $5HT_{2a}$ skutkują stosunkowo niskim ryzykiem objawów pozapiramidowych i hyperprolaktynemii. Lek wykazuje także działanie prokognitywne, przeciwdepresyjne i skuteczność wobec objawów negatywnych, na które wpływają powyższe receptory wraz z D_3 . Rola kliniczna receptora $5HT_{2b}$ w mechanizmie działania leku nie jest jasna. Interakcje z receptorami α -1 oraz H_1 mogą potencjalnie wiązać się z ryzykiem hipotonii ortostatycznej i wzrostu masy ciała, aczkolwiek oba te działania niepożądane występują rzadko (Kiss *et al.*, 2010).

Farmakokinetyka

Lek dobrze się wchłania po podaniu doustnym, spożycie posiłku nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę leku. Dane dotyczące biodostępności leku nie są precyzyjne i pochodzą głównie z badań na zwierzętach. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie osiąga po 3–6 godzinach. Kariprazyna silnie wiąże się z białkami osocza – w 91–97%. Metabolizowana jest głównie przez CYP3A4, a tylko w niewielkim stopniu przez CYP2D6. Posiada 2 aktywne metabolity, desmetylokariprazynę (DCAR) oraz didesmetylokariprazynę (DDCAR), o zbliżonej do leku macierzystego aktywności. Biologiczny

okres półtrwania leku wynosi 2–4 dni, DCAR 3–7 dni, DDCAr 2–3 tygodnie. Ta właściwość zmniejsza niebezpieczeństwo nawrotu, które może występować w przypadku pomijania dawek leku, a także wydłuża czas do nawrotu w przypadku odstawienia leku. W badaniach klinicznych odstawienie leku skutkowało nawrotem jedynie u 5% pacjentów po czterech tygodniach, podczas gdy dla innych leków przeciwpsychotycznych wartości te wynosiły odpowiednio 8% dla brekspiprazolu, 13% dla kwetiapiny XR, 15% dla olanzapiny, 15% dla lurasidonu i aż 24% dla paliperidonu (Correll *et al.*, 2019). Zwiększa to szansę na interwencję i ponowne włączenie leczenia w przypadku jego przerwania. Kariprazyna osiąga stan stacjonarny po 1–2 tygodniach, a DDCAr po 4–8 tygodniach. Bardzo długi okres półtrwania leku należy brać pod uwagę przy ocenie skuteczności dawki, gdyż może to skutkować opóźnieniem efektu terapeutycznego, a w przypadku działań niepożądanych – występowania ich z opóźnieniem lub długotrwałego utrzymywania się. W przypadku równoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 konieczna jest redukcja dawki kariprazyny o połowę (Citrome, 2013). Stężenie terapeutyczne leku wynosi 5–15 ng/mL, a toksyczne 40 ng/mL (Schoretsanitis *et al.*, 2020). Najważniejsze informacje dotyczące farmakokinetyki kariprazyny zebrano w tabeli 3.

Tabela 3. Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne kariprazyny

Biodostępność: niejasna	Metabolizm: CYP3A4
T _{max} 3–6 godzin	Wpływ na metabolizm: brak
T _{1/2} : 2–4 dni, aktywne metabolity:	Niewydolność wątroby: brak
desmetylokariprazyna 3–7 dni, didesmetylokariprazyna:	konieczności modyfikacji
2–3 tygodnie	dawkowania w lekkim/umiarko-
Wiązanie z białkami osocza:	wanym uszkodzeniu wątroby,
91–97%	przeciwwskazana w ciężkim
Stężenie terapeutyczne:	Niewydolność nerek: brak
5–15 ng/mL	konieczności modyfikacji
Stężenie toksyczne: 40 ng/mL	dawkowania w lekkiej/ umiarkowanej niewydolności;
	przeciwwskazana w ciężkiej niewydolności nerek

Skuteczność kliniczna

Kariprazyna jest zarejestrowana do leczenia schizofrenii w dawkach 1,5–6 mg/d. Wykazuje skuteczność zarówno w zakresie objawów pozytywnych, jak i negatywnych, poznawczych, afektywnych i dezorganizacji. Zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych nie ma charakteru wtórnego do redukcji objawów pozytywnych, jest też tym większe, im większe jest ich początkowe nasilenie, może być obserwowane już po 1–2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i wykazuje dawkozależność (Earley *et al.*, 2019; Ivanov *et al.*, 2022). Stosowanie kariprazyny związane jest również z redukcją wrogości, a także poprawą funkcjonalną (Laszlovszky *et al.*, 2021).

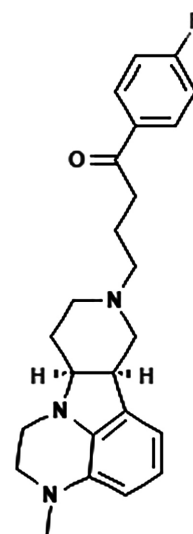
Kariprazyna wykazuje również skuteczność w leczeniu epizodów maniакаlnych oraz mieszanych w przebiegu

choroby afektywnej dwubiegunowej w dawkach 3–6 mg/d (Calabrese *et al.*, 2015; Durgam *et al.*, 2015; Sachs *et al.*, 2015; Saraf *et al.*, 2019). W depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej wykazano skuteczność dawek 1,5–3 mg/d (Bahji *et al.*, 2020; Durgam *et al.*, 2016; Earley *et al.*, 2018). Wykazano również jej skuteczność w leczeniu depresji lekoopornej (Nuñez *et al.*, 2022).

Bezpieczeństwo i tolerancja

Najczęściej obserwowanymi w populacji osób ze schizofrenią działaniami niepożądanymi są akatyzyja (14,6%), bezsenność (14,0%), ból głowy (12,1%), objawy pozapiramidowe inne niż akatyzyja (7%) i wzrost masy ciała (5,1%). Sedacja i senność polekowa występowały z podobną częstością jak w grupie placebo i wydają się zdecydowanie rzadsze podczas terapii kariprazyną niż podczas stosowania lurasidonu lub brekspiprazolu. Zaburzenia w zakresie metabolizmu glukozy występowały z podobną częstością jak dla placebo, a zaburzenia lipidowe u 2,1% pacjentów. Nie odnotowano przypadków hiperprolaktynemii. Większość obserwowanych działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (Barabássy *et al.*, 2021). Zbliżony profil tolerancji wyłania się z analizy danych dla populacji pediatrycznej i geriatrycznej, z tą różnicą, że w tej drugiej nie odnotowano akatyzyji. Warto przy tym zwrócić uwagę, że badana populacja była mała (Szatmári *et al.*, 2020). W populacjach pacjentów leczonych z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano wyniki zbliżone do tych dla populacji osób ze schizofrenią (Citrome *et al.*, 2021; Ketter *et al.*, 2018).

Lumateperon



Według klasyfikacji NbN2 lumateperon jest lekiem multimodalnym – antagonistą (postsynaptyczne receptory

D₂) i częściowym agonistą dopaminergicznym (presynaptyczne receptory D₂), antagonistą serotonergicznym (5HT_{2a}) oraz inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny.

Farmakodynamika

Lumateperon wykazuje znaczne powinowactwo dla receptorów D₂. Wykazuje pełny antagonizm wobec receptorów zlokalizowanych postsynaptycznie oraz częściowy agonizm wobec presynaptycznych autoreceptorów D₂, a także selektywność regionalną – preferencyjnie łączy się z receptorami w drogach mezo- limbicznej i mezkortykalnej, a w mniejszym stopniu nigrostriatalnej i guzkowo-lejkowej. W połączeniu z antagonizmem 5HT_{2a} przekłada się to na bardzo niskie ryzyko objawów pozapiramidowych i hiperprolaktynemii, jednak ten ostatni efekt farmakodynamiczny może również skutkować ryzykiem sedacji (Snyder *et al.*, 2021). Prawdopodobnie w sposób zależny od receptora D₁ moduluje aktywność receptorów AMPA i NMDA w korze przedczołowej, co przekłada się na potencjalne działanie prokognitywne i skuteczność wobec objawów negatywnych (Titulaer *et al.*, 2022). Wykazuje powinowactwo wobec transportera serotoniny, co skutkuje przeciwdepresyjnym działaniem lumateperonu. Ma stosunkowo niskie powinowactwo wobec receptorów alfa-1, a zatem wiąże się z niskim ryzykiem sedacji i hipotonii ortostatycznej. Ma niewielki wpływ na receptory 5HT_{2c} i H₁, w związku z czym w niewielkim stopniu wpływa na masę ciała (Snyder *et al.*, 2021). W tabeli 7. zebrano informacje na temat farmakodynamiki lumateperonu.

Farmakokinetyka

Lumateperon po podaniu doustnym ulega szybkiemu wchłonięciu, charakteryzuje się niską biodostępnością, wynoszącą 4,4%. Przyjęcie leku z posiłkiem zmniejsza jego wchłanianie, może jednak zmniejszać ryzyko niepożądanych działań gastrycznych, w związku z czym zalecane jest przyjmowanie leku z posiłkiem. Maksymalne stężenie osiąga po około 3–4 godzinach od przyjęcia. Silnie wiąże się z białkami osocza – w 97% występuje w postaci związanej. Biologiczny okres półtrwania wynosi 13–21 godzin. Lumateperon metabolizowany jest głównie przez UGT oraz CYP3A4. Posiada aktywne metabolity – IC-200161 oraz IC-200131. Pierwszy z nich ma zbliżony profil działania do leku macierzystego, a drugi jest głównie antagonistą 5HT_{2a} i inhibitorem SERT (Davis, Correll, 2016). Lek nie powinien być podawany równocześnie z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A4 i UGT. Wiek, płeć oraz rasa nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę (Syed, Brašić, 2021). W tabeli 4. podsumowano najważniejsze informacje o farmakokinetyce lumateperonu.

Tabela 4. Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne lumateperonu

Biodostępność: 4,4%	Metabolizm: CYP3A4, UGT
T _{max} 3–4 godziny	Wpływ na metabolizm: brak
T _{1/2} : 13–21 godzin	Niewydolność wątroby:
Wiązanie z białkami osocza: 97,4%	nie stosować u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby
Posiłek bogaty w tłuszcze zmniejsza maksymalne stężenie o ok. 33%	Niewydolność nerek: brak konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek

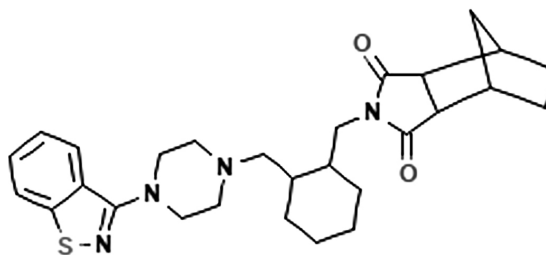
Skuteczność kliniczna

Lumateperon zarejestrowany jest w dawce 42 mg/d w leczeniu schizofrenii, gdzie wykazuje skuteczność szczególnie u pacjentów z większym nasileniem objawów depresyjnych i negatywnych (Syed, Brašić, 2021). Wykazuje również skuteczność w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój (Calabrese *et al.*, 2021).

Bezpieczeństwo i tolerancja

Najczęściej zgłaszanym w badaniach klinicznych działaniem niepożądanym lumateperonu była senność (24,1%), dalej ból głowy (20%), nudności (9,4%) i suchość w ustach (5,9%). Częstość występowania objawów pozapiramidowych, wzrostu masy ciała, zaburzeń metabolicznych, wydłużenia odcinka QTc oraz hiperprolaktynemii była zbliżona do placebo (Kane *et al.*, 2021). Obserwowano również normalizację parametrów metabolicznych – lipidogramu, glikemii, masy ciała i poziomu prolaktyny po zamianie dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego (risperidon, olanzapina, aripiprazol, kwetiapina) na lumateperon, co wskazuje na jego lepszy profil bezpieczeństwa metabolicznego w porównaniu z wieloma dotychczas stosowanymi lekami (Correll *et al.*, 2021).

Lurasidon



Cl - H

Według klasyfikacji NbN2 lurasidon jest antagonistą dopaminergicznym (D_2) i serotonergicznym ($5HT_{2a}$).

Farmakodynamika

Lurasidon wykazuje silne powinowactwo wobec receptorów $5HT_{2a}$, co przekłada się na mniejsze ryzyko objawów pozapiramidowych i hiperprolaktynemii, a także działanie sedujące. Wykazuje także bardzo silne, wyższe nawet niż haloperidol czy risperidon, powinowactwo wobec receptorów D_2 , wobec których jest antagonistą. Częściowy agonizm $5HT_{1a}$, antagonizm $5HT_{7a}$ oraz alfa-2 prawdopodobnie wpływają na działanie przeciwdepresyjne, prokognitywne i skuteczność leku wobec objawów negatywnych. Powinowactwo wobec receptorów alfa-1 może wiązać się z niewielkim ryzykiem sedacji i hipotonii ortostatycznej (Siwek *et al.*, 2020a).

Farmakokinetyka

Lurasidon po przyjęciu ulega szybkiemu wchłonięciu, jednak ze względu na niską biodostępność, wynoszącą 9–19%, konieczne jest przyjmowanie leku z posiłkiem o kaloryczności minimum 350 kcal. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 1,5–3 godzinach. W 99,8% wiąże się z białkami osocza. Biologiczny okres półtrwania leku wynosi ok. 18 godzin, a stan stacjonarny lek osiąga po ok. 7 dniach. Farmakokinetyka leku ma liniowy charakter. Lurasidon metabolizowany jest w większości przez CYP3A4, w wyniku działania którego powstają aktywne metabolity o podobnym profilu działania do leku macierzystego i krótszym okresie biologicznego półtrwania (Siwek *et al.*, 2020a). Stężenie terapeutyczne leku wynosi 15–40 ng/mL, a toksyczne – 120 ng/mL (Schoretsanitis *et al.*, 2020). W tabeli 5. zebrano najważniejsze informacje dotyczące farmakokinetyki lurasidonu.

Tabela 5. Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne lurasidonu

Biodostępność: 9–19%, konieczne przyjmowanie z posiłkiem w celu zwiększenia wchłaniania	Metabolizm: CYP3A4
Tmax 1,5–3 godziny	Wpływ na metabolizm: brak
T1/2: 18 godzin	Niewydolność wątroby: dawka początkowa 18,5 mg/d
Wiązanie z białkami osocza: 99,8%	Dawka maksymalna 74 mg/d w łagodnej i umiarkowanej, 40 mg/d w ciężkiej
Stężenie terapeutyczne: 15–40 ng/mL	Niewydolność nerek: w umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek dawka początkowa 18,5 mg/d, maksymalna 74 mg/d
Stężenie toksyczne: 120 ng/mL	

Skuteczność kliniczna

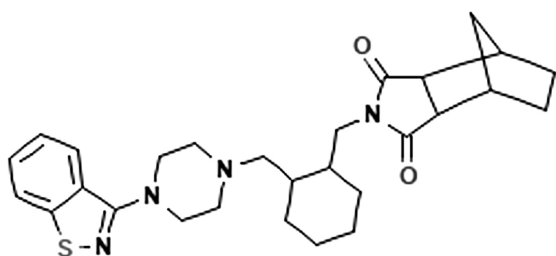
Lurasidon w Europie zarejestrowany jest w dawkach 37–148 mg/d do leczenia schizofrenii. Wykazuje skuteczność w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych, dezorganizacji, wrogości, lękowych i depresyjnych w przebiegu schizofrenii. Zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych towarzyszących schizofrenii jest niezależne od ich wyjściowego nasilenia, a NNT dla tego efektu wynosi 11–14 (Nasrallah *et al.*, 2015). Dodatkowo lek korzystnie wpływa na funkcje poznawcze, a efekt ten wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki (Harvey *et al.*, 2013). Wyższe dawki wydają się być skuteczniejsze wobec wszystkich domen schizofrenii (Srisurapanont *et al.*, 2021).

Wykazuje również skuteczność w leczeniu depresji i stanów mieszanych depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (Corponi *et al.*, 2019). Skuteczność leku badano i potwierdzono również dla populacji dzieci powyżej 10 r.ż. (Arango *et al.*, 2020; Delbello *et al.*, 2021). Istnieją również doniesienia na temat jego skuteczności w lekoopornej chorobie afektywnej dwubiegunowej z ultraszybką zmianą faz (Siwek, Gorostowicz, 2021) oraz leczeniu zaburzeń zachowania u osób ze spektrum autyzmu (Gupta, Hoover, 2020). Wykazuje korzystny wpływ na strukturę snu (Krystal and Zammit, 2016) oraz skuteczność w leczeniu jąkania (Charoensook, Maguire, 2017).

Bezpieczeństwo i tolerancja

Stosunkowo najczęstszymi działaniami niepożądanymi są akatyzyja (NNH 11), parkinsonizm (NNH 14) i dystonie (NNH 33). Stosunkowo często występują również sedacja (NNH 25) i senność (NNH 20) oraz nudności (NNH 17) (Zheng *et al.*, 2018). Opisywano przypadki hiperprolaktynemii podczas leczenia lurasidonem, jednak ryzyko jest istotnie mniejsze niż dla leków takich jak risperidon czy amisulpryd i porównywalne z olanzapiną. Obserwowano również normalizację poziomu prolaktyny u pacjentów wcześniej leczonych risperidonem (Mattingly *et al.*, 2020). Lurasidon wywiera niewielki wpływ na masę ciała, nie wpływa negatywnie na metabolizm lipidów oraz glukozy. W tym zakresie wydaje się jednym z najbezpieczniejszych leków przeciwpsychotycznych (Kearns *et al.*, 2021). Wykazano, że zamiana dotychczasowego leczenia na lurasidon może wiązać się z normalizacją parametrów metabolicznych, w szczególności u pacjentów leczonych dotychczas lekami o podwyższonym ryzyku metabolicznym (Stahl *et al.*, 2013). Nie wpływa istotnie na długość odcinka QTc. Nie wykazuje działania antycholinergicznego i antyhistaminowego (Orsolini *et al.*, 2020).

Pimawanseryna



CI - H

Według klasyfikacji NbN2r pimawanseryna jest antagonistą serotonergiczną (5HT_{2a}).

Farmakodynamika

Pimawanseryna jest jedynym aktualnie stosowanym lekiem przeciwpsychotycznym, który nie posiada powinowactwa do receptorów D₂. Jest odwrotnym agonistą wobec receptorów, a także słabym antagonistą sigma-1. Ze względu na brak antagonizmu dopaminergicznego nie wywołuje objawów pozapiramidowych (Sahli, Tarazi, 2018).

Farmakokinetyka

Po podaniu doustnym osiąga maksymalne stężenie po 4–24 godzinach. Wykazuje bardzo wysoką, niemal całkowitą biodostępność – 99,7%. Przyjęcie posiłku nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę leku. W 91–97% lek wiąże się z białkami osocza. Biologiczny okres półtrwania wynosi 57 godzin dla leku macierzystego i 200 godzin dla aktywnego metabolitu – AC 279. Lek metabolizowany jest głównie przez enzymy CYP3A4 i CYP3A5 (Sahli, Tarazi, 2018). W tabeli 6. zebrano informacje na temat farmakokinetyki pimawanseryny.

Tabela 6. Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne pimawanseryny

Biodostępność: 99,7%	Metabolizm: CYP3A4, CYP3A5
Tmax 4–24 godziny	Wpływ na metabolizm: brak
T1/2: 57 godzin	Niewydolność wątroby: brak
200 godzin aktywny metabolit AC-279	konieczności modyfikacji dawkowania
Wiązanie z białkami osocza: 91–97%	Niewydolność nerek: brak konieczności modyfikacji dawkowania, stosować z ostrożnością u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek

Skuteczność kliniczna

Lek zarejestrowany jest w dawce 34 mg/d do leczenia psychoz w przebiegu choroby Parkinsona (Sahli, Tarazi,

2018). Wykazuje również skuteczność w leczeniu psychoz w otępieniu w przebiegu choroby Alzheimera, otępieniu z ciałami Lewy'ego, otępieniu czołowo-skroniowym i naczyniowym (Tariot *et al.*, 2021). Może być skuteczna w łagodzeniu dysfunkcji seksualnych spowodowanych leczeniem przeciwdepresyjnym (Freeman *et al.*, 2020), a także w redukcji objawów negatywnych schizofrenii jako augmentacja standardowego leczenia przeciwpsychotycznego (Sebe *et al.*, 2020).

Bezpieczeństwo i tolerancja

Pimawanseryna nie wywołuje objawów pozapiramidowych i nie pogarsza przebiegu choroby Parkinsona, nie wywołuje też hiperprolaktynemii. Może powodować wydłużenie odcinka QTc, infekcje układu moczowego, nudności, obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu i upadki, zaburzenia świadomości (Sahli, Tarazi, 2018).

Porównanie omawianych substancji

W tabeli 7. zebrano informacje dotyczące skuteczności opisanych leków w leczeniu schizofrenii wyrażone jako NNT (jeżeli takie informacje są dostępne) w porównaniu z lekami dotychczas stosowanymi (Citrome, 2016, 2015; Duggan *et al.*, 2009; El-Sayeh *et al.*, 2013).

Tabela 7. Skuteczność opisanych leków stosowanych w leczeniu schizofrenii wyrażona jako NNT (jeżeli takie informacje są dostępne) w porównaniu z lekami dotychczas stosowanymi

	Leczenie ostrego epizodu	Zapobieganie nawrotom
Brekspiprazol	7	4
Kariprazyna	10	5
Lurasidon	3–13 (dawkozależne)	9
Aripiprazol	8	5
Olanzapina	8	5–9

W tabeli 8. zebrano informacje dotyczące skuteczności opisanych leków w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej wyrażone jako NNT (jeżeli takie informacje są dostępne) w porównaniu z lekami dotychczas stosowanymi (Derry, Andrew, 2007; Kadakia *et al.*, 2021; McIntyre *et al.*, 2019).

Tabela 8. Skuteczność opisanych leków stosowanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej wyrażona jako NNT (jeżeli takie informacje są dostępne) w porównaniu z lekami dotychczas stosowanymi

	Depresja	Mania
Kariprazyna	11	8
Lurasidon	5	-
Aripiprazol	50	4,7
Olanzapina	10	4,3

W tabeli 9. zebrano informacje dotyczące powinowactwa receptorowego poszczególnych substancji.

W tabeli 10. podsumowano informacje o bezpieczeństwie i działaniach niepożądanych omawianych leków (Siwek, Wojtasik-Bakalarz, 2022).

Podsumowanie

Najnowsze leki przeciwpsychotyczne znacząco różnią się od większości leków pierwszej czy drugiej generacji. Wykazują niespotykane we wcześniejszych generacjach leków mechanizmy działania, co potencjalnie

korzystnie wpływa na ich skuteczność i tolerancję. Coraz rzadziej wywołują objawy pozapiramidowe, hyperprolaktynemię, sedację, wzrost masy ciała lub zaburzenia metaboliczne. Coraz częściej natomiast wykazują skuteczność w zakresie objawów negatywnych, poznawczych lub depresyjnych w przebiegu schizofrenii. Niestety te same mechanizmy, które wpływają na skuteczność w objawach negatywnych lub poznawczych, często związane są z ryzykiem pobudzenia lub akatyzy.

Wiele nowych leków wykazuje również skuteczność w innych jednostkach chorobowych, jak choroba afektywna dwubiegunowa czy depresja lekooporna.

Tabela 9. Powinowactwo receptorowe (Ki, wyrażone w nM, niższe wartości odpowiadają wyższemu powinowactwu) w porównaniu do aripirazolu (Sahli, Tarazi, 2018; Siwek M *et al.*, 2020b; Syed, Brašić, 2021).

	EPS poza akatyzią	Akatyzja	Hyperprolaktynemia	Ciąża	Karmienie piersią	Wzrost masy ciała i ryzyko metaboliczne	Wydłużenie QTc	Działanie antycholinergiczne	Hepatotoksyczność	Sedacja	Zaburzenia hematologiczne	Drgawki	Hipotonia	Jaskra
Aripirazol	+	++/+++	0/-	++	++	0 *	0	0	0	0/+	+	0?	+	+?
Breksipirazol	+	+	0/+*	++	++	+ / ++	0	0	0	+	0?	0?	+	0/+?
Kariprazyna	+	++/+++	0?	?	+++	0/+	0	0	0/+	0	0?	0?	+	0/+?
Lumateperon	0	0?	0*	?	?	0*	0	0	0	++	0?	0?	0/+?	0?
Lurasidon	++	+++	++*	+	++	0*	0	0	0/+	+	0/+?	0?	+?	0/+?
Pimawanseryna	0	0	0	?	?	0?	++	0	0	+	0?	0?	0?	0?

+ – wzrost ryzyka, 0 – bez wpływu, – – zmniejszenie ryzyka, * – odnotowano normalizację parametrów przy zamianie na dany lek

Tabela 10.

	Aripirazol	Breksipirazol	Kariprazyna	Lumateperon	Lurasidon	Pimawanseryna
D ₁	1960*	>10000	3749*	52 !	?	-
D ₂	0,34 #	0,30 #	0,49 #	32 */#	0,994*	-
D ₃	0,8 #	1,1 #	0,085 #	-	15,7*	-
5HT _{1a}	1,7 #	0,12 #	2,6 #	-	6,38 #	-
5HT _{2a}	3,4*	0,47 *	18,8 *	0,5#	0,47*	0,4 *
5HT _{2c}	15 #	34 *	134 *	173 #	415*	16 *
5HT ₇	29 #	3,7*	111 *	-	0,495*	-
Alfa-1	57 *	3,8 *	6,88 *	73 #	48*	-
Alfa-2	37,9*	0,59 *	-	-	a40,7/c10,8*	-
H ₁	61 *	19 *	23,2 *	>1000	>1000	-
M	>1000	>1000	>1000	-	>10000	-

! – agonizm, # – częściowy agonizm, * – antagonizm, */# – antagonizm postsynaptyczny i częściowy agonizm presynaptyczny

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak 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

1. Antoun Reyad A, Girgis E, Mishriky R. Efficacy and safety of brexpiprazole in acute management of psychiatric disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2020, p. 119–28.
2. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: A systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020 Sep 1; 29(9): 1195–205.
3. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis. Vol. 269, *Journal of Affective Disorders*, Elsevier B.V. 2020, p. 154–84.
4. Barabássy Á, Sebe B, Acsai K, Laszlovszky I, Szatmári B, Earley WR *et al.* Safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: A pooled analysis of eight phase II/III studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021; 17: 957–70.
5. Brown ES, Khaleghi N, van Enkevort E, Ivleva E, Nakamura A, Holmes T *et al.* A pilot study of brexpiprazole for bipolar depression. *J Affect Disord* 2019; 249: 315–18.
6. Calabrese JR, Durgam S, Satlin A, Vanover KE, Davis RE, Chen R *et al.* Efficacy and safety of lumateperone for major depressive episodes associated with bipolar I or bipolar II disorder: A phase 3 randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 2021; 178(12): 1098–106.
7. Calabrese JR, Keck PE, Starace A, Lu K, Ruth A, Laszlovszky I *et al.* Efficacy and safety of low - and high-dose Cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2015 Mar 1; 76(3): 284–92.
8. Charoensook J, Maguire GA. A case series on the effectiveness of lurasidone in patients with stuttering. *Ann Clin Psychiatry* 2017 Aug; 29(3): 191–4.
9. Citrome L. Cariprazine: Chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. Vol. 9, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2013, p. 193–206.
10. Citrome L. Schizophrenia relapse, patient considerations, and potential role of lurasidone. *Patient Prefer Adherence*, 2016.
11. Citrome L. Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be hel. *Int J Clin Pract* 2015; 69, 978–997.
12. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: Results from a randomized, exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31(4): 192–201.
13. Citrome L, Ouyang J, Shi L, Meehan SR, Baker RA, Weiss C. Effect of brexpiprazole on agitation and hostility in patients with schizophrenia: Post hoc analysis of short - and long-term studies. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39(6): 597–603.
14. Citrome L, Stensbøl TB, Maeda K. The preclinical profile of brexpiprazole: What is its clinical relevance for the treatment of psychiatric disorders? Vol. 15, *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor and Francis Ltd., 2015, p. 1219–29.
15. Citrome L, Yatham LN, Patel MD, Barabássy Á, Hankinson A, Earley WR. Cariprazine and akathisia, restlessness, and extrapyramidal symptoms in patients with bipolar depression. *J Affect Disord* 2021; 288: 191–8.
16. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, Montgomery S, Vieta E, Kasper S *et al.* Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. Vol. 29, *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier B.V. 2019, p. 971–85.
17. Correll CU, Jain R, Meyer JM, Periclou A, Carrothers T, Barabássy Á *et al.* Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: Indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 2537–50.
18. Correll CU, Vanover KE, Davis RE, Chen R, Satlin A, Mates S. Safety and tolerability of lumateperone 42 mg: An open-label antipsychotic switch study in outpatients with stable schizophrenia. *Schizophr Res* 2021; 228: 198–205.
19. Davis LL, Ota A, Perry P, Tsuneyoshi K, Weiller E, Baker RA. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and anxiety symptoms: an exploratory study. *Brain Behav* 2016; 6(10).
20. Davis RE, Correll CU. ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(6): 601–14.
21. Delbello MP, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Goldman R. Tolerability, safety, and effectiveness of two years of treatment with lurasidone in children and adolescents with bipolar depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2021 Sep 1; 31(7): 494–503.
22. Derry S, Andrew RA. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: Systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 40.
23. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.
24. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, Guo H, Laszlovszky I, Németh G *et al.* An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *American Journal of Psychiatry* 2016; 173(3): 271–81.
25. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G *et al.* The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial. *Bipolar Disord* 2015; 17(1): 63–75.
26. Earley W, Durgam S, Lu K, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I *et al.* Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2018; 226: 239–44.
27. Earley W, Guo H, Daniel D, Nasrallah H, Durgam S, Zhong Y *et al.* Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients

- with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res* 2019; 204: 282–288.
28. Ferrari A J, Santomauro DF. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 137–150.
 29. Freeman MP, Fava M, Dirks B, Jha MK, Papakostas GI, Shelton RC *et al.* Improvement of sexual functioning during treatment of MDD with adjunctive pimavanserin: A secondary analysis. *Depress Anxiety* 2020 May 1; 37(5): 485–95.
 30. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb 1; 9(2): 137–50.
 31. Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, Josiassen MK, Meulien D, Hobart M *et al.* Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: Two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2020; 28(4): 383–400.
 32. Gupta M, Hoover G. Lurasidone an effective alternative for the treatment of irritability associated with autism spectrum disorder. *Cureus* 2020.
 33. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiario J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo - and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *European Neuropsychopharmacology* 2013; 23: 1373–82.
 34. El-Sayeh HG, Morganti C, Adams CE. Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 102–8.
 35. Ichinose M, Miura I, Horikoshi S, Yamamoto S, Kanno-Nozaki K, Watanabe K *et al.* Effect of switching to brexpiprazole on plasma homovanillic acid levels and antipsychotic-related side effects in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021; 17: 1047–53.
 36. Ishigooka J, Inada K, Niidome K, Aoki K, Kojima Y, Iwashita S *et al.* Safety of switching to brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: A post-hoc analysis of a long-term open-label study. *Hum Psychopharmacol* 2021: 36.
 37. 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. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 72(9): 692–700.
 38. Ivanov SV, Smulevich AB, Voronova EI, Yakhin KK, Beybalava TZ, Katok AA. Early Clinical Effects of Novel Partial D3/D2 Agonist Cariprazine in Schizophrenia Patients With Predominantly Negative Symptoms (Open-Label, Non-controlled Study). *Front Psychiatry* 2022; 12.
 39. Ivkovic J, Lindsten A, George V, Eriksson H, Hobart M. Effect of brexpiprazole on prolactin: An analysis of short - and long-term studies in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2019; 39(1): 13–9.
 40. Kadakia A, Dembek C, Heller V, Singh R, Uye J, Hagi K *et al.* Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2021; 21.
 41. Kane JM, Durgam S, Satlin A, Vanover KE, Chen R, Davis R *et al.* Safety and tolerability of lumateperone for the treatment of schizophrenia: a pooled analysis of late-phase placebo-and active-controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2021; 36(5): 244–50.
 42. 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(1–3): 93–8.
 43. Kearns B, Cooper K, Cantrell A, Thomas C. Schizophrenia treatment with second-generation antipsychotics: A multi-country comparison of the costs of cardiovascular and metabolic adverse events and weight gain. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021; 17: 125–137.
 44. Ketter TA, Sachs GS, Durgam S, Lu K, Starace A, Laszlovszky I *et al.* The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: A 16-week open-label study. *J Affect Disord* 2018; 225: 350–6.
 45. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, Schmidt É, Laszlovszky I, Bugovics G *et al.* Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-preferring, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: In vitro and neurochemical profile. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010; 333(1): 328–40.
 46. Krystal AD, Zammit G. The sleep effects of lurasidone: a placebo-controlled cross-over study using a 4-h phase-advance model of transient insomnia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2016 May; 31(3): 206–16.
 47. Laszlovszky I, Barabássy Á, Németh G. Cariprazine, a broad-spectrum antipsychotic for the treatment of schizophrenia: Pharmacology, efficacy, and safety. Vol. 38, *Advances in Therapy*. Adis 2021, p. 3652–73.
 48. 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. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014; 350(3): 589–604.
 49. Mattingly GW, Haddad PM, Tocco M, Xu J, Phillips D, Pikalov A *et al.* Switching to Lurasidone following 12 months of treatment with Risperidone: Results of a 6-month, open-label study. *BMC Psychiatry* 2020; 20.
 50. Mauri MC, Paletta S, di Pace C, Reggiori A, Cirmigliaro G, Valli I *et al.* Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. Vol. 57, *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing, 2018, p. 1493–528.
 51. McIntyre RS, Masand PS, Earley W, Patel M. Cariprazine for the treatment of bipolar mania with mixed features: A post hoc pooled analysis of 3 trials. *J Affect Disord* 2019; 257: 600–6.
 52. Nasrallah HA, Cucchiario JB, Mao Y, Pikalov AA, Loebel AD. Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: Analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies. *CNS Spectr* 2015; 20: 140–7.
 53. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ *et al.* Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V. 2022, p. 385–400.
 54. O'Connor M. Adjunctive therapy with brexpiprazole improves treatment resistant complex post traumatic stress disorder in domestic family violence victims. *Australasian Psychiatry* 2020; 28(3): 264–6.
 55. Orsolini L, de Berardis D, Volpe U. Up-to-date Expert Opinion on the safety of recently developed antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Safety*. Taylor and Francis Ltd 2020.
 56. Podwalski P, Samochowiec J. Neuroscience-based Nomenclature - a paradigm shift in the classification of psychiatric drugs. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology* 2022; 38(1): 35–47.
 57. Sabe M, Zhao N, Crippa A, Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: dose-response

- meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. Vol. 7, npj Schizophrenia 2021; 7.
58. Sachs GS, Greenberg WM, Starace A, Lu K, Ruth A, Laszlovszky I *et al.* Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *J Affect Disord* 2015; 174: 296–302.
 59. Sahli ZT, Tarazi FI. Pimavanserin: novel pharmacotherapy for Parkinson's disease psychosis. Vol. 13, *Expert Opinion on Drug Discovery*. Taylor and Francis Ltd 2018, p. 103–10.
 60. Saraf G, Pinto JV, Yatham LN. Efficacy and safety of cariprazine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(17): 2063–72.
 61. Sasabe H, Koga T, Furukawa M, Matsunaga M, Sasahara K, Hashizume K *et al.* In vitro evaluations for pharmacokinetic drug-drug interactions of a novel serotonin-dopamine activity modulator, brexpiprazole. *Xenobiotica* 2021; 51(5): 522–35.
 62. Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, Marder SR, Citrome L, Newcomer JW *et al.* Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: A joint consensus statement of the American society of clinical psychopharmacology and the therapeutic drug monitoring task force of the arbeitsgemeinschaft für neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie. *Journal of Clinical Psychiatry* 2020; 81(3).
 63. Sebe B, Barabácssy Á, Acsai K, Laszlovszky I, Dombi ZB, Vass G *et al.* The effect of cariprazine on agitation and hostility in patients with schizophrenia: post-hoc analysis *European Neuropsychopharmacology* [Internet] 2020 Nov; 40: S327–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X20306957>
 64. Siwek M, Gorostowicz A. Lurasidone in therapy of treatment-resistant ultra-rapid cycling bipolar disorder: Case report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2021 Aug 1; 19(3): 568–71.
 65. Siwek M, Krupa AJ, Wasik A. Lurasidon – właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, potencjał kliniczny i ryzyko interakcji. 2020 [cited 2022 Nov 28]; Available from: <https://doi.org/10.33450/fpn.2020.06.002> (a)
 66. Siwek M, Wasik A, Krupa A, Gorostowicz A. Nowe leki przeciwpsychotyczne. *Medical Education* 2020. (b)
 67. Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K, *Leki przeciwpsychotyczne*. W: Rybakowski J. *Psychofarmakologia Kliniczna*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2022.
 68. Snyder GL, Vanover KE, Davis RE, Li P, Fienberg A, Mates S. A review of the pharmacology and clinical profile of lumateperone for the treatment of schizophrenia. In: *Advances in Pharmacology*. Academic Press Inc. 2021, p. 253–76.
 69. Srisurapanont M, Suttajit S, Likhitsathian S, Maneeton B, Maneeton N. A network meta-analysis of the dose-response effects of lurasidone on acute schizophrenia. *Sci Rep* 2021 Dec 1; 11(1).
 70. Stahl SM, Cucchiari J, Simonelli D, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Effectiveness of Lurasidone for Patients With Schizophrenia Following 6 Weeks of Acute Treatment With Lurasidone, Olanzapine, or Placebo. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 507–15.
 71. Syed AB, Brašić JR. The role of lumateperone in the treatment of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021 Jan; 11: 204512532110340.
 72. Szatmári B, Barabácssy Á, Harsányi J, Laszlovszky I, Sebe B, Gál M *et al.* Cariprazine safety in adolescents and the elderly: Analyses of clinical study data. *Front Psychiatry* 2020; 11.
 73. Tariot PN, Cummings JL, Soto-Martin ME, Ballard C, Erten-Lyons D, Sultzer DL *et al.* Trial of pimavanserin in dementia-related psychosis. *New England Journal of Medicine* 2021 Jul 22; 385(4): 309–19.
 74. Thase ME, Zhang P, Weiss C, Meehan SR, Hobart M. Efficacy and safety of brexpiprazole as adjunctive treatment in major depressive disorder: overview of four short-term studies. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 1907–1916.
 75. Titulaer J, Radhe O, Danielsson K, Dutheil S, Marcus MM, Järnemark K *et al.* Lumateperone-mediated effects on prefrontal glutamatergic receptor-mediated neurotransmission: A dopamine D1 receptor dependent mechanism. *European Neuropsychopharmacology* 2022; 62: 22–35.
 76. Watanabe Y, Yamada S, Otsubo T, Kikuchi T. Brexpiprazole for the treatment of schizophrenia in adults: An overview of its clinical efficacy and safety and a psychiatrist's perspective. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 5559–74.
 77. Wichniak A, Samochowiec J, Szulc A, Dudek D, Heitzman J, Janas-Kozik M *et al.* The position statement of the Working Group of the Polish Psychiatric Association on the use of D2/D3 dopamine receptor partial agonists in the treatment of mental disorders. *Psychiatr Pol* 2021; 55(5): 941–66.
 78. Zheng W, Cai D bin, Yang XH, Li L, Zhang QE, Ng CH *et al.* Short-term efficacy and tolerability of lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd 2018, p. 244–51.