



V rámci skupiny parciálních agonistů se léky mezi sebou liší svojí vnitřní aktivitou na dopaminových D2 receptorech (Obr. 2). Nejvyšší aktivitu má bifeprunox, který však nebyl schválen registračními úřady jako antipsychotikum (12). Vyšší vnitřní aktivita aripiprazolu ve srovnání s brexpiprazolem a kariprazinem je dávana do souvislosti s akatizií, insomnií, agitovaností, neklidem a nauzeou (8) pozorovanou u některých pacientů léčených aripiprazolem. Nižší vnitřní aktivita brexpiprazolu na dopaminových D2 receptorech ve srovnání s aripiprazolem by měla vést k menší frekvenci těchto nežádoucích účinků (8).

Klinický efekt blokády dopaminových D3 receptorů nebyl dosud uspokojivě objasněn. Kromě antipsychotického efektu přichází v úvahu jeho prosociální a prokognitivní působení.

Ve srovnání s aripiprazolem má brexpiprazol vyšší afinitu k 5-HT_{1A} než dopaminovým D2 receptorům, což by mělo vést k lepšímu antidepresivnímu efektu brexpiprazolu. Preklinická data na potkanech ukazují na zlepšení kognitivních funkcí díky agonismu na 5-HT_{1A} receptorech (13).

Brexpiprazol je dále potentní antagonist 5-HT_{2A} a adrenergních alfa_{1B} a alfa_{2C} receptorů. Předchozí studie ukázaly, že blokáda 5-HT_{2A}

receptorů snižuje bloádou dopaminu způsobené extrapyramidové nežádoucí účinky. Inhibice adrenergních alfa_{1B} receptorů může přispívat k antipsychotickému efektu, ale i k ortostatické hypotenzi či tachykardii. Inhibice adrenergních alfa_{2C} receptorů může hrát roli v antidepresivním a prokognitivním působení.

Farmakokinetika

Brexpiprazol dosahuje max. plazmatické hladiny 4 hodiny po p. o. podání a jeho dostupnost je 95% (14). Ustálené hladiny dosahuje 10. – 12. den podávání. Absorpce není významně ovlivněna potravou. Brexpiprazol má vysoký distribuční objem ukazující na extravazální distribuci. Velmi vysoce se váže na bílkoviny (více než 99 %). Terminální eliminační poločas po několika dnech podávání 1x denně je u mateřské látky 91 a u aktivního metabolitu DM3411 86 hodin. DM3411 tvoří v ustáleném stavu 23–48 % hladin mateřské látky. Metabolismus probíhá v játrech prostřednictvím enzymatického systému P-450 (CYP 3A4 a 2D6). Asi 8 % jedinců kavkazské rasy a 3–8 % afro-američanů nemůže metabolizovat CYP2D6 substráty a jsou klasifikováni jako slabí metabolizéři. Protože

Tab. 2. Farmakokinetické parametry brexpiprazolu (14)

max. sérová koncent. (čas)	biol. dostupnost %	distribuční objem (l/kg)	vazba na bílk.	biol. poločas	hlavní cesta metabolizace	Vylučování do mateřského mléka % dávky matky na kg
4h	95	1,56 ± 0,42	> 99 %	91h 86h*	1. CYP3A4 2. CYP2D6	u lidí nezjištěn, u zvířat: 1–2x > než v krvi

Vysvětlivky: *aktivní metabolit DM-3411