



Cariprazine, Modalitas Baru untuk Gangguan Kejiwaan dan *Mood*



Sehat bukan hanya bebas dari penyakit, namun suatu keadaan yang seimbang antara pikiran, tubuh, dan jiwa. Bila terjadi kelainan yang menyebabkan ketidakseimbangan, maka dapat dikatakan sebagai orang sakit. Di tengah masyarakat modern yang penuh persaingan dan tekanan, tidak jarang orang mengalami kelelahan mental. Bila kelelahan terjadi terus-menerus dan dalam jangka panjang, pasien dapat mengalami gangguan mental. Gangguan mental atau gangguan jiwa dapat mengganggu penderitanya dalam melakukan kegiatan sehari-hari. Pasien gangguan kejiwaan dapat mengalami penurunan kualitas hidup.

Salah satu gangguan kejiwaan adalah kelainan *mood*, antara lain gangguan bipolar yang sering dikenal sebagai kelainan manik-depresif. Kelainan ini diperkirakan karena kelainan otak yang menyebabkan terjadinya perubahan *mood*, energi, dan *level* aktivitas secara mendadak, yang pada akhirnya dapat menyebabkan seseorang tidak dapat melakukan kegiatan sehari-harinya secara normal. Kelainan ini juga dapat merusak hubungan interpersonal, rendahnya performa akademik ataupun pekerjaan, bahkan pada

keadaan tertentu dapat menyebabkan bunuh diri. Umumnya kelainan ini muncul pada akhir masa remaja atau pada tahun-tahun awal usia dewasa. Hampir setengah kasus terjadi sebelum usia 25 tahun. Beberapa pasien bahkan mengalami kejadian ini pada masa kanak-kanaknya.

Salah satu terapi terbaru untuk mengatasi gangguan ini adalah *cariprazine*. Obat ini ditemukan oleh Gedeon Richter. Obat ini termasuk kelompok obat antipsikotik atipikal, merupakan antagonis poten reseptor D3 dan antagonis parsial reseptor D2. Obat ini akan berikatan spesifik dengan reseptor D3. Selain itu, obat ini juga bersifat agonis pasial terhadap reseptor 5-HT1A. Pada bulan September 2015, obat ini mendapatkan persetujuan FDA (*Food and Drug Administration*) Amerika sebagai terapi untuk kelainan skizofrenia dan kelainan manik atau episode campuran yang diasosiasikan dengan kelainan bipolar tipe I.

Beberapa uji klinik mendukung penggunaan obat ini untuk mengatasi skizofrenia dan gangguan bipolar. Salah satu penelitian untuk skizofrenia dilakukan oleh Kane, dkk. Penelitian ini merupakan uji klinik fase III untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan

cariprazine pada pasien skizofrenia eksaserbasi akut. Penelitian dilakukan dengan desain acak dan tersamar ganda dengan kontrol plasebo selama 6 minggu. Sebanyak 147 pasien mendapat plasebo, 151 pasien mendapat *cariprazine* 3-6 mg/hari, dan 148 pasien mendapat *cariprazine* 6-9 mg/hari. Efikasi primer dan sekundernya adalah perubahan dari keadaan basal pada minggu ke-6 dari skor *positive and negative syndrome scale total and clinical global impressions-severity*, yang kemudian dianalisis menggunakan *mixed-effects model for repeated measures adjusting for multiple comparisons*. Semua efek samping selama penelitian dicatat. Hasil uji laboratorium, tanda vital, elektrokardiogram, pemeriksaan oftalmologik, *Columbia-Suicide severity rating scale* dan *extrapyramidal symptom scales* juga terus diamati.

Dari penelitian ini didapatkan hasil signifikan pada skor total *positive and negative syndrome scale* (3-6 mg/hari: -6,8; $p=0,003$; 6-9 mg/hari: -9,9; $p<0,001$), dan *clinical global impressions-severity* (3-6 mg/hari: -0,3; $p=0,012$; 6-9 mg/hari: -0,5; $p<0,001$). Dari segi keamanan, didapatkan bahwa efek samping yang sering terjadi pada kelompok *cariprazine* adalah *akathisia*, gangguan ekstrapiramidal, tremor,



dengan derajat ringan hingga sedang. Disimpulkan bahwa *cariprazine* dapat ditoleransi dengan baik, dan dibandingkan plasebo, *cariprazine* 3-6 mg/hari dan 6-9 mg/hari dapat secara signifikan memberikan perbaikan pada pasien skizofrenia. Obat ini dapat menjadi obat pilihan baru terapi skizofrenia.

Penelitian lain melihat efektivitas obat ini terhadap pasien dengan kelainan bipolar tipe I, dilakukan oleh Calabrese, dkk. dengan desain acak, tersamar ganda, multisenter, dengan kontrol plasebo. Penelitian ini merupakan penelitian fase III, melibatkan 497 pasien, 74% mengikuti penelitian ini hingga selesai. Pasien dipisah ke dalam 3 kelompok, satu kelompok mendapat plasebo, kelompok lain mendapat *cariprazine* 3-6 mg/hari, sedangkan kelompok ke-3 mendapat *cariprazine* 6-12 mg/hari. Parameter efikasi primer dan sekunder adalah perubahan skor total *young mania rating scale* (YMRS) dan skor *clinical global impressions-*



severity of illness (CGI-S) pada minggu ke-3 dibandingkan dengan nilai dasarnya. Juga dilakukan analisis *post-hoc* untuk melihat perubahan skor YMRS.

Di penelitian ini ditemukan perubahan skor YMRS di kelompok *cariprazine* dibandingkan plasebo (LSMD/ *least squares mean difference* [95% CI]: 3-6 mg/hari, -6,1 [-8,4 s/d -3,8]; 6-12 mg/hari, -5,9 [-8,2, -3,6]; $p < 0,001$ untuk masing-masing kelompok) Ditemukan pula ada perubahan skor CGI-S di kelompok *cariprazine* dibandingkan plasebo (LSMD [95% CI]: 3-6 mg/hari, -0,6 [-0,9 s/d -0,4]; 6-12 mg/hari, -0,6 [-0,9 s/d -0,3]; $p < 0,001$). Efek samping paling sering untuk *cariprazine* adalah *akathisia* (untuk kedua kelompok dosis) dan mual, konstipasi, dan tremor (6-12 mg/hari). *Cariprazine* baik dosis rendah maupun tinggi dapat secara efektif mengatasi gangguan episode manik atau campuran terkait kelainan bipolar tipe I. Obat ini dapat ditoleransi dengan baik, walau insidens *akathisia* lebih tinggi dibandingkan plasebo. (YJR)



REFERENSI :

1. Choices NHS. Bipolar disorder - treatment - NHS choices [Internet]. 2015 [cited 2015 Jul 27]. Available from: <http://www.nhs.uk/Conditions/Bipolar-disorder/Pages/Treatment.aspx>
2. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet* 2002;359(9302):241–7.
3. McCormack PL. Cariprazine: First global approval. *Drugs* 2015;75(17):2035–43.
4. Gao Y, Peterson S, Masri B, Houglund MT, Adham N, Gyertyán I, et al. Cariprazine exerts antimanic properties and interferes with dopamine D2 receptor β -arrestin interactions. *Pharmacol Res Perspect*. 2015;3(1):e00073.
5. Citrome L. Cariprazine: Chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(2):193–206.
6. Veselinović T, Paulzen M, Gründer G. Cariprazine, a new, orally active dopamine D2/3 receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(11):1141–59.
7. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Results from an international, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(4):367–73.
8. 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. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(3):284–92.
9. Altınbaş K, Guloksuz S, Oral ET. Clinical potential of cariprazine in the treatment of acute mania. *Psychiatr Danub*. 2013;25(3):207–13.