

Lurasidon u farmakorezistentní schizofrenie

MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové
Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Lurasidon je antagonistou serotoninových a dopaminových receptorů patřícím mezi antipsychotika nejnověji dostupná v České republice. Vykazuje minimální vliv na tělesné a metabolické parametry. Přitom je zachována významná účinnost na příznaky samotné psychózy. To dokládá i níže uvedená kazuistika popisující dobrou léčebnou odpověď na lurasidon u nemocné s paranooidní schizofrenií a rezistencí na léčbu včetně elektrokonvulzivní terapie.

Klíčová slova: schizofrenie, léková rezistence, lurasidon hydrochlorid.

Lurasidone in the treatment of pharmacoresistant schizophrenia: a case report

Lurasidone is a serotonin and dopamine receptor antagonist, one of the most recently available antipsychotics in the Czech Republic. It has a minimal effect on physical and metabolic parameters while a significant effectiveness on the symptoms of psychosis is maintained. This is evidenced by the case report below, which describes a good response to lurasidone in a patient with paranoid schizophrenia and resistance to treatment, including electroconvulsive therapy.

Key words: schizophrenia, drug resistance, lurasidone hydrochloride.

Úvod

Lurasidon je v České republice (ČR) k dispozici od roku 2020, kdy začal být používán coby již etablované antipsychotikum. V roce 2010 byl schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin (FDA) a od té doby byl v USA používán. Při předepisování perorálních tablet lurasidonu v gramážích 74 mg a 37 mg je v ČR aktuálně možné využít zvýšené úhrady ze zdravotního pojištění (Tab. 1, upraveno dle (1)).

Lurasidon patří mezi antagonisty serotoninových a dopaminových receptorů (SDA), a tak je v praxi i v klinických studiích často srovnáván s risperidonom, nejznámějším zástupcem SDA. V 12měsíční dvojité slepé studii (2) porovnávací lurasidon a risperidon měli uživatelé lurasidonu významně menší tendenci k nárůstu hmotnosti,

prolaktinu, somnolenci a bolesti hlavy. Účinnost na samotné příznaky psychózy byla přitom srovnatelná. Probandům studie bylo nabídnuto pokračování formou 6měsíční nezaslepené studie (3) s tím, že část skupiny pokračovala v užívání lurasidonu a část byla převedena z léčby risperidonomem na lurasidon. U nemocných se změnou léčby na lurasidon došlo k signifikantnímu poklesu hmotnosti a také k redukci glykemie, prolaktinémie i triglyceridů v séru. Nedošlo k podstatné změně krevního tlaku, srdeční frekvence ani korigovaného QT intervalu (QTc). Výhody lurasidonu oproti risperidonu lze do jisté míry odvodit z rozdílů receptorových afinit obou látek (Obr. 1, upraveno podle (4) a (5)).

Lurasidon se dobře uplatnil (6) u nemocných se schizofrenií rezistentní na léčbu (TRS).

V této studii byla použita definice TRS jako stav s přetrvávajícími bludy a/nebo halucinacemi navzdory dvěma a více léčebným pokusům s typickými nebo atypickými antipsychotiky v trvání alespoň 6 týdnů. Po 12 týdnech podávání lurasidonu došlo k významnému zlepšení na škále Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) a zlepšování pokračovalo i po 18 týdnech. Po 12 týdnech byly signifikantně zlepšeny funkční schopnosti nemocných podle škály Personal and Social Performance Scale (PSP). Zlepšil se i výkon kognice zejména v exekutivních funkcích měřených škálami Wisconsin Card Sorting Test (WCST) a Digit Symbol Substitution Test (DSST). Toho bylo dosaženo použitím 74 mg lurasidonu denně, což je poloviční dávka z aktuálně povoleného maxima a je zhruba ekvivalentní polo-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D., hubenakj@lfhk.cuni.cz
Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Psychiatr. praxi 2021; 22(3): 163–166
Článek přijat redakcí: 15. 7. 2021
Článek přijat k publikaci: 4. 8. 2021

Tab. 1. Aktuální podmínky zvýšené úhrady ze zdravotního pojištění (dle SÚKL, 2021)

Lurasidon je hrazen v terapii schizofrenie v další linii léčby:	Pořadí léčebné volby:
Při nesnášenlivosti předchozí léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace	tzn. v třetí a další volbě
a/nebo u již léčených pacientů atypickými antipsychotiky s prokázanou obezitou (Body Mass Index ≥ 30)	tzn. jako potenciální druhá volba
a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidemie	tzn. jako potenciální druhá volba
Při nemožnosti užívat risperidon z důvodu výskytu závažné hyperprolaktinémie	tzn. jako potenciální druhá volba
V případech, že po 2–4 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.	

Obr. 1. Receptorové profily vazebných afinit lurasidonu a risperidonu (upraveno podle Ishibashi, 2010 a PDSP Ki Database, 2021)

Lurasidon			Risperidon		
Receptor	Ki (nM)	Aktivita	Receptor	Ki (nM)	Aktivita
5-HT _{1A}	6,38	parciální agonista	5-HT _{1A}	262	antagonista
5-HT _{2A}	0,47	antagonista	5-HT _{2A}	0,205	inverzní agonista
5-HT _{2C}	415	antagonista	5-HT _{2C}	12	inverzní agonista
5-HT ₇	0,495	antagonista	5-HT ₇	6,6	antagonista
α 1	47,9	antagonista	α 1A	5	antagonista
D ₂	0,994	antagonista	D ₂	2,91	antagonista
D ₃	15,7	antagonista	D ₃	3,6	inverzní agonista

Legenda: Ki – inhibiční (disociační konstanta) komplexu antipsychotikum-receptor kvantifikuje koncentraci antipsychotika v oblasti synapsí, která je vyžadována k obsazení poloviny všech možných receptorových míst (s její narůstající hodnotou klesá afinita antipsychotika k receptoru). nM – koncentrace v nano-molech. Parciální agonista – antipsychotikum zde vystupuje v roli ligandu, který po navázání na receptor není schopen vyvolat maximální fyziologickou odpověď ani ve vysokých dávkách. Antagonista – antipsychotikum je ligandem, který se váže na receptor, ale není schopen vyvolat fyziologickou odpověď. Inverzní agonista – antipsychotikum je ligandem, který po vazbě na receptor spouští biologickou odpověď opačnou k reakci agonisty.

vičním dávkám ostatních atypických antipsychotik (Tab. 2, upraveno podle (7)). Ve skupině pacientů s TRS se vyskytli i rapidní respondéři na lurasidon, odpovídající na léčbu již v prvních 6 týdnech. Pozoruhodným poznatkem byla reakce u skupiny 11 non-respondérů na klopazipin v předchozí léčbě, kdy 7 nemocných dobře reagovalo na léčbu lurasidonom. Pro nemocné schizofrenií, kteří v klinické praxi neodpovídají na léčbu klopazipinem, tak existuje perspektiva, že dojde ke zlepšení po přikombinování nebo změně léčby na lurasidon.

Kazuistika

Anamnéza a nynější onemocnění

59letá nemocná byla přijata k hospitalizaci pro relaps paranoidní schizofrenie. Pro totéž onemocnění byla léčena již posledních 25 let. V její pokrevní rodině nikdo netrpěl duševním onemocněním. Dosáhla vysokoškolského vzdělání a byla zaměstnána jako laborantka. Následkem rozvoje duševní poruchy přešla do invalidního důchodu. První psychiatrickou hospitalizaci ab-

solvovala hned na počátku onemocnění. Další hospitalizace pro relaps následovaly v průměru každé dva roky. V letech 2000 až 2019 tak prodělala celkem 9 dalších hospitalizací pro relapsy. Některé hospitalizace trvaly více než tři měsíce a nedošlo k plnému ústupu pozitivních příznaků schizofrenie i přes podávání více než dvou antipsychotik. Opakovaným důvodem relapsů v domácím prostředí byla snížená compliance v pravidelném užívání léčiv indukovaná, dle slov pacientky, jejich nežádoucími účinky. Jako subjektivně nepříjemné symptomy popisovala přibírání na váze, nadměrný polékový útlum, třes končetin. V její lékové anamnéze byl dosud risperidon, paliperidon, sertindol, haloperidol, levomepromazin, olanzapin, quetiapin, aripiprazol, brexpiprazol a klopazipin. Užívala i depotní nebo dlouhodobě účinkující injekční formy antipsychotik včetně flupentixolu, risperidonu, paliperidonu. Ve spojitosti s antipsychotickou léčbou byla u nemocné objektivně zaznamenávána hyperprolaktinémie a hypotenze, i když zde nelze spolehlivě vyloučit vliv snížené compliance na tyto symptomy. Při relapsu s hospitalizací v roce 2010 podstoupila sérii deseti aplikací

Tab. 2. Přibližné ekvivalentní dávky antipsychotik druhé generace (upraveno podle Taylor et al., 2021)

AP2G	Ekvivalentní dávka
Lurasidon	74 mg
Amisulprid	400 mg
Aripiprazol	15 mg
Brexpiprazol	2 mg
Kariprazin	1,5 mg
Olanzapin	10 mg
Paliperidon LAI	100 mg / měsíc
Quetiapin	400 mg
Risperidon	4 mg
Risperidon LAI	50 mg / 2 týdny
Ziprasidon	80 mg

Legenda: AP2G – antipsychotikum druhé generace (atypické antipsychotikum). LAI – dlouhodobě účinkující injekční antipsychotikum.

elektrokonvulzivní terapie (ECT). Všechny podané výboje byly účinné, ale efekt léčby jen parciální. Přetrvávaly sluchové halucinace neovlivňující jednání nemocné. Kromě intermitentně přítomných pozitivních příznaků se u pacientky trvale projevovaly negativní příznaky. Zejména hypobulie, sociální stažení, emoční oploštění. Z emočních symptomů schizofrenie byly často pozorovány úzkosti, ale ty byly zřejmě sekundární k halucinacím a bludům, které se pacient-

ka snažila disimulovat, i když je prožívala jako distres.

Nyní udávala asi jeden měsíc progredující příznaky. Ve svém bytě se cítila být sledována domnělými elektronickými zařízeními, z nichž slyšela vycházet halucinované hlasy. Verbální halucinace však slyšela i při pohybu mimo svůj byt. Jejich obsahem byly nadávky a výhrůžky uvězněním nebo jinými formami perzekuce. Bludně se obávala, že bude otrávena. Proto postupně přestávala jíst a také redukovala příjem tekutin. Došlo k rozvoji insomnie a úzkostí s významným psychomotorickým neklidem.

Vyšetření a léčba

Při přijetí k současné hospitalizaci byly zřejmé sluchové halucinace hlasů, myšlení inkoherentní s paranoidně-perzekučními bludy, oploštěná emoční reaktivita, hypobulie, anhedonie, insomnie. V projevu byla bezradná a neměla náhled nemoci. Symptomy se snažila disimulovat. Nemocná byla po celou dobu vyšetření psychomotoricky neklidná a místy až agitovaná. Její hmotnost byla 64,9 kg. Body Mass Index (BMI) 25. Glykemie 6,9 mmol/l. Krevní tlak 150/80 mmHg. QTc měl hodnotu 380 milisekund (ms). V ambulantní léčbě aktuálně užívala 300 mg klozapinu a 1 mg brexpiprazolu denně. Vstupní sérová koncentrace klozapinu byla 212 nanogramů na mililitr (ng/ml), což nejspíše svědčilo pro aktuálně zachovalou compliance. Měření sérové hodnoty brexpiprazolu nebylo v době přijetí pacientky ještě k dispozici a bylo zavedeno až v průběhu její hospitalizace.

Jednalo se o nemocnou s TRS, a proto byl navýšován klozapin až na 500 mg a brexpiprazol na 4 mg denně. Těchto dávek bylo dosaženo po 3 týdnech léčby. Na konci 4. týdne byly zkontrolovány sérové hladiny léčiv. Doporučené rozpětí sérové koncentrace klozapinu, kdy lze nejspíše očekávat léčebnou odpověď a přitom bude dobře tolerován, je 350–600 ng/ml. Toxicitu je možno čekat od koncentrace 1000 ng/ml. U brexpiprazolu je doporučené rozpětí 40–140 ng/ml a očekávání toxicity od 280 ng/ml (7; 8). Naměřená hodnota klozapinu byla 648 ng/ml a brexpiprazolu 112 ng/ml. Přesto nedošlo k žádné léčebné odpovědi. Neobjevily se však ani nežádoucí účinky medikace ani leukopenie. Bylo přikročeno k ECT a v pátém až sedmém týdnu hospitalizace po-

dáno celkem 10 aplikací s unilaterálně umístěnými elektrodami. Všechny výboje byly efektivní a ECT vedlo ke zmírnění úzkostí a psychomotorického neklidu. Přetrvávaly halucinace, bludy, insomnie i negativní příznaky. Po zhodnocení dosavadní lékové historie pacientky byl nově nasazen lurasidon. Během 12 dnů byl zvýšen na 111 mg denně a zkříženě vysazen brexpiprazol. Již při navýšování lurasidonu bylo v 8. týdnu pozorováno promptní odeznívání halucinací, bludů a insomnie. V 9. týdnu, po dosažení 111 mg, odeznívala hypobulie a zlepšila se volní aktivita i emoční reaktivita. Další zlepšování bylo zřejmé i v 10. týdnu pobytu, v jehož závěru byla nemocná propuštěna domů s perspektivou redukce klozapinu a případného navýšení lurasidonu na maximální dávku 148 mg denně. Kontrola sérových hladin při propuštění byla 533 ng/ml u klozapinu a 36 ng/ml u lurasidonu, kde je doporučený interval 15–40 ng/ml a toxické účinky je možno očekávat od koncentrace 120 ng/ml (8). Její hmotnost poklesla na 62,1 kg a BMI na 24. Glykemie byla 6,4 mmol/l a krevní tlak redukován na 125/70 mmHg. QTc zůstal nezměněn na hodnotě 380 ms. Počty bílých krvinek byly po celou dobu hospitalizace ve fyziologickém rozmezí.

Diskuze

Popsaný případ demonstruje dobrou léčebnou odpověď na lurasidon u nemocné s TRS. Brexpiprazol byl v úvodu navýšen na maximální povolenou dávku a během sedmi týdnů nedošlo k léčebné odpovědi. Po navýšení klozapinu na 500 mg/den došlo k mírnému překročení doporučené sérové koncentrace, ale ne k dosažení toxické hladiny. Přitom maximální povolená dávka klozapinu je 900 mg/denně. V minulosti již užívala 600 mg klozapinu denně a spojovala si jej s nárůstem hmotnosti. Proto nyní převážila obava z rozvoje nežádoucích účinků a z rizika návratu nemocné k non-complianci po jejím propuštění z hospitalizace. Bylo tak přistoupeno k úpravě terapie. Mohla být zvolena jak změna medikace, tak užití stimulační metody léčby. Na pracovišti byla dostupná ECT a v anamnéze již bylo užití ECT doprovázeno částečným léčebným efektem. Proto byla dána přednost ECT. Ta se ale projevila jako minimálně efektivní. Následovalo vysazení brexpiprazolu a nasazení lurasidonu, který pacientka dosud neužívala. Ačkoli se

u TRS očekává odpověď na léčbu běžně až po 6. týdnu medikace (6), nemocná se ukázala být rychlou respondérkou na lurasidon. V tomto případě lze hypoteticky uvažovat o příznivém vlivu silnější afinity lurasidonu (1,68 nM) k D2 receptorům ve srovnání s klozapinem (108 nM) (4). Pravděpodobně se zde promítla i schopnost rychlého rozvoje účinku lurasidonu. V recentně zveřejněné studii (9) lurasidon prokázal významně lepší pokles na PANSS škále již čtvrtý den léčby při porovnání s placebem.

V průběhu hospitalizace došlo k příznivému poklesu hmotnosti a mírně klesla i glykemie. Lurasidon má zanedbatelnou afinitu k serotoninovým 5-HT_{2C} receptorům a histaminovým H₁ receptorům (10). Proto běžně nevede k nadměrnému zvýšení chuti k jídlu s navazujícím zvyšováním hmotnosti. Tuto vlastnost lurasidonu potvrzují i studie, kde se umísťuje mezi antipsychotiky nevedoucími k nárůstu váhy nebo jako léčivo vykazující trend k poklesu hmotnosti (11; 12). U nemocné byl zaznamenán i pokles krevního tlaku do fyziologického rozmezí. Avšak nešlo o hypotenzivní projev, protože takové vlastnosti nejsou u lurasidonu typické a jeho antagonismus na α_1 receptorech je minimální. Neprojevila se ani ortostatická hypotenze. A proto šlo nejpravděpodobněji o benefit léčby vedoucí k poklesu celkového distresu a tím i normalizaci krevního tlaku. V průběhu hospitalizace se nezměnil QTc. Tento rys je znám z rozsáhlé metaanalýzy, kde se lurasidon ukázal být antipsychotikem s nejmenším vlivem na QTc podobně jako brexpiprazol, kariprazin, aripiprazol a placebo (11). Je to nejspíše příznivý důsledek malé afinity lurasidonu k adrenergním a muskarinovým receptorům (10).

Závěr

Uvedený případ dokládá další léčebné možnosti u TRS, kde lurasidon prokázal léčebný potenciál i v případě farmakorezistentní nemocné. Pozitivní symptomy schizofrenie začaly odeznívat již v prvním týdnu jeho podávání. Následovala redukce negativních i emočních symptomů schizofrenie. Léčba byla přitom dobře tolerována a došlo k příznivému ovlivnění některých tělesných a laboratorních parametrů. Všechna antipsychotika jsou ve svých vlastnostech alespoň částečně odlišná. A proto u TRS vždy existuje potenciál dobrého efektu nového léčiva, které nemocný dosud neužíval.

LITERATURA

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Latuda. Ceny a úhrady. Informace o druhé úhradě ze zdravotního pojištění. 2021. Dostupný dne 11. 7. 2021 z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194921&tab=prices>.
2. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S, Loebel A. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27(3): 165–176.
3. Mattingly GW, Haddad PM, Tocco M, Xu J, Phillips D, Pikalov A, Loebel A. Switching to Lurasidone following 12 months of treatment with Risperidone: results of a 6-month, open-label study. *BMC Psychiatry* 2020; 20(1): 199.
4. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, Matsumoto K, Nishikawa H, Ueda Y, Toma S, Oki H, Tanno N, Saji I, Ito A, Ohno Y, Nakamura M. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT₇) and 5-HT_{1A} receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334(1): 171–181.
5. PDSP Ki Database. Risperidone. 2021. Dostupný dne 11. 7. 2021 z: <https://unc.live/2TXVbxe>.
6. Meltzer HY, Share DB, Jayathilake K, Salomon RM, Lee MA. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2020; 40(3): 240–249.
7. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons 2021; 956 s.
8. Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, Marder SR, Citrome L, Newcomer JW, Robinson DG, Goff DC, Kelly DL, Freudenreich O, Piacentino D, Paulzen M, Conca A, Zernig G, Haen E, Baumann P, Hiemke C, Grunder G, American Society of Clinical P, Pharmakopsychiatrie T. 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. *J Clin Psychiatry* 2020; 81(3).
9. Costamagna I, Calisti F, Cattaneo A, Hsu J, Tocco M, Pikalov A, Goldman R. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents and young adults with schizophrenia: A pooled post hoc analysis of double-blind, placebo-controlled 6-week studies. *Eur Psychiatry* 2021; 64(1): e35.
10. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, Montgomery S, Vieta E, Kasper S, Pallanti S, Serretti A. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29(9): 971–985.
11. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Backers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394(10202): 939–951.
12. Greger J, Aladeen T, Lewandowski E, Wojcik R, Westphal E, Rainka M, Capote H. Comparison of the Metabolic Characteristics of Newer Second Generation Antipsychotics: Brexpiprazole, Lurasidone, Asenapine, Cariprazine, and Iloperidone With Olanzapine as a Comparator. *J Clin Psychopharmacol* 2021; 41(1): 5–12.