



Graf 4. Změny výstupů popisujících vedlejší účinky

Pozn.: (A) Přírůstek hmotnosti v kg, (B) Užívání antiparkinsonské medikace, (C) Akatizie, (D) Elevace prolaktinu v ng/mL, (E) Prolongace QTc intervalu v ms, (F) Sedace, (G) Alespoň jeden anticholinergní účinek. Léčebné strategie jsou uvedeny v pořadí daném kumulativním řazením na základě plochy pod křivkou a srovnány s placebem. Míry účinku jsou prezentovány jako střední rozdíly nebo podíly rizik s 95% CrI. Důkazy jsou ohodnoceny na základě systému CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis). Barvy indikují důvěru v důkazy: zelená – vysoká, modrá – střední, šedá – nízká, červená – velmi nízká. N<sub>tot</sub> – celkový počet studií reportujících daný výstup (procento ze vzorku), n<sub>tot</sub> – celkový počet participantů dostupných pro daný výstup (procento ze vzorku), MD – střední rozdíl, CrI – interval kredibility, RR – poměr rizik (risk ratio), AMI – amisulprid, ARI – aripiprazol, ASE – asenapin, BRE – brexpiprazol, CAR – kariprazin, CLO – klozapin, CPX – klopentixol, CPZ – chlorpromazin, FLU – flufenazin, FFX – flupentixol, HAL – haloperidol, ILO – iloperidon, LEV – levomepromazin, LOX – loxapin, LUR – lurasidon, MOL – molindon, OLA – olanzapin, PAL – paliperidon, PBO – placebo, PEN – penfluridol, PERA – perazin, PERPH – perfenazin, PIM – pimozid, QUE – quetiapin, RIS – risperidon, SER – sertindol, SUL – sulpirid, THIOR – thioridazin, THIT – thiotixen, TRIFLU – trifluoperazin, ZIP – ziprasidon, ZOT – zotepin, ZUC – zyklopentixol.

## KOMENTÁŘ K METAANALÝZE

### Huhn M et al., 2010, souhrn Ustohal L.

Rozvoj psychofarmakoterapie umožňuje účinněji ovlivňovat příznaky a průběh schizofrenie. Většina nemocných je schopna žít mimo psychiatrické léčebny a s větším či menším úspěchem se zapojit do života společnosti. Při hodnocení léčby je kladen důraz zejména na účinnost v akutní fázi, udržení remise a prevenci relapsů onemocnění. Stále více zaměřujeme pozornost také na bezpečnost a snášenlivost terapie, kvalitu života, funkční schopnosti a subjektivní prožívání léčby nemocnými. Nadále zůstávají určité nenaplněné potřeby v léčbě schizofrenie (rozdíl mezi očekáváním výsledků léčby lékaři, pacienti a rodinami a reálným stavem). Pomocí antipsychotik jsme schopni poměrně dobře léčit pozitivní příznaky onemocnění, případně zabránit relapsům při zajištění adherence k léčbě. Výrazně méně úspěšní jsme v ovlivnění negativních, kognitivních či depresivních příznaků a jen částečně nebo přechodně dokážeme zlepšit funkční schopnosti a kvalitu

života nemocných. Velké rezervy zůstávají také v bezpečnosti a snášenlivosti dostupných léků.

Uvedená práce<sup>1</sup> je dosud největší síťovou metaanalýzou v této oblasti. Navazuje na předchozí metaanalýzu<sup>2</sup> zahrnující 15 antipsychotik. Celkem bylo zařazeno 402 studií (n = 53 463) akutní fáze léčby schizofrenie 32 různými antipsychotiky první (AP1G) a druhé generace (AP2G). Oproti předchozí studii přibyla dvě AP2G – kariprazin a brexpiprazol; také se zvětšil počet výstupů hodnotících účinnost, kvalitu života či nežádoucí účinky.

Všechna antipsychotika byla účinnější na celkové příznaky schizofrenie než placebo (šest antipsychotik nesignifikantně). Tažnou silou celkového zlepšení byla redukce pozitivních příznaků. Problémem hodnocení výsledků léčby v horizontu několika desítek let je měnící se charakteristika a náročnost studií, stejně jako narůstající placebo-odpověď. Přes snižující se rozdíl mezi antipsychotiky

a placebem (což má řadu objektivních metodologických důvodů) zůstává absolutní účinnost antipsychotik dlouhodobě přibližně stejná. Obecně byly v Huhnově metaanalýze rozdíly mezi jednotlivými antipsychotiky v celkové účinnosti nebo efektu na jednotlivé symptomové domény onemocnění velmi malé. Navíc byly vyřazeny studie primárně hodnotící predominantní negativní příznaky. To znamená, že zlepšení negativních příznaků bylo často sekundární k ústupu pozitivní symptomatiky nebo kontaminováno přítomností depresivních symptomů nebo nežádoucích účinků. Výrazněji se antipsychotika lišila ve snášenlivosti. Mezi nejlépe snášená antipsychotika patřil společně se zástupci skupiny parciálních dopaminových agonistů lurasidon, který se právě objevuje i na našem trhu. Toto antipsychotikum je řazeno do skupiny serotoninových a dopaminových antagonistů (SDA). Na rozdíl od ostatních látek této skupiny je navíc agonistou 5-HT1A a antagonistou 5-HT7 receptorů s možným efektem na negativní, depresivní a kognitivní příznaky. Zanedbatelná afinita k histaminovým, muskarinovým a 5-HT2C receptorům znamená nízké riziko kardiometabolických příznaků (podrobně lékový profil lurasidonu viz Mohr a Masopust, 2019<sup>4</sup>). Huhnova metaanalýza tento předpoklad ukázala. Lurasidon patřil mezi antipsychotika s nejnižším rizikem nárůstu hmotnosti a zároveň byl nejméně zatěžujícím lékem z hlediska prodloužení QTc intervalu na EKG. Tyto nálezy potvrdila recentní metaanalýza,<sup>5</sup> hodnotící vliv antipsychotik na

metabolické parametry (100 studií, n = 25 952). Sledován byl nárůst hmotnosti a vliv na metabolismus glukózy a lipidů. Mezi metabolicky nejšetrnější antipsychotika patřily lurasidon, parciální dopaminoví agonisté (aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin) a v současné době velmi málo používaný ziprasidon.

Pro celkovou představu a posouzení možnosti generalizace výsledků je nutné zmínit několik limitací. Jednalo se o krátkodobé studie akutní fáze schizofrenie. Efekt na některé příznaky (zejména negativní nebo kognitivní) nebo výskyt nežádoucích účinků se nemusí během několika týdnů či měsíců výrazně projevit. Data v analýze pocházejí od chronických pacientů s akutní exacerbací schizofrenie (medián délky trvání onemocnění byl 12 let). Odpověď na léčbu a citlivost k nežádoucím účinkům u této populace se výrazně liší ve srovnání s nemocnými s první epizodou schizofrenie. V neposlední řadě jsou výsledky všech parametrů zprůměrované. V klinické praxi musí být léčba individualizovaná pro každého nemocného.

Ukazuje se, že pro posun v oblasti nenaplněných potřeb v léčbě schizofrenie nevystačíme se stávajícím armentáři dostupných antipsychotik a potřebujeme léky nové. Vedle rozrůstající se rodiny parciálních agonistů se jeví nadějně lurasidon, účinné a velmi dobře snášené antipsychotikum. Výhodou oproti parciálním dopaminovým agonistům může být převod z jiného antipsychotika (dopaminového antagonisty) s nižším rizikem vyvolání rebound příznaků.

*prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.*

*Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové*

*Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové*

*masopjir@seznam.cz*

## LITERATURA

- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers 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: 939–951.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–962.
- Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächer S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 927–942.
- Mohr P, Masopust J. Lurasidon: profil antipsychotika druhé generace. *Psychiatrie* 2019; 23: 204–211.
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 64–77.