

LURASIDON V LÉČBĚ SCHIZOFRENIE: KAZUISTIKA

kazuistika

Jan Hubeňák^{1,2}

¹Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

²Psychiatrická klinika FN v Hradci Králové

Kontaktní adresa:

MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D.
Psychiatrická klinika FN v Hradci Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: hubenakj@lfhk.cuni.cz

SOUHRN

Hubeňák J. Lurasidon v léčbě schizofrenie: kazuistika

Lurasidon je v České republice nově dostupným antipsychotikem ze skupiny antagonistů serotoninových a dopaminových receptorů. Je indikován k léčbě schizofrenie. Níže uvedená kazuistika ilustruje terapii příznaků psychózy lurasidonom a ukazuje řešení některých vedlejších účinků.

Klíčová slova: lurasidon hydrochlorid, antipsychotika, antagonisté dopaminu D₂, serotoninové receptory 5-HT₂ antagonisté, schizofrenie.

SUMMARY

Hubeňák J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a case report

Lurasidone is an antipsychotic agent newly available in the Czech Republic. It belongs among the serotonin-dopamine antagonist group of antipsychotics. It is indicated for the treatment of schizophrenia. The case report described below illustrates the treatment of the symptoms of psychosis with lurasidone and shows the solution of some side effects.

Key words: lurasidone hydrochloride, antipsychotic agents, dopamine D₂ receptor antagonists, serotonin 5-HT₂ receptor antagonists, schizophrenia.

ÚVOD

Lurasidon je antipsychotikem, které řadíme mezi antagonisty serotoninových a dopaminových receptorů. Pro léčbu nemocných byl schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv v roce 2010. Od roku 2020 je k dispozici i v České republice. Je antagonistou serotoninových 5-HT₇, adrenergických α_{2C} a parciálním agonistou 5-HT_{1A} receptorů. To přispívá k jeho antidepresivnímu a prokognitivnímu účinku. Současně je antagonistou se silnou afinitou k dopaminovým D₂ a serotoninovým 5-HT_{2A} receptorům, což zajistí jeho antipsychotický efekt. Má minimální afinitu a antagonistický efekt na histaminových H₁ a serotoninových 5-HT_{2C} receptorech, a proto nevede k závažnému nárůstu chuti k jídlu se zvyšováním

hmotnosti ani k významně časté polékové sedaci. Nevýznamný antagonismus na α₁ receptorech se zásadně nepodílí na indukci ortostatické hypotenze. Zanedbatelný antagonismus na muskarinových M₁ receptorech významně nevede k poruchám akomodace, xerostomii ani zácpě nebo retenci moči.¹

Doporučená počáteční dávka je 37 mg denně. Dávku lze zvyšovat až na 148 mg denně. U nemocných se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater je doporučena redukce dávek. Je metabolizován hlavně prostřednictvím izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4). Kontraindikováno je současné podávání lurasidonu se silnými induktory a inhibitory CYP3A4. Eliminován je z větší části stolicí a z menší části močí. Rovnovážné sérové koncentrace lurasidonu je dosaženo za 5–7 dnů od jeho nasazení.^{2,3} Poločas eliminace je 20 až 40

hodin, a proto je podáván jednou denně a nejčastěji ráno nebo večer. Doporučené rozpětí sérových koncentrací je 15–40 ng/ml. Toxické účinky lze očekávat od koncentrace 120 ng/ml a výše.⁴

Preskorn et al.³ publikovali hodnocení dvou randomizovaných studií, které se zabývaly vlivem potravy na farmakokinetiku lurasidonu. Práce ukázaly, že jeho podávání současně s jídlem energetické hodnoty od 350 do 1000 kilokalorií (kcal) vede k až trojnásobným sérovým koncentracím ve srovnání s užíváním léku nalačno. Z toho důvodu je pacientům doporučeno užití lurasidonu společně s pokrmem o vydatnosti alespoň 350 kcal. Je to hodnota zaokrouhleně odpovídající 1465 kilojoulům. Pro představu se jedná o množství energie získatelné požitím tří rohlíků á 40 gramů z bílé mouky. V anglickojazyčné literatuře⁵ mnohdy není jednoznačně rozlišováno mezi jednotkami kalorie a kilokalorie, a proto by mohlo dojít k omylu, že je potřeba energeticky tisícinásobně menší porce jídla.

KAZUISTIKA

Anamnéza a nynější onemocnění

41letá nemocná byla přijata k hospitalizaci pro relaps nediferencované schizofrenie. Pro psychózu byla léčena posledních 16 let. První psychiatrickou hospitalizaci absolvovala na počátku onemocnění a druhou 12 let poté. V minulosti byla léčena haloperidolem i olanzapinem. Nejspíše v souvislosti s léčbou haloperidolem byla u pacientky zaznamenávána hyperprolaktinémie. Při druhé hospitalizaci absolvovala elektrokonvulzivní terapii. Tělesně se léčí pro hypothyreózu a užívá substituci levothyroxinem. Aktuálně užívala 5 miligramů (mg) desloratidinu v léčbě pylové alergie. Nemocná měla užívat 300 mg quetiapinu denně, ale sama popisovala, že jej často neužívá. V posledních dvou týdnech u ní byla okolím pozorována labilní emotivita a postupně se zhoršující spánek. V posledních dnech před hospitalizací odmítala přijímat stravu i tekutiny. Rodině popisovala zrakové halucinace zemřelých osob i obavu o sebe, že bude někým cizím zabita. Posléze sdělovala přesvědčení, že sama už zemřela.

Vyšetření a léčba

Při příjmovém vyšetření byl pozorován stupor a semimutismus. Neodpovídala na otázky, udržovala zavžené oči a nebyla schopna přijímat léčiva perorálně. Na medikaci 10 mg haloperidolu denně intramuskulárně stupor zvolna odezníval a došlo ke zlepšení slovního kontaktu. Objektivně byly popsány zrakové halucinace, inkohrentní myšlení, bludy paranoidní i depresivní. Emoční reaktivita byla plochá, avšak místy přecházela do dráždivé s dysforickou náladou. Ve výsledcích laboratorních odběrů byly zvýšeny hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), avšak méně než na dvojnásobek doporučeného fyziologického maxima. Nízkodenzitní lipoprotein (LDL) byl zvýšen na 3,18 mmol/l oproti doporučené nejvyšší hodnotě 3,00 mmol/l. Tělesná hmotnost byla 106 kilogramů (kg). Hodnota Body Mass Indexu (BMI) byla

32,7. Krevní tlak měla 135/90 milimetrů rtuti (mmHg) a tepovou frekvenci 90/min. Elektrokardiogram (EKG) byl bez patologického nálezu. Korigovaný QT interval (QTc) měl hodnotu 400 milisekund (msec). Z vyšetření séra byla získána koncentrace quetiapinu 180 nanogramů na mililitr (ng/ml), a tedy v doporučeném rozmezí hodnot (100–500 ng/ml). Tato koncentrace nespolehlivost v domácím užívání antipsychotika.

Anamnéza polékové hyperprolaktinémie i přítomná lehká obezita a zvýšené LDL včetně nedostatečné odpovědi na léčbu quetiapinem vedly k rozhodnutí podávat lurasidon. Počáteční dávka 37 mg denně byla během šesti dnů navýšena na 111 mg. Haloperidol mohl být snížen na 6 mg denně. Po jednom týdnu léčby lurasidonom spolehlivě odezněly poruchy vnímání i myšlení. Přetrvávalo oploštění emoční reaktivity, hypobulie, snížená pozornost, dysexekutivní syndrom i nízká frustrační tolerance. Hospitalizace trvala čtyři a půl týdne. V jejím závěru byla pozorována lehká akatizie, která byla korigována 2 mg biperidenu denně. Za dva měsíce se nemocná dostavila k následné hospitalizaci, jejímž důvodem byla akatizie provázená úzkostí. Dávka biperidenu už projevy akatizie nekorigovala. Ve srovnání s předchozím pobytem byl zaznamenán pokles hmotnosti na 99,4 kg a BMI na 30,7. Krevní tlak byl stálý v hodnotách 135/90 mmHg. Tepová frekvence se pohybovala mezi 85 a 90/min. Došlo k poklesu ALT i AST do fyziologického rozmezí. Příznivě poklesl i LDL na 2,8 mmol/l. EKG nadále nevykazoval patologii a QTc bylo mírně zkráceno na 377 msec. Sérová koncentrace lurasidonu 32,6 ng/ml byla v doporučeném rozmezí a nejspíše tak svědčila pro spolehlivé užívání léku v domácí léčbě. V průběhu dva týdny trvající hospitalizace byl haloperidol vysazen a lurasidon redukován na 92,5 mg denně. Při propuštění nemocné domů byla jeho sérová hodnota 42 ng/ml, a tedy mírně nad doporučenou horní hranicí. Hodnota prolaktinémie byla 725 milijednotek v litru (mU/l). Došlo k odeznění akatizie, úzkostí, hypobulie a k částečnému projasnění emoční reaktivity. Podstatně zlepšeny měla exekutivní funkce, kdy už sama byla schopna s rozhodností plánovat své aktivity po hospitalizaci včetně alternativních řešení, pokud by jiné varianty selhaly. Dobře zachovaná byla i pozornost. Žádné poruchy vnímání ani myšlení nebyly pozorovány. Biperiden v dávce 2 mg denně nemocná užívala ještě při propuštění, ale vzhledem k absenci extrapyramidových příznaků bylo perspektivní jeho brzké vysazení v následující ambulanci léčbě.

DISKUSE

Výše popsáný případ ukazuje léčbu nemocné s nediferencovanou schizofrenií za pomoci lurasidonu. Při první ze zde popsáných hospitalizací byl lurasidon podáván současně s haloperidolem. I přes kombinaci dvou antidopaminergně působících látek došlo k rozvoji akatizie až za tři týdny. Byla však snadno korigovatelná nízkou dávkou biperidenu. Varianta rychlejší redukce až vysazení dávky haloperidolu při první hospitalizaci se s odstupem jeví jako vhodnější cesta úpravy medikace, která však nebyla

uplatněna. Pravděpodobně by pak nedošlo k akatizii ani k nutnosti podávat biperiden. To se potvrdilo následnou hospitalizací, kdy bylo možno haloperidol zcela vysadit bez návratu pozitivních příznaků schizofrenie a současně odezněla akatizie. Doporučovaným primárním postupem řešení extrapyramidových nežádoucích účinků je v případě lurasidonu redukce jeho dávky a také pomalejší úvodní titrace.⁶

V průběhu léčby došlo k poklesu hmotnosti a úpravě jaterních testů i LDL do normy. Zde se projevil benefit ze zmírnění obezity, na níž se zřejmě spolupodílela předchozí léčba quetiapinem. Quetiapin má ve srovnání s lurasidonom významně vyšší afinitu k H_1 receptorům a jeho užívání nezřídka vede k obezitě. Minimální až žádný vliv lurasidonu na adrenergní a muskarinové receptory vedl k zachování hodnot krevního tlaku i tepové frekvence. Došlo k mírnému zkrácení QTc, coby žádoucím důsledkem léčby. Nebyla pozorována ortostatická hypotenze, která je mnohdy komplikujícím faktorem při podávání quetiapinu. Lurasidon je antipsychotikem s nejmenším vlivem na QTc a společně se ziprasidonem a aripiprazolem má minimální vliv na hmotnost.⁷ Ačkoli je ve studiích uváděna nauzea coby častý nežádoucí účinek,⁸ u popsaneho případu se nevyskytla. Pokud by k jejím projevům došlo, s pacientkou byla již dopředu diskutována možnost podávat lurasidon pouze ve večerní době spolu s večeří, což nauzeu často eliminuje.⁹

Lurasidon má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při obsluze nebezpečných strojů, včetně motorových vozidel, však musejí být pacienti instruováni, aby postupovali opatrně, dokud nebudou mít přiměřenou jistotu, že je lurasidon nepříznivě neovlivňuje.² Ve výše popsaném případě došlo ke zlepšení pozornosti a praktickému vymizení dysexekutivního syndromu včetně úpravy

pracovní paměti. Jednalo se o pravděpodobný důsledek přechodu ze sedativně působícího quetiapinu. Zřejmě se zde také zapojil prokognitivní efekt lurasidonu působením na 5-HT₇ a 5-HT_{1A} receptorech.¹⁰

V závěru léčby byla u pacientky zaznamenána prolaktinémie 725 mU/l. Nebyly pozorovány klinické příznaky hyperprolaktinémie (např. napětí v prsou, hirsutismus, poruchy menstruačního cyklu). Doporučené fyziologické rozpětí sérových hodnot prolaktinu je 102–496 mU/l. Galaktorea bývá očekávána až od prolaktinémie 2120 mU/l a výše. Mírné zvýšení prolaktinu na hodnoty 500–1000 mU/l je velmi časté vlivem tělesné námahy i duševního stresu.¹¹ Samotný lurasidon má jen malou až žádnou tendenci ke zvyšování prolaktinémie.¹² Pravděpodobnou příčinou zde pozorované vyšší hladiny prolaktinu je doznívající efekt recentně vysazeného haloperidolu a nedávné úzkosti vyvolané akatizii.

ZÁVĚR

Popsaný případ ilustruje léčbu schizofrenie za pomoci lurasidonu, který je od roku 2020 nově dostupný v České republice. Podávání lurasidonu vedlo ke zlepšení metabolických parametrů a nedošlo k nepříznivému ovlivnění kardiovaskulárního systému. Preparát vedl k rychlému ústupu pozitivních příznaků psychózy. Klinicky bylo zaznamenáno zlepšení exekutivních funkcí i pozornosti. Akatizie vyvolaná nadměrnou dávkou a rychlou titrací léčiva spolu s podáváním haloperidolu byla eliminována vysazením haloperidolu a redukcí dávky lurasidonu při zachování jeho plného léčebného efektu. Léčba lurasidonom v monoterapii vedla k dosažení dobré kompenzace u nemocné se schizofrenií.

LITERATURA

- Corponi F, Fabbri C, Bitter I et al. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29 (9): 971–985.
- European Medicines Agency. Latuda: EPAR – Product Information 2020. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information_en.pdf.
- Preskorn S, Ereshefsky L, Chiu YY, Poola N, Loebel A. Effect of food on the pharmacokinetics of lurasidone: results of two randomized, open-label, crossover studies. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28 (5): 495–505.
- Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU 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. *J Clin Psychiatry* 2020; 81 (3).
- Stahl SM, Grady MM. Stahl's essential psychopharmacology: prescriber's guide, Sixth edition. Cambridge, United Kingdom, New York, NY: Cambridge University Press 2017: 868.
- Javed A, Arthur H, Curtis L, Hansen L, Pappa S. Practical Guidance on the Use of Lurasidone for the Treatment of Adults with Schizophrenia. *Neurol Ther* 2019; 8 (2): 215–230.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. 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.
- Mohr P, Masopust J. Lurasidon: profil antipsychotika druhé generace. *Psychiatrie: časopis pro moderní psychiatrii* 2019; 23 (4): 197–204.
- Kolli V, Walia A, Kinnan S. Food Matters: Reduction of Lurasidone-Induced Nausea With Meals. *Prim Care Companion CNS Disord* 2019; 21 (2).
- 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.
- Marek J. Hyperprolaktinémie v praxi. *Interní medicína pro praxi* 2008; 10 (12): 549–554.
- Agapoff JRt, Olson DJ, White S, Huynh V. Rapid and Sustained Resolution of Risperidone Associated Hyperprolactinemia and Galactorrhea With Low-Dose Lurasidone. *J Clin Psychopharmacol* 2020; 40 (4): 410–412.