

# LURASIDON V LÉČBĚ PACIENTA SE SCHIZOFRENIÍ A METABOLICKÝM SYNDROMEM

## kazuistika

Libor Ustohal<sup>1,2</sup>  
Jana Hořínková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta MU, Brno

### **Kontaktní adresa:**

doc. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: ustohal.libor@fnbrno.cz

Tato práce byla finančně podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno). FN Brno žádným způsobem nezasahovala do obsahu článku.

## **SOUHRN**

**Ustohal L, Hořínková J. Lurasidon v léčbě pacienta se schizofrenií a metabolickým syndromem**

Kazuistika představuje úspěšný převod pacienta se schizofrenií a metabolickým syndromem z olanzapinu na lurasidon čili antipsychotikum s minimálními metabolickými nežádoucími účinky, které je u nás nyní nově k dispozici. Tento pacient netoleroval risperidon pro nežádoucí účinky spojené s hyperprolaktinemií, quetiapin u něj nebyl dostatečně účinný, nepovedlo se jej převést na aripiprazol, byť kombinace s ním a později s kariprazinem umožnila dávku olanzapinu alespoň dočasně snížit. Teprve až po nasazení lurasidonu bylo možné olanzapin zcela vysadit, aniž by došlo ke zhoršení pacientova stavu, naopak došlo ke zmírnění depresivní symptomatiky. Pevod však byl postupný, trvající necelé tři týdny.

**Klíčová slova:** léčba, lurasidon, metabolický syndrom, nežádoucí účinky, schizofrenie.

## **SUMMARY**

**Ustohal L, Hořínková J. Lurasidone in the treatment of a patient with schizophrenia and metabolic syndrome**

The case study presents successful change of antipsychotic medication from olanzapine to lurasidone in a patient with schizophrenia and metabolic syndrome; to an antipsychotic medication with minimal metabolic side-effects which is newly available in our country. This patient did not tolerate risperidone because of side-effects joined to hyperprolactinemia, quetiapine was not effective enough, the change to aripiprazole was not successful, although the combination with it and later with cariprazine made it possible to temporarily decrease olanzapine dosage. Finally, the initiation of lurasidone made possible to stop olanzapine without worsening of patient's state. On the contrary, his depressive symptomatology slightly improved. The cross-titration was slow, lasting almost three weeks.

**Key words:** lurasidone, metabolic syndrome, schizophrenia, side-effects, treatment.

## ÚVOD

Schizofrenie je velmi závažná duševní porucha. Pacienti, kteří jí onemocní, mají v průměru zkrácenou dobu dožití oproti běžné populaci asi o patnáct až dvacet let.<sup>1</sup> Nejčastější příčinou úmrtí jsou u nich kardiovaskulární onemocnění. Rizikem těchto onemocnění jsou pak obezita, hypertenze, dyslipidémie a diabetes mellitus II. typu.<sup>2</sup> K jejich rozvoji mohou přispět i některá antipsychotika II. generace. Ne všechna jsou na tom však stejně.<sup>3</sup> Od jara letošního roku máme k dispozici nové antipsychotikum lurasidon, který se řadí mezi antagonisty dopaminových a serotoninových receptorů (SDA). Dle nové nomenklatury NbN2-R patří mezi dopaminové a serotoninové receptorové antagonisty.<sup>4</sup> Jeho profil byl představen v článku Pavla Mohra a Jiřího Masopusta.<sup>5</sup> Dle recentní sítové metaanalýzy Huhna et al. působí toto antipsychotikum minimální přírůstek hmotnosti srovnatelný s placebem (spolu se ziprasidonem, aripiprazolem a haloperidolem). Na rozdíl od ziprasidonu však nepůsobí prodloužení QTc intervalu (podobně jako parciální agonisté dopaminových receptorů).<sup>6</sup> V další sítové metaanalýze, která byla specificky zaměřena na metabolické nežádoucí účinky antipsychotik, se potvrdilo, že lurasidon působí nejen minimální přírůstky hmotnosti, ale také minimálně ovlivňuje celkový a LDL cholesterol, triglyceridy a glykémii.<sup>7</sup> Jeví se tak jako vhodná volba pro pacienty s poruchami metabolismu nebo s rizikem jejich rozvoje. Jeho další výhodou je i jeho antidepresivní působení, protože rovněž deprese je u pacientů se schizofrenií častá a může mít dalekosáhlé následky, z nichž nejzávažnější je suicidální jednání.<sup>8</sup> Následující kazuistika ukazuje převod na lurasidon u pacienta se schizofrenií a s metabolickým syndromem a také depresivním syndromem.

## VLASTNÍ PŘÍPAD

Naším pacientem byl muž, starý 40 let, který se od roku 2004, tj. posledních 16 let, léčí pro schizofrenii; později u něj byla rovněž diagnostikována generalizovaná úzkostná porucha. Z jeho rodinné anamnézy je významné, že otec trpí hypertenzí, diabetem mellitem II. typu a léčil se pro úzkostné potíže, matka zemřela z nejasné příčiny, patrně ale na kardiovaskulární onemocnění; pacientova sestra se léčila během rozvodového řízení pro anxiózní syndrom; jeho bratr trpí hypertenzí. Z jeho osobní somatické anamnézy je významné, že už od svých osmnácti let se léčí pro esenciální hypertenzi, dále je dlouhodobě sledován na endokrinologii – jednak pro hypotyreózu, jednak pro nižší hladiny testosteronu; obojí je léčeno substitucí hormonů. V dětství prodělal infekční mononukleózu, přechodně u něj byla i v dospělosti zaznamenána hepatopatie léčená hepatoprotektivy, aktuálně však už je bez jejích známek i bez léčby. V roce 2010 byl u tohoto pacienta diagnostikován diabetes mellitus II. typu, od roku 2013 je léčen inzulinem, dále se rovněž léčí ve speciální ambulanci pro hypertriglyceridémii. V roce 2017 byl hospitalizován pro akutní pankreatitidu, po ní mu byl vysazen z medikace repaglinid (perorální antidiabetikum). Dvakrát za život prodělal komocí mozkovou (1995 a 2003), jinak je bez závažnějších úrazů v anamnéze. Co se týče abúzu – jednou

za 14 dnů vypije dvě piva a kouří 15 cigaret denně, před první epizodou schizofrenie užíval příležitostně marihuanu, od té doby její užívání neguje. Při přijetí k poslední hospitalizaci na Psychiatrickou kliniku LF MU a FN Brno v červnu 2020 užíval tuto medikaci: olanzapin 20 mg, karpiprazin 4,5 mg (od září 2019), agomelatin 50 mg, pregabalín 600 mg a v případě potřeby při úzkosti 0,5 mg klonazepamu; z interní medikace betaxolol 10 mg, perindopril 4 mg, fenofibrát 215 mg, levothyroxin 75 mikrogramů, metformin 2000 mg, pantoprazol 80 mg, kombinovaný přípravek obsahující bazální inzulin degludek a liraglutid 40 jednotek večer a jednou za 14 dnů testosteron.

Co se týče další anamnézy pacienta, významné je, že už v předškolním věku trpěl obezitou, děti se mu kvůli tomu smály. Na základní škole měl průměrný prospěch, vyučil se elektromechanikem, dodělal si maturitu a poté pokračoval na vysoké škole, kde získal bakalářský titul z technického oboru. Je v invalidním důchodu II. stupně, pracuje na částečný úvazek jako IT podpora. Je svobodný, bezdětný, žije v domě rodičů s otcem, sestrou a s rodinou jeho neteře (ta se původně přistěhovala jen na přechodnou dobu, ale už to trvá několik let).

V roce 2004 byl pacient hospitalizován na naší klinice pro první epizodu paranoidní schizofrenie, kdy dominovala paranoidně-perzekuční bludná produkce a negativní symptomatika. Do medikace jsme nasadili risperidon, nejprve v perorální formě, později byl pacient převeden na dlouhodobě působící injekční formu. V průběhu prvního roku od zahájení léčby však na medikaci risperidone došlo k rozvoji gynekomastie, proto byl ambulantně převeden na 200 mg quetiapinu. Tato dávka však nestačila a v roce 2007 byl pacient hospitalizován podruhé pro relaps. Při přijetí dominovala opět paranoidně-perzekuční bludná produkce a anxieta, proto jsme dávku quetiapinu navýšili na 600 mg pro die, pro přetrvávající anxiету jsme ještě přikombinovali citalopram v dávce 20 mg. V roce 2008 pacient změnil psychiatrickou ambulanci, kde mu pro přetrvávající intrapsychickou tenzi byla změněna i terapie na aripiprazol, následovalo krátkodobé zlepšení stavu, později však opět došlo ke zhoršení, takže do medikace mu byl navrácen quetiapin. I přes tuto úpravu léčby došlo u pacienta k nutnosti další hospitalizace, při níž dominovala depresivní symptomatika, tenze a anxieta. Diagnosticky jsme jeho stav hodnotili jako postschizofrenní depresi. Z medikace byl vysazen quetiapin a nasazen olanzapin v dávce 10 mg pro die, na němž došlo k úpravě stavu, citalopram v dávce 20 mg byl ponechán. Od roku 2008 pak byl pacient veden v ambulanci naší kliniky. Další hospitalizace byla nutná až v roce 2013, kdy u pacienta opět dominovala depresivní a úzkostná symptomatika; v terapii jsme navýšili dávku olanzapinu na 15 mg, dále jsme mu podávali escitalopram v dávce 20 mg pro die. O půl roku později byla po smrti matky pacienta třeba další hospitalizace, kvůli rozvoji metabolických poruch jsme dávku olanzapinu snížili znovu na 10 mg a k ní jsme přikombinovali aripiprazol v dávce 15 mg pro die. Další hospitalizace se odehrály v letech 2014 a 2015; při nich jsme medikaci výrazněji neměnili. Až v roce 2016 bylo změněno antidepresivum na vortioxetin v dávce 10 mg pro die a pro přetrvávající anxiету jsme přikombinovali pregabalín v dávce 300 mg; z antipsychotik jsme nadále podávali kombinaci

olanzapinu a aripiprazolu. Kromě úpravy farmakoterapie pacient rovněž absolvoval kúru vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetické stimulace cílenou na oblast levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu. Další hospitalizace pro depresivní a negativní symptomatiku a anxieta byla nutná o necelý rok později, tentokrát jsme provedli sérii šesti elektrokonvulzí. Za hospitalizace jsme se pokoušeli vysadit olanzapin, to se však nezdařilo, při pokusu o vysazení došlo takřka okamžitě ke zhoršení pacientova stavu. V letech 2017 a 2018 byl pacient hospitalizován s dominující anxieta v reakci na změny v domácím prostředí; v terapii jsme reagovali navýšováním dávky pregabalínu až na 600 mg pro die. V roce 2019 byl pacient opět hospitalizován pro úzkostně-depresivní symptomatiku v reakci na problémy v domácím prostředí, dostačující byla pouze režimová léčba na oddělení, krátce po propuštění však byl ambulantně zaměněn aripiprazol za kariprazin; olanzapin byl po celou dobu ponechán. Konečně v únoru až březnu 2020 byl pacient znovu hospitalizován pro rozvoj depresivní symptomatiky, v medikaci měl olanzapin v dávce 20 mg, kariprazin v dávce 4,5 mg, pregabalin v dávce 600 mg a vortioxetin v dávce 20 mg. Rozhodli jsme se pro výměnu antidepresiva na agomelatin (jaterní testy měl pacient v normě) a ke snížení dávky olanzapinu na 15 mg (při 20 mg měl pacient sice plazmatickou koncentraci olanzapinu 0,03 mg/l čili při dolní hranici doporučeného rozmezí, ale dlouhodobě byl bez produktivní psychotické symptomatiky, takže jsme k tomuto snížení sáhli z důvodu zmírnění nežádoucích metabolických účinků). Už v té době bylo uvažováno o převodu na lurasidon, ten však ještě nebyl k dispozici.

Pacienta jsme proto pozvali k hospitalizaci poté, co začal být lurasidon dodáván. Při přijetí u něj dominovala obtížně odklonitelná depresivní nálada, emoční oploštělost, intermitentně se objevovala anxieta. Jeho myšlení bylo koherentní, bez bludů či obsesí, zaznamenali jsme pouze přítomnost senzitivní vztahovachnosti, naopak nebyly přítomny poruchy vnímání, nebylo nechutenství, zato byla přítomna hyposomnie (narušené usínání), pacient negoval suicidální myšlenky a nebyly u něj přítomny žádné auto- či heteroagresivní tendence. Ve škále CGI (Clinical Global Impression) byl hodnocen stupněm 4 – středně těžce nemocen. Při přijetí na kliniku vážil 80 kilogramů při výšce 166 cm (BMI tedy 29,03, což je pásmo nadváhy), obvod pasu měl 100 cm, systolický tlak krve 150 mm Hg, diastolický 98 mm Hg, jeho tepová frekvence byla 102 tepů za minutu, v laboratorním vyšetření jsme za nejvýznamnější nález považovali hypertriglyceridémii 4,88 mmol/l (norma do 1,7), nižší byl HDL cholesterol – 0,6 mmol/l (norma 1,0 až 2,1), glykémie na lačno byla v normě, avšak glykovaný hemoglobin byl zvýšený – 64 mmol/mol (norma do 42). Pacient tedy splňoval kritéria pro metabolický syndrom (kromě abdominální obezity, avšak i zde se nacházel v rizikovém pásmu).<sup>9</sup>

Převod z olanzapinu na lurasidon jsme zahájili hned první den dávkou lurasidonu 37 mg podávanou večer, kterou jsme po třech dnech navýšili na 74 mg. Dávku olanzapinu jsme snížili na 10 mg. Změnu pacient snášel bez obtíží, pouze intermitentně se objevovala anxieta, která byla přechodně mírněna klonazepamem v dávce 0,5 až 1 mg denně. Dvanáctý den podávání lurasidonu byla

dávka olanzapinu snížena na 5 mg večer; byl učiněn i pokus o vysazení agomelatinu. Po jeho snížení na 25 mg došlo ke zhoršení usínání, proto jsme jeho vysazování pozastavili a ponechali jej v této nižší dávce, čímž se spánek upravil. Osmnáctý den podávání lurasidonu jsme úplně vysadili olanzapin. I úplné vysazení olanzapinu pacient zvládl bez zhoršení stavu, naopak se mu projasnila nálada a stal se aktivnějším, takže při propuštění bylo CGI 3 (mírně nemocen). Jediným nežádoucím účinkem bylo opět narušení usínání, které jsme vyřešili intermitentním podáváním quetiapinu v dávce 25 mg na noc. Vzhledem k vyššímu krevnímu tlaku po celou dobu hospitalizace jsme upravili antihypertenzní medikaci – vysadili užívaný perindopril 4 mg a nahradili jej kombinovaným preparátem perindoprilu 5 mg a amlodipinu 5 mg. Po této úpravě došlo ke konci hospitalizace k normalizaci pacientova krevního tlaku. Propuštěn byl tedy na této medikaci: lurasidon 74 mg večer, kariprazin 4,5 mg ráno, agomelatin 25 mg večer, pregabalin 600 mg rozdělený do tří denních dávek (150 – 150 – 300 mg) a při nespavosti fakultativně 25 mg quetiapinu.

## DISKUSE A ZÁVĚR

Naše kazuistika ukazuje úspěšný převod pacienta dlouhodobě léčeného pro schizofrenii na lurasidon. Tento pacient se k převodu na lurasidon jevil dle našeho názoru jako ideální, jak co se týče dlouhodobě dominující symptomatiky – depresivní a negativní, tak i somatických komorbidit. V průběhu let u něj došlo k rozvoji metabolického syndromu – již před začátkem duševní poruchy trpěl esenciální hypertenzí, později se u něj rozvinuly diabetes mellitus II. typu a hypertriglyceridémie. Původně užívaný a účinný risperidon netoleroval kvůli hyperprolaktinémii, quetiapin nebyl dlouhodobě dostatečně účinný. Účinným u něj byl až olanzapin, který neměl ani nežádoucí účinky spjaté s hyperprolaktinémií. Z hlediska metabolických nežádoucích účinků však nebyl u tohoto pacienta dlouhodobě vhodný, proto jsme se jej pokusili nahradit během předchozích hospitalizací a ambulantní léčby parciálními agonisty dopaminových receptorů – nejprve aripiprazolem, což se zcela nepovedlo; proto jsme jej podávali s olanzapinem alespoň v kombinaci, v roce 2019 jsme aripiprazol v této kombinaci zaměnili za kariprazin. To umožnilo dávku olanzapinu přinejmenším na čas snížit. Až po nasazení lurasidonu se ale u tohoto pacienta povedlo olanzapin zcela vysadit, zmírnila se také depresivní symptomatika, kterou pacient opakovaně trpí. Převod byl opatrný a postupný během téměř tří týdnů (přesně osmnácti dnů), jak ostatně při převodu z multireceptorových antagonistů doporučuje i Stahl.<sup>10</sup> Není se třeba obávat ani návratu hyperprolaktinémie, která vedla k vysazení risperidonu. Lurasidon i v tomto případě patří k šetrnějším antipsychotikům, což dokládá i Huhnova metaanalýza.<sup>6</sup> V medikaci jsme ponechali kariprazin. Je otázkou, zda je tato kombinace účelná. Důkazy pro to alespoň prozatím chybějí. K jejímu zavedení nás ale vedly dva důvody. Jednak jsme nechtěli dělat současně příliš velké změny v komplikovaně nastavené medikaci a jednak jsme chtěli ovlivnit u našeho pacienta dlouhodobě přítomnou negativní symptomatiku (ta je u pacienta relativně stabilní v čase, na rozdíl od de-

presivní, která se objevuje v epizodách, velmi často vyvolaných nějakými nepříznivými životními okolnostmi). Kariprazin je v současnosti doporučován právě u pacientů s dominující negativní symptomatikou.<sup>11</sup> Zatímco lurasidon antagonizuje D<sub>2</sub> receptory, kariprazin působí jako jejich parciální agonista, větší afinitu má však k receptorům D<sub>3</sub>; obě antipsychotika působí jako antagonisté 5-HT<sub>2A</sub> receptorů (lurasidon 5-HT<sub>2A</sub>, kariprazin má vyšší afinitu k podtypu 5-HT<sub>2B</sub>) a také jako parciální agonisté 5-HT<sub>1A</sub> receptorů, u lurasidonu se považuje ještě za významnou jeho vysoká afinita k 5-HT<sub>7</sub> receptorům.<sup>12,13</sup>

Vrátíme-li se zpět k metabolickým poruchám u pacientů se schizofrenií, je nutné konstatovat, že nejdůležitější je jejich včasná detekce. To zdůrazňují i současné Doporučené postupy Psychiatrické společnosti ČLS JEP.<sup>14</sup> Jako zásadní se ale jeví především účinnost léčby schizofrenie, o čemž nás přesvědčují výsledky dvacetiletého sledování kohorty finských pacientů, které prokázalo, že jakákoli léčba snižuje riziko mortality z jakékoli příčiny, a dokonce i specificky z kardiovaskulárních příčin.<sup>15</sup> Nová metabolicky šetrnější antipsychotika, jako je lurasidon, mají dle našeho názoru potenciál tyto výsledky ještě vylepšit.

## LITERATURA

1. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB et al. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease – a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry* 2014; 5 (137): 1–11.
2. Manu P, Dima L, Shulman M et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 97–108.
3. Ustohal L, Ustohal L. Přírůstek hmotnosti, obezita a schizofrenie. *Čes a slov Psychiat* 2017; 113 (1): 26–31.
4. Zohar J, Blier P, Stahl S et al. Neuroscience based nomenclature. Second edition – revised 2019. Belgium: ECNP 2019: 287.
5. Mohr P, Masopust J. Lurasidon: profil antipsychotika druhé generace. *Psychiatrie* 2019; 23 (4): 197–204.
6. 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: 939–951.
7. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L et al. 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 (1): 64–77.
8. Česková E. Léčba deprese u pacientů se schizofrenií. *Čes a slov Psychiat* 2020; 116 (3): 130–134.
9. de Hert M, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, and recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011; 10: 138–151.
10. Stahl SM. *Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology*. London: Cambridge University Press 2017: 890.
11. Masopust J, Mohr P, Kopeček M. Antipsychotika v léčbě predominantních negativních příznaků schizofrenie: aktualizace doporučených postupů. *Psychiatrie* 2020; 24 (1): 40–43.
12. Pečeňák J. Antipsychotiká. In: Pečeňák J, Kořínková V, eds. *Psychofarmakologie*. Bratislava: Wolters Kluwer s.r.o. 2016: 249–390.
13. Mohr P, Kopeček M, Brunovský M, Páleníček T. *Klinická psychofarmakologie*. Praha: Maxdorf Jessenius; 2017: 568.
14. Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. *Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Doporučené postupy psychiatrické péče 2018 (aktualizovaná verze 2020)*. Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>.
15. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020; 19 (1): 61–68.