

# VLIV LURASIDONU NA KOGNITIVNÍ FUNKCE U SCHIZOFRENIE

souborný článek

Pavel Mohr<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Národní ústav duševního zdraví, Klecany

<sup>2</sup>3. LF UK v Praze

**Kontaktní adresa:**

prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.  
Národní ústav duševního zdraví,  
Klecany  
Topolová 748  
250 67 Klecany  
e-mail: pavel.mohr@nudz.cz

Podpořeno výzkumným projektem  
MŠMT NPU4NUDZ: LO1611.

## SOUHRN

### Mohr P. Vliv lurasidonu na kognitivní funkce u schizofrenie

Deficit kognitivních funkcí je považován za jádrové postižení u schizofrenie, které koreluje s výslednými stavy onemocnění více než psychotické příznaky. Kognitivní oslabení je přítomno v prodromálních fázích onemocnění, u prvních epizod i v chronických fázích. Terapeutické možnosti jeho zmírnění jsou limitované. Jednak se jedná o nefarmakologické intervence (kognitivní remediaci, neurostimulaci) a jednak o farmaka, která působí na dopaminový, glutamátový, serotoninový, cholinergní nebo GABA neurotransmitterový systém. V praxi jsou nejdostupnějšími prokognitivními farmaky antipsychotika, jejich klinický efekt však zůstává malý. Nový serotonin-dopaminový antagonist lurasidon má unikátní receptorový profil, který naznačuje možnost pozitivního efektu na kognici: antagonismus 5-HT<sub>7</sub> a α<sub>2C</sub> receptorů, agonismus 5-HT<sub>1A</sub>, nízká vazba k D<sub>4</sub> receptorům. Lurasidon v animálních studiích spolehlivě zlepšoval experimentálně narušené funkce paměti a učení a pozitivně ovlivňoval neuronální plasticitu. Klinická data o prokognitivním účinku lurasidonu se opírají o krátkodobé srovnání se ziprasidonem a především vycházejí z dvojité slepé studie s quetiapinem XR. Lurasidon v krátkodobé i dlouhodobé terapii signifikantně lépe než komparátor ovlivnil kognitivní výkon pacientů se schizofrenií. Zmírnění kognitivního deficitu po léčbě lurasidonem bylo doprovázeno zlepšením funkční kapacity pacientů.

**Klíčová slova:** kognice, kognitivní deficit, schizofrenie, antipsychotika, lurasidon.

## SUMMARY

### Mohr P. Effect of lurasidone on cognitive functions in schizophrenia

Cognitive deficit is considered as the core impairment in schizophrenia, it correlates with outcomes more than psychotic symptoms. Cognitive dysfunction can be found in the prodromal phases, in first episodes and in chronic phases of the illness. Therapeutic options are limited, nonpharmacological interventions (cognitive remediation, neurostimulation) or drugs that modulate dopaminergic, glutamatergic, serotonergic, cholinergic, or GABA neurotransmitter system can be used. In clinical practice, the most available procognitive drugs are antipsychotics; however, their clinical effect is small. New serotonin-dopamine antagonist lurasidone has a unique receptor profile that suggests positive effect on cognition: 5-HT<sub>7</sub> and α<sub>2C</sub> receptor antagonism, 5-HT<sub>1A</sub> agonism, low affinity to D<sub>4</sub> receptors. Lurasidone in animal studies reliably improved experimentally impaired memory and learning functions and enhanced neural plasticity. Clinical data on the procognitive efficacy of lurasidone are based on a short-term comparison with ziprasidone and mainly on a double-blind study with quetiapine XR. Lurasidone was superior to the comparators in cognitive performance of schizophrenia patients in both short- and long-term treatment. Reduction of cognitive deficit was associated with improvement of patients' functional capacity.

**Key words:** cognition, cognitive deficit, schizophrenia, antipsychotics, lurasidone.

## ÚVOD

Oslabení (deficit) kognitivních funkcí, označované jako kognitivní příznaky, je považováno za klíčové postižení u schizofrenie.<sup>1</sup> Ve srovnání se zdravou populací pacienti se schizofrenií dosahují horších výsledků ve všech testovaných doménách. Oslabení kognitivních funkcí lze pozorovat již v prodromálních fázích onemocnění, je přítomno u pacientů s první epizodou i v chronických fázích, v čase je stabilní, anebo se prohlubuje. Kognitivní deficit je jedním z nejkonzistentnější replikovaných endofenotypů schizofrenního onemocnění, odlišuje i zdravé příbuzné pacientů s psychózou od všeobecné populace.<sup>2</sup> Význam a důsledky kognitivních poruch u schizofrenie byly opakovaně popsány i v české odborné literatuře.<sup>3,4</sup>

Kognitivní dysfunkce u schizofrenie je současně velmi variabilní, což pravděpodobně reflektuje její heterogenní etiopatogenezi.<sup>1</sup> Setkáváme se tak s globálním deficitem i poruchami ve specifických oblastech. Nejčastěji citované oslabení kognice u schizofrenie se týká domén pozornosti, rychlosti zpracování informací, vizuální paměti, verbálního učení a paměti, pracovní paměti, abstrakce, exekutivních funkcí (řešení problémů), sociální kognice.

Kognitivní výkon a jeho narušení korelují s výslednými stavy onemocnění více než samotné psychotické příznaky.<sup>5</sup> Výsledný stav je definován funkčním stavem (psychosociální fungování), klinickým stavem a jeho změnou a subjektivním prožitkem.<sup>6</sup> Funkční stav v sobě zahrnuje pacientovo fungování sociální, pracovní a bydlení. Pod subjektivní prožitek lze zařadit vnímanou pohodu, sebevědomí, tiseň, schopnost rozhodovat si o svých záležitostech, kvalitu života, spokojenost se životem. O každodenním fungování a schopnosti uspět v komunitě rozhodují kognitivní schopnosti, sociální kognice a motivace. V této souvislosti je třeba připomenout význam spolehlivého hodnocení přítomnosti, závažnosti a změny kognitivního deficitu.<sup>7</sup> V běžné klinické praxi jsou standardní neuropsychologické testové baterie časově náročné a málo dostupné, při opakovaném testování vzniká riziko efektu nácviku. Objevují se proto nové, stručnější verze anebo testy založené na hodnocení pozorovatelem, jsou však méně senzitivní a zatím nepřilíš rozšířené.<sup>8</sup>

## TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI FARMAKOLOGICKÉHO OVLIVNĚNÍ KOGNICE

Dosavadní terapeutické možnosti zmírnění kognitivního deficitu mají stále jen limitovanou účinnost. Nefarmakologické, behaviorální přístupy (kognitivní remediace, kognitivní trénink), případně neurostimulační metody, cílí na adaptační schopnosti mozku a pokoušejí se ovlivnit jeho plasticitu.<sup>9</sup> Z farmakologických možností jsou pro klinickou praxi stále nejdostupnější antipsychotika, jejich efekt, zprostředkovaný působením na dopaminergní receptory, je však jen parciální.<sup>10</sup> Antipsychotika první generace (APIG) jsou málo studována, ve většině studií jsou použita jen jako komparátor, typicky to bývá haloperidol nebo perfenazin. Počáteční entuziasmus ohledně proko-

gnitivních účinků antipsychotik druhé generace (AP2G), který vycházel z prvních studií, byl následován vystřízlivěním v klinické praxi a z výsledků velkých studií a metaanalýz. Interpretace jejich skutečného účinku je navíc komplikovaná metodologickými problémy, nedostatečnou délkou sledování, nevhodným dávkováním nebo volbou komparátorů, absencí placeba, efektem nácviku (zlepšení výkonu v opakovaném testování v důsledku obeznamnosti s testem).

V poslední velké metaanalýze z roku 2015 bylo zkoumáno celkem 35 studií.<sup>11</sup> Výsledky neukázaly jednoznačný trend ani významný rozdíl mezi APIG a AP2G. Díky jedné malé studii měl sertindol v kompozitivním kognitivním skóru větší účinnost než klozapin. Ve verbální paměti ziprasidon předčil AP2G ze skupiny MARTA (klozapin, olanzapin, quetiapin) a APIG, což lze částečně přičíst anticholinergním účinkům farmak ze skupiny MARTA a přídatné anticholinergní medikaci při léčbě APIG. Exekutivní funkce zlepšil sertindol více než klozapin, olanzapin, ziprasidon a APIG, sertindol společně s quetiapinem byly také účinnější než APIG v rychlosti zpracování. Lepší než typická antipsychotika ve verbální fluenci byly také klozapin a olanzapin. Oproti očekávání nebyl nalezen rozdíl mezi APIG a AP2G v motorických funkcích. Výsledky studií hodnotící dlouhodobou paměť a vizoprostorové schopnosti byly nekonzistentní.

Dopaminergní systém je rovněž farmakologickým cílem selektivních D<sub>1</sub> agonistů a stimulací, byť jejich použití u psychotických poruch zůstává kontroverzní. Podobně jako u poruchy pozornosti adjuvantní podání amfetaminu dokáže u pacientů se schizofrenií zlepšit soustředění, paměť a rychlost zpracování, bez exacerbace psychotických symptomů.<sup>10,12</sup>

Kromě antipsychotik a stimulací se v léčbě kognitivní dysfunkce u schizofrenie testují i další farmaka, působící na jiné neurotransmitterové systémy, než je dopamin.<sup>9</sup> Původní nálezy prokázaly pozitivní korelaci mezi hladinami glutamátu a lepším kognitivním výkonem u pacientů se schizofrenií.<sup>13</sup> Velké naděje se proto vkládaly do adjuvantní terapie glycinovými modulátory NMDA receptorů, inhibitory zpětného vychytávání glycinu, AMPA modulátory, agonisty metabotropních receptorů, pozitivními modulátory glutamátu (např. glycin, D-serin, D-cykloserin, N-acetylcystein, L-karnosin, minocyklin, benzoát, ampakiny, lamotrigin, aj.). V metaanalýze 17 dvojité slepých studií se však jejich pozitivní účinek na kognici u schizofrenie neprokázal.<sup>14</sup> Potenciální prokognitivní benefit augmentace NMDA receptorů je naznačen pouze u mladých pacientů.<sup>15</sup>

Dalším receptorovým cílem v léčbě kognitivní dysfunkce je cholinergní systém.<sup>9,10</sup> Přídatná terapie kognitiviv, inhibitory acetylcholinesterázy, nepřinesla u psychotických pacientů s kognitivním deficitem očekávané výsledky. Jako nadějnější se v ovlivnění pozornosti a paměti jeví muskarinový agonisté (M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub> agonista xanomelin) a agonisté nikotinového receptoru (DMXB-A, enceniclin), byť zde může být terapie komplikovaná vysokou prevalencí kouření cigaret mezi pacienty.<sup>12</sup> Přes počáteční slibné výsledky ve zlepšení pracovní paměti ani u GABA agonistů nebyl potvrzen významnější benefit, obdobně jako u látek ovlivňujících serotoninergní systém (např. 5-HT<sub>1A</sub> agonisté, antagonisté 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub>).<sup>12</sup>

Největší, souhrnná metaanalýza prokognitivního působení látek ovlivňujících různé neurotransmitterové systémy u schizofrenie analyzovala jejich účinnost na celkový kognitivní výkon a jednotlivé kognitivní domény v celkem 93 studiích s 5630 pacienty.<sup>16</sup> Výsledky ukázaly malé signifikantní zlepšení s nízkou klinicky relevantní velikostí účinku (effect size) 0,10 ( $k=51$ ,  $p=0,023$ ; 95% CI=0,01–0,18). Glutamatergní látky byly účinné na celkovou kognici a pracovní paměť, kterou také zlepšovaly inhibitory acetylcholinesterázy. Separátní analýzy dalších neurotransmitterových systémů nepřinesly signifikantní výsledky, zejména díky nízkému počtu studií.

Pro praktické použití jsou ve farmakoterapii kognitivního deficitu stále nejdostupnější antipsychotika, je proto důležité kriticky zhodnotit prokognitivní potenciál každého nově registrovaného farmaka. Jedním z posledních přírůstků do rodiny antipsychotik schválených pro léčbu schizofrenie v Česku je lurasidon.<sup>17</sup> Lurasidon je antipsychotikum ze skupiny serotonin-dopaminových antagonistů (SDA), jež se od ostatních farmak této skupiny liší vysokou afinitou k serotoninovým 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>7</sub> a  $\alpha_{2C}$  noradrenalinovým receptorům. V léčbě akutní schizofrenie prokázal konzistentně svoji účinnost vůči placebo a rovněž v dlouhodobé léčbě prevence relapsu psychotického onemocnění v 6- až 22měsíčních sledováních byl lurasidon účinnější než placebo v čase do relapsu i v počtu relapsů. V udržovací léčbě měl stejný profylaktický efekt jako quetiapin, statisticky se nelišil ani od risperidonu. V USA je rovněž schválen k léčbě depresivní fáze bipolární poruchy. Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou somnolence, sedace, nauzea a na dávce závislá akatizie a parkinsonismus. Má nízké riziko metabolických nežádoucích účinků, váhového přírůstku, prodloužení QTc intervalu a sexuálních dysfunkcí. Podává se jednou denně, antipsychotický efekt roste s dávkou, v rozmezí od 40 (37) do 160 (148) mg, přičemž titrace do minimální účinné dávky 40 (37) mg není nutná.

## LURASIDON A KOGNITIVNÍ FUNKCE: PREKLINICKÁ DATA

Unikátní farmakodynamický profil lurasidonu, který jej odlišuje od ostatních SDA, je teoretickým předpokladem jeho účinnosti na pozitivní, depresivní, kognitivní a negativní příznaky schizofrenie.<sup>17</sup> Z pohledu kognitivních funkcí je významná vysoká antagonistická afinita k serotoninovým 5-HT<sub>7</sub> receptorům a noradrenalinovým  $\alpha_{2C}$  receptorům, agonismus k 5-HT<sub>1A</sub> receptoru a naopak slabá nebo zanedbatelná vazba k dopaminovým D<sub>4</sub> receptorům, k histaminovým H<sub>1</sub>, muskarinovým M<sub>1</sub> a serotoninovým 5-HT<sub>2C</sub> receptorům.

Ukazuje se, že serotoninový 5-HT<sub>7</sub> receptor má klíčovou úlohu pro tvorbu a modulování neuronální cytoarchitektury, synaptické i strukturální plasticity, ve vyvíjecím se, ale i v dospělém mozku.<sup>18</sup> Jeho dysfunkce se pak podílí na patofyziologii některých neuropsychiatrických a neurovývojových poruch. Konkrétní molekulární mechanismy a signální dráhy, které jsou podkladem morfogenních účinků receptoru 5-HT<sub>7</sub>, jsou stále předmětem

výzkumu. Existuje však dostatek důkazů ukazujících, že stimulace 5-HT<sub>7</sub> receptoru dokáže zvrátit behaviorální, molekulární a funkční deficity v mnoha animálních modelech neurovývojových poruch. Například u Rettova syndromu je jeho benefit zprostředkován reparací mitochondriální poruchy. Receptor 5-HT<sub>7</sub> má navíc i zásadní úlohu u střevního zánětu a při aktivaci imunitních buněk, což naznačuje, že se účastní komplexní interakce mezi mozkem, imunitními buňkami a střevem.

Prokognitivní působení lurasidonu bylo testováno v několika animálních studiích. V testu zlepšení paměti narušené podáním NMDA antagonisty MK-801 (dizocilpin) byly kognitivní funkce potkanů měřené odpovědí pasivního vyhýbání.<sup>19</sup> Podání lurasidonu (1–30 mg/kg) před tréninkem i po tréninku bylo v závislosti na dávce na paměť účinnější než risperidon, olanzapin, quetiapin, klozapin, aripiprazol i haloperidol. V dalším testu učení a pracovní paměti s MK-801 byly kognitivní funkce potkanů testovány v Morrisově vodním bludišti a radiálním labyrintu.<sup>20</sup> Lurasidon (1 a 3 mg/kg) dokázal v obou úlohách zvrátit poškození paměti navozené dizocilpinem, na rozdíl od risperidonu (0,3 a 1 mg/kg), klozapinu (3 a 10 mg/kg), aripiprazolu (0,3 a 1 mg/kg) a haloperidolu (0,3 a 1 mg/kg). Role receptoru 5-HT<sub>7</sub> v kognici byla potvrzena v testech se selektivními antagonisty 5-HT<sub>7</sub> (SB-656104-A) a 5-HT<sub>1A</sub> (WAY-100635).<sup>21</sup> Paměť narušenou MK-801 dokázalo v Morrisově vodním bludišti a radiálním labyrintu zlepšit podání obou těchto látek i lurasidonu.

Lurasidon dokázal také zlepšit kognitivní poruchy v hypoglutamatergním modelu psychózy po podání fen-cyklidinu (PCP), nekompetitivního antagonisty NMDA receptoru. Ve studii deficitu rozpoznávání nových objektů navozeném PCP dokázalo poruše paměti zabránit podání lurasidonu (1 mg/kg, nikoliv však 0,1 mg/kg) a parciálního agonisty 5-HT<sub>1A</sub> tandospironu (5 mg/kg), ale nikoliv však D<sub>2</sub> antagonisty haloperidolu (1 mg/kg) ani inverzního agonisty 5-HT<sub>2A</sub> pimavanserinu (3 mg/kg).<sup>22</sup> Jednorázová aplikace lurasidonu (0,1 mg/kg) a rovněž klozapinu (5 mg/kg) dokázala u potkanů léčených PCP obnovit NMDA odpověď, měřenou elektrofyziologicky posílením excitačního postsynaptického proudu, zprostředkovanou NMDA receptorem v neuronech prefrontálního kortexu.<sup>23</sup> Preventivní podání lurasidonu (1 a 3 mg/kg), tandospironu a selektivního 5-HT<sub>7</sub> antagonisty SB-269970, ale nikoliv 5-HT<sub>7</sub> agonisty, AS 19, rovněž zabránilo poruše exekutivních funkcí při aplikaci PCP.<sup>24</sup> Účinek lurasidonu byl zablokován aplikací selektivního 5-HT<sub>1A</sub> antagonisty WAY-100635.

Blokáda 5-HT<sub>7</sub> receptoru je doprovázená mj. facilitací uvolňování glutamátu v mediálním prefrontálním kortexu lurasidonom a selektivním 5-HT<sub>7</sub> antagonistou SB-269970, což blokuje agonista 5-HT<sub>7</sub> AS 19.<sup>25</sup> Zvýšený výdej acetylcholinu a dopaminu je pak mediován agonismem 5-HT<sub>1A</sub> receptoru, tento účinek lurasidonu blokuje 5-HT<sub>1A</sub> antagonistu WAY-100635.

Úlohu dopaminového receptoru D<sub>4</sub> na kognitivní funkci studovalo několik studií s potkany i primáty (kosmany). Prokázaly, že agonismus D<sub>4</sub>, potencovaný současným podáním subterapeutické dávky lurasidonu, má prokognitivní účinky doprovázené zvýšeným výdejem dopaminu a acetylcholinu v mediálním prefrontálním kortexu,

zatímco antagonismus  $D_4$ , samotný nebo v kombinaci s antipsychotiky, kognitivní funkce nezlepšuje.<sup>26–28</sup>

Léčba antipsychotiky pomáhá kognici rovněž posílením neuronální plasticity a buněčné reziliencie. Ve studii s potkany dlouhodobá léčba lurasidonem (10 mg/kg po dobu 21 dní) za klidových podmínek signifikantně zvýšila celkové hladiny mRNA mozkového neurotrofního faktoru (BDNF) v prefrontálním kortexu a v menší míře v hipokampu.<sup>29</sup> V situaci, kdy léčená zvířata byla vystavena akutnímu stresu (5minutový nucený plovací test), byl BDNF významně zvýšen v hipokampu a v menší míře v prefrontálním kortexu, díky selektivní regulaci různých neurotrofních izoforem. Vzestup BDNF v prefrontálním kortexu byl doprovázen elevací hladin zralého proteinu BDNF. Expres BDNF ve ventrálním hipokampu je také více posílená současným podáním lurasidonu a stabilizátoru valproátu, oproti podání obou farmak samostatně.<sup>30</sup>

## LURASIDON A KOGNITIVNÍ FUNKCE: KLINICKÁ DATA

Teoretická východiska a preklinická data byla potvrzena i v prvních klinických studiích s lurasidonem u schizofrenie, v post hoc analýzách dvojité slepé pivotní akutní studie se zaslepenou extenzí a u farmakorezistentní schizofrenie.

První studie bylo třítýdenní dvojité slepé srovnání lurasidonu v dávce 12 mg denně (n = 150) se ziprasidonem 80 mg dvakrát denně (n = 151) u stabilizovaných ambulantních pacientů s diagnózou schizofrenie nebo schizofrenie afektivní poruchy.<sup>31</sup> Jejím cílem bylo porovnat výkonové testy z neuropsychologické baterie MATRICS (MCCB) a vyhodnocení kognice založené na rozhovoru s pacientem a pečovatelem, pomocí Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS), a zjistit senzitivitu rozhovoru na změnu kognice. Během krátké léčby nebyly mezi oběma skupinami zaznamenány rozdíly v kognitivním výkonu, ale lurasidon signifikantně zlepšil kognitivní výkon jak v MCCB (p = 0,026), tak i v SCoRS (p < 0,001), zatímco ziprasidon nikoliv. U lurasidonu byl zaznamenán trend k většímu zlepšení v hodnocení kognice pomocí rozhovoru, které současně bylo nezávislé na hodnocení podle MCCB a také na zlepšení psychopatologie.

Hlavním výsledkem studie je však závěr, podle něhož hodnocení kognice lékařem, vycházející z více zdrojů informací, může být dostatečně senzitivní k detekci změny výkonu po antipsychotické léčbě. Na rozdíl od MCCB byl SCoRS schopen zachytit rozdíl mezi oběma farmaky, přičemž výsledek nebyl ovlivněn klinickým zlepšením. Jednou z výhod hodnocení kognice pomocí rozhovoru a kolaterálních informací je absence efektu nácviku, který může zkreslovat výsledky při opakovaném kognitivním testování.

Metodicky dobře připravenou práci, která analyzovala kognitivní data v jedné z pivotních studií s lurasidonem, je studie Harvey et al.<sup>32</sup> Kognice byla hodnocena standardizovanou počítačově administrovanou baterií (CogState) a funkční výkonnost zkrácenou verzí škály UBSA-B (The University of California San Diego Performance-based Skills Assessment Brief), která hodnotí dvě původní

domény UPSA, správu financí a komunikaci. Původní randomizovaná dvojitě slepá, 6týdenní studie porovnávala lurasidon 80 a 160 mg/d, quetiapin XR 600 mg/d a placebo v léčbě akutní exacerbace schizofrenie (n = 486).<sup>33</sup> Srovnání s quetiapinem bylo jen nepřímé a na akutní fázi navazovala 12měsíční dvojitě slepá extenze, porovnávací obě antipsychotika v prevenci relapsu.<sup>34</sup> Do ní vstoupilo 292 pacientů z 353, kteří dokončili krátkodobou studii, dávkování bylo flexibilní, lurasidon v dávkách 40–160 mg/d a quetiapin XR 200–800 mg/d.

Zařazení placebo větve umožnilo lépe kontrolovat případný efekt nácviku při opakovaném testování. V hodnocení kognitivního výkonu po 6 týdnech byl v hodnotitelném souboru pacientů (n = 267) v kompozitním neuropsychologickém z-skóru lurasidon v dávce 160 mg signifikantně účinnější než placebo (p = 0,038, Cohenov d = 0,37) i než quetiapin (p = 0,018, Cohenov d = 0,41). Změna v kognici u lurasidonu v dávce 80 mg i u quetiapinu nebyla signifikantně odlišná od placeba. Rovněž v analýze změny kompozitního skóru po 6 měsících dvojité slepé léčby byl lurasidon účinnější než quetiapin (p = 0,004, Cohenov d = 0,57).

Ve zlepšení funkční kapacity podle celkového skóru UPSA-B byly po 6 týdnech léčby oproti placebu signifikantně účinnější všechny aktivní medikace: lurasidon 80 mg (p = 0,036), lurasidon 160 mg (p = 0,011) a quetiapin XR (p < 0,001). Zlepšení v obou farmakologických skupinách pokračovalo i v půlroční extenzi, mezi lurasidonem a quetiapinem XR nebyl žádný signifikantní rozdíl. Vstupní hodnoty kognitivních a funkčních schopností spolu významně korelovaly, stejně tak jako jejich vzestup v průběhu studie. Obdobně zlepšení kognice korelovalo se zlepšením psychopatologie, nicméně větší efekt lurasidonu oproti quetiapinu byl na zmírnění psychotických příznaků nezávislý.

Post-hoc analýza této studie zkoumala efekt individuálních dávek lurasidonu (40, 80, 120 a 160 mg) na kognitivní a funkční schopnosti psychotických pacientů vůči quetiapinu XR (200–800 mg; n = 85) po šesti měsících léčby.<sup>35</sup> Statisticky signifikantní rozdíl v celkovém kognitivním výkonu ve prospěch lurasidonu byl pozorován pro dávky 120 mg/d (n = 77; p = 0,02) a 160 mg/d (n = 49), u dávek 40/80 mg/d (n = 25) rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Všechna tři dávkovací schémata lurasidonu zlepšila v čase kompozitní kognitivní skór, zatímco quetiapin nikoliv. Lurasidon v dávkách 40–160 mg/d ovlivnil kognici více než quetiapin XR 200–800 mg ve všech kognitivních doménách, jež jsou narušeny u schizofrenie. Nejvyšší dávka lurasidonu, 160 mg/d, zlepšila v porovnání s quetiapinem nejvíce rychlost zpracování, naopak nižší dávky (40/80 mg a 120 mg/d) více ovlivnily vizuální učení, pracovní paměť, úsudek / řešení problémů a sociální kognici.

Kognitivní funkce mohou být negativně ovlivněny denní ospalostí. Další post-hoc analýza výše citované studie proto studovala rozdíl mezi lurasidonem a quetiapinem v denní ospalosti (měřená pomocí Epworthské škály ospalosti, ESS) a její vliv na kognitivní výkon a kvalitu života.<sup>36</sup> Počet pacientů s vysokou mírou ospalosti (celkový skór ESS > 10) byl významně vyšší ve skupině léčené quetiapinem ve 3 měsících (16,4 % vs. 7,5 %, p = 0,038, NNT = 12) i v 6 měsících (12,7 % vs. 5,5 %, p = 0,049, NNT = 14).

Oproti quetiapinu XR lurasidon také významně redukoval denní ospalost ( $p = 0,03$ ,  $ES = 0,36$ ). Vyšší míra denní ospalosti byla rovněž spojena s horším neurokognitivním výkonem ( $p = 0,019$ ) a nižší kvalitou subjektivní spokojenosti ( $p = 0,05$ ).

Nedostatečný náhled na onemocnění je u schizofrenie spojován, kromě nedostatečné adherence s léčbou, se závažnějšími příznaky a horší prognózou, mj. také s kognitivními poruchami, deficitem sociální kognice a funkční výkonnosti.<sup>37</sup> Ve studii lurasidon vs. quetiapin XR obě antipsychotika dokázala v 6týdenní akutní léčbě signifikantně zlepšit náhled měřený položkou G12 ze škály PANSS.<sup>38</sup> V šestiměsíčním prodloužení studie byl náhled více zlepšen u pacientů léčených lurasidonom ( $p = 0,032$ ). Získání náhledu ve všech skupinách významně korelovalo se zlepšením kognice ( $p = 0,014$ ), funkční kapacity podle UPSA-B ( $p = 0,006$ ), kvalitou subjektivní spokojenosti ( $p = 0,033$ ) a depresivními příznaky dle škály MADRS ( $p = 0,05$ ).

Nedávno publikovaná studie testovala účinnost lurasidonu v léčbě rezistentní schizofrenie.<sup>39</sup> Celkem 133 ambulantních pacientů, kteří splňovali kritéria pro rezistentní schizofrenii, nejprve podstoupilo šestitýdenní otevřenou léčbu lurasidonom 80 mg/d. Ti, kteří se během tohoto terapeutického pokusu nezlepšili, byli randomizováni k 24týdenní dvojité slepé léčbě buď lurasidonom 80 mg/d ( $n = 34$ ), anebo lurasidonom 240 mg/d ( $n = 33$ ). V celkovém souboru bylo 28 pacientů (41,8 %) označeno za respondéry, což je obdobné procento jako u jiných antipsychotik s prokázanou účinností u rezistentní schizofrenie (klozapin, olanzapin, risperidon). Vyšší dávka lurasidonu přitom nepřinesla vyšší účinnost. Kromě zlepšení psychopatologie bylo ve studii rovněž sledováno ovlivnění kognice. Baterie kognitivních testů hodnotila exekutivní funkce/úsudek, rychlost zpracování, pracovní paměť, verbální učení a paměť, pozornost. Signifikantní zlepšení v celém souboru bylo zaznamenáno po 6měsíční léčbě (nikoliv po 6 týdnech) ve dvou doménách, rychlost zpracování (test záměny symbolů,  $p = 0,002$ ,  $ES = 0,49$ ) a exekutivní funkce (Wisconsinský test třídění karet,  $p = 0,01$ ,  $ES = 0,43$ ), kde nižší dávka lurasidonu 80 mg byla efektivnější. Lepší výkon v rychlosti zpracování informací navíc významně koreloval se zlepšením psychopatologie a funkční výkonnosti.

V malé, hodnotitelem kontrolované studii kognitivní remediaci lurasidon (40–160 mg/d) augmentoval terapii pacientů, kteří randomizovaně absolvovali buď 30 sezení aktivní remediaci zaměřené na auditivní zpracování ( $n = 56$ ), anebo nespecifických videoher ( $n = 64$ ).<sup>40</sup> V hodnocení kognice pomocí MCCB došlo k signifikantnímu zlepšení v celém souboru ( $p < 0,0001$ ), mezi oběma skupinami však nebyl významný rozdíl.

Data o účinku lurasidonu na kognitivní funkce u schizofrenie doplňuje také malá otevřená randomizovaná studie se 34 eutymickými pacienty s bipolární poruchou.<sup>41</sup> Adjuvantní podání lurasidonu (20–80 mg/d,  $n = 17$ ) ke standardní medikaci bylo porovnáváno s léčbou jako

obvykle ( $n = 17$ ) po dobu 6 týdnů. Lurasidon byl účinnější než standardní terapie v primárním kritériu účinnosti, globálním skóru neurokognitivní baterie (průměrný rozdíl 2,92, změna v čase  $p = 0,032$ ) a jeho účinek ( $ES = 0,46$ ) byl větší než u léčby jako obvykle ( $ES = 0,04$ ).

## ZÁVĚR

Existuje dostatek důkazů svědčících o negativním dopadu narušení kognitivních funkcí na výsledný stav schizofrenie a funkční schopnosti pacientů. Kognitivní deficit je přítomen již v prodromálních fázích onemocnění a u pacientů s první epizodou, lze jej detekovat i u zdravých příbuzných pacientů. Současně však patří i mezi terapeuticky nejhůře ovlivnitelné symptomatické cluster. V praxi jsou v jejich léčbě nejdostupnější antipsychotika, s preferencí druhé generace.

Jedním z nejnovějších antipsychotik je lurasidon, serotonin-dopaminový antagonist. Kromě účinnosti na psychotické příznaky, bezpečnosti a snášenlivosti se, stejně jako u ostatních antipsychotik, zkoumá jeho působení na další domény onemocnění. Unikátní receptorový profil lurasidonu, především silná antagonistická vazba na serotoninové 5-HT<sub>7</sub> receptory a noradrenalinové  $\alpha_{2C}$  receptory, agonismus na 5-HT<sub>1A</sub> receptorech, nízká vazba k dopaminovým D<sub>4</sub> receptorům a minimální afinita k histaminovým a muskarinovým receptorům, má prokognitivní potenciál. Ten byl potvrzen nejprve v animálních studiích, robustní preklinická data prokázala, že lurasidon u testovaných zvířat zlepšuje experimentálně narušené funkce paměti a učení, a navíc také pozitivně ovlivňuje neuronální plasticitu, měřenou změnami BDNF.

Klinická data se opírají nejen o krátkodobé srovnání se ziprasidonom, ale především vycházejí z metodologicky solidní dvojité slepé studie, která porovnávala lurasidon a quetiapin s placebem. Z ní vychází několik publikací, které potvrdily prokognitivní účinky lurasidonu v krátkodobé (6týdenní) i dlouhodobé (6měsíční léčbě), s naznačenou lepší účinností vyšších dávek lurasidonu, 120 a 160 mg denně, oproti dávkám 40 a 80 mg. Ve studii s rezistentními pacienty se schizofrenií však supramaximální dávka 240 mg lurasidonu neměla vyšší efekt na kognitivní funkce než dávka 80 mg.

Pozitivní ovlivnění kognitivních funkcí je mj. podpořeno i dobrou snášenlivostí lurasidonu, nízkým počtem vedlejších účinků, například nízkou mírou denní ospalosti oproti quetiapinu XR. Zmírnění kognitivního deficitu po léčbě lurasidonom je také přímo spojené se zlepšením funkčních schopností pacientů a pravděpodobně se promítá i do zlepšení kvality života popisované po převedení na lurasidon.<sup>42,43</sup> Souhrnem lze říci, že lurasidon se jeví jako nadějně prokognitivní antipsychotikum, pro definitivní zhodnocení jeho přínosu pro pacienty s kognitivním deficitem však zatím chybí více klinických dat a zejména praktických zkušeností.

## LITERATURA

- Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. Characteristics, assessment, and treatment. London: Cambridge University Press 2013; 324.
- Blokland GAM, Mesholam-Gately RI, Touloupoulou T et al. Heritability of Neuropsychological Measures in Schizophrenia and Nonpsychiatric Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017; 43 (4): 788–800.
- Tůma I, Lenderová Z. Schizofrenie a kognitivní funkce. *Psychiatrie* 2001; 5 (4): 275–284.
- Stehnová I, Sisrová M, Ustohal L, Hublová V, Beránková D, Příkrylová Kučerová H. Neurokognitivní dysfunkce u schizofrenie. *Čes slov psychiat* 2015; 111 (4): 194–200.
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (3): 321–330.
- Green MF. Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2016; 77 Suppl 2: 8–11.
- Schulz SC, Murray A. Assessing cognitive impairment in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2016; 77 Suppl 2: 3–7.
- Kopeček M, Látalová K, Dvořáková D, Papežová S, Zemanová M, Tuček J, Mohr P. Stručný kognitivní test (SCOT): skříninkový nástroj k měření kognitivního postižení u pacientů se schizofrenií a bipolární afektivní poruchou (pilotní data). *Psychiatrie* 2013; 17 (1): 5–12.
- Vinogradov S, Schulz SC. Behavioral and emerging pharmacologic treatment options for cognitive impairment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2016; 77 Suppl 2: 12–16.
- Mohr P. Pharmacological management of cognitive deficit in schizophrenia. In: Kucerova H, Preiss M. Cognitive deficit in mental and neurological disorders. New York: Nova Science Publishers 2013: 139–151.
- Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SO, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131 (3): 185–196.
- Goff DC, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 99 (2): 245–253.
- Bustillo JR, Chen H, Gasparovic C et al. Glutamate as a marker of cognitive function in schizophrenia: a proton spectroscopic imaging study at 4 Tesla. *Biol Psychiatry* 2011; 69 (1): 19–27.
- Iwata Y, Nakajima S, Suzuki T et al. Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2015; 20 (10): 1151–1160.
- Chang CH, Lane HY, Tseng PT, Chen SJ, Liu CY, Lin CH. Effect of N-methyl-D-aspartate-receptor-enhancing agents on cognition in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *J Psychopharmacol* 2019; 33 (4): 436–448.
- Sinkeviciute I, Begemann M, Prikken M et al. Efficacy of different types of cognitive enhancers for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *NPJ Schizophr* 2018; 4 (1): 22.
- Mohr P, Masopust J. Lurasidon: profil antipsychotika druhé generace. *Psychiatrie* 2019; 23 (4): 197–204.
- Crispino M, Volpicelli F, Perrone-Capano C. Role of the Serotonin Receptor 7 in Brain Plasticity: From Development to Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (2): 505.
- Ishiyama T, Tokuda K, Ishibashi T, Ito A, Toma S, Ohno Y. Lurasidone (SM-13496), a novel atypical antipsychotic drug, reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the rat passive-avoidance test. *Eur J Pharmacol* 2007; 572 (2–3): 160–170.
- Enomoto T, Ishibashi T, Tokuda K, Ishiyama T, Toma S, Ito A. Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze tests in rats. *Behav Brain Res* 2008; 186 (2): 197–207.
- Horisawa T, Ishibashi T, Nishikawa H et al. The effects of selective antagonists of serotonin 5-HT7 and 5-HT1A receptors on MK-801-induced impairment of learning and memory in the passive avoidance and Morris water maze tests in rats: mechanistic implications for the beneficial effects of the novel atypical antipsychotic lurasidone. *Behav Brain Res* 2011; 220 (1): 83–90.
- Horiguchi M, Hannaway KE, Adelekun AE, Jayathilake K, Meltzer HY. Prevention of the phencyclidine-induced impairment in novel object recognition in female rats by co-administration of lurasidone or tandospirone, a 5-HT(1A) partial agonist. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37 (10): 2175–2183.
- Yuen EY, Li X, Wei J, Horiguchi M, Meltzer HY, Yan Z. The novel antipsychotic drug lurasidone enhances N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic responses. *Mol Pharmacol* 2012; 81 (2): 113–119.
- Rajagopal L, Massey BW, Michael E, Meltzer HY. Serotonin (5-HT)1A receptor agonism and 5-HT7 receptor antagonism ameliorate the subchronic phencyclidine-induced deficit in executive functioning in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233 (4): 649–660.
- Huang M, Kwon S, Rajagopal L, He W, Meltzer HY. 5-HT<sub>1A</sub> parital agonism and 5-HT<sub>7</sub> antagonism restore episodic memory in subchronic phencyclidine-treated mice: role of brain glutamate, dopamine, acetylcholine and GABA. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235 (10): 2795–2808.
- Murai T, Nakako T, Ikeda K, Ikejiri M, Ishiyama T, Taiji M. Lack of dopamine D4 receptor affinity contributes to the procognitive effect of lurasidone. *Behav Brain Res* 2014; 261: 26–30.
- Huang M, Kwon S, He W, Meltzer HY. Neurochemical arguments for the use of dopamine D<sub>4</sub> receptor stimulation to improve cognitive impairment associated with schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 2017; 157: 16–23.
- Miyauchi M, Neugebauer NM, Meltzer HY. Dopamine D<sub>4</sub> receptor stimulation contributes to novel object recognition: Relevance to cognitive impairment in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2017; 31 (4): 442–452.
- Fumagalli F, Calabrese F, Luoni A, Bolis F, Racagni G, Riva MA. Modulation of BDNF expression by repeated treatment with the novel antipsychotic lurasidone under basal condition and in response to acute stress. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15 (2): 235–246.
- Calabrese F, Luoni A, Guidotti G, Racagni G, Fumagalli F, Riva MA. Modulation of neuronal plasticity following chronic concomitant administration of the novel antipsychotic lurasidone with the mood stabilizer valproic acid. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226 (1): 101–112.
- Harvey PD, Ogasa M, Cucchiario J, Loebel A, Keefe RS. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. *Schizophr Res* 2011; 127 (1–3): 188–194.
- Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiario J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23 (11): 1373–1382.

33. Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali AH, Pikalov A, Potkin SG. Efficacy and safety of lurasidone 80 and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophrenia Res* 2013a; 145: 101–109.
34. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophrenia Res* 2013b; 147: 95–102.
35. Harvey PD, Siu CO, Ogasa M, Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study. *Schizophr Res* 2015; 166 (1–3): 334–338.
36. Harvey PD, Siu CO, Loebel AD. Change in daytime sleepiness and cognitive function in a 6-month, double-blind study of lurasidone and quetiapine XR in patients with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* 2016; 5: 7–12.
37. Belvederi Murri M, Amore M. The Multiple Dimensions of Insight in Schizophrenia-Spectrum Disorders. *Schizophr Bull* 2019; 45 (2): 277–283.
38. Harvey PD, Siu CO, Loebel AD. Insight and Treatment Outcomes in Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Long-term, Double-blind Study Comparing Lurasidone and Quetiapine XR. *Innov Clin Neurosci* 2017; 14 (11–12): 23–29.
39. 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.
40. Kantrowitz JT, Sharif Z, Medalia A et al. A Multicenter, Rater-Blinded, Randomized Controlled Study of Auditory Processing-Focused Cognitive Remediation Combined With Open-Label Lurasidone in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychiatry* 2016; 77 (6): 799–806.
41. Yatham LN, Mackala S, Basivireddy J et al. Lurasidone versus treatment as usual for cognitive impairment in euthymic patients with bipolar I disorder: a randomised, open-label, pilot study [published correction appears in *Lancet Psychiatry* 2017 Mar; 4 (3): 185]. *Lancet Psychiatry* 2017; 4 (3): 208–217.
42. Awad G, Hassan M, Loebel A, Hsu J, Pikalov A, Rajagopalan K. Health-related quality of life among patients treated with lurasidone: results from a switch trial in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 53.
43. Awad G, Ng-Mak D, Rajagopalan K, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Long-term health-related quality of life improvements among patients treated with lurasidone: results from the open-label extension of a switch trial in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 176.



495 Kč, Maxdorf, 2020, 125 × 190, 216 str., brožované

**Martin Vališ, Zbyšek Pavelek a kol.**

## ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA PRO PRAXI

2. vydání

Druhé vydání velmi úspěšně knížky věnované jednomu z nejzávažnějších onemocnění současné medicíny. Prevalence roztroušené sklerózy stoupá a postihuje zejména osoby v mladším věku mezi 20. a 40. rokem života. Onemocnění je spojeno se sníženou kvalitou života a vysokým socioekonomickým dopadem. Intenzivní farmaceutický výzkum a vývoj přinesl v posledních patnácti letech zcela nové látky, z nichž mnohé se již dostaly do každodenní neurologické praxe, jiné zatím čekají, až jim lékaři začnou věřit. Pokrok v této oblasti zásadně změnil prognózu velké většiny pacientů u této dříve prakticky neléčitelné diagnózy. První vydání bylo nadšeně přijato lékařskou veřejností, jako kniha zaměřená skutečně na potřeby široké neurologické komunity včetně ambulantních neurologů. Těžištěm knihy je podrobný a zasvěcený výklad léčebných postupů, ale také další aspekty, které neurolog denně se svými nemocnými řeší – gravidita či menopauza, očkování, rehabilitace, psychosociální aspekty či patientské organizace. Druhé vydání odráží rychlý vývoj této problematiky, včetně nově zaváděných farmak.

Objednávky: Galén, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5, tel.: 602 139 914, e-mail: [objednavky@galen.cz](mailto:objednavky@galen.cz)  
Přímý prodej: Zdravotnická literatura, Lípová 6, 120 00 Praha 2, tel.: 224 923 115