

NOVĚ REGISTROVANÁ ANTIPSYCHOTIKA

MUDr. Dagmar Seifertová, CSc.

Psychiatrické centrum Praha, III. lékařská fakulta

V posledních dvou letech byla registrována v ČR celkem 4 atypická neuroleptika: quetiapin, amisulprid, ziprasidon a zotepin. Ve stručném přehledu je shrnut jejich farmakologický profil, farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti, klinické studie a nežádoucí účinky. Tato neuroleptika znamenají rozšíření spektra nám dostupných léků a až klinická praxe prokáže jejich výhodnost nebo naopak nevýhodnost pro naše pacienty.

Klíčová slova: atypická neuroleptika, quetiapin, amisulprid, ziprasidon, zotepin.

NEW REGISTERED ANTIPSYCHOTICS

During last 2 years 4 atypical neuroleptics have been registered: quetiapine, amisulprid, ziprasidon, zotepine. In a brief review their pharmacological profile, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, clinical studies and side effects are given. These neuroleptics render us more choices of available drugs, but only clinical practice will prove their advantage or disadvantage for our patients.

Key words: atypical neuroleptics, quetiapine, amisulprid, ziprasidon, zotepine.

V posledních 2 letech u nás byla registrována 4 atypická neuroleptika: quetiapin, amisulprid, ziprasidon a zotepin.

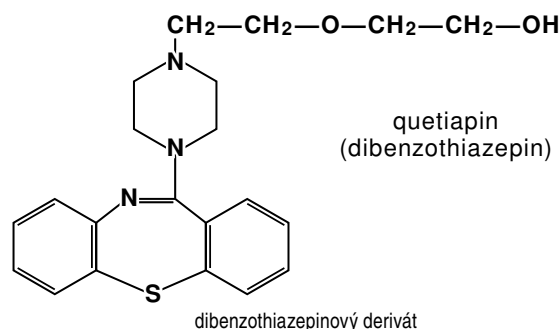
Atypická neuroleptika se vyznačují atypičností v receptorovém, farmakologickém a klinickém působení ve srovnání s typickými neuroleptiky. Mají být účinná v léčbě pozitivních a negativních schizofrenních příznaků, s minimem výskytu nežádoucích příznaků (především extrapyramidových příznaků a hyperprolaktinémie). Řada z nich má antidepresivní a anxiolytické účinky. Měla by být účinná v dlouhodobé udržovací léčbě a měla by zabránit vzniku kognitivního deficitu spojenému s chronickým průběhem schizofrenie.

Podle farmakologického profilu můžeme rozdělit atypická antipsychotika do několika skupin:

1. specificti antagonisté dopaminových D2 a D3 receptorů: sulpirid, amisulprid, tiaprid),
2. dopaminergní a serotonergní antagonisté (SDA): risperidon, ziprasidon, iloperidon, sertindol,
3. multireceptoroví antagonisté (MARTA): klozapin, olanzapin, quetiapin, zotepin.

QUETIAPIN je atypické antipsychotikum působící farmakologicky nízkoafinitní blokádu dopaminových D2 receptorů limbicky selektivní a vyšší blokádu serotoninových 5A⁺ C receptorů. Dále inhibuje alfa 1 a 2 adrenoreceptory, antagonizuje histaminové receptory (H) a sigma

QUETIAPIN



nervová zakončení, nepůsobí anticholinergně. Vzhledem k nízké blokádě D2R nezvyšuje hladinu prolaktinu.

Antipsychotický účinek je připisován kombinací antagonismu na S2 a D2 receptorech.

Pro srovnání v tabulce 1 je uvedena farmakokinetika skupiny MARTA.

Farmakokinetické vlastnosti

Quetiapin se po perorálním podání velmi dobře vstřebává a maximální plazmatické koncentrace (t max) dosahuje za 1-1,5 hodiny. Z 83 % se váže na plazmatické bílkoviny. Biologická dostupnost je nízká – jen 9 %. Quetiapin je metabolizován v játrech pomocí enzymu cytochromu P – 450 3A na 22 metabolitů, z nichž pouze 7 – hydroxyquetiapin je metabolicky aktivní. Méně než 5 % podané látky je vyloučeno nezměněno, v 73 % se vylučuje močí a v 21 % stolici. U starších osob je clearance quetiapinu snížena o 30-50 %. Biologický poločas (t 1/2) eliminace quetiapinu je 5-7 hod (1).

Klinické zkušenosti

Quetiapinem bylo v kontrolovaných studiích léčeno celkem 2962 schizofrenních pacientů a byla prokázána vyšší účinnost na pozitivní a negativní příznaky ve srovnání s placebem (2,3) a stejná účinnost ve srovnání s chlorpromazinem (4) a haloperidolem (5,6,7). Snižuje hostilitu a agresivitu. Působí i antidepresivně a podle posledních studií redukuje kognitivní deficit (8,9). Prokázána byla i účinnost v dlouhodobých otevřených studiích, kde byla především pozitivně hodnocena dobrá snášenlivost léku (10, 11). Vzhledem k velmi mírným nežádoucím příznakům je vhodný pro léčbu or-

Tabulka 1. Farmakokinetika atypických antipsychotik – skupina MARTA

Farmakokinetický marker	klozapin	olanzapin	quetiapin
absorpce	kompletní	dobrá	velmi rychlá
T max (h)	3-4	5-6	1-1,8
T 1/2 (h)	16	30	7
stabilní hladina (dny)	4-8	5-7	1-2
vazba na bílkoviny	více než 90 %	93 %	83 %
biologická dostupnost	30-60 %	60-80 %	9 %
afinita k CYP 450	1A2 2D6 3A4	1A2 2D6 2C19	3A4
farmakokinetika	lineární	lineární	lineární

ganických psychotických poruch u starých lidí a u Parkinsonů (1). Zatím chybí kontrolované dlouhodobé studie.

Nežádoucí účinky

Z nežádoucích příznaků se nejčastěji objevuje somnolence, posturální hypotenze, závratě a zvýšení hmotnosti. U 17 % pacientů došlo k přechodnému zvýšení transamináz, které se při pokračování v léčbě vrátilo k normálním hodnotám. U 10 % pacientů došlo k poklesu hodnot tyreoidálních hormonů T4 a méně T3 bez změn tyreotropin-stimulujícího hormonu (TSH). U těchto pacientů se doporučuje monitorování tyreoidálních hormonů. Nezvyšuje hladinu prolaktinu a nevyvolává extrapyramidové nežádoucí příznaky (12).

Doporučené dávkování

Při zahájení léčby je doporučená postupná titrace dávky vzhledem k možnému počátečnímu vzniku hypotenze, léky se podávají 2× denně, ráno a večer. První den se podává dávka 50 mg s postupným zvyšováním o 25–50 mg denně. K tomu slouží titrovací balení léku. Doporučená účinná denní dávka je 300–400 mg, maximální dávka 750–800 mg.

V ČR je quetiapin registrován pod obchodním názvem – Seroquel (AstraZeneca).

AMISULPRID (substituovaný benzamid) je atypické antipsychotikum působící farmakologicky selektivní blokádu dopaminových D2 a D3 receptorů v limbické a tubero-infundibulární oblasti. Zvyšuje hladinu dopaminu ve frontální kůře antagonistickým ovlivněním presynaptických D2 a D3 autoreceptorů. Specifitou amisulpridu je bifázické ovlivnění D2/D3 receptorů. Blokáda presynaptických D2/D3 receptorů vede ke zvýšené syntéze a uvolňování dopaminu (příznivé ovlivnění negativní a depresivní symptomatiky), blokáda postsynaptických D2/D3 nervových zakončení vede k útlumu dopaminergní transmise (antipsychotické působení a i výskyt extrapyramidových nežádoucích reakcí). Mimo to inhibuje vazbu kyseliny gamaaminomáselné (GABA) na GABA receptory (13).

Farmakokinetické vlastnosti

Amisulprid po absorpci z gastrointestinálního traktu dosahuje v plazmě dvou vrcholů koncentrace – po 1 a 3–4

hodinách. Jídlo bohaté na sacharidy a velké množství tektutin zpomalují absorpci. Farmakokinetika amisulpridu je lineární a vazba na plazmatické bílkoviny je nízká – 17 %. Vylučovací poločas ($t_{1/2}$) je 12 h a stabilizované hladiny v séru je dosaženo za 2–3 dny. Vylučovací poločas se prodlužuje s věkem a při onemocnění ledvin (tabulka 2).

Klinické zkušenosti

Amisulpridem (v dávce 50–1200 mg) bylo léčeno 1 402 schizofrenních pacientů v celkem 9 kontrolovaných studiích. V ovlivnění pozitivních příznaků byl srovnatelně účinný s haloperidolem, flupentixolem a risperidonem (14–21), žádná studie nebyla kontrolována placebem. Počet respondérů na amisulprid byl mezi 61–71 % hodnoceno s 50% poklesem symptomatiky podle škály Positive and negative syndrome scale (PANSS) nebo Brief psychiatric rating scale (BPRS). Amisulprid lépe ovlivňoval faktor anxiety, deprese a somatických obtíží. V léčbě schizofrenií s negativní symptomatikou amisulprid u 913 pacientů (v dávce 50–300 mg) lépe redukoval negativní symptomatiku než klasická neuroleptika a méně než olanzapin (22–26). Afektivní příznaky a suicidální chování potlačoval lépe než klasické preparáty. Ve 3 kontrolovaných dlouhodobých studiích u schizofrenií s převládající negativní symptomatikou byl amisulprid (dávka 100–800 mg) účinnější než placebo, stejně účinný jako haloperidol a méně účinný než olanzapin – po 3 měsících léčby (celkem 445 pacientů) (27–28). V poměrně rozsáhlém souboru u 1 073 pacientů byla prokázána jeho účinnost v léčbě dystymie při nízkém dávkování 50 mg denně s nástupem účinku do 28 dní, účinnost byla srovnatelná s imipraminem, amitriptylinem, fluoxetinem a amineptinem (13). Zatím chybí dlouhodobé kontrolované studie sledující profylaktickou účinnost a studie zaměřené na kognitivní deficit.

Indikace

Schizofrenní poruchy s pozitivní a negativní symptomatikou, depresivními příznaky a výhledově dystymie.

Kontraindikace

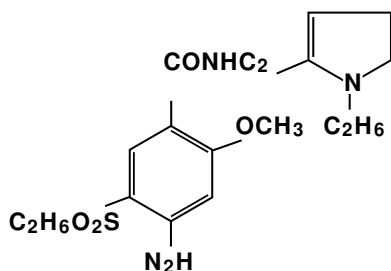
Amisulprid je kontraindikován u feochromocytomu, prolaktin dependentních nádorů a při snížené clearance ledvin pod 10 ml/min. Amisulprid antagonizuje účinek levodopy a dopaminomimetik.

Dávkování

Dávkování amisulpridu se liší u jednotlivých indikací. U akutní exacerbace schizofrenie je dávka 400–800 mg až do 1200 mg denně (rozděleně 2× denně).

Tabulka 2. Farmakokinetické vlastnosti amisulpridu

absorpce	rychlá
T max (h)	1 a 3–4
poločas eliminace t_1	12
stabilní hladina	2–3 dny
vazba na bílkoviny	17 %
biologická dostupnost	43–48 %
farmakokinetika	lineární



derivát benzamidů

U pacientů s převažující negativní symptomatikou je doporučená dávka 50–300 mg jedenkrát denně večer, u dystymie stačí 50 mg denně.

Nežádoucí účinky

Amisulprid je velmi dobře snášen, extrapyramidové příznaky vyvolává srovnatelně s risperidonem a méně než haloperidol, flupentixol a flufenazin. Značně zvyšuje prolaktinémii, asi v 6–10 % má nežádoucí endokrinní příznaky (amenorea, galaktorea, gynekomastie a snížení libida a potence), mírně zvyšuje hmotnost. U části pacientů (5–13 %) byla pozorována insomnie, agitovanost a úzkostnost. U menší části pacientů (2–4 %) se objevila naopak somnolence, nauzea a vomitus, obstipace a sucho v ústech. Pozitivní je, že se vyznačuje minimem lékových interakcí.

Amisulprid je registrován v ČR pod obchodním názvem Solian (Sanofi-Synthelabo).

ZIPRASIDON patří mezi benzisoxazolová atypická antipsychotika působící farmakologicky blokádu serotoninových S₂ a dopaminových D₂ receptorů. Obsazenost serotoninových S₂ receptorů je vyšší než dopaminových D₂ zakončení. Odlišuje se od jiných atypických antipsychotik inhibicí reuptaku noradrenalinu a serotoninu a agonizací S_{1A} receptorů a antagonismem S_{1D} receptorů. Působí střední blokádu histaminových H₁ receptorů a je slabým antagonistou alfa₁ receptorů (29).

Pro srovnání je v tabulce 3 uvedena relativní receptorová afinita ostatních atypických antipsychotik.

Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ziprasidonu je lineární, vstřebává se z gastrointestinálního traktu pomalu a neúplně s biologickou využitelností 59 %, maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) dosahuje za 6–8 hodin. Pokud je podáván s jídlem, zvyšuje se jeho vstřebatelnost dvojnásobně. Vylučovací poločas (t_{1/2}) je 5–10 hodin, a proto vyžaduje podávání 2× denně.

Tabulka 3. Relativní receptorová afinita

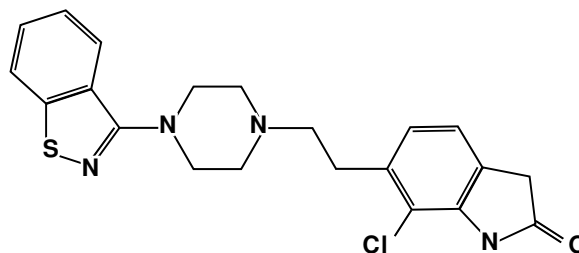
Receptor	ziprasidon	risperidon	olanzapin	quetiapin
D ₂	++++	++++	++	+
S _{2C}	+++++	+++++	++++	+
S _{2A}	+++++	+++++	++++	+
S _{1A}	++++	+	–	+
S _{1D}	++++	+	+	–
Alfa 1	++	++++	++	++
m ₁	–	–	++++	++
H ₁	++	++	++++	++++

Pfizer (Briefing document 2000)

Tabulka 4. Farmakokinetické vlastnosti ziprasidonu

absorpce	pomalá a neúplná
biologická využitelnost	59 %
T _{max} (h)	6–8 h
T _{1/2} (h)	5–10 h (2× denně)
stabilní hladina	1–3 dny
vazba na bílkoviny	99 %
metabolizuje – játra	cytochrom P450 3A4

ZIPRASIDON



benzisoxazol (benzisothiazolypiperazin)

ně. Stabilní sérové koncentrace dosahuje za 1–3 dny a v plazmě se váže z 99 % na bílkoviny. V játrech je extenzivně metabolizován pomocí enzymu cytochromu P 450 3A4, pouze jeden z 22 metabolitů je slabě biologicky aktivní (tabulka 4).

Klinické zkušenosti

V indikaci schizofrenní a schizoafektivní poruchy bylo provedeno 6 krátkodobých kontrolovaných studií s celkem 1 515 pacienty (30–32) a 2 dlouhodobé studie s 595 nemocnými s chronickou schizofrenní poruchou (33, 34). Ziprasidon prokázal silnější antipsychotický účinek než placebo a byl srovnatelný s haloperidolem. V ovlivnění negativních příznaků byl účinnější než placebo a v dlouhodobém sledování efektivnější než haloperidol. Při dlouhodobém sledování u 294 chronických stabilizovaných schizofreniků s převahou negativní symptomatiky významně snížil počet relapsů oproti placebo. Kognitivní funkce byly sledovány pouze v otevřených studiích s trendem ke zlepšení srovnatelnosti s risperidonem a olanzapinem (35). V jiných indikacích byl ziprasidon efektivnější než placebo (u 195 manických pacientů) a výrazně účinnější než placebo při snížení početnosti tiků u mladistvých pacientů s Touretovým syndromem (36).

Ziprasidon je indikován k léčbě schizofrenní a schizoafektivní poruchy, kontraindikacemi léčby jsou dekompenzace srdce a arytmie a vrozeně prodloužený QT interval.

Dávkování

Ziprasidon se musí podávat 2× denně společně s jídlem v denní dávce 80–160 mg. Dostatečná udržovací dávka je 40 mg.

Nežádoucí účinky

V krátkodobých i dlouhodobých studiích byl ziprasidon velmi dobře snášen, nejčastěji se vyskytovaly gastrointestinální obtíže v 8–10 %, somnolence ve 14 %, závratě, respi-

Tabulka 5. Prodloužení QT intervalu

30–60 ms	Z – 11,6 %	PL – 7,3 %
> 60 ms	Z – 1,1 %	PL – 0,7 %
> 500 ms	Z – 0,08 %	PL – 0,3 %
v závislosti na dávce		
40–120 mg/den	prům. 6–10 ms	
160 mg/den	prům. 15–20 ms	
> 200 mg/den	neprodlužuje se	

Z = ziprasidon, PL = placebo

rační obtíže a extrapyramidové reakce v 8 %, méně častá je hypotenze, prodloužení QT intervalu (tabulka 5) zvýšení cholesterolémie a triglyceridů.

Závěrem můžeme shrnout, že ziprasidon má specifický farmakodynamický profil, je účinný v léčbě pozitivních i negativních příznaků u schizofrenie, působí antidepresivně. Minimálně vyvolává extrapyramidové nežádoucí příznaky a neovlivňuje tělesnou hmotnost. Pozornost je třeba ještě věnovat QT intervalu v závislosti na dávce.

Ziprasidon byl v ČR registrován pod obchodním názvem Zeldox (Pfizer).

ZOTEPIN je tricyklické neuroleptikum (chemicky podobné fenothiazinům a dibenzodiazepinům), farmakologicky působí antagonisticky na dopaminové D1 a D2 receptory a serotoninové S1, S2, S6 a S7 receptory. Je rovněž potentním inhibítoem reuptaku noradrenalinu. Má rovněž afinitu k alfa1, muskarinovým a histaminovým H1 receptorům.

Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce z gastrointestinálního traktu je rychlá, maximální plazmatické koncentrace (t max) dosahuje za 2 až 4,5 hodiny. Vylučovací poločas (t 1/2) je 13–15 hodin. Metabolizován je pomocí cytochromu P450 3A4 a má aktivní metabolit norzotepin. Je velká variabilita v metabolismu zotepinu a nebyla nalezena korelace mezi sérovou koncentrací zotepinu a klinickou účinností.

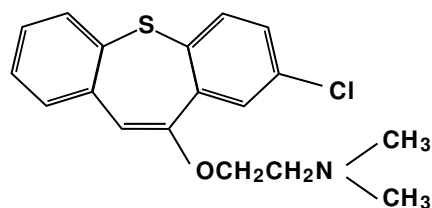
Klinické zkušenosti

V krátkodobých dvojité slepých studiích byl zotepin u akutních schizofrenních pacientů efektivnější než placebo, hodnocen poklesem škály The scale for the assesment of negative symptoms (SANS) a BPRS (celkem 288 pacientů). Ve srovnávacích krátkodobých studiích byl zotepin stejně efektivní jako placebo, haloperidol, chlorpromazin a perazin, v dalších byl účinnější než placebo, haloperidol a chlorpromazin (celkem 395 pacientů) (37). V dlouhodobé studii trvající 26 týdnů a zaměřené na prevenci relapsu byla rekurence u skupiny léčené zotepinem 6× nižší než u skupiny léčené placebem (celkem 121 pacientů) (38). Výskyt extrapyramidové symptomatiky byl ve všech studiích srovnatelný s placebem.

Literatura

- Švestka J.: Nová psychofarmaka : antipsychotikum quetiapin. *Psychiatrie* 2000, 2: 120–33.
- Borison et al: Efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizofrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1996, 16: 158–169.
- Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CGG and Seroquel study group. Quetiapine in patients with schizofrenia. A high and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiat* 1997, 54: 549–557.
- Peuskens J, Link CGG. A comparison of quetiapin and chlorpromazine in the treatment of schizofrenia. *Acta Psychiat Scand* 1997, 96: 265–273.
- Arvanitis LA, Miller BG, Seroquel Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of Seroquel in patients with acute exacerbation of schizofrenia: A comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiat* 1997, 42: 233–246.
- Murasaki et al. Clinical evaluation of quetiapin in schizofrenia – efficacy and tolerability of quetiapine copared with haloperidol in patients with schizofrenia. *World Congress of Psychiatry, Hamburg, Abstracts* 1999, 279.
- Copolov DL, Link CGG, Kowalczyk B. Multicenter, double-blind, randomized comparison of quetiapine and haloperidol in schizofrenia. *Psychol Med* 2000, 30: 95–106.

ZOTEPIN



dibenzothiepin (tricyklické neuroleptikum)

V další dvojité slepé 6 týdenní studii byl srovnáván vliv zotepinu s klozapinem na kognitivní funkce ve stejné dávce 450 mg. Prokázána efektivita na pozitivní a negativní příznaky byla srovnatelná a v ovlivněním kognitivních funkcí byl zotepin efektivnější než klozapin od 3. týdne léčby (39).

Nežádoucí příznaky

Z nežádoucích příznaků se nejčastěji vyskytuje somnolence, insomnie, asthenie, zvýšení hmotnosti. V laboratorních nálezech je časté klinicky nesignifikantní snížení kyseliny močové v séru. Časté bývá zrychlení pulzu ve srovnání s výchozí hodnotou (40).

Dávkování

Doporučené dávkování je 100 až 300 mg denně s maximem do 600 mg.

Farmakologický profil zotepinu svědčí pro atypičnost, i když chemickým složením je bližší fenothiazinům. V krátkodobých studiích bylo zařazeno dosud poměrně malé množství pacientů, studie týkající se prevence relapsu byla kratší (pouze 26 týdnů) na prokázání dostatečné efektivty. Slibný je vliv na kognitivní funkce při srovnání s klozapinem. Zatím chybí dlouhodobé studie zaměřené na profylaktickou účinnost zotepinu a je málo dostupných údajů o bezpečnosti.

Zotepin byl v ČR registrován pod obchodním názvem Zoleptil (Avalanche).

- Veligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, Miller A. Changes in cognitive functioning with quetiapine fumarate versus haloperidol. *APA Annual Meeting, Washington, Abstracts (NR)1999*, 247.
- Purdon S, Malla A, Lebel A, Litt W. Long-term treatment with quetiapine improves cognitive function in schizofrenia: A double-blind study. *ACNP Annual Meeting, Acapulco, Abstracts* 1999, 147.
- Meats P. Quetiapine: An effective and well-tolerated atypical antipsychotic. *Int J Psychiat Clin Pract* 1997, 1: 231–239.
- Tariot P, Slazman C, Yeung P, Pultz J, Goldstein J. Clinical improvement and tolerability is maintained long-term in elderly patients with psychotic disorders treated with quetiapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999 (Suppl. 5): 268.
- Goldstein JM. Quetiapine fumarate: A new atypical antipsychotic. *Drugs Today* 1999; 35: 193–210.
- Švestka J.: Amisulprid – atypický preparát ve skupine antipsychotik 2. *Gene-race. Psychiatrie* 2000, 3: 191–200.
- Pichot P, Boeyer P. Etude multicentrique controlee en double insu. Amisulpride verusu haloperidol a forte dose dans les états psychotiques aigues. *Ann Psychiat* 1988, 3: 326–332.

15. Delcker A, Schoon ML, Pczkowski B, Gaertner HJ. Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients - results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1990, 23: 125-130.
16. Boyer P, Turjanski S, Fleurot O. Amisulpride in the treatment of acute schizophrenia: A double-blind comparison with haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996, 6 (Suppl. 3) 60.
17. Moeller HJ, Boyer P, Fleurot O, Rein W. Improvement of acute exacerbation of schizophrenia with amisulpride. A comparison with haloperidol. *Psychopharmacology* 1997, 132: 396-401.
18. Wetzel H, Gruender G, Hillert A, Philipp M, Gattaz WF et al. Amisulpride versus flupentixol in acute schizophrenia. *Psychopharmacology* 1998, 137: 223-232.
19. Puech A, Fleurot O, Rein W. Amisulpride in the treatment of acute episodes of schizophrenia. A dose ranging study vs haloperidol. *Acta Psychiat Scand* 1998, 98: 65-72.
20. Peuskens J, Bech P, Moeller HJ, Bale R, Rein W. Amisulpride v. risperidone in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999, 88: 107-117.
21. Lempérière T et al. Efficacy and safety of amisulpride v. haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacology* 1999, 9 (Suppl.5): 278.
22. Saletu B, Kufferle B, Grundberger J, Foldes P. Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia. Comparative trial with amisulpride and flufenazine. *Neuropsychobiology* 1994, 29: 125-135.
23. Boyer P, Lecrubier Z, Puech AJ, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 1995, 166: 68-72.
24. Paillère-Martinot ML, Lecrubier Y. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry* 1995, 152: 130-133.
25. Speller JC, Barnes TR, Curson DA, Alberts JL. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia with negative symptomatology. *Br J Psychiatry* 1997, 171: 564-568.
26. Danion JM, Rein W, Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am J Psychiatry* 1999, 156: 610-616.
27. Loo H, Poirier-Littre MF et al. Amisulpride v. placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997, 170: 18-22.
28. Lecrubier Y, Bouhassira M, Olivier V. Olanzapine v. amisulpride and placebo in the treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia. *Eur Psychopharmacology* 1999; 9 (Suppl.5): 288.
29. Švestka J. Nová psychofarmaka: Ziprasidon - další antipsychotikum 2. generace. *Psychiatrie* 2000, 4: 255-263.
30. Keck P, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W. Ziprasidone in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychopharmacology* 1998, 140: 173-184.
31. Daniel DG, Zimbhoff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP. Ziprasidone in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neuropsychopharmacology* 1999, 20: 491-505.
32. Briefing Document for Zeldox capsules (ziprasidone HCL) for FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. Data on file, Pfizer 2000.
33. Arato MO et al. Ziprasidone in the long term treatment of negative symptoms and prevention of exacerbation of schizophrenia. *APA Annual Meeting, Toronto, Abstracts* 1998, 152.
34. Hirsch S, Power A, Kissling WA. A 28 week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacology* 1999, 9 (Suppl.5): 264.
35. Harvey PD, Meltzer HY, Romano S. Improvement in cognition following a switch to open. label ziprasidone from olanzapine, risperidone and conventional antipsychotics (Abstracts). *Int J Neuropsychopharmacology* 2000, 3 (Suppl.1): 161.
36. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette syndrome: A pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, 39: 292-299.
37. Cooper SJ, Tweed J, Rainwalla J, Butler A, Welch C. A placebo-controlled comparison of zotepine versus chlorpromazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Acta Psychiat Scand* 2000, 101: 218-225.
38. Cooper SJ, Butler A, Tweed J, Welch C, Rainwalla J. Zotepine in the prevention of recurrence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 2000, 150: 237-243.
39. Meyer-Lindenberg A, Gruppe H, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gallhofer B. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: Results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1997, 30: 35-42.
40. Prakash A, Lamb HM, Bialer M, Conley RR et al. Zotepine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. *CNS-Drugs*. 1998, 9/2: 153-175.

INFORMACE

ZAPŮJČENÍ PREZENTAČNÍ TECHNIKY PRO VAŠE SEMINÁŘE

DATAVIDEOPROJEKTOR ASK (800 ANSI lm, dálkové ovládání)

Cena na 1/2 dne včetně obsluhy 2 500 Kč (bez DPH) + doprava 5 Kč/km
V ceně: Notebook ACER + Powerpoint 2000, diaprojektor s dálkovým ovládáním, video VHS, reproduktory, flip-chart, promítací plátno 180x180 super reflex, laserové ukazovátko

SOLEN, s.r.o., Březsko 96, okr. Prostějov, 798 52 Konice,
tel.: 0508 / 39 60 38, e-mail: solen@solen.cz