

Zmeny metabolických parametrov pri liečbe ziprasidónom

MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MUDr. Simona Lišková

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Liečba pacientov s psychotickými poruchami pomocou atypických antipsychotík je asociovaná so zmenami v metabolizme glukózy a lipidového profilu. Klinické skúšanie bolo realizované na základe prospektívneho, kohortného, multicentrického, otvoreného dizajnu u 373 hospitalizovaných a ambulantne liečených pacientov (57 centier) liečených ziprasidónom pre široké spektrum psychotických porúch (na základe inklúzy kritérií) s flexibilným dávkovaním. Bol pozorovaný štatisticky významný pokles v plazmatických hladinách glukózy nalačno v podskupine pacientov, ktorí boli prestavení na ziprasidón priamo z iného antipsychotika. Analýzou podskupín bol tento štatisticky významný pokles pripísaný podskupine pacientov s predchádzajúcou liečbou olanzapínom.

Kľúčové slová: ziprasidón, metabolizmus glukózy, inzulínová rezistencia, metabolický syndróm.

Ziprasidone treatment and metabolic parameters changes

The use of atypical antipsychotics has been associated with abnormalities of glucose and lipide metabolism in patient with various psychotic disorders. The trial was performed according to a prospective, cohort, multicenter, open design in 373 in- and outpatients (57 centers) treated with ziprasidone for broad spectrum of psychotic disorders in flexible dose manner. We have observed statistical significant decrease in fasting serum levels of glucose in patients directly switched from another antipsychotic treatment to ziprasidone. As a result of subgroup analysis we have observed the statistical significant difference in patients previously treated by olanzapine switched to ziprasidone.

Key words: ziprasidone, glucose metabolism, insuline resistance, metabolic side effects.

Psychiatr. prax; 2011; 12 (2): 69–74

Úvod

Ziprasidón je psychotropná látka, ktorá patrí do chemickej triedy benzisoxazolových derivátov, predstavuje antipsychotikum s unikátnou kombináciou farmakologických účinkov na ľudské receptory. Má vysokú afinitu k sérotonínovým (5-HT) receptorom a k dopamínovým D(2) receptorom, je agonistom 5-HT(1A) receptora a antagonistom 5-HT(2A), (2C), (1B/1D) a D(2) receptorov. Navyše, ziprasidón inhibuje neuronálne vychytávanie sérotonínu a noradrenalinu porovnateľne s antidepressívom imipramín. Tento jedinečný farmakologický profil ziprasidónu súvisí s jeho klinickou účinnosťou v liečbe pozitívnych, negatívnych a afektívnych symptómov schizofrénie s nízkou tendenciou k extrapyramídovým nežiaducim účinkom, kognitívnym deficitom a prírastku hmotnosti (26). Hlavnou výhodou ziprasidónu je jeho nízky sklon spôsobovať nárast hmotnosti a narušenie metabolických parametrov v porovnaní s ostatnými druhogeneračnými antipsychotikami. Nevýhodou je potreba podávania s jedlom s dostatočnou kalorickou hodnotou (minimálne 500 kalórií), aby bola zabezpečená efektivita jeho užívania (3).

V narastajúcej miere sa diskutuje o nežiaducich účinkoch ako prírastok hmotnosti, novovzniknutý diabetes mellitus a ďalšie metabolické zmeny vplyvajúce na dlhodobý zdravotný stav a kompliance (13, 16). Dostupná literatúra pouka-

zuje na to, že ziprasidón je v súvislosti s ovplyvnením hmotnosti neutrálnym antipsychotikom, a že poruchy lipidového metabolizmu sa zlepšia, ak je pacient prestavený z iného atypického antipsychotika na ziprasidón (4). Podľa výsledkov staršej metaanalýzy porovnávajúcej výsledky 10-týždňového sledovania bol pozorovaný priemerný nárast hmotnosti 0,04 kg u pacientov liečených ziprasidónom v porovnaní s klozapínom (3,99 kg), olanzapínom (3,51 kg) a risperidónom (2,0 kg) (1). Podľa viacerých autorov patrí ziprasidón spolu s aripiprazolom k antipsychotikám, ktoré z dlhodobého hľadiska spôsobujú najmenšie zmeny hmotnosti, nezávisle od podávanej dávky, s vyšším percentuálnym výskytom klinicky významného prírastku hmotnosti hlavne u pacientov s počiatočne nízkym BMI (< 23 kg/m²) (3, 7, 18). Chaggar do tejto skupiny zaraďuje aj amisulprid (8). Nárast hmotnosti, obzvlášť percentuálne zastúpenie intraabdominálneho tuku prináša so sebou typické nežiaduce metabolické konsekvencie (29). Okrem nárastu hmotnosti a výskytu dyslipidémie sa zvýšená pozornosť venuje aj potenciálnemu diabetogénnemu účinku atypických antipsychotík. Výskyt menovaných abnormalít spájajúcich sa klinicky do metabolického syndrómu nemožno pripisovať len na vrub podávanej antipsychotickej liečby, hoci predstavuje pri jeho rozvoji kľúčovú úlohu. Medzi ďalšie príčiny patria: nižšia fyzická aktivita pacientov, nezdravé stravovacie návyky

alebo fajčenie (10). De Hert v štúdiu so 430 pacientmi so schizofréniou udáva 28,4 %, resp. 36 % výskyt metabolického syndrómu, v závislosti od použitých kritérií hodnotenia (6).

Zo skúseností z klinickej praxe sa ukazuje, že liečba prvo- a druhogeneračnými antipsychotikami je spojená so zvýšeným rizikom rozvoja diabetes mellitus II. typu (DM II). Antipsychotická liečba však nie je jediným rizikovým faktorom. Pacienti so schizofréniou, podobne ako aj ich duševne zdraví prvostupňoví príbuzní, majú vyšší výskyt tohto ochorenia v porovnaní so zdravou populáciou. Objavujú sa aj práce, ktoré poukazujú na sklon k inzulínovej rezistencii u nikdy neliečených pacientov so schizofréniou nezávisle od výskytu dyslipidémie (5). Výskyt inzulínovej rezistencie a rozvinutého DM II výrazne stúpa s dĺžkou trvania psychickej poruchy, ako aj s dĺžkou trvania liečby (6). Zarážajúcou je skutočnosť, že až 30,2 % pacientov so schizofréniou s komorbiditou DM II (v prípade dyslipidémie až v 88 %) vôbec nie je pre toto somatické ochorenie liečených (17). V klinickom skúšaní Sernyak malo približne 30 % všetkých pacientov bez DM II liečených atypickými antipsychotikami, ktorí boli považovaní za euglykemických, abnormálne vysoké hladiny glukózy v plazme nalačno (25).

Pravdepodobný mechanizmus nárastu hmotnosti a zmien metabolických parametrov súvisí s centrálnou a periférnou receptorovou

aktivitou atypických antipsychotík. Blokáda 5HT(2C) receptorov vo ventromediálnom a paraventriculárnom jadre hypotalamu spolu s histamínovou (H1) a alfa adrenergnou blokádou (α_2) len v paraventriculárnom jadre spôsobuje zvýšenie apetítu, zvýšenie príjmu potravy spolu so znížením fyzickej aktivity (31). Aktivita v periférnom tkanive zahŕňa indukciu inzulínovej rezistencie prostredníctvom zníženia senzitivity v inzulín dependentných glukózových transportéroch v pečeni a v priečne pruhovanom svalstve alebo ide o neschopnosť stimulovať nábor glukózových transportných mechanizmov z mikrozómu do plazmatickej membrány. Ďalším mechanizmom je priame ovplyvnenie funkcie pankreatických beta-buniek antagonizmom 5HT(1A) a muskarínových (M3) receptorov, inhibičným účinkom prostredníctvom α_2 adrenergných receptorov alebo priamym toxickým účinkom (27, 31).

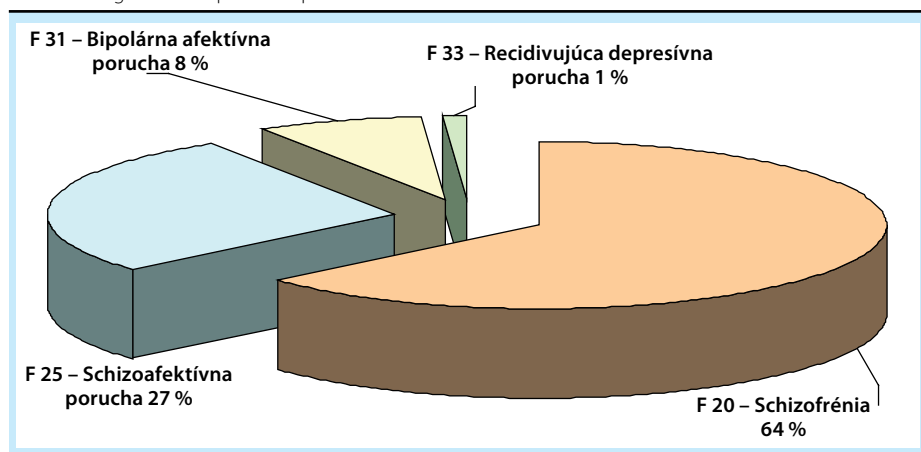
Ziprasidón v porovnaní s ďalšími antipsychotikami (klozapínom, risperidónom, olanzapínom a kvetiapínom) nespôsobuje výrazné zmeny telesnej hmotnosti a metabolických parametrov pravdepodobne pre jeho agonistický účinok na 5HT(1A) receptoroch a nízky antagonistický účinok na H1 receptoroch. Význam má aj nízka afinita k α_2 adrenergným receptorom, pre ich zrejmu úlohu pri ovplyvňovaní množstva prijatej potravy a nárastu hmotnosti (21), ako aj pri lipolyze (22). Dominantnosť týchto mechanizmov má pravdepodobne prednosť pred antagonizmom 5HT(2C), ktorý vykazuje aj ziprasidón. Za protektívny faktor sa v prípade ziprasidónu považuje jeho antagonistická, respektíve slabá parciálne agonistická aktivita na 5HT(1B) (21).

Cieľom klinického skúšania bolo zhodnotiť vzťah medzi liečbou ziprasidónom a zmenami v sérových hladinách glukózy, cholesterolu, triacylglyceridov a BMI zmenami. Vychádzali sme z predpokladu, že agonizmus receptorov 5HT(1A) znižuje hladiny glukózy v krvi, zatiaľ čo antagonizmus vedie k zníženiu inzulínovej senzitivity, a preto ku hyperglykémii. Napriek antagonistickému účinku ziprasidónu k 5HT(2C) receptoru preukazuje tento liek účinný agonistický účinok k 5HT(1A) receptorom. Na základe tohto receptorového profilu a výsledkov z predošlých klinických skúšaní sme nepredpokladali negatívny vplyv ziprasidónu na metabolizmus glukózy.

Metodika

Klinické skúšanie bolo realizované na základe prospektívneho, kohortného, multicentrického, otvoreného dizajnu u hospitalizovaných a ambulantne liečených pacientov (univerzitné klini-

Graf 1. Diagnostické spektrum pacientov



ky, nemocničné oddelenia, ambulancie, denné psychiatrické nemocnice) liečených ziprasidónom pre široké spektrum psychotických porúch s flexibilným dávkovaním.

Ako primárny koncový ukazovateľ bola stanovená zmena v hladinách glukózy v sére nalačno od začiatku liečby po 24. týždeň liečby. K sekundárnym ukazovateľom patrili zmena v hladinách celkového cholesterolu, triacylglyceridov v sére nalačno, zmena v body mass index (BMI), obvode pásu, zmena v skóre CGI-S od začiatku liečby po týždeň 24, miera odpovede podľa skóre CGI-I v týždni 24, ako aj počet a charakter hlásených závažných nežiaducich účinkov, či percento a typ konkomitantnej liečby.

Do sledovania boli zaradení pacienti so schizofréniou, schizoafektívnou poruchou alebo bipolárnou mániou, ktorí podpísali informovaný súhlas a splnili ostatné kritériá na liečbu ziprasidónom v súlade so Súhrnom charakteristických vlastností lieku. Vstup do klinického skúšania neovplyvňovala predchádzajúca liečba, rovnako závažnosť klinického obrazu nemala vplyv na zaradenie. Do sledovania boli zaradení pacienti s prvou epizódou ochorenia ako aj chronicky liečení pacienti. Bolo určených niekoľko dôvodov na zaradenie pacientov do klinického skúšania: akútna exacerbácia základného ochorenia, subchronické klinické stavy s perspektívou na zlepšenie po zmene liečby na ziprasidón, stabilní pacienti s metabolickými abnormalitami a inými ťažkosťami s perspektívou zlepšenia somatického stavu alebo kvality života po zmene liečby na ziprasidón. Každý investigátor zvažoval predpoklady pacienta na zaradenie do skúšania v súlade s inklúznymi a exklúznymi kritériami podrobne uvedenými v protokole klinického skúšania. Boli vylúčení pacienti s nestabilnými signifikantnými somatickými ťažkosťami, s diabetes mellitus typu I, s instabilným DM II so súbežnou ketoacidózou a pacienti so závažnou pankreatickou a hepa-

Tabuľka 1. Predchádzajúca antipsychotická liečba

Predchádzajúca antipsychotická liečba	Počet	%
Žiadna	25	6 %
Amisulprid	54	12 %
Risperidón	76	17 %
Sertindol	9	2 %
Olanzapín	79	18 %
Kvetiapín	41	9 %
Zotepín	18	4 %
Klozapín	19	4 %
Aripiprazol	22	5 %
Klasické antipsychotikum	97	22 %

tálnou poruchou. Pacienti boli liečení dennými dávkami za použitia titračných schém v súlade so schválením psychiatra a bežnou klinickou praxou, ako aj v súlade s SPC. Malo byť zabezpečené, aby bol ziprasidón užívaný s jedlom.

Dizajn tohto klinického skúšania bol vo vzájomnom vzťahu s bežnou klinickou praxou. Realizovali sa bežné skrínigové vyšetrenia metabolických parametrov v sére. Účast' na klinickom skúšaní bola dobrovoľná. Každý pacient mohol požiadať investigátora o vyradenie zo skúšania kedykoľvek v jeho priebehu, bez uvedenia dôvodu tohto rozhodnutia. Investigátor mal právo vyradiť ktoréhokoľvek pacienta z klinického skúšania v prípade, že zväzil, že je to nevyhnutné z nejakého klinického dôvodu. Klinické skúšanie bolo schválené etickou komisiou Košického samosprávneho kraja.

Bola realizovaná analýza podskupín – v podskupine u pacientov so ziprasidónom bez inej predchádzajúcej antipsychotickej liečby alebo po prerušení užívania antipsychotickej liečby dlhšom ako 3 mesiace a v podskupine pacientov, u ktorých došlo k zámene (abruptívnej alebo v rámci skríženého titrovania) inej antipsychotickej liečby za ziprasidón alebo pri prerušení tejto liečby do

Tabuľka 2. Sprievodná komedikácia počas trvania sledovania

Typ komedikácie	Začiatok liečby	Týždeň 4	Týždeň 24
Antipsychotikum	26 %	25 %	27 %
Tymostabilizátor	14 %	14 %	16 %
Anxiolytikum	19 %	16 %	13 %
Hypnotikum	16 %	16 %	14 %
Anticholinergikum	6 %	8 %	6 %
Antidepresívum	19 %	21 %	23 %

Tabuľka 3. Priemerné hodnoty glykémie v sére

Priemerné hodnoty glykémie v sére (mmol/l)			p
Skupina	Začiatok liečby	Týždeň 24	0 – týždeň 24
Celý súbor (n = 373)	5,53	5,27	0,022
Pacienti s poruchou gluk. metabolizmu (n = 35)	6,77	5,84	0,006
Pacienti s DM II (n = 19)	10,06	7,34	0,045
Pacienti bez narušenia metabolizmu glukózy (n = 305)	5,02	4,98	0,244

Tabuľka 4. Priemerné hodnoty glykémie v sére – podskupiny podľa predchádzajúcej antipsychotickej liečby

Priemerné hodnoty glykémie v sére (mmol/l)				p	
Skupina	Začiatok liečby	Týždeň 4	Týždeň 24	0 – týždeň 4	0 – týždeň 24
Bez predchádzajúcej antipsychotickej liečby	5,15	5,18	4,81	0,931	0,326
Na predchádzajúcej antipsychotickej liečbe – celá podskupina	5,56	5,44	5,31	0,385	0,0502
Amisulprid	5,63	5,27	5,19	0,287	0,176
Risperidón	5,48	5,42	5,34	0,752	0,482
Sertindol	5,54	5,3	5,12	0,622	0,406
Olanzapín	5,4	5,27	5,01	0,48	0,024
Kvetiapín	5,37	5,33	5,17	0,856	0,322
Zotepín	5,88	5,68	5,3	0,8	0,408
Klozapín	5,5	5,3	5,33	0,55	0,631
Aripiprazol	5,2	5,41	5,21	0,38	0,975
Klasické antipsychotikum	5,69	5,56	5,49	0,742	0,582

troch mesiacov od zámene. Výsledky demografickej charakteristiky súboru boli analyzované deskriptívnymi štatistickými metódami. Výsledky primárneho a sekundárnych koncových ukazovateľov v súvislosti so zmenami metabolizmu od začiatku liečby po 24. týždeň liečby boli kvôli posúdeniu náhodnosti/štatistickej významnosti nameraných rozdielov medzi priemermi jednotlivých skupín skúmané jednofaktorovou analýzou rozptylu (ANOVA). Rozdiely priemerných hodnôt sú štatisticky významné v prípade, že hodnota p je menšia alebo rovná 0,05.

Výsledky

Charakteristika súboru

Boli hodnotené výsledky získané od 373 pacientov zaradených do sledovania z 57 centier, po 4 týždňoch sledovania počet hodnotených

pacientov klesol o 41 (dropout rate 11 %) a po 24 týždňoch o 57 (dropout rate 15,3 %) v porovnaní s obdobím náboru. Priemerný vek všetkých pacientov bol 42 rokov. Priemerný vek u mužov (44 %) bol 39 rokov, u žien (56 %) bol priemerný vek 45 rokov. Diagnostické spektrum pacientov zapojených do sledovania je uvedené v grafe č. 1. 305 (81,8 %) pacientov nemalo žiadne komorbídne ochorenie v súvislosti s narušeným glukózovým metabolizmom, 35 (9,4 %) pacientov malo diagnostikovanú narušenú glukózovú toleranciu a 19 (5,1 %) pacientov trpelo DM II bez aktuálnych prejavov ketoacidózy, v 14-tich prípadoch nebola uvedená prípadná komorbídita. 25 (6,7 %) neúčinkovalo predchádzajúcou antipsychotickej liečbou, 289 (77,5 %) pacientov užívalo pred vstupom do štúdie jedno antipsychotikum, 62 (17 %) dvojkombináciu antipsychotík. Prehľad predchádzajúcej antipsychotickej liečby

je uvedený v tabuľke č. 1 (percentuálny súčet viac ako 100 kvôli kombináciám antipsychotík). Na začiatku sledovania užívalo 26 % pacientov okrem ziprasidónu aj iné antipsychotikum, percentuálny podiel tejto skupiny pacientov sa výraznejšie počas trvania sledovania nemenil, podobne ako pri inom type komedikácie (tabuľka č. 2). Významnú skupinu pacientov s polyfarmakoterapiou tvorili pacienti s bipolárnou afektívnou a schizoafektívnou poruchou (antipsychotikum + tymostabilizátor, prípadne aj antidepresívum, či anxiolytikum), celkový podiel pacientov s afektívnou symptomatikou v sledovanom súbore tvorí 36 %. Podľa hodnotenia BMI bolo do štúdie zapojených 29,3 % pacientov s normálnou hmotnosťou, s podváhou 3,8 %, s nadváhou bolo 37,4 %, s obezitou 28 % a s extrémnym stupňom obezity 1,6 %. Priemerná dávka ziprasidónu v úvode liečby predstavovala 87 mg, po 4 týždňoch liečby 119 mg a na konci sledovania po 24 týždňoch 124 mg.

Zmeny glukózového metabolizmu

Priemerné hodnoty glykémie v sére nalačno v celom skúmanom súbore, v podskupinách podľa prítomnosti komorbidity metabolizmu glukózy pri zaradení pacientov do sledovania a po 24 týždňoch sledovania uvádza tabuľka č. 3. Z nich vyplýva, že v celom skúmanom súbore došlo po 24 týždňoch k štatisticky významnému poklesu hladiny glukózy v sére, podobne aj v hodnotených podskupinách pacientov s poruchou glukózovej tolerancie aj u pacientov s DM II. U pacientov bez prítomnosti narušenia glukózového metabolizmu došlo len k nesignifikantnému poklesu sledovaného parametra. Pre posúdenie účinku podávaného ziprasidónu na glukózový metabolizmus a posúdenie potenciálneho benefitu pri zámene iného antipsychotika za ziprasidón bola uskutočnená podskupinová analýza rozdelením pacientov bez predchádzajúcej a s predchádzajúcou antipsychotickej liečbou (analýza realizovaná pre celú podskupinu spoločne a následne zvlášť podľa jednotlivých antipsychotík), jej výsledky sú uvedené v tabuľke č. 4. V podskupine pacientov, ktorí v minulosti vôbec alebo viac než 3 mesiace neužívali antipsychotickú liečbu došlo po 4 týždňoch k štatisticky nevýznamnému nárastu a po 24 týždňoch k štatisticky nevýznamnému poklesu hodnôt sérovej glukózy. K poklesu glykémie, ktorý je na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,05$), došlo v sledovaní po 24 týždňoch v podskupine pacientov prestavených z iného antipsychotika (hodnotené všetky antipsychotiká spoločne). Pri podrobnej analýze predchádzajúcej antipsycho-

tickej liečby bola identifikovaná skupina pacientov (olanzapín), v ktorej došlo k najvýraznejšiemu poklesu glykémie, ktorá vďaka svojej početnosti (79 pacientov) zabezpečila štatistickú významnosť poklesu v celej sledovanej podskupine. Zmeny sérovej glukózy v podskupinách pacientov užívajúcich v minulosti iné antipsychotikum než olanzapín neboli počas sledovania po 4 ani 24 týždňoch štatisticky významné.

Zmeny ostatných sledovaných parametrov

Zmeny priemerných hodnôt sérového cholesterolu, triglyceridov, BMI a obvodu pásu neboli štatisticky významné ani v celej sledovanej skupine, ani vo vyššie definovaných podskupinách tak po 4 ako aj 24 týždňoch liečby. Výsledky za celý sledovaný súbor sú uvedené v tabuľke č. 5.

Hodnotenie terapeutickkej účinnosti

Účinnosť ordinovanej liečby bola v celom súbore hodnotená pomocou zmeny škál celkového klinického dojmu – závažnosti (CGI-S) a zlepšenia (CGI-I) a pacientom hodnoteného celkového dojmu zlepšenia (PGIC). V prípade CGI-S bola priemerná hodnota posudzovanej klinickej závažnosti pacientov vstupujúcich do štúdie 4,86, pričom tak v 4. týždni ako aj na konci sledovania došlo k štatisticky významnému poklesu ($p < 0,001$) priemerných hodnôt poukazujúcich na zmiernenie závažnosti ochorenia (tabuľka č. 6). Podobne aj hodnotenie zlepšenia v rámci celkového klinického dojmu, priemerná hodnota po 4. týždňoch liečby 2,24 zodpovedajúca strednému zlepšeniu, po 24. týždňoch dochádza k ďalšiemu poklesu CGI-I na 1,61 ($p < 0,001$, 4. vs 24. týždeň). Tento trend možno pozorovať aj v zlepšení skóre v subjektívnej škále PGIC (hodnotenie na škále 1 – 7, 1 – žiadna alebo minimálna zmena, 7 – veľmi významné zlepšenie) ($p < 0,001$, 4. vs 24. týždeň). Počas trvania sledovania nebol hlásený žiadny závažný nežiaduci účinok, pre ktorý by musela byť liečba ziprasidónom prerušená.

Diskusia

V našom sledovaní sme zaznamenali pokles priemerných hladín sérovej glukózy tak v celom sledovanom súbore, ako aj v podskupine pacientov s poruchou glukózového metabolizmu, tiež v podskupine pacientov s DM II. Cohen vo svojom sledovaní zaznamenal len nesignifikantnú zmenu glukózy v sére nalačno u 40 pacientov s mentálnou retardáciou počas 6-mesačného obdobia po zámene liečby z iných antipsychotík

Tabuľka 5. Priemerné hodnoty sekundárne sledovaných parametrov

celý súbor (n = 373)	Začiatok liečby	Týždeň 24	P 0 – Týždeň 24
triacylglyceridy (mmol/l)	1,65	1,55	0,135
cholesterol (mmol/l)	5,1	4,96	0,077
BMI	27,64	27,22	0,278
obvod pásu (cm)	87,55	87,21	0,77

Tabuľka 6. Hodnotenie terapeutickkej účinnosti pomocou zmien v škálach CGI-S, CGI-I a PGIC

Celý súbor (n = 373)	Začiatok liečby	Týždeň 4	Týždeň 24
CGI-S	4,86	3,51	2,82
CGI-I		2,24	1,61
PGIC		3,26	3,71

za ziprasidón (4). Aj z ďalšej práce sa zdalo, že liečba ziprasidónom nemá významný účinok na hladiny glukózy, možno kvôli krátkodobému dizajnu klinického skúšania (12 týždňov) s nízkym počtom subjektov (37) a sledovaním hladín metabolitov v sére nie nalačno (13). Kudla v súlade s našim pozorovaním popisuje pokles glykémie nalačno pri liečbe ziprasidónom. Štúdie, ktoré by posudzovali zmeny glukózového metabolizmu priamo u diabetikov chýbajú.

Priemerné hodnoty glykémie pacientov, ktorí užívali ziprasidón bez predchádzajúcej antipsychotickej liečby alebo s prerušením tejto liečby dlhším ako tri mesiace, nevykazovali štatisticky významné zmeny, čo potvrdzuje teórie o „neutrálnom“ atypickom antipsychotiku z hľadiska zmien glukózového metabolizmu. V podskupine pacientov užívajúcich predchádzajúcu antipsychotickú liečbu sme identifikovali skupinu pacientov so zámennou antipsychotikou z olanzapínu na ziprasidón, ktorí vykazovali štatisticky významný pokles priemerných hodnôt glykémie po 24 týždňoch od zmeny liečby. To podporuje úvahy vyslovené v hypotézach sledovania o prospešnosti zámene niektorých antipsychotík za ziprasidón z hľadiska úpravy metabolizmu glukózy. Raleigh popisuje kazuistický prípad úpravy olanzapínom indukovanej hyperglykémie po zámene liečby za ziprasidón (20). Sacher popisuje u zdravých dobrovoľníkov užívajúcich 10 dní olanzapín alebo ziprasidón pokles celotelovej inzulínovej senzitivity v skupine probandov užívajúcich olanzapín (24). V ziprasidónovej skupine nedošlo k zmenám inzulínovej senzitivity. Osuntokun uvádza významný nárast priemernej hladiny glukózy nalačno medzi zaradením a ukončením sledovania v skupine pacientov liečených olanzapínom v porovnaní s poklesom glykémie v skupine pacientov liečených ziprasidónom (19). Rummel-Kluge vo svojej metaanalýze konštatuje, že olanzapín štatisticky významne zvyšuje priemernú hodnotu glykémie v porovnaní s amisulpridom, aripiprazo-

lom, kvetiapiénom, risperidónom a ziprasidónom, pričom ziprasidón vykazuje štatisticky významný pokles glykémie len v porovnaní s olanzapínom, v porovnaní s kvetiapiénom a risperidónom tento pokles nie je na úrovni štatistickej významnosti (23). Údaje týchto dvoch prác podporujú výsledky nášho sledovania.

Z pohľadu zmien v lipidovom metabolizme sa podľa nižšie citovaných literárnych zdrojov dalo predpokladať, že krátkodobá liečba ziprasidónom po zmene z iného atypického antipsychotika povedie ku významnému zníženiu hladín cholesterolu a triacylglyceridov v sére nezávisle od zmien v BMI. V našom sledovaní sme nezaznamenali štatisticky významný pokles uvedených parametrov. Podobne sme nezaznamenali ani zmeny v obvode pásu. Izolovaný pokles hodnôt glykémie bez zmien v lipidovom spektre nebol očakávaný. Kudla podľa výsledkov vlastného sledovania uvádza, že liečba ziprasidónom súvisela so znížením hmotnosti, glukózy nalačno ako aj lipidov v sére (15). Podľa výsledkov ďalšieho sledovania boli profily lipidov nalačno významne lepšie v skupine so ziprasidónom a bol zaznamenaný nesignifikantný pokles v hladinách glukózy nalačno v porovnaní so skupinou s olanzapínom (2). Simson a kol. porovnával metabolické parametre medzi ziprasidónom a olanzapínom v 6-týždňovom klinickom skúšaní (28). V tomto klinickom skúšaní neboli pozorované významné zmeny v hladinách glukózy nalačno, bolo však pozorované zvýšenie hladín inzulínu v skupine s olanzapínom. Boli pozorované ďalšie metabolické abnormality, ako je zvýšenie hladín celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglyceridov v sére, ktoré môžu zvýšiť riziko rozvoja DM II. V Karayalovom sledovaní bol zaznamenaný významný pokles hmotnosti a úprava lipidového profilu u pacientov prestavených z kvetiapiínu na ziprasidón nezávisle od ich metabolického statusu na začiatku sledovania (11).

Za významnú limitáciu práce treba považovať relatívne vysoké percento pacientov so sprievodnou komedikáciou vstupujúcich do sledovania. Problematickými z hľadiska interpretácie by mohli byť výsledky pacientov užívajúcich niektoré tymoprofilaktiká a antidepresíva podieľajúce sa na náraste hmotnosti a s ňou spojených metabolických dysfunkcií. Je potrebné uviesť, že počas trvania sledovania nedošlo k významnému percentuálnemu poklesu alebo nárastu pacientov užívajúcich tento typ komedikácie.

Ochudobnením výsledkov tejto štúdie bolo sledovanie hladín celkového cholesterolu bez stanovovania frakcií cholesterolu v jednotlivých lipoproteínoch, ako aj nesledovanie hodnôt glykovaného hemoglobínu. Tieto parametre, pôvodne plánované v návrhu protokolu, neboli z finančných dôvodov posudzovateľmi projektu zaradené do sledovania.

Záver

Signifikantný pokles priemerných hladín sérovej glukózy na liečbe ziprasidónom je významný nález, jeho dôležitosť podčiarkuje skutočnosť, že k tomuto poklesu došlo aj u pacientov s poruchou glukózového metabolizmu a pacientov s DM II. Ziprasidón by vzhľadom k týmto vlastnostiam mohol predstavovať pre túto skupinu pacientov liečbu voľby. Na potvrdenie tejto úvahy by bolo vhodné doplniť sledovanie zmien glykovaného hemoglobínu a inzulínu u pacientov liečených ziprasidónom, ktoré by sa vzhľadom k vyššej senzitivite spomínaných ukazovateľov dal realizovať v menšej skupine probandov.

Použitie atypických antipsychotík súvisí s abnormalitami metabolizmu glukózy u pacientov s rôznymi psychotickými poruchami. Hyperglykémia je bežná u pacientov liečených atypickými antipsychotikami, ktorí sú považovaní za euglykemických. Zdá sa, že u pacientov liečených atypickými antipsychotikami je pravdepodobnejšie, že u nich bude diagnostikovaný DM II v porovnaní s celkovou populáciou, pričom táto somatická komorbidita často nie je diagnostikovaná a adekvátne liečená. U pacientov, ktorí užívajú atypické antipsychotiká je indikovaný skrining zvýšenej glukózy v plazme nalačno. Ťažkosti v získaní hladín glukózy v plazme nalačno u väčšiny pacientov v predošlých klinických skúšaníach demonštrujú potenciálnu užitočnosť iných, menej preferovaných meraní skriningu abnormalít metabolizmu glukózy, ako sú stanovenia glykovaného hemoglobínu (HgbA1c) a merania náhodnej glukózy v plazme (25). Pri

zaznamenaní vyšších hodnôt C-reaktívneho proteínu (CRP) je potrebné u pacientov liečených atypickými antipsychotikami myslieť na inzulínovú rezistenciu, pretože jej výskyt je silne asociovaný s nárastom hodnôt CRP (12).

Odporúča sa, aby pacienti liečení atypickými antipsychotikami boli monitorovaní pre výskyt abnormalít metabolizmu glukózy pred začatím užívania atypických antipsychotík a aspoň v 6-mesačnom intervale počas trvania liečby. Novšie odporúčania dokonca skracujú interval medzi sledovaním hodnôt glykémie nalačno spolu so sledovaním lipidového spektra, obvodu pása a krvného tlaku na 3 mesiace (30). K odporúčaným markerom pre sledovanie výskytu metabolického syndrómu patrí pomer celkového cholesterolu k vysokodenzitnému cholesterolu (HDL), ako aj BMI a obvod pása (9).

Literatúra

- Allison DB, Mentore JL, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; Nov; 156(11).
- Breier A, Berg PH, et al. Olanzapine versus Ziprasidone: Results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1879–1887.
- Citrome L. Drug safety evaluation of ziprasidone. *Expert Opin Drug Saf* 2011 May; 10(3): 437–48.
- Cohen S, Fitzgerald B, et al. Weight, lipids, glucose and behavioral measures with ziprasidone treatment in a population with mental retardation. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(1): 60–62.
- Dasgupta A, Singh OP, et al. Insulin resistance and metabolic profile in antipsychotic naive schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010; 34(7): 1202–1207.
- De Hert MA, Winkel R, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia Research* 2006; 83(1): 87–93.
- Haddad P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2005 November; 19(6 suppl): 16–27.
- Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Effect of antipsychotic medications on glucose and lipid levels. *J Clin Pharmacol* 2011 May; 51(5): 631–8.
- Jin H, Meyer J, et al. Use of clinical markers to identify metabolic syndrome in antipsychotic-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2010 Oct; 71(10): 1273–8.
- Kalnická D, Libiger J. Liečba antipsychotiky a metabolický syndrom. *Psychiatr. prax* 2006; 5: 195–198.
- Karayağloncu ON, Glue P, et al. Switching from Quetiapine to Ziprasidone: A sixteen-week, open-label, multicenter study evaluating the effectiveness and safety of Ziprasidone in outpatient subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Psychiatric Practice* 2011; 17: 100–109.
- Kim SH, Reaven G, Lindley S. Relationship between insulin resistance and C-reactive protein in a patient population treated with second generation antipsychotic medications. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 43–47.
- Kingsbury SJ, Fayek M, et al. The apparent effects of Ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(5): 347–349.
- Kinon BJ, Lipkovich I, et al. A 24-week randomized study of Olanzapine versus Ziprasidone in the treatment of

schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 157–162.

- Kudla D, Lambert M, et al. Effectiveness, tolerability and safety of ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Results of a multi-centre observational trial. *European Psychiatry* 2007; 22: 195–202.
- Meyer JM, Davis VG, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase 1. *Schizophrenia Research* 2008; 101(1): 273–286.
- Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. *CNS Spectr* 2006 Jul; 11(7 Suppl 7): 32–9.
- Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008 Jan; 13(1): 27–35.
- Osuntokun O, Millen B, Xu Wen I, et al. Metabolic parameters in patients treated with olanzapine or other atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2011 May; 25(5).
- Raleigh NC. Ziprasidone alternative for Olanzapine-induced hyperglycemia. Letter to the Editor. *Am J Psychiatry* September 2002; 159: 1606.
- Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics* 2010; 25(1): 169–179.
- Risselada AJ, Vehof J, et al. Association between the 1291-C/G polymorphism in the adrenergic α -2a receptor and the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2010; 30(6): 667–671.
- Rummel-Kluge K, Komossa K, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2010; 123(2–3): 225–233.
- Sacher J, Mossaheb N, et al. Effects of olanzapine and ziprasidone on glucose tolerance in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2008 Jun; 33(7): 1633–41.
- Sernyak MJ, Gulanski B, Rosenheck R. Undiagnosed hyperglycemia in patients treated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(11): 1463–1467.
- Schmidt AW, Lebel LA, et al. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol* 2001; 17(425): 197–201.
- Schweinkreis P, Assion H-J. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 73–82.
- Simson GM, Glick ID, et al. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Ziprasidone and Olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1837–1847.
- Vavrušová L. Metabolický syndróm a kardiovaskulárne riziko u pacientov liečených antipsychotikami. *Súčasná klinická prax* 2010; 1: 34–36.
- Waterreus AJ, Laugharne JDE. Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm. *Med J Aust* 2009; 190: 185–189.
- Starrenburg FCJ, Bogers JPAM. How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *European Psychiatry* 2009; 24: 164–170.

MUDr. Jozef Dragašek, PhD.

1. psychiatrická klinika
UPJŠ LF a UNLP Košice
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jozef.dragasek@upjs.sk

