

Praktické aspekty a niektoré nové obzory použitia ziprasidónu

MUDr. Michal Patarák

Psychiatrické oddelenie FN F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Ziprasidón je druhogeneračné antipsychotikum, patriace do skupiny sérotonínových a dopamínových antagonistov. Používa sa na liečbu schizofrénie a akútnych manických, či zmiešaných epizód bipolárnej afektívnej poruchy. Jeho najväčšou výhodou je priaznivý metabolický profil s neutrálnym efektom na hmotnosť a neprítomnosť kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov. Zmena liečby z metabolicky rizikovejších antipsychotík na ziprasidón je spojená s redukcíu telesnej hmotnosti a so zlepšením lipidového profilu. Optimálna účinnosť sa dosahuje rýchlou titráciou do cieľovej dennej dávky 160 mg ziprasidónu. Liek by sa mal užívať po jedle, aby sa zabezpečila dostatočná plazmatická koncentrácia. Animálne experimenty odhalili neuroprotektívne efekty ziprasidónu a tak aj nové implikácie pre jeho použitie v budúcnosti.

Kľúčové slová: antipsychotiká, bipolárna afektívna porucha, manická epizóda, metabolický syndróm, schizofrénia, ziprasidón, zmiešaná epizóda.

Practical aspects and several new horizons for the use of ziprasidone

Ziprasidone is a second-generation antipsychotic drug, belonging to the class of serotonin and dopamine antagonists. It is used to treat schizophrenia and acute manic or mixed bipolar disorder episodes. Its greatest advantage is a favourable metabolic profile with neutral effect on weight and relative absence of cardiovascular adverse events. Switching from antipsychotics with high metabolic risk to ziprasidone is associated with body weight reduction and lipide profile improvement. Optimal efficiency is achieved by rapid titration to the target 160 mg daily dose of ziprasidone. The drug should be taken after meals in order to ensure sufficient plasma concentration. Animal experiments have revealed neuroprotective effects of ziprasidone and thus also new implications for its use in the future.

Key words: antipsychotics, bipolar disorder, manic episode, metabolic syndrome, schizophrenia, ziprasidone, mixed episode.

Psychiatr. prax; 2013; 14(3): 110–113

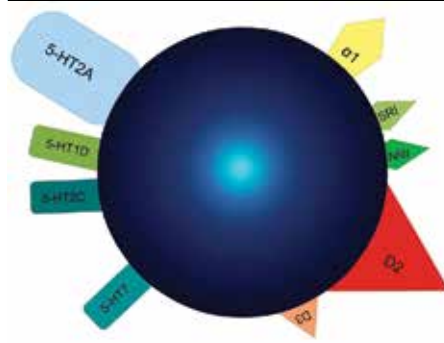
Úvod

Antipsychotiká sa používajú na liečbu schizofrénie, bipolárnej afektívnej poruchy a mnohých iných neuropsychiatrických porúch. Ich aplikácia je stále širšia, s čím však rastú aj určité riziká spojené s nežiaducimi účinkami tejto triedy psychofarmák. Ide hlavne o obezitu, diabetes mellitus II. typu a iné metabolické, či kardiovaskulárne poruchy (1, 2, 3). Z hľadiska populácie, ale aj z hľadiska trpiaceho pacienta, nejde v žiadnom prípade o riziká zanedbateľné, naopak, ide o vážny problém vedúci k nespolu práci v liečbe na strane pacienta a k psychofarmakologickým dilemám a pesimizmu na strane psychiatra. Na psychofarmakologickej palete je však niekoľko, i keď nie ideálnych, možností, vďaka ktorým sme schopní pomerne bezpečne kľučkovať medzi Skyllou nedostatočnej antipsychotickej efektivity a Charybdou nežiaducich účinkov antipsychotík. Hoci nie sú dôvodom na prílišný optimizmus (4), umožňujú aspoň reálne zhodnotiť pacientov stav, problémy navodené liečbou a prostriedky, ktoré máme na vyváženiu oboch misiek váh.

V prvom rade si treba uvedomiť, že nie antipsychotiká ako skupina vedú k spoločným nežiaducim účinkom, ale vždy len konkrétne

antipsychotikum v konkrétnej dávke a v konkrétnej kombinácii. A sú to opäť konkrétne antipsychotiká, ktoré majú v porovnaní s inými lepšie metabolické a kardiovaskulárne charakteristiky. Medzi ne patrí napríklad aripiprazol a ziprasidón. Prehľadný článok sa zameriava práve na druhé spomenuté liečivo, s tým, že kladie dôraz na praktické a nové informácie čerpané predovšetkým z humánnych, ale aj animálnych štúdií. Nespornou výhodou ziprasidónu je priaznivý metabolický profil pri klinicky zaujímavom farmakologickom pôsobení, teda v praxi často využiteľná a snád i nedocenená kombinácia.

Obrázok 1. Základný farmakologický profil ziprasidónu, spracované voľne podľa (6)



Farmakodynamika ziprasidónu

Ziprasidón má vysokú väzbovú afinitu k D_2 , $D_{3'}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_{1A}$, $5-HT_{1B/1D}$, $5-HT_7$ a α_1 receptorom a miernu afinitu k D_4 a H_1 receptorom (obrázok 1). Na $5HT_{2C}$ má antagonistické pôsobenie, tradične spájané s prírastkom na hmotnosti, ktoré je však v tomto prípade skôr klinicky neprítomné (5). Má slabú afinitu k H_1 receptorom, ktoré blokuje a teda vedie len k miernej sedácii a nevedie k väčšiemu prírastku na hmotnosti. Má slabú afinitu k α_1 a teda ortostatickú hypotenziu a sedáciu indukuje len obmedzene, a len slabú anti- M_1 aktivitu a teda limitované anticholinergické pôsobenie a znížené riziko klinických príznakov, ako sú suché ústa, rozmazané videnie, zápcha, retencia moču, mnestické deficity, zmätenosť, prípadne delírium (6). Na $5-HT_{2A}$ pôsobí ako inverzný agonista, vďaka čomu dezinhibuje dopamínovú neurotransmisiu v mezokortikálnom systéme (čím lieči kognitívne a negatívne príznaky), v tuberoinfundibulárnom systéme (obmedzuje hyperprolaktinémiiu) a v nigrostriálnom systéme (nevedie k sekundárnemu parkinsonizmu). Na $5-HT_{1A}$ pôsobí ako agonista, čo ho odlišuje od iných antipsychotík, pričom jeho pôsobenie na tento receptor je podobné ako pôsobenie buspirónu (anxiolytický efekt).

D₂ blokujúca aktivita je potrebná pre antipsychotický účinok, pričom optimálnu D₂ okupanciu má ziprasidón vo vyššom pásme odporúčaného rozsahu dávkovania, teda 120 mg na deň a viac. Má aj inhibičnú aktivitu na membránové monoamínové transportné pumpy a teda inhibuje *re-uptake* sérotonínu a noradrenalínu. Tomuto mechanizmu sa pripisuje efekt na redukciu hmotnosti, ale aj antidepresívne pôsobenie. S tricyklickými antidepresívami je však inhibícia spätného vychytávania ziprasidónom *in vivo* porovnateľná až pri vyšších dávkach, ako sú oficiálne odporúčané (5). Hoci ziprasidón inhibuje sérotonínový transportér ako SSRI, neodzrkadľuje sa to na zmenách koncentrácie sérotonínu v trombocytoch (7).

Farmakokinetika ziprasidónu

Ziprasidón dosahuje maximálnu plazmatickú hladinu 6 – 8 hodín od ingescie, plazmatický polčas má 6 – 10 hodín, *steady state* dosahuje po dvoch dňoch užívania (5). Na rozdiel od iných antipsychotík sa lepšie vstrebáva po jedle a nie nalačno. Pre lineárnu závislosť plazmatickej koncentrácie od dávky, je potrebné pred jeho podaním požiť viac kalorické jedlo, respektíve aspoň 500 kcal. V opačnom prípade môže byť jeho plazmatická dávka nedostatočná a liečivo klinicky neefektívne. Ak pacient neraňajkuje alebo príjme menej ako 500 kcal, tak adekvátnu koncentráciu v plazme nezabezpečí ani dvojnásobná perorálna dávka (8). Farmakokinetické hľadisko týkajúce sa biologickej dostupnosti tu má teda zásadnú dôležitosť a týka sa následnej optimálnej D₂ okupancie i antipsychotického účinku, ktorý koreluje s plazmatickou koncentráciou ziprasidónu. Inak povedané, keďže jedlo ovplyvňuje absorpciu ziprasidónu a jeho plazmatickú koncentráciu, ovplyvňuje tým pádom aj jeho efektívitu (9). Dve tretiny sa metabolizujú aldehydázou, ktorá nemá známe induktory a inhibítory, zvyšok v pečeni v P450, najmä izoenzymom 3A4, menej 1A2, pričom 3A4 má induktory aj inhibítory (inhibitorom je napríklad ketokonazol a klaritromycín), ktoré môžu ovplyvňovať plazmatickú koncentráciu lieku (5).

Tabuľka 1. Rozdelenie druhogeneračných antipsychotík podľa metabolického rizika (1)

Metabolické riziko	Antipsychotiká
vysoké	klozapín, olanzapín
stredné	kvetiapín, risperidón
nízke	amisulprid, aripiprazol, ziprasidón

Ziprasidón a metabolický syndróm

Metabolický syndróm zahŕňa spoločný výskyt nadváhy, respektíve centrálnej obezity, dyslipidémie, inzulínovej rezistencie, hyperglykémie a hypertenzie (1, 2, 3). Je spojený s vyšším rizikom diabetes mellitus II. typu a kardiovaskulárnych porúch. Abnormality glukózového a lipidového metabolizmu vyvierajú z odlišnej patofyziológie a nie jedného spoločného mechanizmu a nastávajú ešte pred pribratím na hmotnosti, teda sú na ňom nezávislé (1). Blokáda sérotonínových 5-HT_{2C} a histamínových H₁ receptorov je spojená s obezitou a nárastom BMI (*Body Mass Index*). Do istej miery sa na metabolických abnormalitách podieľa muskarínový M₃, adrenergický α₁ a dopamínový D₂ receptor, ako aj polymorfizmy génov pre 5-HT_{2C}, H₁, D₂ a leptín (1). Druhogeneračné antipsychotiká sú vo všeobecnosti považované za metabolicky rizikové, sú však medzi nimi značné rozdiely (tabuľka 1), pričom medzi antipsychotiká s nízkym rizikom patrí amisulprid, aripiprazol a ziprasidón (1). Novšie antipsychotické molekuly často patria skôr do metabolicky rizikovej skupiny. Napríklad iloperidón mal v nedávnom animálnom experimente metabolické efekty porovnateľné s olanzapínom (10). Podľa štúdie CATIE (*the Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness*) malo 42,7 % pacientov liečených druhogeneračnými antipsychotikami metabolickú dysreguláciu (11), čo vytvára zo sledovania metabolických parametrov jednu z priorit monitorovania antipsychotickej liečby. V CATIE štúdií bol ziprasidón jediným antipsychotikom spojeným s redukciami cholesterolu, triglyceridov a glykozylovaného hemoglobínu (12). Podľa výsledkov jednej analýzy (citované v 2) priberie pacient priemerne 1 kg za rok na aripiprazole a ziprasidóne, 1,5 kg na amisulpride, 2 – 3 kg na risperidóne a kvetiapíne a 7 kg na olanzapíne, ak však nemá dávku medzi 12,5 – 17,5 mg na deň, lebo vtedy môže pribrať viac ako 10 kg. Pribratie nie je údajne závislé od dávky antipsychotika (snáď s výnimkou olanzapínu) a pacienti s nižším BMI pred antipsychoticou liečbou sú naň vulnerabilnejší (2). Metaanalýza 48 štúdií skúmajúcich metabolické riziká druhogeneračných antipsychotík (3) síce ukázala, že vyššie dávky vedú k väčším zmenám sledovaných parametrov, celkové trendy ale ostali zachované. Najmenej výrazné zvýšenie telesnej hmotnosti, cholesterolu a glykémie sa pritom pozorovalo práve pri liečbe ziprasidónom (3). Švédka štúdia na 809 ambulantných pacientoch liečených antipsychotikami (13) zistila len v prípade ziprasidónu inverznú koreláciu s hyperglykémiou, respektíve, bolo to jediné antipsychotikum, ktoré v porovnaní s ostatnými znižovalo glykémiu.

Šesťtyždňová otvorená štúdia skúmala efekt pridania ziprasidónu (160 mg) u pacientov so schizofréniou a schizoafektívnou poruchou liečených olanzapínom alebo klozapínom (14). Pridanie ziprasidónu bolo síce dobre tolerované, nevedlo však k významnému zlepšeniu rannej glykémie, inzulínovej rezistencie, hyperlipidémie a hmotnosti, ani k významnej zmene pozitívnych psychotických, negatívnych, či depresívnych symptómov. Iná štúdia (15) však ukázala, ako pridanie aripiprazolu ku klozapínu znížilo hmotnosť, BMI, cholesterol, triglyceridy a zlepšilo HDL, čo kontrastuje s výsledkami tohto výskumu. Podobne bola konverzia olanzapínu, kvetiapínu a risperidónu na aripiprazol spojená s redukciami hmotnosti, cholesterolu a triglyceridov (16). Kombinácia metabolicky rizikového antipsychotika so ziprasidónom z dôvodu zlepšenia metabolických parametrov teda nemusí byť tou najlepšou stratégiou. Výsledky však môže priniesť zmena z takéhoto antipsychotika na ziprasidón. Napríklad, u pacientov liečených olanzapínom, ktorí prešli na ziprasidón, bola oproti pôvodným hodnotám opísaná 10,3 % redukcia hmotnosti a 9,2 % pokles celkového cholesterolu (17). Udržiavacia liečba ziprasidónom je spojená s redukciami telesnej hmotnosti a so zlepšením lipidových parametrov (17). Diabetes mellitus II. typu je reverzibilný u časti pacientov, ktorí boli konvertovaní na metabolicky bezpečnejšie farmakum a podobne vedie zmena antipsychotika na amisulprid, aripiprazol alebo ziprasidón aj k zlepšeniu lipidového profilu (2).

Ziprasidón a kardiovaskulárne parametre

Pacienti so schizofréniou majú dvojnásobne častejšie kardiovaskulárne poruchy ako bežná populácia (18). Metabolický syndróm je istým prediktorom kardiovaskulárnej poruchy (18), pričom ziprasidón má metabolický profil priaznivý. Ani obrovská štúdia ako ZODIAC (*the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes*) neidentifikovala spomedzi 9 120 pacientov užívajúcich ziprasidón žiadnu arytmiu. Štúdia síce nebola dizajnovaná na detekciu QTc prolongácie, i keď významnejšie zmeny tohto parametra sa vzhľadom na klinickú neprítomnosť náhlych kardiálnych príhod v sledovanej vzorke nepredpokladali (19, 20). Štúdia z roku 2004 (21) zistila výraznejšie predĺženie QTc po ziprasidóne v porovnaní s inými antipsychotikami, v žiadnom z prípadov však nebol interval dlhší ako 500 ms (čo už by bolo riziko arytmií typu *torsade de pointes*). Výskumy bezpečnosti liečby ziprasidónom tak nedávajú dôvod na obavy z nepriaznivých kardiálnych

účinkov preparátu, i keď by mala byť zachovaná opatrnosť pri kombinácii s iným liečivom predlžujúcim QTc interval.

Extrapyramídové účinky ziprasidónu

Nízka tendencia ziprasidónu k extrapyramídovým účinkom sa pripisuje vysokému pomeru 5-HT_{2A}/D₂ receptorovej afinity a nigrostriatálnej dopamínergickej dezinhibícii vďaka 5-HT_{2A} inverznému agonizmu (5). Extrapyramídové účinky ziprasidónu sú nižšie v porovnaní s risperidónom, ale vyššie oproti olanzapínu (22). Ako príklad možno uviesť osemtyždňovú štúdiu porovnávajúcu ziprasidón s olanzapínom (23). Pacienti na ziprasidóne mali vyššiu spotrebu biperidenu (a teda viac extrapyramídových účinkov) a pacienti na olanzapíne zas vyššiu hladinu triglyceridov, cholesterolu a transamináz.

Antipsychotická účinnosť ziprasidónu

Ziprasidón sa podľa metaanalýz javí ako o niečo menej účinné antipsychotikum v porovnaní s olanzapínom a risperidónom (22). Na druhej strane, sú štúdie, ktoré hovoria o porovnateľnej účinnosti ziprasidónu a risperidónu (24) a dokonca ziprasidónu a klopazínu (25). V štúdiách s ním však nie je vyriešená najmä otázka biologickej dostupnosti užitej dávky, respektíve spolupráca subjektov (v zmysle užívania ziprasidónu po kaloricky bohatšom jedle). Možno preto sa účastníkmi štúdií častejšie vysadzuje ako iné antipsychotiká (26). V štúdií ZODIAC bola zaznamenaná väčšia potreba hospitalizácie pacientov na ziprasidóne (15,1 %) ako na olanzapíne (10,9 %), hoci v štúdií EUFEST (*the European First Episode Schizophrenia Trial*) na 498 pacientoch to bolo presne naopak (20 % verus 7 %) (26). Zdôrazniť treba výraznejšiu remisiu negatívnych symptómov na ziprasidóne v porovnaní s haloperidolom (27). V rámci liečby schizofrénie sa zdá, že ziprasidón by mohol byť vhodným antipsychotikom pre pacientov náchylných na kardiometabolické nežiaduce účinky, sedáciu alebo pre pacientov s prvou epizódou psychózy (5).

Účinnosť ziprasidónu na afektívnu symptomatiku

Antidepresívne pôsobenie druhogeneračných antipsychotík je už dlhšie predmetom skúmania a dáva sa do súvislosti najmä s 5-HT_{2A} antagonizmom, 5-HT_{1A} agonizmom, α₂ antagonizmom a inhibíciou monoamínových transmembránových transportérov. Dôkazy ich antidepresívnej efektivity sú najsilnejšie v prípade bipolárnej

depresie, kde sú dokonca niektoré z nich aj liekom voľby. Poznáme však dve štúdie s negatívnym výsledkom v rámci monoterapie bipolárnej depresie ziprasidónom a jednu, kde sa nepreukázal efekt augmentácie ziprasidónu v liečbe bipolárnej depresie pomocou lítia, divalproexu alebo lamotrigínu (prehľad v 5). Antimanická liečba a liečba zmiešaných epizód je podľa viacerých štúdií zmysluplnejším klinickým cieľom ziprasidónu, i keď tu môže byť zas problémom agitovanosť a anxieta navodená liečivom (5). Antimanické pôsobenie súvisí s prefrontokortikálnou moduláciou emocionálnej regulácie, keďže sa zistil vzťah medzi zvýšením aktivity v pravej ventrálnej prefrontálnej kôre (BA 47) a odpoveďou na ziprasidón (28). Zaujímavý 24-mesačný a na farmaceutickom priemysle nezávislý projekt (29) porovnával efektívnosť olanzapínu, kvetiapínu, risperidónu a ziprasidónu na depresívnu symptomatiku u 226 pacientov prijatých pre akútnu psychotickú symptomatiku, bez ohľadu na diagnostickú kategóriu. Dizajn štúdie mal údajne reflektovať v praxi často prítomnú diagnostickú neistotu vo včasných štádiách liečby psychotických pacientov, pričom išlo o schizofréniu, schizofektívnu poruchu, bludovú poruchu, ale aj bipolárnu afektívnu poruchu (okrem manickej epizódy) a depresívnu epizódu so psychotickými príznakmi. Výstupom bola zmena v depresívnom faktore v rámci PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) a v CDSS (*Calgary Depression Scale for Schizophrenia*). Všetky zmienené antipsychotiká preukázali zaujímavý pokles depresívnej symptomatiky súvisiaci s časom, signifikantný rozdiel však medzi nimi nebol.

Ďalšia, prístupom nová, bola šesťtyždňová štúdia sledujúca efekt ziprasidónu na zmiešanú depresívnu epizódu na 73 pacientoch (30). Zmiešaná depresívna epizóda je mimo oficiálne diagnostické kategórie. Nejde totiž o zmiešanú epizódu, pri ktorej by mali byť podľa DSM-IV prítomné tri alebo viaceré manické príznaky, ale skôr o podprahovú zmiešanú epizódu, pri ktorej sú prítomné nanajviš dve alebo tri manické symptómy. Štúdia tak zároveň testovala nozologickú validitu, respektíve diagnostickú užitočnosť zmienených kategórií. Ziprasidón tu bol signifikantne účinnejší než placebo, pričom najlepšie pôsobil na pacientov s bipolárnou poruchou II. typu.

Neuroprotektívny účinok ziprasidónu

V animálnom experimente s 1 hodinu trvajúcim navodeným infarktom mozgu a následnou reperfúziou sa zistili neuroprotektívne účinky ziprasidónu (31). Ziprasidón u potkanov zlepšoval neurologické funkcie v rámci akútnej

liečby, a to viac ako na komparátore a znižoval funkčné dôsledky prekonanej ischémie v rámci subchronickej liečby v porovnaní s komparátorom. Zabránilo sa pritom zvýšeniu mikroglálnych a úbytku neuronálnych markerov. Uvažuje sa o priaznivom pôsobení 5-HT_{1A} agonizmu, ktorý redukuje uvoľňovanie glutamátu, prílišnú stimuláciu neuronálnej membrány a moduluje adultnú hipokampálnu neurogenézu, ale aj 5-HT_{2A/2C} antagonizmu, ktorý v animálnych experimentoch redukuje bunkovú smrť v hipokampe. Tieto neuroprotektívne účinky môžu do budúcnosti znamenať aj nové implikácie pre klinickú aplikáciu druhogeneračných antipsychotík, keďže podobné efekty boli zistené aj v prípade olanzapínu a kvetiapínu (31).

Praktické aspekty nasadenia liečby ziprasidónom

Problémom pri nasadení ziprasidónu môže byť aktivácia, nepokoj, insomniá až agitovanosť, o ktorej by mal byť pacient informovaný a ktorá sa časom znižuje. Odporúča sa skôr rýchlejšia titrácia so sprievodnou medikáciou benzodiazepínovými anxiolytikami, najmä počas prvých siedmich dní (5). To však neplatí, ak je v pozadí aktivácie akatízia. V takom prípade sa odporúča skôr pomalá titrácia, s farmakologickou redukciami samotnej akatízie (v zahraničí je preferovaný propranolol). Ak je to možné, mala by byť cieľová dávka 160 mg. Podľa analýz viacerých štúdií je práve na tejto dávke najnižšia frekvencia vysadenia medikácie, pravdepodobne pre jej vyššiu klinickú účinnosť (32).

Zmena z iných antipsychotík môže byť niekedy tiež problematická (33). Môžu sa objaviť extrapyramídové účinky, najmä ak pôvodné antipsychotikum bolo silným D₂ antagonistom a malo dlhší polčas ako ziprasidón (risperidón, paliperidón). Môžu sa objaviť znaky zvýšenej aktivácie a cholínergického rebound fenoménu, najmä ak sa prestavuje z olanzapínu, klopazínu a kvetiapínu (nakoľko ziprasidón má oproti nim slabú afinitu k H₁ a M₁). Pacient by mal byť samozrejme upozornený o nutnosti užiť liek po jedle.

Záver

Ziprasidón je antagonistom 5-HT_{2A} a D₂ receptorov. Pôsobí však aj ako parciálny agonista 5-HT_{1A} receptorov a inhibitor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu, čo z neho vytvára psychofarmakum s unikátnym farmakologickým profilom. Nielen vo svete, ale aj u nás (34, 35) sa ukazuje ako účinné a bezpečné antipsychotikum, najmä v liečbe schizofrénie

a manických i zmiešaných epizód bipolárnej poruchy. Hoci jeho antipsychotická efektivita má základ v samotnej blokade D₂ receptorov, celkový mechanizmus účinku ponúka nízke riziko metabolických a kardiovaskulárných komplikácií. A práve to je klinicky značne atraktívna výhoda diskutovaného farmaka.

Literatúra

1. Chang SC, Lu ML. Metabolic and Cardiovascular Adverse Effects Associated with Treatment with Antipsychotic Drugs. *J Exp Clin Med* 2012; 4(2): 103–107.
2. Hasnain M, Vieweg WVR, Fredrickson SK, Beatty-Brooks M, Fernandez A, Pandurangi AK. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. *Prim Care Diabetes* 2009; 3(1): 5–15.
3. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; 123(2–3): 225–233.
4. Emsley R, Turkington D. Bringing optimism and hope to the treatment of schizophrenia: a psychiatrist's role. Head to Head. Meeting and report commissioned by Janssen Pharmaceutica NV, Belgium. John Wiley & Sons 2013; 1–8.
5. Gardner DM, Murphy AL, Kutcher S, Beaulieu S, Carandang C, Laballe A. et al. Evidence review and clinical guidance for the use of ziprasidone in Canada. *Ann Gen Psychiatry* 2013; 12(1). doi:10.1186/1744-859X-12-1.
6. Stahl SM. Antipsychotics. Stahl's Neuroscience and Mental Health Pocketbook Series. NEI Press, Carlsbad, California, 2008; 1–154.
7. Šagud M, Nikolac M, Mihaljević-Peleš A, Nedić G, Vuksan Čusa B, Mustapić M, Jakovljević M, Muck-Šeler D, Pivac N. The lack of effect of ziprasidone on platelet serotonin concentration in schizophrenic patients. *Psychopharmacol* 2012; 219(4): 1179–1181.
8. Citrome L. Using Oral Ziprasidone Effectively: the Food Effect and Dose-Response. *Adv Ther* 2009; 26(8): 739–748.
9. Gandelman K, Alderman JA, Glue P, Lombardo I, LaBadie RR, Versavel M, Preskorn SH. The Impact of Calories and Fat Content of Meals on Oral Ziprasidone Absorption: A Randomized, Open-Label, Crossover Trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(1): 58–62.
10. Boyda HN, Procyshyn RM, Pang CCY, Hawkes E, Wong D, Jin CH, Honer WG, Barr AM. Metabolic Side-Effects of the Novel Second-Generation Antipsychotic Drugs Asenapine and lloperidone: A Comparison with Olanzapine. *PLoS ONE* 2013; 8(1): e53459. doi:10.1371/journal.pone.0053459.
11. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)

schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80: 19–32.

12. Vanderburg D, Keohane D, Karayal ON, Pappadopulos E. Ziprasidone and the relative risk of diabetes. *BJP* 2011; 198: 157–158.
13. Bodén R, Edman G, Reutfors J, Östenson CG, Ösby U. A comparison of cardiovascular risk factors for ten antipsychotic drugs in clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 371–377.
14. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Forstbauer SI, Miley K, et al. Ziprasidone as an adjuvant for clozapine- or olanzapine-associated medical morbidity in chronic schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009; doi: 10.1002/hup.1012.
15. Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, Borba CP, Daley TB, Louie PM et al. An exploratory open label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 142–147.
16. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, et al. A Randomized Trial Examining the Effectiveness of Switching From Olanzapine, Quetiapine, or Risperidone to Aripiprazole to Reduce Metabolic Risk: Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011; 168: 947–956.
17. Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD, Yang R, Lebovitz HE. Long-term changes in weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 985–994.
18. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8: 15–22.
19. Vieweg WVR, Hasnain M. Question Regarding Ziprasidone and QTc Interval Prolongation in the ZODIAC Study. *Am J Psychiatry* 2011; 168(6): 650–651.
20. Strom BL. Response to Vieweg and Hasnain Letter. *Am J Psychiatry* 2011; 168(6): 651.
21. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, Sramek J, Shiovit T, Middle M. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(1): 62–69.
22. Komossa K, Rummel Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhopathi PS, Kissling W, Leucht S. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Issue 4. Art. No.: CD006627. Doi: 10.1002/14651858.CD006627.pub2.
23. Grootens KP, van Veelen NMJ, Peuskens J, Sabbe BGC, Thys E, Buitelaar BK, Verkes RJ, Kahn RS. Ziprasidone Vs Olanzapine in Recent-Onset Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: Results of an 8-Week Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Schizophrenia Bull* 2011; 37(2): 352–361.
24. Zhang H, Li H, Shu L, Gu N, Wang G, Weng Y, Xie S, Zhang X, et al. Double-blind comparison of ziprasidone and risperidone in the treatment of Chinese patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 77–85.
25. Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L. INITIATE Study Group. Ziprasidone vs clozapi-

ne in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res* 2009; 110(1–3): 80–89.

26. Strom BL, Eng SB, Faich G, Reynolds RF, D'Agostino RB, Ruskin J, Kane JM. Comparative Mortality Associated With Ziprasidone and Olanzapine in Real-World Use Among 18,154 Patients With Schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry* 2011; 168:193–201.
27. Stahl SM, Malla A, Newcomer JW, Potkin SG, Weiden PJ, Harvey PD, Loebel A, Watsky E, Siu CO, Romano S. A post hoc analysis of negative symptoms and psychosocial function in patients with schizophrenia: a 40-week randomized, double-blind study of ziprasidone versus haloperidol followed by a 3-year double-blind extension trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(4): 425–430.
28. Schneider MR, Adler CM, Whitsel R, Weber W, Mills NP, Bitter SM, Eliassen J, Strakowski SM, DelBello MP. The Effects of Ziprasidone on Prefrontal and Amygdalar Activation in Manic Youth with Bipolar Disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2012; 49(2): 112–121.
29. Kjelby E, Jorgensen JA, Kroken RA, Loberg EM, Johnsen E. Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *BMC Psychiatry* 2011; 11:145. doi:10.1186/1471-244X-11-145.
30. Patkar A, Gilmer W, Pae CU, Vöhringer PA, Zifra M, Pirok E, et al. A 6 Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Ziprasidone for the Acute Depressive Mixed State. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e34757. doi:10.1371/journal.pone.0034757.
31. Kam KY, Jalin AMA, Choi YW, Kaengkan P, Park SW, Kim YH, Kang SG. Ziprasidone attenuates brain injury after focal cerebral ischemia induced by middle cerebral artery occlusion in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39: 69–74.
32. Citrome L, Yang R, Glue P, Karayal ON. Effect of ziprasidone dose on all-cause discontinuation rates in acute schizophrenia and schizoaffective disorder: a post-hoc analysis of 4 fixed-dose randomized clinical trials. *Schizophr Res* 2009; 111(1–3): 39–45.
33. Rossi A, Canas F, Fagioli A, Larmo I, Levy P, Montes JM, Papageorgiou G, Sturlason R, Zink M, Correll CU. Switching among antipsychotics in everyday clinical practice: focus on ziprasidone. *Postgrad Med* 2011; 123(1): 135–159.
34. Vido J, Hermanová P, Janoška D. Ziprasidón v liečbe manických a zmiešaných epizód miernej až strednej závažnosti u pacientov s bipolárnou afektívnou alebo schizoaftívnou poruchou. *Psychiatr prax* 2011; 12(Supl. 1): 4–12.
35. Dragašek J, Líšková S. Zmeny metabolických parametrov pri liečbe ziprasidónom. *Psychiatr prax* 2011; 12(2): 69–74.

MUDr. Michal Patarák

Psychiatrické oddelenie
FN F. D. Roosevelta
Námestie L. Svobodu 1
975 17 Banská Bystrica
patarakmichal@gmail.com

