

Ziprasidón v liečbe manických a zmiešaných epizód miernej až strednej závažnosti u pacientov s bipolárnou afektívnou alebo schizoafektívnou poruchou

MUDr. Jozef Vido¹, MUDr. Petra Hermanová², MUDr. Dalibor Janoška¹

¹ Psychiatrická nemocnica Philippa Pinela, Pezinok

² Pfizer Luxembourg SARL

Cieľom našej neintervenčnej otvorenej prospektívnej 12-týždňovej štúdie bolo zistiť účinnosť a bezpečnosť ziprasidónu v liečbe pacientov s manickými alebo zmiešanými epizódami bipolárnej afektívnej alebo schizoafektívnej poruchy mierneho až stredného stupňa závažnosti. Do štúdie bolo zahrnutých 372 pacientov. Účinnosť sa hodnotila zmenou skóre na YMRS, MADRS, CGI-C, subjektívnym hodnotením lekára a pacienta, bezpečnosť výskytom nežiaducich účinkov a zmenou obvodu pása a hmotnosti v priebehu sledovania a opäť subjektívnym hodnotením. Dáta boli štatisticky zosumarizované, štatistická analýza bola deskriptívna, exploratívna. Štúdiu prerušilo 14 pacientov, z dôvodu nežiaducich účinkov 4. V priebehu sledovania došlo k štatisticky významnému zníženiu priemernej hodnoty skóre na YMRS a MADRS. U 90,9 % pacientov došlo k veľmi výraznému alebo značnému zlepšeniu stavu. Liečba bola spojená s poklesom hmotnosti, obvodu pása a nízkym výskytom EPS a akatízie. Ziprasidón sa v liečbe pacientov s manickými alebo zmiešanými epizódami bipolárnej alebo schizoafektívnej poruchy mierneho a stredného stupňa závažnosti ukázal ako účinný a bezpečný prípravok.

Kľúčové slová: ziprasidón, mánia, bipolárna afektívna porucha, schizoafektívna porucha.

Ziprasidone in the treatment of manic and mixed episodes of mild to moderate severity in patients with bipolar or schizoaffective disorder

The aim of this 12-week, noninvasive, open-label study was to determine the efficacy and safety of ziprasidone in the treatment of manic and mixed episodes of mild to moderate severity in patients with bipolar affective or schizoaffective disorder. 372 patients were enrolled. The effectiveness was rated by score change in YMRS, MADRS, CGI-C. Safety was evaluated by occurrence of adverse events and waist circumference and weight changes during the study.

Effectiveness and tolerability were assessed by clinician's and patient's subjective evaluation, too. Descriptive, explorative statistical analysis was used. Fourteen patients discontinued the study, four of them due to adverse effects. A statistically significant reductions of main scores in YMRS and MADRS were recorded during the study. 90,0 % of patients were rated as „very much improved“ or „much improved“. A reduction of waist circumference and weight, and low occurrence of EPS and akathisia was determined during the treatment period. Ziprasidone proved to be an effective and safe preparation in the treatment of manic and mixed episodes of mild to moderate severity in patients with bipolar affective or schizoaffective disorder.

Key words: ziprasidone, mania, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder.

1. Úvod

Ziprasidón je atypické antipsychotikum s receptorovým profilom, ktorý ho odlišuje od iných preparátov tejto skupiny. Spomedzi druhogeneračných antipsychotík má najvyšší pomer in vitro väzbových afínit k 5-HT_{2A} a D_2 receptorom (1, 2). D_2 antagonizmus okrem antipsychotického sa môže podieľať na antimanicom účinku (3). Je známe, že vysoký pomer väzbových afínit $5\text{-HT}_{2A}/D_2$ je spojený s účinnosťou voči negatívnym príznakom schizofrénie. Ziprasidón pôsobí ako antagonista na 5-HT_{2C} receptoroch, má najvyšší pomer väzbových afínit $5\text{-HT}_{2C}/D_2$. Blokáda 5-HT_{2C} dezinhibíciou dopaminergných a noradrenergických neurónov môže viesť k zvýšenej aktivite dopaminergnej a noradrenergnej neurotransmisie v dorzolaterálnej prefrontálnej kôre, čo môže mať za následok zlepšenie kognitívnych symptómov pri schizofrénii (2, 4, 5) a afektívnych symptómov, keď k tomu dochádza v mediálnej prefrontálnej, prednej cingulárnej a orbitofrontálnej kôre (2, 6). Vysoká afinita a agonistická aktivita na 5-HT_{1A} (1, 7) môže viesť k zlepšeniu nepsychotickej symptomatiky schizofrénie, k antidepresívnemu a anxiolytickému účinku, redukcii hostility (1, 8) na jednej a zlepšeniu kognitívnych symptómov (8, 9, 10) na druhej strane. Antagonizmus 5-HT_{1D} receptorov spolu so schopnosťou blokovat

Psychiatr. prax. Supl. 2011; 12(Supl. 1): 4–12

reuptake sérotonínu, noradrenalínu a dopamínu poukazuje na antidepresívny a anxiolytický účinok (1, 11, 12). Blokáda spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu je výraznejšia, prírovnáva sa k imipramínu a amitriptylínu (1). Receptorový profil, okrem účinnosti na pozitívne, negatívne, kognitívne príznaky schizofrénie a afektívne syndrómy, je podkladom nízkeho potenciálu pre výskyt nežiaducich účinkov. Vysoký pomer afínit $5\text{-HT}_{2A}/D_2$ spolu s 5-HT_{1A} agonizmom má za následok nižšiu pravdepodobnosť rozvoja EPS (13, 14, 15). Agonizmus 5-HT_{1A} receptorov možno bráni aj rozvoju inzulínovej rezistencie (16). Relatívne malá afinita k H_{ν} , M_1 a α_1 receptorom (1) má za následok nízku pravdepodobnosť výskytu posturálnej hypotenzie, sedácie, anticholinergných a metabolických nežiaducich účinkov (1, 2, 17, 18). Vo viacerých krátko a dlhodobých štúdiách sa potvrdilo, že ziprasidón je účinný a dobre znášany prípravok v liečbe schizofrénie a schizoaffectívnej poruchy (19–40) a v liečbe manických alebo zmiešaných epizód pri bipolárnej afektívnej poruche, či už v monoterapii, alebo po pridaní k tymostabilizátoru (41–48).

Od februára 2007 má ziprasidón indikáciu pre liečbu manických alebo zmiešaných epizód strednej závažnosti pri bipolárnej afektívnej poruche (BAP) aj na Slovensku. Od apríla do decembra 2007

prebiehala u nás postmarketingová štúdia zameraná na liečbu zipsasidónom u pacientov s miernymi až stredne závažnými manickými alebo zmiešanými epizódami BAP alebo schizoafektívnej poruchy.

2. Materiál a metodika

2.1 Pacienti

Do štúdie boli zahrnutí pacienti starší ako 18 rokov s prvýkrát alebo opakovane diagnostikovanou miernou alebo stredne závažnou manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej alebo schizoafektívnej poruchy podľa kritérií MKCH 10. Vylučujúce kritériá sa zhodovali s kontraindikáciami pre podávanie zipsasidónu podľa SPC. Išlo o pacientov psychiatrických ambulancií, psychiatrických oddelení nemocničných zariadení a denných psychiatrických stacionárov.

2.2 Dizajn

Táto neintervenčná otvorená prospektívna štúdia prebiehala v 66 centrách v SR od apríla do decembra 2007. Sledovanie konkrétneho pacienta trvalo 12 týždňov, resp. v prípade predčasného ukončenia liečby do jej prerušenia. Počas sledovania sa uskutočnili 3 kontroly spojené s dokumentovaním údajov: úvodná návšteva (týždeň 0), 1. kontrola (po 1. týždni), 2. (záverečná) kontrola (po najvyšš 12 týždňoch alebo po prerušení liečby). Všetci pacienti boli počas sledovania liečení perorálne zipsasidónom. Liečba prebiehala v súlade s SPC. Podávanie a dávkovanie lieku vrátane použitia súbežnej medikácie bolo individuálne, výlučne podľa úsudku lekára a potrieb pacienta. Štúdia bola navrhnutá a vykonávala a analyzovala sa v súlade so slovenskými právnymi predpismi, štandardnými operatívnymi procedúrami spoločnosti Pfizer a smernicami SAFS. Bola schválená etickou komi-

siou Bratislavského samosprávneho kraja. Pacienti zahrnutí do štúdie poskytli informovaný súhlas.

2.3 Merania

Cieľom štúdie bolo posúdiť účinnosť a bezpečnosť zipsasidónu v liečbe manických alebo zmiešaných epizód miernej a strednej závažnosti u pacientov s bipolárnou afektívnou a schizoafektívnou poruchou. Účinnosť sa hodnotila použitím psychometrických škál: pri zaradení do štúdie sa zhodnotil charakter epizódy podľa MKCH 10 a závažnosť celkového stavu pacienta na CGI-S (Clinical Global Impression – Severity Scale) (49), manické príznaky (YMRS – Young Mania Rating Scale) (50) a depresívne príznaky (MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (51). Na prvej a druhej kontrole sa zhodnotilo zlepšenie klinického stavu pacienta na CGI-C (Clinical Global Impression Change or Improvement Scale) (49) a skóre MADRS, na druhej skóre YMRS. Ako respondér na CGI bol definovaný pacient, ktorý bol na prvej aj druhej kontrole veľmi výrazne, značne alebo mierne zlepšený. Na konci štúdie lekár aj pacient zhodnotili účinnosť liečby. Sledovaným parametrom bola aj pracovná spôsobilosť pacienta, zaznamenala sa v úvode a závere liečby. Bezpečnosť sa sledovala na každej kontrole výskytom nežiaducich účinkov a v prípade predčasného prerušenia zaznamenaním jeho dôvodu, kódovalo sa podľa MedDRA (52). V úvode sledovania a počas záverečnej kontroly lekár zhodnotil prítomnosť dystónie, rigidity, hypokinézy/akinézy, hyperkinézy, tremoru a akatízy na škále UKU (The Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Scale) (53) a ich vzťah k liečbe zipsasidónom. Na konci štúdie lekár aj pacient zhodnotili bezpečnosť lieku. Pri každej návšteve sa merala hmotnosť pacienta a pri úvodnej a záverečnej aj obvod pásu.

2.4 Štatistická analýza

Všetky dáta boli štatisticky zosumarizované. Súbor všetkých zahrnutých pacientov, ktorí dostali sledovanú medikáciu a mali dostupné záznamy o účinnosti po začatí štúdie sa analyzoval z hľadiska účinnosti. Chýbajúce dáta boli doplnené metódou „last observation carried forward“ (LOCF). Z hľadiska bezpečnosti boli analyzované subjekty, ktoré dostali aspoň jednu dávku študovanej medikácie. Dáta kontinuálnych premenných sú uvedené ako *n*, priemer +/- smerodajná odchýlka, medián, 95 %-ný interval spoľahlivosti a percentily 1 %, 5 %, 25 %, 75 %, 95 % a 99%. Na stanovenie veľkosti účinku bol vypočítaný 95 %-ný interval spoľahlivosti pre rozdiely priemerov založený na jednovzorkovom t-teste. Interval spoľahlivosti obsahujúci nulu nevykazuje štatisticky signifikantnú zmenu oproti začiatku. Dáta kategorických premenných sú uvedené ako absolútna frekvencia

Tabuľka 1. Demografické charakteristiky súboru

	Ziprasidón		
	Muži	Ženy	Celkom
Počet (N) subjektov	161	208	372
Vek (roky):			
< 18	0	0	0
18 – 44	114 (70,8)	130 (62,5)	247 (66,4)
45 – 64	45 (28,0)	68 (32,7)	113 (30,4)
> 65	2 (1,2)	10 (4,8)	12 (3,2)
Priemer	38,7	40,8	39,9
SD	12,0	13,1	12,6
Interval	18 – 73	18 – 78	18 – 78
Hmotnosť (kg):			
Priemer	83,6	74,3	78,8
SD	14,1	14,5	15,9
N	161 (100)	208 (100)	372 (100)
Výška (cm):			
Mean	178,3	167,1	172,0
SD	7,3	5,9	8,6
N	160 (99,4)	204 (98,1)	366 (98,4)

a percentuálny podiel. Denominátorom pre percentá bolo N, veľkosť populácie.

3. Výsledky

3.1 Charakteristiky súboru

Do štúdie bolo zahrnutých 372 pacientov. Väčšina z nich bola vo veku 18 – 44 rokov (*n* = 247; 66,4 %), priemerný vek bol 39,9 roka (SD = 12,6). Zastúpenie žien (*n* = 208; 55,9 %) bolo väčšie ako mužov. Pri 3 subjektoch nebolo pohlavie zaznamenané. Demografické charakteristiky súboru sumarizuje tabuľka 1.

Všetky subjekty boli analyzované z hľadiska účinnosti a bezpečnosti. Štúdiu prerušilo 14 (3,8 %) pacientov, väčšina z nich (8/14; 57,1 %) z dôvodov, ktoré nesúviseli so sledovaným liekom. 2 subjekty (0,5 %) prerušili štúdiu pre neúčinnosť ziprasidónu a 4 (1,1 %) pre nežiaduce účinky. V štúdiu dominovali pacienti s rôznym klinickým obrazom a stupňom závažnosti mánie. U 35,9 % pacientov bola diagnostikovaná zmiešaná epizóda, u 23,3 % hypománia a u 16,6 % pacientov mánia. 22,4 % pacientov bolo zahrnutých s diagnózou schizoafektívnej poruchy. Zvyšok súboru tvorili pacienti s inými diagnózami so „schizofrénneho spektra“. V úvode štúdie bola u 162 (43,5 %) z 372 liečených subjektov zaznamenaná predchádzajúca farmakoterapia. Najčastejšie užívanými boli prípravky valproátu (*n* = 26), olanzapín (*n* = 15), klonazepam (*n* = 13), zolpidem (*n* = 13), diazepam (*n* = 12), levomepromazín (*n* = 12), citalopram (*n* = 11), venlafaxín (*n* = 11), risperidón (*n* = 11), alprazolam (*n* = 10). Iné liečivá užívalo menej ako 8 subjektov.

3.2 Liečba ziprasidónom

Väčšina zúčastnených bola liečená ziprasidónom 61 – 90 dní (*n* = 176; 47,3 %) a 91 dní a viac

Tabuľka 2. Zmena skóre na YMRS

N = 372											
kontrola	n	priemer	SD	Interval spoľahlivosti 95 %	percentily						
					1 %	5 %	25 %	medián	75 %	95 %	99 %
začiatok liečby	370	28,0	13,49		0,0	2,0	19,0	29,0	38,0	49,0	54,0
prvá	371	19,7	11,75		0,0	1,0	11,0	19,0	28,0	39,0	45,0
záverečná	368	6,8	7,31		0,0	0,0	2,0	5,0	10,0	18,0	45,0
koniec liečby (LOFC)	371	6,8	7,29		0,0	0,0	2,0	5,0	10,0	18,0	45,0
Zmena oproti začiatku liečby											
prvá	370	-8,3	7,53	(-9,0 – 7,5)	-24,0	-19,0	-13,0	-8,0	-4,0	0,0	4,0
záverečná	367	-21,3	11,97	(-22,5 – 20,0)	-49,0	-39,0	-30,0	-22,0	-13,0	0,0	4,0
koniec liečby (LOCF)	370	-21,2	12,01	(-22,4 – 19,9)	-49,0	-39,0	-30,0	-22,0	-13,0	0,0	4,0

(n = 140; 37,6 %). Medián dĺžky trvania liečby bol 86 dní (interval 1 – 195). Priemerná počiatočná dávka ziprasidónu bola 74 mg a priemerná konečná dávka 120 mg na deň. Súbežne inými liečivami bolo počas štúdie liečených 48,7 % (n = 181) z 372 pacientov. Najčastejšie podáva-

nými boli prípravky valproátu (n = 31), diazepam (n = 16), zolpidem (n = 16), alprazolam (n = 13), klonazepam (n = 13), venlafaxín (n = 12), cinozepam (n = 11), oxazepam (n = 11), olanzapín (n = 11), biperiden (n = 10). Inú účinnú látku užilo menej než 10 subjektov.

Tabuľka 3. Zmena skóre na MADRS

N = 372											
kontrola	n	priemer	SD	Interval spoľahlivosti 95 %	percentily						
					1 %	5 %	25 %	medián	75 %	95 %	99 %
začiatok liečby	368	17,0	11,28		0,0	2,0	8,0	13,0	24,5	38,0	47,0
záverečná	365	5,8	6,84		0,0	0,0	2,0	5,0	8,0	14,0	43,0
Zmena oproti začiatku liečby											
záverečná	363	-11,2	10,44	(-12,2 – 10,1)	-42,0	-29,0	-17,0	-9,0	-4,0	0,0	11,0

3.3 Účinnosť

Priemerná hodnota skóre na YMRS sa oproti začiatku pri liečbe ziprasidónom štatisticky významne zlepšila, z východiskovej hodnoty 28,0 cez 19,7 na prvej kontrole na 6,8 na konci liečby (tabuľka 2).

Priemerná hodnota skóre na MADRS sa zlepšila oproti začiatku liečby takisto významne, z východiskových 17,0 na 5,8 na konci liečby (tabuľka 3).

Väčšina subjektov bola na začiatku štúdie klasifikovaných ako „celkom zreteľne chorý“ (n = 130; 34,9 %) alebo „stredne silno chorý“ (n = 116; 31,2 %). Na prvej a záverečnej kontrole sa hodnotilo klinické zlepšenie skórovaním na CGI-C. Väčšina pacientov bola na konci sledovania zhodnotená ako „značne zlepšený“ (n = 213; 57,3 %) alebo „veľmi výrazne zlepšený“ (n = 125; 33,6 %). Na konci liečby sa vyrátal pomer respondérov. Respondérov bolo 86 % (n = 320), nonrespondérov 13,2 % (n = 49). Viac ako 95 % lekárov a 94,3 % pacientov zhodnotilo na konci sledovania účinnosť ziprasidónu ako veľmi dobrú alebo dobrú. Čo sa týka pracovnej spôsobilosti, viac než 72 % pacientov na začiatku a konci štúdie bolo nezamestnaných, približne 48 % pacientov bolo s trvalým alebo predčasným dôchodkom. V pracovnom pomere bolo v priebehu celého sledovania približne 26 % všetkých pacientov. Pri liečbe ziprasidónom došlo k nárastu pracovnej spôsobilosti z 11,3 % na 16,9 % pacientov, práceneschopnosť poklesla z 15,0 % na 9,1 % pacientov.

3.4 Bezpečnosť

Počas štúdie sa v sledovanom súbore nevyskytli úmrtia ani závažné nežiaduce účinky (NÚ). Pre nežiaduce účinky prerušili štúdiu 4 subjekty, u týchto štyroch pacientov bolo spolu zaznamenaných 5 nežiaducich účinkov. Všetky prípady súviseli so sle-

dovanou medikáciou. V troch prípadoch došlo k prerušeniu z nie presne určených dôvodov, u jedného pacienta z dôvodu nešpecifikovaných EPS. Z hľadiska závažnosti boli hodnotené ako stredne ťažké až ťažké. Jeden subjekt prerušil štúdiu pre súčasný výskyt niekoľkých nežiaducich účinkov. Celkovo bolo zaznamenaných 24 rôznych nežiaducich účinkov, ktoré súviseli so sledovanou medikáciou a vyžadovali liečbu. U 12 subjektov (3,2 %) išlo o NÚ definované ako poruchy CNS. V tejto kategórii to boli najčastejšie bližšie nešpecifikované EPS (n = 6), nasledovala akatízia (n = 4), hypokinéza (n = 3), dystónia (n = 2) a tremor (n = 1). V 4 prípadoch sa vyskytla svalová rigidita. V troch prípadoch išlo o celkové, bližšie nešpecifikované ťažkosti, v jednom prípade sa vyskytla agitovanosť. Z týchto 24 NÚ bolo 20 hodnotených ako miernych, 2 ako stredne ťažké a 2 ako ťažké.

Pri hodnotení bezpečnosti (prítomnosť parkinsonoidu a iných porúch hybnosti spojených s podávaním ziprasidónu) použitím UKU škály sa na záverečnej kontrole zistili 2 prípady tremoru (0,5 %) a 1 prípad akatízie (0,3 %), ktoré pravdepodobne súviseli s liečbou ziprasidónom. Možná súvislosť sa zvažovala v 23 prípadoch tremoru (6,2 %), v 15 prípadoch akatízie (4,0 %), 10 prípadoch hypokinézy/akinézy (2,7 %), 9 prípadoch rigidity (2,4 %), 8 prípadoch dystónie (2,2 %) a 4 prípadoch hyperkinézy (1,1 %).

Ďalším spôsobom hodnotenia bezpečnosti liečby ziprasidónom bolo meranie obvodu pása a hmotnosti pacienta. Obvod pása sa meral na začiatku a konci štúdie, hmotnosť okrem toho aj na prvej kontrole. V priebehu sledovania priemerná hmotnosť pacientov poklesla o 1,3 kg (zo 78,8 na 77,6 kg) a priemerný obvod pása sa zmenšil o 1,5 cm (z 88,2 na 86,6 cm). Na konci

štúdie zhodnotilo 97 % lekárov a 96,3 % pacientov znášanlivosť ziprasidónu ako veľmi dobrú alebo dobrú.

4. Diskusia

Ziprasidón v našom sledovaní potvrdil účinnosť a bezpečnosť v liečbe miernych až stredne závažných epizód schizoafektívnej a bipolárnej afektívnej poruchy. Účinnosť ziprasidónu pri liečbe schizofrénie a schizoafektívnej poruchy sa v klinických štúdiách potvrdila opakovane. Časť z nich sa zamerala na afektívnu (klinicky významnú depresívnu) symptomatiku, ktorá sa merala zmenou skóre na clusteri depresie Brief Psychiatric Rating Scale (54) (39), MADRS (19, 34, 38, 56) alebo Calgary Depression Scale for Schizophrenia (55) (20, 21, 30, 33, 35, 56). Ziprasidón bol pri použití klinicky relevantných dávok účinnejší ako placebo bez klinicky významného zaťaženia pacientov EPS (38, 39), porovnateľne účinný ako olanzapín pri menšom dopade na metabolické parametre a hmotnosť (21, 33, 35), porovnateľne účinný, ale s rýchlejšim nástupom klinickej odpovede ako aripiprazol (30). U farmakorezistentných pacientov sa preukázal účinok podobný klopazínu so súčasným zlepšením EPS a bezpečnejším metabolickým profilom (20). V 8-týždňovej štúdii s použitím risperidónu ako aktívneho komparátora bol ziprasidón porovnateľne účinný (34), avšak v jej 44-týždňovej extenzii pacienti liečení ziprasidónom preukázali signifikantne výraznejšie zlepšenie depresívnych symptómov pri súčasne nižšom výskyte EPS, hyperprolaktinémie a nárastu na hmotnosti (19). Ziprasidón bol účinnejší ako placebo pri liečbe akútnej mánie (46, 48), pri zmiešanej (42, 43) a psychotickej mánii (43, 62). V porovnaní

so samostatnou liečbou lítium pridanie ziprasidónu k lítium urýchlilo klinickú odpoveď (47). 6-mesačná štúdia preukázala vyššiu účinnosť a dobrú bezpečnosť kombinácie ziprasidónu a tymostabilizátora (lítium alebo valproát) v porovnaní s placebom a tymostabilizátorom (41). Účinnosť ziprasidónu pri liečbe akútnej mánie je porovnateľná s inými druhogeneračnými antipsychotikami (aripiprazol, olanzapín, kvetiapín, risperidón) pri superiorite voči placebo (58).

Nie všetky výsledky sú jednoznačné. V 24-týždňovej štúdii porovnávajúcej účinnosť ziprasidónu a olanzapínu v liečbe pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou s dominujúcimi depresívnymi symptómami nebol po 8 týždňoch liečby medzi účinnosťou oboch liekov významný rozdiel. Na konci štúdie mala skupina olanzapínu lepšie výsledky (56). Spoločným znakom tejto a niektorých ďalších zo spomínaných štúdií je však vysoký počet drop-outov pacientov liečených ziprasidónom. Pritom práve dĺžka liečby, meraná časom do prerušenia užívania lieku z rôznych príčin, sa ukazuje byť dôležitým aspektom účinnosti antipsychotika. Uvedené dokumentovala aj I. fáza štúdie CATIE, ktorá okrem iného priniesla poznatok, že 74 % pacientov prerušilo liečbu v priebehu 18 mesiacov z dôvodu nedostatku účinnosti alebo netolerovateľných nežiaducich účinkov (59). Zdá sa, že pri liečbe ziprasidónom sú dôležitými determinantami klinickej účinnosti práve dostatočne vysoká dávka, dostatočne rýchla titrácia a adekvátny spôsob podávania. Nedávna analýza 4 randomizovaných dvojito slepých štúdií s fixným dávkovaním ziprasidónu v liečbe pacientov so schizofréniou a schizoafektívnou poruchou od Citroma a kol. (60) preukázala, že dávky ziprasi-

dónu 120 – 160 mg denne boli asociované so signifikantne nižšou mierou prerušenia liečby zo všetkých príčin v porovnaní s placebo alebo nižšími dávkami ziprasidónu. Redukcia závažnosti psychopatologickej symptomatiky pri vyšších dávkach mala vzťah k nižšej miere prerušenia v dôsledku nedostatočnej účinnosti, pričom prerušenia v dôsledku nežiaducich účinkov nemali konzistentný vzťah k dávke. Užitočnosť podávania vyšších dávok potvrdzujú aj iné sledovania. Retrospektívna analýza súboru ambulantných pacientov liečených na schizofréniu a schizoafektívnu poruchu, zameraná na vzťah iniciálnej dávky ziprasidónu a dĺžky liečby (61) hovorí, že pacienti s iniciálnou dávkou ziprasidónu minimálne 120 mg denne majú lepšiu adhérenciu k liečbe. Liečba pacientov s vyššími dávkami trvala dlhšie, zároveň mali títo pacienti signifikantne nižšie riziko prerušenia liečby. Ďalšie práce priniesli podobné závery. Efekt iniciálnej dávky na zotrvanie v liečbe podobnou metódou u iného súboru pacientov so schizofréniou sledovali Mullins a kol (62). Úvodná dávka 120 mg denne a viac bola asociovaná s 20 %-ne nižším rizikom prerušenia liečby. V španielskej prospektívnej observačnej štúdii (27) boli opäť dávky lieku vyššie ako 120 mg denne spojené s nižším rizikom prerušenia zo všetkých príčin. Racionálnosť podávania takejto a vyšších dávok je podložená aj PET zobrazovaním. Je známe, že na dosiahnutie antipsychotickej účinnosti je nevyhnutná aspoň 60 %-ná okupancia striatálnych D2 receptorov (63). Zaujímavý poznatok priniesla štúdia Mama a kol (64). Zistilo sa, že na dosiahnutie 60 %-nej okupancie je nevyhnutná plazmatická hladina ziprasidónu aspoň 50 ng/ml. Autori uvádzajú, že dávka 120 mg denne je minimálna,

ktorá vedie k spomínanej plazmatickej hladine. Priemerná konečná dávka ziprasidónu, ktorou bol pacient liečený v našej štúdii, predstavovala 120 mg na deň. Pri tejto dávke viac ako 95 % lekárov a 94,3 % pacientov zhodnotilo na konci sledovania účinnosť lieku ako veľmi dobrú alebo dobrú. Na dosiahnutie optimálnej terapeutickej odpovede je nevyhnutné podávanie ziprasidónu s jedlom. Zdá sa, že nevyhnutná je konzumácia jedla s energetickou hodnotou aspoň 500 kcal (bez ohľadu na obsah tuku), čo vedie k nárastu plazmatickej hladiny o 80 % (65). V našej štúdii sa vyžadovalo užívanie lieku s jedlom. SPC odporúča podávanie ziprasidónu 2x denne. Dlhší biologický polčas vyšších dávok ziprasidónu naznačuje, že pri dávke viac ako 120 mg denne by možno mohlo byť dostatočné aj podávanie raz denne (66, 72). Tento spôsob administrácie bude však treba overiť v klinických sledovaniach.

Ziprasidón sa v našej štúdii preukázal ako bezpečný a dobre tolerovaný prípravok. Len 1,1 % pacientov prerušilo liečbu pre nežiaduce účinky. Častým nálezom viacerých štúdií pri liečbe schizofrénie, schizoafektívnej poruchy a bipolárnej afektívnej poruchy je nízky výskyt extrapyramídových nežiaducich účinkov súvisiacich s užívaním ziprasidónu (67, 68, 69). O dobrej tolerabilite z tohto hľadiska svedčí aj to, že len 15 pacientov počas tejto štúdie užívalo liečivá, ktoré sa v našich podmienkach bežne používajú pri zmierňovaní extrapyramídových porúch hybnosti navodených antipsychotikami (biperiden, amantadín, promethazín).

Druhým spôsobom sledovania bezpečnosti v našej štúdii bolo meranie hmotnosti a obvodu pásu. Je známe, že podávanie druhogeneračných antipsychotík je asociované s rôznym stupňom

metabolických nežiaducich účinkov, ako sú prírastok hmotnosti primárne z abdominálnej obezity, porucha metabolizmu glukózy, dyslipidémia (18, 70, 71, 72). Ukazuje sa, že liečba ziprasidónom je spojená s minimálnym dopadom na telesnú hmotnosť a adipozitu, nie je riziko rozvoja diabetu alebo dyslipidémie (17, 73, 74). V našej štúdii došlo k významnému poklesu hmotnosti a redukcii abdominálnej obezity meranej obvodom pásu. Tento nález je konzistentný so závermi práce Weidena a kol. (75), sledujúcej zmeny hmotnosti a hladín plazmatických lipidov u pacientov so schizofréniou a schizoafektívnou poruchou počas dlhodobej liečby ziprasidónom po switchi z konvenčných antipsychotík, risperidónu a olanzapínu. Autori okrem priaznivého vplyvu na pokles plazmatických hladín cholesterolu a triglyceridov konštatovali kontinuálnu a signifikantnú redukciiu hmotnosti a BMI počas celého 52-týždňového obdobia medzi pacientmi predtým liečenými risperidónom alebo olanzapínom. V tejto súvislosti treba spomenúť, že risperidón a olanzapín boli najčastejšími antipsychotikami používanými aj v liečbe pacientov pred zaradením do našej štúdie. Až 97 % lekárov a 96,3 % pacientov zhodnotilo na jej konci znášanlivosť ziprasidónu ako veľmi dobrú alebo dobrú.

Interpretovať výsledky tejto štúdie treba s určitou opatrnosťou. Išlo o otvorenú štúdiu bez kontroly placebom alebo aktívnym komparátorom, čo mohlo viesť k nadhodnoteniu liečebného efektu. Súbor pacientov nebol homogénny, do hodnotenia sa zapracovali aj výsledky pacientov s inými diagnózami ako mánia a schizoafektívna porucha. Hoci ich bolo len 7, mohli ovplyvniť konečné výsledky. Časť pacientov nebola v dennom kontakte s lekárom, takto

nebolo možné u všetkých zabezpečiť dohľad nad užívaním lieku v zmysle jeho pravidelnosti ale aj napr. nutnosti užívania s jedlom, čo takisto mohlo ovplyvniť účinnosť. Zároveň menej častý kontakt s lekárom u časti pacientov mohol viesť k podhodnoteniu výskytu nežiaducich účinkov, s čím môže súvisieť nízky výskyt EPS a akatízie.

5. Záver

V tejto neintervenčnej štúdii sa ziprasidón ukázal byť účinným a bezpečným prípravkom pri liečbe pacientov s miernymi alebo stredne ťažkými manickými alebo zmiešanými epizodami bipolárnej afektívnej a schizoafektívnej poruchy. Počas štúdie došlo k veľmi výraznému alebo značnému zlepšeniu klinického stavu u 90,9 % pacientov, k priemernému poklesu skóre na YMRS o 21,3 a k priemernej zmene skóre na MADRS o 11,2. Viac než 95 % lekárov a 94 % pacientov zhodnotilo účinnosť ziprasidónu ako veľmi dobrú alebo dobrú. V priebehu sledovania došlo medzi liečenými k nárastu pracovnej spôsobilosti. Liečba ziprasidónom bola spojená s poklesom hmotnosti, poklesom obvodu pásu a nízkym výskytom EPS a akatízie. Len 4 pacienti (1,1 %) prerušili štúdiu kvôli nežiaducim účinkom.

Literatúra

1. Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR Jr, et al. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol.* 2001; 425: 197–201.
2. Stahl SM, Sheygan DK. The psychopharmacology of ziprasidone: receptor binding properties and real-world psychiatric practice. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64(suppl 19): 6–12.
3. Keck PE Jr, McElroy SL. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(suppl 4): 3–11.

4. Bonaccorso S, Meltzer HY, Li Z, et al. SR46349-B, a 5HT (2A/2C) receptor antagonist, potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27: 430–441.
5. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, pt2. Selective NRIs are smart drugs: exploiting regionally selective actions on both dopamine and norepinephrine to enhance cognition. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 110–111.
6. Bremner JD, Vythilingam M, Ng CK, et al. Regional brain metabolic correlates of alpha-methylparathyrosine-induced depressive symptoms: implications for the neural circuitry of depression. *JAMA*. 2003; 289: 3125–3134.
7. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, et al. Ziprasidone (CP-88, 059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 275: 101–113.
8. Millan MJ. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 259: 853–861.
9. Díaz – Mataix L, Scorza MC, Bortolozzi A, et al. Involvement of 5-HT1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci*. 2005; 25(47): 10831–10843.
10. Meltzer HY, Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res*. 2008; 195(1): 98–102.
11. Briley M, Moret C. Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clin Neuropharmacol*. 1993; 16: 387–400.
12. Zorn SH, Seeger TF, Seymour PA, et al. Ziprasidone (CP-88,059): preclinical pharmacology review. *Jpn J Neuropsychopharmacol*. 1995; 17: 701–707.
13. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and serotonin2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989; 251: 238–246.
14. Wadenberg ML, Ahlenius S. Antipsychotic-like profile of combined treatment with raclopride and 8-OH-DPAT in the rat: enhancement of antipsychotic-like effects without catalepsy. *J Neural Transm*. 1991; 83: 43–53.
15. Casey DE. Extrapyramidal syndromes: primate models as predictors of clinical response. *Neuropsychopharmacology*. 1994; 10: 370.
16. Goodnick PJ. Ziprasidone: profile on safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2001; 2: 1655–1662.
17. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005; 19(suppl 1): 1–93.
18. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. 2008; 13: 27–35.
19. Addington DE, Labelle A, Kulkarni J, et al. A comparison of ziprasidone and risperidone in the long-term treatment of schizophrenia: A 44-week, double-blind, continuation study. *Can J Psychiatry*. 2009; 54(1): 46–54.
20. Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, et al. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res*. 2009; 110(1–3): 80–89.
21. Grootens KP, van Veelen NM, Peuskens J, et al. Ziprasidone vs Olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial. *Schizophr Bull*. 2009; publikované online 19. júna 2009, doi:10.1093/schbul/sbp037.
22. Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD, et al. Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12(9): 1233–48.
23. Alptekin K, Hafez J, Brook S, et al. Efficacy and tolerability of switching to ziprasidone from olanzapine, risperidone or haloperidol: an international, multicenter study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009; 24(5): 229–38.
24. Díaz-Marsá M, Sánchez S, Rico-Villademoros F, et al. Effectiveness and tolerability of oral ziprasidone in psychiatric inpatients with an acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: a multicenter, prospective, and naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(4): 509–517.
25. Rossi A, Vita A, Tiradritti P, et al. Assessment of clinical and metabolic status, and subjective well-being, in schizophrenic patients switched from typical and atypical antipsychotics to ziprasidone. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008; 23(4): 216–222.
26. Simpson GM, O’Gorman CJ, Loebel A, et al. Long-term improvement in efficacy and safety after switching to ziprasidone in stable outpatients with schizophrenia. *CNS Spectr*. 2008; 13(10): 898–905.
27. Arango C, Gómez-Beneyto M, Brenlla J, et al. A 6-month prospective, observational, naturalistic, uncontrolled study to evaluate the effectiveness and tolerability of oral ziprasidone in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007; 17(6–7): 456–463.
28. Bartkó G, Trifler M, Bitter I, et al. Switching patients with schizophrenia to ziprasidone from conventional or other atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2006; 8(4): 201–209.
29. Ratner Y, Gibel A, Yorkov V, et al. Effectiveness, safety, and tolerability of ziprasidone for treating schizophrenia patients

- undergoing usual care: a 12-month, open-label, flexible-dose, naturalistic observational trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(7): 1401–1409.
- 30.** Zimbroff D, Warrington L, Loebel A, et al. Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, 4 week study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007; 22: 363–370.
- 31.** Loebel AD, Khanna S, Rajadhyaksha S, et al. Ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: a 52-week, open-label continuation study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(9): 1333–1338.
- 32.** Ritsner MS, Yorkov V, Ratner Y, et al. The effectiveness of ziprasidone in treating impaired quality of life in schizophrenia: a 12-month, open-label, flexible-dose, naturalistic observational study of patients undergoing usual care. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(7): 1470–1477.
- 33.** Simpson GM, Weiden P, Pigott T, et al. Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1535–1538.
- 34.** Addington DEN, Pantelis C, Dineen M, et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder. An 8-week, double-blind, multicenter trial. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 1624–1633.
- 35.** Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, 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(10): 1837–1847.
- 36.** Hirsch SR, Kissling W, Bäuml J, et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(6): 516–523.
- 37.** Arato M, O'Connor R, Meltzer HY, et al. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17(5): 207–215.
- 38.** Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20(5): 491–505.
- 39.** Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, et al. Ziprasidone 40 mg and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder. A 4-week placebo controlled trial. *Psychopharmacology*. 1998; 140: 173–184.
- 40.** Goff DC, Posever T, Herz L, et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18(4): 296–304.
- 41.** Bowden CL, Vieta E, Ice KS, et al. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(2): 130–137.
- 42.** Stahl S, Lombardo I, Loebel A, et al. Efficacy of ziprasidone in dysphoric mania: pooled analysis of two double-blind studies. *J Affect Disord*. 2010; 122(1–2): 39–45.
- 43.** Keck PE Jr, Versiani M, Warrington L, et al. Long-term safety and efficacy of ziprasidone in subpopulations of patients with bipolar mania. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(6): 844–851.
- 44.** Biederman J, Mick E, Spencer T, et al. A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007; 9(8): 888–894.
- 45.** Warrington L, Lombardo I, Loebel A, et al. Ziprasidone for the treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2007; 21(10): 835–849.
- 46.** Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, et al. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 25(4): 301–310.
- 47.** Weisler R, Warrington L, Dunn J. Adjunctive ziprasidone in bipolar mania: Short- and long-term data. *Biol Psychiatry*. 2004; 55(suppl 1): 43S–148.
- 48.** Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 741–748.
- 49.** Guy W. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology*: Publication ADM 76-338. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare 1976: 218–222.
- 50.** Young RC, Bigs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978; 133: 429–435.
- 51.** Montgomery SA, Asberg M. A new depression rating scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatr*. 1979; 134: 382–389.
- 52.** International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and associations (IFPMA). *Medical dictionary for regulatory affairs*, MedDRA V 8.0, 2005.
- 53.** Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech, et al. The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs, and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1987; 76(Suppl. 334): 1–100.
- 54.** Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962; 10: 799–781.

55. Addington D, Addington T, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1993; 22: 39–44.
56. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB, 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.
57. Ketter TA, Agid O, Kapur S, Loebel A, Siu CO, Romano SJ. Rapid antipsychotic response with ziprasidone predicts subsequent acute manic/mixed episode remission. *J Psychiatr Res*. 2010; 44(1): 8–14.
58. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 509–516.
59. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353(12): 1209–1223.
60. Citrome L, Yang R, Glue P, et al. Effects of ziprasidone dose on all-cause discontinuation rates in acute schizophrenia and schizoaffective disorder: A post-hoc analysis of 4 fixed-dose randomized clinical trial. *Schizophr Res*. 2009; 111(1): 39–45.
61. Joyce AT, Harrison DJ, Loebel AD, et al. Effect of initial ziprasidone dose on length of therapy in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006; 83(2–3): 285–292.
62. Mullins CD, Shaya FT, Zito JM, et al. Effect of initial ziprasidone dose on treatment persistence in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006; 83(2–3): 277–284.
63. Kapur SJ, Zipursky R, Jones C, et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 514–520.
64. Mamo D, Kapur S, Shammi CM, et al. A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 818–825.
65. Gandelman K, Alderman JA, Glue P, et al. The impact of calories and fat content of meals on oral ziprasidone absorption: a randomized, open-label, cross-over trial. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(1): 58–62.
66. Miceli JJ, Wilner KD, Hansen RA, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 49(Suppl 1): S5–S13.
67. Patel NC, Keck PE Jr. Ziprasidone: efficacy and safety in patients with bipolar disorder. *Expert Rev Neurotherapeutics*. 2006; 6(8): 1129–1138.
68. Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: A review of the clinical trials. *CNS Drug Reviews*. 2007; 13(2): 137–177.
69. Warrington L, Lombardo I, Loebel A, et al. Ziprasidone for the treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2007; 21(10): 835–849.
70. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005; 19(Suppl 1): 1–93.
71. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 596–601.
72. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, et al. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2004; 184: 58–62.
73. Allison DB, Mentore JL, Moonsoeng H, et al. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1686–1696.
74. McIntyre RS, Konarski JZ. Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005; 3: 28–36.
75. Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD, et al. Long-term changes in weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33: 985–994.

MUDr. Jozef Vido

*Psychiatrická nemocnica Philippa Pinela
Malacká cesta 63, 902 18 Pezínok
vido@pnpp.sk*
