

Uwagi o praktycznym zastosowaniu ziprasidonu w schizofrenii

Practical aspects of the use of ziprasidone in schizophrenia

Daria Ochędzan, Marek Jarema

III Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

Summary

Ziprasidone is an atypical antipsychotic with affinity to the D_2 , $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_{1A}$, $5HT_{1B/1D}$ receptors. It is available in both oral and intramuscular forms. It is well absorbed from the digestive tract and its absorption increases after the meal. Ziprasidone is used for the treatment of schizophrenia and bipolar manic states in doses 40-80 mg administered twice a day. The i.m. form should be given 40mg/day only during three days. Ziprasidone shows similar an efficacy toward the positive symptoms as olanzapine. The i.m. form of ziprasidone showed better efficacy toward psychotic symptoms and lower risk for extrapyramidal symptoms than haloperidol. It is well tolerated. The most frequent side-effects are somnolence, nausea, and dyspepsia. The risk for metabolic side-effects was low. In some patients treated with ziprasidone, the prolongation of the QTc was noted.

Słowa kluczowe: ziprasidon, skuteczność, tolerancja, zmiana leku

Key words: ziprasidone, efficacy, tolerability, antipsychotic switch

Wstęp

Atypowe neuroleptyki różnią się od leków klasycznych profilem farmakologicznym, mają mniejsze powinowactwo do receptorów dopaminowych D_2 i wykazują też powinowactwo do receptorów serotoninowych i noradrenergicznych. Jednak stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji także niesie za sobą ryzyko objawów niepożądanych. W niniejszej pracy omówiono zastosowanie kliniczne ziprasidonu – atypowego neuroleptyku o specyficznym profilu farmakologicznym i udowodnionej skuteczności w kontroli objawów pozytywnych i negatywnych. Praca ma charakter poglądowy, dokonano przeglądu piśmiennictwa naukowego.

Profil farmakologiczny

Ziprasidon jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym o profilu receptorowym odróżniającym go od innych neuroleptyków atypowych. Wykazuje wysokie powi-

nowactwo do receptorów zarówno serotoniny 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT_{1A}, 5HT_{1B/1D} jak i dopaminowych D₂, D₃. Powinowactwo do receptorów 5HT_{2A} jest wyższe niż dla olanzapiny, kwetiapiny, kłozapiny i haloperidolu. Klinicznie, wyższy stosunek 5HT_{2A}/D₂ skutkuje lepszą kontrolą objawów negatywnych i niższym ryzykiem występowania objawów niepożądanych, takich jak EPS. Ziprasidon wykazuje również najwyższe spośród innych neuroleptyków powinowactwo do receptora 5HT_{1A}. Antagonizm receptorów 5HT_{1A} w połączeniu z antagonizmem receptorów dopaminowych D₂ wpływa na zmniejszenie się częstości występowania niepożądanych objawów ruchowych, redukcję objawów negatywnych i kontrolę takich objawów, jak lęk, wrogość, depresja.

Ziprasidon wykazuje najwyższe spośród LPIIG powinowactwo do receptora 5HT_{1B/1D} i jest ono podobne do powinowactwa do receptora D₂. Ziprasidon powoduje hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i norepinefryny, a ta aktywność jest podobna do aktywności leków przeciwdepresyjnych, takich jak imipramina i amitryptylina. Ma niższe powinowactwo do receptorów α₁-adrenergicznych w porównaniu z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Skutkuje to klinicznie mniejszym prawdopodobieństwem występowania hipotonii ortostatycznej i sedacji. Mniejsze jest jego powinowactwo do receptorów muskarynowych M₁ i histaminowych H₁. Olanzapina, kwetiapina i kłozapina wykazują wyższe powinowactwo do receptorów H₁ i M₁ w porównaniu z D₂. Niższe powinowactwo do receptorów muskarynowych skutkuje klinicznie mniejszą podatnością na występowanie antycholinergicznym objawów niepożądanych, takich jak deficyty poznawcze, a także objawy gastryczne. Niższe powinowactwo do receptorów H₁ jest odpowiedzialne za brak przyrostu masy ciała w porównaniu z przyrostem w trakcie terapii innymi atypowymi neuroleptykami [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Tabela 1. Powinowactwo receptorowe wybranych leków przeciwpsychotycznych

Receptor	ziprasidon	risperidon	olanzapina	kwetiapina	kłozapina	haloperidol
D ₂	8,5	8,67	7,69	6,75	6,87	8,87
D ₃	8,14	8,02	7,35	6,50	6,62	8,61
5-HT _{1a}	8,60	6,68	5,69	6,64	6,85	5,44
5-HT _{1B/1D}	8,69	6,76	6,28	< 5,29	5,77	< 5,30
5-HT _{2a}	9,41	9,54	8,49	6,66	8,05	6,91
5-HT _{2c}	9,14	7,98	7,99	5,85	7,76	5,33
Alfa ₁ -adrenoreceptor	7,88	8,86	7,26	7,83	8,40	8,33
H ₁	7,33	7,73	8,56	8,06	8,74	6,36
M ₁	5,29	5,55	8,33	6,99	8,74	5,80

(wg Schmidt i wsp. [2])

Farmakokinetyka ziprasidonu

Absorpcja

Ziprasidon jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając najwyższe stężenie w osoczu po 6–8 godzinach. Całkowita biodostępność dawki 20 mg podanej

w trakcie posiłku wynosiła prawie 60%. Wykazano, że absorpcja leku wzrasta nawet dwukrotnie, gdy jest on przyjmowany w trakcie posiłku. Biodostępność po podaniu domięśniowym wynosi 100%. Lek osiąga najwyższe stężenie w osoczu już po 30–60 minutach. Czas półtrwania ziprasidonu wynosi 6,6 godziny.

Dystrybucja

Ziprasidon wiąże się z białkami osocza w powyżej 99%, głównie z albuminami i alfa 1-glikoproteiną. Objętość dystrybucji wynosi 1,1 L/kg. W badaniu *in vitro* wykazano, że wiązanie ziprasidonu z białkami osocza nie zmienia się w obecności warfaryny czy propranololu (dwa leki silnie wiążące się z białkami osocza).

Metabolizm

Ziprasidon jest wysoce metabolizowany w wątrobie, z jedynie 5% wydalaniem w formie niezmienionej (1% z moczem, 4% z kałem). Istnieją dwa główne szlaki metaboliczne, w których biorą udział oksydaza aldehydowa i izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. Oksydaza cytochromowa jest odpowiedzialna za 2/3 metabolizmu. Powoduje redukcję ziprasidonu do dihydroziprasidonu, który następnie ulega metylacji do sulfotlenku S-metylodihydroziprasidonu, wydalanego z kałem. Za 1/3 metabolizmu odpowiedzialny jest CYP3A4, który prowadzi dwie drogi metaboliczne. Powoduje S-oksydację ziprasidonu do sulfotlenku ziprasidonu, który ulega bezpośrednio przemianom do sulfotlenku BITP (benzoizotiazol) lub ulega oksydacji do sulfonu ziprasidonu, a następnie do sulfonu BITP. Druga droga prowadzona przez CYP3A4 powoduje N-dealkilację ziprasidonu do BITP, który następnie ulega oksydacji do sulfotlenku BITP. Istnieją cztery główne produkty metabolizmu ziprasidonu: sulfotlenek BITP, sulfon BITP, sulfotlenek ziprasidonu i S-metylodihydroziprasidon. Pomimo tego, że metabolizm i eliminacja ziprasidonu w postaci domięśniowej nie była szczególnie badana, nie ma podejrzeń, że podanie leku w tej formie zmienia drogi metaboliczne. Interakcje ziprasidonu z innymi lekami zostały opisane poniżej [8].

Czynniki mające wpływ na farmakokinetykę ziprasidonu:

Wiek i płeć

Nie wykazano różnic w farmakokinetyce ziprasidonu pomiędzy kobietami a mężczyznami, a także pomiędzy osobami starszymi (> 65 r.ż.) a młodszymi (18–45 lat). W związku z powyższym nie zaleca się modyfikacji dawki ze względu na płeć i wiek. Ziprasidon w postaci domięśniowej nie jest zalecany u osób starszych, powyżej 65 r.ż., ze względu na niedostateczną liczbę badań tej grupy pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem stosowanie leków przeciwpsychotycznych zwiększa ryzyko zgonu. Ziprasidon nie jest wskazany w tej grupie pacjentów.

Rasa

Nie wykazano istotnych klinicznie, zależnych od rasy, różnic w farmakokinetyce ziprasidonu. Modyfikacja dawki w odniesieniu do rasy nie jest zalecana.

Palenie tytoniu

Palenie tytoniu nie ma wpływu na metabolizm ziprasidonu. Badania wykazały, że nie ma znaczących różnic w farmakokinetyce ziprasidonu między osobami palącymi a niepalącymi.

Niewydolność nerek

Ze względu na to, że ziprasidon jest w dużym stopniu metabolizowany, mniej niż 1% tego leku jest wydalane przez nerki w formie niezmienionej. W związku z tym niewydolność nerek nie ma dużego wpływu na farmakokinetykę ziprasidonu. Nie jest wymagana korekta dawki w przypadku niewydolności nerek. Ziprasidon nie ulega eliminacji podczas hemodializy.

Nie ma dokładnych danych dotyczących stosowania ziprasidonu w formie i.m. u osób z niewydolnością nerek, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku w formie domięśniowej.

Niewydolność wątroby

Ziprasidon jest metabolizowany w wątrobie. Wykazano, że w umiarkowanej niewydolności wątroby stężenie leku w surowicy jest wyższe o 30%, a czas półtrwania dłuższy o 2 godziny w porównaniu z osobami zdrowymi. U osób z niewydolnością wątroby zalecane są niższe dawki leku niż u osób zdrowych.

Interakcje z innymi lekami

W badaniach *in vitro* wykazano, że ziprasidon wywiera niewielki efekt hamujący enzymy CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, w związku z tym możliwa jest interakcja z lekami metabolizowanymi przez te enzymy. Karbamazepina jest induktorem CYP3A4; podawanie 200 mg tego leku przez 21 dni jednocześnie z ziprasidonem spowodowało spadek o 35% stężenia ziprasidonu. Efekt ten może być większy przy wyższych dawkach karbamazepiny.

Ketokonazol jest inhibitorem CYP3A4; w dawce 400 mg podawanej przez 5 dni spowodował wzrost stężenia ziprasidonu o 35%–40% [9, 10].

Ziprasidon w dawce 40 mg/d. podawany z litem w dawce 450 mg/d. przez 7 dni nie spowodował zmiany stężenia litu i nie miał wpływu na jego przesączanie nerkowe [11].

Istnieją dowody, że połączenie inhibitorów MAOI i ziprasidonu może być niepożądane ze względu na hamowanie wychwytu zwrotnego katecholamin, co może skutkować nadciśnieniem. Zalecane jest stosowanie innych leków przeciwdepresyjnych podczas leczenia ziprasidonem [11].

Ziprasidon może działać antagonistycznie względem lewodopy, agonisty dopaminy.

Badania nad farmakokinetyką i farmakodynamiką ziprasidonu stosowanego łącznie z lekami wydłużającymi QTc nie były przeprowadzane. Nie można jednak wykluczyć efektu sumującego podczas jednoczesnego stosowania ziprasidonu i leków

wydłużających odstęp QTc. Dlatego nie powinno się podawać ziprasidonu z lekami wydłużającymi odstęp QTc [10].

Wskazania do stosowania ziprasidonu

Ziprasidon jest zalecany w leczeniu schizofrenii oraz epizodów maniakalnych lub mieszanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Najnowsze badania wskazują, że ziprasidon jest skuteczny jako lek wspomagający w profilaktyce epizodów maniakalnych i depresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej [12]. Jest refundowany w Polsce jedynie u pacjentów chorych na schizofrenię.

Postać doustna: Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg dwa razy dziennie podczas posiłków. Dawkę można skorygować na podstawie indywidualnego stanu klinicznego do maksymalnej dawki 80 mg dwa razy na dobę. Jeżeli istnieją wskazania, dawkę 160 mg/dobę można osiągnąć już w trzecim dniu leczenia.

Postać domięśniowa: Stosowana jest u pacjentów szczególnie pobudzonych, u których wskazana jest ze względu na brak współpracy ze strony pacjenta. Postać domięśniową podaje się przez 3 dni; nie było dłuższych badań z zastosowaniem tej postaci leku. Początkową dawką jest 10 mg. Można podawać kolejne dawki 10 mg w odstępie 2 h lub 20 mg w odstępie przynajmniej 4 h, jeżeli istnieją wskazania kliniczne. Maksymalna dawka dobową ziprasidonu i.m. wynosi 40 mg. Po trzydniowej kuracji tym lekiem w postaci pozajelitowej można przejść na leczenie doustne. Podaje się 40 mg dwa razy na dobę przez 1–2 dni, a następnie od trzeciego dnia można zwiększyć dawkę do 160 mg/dobę.

W badaniach porównawczych z haloperidolem i.m. ziprasidon wykazywał się lepszą tolerancją, mniejszym nasileniem objawów pozapiramidowych i znaczącą klinicznie poprawą w zakresie skali BPRS, CGI.

Przeciwwskazania

Ziprasidon jest przeciwwskazany u osób, u których jest znana nadwrażliwość na ten lek. Nie jest wskazany u osób z przebytymi poważnymi schorzeniami układu krążenia, np. z wydłużeniem QTc, niedawno przebyłym zawałem serca, niewyrównaną niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca.

Leczenie ziprasidonem nie powinno być kontynuowane w przypadku wystąpienia wydłużenia QT > 500 ms. Nie powinien być stosowany jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT. Ziprasidon może być stosowany w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko uszkodzenia płodu. Karmienie piersią: nie wiadomo, czy ziprasidon i jego metabolity przenikają do mleka matki, w związku z tym kobiety przyjmujące ziprasidon nie powinny karmić piersią.

Ziprasidon nie został zarejestrowany u pacjentów poniżej 18 roku życia. Bezpieczeństwo i efektywność u tych pacjentów psychiatrycznych nie były badane.

U pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otepieniem stosowanie leków przeciwpsychotycznych zwiększa ryzyko zgonu. Ziprasidon nie jest zalecany

w tej grupie chorych. Ziprasidon w postaci domięśniowej nie jest zalecany u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Objawy niepożądane

Ziprasidon jest lekiem dobrze tolerowanym, całkowita liczba osób, u których wystąpiły objawy niepożądane, była podobna w grupie przyjmującej 80 mg ziprasidonu, 160 mg ziprasidonu i placebo [7].

Tabela 2. **Objawy niepożądane podczas leczenia ziprasidonem w dawce 160 mg/dobę i 80 mg/dobę w porównaniu z placebo**

Objaw niepożądany	Placebo	Ziprasidon 80 mg/d.	Ziprasidon 160 mg/d.
Jakikolwiek objaw niepożądany	86%	87%	89%
Ból głowy	33%	17%	31%
Ból brzucha	5%	3%	10%
Wymioty	15%	11%	6%
Dyspepsja	9%	9%	14%
Nudności	9%	14%	7%
Suchość w ustach	4%	4%	13%
Zawroty głowy	9%	9%	17%
Pobudzenie	11%	10%	9%
Bezsennosc	14%	12%	12%
Senność	5%	19%	19%
Akatzja	7%	14%	13%

(wg. Daniel i wsp. [7])

Niektóre objawy niepożądane występują częściej podczas terapii ziprasidonem. Częstym objawem jest senność. Ziprasidon 80 mg/d. odpowiadał za częściej występujące nudności niż w grupie z placebo. W dawce 160 mg/d. był związany z wyższym ryzykiem dyspepsji [7].

Objawy pozapiramidowe (EPS)

Badania kliniczne wykazały małe niebezpieczeństwo wywoływania przez ziprasidon EPS i okazało się ono porównywalne do efektów ubocznych podawania placebo. Objawy EPS pojawiały się częściej w trakcie terapii 160 mg/d. i u pacjentów szczególnie podatnych. Ziprasidon w postaci domięśniowej wykazał mniejsze niebezpieczeństwo wywołania EPS niż haloperidol i.m. [3, 9, 11].

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Żaden z pacjentów nie zrezygnował z terapii ziprasidonem z powodu nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Nie zaobserwowano agranulocytozy. Eozynofilia była wyższa w grupie pacjentów leczonych 160 mg/d. niż placebo; cholesterolemia i zwiększona liczba białych krwinek w moczu była wyższa w grupie przyjmującej ziprasidon 80 mg/d. [7].

Hiperprolaktynemia

Ziprasidon, tak jak inne leki powodujące antagonizm receptorów dopaminowych D₂, powoduje wzrost poziomu prolaktyny. W 6-tygodniowym badaniu porównawczym ziprasidonu i.m. i haloperidolu i.m. wykazano znaczące różnice w wywieraniu wpływu na wzrost stężenia prolaktyny. Zaobserwowano wzrost poziomu prolaktyny (powyżej 120% normy) u 65% leczonych haloperidolem i 25% leczonych ziprasidonem [9].

Ortostatyczne spadki ciśnienia

Ziprasidon może spowodować ortostatyczne spadki ciśnienia, występujące razem z tachykardią i zawrotami głowy, zwłaszcza na początku leczenia przy zwiększaniu dawki leku. Jest to związane z antagonistycznym wpływem na receptory alfa₁-adrenergiczne [11].

Zmiany w odstępie QTc

Ziprasidon wydłuża odstęp QTc w sposób łagodny do umiarkowanego, rzadko powoduje wydłużenie QTc > 500 ms (0,06% ziprasidon vs 0,23% placebo) (Weiden i wsp. [11]). Ziprasidon wykazuje większe wydłużenie QTc (średnio o 20,3 ms) od haloperidolu (4,7 ms), olanzapiny (6,8 ms), kwetiapiny (14,5 ms), risperidonu (11,6 ms), ale mniejsze niż wydłużenie przez tioridazynę (35,6 ms). Zalecane jest wykonanie badania EKG w sytuacjach, gdy pacjent miał zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym [11].

Według zaleceń konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii [13], w przypadku leczenia ziprasidonem należy zebrać:

- wywiad w kierunku objawów pozapiramidowych – w razie wystąpienia objawów pozapiramidowych konieczne jest zmniejszenie dawki ziprasidonu, dołączenie leku korygującego (biperiden, pridinol), w razie nasilonych i uporczywych objawów pozapiramidowych – zmiana leku na inny, o mniejszym potencjale wywoływania tych objawów (olanzapina, kwetiapina, aripiprazol);
- wywiad w kierunku chorób układu krążenia, szczególnie zaburzeń rytmu serca – trzeba oznaczyć stężenia elektrolitów (K, Mg); w razie wystąpienia objawów zaburzeń rytmu serca lub innych ze strony układu krążenia, konieczne jest wykonanie badania EKG i konsultacja lekarza internisty/kardiologa – w takich przypadkach należy rozważyć odstawienie leku i zmianę na lek przeciwpsychotyczny o niskim potencjale wywoływania zaburzeń ze strony układu krążenia (aripiprazol, olanzapina, kwetiapina).

Badania wykazały podobny wpływ na wydłużenie QTc haloperidolu i.m. i ziprasidonu i.m. Po pierwszej iniekcji wynosiło ono 4,6 ms dla ziprasidonu i 6,0 ms dla haloperidolu, po drugiej – 12,8 ms dla ziprasidonu i 14,7 ms dla haloperidolu [14].

W badaniu porównawczym z olanzapiną zaobserwowano wydłużenie QTc o 6,08 ms dla ziprasidonu i 0,52 dla olanzapiny [5].

Zaburzenia metaboliczne

Zaburzenia metaboliczne, w szczególności wzrost masy ciała, są ściśle związane z przyjmowaniem wielu leków psychiatrycznych, takich jak np. leki przeciwdepresyjne, stabilizatory nastroju, leki przeciwpsychotyczne. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPIIG) są związane ze znaczącym wzrostem masy ciała, insulinoopornością i wpływem na profil lipidowy.

Tabela 3. Wpływ LPIIG na zaburzenia metaboliczne

Lek	Wzrost masy ciała	Ryzyko cukrzycy	Pogorszenie lipidogramu
Klozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidon	++	±	±
Kwetiapina	++	±	±
Aripiprazol	+/-	-	-
Ziprasidon	+/-	-	-

(wg American Diabetes Association z 2007 r.)

+ – wywiera wpływ; - – nie wywiera wpływu; ± – wyniki niejasne

Masa ciała. Generalnie większość LPIIG powoduje wzrost masy ciała w ciągu pierwszych 4–12 tygodni leczenia. Po tym czasie następuje stabilizacja wagi. Klozapina i olanzapina powodują wzrost wagi nawet po tym okresie. Wyniki metaanalizy wykazały wzrost masy ciała o 4,45 kg w trakcie kuracji klozapiną, 4,15 kg olanzapiną, 2,10 kg risperidonem i 0,04 kg ziprasidonem. Amisulprid, aripiprazol i ziprasidon wykazały najmniejszy wzrost masy ciała spośród innych neuroleptyków [15].

Cukrzyca. Wiele badań klinicznych wykazało początek cukrzycy lub pogorszenie się jej kontroli u pacjentów ze schizofrenią, po zastosowaniu w ich leczeniu atypowych neuroleptyków. Wzrost stężenia glukozy pojawił się w ciągu kilku tygodni od włączenia do leczenia niektórych LPIIG i w niektórych przypadkach nastąpiło unormowanie stężenia glukozy po odstawieniu leku. Największe ryzyko wystąpienia cukrzycy stwierdzono u pacjentów przyjmujących klozapinę i olanzapinę. Risperidon i kwetiapina mają umiarkowany wpływ na wzrost poziomu glukozy we krwi, natomiast ziprasidon, aripiprazol i amisulprid nie mają wpływu na wzrost ryzyka występowania cukrzycy w trakcie terapii tymi lekami [15, 16, 17, 18, 19].

Dyslipidemia. Wykazano zależność między poziomem lipidów w surowicy krwi a przyjmowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych. Zmiana w zakre-

sie lipidogramu jest proporcjonalna do zmiany masy ciała. Klozapina i olanzapina, które wywierają największy wpływ na masę ciała, wywołują też najwyższy wzrost poziomu LDL, całkowitego cholesterolu, trójglicerydów, a także obniżenie poziomu HDL. Risperidon i kwetiapina wydają się mieć umiarkowany wpływ na lipidogram. Aripiprazol i ziprasidon nie wykazały niekorzystnego wpływu na poziom lipidów w surowicy [18].

W pierwszej fazie badania CATIE ziprasidon był jedynym lekiem związanym z korzystnym wpływem na masę ciała i parametry metaboliczne; w drugiej fazie, u pacjentów, którzy nie ukończyli fazy 1, wykazano obniżenie się poziomu całkowitego cholesterolu i trójglicerydów, gdy zostali oni przestawieni na ziprasidon czy risperidon, w przeciwieństwie do pacjentów przestawionych na olanzapinę czy kwetiapinę [20, 21].

Ocena skuteczności

Skuteczność ziprasidonu była oceniana w badaniach porównawczych m.in. z placebo, haloperidolem, aripiprazolem, olanzapiną. Do oceny psychopatologii stosowano skale BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), CGI (Clinical Global Impression). W 6-tygodniowym porównawczym badaniu ziprasidonu 80 mg/d., 160 mg/d. i placebo wykazano znaczącą statystycznie skuteczność ziprasidonu w obu stosowanych dawkach. Nastąpiła poprawa w zakresie funkcjonowania, objawów pozytywnych i negatywnych. W skali PANSS poprawa była znacząca klinicznie i wynosiła: placebo 17,6%, ziprasidon 160 mg/d. 31,1%, 80 mg/d. 28,8%; w skali CGI: dla placebo 26,1%, ziprasidon 160 mg/d. 42,7%, 80 mg/d. 32,7% [7].

W 4-tygodniowym badaniu porównawczym z aripiprazolem wykazano podobną poprawę w zakresie skali PANSS, CGI; nie wykazano znaczących różnic [22].

Podczas 6-tygodniowego leczenia pacjentów ziprasidonem i olanzapiną wykazano porównywalną skuteczność obu leków. Oba leki spowodowały poprawę w skalach BPRS, CGI, PANSS. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy tymi neuroleptykami w zakresie kontroli objawów schizofrenii [5].

Ziprasidon w postaci domięśniowej wykazał poprawę w skali PANSS zależną od dawki (20 mg vs 2 mg). Znacząca poprawa nastąpiła już po 4 h od pierwszej iniekcji 20 mg ziprasidonu [4, 23]. Wykazano znaczącą różnicę w poprawie w zakresie BPRS, CGI między ziprasidonem i.m. a haloperidolem i.m. Także po przejściu z dawkowania pozajelitowego na doustne zaobserwowano większą skuteczność w przypadku ziprasidonu [3, 9].

Zamiana innego neuroleptyku na ziprasidon

Zamiana jednego neuroleptyku na drugi w trakcie leczenia schizofrenii może być niezbędna przy braku poprawy stanu klinicznego czy obecności działań niepożądanych.

W przypadku cukrzycy, nadwagi, dyslipidemii zaleca się zmianę na lek nie wywierający wpływu na te zaburzenia, np. ziprasidon, aripiprazol, amisulprid. Zmianę

innego leku przeciwpsychotycznego na ziprasidon najczęściej przeprowadza się w sposób typowy, tj. powoli zmniejszając dawkę leku dotychczasowego i powoli zwiększając dawkę ziprasidonu. W 6-tygodniowym badaniu efektów zamiany olanzapiny, risperidonu lub klasycznego neuroleptyku na ziprasidon wykazano mniejszą częstość objawów niepożądanych w postaci zaburzeń ruchowych i poprawę w zakresie skali Simpson-Angus u pacjentów po zmianie risperidonu i typowego neuroleptyku na ziprasidon. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie tej skali u pacjentów przyjmujących wcześniej olanzapinę [24].

Odnotowano znaczący spadek masy ciała u pacjentów przestawionych z olanzapiny na ziprasidon (-1,8 kg); mniejsza różnica występowała u pacjentów przestawionych z risperidonu (-0,9 kg) na ziprasidon. Nie wykazano istotnych zmian masy ciała u pacjentów leczonych wcześniej klasycznymi neuroleptykami po zmianie ich na ziprasidon [24, 15].

Skuteczność leczenia była oceniana w skali PANSS i CGI. Wykazano poprawę w zakresie objawów pozytywnych u pacjentów przestawionych na ziprasidon z olanzapiny i typowego neuroleptyku; nie było statystycznej poprawy w przypadku zmiany risperidonu na ziprasidon. W zakresie objawów negatywnych zaobserwowano poprawę we wszystkich trzech grupach przestawionych na ziprasidon [24, 6].

W badaniach długoterminowych (1 rok), po zmianie leczenia na ziprasidon (mediana dawki 120 mg dziennie), dowiedziono jego skuteczności zarówno wobec objawów pozytywnych, jak i negatywnych. Lek był dobrze tolerowany, a chorzy wykazali istotną poprawę parametrów metabolicznych oraz niepożądanych objawów motorycznych [25].

W długoterminowym badaniu (196 tyg.) skuteczności leczenia ziprasidonem, w porównaniu z haloperidolem, stwierdzono, że szansa na uzyskanie remisji była większa u leczonych ziprasidonem (51%) niż haloperidolem (40%). Pacjenci leczeni ziprasidonem w dawkach 80–160 mg dziennie wykazywali stopniową poprawę stanu zdrowia oraz jakości życia; obserwowano też tendencję do poprawiania się ich funkcjonowania, w porównaniu z pacjentami leczonymi haloperidolem [26].

Замечания о практическом применении zipрасидона при шизофрении

Содержание

Zipрасидон принадлежит к атипичным противопсихотическим лекарствам, обладающим высоким сродством с рецепторами D_2 , $5HT_{2a}$, $5HT_{2c}$, $5HT_{1a}$, $5HT_{1b/1d}$. Лекарство доступно в пероральной форме и внутримышечной. Внутримышечная форма лекарства является альтернативой у пациентов с тяжелыми психотическими симптомами и сильным возбуждением, у которых невозможна пероральная терапия. Препарат хорошо поглощается при пероральном применении, абсорбция возрастает после введения лекарства во время приема пищи. Zipрасидон может применяться при лечении шизофрении, а также маниакальных эпизодах и смешанных в течение аффективной двухполюсной болезни в дозах 40–80 мг, 2 раза в сутки. При внутримышечном применении максимальная доза 40 мг/сутки до трех очередных дней. Zipрасидон имеет сходную с оланзапином эффективность при позитивных и негативных болезненных симптомах. Препарат м.и. показал большую эффективность в сравнение с галоперидолом, в случае психотических симптомов и меньшую частоту появления побочных явлений, в том и EPS. Zipрасидон обладает большой толерантностью. К наиболее частым

побочным симптомам относятся сонливость, тошнота, диспепсия. Лечение этим лекарством связано с низким риском побочных симптомов метаболического характера. У некоторых больных леченных этим лекарством отмечено более длительное время, промежутка QTc.

Anmerkungen zur praktischen Anwendung von Ziprasidon in Schizophrenie

Zusammenfassung

Ziprasidon gehört zu den atypischen Antipsychotika. Es besteht eine hohe Verwandtschaft mit den Rezeptoren D₂, 5HT_{2A}, 6HT_{2C}, 5HT_{1A}, 5HT_{1B/1D}. Das Medikament wird peroral oder intramuskulär eingesetzt. Die intramuskulären Spritzen sind eine Alternative bei den Patienten mit intensiven psychotischen Symptomen und Erregungszuständen, bei denen es unmöglich ist, das Medikament oral einzunehmen. Die Resorption nach der oralen Gabe ist gut, die Absorption nach der oralen Einnahme ist hoch, wenn sie gleichzeitig mit Nahrungsaufnahme gekoppelt ist.

Es hat eine Anwendung bei der Behandlung der Schizophrenie, manischen und gemischten Episoden im Verlauf der zweipoligen affektiven Krankheit in der Dosis von 40-80mg zweimal am Tag. Intramuskulär sind es entsprechend maximal 40 mg/Tag bis zu den folgenden drei Tagen.

Ziprasidon hat eine ähnliche Wirksamkeit in der Behandlung der positiven und negativen Symptomen wie Olanzapin. Ziprasidon hat u.a. eine höhere Wirksamkeit in der Behandlung der psychotischen Symptomen gezeigt als Haloperidol und eine geringere Häufigkeit der unerwünschten Symptomen, darunter EPS. Ziprasidon ist ein gut verträgliches Medikament. Zu den häufigsten unerwünschten Symptomen gehören Schläfrigkeit, Übelkeit und Dyspepsie.

Bei der Behandlung mit Ziprasidon gibt es ein kleines Risiko der unerwünschten metabolischen Symptome. Bei manchen Kranken kann Ziprasidon das Qt-Intervall verlängern.

Les remarques pratiques concernant l'application de ziprasidone dans la schizophrénie

Résumé

Ziprasidone est un antipsychotique atypique avec une grande affinité aux récepteurs D₂, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT_{1A}, 5HT_{1B/1D}. On peut l'appliquer oralement et intra muscles. Cette dernière forme est meilleure pour les patients très excités et avec les symptômes psychotiques intensifs. Ziprasidone est aussi bien absorbé dans sa forme orale, son absorption augmente quand il est appliqué durant les repas. Il est appliqué dans la schizophrénie, dans les épisodes de manie bipolaire – les doses journalières 40-80 mg, deux fois par jour. Dans sa forme intra muscles – 40 mg par jour durant 3 jours successifs.

L'efficacité de ziprasidone ressemble à celle d'olanzapine s'il s'agit des symptômes positifs et négatifs. Il est plus efficace que haloperidol s'il s'agit des symptômes psychotiques et il cause moins des effets indésirables tels qu'EPS. Il est bien toléré, parfois il cause la somnolence, la dyspepsie, la nausée. La thérapie de ziprasidone rarement entraîne les effets métaboliques indésirables. Parfois chez certains patients on note la prolongation d'QTc.

Piśmiennictwo

1. Stahl SM, Shayegan DK. *The psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 6–12.
2. Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR, Zorn SH. *Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile*. Eur. J. Pharmacol. 2001; 425: 197–201.
3. Brook S, Lucey JV, Gunn KP. *Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis*. J. Clin. Psychiatry 2000; 61: 933–941.
4. Agid O, Kapur S, Warrington L, Loebel A, Siu C. *Early onset of antipsychotic response in the treatment of acutely agitated patients with psychotic disorders* Schizophr. Res. 2008.

5. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu C. *Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprazidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 1837–1847.
6. Loebel A, Siu C, Romano S. *Improvement in prosocial functioning after a switch to ziprazidone treatment*. *CNS Spectr.* 2004; 9: 357–364.
7. Daniel DG, Zimbrotff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M and the Ziprazidone Study Group. *Ziprazidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial*. *Neuropsychopharmacol.* 1999; 20: 491–505.
8. Beedham C, Miceli JJ, Obach RS. *Ziprazidone metabolism, aldehyde oxidase, and clinical implications*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23: 229–232.
9. Brook S, Walden J, Benattia I, Siu CO, Romano SJ. *Ziprazidone and haloperidol in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: comparison of intramuscular and oral formulations in a 6-week, randomized, blinded-assessment study*. *Psychopharmacol.* 2005; 178: 514–523.
10. Conley RR, Kelly DL. *Drug-drug interactions associated with second-generation antipsychotics: considerations for clinicians and patients*. *Psychopharmacol. Bull.* 2007; 40: 77–91.
11. Weiden PJ, Iqbal N, Mendelowitz AJ, Tandon R, Zimbrotff DL, Ross R. *Best clinical practice with ziprazidone: update after one year of experience*. *J. Psychiatr. Pract.* 2002; 8: 81–97.
12. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Millev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F: *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorder (ISBD) – collaborative update of CANMAT guidelines for management of patients with bipolar disorder*. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 225–255.
13. Jarema M. *Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji*. *Psychiatr. Pol.* 2008; 42: 969–977.
14. Citrome L. *Comparison of intramuscular ziprazidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation: a quantitative review of efficacy and safety*. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 1876–1885.
15. Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, Patsch JR, Edenbichler CF. *Metabolic side effects of antipsychotic medication*. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 1356–1370.
16. Winkel R, de Hert M, Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. *Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods*. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 1493–1500.
17. De Hert M, Eyck D, de Nayer A. *Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 21: 11–15.
18. De Nayer A, de Hert M, Scheen A, van Gaal L, Peuskens J. *Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics*. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2005; 9: 130–137.
19. *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.
20. Buckley PF, Correl CU. *Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management*. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69: 4–17.

21. Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD, Yang R, Lebovitz HE. *Long-term changes in weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone*. *Neuropsychopharmacol.* 2007; 1–10.
22. Zimbroff D, Warrington L, Loebel A, Yang R, Siu C. *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.
23. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. *Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial*. *Psychopharmacol.* 2001; 155: 128–134.
24. Weiden PJ, Simpson GM, Potkin SG, O'Sullivan RL. *Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia*. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 580–588.
25. Simpson GM, O'Gorman CJ, Loebel A, Yang R. *Long-term improvement in efficacy and safety after switching to ziprasidone in stable outpatients with schizophrenia*. *CNS Spectr.* 2008; 13: 898–905.
26. Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD, Warrington LE, Watsky EJ, Siu CO. *Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; 7: 1–16.

Adres: Daria Ochędzan
III Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 29.05.2009
Zrecenzowano: 1.06.2010
Otrzymano po poprawie: 26.08.2010
Przyjęto do druku: 10.09.2010

ZAPRASZAMY DO ODWIEDZANIA STRON INTERNETOWYCH
NASZYCH CZASOPISM:

Psychiatria Polska: www.psychiatriapolska.pl

Archives of Psychiatry and Psychotherapy: www.archivespp.pl

Psychoterapia: www.psychoterapiaptp.pl

oraz strony czasopisma internetowego:

Psychiatria i Psychoterapia: www.psychiatriapsychoterapia.pl

Na wszystkich wymienionych stronach znajdziecie Państwo **bezpłatny dostęp do pełnych tekstów artykułów z bieżących numerów** wszystkich naszych czasopism oraz **stałe powiększany zbiór numerów archiwalnych** z opcjami przeszukiwania zasobów.

**Komitet Redakcyjno-Wydawniczy
Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego**