

KARDIOVASKULÁRNE A METABOLICKÉ NEŽIADUCE ÚČINKY ANTIPSYCHOTÍK II. GENERÁCIE

Dančo D.¹, Grešková J.¹, Petrášová D.²

¹Psychiatrická liečebňa, Nemocnica s poliklinikou sv. Barbory Rožňava, a.s., Rožňava

²Laboratórium výskumných biomodelov UPJŠ LF, Košice

Úvod Antipsychotiká II. generácie predstavujú variabilnú skupinu liečiv. Na základe mechanizmu terapeutického efektu ich diferencujeme do 4 skupín. Jednotlivé antipsychotiká II. generácie pôsobia na rozličné spektrum receptorov. Olanzapín pôsobí minimálne na vnútornú receptorovú aktivitu na dopaminové (D2), 5 – hydroxytryptaminové (5HT₂), a muskarinové (M3) receptory, pričom aripiprazol disponuje parciálnym agonistickým efektom na D2/D3 receptory a antagonistickým efektom na 5HT₂ receptory. Tieto medikamenty predisponujú jedincov k hyperfágii v dôsledku modulácie sekrécie a efektu hormónov (neuropeptid Y, leptín, peptid súvisiaci s agouti), ktoré zabezpečujú koordináciu energetickej homeostázy.

Diskusia U pacientov liečených antipsychotikami II. generácie by sa mal sledovať index telesnej hmotnosti (BMI), laboratórne parametre (glykémia, lipidový profil). K perspektívnym preventívnym intervenciám môžeme zaradiť ordinovanie perorálnych antidiabetik (PAD) (metformín) pri terapii klozapínom či ranitidínu v komedikácii s olanzapínom. Protektívne intervencie zabraňujúce vzniku obezity predstavujú kardinálne priority verejného zdravotníctva. Viac ako tretina dospelých populácie trpí obezitou (BMI viac ako 30). Je však nepochybné, že antipsychotiká II. generácie zo skupiny multireceptorových antagonistov (olanzapín, klozapín) vplyvajú na metabolické zdravie.

Záver Atypické antipsychotiká sú v súčasnosti prvou voľbou pri terapii psychotických porúch. K metabolickým nežiaducim účinkom možno zaradiť obezitu, dyslipidémiu, a inzulinovú rezistenciu a z toho vyplývajúce kardiovaskulárne komplikácie (aIM, ICHS DK, NCMP, artériová hypertenzia) a diabetes mellitus II. typu. Kardinálne je pochopiť mechanizmus vzniku jednotlivých nežiaducich účinkov. Chemická štruktúra a receptorová afinita jednotlivých antipsychotík determinuje ich odlišné nežiaduce účinky.

KLúčové slová: antipsychotiká II. generácie, kardiovaskulárne a metabolické nežiaduce účinky, obezita

Úvod

Žijeme v 21. storočí v dobe, ktorá sa o niekoľko desaťročí bude nazývať érou duševných chorôb. Psychiatria od nepamäti patrila k tabuizovaným medicínskym odborom, no v súčasnosti aj na Slovensku už pomaly prestáva byť návšteva psychiatrickej ambulancie stigmatizáciou. K najfrekvencovanejším duševným poruchám patria anxiózne poruchy, depresie či závislosti od alkoholu. K najzávažnejším a v súčasnosti vedeckou komunitou najviac skloňovaným, patria schizofrénia a demencie [15, 22].

Pri termíne schizofrénia si väčšina ľudí predstaví agresívneho a neusmerniteľného jedinca. Pre schizofréniu sú charakteristické negatívne (anhedónia, emočná inkongruencia), pozitívne (paranoidno-perzekučná bludová symptomatika) symptómy a deteriorácia kognitívnych (gnózia, praxia, fatické a mnestické funkcie) funkcií. Schizofrénia je zvyčajne chronicky sa manifestujúca duševná porucha s častými recidívami, ktorá zásadným spôsobom vplyva na sociálna fungovanie jedinca v spoločnosti. Reprezentuje skupinu psychotických porúch, pre ktoré je charakteristický stav mimo reality [19]. V minulosti ľudia so schizofréniou strávili väčšinu svojho života v psychiatrických liečebniach s terapiou, ktorá pozostávala z inzulinových šokov či frontálnej lobotómie. V súčasnosti popri elektrokonvulzívnej terapii, používame lieky, ktoré nazývame antipsychotiká [14].

Okrem schizofrénie sa tieto medikamenty osvedčili aj pri terapii schizoafektívnej poruchy, bipolárnej afektívnej poruchy a pri behaviorálnych poruchách prameniacych z demencie a alkoholizmu. Preukázaný je aj ich vplyv na kognitívne funkcie (praxia, gnózia, fatické a mnestické funkcie) pri demencii, či na redukciu anxiety pri obsedantno – kompulzívnej poruche [14, 16].

Neuroleptiká sa rozdeľujú do dvoch tried, hoci niektorí odborníci považujú parciálnych agonistov D2/D3 receptorov a antagonistov 5HT_{2A} receptorov (aripiprazol, kariprazín) za antipsychotiká 3. generácie [20]. V roku 1952 bolo na farmaceutický trh uvedené prvé neuroleptikum pod názvom chlorpromazín. Terapeutický efekt chlorpromazínu v klinickej praxi stimuloval vedeckú komunitu k ďalšiemu vývoju medikamentov, teda k skupine liečiv nazývaných antipsychotiká I. generácie (perfenazín, chlorprothixén, haloperidol). Kardinálny mechanizmus terapeutického efektu typických antipsychotík je prostredníctvom antagonizovania dopaminových receptorov typu II. (D2). V dôsledku vedľajších extrapyramidových účinkov (parkinsonizmus, tardívna dyskízia, akatízia), došlo k vývoju chemických zlúčenín tzv. antipsychotík II. generácie (atypické antipsychotiká) [2].

Klozapín odvodený od tricyklického antidepresíva imipramín, patrí k prvým liekom z tejto skupiny, ktoré boli v 70. rokoch minulého storočia uvedené na farmaceu-

tický trh. K ďalším antipsychotikám z tejto skupiny patria risperidon (odsúhlasené v roku 1993), olanzapín (1996), quetiapín (1997), ziprasidon (2001) či aripiprazol (2002). Na základe mechanizmu terapeutického efektu rozdeľujeme antipsychotiká II. generácie na MARTA (multireceptorové antagonisy), SDA (antagonisy D., 5HT., alfa receptorov), selektívne antagonisy D2/D3 receptorov, parciálne agonisy D2/D3 receptorov a antagonisy 5HT2A receptorov (antipsychotiká III. generácie). Terapeutický efekt antipsychotík II. generácie pozostáva z minimálnej vnútornej aktivity na presynaptické 5HT2A receptory, čím zvyšuje dopaminovú neurotransmisiu v nigrostriálnom, tuberoinfundibulárnom a kortikolimbickom systéme a tým minimalizuje extrapyramidové symptómy či hyperprolaktinémiu [3, 14].

Atypické antipsychotiká disponujú afinitou k širokému spektru receptorov dopaminergické (D1, D2, D3 a D4), adrenergické (α_1 a α_2), histaminergické (H1), muskarinové (M1, M3 a M4), ionotropné N – metyl – D – aspartat (NMDA) a metabotropné glutamátové a serotonergické (5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6 a 5-HT7), čím sú nenahraditeľné pri terapii duševných porúch, naproti tomu predstavujú aj riziko z hľadiska metabolických a kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov [8].

Za spomenutie stojí glutamátový koncept schizofrenie. Predstavuje budúcnosť v terapii schizofrenie. Štúdie potvrdili, že hypofunkcia NMDA receptorov koreluje so schizofrennými poruchami. Agonisti NMDA receptorov by mohli v krátkom čase eventuálne reprezentovať ďalšiu skupinu antipsychotík, nevyhnutný je však ďalší výskum [31].

Metabolické a kardiovaskulárne nežiaduce účinky

Genetika a environmentálne faktory môžu predisponovať jedincov s psychózou k zvýšenému riziku obezity, diabetes mellitus II. typu či kardiovaskulárnym chorobám. Do akej miery predisponovalo antipsychotikum jedinca k jednotlivým nežiaducim účinkom je niekedy ťažko definovať [14].

Metaanalýza pozostávajúca z 438 245 jedincov s duševnou poruchou potvrdila výskyt diabetes mellitus II. typu u 2,9 % pred začiatkom terapie antipsychotikami, po terapii týmito medikamentami sa zvýšila prevalencia o 8,4 %. Pacienti liečení klozapínom a olanzapínom disponujú vyšším rizikom vzniku inzulínovej rezistencie, naproti tomu pri aripiprazole a sulpiride je výskyt diabetes mellitus II. typu raritný. V dôsledku 6-týždňovej terapie pomocou multireceptorových antagonistov došlo k prírastku na hmotnosti o 3 kg, hladina triacylglycerolov (TAG) a glykémia sa elevovala približne o 1 mmol/l, čo signifikantne vyplýva na rozvoj kardiovaskulárných ochorení a diabetes mellitus II. typu. Prírastok telesnej hmotnosti o cca 13,6 kg bol sledovaný u jedincov užívajúcich klozapín v časovom intervale 10 rokov [25, 30, 32]. Z publikácií ďalej vyplýva, že risperidon a jeho metabolit paliperidon nesignifikantne vplyvali na glykémiu oproti multireceptorovým antagonistom [5].

Štúdia realizovaná v Dánsku taktiež potvrdila vplyv multireceptorových antagonistov na metabolické zdravie.

Dispenzarizovala 7139 jedincov s prvou epizódou psychózy v priebehu 7 rokov, u 307 jedincov sa rozvinula inzulínová rezistencia. Terapia olanzapínom predisponovala jedincov k vzniku diabetes mellitus II. typu vo vzorke jedincov. Hoci bol pomer rizika pre olanzapín 1.41, antihypertenzíva či lieky na redukciu lipidov v krvi mali pomer rizík 1,87 a 4,67 [21].

Experimenty na animálnych biomodeloch a celulárnych kultúrach potvrdili zníženú sekréciu peptidového hormónu inzulínu u jedincov liečených pomocou antipsychotík II. generácie (olanzapín a klozapín). Antagonistický účinok na dopaminergické receptory potláča glukózou sprostredkovanú sekréciu inzulínu, blokáda M3 a 5HT1 receptorov redukuje senzibilitu β buniek langerhansových ostrovčekov pankreasu na glykémiu, naproti tomu antagonistický efekt na alfa 2 adrenergické receptory podnecuje bazálnu sekréciu inzulínu [14].

Etiopatogenetické mechanizmy, ktoré determinujú inzulínovú rezistenciu nie sú presne známe. Vedci sa domnievajú, že rozhodujúci je defekt vo fosforylácii tzv. substrátov receptora inzulínu -1 (IRS - 1), čo etapovito vedie k zmenám v regulácii vnútrobunkových signálnych dráh (fosfoinozitol - 3 - kinázy, proteinkinázy B). Sledovanie in vivo u ľudí potvrdilo, že olanzapín predisponuje jedincov k inzulínovej rezistencii nezávisle od ovplyvňovania telesnej hmotnosti [14].

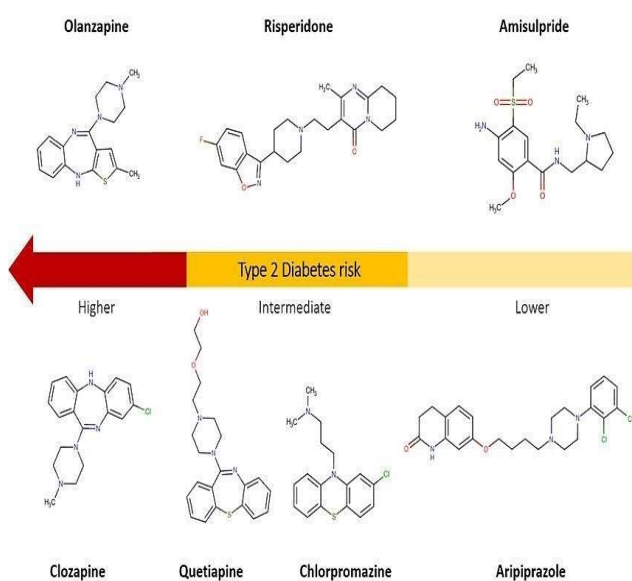
Stravovanie a nedostatok pohybovej aktivity sú premenné predisponujúce, nie len jedincov s duševnou poruchou k obezite. Koordinácia anabolických a katabolických procesov, teda metabolizmu živín, je riadené prostredníctvom hormónov a nervových signálov z GIT, pankreasu, tukového tkaniva a CNS (hypotalamus). Kardinálnym etiopatogenetickým faktorom pre rozvoj inzulínovej rezistencie je obezita (80 - 85 %). Elevovaná koncentrácia cirkulujúcich voľných mastných kyselín podnecuje glukoneogézu, ktorá predisponuje jedincov k inzulínovej rezistencii [14].

Leptín je peptid syntetizovaný adipocytmi v korelácii so zásobami tukového tkaniva v organizme. Leptínové receptory v hypotalame, presnejšie v nucleus arcuatus prostredníctvom leptínovej signalizácie sprostredkujú anorektický efekt a energetickú homeostázu. Leptín moduluje energetickú homeostázu prostredníctvom pôsobenia na sekréciu/efekt anorexigénnych peptidov (POMC, kokaín regulovaný transkript, amfetamín regulovaný transkript, neurotensín, CRH, BDNF). Nepochybne leptín modifikuje príjem potravy prostredníctvom efektu na 2 typy neurónov. Nucleus arcuatus lokalizovaný v laterálnej časti hypotalamu syntetizuje POMC, kokaín a amfetamín regulovaný transkript. Štiepením POMC vzniká alfa-MSH, ktorých efekt je sprostredkovaný prostredníctvom MC3R a MC4R. Na výskumných biomodeloch bolo potvrdené, že génové mutácie na MC4R a MC3R viedli k leptínovej rezistencii a následne k morbidnej obezite. Na ventromediálnej časti nucleus arcuatus hypotalamu sú naproti tomu neuróny, ktoré sú inhibované leptínom a syntetizujú neuropeptid Y, proteín súvisiaci s agouti, GABA a tým vedú k inhibícii apetítu. Podľa systematickej metaanalýzy olanzapín, klozapín a quetiapín spôsobili hyperleptinémiu,

pričom haloperidol a risperidon nesignifikantne modifikovali hladinu leptínu. Vedecká komunita sa však domnieva, že elevovaná hladina leptínu je skôr dôsledkom, než príčinou prírastku hmotnosti indukovanvej antipsychotikami II. generácie. Na základe prospektívnych publikácií sa potvrdilo, že elevácia sérových hladín leptínu nastáva v priebehu niekoľkých hodín po podaní olanzapínu. Vrchol dosiahne medzi 6. až 10. týždňom, až následne ostane stabilná niekoľko mesiacov. Serotonin disponuje takisto ako leptín anorexigénnym efektom. Pomocou štúdií prostredníctvom výskumných biomodelov (potkanov) sa potvrdila zvýšená expresia orexigénnych peptidov (neuropeptid Y, grelin, proteín súvisiaci s agouti) a znížená expresia anorektigénnych peptidov (propiomelanokortin) v dôsledku efektu olanzapínu. Prírastok na telesnej hmotnosti je ďalej sprostredkovaný v dôsledku inhibičného efektu na melanokortinový receptor 4, H1 receptory, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1B} a D₂ receptory ako aj stimulačný efekt na M₃, 5-HT_{1A}, 5-HT₆ a alfa₂ receptory. Jedinci liečení pomocou terapie klozapínom mali elevované hladiny grelinu v sére nalačno narozdiel od kontrolnej skupiny. V štúdiách sa potvrdilo, že polymorfizmus v géne NPY pozitívne koreluje s obezitou. Nedávne výskumné štúdie potvrdili, že hyperleptinémia priamo predisponuje jedincov užívajúcich antipsychotika II. generácie k obezite. Pri podaní monoklonových protilátok neutralizujúcich leptín sme u pacientov užívajúcich antipsychotika II. generácie predišli obezite, glukózovej intolerancii a zachovali integritu tuk. tkaniva a pečene [11, 33].

Etiopatogenéza obezity je ukrytá aj v zmenách črevného mikrobiómu. Dlhodobá terapia olanzapínom predisponuje k zmenám v črevnom mikrobióme u potkana, pričom súčasné podávanie antibiotík redukuje olanzapínom determinovaný prírastok telesnej hmotnosti. Sedatívne pôsobenie olanzapínu redukuje energetický výdaj v dôsledku nedostatku fyzickej aktivity [6].

Figure 1 Risk of diabetes mellitus associated with antipsychotic therapy [13]



Systematické prehľadové štúdie a metaanalýza realizovaná Pillingerom a kolektívom potvrdila súvislosť

medzi dyslipidémiou a antipsychotikami II. generácie. Olanzapín, klozapín a quetiapín elevovali hladinu cholesterolu a TAG, súčasne olanzapín a quetiapín elevovali hladinu frakcie LDL – cholesterolu. Napriek tomu, že mnohé antipsychotika II. generácie pozitívne korelujú zo zvýšením telesnej hmotnosti, vplyv na metabolizmus lipidov je nezávislý od obezity. Vedecké štúdie potvrdili, že antagonistické pôsobenie na H₁ (histaminergné), M₁, M₃ (cholinergické) receptory spôsobuje eleváciu cholesterolémie a frakcií LDL – cholesterolu, súčasne obsadenie H₁ receptorov a M₁ receptorov podnecuje eleváciu hladín TAG v krvi naproti tomu antagonistický účinok na M₃ receptory znižuje hladinu cirkulujúcej frakcie HDL – cholesterolu [24, 25].

Pre klinickú prax sú podstatné koncentrácie TAG, HDL, LDL, cholesterolu a VLDL. Hladiny jednotlivých frakcií lipidov sú výsledkom intermediárneho metabolizmu. Cirkulujúce lipoproteíny pozostávajú z rozličnej kvantity TAG, cholesterolu (voľného a esterifikovaného) a špecifických proteínov (apolipoproteínov). Lipoproteíny v ľudskom organizme pochádzajú so stravy a pečene. Prostredníctvom mikrokľvov v tenkom čreve sa lipidy vstrebávajú ako chylomikróny, naproti tomu pečeň syntetizuje lipidy vo forme VLDL. Ďalej sú v extrahepatálnych tkanivách štiepené prostredníctvom lipoproteínovej lipázy. LDL sú produktom tohto procesu, pričom disponujú aterogénnym efektom. Kardinálna úloha HDL častíc spočíva vo vychytávaní neesterifikovaných molekúl cholesterolu z krvi a tkanív, esterifikácii cholesterolu, transport do pečene. Antioxidačný efekt (protektívny efekt pred oxidáciou LDL častíc a stimulácia syntézy oxidu dusnatého), patria k ďalším jeho funkciám [4, 12].

Systematický prehľad a metaanalýza publikovaný Rogninom a kolektívom, 2021 [27] poukázali na antiaterogénny efekt niektorých antipsychotík II. generácie u schizofrenikov. Iná štúdia zase potvrdila, že aripiprazol má protektívny efekt na dyslipidémiu vyvolanú klozapínom. Komedikácia týchto dvoch liečiv by mohla patriť k preventívnym intervenciám v boji s dyslipidémiou [25]. Preventívne užívanie OAD (metformín) pri terapii klozapínom a komedikácia topiramidu pri terapii olanzapínom možno zaradiť k ďalším preventívnym intervenciám v boji s metabolickým syndrómom. V štúdií realizovanej Prasunom a kol., 2014 [26] sa dokázal anorektický efekt modafinilu a vplyv na stabilizáciu lipidového profilu a glykémie. Cevimelinom, agonista M₃ receptorov predstavuje protektívny faktor pri olanzapínom indukovanej hypertriacylglycerolémií nezávisle od ovplyvnenia telesnej hmotnosti [17]. V inej publikácii bol potvrdený protektívny efekt betahistínu pri olanzapínom indukovanej dyslipidémií, pričom tento efekt je sprostredkovaný agonizmom na H₁ receptory. Pred začatím terapie AP II. generácie je potrebné dôkladné odobrať osobnú a rodinnú anamnézu a definovať prípadné rizikové faktory súvisiace s metabolickým zdravím [9, 24].

Pri terapii olanzapínom per os či depotnou formou, dochádza k najrýchlejšiemu prírastku telesnej hmotnosti počas prvých 3 mesiacov, následne je prírastok telesnej hmotnosti nižší, relatívne ustáva po 6 - 12 mesiacoch terapie [1]. Pre lepšiu adhérenciu k terapii sa v posledných

rokochoch používajú dlhodobo účinkujúce depotné injekčné dávky i.m. v pravidelných intervaloch. Aplikácia AP II. generácie vo forme depotných injekčných preparátov aplikovaných i.m., v porovnaní z per orálnymi tabletkami, redukovalo výskyt elevovaných hladín TAG, obezity. Naproti tomu parametre HDL frakcie sa zvýšili [28].

Zo systematického prehľadu so sieťovou metaanalýzou, do ktorého boli zahrnuté randomizované placebo kontrolované a observačné štúdie vyplynulo, že terapia paliperidonom spôsobuje hypercholesterolémiu v najväčšej miere, pričom signifikantne elevuje aj frakciu HDL v sére naproti tomu kvetiapin disponuje v najvyššej miere hypertenzívnym účinkom. Lurasidon a aripiprazol predisponujú v najnižšej miere k metabolickým a kardiovaskulárnym nežiaducim účinkom, pričom lurazidón pozitívne vplýva na lipidový profil v zmysle zníženia hladiny cholesterolu a triacylglycerolov [27].

Hypertenzia je často prítomná u jedincov s diabetes mellitus II. typu a obezitou. Etiopatogenéza artériovej hypertenzie je determinovaná kompenzačnou odpoveďou na inzulínovú rezistenciu. Inzulín predstavuje protektívny faktor, ktorý zabezpečuje produkciu oxidu dusnatého, ktorý spôsobuje vazodilatáciu. Inzulínová rezistencia a hypeinzulinémia ďalej aktivuje RAAS a sympatikový nervový systém [32]. Kvetiapin pozitívne koreloval s výskytom kardiovaskulárnych príhod v dôsledku predĺženia QT intervalu. Preventívna realizácia EKG v jedincov liečených antipsychotikami II. generácie redukuje výskyt komorovej arytmie [18]. Terapia olanzapínom augmentuje tvorbu aterosklerotických lézií v dôsledku eliminácie absorpcie lipoproteínov v pečeni, pričom podnecuje tvorbu penových buniek (makrofágov obsahujúcich lipidy, ktoré predstavujú súčasť aterosklerotického plátu) a blokujú vychytávajúce receptory, ktoré zabezpečujú likvidáciu oxidovaných LDL častíc bunkovými elementami. Olanzapín disponuje proaterogénnym účinkom v dôsledku narušenia metabolizmu cholesterolu [7, 24].

K antipsychotikám II. generácie patri trieda SDA (serotonín-dopaminové antagonisty), ktorá sa v posledných rokoch obohatila o lurazidón. Tento medikament bol schválený americkou FDA v roku 2010 a Európskou EMA v roku 2014. Nenahraditeľnosť lurazidónu je daná preukázateľne vyššou afinitou k serotonínovým 5HT1A, 5HT7 receptorom, ale naopak nižšou afinitou k 5HT2A a 5HT2C receptorom oproti iným zástupcom z tejto triedy. Z adrenergických receptorov je značná afinita k podtypu alfa2C, naopak histamínové a muskarínové receptory pri tomto liečive nezohrávajú úlohu, čo je pre klinickú prax kľúčové. Na 5HT1A receptory sprostredkúva lurazidón parciálne agonistický efekt, pričom zvyšné spomenuté receptory blokuje. V porovnaní s inými antipsychotikami II. generácie má lurazidón anorektický efekt. U 18,5 % jedincov sa telesná hmotnosť redukovala o ≥ 7 kg, pričom u ostatných antipsychotík ako risperidon (6,7 %) a kvetiapín (9,1 %) bol podiel zásadne nižší. V porovnaní s olanzapínom bol vplyv na prírastok telesnej hmotnosti o ≥ 7 kg zanedbateľný (34,4 % vs 5,9 %) v štúdiu trvajúcej 6 týždňov. Potentný efekt na 5HT7 receptory v korelácii so stredne silným parciálnym agonizmom na 5HT1A recep-

tory sprostredkúva prokognitívny a antidepressívny efekt lurazidónu [23].

Kariprazín je parciálnym agonistom dopamínových D2/D3 receptorov. Oproti aripiprazolu disponuje oveľa silnejším efektom na D3 receptory. Ďalej sprostredkúva antagonistický efekt na 5HT2B, HT2A, 5HT7 receptory a parciálny agonistický efekt na 5HT1A receptory. Brexpiprazol patrí k antipsychotikám III. generácie. Táto zlúčnina je parciálnym agonistom 5HT1A, D2/D3 receptorov, pričom sprostredkúva antagonistický efekt na 5HT2A, alfa1B, alfa2C a D7 receptory. Aripiprazol sprostredkúva terapeutický efekt najmä prostredníctvom parciálneho agonizmu na D2/D3 a 5HT1A receptory a minimálneho intristického efektu na 5HT2B a 5HT2A receptory [10, 29].

Záver

V posledných desaťročiach prevalencia metabolického syndrómu dosiahla alarmujúcu mieru. Výskyt metabolického syndrómu v USA sa odhaduje na 34 % - 50 % populácie a v Európe 10 - 30 %. [9].

Metabolický syndróm je súbor rizikových premenných, ktoré predisponujú jedincov k rozvoju kardiovaskulárnych porúch a diabetes mellitus II. typu. Majorita literatúry naznačuje, že antipsychotiká II. generácie majú vplyv na metabolické zdravie. Lurazidón je spomedzi všetkých antipsychotík II. generácie, čo sa týka metabolického zdravia najbezpečnejší i keď vplyv antipsychotík tretej generácie (aripiprazol, kariprazín a brexpiprazol) je takisto zanedbateľný. Žiadnym prekvapením nie je, že multireceptorové antagonisy (klozapín a olanzapín) disponujú najvyšším rizikom pre metabolický syndróm. Chemická štruktúra a receptorová afinita jednotlivých antipsychotík determinuje ich odlišné nežiaduce účinky. V budúcnosti je potrebný výskum, ktorý by reprezentoval viac interpretácií o etiopatogenetických mechanizmoch jednotlivých nežiaducich účinkov.

Zoznam skratiek

aIM	akútny infarkt myokardu
alfa-MSH	α -melanocyty stimulujúci hormón
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BMI	body mass index
CNS	centrálny nervový systém
CRH	kortikotropín uvoľňujúci hormón
D2 receptory	dopamínové 2 receptory
EMA	Európska lieková agentúra
FDA	Správa potravín a liečiv
GABA	kyselina gama-aminomaslová
GIT	gastrointestinálny trakt
HDL	high density lipoprotein
H1 receptory	histamínové 1 receptory
ICHS DK	ischemická choroba dolných končatín
IRS - 1	substrát receptora inzulínu - 1
LDL	low density lipoprotein
MARTA	multireceptorové antagonisy
MC4R	melanocortin 4 receptor
M3 receptory	muskarínové 3 receptory
NCMP	náhla cievna mozgová príhoda
NMDA receptory	N-methyl-D-aspartate receptory

PAD	perorálne antidiabetiká
POMC	propiomelanokortín
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém
SDA	serotonin dopaminové antagonisty
TAG	triacylglyceroly
VLDL	very low density lipoprotein
5HT2 receptory	5-hydroxytryptamin 2 receptory

Literatúra

- Ali R.A., Jalal Z., Paudyal V.: Barriers to monitoring and management of cardiovascular and metabolic health of patients prescribed antipsychotic drugs: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 20, 2020, (1):581. doi:10.1186/s12888020-02990-6.
- Amato D., Vernon A.C., Papaleo F.: Dopamine, the antipsychotic molecule: a perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neurosci Biobehav Rev*. 85, 2018, 146-59.
- Amato D.: Serotonin in antipsychotic drugs action. *Behav Brain Res*. 277, 2015, 125-35. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.025.
- Bačová I., Csatlósová Z.: Vplyv rizikových faktorov a markerov aterosklerózy na vznik kardiovaskulárnych ochorení. *Ateroskleróza XXIV*, 2020, (1-2):1430-1436.
- Boyda H.N., Pprocyshyn R.M., Tse L. et al.: A comparison of the metabolic side-effects of the second-generation antipsychotic drugs risperidone and paliperidone in animal models. *PLoSOne*. 16, 2021, (1):e0246211. doi: 10.1371/journal.pone.0246211.
- Bretler T., Weisberg H., Koren O., Neuman H.: The effects of antipsychotic medications on microbiome and weightgain in children and adolescents. *BMC Med*. 17, 2019, (1):112. doi: 10.1186/s12916-019-1346-1.
- Chen CH., Leu S.J., Hsu C.P. et al.: Atypical antipsychotic drugs deregulate the cholesterol metabolism of macrophage-foamcells by activating NOX-ROS-PPAR γ -CD36 signaling pathway. *Metabolism*. 123, 2021, 154847. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154847.
- Chokhawala K., Stevens L.: Antipsychotic Medications. 2023 Feb 26. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30137788.
- Doménech-Matamoros P.: Influence of the use of atypical antipsychotics in metabolic syndrome. *Rev Esp Sanid Penit*. 22, 2020, (2):80-6. doi:10.18176/resp.00014.
- Dragašek J.: Aripiprazol a kariprazín: podobnosti a odlišnosti parciálnych agonistov. *Psychiatr prax*. XX, 2019, (2):51-4. ISSN 1339-4258.
- Endomba F.T., Tankeu A.T., Nkeck J.R., Tochie J.N.: Leptin and psychiatric illnesses: does leptin play a role in antipsychotic-induced weight gain? *Lipids Health Dis*. 19, 2020, (1):22. doi:10.1186/s12944-020-01203-z.
- Feingold K.R.: Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 51, 2022, (3):437-58. doi:10.1016/j.ecl.2022.02.008.
- Grajales D., Ferreira V., Valverde Á.M.: Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells*. 8, 2019, (11):1336. doi:10.3390/cells8111336.
- Holt R.I.G.: Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 19, 2019, (10):96. doi:10.1007/s11892-019-1220-8.
- Höschl, C. a kol.: *Psychiatrie*. 1. vyd. Praha: Tigris, 2002. ISBN 80-900130-1-5.
- Korkatti-Puoskari N., Tiihonen M., Caballero-Mora M.A. et al.: On the Behalf of the EuGMS Task & Finish group on FRIDs. Therapeutic dilemma's: antipsychotics use for neuropsychiatric symptoms of dementia, delirium and insomnia and risk of falling in older adults, a clinical review. *Eur Geriatr Med*. 14, 2023, (4):709-720. doi:10.1007/s41999-023-00837-3.
- Lian J., Deng C.: The dosage-dependent effects of cevimeline in preventing olanzapine-induced metabolic side-effects in female rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 191, 2020, 172878. doi:10.1016/j.pbb.2020.172878.
- Merino D., Gérard A.O., Destere A. et al.: Cardiac and metabolic safety profile of antipsychotics in youths: A WHO safety database analysis. *Psychiatry Res*. 334, 2024, 115786. doi:10.1016/j.psychres.2024.115786.
- Molstrom I.M., Nordgaard J., Urfer-Parnas A., Handest R., Berge J., Henriksen M.G.: The prognosis of schizophrenia: A systematic review and meta analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. *Schizophr Res*. 250, 2022, 152-63. doi:10.1016/j.schres.2022.11.010.
- Nemček A.: Racionálne kombinácie antipsychotík v terapii schizofrénie. *Psychiatr prax*. 23, 2022, (1):6-10. ISSN 1339-4258.
- Nielsen J., Skadhede S., Correll C.U.: Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 35, 2010, (9):1997-2004. doi:10.1038/npp.2010.78.
- Ondriová A., Fertaľová T.: Stigmatizácia u ľudí s duševnými ochoreniami v psychosociálnom kontexte. *Psychiatr prax*. 23, 2022, (4):154-58. ISSN 1339-4258.
- Pečeňák J.: Atypické antipsychotikum lurazidón – profil lieku. *Psychiatria pre prax*. 21, 2020, (2):57-60. ISSN 1339-4258.
- Pereira S., Au E., Agarwal S.M. et al.: Antipsychotic-Induced Alterations in Lipid Turnover. *Endocrinology*. 164, 2023, (4):bqad025. doi:10.1210/endo/bqad025.

25. Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al.: Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 7, 2020, (1):64-77. doi:10.1016/S2215-0366(19)30416-X.
26. Prasuna P.L., Vijay Sagar K.J., Sudhakar T.P., Rao G.P.: A Placebo Controlled Trial on Add-on Modafinil on the Anti-psychotic Treatment Emergent Hyperglycemia and Hyperlipidemia. *Indian J Psychol Med*. 36, 2014, (2):158-63. doi:10.4103/0253-7176.130982.
27. Rognoni C., Bertolani A., Jommi C.: Second-Generation Antipsychotic Drugs for Patients with Schizophrenia: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Metabolic and Cardiovascular Side Effects. *Clin Drug Investig*. 41, 2021, (4):303-19. doi:10.1007/s40261-021-01000-1.
28. Sağlam Aykut D., Özkorumak Karagüzel E.: A comparison of depot and oral atypical antipsychotics in terms of metabolic syndrome markers. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. 28, 2018, (3):285-90.
29. Ustohal L.: Srovnání nových antipsychotik (lurasidonu, kariprazinu a brexpiprazolu) z klinického úhlu pohledu. *Psychiatria pre prax*. 22, 2021, (3):102-106.
30. Vancampfort D., Correll C.U., Galling B. et al.: Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 15, 2016, (2):166-74. doi:10.1002/wps.20309.
31. Weston-Green K.: Antipsychotic Drug Development: From Historical Evidence to Fresh Perspectives. *Front Psychiatry*. 13, 2022, 903156. doi:10.3389/fpsy.2022.903156.
32. Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al.: A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12, 2021, 609240. doi:10.3389/fendo.2021.609240.
33. Zhao S., Lin Q., Xiong W., Li L. et al.: Hyperleptinemia contributes to antipsychotic drug-associated obesity and metabolic disorders. *Sci Transl Med*. 15, 2023, (723):eade8460. doi:10.1126/scitranslmed.ade8460.

CARDIOVASCULAR AND METABOLIC SIDE EFFECTS OF THE SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTIC DRUGS

Dančo D., Grešková J., Petrášová D.

Introduction The second generation antipsychotic drugs represent a variable group of drugs. On the basis of the mechanism of therapeutic effect they are differentiated into 4 groups. The individual the second-generation antipsychotic drugs act on a different spectrum of receptors. Olanzapine acts at least on internal receptors activity on D2, 5HT2, and M3 receptors, while aripiprazole has *parc.* agonist effect on D2/D3 receptors and an antagonistic effect on 5HT2 receptors. These medications predispose individuals to hyperphagia due to modulation of the secretion and effect of hormones (neuropeptides, leptin, agouti-related peptide) that provide coordination of energy homeostasis.

Discussion In patients treated with the second generation antipsychotic drugs, body mass index, lab. parameters (glycemia, lipid profile) should be monitored. Prospective preventive interventions may include prescribing oral antidiabetic drugs (metformin) in clozapine therapy or ranitidine in comedication with olanzapine. Protective interventions to prevent obesity are cardinal public health priorities. More than one third of the adult population is obese (BMI more than 30). However, there is no doubt that the second generation antipsychotic drugs from the multireceptor antagonist group (olanzapine, clozapine) impact metabolic health.

Conclusion Atypical antipsychotics are currently the first choice in the treatment of psychotic disorders. The metabol. adverse effects may include obesity, dyslipidemia, and IR and the resulting cardiovascular complications (acute myocardial infarction, ischemic disease of the lower limbs, cerebrovascular accident, high blood pressure) and diabetes mellitus II. type. It is cardinal to understand the mechanism of development of each adverse effects. The chemical structure and receptors affinity of individual antipsychotics determines their different adverse effects.

Key words: second generation antipsychotics, cardiovascular and metabolic adverse effects, obesity

Autor nemá potenciálny konflikt záujmov

MUDr. Dávid Dančo
Psychiatrická liečebňa
Nemocnica s poliklinikou sv. Barbory Rožňava, a.s.
Špitálska 1, 048 01 Rožňava
E-mail: david.danco.98@gmail.com