



Konvencionális és atípusos antipszichotikumok okozta metabolikus szindróma

Kun Imre Zoltán¹, Szántó Zsuzsanna², Kun Ildikó³, Kolcsár Melinda⁴

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Doktori Iskola, Marosvásárhely, Románia, ²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Általános Orvosi Kar, Endokrinológiai Tanszék, Marosvásárhely, Románia, ³Dentalin Kft., Budapest, Magyarország, ⁴Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszerészeti Kar, Farmakológiai és Klinikai Gyógyszerészeti Tanszék, Marosvásárhely, Románia

Kivonat

A gyógyszerek okozta elhízás és a következményes metabolikus szindróma (MS) kialakulásában fontos helyet foglalnak el a neuropszichotrop szerek, főleg az antipszichotikumok (AP), de egyes antidepresszánsok, hangulatstabilizáló (antimániás) szerek és az antiepileptikumok is. E szerek használata fokozottan hátrányos állapotban történik, mert sok esetben már az alapbetegség is hajlamosít az elhízásra és MS-re. Ráadásul ezeket a szereket tartósan alkalmazzák, és hatásaik (pl. a nyugtató, a szedentarizmust elősegítő, ill. sajátos anyagcserehatásaik) önmagukban is hízásra hajlamosíthatnak. Az MS megnyilvánulhat teljes formában, vagy csak részlegesen, az insulinrezisztencia mértékétől függően. A konvencionális AP-k közül főleg a haloperidol okoz mérsékelt súlygyarapodást. Az elhízás és az MS rendszerint az atípusos AP (AAP) mellékhatásaként lép fel, főleg a clozapin és az olanzapin után, míg a ziprasidon, aripiprazol és asenapin semleges vagy csak csekély súlynövekedést okoznak. E két véglet közt helyezkedik el a risperidon, paliperidon, amisulprid, quetiapin, iloperidon, melyek metabolikus kockázata közepes fokú. Mindemellett, az FDA (Food and Drug Administration) minden AAP-nál előírja a „diabetes warning” figyelmeztetés, azaz a diabéteszre hajlamosító hatás feltüntetését. A súlygyarapodást elsősorban az étvágy fokozása révén, a hypothalamus étvágy szabályozó központjaira hatva okozzák, főleg a H₁-hisztamin- és az 5HT_{2C}-szerotoninreceptorok gátlása útján, de a D₂-, D₃-dopaminreceptorok blokkolása is hozzájárulhat ehhez. A pancreas β-sejtjein található M₃-muszkarin- és 5HT_{1A}-receptorok gátlása az insulinelválasztás gyors csökkenését okozza, s így nagyon ritkán potenciálisan fatális diabéteszes ketoacidosis vagy hyperglycaemiás hyperosmolaris állapotot válthat ki. Újabban feltételeznek egy receptor X-et is, mely gyors triglyceridszint-emelkedést és következményes insulinrezisztenciát és hyperinsulinaemiát okoz, súlygyarapodással vagy anélkül. Az MS-től függetlenül, egyes antipszichotikumok előidézhettek megnyúlt QT szindrómát, mely életveszélyes polimorf kamrai tachyarrhythmiához vezethet. A centrális patogenetikai mechanizmusok mellett, a dolgozat a perifériás, zsírszöveti tényezők szerepét is hangsúlyozza az MS létrejöttében, kiemelve egyes AP-k adipokinekre és adipogenezist befolyásoló transzkripció faktorokra kifejtett hatását. **Kulcsszavak:** antipszichotikumok, metabolikus szindróma, központi és perifériás mechanizmusok, H₁-, 5HT_{2C}-, D₂-, D₃- és M₃-receptor-blokkolás, adipogenezis

Metabolic syndrome induced by conventional and atypical antipsychotics

In the development of drug-induced obesity and metabolic syndrome (MS), the neuropsychotropic medications have an important role, especially the antipsychotics (AP), some antidepressants, mood stabilizers and anticonvulsants. The underlying diseases for which these drugs are used, also increase the susceptibility to obesity and MS. The long-term treatment, and some side effects (e.g., sedation, facilitating the sedentarism, their metabolic actions) may also predispose to weight gain. The MS appears as whole or partial form, depending on the degree of the insulin resistance. Among the conventional AP, the haloperidol can induce a moderate weight gain. The atypical AP (AAP), especially clozapine and olanzapine usually provoke obesity and MS, while ziprasidone, aripiprazole and asenapine are so called “weight neutral”, or cause only a slight weight gain. Between the above mentioned groups are situated risperidone, paliperidone, amisulpride, quetiapine, iloperidone, presenting moderate metabolic risk. Nonetheless, the FDA (Food and Drug Administration) requires drawing attention “diabetes warning” for every AAP. The weight gain is determined primarily by enhancing the appetite through the hypothalamic appetite regulation centers, mainly by blocking of H₁ histamine and 5HT_{2C} serotonin receptors; the inhibition of D₂- and D₃-dopamine-receptors may also contribute. The blockade of M₃-muscarinic- and 5HT_{1A}-receptors situated on β-pancreatic cells may cause an abrupt fall of insulin secretion, which very rarely, can induce a potentially fatal diabetic ketoacidosis, or hyperglycaemic hyperosmolar state. Recently a new mechanism through receptor-X was hypothesized that induces rapidly hypertriglyceridemia, and consequently insulin resistance and hyperinsulinism, with or without weight gain. Independently from MS, some antipsychotics can induce prolonged QT-syndrome which can result in life-threatening polymorphic ventricular tachyarrhythmia. Besides the central pathogenic mechanisms, the study also highlights the role of the peripheral, fat tissue factors participating in the development of MS, namely the influence of some AP on adipokine secretions and transcription factors affecting adipogenesis.

Keywords: antipsychotics, metabolic syndrome, central and peripheral mechanisms, blocking of H₁-, 5HT_{2C}-, D₂-, D₃- and M₃-receptors, adipogenesis

Prof. Dr. Kun Imre Zoltán

540095 Marosvásárhely - Târgu Mureș

Str. N. Grigorescu 29/8

E-mail: kunimre@gmail.com

Korunk egyik leggyakoribb és legjellemzőbb pandémiája az android típusú elhízás, melynek szövődményei, főleg a szív-ér rendszeri elváltozások és a 2. típusú diabetes mellitus, egyre komolyabb terheket rónak mind több ország egészségügyi ellátására. Az elhízást és ennek következményeit, elsősorban a *metabolikus szindrómát* (MS) – a szokványos okok mellett – nemritkán egyes gyógyszerek alkalmazása is elősegíti.

A *gyógyszerek okozta MS* (drug-induced metabolic syndrome [1]) kialakulásában előkelő helyet foglalnak el a különböző neuropszichotrop szerek, főleg az antipszichotikumok, de egyes antidepresszánsok, hangulatstabilizáló (antimániás) szerek és antiepileptikumok is. Ez fokozottan hátrányos állapot, mert sok esetben már az alapbetegség is hajlamosít az elhízásra és az MS kialakulására, s ezt a hajlamot a gyógyszerek csak súlyosbítják. Azt is tekintetbe kell vennünk, hogy ezeket a gyógyszereket tartósan, éveken, akár évtizedeken keresztül alkalmazzák, és hatásaik (pl. a nyugtató, a szedentarizmust elősegítő, ill. sajátos anyagcserehatásaik) önmagukban is sok esetben hízásra hajlamosítanak. Az okozott elhízás rendszerint android típusú, ezért vezet metabolikus szindrómára, amely megnyilvánulhat teljes formában, ennek minden összetevőjével, vagy csak egyes elemeinek megjelenésében, a kialakulás idején. Minden esetben insulinrezisztencia áll fenn oki tényezőként, csak ennek mértéke különbözik [2, 3].

A *metabolikus szindróma* lényege lassan, több évtizedes fejlődés során tisztázódott, s első határozott megfogalmazása [4] után még tovább pontosítódott. A szindróma meghatározásában már Raeven alapvetőnek tartotta az insulinrezisztenciát és a következményes hyperinsulinismust, és fontosnak a dyslipidaemiát, a

hypertoniát és hyperuricaemiát. Azóta, több nemzetközileg elismert szaktekintély és szervezet összehangolt erőfeszítéseinek köszönhetően, a 2009-es Konszenzus (Harmonizációs) Konferencián elfogadták a szindróma aktuális diagnosztikai kritériumait [5], amelyeket az **1. táblázat** foglal össze.

Az MS fennállása valószínű, ha a haskörfogat meghaladja a populációhoz és nemhez adaptált normális értékek felső határát, és a többi négyből legalább 2 kritérium jelen van.

Jelenleg a tünetegyütes alkotóelemei, „a *halálos négyes*”, tehát a következők:

- *Elhízás: törzsre lokalizálódó (centrális, android), a zsigeri, ectopiás zsírszövet jelentős növekedésével – ez a szindróma alapja;*
- *A szénhidrát-anyagcsere zavara: insulinrezisztencia, hyperinsulinismus;*
- *Zsíryanagcsere-zavar: atherogen dyslipidaemia (a triglyceridszint emelkedett, a HDL-koleszterin csökkent);*
- *Magas vérnyomás.*

Az említett négy alapvető tényező mellé *társították* idővel a hypercoagulabilitást (emelkedett fibrinogen-, PAI-1-szint), a proinflammatoricus állapotot (szubklinikai gyulladás, emelkedett hsCRP-vel), az endotheldiszfunkciót, a hyperuricaemiát (amit már Raeven is ide sorolt), a microalbuminuriát és a zsírmájat (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease).

Mindezek a tényezők elősegítik a *szív-ér rendszeri* betegségek (coronaria, stroke és perifériás érbetegség) kialakulását, 5–10 éven belül megkétszerezvén azokat, valamint a 2. típusú *diabetes mellitus (DM)* létrejöttét, megötszöröztvén ennek gyakoriságát, sőt, feltehetően a *rosszindulatú daganatok* kialakulását is [6–11].

1. táblázat. A 2009-es Harmonizációs Konferencia – az MS mai értelmezésének alapja

Összetevők	Határértékek
Túlsúly/obezitás	BMI ≥ 25 kg/m ² Centrális (abdominális) elhízás: haskörfogat: populáció- és országfüggő mindkét nemnél; <i>europidoknál</i> a haskörfogat: férfi ≥ 94 ; nő ≥ 80 cm
Magas triglyceridszint	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) v. kezelés
Csökkent HDL-koleszterin-szint	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l) – férfi v. kezelés < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) – nő v. kezelés
Magas vérnyomás	Systolés ≥ 130 vagy diastolés ≥ 85 Hgmm v. kezelés
Éhomi vércukorszint	$\geq 5,6$ mmol/l (> 100 mg/dl) v. kezelés; javasolt OGTT elvégzése, de a dg.-hoz nem szükséges

Mint már említettük, glucoregulációs zavarokat gyakrabban észleltek pszichotikus, főleg szkizofrén és bipoláris, mániás-depressziós szindrómában szenvedőknél. Már az antipszichotikumok bevezetése előtt, a múlt század huszas-negyvenes éveiben írtak le elhízást és insulinrezisztenciára utaló tüneteket kezeltlen mentális betegeknek [12, 13].

A neuroleptikumokat súlyos pszichotikus állapotok, elsősorban szkizofrénia kezelésére használják. A három említett gyógyszer-csoport közül ezek – elsősorban az atípusos antipszichotikumok – járnak leggyakrabban android elhízással és következményes metabolikus szindrómával. Kialakulásukban döntően centrális mechanizmusok szerepelnek, de újabban direkt adipogén hatásokról is beszámolnak.

Egyes antipszichotikumok az MS-en kívül direkt *kardiotoxikus* hatásokat is okoznak. Ezek, összeadódva az MS-sel, még nagyobb terápiás veszélyt jelentenek. Erre külön felhívjuk a figyelmet az egyes neuroleptikumok tárgyalásánál, ill. össze is foglaljuk létrejöttük közös mechanizmusát.

Az első generációs (konvencionális) antipszichotikumok okozta elhízás és MS

Az első generációs (típusos vagy konvencionális) antipszichotikumok (neuroleptikumok) döntően *antidopaminerg* hatású szerek, de egy részük antinoradrenerg mechanizmussal is rendelkezik (ezért ezeknek szedatív hatásuk is van, ilyenek pl. a propilamin szerkezetű phenotiazinok). E két fő hatáson kívül a muszkarin-, valamint a H_1 -receptorok blokála is fontos, mert jelentős mellékhatások forrásai.

Ezek az antipszichotikumok a következő gyógyszer-csoportokba sorolhatók:

- *phenothiazinok*: ide tartoznak a *propilaminszármazékok*, így a chlorpromazin, a promazin s a levomepromazin, a *piperidinszármazékok*, ilyen a thioridazin s a periciazin, valamint a *piperazinszármazékok*, így a prochlorperazin, a trifluoperazin, a thioproperazin s a fluphenazin;
- *thioxanthének*: chlorprotixen, flupentixol;
- *butyrophenonok*: haloperidol, dehidrobenzperidol;
- *diphenylbutylpiperidinek*: pimozid, fluspirilen.

Antipszichotikus adagokban adva, ezek gyakran váltanak ki komoly mellékhatásokat, melyek elsősorban az antidopaminerg alaphatás következményei. Így a nigrostrialis dopaminerg receptorok blokála folytán *extrapiramidális tünetek* (parkinsonizmus, motoros nyugtalanság: akathisia, dystonia, dyskinesia, tardiv dyskinesia – utóbbi orofaciális és törzsi mozgásokban nyilvánul meg) jelentkeznek. Az ide tartozó szerek ugyanakkor *neurovegetatív tüneteket* is kiválthatnak, így antinoradrenerg hatás folytán (α_1 -adrenoceptor-gátlás révén) orthostaticus hypotenziót, míg a muszkarinreceptorok blokála következtében szájszárazságot, homályos látást, vizeleési problémákat és székrekedést.

Endokrin mellékhatásokat is okoznak, elsősorban a *prolaktinszekréciót fokozzák*. A hypophysisben ugyanis a dopamin, a D_2 -receptorokra hatva, gátolja a prolaktinfelszabadulást. Ezt a hatást a konvencionális neuroleptikumok felfüggesztik, s így hiperprolaktinémiát okoznak, annak minden következményével, egészen az amenorrhoea-galactorrhoea szindrómáig.

Egyesek (pl. a *haloperidol*) mérsékelt *súlygyarapodást* és egyéb metabolikus mellékhatásokat is előidézhetnek, de ezek *ritkák*, s így nem jelentenek jelentős problémát a szkizofrénia kezelésében [14].

Második generációs vagy atípusos antipszichotikumok okozta elhízás és MS

Ma már, az említett súlyos mellékhatások miatt, az első generációs neuroleptikumokat ritkábban alkalmazzák, inkább a második generációs vagy atípusos antipszichotikumok (AAP) használatosak. Noha ezek is hatékonyan gátolják a D_2 -receptorokat, s így antipszichotikus és hangulatstabilizáló hatásuk van, nehezen tekinthetők egységes csoportnak, mivel szerkezetük és farmakológiai tulajdonságaik jelentősen eltérnek egymástól. Abban az értelemben viszont, hogy csak *ritkán okoznak extrapiramidális tüneteket*, egy csoportba sorolhatók. Ide tartozik a clozapin, olanzapin, risperidon, paliperidon, amisulprid, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol és mások.

A *clozapin* e gyógyszer-csoport prototípusa, blokála a D_2 -dopamin- s az $5HT_{2A}$ -receptorokat. Gátolja a D_4 -receptorokat is (ezek főleg a limbikus rendszerben

található), de kevésbé hat a striatalis D_2 -receptorokra, s így gyakorlatilag *nem okoz mozgászavarokat*. A clozapin gátolja a muszkarinreceptorokat is, egyes feltevések szerint elképzelhető, hogy ez hozzájárul az extrapiramidális mellékhatások kivédéséhez [15]. Mások e motoros zavarok elmaradását az erős $5HT_2$ -receptor-gátló tulajdonságával magyarázzák [16]. Vértképzőszervi mellékhatásai miatt azonban csak korlátozottan alkalmazható (más antipszichotikumok hatástalansága esetén), mert kb. 3%-ban neutropeniát és 1%-ban végzetes agranulocytosis okozhat (a fehérvérsejtszámot rendszeresen ellenőrizni kell); myocarditist és görcsöket is kiválthat [15, 16]. A kifejezett *súlygyarapodást* a H_1 -hisztamin- és az $5HT_{2C}$ -receptorok bloklálásának tulajdonítják, míg az erős *nyugtató* hatást az M_1 -muskarin-, a H_1 -hisztamin- és az α_1 -adrenerg receptorok gátlásával hozzák összefüggésbe [16].

Az *olanzapin* szerkezete hasonlít a clozapinéhoz, ez is blokkolja a D_2 -dopamin- s az $5HT_{2A}$ -receptorokat. Erősebb, mint a clozapin, de nem szedál olyan erősen, mint az. Mégis van jelentős nyugtató hatása, melynek mechanizmusa a clozapinéhoz hasonló. A szkizofrénián kívül, akut mániás megnyilvánulásokban és heveny bipoláris depresszióban is jól bevált, a recurrentiákat szintén kivédi. Resistens *depresszióban* is hatékony lehet, főleg fluoxetinnel társítva. Tartós kezelés esetén emelheti a prolaktinszintet [16]. A kifejezett *súlygyarapodás* (mechanizmusát l. a clozapinnál) azonban korlátozza felhasználhatóságát: 1 év alatt kb. 5 kg-os súlynövekedést okoz, s a kezelték 30%-ánál ez meghaladja testsúlyuk 7%-át [17].

A *quetiapin* szerkezete szintén hasonlít a clozapinéhoz, ugyancsak blokkolja a D_2 - s az $5HT_{2A}$ -receptorokat. Aktív metabolitja, a norquetiapin, gátolja a noradrenalintranszportert (NET) s így a noradrenalin visszavételét, α_2 -antagonista, és gátolja az $5HT_7$ -, $5HT_{2C}$ -receptorokat is, míg az $5HT_{1A}$ -receptoron parciális agonista hatású [16]. Mindezek hozzájárulhatnak a klinikailag igen kifejezett *antidepresszív* hatásához is. Jelentős nyugtató hatása (ami a H_1 -hisztaminreceptor-gátlás következménye) agitált mániás esetekben jól hasznosítható, az FDA *akut mániás epizódok* kezelésére hagyta jóvá. *Bipolaris* depresszióban különösen hatékony, az ilyen kórkép okozta álmatlanság kezelésére is bevált [16, 17]. Hatástípusa függ az *adagtól* s a *felszívódás sebességétől* is. Nagy adagban (800 mg) antipszichotikus (ezzel elérhető a D_2 -receptorok 60%-os lefedettsége), közepes dózisban (300 mg) antidepresszív, kis adagban (50 mg) altató hatást fejt ki. Ha a nagy adagot gyorsan felszívódó készítmény

formájában alkalmazzuk, akkor ez csak kb. 12 órán át biztosít antipszichotikus hatást, ha viszont lassú felszívódású, tartós hatású készítményt használunk, az lefedi a 24 órát. Antidepresszív hatás céljára a 300 mg-ot ugyancsak ilyen tartós készítmény formájában kell adni, míg nyugtató, altató hatás elérésére az 50 mg-os kis adagot, gyorsan felszívódó formában. A quetiapin nem okoz extrapiramidális tüneteket, sem hiperprolaktinémiát. Kiválthat viszont közepes fokú *súlygyarapodást* (H_1 -hisztaminreceptor-gátlás révén) és anyagcserezavarokat, főleg nagyobb adagok esetén [16].

Az olanzapin és a quetiapin kardiotoxicitása csekély, mert csak enyhén gátolja a szív egyik K-csatornáját, az ún. HERG-csatornát (gyors késői egyenirányító K^+ -csatorna), így ritkán okoz kamrai arrhythmiait.

A *risperidon* gátolja az $5HT_2$ -receptorokat, és sokkal erősebb D_2 -receptor-antagonista, mint a clozapin. Ennek megfelelően kifejezett *hiperprolaktinémiát* okoz; kis adagban nem vált ki ugyan *extrapiramidális* tüneteket, de nagyobb dózisokban igen. Tehát nagyobb adagokban a *konvencionális* antipszichotikumokhoz áll közelebb. Az α_1 -adrenerg receptorokhoz és – kisebb affinitással – a H_1 -hisztamin- és az α_2 -adrenerg receptorokhoz is kötődik, így orthostaticus hypotensiót és enyhe szedációt is okozhat, de nem gátolja a kolinerg receptorokat. Szkizofréniában, bipoláris mániában alkalmazák, ill. kisebb adagokban *gyermek- és ifjúkori pszichózisokban*, így izgatottsággal társuló autizmus, agresszió/ autoagresszió esetén és bipoláris zavarokban. Az egyik tanulmányban *mérsékelt súlygyarapodást* okozott, de nem emelte jobban a vércukorszintet, mint a konvencionális neuroleptikumok [3]. A közepes kardiometabolikus kockázatú AAP-k közé sorolható [16]. Közepes erősségű a HERG-csatorna-gátló hatása is, így kamrai arrhythmiait okozhat.

A *paliperidon* a risperidon aktív metabolitja (9-OH-risperidon), receptorkötődési profilja a kiinduló vegyületéhez hasonlít. Ettől eltérően viszont nem metabolizálódik a májban, hanem a vizelettel ürül, ami farmakokinetikai interakciókra vezet. Noha közvetlen összehasonlító vizsgálatokat a két szer között nem végeztek, klinikai tapasztalat szerint a paliperidon jobban tolerálható az előzőnél, kevésbé szedál és vezet orthostaticus hypotensióra, ritkábban okoz extrapiramidális zavarokat. A risperidonhoz hasonlóan ez is *súlygyarapodást*, insulinrezisztenciát, 2. típusú cukorbetegséget okozhat, kardiometabolikus kockázata közepes [16].

Az *amisulprid* D_2 -antagonista, noha van csekély parciális agonista hatása is, főleg kis adagban. Nincs értékelhető affinitása az $5HT_{2A}$ - és az $5HT_{1A}$ -receptorokhoz, de blokkálja az $5HT_7$ -receptorokat. Nagy adagban a konvencionális neuroleptikumokhoz áll közelebb [16]. Ritkábban okoz extrapiramidális mellékhatásokat és hiperprolaktinémiát, mint a konvencionális antipszichotikumok. Felmerült, hogy a mesolimbikus D_2 -receptorokhoz nagyobb az affinitása, mint a striatalisokhoz. Bár nyugtató hatású, a betegek jól tolerálják [15]. Egyesek szerint a testsúlyt csak kisebb mértékben növeli [18], de metabolikus hatásai nem voltak még kellően kivizsgálva. Adagtól függő QTc-prolongációt okoz [16].

A *ziprasidon* szkizofréniában és sokan akut mániás és egyes bipoláris depresszióban is használják, noha antidepresszív hatását nagylétszámú ellenőrzött klinikai vizsgálatokkal nem bizonyították [16]. Szkizofréniában hatékonysága a *quetiapin*éhoz hasonló, de az *olanzapin*énál gyengébb. Gátol számos *dopamin*- (köztük a D_2) és *szerootonin*- ($5HT_{2C}$, $5HT_7$ és az $5HT_{1B/D}$) receptort, valamint az α_1 - és az α_2 -adrenerg receptorokat, mérsékeltén a H_1 -hisztaminreceptorokat, parciális agonista az $5HT_{1A}$ -receptorokon. A szerootonin és a noradrenalin recaptációját bizonyos fokig gátolja, de nincs ilyen hatása a dopamin újrafelvételére. Nincs jelentős antikolinerg hatása sem, mint a többi atípusos neuroleptikumnak. Az α_1 -adrenerg receptorok blokkálása magyarázza az orthostaticus hypotenziót, a dopaminerg és a szerootoninerg receptorok gátlása a szedatív hatást, míg a somnolentiát a H_1 -receptorok blokkolása. Gyakorlatilag nem okoz súlygyarapodást, sem anyagcserezavarokat. Így, ha egyéb AAP-k után metabolikus zavarok lépnek fel, gyakran áttérnek *ziprasidon*ra, amely mérsékli, vagy egyenesen megszünteti ezeket. A *ziprasidon* közepes erősségű HERG-csatorna-gátló, kamrai arrhythmia okozhat.

Az *aripiprazol* *egyedi profillal* rendelkező atípusos antipszichotikum: *parciális agonista/antagonista* a D_2 -dopaminreceptorokon, míg az $5HT_2$ -receptorokat általában gátolja. A D_2 -receptorokra hatva, a sejtek belsejében komplex hatásokat fejt ki, a funkcionális multiplacitás iskolapéldájaként [19]. Parciális agonista hatása van az $5HT_{1A}$ -autoreceptorokra is. Ugyancsak parciális agonista, magas intrinsic aktivitással, az $5HT_{2C}$ -receptorok szintjén. Mindezek alapján kialakulóban van egy új hatás-konceptió és egy új gyógyszer-csoport: a *dinamikusan ható D_2 -receptor-modulátorok* csoportja, melynek talán legtöbbet kutatott és legjobban ismert képviselője éppen

az *aripiprazol*. Hatékony akut mániás és vegyes bipoláris depresszióban, s a bipoláris depresszió fenntartó kezelésében. *Súlygyarapodást gyakorlatilag* nem okoz, szedatív hatása csekély [17]. Érdemes azért is megjegyezni, mert nem okoz hiperprolaktinémiát, s így következményes cikluszavarokat sem. Az *aripiprazol* képes megszüntetni más AAP okozta anyagcserezavarokat, éppúgy, mint a *ziprasidon* (l. előbb).

Az *asenapin* egy új AAP; szerkezetileg s így kötődés szempontjából is sok vonatkozásban hasonlít az antidepresszáns *mirtazapin*hoz. Így, $5HT_{2A}$ -, $5HT_{2C}$ -, α_2 - és H_1 -R-antagonista. Különbözik is tőle, mint D_2 -antagonista, és blokkol egyéb szerootoninreceptorokat ($5HT_7$, $5HT_{1B/D}$) is, míg az $5HT_{1A}$ -receptoron parciális agonista. Egyelőre antipszichotikus és antimániás hatását bizonyították. *Anyagcserezavar-kockázata kicsi* [16].

A *lurasidon*, egy újabb AAP, D_2 -, $5HT_{2A}$ - és $5HT_7$ -antagonista. Nem okoz sem testsúlynövekedést, sem hiperprolaktinémiát [20]. Azt is kimutatták, hogy az ilyen zavarokat okozó AAP-kat *lurasidon*ra cserélve képes azokat mérsékelni, ill. megszüntetni (a *ziprasidon*hoz és az *aripiprazol*hoz hasonlóan [16]). Kardiális szempontból biztonságos, nem okoz QTc-meghosszabbodást.

A *brexpiprazol* szerkezetileg és hatástanilag is hasonlít az *aripiprazol*hoz, de különbözik is tőle, amennyiben erősebb a D_2 - és az $5HT_{2A}$ -antagonizmusa, az $5HT_{1A}$ -parciálisagonizmusa és az α_1 -antagonizmusa a D_2 -parciálisagonizmushoz képest. *Metabolikus kockázata csekély*, a *ziprasidon*éhoz, az *aripiprazol*éhoz, a *lurasidon*éhoz és – feltehetően – a *cariprazin*éhoz hasonlítható [16].

A *cariprazin* különleges szer, amely parciális agonista a D_2/D_3 receptorokon, az endogén DA-szinttől függően. D_2 -antagonista hatása erősebb, mint az *aripiprazol*é, de néha izgató hatásai kerülnek előtérbe, és sokszor vált ki hányingert, hányást. Főleg a D_3 -receptorokra hatva, javítja a kognitív folyamatokat, és csökkenti az extrapiramidális zavarok valószínűségét is. Az utóbbi három gyógyszer esetében feltételezhető – az eddig megismert hatásmechanizmusuk (főleg az $5HT_7$ -antagonizmus) alapján – a klinikailag hasznosítható *antidepresszív* hatás jelenléte is. Egyelőre az utóbbi két szer a klinikai kivizsgálás előrehaladott fázisában van, és az eddigi adatok szerint nem okoznak jelentős súlygyarapodást és anyagcserezavarokat [16].

Összefoglalva, az atípusos neuroleptikumok *gátolják a dopamin- és az $5HT_2$ -receptorokat egyaránt*, mégsem okoznak gyakorlatilag extrapiramidális mellékhatásokat. Ezt több hipotézissel próbálják magyarázni. Az

egyik a D₂-receptorok blokálsási foka, mely szerint az antipszichotikus hatás eléréséhez ezeket a receptorokat kb. 60%-ban kell gátolni, míg 80% feletti subcorticalis lefedettség esetén már extrapiramidális zavarok jönnek létre [21]. A másik elképzelés szerint az 5HT₂/DA antagonizmus aránya lenne a meghatározó az antipszichotikus hatás, ill. az extrapiramidális mellékhatások létrejöttében, s az AAP-k elsősorban az 5HT₂-receptorokat blokálsják [16, 21]. Az 5HT₂-blokkolás eredményeként serkentik a nigrostriatalis DA-erg neuronokat (így nem alakulnak ki extrapiramidális motoros zavarok), és fokozzák a prefrontalis cortexben a DA-felszabadulást.

Más magyarázat szerint az AAP-k csak rövid ideig, átmenetileg gátolják a DA-receptorokat, így hamar helyre tud állni a dopaminerg ingerületátvitel [16, 21]. Az is igaz, hogy a 4 féle dopaminreceptor közül a D₃ iránti affinitásuk viszonylag nagyobb, mint a konvencionális neuroleptikumoké, bár két-háromszor hatékonyabbak a

D₂-, mint a D₃-receptorokon. Megjegyzendő még, hogy egyes AAP-k (quetiapin, ziprasidon, clozapin, aripiprazol – utóbbi parciális agonistaként) stimulálják az 5HT_{1A}-autoreceptorokat is, gátolva az 5HT felszabadulását a szinaptikus részbe. Ugyanakkor, az AAP-k befolyásolják az intracellularis jelátvitelt, GPCR-ekhez kötődve [15, 16]. Az említettek alapján az is nyilvánvaló, hogy az egyes AAP-k hatásai és hatásmechanizmusai, jelentős szerkezetbeli eltéréseikből adódóan, evidens módon különböznek egymástól. A **2. táblázat**ban a leggyakrabban használt atípusos antipszichotikumok metabolikus mellékhatásai vannak feltüntetve.

Amint a **2. táblázat**ból kitűnik, a *clozapin* és az *olanzapin* okozza a legnagyobb súlygyarapodást, hyperlipidaemiát és hyperglykaemiát, míg a sor ellenkező végén elhelyezkedő *ziprasidon*, *aripiprazol* és *asenapin* hatása ezekre a paraméterekre gyakorlatilag semleges, vagy csak csekély súlynövekedést okoznak [14, 22–26].

2. táblázat. A fontosabb atípusos antipszichotikumok metabolikus mellékhatásai [14, 16, 22–24]

Atípusos antipszichotikum	Súlygyarapodás	Lipidprofil romlása	MS-, ill. 2. típusú DM rizikó	Főbb hatásmechanizmusok
Clozapin	+++	++	++	H ₁ - és 5HT _{2C} -R-gátlás, D ₂ - és D ₃ -R-, M ₃ -gátlás
Olanzapin	+++	++	++	H ₁ - és 5HT _{2C} -R-gátlás, D ₂ - és D ₃ -R-, M ₃ -gátlás
Quetiapin	++	+	+	H ₁ - és 5HT _{2C} -R-gátlás, D ₂ - és D ₃ -R-gátlás
Risperidon	++	+	+	D ₂ - és 5HT ₂ -R-gátlás, H ₁ -R-antagonista
Paliperidon	++	+	+	D ₂ - és 5HT ₂ -R-gátlás
Amisulprid	+ / +++	E	E	D ₂ -gátlás, 5HT ₇ -gátlás
Ziprasidon	±	-	-	D ₂ -, 5HT _{2C} -, 5HT ₇ - és 5HT _{1B/D} -R-antagonista, α ₁ -, α ₂ -gátló, 5HT _{1A} -R A/AT
Aripiprazol	±	-	-	D ₂ -, 5HT _{2C} - és 5HT _{1A} -R A/AT, 5HT ₂ -R-gátló
Asenapin	±	-	-	D ₂ -, 5HT _{2C} -, 5HT _{2A} -, 5HT ₇ -, 5HT _{1B/D} -, α ₂ - és H ₁ -R-antagonista, 5HT _{1A} -R A/AT
Lurasidon	±	-	-	D ₂ -, 5HT _{2A} - és 5HT ₇ -R-gátlás

MS: metabolikus szindróma; DM: diabetes mellitus; A/AT: agonista/antagonista; E: elégtelen adat vagy ellentmondásos eredmények.

Megjegyzés: a H₁- és az 5HT_{2C}-receptorok gátlása, elsősorban a hypothalamusra hatva, fokozza az étvágyat; ezek hatásait ellensúlyozhatja az 5HT_{1A}-receptoron kifejtett parciális agonista (A/AT) hatás.

Kardiometabolikus kockázat szempontjából tehát az AAP-kat 3 alcsoportba oszthatjuk: *magas kockázatú* szerek: *clozapin* és *olanzapin*, *mérsékelt kockázatúak*: risperidon, paliperidon, amisulprid, quetiapin, iloperidon (utóbbi csak testsúlyt növel), *kis kockázatúak*: aripiprazol, ziprasidon, lurasidon, iloperidon (dyslipidaemia irányában), asenapin és 2 új szer, a brexpiprazol és cariprazin, amelyek feltehetőleg szintén ide sorolhatók [16].

Az Amerikai Egyesült Államok gyógyszer- és élelmiszerügyi hatósága (FDA), mindezek ellenére, mégis minden atípusos antipszichotikumnál előírja a „*diabetes warning*” figyelmeztetés, azaz a diabéteszre hajlamosító hatás feltüntetését, hiszen elvileg mindenik okozhat súlygyarapodást, noha az egyes szerek között jelentős különbségek vannak [14]. Ez egybehangzik azzal a megállapítással, hogy majdnem mindegyik AAP emeli a testsúlyt [27].

A legismertebb AAP-kat súlygyarapodást okozó hatásuk csökkenő sorrendjébe állítva a következő összefüggéseket találták: clozapine– olanzapin > quetiapin ≥ risperidon > amisulprid ≥ aripiprazol > ziprasidon [21, 28]. A legtöbb tanulmányban a súlygyarapodást klinikailag jelentősnek akkor tekintették, amikor ez az alapértéket legalább 7%-kal meghaladta.

Az AAP-k metabolikus mellékhatásainak magyarázatára jelenleg öt *molekuláris útvonal* szerepel a szakirodalomban: négy tekinthető bizonyítottnak, és egy feltételezett [16, 29]. A súlygyarapodást az *étvágy fokozása* révén, a hypothalamus étvágy szabályozó központjaira hatva okozzák, elsősorban a H_1 - és az $5HT_{2C}$ -receptorok gátlása útján. Ezt a mechanizmust állatkísérletek is bizonyítják. Ugyanakkor magyarázatul szolgál arra is, hogy az olanzapin és a clozapin – mindkét említett receptor hatékony gátlói – emelik leginkább a testsúlyt [14, 16, 25, 30]. A quetiapin (és a mirtazapin) is hasonlóan viselkedik [16]. Azt a tényt, hogy az aripiprazol és a ziprasidon alig okoznak metabolikus zavarokat, noha ezek mérsékelt, ill. magas affinitással rendelkeznek az $5HT_{2C}$ -receptorok iránt, olyan más receptormechanizmusok magyarázhatják, amelyek feltehetőleg az előbbi receptorok gátlását ellensúlyozzák, pl. az aripiprazol parciális, ill. a ziprasidon kifejezett agonizmusa az $5HT_{1A}$ -receptorokon [29, 30]. Ugyanakkor, a ziprasidon gátolja az $5HT$ és az NA újrafelvételét. Az aripiprazol parciális agonista magas intrinsic aktivitással az $5HT_{2C}$ -receptorok szintjén is, de az itt kifejtett hatásai nagymértékben körülményfüggőek: teljes agonistaként viselkedik alacsony szerotonintónus és magas receptorrezerv mellett, és antagonistaként magas szerotonintónus – alacsony receptorrezerv esetén. Az itt kifejtett agonizmus fontos az

étvágycsökkentő hatás létrejöttében, melyhez hozzájárul a gyenge H_1 -receptor-affinitás is [19, 30].

A D_2 - és a D_3 -receptorok gátlása is hozzájárulhat az antipszichotikumok (így főleg az AAP-k) okozta súlygyarapodáshoz, hiszen ezek mindenike antagonisták módon vagy parciális agonistaként viselkedik a D_2 -receptorokon [29, 30], és klinikailag jelentős súlyemelkedést (a kezelés előtti érték legalább 7%-ával) okoznak a kizárólag e két receptortípuson ható antipszichotikumok, pl. az *amisulprid*. A D_2 -receptorok és az $5HT_{2A}$ - vagy $5HT_{2C}$ -receptorok egyidejű blokálsa szinergista hatású, fokozott energiafelvételre és súlygyarapodásra vezet [29].

M_2 - és M_3 -muszkarinreceptorok találhatók a *pancreas β -sejtjein*, de egyéb sejteken is. Az AAP-k jelentős affinitással rendelkeznek e receptorok iránt, befolyásolva a kolinergdependens insulinfelszabadulást. A clozapin és olanzapin gátolhatják mind a kolinerg, mind a glukózdependens insulinelválasztást, elősegítve ezúton is a 2. típusú cukorbetegség kialakulását [29]. Főleg az M_3 -receptorok gátlásával magyarázzák, hogy az AAP-k, igen ritkán, potenciálisan fatális *diabéteszes ketoacidosis* vagy *hyperglycaemiás hyperosmolaris szindrómát* okoznak. Ezek mechanizmusa valószínűleg igen komplex, s rendszerint az idejében fel nem ismert insulinrezisztencia, prediabetes vagy diabetes talaján alakulnak ki. A *pancreas M_3 - és $5-HT_{1A}$ -receptorainak gátlása* az insulinelválasztás gyors csökkenését okozza [14, 16, 25, 30]. Ugyanakkor, az $5HT_{2A}$ -receptor blokálsa gátolhatja a glucosefelvételt a harántcsíkt izmokba [25]. Az MS megelőzésére vizsgálni kell a testsúlyt, a vércukor- és triglyceridszinteket már az AAP-k bevezetése előtt, és e paramétereket követni is kell alkalmazásuk során [16, 25].

AAP-k mellékhatásai létrejöhetnek egy újabb észlelt molekuláris úton is, mely a *triglyceridszint* gyors emelkedését s ezáltal *insulinrezisztenciát* és *hyperinsulinaemiát* okoz, s amely nem mindig jár súlygyarapodással. A folyamat kiváltásáért felelős hipotetikus receptort *receptor X*-nek szokták nevezni, s feltételezik, hogy a zsírszövetben, izomszövetben és a májsejtekben is megtalálható, noha eddig kimutatni nem sikerült [14, 16].

Kiseb mértékű szerepe lehet az α_1 -adrenerg receptornak, valamint az *SREBP*-nek (Sterol Regulatory Element-Binding Protein) is. Az *SREBP* mellett más transzkripció faktorok is fontos szabályozói a koleszterin- és a triglyceridtermelésnek (l. perifériás mechanizmusok). Úgy látszik, hogy nemcsak az AAP-k, hanem a konvencionálisok is aktiválják az emberi májsejtek lipogenesisében szereplő *SREBP*-rendszert [30].

Az említett receptorhatások mellett, az AAP-k képesek más utakon is elősegíteni az anyagcserezavarokat. Így, direkt a pancreas β -sejtjeire hatva csökkentik az insulinszekréciót, s ugyanakkor fokozhatják az insulínrezisztenciát elhízástól és BMI-től független módon is, direkt a szövetekre hatva [31]. Leptinrezisztenciát szintén kiválthatnak (így csökken a leptin anorexigén hatása, fokozódik az étvágy), míg az insulínrezisztenciát csökkentő hatású adiponektin termelődését gátolják. Mindemellett fokozzák a ghrelin és az orexin képződését is, ezúton is növelvén az étvágyat [30].

Számos hormonális és adipocitokinrendszert befolyásoló hatásuk az *adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) mediálta* utakon keresztül valósul meg. Az AAP-k a hypothalamusban specifikusan megnövelik az említett orexigén enzim szintjét, s ezt a hatást a H_1 -antagonizmusuk közvetíti. Érdekes megjegyezni, hogy a leptin és az insulín anorexigén hatásában viszont éppen a hypothalamicus AMPK csökkentésének van alapvető szerepe, s a clozapin – az említett mechanizmus útján – ezek anorexigén hatását felfüggeszti. Az AAP-k tehát ezen az úton is fokozzák az insulín- és leptinrezisztenciát, s a táplálékfelvételt [21]. Ugyanakkor, a diabetes kezelésére gyakran használt *metformin* és a *thiazolidindionok* szintén aktiválják az AMPK-t, de a periférián, a májban és az izomban, mérsékelve a máj cukortermelését és fokozva a glucose felvételét az izomszövetbe [11]. Így az említett szerek az AAP-k okozta anyagcserezavarokban hatékonyaknak bizonyulnak.

Nem tartozik ugyan szorosan a témánkhoz, fontossága miatt mégis meg kell említenünk, hogy egyes adatok szerint az AAP-k *terheseknél* fokozzák a veleszületett és közöttük a cardialis fejlődési rendellenességek előfordulását (ugyanazt már régebb megállapították az *antidepresszánsokra* nézve). Az egyéb zavaró tényezők kizárására végzett statisztikai korrekció után azonban csak a risperidonnál észleltek ilyen irányú, 26%-os kockázatemelkedést. Ez az adat egyelőre megerősítésre szorul [32].

Az MS-en kívül, feltétlenül meg kell említenünk egyes antipszichotikumok *közvetlen káros szívhatásait* is, mert *kardiotoxicitásuk* következtében veszélyesek lehetnek. Bizonyos antipszichotikumok már terápiás adagokban is előídezhettek *hosszú QT szindrómát*, melyet életveszélyes polimorf kamrai tachyarrhythmia, torsades de pointes (TdP) követhet. A phenothiazinok közül a chlorpromazin, prochlorperazin, trifluoperazin, fluphenazin, mesoridazin, az egyéb szerkezetűek közül a pimozid, haloperidol, droperidol, sulpirid növeli meg az QT-tartamot. A leggyakrabban a phenothiazinok, ezek

közül is a *thioridazin* okozott TdP-t és hirtelen szívhalált [33], így ezt, valamint a mesoridazint sok országban (pl. az AEÁ-ban) ki is vonták a terápiás alkalmazásból [29]. A kamrai arrhythmia a szív egyik K-csatornájának, a HERG-csatornának a blokkolása okozza. Az AAP-k közül a *sertindol* gátolja legerősebben ezt a csatornát (az AEÁ-ban ezért nem is regisztrálták), míg a risperidon és a ziprasidon közepes erősségű HERG-csatorna-gátló, az olanzapin és a quetiapin pedig csak gyenge gátló hatást fejt ki erre [33]. A szív állapota, az együtt adott gyógyszerek, az ionháztartás (főleg a hypokalemia) és a genetikai tényezők nagyban befolyásolják az antipszichotikumok kardiotoxicitását.

Szívbetegségben ellenjavalltak, az alkohol hatását is fokozzák (légzésdepresszió veszélye). Ha az anamnesisben szívbetegség, arrhythmia, syncope, familiáris hosszú QT szindróma vagy korai hirtelen szívhalál szerepel, nem adhatunk QT-meghosszabbodást okozó antipszichotikumokat. Antipszichotikumok alkalmazása előtt tanácsos EKG-ellenőrzést végezni.

Perifériás mechanizmusok a neuroleptikumok obezitogén hatásában

A leptin felfedezése után egyre alaposabban kezdték kutatni a zsírszövetet, hiszen kiderült, hogy nem passzív elszennvedője a lipidakkumulációs folyamatnak, hanem aktívan részt vesz a metabolikus folyamatok helyi és centrális szabályozásában egyaránt [34–36]. Szövettani és funkcionális szempontból két zsírszövetípust különböztetünk meg: a fehér és a barna zsírszövetet. Az elhízás morfológiai alapját a fehérzsírszövet mennyiségi felszaporodása képezi, amely kétféleképpen nyilvánulhat meg: az adipociták számának, ill. méretének növekedésében (proliferáció, hiperplázia, ill. hipertrófia). Mindkét folyamatban alapvetően megváltozik az *adipokintermelés* [37]. Ezek közül kettőnek, az adiponektinnek és apelinnek a szintje az obezitás mértékével fordítottan arányos, míg a leptinnek, rezisztinnek, omentinnek, viszfatinak, chemerinnek obezitogén hatása van [38–40]. Arra a kérdésre, hogy az AAP-k milyen mechanizmusokkal indukálják a metabolikus szindrómát, még ma sincs teljesen egyértelmű válasz. Különösen sok a megválaszolatlan kérdés a perifériás mechanizmusok vonatkozásában.

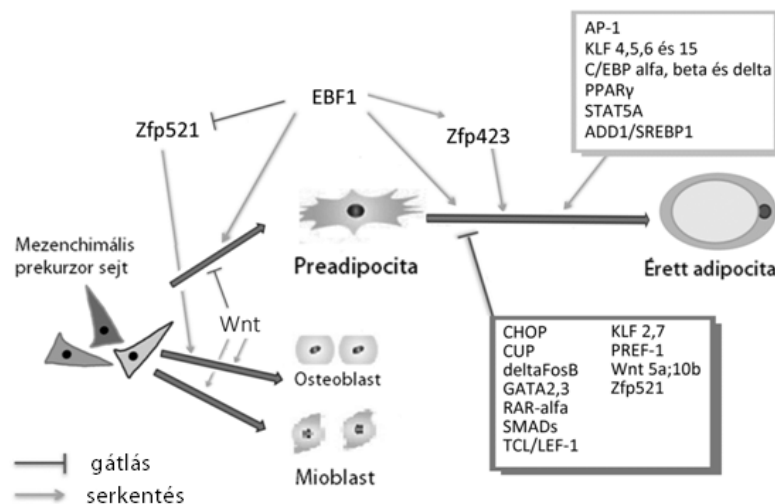
Adipogenezis (zsírszövetképződés) alatt egy kétlépcsős folyamatot értünk: a prekursor mezenchimális sejtek preadipocitává történő átalakulását, majd a preadipocitáknak érett adipocitákká történő differenciá-

lódását. A zsír (triglycerid) akkumulációját a legjobban a lipogenezis terminusa fejezi ki. Az adipogenezis *in vitro* folyamatának molekuláris tanulmányozása során megismert transzkripciós faktorok közül egyesek pro-, mások antiadipogén hatással rendelkeznek. Ezeket vázlatosan az **1. ábra** tünteti fel.

A transzkripciós faktorok közül a leginkább tanulmányozott a PPAR γ és az SREBP1c. Ezek szintjének, ill. expressziójának fokozódását írták le 3T3-L1 sejtvonalon két AAP, a clozapin és az olanzapin hatására [43]. Az *adiponektin* és adipogenezis kapcsolata igen érdekes, mivel az adiponektin szérumszintje obezitásban csökken, viszont expressziója fokozott a preadipocita-adipocita differenciálódás során [44]. Adiponektinszint-mérést gyakran használnak az insulinrezisztencia mértékének felbecsülésére. Több *in vitro* vizsgálat is megerősíti, hogy a clozapin és az olanzapin csökkenti az adiponektin termelődését az adipocitákban, míg a quetiapinnál és

a risperidonnál ilyen hatást nem találtak [45, 46]. A lipogenezist vizsgálva 3T3-L1 sejtvonalon azt észlelték, hogy az olanzapin és a clozapin mellett, a quetiapin is jobban fokozza a triglyceridakkumulációt, mint a risperidon, és valamennyiüknek van antilipolitikus hatása is [47]. Ugyanebben a kísérletsorozatban két klaszikus neuroleptikumot is vizsgáltak, és a butirofenon lipogenetikus hatását igazolták a trifluoperazinnal szemben, viszont mindkét szernél antilipolitikus hatást is észleltek.

A zsírszövet által termelt *gyulladásos faktorok* központi szerepet játszanak az insulinrezisztencia kialakulásában. Adipocita-sejtvonalon végzett eddigi vizsgálatok így nemcsak a proadipogén, hanem a proinflammatorikus faktorok termelődéséért felelős gének expresszióját is felmérték különböző AAP-k hatására [48]. Ezeket az eredményeket a **3. táblázat** összegzi:



1. ábra. Az adipogenezis folyamatát szabályozó tényezők (41,42)

Serkentők: AP1 – Activator protein-1; KLF 4, 5, 6, 15 – Kruppel-like factor 4, 5, 6, 15 (erythroid); C/EBP alfa, beta és delta – CCAAT/enhancer-binding protein alfa, beta és delta; PPAR γ – Peroxisome proliferator-activated receptor gamma; STAT5A – Signal transducer and activator of transcription 5A; Zfp 423 – Zinc finger protein 423; ADD1/SREBP1 – Alpha adducin1/Sterol regulatory element-binding protein 1

Gátlók: CHOP – C/EBP homologous protein; CUP – C/EBP undifferentiated protein; deltaFosB – FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B splice variant; GATA2, 3 – Erythroid transcription factor; RAR-alfa – Retinoic acid receptor-alpha; SMADs – mothers against decapentaplegic proteins; TCL/LEF-1 – T-cell factor/Lymphoid enhancer-binding factor-1; KLF 2, 7 – Kruppel-like factor 2, 7 (erythroid); PREF-1 – preadipocita differenciálódást gátló faktor; Wnt 5a, 10b – Wingless-típusú jelátviteli út; Zfp521 – Zinc finger protein 521

Mezenchimálisprekurzor-átalakulást modulálók (serkentő/gátló): EBF-1 – Early B-cell factor; Wnt és Zfp521 (utóbbi kettő – főleg gátló)

3. táblázat: Proinflammatorikus faktorok változásának átlagértékei különböző antipszichotikumok hatására

Változás mértéke (vs. kontroll)	NFκB	TNFα	IL1b	IL8	MCP1
Olanzapin	1,8	<1	3–4	2–3	<1
Clozapin	3,5	2,3	7,2	8,2	2,5
Ziprasidon	<1	3,5	2–3	1	<1
Quetiapin	2,8	1,8	2–3	1,5–2	1,8
Risperidon	1	<1	2–3	1–2	<1
Aripiprazol	2,7	1,3	1–2	2–3	3,2
Haloperidol	1,8	1,7	2–3	1–2	<1

NFκB – nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells; TNFα – tumor necrosis factor alpha; IL – interleukinek; MCP1 – monocyte chemotactic protein 1

Az aripiprazol nem befolyásolja jelentősen a testtömeget, ezért klinikai szempontból metabolikusan semlegesnek tekinthető. E gyógyszer perifériás, direkt adipo- és lipogenezisre kifejtett hatását viszonylag keveset vizsgálták. *In vivo* állatkísérletes vizsgálatban viszont az aripiprazol – az olanzapinnal ellentétben – a lipogenezisért felelős SREBP1 expresszióját csökkentette [49].

Az adipogenezis folyamata minden zsírszövettypust érint, érdemes viszont megjegyezni, hogy a barna zsírszövetben történő differenciálódás a lipolitikus folyamatoknak kedvez. A vizsgálatok kimutatták, hogy a fehér és barna zsírszövet között létezik transz-differenciáció, sőt leírtak egy ún. „drapp”, energetikai szempontból átmeneti jellegű zsírszövetet is [50, 51]. Indokolt lenne tehát vizsgálni, hogy az antipszichotikumok milyen mértékben befolyásolják egyik vagy másik zsírszövettypus kialakulását.

Ismert az *endokannabinoidok* (EC) perifériás szerepe az energia-háztartásban és az a tény is, hogy a zsírszövet maga is expresszál CB₁-receptorokat, illetve az endokannabinoidok szintéziséhez és lebontásához szükséges enzimkészletet [52, 53]. Obezitásban az endokannabinoidrendszer *up-regulációt* szenved [54], az anandamid pedig fokozza az adipociták differenciálódását, a PPARγ és a CB₁-receptor *up-regulációját* okozva [55]. A neuroleptikumok által kiváltott MS kialakulásában az EC-rendszer lehetséges szerepére utalhat a CB₁-receptor és a D₁-, valamint a D₂-receptorok limbikus rendszerbeli kolokalizációja [56].

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk megköszönni a finanszírozást, amelyet az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi és Gyógyszerészeti Szakosztálya és a Semmelweis Egyetem közös kutatási pályázata biztosított (565/2014).

Irodalom

- Ruaño G, Zöllner S GJ. Drug-induced metabolic syndrome [DIMS] in psychiatry: a diagnostic need uniquely suited to pharmacogenomics. In: Wong SHY, Linder MW VJR, editor. Pharmacogenomics and Proteomics: Enabling the Practice of Personalized Medicine. AACCC Press Washington DC; 2006. 277-282.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. Diabet Med. John Wiley & Sons, Ltd.; 1998;15[7]:539–53.
- Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic use. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6[Suppl. 2]:8–13.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37[12]:1595–607.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. Circulation. 2009;120[16]:1640–5.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and Cancer: A Consensus Report. CA Cancer J Clin. 2010;60[4]:207–21.

7. Halmos T, Suba I. Type 2 diabetes and metabolic syndrome as conditions leading to malignant tumors. *Orv Hetil.* 2008;149[51]:2403–11.
8. Kékes E, Kiss I. A metabolikus szindróma értelmezése. *Hypertonia és Nephrol.* 2012;16[5]:193–9.
9. Pierotti M, Berrino F, Gariboldi M, et al. Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: metformin, an old drug with multi-faceted effects. *Oncogene.* Nature Publishing Group; 2012;32[12]:1475–87.
10. Kun IZ, Szántó Z. Mi változott a metabolikus szindróma értelmezésében, diagnosztikában és kórtanában az utóbbi huszonöt évben? *OrvTudErt.* 2013;88[3]:53–68.
11. Kun IZ, Kun I, Kun IZ Jr. Metabolikus szindróma, diabetes mellitus és a rosszindulatú daganatok. *OrvTudErt.* 2015;88[1]:7–18.
12. Meduna LJ, Gerty FJ, Urse VG, et al. Biochemical disturbances in mental disorders. *Arch Neurol Psychiatry.* American Medical Association; 1942;47[1]:38.
13. Raphael T, Parsosn JP, Benedict SR, et al. Blood sugar studies in dementia praecox and manic-depressive insanity. *Arch Neurol Psychiatry.* American Medical Association; 1921;5[6]:687.
14. Réthelyi J, Sawalhe A-D. Comorbidity of metabolic syndrome, diabetes and schizophrenia: theoretical and practical considerations. *Orv Hetil. Akadémiai Kiadó ;* 2011;152[13]:505–11.
15. Neal MJ, Laszlovszky István. Rövid farmakológia. B+V Lap- és Könyvkiadó Kft; 2000.
16. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology. Fourth Edit. Cambridge University Press; 2013.
17. Waldman SA, Terzic A. Pharmacology and therapeutics: principles to practice. Saunders/Elsevier; 2009.
18. Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, Kissling W. Amisulpride is an atypical antipsychotic associated with low weight gain. *Psychopharmacology.* Springer-Verlag; 2004;173[1–2]:112–5.
19. Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs.* Springer; 2015;29[9]:773–99.
20. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36[1]:71–93.
21. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: Clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther.* Elsevier Science; 2010;127[3]:210–51.
22. Hasnain M, Vieweg WVR, Fredrickson SK, et al. Clinical monitoring and management of the metabolic syndrome in patients receiving atypical antipsychotic medications. *Prim Care Diabetes.* 2008. 3:5–15
23. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician.* 2010;81[5]:617–22.
24. Church TJ, Hamer D.A, Ulbrich TR. Assessment and Management of Atypical Antipsychotic-induced Metabolic Abnormalities. *US Pharmacist.* 2010, 35 [11]: 41-48.
25. Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17[5]:460–6.
26. De Hert M, Schreus V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry.* Blackwell Publishing Ltd; 2009;8[1]:15–22.
27. Bak M, Fransen A, Janssen J, Van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9[4]:10–2.
28. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999;156[11]:1686–96.
29. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8[2]:114–26.
30. Milano W, De Rosa M, Milano L, Capasso A. Antipsychotic drugs opposite to metabolic risk: neurotransmitters, neurohormonal and pharmacogenetic mechanisms underlying with weight gain and metabolic syndrome. *Open Neurol J.* 2013;7:23–31.
31. Teff KL, Rickels MR, Grudziak J, et al. Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. *Diabetes.* 2013;62[9]:3232–40.
32. Huybrechts KE, Hernández-Díaz S, Paterno E, et al. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry.* 2016;73[9]:938.
33. Kecskeméti V. Antipszichotikus hatású gyógyszerek kardiális mellékhatásai: ritmuszavarok és a hirtelen szívhalál hatásmechanizmusa. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2004;6[1]:5–12.
34. Ntambi MJ, Kim Y-C. Symposium: Adipocyte Function, Differentiation and Metabolism Regulation of Leptin Production in Humans. *J Nutr.* 2000;130:3127–31.
35. Dutra SCP, de Moura EG, Lisboa PC, Trevenzoli IH, Passos MCF. Leptin-programmed rats respond to cold exposure changing hypothalamic leptin receptor and thyroid function differently from cold-exposed controls. *Regul Pept.* 2011;171[1–3]:58–64
36. Cettour-Rose P, Burger AG, Meier CA, Visser TJ, Rohner-Jeanrenaud F. Central stimulatory effect of leptin on T3 production is mediated by brown adipose tissue type II deiodinase. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283[5]:E980–7.
37. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab.* Elsevier Masson SAS; 2014;40[1]:16–28.
38. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J.* 2012;36[5]:317–27.
39. Adams-Huet B, Devaraj S, Siegel D, Jialal I. Increased Adipose Tissue Insulin Resistance in Metabolic Syndrome: Relationship to Circulating Adipokines. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014; 10 [10]: 1-5.
40. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism.* 2015;64[1]:131–45.
41. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell.* Elsevier Inc.; 2014;156[1–2]:20–44.
42. Feve B. Adipogenesis: cellular and molecular aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19[4]:483–99.
43. Yang L-H, Chen T-M, Yu S-T, Chen Y-H. Olanzapine induces SREBP-1-related adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Pharmacol Res.* 2007;56[3]:202–8.
44. Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. 2005;46:1369–79.
45. Wampers M, Hanssens L, van Winkel R, et al. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: Results from a 3-month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22[1]:17–26.

46. Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Second-generation antipsychotics and adiponectin levels in schizophrenia: A comparative meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25[10]:1767–74.
47. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32[4]:765–72.
48. Sárvári AK, Veréb Z, Uray IP, Fésüs L, Balajthy Z. Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450[4]:1383–9.
49. Skrede S, Fernø J, Vázquez MJ, Fjær S, Pavlin T, Lunder N, et al. Olanzapine, but not aripiprazole, weight-independently elevates serum triglycerides and activates lipogenic gene expression in female rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15[2]:163–79.
50. Lee Y-H, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842[3]:358–69.
51. Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocyte lineages: tracing back the origins of fat. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842[3]:340–51.
52. Kunos G, Osei-Hyiaman D, Liu J, Godlewski G, Batkai S. Endocannabinoids and the Control of Energy Homeostasis. *J Biol Chem.* 2008; 283[48]:33021–5.
53. Turu G, Hunyady L. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. *J Mol Endocrinol.* 2010;44[2]:75–85.
54. Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes.* 2005;54[10]:2838–43.
55. Karaliota S, Sifaka-Kapadai A, Gontinou C, Psarra K, Mavri-Vavayanni M. Anandamide increases the differentiation of rat adipocytes and causes PPARgamma and CB1 receptor upregulation. *Obesity.* Silver Spring, Nature Publishing Group; 2009;17[10]:1830–8.
56. López-Moreno JA, González-Cuevas G, Moreno G, Navarro M. The pharmacology of the endocannabinoid system: functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction. *Addict Biol.* 2008;13[2]:160–87.