

**Zalecenia grupy ekspertów dotyczące stosowania
leków przeciwpsychotycznych u pacjentów
z chorobami somatycznymi.
Część I: zespół metaboliczny, schorzenia kardiologiczne**

**Expert group recommendations on the use of antipsychotic
drugs in patients with somatic diseases.
Part I: (metabolic syndrome, cardiovascular diseases)**

Katarzyna Bliźniewska-Kowalska^{1*}, Katarzyna Wachowska¹,
Krzysztof Piotrowski¹, Andrzej Silczuk², Olga Płaza³,
Agata Szulc³, Dominika Dudek⁴, Piotr Gałęcki¹

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Zakład Psychiatrii Środowiskowej, Wydział Nauk o Zdrowiu,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Psychiatrii Dorosłych

Streszczenie

Leki przeciwpsychotyczne (LPP) jako grupa mimo zbliżonego efektu klinicznego różnią się między sobą zarówno budową chemiczną, właściwościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi, jak i możliwymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z ich stosowania. Przy doborze odpowiedniego leczenia dla pacjenta lekarz powinien kierować się nie tylko oczekiwanym efektem terapeutycznym, ale także zważać na możliwe skutki uboczne, zwłaszcza u pacjentów obciążonych dodatkowymi schorzeniami somatycznymi.

Prawie wszystkie, z wyjątkiem niedostępnej w Polsce pimawanseryny, zarejestrowane aktualnie LPP są antagonistami receptorów D2. Leki II generacji dodatkowo wywierają istotny wpływ na przewodnictwo serotoninergetyczne, przede wszystkim blokując receptory 5HT_{2a}. Z kolei nowoczesne leki przeciwpsychotyczne III generacji oprócz antagonizmu w stosunku do receptorów D2 wykazują też częściowy agonizm względem receptorów dopaminergicznych, co pozwala modulować przewodnictwo dopaminergiczne.

Celem artykułu jest przedstawienie wskazówek dotyczących doboru leków przeciwpsychotycznych (LPP) w leczeniu pacjentów psychiatrycznych ze współwystępującymi schorzeniami somatycznymi (część pierwsza zaleceń dotyczy zespołu metabolicznego, hiperprolaktynemii

oraz schorzeń kardiologicznych) z uwzględnieniem ryzyka możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem LPP.

Summary

Antipsychotic drugs/antipsychotics as a group, despite their similar clinical effect, differ both in their chemical structure, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, as well as in the possible side effects of their use. When selecting the appropriate treatment for a patient, the clinician should be guided not only by the expected therapeutic effect, but also weigh the possible side effects, especially in patients burdened with additional somatic conditions.

Almost all, with the exception of pimavanserin, which is not available in Poland, of the currently registered antipsychotics are D2 receptor antagonists. Second-generation drugs additionally exert significant effects on serotonergic transmission, primarily by blocking 5HT_{2a} receptors. On the other hand, modern third-generation antipsychotics, in addition to antagonism to D2 receptors, also exhibit partial agonism towards dopamine receptors, which allows modulation of dopaminergic transmission.

The aim of this paper is to provide guidance on the selection of antipsychotics for the treatment of psychiatric patients with co-morbid somatic conditions (part I of the recommendations concerns metabolic syndrome, hyperprolactinemia and cardiovascular conditions) based on the risk of possible side effects associated with the use of antipsychotics.

Słowa kluczowe: leki przeciwpsychotyczne, bezpieczeństwo, choroby somatyczne

Key words: antipsychotics, safety, somatic diseases

1. Wstęp

Leki przeciwpsychotyczne mimo zbliżonego efektu klinicznego różnią się między sobą zarówno budową chemiczną, właściwościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi, jak i możliwymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z ich stosowania. Przy doborze odpowiedniego leczenia dla pacjenta powinniśmy kierować się nie tylko oczekiwanym efektem terapeutycznym, ale także zważać na możliwe skutki uboczne, zwłaszcza u pacjentów obciążonych dodatkowymi schorzeniami somatycznymi. Należy pamiętać, że grono pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne jest bardzo duże i nie ogranicza się jedynie do pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Leki z tej grupy wykazują skuteczność również w szeregu innych jednostek chorobowych, m.in. w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, w potencjalizacji leczenia lekoopornej depresji jednobiegunowej, w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych (OCD), w leczeniu tików oraz w leczeniu zaburzeń zachowania związanych z otępieniem, niepełnosprawnością intelektualną i całościowymi zaburzeniami rozwojowymi [1].

Prawie wszystkie, z wyjątkiem niedostępnej w Polsce pimawanseryny, zarejestrowane aktualnie LPP są antagonistami receptorów D₂. Leki II generacji dodatkowo wywierają istotny wpływ na przekąźnictwo serotonergiczne, przede wszystkim blokując receptory 5HT_{2a} (oprócz amisulprydu). Z kolei nowoczesne leki przeciwpsychotyczne III generacji oprócz antagonizmu w stosunku do receptorów D₂ wykazują też częściowy agonizm względem receptorów dopaminergicznych. Taki mechanizm działania neuroleptyków III generacji w założeniu ma regulować przekąźnictwo do-

paminergiczne – ma hamować je (antagonizm) w szlakach, w których jest nadmierne (nadmierne przekazywanie w szlaku mezo limbicznym u pacjentów psychotycznych), i pobudzać (agonizm) w szlakach, gdzie jest zbyt niskie (szlak mezo korykalny). Dokładną farmakodynamikę poszczególnych leków przeciwpsychotycznych przedstawia tabela 1 [1–4].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie wskazówek dotyczących doboru leków przeciwpsychotycznych (LPP) w leczeniu pacjentów psychiatrycznych ze współwystępującymi schorzeniami somatycznymi, z uwzględnieniem ryzyka możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem LPP.

Tabela 1. Farmakodynamika leków przeciwpsychotycznych [1]

GRUPA	NAZWA LEKU	RECEPTORY		
		dopaminowe	serotoninowe	pozostałe
Pozostałe	Pimawanseryna	–	5HT2a: +++ antagonizm 5HT2c: ++ antagonizm	–
Klasyczne I generacji	Chlorpromazyna	D1: + antagonizm D2: +++ antagonizm D3: ++ antagonizm D4: antagonizm	5HT2a: ++ antagonizm 5HT2c: ++ antagonizm 5HT6: ++ antagonizm 5HT7: ++ antagonizm	Alfa-1: +++ antagonizm H1: +++ antagonizm M1: ++ antagonizm M3: ++ antagonizm
	Lewomepromazyna	D2: ++ antagonizm D4: ? antagonista	5HT2a: +++ antagonizm	Alfa-1: +++ antagonizm H1: +++ antagonista M1: ++ antagonizm Alfa-2: + antagonizm M3: ? antagonista
	Perazyne	D2: ++ antagonizm	–	Alfa-1: ++ antagonizm M1: ++ antagonizm H1: ++ antagonizm
	Haloperidol	D2: +++ antagonizm D4: +++ antagonizm D3: ++ antagonizm	5HT2a: + antagonizm	Alfa-1: ++ antagonizm
	Chlorprothixen	D1: ++ antagonizm D2: ++ antagonizm	5HT2a: ++ antagonizm 5HT1a: + antagonizm	M1: +++ antagonizm H1: +++ antagonizm Alfa-2: ++ antagonizm Alfa-1: ++ antagonizm
	Zuklopentyksol	D1: +++ antagonizm D2: +++ antagonizm	5HT2a: ++ antagonizm	H1: ++ antagonizm Alfa-1: ++ antagonizm
	Flupentyksol	D2: +++ antagonizm D1: +++ antagonizm D3: +++ antagonizm	5HT2a: ++ antagonizm	Alfa-1: ++ antagonizm H1: 0/+ antagonizm M1: 0/+ antagonizm
	Sulpiryd	D2: +++ antagonizm D3: ++ antagonizm	–	–

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Klasyczne I generacji	Tiapryd	D2: ++ antagonizm D3: ++ antagonizm	–	–
II generacji	Klozapina	D4: ++ antagonizm m D2: + antagonizm	5HT2a: +++ antagonizm 5HT2c: +++ antagonizm 5HT6: ++ antagonizm 5HT7: ++ antagonizm 5HT1a: +agonizm	Alfa-1: +++ antagonizm H1: +++antagonizm M1: +++ antagonizm Alfa-2: ++ antagonizm M4: + agonizm (norklozapina)
	Olanzapina	D2: ++ antagonizm D4: ++ antagonizm D3: ++ antagonizm	5HT2a: +++ antagonizm 5HT6: +++ antagonizm 5HT2c: +++ antagonizm	H1: +++ antagonizm M1: ++ antagonizm Alfa-1: ++ antagonizm Alfa-2: + antagonizm
	Kwetiapina	D2: + antagonizm	5HT2a: +++ antagonizm 5HT1a: ++ agonizm 5HT2c: + antagonizm 5HT7: + antagonizm	H1: +++ antagonizm Alfa-1: ++ antagonizm M1: + antagonizm (głównie norkwetiapina) NET: hamowanie (norkwetiapina) Alfa-2: + antagonizm (głównie norkwetiapina)
	Risperidon	D2: +++ antagonizm D3: ++ antagonizm D4: ++ antagonizm	5HT2a: +++ antagonizm 5HT7: +++ antagonizm 5HT1b: ++ antagonizm 5HT2c ++ antagonizm	Alfa-1: ++ antagonizm Alfa-2: ++ antagonizm H1: ++ antagonizm
	Paliperidon	D2: +++ antagonizm D3: +++ antagonizm D4: ++ antagonizm	5HT2a: +++ antagonizm 5HT7: +++ antagonizm 5HT1b: ++ antagonizm 5HT2c: ++ antagonizm	Alfa-1: ++ antagonizm Alfa-2: ++ antagonizm H1: ++ antagonizm
	Zyprazydon	D2: +++ antagonizm D3: +++ antagonizm D4: ++ antagonizm	5HT2a: +++ antagonizm 5HT2c: +++ antagonizm 5HT1a: +++ agonizm 5HT1b: +++ agonizm 5HT7: +++ antagonizm 5HT6: ++ antagonizm	Alfa-1: ++ antagonizm Alfa-2: + antagonizm SERT i NET: hamowanie
	Lurazydon	D2: +++ antagonizm D3: ++ antagonizm	5HT2a: antagonizm +++ 5HT7: +++ antagonizm 5HT1: +++ częściowy agonizm 5HT2c: + antagonizm	Alfa-2: ++ antagonizm Alfa-1: + antagonizm

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

II generacji	Sertindol	D2: +++ antagonizm D3: +++ antagonizm D4: +++ antagonizm	5HT2a: +++ antagonizm 5HT2c: +++ antagonizm 5HT7: ++ antagonizm 5HT1b: ++ antagonizm	Alfa-1: +++ antagonizm
	Amisulpryd	D2: +++ antagonizm D3: +++ antagonizm selektywność limbiczną w zakresie przebiegu dopaminergicznego	5HT7: ++ antagonizm 5HT2b: ++ antagonizm	–
III generacji	Arypiprazol	D2: +++ częściowy agonizm D3: +++ częściowy agonizm	5HT1a: +++ częściowy agonizm 5HT2a: +++ antagonizm 5HT7: ++ antagonizm 5HT2b: ++ antagonizm 5HT2c: ++ częściowy agonizm	Alfa-1: ++ antagonizm H1: + antagonizm Alfa-2: + antagonizm
	Breksipiprazol	D2: +++ częściowy agonizm D3: +++ częściowy agonizm D4: +++ antagonizm	5HT1a: +++ częściowy agonizm 5HT2a: +++ antagonizm 5HT2b: +++ antagonizm 5HT7: +++ antagonizm 5HT2c: ++ antagonizm	Alfa-2: +++ antagonizm Alfa-1: +++ antagonizm H1: ++ antagonizm
	Kariprazyna	D2: +++ częściowy agonizm D3: +++ częściowy agonizm	5HT2b: +++ agonizm 5HT1a: +++ częściowy agonizm 5HT2a: ++ antagonizm 5HT7: + antagonizm 5HT2c: + antagonizm	H1: ++ antagonizm Alfa-1: ++ antagonizm
Legenda: liczba + mówi o sile powinowactwa				

2. Zalecenia dotyczące stosowania LPP w poszczególnych schorzeniach somatycznych

Poniżej zawarte są zalecenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpsychotycznych (LPP) w poszczególnych grupach schorzeń somatycznych, takich jak: zespół metaboliczny, hiperprolaktynemia czy schorzenia kardiologiczne (choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze), a także informacje co do ryzyka wywołania tych zaburzeń przez poszczególne kategorie LPP.

2.1. Zespół metaboliczny

Mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych przekłada się na potencjalne działania niepożądane wynikające z ich stosowania. Istotnym skutkiem ubocznym przyjmowania leków przeciwpsychotycznych są niekorzystne efekty metaboliczne, które mogą być jeszcze groźniejsze w grupie pacjentów *a priori* obciążonych otyłością, cukrzycą lub dyslipidemią [5]. Badania naukowe sugerują, że receptory H1, 5-HT2a, 5-HT2c, 5-HT6, D2, $\alpha 1$ i M3 są kluczowymi mediatorami metabolicznych skutków ubocznych [5–8]. Działanie zarówno ośrodkowo (w takich regionach OUN, jak podwzgórze, układ nagrody i pień mózgu), jak i obwodowo może zaburzać przyjmowanie pokarmu i regulację metaboliczną. Połączenie antagonizmu 5-HT2c/D2/H1 stanowi najniebezpieczniejszy profil LPP pod kątem indukowanego przez leki przeciwpsychotyczne (LPP) przyrostu masy ciała i cukrzycy. Antagonizm 5-HT2a, 5-HT6, M3 i Alfa-1 może stanowić dodatkowo szkodliwe działanie. Leki przeciwpsychotyczne o niższym ryzyku metabolicznym wydają się pozbawione antagonizmu 5-HT2c lub mają dodatkowe mechanizmy ochronne, takie jak częściowy agonizm D2/3 i/lub 5-HT1 i/lub antagonizm Alfa-2a [5–8].

Antagoniści receptorów D2 przez zahamowanie działania układu nagrody mogą powodować brak hamowania poszukiwania pokarmu i zwiększony apetyt. Dodatkowe działania LPP na układ serotonergiczny mogą skutkować przyrostem masy ciała, gdyż antagonizm 5HT2c wpływa hamująco na ośrodek sytości, a agonizm 5HT1b i antagonizm 5HT6 hamuje ośrodek głodu [1]. Podobnie receptory H1 obecne są w ośrodkach głodu i sytości, a antagonizm wobec nich wiąże się ze wzrostem apetytu [1]. Kolejnym mechanizmem prowadzącym do wzrostu masy ciała jest antagonizm wobec receptorów Alfa-1 prowadzący do sedacji, wzrostu apetytu oraz insulinooporności [1, 5–8]. Obecność receptorów D2 na wyspach trzustkowych może się przyczyniać do wpływu LPP na wydzielanie insuliny. Wykazano hamujący wpływ antagonistów 5HT2a i agonistów 5HT1a na trzustkowe wydzielanie insuliny. Receptory muskarynowe (M1 i M3) występują także na wyspach trzustkowych i wpływają na regulację zarówno podstawowego, jak i zależnego od glukozy wydzielania insuliny. Antagonizm wobec tych receptorów może być związany z ryzykiem hiperglikemii i insulinooporności.

Występowanie różnorodnych czynników (takich jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, zaburzenia przemiany glukozy) zwiększających ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy oraz cukrzycy typu 2 nosi miano zespołu metabolicznego.

Przeprowadzono analizę bazy publikacji medycznych PubMed, wpisując hasło „(antipsychotics) AND (metabolic syndrome)” i zawężając poszukiwania wyłącznie do metaanaliz i przeglądów systematycznych. Uzyskano 57 publikacji z ostatnich 10 lat (2014–2024) oraz 33 publikacje z ostatnich 5 lat (2019–2024). Zwrócono szczególną uwagę na metaanalizy z ostatnich 5 lat (16 pozycji).

Bennet i wsp. [9] zasugerowali, że również stosunkowo nowe związki, takie jak kariprazyna i breksipiprazol, powodowały znacznie większy przyrost masy ciała w porównaniu z placebo. Jedynie aripiprazol, lurasydona – co ciekawe – kwetiapina XR (ale wyłącznie w formie o przedłużonym uwalnianiu) nie prowadziły do istotne-

go klinicznie przyrostu masy ciała o $\geq 7\%$. [9]. Metaanaliza przeprowadzona przez Vancampforta i wsp. [10] sklasyfikowała leki przeciwpsychotyczne na podstawie ich odpowiedzialności za wywoływanie zespołu metabolicznego według następującej kolejności: kłozapina > olanzapina $\geq$ kwetiapina = rysperydon = leki przeciwpsychotyczne I generacji = amisulpryd $\geq$ aripiprazol > placebo. Pillinger i wsp. [11] również podkreślili znaczne różnice między lekami przeciwpsychotycznymi pod względem metabolicznych skutków ubocznych, przy czym olanzapina i kłozapina wykazały najgorsze profile, a aripiprazol, brekspiprazol, kariprazyna, lurazydon i zyprazydon miały najbezpieczniejsze profile. Zwiększona wyjściowa masa ciała, płeć męska i pochodzenie etniczne inne niż białe są predyktorami podatności na zmiany metaboliczne [11]. Tabela 2 przedstawia mapę cieplną dotyczącą bezpieczeństwa stosowania poszczególnych neuroleptyków pod względem występowania powikłań metabolicznych.

Tabela 2. Mapa cieplna dotycząca bezpieczeństwa stosowania poszczególnych neuroleptyków pod względem występowania powikłań metabolicznych [5, 12]

Lek	Otyłość/przyrost masy ciała	Cukrzyca/zaburzenia gospodarki glukozy	Dyslipidemie
Chlorpromazyna	3-4	1-2	1-2
Haloperydol	1	1	1
Olanzapina	4	2	2
Kłozapina	3-4	2	2
Kwetiapina	3	1-2	2
Zyprazydon	1	1	1
Sertindol	3-4	1-2	1-2
Rysperydon	3	1-2	1-2
Paliperydon	3	1-2	1-2
Amisulpryd	2	1	2
Lurazydon	1	1	1
Aripiprazol	2	1	1
Brekspiprazol	1	1	1
Kariprazyna	1	1	1
Legenda: skala od 1 do 4, gdzie: 1 oznacza lek stosunkowo bezpieczny pod względem metabolicznym, a 4 lek o najmniej korzystnym profilu metabolicznym. Kolorem zielonym oznaczono leki najbezpieczniejsze, a czerwonym o najmniej korzystnym profilu bezpieczeństwa.			

Wielu autorów sugeruje, że neuroleptyki III generacji, będące częściowymi agonistami receptorów D2, oraz lurazydon można zaliczyć do leków pierwszego wyboru w wypadku konieczności stosowania LPP u pacjenta z diagnozą cukrzycy lub zespołu metabolicznego czy jego składowych [13].

2.2. Hiperprolaktynemia

Hiperprolaktynemia (HPRL) jest definiowana jako utrzymujący się wzrost poziomu prolaktyny (PRL) powyżej górnej granicy zakresu normy, niezwiązany z laktacją lub ciążą (20 ng/ml dla mężczyzn i 25 ng/ml dla kobiet). Poziom PRL powinien być oznaczany na czczo, jakieś 2 godziny po przebudzeniu [1]. Wydzielanie PRL regulowane jest głównie przez hamujące działanie neuronów dopaminergicznych drogi guzkowo-lejkowej na komórki laktotrofowe, na których znajdują się receptory D2. Antagonizm wobec receptora D2, który wykazuje większość leków przeciwpsychotycznych, powoduje rozhamowanie komórek laktotrofowych i zwiększone wydzielanie PRL [1, 2, 5]. Do leków związanych z wysokim ryzykiem hiperprolaktynemii należą: rysperydon, paliperydon, sulpiryd i amisulpryd [1]. Metaanaliza wykonana przez Krøigaard i wsp. [14] wykazała, że wśród dzieci i młodzieży statystycznie istotny wzrost prolaktyny wystąpił w wypadku stosowania rysperydonu, paliperydonu i olanzapiny. Arypiprazol istotnie obniżał poziom prolaktyny, podczas gdy stosowanie kwetiapiny i lurasydony nie wiązało się ze znaczącą różnicą poziomu prolaktyny (w porównaniu z placebo) [14].

Najbezpieczniejszymi lekami przeciwpsychotycznymi do stosowania u pacjentów z hiperprolaktynemią lub dodatnim wywiadem objawowej hiperprolaktynemii indukowanej stosowaniem neuroleptyków wydają się leki przeciwpsychotyczne III generacji, w szczególności arypiprazol. W drugiej kolejności należy brać pod uwagę kłozapinę oraz inne atypowe neuroleptyki, takie jak np. lurasydony czy kwetiapina [13, 15, 16].

2.3. Problemy kardiologiczne

2.3.1. Choroba niedokrwienna serca

Szacuje się, że na całym świecie choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów i utraty lat życia skorygowanych niepełnosprawnością. Istnieją dobrze znane czynniki ryzyka rozwoju chorób układu krążenia, a wiele z nich jest modyfikowalnych. W dużym badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w 52 krajach reprezentujących wszystkie kontynenty zbadano wpływ różnych czynników ryzyka na rozwój ostrego zawału mięśnia sercowego. Zaburzenia lipidowe, palenie papierosów, nadciśnienie, cukrzyca, otyłość brzuszna, czynniki psychospołeczne, spożywanie niewystarczającej ilości owoców, warzyw i nadużywanie alkoholu oraz zbyt mała aktywność fizyczna odpowiadają za ponad 90% ryzyka ostrego zawału mięśnia sercowego [17]. Choroby sercowo-naczyniowe (CVD) są odpowiedzialne za ponad połowę przedwczesnych zgonów u osób z CHAD lub ze schizofrenią, ze wzrostem ryzyka śmiertelności o 35–150% [18]. Udowodniono, że stosowanie LPP I generacji zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak znaczne wydłużenie odstępu QTc, zwiększenie ryzyka zaburzeń rytmu serca i nagłej śmierci sercowej. Stosowanie LPP II generacji ma szkodliwy wpływ na długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe. W rzeczywistości obie grupy mają szkodliwy wpływ na poziom glukozy, lipidów, metabolizm, a także na masę ciała, gdzie najgorszy profil mają kłozapina i olanzapina [18]. W badaniach

sugeruje się, że przyrost wagi i zespół metaboliczny wywołany stosowaniem leków przeciwpsychotycznych mogą być czynnikami ryzyka zawału mięśnia sercowego [19].

Głównym celem metaanalizy, którą przeprowadzili Rotella i wsp. [18] (2020), było ustalenie związku długoterminowego stosowania LPP z częstością zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Spośród 3013 badań kryteria selekcji spełniły 92 prace. Zawał mięśnia sercowego, udaru mózgu i zgony sercowo naczyniowe wystąpiły odpowiednio w 11, 6 i 24 badaniach. Nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Ustalono istotnie większe ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych dla sertindolu w porównaniu z rysperydonem [18].

W przeglądzie systematycznym Yu i wsp. [19] (2016) badano wpływ stosowania LPP na ryzyko występowania zawału serca i udaru. Z 7008 artykułów uwzględniono 29 istotnych badań obserwacyjnych – 19 dotyczyło udaru mózgu, a 10 zawału mięśnia sercowego. Wyniki badań kohortowych, które obejmowały populację ogólną, wykazały ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko udaru mózgu u osób stosujących LPP, chociaż ze znaczną niejednorodnością. U pacjentów, u których zdiagnozowano proces otępienny, ryzyko wystąpienia udaru mózgu przy stosowaniu LPP było znacznie niższe niż w populacji ogólnej. Dowiedziono, że częstość występowania udaru była związana z odpowiednią klasą LPP, gdzie pojedyncze badania wskazywały na LPP I generacji jako bardziej ryzykowne. Nie znaleziono jednoznacznego związku między stosowaniem LPP a ryzykiem zawału mięśnia sercowego. Zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego przy używaniu LPP stwierdzono wśród pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią lub u pacjentów w pierwszych 30 dniach przyjmowania neuroleptyku [19, 20].

2.3.2. Arytmie

Zaburzenia rytmu serca są działaniem niepożądanym szeroko opisywanym w związku ze stosowaniem psychofarmakoterapii i obejmują m.in.: blok prawej lub lewej odnogi pęczka His a, blok przedsionkowo-komorowy, częstoskurcz komorowy. Arytmie te mogą się prezentować w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) jako: wydłużenie odstępu PQ, poszerzenie zespołów QRS, wydłużenie odcinka QT, zmiany w odcinku ST, spłaszczenie bądź odwrócenie załamka T [21]. Stosowanie wielu LPP wiąże się z ryzykiem wydłużenia odstępu QTc w EKG, co wynika prawdopodobnie z ich powinowactwa do kanałów potasowych HERG. Wydłużenie odcinka QTc jest czynnikiem ryzyka wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego (*Torsade de Pointes* – TdP), który może skutkować nagłym zgonem sercowym [1]. Oprócz stosowanej farmakoterapii na częstość występowania TdP, a tym samym zwiększone ryzyko zgonu sercowego, wpływają: płeć żeńska, zaburzenia elektrolitowe – hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, krwawienie wewnętrzne, udar, niedoczynność tarczycy, uszkodzenie wątroby i nerek, choroby kardiologiczne – choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, nadciśnienie, bradykardia, przedsionkowo-zaburzenia rytmu serca, blok zatokowo-predsionkowy, blok przedsionkowo-

-komorowy [21]. W metaanalizie, którą przeprowadzili Huhn i wsp. [22] (2019), udowodniono, że wydłużenie odstępu QTc było obserwowane przy stosowaniu 7 z 14 neuroleptyków porównywanych do placebo. Obarczone najmniejszym ryzykiem arytmogennym były kolejno: lurazydon < brekspiprazol < kariprazyna < aripiprazol (ryzyko niższe niż przy placebo). Największe ryzyko arytmogenne wykazywały kolejno: sertindol > amisulpryd > zyprazydon [22]. Aktualnie nie ma wystarczającej liczby badań, aby powiązać bezpośrednio ryzyko występowania wydłużenia odcinka QTc oraz występowania TdP w zależności od dawki stosowanego neuroleptyku [23, 24]. W tabeli 3 przedstawiono potencjalne ryzyko działania arytmogenne neuroleptyków [1, 22].

Tabela 3. Mapa cieplna dotycząca bezpieczeństwa stosowania poszczególnych neuroleptyków pod względem ryzyka arytmogenne [1, 22]

Lek	Ryzyko arytmii
Amisulpryd	3
Aripiprazol	1
Asenapina	1
Brekspiprazol	1
Chloropromazyna	3
Chlorprotyksen	1
Flupentyksol	1
Haloperydol	2*
Kariprazyna	1
Klozapina	2/3
Kwetiapina	1/2
Lewomepromazyna	3
Loksapina	1
Lurazydon	1
Olanzapina	1
Paliperydon	1
Perazyna	2
Rysperydon	1/2
Sertindol	4
Sulpiryd	3

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Zuklopentyksol	1
Zyprazydon	3
Legenda: skala od 1 do 4, gdzie: 1 oznacza lek stosunkowo bezpieczny pod względem metabolicznym, a 4 lek o najmniej korzystnym profilu metabolicznym. Kolorem zielonym oznaczono leki najbezpieczniejsze, a czerwonym o najmniej korzystnym profilu bezpieczeństwa. * – stosowanie haloperydolu wiąże się z wysokim ryzykiem wielokształtnego częstoskurczu komorowego, niewspółmiernym do wywołanego wydłużenia QTc	

Przed włączeniem leczenia przeciwpsychotycznego u pacjentów obciążonych kardiologicznie, w tym z pierwotnym rozpoznaniem zaburzeń rytmu serca, zawsze należy indywidualnie ocenić możliwe korzyści i skutki uboczne włączanej terapii [25]. Ze względu na najmniejsze ryzyko arytmogenne u pacjentów z grupy ryzyka najbezpieczniejszym wyborem wydaje się stosowanie neuroleptyków III generacji – lurasydonu oraz częściowych agonistów receptora D2, czyli aripiprazolu, breksiprazolu i kariprazyny [22].

2.3.3. Nadciśnienie tętnicze

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem LPP i układem krążenia jest występowanie hipotonii ortostatycznej. Jej ryzyko łączy się z antagonistycznym działaniem na receptor Alfa-1. Istnieje również ryzyko wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w trakcie terapii LPP, dotyczy to leków, które wykazują antagonistyczne działanie wobec presynaptycznych receptorów Alfa-2, a przez to odhamowują wydzielanie noradrenaliny. Nadciśnienie może być także składową zespołu metabolicznego wywołanego przez LPP [1].

W metaanalizie Rotelli i wsp. [18] (2020) badano długoterminowy wpływ terapii LPP na powikłania sercowo-naczyniowe i metaboliczne. Wykazano odchylenia od wartości początkowych ciśnienia skurczowego dla olanzapiny i rozkurczowego dla olanzapiny i kwetiapiny w porównaniu z rysperydonem. Nie znaleziono danych dotyczących zmian ciśnienia tętniczego przy wykorzystaniu neuroleptyków I generacji w porównaniu z placebo, nie wykazano różnic w używaniu neuroleptyków II generacji i placebo oraz nie wykazano różnic przy porównaniu stosowania I i II generacji LPP [18].

W przeglądzie systematycznym Hirsch i wsp. [26] odnotowano tylko jedno badanie, które sprawdzało wpływ neuroleptyków II generacji na ciśnienie tętnicze. Wykazano, że olanzapina, kwetiapina i zyprazydon były silnie powiązane ze wzrostem ciśnienia tętniczego, natomiast nie wykazano takiego wpływu w wypadku aripiprazolu i rysperydonu. Zaobserwowano natomiast istotną zależność występowania zespołu metabolicznego, którego składową jest m.in. nadciśnienie tętnicze, wtórnie do terapii LPP. Największe ryzyko powikłań metabolicznych wykazywały kłozapina i olanzapina [10].

Przy stosowaniu LPP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należy pamiętać o ryzyku wystąpienia hipotonii ortostatycznej – szczególnie u pacjentów starszych,

z niewydolnością krążenia lub przyjmujących (zwłaszcza w politerapii) leki moczopędne, β -adrenolityki i leki hipotensyjne [1, 27]. Po włączeniu lub zwiększeniu dawki leku o znanej predyspozycji do wywoływania zmian ciśnienia trzeba prowadzić regularne pomiary ciśnienia tętniczego krwi [28]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rozsądne wydaje się unikanie LPP z dużym potencjałem rozwoju zespołu metabolicznego i nadciśnienia, takich jak kłozapina, olanzapina i kwetiapina. W tabeli 4 przedstawiono neuroleptyki i ich wpływ na wartości ciśnienia tętniczego.

Tabela 4. Wpływ neuroleptyków na wartość ciśnienia tętniczego [29]

Lek	Wpływ
Amisulpryd	–?
Arypiprazol	↑/↓*
Asenapina	↓↓*
Brekspiprazol	↓*
Chlorpromazyna	↓↓↓*
Chlorprotyksen	↓↓*
Flupentyksol	↓*
Haloperydol	↓*
Kariprazyna	–/↓*
Kłozapina	↑/↓↓↓*
Kwetiapina	↑/↓*
Lewomepromazyna	↓↓↓*
Loksapina	↓*
Lurazydon	–/↓*
Olanzapina	↑/↓*
Paliperydon	↑/↓*
Perazyna	↓↓*
Rysperydon	↑/↓*
Sertindol	↓↓*
Sulpiryd	–?
Zuklopentyksol	↓↓*
Zyprazydon	↑/↓*
Legenda: * – ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej [–] – brak istotnego wpływu na ciśnienie tętnicze ↑ – możliwość wywołania wzrostu ciśnienia ↓ – możliwość wywołania spadku ciśnienia Liczba strzałek mówi o sile działania.	

3. Podsumowanie części I

W dążeniu do zindywidualizowanego podejścia do pacjenta powinno się zwracać uwagę nie tylko na prezentowane przez chorego objawy psychopatologiczne, ale także na możliwą współchorobowość somatyczną. Niniejszy artykuł ma stanowić wskazówkę dla lekarzy psychiatrów w doborze odpowiedniej farmakoterapii u pacjentów z częstymi schorzeniami, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie, choroby serca czy hiperprolaktynemia. Może stanowić również źródło informacji dla lekarzy innych specjalności, np. lekarzy rodzinnych lub kardiologów, którzy sprawują opiekę nad pacjentami stosującymi neuroleptyki z przyczyn psychiatrycznych.

Finansowanie: środki statutowe Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM: 503/1-062-02/503-11-00

Piśmiennictwo

1. Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K. *Leki psychotropowe*. W: Rybakowski J. red. *Psychofarmakologia kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 2024.
2. Bliźniewska-Kowalska KM, Gałęcki P. *Dopamine D2 receptor partial agonists in the treatment of schizophrenia – Example of brexpiprazole*. Psychiatr. Pol. 2024; 58(4): 581–593. Doi: 10.12740/PP/174593.
3. Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K, Krupa AJ, Chrobak AA. *Brexipiprazole – Pharmacologic properties and use in schizophrenia and mood disorders*. Brain Sci. 2023; 13(3): 397. Doi: 10.3390/brainsci13030397. PMID: 36979208; PMCID: PMC10046771.
4. Wojtasik-Bakalarz K, Siwek M. *New antipsychotic medication*. Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology/Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2023; 39(1): 19–38. Doi: 10.5114/fpn.2022.124608.
5. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. *Antipsychotic drugs: From receptor-binding profiles to metabolic side effects*. Curr. Neuropharmacol. 2018; 16(8): 1210–1223. Doi: 10.2174/1570159X15666170630163616. PMID: 28676017; PMCID: PMC6187748.
6. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. *Antipsychotic drugs and obesity*. Trends Mol. Med. 2011; 17(2): 97–107. Doi: 10.1016/j.molmed.2010.10.010.
7. Reynolds GP, Kirk SL. *Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – Pharmacological mechanisms*. Pharmacol. Ther. 2010; 125(1): 169–179. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.10.010.
8. Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, Schmitt L, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. *Role of serotonin 5-HT_{2C} and histamine H₁ receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigiBase*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2015; 25(10): 1556–1565. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.010.
9. Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. *Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis*. Expert Opin Drug Saf. 2020 Mar;19(3):295–314. doi: 10.1080/14740338.2020.1713091. Epub 2020 Mar 12. PMID: 31952459.
10. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB i wsp. *Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis*. World Psychiatry 2015; 14(3): 339–347. <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20252>. PMID: 26407790.

11. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G i wsp. *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 2020; 7(1): 64–77. Doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X.
12. Siwek M. *Dekalog leczenia depresji – kompendium*. Warszawa: Wydawnictwo ITEM; 2024.
13. Wichniak A, Siwek M, Rymaszewska J, Janas-Kozik M, Wolańczyk T, Bieńkowski P i wsp. *The position statement of the Working Group of the Polish Psychiatric Association on the use of D2/D3 dopamine receptor partial agonists in special populations*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(5): 967–987. Doi: 10.12740/PP/140287.
14. Kroigaard SM, Clemmensen L, Tarp S, Pagsberg AK. *A meta-analysis of antipsychotic-induced hypo – and hyperprolactinemia in children and adolescents*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2022 ; 32(7): 374–389. Doi: 10.1089/cap.2021.0140. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074098.
15. Andrade C. *Prolactin-raising and prolactin-sparing antipsychotic drugs and the risk of fracture and fragility fracture in patients with schizophrenia, dementia, and other disorders*. J. Clin. Psychiatry 2023; 84(1): 23f14790. Doi: 10.4088/JCP.23f14790. PMID: 36724110.
16. Bidzan L. *Leki psychotropowe a hiperprolaktynemia*. Geriatria 2017; 11: 29–36.
17. Mackin P. *Cardiac side effects of psychiatric drugs*. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2008; 23(Suppl 1): S3–S14. <https://doi.org/10.1002/hup.915>.
18. Rotella F, Cassioli E, Calderani E, Lazzeretti L, Ragghianti B, Ricca V i wsp. *Long-term metabolic and cardiovascular effects of antipsychotic drugs. A meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2020; 32: 56–65. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.12.118. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31917068.
19. Yu Z, Jiang H, Shao L, Zhou Y, Shi H, Ruan B. *Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis*. Br. J. Clin. Pharmacol. 2016; 82(3): 624–632.
20. Zheng G, Xia R, Zhou W, Tao J, Chen L. *Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Br. J. Sports Med. 2016; 50(23): 1443–1450.
21. Gorostowicz A, Wojtasik-Bakalarz K. *Zaburzenia przewodnictwa indukowane przez leki psychotropowe*. W: Siwek M, Woron J. red. *Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego*. Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 2024.
22. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet 2019; 394(10202): 939–951.
23. Polcwiartek C, Sneider B, Graff C, Taylor D, Meyer J, Kanters JK i wsp. *The cardiac safety of aripiprazole treatment in patients at high risk for torsade: A systematic review with a meta-analytic approach*. Psychopharmacology (Berl.). 2015; 232(18): 3297–3308. Doi: 10.1007/s00213-015-4024-9. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26231497.
24. Vieweg WV, Hasnain M, Hancox JC, Baranchuk A, Digby GC, Kogut C i wsp. *Risperidone, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: A systematic review of case reports*. Psychopharmacology (Berl.). 2013; 228(4): 515–524. Doi: 10.1007/s00213-013-3192-8. Epub 2013 Jun 30. PMID: 23812796.
25. Nemati M, Hosseinzadeh Z, Nemati F, Ebrahimi B. *Impact of antipsychotics and antidepressants drugs on long QT syndrome induction related to hERG channel dysfunction: A systematic*

- review. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2023; 681: 90–96. Doi: 10.1016/j.bbrc.2023.09.043. Epub 2023 Sep 23. PMID: 37774574.
26. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. *Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: A systematic review of population-based studies.* *Drug Saf.* 2017; 40(9): 771–781. Doi: 10.1007/s40264-017-0543-0. PMID: 28585153.
27. Rivasi G, Rafanelli M, Mossello E, Brignole M, Ungar A. *Drug-related orthostatic hypotension: Beyond anti-hypertensive medications.* *Drugs Aging* 2020; 37(10): 725–738. Doi: 10.1007/s40266-020-00796-5. PMID: 32894454; PMCID: PMC7524811.
28. Wojtasik-Bakalarz K, Siwek M. *Zmiany ciśnienia (hipertensja/hipotensja) jako działanie niepożądane psychofarmakoterapii.* W: Siwek M, Woron J. red. *Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego.* Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 2024.

Autor korespondencyjny

1: Piotr Gałecki

e-mail: piotr.galecki@umed.lodz.pl

Autor korespondencyjny

2: Katarzyna Bliźniewska-Kowalska

e-mail: katarzyna.blizniewska-kowalska@umed.lodz.pl