

Profil pacienta liečeného antipsychotikami s rizikovými faktormi vzniku porúch kardiovaskulárneho systému

Mgr. Slavomila Hričáková, doc. MUDr. Tatiana Stankovičová, CSc.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmakológie a toxikológie

Kardiovaskulárna morbidita a mortalita u pacientov liečených antipsychotikami sa neustále zvyšuje, nakoľko nie je úplne jasná etiológia schizofrénie a mechanizmus účinku antipsychotík na kardiovaskulárny systém (KVS). Široké spektrum faktorov, od génov až k životnému prostrediu, zodpovedá za vznik kardiovaskulárnych rizík, ktoré môžu viesť ku kardiovaskulárnym komplikáciám a skráteniu dĺžky života u pacientov so schizofréniou (1). Mnohé experimentálne štúdie na molekulovej a bunkovej úrovni preukázali, že podávanie antipsychotík môže ovplyvniť expresiu a funkciu postsynaptických génov a proteínov v závislosti od profilu každej zlúčeniny (2). Tento efekt antipsychotík na proteínovej úrovni vedie k rozvoju metabolických porúch, akými sú inzulinová rezistencia, dyslipidémia a nárast hmotnosti, hypertenzia – komplex porúch jednotne nazývaných metabolický syndróm (MS), ktorý je v poslednom období úzko spätý s liečbou schizofrénie, nakoľko antipsychotiká II. generácie vykazujú zvýšenú incidenciu kardiovaskulárnych komplikácií vedúcich až k mortalite z kardiovaskulárnych príčin.

Kľúčové slová: schizofrénia, antipsychotiká, kardiovaskulárna morbidita

Profile of the patient treated with antipsychotic drugs with risk factors for cardiovascular system disorders

Cardiovascular morbidity, mortality in the patients treated with antipsychotic drugs are increasing, probably related to until etiology of schizophrenia and therefore the mechanism of action of antipsychotic drugs on the cardiovascular system. Wide spectrum factors, from gene to the environment, is responsible for development of cardiovascular risk leading to cardiovascular complications, shorten the life expectancy of the patient with schizophrenia (1). A number of experimental studies on the molecular cellular level have shown that the administration of antipsychotics may influence the expression of gene and functions of postsynaptic proteins, depending on the profile of the receptor of each compound (2). The effect of antipsychotics on the protein level leads to the development of metabolic disorders such as insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, weight gain, a complex of symptoms called uniformly metabolic syndrome, which is recently closely linked to the treatment of schizophrenia, since atypical antipsychotics show increased incidence of cardiovascular complications, leading to increasing the mortality from cardiovascular causes.

Key words: schizophrenia, antipsychotics, cardiovascular morbidity

Pri charakterizácii ochorenia či definovaní mechanizmu účinku liečiva postupujeme od hodnotenia génu kódujúceho určitý proteín cez syntézu transmittérov k poškodeniu signálnych kaskád, dysfunkcii orgánu až k vzniku komorbidít a mortalite. Celý proces, či už prebieha bez pochybenia, alebo sú prítomné abnormality, je cieľom výskumu nespočetného množstva špecialistov v danej oblasti. Zvýšená prevalencia kardiovaskulárnej morbidity u ľudí so schizofréniou je v posledných rokoch cieľom mnohých výskumných štúdií, ktoré potvrdzujú značnú koreláciu medzi ochoreniami KVS a závažnými duševnými ochoreniami liečenými antipsychotikami. Veľký počet abstraktov experimentálnych a klinických štúdií u pacientov so schizofréniou potvrdzuje vplyv genetických mutácií (3), dysregulácie neurotransmiterov (4) a enzýmov (5), narušenú sekréciu hormónov v truncus encephali (6) až incidenciu symptómov kardiovaskulárnych ochorení s fatálnymi následkami (7).

Pri optimalizácii terapie schizofrénie liečivami používanými v klinickej praxi, ale aj pri vývoji nových liečiv sa sústreďuje pozornosť na vysokú bezpečnosť a účinnosť antipsychotík s cieľom dosiahnuť čo najnižší výskyt nežiaducich účinkov. Aj štúdie zaoberajúce sa neželanými účinkami antipsychotík v liečbe schizofrénie (8), bipolárnej afektívnej poruchy či iných typov psychóz poukazujú na vysokú mieru vzniku závažných kardiovaskulárnych ochorení vedúcich k mortalite pacienta z kardiovaskulárnych príčin (7).

Diagnóza F 20.0 – Schizofrénia

Pri pohľade na definíciu schizofrénie očami psychiatra, psychológa, internistu, farmakológa či človeka bežnej populácie nie je možné nevšimnúť si rôznorodosť aspektov pri definovaní tohto ochorenia, ktoré z dôvodu neustále narastajúcej prevalencie vo vyššej miere podnecuje odborníkov k skúmaniu etiológie, patofyziológie a bezvýhradne aj liečby tohto závažného duševného ochorenia.

Prof. Frankenburg z Psychiatrickej kliniky Univerzity v Bostone definuje schizofréniu ako *brain disorder* – poruchu mozgu prejavujúcu sa abnormalitami v myslení, prežívaní a vnímaní, s prítomnými halucináciami a bludmi (9). Farmakológ Dr. Carlsson z Univerzity v Göteborgu charakterizuje schizofréniu ako syndróm subkortikálnej neurotransmiterovej nerovnováhy (10), v bežnej populácii sa pacientom s týmto ochorením často pridáva prívlastok *rozdvojená osobnosť*. Napriek snahám o jasnú definíciu tohto chronického ochorenia odborníkmi či laikmi je charakteristika, etiológia, a teda aj patofyziológia nejednotná, čo so sebou prináša aj náročnosť liečby.

Od schizofrénie ku kardiovaskulárnej morbidite

Neustály nárast mortality pacientov so schizofréniou z dôvodu zlyhania kardiovaskulárneho systému podnecuje kardiológov a internistov pozeráť na dané ochorenie úplne inak ako len na neuro-

-psycho-sociálny problém. R. Ohlsen vo svojej štúdií odvažne označuje schizofréniu ako *a major risk factor for cardiovascular disease* (11), nakoľko už niekoľkoročné štúdie psychóz a kardiovaskulárnych komorbidít poukazujú na úzku koreláciu medzi nimi. Na rozvoji kardio-komorbidít u schizofrenikov sa vo vysokej miere podpisuje nikotinizmus, zlý životný štýl, nezáujem o svoj zdravotný stav, veľmi nízka spolupráca pacienta v absolvovaní preventívnych prehliadok. Významná je aj úloha antipsychotík – obzvlášť zo skupiny atypických, z ktorých väčšina spôsobuje rozvoj metabolického syndrómu – t. j. komplexu hypertenzie, obezity, dyslipidémie a diabetes mellitus (DM) typu 2. Okrem metabolických porúch a dysbalancie elektrolytov prispievajú k rozvoju srdcového zlyhania aj zmeny v elektrickej aktivite samotného srdca, charakterizované ako dysrytmie v dôsledku predĺženia QT intervalu spôsobeného niektorými antipsychotikami (sertindol, ziprasidon, olanzapín, kvetiapín) (12). V neposlednom rade, pri hodnotení korelácie schizofrenie a ochorenia kardiovaskulárneho systému musíme ako farmakológovia venovať pozornosť aj hlavnému enzymatickému systému, zodpovednému za biotransformáciu liečiv – cytochrómu P450 a s ním spojených farmakokinetických interakcií liečiv, nakoľko si terapia schizofrenie vzhľadom na pridružené ochorenia so sebou nesie aj riziko polyfarmácie.

Patofyziologicky významné proteíny súvisiace s problematikou schizofrenie a kardiovaskulárneho systému

V patofyziológii mentálnych ochorení sa do popredia záujmu dostávajú signálne kaskády vedúce k tvorbe bielkovín, ktoré majú významnú úlohu v rozvoji schizofrenie, ako aj pridružených ochorení.

Dysbindín-1 – proteín, ktorý reguluje glutamatergický prenos. Dysregulácia dysbindínu-1 sa podieľa na vývoji symptomatiky schizofrenie. Redukcia tohto proteínu, nachádzajúceho sa v presynaptických glutamatergických neurónoch, je spôsobená atrofiou dendritov pyramidových buniek v hipokampálnej oblasti mozgu schizofrenikov (13). V srdci dysbindín-1 interaguje s myozapom a jeho

nadmerná expresia aktivuje RhoA-SRF signalizáciu, čo vedie k hypertrofii kardiomyocytov (14). Vplyv antipsychotík na expresiu glutamátu je jednou z terapeutických ciest hypertrofie myokardu.

D-aminooxidáza (DAAO) – degraduje aminokyselinu D-serín, koagonistu NMDA receptorov, ktorá sa vyskytuje prevažne v kortikálnej a hipokampálnej oblasti mozgu. V dôsledku zistenia zvýšenej aktivity tohto enzýmu u schizofrenikov začali pokusy zamerané na vývoj DAAO-inhibítorov. Nakoľko však táto oxidáza odbúrava aj ostatné aminokyseliny, ako napríklad D-arginín – jeho metabolit oxid dusnatý dilatuje cievy a tým reguluje arteriálny tlak; D-aspartát – pravdepodobne reguluje uvoľňovanie hormónov hypotalamu, je táto cesta výskumu (napríklad risperidón) ešte neuzavretá (15).

γ -aminomaslová kyselina (GABA) – deficit tohto inhibičného proteínu v neuronálnej oblasti je zodpovedný za tzv. negatívne schizofrenické príznaky v zmysle poškodenia kognitívnych funkcií. Na úrovni kardiovaskulárneho systému inhibícia GABA-aminotrasferázy, regulátora hladiny GABA-y, má za následok zníženie krvného tlaku a spomalenie srdcovej frekvencie. Na tento proteín pôsobia niektoré z antipsychotík, napríklad olanzapín, klozapín, haloperidol (16).

Neuregulín-1 (NRG-1) – je prioritný gén v patofyziológii schizofrenie, zodpovedný za neuronálnu migráciu, synaptogenézu, gliogenézu, myelinizáciu, komunikáciu medzi neurónmi a gliovými bunkami a neurotransmisii. NRG-1 je zodpovedný za vysoké extracelulárne hladiny dopamínu v hipokampe a jeho deficit vedie k vzniku negatívnych symptómov schizofrenie (17), ako je napríklad emočná oploštenosť či pridružené depresívne stavy. Genetická inaktivácia ErbB4 (tyrozínkináza NRG-1) *in vivo* na úrovni kardiomyocytov znižuje ich proliferáciu, naopak, stimulácia ErbB4 indukuje kardiomyocytovú aktiváciu bunkového cyklu a tým regeneráciu myokardu (18), čo je možné využiť pri rehabilitácii po akútnom infarkte myokardu (IM) a iných poškodeniach srdcového svalu.

5-hydroxytryptamín (5-HT)/serotonín – je syntetizovaný v nucleu raphae v mozgovom kmeni a zodpovedá za pozitívne aj negatívne symptómy

schizofrenie. Pri jeho charakteristike je nevyhnutné venovať najvyššiu pozornosť jeho receptorom (5-HT1 a 5HT2) – ktoré sú cieľom selektívnej inhibície pri liečbe depresie a iných psychóz. Na srdci pôsobí pozitívne chronotropne a ionotropne, spôsobuje agregáciu trombocytov v cirkulácii a zvyšuje celkovú periférnu rezistenciu. V obličkách je zodpovedný za retenciu sodíka a v nadobličkách aktivuje sekréciu noradrenalínu a adrenalínu (19), modulačných neurotransmiterov, ktoré sa taktiež vo vysokej miere podieľajú na patofyziológii schizofrenie a kardiovaskulárnych porúch.

Z tohto skráteného prehľadu pre psychózu významných biochemických markerov podieľajúcich sa na vývoji schizofrenie a z ich výskytu nielen v neuronálnej, ale aj v kardiovaskulárnej oblasti môžeme predpokladať ich úzku koreláciu prejavujúcu sa zmenami funkcií jednotlivých orgánov.

Farmakologicko-patofyziologická asociácia antipsychotík a kardiovaskulárneho systému

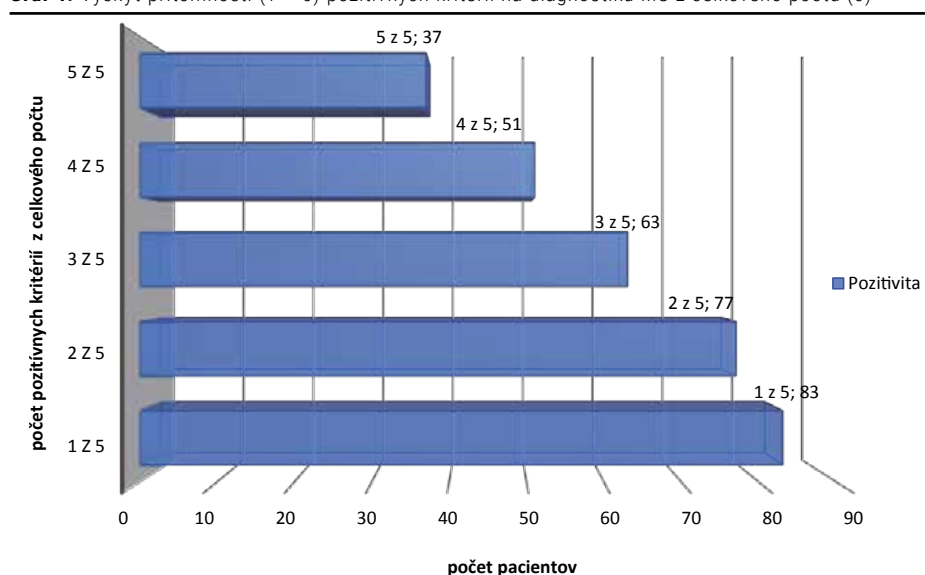
S vývojom antipsychotík II. generácie sa zredukoval výskyt extrapyramidových nežiaducich účinkov, ale na druhej strane sa objavili vo vyššej miere kardiovaskulárne komplikácie, nakoľko väčšina atypických antipsychotík sa vyznačuje svojim multireceptorizmom (MARTA) – napríklad olanzapín, a značne zasahuje do metabolických procesov v bunke.

Vysoké hladiny katecholamínov, noradrenalínu (NA) a adrenalínu (A) podporujú sekréciu glukagónu a inhibíciu uvoľňovania inzulínu z Langerhansových ostrovčekov pankreasu s následným rozvojom inzulínovej rezistencie a vzniku DM 2. typu. NA a A stimulujú aj lipolýzu, teda aj s tým späté uvoľňovanie voľných mastných kyselín, leptínu, adiponektínu a prozápalových cytokínov do krvného obehu, čo má za následok hromadenie viscerálneho tuku v abdominálnej oblasti a celkovú obezitu. Výsledkom dysregulácie neurotransmisie proteínov zodpovedných za metabolické procesy lipidov v bunke dochádza aj k zvýšeniu plazmatických hladín triacylglyceridov (TAG) a lipoproteínov s nízkou denzitou (LDL) a k zníženiu lipoproteínov s vy-

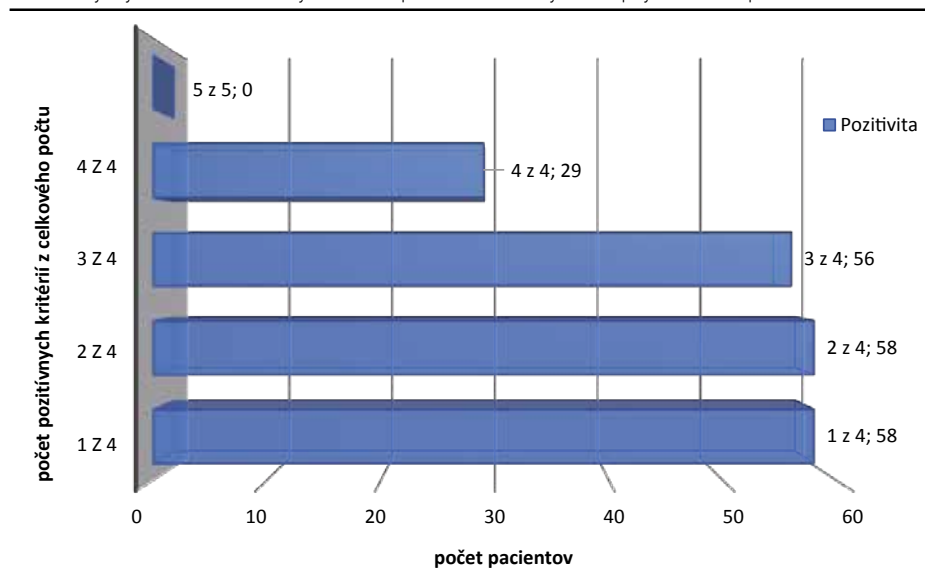
Tabuľka 1. Počet pacientov s patologickými hodnotami parametrov na diagnostiku MS

	BMI (nadváha/obezita) (≥ 25 kg/m ²)	Tuk % (M (18 – 39) $\geq 23,1$ % (40 – 60) $\geq 26,1$ % (60+) $\geq 29,1$ %) (Z (18 – 39) $\geq 25,1$ % (40 – 60) $\geq 27,1$ % (60+) $\geq 30,1$ %)	Kostr. svalstvo % (M (18 – 39) $\geq 39,4$ % (40 – 60) $\geq 39,2$ % (60+) $\geq 39,0$ %) (Z (18 – 39) $\geq 30,4$ % (40 – 60) $\geq 30,2$ % (60+) $\geq 30,0$ %)	Glykémia (nad 5,6 mmol/l)
Počet pacientov	58	54	37	55
	TAG (nad 1,7 mmol/l)	HDL (pod 1,0 mmol/l (M) a pod 1,3 mmol/l (Z))	TK (130/85 mmHg)	QTc interval (≥ 450 ms (M) a ≥ 460 ms (Z))
Počet pacientov	68	42	77	37

BMI – body mass index, TAG – triacylglyceroly, HDL – lipoproteíny s vysokou hustotou, TK – tlak krvi

Graf 1. Výskyt prítomnosti (1 – 5) pozitívnych kritérií na diagnostiku MS z celkového počtu (5)

Glykémia nalačno, abdominálna obezita, hypertenzia, hypertriacylglycerolémia, nízke hodnoty HDL – rozmedzie v tabuľke 1, u všetkých pacientov v sledovanom súbore ($n = 83$). Hodnoty nad stĺpcami označujú počet kritérií z celkového počtu a počet pacientov prislúchajúci danému pomeru pozitivity.

Graf 2. Výskyt metabolického syndrómu u pacientov liečených antipsychotikami podľa IDF kritérií

Základné kritérium: abdominálna obezita ($n = 58$). Hodnoty nad stĺpcami označujú počet kritérií z celkového počtu a počet pacientov prislúchajúci danému pomeru pozitivity.

sokou denzitou (HDL). Neregulovateľná dyslipidémia následne vedie k tvorbe aterosklerotických plátov a k rozvoju aterosklerózy. Neustálou stimuláciou sympatického nervového systému sa zvýšia nielen nároky na srdcový výdaj, ale aj na srdcovú frekvenciu, zvyšuje sa periférny cievny odpor, sekrécia renínu, rozvíja sa hypertenzia, vzniká hypertrofia ľavej komory, objavujú sa dysrhythmie pravdepodobne spojené s predĺžením QT intervalu (antipsychotikami), až nakoniec srdcové zlyhanie a smrť z kardiovaskulárnych príčin (20).

Výskyt metabolického syndrómu u pacientov liečených antipsychotikami v našej klinickej praxi

Kardiovaskulárne komplikácie liečby u schizofrenikov liečených antipsychotikami, ako je napríklad akútny infarkt myokardu (IM), náhla cievna mozgová príhoda (NCMP) či srdcové zlyhanie (ICHS) sú najčastejšími príčinami úmrtia pacientov s duševnými ochoreniami. Prevalencia ICHS, IM a NCMP u pacientov s metabolickým syndrómom je približne trikrát vyššia ako u pacientov bez diagnostikovaného metabolického syndrómu (21).

V našej štúdií sme sa zamerali na stanovenie rizika výskytu metabolického syndrómu u pacientov liečených antipsychotikami a jeho spojitosti s predĺžením QT intervalu a rizika vzniku fatálnej komorovej tachyarytmie. Základná analýza sérových markerov bola zabezpečená v laboratóriách spoločnosti laboratórnej diagnostiky Synlab Slovakia, s. r. o., v Prešove; BMI index, podiel tuku v tele a kostrového svalstva sme stanovovali pomocou váhy s analýzou stavby tela OMRON typ BF214; krvný tlak bol mieraný tlakomerom OMRON M6 Compact (OMRON, Port Melbourne, Austrália) a EKG bol realizovaný pomocou prístroja CARDIOLINE ar600adv+i (CARDIOLINE, Milano, Taliansko). Sledovaný súbor pozostával z 83 pacientov liečených antipsychotikami v Centre sociálnych služieb Clementia v Ličartovciach vo veku 23 – 81 rokov, z toho 64 mužov a 19 žien, trpiacich ťažkou duševnou poruchou – paranoidnou schizofréniou, organickou poruchou s bludmi, podobnej schizofré-

Tabuľka 2. Pozitivita kritérií podľa IDF a k nej prislúchajúci počet pacientov

Pozitivita kritérií Dg. MS	Počet pacientov
Základné kritérium – obezita: 58	
2 z 4	58
3 z 4	56
4 z 4	29

Tabuľka 3. Počet pacientov s predĺženým QT intervalom liečených jednotlivými antipsychotikami (AP), s prítomnosťou MS v mono- alebo kombinovanej terapii

Liečivo	Predĺženie QT intervalu
Zuklopentixol	3
Flupentixol	2
Olanzapín	4
Klozapín	1
Kombinovaná terapia	27

nii a stupňami mentálnej retardácie od oligofrénie až po ťažkú slabomyseľnosť. V akútnom štádiu im boli podávané anxiolytiká (diazepam) a antipsychotiká II. generácie (klozapín, olanzapín) na akútnom psychiatrickom oddelení v Prešove po období 1 mesiaca a po stabilizácii boli hospitalizovaní v centre sociálnych služieb. V remisii ochorenia sú týmto pacientom podávané antipsychotiká v perorálnej alebo depotnej podobe (olanzapín, klozapín, kvetiapín, flupentixol, zuklopentixol) formou kombinovanej terapie alebo ako monoterapia. U týchto pacientov je vysoké riziko polypragmázie, keďže k psychózam sú pridružené aj iné ochorenia, ako aj napríklad spomínaný MS, čo má za následok nekontrolovateľné užívanie veľkého množstva navzájom interagujúcich liekov. U väčšiny sledovaných pacientov liečených antipsychotikami boli nájdené všetky rizikové faktory vzniku kardiovaskulárnych komplikácií (tabuľka 1, graf 1). Podľa IDF kritérií diagnostiky MS (obezita + pozitivita 2 zo 4 kritérií) bolo v našom vybranom súbore 58 pacientov s diagnostikovaným MS (tabuľka 2, graf 2) a u 37 pacientov sa pri hodnotení EKG záznamu našiel aj predĺžený QT interval (obrázok 1, tabuľka 3). Pri kombinovanej liečbe (-pentixoly + apíny) bol počet pacientov s predĺženým QT intervalom vyšší o 66 %, ako to bolo v skupine pacientov užívajúcich monokomponentné liečivá. Predĺženie QT intervalu bolo pozorované len u pacientov, ktorým bol diagnostiko-

vaný MS (n = 58). V kontrolnej skupine, pozostávajúcej z pacientov s diagnostikovaným MS bez diagnostikovanej schizofrénie (n = 58), sa vyskytli dysrytmie v dôsledku predĺženia QT intervalu len u 3 pacientov, avšak u jedného pacienta bol implantovaný kardiostimulátor.

Záver – problémy klinickej praxe

Z doterajšej liečby schizofrénie vieme, že nežiaduce účinky antipsychotík sú spojené so vznikom rozvoja hypertenzie, dyslipidémie, obezity a cukrovky 2. typu, či už vo väčšej, alebo v menšej miere. Vznik komplexu týchto život ohrozujúcich poškodení organizmu, označovaného ako metabolický syndróm, syndróm X alebo smrtiace kvarteto, je už v niekoľkoročných štúdiách do značnej miere prisudzovaný vplyvu antipsychotík na kardiovaskulárny systém. V klinickej praxi sa však na tento fakt zabúda a v terapii schizofrénie často dochádza k polyfarmácii z dôvodu nekontrolovaného predpisovania liekov – antipsychotík, sedatív, antihypertenzív, hypolipidémik či antidiabetík. V psychiatrickej ambulancii sa častokrát začína s terapiou antipsychotikami bez sledovania nárastu hmotnosti či bez kontroly krvných markerov, v internistickej ambulancii sa síce venuje pozornosť terapii DM typu 2, hypertenzie a aterosklerózy, avšak neuvažuje sa o vzniku týchto komplikácií ako následku užívania antipsychotík. A v dôsledku komplikovanej liečby je pacientovi v lekární expedované obrovské množstvo liekov, častokrát bez dostatočného dispenzačného minima, keďže sa výskytu nežiaducich účinkov antipsychotík na kardiovaskulárny systém nevenuje dostatočná pozornosť. Redukcia komplikácií farmakoterapie si vyžaduje ešte nespočetné množstvo podrobnejších experimentálnych štúdií a nenahraditeľnú spoluprácu lekárov, farmakológov, farmaceutov a v neposlednom rade aj pacientov.

Literatúra

- Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatry Disease Treatment*. 2015 Oct; 1(11): 2493–503.
- Tomasetti C, et al. Treating the Synapse in Major Psychiatric Disorders: The Role of Postsynaptic Density Network in Dopamine-Glutamate Interplay and Psychopharmacologic Drugs Molecular Actions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Jan; 18(1): E135.

- Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*. 2005 Jun; 10: 40–68.
- Stone JM, et al. Review Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia – a synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology*. 2007 Jun; 21(4): 440–452.
- Zhang YX, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research*. 2006 Jan; 81(2–3): 291–300.
- John JP. Frontotemporal dysfunction in schizophrenia: A selective review. *Indian Journal of Psychiatry*. 2009 Jul–Sep; 51(3):180–190.
- Hennekens CH, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal*. 2005 Dec; 150(6): 1115–1121.
- Ucok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*. 2008 Feb; 7(1): 58–62.
- Meincke U, Hoff P. Kardiale Komplikationen bei Patienten mit Schizophrenen Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2007; 75(3): 133–139.
- Carlsson M, Carlsson A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophrenia Bulletin*. 1990; 16(3): 425–432.
- Ohlsen R. Schizophrenia: A major risk factor for cardiovascular disease. *British Journal of Cardiac Nursing*. 2011 May; 6(5): 1–5.
- Švestka J. Antipsychotika a QT interval. *Psychiatrie pro praxi*. 2001; 3: 125–127.
- Owen MJ, et al. Dysbindin-1 and Schizophrenia: from genetics to neuropathology. *The Journal of Clinical Investigation*. May 2004; 113(9): 1255–1257.
- Rangrez AY, et al. Dysbindin is a potent inducer of RhoA-SRF-mediated cardiomyocyte hypertrophy. *The Journal Cell Biology*. 2013 Nov; 203(4): 643–656.
- Smith M. The Therapeutic Potential of D-amino Acid Oxidase (DAAO). *The Open Medicinal Chemistry Journal*. 2010 May; 4: 3–9.
- Loscher W. Cardiovascular effects of GABA, GABA-aminotransferase inhibitors and valproic acid following systematic administration in rats, cats and dogs: pharmacological approach to localize the site of action. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. 1982; 257(1): 32–58.
- Harrison PJ, Law AJ. Neuregulin-1 and schizophrenia: genetics, gene expression and neurobiology. *Biological psychiatry*. 2006; 60(2): 132–140. Epub 2006; 25.
- Bersell K, Shima A. Neuregulin-1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury. *Cell*. 2009; 138(2): 257–270.
- Wei N, Wats SW. 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: Focus on the serotonin transporter (SERT). *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2006; 33(7): 575–583.
- Scigliano G, Rouchetti G. Antipsychotic-Induced Metabolic and Cardiovascular Side Effects in Schizophrenia: A novel Mechanistic Hypothesis. *CNS Drugs*. 2013; 27(4): 249–257.
- Isomaa B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 683–689.

Článok je prevzatý z:
Prakt. lekárn., 2017; 7(3): 106–109

Mgr. Slavomila Hričáková

Univerzita Komenského v Bratislave,
Farmaceutická fakulta, Katedra
farmakológie a toxikológie
Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava
onderisinov2@uniba.sk

